T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

PREEKLAMPSİDE HEMOGRAM VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN İNCELENMESİ VE BİRİNCİ BASAMAKTA PREEKLAMPSİYE YÖNELİK SEKONDER KORUMADA KULLANILABİLİRLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Arş. Gör. Dr. Şule ACAR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mustafa BAYRAKTAR

ERZURUM-2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı : Şule ACAR

Anabilim Dalı : Aile Hekimliği

Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Doç.Dr. Mustafa BAYRAKTAR-01/02/2024

Sınav tarihi: 18/02/2025

Tezin Konusu ve Başlığı : Preeklampside Hemogram ve Biyokimyasal Parametrelerin Incelenmesi ve Birinci Basamakta Preeklampsiye Yönelik Sekonder Korumada Kullanılabilirliklerinin Araştırılması

Belirlenme Tarihi : 01/02/2024

Tezin Niteliği :
☒ Tıpta Uzmanlık Tezi
☒ Klinik Çalışmalar ( ) Prospektif ( ) Retrospektif (X) Kesitsel
☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr. Yasemin ÇAYIR	Aile Hekimliği	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr. Mustafa BAYRAKTAR	Aile Hekimliği	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Dr.Öğr.Üyesi Suat SİNCAN	Aile Hekimliği	Atatürk Üniversitesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **iii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **v**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vi**
KISALTMALAR ..... **vii**
TEŞEKKÜR ..... **ix**
ÖZET ..... **x**
ABSTRACT ..... **xii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Koruyucu Sağlık Hizmetleri 3
2.1.1. Tanımı 3
2.1.2. Koruyucu Sağlık Hizmetlerinin Verildiği Yerler 3
2.1.3. Koruyucu Sağlık Hizmetlerinin Türleri 3
2.1.4. Koruyucu Sağlık Hizmetlerinin Amacı 7
2.1.5. Birinci Basamakta Sağlık Hizmeti Yönetimi 7
2.1.6. Koruyucu Sağlık Hizmetlerinin Faydaları 9
2.2. Preeklampsi 10
2.2.1. Tanımı ve Tanısı 10
2.2.2. Gebeliğin Hipertansif Bozukluklarının Sınıflandırılması 12
2.2.3. Preeklampsi ve Kronik Sistemik Arteriyel Hipertansiyon Ayrımı 13
2.2.4. Preeklampsinin Etiyolojisi 13
2.2.5. Preeklampsinin Epidemiyolojisi 23
2.2.6. Preeklampsinin Patofizyolojisi 23
2.2.7. Preeklampsinin Klinik Sunumu 25
2.2.8. Preeklampsinin Risk Faktörleri 25
2.2.9. Preeklampsinin Komplikasyonları 27
2.2.10. Preeklampsinin Yönetimi ve Tedavisi 28
2.3. Nötrofil / Lenfosit Oranı ve Platelet / Lenfosit Oranı 30
2.4. AST / ALT Oranı 31
2.5. Ürik Asit / Kreatinin Oranı 32
2.6. Ürik Asit / Albümin Oranı 33
2.7. LDH / Albümin Oranı 34
2.8. Ürik Asit / ALT oranı 35
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER **37**

3.1. Araştırmanın Tasarımı 37
3.2. Etik Kurul ve İzinler 37
3.3. Ortam ve Evren 37
3.4. Örneklem Miktarı ve Seçimi 37
3.5. Çalışma Planı 39
3.6. Veri Toplama Araçlarının Uygulanması 39
3.7. İstatistik ve Analiz 39
4. BULGULAR 40
5. TARTIŞMA 55
5.1. Çalışmanın Güçlü Yanları ve Kısıtlılıkları 70
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 72
KAYNAKLAR 73
EKLER 96

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Preeklampsinin ciddi komplikasyonları (28). 11

Tablo 2. Vaka ve Kontrol Grubunda Yer Alan Katılımcıların Gebelik Sayısı ve Yaşları 40

Tablo 3. Gebelik Sayısının Ayrı Ayrı İncelenmesine Göre Grupların Karşılaştırılması 40

Tablo 4. Vaka ve Kontrol Grubunun Bazı Parametrelere Göre Karşılaştırılması 41

Tablo 5. Vaka ve Kontrol Grubunun Doğum Haftası ve Yenidoğan Antropometrik Özelliklerinin İncelenmesi 45

Tablo 6. Vaka ve Kontrol Grubunun Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması 45

Tablo 7. Vaka ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelere Göre Karşılaştırılması 46

Tablo 8. Vaka ve Kontrol Grubunun Elektrolit Değerlerinin Karşılaştırılması 47

Tablo 9. Vaka ve Kontrol Grubunun Hemogram ve Biyokimyasal Parametrelerinin Oranlarının Karşılaştırılması 47

Tablo 10. Nötrofil/Lenfosit oranının Area Under the Curve (AUC) değeri .. 48

Tablo 11. AST/ALT oranının Area Under the Curve (AUC) değeri 49

Tablo 12. Ürik Asit/Kreatinin oranının Area Under the Curve (AUC) değeri 50

Tablo 13. LDH/Albümin oranının Area Under the Curve (AUC) değeri 51

Tablo 14. Ürik Asit/Albümin oranının Area Under the Curve (AUC) değeri 52

Tablo 15. Oransal Parametreler İçin Lojistik Regresyon Sınıflama Bulguları 53

Tablo 16. Modele İlişkin Katsayılar ve Odds Oranları 54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Preeklampsinin Etiyolojik Açıklaması (31) 14

Şekil 2. Hamilelik Sırasında Uterus İskemisinin Hipertansiyona Neden Olduğuna Dair Deneysel Kanıt (33) 15

Şekil 3. Plasental İskeminin Annede Hipertansiyona Yol Açtığının Deneysel Gösterimi (36) 16

Şekil 4. Çalışma Akış Şeması 38

Şekil 5. Gruplar Arasında Sigara İçme Oranlarının Grafikle Gösterimi 42

Şekil 6. Gruplar Arası İlaç Kullanımının Grafikle Gösterimi 42

Şekil 7. Gruplar Arası Kronik Hastalık Varlığının Grafikle Gösterimi 43

Şekil 8. Gruplar Arası Geçirilmiş PE Öyküsünün Grafikle Gösterimi 43

Şekil 9. Gruplar Arasında Doğum Şeklinin Grafikle Gösterimi 44

Şekil 10. Gruplar Arasında Gelişim Geriliğinin Grafikle gösterimi 44

Şekil 11. Nötrofil/Lenfosit oranının ROC analizine göre eğrisi. 48

Şekil 12. AST/ALT oranının ROC analizine göre eğrisi. 49

Şekil 13. Ürik Asit/Kreatinin oranının ROC analizine göre eğrisi 50

Şekil 14. LDH/Albümin oranının ROC analizine göre eğrisi 51

Şekil 15. Ürik Asit/Albümin oranının ROC analizine göre eğrisi. 52

KISALTMALAR

ACA : Sağlıkta Reform Kanunu

ALT : Alanin aminotransferaz

AOR : Düzeltilmiş Odd Ratio

APS : Antifosfolipit Sendrom

AST : Aspartat aminotransferaz

AT1 AA : Anjiyotensin 2 tip 1 Reseptörüne Karşı Olan Antikorlar

AUC : Eğri Altındaki Alan

CPAP : Nazal Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı

DİK : Yaygın İntravasküler Koagulasyon

DKB : Diyastolik Kan Basıncı

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

GDM : Gestasyonel Diabetes Mellitüs

GA : Güven Aralığı

HELLP : Hemoliz, Yükselmiş Karaciğer Enzimleri, Düşük Platelet

IUGR : İntrauterin Büyüme Geriliği

ISSHP : Uluslararası Gebelikte Hipertansiyon Araştırmaları Derneği

KB : Kan Basıncı

LDH : Laktat dehidrojenaz

MPV : Mean Platelet Volüm

NLO : Nötrofil Lenfosit Oranı

NO : Nitrik Oksit

OR : Odd Ratio

PE : Preeklampsi

PlGF : Plasental Growth Factör

PLO : Platelet Lenfosit Oranı

RR : Rölatif isk

sFlt-1 : Soluble Fms-like Tyrosine Kinase-1

SKB : Sistolik Kan Basıncı

SLE : Sistemik Lupus Eritamatozis

VEGF : Vasküler Endotelial Growth Factor

WBC : White Blood Cell

TEŞEKKÜR

Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Yasemin ÇAYIR olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Bana bu çalışmayı yapma fırsatı veren, tezimin her aşamasında bana yardımcı ve destek olan tez danışman hocam sayın Doç. Dr. Mustafa BAYRAKTAR'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, uzmanlığa giden yolda beraber yürüdüğüm ve kendilerinden sürekli destek aldığım değerli Atatürk Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı asistan doktor ailesine,

Bugünlere gelmem için çalışan, üzerimde çok emeği bulunan ve her zaman yardımcım ve destekçim olan, yanımda olduğunu daima hissettiren sevgili aileme,

Daima desteğini hissettiğim, her türlü zorluğa beraber göğüs gerdiğimiz, zorluklarımı kolaylaştıran canım eşim Oğuz Kağan ACAR'a ve yaşam kaynağım, küçük savaşçım canım oğlum Dağhan Deha ACAR'a,

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Şule ACAR

ÖZET

PREEKLAMPSİDE HEMOGRAM VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN İNCELENMESİ VE BİRİNCİ BASAMAKTA PREEKLAMPSİYE YÖNELİK SEKONDER KORUMADA KULLANILABİLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Birinci basamakta uygun, düzenli ve sürekli bir şekilde yapılan gebe izlemlerinde anamnez ve fizik muayene ile birlikte laboratuvar testleri değerlendirilerek olumsuz durumlar erkenden farkedilip gebenin bir üst basamağa sevki düzenlenir. Bu bağlamda birinci basamak aile hekimliğinde koruyucu hekimlik uygulamalarının önemi açıkça görülmektedir. Etiyopatogenezi tam olarak anlaşılamayan, gebelikte maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin en ciddi ve önemli sebeplerinden biri olan preeklampsinin, koruyucu hekimlik kapsamında önceden öngörülmesi de bu açıdan çok önemlidir. Bu çalışmamızda preeklampsi tanılı hastaların hemogram ve biyokimyasal parametrelerinin incelenerek, birinci basamakta takip edilen gebelerde erken tanı ve sekonder koruma amaçlı kullanılabilirliklerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Erzurum Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesinde arşiv taraması yapılarak, Kadın Doğum ve Hastalıkları kliniğinde 01.01.2020-01.01.2024 tarihleri arasında 4 yıllık süreçte doğum yapmış tüm gebeler ICD-10 kodu ile tarandı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun, preeklampsi tanısı alan tüm gebeler vaka grubunu ve preeklampsi tanısı almayanlar ise kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmada toplam 300 (127 vaka, 173 kontrol) gebenin maternal ve fetal özelliklerinin ve maternal laboratuvar verilerinin olduğu bir çalışma formu kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda gebelik sayısı, sigara içme, kronik hastalık varlığı ve ilaç kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$), ancak, gebe yaşı ortalaması vaka grubunda daha düşüktü ve gruplar arasında istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$). Geçirilmiş preeklampsi öyküsü ve İntrauterin büyüme geriliği (IUGR)+ex fetüs oranı vaka grubunda daha fazlaydı ($p<0,05$). Preeklampsili grupta daha erken haftalarda doğum görülürken yenidoğan antropometrik ölçümlerinde preeklampsili grupta daha düşük olduğu görüldü ve

sezeryanla doğum oranı yine vaka grubunda daha fazlaydı (p<0,05). Hemogram ve biyokimyasal parametrelere bakıldığında vaka grubunda lökosit (WBC), nötrofil, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotarnsferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), kreatinin, ürik asit, K ve Mg ortalaması yüksek, albümin ve Ca ortalaması anlamlı düşüktü (p<0,05). Parametrelerin birbirine oranlarının da değerlendirildiği çalışmamızda nötrofil lenfosit oranı (NLO) ortalaması vaka grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksekti (sırasıyla 5,14±3,91 ve 3,79±1,82) (AUC: 0,583, %95GA: 0,5-0,65; OR: 1.311, p<0,05). AST/ALT ortalaması vaka grubunda 1,69±0,68, kontrol grubunda ise 1,90±0,66 idi ve vaka grubunda anlamlı düşüktü (AUC: 0,624, %95GA: 0,5-0,67; OR: 0,339, p<0,05). Ürik Asit/Kreatinin, Ürik Asit/Albümin ve LDH/Albümin oranı ise vaka grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksekti (sırasıyla vaka grubunda 9,68±3,10, kontrol grubunda 7,73±2,28, AUC: 0,712, %95GA: 0,65-0,77, OR:1,225 ve vaka grubunda 2,37±1,05, kontrol grubunda 1,22±1,50, AUC: 0,876, %95GA: 0,8-0,9, OR:1,453 ve vaka grubunda 157,06±138,83, kontrol grubunda 62,79±19,28, AUC: 0,834, %95GA: 0,77-0,89; OR:1,041, p<0,05).

Sonuç: Çalışmamızda, bazı hemogram ve biyokimyasal parametreler ile NLO, Ürik Asit/Kreatinin oranı, Ürik Asit/Albümin oranı, AST/ALT oranı ve LDH/Albümin oranlarının Aile Hekimliklerinde yapılan gebe izlemlerinde kullanılabilirliğine ve sekonder korumanın önemine dikkat çekilmiştir. Böylece, pratik, kolay, ucuz ve birinci basamakta yapılabilen hemogram ve biyokimya kan parametrelerinden elde edilen bu oranların preeklampsi riski tespit etmek için kullanılması ve riskli gebelerin tespit edilmesinden sonra ileri merkezlere sevk edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Koruyucu sağlık hizmetleri, koruyucu hekimlik, aile hekimliği, sekonder koruma, preeklampsi, laboratuvar testleri, LDH/Albümin oranı

ABSTRACT

EXAMINATION OF HEMOGRAMS AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PREECLAMPSIA AND INVESTIGATION OF THEIR USE IN SECONDARY PREVENTION AGAINST PREECLAMPSIA IN PRIMARY CARE

Objective: Adequate, regular and continuous follow-up of pregnant women in primary care includes evaluation of medical history, physical examination and laboratory tests, early detection of adverse conditions and referral of the pregnant woman to the next level of care. In this context, the importance of preventive medicine practices in primary care becomes clear. Prediction of preeclampsia, whose etiopathogenesis is not fully understood and which is one of the most serious and important causes of maternal and fetal morbidity and mortality in pregnancy, is also very important in the context of preventive medicine. The aim of this study is to evaluate the hemogram and biochemical parameters of patients diagnosed with preeclampsia and to demonstrate their usefulness for early diagnosis and secondary prevention in pregnant women followed up in primary care.

Methods: All pregnant women who gave birth at the obstetrics clinic between 01.01.2020-01.01.2024 in a 4-year period were screened by ICD-10 code through archive search at Erzurum Atatürk University Research Hospital. All pregnant women who met the inclusion criteria and had a diagnosis of pre-eclampsia formed the case group, and those without a diagnosis formed the control group. A study form containing maternal and fetal characteristics and maternal laboratory data of a total of 300 pregnant women (127 cases and 173 controls) was included in the study. Statistical significance was set at $p<0.05$.

Results: In our study, no statistically significant difference was observed between the groups in terms of number of pregnancies, smoking, presence of chronic diseases and drug use ($p>0.05$), but the mean gestational age was lower in the case group and there was a statistically significance ($p<0.05$). History of previous preeclampsia and intrauterine growth retardation (IUGR)+ex fetus rate were higher in the case group ($p<0.05$). Delivery was observed at earlier weeks in the preeclamptic group, neonatal anthropometric measurements were lower in the

preeclamptic group, and the rate of caesarean delivery was higher in the case group ($p<0.05$). When hemogram and biochemical parameters were analysed, the mean leukocytes (WBC), neutrophils, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH), creatinine, uric acid, K and Mg were higher in the case group, while the mean albumin and Ca were significantly lower ($p<0.05$). The mean neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) was significantly higher in the case group than in the control group (5.14±3.91 and 3.79±1.82, respectively) (AUC: 0.583, 95% CI: 0.5-0.65; OR: 1.311, $p<0.05$). The mean AST/ALT was 1.69±0.68 in the case group and 1.90±0.66 in the control group and was significantly lower in the case group (AUC: 0.624, 95% CI: 0.5-0.67; OR: 0.339, $p<0.05$). Uric acid/creatinine, uric acid/albumin and LDH/albumin ratios were significantly higher in the case group than in the control group (9.68±3.10 in the case group and 7.73±2.28 in the control group, AUC: 0.712, 95% CI: 0.65-0.77, OR: 1.225 and 2.37±1.05 in the case group and 1.22±1.50 in the control group, AUC: 0.876, 95% CI: 0.8-0.9, OR: 1.453 and 157.06±138.83 in the case group and 62.79±19.28 in the control group, AUC: 0.834, 95% CI: 0.77-0.89; OR: 1.041, $p<0.05$).

Conclusion: This study highlighted the usefulness of NLR, uric acid/creatinine ratio, uric acid/albumin ratio, AST/ALT ratio and LDH/albumin ratio in the follow-up of pregnant women in family practice and the importance of secondary prevention. Thus, these ratios obtained from hemogram and biochemical blood parameters, which are practical, easy, inexpensive and can be performed in primary care, should be used to determine the risk of preeclampsia and at-risk pregnant women should be referred to advanced centres after detection.

Keywords: Preventive health services, preventive medicine, family medicine, secondary prevention, preeclampsia, laboratory tests, LDH/albumin ratio

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koruyucu sağlık hizmetleri daha geniş bir şekilde halk sağlığının bir parçası olmakla birlikte ya bireylerde ki ya da topluluklarda ki hastalıkları önlemeye yönelik çabaların bütünüdür. Koruyucu sağlık, hastalık riskini azaltmakla birlikte sakatlık ve ölümü önlemekte de önemli bir role sahiptir (1). Koruyucu tıbbın amacı ya hastalığın ortaya çıkışını önleyerek ya da hastalık ortaya çıktıktan sonra ortaya çıkan komplikasyonları önleyerek ve hastaığı durdurarak hastalığı yok etmektir (2). Koruyucu hekimlik; hükümet politikaları, birinci basamak hekimleri ve kişinin kendisi tarafından uygulanır (2).

Primer koruma, hastalığın ortaya çıkışını önlemek için uygulanan ölçümleri kapsar. Sekonder koruma ise hastalığı ve hastalığın başlangıcından sonra herhangi bir noktada ortaya çıkan komplikasyonları durdurmayı ve önlemeyi kapsar. Primer koruma; çevre yönetimini, su kaynaklarının ve soluduğumuz havanın yönetimini ve enfeksiyon hastalıklarına karşı aşılamanın yönetimini içerir. Sekonder koruma ise etkilenmemiş insanlarda hastalığın yayılmasını önlemek için yapılan tedavileri, tedavilerin daha etkili olabilmesi için hastalığın erken aşamada belirlenmesi, hem tedavi hem de rehabilitasyonla klinik olarak ilerlemiş hastalığın sonuçlarının ertelenmesini veya önlenmesini içerir (2). Üçüncül koruma, hastalığın hem klinik hem de sonuç aşamalarını hedefler. Semptomatik hastalara uygulanır ve hastalığın şiddetini ve hastalıkla ilişkili sonuçları azaltmayı amaçlar. Sekonder korumadan farklı olarak hastalığın ortaya çıktığı kişilere uygulanır. Üçüncül koruma genellikle rehabilitasyonu içerir (3). Dördüncül koruma, aşırı ilaç alım ve tıbbi müdahale riski olan hastaları belirlemek, onları yeni ilaç girişimlerinden korumak ve etik olarak kabul edilebilir girişimleri desteklemek için yapılan eylem olarak tanımlanır (3). Yakın zamanda ise bu tanım kişileri iyi olmaktan çok zarar verici tıbbi müdahalelerden korumak için yapılan girişimler olarak değiştirilmiştir (4).

Preeklampsi, gebelerin %3-8 ini etkileyen obsterik bir hastalıktır ve kısa ve uzun dönem neonatal ve maternal morbidite ve mortaliteden sorumludur. Coğrafik, sosyal, ekonomik ve ırksal özellikler farklı popülasyonlarda farklı oranda preeklampsi görülme oranını da açıklar (5). Preeklampsi 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan yeni başlangıçlı hipertansiyon ve son organ hasarına yol açan bir

durum olarak tanımlanır (6). Preeklampsiden kaynaklanan son organ hasarları arasında proteinüri, akut böbrek hasarı, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, trombositopeni ve daha az sıklıkla karaciğer rüptürü, nöbet (eklampsi), inme ve ölüm vardır (6). Preeklampsi geliştiren birkaç risk faktörü arasında ise ilk gebelik, diyabet, obezite ve çoğul gebelik bulunur (6). Preeklampsi aynı zamanda olumsuz neonatal sonuçlarla da alakalıdır. Sebebi bilinmeyen preterm doğuma, fetal büyüme kısıtlılığı riskinde artışa ve plasenta ayrılmasına sebep olur. Bu durumlar da solunumsal distres sendromu, bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi, nekrotizan entekolit, yenidoğan yopun bakıma yatış, nörogelişimsel gecikme, fetal veya neonatal ölüm gibi sonuçlara sebep olur (7).

Preeklampsinin patofizyolojisi genellikle genetik ve çevresel faktörlerin ve anormal plasentasyonun rol oynadığı multifaktöriyel bir kombinasyondur (8). Klinik uygulamada preeklampsiyi önlemek için kalsiyum desteği ve aspirin kullanımı önerilir. Randomize klinik çalışmalarda belirli bir düzeyde etkililik gösteren alternatifler olarak kalsiyum takviyesi (kalsiyum karbonat, 1.000-2.000 mg/gün) ve risk altındaki gruplar için küçük günlük dozlarda (50-170 mg) aspirin kullanımı kabul edilmiştir (9). Gözlem ve değerlendirmenin ilk 24 saatinden sonra, konservatif tedaviye veya gebeliğin sonlandırılmasına karar vermek gerekir. Gebeliğin sonlandırılmasına karar vermek için çeşitli bireysel faktörler, yenidoğan yoğun bakım ünitesi koşulları ve maternal ve/veya fetal bozukluğun derecesi göz önüne alınmalıdır. Gebelik sonlandırılması gerektiği zaman ve fetüs 36 gestasyonel haftanın altında ise hastaneye yatırılmalı veya üçüncü basamağa sevk edilmelidir (9).

Birinci basamakta yapılan gebelik izlemlerinin sonucunda gebelerin gerekli olan tedavileri düzenlenmekte, önerilerde bulunulmakta ve herhangi bir anormal durumda bir üst basamağa sevk edilmektedir. Bu kapsamda çalışmamızda preeklampsi tanılı hastaların hemogram ve biyokimyasal parametrelerine ve bu parametrelerin birbirlerine oranlarına bakılarak birinci basamakta takip edilen gebelerde bu parametrelerin preeklampsiye yönelik sekonder korumada kullanılabilirliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koruyucu Sağlık Hizmetleri

2.1.1. Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), koruyucu sağlık hizmetlerini; sağlığı geliştirmeye, hastalıkları önlemeye, hastalıkları erken teşhis etmeye ve tedavi etmeye yönelik tüm sağlık hizmetleri olarak tanımlar (10, 11). Birinci basamak sağlık hizmetleri, sağlığın ve sağlık hizmetlerinin geliştirilmesinden, hastalıkların erken teşhisine, önlenmesine, tedaviye, rehabiliyasyona, palyatif bakımına kadar kişinin sağlık ihtiyaçlarını çok yönlü olarak karşılar (12).

