TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PREEKLAMPSİ TANILI VE SAĞLIKLI GEBELERİN LİPOCALİN-2(NGAL) DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. FIRDAUS MAMLEEVA

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ
2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PREEKLAMPSİ TANILI VE SAĞLIKLI GEBELERİN LİPOCALİN-2(NGAL) DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. FIRDAUS MAMLEEVA

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AYDIN ÇORAKÇI

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KÜ GOKAEK-2023/06.02 NUMARALI ARAŞTIRMA PROJESİ

KOCAELİ
2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER iii
TEŞEKKÜR v
KISALTMALAR DİZİNİ vii
TABLOLAR DİZİNİ ix
GRAFİKLER DİZİNİ x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Gebeliğin Hipertansif Hastalıklarının Tanımı ve Sınıflandırılması 4
2.1.1. Gestasyonel Hipertansiyon 4
2.1.2. Kronik Hipertansiyon 5
2.1.3. Preeklampsi, Eklampsi ve HELLP Sendromu 6
2.1.4. Süperempoze Preeklampsi 7
2.2. Preeklampsi Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri 8
2.3. Patofizyoloji 10
2.3.1. Anormal Plasentasyon ve Spiral Arterlerin Transformasyonundaki Defektler 13
2.3.2. Defektif Plasental Perfüzyon 14
2.3.3. Desidual Vaskulopatik Değişiklikler 15
2.3.4. Hipoksi ve Trofoblast İnvazyonu 16
2.3.5. Oksidatif Stres 16
2.3.6. Heme Oksijenaz 17
2.3.7. Anjiyojenik Faktörlerde Dengesizlik 17
2.3.8. İmmünolojik Faktörler 19
2.3.9. İnflamatuar Sitokinler ve Bağışıklık Hücresi Değişiklikleri 19
2.3.10. Renin-Anjiyotensin Sistemi 20
2.3.11. Sempatik Sinir Sistemi 21
2.3.12. Genetik Faktörler 21
2.4. Preeklampsinin Klinik Prezentasyonu 22
2.4.1. Kardiyovasküler Bulgular 24
2.4.2. Oligüri 25
2.4.3. Pulmoner Ödem 25
2.4.4. Renal Bulgular 26

2.4.5. Hepatik Bulgular 29
2.4.6. Hematolojik Değişiklikler 29
2.4.7. Nörolojik Bulgular 31
2.5. Preeklampsi Maruziyetinin Fetal, Neonatal, Çocukluk ve Erişkin Döneme Etkileri 33
2.6. Maternal Komplikasyonlar 38
2.7 Preeklampsi Taraması 39
2.8. Lipocalin-2 (NGAL) 41
2.9. Preeklampsi Önlenmesi 43
2.10. Preeklampsi Tedavisi ve Yönetimi 44
2.10.1. Şiddetli Özellik Göstermeyen Preeklampsi 45
2.10.2. Şiddetli Özellik Gösteren Preeklampsi 46
2.10.3. Nöbet Profilaksisi 47
2.10.4 Akut Hipertansiyonun Tedavisi 49
3. GEREÇ VE YÖNTEM 51
4. BULGULAR 54
5. TARTIŞMA 65
6. SONUÇ 72
7. ÖZET 74
8. ABSTRACT 76
9. EKLER 77
10. KAYNAKÇA 82

TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı anneme ithaf ediyorum…

Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ailesiyle geçirdiğim beş yıl, hayatımın en özel ve öğretici dönemlerinden biriydi. Bu süre boyunca mesleki donanımımın yanı sıra karşılıklı destek, empati ve dayanışmanın ne kadar önemli olduğunu yakından hissettim. Zor zamanlarımızda birbirimize verdiğimiz moral, yoğun nöbet gecelerinde ekipçe dimdik ayakta kalmamız ve hastalarımızla yaşadığımız anlamlı anlar, içimde hem meslek hem insan olarak büyümemi sağladı.

Bu anlamlı yolculukta bana her daim yol gösteren ve destek olan tüm hocalarıma içten teşekkür ederim. Tez çalışmam sırasında danışman hocam Prof. Dr. Aydın Çorakçı'nın özgürlük tanıyan yaklaşımı ve ilham verici rehberliği, kendi potansiyelimi keşfetmeme vesile oldu. Onun sabrı ve vizyonu, çalışmamı beklediğimden de iyi şekilde tamamlamamı sağladı. Kendisine en içten teşekkür ediyorum.

Prof. Dr. Emek Doğer, mesleki vizyonumun şekillenmesine sabrı ve zarif yol göstericiliğiyle eşsiz bir katkı yaptı; bana yolumu aydınlatan, örnek aldığım ender insanlardan biri oldu.

Doç. Dr. Şener Gezer ise titizliği ve tecrübesiyle, özellikle jinekoloji ve onkoloji alanlarındaki bilgisini bana cömertçe aktararak, mesleki ufkumu genişletti.

Doç. Dr. Özge Senem Yücel Çiçek'in bilgiye ve bilime verdiği değer, akademik yaklaşımı ve yüksek motivasyonu yoluma ışık tuttu. Kendisine hem akademik hem insani anlamda örnek olduğu için teşekkür ediyorum.

Öğr. Üyesi Dr. Yasemin Doğan'ın çalışkanlığı ve hayata pozitif yaklaşımı, zor anlarda bana güç kaynağı oldu. Onun azmi, kişisel gelişimimde büyük rol oynadı.

Öğr. Üyesi Dr. Hayal Uzelli Şimşek ise her zaman yanında hissettiğim samimiyetiyle ve desteğiyle bana unutulmaz bir güven sundu.

Tezimin hazırlık aşamasında tanışma fırsatı bulduğum ve her adımda desteğini esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Hale Maral Kır'a; Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Aslıhan Akpınar'a ve istatistik konusundaki engin bilgisi ve rehberliğiyle her zaman bana yol gösteren Prof. Dr. Canan Baydemir'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tezime maddi destek sağlayan Üniversitemiz Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine de teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanma sürecinde desteğini bir an olsun esirgemeyen, her zaman yanımda olan, birlikte güldüğüm ve en zor anlarda dertleşebildiğim değerli arkadaşım Semanur Karataş'a en içten teşekkürlerimi sunuyorum, seninle bir ömür boyu birlikte çalışmaktan büyük bir gurur ve

mutluluk duyarım. Beş yıl boyunca omuz omuza çalıştığımız Mustafa Anıl Turhan ve Didem Batman'a da dostlukları ve katkıları için minnettarım. Sizinle tanıştığım ve aynı yolda yürüdüğüm için çok mutluyum; meslek hayatınızda büyük başarılara imza atacağınızdan hiç şüphem yok.

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum hekim arkadaşlarıma ve her koşulda özveriyle emek veren tüm hemşirelerimize, sekreterlerimize, güvenlik görevlilerimize ve destek personelimize gönülden teşekkür ediyorum. Onların samimi katkısı, dayanışması ve büyük gayreti olmasaydı bu yolculuk çok daha zor olurdu. Hep birlikte bir ekip olmanın değerini her an hissettirdikleri için minnettarım.

Ve bana her zaman moral kaynağı olan, bana güç veren, iyi ve kötü günümde hep yanımda olan aileme ve sabırla beni eve bekleyen kedilerim, Simon ve kızlarına, Hepinize en içten teşekkürlerimi sunarım.

Firdaus Mamleeva.

KISALTMALAR DİZİNİ

ABY	:	Akut böbrek yetmezliği
ACOG	:	Ameerikan Obstetrik ve Jinekologlar Koleji
ALT	:	Alanin aminotransferaz
ARDS	:	Akut Respiratuar Distres Sendromu
AST	:	Aspartat aminotransferaz
BPD	:	Bronkopulmoner displazi
CPD	:	Sefalopelvik uyumsuzluk
DIC	:	Dissemine İntravasküler Koagülopati
EB PE	:	Erken başlangıçlı preeklampsi
FGR	:	Fetal büyüme kısıtlaması (Fetal Growth Restriction)
GB PE	:	Geç başlangıçlı preeklampsi
HELLP	:	Hemolysis (hemoliz), Elevated Liver enzymes (yüksek karaciğer enzimleri) ve Low Platelets (düşük trombosit sayısı)
ISSHP	:	Gebelikte Hipertansiyon Çalışması Uluslararası Derneği
IVF	:	İn Vitro Fertilizasyon
IVH	:	İntrakranial kanama
LDH	:	Laktat Dehidrogenaz
NEC	:	Nekrotizan enterokolit
NGAL	:	Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (Lipocalin-2)
PDA	:	Patent Duktus Arteriozus
PE	:	Preeklampsi
PLGF	:	Plasental büyüme faktörü
PLT	:	Platelet
PRES	:	Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome
RDS	:	Respiratuar distres sendromu
ROP	:	Prematüre retinopatisi
RR	:	Risk ratio- Relatif risk
sFlt-1	:	Çözünebilir fms-benzeri tirozin kinaz-1
sFlt-1/PlGF	:	sFlt-1/PlGF oranı
SLE	:	Sistemik Lupus Eritematozus
sEng	:	Soluble endoglin
VEGF	:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VKİ : Vücut kitle indeksi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Gebelikte Kronik Hipertansiyonun Maternal ve Fetal/Yenidoğan Riskleri. 6
Tablo 2. Preeklampsi Risk Faktörleri. 10
Tablo 3. Preeklampsi Tanı Kriterleri (ACOG). 23
Tablo 4. Preeklampsiye Bağlı Gelişebilecek Kısa Ve Uzun Vadeli Perinatal Ve Neonatal Komplikasyonlar. 36
Tablo 5. Serum ve Üriner Lipocalin-2 Değerlerinin Klinik Kullanımı. 42
Tablo 6. Ekspektan Yönetim İçin Kontrendike Olan Durumlar. 47
Tablo 7. Hipertansiyon İçin İlk Basamak Ajanlar..... 49
Tablo 8. Gebelikte Şiddetli Hipertansiyon Yönetimi. 50
Tablo 9. Geç ve erken başlangıçlı preeklampsi ile kontrol grubunun demografik verileri. 54
Tablo 10. Obstetrik ve Yenidoğan Verilerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması. 55
Tablo 11. Erken ve Geç Başlangıçlı Preeklampsi Olgularında Obstetrik Komplikasyonların Karşılaştırılması. 56
Tablo 12. Gruplar Arasında Olumsuz Obstetrik Öykülerin Karşılaştırılması. 57
Tablo 13. Gruplar Arasında Özgeçmişe Ait Sistemik Hastalıkların Karşılaştırılması..... 58
Tablo 14. Doğum Yöntemleri ve Sezaryen Endikasyonlarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması. 59
Tablo 15. Yatış Günleri ve Postpartum Yatış Sürelerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması. 60
Tablo 16. Postpartum Komplikasyonlar Nedeniyle Uzamış Yatışların Gruplara Göre Dağılımı..... 61
Tablo 17. Yenidoğanların YBÜ'ye Yatış Oranı ve Kalış Sürelerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması. 62
Tablo 18. Uriner Lipocalin-2 ve 24 Saatlik Proteinüri Düzeylerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması. 63
Tablo 19. Kreatinin, Üre ve Ürik Asit Serum Düzeylerinin Preeklampsi Grupları ve Kontrol Grubu Arasında Karşılaştırılması..... 63
Tablo 20. Üriner Lipocalin-2, Proteinüri ve Kreatinin Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi. 64

GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1. Preeklampsinin Patogenezinin Şeması. 12
Şekil 2. Spiral Arterlerin Fizyolojik Dönüşümündeki Yetersizlik ve Preeklampsi Gelişimi. 14
Şekil 3. Desidüal Vaskülopati. 15
Şekil 4. Anjiyojenik Dengesizlik. 18
Şekil 5. Glomerüler Endotelyozis. 27
Şekil 6. Preeklampside Renal Bulguların Gelişim Süreci. 28
Sekil 7. PRES MR Görüntüsü. 33
Şekil 8. DMAH Tedavisi Uygulanan Ve Uygulanmayan Gruplarda Gebelik Süresince Sflt-1/PLGF Oranlarının Karşılaştırılması. 37
Şekil 9. DMAH Tedavisi Uygulanan Ve Kontrol Grubundaki Hastalarda Gebelik Haftasına Göre PLGF Düzeyleri. 38
Şekil 10. Sflt-1/Plgf Oranı. 40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra gelişen, maternal ve fetal morbidite ile mortaliteyi ciddi şekilde etkileyen önemli bir komplikasyondur[1]. Dünya genelinde her yıl tüm gebeliklerin %2–8'inde preeklampsi ve %1,4'ünde eklampsi görülmekte olup, bu durum 50.000'den fazla anne ve 500.000'den fazla fetüsün ölümüne yol açmaktadır[2] [3]. Preeklampsi tanısı için proteinüri gerekli değildir.

Preeklampsi; gebeliğin 20. haftasından sonra yeni gelişen hipertansiyonun, proteinüri ve/veya akut böbrek yetmezliği (ABY), karaciğer disfonksiyonu, nörolojik semptomlar, hemoliz, trombositopeni gibi maternal end-organ disfonksiyonu bulgularıyla birlikte seyretmesiyle karakterizedir[4,5]. Ayrıca preeklampsi, fetal büyüme kısıtlılığı (FGR), intrauterin fetal ölüm, preterm doğum ve oligohidramnios gibi obstetrik komplikasyonlarla da ilişkilidir. Kronik hipertansiyon üzerine 20. haftadan sonra yeni proteinüri eklenmesi süperempoze preeklampsi, kronik proteinüri üzerine hipertansiyon gelişmesi ise preeklampsi olarak değerlendirilir[4] .

Preeklampsi nadiren doğum sırasında veya postpartum erken dönemde ortaya çıkabilir[3]. Preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon ve kronik hipertansiyon gibi hipertansif bozukluklarla birlikte tüm gebeliklerin %10'una kadarını etkileyebilir. Bu bozukluklar, kanama ve enfeksiyonla birlikte, anne ölümlerinin başlıca üç nedeninden birini oluşturmakta ve maternal hastalık yüküne önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır.

Preeklampsi, ortaya çıktığı gebelik haftasına göre sınıflandırılır: 34. gebelik haftasından önce gelişen preeklampsi "erken başlangıçlı preeklampsi", 34. haftadan sonra gelişen preeklampsi ise "geç başlangıçlı preeklampsi" olarak adlandırılır.

Preeklampsinin patogenezi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, çoğu araştırmacı bu komplikasyonun çok faktörlü olduğunu ve plasentanın temel rol oynadığını kabul etmektedir. Ana hipotez, gebeliğin ilk haftalarında anne ve fetus arasında bir immün uyumsuzluğun ortaya çıktığını ve bu durumun iki aşamalı bir süreci tetiklediğini öne sürmektedir. İlk aşamada, anormal plasentasyon ve spiral arterlerin yetersiz invazyonu, plasental perfüzyon bozukluğuna ve oksidan strese yol açar [5,6]. İkinci aşamada, endotel disfonksiyonu gelişir ve anjiyojenik ile anti-anjiyojenik faktörler arasındaki denge bozulur; bu da sistemik endotel hasarına neden olur [5,7–10].

Erken başlangıçlı preeklampsi, en ağır belirtilerle karakterize olup vakaların %5–20'sini oluşturur. Bu durum, fetal büyüme kısıtlılığı (FGR), fetal-maternal kan akışında bozulma, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde yetersiz plasenta büyüklüğü, indüklenmiş doğum ve artmış

perinatal komplikasyon olasılığı ile birlikte görülmektedir[4] . Erken preeklampsinin ortaya çıkışı; spiral arter invazyonundaki bozulma, immün süreçlerdeki dengesizlik, endotel hasarını yansıtan Fms-benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1), plasenta büyüme faktörü (PIGF) gibi belirteçlerdeki değişiklikler ve oksidan süreçlerin aktivasyonu ile ilişkilidir [4,5,11].

Geç başlangıçlı preeklampsi, preeklampsi vakalarının %70–80'inde gözlemlenmekte olup, genellikle annenin eşlik eden hastalıkları (obezite, metabolik sendrom, kronik arteriyel hipertansiyon, hiperglisemi, dislipidemi) ile ilişkilidir. Bu olgularda Doppler ultrasonografi ile uterin arterlerde yeterli kan akışı, yenidoğanda normal doğum ağırlığı ve yeterli plasenta hacmi gözlemlenmektedir [4].

Şiddetli preeklampsi ve eklampsi geliştiğinde, beyin kanaması ve ödemi, plasenta dekolmanı, Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC), Hemoliz-yüksek karaciğer enzimleri-düşük trombosit sayısı (HELLP) sendromu, karaciğer kapsülünün kanaması ve yırtılması, pulmoner ödem, Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), Akut böbrek yetmezliği (ABY) ve maternal ölüm gibi komplikasyonların görülme riski 3 ila 25 kat artmaktadır[12]. Bu durumu atlatan kadınlarda, ileriki yaşamlarında kronik arteriyel hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, kardiyomiyopati, nörolojik hastalıklar ve venöz tromboembolizm gelişme riski artmaktadır. Preeklampsi, %20 oranında erken doğumla sonuçlanmakta ve gebelik sırasında fetal büyüme kısıtlılığı (FGR) vakaların %12'sinde tespit edilebilmektedir. Prematüre bebeklerde intraventriküler kanama (IVH), respiratuar distres sendromu (RDS), nekrotizan enterokolit (NEC) ve prematüre retinopatisi (ROP) gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Ayrıca, yapılan çalışmalar preeklamptik annelerden doğan bebeklerde çocukluk çağında yüksek vücut kitle indeksi ve yüksek kan basıncı riskinin arttığını; erişkinlik döneminde ise inme insidansında yaklaşık iki kat artış olduğunu göstermektedir[13]. Bu sendrom, kardiyovasküler, sinir sistemi ve böbrek hastalıklarının gelişimine neden olabilen, hayatı tehdit eden bir durumdur.

Preeklampsi, obstetrik alanda uzun yıllardır en önemli konulardan biri olmaya devam etmektedir. Preeklampsinin gelişimini önlemek, öngörmek ve fetal durum ile maternal komplikasyonları izleyerek zamanında müdahale etmek güncel çalışmaların temel hedefleri arasındadır.

Dünya genelinde bugüne kadar preeklampsiyi öngörmeye yönelik çok sayıda biyobelirteç araştırılmıştır. Anjiyojenik ve anti-anjiyojenik faktörler ile oksidatif stres belirteçleri bu amaçla kullanılmaktadır. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL veya Lipokalin-

2), lipokalin ailesine ait 25 kDa'lık bir akut faz proteinidir. Epitel hasarında, inflamasyonda, neoplastik oluşumlarda, kardiyovasküler hastalıklarda, enfeksiyonda ve böbrek hastalıklarında Lipocalin-2 salınımının arttığı bilinmektedir. Akut böbrek yetmezliğinde ilk olarak bu belirteç kullanılmaya başlanmış ve hasarın en erken göstergesi olarak kabul edilmiştir[14] . Preeklampsi, endotel disfonksiyonu, sistemik inflamasyon ve böbrek hasarı ile ilişkilendirildiğinde, Lipocalin-2 düzeylerindeki artışın preeklampsi ile ilişkili olduğu bulunmuştur[15].

Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda serum Lipocalin-2–preeklampsi ilişkisi araştırılmıştır; ancak üriner Lipocalin-2–preeklampsi ilişkisinin incelendiği çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışmada, preeklampsi tanısında üriner Lipocalin-2 düzeylerinin sağlıklı gebelere kıyasla farklılık gösterip göstermediğini, erken ve geç başlangıçlı preeklampsi tanısında üriner Lipocalin-2 düzeyleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığını araştırmayı ve preeklampsi tanısı için üriner Lipocalin-2 düzeyine uygun bir eşik değer (cut-off) belirlemeyi amaçladık.

Mayıs 2023 – Haziran 2024 tarihleri arasında hastanemizde doğumu gerçekleşen ve antepartum, intrapartum veya postpartum dönemde preeklampsi tanısı almış hastaların verilerine hastane bilgi sisteminden ulaşılmıştır. Bu çalışmada preeklampsi tanısıyla takip edilen hastaları tanı zamanına göre gruplandırarak maternal ve fetal sonuçlarını karşılaştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gebeliğin Hipertansif Hastalıklarının Tanımı ve Sınıflandırılması

Gebeliğe bağlı hipertansif bozukluklar, dünya genelinde tüm gebeliklerin yaklaşık %5–10'unu etkilemekte olup, anne ve yenidoğan morbiditesi ile mortalitesinin önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır[12,16]. Maternal komplikasyonlar arasında plasenta dekolmanı, serebrovasküler olaylar, çoklu organ yetmezliği ve yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) bulunmaktadır. Preeklampsi, fetüste fetal büyüme kısıtlılığı (FGR) (%25), erken doğum (%27) ve intrauterin ölüm (%4) riskini artırmaktadır. Obezite ve diyabet gibi risk faktörlerinin artmasıyla birlikte bu bozuklukların üreme çağındaki kadınlar arasında daha sık görülebileceği ve bazı olguların tanı konmadan atlandığı düşünülmektedir[12]. Hipertansiyon tanısı, dört saat arayla yapılan en az iki ölçümde sistolik kan basıncının ≥140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının ≥90 mmHg olmasıyla konulur. Gebelikle ilişkili hipertansif bozuklukların sınıflandırılmasında Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji (ACOG) tarafından yayımlanan 2013 ve 2020 kılavuzları temel alınır. Bu kılavuzlara göre gebeliğin hipertansif hastalıkları dört ana başlıkta sınıflandırılmaktadır:

(1) Preeklampsi ve eklampsi sendromu,

(2) Kronik hipertansiyon (etiyolojisi ne olursa olsun),

(3) Kronik hipertansiyon üzerine gelişen preeklampsi (süperempoze preeklampsi),

(4) Gestasyonel hipertansiyon (doğumdan sonraki 12 hafta içinde gerileyen ve preeklampsi kriterlerini karşılamayan hipertansiyon).

Bu sınıflandırma, preeklampsiyi diğer gebelik kaynaklı hipertansif bozukluklardan ayırmayı ve bu durumlarla ilişkili klinik risklerin etkin şekilde yönetilmesini sağlamaktadır.

2.1.1. Gestasyonel Hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon, gebeliğin 20. haftasından sonra ilk kez saptanan, proteinüri ve uç organ disfonksiyonu olmaksızın gelişen sistolik kan basıncının ≥140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının ≥90 mmHg olmasıyla tanımlanan bir durumdur[17]. Tüm gebeliklerin yaklaşık %5–10'unda görülen gestasyonel hipertansiyon, sağlıklı nullipar kadınların %6–17'sinde, multiparların ise %2–4'ünde teşhis edilmektedir[18,19]. Bu insidans; daha önceki gebeliği preeklampsi ile komplike olan kadınlarda, çoğul gebeliklerde ve obez bireylerde belirgin şekilde artış göstermektedir[20] . Kan basıncı ölçümleri, dinlenmiş pozisyonda ve en az 4 saat arayla yapılmalıdır; ancak sistolik basıncın ≥160 mmHg ve/veya diastolik basıncın ≥110 mmHg gibi ciddi seviyelere ulaştığı durumlarda tedaviye başlamak için bu sürenin beklenmesine gerek yoktur[21]. Gestasyonel hipertansiyon postpartum 12. haftadan önce

gerilerse bu tanı kesinleşir; dolayısıyla tanının doğrulanması ancak postpartum dönemde mümkün olmaktadır[17]. Bu olgularda preeklampsi gelişme riski, tanının konduğu gebelik haftasına bağlı olarak değişmektedir. Özellikle 30. gebelik haftasından önce tanı konanlarda bu risk %50'ye kadar çıkabilmektedir [20]. Ayrıca, gestasyonel hipertansiyon tanısı almış bazı kadınlarda daha önce fark edilmemiş kronik hipertansiyonun mevcut olabileceği unutulmamalıdır. Bununla birlikte, gestasyonel hipertansiyon bazen preeklampsi kriterlerini karşılamayan geçici hipertansif bir durum olarak ortaya çıkmakta; klinik izlem sırasında proteinürinin eklenmesiyle tanı preeklampsiye dönüşebilmektedir.

2.1.2. Kronik Hipertansiyon

Kronik hipertansiyon, gebelikten önce mevcut olan ya da gebeliğin 20. haftasından önce saptanan sistolik kan basıncının ≥140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının ≥90 mmHg olması durumudur. 2021 yılı verilerine göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde gebeler arasında kronik hipertansiyon prevalansı %3,7 olarak bildirilmiştir[22]. Bu tanıyı koymadan önce, özellikle genç yaşta başlayan hipertansiyon olgularında sekonder hipertansiyon nedenlerinin dışlanması önemlidir. Ayrıca daha önce gestasyonel hipertansiyon tanısı alan ve doğumdan sonra 12 haftayı aşan sürede hipertansiyonu devam eden hastalarda da bu tablo kronik hipertansiyon olarak sınıflandırılır. Gebelikte tanısı konan ve doğum sonrası 12 haftadan uzun süren hipertansiyonun da kronik hipertansiyon kapsamında değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Kronik hipertansiyonu olan gebeler; preeklampsi, plasenta dekolmanı, fetal büyüme kısıtlılığı (FGR), erken doğum ve neonatal morbidite gibi ciddi maternal ve perinatal komplikasyonlar açısından artmış risk altındadır[23] . Bu nedenle, gebelikte kronik hipertansiyonun uygun şekilde tedavi edilmesinin olumsuz perinatal sonuçları azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hasta grubunun yaklaşık %13–40'ında, kronik hipertansiyon üzerine süperempoze preeklampsi gelişebilmektedir [1]. Tablo 1'de kronik hipertansiyonun gebelikte yol açabileceği başlıca maternal ve fetal/yenidoğan komplikasyonlar yer almaktadır. Bu komplikasyonlar hem gebelik takibinde risk öngörüsü hem de uygun yönetim stratejilerinin belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Tablo 1. Gebelikte Kronik Hipertansiyonun Maternal ve Fetal/Yenidoğan Riskleri.

Maternal	Fetüs/Yenidoğan
Şiddetli hipertansiyon	Fetal büyüme kısıtlılığı / Gestasyonel yaşına göre küçük bebek
Preeklampsi gelişimi	Preterm doğum
Plasenta dekolmanı	Konjenital anomaliler
Sezaryen doğum	Ölü doğum
Doğum sonrası kanama	Yenidoğan ölümü
Böbrek yetmezliği	
İnme	
Miyokard enfarktüsü	
Akciğer ödemi	
Anne ölümü	

2.1.3. Preeklampsi, Eklampsi ve HELLP Sendromu

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan arteriyel hipertansiyon ile birlikte görülen ve proteinüriye eşlik edebilen ya da etmeyen hedef organ disfonksiyonu ile karakterize, gebeliğin en ciddi ve ilerleyici komplikasyonlarından biridir. Proteinüri; 24 saatlik idrarda ≥300 mg protein, spot idrarda protein/kreatinin oranının ≥0.3 mg/dL olması ya da idrar çubuğu testinde ≥1+ protein saptanması şeklinde tanımlanır. Preeklampsi nadiren doğum sonrası dönemde de gelişebilir ve gebeliklerin yaklaşık %2–8'inde görülerek maternal ve perinatal morbidite ile mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olmaktadır[1–3].

Preeklampsi, başlangıç zamanına göre erken ve geç olmak üzere ikiye ayrılır. Erken başlangıçlı preeklampsi, 34. gebelik haftasından önce gelişir ve tüm preeklampsi vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturur. Geç başlangıçlı preeklampsi ise 34. haftadan sonra ortaya çıkar ve %90 gibi büyük bir çoğunluğu temsil eder[24]. Erken başlangıçlı form, daha ağır bir klinik seyir izler ve maternal ile perinatal morbidite ve mortalite riskini artırır. Bu olgularda uteroplasental yetmezlik genellikle hipertansiyon gelişmeden önce başlar ve ilk bulgu olarak sıklıkla FGR izlenir. Erken FGR (≤32. gebelik haftası), çoğunlukla preeklampsi, anormal umbilikal arter Doppler bulguları ve olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkilidir. Buna karşın geç FGR (>32. hafta), daha hafif derecede plasental disfonksiyonla seyreder ve preeklampsi veya Doppler değişiklikleri ile ilişkilenme olasılığı daha düşüktür[25,26]. Başlangıç zamanına göre yapılan bu ayrımın, farklı patofizyolojik süreçleri yansıtmasının yanı sıra, maternal ve fetal

sonuçlar açısından önceden öngörü sağlayabileceği düşünülmektedir. Her iki alt tipin de farklı risk faktörleri ve klinik sonuçları bulunur. Geç başlangıçlı preeklampsi, tüm vakaların %70–80'inde görülmekte olup sıklıkla obezite, metabolik sendrom, kronik hipertansiyon, hiperglisemi ve dislipidemi gibi annenin eşlik eden hastalıkları ile ilişkilidir[27]. Bu durumda uterin arter Doppler incelemeleri genellikle normaldir ve yenidoğanın doğum ağırlığı ile plasenta hacmi yeterlidir.

Eklampsi, preeklampsi veya gebelik hipertansiyonu tanısı almış bir hastada ortaya çıkan, başka bir nörolojik neden ile açıklanamayan, yaygın tonik-klonik nöbetler veya koma durumudur. Yüksek gelirli ülkelerde eklampsi insidansı 10.000 doğumda 1,5–10 vaka arasında değişmekteyken; düşük ve orta gelirli ülkelerde bu oran çok daha yüksek seviyelere ulaşabilmektedir. Örneğin Zambiya'da 10.000 doğumda 19,6 vaka bildirilmişken, Sierra Leone'de bu sayı 142'ye kadar çıkabilmektedir[28].

HELLP sendromu (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count), şiddetli preeklampsi vakalarının yaklaşık %20'sinde görülen, yüksek morbidite riskine sahip bir klinik tablodur. Hemoliz, trombositopeni (trombosit sayısı <100.000 x10^9/L) ve karaciğer enzim düzeylerinde (ALT ve AST) normalin en az iki katına ulaşan artış, hepatoselüler hasarın biyokimyasal göstergeleri olarak kabul edilir [2930]. HELLP sendromunun etiyolojisinde kompleman sisteminin disregülasyonuna bağlı gelişen trombotik mikroanjiyopati (kompleman aracılı TMA) önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle bazı vakalarda, kompleman C5 inhibitörü olan eculizumab tedavisi ile olumlu klinik yanıtlar elde edilebilmiştir. Gebelik haftası küçük olan ve doğumu geciktirme amacıyla eculizumab tedavisi uygulanan erken evre HELLP sendromlu bir hastada, klinik ve laboratuvar bulgularında belirgin iyileşme sağlanmıştır. Tedavinin kesilmesinden yaklaşık iki hafta sonra HELLP bulguları yeniden ortaya çıkmış olsa da, kazanılan bu iki haftalık süre yenidoğanın prognozunu anlamlı düzeyde iyileştirmiştir[30].

2.1.4. Süperempoze Preeklampsi

Süperempoze preeklampsi, kronik hipertansiyonu bulunan bir gebede, 20. gebelik haftasından sonra tabloya yeni gelişen proteinüri veya uç organ hasarının eklenmesiyle tanımlanan klinik bir durumdur. Bu tabloyu kötüleşen kronik hipertansiyondan ayırt etmek çoğu zaman güçtür. Gebeliğin erken dönemlerinde proteinürisi bulunmayan kronik hipertansif hastalarda 20. haftadan sonra yeni gelişen proteinüri, süperempoze preeklampsi tanısını düşündürmelidir. Öte yandan, gebeliğin başından itibaren mevcut proteinürisi olan bir hastada proteinüri düzeyinin ani ve anlamlı şekilde artması da bu tanıyı destekleyen bir

bulgudur. Ayrıca daha önce kontrol altında olan hipertansiyonun aniden bozulmasıyla birlikte trombositopeni ve karaciğer enzimlerinde (AST veya ALT) yükselme gibi end-organ disfonksiyonu bulgularının gelişmesi de tanıyı güçlendirir [24]. Literatürde, süperempoze preeklampsinin hem izole kronik hipertansiyona hem de izole preeklampsiye kıyasla daha kötü seyirli maternal ve fetal sonuçlara yol açtığını ortaya koyan güçlü bilimsel kanıtlar mevcuttur.

2.2. Preeklampsi Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

Dünya genelinde tüm gebeliklerin %2–8'inde preeklampsi, %1,4'ünde ise eklampsi gelişmekte olup, bu durum her yıl 50.000'den fazla anne ve 500.000'den fazla fetüs kaybına neden olmaktadır[1,3,31–33]. Gebelikle ilişkili hipertansif bozukluklar tüm gebeliklerin yaklaşık %5–10'unu etkilemektedir. Preeklampsi insidansındaki farklılıklar; ülke, sosyoekonomik yapı, maternal yaş dağılımı ve nullipar gebelik oranları gibi birçok demografik faktöre bağlı olarak değişmektedir[32].

Geç başlangıçlı preeklampsi (≥34. gebelik haftası), erken başlangıçlı preeklampsi'ye (<34. hafta) göre daha sık görülmektedir. Nüfus temelli bir çalışmada bu oran sırasıyla %2,7 ve %0,3 olarak bildirilmiştir[32]. Klinik uygulama kılavuzlarına göre preeklampsi ile ilişkili yaklaşık 80 risk faktörü tanımlanmıştır ve bu faktörlerin göreceli risk (RR) düzeyleri ile kanıt kaliteleri değişkenlik göstermektedir[34]. Bu risk faktörlerinden daha yaygın olanları **Tablo 2**'de özetlenmiştir. Bu faktörler hem erken hem de geç başlangıçlı hastalıklar için geçerli olabilir.