Sağlık hizmetleri; koruyucu, tedavi edici ve rehabilite edici olmak üzere üçe ayrılmaktadır. Birinci basamak koruyucu sağlık hizmetleri ise kişiye yönelik ve çevreye yönelik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Kişiye yönelik koruyucu sağlık hizmetlerine örnek olarak bağışıklama, ilaçla tedavi, erken tanı, yeterli ve dengeli beslenme, aile planlaması, sağlık okur yazarlığı, hijyen eğitimi verilebilir. Çevreye yönelik sağlık hizmetlerine örnek olarak ise yeterli ve temiz içme suyu sağlanması, temiz hava, atıkların kontrolü, gıda hijyeni, barınak hijyeni, gürültü ile savaş, vektör kontrolü, radyasyon güvenliği verilebilir (12).

2.1.2. Koruyucu Sağlık Hizmetlerinin Verildiği Yerler

Sağlık Hizmet Sunucularının Basamaklandırılmasına Dair Yönetmelik ile ülkemizdeki birinci basamak sağlık kuruluşları belirlenmiştir (13). Başlıca bu kuruluşlar; İlçe Sağlık Müdürlükleri, Toplum Sağlığı Merkezleri, Aile Sağlığı Merkezleri ve Evde Bakım Merkezleridir. Ülkemizde genellikle kişiye yönelik sağlık hizmetlerini Aile Sağlığı Merkezleri, çevreye yönelik sağlık hizmetlerini ise Toplum Sağlığı Merkezleri yapmaktadır (12).

2.1.3. Koruyucu Sağlık Hizmetlerinin Türleri

Bir hastalığın seyrini dört aşamada sınıflandırabiliriz. Bunlar; altta yatan risk faktörü, subklinik, klinik, iyileşme/özürlülük/ölüm şeklindedir. Koruyucu sağlık hizmetleri de bu aşamaları önlemek için dört aşama halinde gruplandırılmıştır. Bu aşamalar; birincil, ikincil, üçüncül, dördüncül korumalardır (14).

2.1.3.1. Primordiyal Koruma

Primordiyal (temel-ilkel) koruma birincil koruma içerisinde incelenir ve yaşamın erken dönemlerinde risk faktörlerinin önlenmesi için oluşturulan korumayı ifade eder (15). Primordial koruma birincil korumadan önce gelir ve risk faktörlerinin önlenmesine odaklanır. Risk faktörleri ortaya çıkmadan onların oluşmasını engeller. En erken koruma yöntemi olduğundan hastalığın başlamasına sebep olan altta yatan faktörleri hedefler ve doğrudan altta yatan sebebi tespit eder ve ortadan kaldırır (12).

Primordiyal korumanın etkili olduğu dönem çocukluk dönemidir. Çocukluk boyunca bu korumanın sürdürülmesi daha sağlıklı yetişkenliğe katkıda bulunur. Örneğin; çocukluk çağı yüksek vücut kitle indeksi ve düşük doğum ağırlığı, yüksek kan basıncı ile ilişkili risk faktörleri arasındadır (16). Yüksek vücut kitle indeksinin ve düşük doğum ağırlığının önlenmesi primordiyal koruma kapsamındadır (12).

Primordiyal korumaya örnek olarak;

- Akraba evliliklerinin önlenmesi
- Gebelikte ilaç, radyasyon ve enfeksiyonlardan kaçınmak
- Hükümet politikaları (tütün reklamlarının azaltılması, sigara vergilerinin artırılması gibi)
- Çocukluk obezitesinin azaltılması ve önlenmesi
- Sağlıklı gıda erişimlerine sahip mağazaların artırılması
- Aşırı tuz tüketiminden kaçınan diyetlerin sağlanması
- Çocukluk boyunca sağlıklı uyku ve fiziksel aktivite önündeki engellerin kaldırılması, verilebilir (12).

2.1.3.2. Birincil (Primer) Koruma

Birincil koruma, risk faktörleri varken hastalığın oluşmasını engellemek, derecesini azaltmak veya hastalığı ortadan kaldırmak olarak tanımlanır. Birincil korumanın hedef kitlesi sağlıklı bireylerdir ve bu yüzden birincil koruma en ideal koruma yöntemidir ve sağlıklı kalmanın esasını oluşturur. Risk fakötürleri; bir hastalığın ortaya çıkmasıyla pozitif veya negatif olarak ilişkili olan maruziyetler olarak tanımlanır. Risk faktörlerinin bazıları değiştirilebilirken bazıları değiştirilemez (17).

Primer korumaya örnek olarak;

- Sağlığın geliştirilmesi (sağlık eğitimi, yaşam tarzı değişiklikleri, sağlıklı beslenme, gıda hijyeni, fiziksel aktivite, ideal vücut kilosunda kalma)
- Bağışıklama ve kemoprofilaksi
- Tütün bırakma programları
- Çevresel risk faktörleinin kontrolü (sanitasyon, vektör kontrolü, atıkların kontrolü, temiz hava)
- Meslek hastalıkları ve iş kazalarına yönelik risk faktörlerinin kontrolü (kişisel koruyucu ekipman kullanımı, iş yeri risk analizinin yapılması, periyodik iş yeri muayenelerinin yapılması)
- Alkol, madde kullanımının önlenmesi, verilebilir (12).

2.1.3.3. İkincil (Sekonder) Koruma

İkincil koruma hastalığın erken teşhisini kapsayan koruma yöntemidir. İkincil korumanın hedef kitlesi hastalığın asemptomatik dönemindeki sağlıklı görünen bireylerdir. İkincil koruma genellikle hastalık taramasıyla yapılır. Hastalık ne kadar erken teşhis edilir ve tedavi edilirse, vakaların prognozu ve ikincil vakaların ortaya çıkışının önlenmesi o kadar kolay olur (14). İkincil koruma, mevcut hastalığın ilerlemesini durdurmayı-yavaşlatmayı, fonksiyonel kapsiteyi ve yaşam kalitesini iyileştirmeyi ve hastalığın tekrarlamasını azaltmayı amaçlar (18).

Sekonder korumaya örnek olarak;

- Osteoporoz taramaları (kemik dansitometrisi)
- Kanser taramaları (meme, prostat, kolorektal, serviks)
- Kan basıncı taraması
- Diyabet ve hiperlipidemi taramaları (açlık kan şekeri, kolesterol ölçümleri)
- Kardiyak hastalıklar açısından yüksek riskli kişilerde elektrokardiyografi ve risk skorlamaları (SCORE risk hesaplaması)
- Doğum sonrası taramalar (topuk kanı taramaları, otizm taraması, gelişimsel kalça displazisi, görme ve işitme taramaları)
- Belirlenmiş kişilerde düşük doz aspirin ve statin kullanımının önerilmesi, olarak verilebilir (12).

2.1.3.4. Üçüncül (Tersiyer) Koruma

Üçüncül koruma klinik yaklaşımın bir parçasıdır. Üçüncül korumanın hedefi, hastalara en iyi tedavi ve rehabilitasyon imkanlarını kullanarak hastalığı regüle etmek ve gelişmesi muhtemel komplikasyonların önüne geçmektir. Üçüncül korumanın hedef kitlesi, semptomatik hastalardır. Hastalığın şiddetini azaltmayı ve oluşacak sekelleri önlemeyi amaçlar. Üçüncül koruma aslında bir rehabilitasyon örneğidir (14).

Üçüncül korumaya örnek olarak;

- Rehabilitasyon
- Düzenli kontroller, düzenli ilaç kullanımı
- Miyokard enfarktüsü sonrası kardiyak rehabilitasyon
- Nükslerin önlenmesi
- Diyabetik ayak bakımı
- Yanık hastalarında fiziksel ve mesleki rehabilitasyon, verilebilir (12).

2.1.3.5. Dördüncül (Quarterner) Koruma

Dünya Aile Hekimliği Birliğine göre dördüncül koruma, aşırı medikalizasyon riski taşıyanları belirlemek ve onları yeni bir medikal müdahaleden koruyup kabul edilebilir bir müdahaleyi önermek için yapılan koruma yöntemidir. Kısacası dördüncül koruma hastaya yarardan çok zarara sebep olacak müdahalelerden kaçınmak anlamına gelir (4).

Dördüncül koruma; aşırı ilaç kullanımı, hastaların korunması ve etik alternatifleri gibi üç ana noktayı bünyesinde barındıran bir koruma çeşididir. Bu tanım zarar/fayda oranı olarak tanımlanmasından daha kapsamlı bir tanımdır (19).

Dördüncül korumaya örnek olarak;

- Hormon replasman tedavisi (meme kanseri, tromboembolik olaylarda ve inmelerde artış)
- Radyolojik tetkikler
- Somatoform bozukluklar
- Tıbbi olarak açıklanamayan semptomlar

- Antiaritmik ilaç kullanımı (miyokard enfarktüsünden sonra aritmiyi azaltan ancak mortaliteyi artıran ilaçlar), verilebilir (12).

2.1.3.6. Beşincil Koruma

Beşincil korumanın kapsamını sağlık açısından faydalı ve zararlı olabilecek her türlü bilginin paylaşılması sonucu ortaya çıkacak muhtemel zararlardan korumak oluşturur. İnfodemi olarak da bilinen bu koruma COVID-19 döneminde sık olarak kullanılmıştır. DSÖ, infodemiyi; 'salgın sırasında ortaya çıkan bazıları doğrı bazıları yanlış olan aşırı bilgi miktarı' olarak tanımlamıştır. Bilgilerin hızlı yayılması sonucu güvenilir olmayan bilgiler kişilere zarar verir. Bunu önlemenin yolu da hastaların sağlık okuryazarlığını artırmaya yönelik danışmanlık ve sağlık eğitimi vermektir (20).

Beşincil koruma multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Devlet politikalarına koruyucu sağlık hizmeti politikaları eklenmeli, okullarda sağlık eğitimine yönelik adımlar atılmalı, sağlık çalışanları arasında etkin bir iletişim olmalı, kamuoyu bilgilendirilmesi yapılmalıdır (21).

2.1.4. Koruyucu Sağlık Hizmetlerinin Amacı

Bütün bu koruyucu sağlık hizmetleri bir araya getirildiğinde sadece risk faktörlerini azaltmakla hastalığın başlangıcını önlemeyi değil aynı zamanda hastalık başladığında oluşacak komplikasyonları da azaltmayı amaçlamaktadır (14, 22).

Koruyucu hekimliğin genel amacı, hastalığın ortaya çıkmasını önleyerek veya bir hastalığı durdurarak ve hastalık başladıktan sonra ortaya çıkan komplikasyonları hafifleterek hastalığı ortadan kaldırmaktır. Koruyucu hekimliğin en önemli yönlerinden biri de hastalık veya ölümle sonuçlanabilecek risk faktörlerinin belirlenmesine yardımcı olmak için epidemiyolojiden yararlanmaktır. Risk faktörlerinin anlaşılması, tarama programlarının ve teknolojilerinin daha iyi uygulanmasını da sağlar (23).

2.1.5. Birinci Basamakta Sağlık Hizmeti Yönetimi

Birinci basamak sağlık hizmeti, bir sağlık sorunu hissedildiğinde veya sağlık sorunu oluştuğunda kontrol amaçlı başvurulan ilk temas noktasıdır. Birinci basamakta sağlık hizmeti sağlayıcıları; Amerikan literatüründe aile hekimleri, İngiliz

literatüründe ise genel pratisyenlerdir. Yardımcı sağlık elemanları olan hemşireler, eczacılar, diş hekimleri, fizyoterapistler ise aile hekimine destekçi diğer üyelerdir. Birincil sağlık hizmetleri, hastalıkları teşhis ve tedavisi için sağlık hzimetlerini sağlar ve diyabet gibi kronik hastalıkları uzun vadede sağlık hizmetlerinin yönetimine destek sağlar (21).

Birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcısı, sağlık sistemi için ilk temas noktası olan herhangi bir sağlık profesyoneli olabilir. Birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcıları toplum sağlığı merkezlerinde, fizyoterapi uygulamaları gibi yardımcı sağlık merkezlerinde, tıbbi kliniklerde çalışabilir (21).

Birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından uygulanan hizmetler şunları içerir:

- Tanı
- Tedavi ve Bakım
- Erken müdahale
- Sağlık problemlerini önleme
- Uzun vadeli koşulların yönetimi

Birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından verilen danışmanlıklar şunları içerir:

- Sigarayı yönetmek ve bırakmak
- Stres ve Depresyon
- Tehlikeli içme
- Fiziksel hareketsizlik
- Kötü beslenme

Dünyada birinci basamak sağlık hizmetlerinin başlıca işlevleri; planlama, örgütleme, insan kaynakları, yönlendirme, denetleme, finansman, karar verme şeklindedir. Birinci basamakta sağlık hizmeti yönetimi, tüm insanlar için sağlık hizmetlerini iyileştirilmesi ve sağlık hizmetlerinde ki adaletsizlik ve eşitsizliği kaldırmak için etkin, bilgili ve güvenilir sağlık elde edilmesinde çok önemlidir (24, 25).

Türkiye'de uygulanan sağlık politikaları birçok ülkede uygulanan sağlık politikaları ile uyum içerisindedir (26). Türkiye'de uygulanan sağlık politikaları 2003'te uygulanmaya başlanan Sağlıkta Dönüşüm Programı ile gerçekleştirilmiştir (21).

Sağlıkta Dönüşüm Programının bileşenleri:

1. Planlayıcı ve Denetleyici bir Sağlık Bakanlığı
2. Genel Sağlık Sigortası
3. Yaygın, kolay erişilir, güvenli bir Sağlık Sistemi
   3.1. Güçlendirilmiş sağlık hizmetleri ve aile hekimliği
   3.2. Kademeli sevk zinciri
   3.3. İdari ve mali özerkliği olan sağlık hizmetleri
4. Bilgi ve beceri ile donatılmış insan gücü
5. Sistemi destekleyici eğitim kurumleri
6. Nitelikli ve etkili sağlık hizmeti için kalite
7. Akılcı ilaç ve malzeme kullanımı için kurumsal yapılar
   7.1. Ulusal ilaç kurumu
   7.2. Tıbbi cihaz kurumu
8. Karar sürecini etkileyen bilgiye ulaşım

Birinci basamakta yönetimsel çerçevenin odaklanması gereken dört strajenik nokta şunlardır:

- Hastalıkları önlemek
- Gereksiz hastane başvuru ihtiyacını azaltmak
- İnsanları sağlıklı tutmak
- Kronik ve karmaşık durumların yönetimini kolaylaştırmak

Birinci basamakta mutlak kontrol edilmesi gereken unsurlar; insanları sağlıklı tutmak, hastalıkları önlemek, gereksiz hastane başvurularını azaltmak, karmaşık ve kronik durumların yönetimini kolaylaştırmaktır (21).

2.1.6. Koruyucu Sağlık Hizmetlerinin Faydaları

Koruyucu sağlık hizmetleri kullandıkları tarama programları ve sağlıkta reform kuruluşlarıyla bireylere daha iyi sağlık hizmeti sunar, hastaların daha uygun

bakımı almaları için gerekli maliyeti azaltır. Pahalı ve kooordine olmayan sağlık hizmetlerini kullanann hastaları korur, gereksiz para harcamalarından korumak için temel geri ödeme modelleri oluşturur. Her hasta koruyucu, primer sağlık hizmetini koordine eden, ulaşılabilir ve yüksek kalitede sunan sağlık çalışanlarıyla güvenli bir ilişki kurmak ister ve koruyucu sağlık hizmetleri tarama programlarıyla daha iyi bir bakım sunar (27).

2.2. Preeklampsi

2.2.1. Tanımı ve Tanısı

Preeklampsi (PE), proteinüri ile birlikte ilk kez 20. haftadan sonra ortaya çıkan arteriyel hipertansiyon olarak tanımlanır. Bazı diğer hipertansif durumlar ile örtüşebilir. Proteinüri yokluğunda ise PE tanısı baş ağrısı, görme bulanıklık, karın ağrısı veya trombositopeni (100.000/mm3'ten az), hepatik enzim yüksekliği (normalin iki katı) gibi laboratuvar testlerinde değişiklik olmasıyla, böbrek yetmezliği (bazal kretinin değerinin >1,1 mg/dL veya başlangıcın iki katı) veya akciğer ödemi ve baş ağrısı, skotom veya konvülsiyon gibi görme veya beyin bozukluklarının olmasıyla da konulabilir. Bu kriterler, önceden de hipertansiyonu olan (gebelikten önce veya 20. haftadan önce tanımlanmış arteriyel hipertansiyon), başlangıçtaki kan basıncında (KB) kötüleşme olan ve preeklampsiyle örtüştüğü düşünülen proteinüri başlangıcı olan hastalar için de benimsenmelidir. Tanıyla ilişkilendirildiğinde PE, 20. haftadan sonra başlayan hipertansiyon olarak kabul edilir ve aşağıdaki kriterlerden birini içerir:

1. Önemli proteinüri (proteinüri/kreatininüri oranı > 0,3; reaktif bandında > 1,0 g/L);
2. Maternal organik işlev bozuklukları;
    a. Böbrek fonksiyon kaybı (kreatinin >1,02 mg/dL);
    b. Karaciğer fonksiyon bozukluğu (transaminazların normal üst sınırın 2 katından fazla artması; epigastralji);
    c. Hematolojik komplikasyonlar (trombositopeni, yaygın intravasküler koagulasyon (DİK), hemoliz);

d. Nörolojik komplikasyonlar (mental durum değişikliği; körlük; klonuslu hiperrefleksi, skotom, görme bulanıklığı, diplopi, anne oftalmik arterin Doppler tepe oranı > 0,78 olması)
e. Antianjiyogenez durumu (Plasental Growth Factör (PlGF) < 36 pg/mL veya Soluble Fms-like Tyrosine Kinase-1 (sFlt-1)/PlGF oranı > 85).

3. Uteroplasental fonksiyon bozukluğu (asimetrik intrauterin büyüme geriliği (IUGR); değiştirilmiş göbek Doppler'i, özellikle Doppler her iki anne uterus arterinde de değiştirilmişse) (9).

Kalıcı Sistolik Kan Basıncı (SKB) ≥ 160 mm Hg veya Diyastolik Kan Basıncı (DKB) ≥ 110 mm Hg veya aşağıda listelenen kriterlerden (Tablo 1) herhangi birinin varlığı şiddetli PE'li olarak tanımlanır. Genel olarak şiddetli PE belirti ve semptomları olan gebe kadınlarda, perinatal morbidite ve mortaliteye hızlıca ilerleyebilen dekompanse bir hastalık vardır. Preeklampside proteinüri düzeyleri ciddiyet kriteri olarak değerlendirilmemelidir (28, 29).

Tablo 1. Preeklampsinin ciddi komplikasyonları (28).

Etkilenen organik sistem	**Olumsuz koşullar**	**Gebeliğin sonlandırıldığını gösteren ciddi komplikasyonlar**
Merkezi Sinir Sistemi	Baş ağrısı; görsel belirtiler	Eklampsi; posterior geri dönüşümlü ensefalopati; kortikal körlük; Retina dekolmanı; Glasgow ölçeği < 13; Transiskemik atak; felç; geri dönüşümlü nörolojik eksiklik.
Kardiyorespiratuar	Göğüs ağrısı; nefes darlığı; doygunluk O_2 < %97	Şiddetli kontrolsüz hipertansiyon (maksimum dozda hipotansif ajanlara rağmen 12 saatlik bir süre boyunca); $SO_{2 < \%90, > 1 \text{ saat süreyle } O_2 > \%50}$ ihtiyacı , entübasyon, vazoaktif ilaçlarla destek; akciğer ödemi; miyokard iskemisi veya enfarktüsü
Hematolojik	Lökositoz; trombositopeni; yüksek INR PTT	Trombosit < 50.000/dL;* herhangi bir kan ürününün transfüzyonuna ihtiyaç duyulması.
Böbrek	Yüksek kreatinin ve Ürik Asit	Akut böbrek yetmezliği (kreatinin > 1,5 mg/dL, önceki böbrek hastalığı olmaksızın); diyaliz ihtiyacı (önceden kronik böbrek yetmezliği olmadan).
Hepatik	Mide bulantısı; kusma epigastralji; sağ üst kadran ağrısı; AST, ALT; LDH; yüksek bilirubin; düşük plazma albümini	Karaciğer yetmezliği (DİK yokluğunda veya varfarin kullanımında INR > 2); Rüptürlü veya rüptürsüz hepatik hematom.
Fetoplasental	Reaktif olmayan kardiyotopografi ; Oligohidramnios; IUGR; Diyastolik akımın olmadığı veya ters döndüğü umblikal arterin Doppler'i	Plasenta ayrılması; duktus venözde ters a-dalgası; fetal ölüm.

Uluslararası Gebelikte Hipertansiyon Araştırmaları Derneği (ISSHP) tarafından benimsenen tavsiyeler geçerlidir (30) ve bu tavsiyelere göre, arteriyal hipertansiyon; beşinci Korotkoff sesi (sessizlik) göz önüne alındığında, SKB ≥ 140 mm Hg ve/veya DKB ≥ 90 mm Hg olarak karakterize edilir. Ölçüm için hasta oturur poziyonda olmalı ve ön kollarından birini atriyumun yüksekliğine (dış kemiğin yarısı) getirmelidir; ölçüm bir veya iki beş dakikalık aralıklarla tekrarlanmalıdır. Genellikle mevcut manşetler, çevresi yaklaşık 30 cm olan kollardaki okumalar için kullanılır. Obez hastalar içinse brakiyal çevrelerine göre uygun manşetlere veya düzeltme masalarına ihtiyaçları vardır (9).

Proteinürinin tanımında ise 24 saatlik idrar örneğinde 300 mg veya daha fazla protein kaybı dikkate alınmalıdır. Tanıda daha hızlı bir yaklaşım için, izole bir idrar örneğinde yapılan proteinüri/kreatininüri oranı (her ikisi de mg/dL cinsinden) ≥0,3 olması yeterli olarak kabul edilir. Bu tür teşhis olanaklarının yokluğunda, yöntemin kalitesi güvence altına alındığı sürece en az +1 ayırıcı bandıyla proteinüri düşünülebilir. Önceki önerilerden farklı olarak, proteinürinin yoğunluğu daha fazla annenin prognozu ile ilişkilendirilmemeli ve kararları yönlendirmede tek unsur olmamalıdır (9).

2.2.2. Gebeliğin Hipertansif Bozukluklarının Sınıflandırılması

Gebeliğin hipertansif bozuklukları 2014 yılında ISSHP tarafından şu şekilde sınıflandırılmıştır (30):

- Kronik Hipertansiyon
- Gebelik Hipertansiyon
- Kronik Hipertansiyonla Örtüşen veya Örtüşmeyen PE
- Beyaz Önlüklü Hipertansiyon

2.2.2.1. Kronik Hipertansiyon

Gebelikte kronik arteriyel hipertansiyon, gebelikten önce de sistemik arteriyel hipertansiyonun olmasıdır. Sistemik arteriyel hipertansiyon, çoğu zaman gebelikten önce kan basıncı ölçümlerine ilişkin kayıt bulunmadığından, gebeliğin ilk trimesterinde veya en fazla 20. haftaya kadar gözlendiğinde kronik olarak kabul edilir. Çoğu durumda ise kronik hipertansiyon, genellikle ailede hipertansiyon

öyküsü olan ve sıklıkla aşırı kilololuluk veya obezitenin eşlik ettiği esansiyel hipertansiyonu ifade eder. Daha nadiren de sekonder hipertansiyon olarak ortaya çıkabilir. Gebe kadınların yaş aralığı göz önüne alındığında, sekonder hipertansiyonun varlığı genellikle glomerülonefrit ve reflü nefropatisi gibi altta yatan parankimal böbrek hastalıklarını düşündürür (9).

2.2.2.2. Gebelik Hipertansiyonu

Gestasyonel hipertansiyon, gebeliğin 20. haftasından sonra ilk kez ortaya çıkan, preeklampsiyi karakterize eden herhangi bir belirti, semptom veya laboratuvar anormalliğinin eşlik etmediği, arteriyel hipertansiyon olarak tanımlanır (9).

2.2.2.3. Beyaz Önlük Hipertansiyonu (Sendromu)

Tıbbi konsültasyonlarda kan basıncı ölçümleri artan kişilerin yaklaşık %25'i beyaz önlük hipertansiyonuna bağlıdır. Teşhis seri ölçümlerle (tercihen hemşireler tarafından alınır) veya ambulatuvar KB takibi ile konur. Bu tür bozuklukların gebelikteki yansımalarına ilişkin birkaç çalışma vardır; bazıları bu vakaların %50'ye yakınının gebelik hipertansiyonu veya PE'ye dönüştüğünü destekler (30).

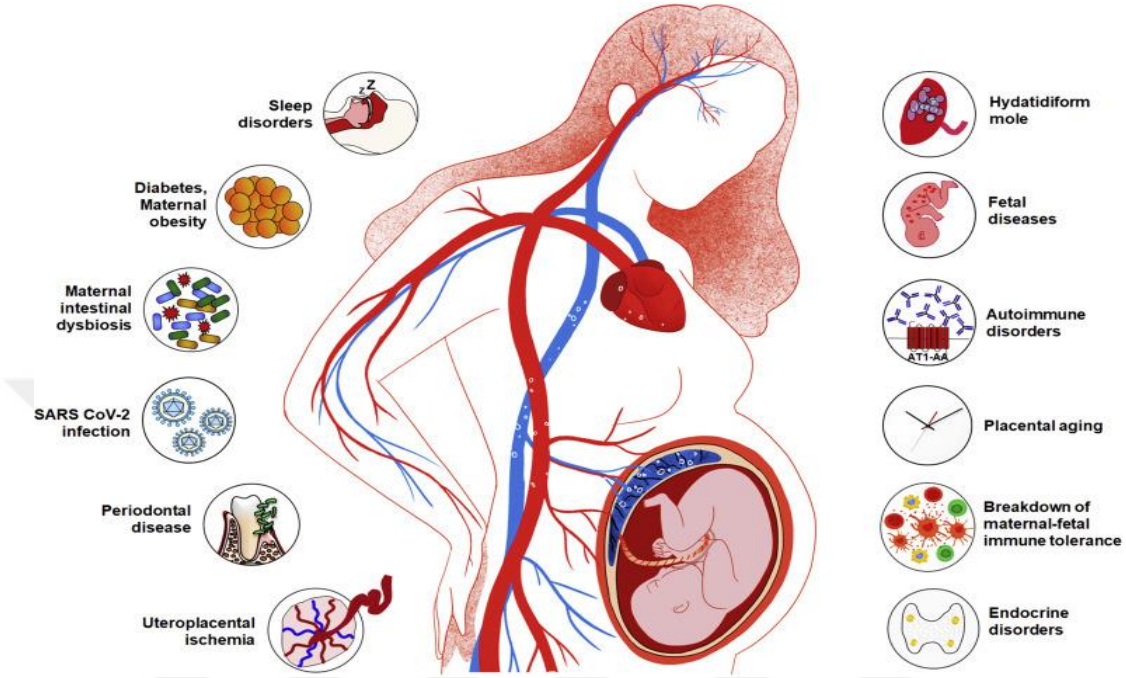
2.2.3. Preeklampsi ve Kronik Sistemik Arteriyel Hipertansiyon Ayrımı

Hipertansiyon ve proteinürinin 20. gebelik haftasından sonra ilk kez ortaya çıkması primigravidalarda PE tanısı konmasını kolaylıkla sağlar. Kronik hipertansiyon tanısı ise 20. gebelik haftasından önce, hatta hamileliğin başlangıcından önce kan basıncı değerleri yüksek olan gebelere konmalıdır. Ancak gebede ilk kez 20. haftadan sonra arteriyel hipertansiyon görülmesi ve önceki kan basıncı değerlerinin doğru olarak bilinmemesi durumunda ayırıcı tanı zorlaşabilmektedir. Gebenin primigravida olmaması, serum ürik asit düzeyinin <4,5 mg/dL olması ve 24 saatlik kalsiürinin >100 mg olması durumunda kronik hipertansiyon tanısı daha kolay konabilir (9).

2.2.4. Preeklampsinin Etiyolojisi

Preeklampsinin ortak yolu endotel hücre aktivasyonu, intravasküler inflamasyon ve sinsityotrofoblast stresini içerir. PE tanısı genel olarak hipertansiyon ve proteinürinin saptanmasına dayanıyordu, ancak son zamanlarda profesyonel organizasyonlar multisistemik tutulum varlığında da proteinüri olmasa bile PE

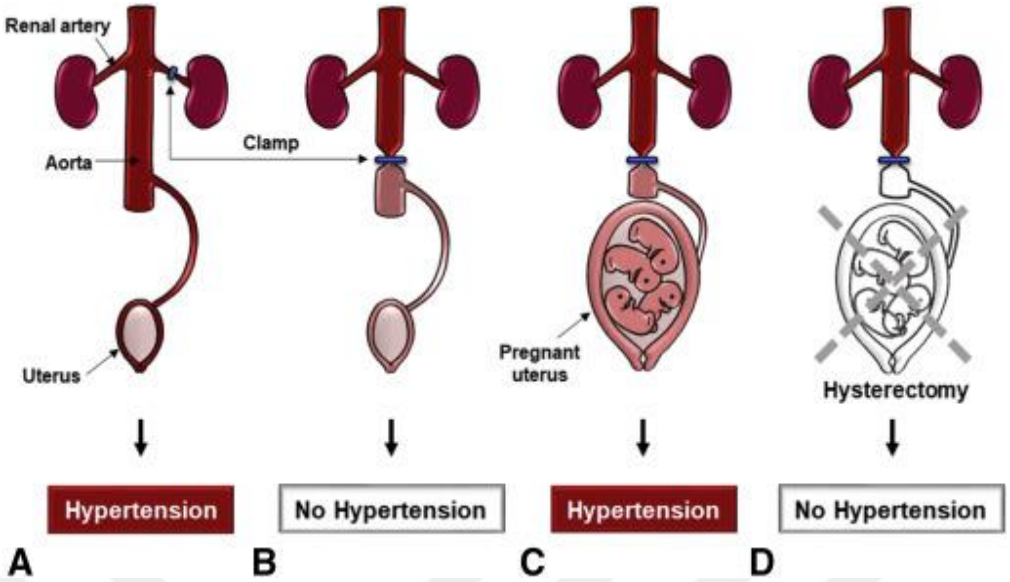
tanısının konulabileceğini öne sürdüler. Ancak hastalığın başarılı bir şekilde tedavi edilmesi ve önlenmesi için etiyolojik faktörler aydınlatılmalıdır (31) (Şekil 1).



Şekil 1. Preeklampsinin Etiyolojik Açıklaması (31)

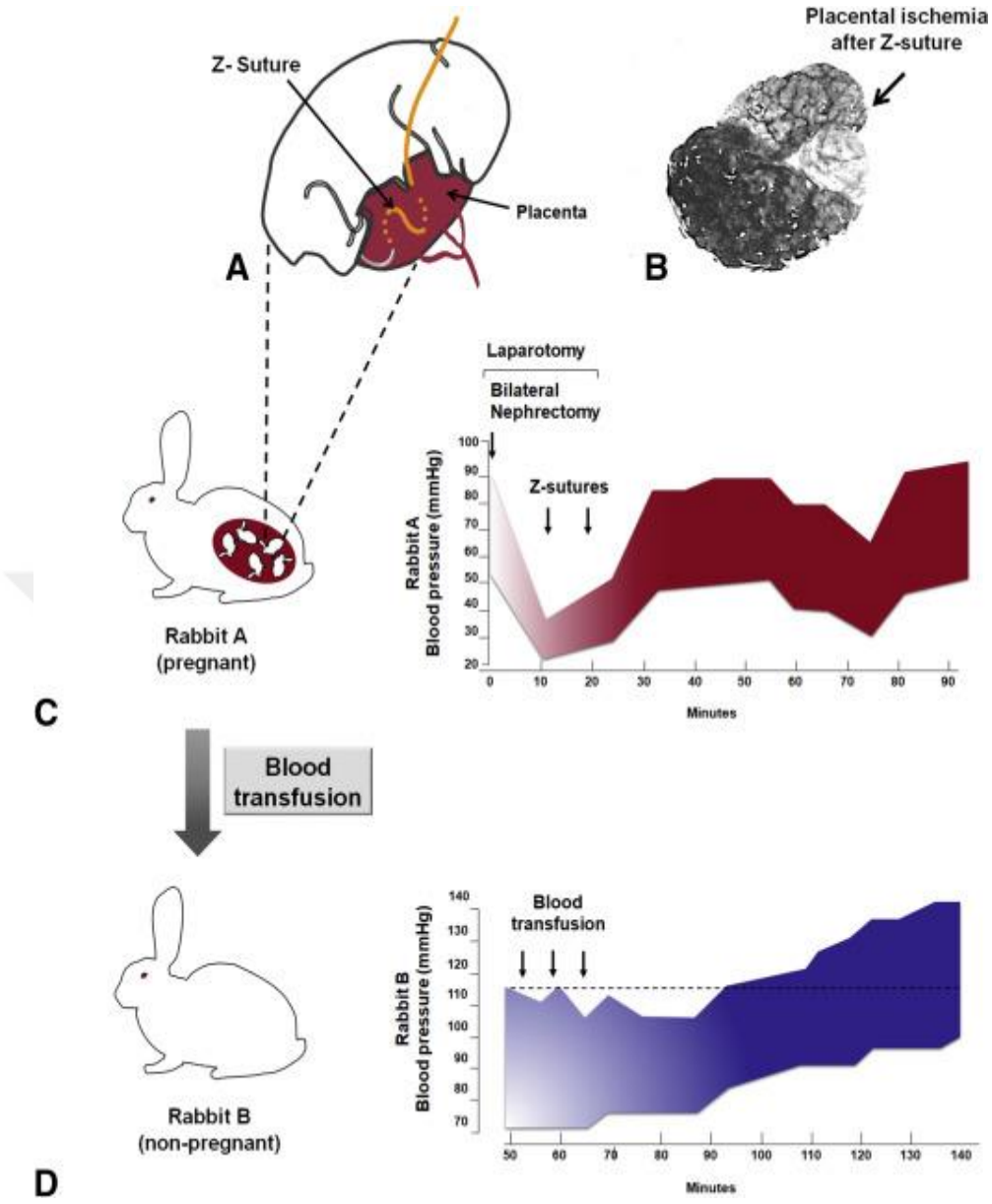
2.2.4.1. Uteroplasental İskemi

Uteroplasental iskemi, PE ve eklampsinin etiyolojisinde rol oynayan başlıca hastalık mekanizmadır. 1914 yılında James Young (32) uterusun plasentayı beslemesine müdahale edilmesinin plasenta da enfarktüslerine yol açacağını, bunun sonucunda da toksinlerin anne dolaşımına salınmasını ve dolayısıyla eklampsiye neden olacağını öne sürdü. PE veya eklampside uteroplasental iskeminin rolünü destekleyen diğer ek kanıtlar da mevcuttu. (33). Köpeklerde abdominal aortun renal arterlerin altından klemplenmesinin, klemp serbest bırakıldıktan sonra düzelen anne hipertansiyonuna yol açtığını bildirmiştir. Bu hipertansif tepki hamile olmayan hayvanlarda gözlenmediğinden araştırmacılar hipertansiyondan sorumlu sinyallerin gebe uterustan kaynaklanmış olması gerektiği sonucuna vardı (33). Bu yorum, ayrıca hamile uterusun çıkarılmasından sonra aortun klemplenmesinin hipertansiyona yol açmadığının gözlemlenmesiyle de desteklenmiştir (33, 34) (Şekil 2).



Şekil 2. Hamilelik Sırasında Uterus İskemisinin Hipertansiyona Neden Olduğuna Dair Deneysel Kanıt (33)

Uterus iskemisinden ziyade plasental iskeminin anahtar olduğu görüşünü destekleyen iki tür kanıt vardır. Birincisi, abdominal gebelik yaşayan hastalarda implantasyon yeri uterusun dışında olsa bile PE gelişebildiği (35), ikincisi ise iskemi oluşturmak için plasentaya bir Z dikişinin yerleştirilmesiyle, hipertansiyon ve proteinüri gelişebilmesidir (36) (Şekil 3A-C), bu da dolaşımdaki bir "toksinin" varlığını gösterir. Gerçekte, Z-sütür yerleştirilmesinin neden olduğu deneysel plasental iskemisi ve hipertansiyonu olan hamile bir tavşandan kan transfüzyonu, hamile olmayan bir tavşanda hipertansiyona neden olabilir (36) (Şekil 3D).



Şekil 3. Plasental İskeminin Annede Hipertansiyona Yol Açtığının Deneysel Gösterimi (36)

Preeklampsili kadınlarda annenin plasental kan akışının azaldığını gösteren çalışmalar rapor edilmiştir. Araştırmacılar, miadındaki kan akışının 600 ml/dakika olduğunu ancak PE hastalarında bunun önemli ölçüde daha düşük olduğunu kaydetti (37). Örneğin, preeklampsili hastalarda uteroplasental kan akımının %50 oranında azaldığını ve bu azalmanın şiddetli preeklampsisi olanlarda hafif hastalığı olanlara göre daha fazla olduğunu bildiren çalışmalarda mevcuttur (38).

Preeklampsili kadınlarda plasental iskeminin sebebi nedir sorusunun cevabı için geleneksel açıklama plasentasyonda iskemiye yol açan bir defekt olması yönündedir (39, 40). Fakat son zamanlarda annenin kardiyovasküler sisteminde disfonksiyonel olmasıyla bağlantılı olduğu söylenmiştir (41). Gelişimsel anormaliler, spiral arterlerin fizyolojik değişimindeki yetersizlikleri içerir (39, 40). Bu değişiklikler damar çaplarının dar olması ve damar duvarının media tabakasındaki kasların tutulmasıdır. Bu kas tabakasının kalıcılığı damar duvarlarını vazokonstriktif ajanlara karşı daha şüpheli hale getirir. Ek olarak fizyolojik transformasyon yetersizliğinden etkilenen arteler daha büyük olasılıkla ateroz geliştirir. Ayrıca damar lümenlerini daraltır ve plasental perfüzyonda istenmeyen sonuçlar doğurur (42-47).

Ateroz, koroner arterlerde ki aterosklerotik lezyonlara benzer spiral artere spesifik bir lezyondur. Sistematik bir çalışma ve metaanaliz gösterdi ki maternal vasküler malperfüzyon (plasental enfarktüs, spiral arterlerin fizyolojik transformasyonunda ki yetersizlik, akut ateroz gibi) normal gebeliklerle karşılaştırıldığında preeklampsili hastalarda 4-7 kat daha sıktır (48). Ateroz preeklampsiye özgü değildir. Bu lezyon tipi spontan düşük (49), erken doğum (50), erken membran rüptürü (51), fetal büyüme geriliği (52, 53), fetal ölüm gibi diğer gebelikle ilgili durumlarda da gözlenmiştir (42, 43, 48, 49).

Ek olarak biraz sonra söyleyeceğimiz kanıtlarda PE ve plasental iskemi arasında nedensel bir bağlantı olduğunu göstermiştir:

- Birkaç hayvan modelinde deneysel olarak indüklenen iskemi hipertansiyon ve preeklampsiye yol açar (33, 36, 54).
- Uterin kan akımı, preeklampsili hastalarda normal gebeliği olan kadınlarla karşılaştırıldığında daha düşüktür (37, 38, 55) .
- İskemiyi gösteren plasental histolojik lezyonlar (sıklıkla maternal vasküler malperfüzyon olarak da bilinir) preeklampsi ve eklampsinin bulgularında sıklıkla görülür (48).
- Spiral arterlerin fizyolojik trasformasyonun yetersizliği ve ateroz preeklampsinin tipik özelliğidir (56, 57).

- Uterin arterin atım indeksi (akıma karşı direnci gösteren bir parametre) normal gebeliği olan kadınlarla karşılaştırıldığında preeklampsili hastalarda daha yüksektir (58, 59).
- Maternal PIGF/sFlt-1 oranı maternal vasküler malperfüzyon lezyonlarının invazif olmayan bir göstergesidir ve preeklampsi gelişmeden önce ve hastalığın başlangıç zamanında yükselir (60-67).
- Plasental sFlt-1'in RNA modulasyonu, hipertansiyon ve proteinüriyi azaltır (67). Maternal vasküler malperfüzyona bağlı plasental lezyonların sıklığı, uterin doppler arterdeki anormalliklerin sıklığı ve biyokimyasal belirteçlerdeki değişikliklerin sıklığı (PIGF/sFlt-1 gibi) term başlangıçlı preeklampsidense preterm preeklampside daha yüksektir. Ve bu da iskeminin erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklmapside farklı rol oynadığını gösterir (68-72).

2.2.4.2. Maternal Enfeksiyon

Maternal enfeksiyon 20.yüzyılın başlangıcından itibaren PE ve eklampsinin etiyolojisinden sorumlu tutulmuştur. Bacillus eclampsiae adlı mikroorganizmanın sebep olduğu öne sürülmüştür ve eklampsiden sorumlu olan sebebin bu bakterinin toksinlerinin uterin kavite içerisinde yaptığı çürütücü değişiklikler olduğu söylenmiştir (73, 74). Bu görüş giderek gözden düşmüştür. Çünkü PE ve eklampside enfeksiyon hastalıklarının tipik özellikleri görülmemiştir. Bununla birlikte PE ve eklampsinin ortaya çıkışında mikroorganizmaların rol oynadığı fikri son birkaç yılda tekrardan gündeme gelmekte ve PE ile idrar yolu enfeksiyonu, SARS-CoV-2 enfeksiyonu, periodontal hastalık ve maternal barsak disbiyozisi arasındaki ilişkiler son zamanlarda araştırmaların konusu olmuştur (31).

2.2.4.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel Diabetes Mellitüs (GDM), PE için bağımsız bir risk faktörüdür (75, 76). Önceden yapılan retrospektif bir çalışmada gestasyonel diyabetli gebelerde PE riskinin arttığı gösterilmiştir (76). Sistematik bir çalışmada ise önceden var olan diyabetin PE gelişimiyle alakalı olduğu gösterilmiştir (77). Diyabetes mellitüsün erken başlangıçlı preeklampsiden ziyade geç başlangıçlı PE ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu düşünülür (78). Bu durumun nedensel bir rol olduğu, gestasyonel diyabetes mellitüsün diyet (79), metformin (80-83) ve insülin (84, 85) ile tedavisinin

PE riskini azalttığı gözlemlenerek güçlendirilmiştir. Metforminde preterm preeklampsili kadınlarda gebelik süresinin uzaması (86) ve azalmış PE riski (82) ile ilişkilendirilmiştir. Toplam olarak bakıldığında, insülin ve metformin gibi tedavilerin PE riskini azaltması, ilişkiler arasında ki tutarlılık ve zamansal ilişki göz önüne alındığında GDM ve PE arasında nedensel bir ilişki olduğunu destekler (31).

2.2.4.4. Maternal Obezite

Vücut kitle indeksinin 30 kg/m^2 ve üzerinde olmasıyla tanımlanan obezite PE ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (87-89). Normal vücut kitle indeksine sahip kadınlara göre fazla kilolu kadınlarda (vücut kitle indeksi, 26,1-29 kg/m^2) preeklamspi riskinin daha fazla olduğunu bildiren çalışmalarda vardır (90).

Büyük bir epidemiyolojik çalışmada (41.000 nullipar, 29.000 multipar) ise hem nullipar hem de multipar kadınlarda gebelik öncesi vücut kitle indeksi ile PE arasında doz bağımlı ilişki olduğu bildirilmiştir (91). Çoğu çalışma ise obezitenin özellikle geç başlangıçlı preeklampsiye yatkınlık oluşturduğunu belirtmiştir (77, 92). Amerika da yapılan bir çaışlma ise maternal obezitenin hem erken başlangıçlı hem de geç başlangıçlı PE ile ilişkili olduğunu söylemiştir (93). Gebelik öncesi yapılan yaşam tarzı değişikliği ve bariatrik cerrahi ile kilo kaybıda PE riskini azaltmada etkilidir (94).

2.2.4.5. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom terimi santral obezite, insülin direnci, aterojenik dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik anormalliklerin bir kümesini temsil eder (95, 96). Bu sendrom sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyon ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve tüm bunlar aynı zamanda preeklampsinin de özelliğidir (97-99). Preeklampsinin kendiside ayrıca doğumdan sonra metabolik sendrom gelişimi için bir risk faktörüdür (100-103). Dahası gebelikten önce metabolik sendromun tedavisi olarak yapılan bariatrik cerrahi düşük PE riski ile de ilişkilidir (104).

İnsülin direncinin PE gelişimini kolaylaştırdığı mekanizma intravasküler inflamasyon ve endotel hücre disfonksiyonu ile ilişkilidir (105).

2.2.4.6. Uyku Bozuklukları

Obstrüktif uyku apnesi, horlama, periyodik uyku epizodları, santral apne, uyku hipopnesi içeren uyku bızuklukları gebelik süresince PE için risk faktörüdür. Sistematik bir çalışma ve 120 çalışmanın meta analizi gösterdi ki gebelik esnasınca maternal uyku bozuklukları artmış PE riski ile alakalıdır (106).

Horlama uyku esnasında üst hava yollarının daralmasıyla ortaya çıkan türbülans akımın sonucu olarak solunumsal yapıların vibrasyonu olarak tanımlanır (107). Hamile kadınlarda hamile olmayanlara göre daha fazladır (108). Horlama hipertansiyon riskini artırır (109) ve gebelik esnasında yeni başlayan horlama PE ile ilişkilidir (110). Horlama ve PE arasındaki nedensel ilişkiyi destekleyen kanıt ise; nazal sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) ile tedavinin PE'li kadınlarda kan basıncını iyileştirmesidir (111, 112). Yapılan bir çalışmada obstrüktif uyku apneli hamile kadınlarda kontrol grubuna göre daha yüksek sFlt-1/PIGF oranı olduğu ve CPAP tedavisinden sonra maternal sFlt-1 konsantrasyonunda azalma olduğu görülmüştür (113).

Polisomnografi de PE'li hastalarda değişik uyku paterni olduğunu göstermiştir (114). Özellikle normal gebelere göre yavaş dalga uykusunda daha fazla zaman harcandığı gösterilmiştir. Bu bulguya dair diğer bir ihtimal açıklama ise İnterlökin-1 ve Tümör Nekroz Faktör-alfa gibi sitokinlerin yavaş dalga uykusunda miktarının artması ve bu sitokinlerin preeklampsili hastaların kanlarında yükselmesidir (114-116).