Yüksek göreceli risk ile ilişkili başlıca faktörler arasında: önceki gebelikte preeklampsi öyküsü (RR: 7.19), kronik hipertansiyon (RR: 5.1), yardımcı üreme teknolojileriyle oluşan gebelikler —özellikle in vitro fertilizasyon (IVF) (RR: 6.2)—, pregestasyonel diyabet (RR: 3.56), çoğul gebelik (RR: 2.93), nulliparite (RR: 2.91), ailede preeklampsi öyküsü (RR: 2.90), antifosfolipid sendromu (RR: 2.8), sistemik lupus eritematozus (RR: 1.8), kronik böbrek hastalığı (RR: 1.8) ve ileri anne yaşı (>40 yıl) (RR: 1.96) yer almaktadır [2434–37]

Preeklampsinin şiddeti, sonraki gebeliklerde tekrar gelişme riskini belirlemede önemli bir faktördür. İkinci trimesterde şiddetli preeklampsi geçiren hastalar, sonraki gebeliklerinde en yüksek riske sahiptir. Hafif seyirli preeklampsi öyküsünde bu oran %5–7 arasında değişirken, normotansif bir ilk gebelik geçiren bireylerde risk %1'in altındadır[38].

Demografik özellikler (genç veya ileri anne yaşı), tıbbi öykü (obezite, kronik hipertansiyon, diyabet, anemi), obstetrik öykü (önceki preeklampsi, FGR, plasenta dekolmanı, intrauterin fetal ölüm), fetal faktörler (fetal trizomi 13), annenin kendisinin FGR öyküsü

olması ve erkek faktörü (yeni partner, kısa süreli sperm maruziyeti) gibi bağışıklıkla ilişkili unsurlar da preeklampsi riskini etkileyen önemli parametrelerdir[24,35].

Gebelikler arası sürenin uzaması da önemli bir risk faktörüdür. Özellikle 10 yıl veya daha uzun aralıklarla gerçekleşen doğumlarda preeklampsi riski, nulliparlardaki risk seviyelerine yaklaşmaktadır. Epidemiyolojik veriler, bağışıklık sisteminin babaya ait antijenlere maruziyet süresiyle duyarsızlaşmasının preeklampsi patogenezinde etkili olduğunu göstermektedir. Bu kapsamda, partner değişikliği, bariyer yöntemlerinin kullanımı ve kısa cinsel maruziyet süresi gibi faktörlerin preeklampsi riskini artırdığı, uzun süreli maruziyetin ise riski azalttığı bildirilmektedir. Ayrıca, gebelikler arası süredeki her bir yıllık artış, preeklampsi gelişme riskini %12 oranında artırmaktadır (RR: 1.12) [35].

Gebelikte sigara kullanımının birçok olumsuz etkisi bilinmekle birlikte, bazı çalışmalar sigaranın preeklampsi riskinde paradoksal bir azalma ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Yardımcı üreme teknolojileriyle oluşan gebeliklerde de hipertansif bozukluk riski artmakta olup, özellikle IVF ile oluşan gebeliklerde preeklampsi riski anlamlı olarak yüksektir (RR: 6.2)[24,37].

Tüm bu risk faktörlerinin dikkatle değerlendirilmesi, preeklampsi açısından yüksek risk taşıyan gebelerin erken dönemde tanımlanmasını ve bu hastalara yönelik izlem ile müdahale stratejilerinin zamanında uygulanmasını mümkün kılmaktadır.

Tablo 2. Preeklampsi Risk Faktörleri.

Nulliparite	RR 2.91
Preeklampsi öyküsü	RR 7.19
Yaş > 40 üstü ve < 18 nullipar **multipar**	RR 1.68 RR 1.96
Ailede preeklampsi öyküsü	RR 2.90
Kronik hipertansiyon	RR 5.1
Kronik böbrek hastalığı	RR 1.8
Otoimmun hastalığı (Antifosfolipid snd **SLE)**	RR 2.8 RR 1.8
Vaskulitler	
Diybetes mellitus (PreGDM)	RR 3.56
Çoğul gebelik	RR 2.93
Obezite	RR 2.47
Küçük ırk ve etnik gruplar (Hispanik olmayan beyaz kadınlara kıyasla Güney Asya kökenli kadınlarda ayarlanmış)	RR 1,3
Hidrops fetalis	
Kötü kontrollü hipotiroidi	
Hasta, gestasyonel yaşına göre küçük doğması	
Bir önceki gebelikte FGR, **plasenta dekolmanı , inuterin ex öyküsü**	RR 1.4 RR 2.4
Gebeliklerin arasında uzun aralık her yıl için veya bir önceki gebelik preeklampsi ile komplike ise gebelik arası kısa olması risk faktörüdür	RR 1.12
Erkek faktörü (yeni partner, kısa zaman sperm maruziyeti)	
İVF gebelik	RR 6.2

(RR: Relatif Risk)

***** Karşılaştırma grubu: Hispanik olmayan beyaz kadınlar

2.3. Patofizyoloji

Preeklampsi, ortaya çıktığı gebelik haftasına göre ikiye ayrılır: 34. gebelik haftasından önce gelişen erken başlangıçlı preeklampsi ve 34. haftadan sonra gelişen geç başlangıçlı preeklampsi. Her iki formun altında yatan mekanizmalar benzer temellere dayansa da, farklı patofizyolojik süreçlerle karakterizedir.

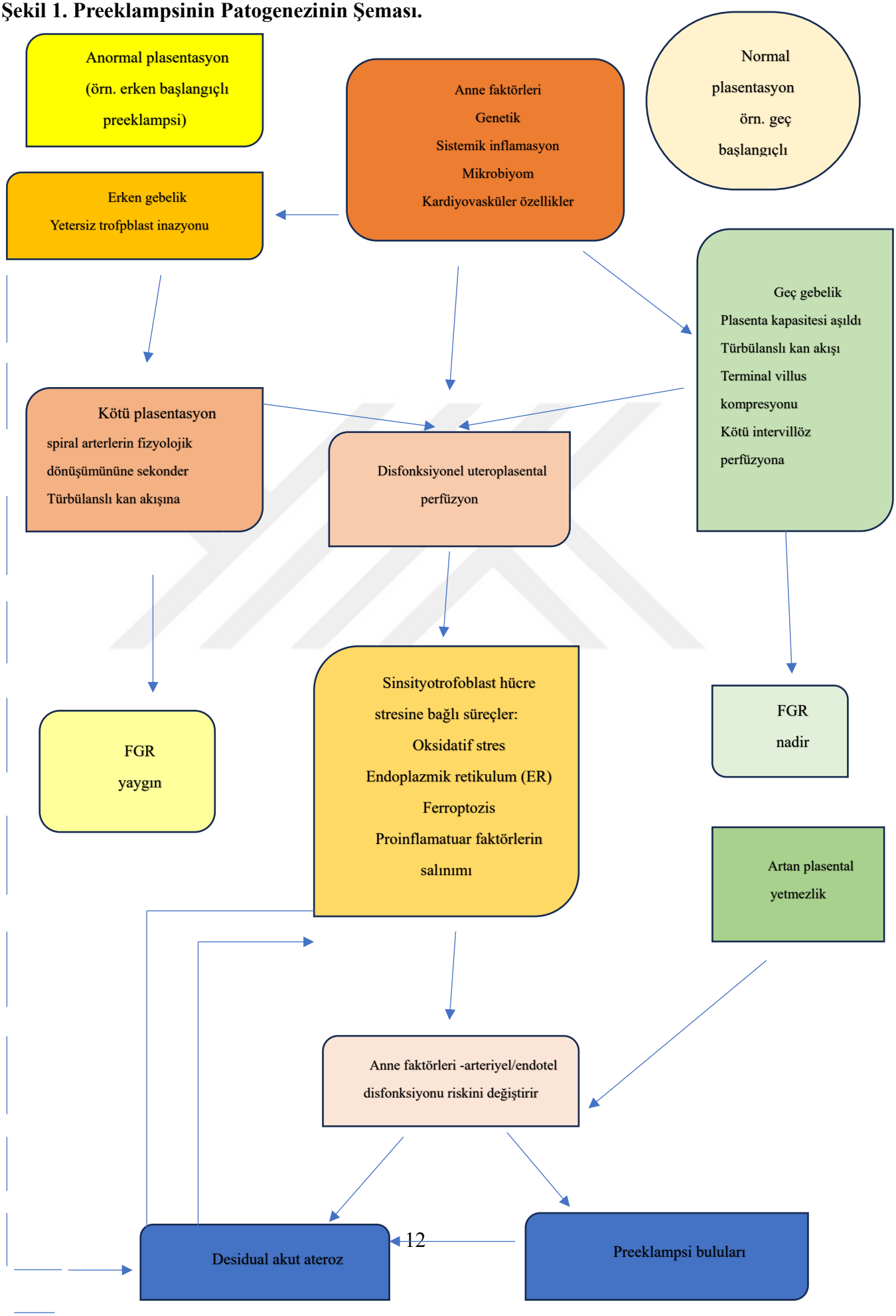
Preeklampsinin patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, bu sendromun multifaktöriyel bir yapıya sahip olduğu ve temel etkenin plasental disfonksiyon olduğu kabul edilmektedir. Yaygın görüşe göre, gebeliğin erken dönemlerinde anne ile fetüs arasında gelişen immünolojik uyumsuzluk iki aşamalı bir süreci tetikler. İlk aşamada, trofoblast invazyonunun yetersizliği ve spiral arterlerin fizyolojik dönüşümünün gerçekleşmemesi sonucu anormal plasentasyon gelişir. Spiral arterler dar, rezistan ve vazoreaktif yapıda kalır; bu durum uterin kan akımında azalma ve plasental hipoksi ile sonuçlanır. Böylece uteroplasental perfüzyon azalır, oksidatif stres artar ve plasental hasar başlar[5,39].

İkinci aşamada, plasentadan salınan anti-anjiyojenik faktörlerin maternal dolaşıma geçişiyle sistemik endotel disfonksiyonu ortaya çıkar. Anjiyojenik faktörler (örneğin PlGF) ile anti-anjiyojenik faktörler (örneğin sFlt-1) arasındaki dengenin bozulması, yaygın endotelyal hasara neden olur. Bu süreç **Şekil 1**'de özetlenmiştir[5,7–10] .

Erken başlangıçlı preeklampsi, dünya genelinde her yıl tüm gebeliklerin %2–8'inde preeklampsi ve %1,4'ünde eklampsi görülmekte olup, bu durum 50.000'den fazla anne ve 500.000'den fazla fetüsün ölümüne yol açmaktadır[2] [3]. Preeklampsi tanısı için proteinüri gerekli değildir.

Preeklampsi; gebeliğin 20. haftasından sonra yeni gelişen hipertansiyonun, proteinüri ve/veya akut böbrek yetmezliği (ABY), karaciğer disfonksiyonu, nörolojik semptomlar, hemoliz, troeç başlangıçlı preeklampsi ise daha sık görülmekte olup vakaların %70–80'ini oluşturmaktadır. Bu form genellikle maternal faktörlerle ilişkilidir; obezite, metabolik sendrom, kronik hipertansiyon, hiperglisemi ve dislipidemi başlıca eşlik eden durumlardır [4]. Bu hastalarda plasental gelişim büyük ölçüde korunmuştur; dolayısıyla uterin arter Doppler bulguları çoğunlukla normaldir ve fetüsler normal doğum ağırlığına sahiptir. Ancak maternal endotelyal yanıtın bozulması tabloya zemin hazırlar.

Şekil 1. Preeklampsinin Patogenezinin Şeması.



Preeklampsinin erken ve geç formlarının farklı başlama mekanizmaları olsa da, her iki durumda da ortak son yol, uteroplasental perfüzyon bozukluğu, plasental stres, anti-anjiyojenik dengenin bozulması ve sistemik endotel disfonksiyonudur. Şema, bu süreci iki farklı başlangıç modeli üzerinden ortaya koymaktadır.

2.3.1. Anormal Plasentasyon ve Spiral Arterlerin Transformasyonundaki Defektler

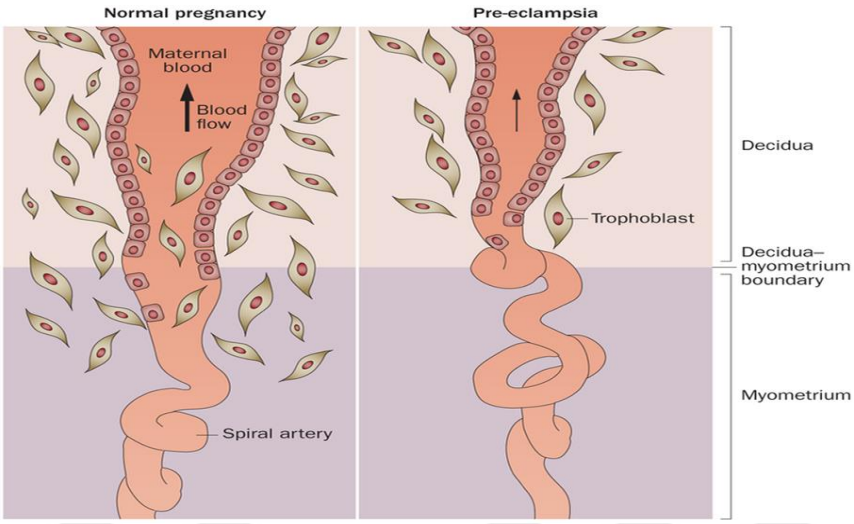
Normal gebelikte, plasenta implantasyonu sırasında sitotrofoblast hücreleri uterin spiral arterlere doğru invaze olarak maternal-fetal arayüzde vasküler sinüsler oluşturur ve böylece fetüsün oksijen ve besin gereksinimini karşılayacak dolaşım ortamı sağlanır [40]. Bu fizyolojik invazyon, spiral arterlerin endotel, düz kas ve elastik yapılarının kaybolarak fibrinoid materyalle yer değiştirmesiyle sonuçlanır. Süreç, arterlerin miyometriyuma kadar genişlemesiyle tamamlanır ve yüksek akımlı, düşük dirençli, kasılma yeteneğini yitirmiş bir damar yapısı oluşur [41].

Preeklampsili gebeliklerde ise sitotrofoblast invazyonu sınırlıdır ve spiral arterlerin derin tabakalara doğru fizyolojik dönüşümü tamamlanamaz. Damarlar dar, kasılabilir ve dirençli kalır. Bunun sonucunda uteroplasental perfüzyon azalır, hipoksi gelişir ve plasental iskemi ortaya çıkar (Şekil 2). Histopatolojik olarak bu spiral arterlerde lümen içinde lipid yüklü makrofajlar, damar duvarında fibrinoid nekroz ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu saptanabilir. Bu yapısal bozukluklar, plasentadan sistemik dolaşıma salınan anti-anjiyojenik ve proinflamatuar faktörlerin artışına yol açarak sistemik endotel disfonksiyonunu tetikler.

Gebelikte uterin arter akımının değerlendirilmesinde kullanılan Doppler ultrasonografi, bu vasküler değişimleri erken dönemde saptayabilir. Normal gebeliklerde uterin arterde belirgin sistolik ve diyastolik akımlar izlenirken, preeklampsi gelişme riski taşıyan olgularda diyastol sonu akımında çentiklenme (“notching”) ile karakterize akım bozuklukları gözlenir. Bu bulgu, klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce saptanabilen önemli bir doppler işaretidir[41]

.

Şekil 2. Spiral Arterlerin Fizyolojik Dönüşümündeki Yetersizlik ve Preeklampsi Gelişimi.



Bu şekil, normal gebelikte spiral arterlerin trofoblast invazyonu ile geçirdiği fizyolojik dönüşüm sürecinin, preeklampsili gebeliklerde yetersiz kaldığını göstermektedir. Spiral arterlerin dar, yüksek dirençli yapıda kalması sonucunda uteroplasental perfüzyon bozulur ve bu durum plasental iskemiye, oksidatif strese ve sistemik endotel disfonksiyonuna yol açarak preeklampsinin gelişimine zemin hazırlar.

2.3.2. Defektif Plasental Perfüzyon

Preeklampside görülen hipoperfüzyonun temel nedeni, spiral arterlerin fizyolojik dönüşümünün yetersizliğidir. Bununla birlikte, anneye ait bazı sistemik hastalıklar (örneğin hipertansiyon, diabetes mellitus, sistemik lupus eritematozus, kronik böbrek hastalığı, edinsel ve kalıtsal trombofililer) ve plasental büyüklüğün artmasına rağmen perfüzyonun yeterince artmadığı durumlar (örneğin molar gebelik, hidrops fetalis, çoklu gebelikler) da plasental dolaşımın bozulmasına katkıda bulunur.

Gebelik ilerledikçe fetoplasental ünitenin artan oksijen ve besin gereksinimleri, anormal damar yapısı nedeniyle karşılanamaz ve bu durum hipoperfüzyonu daha da belirgin hale getirir. Bu süreçte oluşabilecek vasküler lezyonlar arasında ateroz (arteriyol duvarında lipid birikimi), fibrinoid nekroz, tromboz, arteriyel skleroz ve plasental enfarktüs yer alır[40,41]. Her olguda bu lezyonlar aynı ölçüde görülmeyebilir; ancak hastalığın erken başlaması ve şiddeti, bu vasküler değişikliklerin yaygınlığı ile doğrudan ilişkilidir.

Plasental hipoperfüzyon, anti-anjiyojenik faktörlerin (sFlt-1 ve çözünür endoglin [sEng]) aşırı salınımına yol açar. Bu faktörler, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve plasental büyüme faktörü (PlGF) gibi proanjiyojenik ajanlara bağlanarak onların biyolojik etkilerini inhibe eder. Sonuç olarak, maternal dolaşımda yaygın endotel disfonksiyonu,

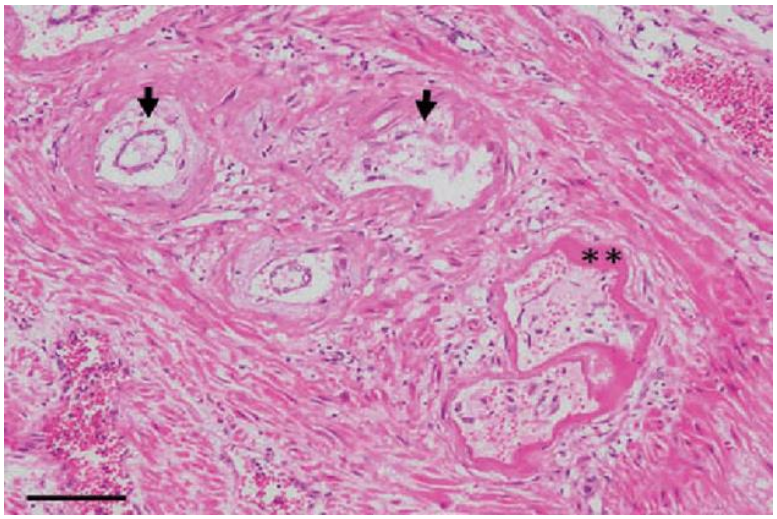
vasküler inflamasyon ve mikrotrombotik süreçler gelişir. Bu patofizyolojik zincir, hipertansiyon, vazospazm, proteinüri, trombosit agregasyonu ve preeklampsinin diğer sistemik klinik bulgularıyla sonuçlanır[42,43].

2.3.3. Desidual Vaskulopatik Değişiklikler

Preeklampsi vakalarında yalnızca spiral arterlerde değil, aynı zamanda desidua tabakasını besleyen maternal radiyal arterlerde de aterosklerotik değişiklikler gözlenir. Bu durum, özellikle decidual vaskulopati (DV) olarak tanımlanan histopatolojik tablo ile ilişkilidir. DV; akut aterotik lezyonları, mediyal hipertrofiyi ve perivasküler lenfosit infiltrasyonunu bir araya getiren, fetal büyüme kısıtlılığı ve preeklampsi gibi plasental yetmezliğe bağlı bozukluklarda sık karşılaşılan bir damarsal patolojidir (Şekil 3).

Nitekim, preeklampsinin bazı fenotiplerinde DV varlığı; daha yüksek diyastolik kan basıncı, belirgin böbrek fonksiyon bozukluğu, kötüleşmiş gebelik prognozu ve perinatal fetal ölüm ile ilişkilendirilmiştir. Histopatolojik olarak, normal üçüncü trimester desidua damarlarında düzenli endotel yapısı ve medial düz kas tabakasında azalma gözlenirken, preeklampsiye bağlı desidua dokusunda ödem, endotel hücrelerinde belirgin değişiklikler ve mediyal hipertrofi izlenir. Ayrıca, düz kas hücrelerinin aterosklerotik süreçteki yapısal değişikliklerinin kaybı da DV'yi karakterize eden bulgular arasında yer alır [42].

Şekil 3. Desidüal Vaskülopati.



Şekil 3. Üçüncü trimesterde desidüal vaskulopati bulguları gösteren uterus–plasenta yatağı. Mikrografide damar duvarında fibrinoid nekroz (**) ve endotel tabakasının parçalanması ve ayrılması (ok) ile karakterize kronik hasar izlenmektedir.

Ölçek çubuğu: 100 µm

2.3.4. Hipoksi ve Trofoblast İnvazyonu

Preeklampsinin patogenezinde hipoksinin merkezi rolü, plasentada hipoksiye bağlı transkripsiyon faktörlerinin (TF'ler) ve ilgili gen ekspresyonlarının artışıyla desteklenmektedir[44,45]. Gebeliğin erken implantasyon evresinde, gebelik kesesi düşük oksijen düzeyine sahip bir ortamda bulunur. Bu hipoksik ortam, trofoblast proliferasyonunu uyarır. Proliferatif trofoblastlar, blastosisti maternal dokuya bağlayarak desidua içindeki spiral arter uçlarını geçici olarak tıkar [45].

İzleyen süreçte, bu trofoblastik tıkaçlar çözünerek intervillöz boşlukları oluşturur. Bu boşluklara maternal kanın dolmasıyla birlikte plasentada oksijen basıncı artar. Oksijenlenmedeki bu artış, trofoblastların proliferatif fenotipten invazif fenotipe dönüşümünü başlatır ve spiral arterlerin invazyonunu, dolayısıyla vasküler yeniden yapılanmayı tetikler [46].

Hipoksiye duyarlı transkripsiyon faktörleri olan HIF-1α ve HIF-2α, hücresel oksijen eksikliğini yansıtan biyobelirteçlerdir. Bu faktörlerin hem proliferatif trofoblastlarda hem de preeklampsili gebeliklerin plasental dokularında belirgin düzeyde arttığı gösterilmiştir[47]. Deneysel hayvan modellerinde HIF-1α düzeylerinin artışı; hipertansiyon, proteinüri ve fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkilendirilmiştir[48] .

Ayrıca, HIF-1α'yı destabilize eden bir östradiol türevi olan 2-metoksiöstradiol ile gerçekleştirilen müdahaleler, yalnızca HIF-1α düzeylerini değil, aynı zamanda sFlt-1 (çözünür fms-benzeri tirozin kinaz 1) üretimini de baskılamaktadır[49]. Bu bulgular, hipoksiye bağlı sinyal yolaklarının preeklampsi gelişiminde önemli bir etken olduğunu ortaya koymaktadır.

2.3.5. Oksidatif Stres

Normal plasentasyon sürecinde, düşük oksijen düzeyleri implantasyon döneminde fizyolojik olarak kabul edilir ve maternal kan akımı ile sağlanan oksijenlenme bu süreci destekler. Ancak spiral arter invazyonunun yetersiz olduğu preeklampsi olgularında, aralıklı hipoksi ve yeniden oksijenlenme (reoksijenasyon) atakları ortaya çıkar. Bu değişken oksijenlenme paterni, plasental dokuda oksidatif stres birikimine yol açar.

Moleküler düzeyde, preeklamptik plasentalarda reaktif oksijen türleri (ROS) ile bunlara karşı savunma sağlayan antioksidan sistemler arasında dengesizlik gelişir[50]. ROS üreten enzimlerin ekspresyonu ve aktivitesindeki artış, trofoblast invazyonunu düzenleyen Wnt/β-katenin sinyal yolunu baskılar. Aynı zamanda, bu oksidatif ortam sFlt-1 gibi anti-anjiyojenik faktörlerin transkripsiyonunu da uyarabilir.

Antioksidan savunma sisteminin zayıflaması bu süreci daha da pekiştirir. Preeklampsi hastalarının plasentalarında süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz düzeylerinin, sağlıklı

gebeliklere göre anlamlı biçimde azaldığı gösterilmiştir [51]. Bu antioksidan savunma zayıflığı, oksidatif hasarın ilerlemesini kolaylaştırarak endotel disfonksiyonu ve inflamasyonu tetikleyen önemli bir patofizyolojik mekanizmaya dönüşür.

2.3.6. Heme Oksijenaz

Heme oksijenaz (HO), hem yıkımını katalize eden bir enzim olmakla birlikte, hem maternal hem de fetal endotel fonksiyonu ile plasental gelişim ve işlevsellik üzerinde önemli bir düzenleyici role sahiptir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle HO-1 izoformunun, bu fizyolojik süreçlerde merkezi bir rol oynadığını ortaya koymuştur [52].

Preeklampsi tedavisine yönelik araştırmalarda HO-1 ekspresyonunun modülasyonu, potansiyel bir terapötik hedef olarak değerlendirilmiştir. Azaltılmış uterin perfüzyon basıncı (RUPP) ile oluşturulan preeklampsi benzeri kemirgen modelinde, HO-1 indükleyicisi olan kobalt protoporfirin (CoPP) ile yapılan tedavi kan basıncında anlamlı düşüş sağlamış; aynı zamanda plasental düzeyde VEGF/sFlt-1 oranında proanjiyojenik yönde bir değişim gözlenmiştir[53].

Bu bulgular, HO-1'in hem hemodinamik dengeyi sağlama hem de anjiyojenik faktör dengesini düzenleme kapasitesi sayesinde preeklampsiye karşı koruyucu veya tedavi edici bir ajan olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir.

2.3.7. Anjiyojenik Faktörlerde Dengesizlik

Preeklampside, anjiyojenik ve anti-anjiyojenik faktörler arasındaki denge bozulur. Bu bozulma, endotel fonksiyonunun sürdürülebilirliğini etkileyen temel mekanizmalardan biridir. sFlt-1 (çözünür fms-benzeri tirozin kinaz 1), VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) ve PlGF (plasental büyüme faktörü) ile bağlanarak bu anjiyojenik faktörlerin biyolojik etkilerini inhibe eder. Bu etki, anjiyogenezin baskılanmasına ve vasküler disfonksiyona neden olur [54]. VEGF, başta beyin, karaciğer ve glomerüllerdeki delikli endotel tabakasında, damar bütünlüğünün korunmasında kritik bir rol oynar. PlGF ise anjiyogenezin düzenlenmesinde tamamlayıcı bir işleve sahiptir [55].

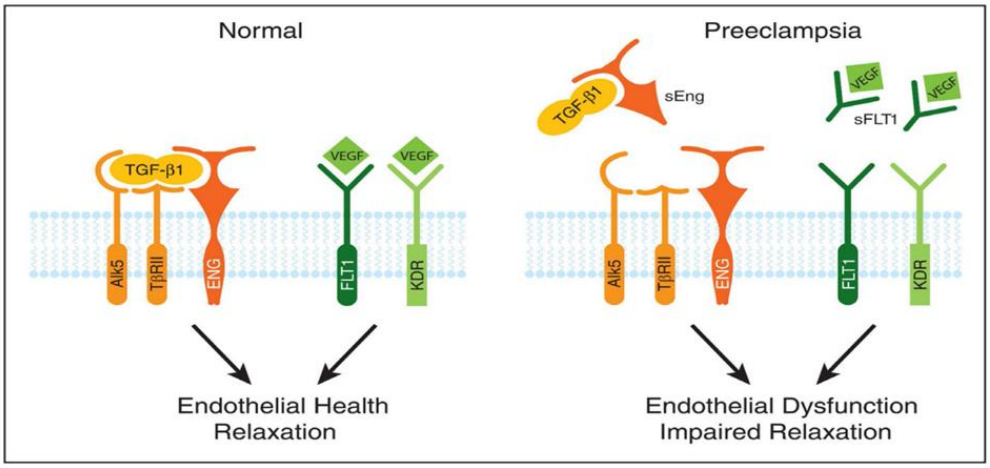
Dolaşımdaki bir diğer anti-anjiyojenik molekül olan sEng (çözünür endoglin), TGF-β1 (transforming growth factor β1) sinyal yolunu inhibe ederek vasküler homeostazı bozar [56,57]. Preeklamptik kadınların serumunda sEng düzeyleri, klinik semptomlardan yaklaşık iki ay önce yükselmeye başlar ve hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterir. Doğum sonrası seviyeleri genellikle normal düzeylere düşer. sFlt-1 ve sEng'in VEGF ve TGF-β1 yolaklarını birlikte baskılaması, endotel disfonksiyonunun patofizyolojisinde merkezi bir rol oynar (Şekil 4).

Normal gebelikte, VEGF ve TGF-β1'in fizyolojik düzeydeki sinyal iletimi endotel hücrelerinin sağlıklı kalmasını sağlar; bu süreç nitrik oksit üretimini destekler, vazodilatasyonu artırır ve antitrombotik etki yaratır. Preeklampside ise plasentadan aşırı miktarda sFlt-1 ve sEng salgılanması, bu koruyucu sinyallerin baskılanmasına neden olur. Sonuç olarak, prostasiklin ve nitrik oksit üretimi azalır, pıhtılaşmayı destekleyen proteinler artar ve bu durum sistemik endotel disfonksiyonunu tetikler[54,58].

Klinik düzeyde, preeklampsi tanısı sırasında ve öncesinde, sFlt-1 düzeyleri belirgin şekilde yükselmiş; serbest PlGF düzeyleri ise düşmüştür[56,59]. Bu durum, anti-anjiyojenik baskının arttığını ve anjiyojenik sinyallerin yetersiz kaldığını göstermektedir[54,60 59].

Yapılan klinik bir çalışmada, erken preeklampsi tanısı almış gebelerde sFlt-1/PlGF oranının kademeli plazma filtrasyonu (CPF) sonrası 515'ten 378'e düştüğü gösterilmiştir. Bu müdahale, ana grupta gebelik süresini ortalama 19 gün uzatırken, CPF uygulanmayan kontrol grubunda bu süre yalnızca 3 gün olarak bildirilmiştir ($P < 0.001$)[60].

Şekil 4. Anjiyojenik Dengesizlik.



sFlt-1: Soluble fms-like tyrosine kinase-1

PlGF: Placental growth factor

VEGF: Vascular endothelial growth factor

sEng: Soluble endoglin

TGF-β1: Transforming growth factor beta-1

NO: Nitrik oksit

Şekil 4. Preeklampside gözlenen anjiyojenik dengesizlik, endotel disfonksiyonunun temel nedenlerinden biridir. Normal gebelikte VEGF, PlGF ve TGF-β1; damar sağlığının korunmasını, nitrik oksit ve prostasiklin üretimini destekleyerek antitrombotik bir ortam sağlar. Ancak preeklampside, plasentadan aşırı salınan sFlt-1 ve sEng, bu koruyucu sinyalleri baskılar. sFlt-1, VEGF ve PlGF'i bağlayarak etkisizleştirir; sEng ise TGF-β1 sinyal iletimini

inhibe eder. Bu mekanizmalar, vazokonstriksiyon, artmış trombotik aktivite ve endotel hasarıyla sonuçlanır.

2.3.8. İmmünolojik Faktörler

Gebeliğin immünolojik başarıyla sürdürülebilmesi, anne ile fetus arasındaki hücresel uyumun doğru bir şekilde sağlanmasına bağlıdır. Bu bağlamda, maternal-fetal arayüzde yer alan uterin doğal öldürücü hücreler (uNK), en önemli düzenleyici immün hücre alt tiplerinden biri olarak öne çıkar. uNK hücreleri, anneden gelen öz MHC (major histokompatibilite kompleksi) moleküllerinin yanı sıra, babadan gelen allojenik MHC antijenlerini de tanıma kapasitesine sahiptir [61]. Bu hücreler, spiral arterlerin fizyolojik dönüşümünü ve trofoblast invazyonunun derinliğini modüle eder. Aynı zamanda, bu süreçteki aksaklıklar preeklampsinin patofizyolojisine katkıda bulunabilir.

Periferik NK hücrelerinden farklı olarak, uNK hücreleri sitotoksik değildir ve esas olarak immün regülasyonda görev alır[62]. Bu hücreler, yüzeylerinde KIR (killer immunoglobulin-like receptors) adı verilen reseptörleri eksprese eder[63]. Bu etkileşimin karşı ucunda ise, invaziv ekstravillöz trofoblastlar tarafından ifade edilen HLA-C (human leukocyte antigen-C) molekülleri yer alır. HLA-C, babadan gelen genetik katkıyla belirlenen polimorfik bir MHC sınıf I molekülüdür[64].

Her gebelikte, maternal KIR genotipi ile fetal HLA-C alleli arasındaki kombinasyon genetik olarak benzersizdir. Bu varyasyon, spiral arterlerin yeniden şekillenme sürecini etkileyerek plasentasyonun başarısını doğrudan belirleyebilir [65]. Uyumlu KIR–HLA-C etkileşimleri, trofoblast invazyonunu ve vasküler dönüşümü desteklerken; uyumsuzluk, uNK hücre aktivitesinde baskılanmaya neden olabilir. Bu durum, yetersiz spiral arter dönüşümü (defective arterial remodelling) ile sonuçlanarak preeklampsi gelişimi için zemin hazırlayabilir[66].

2.3.9. İnflamatuar Sitokinler ve Bağışıklık Hücresi Değişiklikleri

Preeklampsi, immün sistemin denge bozukluğuyla şekillenen ve belirgin bir proinflamatuar yanıtla seyreden sistemik bir gebelik komplikasyonudur. Bu süreçte rol oynayan hücresel mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olsa da, bazı sitokinlerin preeklampsi patofizyolojisindeki yerleri giderek netleşmektedir. Bu sitokinlerden biri olan interlökin-10 (IL-10), T hücrelerinin Th2 fenotipine farklılaşmasını indükleyerek immün toleransı destekler. Aynı zamanda, AT1-AA (anjiyotensin II reseptör 1 otoantikorları), plasental reaktif oksijen türleri (ROS) ve endotelin-1 (ET-1) gibi proinflamatuar ajanları nötralize ederek maternal sendromu baskılayıcı rol üstlenir [67].