2.2.4.7. Molar Gebelik

Hidatiform mol, gestasyonel trofoblastik bir hastalıktır ve trofoblastların anormal proliferayonu ve koryonik villüslerde hidropik değişiklikler ile karakterizedir (117). 20. gestasyonel haftadan önce ortaya çıkan PE ile ilişklidir (118-120). Hidatiform olan gebe hastalarda PE sıklığı %27-%40 arasındadır ve bu oran ikinci trimester'a kadar tedavi edilmeyen hastalarda daha yüksektir (118-120).

Komplete hidatiformun preeklampsiye sebep olma mekanizması olarak aşırı derecede sFlt-1 üretimi düşünülür. Maternal serum sFlt-1 oranı gestasyonel haftası aynı olan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hidatiform mol olan gebelerde 2-3 kat daha fazladır (121).

2.2.4.8. Fetal Hastalıklar

Ayna sendromu (122, 123), trizomi 13 ve triploidiler (124, 125), çoğul gebeliklerdeki özel komplikasyonlar (ikizden ikize transfüzyon, seçilmiş fetal büyüme kısıtlılığı) (126) , PE gelişimi ile ilişkili spesifik fetal hastalıklardır. Ayna sendromlu hastaların yaklaşık %60 ında hipertansiyon vardır. Ayna sendromlu hastaların maternal serum sFlt-1 oranı artmıştır ve intrauterin transfüzyondan sonra bu değer normale döner (127, 128).

Bir vaka kontrol çalışmasında trizomi 13'lü gebelerde normal karyotipli gebelere göre PE daha sık görülmüştür (129). Trizomi 13'lü gebe kadınlar daha yüksek sFlt-1/PIGF oranına sahiptir (130).

Çoğul gebelik komplikasyonlarında da PE riski çok yüksektir (126). Seçilmiş gebelik sonlandırılması (131, 132), ikizlerden birinin ölümü (133), anjiyojenik ve antianjiyojenik özelliklerin gelişiminin yanı sıra hipertansiyon ve proteinürinin çözülmesine de yol açar.

2.2.4.9. Otoimmün Mekanizmalar: Anjiyotensin 2 tip 1 reseptörüne karşı oluşan antikorların rolü

PE genelde otoimmün bir hastalık olarak düşünülmez. Ama son birkaç yıldır Sistemik Lupus Eritamatozis (SLE), Antifosfolipit Sendrom (APS) gibi sistemik otoimmün hastalıklarda PE riskinin artmış olduğu görülmüştür (134, 135). Benzer bir şekilde birkaç çalışmada da anti beta2 glikoprotein 1, antikardiyolipin antikor, lupus antikoagulan gibi spesifik otoantikorların PE ile ilişkili olduğu görülmüştür (136, 137). Preeklampsinin patogenezinde rol oynayan dikkat çeken diğer bir antikor ise anjiyotensin 2 tip 1 reseptörüne karşı olan antikorlardır (AT1 AA) (31). Desteleyici kanıtlar şu şekildedir:

- Tanı anında preeklampsili kadınların çoğunda maternal serum AT1 AA konsantrasyonu artmıştır (138).
- AT1 AA konsantrasyonu hipertansiyon ve proteinüri şiddetiyle de orantılıdır (139).

- Hamile farelere AT1 AA uygulanması hipertansiyon, proteinüri ve glomerüler kapiller endoteliozise yol açtığı görülmüş, sFlt-1 üretiminin arttığı görülmüştür (140, 141).

2.2.4.10. Plasental Yaşlanma

Plasental yaşlanma son zamanlarda tanımlanmıştır (142) ve plasentanın prematür yaşlanması da PE, fetal büyüme kısıtlılığı (142), fetal ölüm (143) ve erken doğum gibi obstetrik sonuçlara sebep olmuştur (144). Preeeklampsili hastaların plasentalarında daha fazla p53, p21, p16, daha kısa telomer aktivitesi vardır ve telomeraz aktivitesi azalmıştır (145).

2.2.4.11. Maternal-Fetal İmmüntoleransın Bozulması

İmmüntolerans başarılı bir gebelik için önemlidir (146, 147). Bu immüntoleransın bozulması maternal antifetal rejeksiyona, plasental hasara, PE gibi gebelik komplikasyonlarına yol açabilir (31).

2.2.4.12. Endokrin Hastalıklar

Hiperparatiroidizm; kalsiyum dengesinin değişmesinin preeklampsiye sebep olma mekanizmalarını şu şekilde sıralayabiliriz:

1) Hipokalsemi PE için risk oluşturur (148).
2) Paratiroid adenomu bulunan gebelerde preeeklampsi riski artmıştır (149).
3) Erken gebelik dönemlerinde düşük D vitamini konsantrasyonu PE riskini 5 kat artırır (150).
4) Kalsiyum ve multivitamin desteği ile birlikte D vitamini uygulanması kan basıncını ve PE sıklığını azaltmıştır (151).
5) Annenin çocukluğunda D vitamini profilaksisi almaması artmış PE riski ile alakalıdır (152).

Serum kalsiyum düzeyleri azaldığında hücre içi kalsiyum düzeyleri artar, bu durum da kan damarlarındaki düz kasların daralmasına ve dolayısıyla damar direncinin artmasına yol açar ve sonuç olarak da SKB ve DKB yükselir. Artan kalsiyum atılımıyla değişen kalsiyum homeostazının daha yüksek kan basıncı düzeyleriyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Düşük serum kalsiyum düzeyleri ayrıca paratiroid hormonu ve renin salınımını uyararak kan basıncını artırır ve bu da düz

kaslardaki hücre içi kalsiyumu artırarak vazokonstriksiyona yol açar. Düşük kalsiyum alımına sahip hamile kadınlarda PE riskinin daha yüksek olduğu ve bu tür kadınlara kalsiyum takviyesi 2011 WHO önerisiyle de desteklenmiştir. Kalsiyum seviyelerinin hamilelikte hipertansif bozukluklarda rol oynayabileceği anlamına geldiği vurgulanmıştır (153).

Cushing sendromu artmış PE riski ile ilişkilidir (154).

Primer aldosteronizm endokrin hipertansiyonun en yaygın formudur (155). Bu hastalığa sahip kadınların %25 inde PE gelişir (156).

Feokromastoma ve paraganglioma katekolamin üreten nadir görülen tümörlerdir ve hipertansiyon, proteinüri, baş ağrısı gibi preeklampsiye benzer bulgu ve semptomlara sebep olurlar ve bu durumda gebelikte PE tanısını zorlaştırır (157). Sadece birkaç çalışma feokromastoma üstüne PE geliştiğini belirtmiştir ve aralarındaki ilişkide netleştirilememiştir (158).

2.2.5. Preeklampsinin Epidemiyolojisi

PE ve eklampsi dünya çapında yıllık 50 binden fazla anne ölümünden sorumludur. Hipertansif hastalıklarda olduğu gibi preeklampside ırk ve kökenle ilişkilidir. Siyahilerde de hispanik olanlarda daha yaygın görülür (159-161). Dünya çapında PE gebelikleri %2 ile %8 oranında etkiler ve bu oran farklı ülkelerdeki farklı ırk grupları arasında değişir (162). Son çalışmalarda özellikle Latin Amerika ve Afrika gibi gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek morbiditeye sahip olduğunu, Asyalıların ise düşük riskli popülasyonda olduğunu desteklemiştir (163).

PE için birkaç risk faktörü ve belirleyiciler vardır. Risk faktörleri arasında kronik hipertansiyon, diyabetes mellitüs, otoimmün hastalıklar, renal hastalıklar, obezite, beslenme yetersizliği, bir önceki gebelikte gestasyonel hipertasniyon, kalıtım, çoğul gebelikler, mol gebelik, yardımcı üreme teknikleri, nulliparite ve fetal makrozomi yer alır (159, 164, 165).

2.2.6. Preeklampsinin Patofizyolojisi

2.2.6.1. Anormal Plasentasyon

Preeklamptik plasentaya bakıldığında çok sayıda plasental enfarkt alanı ve arteriyel sklerozis görülür. Bu duruma değişmiş trofoblastik invazyonun sebep

olduğu plasental hipoperfüzyon eşlik eder ve plasental iskemi oluşur. Spiral arterlerin yeniden oluşumu preeklampside bozulmuştur ve bu bozulmadan dolayı plasentaya oksijen ulaşmaz ve plasental iskemi dediğimiz durum ortaya çıkar. Bu durumda anne kanında endotel hasarına sebep olan anjiyojenik faktörlerin üretimini kolaylaşır (166).

2.2.6.2. Plasental Hipoksi

PE nedeniyle spiral arter yeniden şekillenmesinin anormal olması sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Bu durum plasental yetmezliğin önde gelen sebebi olarak görülür. Plasental hipoksi trofoblastlardan sFlt-1 üretimini artırır (167). sFlt-1 anjiyojeniktir ve preeklampside endotel hasarına sebep olur.

2.2.6.3. İnflamatuvar Cevap

İnflamatuvar cevap spesifik değildir ve herhangi bir doku hasarının sonucunda oluşur. İmmün cevap inflamatuvar cevap oluşumunu kolaylaştırır. İmmün cevabın değişmesi de preeklampside inflamasyonu başlatır. Preeklampsili hastanın kanında proinflamatuvar sitokinler yükselirken antiinflmatuvar sitokinler azalır. Bu dengesizlik kronik inflamasyona sebep olur ve hamileliği komplike hale getirir (166). Ek olarak Toll Like Reseptör-4'ün PE ve hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük platelet sayısı (HELLP) sendromu ile ilişkili olduğu görülmüştür (168).

2.2.6.4. Oksidatif Stres

Önceden de bahsedildiği üzere preeklamspide spiral arterlerin yeniden oluşumunun anormal olması ve anormal sitotrofoblast invazyonunun olması plasental hipoperfüzyonun ve iskeminin sebebidir. Bu durum yüksek seviyede bir oksidatif stres oluşturur. Birkaç çalışmada da gösterilmiştir ki preeklamptik kadınlar normal gebelere göre daha yüksek lipid peroksit seviyesine sahiptirler (169, 170). C vitamini ve E vitamini gibi birkaç esansiyel antioksidan, glutatiyon seviyesi ve demir bağlama kapasitesi preeklampside azalmıştır (166).

2.2.6.5. Anjiyojenik- Antianjiyojenik Denge

Anjiyojenik faktörler PE gelişiminde önemli bir rol oynar. Plasentada iyi gelişmiş bir anjiyogenez fetüsünde düzenli bir şekilde gelişmesi için gereklidir. Anjiyojenik faktörlerdeki herhangi bir değişiklik damarlanmayı yüksek düzeyde

etkileyecektir ve birkaç çalışmada bu anjiyojenik dengesizliğin preeklamptik duruma yol açtığını belirtmiştir. Serbest biyoaktif Vasküler Endotelial Growth Factor (VEGF) reseptörleri preeklampside önemli derecede azalmıştır (171) ve bunun yanında sFlt-1 oranı da preeklampside önemli derece de yükselmiştir. sFlt-1 ise serbest VEGF için tuzak reseptör olarak rol oynar ve normal sinyal yolunu bozar (166).

2.2.6.6. Nitrik Oksit Sentez Yolu

Plasental hipoksi ve iskemi azalmış nitrik oksit (NO) sentezine sebep olan önemli bir faktördür. NO spiral arterleri gevşeten ve vasküler direnci azaltan önemli bir vazodilatördür. Preeklampside NO sentezi azalmıştır ve bu da vazokonstriksiyona sebep olur. Ayrıca preeklampside görülen değişmiş spiral arter yeniden şekillenmesine de sebep olur (166).

2.2.7. Preeklampsinin Klinik Sunumu

PE, heterojen multisistemik bir hastalıktır ve sadece antenatal vizitler esnasında tanısı konabilir. En erken bulguları yüksek kan basıncı (SKB, 140 mm/Hg ve üzeri, DKB ise 90 mm/Hg ve üzeri), proteinüri (300 mg ve üzeri) ve ödemden dolayı ayaklarda şişliktir. Ödem PE için spesifik değildir. Ödem olmadan da PE olabilir. Diğer semptomlar ise baş ağrısı, aşırı derecede bulantı ve kusma, görmede değişiklikler, baş dönmesi, hızlı kilo alımı, karın ağrısı ve reflekslerde değişikliklerdir. Şiddetli vakalar hemen tedavi edilmezse karaciğer hasarı ve hemolizden dolayı sağ üst kadran ağrısı ve eklampsiden dolayı nöbet geçirme olabilir. Bu nöbetler doğumdan sonraki dönemde de yaklaşık 1 ay kadar devam edebilir. Fetal ve neonatal komplikasyonlar olarak erken doğum, oligohidroamniyos, fetal büyüme kısıtlılığı, prematurite, perinatal ölümler görülebilir (166).

2.2.8. Preeklampsinin Risk Faktörleri

PE risk faktörleri; ileri anne yaşı, maternal obezite, primigravidite, diabetes mellitüs, GDM, çoğul gebelik, nulliparite, önceki gebelikte PE geçirmiş olmak, molar gebelik, diğer sistemik hastalıklar (kronik hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, SLE, APS), yardımc üreme teknikleri, genetik risk faktörleri (ailede PE-eklampsi geçirme öyküsü), ırksal farklılıklar (siyahilerde ve Güney Asya'da sık), tiroid disfonsiyonu (belirgin hipotiroidizm ve hipertiroidizm), önceki gebelikte ölü

doğum, plasenta dekolmanı ve fetal büyüme geriliği, SARS CoV-2 enfeksiyonu ve çevresel faktörlerdir (yüksek rakım, hava kirliliği, ortam kirleticileri gibi) (172).

Ergenlerde de PE riskini gösteren bir çalışmada PE riski ile anne yaşı arasındaki ilişkinin J şeklinde bir eğriyi takip ettiğini ve ergenlerde ve 35 yaşından büyük kadınlarda riskin arttığını söylemişlerdir (173). Diğer bir çalışmada ise 20 yaşından küçük anne yaşı, esas olarak geç başlangıçlı PE (≥34 gebelik haftası) ile ilişkili olduğu söylenmiştir (174). Geçirilmiş PE öyküsüde bir risk faktörüdür ve önceki gebeliğinde PE geçiren her hamile annenin erken başlangıçlı PE'yi önlemek için aspirin kullanımından faydalanıp faydalanamayacağını belirlemek önemlidir (175).

Gebelikte sigara içmek ile PE insidansı arasındaki ilişkiden sorumlu kesin mekanizma tam olarak bilinmese de, bu ters ilişkiyi kısmen açıklayan birkaç olası biyolojik mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan biri sigara içmenin başlıca toksik kimyasallarından biri olan karbon monoksitin, hem oksijenaz-1/karbon monoksit yoluyla endotel hücrelerinde ve plasenta kültürlerinde preeklampsiden sorumlu olan sFlt1 ve çözünür endoglin üretimini düşürmesidir (176). Birkaç çalışma da sigara içmeyenlerin gebelikte sigara içenlere göre daha yüksek dolaşımdaki sFlt1 seviyesine sahip olduğunu ileri sürmüştür (177). Diğer bir sebep olarak da nikotin, vazokonstriktör olduğu bilinen prostaglandinlerin üretimini etkileyerek plazma hacmini azaltabilir (178). Sigara içen kadınlarda plasentadaki antioksidan sistemlerin düzensiz olmasından dolayı, oksidatif stres seviyelerinin azalması da preeklampsiyi azaltabilir (179).

Kronik hipertansiyonu olan kadınlarda üst üste binen PE geliştirme riski yüksektir ve çoğu kılavuz de PE gelişimini önlemek için aspirine başlanmasını önermektedir (180). Hem glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azalma derecesi hem de hipertansiyonun varlığı veya yokluğu PE riski ile ilişkili görünmektedir. Hipertansiyon, böbrek disfonksiyonu olsun veya olmasın kadınlarda PE için önemli bir risk faktörüdür (181).

PE, GDM ile indüklenen yaygın bir komplikasyondur ve insülin direncinin artmasıyla oluşan yüksek kan basıncı ile karakterizedir (182). Yüksek kan şekeri seviyesi nedeniyle hipertansif bozukluklar gebeliklerde iki ile üç kat artabilir (183).

Ca, Na ve K gibi makromoleküllerin vasküler düze kas kütlesinin fonksiyonu için önemli bir role sahip olarak PE gelişiminde rol oynadığı söylenmiştir (184). Preeklampside hipokalsemi ve hipomagnezeminin PE riskini artırıcı bir durum olabileceği gösterilmiştir (185). Preeklampsili hastalarda hiponatremi, maternal nöbet riskinin artmasıyla ilişkili olabilir. Hiponatreminin ciddi hastalığı olan preeklamptik kadınlarda daha sık görülme eğiliminde olduğu gösterilmiştir (186). Preeklampside, GFR ve renal plazma akışının azalmasının distal nefrona sodyum iletimini azalttığı ve potasyum salgılanmasında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (187).

2.2.9. Preeklampsinin Komplikasyonları

Antihipertansif tedaviye cevap vermeyen hipertansiyon ile ilişkili proteinüri nefrotik sendroma sebep olabilir. Maternal risklere bakıldığında eklampsi ve retroplasental hematom görülebilir ve prognostik olarak önemli derecede önemlidir. Bu durumlarda da genellikle anneyi kurtarmak için sezeryan yapılır. HELLP sendromu diğer bir komplikasyondur ve preeklampsili hastaların %5'inde, eklampsili hastaların %10'nunda görülür. Diğer komplikasyonlara bakıldığında ise DİK, akut böbrek yetmezliği, akut pulmoner ödem ve karaciğerde subkapsüler hematom, ablasyo plasenta, maternal ölüm görülebilir. Diğer obstetrik olmayan komplikasyonlar; miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği ve inme, ensefalopati gibi nöro-oftalmolojik bozukluklar, geri dönüşümlü posterior ensefalopati, kortikal körlük ve retina dekolmanıdır (188).

Fetal komplikasyonlar plasentadan kaynaklanır. Plasental yetmezlikten dolayı fetal hipoksi gelişir. Hatta bu kronik fetal hipoksi IUGR ve fetal ölümden sorumludur. Retroplasental hematom akut fetal hipoksiye sebep olarak ani fetal ölümle sonuçlanabilir. Oligohidroamnios, Respiratuvar Distres Sendrom, Bronkopulmoner Displazi diğer komplikasyonlardır. PE tehdit edici hale geldiğinde tek tedavi seçeneği gebeliğin sonlandırılmasıdır. Bu durumda prematüriteye bağlı sonuçları ortaya çıkarır (188). PE'de plasenta disfonksiyonu olduğundan dolayı fetal büyüme ve gelişme için yeterli olan intrauterin ortam koşullarının sağlanamaması olarak görülmüştür (189). Büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde perinatal sonuç ve neonatal komplikasyon riskinin arttığı ve uzun vadede yenidoğanların çocuklukta

gelişimsel gecikme ve davranış sorunları, yetişkinlikte ise metabolik hipertansiyon ve diyabet riski ile karşı karşıya olduğu sonucuna varılmıştır (190).

2.2.10. Preeklampsinin Yönetimi ve Tedavisi

Preeklampsinin yönetimi erken tanı ve müdahale ile başlar ve kan basıncı kontrolü ve nöbetlerin önlenmesine odaklanır (191). Yönetim kararı alınırken doğum süreci devam ederken ortaya çıkan maternal riskler ve erken doğumla ilişkili fetal riskler göz önünde bulundurulmalıdır. Verilecek olan karar tanı anındaki gestasyonel yaşa ve preeklampsinin şiddetine bağlı olarak değişir (166).

Anne, hastalığın şiddetini belirlemek için hem laboratuvar testleriyle hem de ulrtasonla izlenmelidir. Uluslararası rehberler de şiddetli hipertansiyon ve preeklamspide antihipertansif ilaç kullanımını önermektedir. Bu tedavi anneyi serebral hemoraji ve eklampsi gibi şiddetli komplikasyonlardan korur. Bu ilaçlar; metildopa, hidralazin, betal bloker, nifedipin içerir. Metildopa tedavide ilk basamaktır ve vazokonstriksiyonu önler. Maternal uterin arter doppler atımını etkilemez ve sistemik vasküler direnci azaltır (166).

Birkaç çalışmada da preeklampsiyi önlemek için aspirin ve düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımından bahsedilmiştir (192). Aspirin kullanımıyla birlikte düşük doz heparin verilmesi PE ve preinatal ölüm riskini azaltmıştır (193).

Kortikosteroid tedavisi HELLP senromunun tedavisinde kullanılmış ve tedavinin preeklamptik gebelerde respiratuvar distres sendromunu önlediği görülmüştür (194). Kortikosteroid tedavisi trombosit sayısını artırmıştır ve kan transfüzyon oranını ve yoğunbakım yatışlarını azaltmıştır (194). En yaygın kullanılan formu fetal akciğer maturasyonu hızlansın diye kullanılan betametazondur (195).

Megnezyum sülfat preeklampside kullanılan diğer bir tedavi şeklidir ve preeklampsili kadınlarda nöbet geçirmeyi engellemek için intravenöz olarak verilir. Magnezyum sülfat uygulaması ayrıca gebelik süresini de uzatır (196). Bebeğin akciğer maturasyonunu hızlandırmak için kortikosteroidler ile birlikte verilir (166). PE ve eklampside proflaksi ve nöbetlerin tedavisinde kullanılan magnezyumun kalsiyuma bağlı arteriyel kontraksiyona karşı koyduğu ve hücre içi Ca konsantrasyonunda ki artışı antagonize ettiği vurgulanmıştır. PE ve eklampsinin

önlenmesi ve yönetimi hakkındaki öneriler, bu minerallerin gebelikte takviyesinin PE riskini önemli ölçüde azalttığını tutarlı bir şekilde desteklemiştir (197).

Postnatal dönemde de devam eden şiddetli hipertansiyonu tedavi etmek için labetolol ve hidralazin kullanılabilir. Tüm gebelik boyunca da DSÖ tarafından günde 1.5 gr kalsiyum desteği tavsiye edilir (166). Statinlerde erken başlangıçlı preeklampsiyi önlemek için tavsiye edilmiştir (198) .

Fetal değerlendirme yapılırken amniyotik sıvı indeksi ve tahmini fetal ağrılık ultrasonla değerlendirilmeli ve non stres test ve biyofizik profili gibi antenatal testler yapılmalıdır (191).

Preeklampsinin kesin tedavisi fetüsün doğurtulmasıdır. Antepartum testleri normal olan, kontrol altına alınmış gebelik hipertansiyonu veya şiddetli özellikleri olmayan preeklampsisi olan hastalarda preterm gebelikler için sürekli gözlem kabul edilebilir olsa da, bekleme yönetiminin de riskleri vardır. Stabil hastalarda bekleme yönetimi uygulanacaksa eğer seri ultrasonografi, haftalık antepartum test yapılmalı ve semptomlar, kan basıncı ve laboratuvar değerleri yakından izlenmelidir. The American College of Obstetricians and Gynecologists'e göre 37 hafta olan, şiddetli gebelik hipertansiyonu olmayan veya PE tanısı konulan hastaların bekleme yönetimi yerine doğum yaptırmaları önerilir (191).