Preeklampsi hastalarında IL-10 ile proinflamatuar sitokinler arasındaki denge bozulmuştur. Bu dengesizlik, hem uterin hem de sistemik bağışıklık hücrelerinde — özellikle NK hücreleri ve periferik kan mononükleer hücrelerinde — belirgin şekilde gözlemlenmektedir[68,69]. Bu hücrelerde IL-10 üretiminin azalması, T hücresi farklılaşmasının dengesizleşmesine ve bağışıklık sisteminin proinflamatuar yanıt lehine kaymasına yol açmaktadır[70,71]. Normal gebelikte bağışıklık yanıtı Th2 baskın fenotip ile karakterize edilirken, preeklampside bu durum Th1 yönelimli, inflamasyona açık bir yapıya dönüşmektedir[72,73]. Bu kayma, yetersiz trofoblast invazyonu ile ilişkili bulunmuştur.

Kompleman sistemi de bu bağışıklık bozukluğuna katkıda bulunur. Preeklampside kompleman komponentlerinin dolaşımdaki düzeyleri artmakta, ayrıca C3 geninde tanımlanan mutasyonlarla ilişkilendirilmektedir [74,75]. Deneysel hayvan modellerinde, kompleman inhibitörlerinin uygulanması spiral arter dönüşümünü iyileştirmiş ve sFlt-1 üretimini azaltmıştır[76]. Özellikle, gebeliğin 5. gününde farelere tek doz C3 inhibitörü (CR2-Crry) verilerek lokal plasental kompleman aktivasyonu bloke edilmiş, sistemik yan etki oluşturmadan proteinüri, oksidatif stres ve plasenta disfonksiyonu önlenmiştir. Aynı zamanda böbrek patolojik bulguları da gerilemiştir. Bu bulgular, maternal-fetal arayüzdeki lokal kompleman baskılanmasının preeklampsiyi önlemede etkili bir yaklaşım olabileceğini göstermektedir[77].

İnsan çalışmaları da bu mekanizmanın klinik karşılığını desteklemektedir. Şiddetli preeklampsi/HELLP sendromu ile 26. haftada başvuran bir olguda uygulanan Eculizumab (C5 inhibitörü) tedavisi sonrası belirgin klinik iyileşme sağlanmış, laboratuvar değerleri tamamen normale dönmüştür. Ayrıca gebelik süresinin 17 gün uzatılmasıyla yenidoğan morbiditesi ve uzun vadeli hastalık yükü azaltılmıştır. Bu vaka, kompleman blokajının yalnızca semptomatik iyileşme değil, aynı zamanda perinatal sonuçların anlamlı şekilde iyileştirilmesine katkı sağlayabileceğini göstermektedir[78].

2.3.10. Renin-Anjiyotensin Sistemi

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemindeki (RAAS) değişikliklerin, preeklampsinin patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir [79]. Normal gebelikte RAAS aktivitesi artarken, preeklamptik gebelerde bu sistemin birçok bileşeninin düzeyleri düşer. Özellikle dolaşımdaki renin ve anjiyotensin II seviyeleri preeklampsi sırasında ve öncesinde azalmış olsa da, anjiyotensin II'ye karşı artmış vasküler duyarlılık tipiktir.

Bu duyarlılığın altında yatan temel mekanizmalardan biri, preeklamptik kadınların serumunda anjiyotensin II tip 1 reseptörüne karşı gelişen otoantikorlar (AT1-AA)'dır[80]. Bu

otoantikorlar, normal reseptör ligasyonu taklit ederek sürekli bir aktivasyon sinyali oluşturur. Sonuç olarak, endotelin-1 (ET-1) üretimi artar, bu da vazokonstriksiyona neden olur[81]. Ayrıca, insan umbilikal ven endotel hücrelerinde endotelyal nekroz ve apoptozu tetiklediği gösterilmiştir[82]. AT1-AA, aynı zamanda doku faktörü üretimini uyararak hiperkoagülasyon riskini artırır [83] ve trofoblast invazyonunu da inhibe eder [84]. Hücre kültürü modellerinde, AT1-AA'nın reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini artırarak oksidatif stres yükünü de yükselttiği bildirilmiştir[85].

Bu immün yanıtın bir diğer boyutu ise anti-AT1-AA'nın, plasentada antianjiyojenik faktörlerin üretimini artırmasıdır. Yapılan çalışmalarda bu otoantikorların, sFlt-1 ve sEng salınımını uyardığı ve bu yolla endotel disfonksiyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir [84].

İmmünolojik olarak bakıldığında, preeklamptik hastalarda CD19+CD5+ B lenfositlerinin serumda artmış aktivitesi gözlenmiştir. Bu hücrelerin, anti-AT1-AA üretiminin ana kaynaklarından biri olduğu ve bu yolla hem hipertansiyon gelişimine hem de antianjiyojenik yanıtın artışına katkı sağladığı düşünülmektedir[86]. Bu bulgular, RAAS üzerindeki immün aracılı müdahalelerin preeklampsi patogenezindeki rolünü bir kez daha vurgulamaktadır.

2.3.11. Sempatik Sinir Sistemi

Sempatik sinir sistemi aktivitesinin, preeklampsinin gelişiminde önemli bir rol oynadığına dair artan sayıda kanıt bulunmaktadır[87]. Yapılan çalışmalarda, preeklampsili kadınların kas sempatik sinir aktivitesinin, hem normotansif gebelerden hem de hipertansif ama gebe olmayan bireylerden anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir[88]. Bu artış, otonom sinir sisteminde meydana gelen dengesizliğin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Ayrıca preeklampsili bireylerde barorefleks duyarlılığında (kan basıncındaki değişimlere karşı refleks yanıt) azalma saptanmıştır. Bu durum, kan basıncının düzenlenmesinde görevli refleks mekanizmaların zayıfladığını göstermektedir. Bununla birlikte, bu hastalar selektif olmayan adrenerjik reseptör blokajına karşı daha belirgin antihipertansif yanıt göstermektedirler[89] . Bu bulgular, preeklampside sempatik sinir sisteminin aşırı uyarılmış olduğunu ve otonomik kontrol mekanizmalarının bozulduğunu ortaya koymaktadır.

2.3.12. Genetik Faktörler

Preeklampsi gelişiminde genetik ve immünolojik faktörler iç içe geçmiş bir etki alanı oluşturur. Özellikle nullipar bireylerde, paternal antijenlere karşı bağışıklık sisteminin yeterince toleran hale gelememesi, immün duyarsızlaşma eksikliğine yol açar. Bu durum, maternal-fetal immün uyumsuzluğun ortaya çıkmasına ve preeklampsi riskinin artmasına neden olabilir. Epidemiyolojik veriler de bu hipotezi desteklemektedir. Örneğin, önceki

gebeliğinde preeklampsi öyküsü olan kadınlarda, aynı komplikasyonun sonraki gebelikte görülme riski yaklaşık 7 kat artmaktadır[36].

Partner değişikliği de bu bağlamda önemli bir faktördür. Farklı bir partnerle gerçekleşen gebeliklerde preeklampsi riski artarken, bariyer yöntemleriyle korunma süresi de immün tolerans gelişimini kısıtlayarak benzer bir risk artışına neden olmaktadır. Tersine, gebelik öncesi cinsel birlikteliğin süresinin uzaması, paternal antijenlere karşı immün adaptasyonu desteklemekte ve riski azaltmaktadır. Bu faktörlerle birlikte, gebelikler arası geçen sürenin de anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir. Özellikle 10 yıl veya daha uzun süreli aralıklar, ilk gebelikteki risk düzeyine benzer bir risk oluşturmaktadır [35].

Genetik düzeyde, preeklampsi ile ilişkili çeşitli faktörler tanımlanmıştır. Bunlar arasında, MTHFR gen polimorfizmi, Faktör V Leiden mutasyonu ve Protrombin gen mutasyonu, trombofili ile bağlantılı olup preeklampsi riskini artırmaktadır. Ayrıca, 13. kromozom üzerinde yer alan sFlt-1 geninin antianjiyojenik etkileriyle preeklampsi patofizyolojisine katkı sağladığı gösterilmiştir. Bu nedenle, fetal trizomi 13 taşıyan gebeliklerde, preeklampsi sıklığında belirgin artış bildirilmektedir[90].

Yardımcı üreme teknolojilerinin kullanımı, hastanın önceki gebeliğinde fetal büyüme kısıtlılığı (FGR) yaşamış olması ve paternal immün faktörler de preeklampsi riskini artıran diğer genetik ve çevresel etmenler arasında yer almaktadır[24,34,35]. Tüm bu bulgular, preeklampsinin yalnızca obstetrik değil, aynı zamanda genetik ve immünolojik bir sendrom olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

2.4. Preeklampsinin Klinik Prezentasyonu

Preeklampsi genellikle erken dönemde asemptomatik seyreder. Ancak perfüzyon bozukluğu nedeniyle, ilerleyen aşamalarda birden fazla organ sistemini aynı anda etkileyebilir. Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Koleji (ACOG), preeklampsiyi daha önce normotansif bir bireyde, 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri varlığı ile tanımlar. Bununla birlikte, proteinüri gelişmeden önce ortaya çıkan trombositopeni, karaciğer enzim yüksekliği gibi sistemik bulgular da preeklampsinin ilk belirtileri olabilir. Bu durum, bazı olgularda tanının gecikmesine neden olmaktadır (Tablo 3).

Nadir durumlarda, preeklampsi 20. haftadan önce teşhis edilebilir. Böyle durumlarda molar gebelik ve antifosfolipid sendromu başta olmak üzere, lupus nefriti, trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendrom (HÜS) gibi ayırıcı tanılar mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

ACOG kriterlerine göre, şiddetli preeklampsi (ağır form) tanısı, Tablo 4'te belirtilen ciddi klinik bulgulardan birinin varlığıyla konur. Eğer bu kriterlerden hiçbiri mevcut değilse, ağır olmayan (hafif) preeklampsi olarak değerlendirilir. Bu ayrım, tedavi yaklaşımını doğrudan etkiler ve klinik seyirde maternal-perinatal prognoz açısından önemli farklar yaratır.

Preeklampsinin güncel sınıflandırmasında, hastalığın ortaya çıktığı gebelik haftası temel alınarak iki alt tipe ayrım yapılır:

- Erken başlangıçlı preeklampsi: 34. gebelik haftasından önce tanı alır
- Geç başlangıçlı preeklampsi: 34. haftadan sonra ortaya çıkar (148)

Bu sınıflama, yalnızca tanı zamanlamasını değil; aynı zamanda etiyoloji, klinik gidişat ve tedavi stratejilerini de etkiler. Erken başlangıçlı preeklampsi, genellikle daha ciddi klinik bulgularla seyreder ve hem maternal hem de perinatal morbidite ile mortalite açısından daha yüksek risk taşır. Bu nedenle, hastalığın ne zaman başladığı, preeklampsinin şiddetini ve seyrini öngörmek açısından kritik bir belirleyicidir[1].

Tablo 3. Preeklampsi Tanı Kriterleri (ACOG).

Preeklampsi
Yüksek kan basıncı
Sistolik ≥140 mm Hg veya diyastolik ≥90 mm Hg, daha önce normotansif olan kadında 2 kez, 4 saat arayla
VE Proteinüri
≥300 mg/24 saatlik idrar toplama
veya protein/kreatinin ≥0,3
veya yağ çubuğu okuması =1+
VEYA ciddi özellikler*
Ciddi özellikler
Sistolik kan basıncı ≥160 mm Hg veya diyastolik ≥110 mm Hg, 2 kez, yatak istirahatinde 4 saat arayla
Trombositopeni (<100 000 µL)
Karaciğer fonksiyon testleri 2× normal veya şiddetli kalıcı sağ üst kadran veya epigastrik ağrı
Serum kreatinin konsantrasyonu >1,1 mg/dL veya başka bir böbrek hastalığı yokken kreatininin iki katına çıkması
Akciğer ödemi
Yeni başlayan serebral veya görsel semptomlar

Eğer hiçbir ciddi (şiddetli) özellik yoksa, ağır olmayan (hafif) preeklampsi olarak sınıflandırılır ve izlem-tedavi buna göre yönlendirilir.

2.4.1. Kardiyovasküler Bulgular

Preeklampside tanı koyduracak ilk kardiyovasküler bulgu genellikle hipertansiyondur. Gebelikte hipertansiyon, en az iki ölçümde ve 4 saat arayla dinlenme halinde sistolik kan basıncının ≥140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının ≥90 mmHg olarak tanımlanır. Şiddetli hipertansiyon, sistolik ≥160 mmHg ve/veya diastolik ≥110 mmHg değerleri ile tanımlanır. Preeklampsi tanısı konmuş bir bireyde bu değerlerin yanında end-organ disfonksiyonu da saptanıyorsa, şiddetli preeklampsi olarak sınıflandırılır.

Normal gebelikteki sistemik vazodilatasyonun aksine, preeklampside periferik vasküler direnç artar. Bu direnç artışı, sistemik vazokonstriksiyon ve artan vasküler permeabilite ile birliktedir. Preeklamptik bireylerde anjiyotensin II'ye karşı duyarlılık artışı ve endotelin-1 aracılığıyla gelişen vazokonstriktif etki, klinik hipertansiyona katkıda bulunur [81]. Yapılan çalışmalar, endotel disfonksiyonu ile ilişkili olarak nitrik oksit (NO) üretiminin azaldığını ve bunun da damar tonusunun artmasına yol açtığını göstermiştir.

Preeklampside hipertansiyona katkıda bulunan başlıca faktörler arasında sempatik sinir sistemi aktivitesindeki artış[87,88], plasental hipoperfüzyon ve iskemi, sFlt-1 ve sEng gibi antianjiyojenik faktörlerin artışı ve VEGF ile PlGF gibi proanjiyojenik faktörlerin inhibisyonu yer alır. Bu mekanizmalar, vasküler hasar, endotel disfonksiyonu, trombosit agregasyonu, proteinüri ve preeklampsinin diğer sistemik belirtilerini tetikler[54,56–59].

Kardiyak fonksiyon açısından değerlendirildiğinde, preeklamptik kadınlarda sağ ventrikül sistolik basıncı yükselirken, sağ ventrikül longitudinal sistolik strain (RVLSS) düşmektedir. RVLSS, kalbin sağ ventrikül fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan hassas bir parametredir. Bu değerin düşmesi, subklinik düzeyde sağ ventrikül disfonksiyonuna işaret eder. Ayrıca bu hastalarda diyastolik disfonksiyon, sol kalp odacıklarında yeniden şekillenme (remodelling) ve peripartum pulmoner ödem sıklığı, sağlıklı gebelere kıyasla daha yüksektir[91].

Hastalığın ilerlemesiyle birlikte, artan periferik direnç kardiyak outputu azaltır [92]. Bu durum, sol ventrikül hipertrofisi, longitudinal sistolik disfonksiyon ve sonuçta subendokardiyal iskemi ve fibrozis ile karakterizedir. Normal gebelikte artan preload ve azalan afterload, sol ventrikülün daha etkin çalışmasını sağlar. Ancak preeklampside afterload belirgin şekilde artar; bu da sol ventrikül boşalımını sınırlar ve sistol sonunda ventrikül içi basıncın yükselmesine, dolayısıyla miyokardiyal yükün artmasına neden olur.

2.4.2. Oligüri

Preeklampsili hastalarda oligüri, genellikle doğum öncesi ya da postpartum dönemde gelişen, 24 saat içinde <500 mL veya 4 saatte <100 mL idrar çıkışı olarak tanımlanır[24].

Bu durum çoğunlukla, yaygın sistemik vazospazma bağlı olarak gelişen intravasküler volüm azalmasının bir sonucudur. Azalan renal perfüzyon, sodyum ve su retansiyonuna yol açarak böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Bunun yanı sıra, intrarenal düzeyde artan vazospazm, glomerüler filtrasyon hızını düşürerek idrar üretimini daha da sınırlar.

Preeklampsiye bağlı gelişen bu tip oligüri, çoğu vakada geçicidir ve doğum sonrası dönemde, maternal hemodinaminin düzelmesiyle birlikte kendiliğinden gerileme eğilimindedir.

2.4.3. Pulmoner Ödem

Preeklampsi hastalarında gelişebilecek ciddi komplikasyonlardan biri de pulmoner ödemdir. Genellikle doğum sonrası dönemde ortaya çıkan bu durum, tüm preeklamptik olgularda görülmemekle birlikte, bazı hastalarda hayatı tehdit edecek düzeyde seyredebilir[24].

Pulmoner ödemin temel mekanizması, artan pulmoner kapiller hidrostatik basınç ile birlikte azalan plazma onkotik basıncının kombinasyonudur. Bu durum, sıvının kapiller endotel bariyerini aşarak alveoler boşluğa geçmesine neden olur. Preeklampsiye özgü endotelyal disfonksiyon bu süreci daha da kolaylaştırır.

Bununla birlikte ödemin gelişiminde rol oynayan diğer etkenler arasında şunlar yer alır:

- Şiddetli arteriyel hipertansiyon
- Sol ventrikül yetmezliği
- Endotelyal hasara sekonder plazma sızıntısı
- Aşırı intravenöz sıvı yüklenmesi (iyatrojenik nedenler)

Pulmoner ödemin preeklampsili hastalarda görülme sıklığı, bildirilen çalışmalara göre %10 ila %63 arasında değişmektedir.

Klinik bulgular arasında en sık rastlananlar:

- Dispne (nefes darlığı)
- Öksürük,
- Göğüs ağrısı,
- Hırıltılı solunum,
- Çarpıntı,
- Terleme
- Anksiyete gibi solunum ve dolaşım sistemine ait semptomlardır.

Özellikle dispne, oksijen satürasyonunda düşüklük (≤ %93) ve göğüs ağrısının birlikte bulunması, pulmoner ödem varlığını düşündürmekte ve kötü maternal sonuçların erken öngörüsünü sağlamaktadır.

2.4.4. Renal Bulgular

Proteinüri ve GFR Değişiklikleri

Preeklampside proteinüri, yalnızca tanı için değil, hastalığın şiddetini ve seyrini değerlendirmek için de önemli bir biyobelirteçtir. Güncel tanı kriterlerine göre, hipertansiyon ve end-organ hasarı varlığında, proteinüri olmadan da preeklampsi (PE) tanısı konulabilir.

Proteinüri genellikle hızlı ve ani artışlarla seyreder. Ancak hastalığın ilk günlerinde hipoproteinemi ve nefrotik sendrom görülmeyebilir. Normal gebelikte glomerüler filtrasyon hızı (GFR) %40–60 oranında artarak 140–170 mL/dk seviyelerine ulaşır[93] . Bu artışa bağlı olarak serum kreatinin, üre ve ürik asit düzeylerinde düşüş izlenir. PE geliştiğinde, GFR %30–40 oranında azalabilir, fakat serum kreatinin düzeyleri sıklıkla normal sınırlarda kalır. Bu durum, özellikle belirgin proteinüri veya hipertansiyon bulunmadığında, tanının gözden kaçmasına neden olabilir[94] .

Reberg-Tareev yöntemiyle yapılan bir çalışmada, sağlıklı gebelerde GFR ortalaması 142,5 mL/dk olarak saptanmışken; erken başlangıçlı PE'de 70 mL/dk, geç başlangıçlı PE'de ise 95 mL/dk olarak bulunmuştur. Bu farklar hem kontrol grubuyla hem de iki PE alt grubu arasında istatistiksel olarak anlamlıdır[93]. Ayrıca, erken PE'de nefrotik düzeyde proteinüri, renal hasar açısından önemli bir risk faktörüdür.

Hiperürisemi

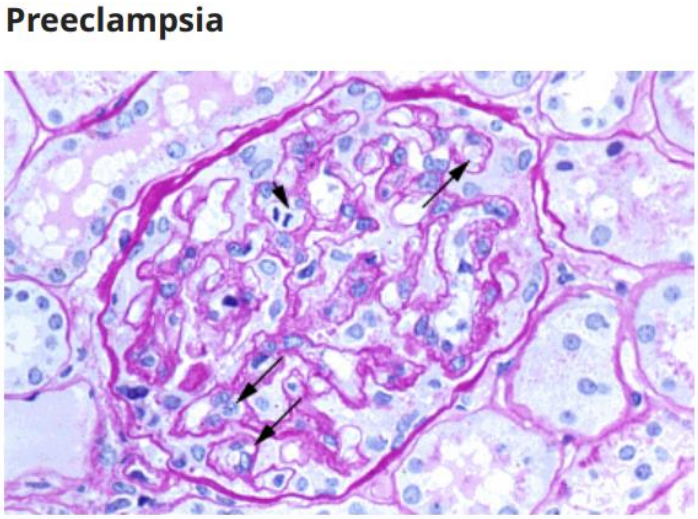
PE'de sık gözlenen bir diğer bulgu, serum ürik asit düzeyinde progresif yükselmedir. Bu yükseliş genellikle proteinüri ve GFR azalmasından önce gelişir ve erken bir tanı ipucu olabilir. Hiperürisemi, hastalığın şiddeti, proteinüri miktarı ve perinatal mortalite ile korelasyon gösterir. İlk başta yalnızca böbrek iskemisine atfedilen bu durumun, artık renal klirens azalmasına da bağlı olduğu bilinmektedir[95]. Ayrıca, hiperüriseminin vasküler hasar ve hipertansiyon gelişimini doğrudan etkileyebileceği düşünülmektedir.

Glomerüler Endoteliyoz ve TMA

Preeklampside böbreklerde sık gözlenen histopatolojik bulgu, glomerüler endoteliyozdur. Bu durumda, glomerül endotel hücrelerinde ödem, fenestrasyon kaybı ve bazal membran ayrılması izlenir. Sonuç olarak kapiller lümen daralır, bazen tamamen tıkanır (Şekil 5). Bu tablo, trombotik mikroanjiyopati (TMA) spektrumuna dahil edilir (Şekil 6.). Ağır olgularda

ekstraglomerüler küçük damarlar da etkilenebilir. İmmünfloresan boyamalarda, özellikle erken veya şiddetli PE olgularında glomerüler fibrin birikimi sık görülür[96].

Şekil 5. Glomerüler Endotelyozis.



Mikroskopik görüntüde, endotel hücrelerinin belirgin ödemi nedeniyle çok sayıda kapiller lümenin daraldığı izlenmektedir (oklar). Endotel hücresi içindeki mitoz figürü (kısa ok), hücresel onarım sürecinin bir göstergesi olarak değerlendirilir [97].

VEGF–sFlt-1 Dengesizliği ve Renal Etki

Fizyolojik koşullarda vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), glomerüler fonksiyonun devamı için kritik rol oynar. Görevleri arasında:

- Endotel hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu
- Nitrik oksit (NO) aracılı vazodilatasyon
- Apoptozun inhibisyonu
- Plazminojen aktivatör ekspresyonu ve damar geçirgenliğinin düzenlenmesi yer alır[97].

Preeklampside artan sFlt-1 düzeyi, VEGF'ye bağlanarak etkisini inhibe eder. Bu da glomerüler VEGF eksikliği ve sonucunda glomerüler endotelyoz, GFR azalması, proteinüri ve hipertansiyon gelişimine yol açar (Şekil 6).

Bevacizumab gibi anti-VEGF ajanlar kullanan hastalarda da benzer şekilde proteinüri ve hipertansiyon izlenmiş, tedavi kesilince bu bulgular gerilemişti. Bu durum, preeklampsinin renal patofizyolojisinde VEGF–sFlt-1 dengesinin kritik önemini doğrulamaktadır.

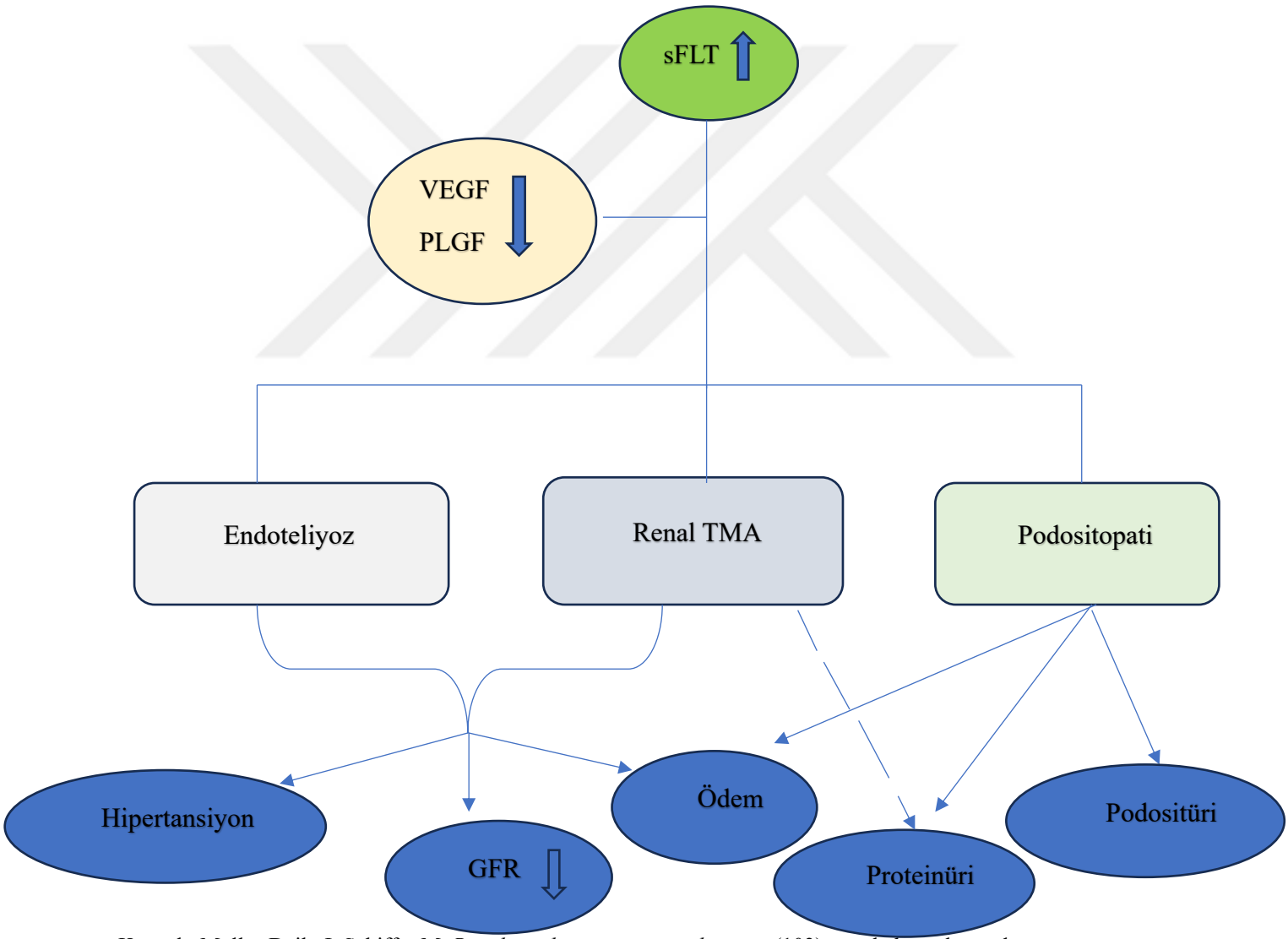
Erken preeklampsi hastalarında, sFlt-1 düzeyleri hem sağlıklı gebelere hem de geç preeklampsi hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksektir; bazı çalışmalarda bu fark üç kata kadar çıkmaktadır. sFlt-1 ile GFR arasında ters orantı saptanmış, bu da sFlt-1'in böbrek fonksiyon bozulmasıyla ilişkisini göstermektedir[95,98].

Podosit Hasarı ve Podositüri

Son yıllarda, VEGF'nin yalnızca endotel değil, podosit homeostazı açısından da kritik olduğu gösterilmiştir [99]. sFlt-1 fazlalığı, podositler üzerindeki VEGF sinyallerini bloke ederek nefrin gibi slit diyafram proteinlerinin ekspresyonunu azaltır ve bu da proteinüri gelişimine katkı sağlar.

Preeklampsili kadınların idrarında podosit saptanması (podositüri), bu hücrelerin hasar aldığını ve glomerüler filtrasyon bariyerinin bozulduğunu gösterir. Podositüri, gebeliğin ikinci trimesterinde saptandığında, PE tanısından önce ortaya çıkabileceği gösterilmiş ve bu nedenle erken tanı için potansiyel bir biyobelirteç olarak önerilmiştir [99,100].

Şekil 6. Preeklampside Renal Bulguların Gelişim Süreci.



Kaynak: Müller-Deile J, Schiffer M. *Renal involvement in preeclampsia* (103) temel alınarak uyarlanmıştır

2.4.5. Hepatik Bulgular

Preeklampside karaciğerde görülen patolojik değişiklikler arasında periportal kanamalar, iskemik lezyonlar ve fibrin birikimi yer alır [101]. Karaciğer hasarı genellikle serumda aminotransferazlar ve laktat dehidrojenaz (LDH) düzeylerinde yükselme ile kendini gösterir. Klinik tablo, hafif hepatoselüler nekrozdan, belirgin enzim artışları ile seyreden ve subkapsüler hematom ya da hepatik rüptür gibi komplikasyonlara yol açabilen HELLP sendromuna kadar değişkenlik gösterebilir[29].

HELLP sendromu genellikle term öncesi dönemde gelişir ve prematüriteye bağlı fetal morbidite ile mortaliteyi anlamlı ölçüde artırır. En sık karşılaşılan semptom sağ üst kadran ağrısıdır; bu ağrı sternum altından epigastrik bölgeye yayılabilir. Muayenede karın hassasiyeti, ayrıca halsizlik, bulantı ve kusma gibi semptomlar eşlik edebilir. Bildirilen maternal mortalite oranları 56/1000 ile 367/1000 arasında değişmektedir.

Karaciğerde sentez bozukluklarına bağlı olarak protrombin zamanı uzayabilir ve fibrinojen düzeyleri düşebilir. Bu koagülasyon anormallikleri genellikle ileri evre olgularda gözlemlenir.

Hepatik disfonksiyonun altında yatan mekanizmalardan biri de sFlt-1 ile VEGF arasındaki dengesizliktir. Bu durum endotelyal nitrik oksit (NO) üretimini azaltarak karaciğer mikrosirkülasyonunu bozar ve trombositopeniye yol açar[30]. HELLP sendromunun patogenezinde ayrıca kompleman sisteminin disregülasyonu da önemli bir rol oynamaktadır; bu ilişki klinik ve deneysel çalışmalarda ortaya konmuştur.

2.4.6. Hematolojik Değişiklikler

Preeklampsinin şiddetli formlarında, özellikle HELLP sendromu gelişen hastalarda, trombositopeni ve hemoliz ciddi düzeylere ulaşabilir. Trombositopeni; artmış trombosit aktivasyonu, agregasyonu ve tüketimi sonucu ortaya çıkar ve genellikle hastalığın şiddetiyle ilişkilidir. Preeklampsi vakalarının yaklaşık %20'sinde trombosit sayısı 150.000×10^9/L'nin altındadır. Şiddetli özellik göstermeyen hastalarda bu oran %7 iken, şiddetli olgularda %50'ye kadar ulaşabilmektedir.

Hemoliz bulguları arasında; >600 IU/L olarak ölçülen yüksek serum LDH düzeyleri, azalmış haptoglobin, artmış bilirubin ve periferik yaymada şistosit, sferosit ile retikülosit artışı yer alır [29]. Bazı durumlarda, bazal hemokonsantrasyon hematokrit düzeyinin normal görünmesine yol açabilir; bu durum hemolizin varlığını maskeleyebilir. Doğumla birlikte periferik vazokonstriksiyonun çözülmesi ve plazma hacminin artması sonucu hematokritte düşüş izlenebilir[4].

Fizyolojik gebelikte, fibrinojen ve faktör VII, VIII, IX ve X düzeylerinde artış gözlenirken, trombosit sayısı hafif azalır fakat aktivitesi artar. Bu değişiklikler, D-dimer gibi fibrin yıkım ürünlerinin yükselmesine ve hiperkoagülabilite durumuna yol açar.

Preeklampsili hastalarda koagülasyon sisteminin aşırı aktivasyonu sonucunda, fibrinojen düzeylerinde artış, protrombin zamanında (PT) uzama, aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) kısalma, trombosit agregasyonunda artış ve fibrin yıkım ürünlerinde belirgin yükselme izlenebilir[102,103].

Klinik çalışmalarda, preeklampsi tanısı almış hastalarda trombosit sayısının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu, bu düşüşün hastalığın şiddetiyle arttığı gösterilmiştir. Orta şiddette olgularda trombosit sayısı %19,6, ağır preeklampside ise %31,4 oranında azalmıştır [103]. Fibrinojen konsantrasyonu ağır PE'de 1,6 kat artarken, PT süresinde belirgin uzama, aPTT süresinde ise anlamlı kısalma izlenmiştir. Bu hematolojik parametrelerdeki değişiklikler, preeklampsinin seyri ve şiddetiyle doğrudan ilişkilidir.

Dissemine İntravasküler Koagülopati (DİK)

Dissemine intravasküler koagülopati (DİK), pıhtılaşma sisteminin sistemik ve kontrolsüz aktivasyonu ile karakterize, çeşitli patolojik durumlarda ortaya çıkan ikincil bir sendromdur. DİK, primer bir hastalık değil; genellikle altta yatan ciddi klinik tabloların bir komplikasyonudur[104].

Patogenezde, inflamatuvar yanıtın artmasıyla birlikte doku faktörü (TF) salınımı, özellikle subendotelyal dokulardan veya aktive monositlerden dolaşıma geçer. Bu durum ekstrensek pıhtılaşma yolunun aktivasyonuna yol açar. Monositler ve trombositler hasarlı bölgeye toplanır; sitokin sekresyonu ile lokal pıhtılaşma tetiklenir. Ancak yaygın endotelyal hasar varsa, bu süreç kontrolsüz şekilde yayılır ve yaygın intravasküler tromboz gelişir. Ardından fibrinojen tüketimi, trombositopeni ve kanama eğilimi ile sonuçlanan bir tablo ortaya çıkar.

DİK'in klinik yansıması, aynı anda hem kanama hem de tromboz bulgularının birlikte izlenmesidir. Multiorgan yetmezlik, özellikle mikrovasküler düzeydeki trombozlara bağlı olarak gelişir.

Bu komplikasyon yalnızca preeklampsi ve eklampsi gibi gebelik patolojileri ile sınırlı değildir. Aşağıdaki durumlarda da DİK görülebilir:

- Şiddetli sistemik enfeksiyonlar (örneğin sepsis)
- Geniş doku travmaları
- İntrauterin fetal ölüm
- Plasenta dekolmanı

- Amniyotik sıvı embolisi
- Toksik madde maruziyetleri

Bu tabloların ortak noktası, endotelyal bütünlüğün bozulması, doku faktörünün salınımı, sistemik inflamatuvar yanıt ve sonuçta gelişen kontrolsüz koagülasyon-bozulmuş fibrinoliz dengesidir.

2.4.7. Nörolojik Bulgular

Preeklampsinin nörolojik komplikasyonları arasında baş ağrısı, görme bozuklukları (skotom, fotofobi, bulanık görme veya nadiren geçici körlük), serebral ödem, nöbet (eklampsi), intraserebral kanama ve posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES) gibi akut serebrovasküler tablolar yer alır. Mevcut çalışmalar, migren ve preeklampsinin inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve vazoreaktivitedeki bozulmalar gibi örtüşen patofizyolojik mekanizmalar üzerinden ilişkili olabileceğini göstermektedir [105].

Nörolojik komplikasyonlar, maternal mortalite ve morbidite açısından ciddi riskler taşır. Otopsi verileri, preeklampsi geçiren olgularda nörolojik nedenlerin, özellikle intraserebral kanama ve serebral ödemin, ölümlerin %30–70'inden sorumlu olduğunu ortaya koymaktadır [106]. Doğum sonrası eklampsi gelişen hastalarda serebral venöz tromboz sık gözlenmiştir. Uluslararası obstetrik rehberler, baş ağrısı dahil olmak üzere nörolojik belirtileri preeklampsinin tanımlayıcı semptomları arasında kabul ederken, ACOG bu bulguların tanı kriteri olarak kullanılması konusunda dikkatli olunması gerektiğini vurgular [1].

Baş ağrısı ve görsel semptomlar eklamptik nöbetlerin habercisi olabilir. Nöbetten önce olguların yaklaşık %50'sinde baş ağrısı, %40'ında ise görsel bozukluklar saptanır. Bu semptomların, özellikle oksipital lob tutulumu ile ilişkili serebrovasküler hipoperfüzyon sonucu geliştiği düşünülmektedir[28]. Eklamptik nöbetler genellikle birkaç dakika süren jeneralize tonik-klonik özellikte olup, nadiren fokal nöbetler ya da koma ile prezente olur.

Görüntüleme çalışmalarında, eklampsi olgularının %90'ından fazlasında PRES bulguları rapor edilmiştir[107]. Prospektif bir çalışmada ise postpartum dönemde yapılan transkranyal Doppler incelemeleri, eklampsi hastalarında azalmış serebral otoregülasyon ve artmış serebral perfüzyon basıncı göstermiştir [108]. Bu parametrelerin ağır preeklampsi ve eklampsi olguları arasında benzer düzeyde olduğu saptanmıştır.

PRES'te görülen ödem paterni genellikle tedaviye yanıt verir ve geri dönüşümlüdür. Preeklampsideki kan-beyin bariyeri disfonksiyonunun mekanizması tam aydınlatılamamış olsa da, nöroinflamasyonun yanı sıra sFlt-1 (çözünür fms-benzeri tirozin kinaz-1) ve VEGF

(vasküler endotelyal büyüme faktörü) dengesizliğinin de nörovasküler ünite fonksiyonunu bozabileceği düşünülmektedir.

Magnezyum sülfat infüzyonu, nöbet profilaksisinde en etkili tedavidir. Etki mekanizmaları arasında: NMDA reseptör antagonizması, kan-beyin bariyer stabilizasyonu, sistemik vazodilatasyon ile hızlı tansiyon düşüşü ve serebral vazospazmın önlenmesi yer almaktadır [106,109].

Büyük ölçekli bir çalışmada, eklampsi insidansının 2003'te 10.000 doğumda 12,4'ten 2009'da 5,9'a düştüğü bildirilmiştir. Bu düşüşün, magnezyum sülfat kullanımının yaygınlaşmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Eklampsi için risk faktörleri arasında ileri anne yaşı, çoğul gebelik, nulliparite, anemi, pregestasyonel kalp hastalıkları, gestasyonel diyabet (GDM), pregestasyonel diyabet (PreGDM) ve idrar yolu enfeksiyonları yer almaktadır. Eklampsi geçiren gebelerin bebeklerinde fetal ölüm, gestasyonel yaşa göre küçük bebek (SGA), preterm doğum, yenidoğan respiratuvar distres sendromu (RDS) ve neonatal ölüm riskinde artış bildirilmiştir[110].

Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu (PRES)

Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu (PRES) (Şekil 5.), ilk kez 1996 yılında tanımlanan ve hem gebelikte hem de gebelik dışında görülebilen ciddi bir nörolojik sendromdur. Gebe olmayan bireylerde hipertansiyon, immünsüpresif tedavi, böbrek yetmezliği veya enfeksiyonlara bağlı olarak gelişebilirken; gebelerde bu sendrom çoğunlukla preeklampsi ya da eklampsiyle ilişkilidir[105]. PRES tanısında MR (Manyetik Rezonans Görüntüleme) temel görüntüleme yöntemidir. MR'da, T2 ağırlıklı görüntülerde karakteristik sinyal artışları görülür ve genellikle posterior dolaşım bölgelerinde vazojenik ödem gözlenir. Bu durum, PRES'in tipik bir özelliğidir ve tanı için önemlidir (Şekil 7)[111]. Bu ödem, benzer şekilde siklosporin gibi bazı immünsüpresan ilaçları kullanan hastalarda da görülmüştür[112]. En yaygın kabul gören patofizyolojik mekanizmalar arasında; sistemik kan basıncındaki ani yükselme, endotelyal disfonksiyona neden olan toksinler veya sitokinler ile kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin bozulması yer almaktadır[111]. Preeklampside gözlenen yaygın endotel hasarı, bu süreci kolaylaştırabilir[113].

Klinik spektrum oldukça değişkendir. Hastalar genellikle baş ağrısı, görsel bozukluklar ve jeneralize tonik-klonik nöbetler gibi özgül olmayan belirtilerle başvururlar. Çoğu olguda iyileşme tamdır ve sekel bırakmaz. Ancak komplikasyon gelişen durumlarda —örneğin status

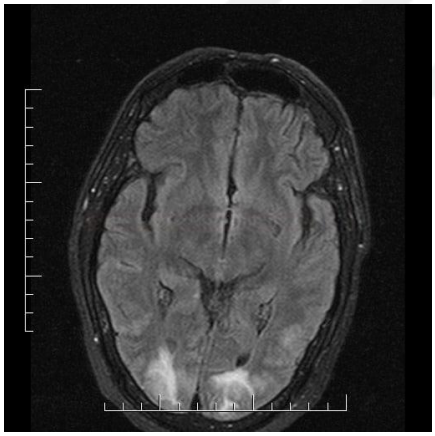
epileptikus, serebral iskemi, intrakraniyal kanama veya hipertansif ensefalopati— hızlı müdahale yaşamsal önem taşır [113].

PRES'in mortalite oranı %3 ila %6 arasında değişmekte olup, preeklampsiye bağlı olgularda sendromun tekrarlama riski %7–15 arasındadır. Ancak, PRES nüksü nadirdir[114]. Klinik ve radyolojik düzelme genellikle tamdır, fakat bazı vakalarda kalıcı nörolojik sekeller bildirilmiştir [111].

Bir klinik seride, 27 PRES atağı geçiren 25 hastada %84 oranında jeneralize nöbet gözlenmiştir. Ortalama kan basıncı 167/100 mmHg olarak bildirilmiş ve semptomların ortalama 7,5 gün içinde düzeldiği kaydedilmiştir[115]. Olguların %72'sinde görüntüleme bulguları tanıyla uyumlu iken, diğerlerinde belirgin iyileşme yaklaşık 41 gün sonra gözlenmiştir. Nadir olmakla birlikte, iki olguda üç yıl sonra tekrar nüks ettiği belirtilmiştir.

PRES'in daha ağır formlarında agresif tedavi yaklaşımı hem mortaliteyi azaltmakta hem de nörolojik sonuçları iyileştirmektedir. Kötü prognoz ile ilişkili faktörler arasında değişken bilinç düzeyi, hipertansif başlangıç, hiperglisemi, tedavide gecikme, yükselmiş C-reaktif protein düzeyleri, yaygın ödem ve intrakraniyal kanama bulunur [111,116].

Sekil 7. PRES MR Görüntüsü.



2.5. Preeklampsi Maruziyetinin Fetal, Neonatal, Çocukluk ve Erişkin Döneme Etkileri

Fetal büyüme kısıtlılığı (FGR), fetüsün potansiyel büyümesine ulaşamaması durumu olup, gestasyonel yaşa göre beklenen ölçülerin altında kalmasıyla tanımlanır. Bu durum perinatal ve uzun vadeli morbidite ile mortaliteyi artıran önemli bir faktördür [117]. Normal fetal büyüme, temel olarak genetik yapıya bağlıdır ve kromozomal anomaliler ya da kalıtsal hastalıklar gibi genetik faktörler tarafından belirlenir. Bununla birlikte, maternal (sosyoekonomik düzey, sistemik hastalıklar, beslenme durumu, sigara kullanımı), fetal (intrauterin enfeksiyonlar) ve

çoğul gebelik gibi birçok faktör de fetal gelişimi etkileyebilir. Bu bölümde yalnızca plasental bozukluk kaynaklı FGR ele alınmaktadır.

Preeklampsiye eşlik eden uteroplasental perfüzyon bozukluğu FGR'nin başlıca sebeplerinden biridir. Delphi Kriterleri'ne göre, FGR tanısı 32. haftadan önce ortaya çıkıyorsa "erken başlangıçlı", sonra gelişiyorsa "geç başlangıçlı" olarak sınıflandırılır. Klinik olarak; geç FGR tanısı, tahmini fetal ağırlık (TFA) veya karın çevresi (AC) %3'ün altında ya da %10'un altında olup eşlik eden Doppler anormallikleri ile konulabilir. Erken başlangıçlı FGR, tüm FGR vakalarının yaklaşık %20–30'unu oluşturur ve bu olguların yaklaşık %50'si erken başlangıçlı preeklampsi ile ilişkilidir. Bu grupta intrauterin fetal ölüm riski ile prematür doğuma bağlı neonatal komplikasyonlar arasında hassas bir denge kurulması gerekir. Ekspektan yaklaşım uygulanan erken başlangıçlı FGR olgularında, intrauterin fetal kayıp riskini göze alırken; diğer yandan preterm doğuma bağlı yenidoğan kaybı ile prematürite kaynaklı ciddi morbiditelerin ortaya çıkma olasılığı arasında dikkatle denge kurulması gerekliliği, yönetimi oldukça karmaşık hale getirmektedir. Bu gruptaki yenidoğanlarda genel prognoz, hem prematürite hem de eşlik eden komplikasyonlar nedeniyle belirgin şekilde daha olumsuzdur[24].

Geç başlangıçlı FGR, erken başlangıçlı tipe kıyasla daha yaygındır ve tüm olguların yaklaşık %70–80'ini oluşturur[118]. Bu form genellikle daha hafif seyretmekte, preeklampsi ile daha az oranda ilişkilendirilmektedir (%10) ve çoğu zaman normal Doppler bulgularıyla birlikte görülmektedir. Ancak, bu grupta da ani fetal dekompansasyon ve intrauterin fetal kayıp riski göz ardı edilmemelidir.

Preeklampsi vakalarının yaklaşık %20'si erken doğumla sonuçlanmakta olup, olguların %12'sinde fetal büyüme geriliği saptanabilmektedir. FGR'nin klinik etkilerini daha iyi anlayabilmek amacıyla yapılan çalışmalarda, perinatal sonuçlar erken ve geç dönem olarak incelenmiştir. Preeklamptik kadınların prematüre bebeklerinde; düşük Apgar skoru, non-stres test sırasında güven vermeyen fetal kalp atım paternleri (asidoz, Doppler bozuklukları), oligohidramniyos, intrauterin kayıp, doğum sonrası intraventriküler kanama (IVH), respiratuar distres sendromu (RDS), nekrotizan enterokolit (NEC), prematüre retinopatisi (ROP) ve patent duktus arteriosus (PDA) oranları anlamlı şekilde artırdığı görülmüş[119,120]. Bazı çalışmalar, erken preeklampsi grubunda doğum haftası ve ağırlığın daha düşük olduğunu; sezaryen ve SGA oranlarının ise yüksek olduğunu bildirmiştir (Tablo 5)[120]. Diğer araştırmalarda ise geç başlangıçlı preeklampsi grubunda da FGR'nin yaygınlığına dikkat çekilmiştir[121].

Bir çalışmada, preeklampsiye maruz kalan ve aynı gebelik haftasındaki sağlıklı gebelerle karşılaştırılan bebeklerde ciddi RDS vakalarının iki kat daha fazla olduğu, sürfaktan tedavisine duyulan ihtiyacın ise preeklamptik grupta %38,1 iken kontrol grubunda sadece %11,3 olduğu saptanmıştır. RDS nedeniyle uygulanan invaziv solunum desteği (SIMV) ve CPAP (Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı) süresi de preeklampsi grubunda anlamlı olarak daha uzundur. Ayrıca, bu grupta IVH ve hipoglisemi sıklığı da artmış olup, pH gaz değerlerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Preeklampsinin, hem perinatal dönemde kısa vadeli hem de epidemiyolojik verilere dayalı olarak uzun vadeli etkiler yaratabileceği ortaya konmuştur. Preeklampsi geçirmiş annelerin çocuklarında; kardiyovasküler, metabolik ve nörolojik hastalıkların yanı sıra çeşitli diğer sağlık sorunlarının gelişme riskinin arttığı belirlenmiştir (Tablo 5).[122,123]

Bazı çalışmalar, preeklamptik annelerden doğan çocuklarda, çocukluk döneminde yüksek kan basıncı ve artmış vücut kitle indeksi riski bulunduğunu; yetişkinlik döneminde ise inme insidansında yaklaşık iki kat artış olduğunu göstermiştir (Tablo 4) [122–125].

Preeklampsiye bağlı plasental değişiklikler, fetal nörogelişimi etkileyebilecek bir diğer önemli mekanizmadır. Temel patofizyolojik mekanizmalar arasında hipoksi, vasküler ve anjiyojenik düzensizlik, inflamasyon, nöronal ve glial düzeydeki değişiklikler ile nöronal sinyalizasyonda bozulmalar yer alır. Hayvan modelleri, preeklampsiye maruz kalan yavrularda nörogelişimsel farklılıklar ve bilişsel işlev bozuklukları ile ilişkili bulgular sunmuştur. İnsan çalışmalarında ise preeklampsi ile serebral palsi, otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve cinsel dismorfizm gibi nörogelişimsel bozukluklar arasında ilişki gözlenmiştir[126].

Tablo 4. Preeklampsiye Bağlı Gelişebilecek Kısa Ve Uzun Vadeli Perinatal Ve Neonatal Komplikasyonlar.

Kısa vadeli	Uzun vadeli
FGR	Serebral palsi
Oligohidramniyos	Düşük IQ
İntrauterin fetal kayıp	İşitme kaybı
Düşük Apgar skoru	İnsulin rezistansı
Doğum esnasında güven vermeyen FHR(Fetal heart rate)	Diyabet
Yenidoğan yoğun bakım ünitesine ihtiyacı	Koroner arter hastalığı
	Hipertansiyon

Preeklampsiye bağlı preterm doğan bebeklerde, ilerleyen yaşamlarında renal yetmezlik riskinin arttığı bilinmektedir. Bu durumun temelinde, gebelik süresince gerçekleşen nefron oluşum süreci yer alır. Nefrogenez gebeliğin 9. haftasında başlar, 32. haftada zirveye ulaşır ve doğumdan önce tamamlanır. Nefronların yaklaşık %60'ı üçüncü trimesterde, 36. gebelik haftasına kadar oluşur. Erken doğum nedeniyle gelişimini tamamlayamayan nefron sayısı, doğum sonrası telafi edilemez ve bu azalmış rezervle yaşam boyu böbrek fonksiyonları sürdürülemeye çalışılır. Bu nedenle doğumda düşük nefron sayısına sahip bireylerde böbrekler daha az fonksiyonel rezerve sahiptir ve ilerideki hasarlara karşı daha hassas hale gelir [126].

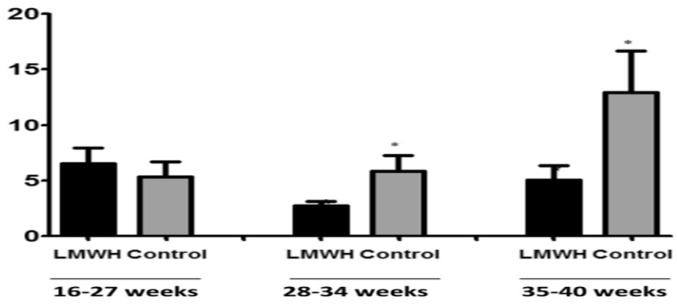
Bazı çalışmalar, doğum sonrası kısa süreli aktif nefron oluşumunun mümkün olduğunu ileri sürse de, bu süreç mevcut eksikliği telafi etmeye yetmez. Sonuç olarak, eksik nefrogenez, prematüre bebeklerde sık görülen düşük doğum ağırlığı ile birlikte kalıcı oligonefroniye yol açar ve bu durum, ilerleyen yaşlarda kronik böbrek hastalığı için güçlü bir risk faktörü oluşturur[127].

FGR'li ve prematüre bebeklerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamış; prematüre grupta glomerül sayısındaki artışın, nefrojenik bölgenin daralmasıyla beraber hızlandırılmış bir nefrogenez ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak erken doğan bebeklerde glomerüllerin %13,7'sinin anormal gelişim gösterdiği tespit edilmiştir [128]. Plasenta yetmezliği zemininde gelişen preeklampsiyi modelleyen deneysel bir çalışmada da, yavrularda azalmış nefron sayısı ve buna eşlik eden bozulmuş kan basıncı regülasyonu gözlenmiştir[129]. Dolayısıyla, preterm doğum olmasa bile, yalnızca intrauterin dönemdeki plasental yetmezlik bile ilerleyen yaşlarda renal fonksiyon kaybına neden olabilir.

Cochrane veritabanında yer alan sistematik bir derlemede, plasental yetmezliğe bağlı olumsuz gebelik komplikasyonları açısından yüksek risk taşıyan kadınlarda, DMAH (Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin / Low Molecular Weight Heparin - LMWH) tedavisinin etkileri incelenmiştir. Bu tedaviyi alan kadınlar ile almayanlar karşılaştırıldığında, DMAH uygulamasının; perinatal mortalite, 34. ve 37. gebelik haftalarından önce gerçekleşen erken doğum oranı ve doğum ağırlığının gebelik yaşına göre 10. persentilin altında olma riski açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma sağladığı gösterilmiştir[130].

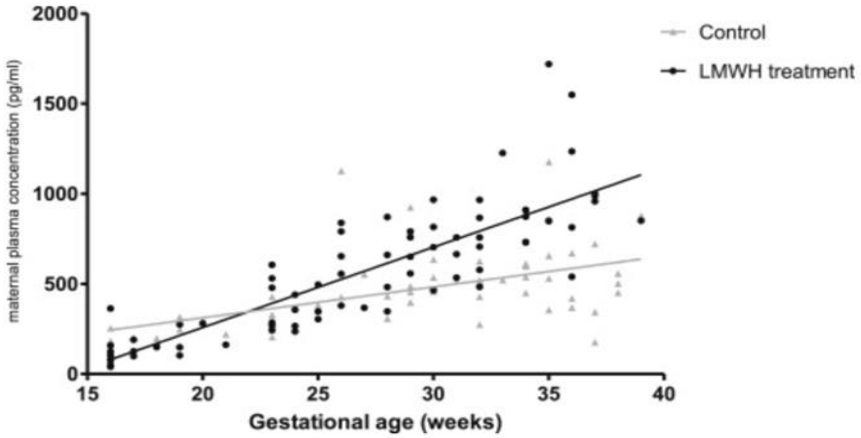
Şüphesiz, DMAH'nın antikoagülan etkisi önemli bir rol oynamaktadır. Gebelik fizyolojik olarak bir hiperkoagülasyon durumu yaratır; ancak bu durumun aşırıya kaçması, şiddetli preeklampsi gelişimine katkıda bulunabilir. Literatürde DMAH ile ilgili çelişkili bulgular mevcuttur. Yapılan prospektif bir çalışmada, DMAH'nin antikoagülan etkisine ek olarak, üçüncü trimesterde sFlt-1/PlGF oranındaki artış üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu etki sFlt-1 düzeyi üzerinden değil, PLGF düzeyini yükselterek sFlt-1/PlGF oranını artırması şeklinde gerçekleşir (Şekil 8, Şekil 9)[131]. Ayrıca, DMAH blastosistin endometriuma yapışmasına ve trofoblastik invazyona hem doğrudan hem de dolaylı katkıda bulunur[132]. Bir diğer in vitro çalışmada ise DMAH'nin insan plasenta hücrelerinde anjiyogenezi artırdığı gösterilmiştir; bu da, preeklampsinin önlenmesinde antikoagülan olmayan ek etkilerinin de rol oynayabileceğini ortaya koyar[133] . Tüm bu veriler, DMAH kullanımının patogenetik açıdan mantıklı bir yaklaşım olduğunu desteklemektedir[134].

Şekil 8. DMAH Tedavisi Uygulanan Ve Uygulanmayan Gruplarda Gebelik Süresince Sflt-1/PLGF Oranlarının Karşılaştırılması.



LMWH- DMAH (Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin)

Şekil 9. DMAH Tedavisi Uygulanan Ve Kontrol Grubundaki Hastalarda Gebelik Haftasına Göre PLGF Düzeyleri.



2.6. Maternal Komplikasyonlar

Preeklampside maternal komplikasyonlar kısa vadeli ve uzun vadeli olarak ayrılır. Kısa vadeli, preeklampsi anından ve yakın postpartum periyodu içeren, çoğunlukla iyi prognozlu gibi gözükür ve geri dönüşümlü olabiliyorken; ilerleyen hayatında preeklampsi geçirmiş annelerin ciddi hastalıklara yol açabildiği görülmüştür. Kısa vadeli komplikasyonlar; acil müdahale gerektiren hipertansiyon, HELLP, eklampsi, PRES, renal yetmezlik gibi bir önceki bölümde detaylı olarak açıklanmıştır. Bu komplikasyonlar arasında intrakranial kanama, karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliğine bağlı ölümler de yer alır. Plasenta dekolmanı acil bir durum olup perinatal mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Bu konu bir önceki bölümde açıklandı.

Yıllar sonra, preeklampsi geçiren kadınlarda kronik hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, böbrek hastalığı, diabetes mellitus, tromboembolizm, hipotiroidizm ve hatta hafıza bozukluğu riski artmaktadır[135]. Preeklampsi kliniğinin oluşmasına neden olan iskemik plasentadan salınan vazo-toksik faktörlerin konsantrasyonu anne dolaşımında giderek arttığı için bu, endotel hasarına yatkın olan hastalarda ve doğumun doğal başlangıcından önce preeklampsi gelişimine yol açacaktır[135,136].

Bu nedenle bir kadının preeklampsiye karşı hassasiyeti, önceden var olan maternal endotelyal ve metabolik sağlığı ile maternal endotel için toksik olan plasental kaynaklı faktörlerin konsantrasyonu arasındaki benzersiz bir dengeden oluşur[135]. Preeklampsiden etkilenen bir gebeliğin ardından metabolik sendrom oluşmaktadır. Obezite, endotelyal disfonksiyonu, sempatik sinir sisteminin aşırı aktivasyonu, artmış periferik vasküler ve renovasküler direnç, insülin direnci ve hiperlipidemi gibi bulgularından oluşan metabolik

sendrom; bundan sonraki aşamada subklinik patofizyolojik değişikliklerin devamında hipertansiyon, diyabet ve böbrek yetmezliği gibi genellikle sessiz seyreden durumlarla takip edilmektedir.

Bir meta-analizde, preterm preeklampsi geçiren hastaların kardiyovasküler hastalıktan ölümü relatif risk 7.71 (%95 CI 4.40–13.52) olarak hesaplanmıştır[137]. Gestasyonel hipertansiyon tanısı olan kadınlarda ileride kronik hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riski de artmaktadır; fakat bu risk preeklampsi (>37 hafta) geçirenlerle benzerdir. Ancak en yüksek risk, preterm preeklampsi geçiren kadınlarda görülmüştür. Bu mantıkla da FGR, plasental yetmezlik nedeniyle oluştuysa; FGR ile komplike edilmiş annelerin de gelecekteki kardiyovasküler ve böbrek hastalıkları için yüksek risk altında olduğu belirlenmiştir[138]. Dikkat çekici olan bilgi: hem preeklampsi hem FGR ile komplikasyon yaşamış hastalarda bu risk, sadece preeklampsi geçirmiş hastalara göre daha fazladır ve en yüksek risk, hem preeklampsi, hem FGR, hem preterm doğum yaşamış hastalarda saptanmıştır.

Preeklampsi, kronik böbrek hastalığı olan kadınlarda —özellikle de kronik hipertansiyonla ilişkili olduğunda— bilinen bir risktir. Diğer taraftan, preeklampsiden etkilenen kadınlarda yeni tespit edilen böbrek hastalığı prevalansı artar ve bu artış doğum sonrası yapılan araştırmalarla zaman içinde ilişkilidir. Preeklampsi sonrası en sık görülen lezyon fokal segmental glomerülosklerozdur. Hem preeklampsi hem de kronik hipertansiyon bu ilişkiyi desteklemektedir[139]. Yapılan bir çalışmada, preeklampsi yalnızca ilk gebelikte meydana gelmişse, gelecekte son dönem kronik böbrek hastalığı gelişme riski relatif risk olarak 4.7 (%95 CI 3.6–6.1) bulunmuştur. Bu risk giderek artmaktadır; eğer kadın preeklampsiden 2 veya 3 kez etkilenmişse, FGR ve preterm doğum da bu riski daha da artırmaktadır.

2.7 Preeklampsi Taraması

Bugüne kadar dünya genelinde preeklampsi taramasında kullanılmak üzere pek çok biyobelirteç çalışılmıştır. Preeklampsinin çok yönlü patogenezi nedeniyle farklı teorilere dayalı çeşitli marker analizleri mevcuttur [140].

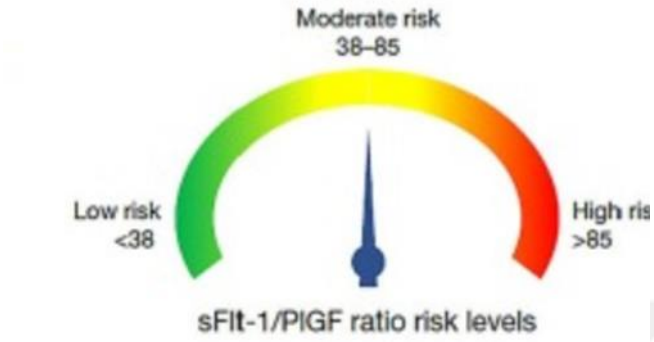
Özellikle anjiojenik ve anti-anjiojenik faktörler preeklampsi öngörüsünde ön plana çıkmıştır. Bunlar arasında sFlt-1/PlGF oranı, hastalığın kısa vadeli tahmini ve tanısında değerli bir parametre olarak kendini kanıtlamıştır. Bu test, preeklampsiden klinik olarak şüphelenilen ya da yüksek riskli kadınlarda, 20. gebelik haftasından 36+6 haftaya kadar uygulanabilir.

Ayrıca 37. haftadan sonra da preeklampsiden şüphelenilen olgularda ve uteroplasental disfonksiyon değerlendirmesinde kullanılabilir.

sFlt-1/PlGF oranına göre risk düzeyleri (Şekil 10):

- **≤38:** Önümüzdeki 7 gün içinde preeklampsi gelişme riski %0,4
- **>38 - ≤85:** 7 gün içinde %20 preeklampsi riski
- **>85:** 7 gün içinde %56 ile çok yüksek risk

Şekil 10. Sflt-1/Plgf Oranı.



Low risk: Düşük risk
Moderate risk: Orta risk
High risk: Yüksek risk

Bu oran testi, sadece ağır preeklampsinin yakın dönemde gelişimini öngörmekle kalmaz; aynı zamanda benzer klinik bulgularla karışabilecek durumların ayırıcı tanısında da yardımcıdır. Bunlar arasında:

- Kronik hipertansiyonun klinik bozulması
- Kronik böbrek hastalığı ve transplantasyonu
- Kronik baş ağrısı
- Obezite
- Akut yağlı karaciğer hastalığı (AFLP)
- HELLP sendromu ile karışabilecek transaminaz yüksekliği ve trombositopeni vakaları

Bunların dışında sENG, TGF-β1, oksidatif stres belirteçleri, immünolojik ve inflamatuar sitokinler ile hipoksiye bağlı çeşitli markerlar da araştırılmaktadır.

Gebelikle ilişkili plazma protein-A (PAPP-A) düzeylerinin düşüklüğü, anormal plasentasyon ve dolayısıyla geç dönemde preeklampsi gelişimi ile ilişkilidir[141].

Uterin arter Doppler ultrasonografisi de tarama sürecinde önemli yer tutar. Normalde gebelikte uterin arter direncinde azalma beklenirken, trofoblast invazyonu ve spiral arter remodellingindeki kusurlar nedeniyle bu direnç artabilir. Bu da Doppler'de uterin arterde

çentiklenme ve S/D oranı, rezistans indeksi (RI) ve pulsatilite indeksi (PI) gibi parametrelerde artış şeklinde izlenir.

Bu değişiklikler, intrauterin gelişme geriliği ve preeklampsi açısından önemli öngörücülerdir. Çentiklenme ile birlikte artmış pulsatilite indeksi, yüksek riskli hastalarda pozitif olasılık oranı 21,0; düşük riskli hastalarda ise 7,5 olarak preeklampsiyi en iyi öngören bulgu olmuştur.

Bu Doppler değerleri ve biyokimyasal markerlar bir araya getirilerek farklı risk hesaplayıcı araçlar geliştirilmiştir[142].

2.8. Lipocalin-2 (NGAL)

Lipocalin- 2 veya Lipocalin-2 (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin), lipokalin ailesine ait 25 kDa'lık bir akut faz proteinidir [143,144]. İlk olarak aktive olmuş nötrofillerde tanımlanmış olup, daha sonra renal tübüler epitel, kolon, prostat ve meme gibi çeşitli dokularda da ekspresyon gösterdiği saptanmıştır. Lipocalin- 2, hücresel stres durumlarında sentezlenir; bu durumlar arasında enfeksiyon, inflamasyon (nötrofillerin sekonder granüllerinden), iskemi ve neoplastik transformasyonlar yer almaktadır.

Lipocalin- 2 'in başlangıçta ekstrasellüler taşıyıcı protein (örneğin, retinol bağlayıcı protein) olarak işlev gördüğü düşünülmüş; ancak daha sonra, böbrek gelişimi ve hasar sonrası tübüler rejenerasyonda da rol oynadığı bulunmuştur. Apoptozu azaltarak ve tubuler hücrelerin proliferasyonunu uyararak böbrek toksisitesini sınırladığı, ayrıca demir taşıma ve hem oksijenaz aktivitesini artırarak böbrek hücrelerini koruduğu belirtilmiştir. Bunun yanı sıra, doğuştan gelen bağışıklık yanıtı, demir metabolizması ve büyüme faktörü gibi roller üstlendiği de gösterilmiştir.

İskemik hasar sonrası, Lipocalin- 2'in renal rejenerasyon ve onarım süreçlerinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir [145]. Bir in vitro çalışmada, iskemi-reperfüzyon hasarında tek doz Lipocalin-2 (10 µg) uygulamasının böbreği koruduğu ve azotemiyi azalttığı, bunun Lipocalin-2-siderofor-demir kompleksi yoluyla hücre ölümünü engellemesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir[146].

Lipocalin- 2, sistemik ve renal olmak üzere iki ayrı "havuzda" bulunur (Tablo 5). Sistemik Lipocalin- 2, enfeksiyon, iskemi ve neoplastik süreçlerde yükselirken; renal Lipocalin- 2, iskemik, hipoksik ya da nefrotoksik hasarlarda renal tübüllerde düzenlenir. Böbrek hasarında idrarda Lipocalin-2 atılımı, Henle'nin çıkan kolundaki artan senteze veya proksimal tübüllerde azalan reabsorbsiyona bağlı olarak artabilir [147]. Lipocalin-2; erken belirteç olarak ABY gelişiminden çok kısa süre sonra (2–6 saat içinde) yükselmeye başlar (203). Prerenal

azotemi gibi geçici perfüzyon bozukluklarında genellikle artmaz; bu nedenle intrinsik ABY ayrımı için değerlidir. Ayrıca idrarda NGAL yüksekliği üretral enfeksiyonlar veya idrarda lökosit varlığı gibi durumlarda da etkilenebilir. Hem prerenal hem de intrinsik böbrek hasarında yükselebilir ama özellikle iskemik veya toksik hasarda anlamlıdır.

Tablo 5. Serum ve Üriner Lipocalin-2 Değerlerinin Klinik Kullanımı.