İkinci trimesterde ve özellikle 25 hafta altında şiddetli PE varlığı, yüksek oranda perinatal mortalite (%83'e kadar) ve maternal komplikasyonlar (%27 ila 71) ile ilişkilidir; buna maternal ölüm de dahildir (199). Hemen doğum kararının alınması, fetal sağkalım şansını düşürür; gebeliğin uzaması ise fetal sağkalım şansını bir miktar artırsa da, maternal morbidite ve mortalite açısından önemli bir risk ekler. Bu tür vakalarda genellikle çiftle görüşüldükten ve imzalı bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra gebeliğin sonlandırılması önerilmektedir. Bekleme yönetimi seçilecek olursa da, günlük fetal ve maternal değerlendirmeler yapılmalı, takipleri yüksek riskli gebelik uzmanları, neonatologlar ve yoğun bakım uzmanlarının bulunduğu merkezlerde yapılmalıdır (200).

Otuz üç haftanın altında olan ve fetal ve maternal durumu stabil olan gebe kadınlarda, maternal ve fetal refahın sağlanması için tüm parametreler titizlikle yönetilerek konservatif tedavi tercih edilebilir. Bu tür hastalarda klinik

dekompansasyon durumları göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle morbidite ve mortalitenin önemli bir göstergesi olan maternal trombositopeni derecesine dikkat edilmelidir (9).

Şiddetli PE prevalansı gebeliklerde yaklaşık %1 dir ve bu durum fetal-maternal tablonun ilerleyici şekilde kötüleşmesiyle ilişkilidir. Şiddetli preeklampsili tüm gebe kadınlar hastaneye yatırılmalı ve ilk tedavi protokolü MgSO4 ve antihipertansif ilaçların (SBP ≥ 160 mm Hg veya DBP ≤ 110 mm Hg) uygulanmasını içermelidir (199).

Otuz dört hafta gebelikte veya sonrasında şiddetli özellikler gösteren PE tanısı konulan hastaların, maternal stabilizasyon sağlandıktan sonra doğum yapmaları ve steroid uygulamasının geciktirilmemesi önerilir (191).

Gebelik yaşından bağımsız olarak stabilizasyon sağlandıktan sonra doğumun hızlıca olması gerektiğini gösteren fetal ve maternal faktörler vardır. Fetal faktörler arasında anormal antepartum test ve umbilikal arterde sürekli ters diyastolik akım bulunur. Maternal faktörler arasında ise kontrol altına alınamayan kan basıncı, tekrarlayan tıbbi tedaviye rağmen devam eden baş ağrıları/görme bozukluğu veya sağ üst kadran/epigastrik ağrı, miyokard enfarktüsü, HELLP sendromu, felç, eklampsi pulmoner ödem veya başka bir tanı olmaksızın plasenta dekolmanı veya kanama şüphesi bulunur (191).

Hastalar lohusalık döneminde de takip edilmelidir. Eğer doğumdan sonra halen hipertansif kalırlarsa en az 12 hafta daha takip edilmelidir. Bu periyoddan sonra devam eden hipertansiyon kronik hipertansiyon olarak kabul edilir. 30. gebelik haftasından önce PE geliştiren hastaların bir sonraki gebeliğinde de tekrar etme riski yaklaşık %10 dur (9).

2.3. Nötrofil / Lenfosit Oranı ve Platelet / Lenfosit Oranı

NLO, tam kan sayımındaki değerlere dayalı sistematik inflamasyonun göstergesidir. Genel olarak nötrofil sayısı inflamatuar hastalığın ilerlemesiyle artar. Lenfosit sayısı ise hastanın immün sistemini yansıtır ve inflamatuar hastalığı ilerlemesiyle lenfosit sayısı azalır. Ancak bu azalma nispeten geç olur ve hastalığın ilerlemesini net bir şekilde yansıtmayabilir. Son yapılan çalışmalar, NLO'nun hastalık sağ kalım oranını tahmininde nötrofil sayısı veya lenfosit sayısından daha

güvenilir olduğunu bildirmiştir. NLO, ucuz ve kolay elde edilebilir bir tahlildir ve inflamatuar hastalıkların ilerlemesiyle artar ve bu artış da hastalığın gelişimiyle tutarlıdır. Çok sayıda çalışmada NLO'nun artışı maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar, fibrotik karaciğer hastalıkları ve akut solunum sıkıntısı sendromu gibi klinik durumlarda prognozu göstermiştir (201). Trombositler, lenfositler ve bunların etkileşimleri PE'de inflamatuar bir yanıtı gösterebilir. Buna göre de PLO ve NLO sistemik imflmatuvar yanıt belirteci olarak kullanılmıştır (202). PLO, artmış trombosit aktivasyonunu gösterir ve aterosklerozun başlamasına ve porgresyonuna yol açar. Yapılan bir çalışmada da NLO ve PLO'nun preeklampside kullanılan en güçlü tahmin edici parametreler olduğu görülmüştür. Bu parametreler çeşitli hastalıkları tahmin etmede kullanılan yeni parametreler olarak çalışılmıştır. Bu çalışma aynı zamanda artmış NLO ve PLO'nun artmış inflamasyonla ilişkili vasküler olayların tahmininde de hali hazırda kullanılan parametreler olduğunu söylemiştir (203). Shanmugam Uthamalingam ve arkadaşları dekompanse kalp yetmezliğinde uzun dönem sonuçlarını tahmin etmek için NLO'nun faydasını incelemişlerdir. Çalışmada 26 aylık ortanca takip süresi boyunca toplam 284 hasta (%23,4) ölmüş ve ölüm ile NLO arasında pozitif bir eğilim gözlenmiştir. Ölümlerin %32,8'i, %23,2'si ve %14,2'si sırasıyla üst, orta ve alt gruplarda meydana gelmiştir ($p < 0,001$). NLO gruplarının, beyaz kan hücresi, nötrofil ve bağıl lenfosit sayımlarına kıyasla uzun vadeli mortaliteyi tahmin etmede daha üstün olduğu görülmüştür. Daha yüksek NLO gruplarında hastalarının önemli ölçüde daha yüksek 30 günlük yeniden yatış oranına sahip olduğu görülmüştür (204)

2.4. AST / ALT Oranı

AST ve ALT hepatosellüler hasarın belirteçleridir. AST, karaciğer için ALT kadar hassas ve spesifik değildir. Karaciğer, kalp kası, iskelet kası, pankreas, beyin, akciğer, lökosit ve kırmızı kan hücrelerinde görülür. ALT, karaciğerde yüksek konsantrasyonda bulunur ve ağırlıklı olarak hepatosit sitozolünde bulunduğu için çoğu karaciğer hastalığında genellikle AST den daha yüksektir. Alkolik karaciğer hastalıklarında AST oranı daha yüksek görülür. AST/ALT oranı en az 2/1 şeklindedir (205). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalıklarında (NAFLD) karaciğer enzim analizi; hipertansiyon, hiperlipidemi ve glisemik kontrol gibi metabolik risklerle ilişkili durumların erken tanımlanmasında ve modifikasyonunda ve geleceğe yönelik risk

sınıflandırılmasında önemlidir. NAFLD'de ileri fibrozisli hastaları doğru şekilde ayırt edebilmek için AST/ALT oranı kullanılır. Karaciğer enzim oranlarını kullanarak hastalıkların şiddetini ve prognozunu tahmin etmek ve hastalığı yönetmek de mümkündür (206). AST ve ALT'nin serum aktivitelerinin oranı ilk olarak 1957'de Fernando De Ritis tarafından tanımlanmıştır ve De Ritis oranı olarak da bilinir. Bu oran genellikle karaciğer fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılır ve karaciğer hastalığının şiddetini yansıtır (207). Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda AST/ALT'nin değeri giderek araştırmacıların dikkatini çekmiştir (208). Birkaç çalışma da başlangıçta değerlendirilen yüksek AST/ALT'nin kardiyovasküler hastalıkta morbidite ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (209).

2.5. Ürik Asit / Kreatinin Oranı

Serum ürik asit, 1925'ten beri PE ile ilişkilendirilmiştir (210). Bundan yola çıkarak birkaç çalışma ürik asitin PE ve PE ile ilişkili komplikasyonları tahmin edebileceğini göstermiştir. Hiperürisemi; ürik asitin atılımının azaldığı böbrek hasarı ve ürik asitin aşırı üretimine sebep olan ksantin oksidaz hiperaktivitesine bağlı olarak ortaya çıkan karışık bir durum olduğundan serum ürik asitin kreatinine oranı tek başına ürik asit değerinden daha anlamlı gelmiştir (211). Ksantin oksidaz hiperaktivitesine bağlı oluşan hiperürisemi, reaktif oksijen ürettir ve bu durumda endotel ve vasküler disfonksiyon gelişimine sebep olur (212). Bu patogenetik durum aynı zamanda preeklampsinin gelişiminde ve şiddetinde önemlidir (213). Gebeliğin hipertansif hastalıkları ve PE ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlar açısından yüksek riskte bulunan hiperürisemik kadınları belirlemek için serum ürik asit ile düzeltilmiş kreatinin oranının bilinmesi önemlidir (214). Ürik asit/Kreatinin oranının metabolik sendromla, diyabetli hastalarda beta hücrelerinin işleviyle, NAFLD ile, hipertansiyon nedeniyle ortaya çıkabilecek tüm ölümcül durumlarla ve diyabetik böbrek hastalığıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (215). Metabolik sendrom ve serum Ürik Asit/Kreatinin oranı arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada serum Ürik Asit/Kreatinin oranının metabolik sendromlu hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görülmüştür. Serum Ürik Asit/Kreatinin oranındaki artış ile metabolik sendrom prevalansı arasında pozitif bir ilişki olduğu görülmüştür. Ek olarak, sonuçların ayrıca serum Ürik Asit/Kreatinin oranının diğer

başlangıç parametreleri için ayarlama yapıldıktan sonra bile metabolik sendrom duyarlılığı ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstemiştir (216). Mortalite ile ilişkisi incelendiğinde her iki cinsiyet için de, başlangıç serum Ürik Asit/Kreatinin oranının, tüm nedenlere bağlı ölüm oranının anlamlı bir öngörücüsü olduğu ve sonuçların daha yüksek serum Ürik Asit/Kreatinin oranı grubunun, daha düşük serum Ürik Asit/Kreatinin grubundan anlamlı şekilde daha yüksek tüm nedenlere bağlı ölüm oranına sahip olduğunu göstermiştir (217). Fizyolojik olarak da hem serum ürik asit hem de kreatinin düzeyleri gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde azalma ve gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinin sonlarında gebelik öncesi düzeylere kıyasla artma eğilimlidir (218). Gebelik hemodilüsyonu ve artan vasküler hacim, vasküler dirençlerdeki değişiklikler, böbrek filtrasyonu ve sekresyonunun düzenlenmesi, vazoaktif ve diüretik etkiye sahip hormonların konsantrasyonunun artması, albümin düzeylerindeki değişiklikler ve fetal büyüme ve hücresel metabolizma düzeyleri bu değişiklikleri düzenler (219). Gebeliğin hipertansif hastalığı ve PE gebelikte farklı derecelerde hemodinamik maladaptasyonla karakterize olduğundan, Ürik Asit/Kreatinin oranı bu durumların gelişmesini gösteren indirek ve erken bir risk belirtecini temsil edebilir (220). Bu hipotez preeklampsili gebelerde ksantin oksidaz hiperaktivitesi fazla olduğundan dolayı böbrek fonksiyon bozukluğuna sekonder yetersiz atılımdan değil de preeklampsiyle ilişkili hiperürisemiden kaynaklandığını gösterir (221). Serum Ürik Asit/Kreatinin, fonksiyonel olarak normalize edilmiş renal serum ürik asit olarak kabul edilir ve üstün bir biyobelirteç olarak önerilmiştir. Genel popülasyon, artmış serum Ürik Asit/Kreatinin oranı ile metabolik sendrom açısından daha yüksek risk altındadır. Hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalık insidansları artan serum Ürik Asit/Keatinin kuartilleriyle birlikte önemli ölçüde artar (222).

2.6. Ürik Asit / Albümin Oranı

Çeşitli çalışmalar ürik asitin proinflamatuvar ve vasküler düz kas hücerelerinin proliferasyonunun yanında aterosklerozun gelişimi, şiddeti ve ilerlemesi arasında önemli bir ilişki olduğunu açıklamıştır. Albümin ise kan akımında antioksidan olarak önemli bir role sahiptir. Ayrıca antinflamatuvar, antikoagulan ve antiplatelet agresyon özellikleri de vardır. Ürik asitin albümine oranı ise yenilikçi bir inflamatuvar ve oksidatif stres ölçümüdür. Bu oranın bileşenlerine

kıyasla belirli hastalıklarda veya bunların komplikasyonlarında daha iyi bir öngörücü performansa sahip olabileceği bildirilmiştir (215). Bu oran aynı zamanda olumsuz kardiyovasküler prognostik olaylarla da ilişkilidir (223). Artmış inflamatuvar cevapların sonucu olarak albümin sentezi azalır ve albüminin katabolizması artar. Azalmış albümin seviyeleri ise kan akışkanlığını artırır ve endotel fonksiyonunu bozar. Ürik asit ise endotel disfonksiyon, inflamasyon ve vasküler hastalıkların önemli mediatörlerinden biridir (224). Serum albümin düzeyinde aşırı azalma PE başlangıcı için erken uyarı faktörüdür. Serum albümin düzeyinin bazal değeri ne kadar yüksekse ve gebelik düşüşünün boyutu ne kadar büyükse, hamile kadınlarda PE riski o kadar yüksektir. PE'de serum albümin düzeyi ne kadar düşükse, komplikasyon insidansı o kadar yüksektir. Serum albümin düzeyindeki aşırı azalma PE klinik semptomlarının başlangıcından önceki ilk klinik bulgu olabilir, bu nedenle PE subklinik evresinde uyarıcı faktör ve laboratuvar göstergelerinden biri olabilir (225). Ürik asit/Albümin oranının, akut böbrek hasarı olan hastalarda kısa vadeli mortalite, kronik koroner arter hastalığının şiddeti, hipertansiyon hastalarında karotis intima-media kalınlığı ve miyokard enfarktüsü ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (215).

2.7. LDH / Albümin Oranı

LDH, hücresel metabolizmaya dahil olan bir enzimdir ve doku iskemisi, hemoliz gibi patolojik durumlarda ve PE gibi gebelik komplikasyonlarında artış gösterir. LDH, glukozun enerjiye dönşümünü kolaylaştırarak çeşitli anaerobik metabolik yollarda ve hücresel solunumda rol oynar. LDH aynı zamanda preeklampsinin şiddetini de gösteren önemli bir parametredir (226). LDH'ın albümine oranı, çeşitli malignitelerin kötü prognozuyla alakalı yeni bir parametredir (227). LDH seviyesi enfeksiyonlar için prognostik bir faktördür. Aynı zamanda negatif akut faz reaktanı olarak albüminde enfeksiyon agreve olduğunda azalma eğiliminde olduğu için enfeksiyonda önemli bir prognostik biyobelirteçtir. Albümin malnutrisyon, siroz gibi durumlardan etkilendiği için tek başına değerlendirilmektense oransal olarak değerlendirilmesi prognostik değerlendirme açısından daha faydalıdır (228). Aynı zamanda LDH'ın albümine oranı inflamasyonun yeni bir biyobelirtecidir (229). Yüksek LDH seviyeleri hipoksi, iskemi ve inflamatuar yanıt gibi durumların göstergesidir ve genellikle doku

hasarının da derecesini yansıtır. Sonuç olarak, LDH enfeksiyonlar, hematolojik hastalıklar ve tümörler dahil olmak üzere önemli doku veya hücresel bozulma ile karakterize ciddi hastalıkların erken tespiti için bir prognostik belirteç olarak potansiyelede sahiptir (230). Negatif akut faz reaktanı olarak bilinen serum albümin sistemik inflamasyonda önemli bir rol oynar. Albümin düzeylerindeki azalma, gastrointestinal protein kaybı, malabsorpsiyon, nefrotik sendrom, sistemik inflamatuar hastalıklar ve sepsis dahil olmak üzere çeşitli klinik durumlar tarafından tetiklenebilir. Kronik hastalık, organ yetmezliği, inflamasyon ve beslenme durumu faktörlerini birleştiren LDH/Albümin oranı, LDH veya albüminin ayrı tahmini değerlerinden daha kapsamlı prognostik bilgi sağlayabilir (230).

Hem albüminin hem de LDH'ın bağışıklık sistemi üzerinde etkisi vardır. Albümin seviyesinin düşük olması, besin rezervlerinin ve bağışıklık sisteminin zayıflamasına yol açabilir ve bu da pnömoni riskini artırabilir. Özellikle anaerobik ortamda LDH, laktik asit üretimini artırabilir, sitolitik hücrelerin (sitotoksik T-lenfositler ve doğal öldürücü hücreler gibi) inhibisyonuna ve bağışıklık baskılayıcı hücrelerin (dendritik hücreler ve tümörle ilişkili makrofajlar gibi) artışına yol açabilir (231). Yüksek albümin ve düşük LDH düzeylerinin nöroprotektif etkisinden dolayı felç şiddeti iyileşerek dolaylı yoldan inme ile ilişkili pnömoni riskini etkileyebilir (232). Albümin, antioksidan ve anti-inflamatuar aktivite yoluyla felç üzerinde nöroprotektif etkiler gösterebilen önemli bir antioksidandır (232). Aynı zamanda albümin kan durgunluğunu ve trombozu tersine çevirebilir; bu da başarılı trombolizden sonra vasküler açıklığın korunmasına yardımcı olabilir (233).

2.8. Ürik Asit / ALT oranı

Serum ALT, karaciğer fonksiyon testlerinin yaygın bir karaciğer enzimidir ve hepatosit hasarının hassas göstergesidir (234). ALT yüksekliğinin metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi bir dizi sağlık sonucuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (235). NAFLD, karaciğerde yağ birikimi ile karakterizedir ve anormal karaciğer testlerinin önde gelen nedeni olarak kabul edilir. ALT, hepatositlerdeki yağ birikimi ile yakından ilişkili olduğundan, bazı epidemiyolojik çalışmalarda genellikle NAFLD için öncü bir belirteç olarak da kabul edilir (236). NAFLD metabolik hastalıkların hepatik bir sonucu olarak düşünülür (237). Son

zamanlarda yapılan çalışmalarda yüksek ALT ile kardiyometabolik risk faktörleri arasında anlamlı bir ilişki bildirilmiştir (238). Serum ALT düzeyi, referans aralığında bile olsa metabolik sendromla anlamlı bir şekilde ilişkilidir (239). Önceki yapılan çalışmalarda ürik asitin kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterilmiştir (240). Ürik asit düzeyi çoğu NAFLD hastasında artmıştır (241). Referans aralığında olmasına rağmen yükselmiş ürik asit metabolik sendromun bir bileşenidir (242). Yapılan bir çalışmada ürik asit düzeyleri ile yükselmiş ALT prevalansı arasında anlamlı derecede pozitif doz-cevap ilişkisi görülmüştür. Olası karıştırıcı faktörler ayarlandıktan sonra bile hiperürisemisi olan deneklerde yükselmiş ALT için pozitif bir ilişki gözlenmiştir (243).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Tasarımı

Bu çalışma, kesitsel ve tanımlayıcı bir çalışma olarak tanımlandı.

3.2. Etik Kurul ve İzinler

Araştırma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 21.02.2024 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/118 sayılı kararla etik onay alındı.

3.3. Ortam ve Evren

Araştırmanın ortamı Erzurum Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kadın Doğum ve Hastalıkları kliniğidir. Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kadın Doğum ve Hastalıkları kliniğinde 01.01.2020-01.01.2024 tarihleri arasında 4 yıllık süreçte doğum yapmış tüm gebeler çalışmanın evrenini oluşturdu.

3.4. Örneklem Miktarı ve Seçimi

Çalışma kapsamında hastane arşiv taraması yapılarak iki grup oluşturuldu. Dört yıllık periyotta ICD-10 kodu ile tarama yapılarak O14, O14.0, O14.1 ve O14.9 tanı kodlu gebeler preeklamptik çalışma grubunu, O80 ve O82 tanı kodlu PE tanılı olmayan, randomize seçilen gebeler ise kontrol grubunu oluşturdu.

Çalışma örneklem sayısı olarak, dahil edilme ve dışlanma kriterlerini sağlayan 4 yıllık periyottaki tüm preeklamptik gebeler ve yine aynı kriterleri sağlayan ve aynı periyodda doğum yapmış, preeklamptik gebe sayısınca randomize seçilmiş preeklamptik olmayan gebeler alındı.

EpiInfo programıyla yapılan örneklem hesabına göre 6790 örneklem evreninde 0,05 Tip 1 hata ile ve %90 güven aralığında, 1,0 dizayn etkisiyle alınması gereken en düşük katılımcı sayısı toplam 260 bulunmuş, %10 kayıp dikkate alınarak örneklem sayısı 286 hesaplanmıştır.

Vaka Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- Çalışma tarihleri arasında hastanemizde doğum yapan gebeler
- Preeeklampsi tanısı almış gebeler

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

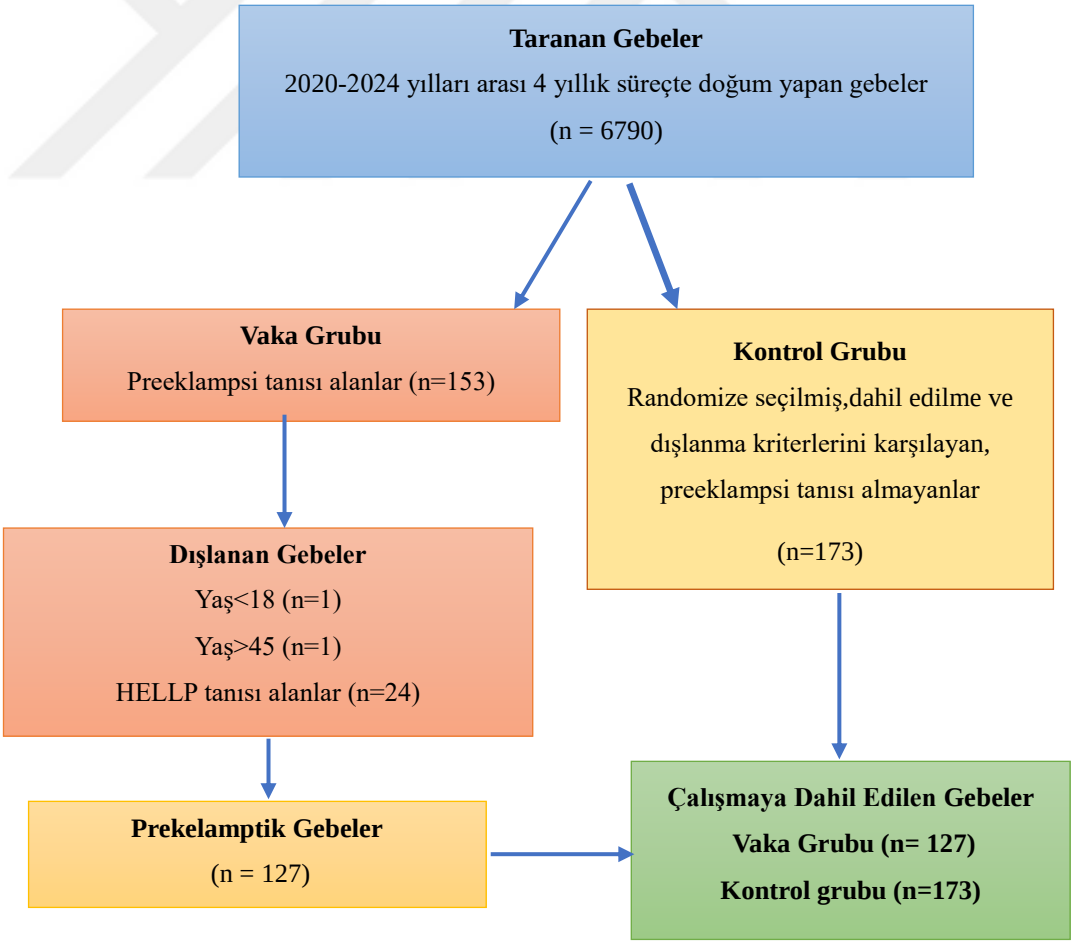
- Tahlilleri eksik olanlar
- 18 yaş altı ve 45 yaş üstü olanlar
- Bilinen HELLP sendromu tanılı olan gebeler (Şekil 4).

Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- Çalışma tarihleri arasında hastanemizde doğum yapan
- Preeklampsi tanısı almayan gebeler

Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

- Tahlilleri eksik olanlar
- 18 yaş altı ve 45 yaş üstü olanlar (Şekil 4).



Şekil 4. Çalışma Akış Şeması

3.5. Çalışma Planı

Erzurum Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde 01.01.2020- 01.01.2024 tarihleri arasında yatışı olup çalışmaya dahil edilme ve dahil edilmeme kriterlerine göre değerlendirilip uygun oldukları kabul edilen gebelerin arşiv taraması ile demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları, yenidoğan bilgileri elde edilerek çalışma gerçekleştirildi.

3.6. Veri Toplama Araçlarının Uygulanması

Araştırmada veri toplama aracı olarak maternal ve fetal özelliklerinin, laboratuvar sonuçlarının, yenidoğan bilgilerinin olduğu çalışma formu kullanıldı. Veriler hastanemiz arşivinden retrospektif tek tek tarandı ve çalışma formuna aktarıldı.

Araştırmanın bağımlı ve bağımsız değişkenleri hakkında bilgi toplamak için hazırlanan bu formda annelerin yaşına, kaçıncı gebelik olduğuna, sigara kullanımı, sürekli ilaç kullanımı, kronik hastalık gibi durumların olup olmadığına, geçirilmiş PE öyküsünün olup olmadığına, yenidoğan boyuna, kilosuna, baş çevresine, doğum haftasına ve gebelerin laboratuvar sonuçlarına yönelik sorular mevcuttu (Bkz. Ek-1).

3.7. İstatistik ve Analiz

Çalışmamızda elde edilen verilerin analizinde SPSS 25 (Statistical Package for Social Sciences, IBM, ABD) programı kullanıldı. Nümerik veriler ortalama ve standart sapma ile, kategorik veriler frekans ve yüzde ile sunuldu. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun istatistik analizi; normal dağılım olanlarda Student t-test, normal dağılım bulunmayanlarda Mann-Whitney U test kullanılarak yapıldı. Anlamlı çıkan nümerik verilerin eğri altında kalan alanın (AUC) tespiti için ROC analizi yapıldı. Kesim değeri (cut-off) hesaplamasında Youden indeksi kullanıldı. Anlamlı olduğu saptanan oransal parametreler için risk oranı araştırılmasında Lojistik Regresyon Analizi yapılarak Odds Ratio bakıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 127 PE'li, 173 kontrol grubu olmak üzere toplam 300 kişinin yaş ve gebelik sayısı ortalaması Tablo 2'de sunulmuştur. Buna göre katılımcıların ortalama yaşları kontrol grubu için 32,32 ± 5,68 yıl iken preeklampsili grup için 30,25 ± 6,37 yıl idi. Anne yaşına bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0,05$). Gebelik sayısı ortalaması kontrol grubu için 2,46 ± 1,66 iken preeklampsili grup için 2.47 ± 1,65 idi. Gebelik sayısı ortalamasına bakıldığında ise gruplar arasında anlamlı bir faklılık saptanmadı ($p>0,05$). Gebelik sayısı ayrı ayrı incelendiğinde primigravidite oranı vaka grubunda %40,2 olup kontrol grubundan (%37) daha yüksek oranda görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 2. Vaka ve Kontrol Grubunda Yer Alan Katılımcıların Gebelik Sayısı ve Yaşları

Özellikler	**Grup**		**Test ve istatistik**	
	Vaka	**Kontrol**		
Kaçıncı gebelik	2,47±1,65	2,46±1.66	t: 0.052 p: 0.959	
Anne yaşı	30,25±6,37 yıl	32,32±5,68 yıl	t: -2,951 **p: 0,003**	

Tablo 3. Gebelik Sayısının Ayrı Ayrı İncelenmesine Göre Grupların Karşılaştırılması

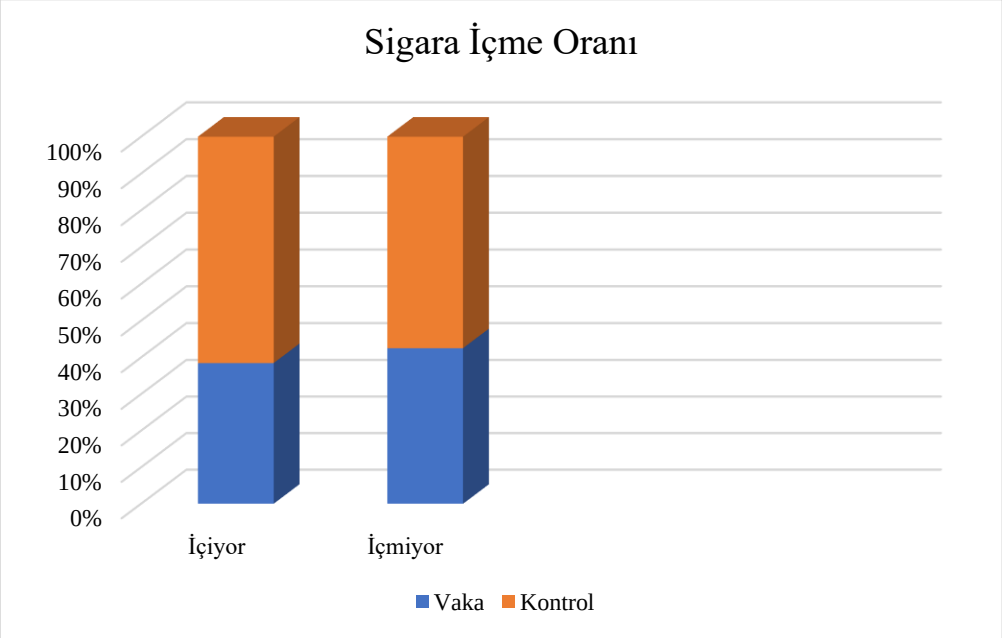
Özellikler	**Grup**		**Test ve istatistik**
	Vaka	**Kontrol**	
Gebelik sayısı			
1	51 (40.2)	64 (37)	
2	27 (21.3)	42 (24,3)	
3	13 (10.2)	32 (18,5)	X^2: 10.616
4	20 (15.7)	13 (7,5)	p: 0.224
5	10 (7.9)	12 (6,9)	
6	4 (3.1)	4 (2,3)	
7	1 (0.8)	3 (1,7)	
8	0 (0)	2 (1,2)	
9	1 (0.8)	1 (0,6)	

Kontrol grubu için sigara içme oranı %4,6 (n=8) iken preeklampsili grup için %3,9 (n=5) idi. Kronik hastalık oranı, kontrol grubu için %31,8 (n=55) iken preeklampsili grup için %26,8 (n=34) idi. Kronik ilaç kullanım oranlarına bakıldığında kontrol grubu için %25,4 (n=44) iken preeklampsili grup için %21,3 (n=27) idi. Geçirilmiş preeklampsi oranı kontrol grubu için %0,6 (n=1) iken preeklampsili grup için %6,3 (n=8) idi. Sigara kullanımı, kronik hastalık varlığı ve ilaç kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Geçirilmiş PE oranına bakıldığında ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4). Doğum şekline bakıldığında ise sezeryan oranı kontrol grubunda %80,9 (n=140) iken preeklampsili grupta %92,9 (n=118) idi. Gelişim geriliği oranına bakıldığında ise kontrol grubunda IUGR oranı %93 (n=40), IUGR+ex fetüs oranı %2,3 (n=1) ve ex fetüs oranı %4,7 (n=2) iken preeklampsili grupta ise IUGR oranı %88,1 (n=59), IUGR+ex fetüs oranı %11,9 (n=8) idi. Ex fetüs ise preeklampsili grupta hiç rastlanmadı. Doğum şekli ve gelişim geriliği değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı bir faklılık görüldü ($p<0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Vaka ve Kontrol Grubunun Bazı Parametrelere Göre Karşılaştırılması

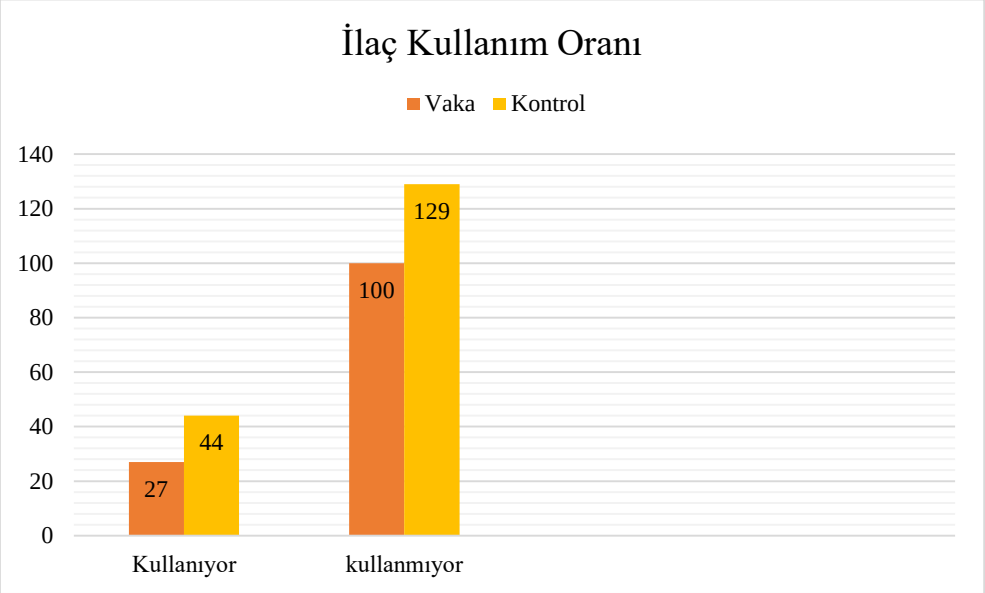
Özellikler	**Grup**		**Test ve İstatistik**
	Vaka	**Kontrol**	
Sigara kullanımı			
Var	5 (3,9)	8 (4,6)	X^2: 0,083 p: 0,773
Yok	122 (96,1)	165 (95,4)	
İlaç kullanım			
Var	27 (21,3)	44 (25,4)	X^2: 0,706 p: 0,401
Yok	100 (78,7)	129 (74,6)	
Kronik hastalık			
Var	34 (26,8)	55 (31.8)	X^2: 0,885 p: 0,347
Yok	93 (73,2)	118 (68,2)	
Preeklampsi geçirme			
Evet	8 (6,3)	1 (0,6)	X^2: 8,238 **p:0,004**
Hayır	119 (93,7)	172 (99,4)	
Doğum şekli			
Sezaryen	118 (92,9)	140 (80,9)	X^2: 8,742 **p: 0,003**
Vajinal doğum	9 (7,1)	33 (19,1)	
Gelişim geriliği			
IUGR	59 (88,1)	40 (93)	X^2: 6,147 **p: 0,046**
IUGR+ex fetus	8 (11,9)	1 (2,3)	
Ex fetüs	0	2 (4.7)	

Vaka ve kontrol grubunda sigara içme oranları Şekil 5'de gösterilmiştir.



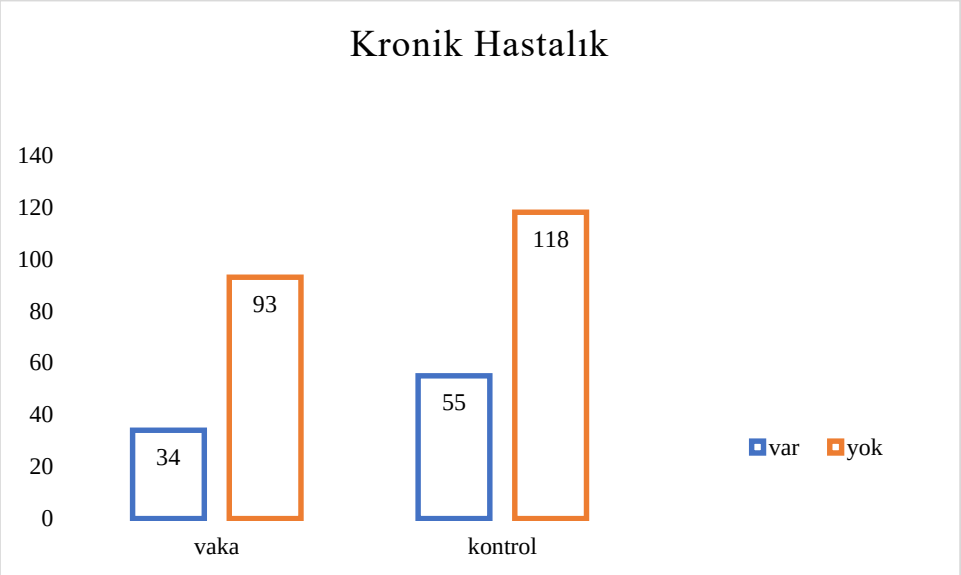
Şekil 5. Gruplar Arasında Sigara İçme Oranlarının Grafikle Gösterimi

Vaka ve kontrol grubunda ilaç kullanımı Şekil 6'da gösterilmiştir.



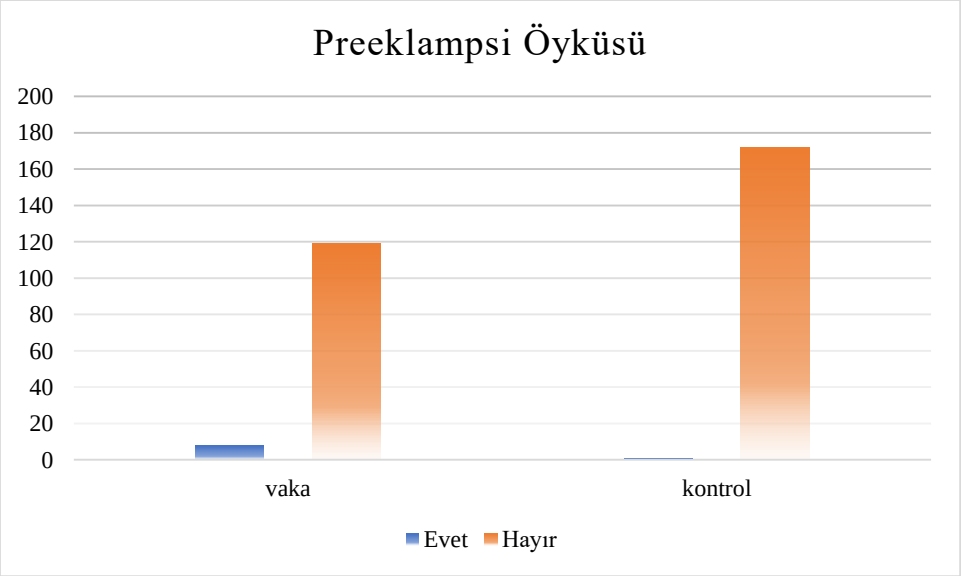
Şekil 6. Gruplar Arası İlaç Kullanımının Grafikle Gösterimi

Kronik hastalık oranının gruplar arasında karşılaştırılması aşağıda ki şekilde gösterilmiştir (Şekil 7).



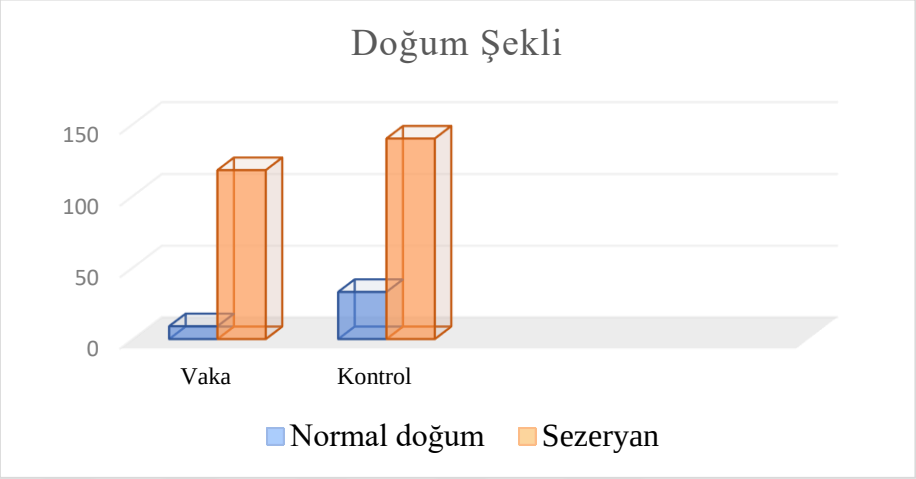
Şekil 7. Gruplar Arası Kronik Hastalık Varlığının Grafikle Gösterimi

Geçirilmiş PE öyküsünün vaka ve kontrol grubunda görülme oranı Şekil 8'de gösterilmiştir.



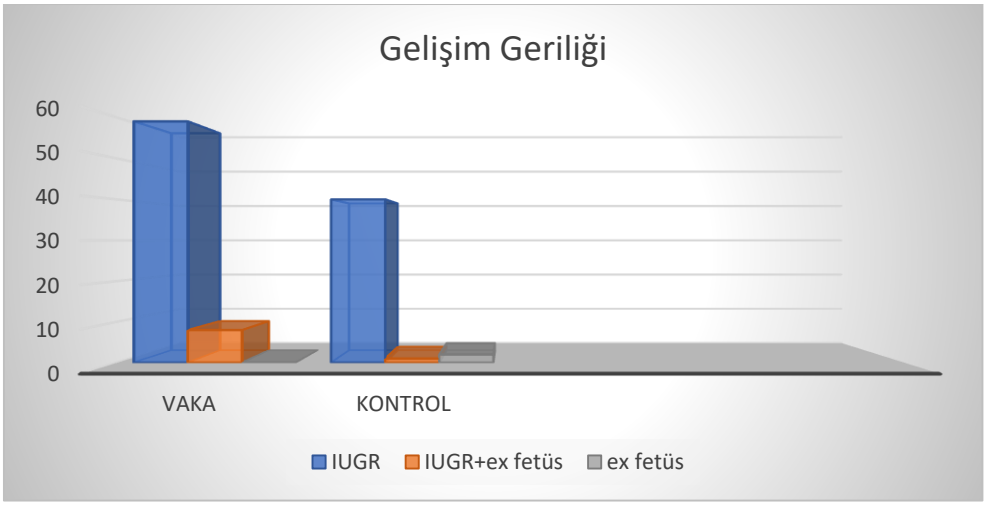
Şekil 8. Gruplar Arası Geçirilmiş PE Öyküsünün Grafikle Gösterimi

Sezeryanla doğum oranı vaka grubunda daha fazla görülmüş olup (%92,9) aşağıdaki şekilde karşılaştırılması gösterilmiştir (Şekil 9).



Şekil 9. Gruplar Arasında Doğum Şeklinin Grafikle Gösterimi

Gelişim geriliği gruplar arasında grafikle gösterimi aşağıdaki gibidir (Şekil 10).



Şekil 10. Gruplar Arasında Gelişim Geriliğinin Grafikle gösterimi

Yenidoğan antropometrik özellikleri incelendiğinde ise kontrol grubunda doğum kilosu ortalaması 2909,06 ± 749,07 gram, doğum boyu ortalaması 48,4 ± 5,22

cm, baş çevresi ortalaması 33,61 ±3,38 cm iken preeklampsili grupta ise doğum kilosu ortalaması 1890 ± 915,69 gr, doğum boyu ortalaması 42,18 ± 6,86 cm, baş çevresi ortalaması 30,3 ± 4,06 cm idi. Gruplar arasında doğum haftaları karşılaştırıldığında kontrol grubunda ortalama 36,43 ± 3,62 hafta iken preeklampsili grupta ise ortalama 33,05 ± 4,04 hafta olarak görüldü. Tüm parametreler değerlendirildiğinde tüm parametrelerin kontrol grubunda daha yüksek olduğu ve her iki grup arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü (p<0,001) (Tablo 5).

Tablo 5. Vaka ve Kontrol Grubunun Doğum Haftası ve Yenidoğan Antropometrik Özelliklerinin İncelenmesi

Özellikler	Vaka grubu	Kontrol grubu	Test ve istatistik
Doğum haftası	33,05±4,04	36,43±3,62	t: -7,605 **p:0,000**
Doğum kilosu	1890.74±915,69	2909.06±749,07	t: -10.654 **p: 0,000**
Doğum boyu	42,18±6,86	48.40±5,22	t: -8,792 p**:0,000**
Baş çevresi	30,30±4,06	33,61±3,38	t: -7,570 **p: 0,000**

Tablo 6. Vaka ve Kontrol Grubunun Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Vaka grubu	Kontrol grubu	Test ve istatistik
Hemoglobin	12.48±1,89	12,23±1,28	t: 1,386 p: 0,167
WBC	11571,49±3560,12	10015±2537,50	t: 4,420 **p: 0,000**
Nötrofil	8701,41±3554,15	7195,02±2370,24	t: 4,399 **p: 0,000**
Lenfosit	2035,66±744,27	2047,40±597,87	t:-0,151 p: 0,881
Platelet	238251,96±90691,17	231907,51±62858,29	t: 0,716 p: 0,475
MPV	11,57±9,03	10,66±1,03	t: 1,303 p:0,194

Her iki grup arasında hemogram parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 6'da gösterildi. Kontrol grubunda hemoglobin ortalaması 12,23 ± 1,28 gr/dl, WBC ortalaması 10015 ± 2537,5, nötrofil ortalaması 7195,02 ± 2370,24, lenfosit ortalaması 2047,40 ± 575,87, platelet ortalaması 231907,51 ± 62858,29, MPV ortalaması ise 10,66 ± 1,03 idi. Preeklampsili grupta ise hemoglobin ortalaması 12.48

± 1,89 gr/dl, WBC ortalaması 11571,49 ± 3560,12, nötrofil uygulaması 8701,41 ± 3554,15, lenfosit ortalaması 2035,66 ± 744,27, platelet ortalaması 238251,96 ± 90691,17, MPV ortalaması ise 11,57 ± 9,03 idi. WBC ve nötrofil sayısı hariç gruplar arasında diğer parametreler açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Tablo 7. Vaka ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelere Göre Karşılaştırılması

Parametreler	Vaka grubu	Kontrol grubu	Test ve istatistik
AST	46,91±68,60	22,23±10,26	t: 4,664 **p: 0,000**
ALT	41,46±88,68	11,87±4,37	t: 4.384 **p: 0,000**
LDH	366,47±223,95	273,60±116,27	t: 4.666 **p: 0.000**
Albümin	2,85±0,68	3,58±0,43	t: -9.957 **p:0.000**
Toplam Billirubin	0,38±0,39	0,40±0,23	t: -0.451 p: 0,652
Direk Billuribin	0,10±0,10	0,10±0,07	t: 0.450 p: 0,653
İndirek Billirubin	0,28±0,31	0,30±0,21	t: -0,811 p: 0,418
Kreatinin	0,61±0,29	0,50±0,10	t: 4,853 **p: 0,000**
Ürik asit	5,81±1,93	3,88±1,03	t: 10,896 **p: 0,000**

Gruplar arası biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması ise Tablo 7'de gösterildi. Kontrol grubunda AST ortalaması 22,23 ± 10,26, ALT ortalaması 11,87 ± 4,37, LDH ortalaması 273,60 ± 116,27, preeklampsili grupta ise AST ortalaması 46,91 ± 68,60, ALT ortalaması 11,87 ± 4,37, LDH ortalaması ise 366,47 ± 223,95 şeklinde görüldü. Albümin ortalaması kontrol grubunda 3,58 ± 0,43, preeklampsili grupta 2,85 ± 0,68 idi. Konrol grubunda toplam billirubin ortalaması 0,40 ± 0,23, direk billirubin ortalaması 0,10 ± 0,07, indirek billirubin ortalaması ise 0,30 ± 0,21, preeeklampsili grupta ise toplam billirubin ortalaması 0,38 ± 0,39, direk billirubin ortalaması 0,10 ± 0,10, indirek billirubin ortalaması ise 0,28 ± 0,31 idi. Kreatinin ortalaması kontrol grubunda 0,50 ± 0,10 iken preeklampsili grupta ise 0,61 ± 0,29, Ürik Asit ortalaması kontrol grubunda 3,88 ± 1,03 iken preeklampsili grupta ise 5,81 ± 1,93 olarak görüldü. AST, ALT, LDH, kreatinin, Ürik Asit değerlerinin preeklampsili grupta daha yüksek, albümin değerinin ise preeklampsili grupta daha düşük olduğu görüldü. Billirubin parametreleri hariç diğer parametreler açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık görüldü ($p<0,05$).