Özellik	Serum NGAL	Üriner NGAL
Kaynak	Nötrofiller, karaciğer, böbrek	Tübüler hücreler
Yükselme zamanı	2–6 saat içinde yükselir	Benzer sürede, bazen daha özgül
Etkilendiği Durumlar	Sistemik inflamasyon, enfeksiyon	Tübüler hasar, ABY
Tanı Güvenilirliği (ABY)	Yüksek duyarlılık, ancak özgüllük düşük	Tübüler hasar için daha özgül
Kullanım Amacı	Erken tanı, prognoz	Prerenal ve intrinsik ayrım, lokal hasar

Lipocalin- 2, akut böbrek hasarının (ABY) en erken ve güvenilir belirteçlerinden biri olarak kabul edilmiştir[14,143,144]. Kreatinin yükselmeden önce Lipocalin- 2 seviyeleri idrar ve plazmada hızla artar. Bu durum, erken tanı ve müdahaleyle diyaliz gibi ileri tedavilerin önüne geçilmesini sağlar. Hatta bazı çalışmalarda, Lipocalin- 2 "renal troponin" olarak anılmıştır[148].

Lipocalin- 2 ayrıca ABY'nin sonucu öngörmede, hastalık aktivitesinin şiddetinin belirlenmesinde (örneğin: pediatrik lupus nefriti, IgA nefropatisi, idiyopatik glomerülonefrit) ve çeşitli onkolojik durumlarda (beyin tümörleri, inflamatuvar bağırsak hastalığı, meme kanseri) biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir. Yetişkin polikistik böbrek hastalığında da üriner Lipocalin- 2 düzeyleri ile rezidüel böbrek fonksiyonu arasında iyi bir korelasyon gösterilmiştir[145].

Lipocalin- 2, Japonya ve Avrupa'da 2017'de, Amerika'da ise 2023 yılında FDA onayı alarak renal hasarın tespitinde kullanılmaya başlanmıştır.

Preeklampsiye bağlı olarak gelişen sistemik inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve böbrek hasarına paralel olarak Lipocalin- 2 seviyelerinde artış gözlenmiştir [15]. Serum Lipocalin- 2 düzeyi ile preeklampsinin şiddeti arasında pozitif bir ilişki olduğu ve şiddetli preeklampside böbrek tutulumu ile bağlantılı olabileceği düşünülmüştür. Başka bir çalışmada ise, sağlıklı

gebelerde idrar Lipocalin- 2 düzeylerinin gebelik süresince arttığı, ancak preeklampsi grubunda bu artışın olmadığı gözlenmiştir (160).

Lipocalin- 2, MMP-9 (matriks metalloproteinaz-9) ile kompleks oluşturarak onun aktivitesini artırabilir. Bu kompleksin, ateromatöz plaklarda yüksek düzeyde ekspresyon gösterdiği ve bu nedenle riskli plakların belirlenmesinde biyobelirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür[149 150]. Aynı zamanda, Lipocalin- 2 ve MMP-9 birlikte; meme, beyin, over, pankreas, kolorektal, mesane, prostat, akciğer ve deri kanserleri dahil birçok malignitede potansiyel tanı aracı olarak değerlendirilmektedir[151].

2.9. Preeklampsi Önlenmesi

Preeklampsinin doğum dışında kesin bir tedavisi bulunmadığından, önlenmesine yönelik çok sayıda çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda, çeşitli medikal ajanlar (PPI, C ve E vitamini, omega 3 ve 6, kalsiyum, D vitamini, metformin, statinler, NO donörleri) araştırılmış; ancak en etkili yaklaşımın düşük doz aspirin kullanımı olduğu belirlenmiştir. Düşük doz aspirin, preeklampsi ve ilişkili olumsuz gebelik sonuçlarının (erken doğum, FGR) insidansını, orta ve yüksek riskli gebelerde %10–20 oranında azaltmaktadır. Aspirin, mükemmel maternal-fetal güvenlik profili nedeniyle bu hasta grubu için uygun bir profilaktik ajan olarak kabul edilmektedir.

Preeklampsinin artmış trombosit aktivitesi ve tromboksan A2 seviyeleri ile ilişkili olması, düşük doz aspirin kullanımını destekleyen randomize çalışmaların temelini oluşturmuştur[152]. Düşük doz aspirin (60–150 mg/gün), siklooksijenaz enzimini inhibe ederek tromboksan sentezini baskılar ve prostasiklin sentezini korur. Tromboksan, trombosit agregasyonunu ve vazokonstriksiyonu teşvik ederken; prostasiklin bu süreci engeller ve vazodilatasyonu destekler. Trombositler yeniden siklooksijenaz sentezleyemediğinden, aspirin etkisi devam ederken endotel birkaç saat içinde bu enzim fonksiyonunu geri kazanır. Böylece aspirin, vazodilatör ve antiagregan etkileri baskın hale getirir.

Aspirinin preeklampsideki etkisinin kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, plasentasyon sürecini iyileştirdiği düşünülmektedir: trofoblast invazyonunu destekler, spiral arter transformasyonunu artırır ve plasental kan akımını iyileştirir[153]. İn vitro çalışmalarda, düşük doz aspirin kullanımının PlGF seviyesini artırdığı, trofoblast apoptozunu azalttığı ve sitokin profilini olumlu etkilediği gösterilmiştir.

Preeklampsinin önlenmesinde aspirin kullanımına gebeliğin 12. haftasında başlanması önerilmekte, ideal olarak ise 16. haftadan önce başlanması tavsiye edilmektedir. Aspirin kesilme zamanı konusunda fikir birliği olmamakla birlikte, doğumda kanama riskini azaltmak

amacıyla bazı kaynaklar 36. haftada veya tahmini doğumdan 5–10 gün önce kesilmesini önermektedir.

ASPRE çalışmasında, 11–14. haftalar arasında başlanan 150 mg aspirin ile plasebo karşılaştırıldığında, aspirin grubunda preeklampsi oranı %1,6; plasebo grubunda ise %4,3 bulunmuştur (OR 0,38, %95 CI 0,20–0,74; p=0,004) [154]. Bu doz, daha önceki çalışmalarda gözlenen doza bağlı etkinliği temel alarak seçilmiştir [155]. Aspirinin gece alınmasının etkinliği ise FGR, preterm doğum ve preeklampsi riskini azaltma yönünden randomize çalışmalarda gösterilmiştir.

2021'de USPSTF tarafından yapılan meta-analizde (23 çalışma, ~27.000 hasta) düşük doz aspirin kullanımının yüksek riskli gebelerde preeklampsi görülme oranını (RR 0,85; %95 CI 0,75–0,95), perinatal mortaliteyi (RR 0,79; %95 CI 0,66–0,96), 37 haftadan küçük erken doğum oranını (RR 0,80; %95 CI 0,67–0,95) ve FGR sıklığını (RR 0,82; %95 CI 0,68–0,99) anlamlı olarak azalttığı; kanama riskinde ise anlamlı bir artışa yol açmadığı saptanmıştır [156].

NICE kılavuzlarına göre, preeklampsi için yüksek risk taşıyan ya da birden fazla orta risk faktörü bulunan gebelerin 12. haftadan itibaren 75–150 mg/gün aspirin kullanması önerilmektedir. Yüksek risk faktörleri: önceki gebelikte preeklampsi öyküsü, kronik böbrek hastalığı, otoimmün hastalık (SLE, antifosfolipid sendromu), Tip 1 veya Tip 2 DM, kronik hipertansiyon. Orta risk faktörleri (≥2 mevcutsa): ilk gebelik, 40 yaş üstü, >10 yıl arayla gebelik, BMI ≥35, ailede preeklampsi öyküsü, çoğul gebelik, IVF gebeliği[157].

2.10. Preeklampsi Tedavisi ve Yönetimi

Preeklampsi yönetimi, adeta iki ucu keskin bir kılıç gibidir; bir yandan maternal, diğer yandan fetal risklerin dikkatlice değerlendirilmesini gerektirir. Doğum, her zaman anne sağlığı açısından en kesin tedavi olarak görülse de, prematüre bir fetüs açısından gebeliğin devamı daha az riskli olabilir. Bir yandan gebeliğin sonlandırılmasıyla eklampsi ve diğer ciddi preeklampsi komplikasyonları önlenebilirken, diğer yandan prematüre doğumla birlikte yenidoğan için yüksek mortalite ve morbidite riski gündeme gelir.

Bu dengeyi sağlamak amacıyla, fetal sonuçları iyileştirmek adına ekspektan yaklaşım uygulanabilir. Öncelikle hastalığın şiddeti ve fetal iyilik hali değerlendirilir; ardından gebelik haftası göz önünde bulundurularak doğum kararı mı yoksa ekspektan yönetim mi uygulanacağına karar verilir.

ACOG Preeklampsi Kılavuzlarına göre, gebelik yaşı 34 haftadan küçükse, fetüsün durumu iyiyse, anne stabil ve şiddetli preeklampsi bulguları yoksa, ekspektan yönetim önerilmektedir[158]. Bu yaklaşımda amaç, fetal büyümeyi ve matürasyonu desteklerken;

preeklampsiye bağlı ciddi maternal komplikasyonlarla, preterm doğan bebeğin karşılaşabileceği riskler arasında hassas bir denge kurmaktır.

Ekspektan yönetim süresince hem anne hem de fetüs yakından izlenmelidir. Ancak şiddetli hipertansiyon, ciddi organ fonksiyon bozuklukları ya da fetal sağlıkta bozulma gibi durumlar ortaya çıkarsa, genellikle doğum kaçınılmaz hale gelir. Ekspektan yönetim ayrıca, antenatal kortikosteroid tedavisinin uygulanması için zaman kazandırır ve bu da prematüre bebekte pulmoner matürasyonu destekleyerek neonatal sonuçları iyileştirebilir [159].

2.10.1. Şiddetli Özellik Göstermeyen Preeklampsi

Term Gebelik (≥37 hafta):

Şiddetli özelliklerin varlığına bakılmaksızın doğum kararı verilmelidir [35]. HYPITAT adlı çok merkezli çalışmada, 36. gebelik haftasını doldurmuş ve şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi tanısı almış gebelerde doğum kararının; şiddetli preeklampsi, HELLP sendromu, eklampsi, pulmoner ödem ve plasenta dekolmanını azalttığı gösterilmiştir[159]. Neonatal komplikasyonlar ve sezaryen oranları her iki grupta da benzer bulunmuş; sonuç olarak doğumun maternal sonuçları iyileştirdiği, sezaryen ya da yenidoğan morbiditesinde artışa neden olmadığı belirlenmiştir[160].

Geç Preterm Gebelik (34–36+6 hafta):

Bu dönemde şiddetli özellik göstermeyen ve hem anne hem de fetüs stabil olan olgularda en uygun yönetim tartışmalıdır (1). Fetal testler güven vermiyorsa, fetal ağırlık %5. persentilin altındaysa veya oligohidramniyos mevcutsa, ACOG doğumu önermektedir. Ancak fetal iyilik durumu mevcutsa ekspektan yaklaşım değerlendirilebilir; çünkü prematüritenin getirdiği riskler, ekspektan yönetimle alınan risklerle dengelenebilir. Ekspektan yaklaşım tercih edilirse, antenatal kortikosteroid uygulanması göz önünde bulundurulmalıdır. PHOENIX adlı çok merkezli randomize çalışmada, preeklampsi tanısı aldıktan sonraki 48 saat içinde erken doğum planlanan ve ekspektan yönetim uygulanan olgularda maternal sonuçların iyileştiği gözlenmiştir [35]. Ancak bu grubun yenidoğanlarında olumsuz perinatal sonuçlarda artış saptanmış; gestasyonel yaşa göre küçük olma olasılığı da daha yüksek bulunmuştur.

Erken Preterm Gebelik (<34 hafta):

Şiddetli özellikler mevcut değilse ve antepartum testler fetal iyilik halini destekliyorsa, ekspektan yönetim önerilmektedir[161]. Bu dönemde akciğer matürasyonu için antenatal kortikosteroid uygulanmalıdır. PRAECIS çalışmasında, 23+0 ile 34+6 hafta arasındaki hipertansif gebelerde sFlt-1/PlGF oranına bakılarak gebeliğin devamına karar verilmiştir [34]. Bu çalışmada, sFlt-1/PlGF oranı olumsuz sonuçları öngörmede diğer laboratuvar testlerinden

ve klinik belirtilerden daha başarılı bulunmuştur. Ancak pozitif prediktif değeri yalnızca %65 olduğundan, yüksek test sonucu olan hastalarda yönetim hâlâ belirsizdir. Karar verme sürecinde gestasyonel yaş, bireysel risk faktörleri, semptomlar, biyokimya sonuçları, trombosit sayısı, fetal ağırlık ve Doppler parametreleri (uterin arter, umbilikal arter, orta serebral arter PI) ile bunların zaman içindeki değişimleri dikkate alınmalıdır. Bu yaklaşım erken doğum oranlarını azaltmamıştır; bunun nedeni çalışmadaki standart yönetim protokolünün olmayışıdır.

2.10.2. Şiddetli Özellik Gösteren Preeklampsi

- **Term Gebelik (≥37 hafta):** Şiddetli özellik olsun ya da olmasın, doğum derhal planlanmalıdır.
- **Geç Preterm Gebelik (34-36 6/7 hafta):** Hemen doğum planlanmalıdır. Fetal durum güven vermiyor ya da maternal risk varsa, betametazon uygulaması için doğumun ertelenmesi önerilmez[162].
- **Erken Preterm Gebelik (<34 hafta):** Özellikle erken haftalarda ekspektan yönetim tercih edilebilir. Bir çalışmada, hastanın durumu 24 saat içinde stabil hale gelirse ekspektan yönetim uygulanabileceği belirtilmiş; doğum haftasının ilerlemesiyle neonatal sonuçların iyileştiği gözlenmiştir[158]. Ortalama gebelik uzaması 5 gün (1–24 gün) olarak saptanmıştır. Neonatal sonuçlar doğrudan gebelik haftasıyla ilişkilidir. En iyi sonuçlar 30–34 hafta aralığında kaydedilmiştir. Aynı çalışmada, perinatal ve neonatal mortalite oranları sırasıyla %13,83 ve %6,49 olarak bulunmuştur. Bu oranların, çalışmanın yapıldığı gelişmekte olan ülkelerdeki sosyoekonomik düzey ve yenidoğan yoğun bakım standartlarını yansıttığı düşünülmektedir. Perinatal ölümlerin %73,68'i, <1000 gram doğum ağırlığına ve 30 haftadan küçük gebelik yaşına sahip yenidoğanlarda görülmüştür. Maternal ciddi preeklampsi komplikasyonları ise perinatal komplikasyonlara kıyasla daha az sıklıkta gözlenmiştir. Ekspektan yaklaşımın kontrendike olduğu durumlarda (**Tablo 6**), maternal stabilizasyon sağlandıktan sonra doğum gerçekleştirilmelidir.

Tablo 6. Ekspektan Yönetim İçin Kontrendike Olan Durumlar.

Maternal	Fetal
Eklampsi	Güven vermeyen fetal test bulguları
Kontrolsüz ve tedaviye dirençli hipertansiyon (≥160/110 mmHg)	Fetal ölüm
Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)	Viabilite sınırında olmayan fetus
Tedaviye dirençli baş ağrısı	Umbilikal arterde end-diastolik ters akım
Tedaviye dirençli epigastrik veya sağ üst kadran ağrısı	-
Görme bozuklukları, motor fonksiyonlarda bozulma	-
İnme	-
Miyokard enfarktüsü	-
HELLP sendromu	-
Renal fonksiyon bozukluğu (kreatinin >1,1 mg/dL veya 2 kat artışı)	-
Pulmoner ödem	-
Plasenta dekolmanı	-

2.10.3. Nöbet Profilaksisi

Magnezyum sülfatın ($MgSO_4$), eklampsiyi önlediğine ve eklampsi oranını yaklaşık yarıya indirdiğine dair açık kanıtlar vardır [163,164]. Genel olarak, bir eklampsi nöbetini önlemek için yaklaşık 50 ila 100 kadının magnezyuma ihtiyacı olur. Magnezyum sülfat, şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampsili kadınlarda etkilidir; ancak şiddetli olmayan vakaların tedavisi daha yüksek maliyetlidir.

The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP), özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde preeklampsi tanısı alan tüm kadınların magnezyum almasını önermektedir. Çünkü bu durumlarda maliyet-fayda dengesi en yüksek düzeydedir; ancak bu hedefe ulaşmak önemli zorluklar içermektedir. Yüksek düzeyli ve yüksek gelirli merkezlerde ise magnezyum sülfat uygulama maliyetlerinin daha yüksek olması nedeniyle, yalnızca şiddetli preeklampsili kadınlarda seçici olarak kullanılmaktadır.

Magnezyum sülfat, nöbet riskinde %50–67 oranında azalma ve anne ölüm riskinde düşüş ile ilişkilidir; ayrıca bebeğe bir miktar faydası da olabilir [164]. Preeklamptik kadınlarda eklampsi nöbetini önlemede $MgSO_4$'ün, fenitoin, nimodipin, diazepam ve plaseboya göre daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [165].

$MgSO_4$, eşsiz bir kalsiyum antagonisti olarak, vasküler düz kastaki kalsiyum kanallarını bloke eder ve hücre içi kalsiyumu azaltır. Bu durum, kalmodulin bağımlı miyozin hafif zincir kinazın inaktivasyonuna yol açar ve damar duvarındaki kasılmaları azaltır. Sonuç olarak, arteriyel duvar gevşer; periferik ve serebral vasküler direnç azalır. Böylece vazospazm hafifler ve arteriyel kan basıncı düşer.

Ek olarak, magnezyum sülfat kan-beyin bariyerini koruyabilir, beyin ödemi oluşumunu sınırlayabilir ya da merkezi bir antikonvülsan etkiyle etkili olabilir [166,167]. sFlt/PlGF oranına bakılan bazı çalışmalarda, $MgSO_4$ tedavisinden sonra bu oranın azaldığı saptanmış ve $MgSO_4$'ün patogenetik etkisi olduğu kanıtlanmıştır[168].

Fetal nöroproteksiyon amacıyla magnezyum sülfat kullanımı yaygın kabul görmüştür. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, erken doğum riski taşıyan kadınlarda magnezyum sülfat kullanımının bebeğin serebral palsi riskini azalttığını göstermiştir[163].

Parenteral magnezyum sülfat, doğum öncesi, doğum sırasında ve doğum sonrası dönemlerde değişken sürelerle verilir. Yükleme dozu olarak 4–6 gram magnezyum sülfat 15–20 dakika içinde uygulanır; ardından saatte 1–2 gram olacak şekilde idame tedavisi sürdürülür. Tedavi alan kadınların yaklaşık dörtte birinde flushing (yüz kızarması) yan etkisi görülmektedir. Solunum depresyonu, tendon reflekslerinde azalma ve idrar çıkışında azalma ise nadirdir.

Eğer sezaryen kararı verilmişse, infüzyona ameliyat öncesi başlanmalı ve doğum sonrası 24 saat devam edilmelidir. Terapötik doz aralığı 4.8–8.4 mg/dL'dir. Toksisite bulgusu olarak ilk belirti derin tendon reflekslerinin kaybıdır. Magnezyum düzeyi >9 mg/dL olduğunda patellar refleks kaybı, >12 mg/dL'de solunum depresyonu, >30 mg/dL'de ise kardiyak arrest görülebilir [167,169].

Antidot olarak kalsiyum glukonat kullanılır. Acil durumlarda %10'luk 10 mL kalsiyum glukonat, intravenöz olarak yaklaşık 3 dakikada yavaşça infüze edilir. Eklampsi krizinde de ilk tercih yine magnezyum sülfattır; ancak kontrol altına alınamayan vakalarda diazepam ve fenitoin de denenebilir [170].

Preeklampsinin sadece doğumla tamamen tedavi edildiği düşüncesi yeniden değerlendirilmelidir. Doğumdan sonra yeni başlangıçlı preeklampsinin görülebileceği ve hastaların önemli bir kısmında doğum sonrası ciddi hipertansiyon ile birlikte farklı antihipertansif ilaçlara ihtiyaç duyulabileceği bilinmektedir. Doğum sonrası preeklampsi, hipertansif kriz, eklampsi ve HELLP sendromuna ilerleyebileceği için; gebelik sırasında

şiddetli özellikler gösteren tüm hastaların postpartum dönemde de magnezyum sülfat alması gerektiği düşünülmektedir.

2.10.4 Akut Hipertansiyonun Tedavisi

Şiddetli hipertansiyonu olan, tanıdan sonraki 15 dakika içinde tekrar ölçümle teyit edilen sistolik kan basıncı ≥160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥110 mmHg olan gebe veya postpartum hastaların; inme, kalp yetmezliği ve diğer ciddi maternal komplikasyon riskini azaltmak amacıyla hızla tedavi edilmesi gerektiği konusunda fikir birliği vardır (1). American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) kılavuzlarına göre, bu hastalara akut başlangıçlı şiddetli hipertansiyon tanısı konulduktan sonra, mümkün olan en kısa sürede ve tercihen 30–60 dakika içinde antihipertansif tedavi başlanmalıdır.

Hedef Kan Basıncı:

- Sistolik: 140–150 mmHg
- Diyastolik: 90–100 mmHg

  (Daha düşük değerlerden kaçınılmalı; uteroplasental perfüzyon bozulabilir.)

Şiddetli akut hipertansiyon tedavisinde kullanılan üç ilk basamak antihipertansif ajan olan labetalol, hidralazin ve oral nifedipini; doz, uygulama aralığı ve maksimum doz bilgileriyle birlikte Tablo 7'de sunuldu. Her ilacın uygulanma protokolü, hastanın klinik durumuna göre bireysel olarak belirlenmelidir.

Tablo 7. Hipertansiyon İçin İlk Basamak Ajanlar.

İlaç	Uygulama Yolu	Başlangıç Dozu	Tekrar Dozu	Max. Doz	Etki Başlangıcı	Yan Etkiler
Labetalol	IV bolus	10 mg	20 → 40 → 80 mg (10 dk arayla)	220 mg	2–5 dk	Bradikardi, hipotansiyon
Hidralazin	IV bolus	5 mg	10 → 10 mg (20 dk arayla)	25 mg	10–20 dk	Taşikardi, baş ağrısı, bulantı
Nifedipin (oral)	PO tablet	10 mg	20 → 20 mg (20 dk arayla)	50 mg	10–20 dk	Refleks taşikardi, baş ağrısı

- 3 farklı ajan denendiyse ve TA hâlâ kontrol altına alınamadıysa → yoğun bakım değerlendirmesi yapılmalı

- Her ilaçtan sonra 10-20 dk beklenir, TA düşmediği durumda bir sonraki basamak ilaca geçilir

- Tüm süreç boyunca fetal iyilik hali paralel olarak izlenmeli

- Sezaryen planlanıyorsa, hipertansiyon kontrol altına alınmalı ve uygun anestezi planlanmalıdır

Şiddetli hipertansiyonun yönetiminde, başlangıç tedavisinden itibaren kan basıncının yanıtına göre uygulanacak ek dozlar, ilaç değişimi ve izlem sıklığı **Tablo 8**'de sistematik biçimde özetlenmiştir. Bu algoritma, klinik karar sürecini kolaylaştırmak ve maternal komplikasyonları en aza indirmek amacıyla yapılandırılmıştır.

Tablo 8. Gebelikte Şiddetli Hipertansiyon Yönetimi.

Adım	Uygulama	Zamanlama	Açıklama
1	TA ≥160/110 mmHg saptanır	Dakika 0	Şiddetli hipertansiyon tanısı
2	TA 15 dk sonra tekrar ölçülür	Dakika 15	TA hâlâ ≥160/110 ise tedavi başla
3	İlk antihipertansif ajan seçilir: • Labetalol IV 10 mg • veya Hidralazin IV 5 mg • veya Nifedipin PO 10 mg	Dakika 15–20	Klinik duruma göre seçim yapılır
4	TA kontrolü	10–20 dk sonra	TA düzelmişse → izlem
5	TA kontrolsüzse aynı ajandan tekrar doz ver	10–20 dk aralıklarla Labetalol: 20 → 40 → 80 mg (toplam max 220 mg) • Hidralazin: 10 → 10 mg (max 25 mg) • Nifedipin: 20 → 20 mg (max 50 mg)	Doz arası: 10–20 dk
6	Hâlâ kontrol sağlanamadıysa diğer ajana geç	Son dozdan 20 dk sonra	Etkisizse ajan değiştir
7	Üçlü ajan başarısızlığı	...	Nicardipin IV, Nitrogliserin, Esmolol gibi ajanlara geçilir. Yoğun bakım konsültasyonu düşünülür
8	TA kontrol altına alındıysa → Takip: • İlk 1 saat: her 15 dk • Sonraki 1 saat: her 30 dk • Sonra: saatlik izlem	...	ACOG önerisiyle uyumludur

Birinci basamak ilaçlara (Hidralazin, Nifedipin, Labetalol) yeterli yanıt alınamayan durumlarda, ikinci basamak olarak tercih edilebilecek antihipertansif ajanlar mevcuttur. Bu ajanlar arasında Nicardipine, Esmolol, Nitroglycerin ve Nitroprusside yer almaktadır [171]. Bu durumlarda maternal ve fetal durumun multidisipliner olarak değerlendirilmesi, gerekirse hastanın ileri düzey yoğun bakım ünitesine (YBÜ) sevki ve obstetrik endikasyonlar doğrultusunda gebeliğin sonlandırılması gündeme gelebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız prospektif olarak tasarlanmıştır. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde, Mayıs 2023 ile Haziran 2024 tarihleri arasında, doğumu gerçekleşen toplam 74 hasta, sağlıklı gebeler ve preeklampsi tanısıyla takip edilen gebeler olmak üzere iki gruba ayrılarak çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalara ait veriler, hastane bilgi sisteminden elde edilmiştir. Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan GOKAEK-2023/06.02 nolu bilimsel araştırma projesi etik kurul onayı alınmıştır. Ayrıca Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri desteği alınmıştır.

Tüm hastalardan yazılı ve aydınlatılmış onam alınmıştır. Çalışma, Helsinki Bildirgesi'nin son versiyonuna uygun olarak yürütülmüştür.

Hastalar, geç başlangıçlı preeklampsi grubu (Grup 1, n = 20), erken başlangıçlı preeklampsi grubu (Grup 2, n = 16) ve sağlıklı gebelerden oluşan kontrol grubu (Grup 3, n = 38) olarak sınıflandırılmıştır.

Çalışmaya, ACOG (Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği) 2020 tanı kriterlerine uyan hastalar dahil edilmiştir. Bu kriterler, 20. gebelik haftasından sonra en az 4 saat arayla yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının ≥140 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥90 mmHg olması, proteinüri varlığı ya da eşlik eden proteinüri olmaksızın trombositopeni (PLT <100,000 x10^9/L), karaciğer enzimlerinde yükselme (ALT veya AST'nin normalin 2 katı veya daha fazla olması), böbrek yetmezliği (serum kreatinin >1.1 mg/dL ya da iki katına çıkması), pulmoner ödem, yeni başlayan baş ağrısı veya görme bozuklukları bulunması olarak tanımlanmıştır.

Tanı aldığı gebelik haftasına göre, 34. haftadan önce tanı konulan hastalar erken başlangıçlı preeklampsi grubuna, 34. haftadan sonra tanı alanlar ise geç başlangıçlı preeklampsi grubuna dahil edilmiştir.

Dahil edilme kriterleri: 18–45 yaş arası, 20. gebelik haftasını geçmiş, tekil gebeliği olan ve gestasyonel yaşı son adet tarihi ile birinci trimesterde ölçülen Crown Rump Length (CRL) ile doğrulanan gebeler. Dışlama kriterleri: çoğul gebelik, antifosfolipid sendromu ve diğer otoimmün hastalıklar, kronik böbrek veya kalp hastalığı öyküsü olanlar ile preeklampsi tanı kriterlerini karşılamayanlar çalışma dışında bırakılmıştır.

Kontrol grubundaki gebelerde preeklampsi, fetal distres veya diğer gebelik komplikasyonları bulunmamaktadır. Tümü, gebelik yaşına uygun sağlıklı bebekler dünyaya getirmiştir.

Çalışmada hastaların yaşı, gravide sayısı, parite, abort sayısı, yaşayan çocuk sayısı, VKİ, gebelik haftası ile ek hastalık varlığı (hipotiroidi, GDM, Pre GDM, GHT, kronik HT'e bağlı gelişen süperempoze preeklampsi, preeklampsi veya FGR öyküsü) gibi klinik değişkenler hasta dosyaları ve elektronik kayıtlar üzerinden toplandı; obstetrik komplikasyonların olup olmaması (FGR, ablasyo plasenta, oligohidroamnios, intrauterin fetal kayıp) ile maternal komplikasyonların olup olmaması (HELLP, DİC, uterin atoni) de aynı kaynaklardan değerlendirildi ve annelerin hastanede kalış süresi ile yoğun bakım yatış durumu ve süresi bu dosyalar üzerinden kaydedildi; doğum yöntemlerinden Normal vajinal doğum ile sezaryen endikasyonları (başarısız indüksiyon, CPD, malprezentasyon, plasenta dekolmanı, AFD, geçirilmiş sezaryen öyküsü, şiddetli preeklampsi) açısından bilgiler yine hasta dosyaları ve elektronik kayıtlar üzerinden toplandı; postpartum komplikasyonlardan yatışı uzamış hastaların nedenleri (hipertansiyon, HELLP, vulvar ödem, uterin atoni, postpartum gelişen preeklampsi, ABY, relapatotomi) de bu kaynaklardan elde edildi; yenidoğan bebeklerin doğum haftası ve doğum kilosu ile kordon kanının pH değerleri, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, APGAR skoru (1. ve 5. dakika), fetal anomali varlığı ve anne ya da bebek ölümü gibi veriler de hasta dosyaları ve elektronik kayıtlar üzerinden toplandı, ayrıca laboratuvar sonuçları elektronik laboratuvar sisteminden alınarak değerlendirildi.İdrar örneklerinin toplanması ve Üriner Lipocalin-2 (üLipocalin-2) ölçümü için, olgulardan rutin laboratuvar testlerine ek olarak idrar örnekleri alındı. Her hastadan 5 mL idrar örneği alınarak 4000 devirde santrifüj edildi ve analiz zamanına kadar -40 °C'de saklandı. Hedeflenen örnek sayısına ulaşıldıktan sonra, idrar numuneleri aşamalı olarak +4 °C'ye kadar çözdürüldü. Her örnek, Elabscience Human Lipocalin-2 (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin) ELISA kitine ait özel solüsyon ile 1/100 oranında dilüe edildi. Ölçümler, GRIFOLS/TRITURUS cihazında spektrofotometrik mikro-ELISA yöntemiyle gerçekleştirildi. Elde edilen veriler, pg/mL cinsinden kaydedildi ve analiz için uygunlukları teyit edildi.

İstatistiksel analiz.

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp. Armonk,NY,USA) ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25.-75. persentil) olarak verildi. Kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) şeklinde ifade edildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılım varsayımına göre bağımsız örneklem t testi ya da Mann-Whitney U testi ile belirlendi.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare analizi ile belirlendi. İki yönlü hipotezlerin testinde $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 74 gebe dahil edilmiştir. Bunların 20'si 34. gebelik haftasından sonra preeklampsi tanısı aldığı için geç başlangıçlı (GB), 16'sı 34. haftadan önce tanı aldığı için erken başlangıçlı (EB) preeklampsi grubuna ayrılmış, 38 sağlıklı gebe ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışmaya dâhil edilen bireylerin demografik özellikleri ve gebelik öyküsüne ilişkin veriler aşağıdaki tabloda karşılaştırmalı olarak sunulmuştur.

Tablo 9. Geç ve erken başlangıçlı preeklampsi ile kontrol grubunun demografik verileri.

Değişken	Geç Başlangıçlı PE	Erken Başlangıçlı PE	Kontrol Grubu	p değeri
Hasta sayısı (n)	20	16	38	-
Yaş (ort. ± SS)	33,45 ± 5,09	34,19 ± 5,40	28,21 ± 5,55	<0.001[b],[c]
VKİ (ort. ± SS)	34,0 ± 6,32	29,66 ± 4,69	29,46 ± 4,72	0.006[a],[c]
Gravida (min–maks)	3,0 (2–4)	3,0 (2–5)	2,0 (1–3)	0.016[b]
Parite (min–maks)	2,0 (0–2)	1,5 (0–2)	1,0 (0–2)	0.182
Abort/d&c (min–maks)	0 (0–1)	0,5 (0–1,75)	0 (0–0)	0.050
Yaşayan çocuk (min–maks)	2,0 (0–2)	1,0 (0–2)	1,0 (0–1,25)	0.205

PE: Preeklampsi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

SS: Standart Sapma

Not: Veriler Ortalama ± Standart Sapma ve Min–Maksimum (En düşük–En yüksek) değerler olarak sunulmuştur. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Mann–Whitney U testi ile değerlendirilmiş olup, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

[a]: Erken ve geç başlangıçlı preeklampsi grupları arasında anlamlı fark

[b]: Erken başlangıçlı preeklampsi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark

[c]: Geç başlangıçlı preeklampsi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark

Tablo 9 incelendiğinde, yaş ortalaması ve VKİ değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmektedir. Kontrol grubunun yaş ortalaması 28,21 ± 5,55 yıl iken, geç başlangıçlı PE grubunda 33,45 ± 5,09 yıl, erken başlangıçlı PE grubunda ise 34,19 ± 5,40 yıl olarak tespit edilmiştir ($p<0,001$). VKİ açısından ise geç başlangıçlı PE grubunda anlamlı yükseklik saptanmıştır ($p=0,006$). Gravida sayısı bakımından da gruplar arasında fark anlamlı

bulunmuş (p=0,016), ancak parite, abort öyküsü ve yaşayan çocuk sayısı açısından anlamlı fark izlenmemiştir (p>0,05).

Gebelerin doğum haftası, doğum kilosu, Apgar skorları ve yenidoğana ait diğer klinik parametrelerin gruplar arasında farklılık gösterip göstermediği değerlendirilmiştir. Obstetrik ve neonatal verilerin analizi aşağıda sunulmuştur.