Gruplar arası elektrolit değerlerinin karşılaştırılması Tablo 8'de gösterildi. Kontrol grubu için Ca ortalaması 8,82 ± 0,53, Mg ortalaması 1,76 ± 0,17, Na ortalaması 135,51 ± 1,81, K ortalaması 4,20 ± 0,39 iken preeklampsili grup için Ca ortalaması 8,26 ± 0,62, Mg ortalaması 2,35±1,01, Na ortalaması 135,90 ± 3,33, K ortalaması ise 4,33 ± 0,43 idi. Ca, Mg, K değer ortalamaları her iki grup için karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlendi ($p<0,05$).

Tablo 8. Vaka ve Kontrol Grubunun Elektrolit Değerlerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Vaka grubu	Kontrol grubu	Test ve istatistik
Ca	8,26±0,62	8,82±0,53	t: -8,916 p**: 0,000**
Mg	2,35±1,01	1,76±0,17	t: 7,431 p**: 0,000**
Na	135,90±3,33	135,51±1,81	t: 1,292 p: 0,197
K	4,33±0,43	4,20±0,39	t: 2,656 **p: 0,008**

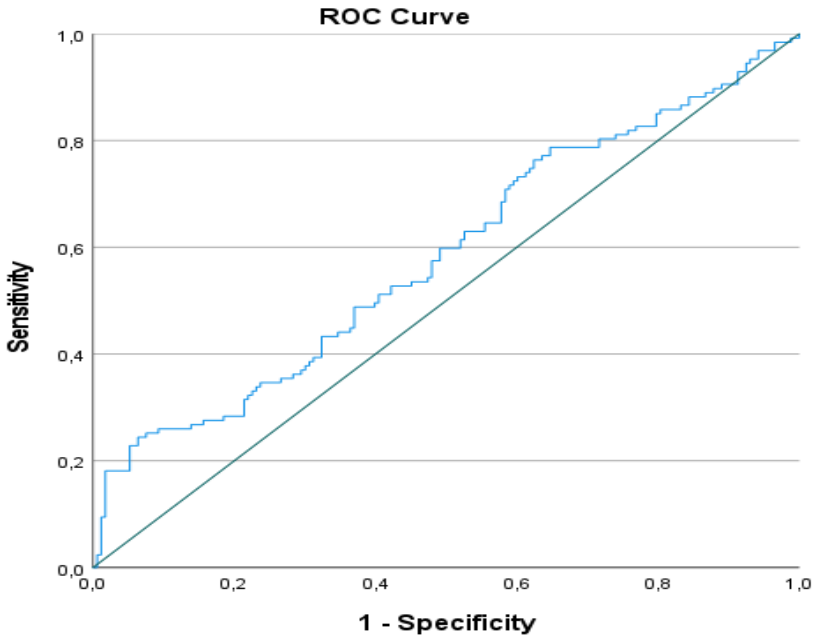
Tablo 9. Vaka ve Kontrol Grubunun Hemogram ve Biyokimyasal Parametrelerinin Oranlarının Karşılaştırılması

Parametreler	Vaka grubu	Kontrol grubu	Test ve istatistik
Nötrofil/Lenfosit	5,14±3,91	3,79±1,82	t: 4,010 **p: 0,000**
Platelet/Lenfosit	131,39±72,32	119,64±39,47	t: 1,803 p: 0.072
AST/ALT	1,69±0,68	1,90±0,66	t: -2,674 **p: 0,008**
Ürik asit/ALT	0,36±0,25	0,35±0,18	t: 0,535 p: 0,593
Ürik asit/Kreatinin	9,68±3,10	7,73±2,28	t: 6,097 **p: 0,000**
LDH/Albümin	157,06±138,83	62,79±19,28	t: 8,226 **p: 0,000**
Ürik asit/Albümin	2,37±1,05	1,22±1,50	t: 6,237 **p: 0,000**

Tablo 9'da ise gruplar arası hemogram ve biyokimyasal parametrelerin birbirine oranlarının karşılaştırılması gösterildi. Kontrol grubu için nötrofil/lenfosit oranı ortalaması 3,79 ± 1,82, platelet/lenfosit oranı ortalaması 119,64 ± 39,47, AST/ALT oranı ortalaması 1,90 ± 0,66, Ürik Asit/ALT oranı ortalaması 0,38 ± 0,49, Ürik Asit/kreatinin oranı ortalaması 7,73 ± 2,28, Ürik Asit/albümin oranı ortalaması

1,22 ± 1,50, LDH/albümin oranı ortalaması 62,79 ± 19,28 iken preeklampsili grup için nötrofil/lenfosit oranı ortalaması 5,14 ± 3,91, platelet/lenfosit oranı ortalaması 131,39 ± 72,32, AST/ALT oranı ortalaması 1,69 ± 0,68, Ürik Asit/ALT oranı ortalaması 0,87 ± 5,58, Ürik Asit/kreatinin oranı ortalaması 9,68 ± 3,10, Ürik Asit/albümin oranı ortalaması 2,37 ± 1,05, LDH/albümin oranı ortalaması 157,06 ± 138,83 idi. Platelet/lenfosit oranı ve Ürik Asit/ALT oranı ortalaması hariç diğer oranların ortalamaları karşılaştırılmaları açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık görüldü (p<0,05).

Nötrofi/Lenfosit Oranı ROC analiz eğrisi Şekil 11'de verilmiştir.



Şekil 11. Nötrofil/Lenfosit oranının ROC analizine göre eğrisi.

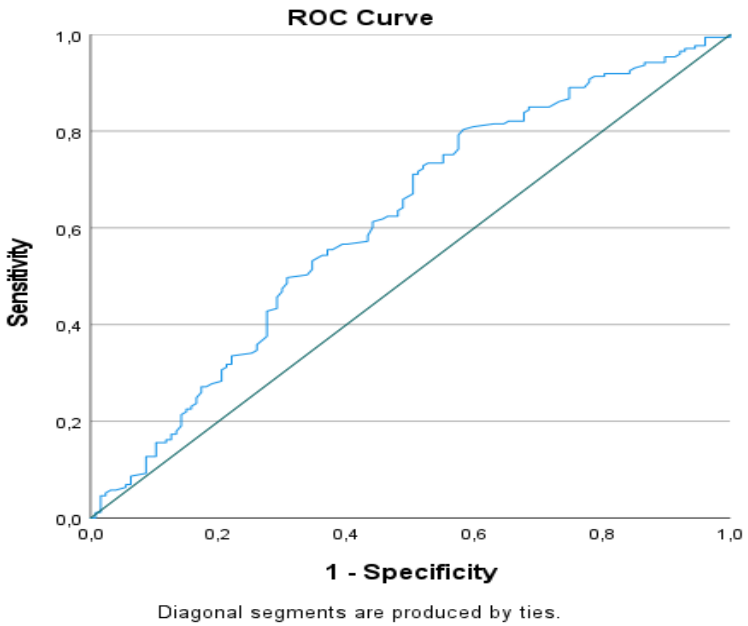
Nötrofil/Lenfosit oranının eğri altında kalan alanı (AUC) Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Nötrofil/Lenfosit oranının Area Under the Curve (AUC) değeri

Alan	Std. Hata	P	%95 Güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
,583	,034	,013	,517	,650

Nötrofil/Lenfosit oranı için kesme (cut-off) değeri 6,01 (%24,4 sensitivite ve %93,6 spesifisite ile) olarak bulunmuştur.

AST/ALT oranının ROC analiz eğrisi aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (Şekil 12).



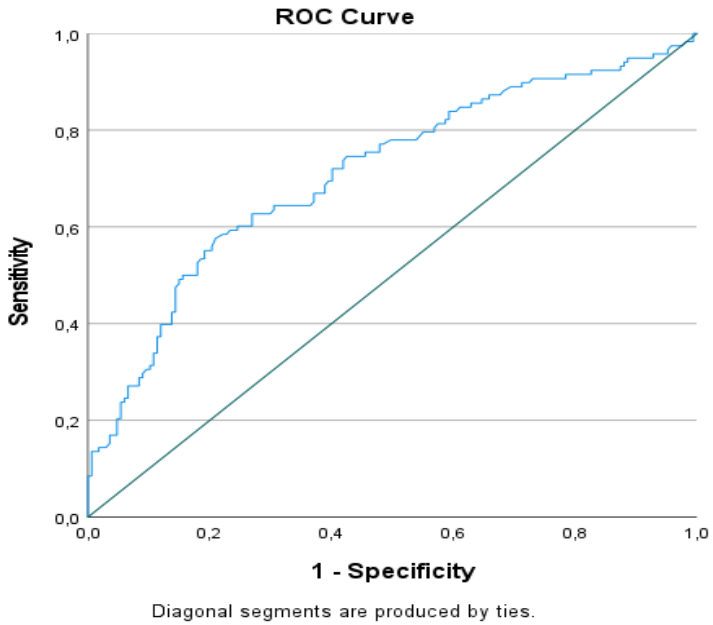
Şekil 12. AST/ALT oranının ROC analizine göre eğrisi.

Tablo 11. AST/ALT oranının Area Under the Curve (AUC) değeri

Alan	**Std. Hata**	**P**	**%95 Güven aralığı**	
			Alt sınır	Üst sınır
,614	,033	,001	,549	,679

AST/ALT oranı için AUC değeri yukarıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 11). AST/ALT oranı için kesme (cut-off) değeri 1,45 (%80,3 sensitivite ve %41,7 spesifisite ile) olarak bulunmuştur.

Ürik Asit/Kreatinin oranı için ROC analiz eğrisi Şekil 13'de gösterilmiştir.



Şekil 13. Ürik Asit/Kreatinin oranının ROC analizine göre eğrisi

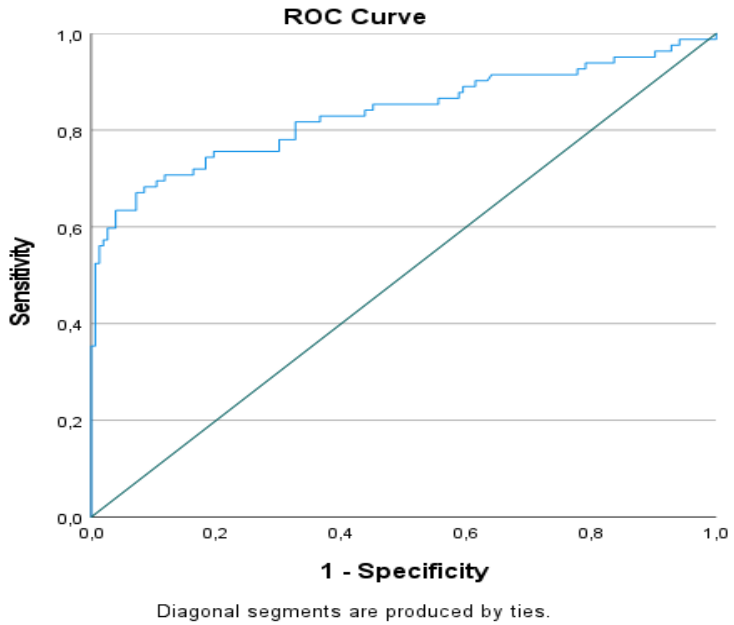
Ürik Asit/Kreatinin oranı AUC değeri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Ürik Asit/Kreatinin oranının Area Under the Curve (AUC) değeri

Area	**Std. Hata**	**P**	**%95 Güven aralığı**	
			Alt sınır	Üst sınır
,712	,032	,000	,650	,774

Ürik Asit/Kreatinin oranı için kesme (cut-off) değeri 9,29 (%57,6 sensitivite ve %79,0 spesifisite ile) olarak bulunmuştur.

LDH/Albümin Oranı için ROC analiz eğrisi Şekil 14'de gösterilmiştir.



Şekil 14. LDH/Albümin oranının ROC analizine göre eğrisi

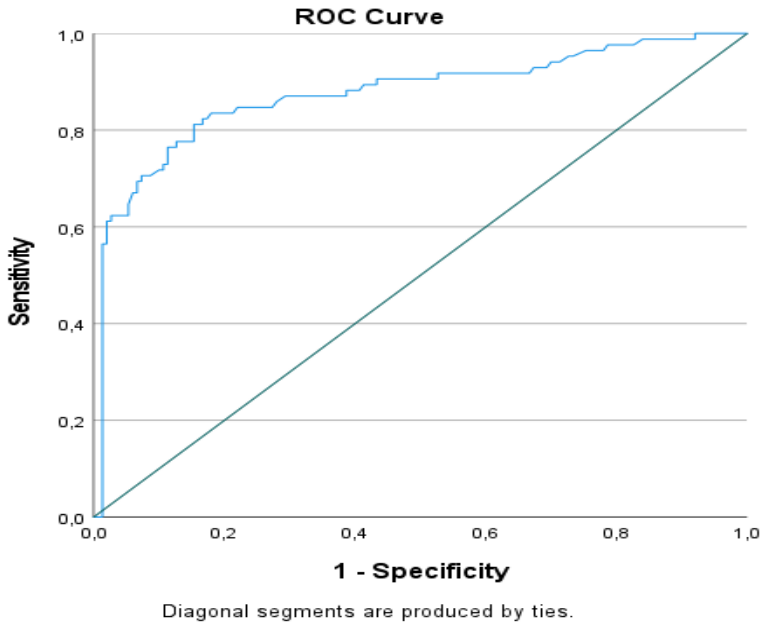
LDH/Albümin oranı AUC değeri Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. LDH/Albümin oranının Area Under the Curve (AUC) değeri

Area	**Std. Hata**	**P**	**%95 Güven aralığı**	
			Alt sınır	Üst sınır
,834	,032	,000	,772	,897

LDH/Albümin oranı için kesme (cut-off) değeri 93,03 (%67,1 sensitivite ve %92,8 spesifisite ile) olarak bulunmuştur.

Ürik Asit/Albümin oranı ROC analiz eğrisi Şekil 15'de gösterilmiştir.



Şekil 15. Ürik Asit/Albümin oranının ROC analizine göre eğrisi.

Ürik Asit/Albümin oranı AUC değeri Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14. Ürik Asit/Albümin oranının Area Under the Curve (AUC) değeri

Area	**Std. Hata**	**P<**	**%95 Güven aralığı**	
			Alt sınır	Üst sınır
,876	,026	,000	,824	,928

Ürik Asit/Albümin oranı için kesme (cut-off) değeri 1,42 (%81,2 sensitivite ve %84,7 spesifisite ile) olarak bulunmuştur.

Lojistik regresyon sınıflama sonuçlarına göre, modelin genel doğruluk oranı %89,1 olarak hesaplanmıştır (Tablo 15). Kontrol grubundaki bireylerin %96,6'sı doğru sınıflandırılırken, vaka grubundaki bireylerin doğru sınıflandırılma oranı %67,9 olarak belirlenmiştir. Bu bulgular, modelin kontrol grubunu oldukça yüksek bir doğrulukla ayırt edebildiğini, ancak vaka grubunu sınıflandırmada nispeten daha düşük bir performans sergilediğini göstermektedir. Bununla birlikte, modelin genel

başarı düzeyi yüksek olup, özellikle kontrol grubunun doğru tahmin edilmesinde güçlü bir performans ortaya koyduğu söylenebilir.

Tablo 15. Oransal Parametreler İçin Lojistik Regresyon Sınıflama Bulguları

		Grup		
		Kontrol	**Vaka**	**Doğruluk Oranı**
Grup	**Kontrol**	144	5	96.6
	Vaka	17	36	67.9
	Toplam Oran			89.1

Lojistik regresyon analizine ilişkin katsayılar ve Odds oranları incelendiğinde (Tablo 16), NLO, LDH/Albümin, AST/ALT ve Ürik asit/Kreatinin değişkenlerinin modele anlamlı katkı sağladığı görülmektedir ($p<0.05$). NLO (OR = 1.311, p = 0.001), LDH/Albümin (OR = 1.041, p = 0.00001) ve Ürik asit/Kreatinin (OR = 1.225, p = 0.023) değişkenlerinin Odds oranları 1'in üzerinde olup, bu değişkenlerdeki artışın olay gerçekleşme olasılığını artırdığı söylenebilir. Öte yandan, AST/ALT değişkeninin katsayısı negatif (β = -1.082, p = 0.015) ve Odds oranı 1'in altında (OR = 0.339) olduğundan, bu değişkendeki artışın olay gerçekleşme olasılığını azalttığı görülmektedir. Ürik asit/Albümin değişkeninin ise p-değeri (p = 0.102) 0.05'in üzerinde olduğundan, istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı söylenebilir. Ek olarak, NLO Odds oranı 1.311 olup, NLO oranındaki her bir birim artış, bireyin vaka grubunda yer alma olasılığını 1.311 kat artırmaktadır. Yani, NLO arttıkça hastalık olasılığının yükseldiğini göstermektedir. LDH/Albümin Odds oranı 1.041 olduğundan, LDH/Albümin oranındaki her bir birim artış, bireyin vaka grubunda olma olasılığını 1.041 kat artırmaktadır. Yani, LDH'nin artması veya albüminin azalması vaka grubuna dahil olma ihtimalini yükseltmektedir. AST/ALT Odds oranı 0.339 olup 1'den küçük olduğundan, AST/ALT oranındaki her bir birim artış, bireyin vaka grubunda olma olasılığını 0.339 kat azaltmaktadır. Ürik Asit/Albümin Odds oranı 1.453 olup vaka grubunda olma olasılığını 1.453 kat artırdığı görülmektedir, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ürik Asit/Kreatinin

Odds oranı 1.225 olup, bu değişkendeki her bir birim artış bireyin vaka grubunda yer alma olasılığını 1.225 kat artırmaktadır.

Tablo 16. Modele İlişkin Katsayılar ve Odds Oranları

Değişkenler	Katsayılar	Std. Hata	Wald	df	p-değeri	Odds Oranı
NLO	0.271	0.080	11.510	1	**0.001***	1.311
LDH/Albümin	0.041	0.009	21.075	1	**0.00001***	1.041
AST/ALT	-1.082	0.443	5.951	1	**0.015***	0.339
Ürik asit/Albümin	0.373	0.228	2.673	1	0.102	1.453
Ürik asit/Kreatinin	0.203	0.089	5.196	1	**0.023***	1.225
Sabit	-6.147	1.317	21.775		**0.00001***	0.002

5. TARTIŞMA

PE, patogenezi ve patofizyolojisinde birçok genetik ve çevresel faktörü içeren gebeliğin multisistemik hipertansif bir hastalığıdır. Preeklampsinin maternal ve fetal morbiditesi yüksektir ve dünya genelinde maternal ve perinatal morbidite ve mortalite için en önemli sebeplerden biridir. Gebeliğin 2. trimesteri ile birlikte yüksek riskli gebelerin yakın takibini sağlayan standart takip ve doğum öncesi bakım ile preeklampsinin erken tanı ihtimali de önemli ölçüde artar. Erken tanı ve tedavi PE de görülebilecek ciddi maternal ve fetal sekellerin de önüne geçebilmektedir. PE de doğum haricinde herhangi bir tedavi yöntemi henüz olmadığından, dünya çapında yapılan çalışmalar erken tanıya ve önlemeye yoğunlaştı. Bu nedenle önceden öngörülmesi ve önlenmesi amacıyla çok sayıda çalışma yapıldı.

Bu çalışmada hemogram ve biyokimyasal parametrelere ve bu parametrelerin birbirlerine oranına bakılarak birinci basamakta preeklampsinin öngörülebilirliği araştırıldı. Bizim çalışmamızda da yapılan istatistiksel değerlendirilmeler ile bu parametrelerin preeklampsiyi öngörmede etkili olabileceği gösterildi.

Bizim çalışmamızda anne yaşı ortalaması vaka grubunda daha düşük olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Çalışmamızın bu sonucu literatürle uyumlu değildi. Kontrol grubu randomize seçildiği için yaş ortalaması benzer olan gruplarla tekrar çalışılması önerilir. Çalışmamızda doğum haftası ortalaması vaka grubunda kontrol grubuna göre daha düşük görüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0,001$). Gebelik sayısı ortalaması bizim çalışmamızda anlamlı bulunmadı. Literatürde çalışmamızın sonuçlarına benzer sonuçlar mevcuttur. Amidu ve arkadaşlarının toplam 100 gebe hasta ile yaptığı çalışmada anne yaşı ortalaması hipertansif grupta normotansif gruba göre daha yüksek olarak bulmuşlardır (244). Amidu ve arkadaşlarının çalışmasında gebelik sayısı ortalaması vaka grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek, doğum haftası ortalaması ise kontrol grubunda daha yüksek görülmüş olup gestasyonel yaşı hariç anne yaşı ve gebelik sayısı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sachan ve arkadaşlarının toplam 543 gebe kadının dahil ettikleri prospektif vaka kontrol çalışmasında preeklampsinin şiddeti arttıkça anne yaşı ortalamasının düştüğü gözlenmiş, kontrol grubunda hafif ve şiddetli preeklampsiye göre yaş ortalaması

daha yüksek görülmüştür, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (245). Thombare ve arkadaşlarının 140 gebe ile yaptığı çalışmada vaka grubunda anne yaşı ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek görülürken gebelik yaşı ortalaması kontrol grubunda daha yüksek görülmüş olup anne yaşı ve gebelik yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (246). Canzoneri ve arkadaşlarının toplam 240 gebe ile yaptığı çalışmada anne yaşı ortalaması PE şiddetliyle negatif korele gelmiş ve yine kontrol grubunda preeklamptik gruplara göre anne yaşı daha ileride olsa da istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir (247). Mohamed ve arkadaşının yaptığı çalışmada da anne yaşı ortalaması peeklampsi şiddetiyle ters orantılı görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ve gebelik haftası ortalaması ise preeklampsinin şiddetinin artmasıyla düşüş göstermiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (248). Sitotaw ve arkadaşları 126 gebe ile yaptığı bir çalışmada anne yaşı ortalaması kontrol grubunda vaka grubuna göre daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı gelmemiştir (249). Kurtoğlu ve arkadaşları toplam 250 gebe ile yaptığı çalışmada anne yaşı ortalaması preeklampsili gebelerde daha düşükken gebelik sayısı ortalamasında bir fark görülmemiştir; doğum haftası ortalaması ise preeklampsili gebelerde daha düşük görülmüştür; anne yaşı ve gebelik sayısı istatistiksel olarak anlamlı görülmezken doğum haftası gruplar arasında anlamlı görülmüştür (250). Wadhwani ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gestasyonel hafta ortalaması PE'li grupta daha düşük görülmüş olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür (251). Kublan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anne yaşı, gravida, paritede hafif PE ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında şiddetli PE'de önemli derecede bir azalma görülmüştür ve primigravidite yüzdesine bakıldığında ise preeklampsi şiddetinin artışıyla artış göstermiştir (252).