Tablo 10. Obstetrik ve Yenidoğan Verilerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması.

Değişken	Geç Başlangıçlı PE	Erken Başlangıçlı PE	Kontrol Grubu	p değeri
Doğum haftası (gün)	256,95 ± 10,74	212,31 ± 14,07	272,92 ± 8,45	<0,001[a,b,c]
Doğum kilosu (g)	2765,50 ± 764,58	1160,00 ± 577,92	3122,24 ± 299,10	<0,001[a,b,c]
Doğum kilosu persentil (min–maks)	12,0 (2,25–87,50)	1,0 (1,0–13,0)	41,50 (8,0–55,75)	0,001[a,b]
Kordon kanı pH değeri	7,31 ± 0,05	7,25 ± 0,10	7,34 ± 0,06	0,001[b]
Apgar skoru – 1. Dakika	7,0 (6,0–8,0)	5,0 (4,0–6,0)	7,0 (6,0–9,0)	<0,001[a,b]
Apgar skoru – 5. Dakika	9,0 (8,0–9,0)	6,0 (5,0–7,0)	9,0 (8,0–9,25)	<0,001[a,b]

PE: Preeklampsi

APGAR : Aktivite- Pulse- Grimace- Apperarence- Respiration

Not: Veriler Ortalama ± Standart Sapma ve Min–Maksimum (En düşük–En yüksek) değerler olarak sunulmuştur.

Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Mann–Whitney U testi ile değerlendirilmiş olup, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

[a]: Erken ve geç başlangıçlı preeklampsi grupları arasında anlamlı fark

[b]: Erken başlangıçlı preeklampsi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark

[c]: Geç başlangıçlı preeklampsi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark

Tablo 10 incelendiğinde, doğum haftası (gün bazında) kontrol grubunda 272,92 ± 8,45 gün, geç başlangıçlı preeklampsi (GB-PE) grubunda 256,95 ± 10,74 gün, erken başlangıçlı preeklampsi (EB-PE) grubunda ise 212,31 ± 14,07 gün olarak tespit edilmiş ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0,001). Doğum kilosu EB-PE grubunda anlamlı derecede daha düşüktür (p<0,001). Doğum kilosu persentil değerleri kontrol grubunda 41,50 (8,0–55,75), GB-PE grubunda 12,0 (2,25–87,50), EB-PE grubunda ise 1,0 (1,0–13,0) olarak ölçülmüş, EB-PE grubunun her iki gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (p=0,001).

Kordon kanı pH değeri EB-PE grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,001). Apgar 1. ve 5. dakika skorları EB-PE grubunda her iki gruba kıyasla anlamlı şekilde daha düşüktür (p<0,001).

Preeklampsi alt gruplarına ait ciddi maternal obstetrik komplikasyonların dağılımı karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. FGR, ablasyo plasenta, HELLP, DİK ve maternal yoğun bakım ihtiyacı gibi yüksek riskli tabloların hangi grupta daha sık görüldüğü incelenmiştir.

Tablo 11. Erken ve Geç Başlangıçlı Preeklampsi Olgularında Obstetrik Komplikasyonların Karşılaştırılması.

Komplikasyon	Geç Başlangıçlı PE(>34 hf, n=20)	Erken Başlangıçlı PE(<34 hf, n=16)	p değeri
FGR –Erken başlangıç (<32 hf)	1 (%5)	6 (%37,5)	0,050
FGR – Geç başlangıç (>32 hf)	7 (%35)	3 (%18,8)	—
FGR – Toplam	8	9	0,503
Ablasyo plasenta	0 (%0)	3 (%18,8)	0,078
Oligohidroamnios	3 (%15)	3 (%20)	1,000
İntrauterin fetal ölüm (İUFD)	0 (%0)	1 (%6,25)	0,444
Akut böbrek yetmezliği (ABY)	0 (%0)	2 (%12,5)	0,190
HELLP sendromu	1 (%5)	4 (%25)	0,149
DİC	0 (%0)	1 (%6,25)	0,444
Uterin atoni	1 (%5)	0 (%0)	1,000
Annenin yoğun bakım ihtiyacı	0 (%0)	5 (%31,25)	0,012
Yetişkin YBÜ'de kalış süresi (gün)	–	4 (2,0–9,5)	–

PE: Preeklampsi

FGR: Fetal büyüme kısıtlaması

DİC: Disseminated Intravascular Coagulation

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

Veriler frekans (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Fisher's exact testi ile yapılmıştır.

p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 11'deki verilere göre, erken başlangıçlı FGR oranı EB-PE grubunda %37,5 (n=6), GB-PE grubunda ise %5 (n=1) olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır

(p=0,050). Geç başlangıçlı FGR oranlarında gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,503). Ablasyo plasenta yalnızca EB-PE grubunda (%18,8) görülmüş, oligohidroamnios her iki grupta benzer oranlarda kaydedilmiştir. Diğer komplikasyonlar (İUFD, ABY, HELLP, DİC ve uterin atoni) EB-PE grubunda daha yüksek sıklıkla izlenmiş olmakla birlikte, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

Annelerin erişkin yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatışı yalnızca EB-PE grubunda gerçekleşmiş (%31,25), bu fark anlamlı bulunmuştur (p=0,012). Bu hastaların YBÜ'de ortalama kalış süresi 4 gün (2,0–9,5) olarak kaydedilmiştir.

Genel olarak, erken başlangıçlı preeklampsi grubunda komplikasyon sıklığının daha yüksek olduğu izlenmiştir; ancak bu farkların çoğu parametre açısından istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

Grupların önceki gebeliklerine ait olumsuz obstetrik öykülerinin karşılaştırmalı dağılımı aşağıda sunulmuştur. PE ve FGR gibi yüksek riskli gebelik öykülerinin hangi grupta daha sık izlendiği değerlendirilmiştir

Tablo 12. Gruplar Arasında Olumsuz Obstetrik Öykülerin Karşılaştırılması.

Değişken	Geç Başlangıçlı PE(>34 hf, n=20)	Erken Başlangıçlı PE(<34 hf, n=16)	Kontrol Grubu(n=38)	Toplam (n=74)	p değeri
PE öyküsü	3 (%15)	3 (%18,8)	0 (%0)	6 (%8,1)	0,031[b],[c]
FGR öyküsü	2 (%10)	3 (%18,8)	0 (%0)	5 (%6,8)	0,031[b]

PE: Preeklampsi

FGR: Fetal büyüme kısıtlaması

Veriler yüzde (%) olarak sunulmuştur.

Gruplar Fisher's exact testi ile karşılaştırılmıştır. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

[a]: Erken ve geç PE grupları arasında fark

[b]: Erken PE ve kontrol grubu arasında fark

[c]: Geç PE ve kontrol grubu arasında fark

Tablo 12 incelendiğinde, kontrol grubunda hiçbir olguda preeklampsi (PE) veya fetal büyüme kısıtlılığı (FGR) öyküsü bulunmadığı görülmektedir. GB-PE grubunda PE öyküsü %15 (n=3), FGR öyküsü ise %10 (n=2) oranında izlenmiştir. EB-PE grubunda ise PE ve FGR öyküleri her biri %18,8 oranında (n=3) saptanmıştır.

PE öyküsü açısından hem EB-PE – kontrol (p=0,031) hem de GB-PE – kontrol (p=0,031) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. FGR öyküsü ise yalnızca EB-PE grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermiştir (p=0,031).

Gruplar arasındaki özgeçmişe ait sistemik hastalıkların dağılımı değerlendirilmiş ve gestasyonel diyabet, pregestasyonel diyabet, hipertansiyon ve hipotiroidi gibi tanıların karşılaştırmalı sıklıkları analiz edilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Gruplar Arasında Özgeçmişe Ait Sistemik Hastalıkların Karşılaştırılması.

Tanı	Geç Başlangıçlı PE(n=20)	Erken Başlangıçlı PE(n=16)	Kontrol Grubu(n=38)	Toplam (n=74)	p değeri
Gestasyonel diyabet (GDM)	6 (%30)	0 (%0)	1 (%2,6)	7 (%9,5)	0,002[a],[b]
Pre-GDM (Tip 2 DM)	3 (%15)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%4,1)	0,024[a]
Pre-GDM (Tip 1 DM)	0 (%0)	1 (%6,3)	0 (%0)	1 (%1,4)	0,211
Süperempoze preeklampsi (kronik HT bağlı)	3 (%15)	4 (%25)	0 (%0)	7 (%9,5)	0,007[a],[b]
Gestasyonel hipertansiyon (GHT)	4 (%20)	3 (%18,8)	0 (%0)	7 (%9,5)	0,009[a],[b]
Hipotiroidi	4 (%20)	7 (%43,8)	10 (%26,3)	21 (%28,4)	0,276

PE: Preeklampsi

Veriler frekans (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

Gruplar Fisher's exact testi ile karşılaştırılmıştır.

$p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

[a]: Geç PE – Erken PE grupları arasında fark

[b]: Geç PE – Kontrol grubu arasında fark

Tablo 13'e göre, gestasyonel diyabet (GDM) tanısı geç başlangıçlı preeklampsi (GB-PE) grubunda %30 (n=6) hastada saptanırken, erken başlangıçlı preeklampsi (EB-PE) grubunda bu oran %0, kontrol grubunda ise %2,6 (n=1) olarak belirlenmiştir. GDM sıklığı açısından hem geç PE – erken PE hem de geç PE – kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (p=0,002).

Tip 2 pregestasyonel diyabet yalnızca GB-PE grubunda görülmüş olup, bu grupta %15 (n=3) oranında izlenmiştir. Diğer gruplarda rastlanmamış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,024). Tip 1 diyabet ise yalnızca EB-PE grubunda 1 hastada (%6,3) tespit edilmiş, ancak gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,211).

Süperempoze preeklampsi, GB-PE grubunda %15 (n=3), EB-PE grubunda ise %25 (n=4) oranında gözlenmiş ve bu iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0,007). Benzer

şekilde, gestasyonel hipertansiyon (GHT) da GB-PE grubunda %20 (n=4), EB-PE grubunda %18,8 (n=3) oranında görülmüş ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,009).

Hipotiroidi tanısı kontrol grubunda %26,3 (n=10), GB-PE grubunda %20 (n=4), EB-PE grubunda ise %43,8 (n=7) oranında saptanmış; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (p=0,276).

Doğum yöntemleri ve sezaryen endikasyonları açısından gruplar arasında anlamlı farklar gözlenmiştir (Tablo 14).

Tablo 14. Doğum Yöntemleri ve Sezaryen Endikasyonlarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması.

Endikasyon	Geç Başlangıçlı PE(n=20)	Erken Başlangıçlı PE(n=16)	Kontrol Grubu(n=38)	p değeri
Normal vajinal doğum (NVD)	1 (%5,0)	0 (%0,0)	10 (%26,3)	0,024[c]
Sezaryen	19 (%95,0)	16 (%100,0)	28 (%73,7)	0,024[c]
Başarısız indüksiyon	0 (%0,0)	0 (%0,0)	3 (%7,9)	0,309
CPD (Sefalopelvik uyumsuzluk)	1 (%5,0)	0 (%0,0)	4 (%10,5)	0,494
Malprezentasyon	0 (%0,0)	0 (%0,0)	3 (%7,9)	0,309
Plasenta dekolmanı	0 (%0,0)	3 (%18,7)	0 (%0,0)	0,008[b]
Fetal distres (AFD)	0 (%0,0)	5 (%31,2)	6 (%15,8)	0,025[a]
Geçirilmiş sezaryen öyküsü	4 (%20,0)	0 (%0,0)	12 (%31,6)	0,036[c]
Şiddetli preeklampsi	14 (%73,6)	8 (%50,0)	0 (%0,0)	<0,001[b],[c]

Veriler hasta sayısı (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

Gruplar Fisher's exact testi ile karşılaştırılmıştır.

p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

[a]: Erken PE – Geç PE grupları arasında fark

[b]: Erken PE – Kontrol grubu arasında fark

[c]: Geç PE – Kontrol grubu arasında fark

Tablo 14'e göre, normal vajinal doğum oranı kontrol grubunda %26,3 (n=10), GB-PE grubunda %5 (n=1) iken, EB-PE grubunda vajinal doğum izlenmemiştir. GB-PE ve kontrol grubu arasında bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,024). Sezaryen oranı ise

EB-PE grubunda %100, GB-PE grubunda %95, kontrol grubunda %73,7 olarak kaydedilmiştir.

Başarısız indüksiyon, sefalopelvik uyumsuzluk (CPD) ve malprezentasyon nedenli sezaryen oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Plasenta dekolmanı yalnızca EB-PE grubunda %18,7 (n=3) oranında izlenmiş olup, bu değişken açısından EB-PE ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur (p=0,008).

Fetal distres (AFD) endikasyonuna bağlı sezaryen oranı EB-PE grubunda %31,2 (n=5), kontrol grubunda %15,8 (n=6) olup, EB-PE ve GB-PE grupları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,025).

Geçirilmiş sezaryen öyküsü kontrol grubunda %31,6 (n=12), GB-PE grubunda %20 (n=4), EB-PE grubunda ise izlenmemiştir. GB-PE ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,036).

Şiddetli preeklampsi nedeniyle sezaryene alınan olguların oranı GB-PE grubunda %73,6 (n=14), EB-PE grubunda %50 (n=8), kontrol grubunda ise %0 olarak kaydedilmiştir. Her iki PE grubunun kontrol grubuna göre farkı istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).

Preeklampsi tanısı alan gebelerin doğum öncesi ve sonrası hastanede kalış süreleri, klinik sürecin yönetimi açısından önemli farklılıklar göstermektedir. Bu kapsamda, her üç grubun toplam yatış süresi ile doğum sonrası (postpartum veya sezaryen sonrası) yatış süreleri karşılaştırılmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Yatış Günleri ve Postpartum Yatış Sürelerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması.

Değişken	Geç Başlangıçlı PE(n=20)	Erken Başlangıçlı PE(n=16)	Kontrol Grubu(n=38)	p değeri
Toplam yatış süresi (gün)	3,55 (3,04–5,98)	9,78 (3,44–15,72)	2,43 (2,15–4,02)	0,001[b],[c]
Postpartum yatış süresi (gün)	3,16 (2,74–4,49)	3,62 (3,00–6,72)	2,02 (1,58–2,18)	<0,001[b],[c]

PE: Preeklampsi

Veriler ortanca (min–maksimum) değerler olarak sunulmuştur.

Gruplar arasında Mann–Whitney U testi ile karşılaştırma yapılmıştır.

p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

[a]: Erken PE – Geç PE grupları arasında fark

[b]: Erken PE – Kontrol grubu arasında fark

[c]: Geç PE – Kontrol grubu arasında fark

Tablo 15'e göre, kontrol grubunda toplam yatış süresi 2,43 gün (2,15–4,02), GB-PE grubunda 3,55 gün (3,04–5,98), EB-PE grubunda ise 9,78 gün (3,44–15,72) olarak kaydedilmiştir. EB-PE ve GB-PE grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,001).

Postpartum veya sezaryen sonrası yatış süresi kontrol grubunda 2,02 gün (1,58–2,18), GB-PE grubunda 3,16 gün (2,74–4,49), EB-PE grubunda ise 3,62 gün (3,00–6,72) olarak belirlenmiştir. Kontrol grubu ile her iki PE grubu arasında bu değişken açısından da anlamlı fark bulunmuştur (p<0,001).

Maternal yatış süresinin uzamasına neden olan postpartum komplikasyonlar, preeklampsi alt gruplarında ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Tablo 16. Postpartum Komplikasyonlar Nedeniyle Uzamış Yatışların Gruplara Göre Dağılımı.

Komplikasyon	Geç Başlangıçlı PE (n=20)	Erken Başlangıçlı PE (n=16)
Hipertansiyon	6 (%30,0)	7 (%43,7)
HELLP Sendromu	3 (%15,0)	1 (%6,2)
Vulvar ödem	0 (%0,0)	1 (%6,2)
Uterin atoni	1 (%5,0)	0 (%0,0)
Postpartum gelişen PE	2 (%10,0)	0 (%0,0)
ABY	0 (%0,0)	2 (%12,4)
Relaparotomi	0 (%0,0)	1 (%6,2)

Tablo 16'ya göre, postpartum dönemde hastanede yatış süresini uzatan başlıca komplikasyonlar arasında hipertansiyon, HELLP sendromu ve akut böbrek yetmezliği yer almaktadır. Hipertansiyon, GB-PE grubunda 6 (%30,0) ve EB-PE grubunda 7 (%43,7) hastada izlenmiştir. HELLP sendromu GB-PE grubunda 3 (%15,0), EB-PE grubunda 1 (%6,2) hastada görülmüştür. Diğer komplikasyonlar düşük sayılarda tespit edilmiş olup bireysel hasta verisi niteliği taşımaması adına detaylandırılmamıştır.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış oranları ve kalış süreleri, preeklampsi grupları ve kontrol grubu arasında karşılaştırılmıştır.

Tablo 17. Yenidoğanların YBÜ'ye Yatış Oranı ve Kalış Sürelerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması.

Değişken	Geç Başlangıçlı PE(n=20)	Erken Başlangıçlı PE(n=16)	Kontrol Grubu(n=38)	p değeri
YBÜ'ye yatış (n / %)	12 (%60,0)	14 (%93,3)	5 (%13,2)	<0,001[b,c]
YBÜ'de kalış süresi (gün, medyan)	6,0 (3,0–12,0)	41,0 (16,0–59,0)	4,0 (3,0–10,5)	<0,001[a,b]

Veriler frekans (n), yüzde (%) ve ortanca (min–maks) değer olarak sunulmuştur.

İstatistiksel analiz Mann–Whitney U testi ile yapılmıştır.

[a]: Erken PE – Geç PE grubu arasında fark

[b]: Erken PE – Kontrol grubu arasında fark

[c]: Geç PE – Kontrol grubu arasında fark

Tablo 17'ye göre, Yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış oranı, EB-PE grubunda %93,3 (n=14), GB-PE grubunda %60 (n=12), kontrol grubunda ise %13,2 (n=5) olarak saptanmıştır. PE gruplarının kontrol grubuna kıyasla yatış oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,001).

YBÜ'de kalış süresi GB-PE grubunda 6,0 gün (3,0–12,0), EB-PE grubunda 41,0 gün (16,0–59,0), kontrol grubunda ise 4,0 gün (3,0–10,5) olarak hesaplanmıştır. EB-PE grubundaki yenidoğanların kalış süresi, hem GB-PE hem de kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha uzundur (p<0,001).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan olguların klinik tanıları, gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Erken başlangıçlı preeklampsi (EB-PE) grubunda, 9 yenidoğanda prematüriteye eşlik eden geçici takipne, 2 yenidoğanda solunum yetmezliği, 1 yenidoğanda nekrotizan enterokolit (NEK), 1 yenidoğanda bronkopulmoner displazi (BPD) ve 3 yenidoğanda retinopati (ROP) saptanmıştır.

Geç başlangıçlı preeklampsi (GB-PE) grubunda, 5 yenidoğanda prematüriteyle birlikte geçici takipne, 5 yenidoğanda ise yalnızca geçici takipne izlenmiştir. Ayrıca 1 yenidoğanda retinopati (ROP) ile birlikte spontan mide perforasyonu gözlenmiş, bir diğer yenidoğan perinatal dönemde tespit edilen fetal anomali nedeniyle izlenmiştir.

Kontrol grubunda, 4 yenidoğanda geçici takipne, 1 yenidoğanda bakteriyel sepsis saptanmıştır. Ayrıca bir yenidoğanda ABO uyuşmazlığı, neonatal pnömoni ve hiperbilirubinemi birlikte izlenmiştir.

Uriner Lipocalin-2 düzeyleri ile 24 saatlik proteinüri değerleri üç grup arasında karşılaştırılmıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Uriner Lipocalin-2 ve 24 Saatlik Proteinüri Düzeylerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması.

Parametre	Geç Başlangıçlı PE(n=20)	Erken Başlangıçlı PE(n=16)	Kontrol Grubu(n=38)	p değeri
Üriner Lipocalin-2 (ng/mL)	826,35 ± 395,88	882,76 ± 462,74	1068,13 ± 328,19	0,050
24 saatlik proteinüri (mg/gün)	364,50 (220,50–714,87)	814,00 (289,80–2312,00)	132,00 (97,75–260,50)	0,000[b],[c]

Veriler ortalama ± standart sapma (SS) ve ortanca (min–maks) olarak sunulmuştur.

İstatistiksel analiz Mann–Whitney U testi ile yapılmıştır.

p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

[b]: Erken PE – Kontrol grubu arasında fark

[c]: Geç PE – Kontrol grubu arasında fark

Tablo 18'e göre, üriner Lipocalin-2 düzeyi GB-PE grubunda 826,35 ± 395,88 ng/mL, EB-PE grubunda 882,76 ± 462,74 ng/mL, kontrol grubunda ise 1068,13 ± 328,19 ng/mL olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında bu parametre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

24 saatlik proteinüri düzeyi, GB-PE grubunda 364,50 mg/gün (220,50–714,87), EB-PE grubunda 814,00 mg/gün (289,80–2312,00), kontrol grubunda ise 132,00 mg/gün (97,75–260,50) olarak kaydedilmiştir. Bu değerler arasında, hem EB-PE grubu ve kontrol grubu ile, hem EB-PE hem de GB-PE grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır. (p=0,000).

Tablo 19. Kreatinin, Üre ve Ürik Asit Serum Düzeylerinin Preeklampsi Grupları ve Kontrol Grubu Arasında Karşılaştırılması.

Parametre	Geç Başlangıçlı PE (n=20)	Erken Başlangıçlı PE (n=16)	Kontrol Grubu (n=38)	p-değeri
Kreatinin (mg/dL)	0,56 ± 0,13	0,68 ± 0,28	0,48 ± 0,09	<0.001[a]
Üre (mg/dL)	20,74 ± 6,32	26,38 ± 7,16	15,38 ± 5,18	<0.001[b,c]
Ürik Asit (mg/dL)	5,10 ± 1,41	6,00 ± 1,49	3,94 ± 1,11	<0.001[b,c]

[a]: Erken PE – Geç PE grubu arasında fark

[b]: Erken PE – Kontrol grubu arasında fark

[c]: Geç PE – Kontrol grubu arasında fark

Tablo 19'a göre, kreatinin, üre ve ürik asit düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklar saptanmıştır. Kreatinin düzeyi, GB-PE grubunda 0,56 mg/dL (±0,13), EB-PE grubunda 0,68 mg/dL (±0,28), kontrol grubunda ise 0,48 mg/dL (±0,09) olarak ölçülmüştür. EB-PE grubu ile GB-PE grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0,001).

Benzer şekilde, üre düzeyleri GB-PE grubunda 20,74 mg/dL (±6,32), EB-PE grubunda 26,38 mg/dL (±7,16), kontrol grubunda ise 15,38 mg/dL (±5,18) olarak belirlenmiştir. EB-PE grubunun her iki gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek değerlere sahip olduğu görülmüştür (p<0,001). Ürik asit düzeyi ise GB-PE grubunda 5,10 mg/dL (±1,41), EB-PE grubunda 6,00 mg/dL (±1,49), kontrol grubunda ise 3,94 mg/dL (±1,11) olarak kaydedilmiştir. Bu değerler arasında, hem EB-PE grubu ve kontrol grubu ile, hem EB-PE hem de GB-PE grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo 20. Üriner Lipocalin-2, Proteinüri ve Kreatinin Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi.

Değişkenler	1. üLipocalin-2 (pg/mL)	2. 24s Proteinüri (mg/gün)	3. Kreatinin (mg/dL)
üLipocalin2(pg/mL)	1.000	–0.133 (p = 0.269)	–0.029 (p = 0.810)
24s Proteinüri	–0.133 (p = 0.269)	1.000	**0.412 (p = 0.000)**
Kreatinin	–0.029 (p = 0.810)	**0.412 (p = 0.000)**	1.000

ρ: Spearman Korelasyon Katsayısı

p: p-değeri

Yapılan Spearman korelasyon analizine göre, 24 saatlik proteinüri düzeyi ile serum kreatinin düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (**ρ = 0.412**, **p = 0.000**). Buna karşılık, üriner Lipocalin-2 düzeyleri ile hem 24 saatlik proteinüri (ρ = –0.133, p = 0.269) hem de kreatinin (ρ = –0.029, p = 0.810) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

5. TARTIŞMA

Serum Lipokalin-2 düzeylerinin preeklamptik gebelerde arttığı, pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bu artış, sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında hem toplam lipokalin-2 konsantrasyonunda hem de hastalığın ciddiyetine göre belirginleşen bir eğilim şeklinde raporlanmıştır. Özellikle erken başlangıçlı preeklampsi olgularında serum lipokalin-2 düzeylerinin geç başlangıçlı formlara kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir [172]. Ayrıca bazı çalışmalarda her üç trimester boyunca serum lipokalin-2 düzeylerinin preeklamptik hastalarda normotansif gebelere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu belirtilmiştir[173].

Serum ve üriner lipokalin-2 düzeylerinin eş zamanlı olarak değerlendirildiği çalışmalarda, preeklampsinin hafif ve şiddetli formları arasında serum düzeylerinde anlamlı fark saptanmasa da, şiddete göre artış eğilimi gösterildiği ifade edilmiştir. Şiddetli preeklampsi vakalarında serum lipokalin-2 düzeylerinin hafif olgulara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu da başka bir çalışmada bildirilmiştir[174].

Öte yandan, üriner lipokalin-2 düzeylerine ilişkin sonuçlar literatürde daha sınırlı ve çelişkilidir. Bazı çalışmalarda preeklamptik ve normotansif kadınlar arasında üriner lipokalin-2 düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmazken[15], bazı araştırmalarda sağlıklı gebelerde gebelik ilerledikçe bu düzeylerin arttığı, ancak preeklampsi olgularında bu fizyolojik artışın gözlenmediği belirtilmiştir[147].

Çalışmamızda, üriner lipokalin-2 düzeyleri sağlıklı gebelerde daha yüksek bulunmuş gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu, bazı çalışmalarda bildirilen sonuçlarla uyumludur. Preeklamptik hastalarda üriner lipokalin-2 düzeylerinin sağlıklı gebelere göre daha düşük saptanması, serum düzeylerinde artışa rağmen idrar yoluyla atılımın azalmasına bağlı olabilir. Bu durum, preeklampsiye bağlı olarak renal glomerüler filtrasyon hızının azalmasıyla ilişkilendirilmektedir.

Ayrıca üriner lipokalin-2 düzeyleri, hastanın hidrasyon durumu, günlük sıvı tüketimi ve örnekleme zamanı gibi değişkenlerden etkilenebilir. Literatürde, sabah saatlerinde alınan örneklerle gün içindeki örnekler arasında anlamlı farklar olduğu bildirilmiştir. Bu da lipokalin-2'nin idrarda zamanla değişen bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir [173]. Bizim çalışmamızda ise örnekler hastalar preeklampsi tanısı aldıktan sonra gün içinde, sabit saat uygulanmadan toplanmıştır. Bu durum da düzeyler üzerindeki biyolojik değişkenliğe katkıda bulunmuş olabilir.

Başka bir üriner lipokalin-2 çalışmasında, preeklampsi tanılı gebelerde her üç trimesterdeki değerlerin sağlıklı gebelere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Kontrol

grubunda ise gebelik haftası ilerledikçe lipokalin-2 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Buna karşılık, preeklampsili gebelerde 1. trimester ile karşılaştırıldığında, 2. trimester ve doğum sırasında ölçülen lipokalin-2 düzeylerinin anlamlı düzeyde arttığı tespit edilmiştir[175]. Bu bulgu, preeklampside progresif renal ve sistemik inflamasyonun biyobelirteç düzeylerine doğrudan yansıdığını göstermektedir.

Çalışmamızda preeklampsi tanılı hastalarda üriner lipokalin-2 düzeylerinin sağlıklı gebelere göre daha düşük bulunması, literatürdeki birçok çalışmayla tam olarak örtüşmemektedir. Ancak bu durum, preeklampside böbrek etkilenmesinin yapısal ve fonksiyonel düzeyde farklı seyretmesiyle açıklanabilir.

Preeklampsi sırasında glomerüler yapılar çok yönlü şekilde zarar görebilir. Glomerüler endotelyoz gelişmesiyle birlikte endotel hücreleri şişer, kapiller lümen daralır; fenestra kaybı oluşur, podositlerin bazal membrandan ayrılarak dökülmesi gözlenir ve buna bağlı olarak proteinüri ortaya çıkabilir ya da var olan proteinüri belirgin şekilde artar [100]. Bu değişiklikler glomerüler filtrasyon bariyerinin seçici geçirgenliğini bozar ve lipokalin-2 gibi küçük moleküllerin filtre edilebilirliğini artırabilir.

Ancak eş zamanlı olarak, Henle kulpu ve proksimal tübül gibi segmentlerde meydana gelen hücresel hasar sonrası lipokalin-2 reabsorbsiyonunun artması da mümkündür. Bu artışın, renal dokunun kendini korumaya çalıştığı nefroprotektif bir yanıt olduğu düşünülmektedir. Bu durumda serum lipokalin-2 düzeyleri artış gösterirken, idrardaki düzeyler düşük kalabilir.

Preeklampsinin erken evrelerinde glomerüler geçirgenlikte artış olmasına rağmen tübüler reabsorbsiyonun hâlen aktif kalması, lipokalin-2'nin idrarda beklenen düzeyde saptanmamasına neden olabilir. Ayrıca bu durum, her preeklampsi vakasının akut böbrek hasarıyla sonuçlanmamasının da bir açıklaması olabilir.

Çalışmamızda yalnızca üriner lipokalin-2 düzeyleri değerlendirilmiş, serum düzeyleri ile karşılaştırma yapılmamıştır. Bu metodolojik sınırlılığa rağmen bulgularımız, sistemik ve renal düzeyde lipokalin-2'nin farklı mekanizmalarla düzenlendiğini ve preeklampsiye özgü nefroprotektif süreçlerin üriner düzeyleri etkilemiş olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda 24 saatlik proteinüri düzeyleri preeklampsi gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu, glomerüler bariyerin hasar gördüğünü gösteren önemli bir bulgudur. Ancak aynı hastalarda üriner lipokalin-2 düzeylerinin daha düşük saptanması, bu iki parametrenin her zaman paralel seyretmediğini göstermektedir.

Proteinüri, glomerüler filtrasyon sisteminin bozulmasını yansıtırken; lipokalin-2 esas olarak tübüler hasar, inflamasyon ve reabsorbsiyon süreçleriyle ilişkilidir. Nitekim bazı çalışmalarda lipokalin-2 ile proteinüri arasında korelasyon gösterilmiş olsa da[15], bu korelasyonun tüm hasta gruplarında ortaya çıkmadığı, özellikle renal hasarın erken evrelerinde lipokalin-2'nin reabsorbe edilerek idrara geçişinin sınırlı kalabileceği bildirilmiştir[147]. Ayrıca, yapılan başka bir çalışmada üriner Lipocalin-2 düzeylerinin doğrudan tübüler reabsorbsiyondan etkilendiği gösterilmiştir[176]. Gebe olmayan bireylerde, renal transplantasyon operasyonu sırasında yapılan çalışmada, akut böbrek yetmezliği ve tübüler hasar varlığında, Lipocalin-2 idrardaki düzeylerinin hızla arttığı gözlemlenmiştir. Bu artış, hasarlı tübül hücrelerinden Lipocalin-2'in doğrudan idrara geçmesiyle ilişkilendirilmiştir. Dolayısıyla üriner Lipocalin-2, böbrek kaynaklı hasarın saptanmasında oldukça duyarlı bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. Dolayısıyla çalışmamızda korelasyon gözlenmemesi, glomerüler geçirgenlik artışına rağmen tübüler sistemin reabsorbsiyon kapasitesinin korunmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Üriner lipokalin-2 düzeyleri, renal hasarın belirlenmesinde değerli bir biyobelirteçtir. Ancak bu parametre; örnekleme zamanı, hastanın sıvı alımı, hidrasyon durumu ve eşlik eden sistemik inflamatuvar süreçler gibi çeşitli fizyolojik ve preanalitik faktörlerden etkilenebilmektedir. Bu nedenle lipokalin-2 düzeyleri, klinik yorumlamada tek başına değil; diğer laboratuvar bulguları ve hastanın genel durumu ile birlikte değerlendirilmelidir.

Preeklampsi tanı anında ölçülen kreatinin, üre ve ürik asit düzeyleri açısından erken başlangıçlı preeklampsi, geç başlangıçlı preeklampsi ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Özellikle erken başlangıçlı preeklampsi grubunda, bu üç parametrenin ortalama düzeyleri hem geç başlangıçlı preeklampsi grubuna hem de kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur[20]. Ayrıca, geç başlangıçlı preeklampsi grubu ile kontrol grubu arasında da, özellikle kreatinin ve ürik asit düzeylerinde anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Serum ürik asit düzeylerinin gebelik komplikasyonları ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da yalnızca erken başlangıçlı preeklampsi grubunda, diğer gruplara göre belirgin düzeyde artmış ürik asit seviyeleri saptanmış olup; bu durum, bu alt grubun metabolik ve vasküler stres düzeyinin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir[177].

24 saatlik proteinüri ile kreatinin düzeyleri arasında saptanan orta düzeyde pozitif korelasyon, preeklampside artan glomerüler hasarın böbrek fonksiyonlarını etkilediğini

göstermektedir. Bu bulgu, daha önce proteinüri ile serum kreatinin düzeyleri arasında pozitif ilişki bildiren çalışmalarla ile uyumludur[23,56,178].

Diğer tarafından, üriner Lipocalin-2 düzeyleri ile proteinüri ve kreatinin arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, Lipocalin-2'nin preeklampsi hastalarında her zaman glomerüler hasarla paralel seyretmeyebileceğini, daha çok tübüler reabsorbsiyona bağlı olarak değişiklik gösterebileceğini düşündürmektedir. Nitekim bazı çalışmalarda preeklampsi hastalarında üriner Lipocalin-2 düzeylerinin düşük saptandığı bildirilmiştir[147].

Bu çalışmada maternal ve neonatal morbidite ayrıntılı olarak incelenmiştir. Ayrıca, olguların demografik özellikleri ile birlikte eşlik eden sistemik hastalıkları da kapsamlı biçimde analiz edilmiştir. Yaş açısından yapılan karşılaştırmada, erken başlangıçlı preeklampsi grubunun(34,19±5,40) kontrol grubuna(28,21±5,55) kıyasla ve geç başlangıçlı preeklampsi grubunun(33,45±5,09) kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır ($p < 0,001^{b,c}$). Bu durum, çalışmamıza dahil edilen olguların yaş değişkeni açısından heterojen bir dağılım sergilediğini göstermektedir. Oysa bazı çalışmalarda, EB-PE grubunda yaş ortalaması 27,2, GB-PE grubunda ise 26,4 olarak bildirilmiştir [179].

Geç başlangıçlı PE grubunun VKİ'si (34,0±6,32) diğer iki gruba kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Literatürde geç başlangıçlı preeklampsi tanılı hastalarda VKİ genellikle daha düşük bildirilmiştir (örneğin: VKİ: 29,5[180]; VKİ: 23,26[179]). Bu çalışmada ise obezite oranının daha yüksek bulunması, geç başlangıçlı preeklampsi patogenezinde obezite ve buna bağlı gelişen kronik inflamasyonun belirleyici rolünü desteklemektedir.

Gravida açısından yalnızca erken başlangıçlı preeklampsi grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmiştir. Parite, düşük öyküsü ve yaşayan çocuk sayısı bakımından ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Oysa literatürde geç başlangıçlı preeklampsi hastalarında gravida ve paritenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir[181]. Bu çalışmada ise benzer eğilim gözlenmekle birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Gestasyonel diyabet (GDM) açısından istatistiksel fark erken-geç ve erken-kontrol grupları arasında anlamlıdır. Ayrıca, sadece geç başlangıçlı preeklampsi grubunda tip 2 diyabet tanısı mevcuttu. Bu da erken-geç gruplar arasında anlamlı farklılık göstermektedir. Yurtdışında yapılan benzer çalışmalarda da geç başlangıçlı preeklampsi grubunda daha yüksek diyabet oranları bildirilmiştir[182].

Kronik hipertansiyona bağlı süperempoze preeklampsi açısından ve erken-geç ile erken-kontrol gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu. Literatürde de benzer oranlar bildirilmiştir[182].

Sonuç olarak, çalışmamızda geç başlangıçlı preeklampsi grubunda ileri anne yaşı, artmış vücut kitle indeksi ve kronik hastalıkların daha yüksek oranda görülmesi, bu grubun patogenezinde maternal yaş ile birlikte komorbidite yükünün önemli rol oynadığını göstermektedir. Bu bulgular literatürle büyük ölçüde uyumludur.

Erken başlangıçlı preeklampsi grubundaki hastalardan yalnızca birinde tip 1 diyabet mevcuttu. Bu tekil vaka sayısal olarak istatistiksel anlamlılık taşımamakla birlikte, tip 1 diyabetin özellikle erken başlangıçlı preeklampsi ile birlikteliğine işaret etmesi açısından dikkat çekicidir. Literatürde bu durumu destekleyen veriler sınırlı olmakla birlikte, bazı çalışmalarda diyabetin — özellikle glisemik kontrolün yetersiz olduğu durumlarda — preeklampsi riskini artırabileceği belirtilmiştir. Dolayısıyla bu gözlem, daha geniş örneklemlerle yapılacak ileri çalışmalarda tip 1 diyabetin erken başlangıçlı preeklampsi gelişimi üzerindeki potansiyel etkisinin araştırılmasını gerekli kılmaktadır.

Obstetrik anamnez açısından ise bakıldığında kontrol grubundaki hiçbir olguda preeklampsi (PE) veya fetal büyüme kısıtlılığı (FGR) öyküsü bulunmazken, geç başlangıçlı preeklampsi (GB-PE) grubunda PE öyküsü %15, FGR öyküsü ise %10 oranında izlenmiştir. Erken başlangıçlı preeklampsi (EB-PE) grubunda ise bu oran her iki durum için de %18,8'dir. Bulgularımız, önceki gebelikte PE öyküsü olan bireylerde tekrar PE gelişme riskinin arttığını bildiren literatürle uyumludur, tekrarlayan PE riskinin önceki PE öyküsüne sahip kadınlarda belirgin şekilde daha yüksek olduğunu belirtmiştir [18]. Bir başka çalışmada da benzer şekilde, ikinci gebelikte PE gelişme olasılığının ilk gebelikte PE öyküsüne bağlı olarak anlamlı şekilde arttığını bildirmiştir[183]. FGR öyküsünün de benzer fizyopatolojik mekanizmalarla bir sonraki gebelikte PE gelişimine zemin hazırlayabileceği ifade edilmiştir.
Çalışmamızda maternal komplikasyonlar değerlendirildiğinde, erken başlangıçlı preeklampsi (EB-PE) grubunda ablasyo plasenta %18,8 (n=3) oranında gözlenmiş olup, geç başlangıçlı preeklampsi (GB-PE) grubunda bu komplikasyon izlenmemiştir. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, erken başlangıçlı grupta bu komplikasyonun daha sık izlenmesi, benzeri çalışmalarda da erken preeklampsinin plasenta dekolmanı riskiyle daha yakından ilişkili olduğu şeklinde bildirilmiştir[120].

Akut böbrek yetmezliği (ABY) EB-PE grubunda %12,5 (n=2) oranında tespit edilmiş, GB-PE grubunda ise gözlenmemiştir. Bu bulgu, daha önce yapılmış çalışmalarda da erken başlangıçlı preeklampside ABY insidansının daha yüksek olduğuna, ancak olgu sayılarının düşüklüğü nedeniyle istatistiksel anlamlılığın sağlanamadığına dair verilerle örtüşmektedir [95].

HELLP sendromu EB-PE grubunda %25 (n=4), GB-PE grubunda %5 (n=1) oranında izlenmiş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzeri çalışmalar da HELLP sendromunun erken başlangıçlı preeklampside daha sık geliştiğini ortaya koymuştur.

DİC sadece EB-PE grubunda (%6,25) gözlenmiş, ancak iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Önceki bazı çalışmalarda da bu komplikasyonun ağır preeklamptik olgularda daha sık izlenebileceği ifade edilmiştir [184].

Uterin atoni ise sadece GB-PE grubunda bir hastada (%5) görülmüş olup, gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Bu konuda literatürde sınırlı veri bulunmaktadır.

Yetişkin yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) yatış EB-PE grubunda %31,25 (n=5) oranında saptanmış, gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, benzeri çalışmalar erken başlangıçlı olguların daha kompleks seyretmesi nedeniyle daha fazla YYBÜ ihtiyacı doğurduğunu bildirmiştir[184].

Çalışmamızda, geç başlangıçlı preeklampsi grubundaki olguların %95'i sezaryen ile, %5'i ise spontan vajinal doğum ile sonlanmıştır. Erken başlangıçlı preeklampsi grubunda ise tüm doğumlar operatif (sezaryen) olarak gerçekleşmiştir. Kontrol grubunda sezaryen oranı %85,1, vajinal doğum oranı ise %14,9 olarak saptanmıştır. Doğum şekli açısından geç başlangıçlı preeklampsi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (p=0,024). Bu sonuçlar, daha önce yapılan benzeri çalışmalarda bildirilen bulgularla paralellik göstermektedir; örneğin, bir çalışmada erken başlangıçlı preeklampsi grubunda sezaryen oranı %94,7 olarak raporlanmıştır[179]. Erken başlangıçlı preeklampsinin genellikle ani ve hızlı klinik seyri nedeniyle sezaryen doğumun bu grupta %100 oranında gerçekleşmiş olması, bu durumu açıkça yansıtmaktadır.

Elde edilen bulgular, mevcut literatürle uyumlu bir tablo çizmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda da, özellikle erken başlangıçlı preeklampsi olgularında doğum haftasının daha erken, doğum kilosunun daha düşük, Apgar skorlarının daha zayıf ve YYBÜ ihtiyacının daha fazla olduğu bildirilmiştir[119,120,182]. Bu da preeklampsinin alt türlerine göre fetal prognozda ciddi farklar oluşturabileceğini ve özellikle erken başlangıçlı olgularda yenidoğan izlemi açısından daha dikkatli bir perinatal yönetim gerektiğini ortaya koymaktadır.

Erken başlangıçlı preeklampsi olgularında yenidoğanlara ait komplikasyonların sıklığı ve şiddeti dikkat çekicidir. Çalışmamızda incelenen 74 hastadan 31'inin yenidoğanı, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ) takibine alınmıştır. Özellikle erken başlangıçlı preeklampsi ve FGR birlikteliği olan bir olguda, NEK (nekrotizan enterokolit) şüphesiyle izlenen yenidoğan, 13. günde kaybedilmiştir. Yine aynı grupta bir bronkopulmoner displazi (BPD) vakası ve üç

retinopati (ROP) tanısı konmuş bebek saptanmıştır. Geç başlangıçlı preeklampsi grubunda ise bir yenidoğanda ROP ile birlikte spontan mide perforasyonu görülmüştür.

Solunum yetmezliği, geçici takipne gibi komplikasyonlar her üç grupta da izlenmiş olmakla birlikte, en fazla erken başlangıçlı preeklampsi grubunda rapor edilmiştir. Prematüriteye bağlı olarak gelişen bu komplikasyonlar, erken doğum haftasıyla yakından ilişkilidir. Kontrol grubunda ise komplikasyonlar izole ve daha hafif düzeydedir: örneğin bir olguda erken membran rüptürü sonrası gelişen neonatal sepsis ve başka bir olguda ABO uyumsuzluğu ile hiperbilirubinemi nedeniyle YYBÜ takibi yapılmıştır.

Mevcut vaka sayısı sınırlı olmakla birlikte, ROP olgularının çoğunlukla erken başlangıçlı grupta görülmesi, bu grubun prematüriteye bağlı komplikasyonlara daha yatkın olduğunu düşündürmektedir. Benzer şekilde, sadece bu grupta izlenen NEK vakası ve neonatal kayıp, bu ilişkinin ciddiyetini gözler önüne sermektedir. Literatürde de preeklampsi ile komplike olmuş gebeliklerde yenidoğan morbiditesinin belirgin arttığı ve özellikle prematür doğuma bağlı komplikasyonların sık izlendiği bildirilmiştir [136,180].

Maternal yatış süresinin uzamasına neden olan komplikasyonlar incelendiğinde, hipertansiyon kontrolü amacıyla postpartum dönemde uzayan yatışların en fazla EB-PE grubunda (%43,7), ardından GB-PE grubunda (%30) görüldüğü belirlenmiştir. Bunun yanı sıra HELLP sendromu GB-PE grubunda %18,7, EB-PE grubunda ise %6,2 oranında izlenmiştir. Vulvar ödem nedeniyle uzayan yatış EB-PE grubunda sadece bir olguda saptanmıştır. Uterin atoni ve izlem amaçlı uzayan yatış ise GB-PE grubunda gözlenmiştir. Postpartum dönemde gelişen preeklampsi tanısı alan olgular GB-PE grubuna dahil edilmiştir. ABY oranı EB-PE grubunda %12,4'tür. Ayrıca postpartum dönemde batın içi kanama nedeniyle relaparotomi gerektiren bir olgu EB-PE grubunda yer almıştır (%6,2).

Elde ettiğimiz bu veriler, literatürde erken başlangıçlı preeklampsinin maternal morbidite açısından daha ciddi komplikasyonlara neden olduğuna işaret eden çalışmalarla paralellik göstermektedir [33].

6. SONUÇ

Tarihsel olarak preeklampsinin yalnızca gebelik sonlandırılmasıyla düzelen geçici bir durum olduğu kabul edilse de, güncel yaklaşımlar bu bakışı radikal biçimde değiştirmiştir. Artık preeklampsinin yalnızca perinatal döneme ait bir sorun olmadığı; altta yatan patolojik süreçlerin anne ve yenidoğanın uzun vadeli sağlığını etkileyebileceği net şekilde ortaya konmuştur. Bu nedenle preeklampsi, adeta çift taraflı keskin bir bıçak gibidir: bir ucu maternal, diğer ucu neonatal sağlığı keskin biçimde etkilemektedir. Bu çift yönlü risk nedeniyle, preeklampsinin yönetiminde temel hedef yalnızca gebeliği sonlandırmak değil, hem anne hem de fetüs için en uygun zamanı belirleyerek komplikasyonları en aza indirmek olmuştur.

Ekspektan yaklaşım, 2000'li yılların başlarından itibaren özellikle erken başlangıçlı preeklampsi olgularında klinik uygulamaya girmiş ve 2009'daki HYPITAT çalışmasıyla benimsenme hızını artırarak 34. gebelik haftasından önceki erken doğumun neonatal sonuçlar üzerindeki olumsuz etkilerini ortaya koymuştur; bu bulgular, maternal stabilite sağlandığında doğumu geciktirmenin anne ve yenidoğan için faydalı olabileceğini göstermiştir. Takip eden yıllarda sFlt-1/PlGF gibi biyobelirteçlerin kullanımıyla riskler daha hassas öngörülmüş ve NICE, ACOG ve ISSHP gibi kılavuzlar ekspektan yönetimini standart bakım yaklaşımlarından biri haline getirmiştir; böylece ekspektan yaklaşım, yalnızca doğum zamanlamasını belirleyen bir strateji olmaktan çıkarak multidisipliner bir yönetim modeline dönüşmüştür.

Bu yaklaşım kapsamında maternal tablo yakından izlenirken, eşlik eden sistemik hastalıklar ve preeklampsi benzeri klinik tabloların dışlanmasıyla gereksiz müdahaleler engellenmiş olur. Aynı süreçte, yenidoğan yoğun bakım hazırlıkları yapılır; fetal akciğer gelişimini desteklemek amacıyla antenatal steroidler, nöroproteksiyon için magnezyum sülfat gibi destek protokolleri uygulanır. Ekspektan yaklaşım böylece yalnızca akut dönem yönetimini değil, uzun vadeli maternal ve neonatal sağlığı da doğrudan etkileyen bir klinik stratejiye dönüşür. Bu nedenle, preeklampsi tanısıyla ekspektan takip altında geçirilen her gün, hem yenidoğan yaşam şansı hem de maternal prognoz açısından büyük önem taşır.

Elde ettiğimiz veriler, özellikle erken başlangıçlı preeklampsi grubundaki yenidoğanların hem doğum sonrası sağlık ihtiyaçlarının hem de hastane kaynak kullanımının belirgin şekilde arttığını göstermektedir. Uzun süreli yoğun bakım gereksinimi, düşük Apgar skorları, prematüriteye bağlı komplikasyonlar ve neonatal kayıplar en çok bu grupta izlenmiştir.

Çalışmamız, maternal yaş, vücut kitle indeksi, gestasyonel diyabet ve kronik hipertansiyon gibi faktörlerin preeklampsi ile anlamlı ilişkili olduğunu ortaya koymuş; özellikle geç başlangıçlı olguların obezite ve eşlik eden komorbiditeler açısından daha belirgin klinik özellikler taşıdığını göstermiştir. Erken başlangıçlı preeklampsi grubundaki hastaların ise daha yoğun klinik izleme gereksinimi duyduğu, hastanede yatış sürelerinin anlamlı düzeyde uzadığı ve maternal-fetal komplikasyonlara daha yatkın oldukları tespit edilmiştir. Bu durum yalnızca bireysel sağlık sonuçlarıyla sınırlı kalmamakta; uzamış yenidoğan yoğun bakım yatışları, artan tedavi maliyetleri ve sağlık sistemine olan yük ile toplum sağlığı açısından da önemli sonuçlar doğurmaktadır. Prematüriteye bağlı kalıcı komplikasyonlar ve bu çocukların yaşam boyu gelişimsel kısıtlılıklarla karşı karşıya kalabilme ihtimali, aileleri yalnızca maddi değil; psikolojik ve sosyal açıdan da derin biçimde etkilemekte, uzun vadede ciddi yıpranmalara yol açmaktadır.

Her ne kadar sFlt-1/PlGF oranı preeklampsinin tanısal sürecinde yaygın olarak kullanılmakta ve plasental disfonksiyonu yansıtmada başarılı bir gösterge olsa da, bu biyobelirteç böbrek fonksiyonu üzerindeki etkileri sınırlı yansıtmaktadır. Oysa preeklampside, sFlt-1'in artışı ile VEGF inhibisyonu sonucu renal endotelyal disfonksiyon gelişmekte, glomerüler yapı bozulmakta ve tübüler düzeyde hasar meydana gelmektedir. Bu nedenle, glomerül yapısını bozukluğuna ve tübüler fonksiyonlara duyarlı bir göstergesi olan lipokalin-2 (Lipocalin-2) düzeylerinin incelenmesi, preeklampsiye bağlı böbrek etkilenmesini daha iyi anlamaya katkı sağlayabilir. Çalışmamızda bu bakış açısıyla, üriner Lipocalin-2 düzeylerinin preeklamptik gebelerdeki tanısal potansiyeli araştırılmıştır. Bu çalışmada preeklampsi tanılı gebelerde üriner Lipokalin-2 (Lipocalin-2) düzeyleri değerlendirildiğinde, beklenenin aksine sağlıklı gebelerdeki değerler daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgunun, preeklampsiye bağlı renal hasarın glomerüler düzeyde reabsorbsiyon mekanizmalarını tetiklemesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak Lipocalin-2 düzeylerinin birçok sistemik etkenden etkilenebilir olması, bu biyobelirtecin tek başına tanısal ya da prognostik kullanımı konusunda dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

7. ÖZET

Amaç: Erken ve geç başlangıçlı preeklampsi durumlarında maternal ve neonatal sonuçları karşılaştırmak ve preeklampsili gebeliklerle sağlıklı gebelikler arasındaki üriner NGAL düzeylerini karşılaştırarak NGAL'ın preeklampsi için potansiyel bir biyobelirteci olup olmadığını belirlemek.

Gereç ve yöntem: Mayıs 2023 ile Haziran 2024 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde prospektif olarak toplam 74 gebelik çalışmaya dahil edilmiştir: erken başlangıçlı preeklampsi (<34 hafta, n=16), geç başlangıçlı preeklampsi (≥34 hafta, n=20) ve 38 sağlıklı normotansif kontrol grubu. Gruplar, demografik veriler, klinik özellikler, doğum yöntemleri, maternal komplikasyonlar, yenidoğan sonuçları ve üriner Lipokalın-2 (NGAL) düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Ayrıca, 24 saatlik proteinüri ile serum kreatinin düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır.

Bulgular: Erken başlangıçlı preeklampsi grubunda maternal morbidite daha belirginleşmiş; HELLP sendromu, yoğun bakım ihtiyaçları ve uzamış hastanede yatışlar artmıştır; yenidoğanlar ise düşük doğum ağırlığı, düşük Apgar skorları ve daha uzun yenidoğan YBÜ'de kalış süreleri göstermiştir.

Geç başlangıçlı preeklampsi grubunda annenin yaşının ileri olması, daha yüksek beden kitle indeksi ve gestasyonel diyabet ile hipertansiyon gibi metabolik komorbiditelere yatkınlık gözlenmiştir.

24 saatlik proteinüri ile serum kreatinin arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır, bu da preeklepsiyle ilişkili glomerüler hasarı göstergesidir.

Üriner Lipokalın-2 (NGAL) düzeyleri ile proteinüri ve kreatinin arasındaki korelasyon anlamlı bulunmamıştır; NGAL düzeyleri kontrol grubunda en yüksek olarak kaydedilmiştir. Bu durum, preeklempside glomerüler filtrasyon bozulması ve tübüler geri emilimin etkileri nedeniyle NGAL'nin idrarda yetersiz yansımasıyla açıklanabilir.

Üriner Lipocalin-2'nin tanısal değeri mevcut bulgularda belirgin değildir; bu nedenle klinik kullanımı için daha büyük, kontrollü çalışmalar gereklidir.

Sonuç: Üriner Lipokalın-2 düzeyleri, gruplar arasındaki farkı ayırt etmekte etkili bulunmamışsa da tübüler mekanizmaları yansıtabilecek olası girdileri nedeniyle ileri araştırmalar için potansiyel bir ilgi alanı sunmaktadır. Erken tanı ve hedefe yönelik yönetimin perinatal sonuçları iyileştirme açısından kritik olduğu vurgulanmıştır. Lipokalin-2 ve benzeri biyobelirteçlerin klinik değeri konusunda daha geniş örneklemli çalışmalar gerekli olup,

gelecekte bu biyobelirteçlerin tanı ve prognostik kullanımı üzerine odaklanılmalıdır. Preeklampsi, özellikle erken başlangıçlı formda anne ve fetal açısından önemli riskler taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Erken ve geç başlangıçlı preeklampsi; Üriner Lipocalin-2; Yenidoğan sonuçları; Maternal morbidite; Biyobelirteçler; Proteinüri;

8. ABSTRACT

Objective: To compare maternal and neonatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia and to determine whether urinary NGAL levels differ between preeclamptic pregnancies and healthy pregnancies, thereby assessing NGAL as a potential biomarker for preeclampsia.

Methods: A total of 74 pregnant individuals were prospectively enrolled: 20 with late-onset preeclampsia (≥34 weeks), 16 with early-onset preeclampsia (<34 weeks), and 38 normotensive controls. Demographic data, clinical characteristics, delivery methods, maternal complications, neonatal outcomes, and urinary Lipocalin-2 levels were compared across groups. Spearman correlation analysis was used to evaluate the relationship between 24-hour proteinuria, serum creatinine, and urinary Lipocalin-2 levels.

Results: Early-onset preeclampsia was associated with more severe maternal morbidity, including higher rates of HELLP syndrome, ICU admissions, prolonged hospital stays, and increased cesarean deliveries. Neonatal outcomes were also poorer, with lower birth weights, Apgar scores, and longer NICU stays. Late-onset cases were linked to advanced maternal age, higher BMI, and a greater incidence of comorbidities such as gestational diabetes and chronic hypertension.

A moderate positive correlation was observed between 24-hour proteinuria and serum creatinine levels, suggesting glomerular injury in preeclampsia. However, no significant correlation was found between urinary Lipocalin-2 levels and either proteinuria or creatinine. Interestingly, urinary Lipocalin-2 levels were highest in the control group. This unexpected pattern may reflect impaired glomerular filtration and enhanced tubular reabsorption in preeclamptic patients, reducing urinary excretion of Lipocalin-2 despite potential systemic elevations.

Conclusion: Preeclampsia—particularly in its early-onset form—poses substantial risks to both mother and fetus. While urinary Lipocalin-2 levels did not effectively differentiate between groups, their inverse trend may reflect underlying tubular mechanisms. Future studies are warranted to explore the diagnostic and prognostic value of Lipocalin-2 and related biomarkers in hypertensive pregnancies. Early recognition and targeted management remain essential to improve perinatal outcomes.

Keywords: Preeclampsia, Lipocalin-2, Neonatal outcomes, Maternal morbidity, Biomarkers, Proteinuria.

9. EKLER

EK 1.

ARAŞTIRMALAR İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

1. Çalışmanın adı:
'' Preeklampsi tanılı ve sağlıklı gebelerin Lipocalin-2 (NGAL) düzeyinin değerlendirilmesi''

2. Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.
Prof. **Dr.** Aydın Çorakçı 02623037575
Asistan Dr. Firdaus Mamleeva 05550453672

3. Araştırmanın amacı: Gebeliğinde preeklampsi komplikasyonu gelişmiş hastaların ve sağlıklı hastaların Üriner Lipocalin -2 (NGAL) karşılaştırılması planlandı

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir. Lütfen biraz zaman ayırın ve aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun, isterseniz başkalarıyla tartışın. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız bize her an danışabilirsiniz. Ancak araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

4. Neden ben seçildim?
Bu çalışmaya dahil olacak hastalar iki gruba ayrılacaktır. İlk grup, sağlıklı normal gebe hasta grubudur (kontrol grubu). Diğer grup ise gebelikte preeklampsi (gebelik zehirlenmesi) gelişmesi nedeniyle izlenen hastalardan oluşacaktır.
Siz, [sağlıklı normal bir gebeliğe sahip olduğunuz için / gebelikte preeklampsi tanısı aldığınız için] bu çalışmaya katılması uygun görülen bir hastasınız."

5. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?
Katılımın gönüllü olduğu, katılmayı reddetmenin herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine yol açmayacak. Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan ayrılma hakkınız mevcuttur.
Araştırmacılar her katılımcının herhangi bir nedenle ya da hiçbir neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkı vardır. Katılımcıların araştırmadan ayrılmasını engellemek adına hiçbir baskı ve zorlama kabul edilemez.
Eğer katılımcının araştırmacıyla veya araştırmaya doğrudan ya da dolaylı olarak katılan kuruluşla bağımlı bir ilişkisi varsa, bu durumda araştırmaya katılmayı reddetme veya araştırmadan çekilmenin katılımcının ileriki bakımı, işi ya da akademik gelişiminde hiçbir şekilde aksaklığa neden olmayacağını vurguluyoruz.

6. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacak?
Takip altında olduğunuz sürece Doğum kararı verildikten sonra 1 idrar numunesi alınacaktır. Araştırmanın sonunda kan ve idrar örnekleri imha edilecektir.

7. Araştırmaya katılmanın olası dezavantajları ve riskleri nelerdir?
Bu araştırmada katılımcıdan sadece idrar örnekleri 1 kere alınacaktır. Başka herhangi öngörülebilen fiziksel, psikolojik, sosyal, duygusal, rahatsızlıklara yol açan bir işlem uygulanmayacaktır.

8. Araştırmaya katılmanın olası yararları nelerdir?
Araştırmaya katılmanın size hemen dönecek bir faydası bulunmamakla beraber, araştırma sonuçlarımızın gelecekteki hastalara, kuruma, topluma veya Obstetri bilime faydaların olacağı umulmaktadır.

9. Araştırma masrafları: Katılımcı gönüllüye araştırma amaçlı uygulanacak işlemlerin gönüllü tarafından ödenmeyecek. Araştırma bütçesinin BAP'ten karşılanacaktır.

10. Araştırmada ters giden bir şey olursa?
En düşük riske sahip olan araştırma olduğu için her hangi bir tazminatın olmadığını belirtiyoruz. Her hangi bir zarar söz konusu değildir.

11. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?
Gizlilik: Formda araştırma süresince elde edilen tüm bilgilerin ve kişisel detayların gizli kalacaktır. Hastanın İsim Soyisim, TC numarası kullanılmayacaktır. Gizlilik kod numarası ile sağlanacaktır.

Bilgilere giriş: verilere giriş araştırmayla doğrudan ilişkili olan kişilerle sınırlıdır.

Verilere giriş sorumlu araştırmacılar tarafından dikkatlice izlenecek ve katılımcıların kimlikleri hakkında bilgi verebilecek hiç bir veri katılımcıların açık onamı olmaksızın verilmeyecektir. Katılımcıdan elde edilen verilerin depolanması ve gelecekte başka araştırmalarda kullanılması ihtimali varsa, katılımcılara ait veriler kimlik bilgileri gizli tutulmak kaydıyla eğitim amaçlı kullanılabilir.

12. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?
Araştırmacıların araştırma sonunda sonuçlar hakkında öncelikle katılımcıları bilgilendirilmesi ve onların katılımıyla elde edilen sonuçlar ve yayınların birer kopyasını almalarına olanak sağlanacaktır.

13. Araştırma sonuçlarına ne olacak?
Araştırma sonuçları katılımcıların kişisel bilgilerinin yayınlanmayacak şeklinde yayınlanacaktır. Elde edilen verilerin başka araştırmalarda kullanılmayacaktır.

14. Daha ayrıntılı bilgi için,
Araştırma, katılımcıların hakları ve katılımcının araştırmayla bağlantılı olarak karşılaştığı her hangi bir soru konusunda irtibat kurulacak kişi KOÜ Kadın hastalıkları ve doğum anabilim dalı Araştırma görevlisi Dr. Firdaus Mamleeva, 05550453672.

15. Teşekkür:
Araştırmamıza katıldıkları için katılımcılara teşekkür ediyoruz.

16. İAEK onayı:
İAEK tarafından onaylandıktan sonra bilgilendirme formlarının "*GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU*" tarafından onaylanmıştır.
Ve anketli kağıda karar numarası ile basılmalıdır.

17. Şikâyet için başvuru adresi verilmelidir;
Araştırmaya katılımınızla ilgili herhangi bir şikâyetiniz varsa Kurula Etik Kurul raportörü Dr. Öğretim Üyesi Aslıhan Akpınar (Tel: 02623037055) vasıtasıyla ulaşabilirsiniz. Her tür şikâyetiniz gizlilikle değerlendirilecek, araştırılacak ve sonuç hakkında tarafınıza bilgi verilecektir.

ONAM FORMU (D^2)

(Araştırmacı nüshası ve Katılımcı nüshası olmak üzere iki nüsha halinde basılmalı ve imzalı araştırmacı nüshası saklanmalıdır. Gerekli olduğunda Etik Kurul tarafından onam formları istenebilir)

Araştırmanın Adı: '' Preeklampsi tanılı ve sağlıklı gebelerin Lipocalin-2 (NGAL) düzeyinin değerlendirilmesi''

	Evet	Hayır
Gönüllü Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	☐	☐
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	☐	☐
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	☐	☐
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	☐	☐
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	☐	☐
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	☐	☐
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	☐	☐
Araştırmada elde edilen biyolojik örneklerin madde 6'da belirtilen şartlarda gelecekte de kullanılmasına onay veriyor musunuz?	☐	☐
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı?		

Gönüllü	Araştırmacı
İmza:	İmza:
Adı / Soyadı:	Adı / Soyadı:
Tarih:	Tarih:

EK 2.


Gebelik
komplikasyonların
yeni markerleri
İUGR (bebeğin
gelişim geriliği)
Preeklampsi
(gebelik
zehirlenmesi)
Kocaeli Üniversitesi Hastanesi,
Kadın hastalıkları ve doğum bölümü


takip
tedavi
doğum
Erken tespit
Bazen gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterde başlayan komplikasyonlar ortaya çıkabiliyor. Peki, gebeliğin en başından bunları öngörmek için erken tespit edebileceğini biliyor muydunuz? NGAL, böbrek hasarını öngörmede sensitif bir belirteç olduğu kanıtlanmış, iskemi ve inflamasyon durumunda indüklenen bir akut faz proteinidir.
NGAL (Nötrofil jelatinazla ilişkili lipokalin 2)
Daha önce yapılan araştıramalara göre gebelik komplikasyonları geçiren hastaların preeklampsi (gebelik zehirlenmesi) ve/ veya İUGR (bebeğin gelişme geriliği) NGAL düzeyi sağlıklı gebelerdeki düzeylere göre yüksek tespit edilmiştir.
Bu tetkik rutin mı?
Yeni tetkiğin çoklu merkezi büyük araştırmala ihtiyacı vardır. Şu anki güncel sağlık sisteminde bu tetkiğin rutin yeri yoktur.
Bu tetkik sonuçları yüksek çıkarsa ne olacak?
Gebeliğin başında geç komplikasyonları tahmin edilince gebe takibi ve tedavinin düzenlenmesi değişmektedir.

EK 3.

Olgu Rapor Formu (ORF)

Projenin adı: PREEKLAMPSİ TANILI VE SAĞLIKLI GEBELERİN LİPOCALİN-2(NGAL) DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hasta/Gönüllü kodu (Hasta/gönüllü kimliğinin gizli kalması amacıyla sorumlu araştırmacı ve diğer araştırmacılar tarafından her bir hastaya/gönüllüye verilen hasta adı yerine kullanılan koddur.)

Değerlendirilecek tüm parametreler:

Hastanın yaşı:

Gravida / Parite/ Abort / D/c / Yaşayan çocuk sayısı:

Boy: kilo: VKİ:

Hastanın bilinen kronik hastalığı:

Hasta grubu için Kronik Hipertansiyon/ Gestasyonel Hipertansiyon/GDM/PreGDM

Daha önce geçirilmiş Preeklampsi ve Fetal büyüme kısıtlılığı öyküsü:

Hastanın tanı ve tanısı konulduğu tarihi gebelik haftası:

Doğum haftası ve tarihi:

Doğum yöntemi: NVD: C/S:

C/s ise endikasyonu:

24 saatlik proteinüri düzeyi:

Bu gebelikte oluşan komplikasyonlar: FBK/ HELLP/ DİK/ Atoni/ Ablasyo plasenta/ ABY

Maternal YBÜ endikasyonu ve kalma süresi:

Materanal yatış günleri (toplam/ doğum sonrası):

Bebeğin doğum kilosu ve persantili:

Bebeğin kord pH:

Fetal distress:

Apgar skoru : 1 dk: 5 dk:

Yenidoğan YBÜ ihtiyacı:

Neonatal komplikasyon ve Uzun dönem sekeller:

üriner NGAL sonucun aynı gün üre, kreatinin, ürik asit, AST, ALT, LDH düzeyleri:

Taburcu gecikme olduysa nedeni:

10. KAYNAKÇA

1. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;135(6):E237-E260. doi:10.1097/AOG.0000000000003891,
2. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (<scp>FIGO</scp>) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019;145(S1):1-33. doi:10.1002/IJGO.12802'))
3. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24-43. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803,
4. F. Gary Cunningham Kenneth J. Leveno Steven L. Bloom Catherine Y. Spong Jodi S. Dashe Barbara L. Hoffman Brian M. Casey Jeanne S. Sheffield. *Williams OBSTETRICS*.
5. Manukhin IB KLV. Manukhin IB, Khrushch LV. "Preeclampsia: etiopathogenesis and early prognosis possibilities." doi:DOI:10.29039/2070-8092-2022-25-4-69-74
6. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype: One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *Journal of Clinical Investigation*. 1997;99(9):2152-2164. doi:10.1172/JCI119388,
7. De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. The ultrastructure of acute atherosis in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1975;123(2):164-174. doi:10.1016/0002-9378(75)90522-0
8. On the pathogenesıs of placental ınfarcts ın pre-eclampsıa - Brosens - 1972 - BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology - Wiley Online Library. Accessed May 27, 2025. https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.1972.tb12922.x
9. Hecht JL, Zsengeller ZK, Spiel M, Karumanchi SA, Rosen S. Revisiting decidual vasculopathy. *Placenta*. 2016;42:37-43. doi:10.1016/J.PLACENTA.2016.04.006
10. Stanek J. Histological Features of Shallow Placental Implantation Unify Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2019;22(2):112-122. doi:10.1177/1093526618803759.

11. Huang QT, Wang SS, Zhang M, et al. Advanced oxidation protein products enhances soluble Fms-like tyrosine kinase 1 expression in trophoblasts: A possible link between oxidative stress and preeclampsia. *Placenta*. 2013;34(10):949-952. doi:10.1016/J.PLACENTA.2013.06.308
12. Múnera-Echeverri AG, Muñoz-Ortiz E, Ibarra-Burgos JA. Hipertensión arterial y embarazo. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2022;28(1). doi:10.24875/RCCAR.M21000002
13. Errol R Norwitz MPMbafBMP. Prediction of preeclampsia in asymptomatic pregnant patients.
14. Giasson J, Li GH, Chen Y. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a new biomarker for non - acute kidney injury (AKI) diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2011;10(4):272-282. doi:10.2174/187152811796117753,
15. Giuliana Simonazzi . Serum and Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin Monitoring in Normal Pregnancy Versus Pregnancies Complicated by Pre-eclampsia.
16. Steegers EAP, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2010;376(9741):631-644. doi:10.1016/S0140-6736(10)60279-6
17. Roccella EJ. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):s1-s22. doi:10.1067/MOB.2000.107928
18. Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, et al. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(3):422-426. doi:10.1067/mob.2002.120280
19. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. *Obstetrics and Gynecology*. 2000;95(1):24-28. doi:10.1016/S0029-7844(99)00462-7
20. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2003;102(1):181-192. doi:10.1016/S0029-7844(03)00475-7
21. Bernstein PS, Martin JN, Barton JR, et al. National Partnership for Maternal Safety. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;130(2):347-357. doi:10.1097/AOG.0000000000002115,

22. Leonard SA, Siadat S, Main EK, et al. Chronic Hypertension during Pregnancy: Prevalence and Treatment in the United States, 2008-2021. *Hypertension*. 2024;81(8):1716-1723. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.22731,
23. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset Preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2014;124(4):771-781. doi:10.1097/AOG.0000000000000472
24. Ford ND, Cox S, Ko JY, et al. Hypertensive Disorders in Pregnancy and Mortality at Delivery Hospitalization — United States, 2017–2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(17):585-591. doi:10.15585/MMWR.MM7117A1,
25. Phyllis August MMphbMSM. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis.
26. Audette MC, Kingdom JC. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(2):119-125. doi:10.1016/j.siny.2017.11.004
27. Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):117-128. doi:10.1159/000359969,
28. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, De Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2016;387(10022):999-1011. doi:10.1016/S0140-6736(15)00070-7
29. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): Much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(2):311-316. doi:10.1016/0002-9378(90)90376-I,
30. Lokki AI, Heikkinen-Eloranta J. Pregnancy induced TMA in severe preeclampsia results from complement-mediated thromboinflammation. *Hum Immunol*. 2021;82(5):371-378. doi:10.1016/J.HUMIMM.2021.03.006
31. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention - Poon - 2019 - International Journal of Gynecology & Obstetrics - Wiley Online Library. Accessed May 27, 2025. https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.12802
32. Selim H Sen. Gebelik ve Hipertansiyon. *Gebelik ve Hipertansiyon(Pregnancy and Hypertension)*. Published online January 1, 2021. Accessed May 30, 2025. https://www.academia.edu/61928292/Gebelik_ve_Hipertansiyon

33. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(4):391-403. doi:10.1016/J.BPOBGYN.2011.01.006,
34. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: A systematic review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2013;170(1):1-7. doi:10.1016/J.EJOGRB.2013.05.005,
35. Elawad T, Scott G, Bone JN, et al. Risk factors for pre-eclampsia in clinical practice guidelines: Comparison with the evidence. *BJOG*. 2024;131(1):46-62. doi:10.1111/1471-0528.17320,
36. Duckitt, K. and Harrington, D. (2005) Risk Factors for Pre-Eclampsia at Antenatal Booking Systematic Review of Controlled Studies. BMJ, 330, 565. - References - Scientific Research Publishing. Accessed May 29, 2025. https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=2930524
37. 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
38. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: Systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *The BMJ*. 2016;353. doi:10.1136/BMJ.I1753
39. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest*. 1997;99(9):2152-2164. doi:10.1172/JCI119388
40. Özer A, Karaman E, Karaman Y, İnan C, Talay H. IVF Pregnancies is Associated with Increased Risk for Preeclampsia. *COMPREHENSIVE MEDICINE*. 2014;6(1):1-5. doi:10.5222/IKSST.2014.001
41. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The “great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):193-201. doi:10.1016/J.AJOG.2010.08.009,
42. Zhou Y, Yuge A, Rajah AM, Unek G, Rinaudo PF, Maltepe E. LIMK1 regulates human trophoblast invasion/differentiation and is down-regulated in preeclampsia. *American Journal of Pathology*. 2014;184(12):3321-3331. doi:10.1016/j.ajpath.2014.08.013

43. Lockwood CJ, Krikun G, Caze R, Rahman M, Buchwalder LF, Schatz F. Decidual cell-expressed tissue factor in human pregnancy and its involvement in hemostasis and preeclampsia-related angiogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1127(1):67-72. doi:10.1196/ANNALS.1434.013;CTYPE:STRING:JOURNAL
44. Chen A, Roberts DJ. Placental pathologic lesions with a significant recurrence risk – what not to miss! *APMIS*. 2018;126(7):589-601. doi:10.1111/APM.12796,
45. Soleymanlou N, Jurisica I, Nevo O, et al. Molecular Evidence of Placental Hypoxia in Preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):4299-4308. doi:10.1210/JC.2005-0078
46. Burton GJ, Hempstock J, Jauniaux E. Nutrition of the Human Fetus during the First Trimester—A Review. *Placenta*. 2001;22(SUPPL.1):S70-S77. doi:10.1053/PLAC.2001.0639
47. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of Maternal Arterial Blood Flow and Placental Oxidative Stress: A Possible Factor in Human Early Pregnancy Failure. *Am J Pathol*. 2000;157(6):2111-2122. doi:10.1016/S0002-9440(10)64849-3
48. Rajakumar A, Brandon HM, Daftary A, Ness R, Conrad KP. Evidence for the functional activity of hypoxia-inducible transcription factors overexpressed in preeclamptic placentae. *Placenta*. 2004;25(10):763-769. doi:10.1016/j.placenta.2004.02.011
49. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(10):992-1005. doi:10.1056/NEJMOA055352,
50. Tal R, Shaish A, Barshack I, et al. Effects of hypoxia-inducible factor-1α overexpression in pregnant mice: Possible implications for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *American Journal of Pathology*. 2010;177(6):2950-2962. doi:10.2353/ajpath.2010.090800
51. Wang Z, Cai B, Cao C, et al. Downregulation of CD151 induces oxidative stress and apoptosis in trophoblast cells via inhibiting ERK/Nrf2 signaling pathway in preeclampsia. *Free Radic Biol Med*. 2021;164:249-257. doi:10.1016/J.FREERADBIOMED.2020.12.441,

52. Kanasaki K, Palmsten K, Sugimoto H, et al. Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with pre-eclampsia. *Nature*. 2008;453(7198):1117-1121. doi:10.1038/NATURE06951,
53. George EM, Colson D, Dixon J, Palei AC, Granger JP. Heme oxygenase-1 attenuates hypoxia-induced sFlt-1 and oxidative stress in placental villi through its metabolic products CO and bilirubin. *Int J Hypertens*. 2012;2012. doi:10.1155/2012/486053,
54. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123(24):2856-2869. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853127
55. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111(5):649-658. doi:10.1172/JCI17189
56. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(7):672-683. Doi:10.1056/NEJMOA031884
57. Romero R, Nien JK, Espinoza J, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2008;21(1):9-23. doi:10.1080/14767050701830480,
58. Vaughan JE, Walsh SW. Oxidative stress reproduces placental abnormalities of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2002;21(3):205-223. doi:10.1081/PRG-120015848,
59. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med*. 2012;44(1):1-9. doi:10.3858/EMM.2012.44.1.025,
60. Kieckbusch J, Gaynor LM, Moffett A, Colucci F. MHC-dependent inhibition of uterine NK cells impedes fetal growth and decidual vascular remodelling. *Nat Commun*. 2014;5. doi:10.1038/NCOMMS4359,
61. George EM, Cockrell K, Aranay M, Csongradi E, Stec DE, Granger JP. Induction of heme oxygenase 1 attenuates placental ischemia-induced hypertension. *Hypertension*. 2011;57(5):941-948. doi:10.1161/hypertensıonaha.111.169755,

62. Bulmer JN, Williams PJ, Lash GE. Immune cells in the placental bed. *International Journal of Developmental Biology*. 2010;54(2-3):281-294. doi:10.1387/IJDB.082763JB,
63. Koopman LA, Kopcow HD, Rybalov B, et al. Human Decidual Natural Killer Cells Are a Unique NK Cell Subset with Immunomodulatory Potential. *Journal of Experimental Medicine*. 2003;198(8):1201-1212. doi:10.1084/JEM.20030305,
64. Parham P, Moffett A. Variable NK cell receptors and their MHC class i ligands in immunity, reproduction and human evolution. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(2):133-144. doi:10.1038/NRI3370,
65. Apps R, Murphy SP, Fernando R, Gardner L, Ahad T, Moffett A. Human leucocyte antigen (HLA) expression of primary trophoblast cells and placental cell lines, determined using single antigen beads to characterize allotype specificities of anti-HLA antibodies. *Immunology*. 2009;127(1):26-39. doi:10.1111/J.1365-2567.2008.03019.X,
66. Moffett A, Colucci F. Uterine NK cells: Active regulators at the maternal-fetal interface. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(5):1872-1879. doi:10.1172/JCI68107,
67. Russell RB, Green NS, Steiner CA, et al. Cost of hospitalization for preterm and low birth weight infants in the United States. *Pediatrics*. 2007;120(1). doi:10.1542/PEDS.2006-2386
68. Harmon A, Cornelius D, Amaral L, et al. IL-10 supplementation increases Tregs and decreases hypertension in the RUPP rat model of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2015;34(3):291-306. doi:10.3109/10641955.2015.1032054,
69. Xu J, Gu Y, Sun J, Zhu H, Lewis DF, Wang Y. Reduced CD200 expression is associated with altered Th1/Th2 cytokine production in placental trophoblasts from preeclampsia. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2018;79(1). doi:10.1111/AJI.12763,
70. Darmochwal-Kolarz D, Rolinski J, Leszczynska-Gorzelak B, Oleszczuk J. The expressions of intracellular cytokines in the lymphocytes of preeclamptic patients. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2002;48(6):381-386. doi:10.1034/J.1600-0897.2002.01089.X,
71. Campos-Cañas J, Romo-Palafox I, Albani-Campanario M, Hernández-Guerrero C. An imbalance in the production of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines is observed in whole blood cultures of preeclamptic women in comparison with healthy

pregnant women. *Hypertens Pregnancy*. 2014;33(2):236-249. doi:10.3109/10641955.2013.858744,

72. Chen W, Qian L, Wu F, Li M, Wang H. Significance of toll-like receptor 4 signaling in peripheral blood monocytes of pre-eclamptic patients. *Hypertens Pregnancy*. 2015;34(4):486-494. doi:10.3109/10641955.2015.1077860,
73. Saito S, Sakai M. Th1/Th2 balance in preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2003;59(2):161-173. doi:10.1016/S0165-0378(03)00045-7
74. Sowmya S, Sri Manjari K, Ramaiah A, et al. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms in women with early-onset pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol*. 2014;178(2):334. doi:10.1111/CEI.12402
75. Regal JF, Burwick RM, Fleming SD. The Complement System and Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(11):87. doi:10.1007/S11906-017-0784-4
76. Inkeri Lokki A, Kaartokallio T, Holmberg V, et al. Analysis of Complement C3 Gene Reveals Susceptibility to Severe Preeclampsia. *Front Immunol*. 2017;8(MAY). doi:10.3389/FIMMU.2017.00589
77. Qing X, Redecha PB, Burmeister MA, et al. Targeted inhibition of complement activation prevents features of preeclampsia in mice. *Kidney Int*. 2011;79(3):331-339. doi:10.1038/KI.2010.393
78. Lokki AI, Heikkinen-Eloranta J. Pregnancy induced TMA in severe preeclampsia results from complement-mediated thromboinflammation. *Hum Immunol*. 2021;82(5):371-378. doi:10.1016/j.humimm.2021.03.006
79. 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,
80. Irani RA, Xia Y. The Functional Role of the Renin-Angiotensin System in Pregnancy and Preeclampsia. *Placenta*. 2008;29(9):763-771. doi:10.1016/j.placenta.2008.06.011
81. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med*. 2008;14(8):855-862. doi:10.1038/NM.1856,
82. LaMarca B, Parrish M, Ray LF, et al. Hypertension in response to autoantibodies to the angiotensin II type i receptor (AT1-AA) in pregnant rats: Role of endothelin-1. *Hypertension*. 2009;54(4):905-909. doi:10.1161/hypertensıonaha.109.137935,

83. Yang X, Wang F, Lau WB, et al. Autoantibodies isolated from preeclamptic patients induce endothelial dysfunction via interaction with the angiotensin II AT1 receptor. *Cardiovasc Toxicol*. 2014;14(1):21-29. doi:10.1007/S12012-013-9229-8,
84. Dechend R, Homuth V, Wallukat G, et al. AT1 receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients cause vascular cells to express tissue factor. *Circulation*. 2000;101(20):2382-2387. doi:10.1161/01.CIR.101.20.2382,
85. Bobst SM, Day MC, Gilstrap LC, Xia Y, Kellems RE. Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human mesangial cells and induce interleukin-6 and plasminogen activator inhibitor-1 secretion. *Am J Hypertens*. 2005;18(3):330-336. doi:10.1016/J.AMJHYPER.2004.10.002/2/AJH.330.F3.JPEG
86. Parrish MR, Murphy SR, Rutland S, et al. The effect of immune factors, tumor necrosis factor-α, and agonistic autoantibodies to the angiotensin II type i receptor on soluble fms-like tyrosine-1 and soluble endoglin production in response to hypertension during pregnancy. *Am J Hypertens*. 2010;23(8):911-916. doi:10.1038/AJH.2010.70,
87. Herse F, Lamarca B. Angiotensin II Type 1 Receptor Autoantibody (AT1-AA)-Mediated Pregnancy Hypertension. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2013;69(4):413-418. doi:10.1111/AJI.12072,
88. Reyes LM, Usselman CW, Davenport MH, Steinback CD. Sympathetic nervous system regulation in human normotensive and hypertensive pregnancies. *Hypertension*. 2018;71(5):793-803. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10766,
89. Schobel HP, Fischer T, Heuszer K, Geiger H, Schmieder RE. Preeclampsia — A State of Sympathetic Overactivity. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(20):1480-1485. doi:10.1056/NEJM199611143352002,
90. Cleary KL, Siddiq Z, Ananth C V., et al. Use of antihypertensive medications during delivery hospitalizations complicated by preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;131(3):441-450. doi:10.1097/AOG.0000000000002479,
91. Sengodan SS, Dhanapal M, Pandian A. Left ventricular dysfunction in preeclampsia: an echocardiographic study. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2017;6(11):4895. doi:10.18203/2320-1770.IJRCOG20174996
92. Vaught AJ, Kovell LC, Szymanski LM, et al. Acute Cardiac Effects of Severe Pre-Eclampsia. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(1):1-11. doi:10.1016/J.JACC.2018.04.048,

93. Moran P, Baylis PH, Lindheimer MD, Davison JM. Glomerular ultrafiltration in normal and preeclamptic pregnancy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(3):648-652. doi:10.1097/01.ASN.0000051724.66235.E0,
94. Davison JM, Dunlop W. Renal hemodynamics and tubular function in normal human pregnancy. *Kidney Int*. 1980;18(2):152-161. doi:10.1038/ki.1980.124
95. Merkusheva LI, Kozlovskaya NL. Renal ınjury ın preeclampsıa: the vıew of nephrologıst (lıterature revıew). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2020;22(2):30-38. doi:10.24884/1561-6274-2018-22-2-30-38
96. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP. Preeclampsia: A renal perspective. *Kidney Int*. 2005;67(6):2101-2113. doi:10.1111/J.1523-1755.2005.00316.X,
97. Stillman IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of preeclampsia. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(8):2281-2284. doi:10.1681/ASN.2007020255,
98. Nakagawa T. Differential regulation of VEGF by TGF- and hypoxia in rat proximal tubular cells. *AJP: Renal Physiology*. Published online January 1, 2004. Accessed May 29, 2025. https://www.academia.edu/57031349/Differential_regulation_of_VEGF_by_TGF_and_hypoxia_in_rat_proximal_tubular_cells
99. Müller-Deile J, Schiffer M. Renal involvement in preeclampsia: similarities to VEGF ablation therapy. *J Pregnancy*. 2011;2011:176973. doi:10.1155/2011/176973,
100. Garovic VD, Wagner SJ, Petrovic LM, et al. Glomerular expression of nephrin and synaptopodin, but not podocin, is decreased in kidney sections from women with preeclampsia. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(4):1136-1143. doi:10.1093/NDT/GFL711,
101. Harms K, Rath W, Herting E, Kuhn W. Maternal hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count, and neonatal outcome. *Am J Perinatol*. 1995;12(1):1-6. doi:10.1055/S-2007-994387,
102. Burwick RM, Rodriguez MH. Angiogenic Biomarkers in Preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2024;143(4):515-523. doi:10.1097/AOG.0000000000005532
103. Tadzhiboeva NA, Yashchuk AG, Fatkullina IB, et al. Hemostasis features in pregnant women with hypertensive disorders living in the highlands of Tadzhikistan Republic.

Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2022;16(3):287-295. doi:10.17749/2313-7347/OB.GYN.REP.2022.310

104. Erez O, Mastrolia SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: Insights in pathophysiology, diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4):452-463. doi:10.1016/j.ajog.2015.03.054
105. Liu S, Joseph KS, Liston RM, et al. Incidence, risk factors, and associated complications of eclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2011;118(5):987-994. doi:10.1097/AOG.0B013E31823311C1,
106. Miller EC, Vollbracht S. Neurology of Preeclampsia and Related Disorders: an Update in Neuro-obstetrics. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25(6):40. doi:10.1007/S11916-021-00958-Z
107. Judy AE, McCain CL, Lawton ES, Morton CH, Main EK, Druzin ML. Systolic Hypertension, Preeclampsia-Related Mortality, and Stroke in California. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;133(6):1151-1159. doi:10.1097/AOG.0000000000003290,
108. Pezzi M, Piane E Le, Giglio AM, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in late postpartum eclampsia. *Clinica Terapeutica*. 2015;166(2):68-71. doi:10.7417/CT.2015.1818,
109. Bergman L, Cluver C, Carlberg N, et al. Cerebral perfusion pressure and autoregulation in eclampsia—a case control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(2):185.e1-185.e9. doi:10.1016/j.ajog.2021.03.017
110. Zwart JJ, Richters A, Öry F, De Vries JIP, Bloemenkamp KWM, Van Roosmalen J. Eclampsia in the netherlands. *Obstetrics and Gynecology*. 2008;112(4):820-827. doi:10.1097/AOG.0B013E3181875EB3
111. Roth C, Ferbert A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Long-term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(7):773-777. doi:10.1136/JNNP.2009.189647,
112. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*. 1996;334(8):494-500. doi:10.1056/NEJM199602223340803
113. Verhaegen J, Peeters F, Debois P, Jacquemyn Y. Posterior reversible encephalopathy syndrome as a complication of pre-eclampsia in the early postpartum period. *BMJ Case Rep*. 2019;12(7). doi:10.1136/BCR-2018-228954,

114. Shaikh N, Nawaz S, Ummunisa F, et al. Eclampsia and posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): A retrospective review of risk factors and outcomes. *Qatar Med J*. 2021;2021(1):4. doi:10.5339/QMJ.2021.4/CITE/REFWORKS
115. Hammer ES, Cipolla MJ. Cerebrovascular Dysfunction in Preeclamptic Pregnancies. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(8):64. doi:10.1007/S11906-015-0575-8
116. Chaudhuri J, Basu S, Roy MK, Chakravarty A. Posterior Reversible Leucoencephalopathy Syndrome: Case Series, Comments, and Diagnostic Dilemma. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2023;23(8):433-449. doi:10.1007/S11910-023-01281-3/figures/15
117. Fetal Growth Restriction | ACOG. Accessed June 1, 2025. https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2021/02/fetal-growth-restriction
118. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):86-98. doi:10.1159/000357592,
119. MacHado Nardozza LM, Junior EA, Barbosa MM, Rabachini Caetano AC, Re Lee DJ, Moron AF. Fetal growth restriction: Current knowledge to the general Obs/Gyn. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(1):1-13. doi:10.1007/S00404-012-2330-6,
120. Teka H, Yemane A, Abraha HE, et al. Clinical presentation, maternal-fetal, and neonatal outcomes of early-onset versus late onset preeclampsia-eclampsia syndrome in a teaching hospital in a low-resource setting: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2023;18(2 February). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0281952,
121. Herzog EM, Eggink AJ, Reijnierse A, et al. Impact of early- and late-onset preeclampsia on features of placental and newborn vascular health. *Placenta*. 2017;49:72-79. doi:10.1016/J.PLACENTA.2016.11.014
122. Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio E, et al. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2014;43(1):34-40. doi:10.1002/UOG.12537,
123. Weitzner O, Yagur Y, Weissbach T, Man El G, Biron-Shental T. Preeclampsia: risk factors and neonatal outcomes associated with early- versus late-onset diseases. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2020;33(5):780-784. doi:10.1080/14767058.2018.1500551

124. Wlodek ME, Westcott K, Siebel AL, Owens JA, Moritz KM. Growth restriction before or after birth reduces nephron number and increases blood pressure in male rats. *Kidney Int*. 2008;74(2):187-195. doi:10.1038/KI.2008.153
125. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: Risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):544.e1-544.e12. doi:10.1016/J.AJOG.2013.08.019
126. Lu HQ, Hu R. Lasting effects of intrauterine exposure to preeclampsia on offspring and the underlying mechanism. *AJP Rep*. 2019;9(3):E275-E291. doi:10.1055/S-0039-1695004,
127. Daminova MA, Safina AI. Development and anatomo-physiological features of kidneys in premature newborns. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2022;67(5):135-142. doi:10.21508/1027-4065-2022-67-5-135-142
128. Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zilleruelo GE. Histomorphometric Analysis of Postnatal Glomerulogenesis in Extremely Preterm Infants. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2004;7(1):17-25. doi:10.1007/S10024-003-3029-2
129. Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, et al. Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;22(7):1365-1374. doi:10.1681/ASN.2010121266,
130. Knöfler M, Haider S, Saleh L, Pollheimer J, Gamage TKJB, James J. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019;76(18):3479-3496. doi:10.1007/S00018-019-03104-6,
131. Dodd JM, Mcleod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;2013(7). doi:10.1002/14651858.CD006780.PUB3,
132. Sobel ML, Kingdom J, Drewlo S. Angiogenic response of placental villi to heparin. *Obstetrics and Gynecology*. 2011;117(6):1375-1383. doi:10.1097/AOG.0B013E31821B5384,
133. Yinon Y, Ben Meir E, Margolis L, et al. Low molecular weight heparin therapy during pregnancy is associated with elevated circulatory levels of placental growth factor. *Placenta*. 2015;36(2):121-124. doi:10.1016/j.placenta.2014.12.008

134. Klaus Fiedler 1 WW. Effectivity of heparin in assisted reproduction - PubMed.
135. Parks WT, Catov JM. The Placenta as a Window to Maternal Vascular Health. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47(1):17-28. doi:10.1016/j.ogc.2019.10.001
136. Matyas M, Hasmasanu M, Silaghi CN, et al. Early Preeclampsia Effect on Preterm Newborns Outcome. *J Clin Med*. 2022;11(2). doi:10.3390/JCM11020452,
137. Williams D. Pre-eclampsia and long-term maternal health. *Obstet Med*. 2012;5(3):98-104. doi:10.1258/OM.2012.120013
138. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: Systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2007;335(7627):974-977. doi:10.1136/BMJ.39335.385301.BE
139. Smith GCS, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: A retrospective cohort study of 129 290 births. *Lancet*. 2001;357(9273):2002-2006. doi:10.1016/S0140-6736(00)05112-6
140. Verlohren S, Brennecke SP, Galindo A, et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2022;27:42-50. doi:10.1016/J.PREGHY.2021.12.003
141. 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. doi:10.11622/SMEDJ.2017034
142. Cnossen JS, Morris RK, Ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: A systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2008;178(6):701-711. doi:10.1503/CMAJ.070430,
143. Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(2):194-200. doi:10.1097/MOP.0B013E328343F4DD,
144. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;54(6):1012-1024. doi:10.1053/J.AJKD.2009.07.020
145. Soni SS, Cruz D, Bobek I, et al. NGAL: A biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *Int Urol Nephrol*. 2010;42(1):141-150. doi:10.1007/S11255-009-9608-Z,

146. Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(3):610-621. doi:10.1172/JCI23056,
147. Ødum L, Andersen AS, Hviid TVF. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) excretion increases in normal pregnancy but not in preeclampsia. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(2):221-225. doi:10.1515/CCLM-2013-0547,
148. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin—an emerging troponin for kidney injury. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;23(12):3737. doi:10.1093/NDT/GFN531
149. Yo T, Bakm Derneği Dergisi un, İlke Büget M, et al. Akut Böbrek Yetmezliginde Erken Tani: Nötrofil Gelatinoz Iliskili Lipokain (NGAL), Kidney Injury Molekül-1 (KIM-1), ve Interlokin-18 (IL-18), Sistatin-C. *Turkish Journal of Intensive Care*. 2014;12(3):94-100. doi:10.4274/TYBDD.29494
150. Eilenberg W, Stojkovic S, Piechota-Polanczyk A, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) is Associated with Symptomatic Carotid Atherosclerosis and Drives Pro-inflammatory State in Vitro. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2016;51(5):623-631. doi:10.1016/j.ejvs.2016.01.009
151. Bouchet S, Bauvois B. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), pro-matrix metalloproteinase-9 (pro-MMP-9) and their complex pro-MMP-9/NGAL in leukaemias. *Cancers (Basel)*. 2014;6(2):796-812. doi:10.3390/CANCERS6020796,
152. Panagodage S, Yong HEJ, Da Silva Costa F, et al. Low-Dose Acetylsalicylic Acid Treatment Modulates the Production of Cytokines and Improves Trophoblast Function in an in Vitro Model of Early-Onset Preeclampsia. *American Journal of Pathology*. 2016;186(12):3217-3224. doi:10.1016/j.ajpath.2016.08.010
153. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;2019(10). doi:10.1002/14651858.CD004659.PUB3,
154. Rolnik DL, Syngelaki A, O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Nicolaides KH. ASPRE trial: effects of aspirin on mean arterial blood pressure and uterine artery pulsatility index trajectories in pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2023;61(6):691-697. doi:10.1002/UOG.26222,
155. Grotegut CA. Prevention of preeclampsia. *Journal of Clinical Investigation*. 2016;126(12):4396-4398. doi:10.1172/JCI91300,

156. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;326(12):1186-1191. doi:10.1001/JAMA.2021.14781
157. Barrett V. *NICE Guidelines on Pre-Eclampsia*.
158. Swamy MK, Patil K, Nageshu S. Maternal and Perinatal Outcome During Expectant Management of Severe Pre-Eclampsia Between 24 and 34 Weeks of Gestation. *J Obstet Gynaecol India*. 2012;62(4):413. doi:10.1007/S13224-012-0293-Y
159. Diane J. Angelini ECFFNB. When to Deliver: A New Approach to Gestational Hypertension and Mild Preeclampsia. *NEJM Journal Watch*. 2009;2009. doi:10.1056/WH200909170000001
160. Azzi M, Silasi M, Potchileev S, et al. Neonatal cost savings in hypertensive disorders of pregnancy: Economic evaluation of the sFlt-1/PlGF test with real world implementation of biomarkers. *Pregnancy Hypertens*. 2025;39. doi:10.1016/j.preghy.2025.101190
161. Belotserkovtseva LD, Kovalenko L V., Pankratov V V., Zinin VN. Pathogenetic Approach to Early Preeclampsia and the Feasibility of Pregnancy Prolongation. *General Reanimatology*. 2022;18(2):37-44. doi:10.15360/1813-9779-2022-2-37-44
162. 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
163. De Oliveira L, Korkes H, Rizzo M de, Siaulys MM, Cordioli E. Magnesium sulfate in preeclampsia: Broad indications, not only in neurological symptoms. *Pregnancy Hypertens*. 2024;36. doi:10.1016/J.PREGHY.2024.101126,
164. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(11):CD000025. doi:10.1002/14651858.CD000025.PUB2
165. Duley L, Farrell B, Armstrong N, et al. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for women at 2 years. *Bjog*. 2006;114(3):300. doi:10.1111/J.1471-0528.2006.01166.X

166. 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*. 2014;4(2):97-104. doi:10.1016/J.PREGHY.2014.02.001

167. Wolf HT, Huusom LD, Henriksen TB, Hegaard HK, Brok J, Pinborg A. Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection at Imminent Risk for Preterm Delivery: A Systematic Review With Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *Obstet Gynecol Surv*. 2021;76(3):135-136. doi:10.1097/01.OGX.0000742392.94203.52

168. Euser AG, Cipolla MJ. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia a brief review. *Stroke*. 2009;40(4):1169-1175. doi:10.1161/STROKEAHA.108.527788,

169. Wang Y, Bao J, Peng M. Effect of magnesium sulfate combined with labetalol on serum sFlt-1/PlGF ratio in patients with early-onset severe pre-eclampsia. *Exp Ther Med*. 2020;20(6):1-1. doi:10.3892/ETM.2020.9406

170. Fishel Bartal M, Sibai BM. Eclampsia in the 21st century. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2):S1237-S1253. doi:10.1016/j.ajog.2020.09.037

171. Countouris M, Mahmoud Z, Cohen JB, et al. Hypertension in Pregnancy and Postpartum: Current Standards and Opportunities to Improve Care. *Circulation*. 2025;151(7):490. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.073302

172. Guralp O, Tuten N, Oncul M, Acikgoz SA, Ekmekci H, Tuten A. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Levels in Early and Late Onset Preeclampsia. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine*. 2020;26(3):166-172. doi:10.21613/GORM.2018.918

173. D'Anna R, Baviera G, Giordano D, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin serum evaluation through normal pregnancy and in pregnancies complicated by preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(2):275-278. doi:10.3109/00016340903443676,

174. Kim SM, Park JS, Norwitz ER, et al. Circulating levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlate with the presence and severity of preeclampsia. *Reproductive Sciences*. 2013;20(9):1083-1089. doi:10.1177/1933719113477480/METRICS

175. Delanaye P, Rozet E, Krzesinski JM, Cavalier E. Urinary NGAL measurement: Biological variation and ratio to creatinine. *Clinica Chimica Acta*. 2011;412(3-4):390. doi:10.1016/J.CCA.2010.10.011

176. Ortega AO, Del Carmen M, Guindo G, et al. Toward Precision Medicine: Exploring the Landscape of Biomarkers in Acute Kidney Injury. *Biomolecules 2024, Vol 14, Page 82*. 2024;14(1):82. doi:10.3390/BIOM14010082
177. Ryu A, Cho NJ, Kim YS, Lee EY. Predictive value of serum uric acid levels for adverse perinatal outcomes in preeclampsia. *Medicine (United States)*. 2019;98(18). doi:10.1097/MD.0000000000015462
178. Cerrahpaşa İÜ, Fakültesi T, Dalı PB. *Gebelikte Hipertansiyon/Tanım ve Sınıflandırma Cihat Şen, Rıza Madazlı, Vildan Ocak*. Vol 1.; 1993.
179. Wadhwani P, Saha PK, Kalra JK, Gainder S, Sundaram V. A study to compare maternal and perinatal outcome in early vs. late onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Sci*. 2020;63(3):270-277. doi:10.5468/OGS.2020.63.3.270,
180. Kinanti H, Ilham M, Akbar A, Lestari P. Early- and Late-Onset Preeclampsia at a Tertiary Hospital in 2016. *JUXTA: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Universitas Airlangga*. 2022;13(1):6-8. doi:10.20473/JUXTA.V13I12022.6-8
181. Iacobelli S, Bonsante F, Robillard PY. Comparison of risk factors and perinatal outcomes in early onset and late onset preeclampsia: A cohort based study in Reunion Island. *J Reprod Immunol*. 2017;123:12-16. doi:10.1016/J.JRI.2017.08.005
182. Markin L, Medvyedyeva O. Early - versus late-onset preeclampsia: differences in risk factors and birth outcomes. *Lviv clinical bulletin*. 2017;4(20):30-34. doi:10.25040/LKV2017.04.030
183. Bhattacharya S, Campbell DM, Smith NC. Pre-eclampsia in the second pregnancy: Does previous outcome matter? *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2009;144(2):130-134. doi:10.1016/J.EJOGRB.2009.03.008,
184. Mingalimov MA, Grigorieva KN, Tretyakova M V., et al. Disseminated intravascular coagulation in perinatal medicine. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(1):56-68. doi:10.17749/2313-7347.2020.14.1.56-68