Ramirez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada önceden preeklampsi geçirme öyküsü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve bu durumun PE geliştirecek değişken olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (253). Bizim çalışmamızda da PE grubunda önceden PE geçirme öyküsü olanların daha fazla olduğu görüldü. Gruplar arasında da anlamlı bir farklılık vardı.

Wei ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde gebelik sırasında sigara içme ile PE insidansı arasında önemli bir ters ilişki (RR (rölatif risk) = 0,67, %95 GA (güven aralığı): 0,60-0,75) olduğu görülmüştür (254). Harkova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelikte sigara içen kadınlarda PE/eklampsi riski % 6,7 iken, sigara içmeyen kadınlarda %8,7 olarak görülmüştür (255). England ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kayıt sırasında sigara içen kadınlarda hipertansiyon riski azaldığı görülürken (RR = 0,8; %95 GA, 0,6-0,9), son adet tarihinden önce sigarayı bırakan kadınların riskinde azalma görülmemiştir (RR = 1,1; %95 GA, 0,9-1,3) (256). Bizim çalışmamızda sigara içme oranı açısından gruplar arasında anlamlı bir faklılık görülmedi. Çalışamamızda ki bu sonuç literatürle uyumlu değildi. Yeterli sayıda sigara içenlerle çalışmanın tekrarlanması önerilir.

Bizim çalışmamızda gruplar arasında kronik hastalıklar ve ilaç kullanımı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Çalışmamızda az sayıda kronik hastalık varlığı ve ilaç kullanımı olduğu için daha kapsamlı bir çalışma yapılmaya ihtiyaç vardır. Literatürde kronik hastalıklar ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında Nachşon ve arkadaşlarının kronik karaciğer hastalığı ve preeklampsiyi arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada çalışma grubunda PE insidansı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek görülmüştür (257). Mousa ve arkadaşlarının prospektif yaptıkları çalışmalarında NAFLD'li (nonalkolik fatty liver disease) 200 kadının %25'inde PE gelişirken, NAFLD'siz kadınların %14'ünde PE geliştiğini göstermiştir (258). Ahmed ve arkadaşları Hepatit B enfeksiyonunun PE ile ilişkisini inceleyen bir vaka kontrol çalışmasında PE grubunda önemli ölçüde daha fazla sayıda hastanın HBsAg-seropozitif olduğu ve HBsAg-seropozitif kadınların HBsAg-negatif kadınlara göre 2,86 kat daha fazla PE riski taşıdığını bulmuşlardır (259). Kattah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik böbrek hastalığının PE gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörü olduğu söylenmiştir (181). Jones ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ileri böbrek hastalığı olan kadınlarda (en az 1,4 mg/dl veya daha yüksek bir kreatinin olarak tanımlanan) gebelik sonuçlarına bakıldığında kadınların neredeyse yarısında üçüncü trimesterde hipertansiyon ve yüksek dereceli proteinüri geliştiği ve %59'unda erken doğum gerçekleştiği görülmüştür (260). Kronik hipertansiyonla komplike olan gebeliklerde, yaklaşık %15-25'inde üst üste PE gelişeceği çalışmalarda gösterilmiştir

(261). Kendrick ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tek taraflı böbrek agenezisi nedeniyle tek böbrekli kadınların da PE veya eklampsi riskinin arttığı gösterilmiştir (OR(odd ratio), 2,41; %95 GA, 1,23–4,72) (262). Sudan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gestasyonel hipertansiyonu olan kadınların yaklaşık %10-25'inde PE geliştiği görülmüştür (263). Bramham ve arkadaşlarının yaptıkları meta analiz çalışmasında kronik hipertansiyonu olan kadınlarda üst üste binen PE, sezaryen, <37 haftalık gebelikte erken doğum, <2500 g doğum ağırlığı, yenidoğan ünitesine yatış ve perinatal ölüm oranlarında yüksek insidansları bildirilmiştir (264). Su ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ötiroid kadınlarla karşılaştırıldığında, hipotiroksinemisi olanlarda PE-eklampsi riskinin artmış olduğunu göstermiştir (RR = 1,16, %95 GA: 1,02-1,31 (265). Lintula ve arkadaşlarının PE ve levotiroksin kullanımı arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada preeklampsinin levotiroksin ilacını kullanan kadınlarda kontrollere göre önemli ölçüde daha sık meydana geldiği görülmüş (OR 1,48, 95. GA 1,06–2,07) ve levotiroksin tedavisi gören kadınların çoğunluğu PE geliştirmiştir (266). Khadir ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada GDM sıklığı tüm hastalarda (%36), şiddetli (%32,1) ve hafif (%37,9) preeklampsili kadınlarda sağlıklı gebe kadınlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek görülmüş olup tüm hastalar ve sağlıklı gebe kadınlar arasında hipotiroidizm sıklığında anlamlı bir fark gözlenmemiştir, ancak hipotiroidizm sıklığı şiddetli preeklampside sağlıklı gebe grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (267). Toloza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ötiroidizme kıyasla, subklinik hipotiroidizm daha yüksek PE riski ile ilişkili bulunmuş olup (%2,1'e karşı %3,6; OR 1,53 (95% GA 1,09-2,15)) subklinik hipertiroidizm, izole hipotiroksinemi veya tiroid peroksidaz antikor pozitifliği gebelik hipertansiyonu veya PE ile ilişkisi görülmemişken sürekli analizlerde hem daha yüksek hem de daha düşük Tiroid Sitümülan Hormon konsantrasyonu daha yüksek PE riski ile ilişkilendirilmiştir (268). Crawford'un yaptığı çalışmada epilepsili kadınlarda hiperemesis gravidarum, PE ve eklampsi, vajinal kanama ve erken doğum gibi maternal komplikasyonlarda küçük ancak önemli bir risk artışı olduğu görülmüştür (269). Yerby ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada epilepsili kadınlarda fetal kayıp ve PE([OR: 2,45 (1,17-5,51)) riskinin arttığını (OR: 2,66 (95% GA: 1,01-6,98)), 5 haftadan sonra düşük Apgar skorunun <7 ve düşük doğum ağırlığı <2500g (OR: 2.79 (1.35–5.74)) olduğunu

gözlemlemişlerdir (270). Mistry ve arkadaşlarının yaptığı bir sistematik inceleme tüm çalışmalar GDM ile PE arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiştir (271). Jayawardane ve arkadaşları yaptıkları çalışmada GDM ile PE arasındaki ilişkiyi bir kontrol grubuyla karşılaştırmış ve GDM grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek PE görülme sıklığı olduğunu bildirmişlerdir (272).

Yenidoğan antropometrik ölçümlerine bakıldığında bizim çalışmamızda yenidoğan doğum kilosu, doğum boyu ve baş çevresi PEli grupta kontrol grubuna göre daha düşük görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. Çalışmamız literatürde ki çoğu çalışmayla uyumlu bulundu. Wadhwani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yenidoğan doğum kilosu preeklampsili gebelerde sağlık gebelere göre daha düşük bulunmuş ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (251). Sukonpan ve arkadaşının toplam 80 gebe ile yaptığı çalışmada doğum ağırlığı ve doğum haftası ortalaması PE'li gebelerde daha düşük gelmiş olup hem doğum haftası hem de doğum ağırlığı istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür (185). Uzunov ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yenidoğanın sonuçlarına ilişkin olarak, çalışmalar preeklampsili kadınların daha düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlara sahip olduğunu göstermiş olup çalışmalar, ergenlerin yetişkinlere göre daha düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar doğurma eğiliminde olduğunu göstermiştir (273). Ramirez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada doğum ağırlığı ortalaması PE'li grupta kontrol grubuna göre daha düşük gelmiş ve iki grup arasında önemli derece istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür (253). Bilano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PE ve eklampside anne ölümü (AOR (Adjusted Odd Ratio): 4.48; %95 GA 2.99-6.69) ve perinatal ölüm (AOR: 1.87; %95 GA 1.66-2.11), erken doğum (AOR: 2.86; %95 GA 2.68-3.06) ve düşük doğum ağırlığı (AOR: 2.32; %95 GA 2.16-2.50) istatistiksrl olarak anlamlı gelmiştir (274). Ødegård ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada preeklampsili grupta doğum ağırlığında %5'lik (95% GA %3, %6) bir azalma ile görülmüşken şiddetli preeklampside %12 (%9, %15) azalma görülmüştür ve erken başlangıçlı hastalıkta, doğum ağırlığı beklenenden %23 (%18, %29) daha düşük görülmüştür; yaşına göre küçük bebek riski, PE sonrası doğan bebeklerde kontrol gebeliklerine göre dört kat daha yüksek olarak görülmüştür (RR= 4,2; %95 GA 2,2, 8,0) (275). Yılgwan ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları

çalışmada preeklamptik gebelerin bebeklerinin doğum ağırlığı ve doğum boyu normal gebelerin bebeklerine göre daha düşük görülmüştür (276).

Bizim çalışmamızda tek başına IUGR oranı kontrol grubunda daha fazlayken IUGR + ex fetüs oranı preeklampsili grupta daha fazla görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Literatürdeki çoğu çalışma ile benzer sonuçlar elde ettik. Xiong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tekil gebeliklerde, gebelikte hipertansif bozukluğu olan kadınlarda ölü doğum riski, normotansif kadınlara göre önemli ölçüde daha yüksek görülmüş olup (aRR: 3.1; %95 GA: 2.85-3.37) kronik hipertansiyonu olan gebe kadınlar için ölü doğum riskinde aRR 2.32 (95% GA: 1.87-2.88); üst üste preeklampsisi olanlarda 6.66 (95% GA: 5.57-7.96); PE veya eklampsisi olanlarda 4.15 (95% GA: 3.81-4.52) ve gebelik hipertansiyonu olanlarda 1.21 (95% GA: 1.08-1.36) olarak gelmiştir (277). Yingying Yang ve arkadaşlarının 2021 yılında Çin'de ve İşveç'de PE prevelansı, risk faktörleri ve gebelik sonuçlarını incelediği çalışmasında Çin'de ölü doğum oranları İsveç'e göre daha yüksek olarak (846 [1,1%) - 1753 [0,3%)) görülmüş, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı yine Çin'de İsveç'e göre daha fazla görülmüş olup tüm karşılaştırmalar anlamlı olarak gelmiştir; PE ile komplike olan tekil gebeliklerde ölü doğum oranı Çin anket verilerinde 1652'de 66 (%4,6) iken İsveç'tekinden (60/14 499; %0,4) 10 kat daha yüksek görülmüştür (278).

Bizim çalışmamızda sezeryan ile doğum oranı %92,9 ile PEli grupta daha sık görülürken vajinal doğum oranı kontrol grubunda daha sık görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Sonuçlarımız literatürle uyumluydu. Dipanjali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vaka grubundaki kadınların çoğunluğu sezeryan ile doğum yaparken, kontrol grubunda vajinal doğum daha sık görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (246). Canzoneri ve arkadaşları da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bildirmiş olup, PE şiddeti arttıkça sezeryan ile doğum sıklığının arttığını söylemişlerdir; kontrol grubunda ise vajinal doğum sıklığı en yüksek görülmüştür (247). Sukonpan ve arkadaşının toplam 80 gebe ile yaptığı çalışmada preeklampsili grupta sezeryan oranı kontrol grubundan daha fazla görülmüş ve istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (185). Duan ve arkadaşlarının 2020 de yaptığı çalışmada PE şiddetiyle sezeryan doğum oranının

arttığı kontrol grubunda vajinal doğum oranı en yüksekken sezeryan doğum oranı da en düşük görülmüştür (279).

Son yıllarda, periferik kandaki NLO, sistemik inflamasyonu göstermek için önemli bir endeks olarak kabul edilmektedir, bu nedenle NLO, kardiyovasküler hastalıklar da dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda klinik sonuçlarla olumsuz ilişkili olduğu söylenmektedir. Preeklampside giderek daha fazla çalışma, NLO'nin PE hastalarıyla ilişkili olduğuna dair ikna edici kanıtlar göstermiş. Genel olarak, PE'nin şiddeti ile NLO'nin pozitif olarak ilişkili olduğu, bu durumunda preeklampsinin patogenezinde inflamasyon durumunun rolünü göstermektedir. Bizim çalışmamızda NLO ortalaması vaka grubunda daha yüksek görülürken istatistiksel olarak da anlamlı bir fark bulundu. Çalışmamızda PLO ve MPV ortalaması gruplar arasında istatistiksel bir fark göstermedi. Çalışmamız NLO ve PLO açısından literatürdeki çoğu çalışma ile benzer sonuçlar gösterdi. MPV ortalamsına bakıldığında Thombare ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PE'li grupta NLO ortalaması daha yüksek olarak gelmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir; ek olarak, PLO'nun de kontrol grubunda daha düşük olduğu ve anlamlı bir farka sahip olduğu görülmüştür (246). Sachan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PE şiddeti arttıkça NLO ortalamasının da arttığı gözlenmiş ve NLO açısından anlamlı bir farklılık saptanmıştır (245). Amidu ve arkadaşlarının yaptığı çalışma bizim çalışmamızdan farklı bir sonuç bulunmuş ve kontrol grubunda NLO ortalaması vaka grubuna göre daha yüksek olduğu ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu gösterilmiştir (244). Ggoi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada inflamasyon belirteçleri NLO, PLO ve MPV'nin preeklampsili kadınlarda daha yüksek olduğu bulunmuş olup NLO ve PLO'yu ölçmenin, doğum öncesi takip sırasında yüksek riskli kadınlarda preeklampsiyi tahmin etmede yararlı olabileceği düşünülmüştür (280). Mohamed ve arkadaşının yaptığı çalışmada NLO ve PLO ortalaması preeklampsinin şiddetiyle artış göstermiş ve her iki grup arasında NLO ortalaması anlamlı iken PLO ortalamasında anlamlı bir fark görülmemiştir (248). Braester ve arkadaşlarının 2024 yılında yaptığı bir çalışmada MPV ortalaması preeklampsili grupta biraz daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir (281).

Bizim çalışmamızda WBC ve nötrofil ortalaması preeklampsili grupta daha yüksek görüldü. WBC ve nötrofil sayısı ortalaması hariç diğer parametreler açısından

anlamlı bir farklılık görülmedi. Literatürde bizim çalışmamızla benzer sonuçlara sahip çalışmalar mevcuttu. Mohamed ve arkadaşının yaptığı çalışmada NLO ve PLO ortalaması preeklampsinin şiddetiyle artış göstermiş ve her iki grup arasında NLO ortalaması anlamlı iken PLO ortalamasında anlamlı bir fark görülmemiştir ve bizim çalışmamızla benzer sonuçlar göstermiştir; WBC ve nötrofil ortalaması PE şiddetiyle pozitif koreleyken lenfosit sayısı ortalaması PE şiddetiyle azalma göstermiştir ve istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür; Hg ve platelet sayısı ortalaması PE şiddetiyle azalmış ve istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir (248). Canzoneri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada WBC ve nötrofil ortalaması PE şiddetiyle artış gösterirken normal grupta en düşük görülmüştür; lenfosit sayısı ve Hg ortalaması şiddetli preeklampside diğer gruplara göre daha yüksek görülmüştür; platelet sayısı ortalaması hafif preeklampsili hastalarda normal gruba göre daha yüksek olmasına rağmen şiddetli preeklampside diğer gruplara göre daha düşük görülmüştür ve lenfosit sayısı hariç diğer parametreler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir (247). Cui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada WBC ortalaması hafif PE'li grupta normal gebe grubuna göre daha yüksek görülürken şiddetli preeklampside en düşük görülmüştür; Hg ve lenfosit sayısı ortalaması preeklampsili gruplarda daha yüksek görülmüştür; platelet sayısı ortalaması normal gebe grubunda hafif PE'li gruba göre daha düşükken şiddetli PE'li grupta en düşük görülmüştür; nötrofil sayısı ve NLO ortalaması diğer çalışmaların aksine normal grupta daha yüksek görülürken PLO ortalaması ise PE şiddetiyle azalma göstermiş ve normal grupta en yüksek görülmüştür; Hg, lenfosit, NLO, PLO istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (282). Lurie ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı çalışmada mutlak nötrofil sayısı preeklamptik hastalarda önemli ölçüde yüksek olarak gelmiş (283). Sitotaw ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada WBC ortalaması preeklampsili grupta daha yüksek görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüş; nötrofil sayısı ve NLO ortalaması vaka grubunda daha yüksekken ve lenfosit sayısı ortalaması kontrol grubunda daha yüksek görülmüştür; hem nötrofil sayısı hem lenfosit sayısı hem de NLO ortalaması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmüştür; platelet sayısı ortalamasına bakıldığında PE'li grupta önemli derecede daha düşükken MPV ortalaması da PE'li grupta önemli ölçüde yüksek görülmüş ve iki parametreye bakıldığında gruplar

arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür (249). Kurtoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada platelet sayısı ortalaması PE'li grupta daha düşükken, MPV ortalaması preeklampsili grupta daha yüksek görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş (250). Annam ve arkadaşlarının 2007-2009 yılları arasında yaptığı çalışmada platelet sayısı ortalamasının preeklampsili ve eklampsili grupta önemli ölçüde azaldığı görülmüş olup MPV ortalamasının ise preeklampsi şiddetiyle oransal olarak artmış olduğu görülmüştür; hem platelet sayısı hem de MPV istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür (284). Arslanoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada platelet sayısı kontrol grubunda daha düşük olup istatistiksel olarak farklılık gözlenmemiştir (285).

Bizim çalışmamızda AST, ALT, LDH, Kreatinin ve Ürik Asit ortalaması vaka grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. Total billirubin, direk billirubin ve indirek billirubin ortalaması açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Albümin ortalaması ise vaka grubunda daha düşüktü ve gruplar arasında anlamlı bir fark vardı. Çalışmamızda ki sonuçlar literatürdeki çalışma sonuçlarıyla benzer görüldü. Cui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karaciğer fonksiyonel parametreleri arasında, AST ve ALT ortalaması şiddetli PE'de anlamlı olarak daha yüksek olarak gelmiştir; albümin ortalaması şiddetli PE'de anlamlı olarak daha düşük gelmiştir; total billirubin ortalaması ise hem hafif PE hem de şiddetli PE'de daha düşük olarak görülmüş ancak direk billirubin ortalaması yalnızca şiddetli PE'de daha düşük olarak görülmüştür; kreatinin ortalaması ise preeklampsinin şiddetiyle orantılı olarak artış göstermiştir (282). Mohamed ve arkadaşının yaptığı çalışmada gebelerde sırasıyla AST, ALT ve kreatinin ortalaması PE şiddetiyle artış gösterirken albümin, billirubin ve ürik asit PE şiddetiyle negatif korele görülmüştür ve bu parametrelerin içinde sadece ALT gruplar arasında anlamlı olarak görülmüştür (248). Abdelrahman ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı çalışmada kreatinin ortalaması preeklampsili grupta daha düşükken ürik asit ortalaması preeklampsili grupta daha yüksek görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (286). Uddin ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı çalışmada kreatinin ortalaması PE'li grupta daha yüksek, Hg ortalaması ise vaka grubunda daha düşük olarak görülmüştür (184). Munazza ve arkadaşlarının toplam 100 gebe ile yaptığı çalışmada serum bilirubin, ALT ve AST değeri olgularda

anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür (287). Jaiswar ve arkadaşlarının toplam 146 gebe ile yaptığı çalışmada LDH düzeyi ortalaması PE şiddetiyle korele olarak artış göstermiş ve kontrol grubunda en düşük seviyede görülmüştür ve istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı bir fark görülmüştür; ayrıca LDH düzeyi yüksek olan bebeklerin ortalama ağırlığında azalma olduğu görülmüş olup LDH serum düzeyleri yüksek olan annelerde neonatal komplikasyonların, ölü doğumların ve perinatal ölümlerin görülme sıklığı anlamlı derecede daha yüksek olarak gelmiştir (288). Hiperürisemi; gut artriti ve nefropatiye neden olmasının yanı sıra obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkla da ilişkilidir (289). Bazı çalışmalarda obezitede ve insülin direnci olan vakalarda yüksek ürik asit seviyeleri bildirilmiştir (290). Kublan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kreatinin ve ürik asit ortalaması PE şiddetiyle artış göstermiştir ve kontrol grubunda en düşük seviyede görülmüştür; aynı şekilde AST, ALT ve LDH ortalamaları da PE şiddetiyle pozitif korele olarak artış gösterip kontrol grubunda en düşük seviyede görülmüştür; kreatinin açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemişken AST, ALT, LDH ve ürik asit seviyesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür (252). Benoit ve arkadaşlarının 2011'de yaptığı çalışmada şiddetli PE'li kadınlarda albüminin daha düşük olduğu bulunmuş olup trombositopeni, artmış serum ALT, şiddetli proteinüri ve trombosit transfüzyonu ihtiyacı, albümin < 20 g/L olan 44 kadında daha sık görülmüştür; albümin < 20 g/L olan ve PE için başka hiçbir kriteri olmayan iki kadında 34. gebelik haftasından önce PE gelişmiştir (291). Møller ve arkadaşlarının 2023 de yaptığı çalışmada albümin düzeyleri sırasıyla PE vakalarında kontrollerle karşılaştırıldığında azalmıştır, plazma albümin düzeylerinin sağlıklı gebeliklerle karşılaştırıldığında preeklampsili olgularda daha yüksek inflamasyonu yansıttığı söylenmiştir (292). Gül ve arkadaşlarının 2021 de yaprığı çalışmada hastaların ALT ve AST değerleri normal aralıkta marjinal olarak yüksek olarak gelmiş ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (225). Küçükyurt ve arkadaşlarının 2024 de gebelik kolestazı tanısı konulan gebelerde AST/ALT oranı ve albümin/billirubin oranının karaciğer hasarını gösterdiği çalışmasında vaka grubunda AST, ALT, albümin ve toplam bilirubin düzeyleri kontrol grubuna göre vaka grubunda anlamlı derecede yüksek görülmüştür (293). Cho ve arkadaşlarının

2018 de yaptığı çalışmada PE gelişme oranı, gebelik öncesi karaciğer enzim düzeyleri anormal olan kadınlarda, gebelik öncesi karaciğer enzim düzeyleri normal olanlara göre daha yüksek olarak bulunmuştur; çok değişkenli analizde, yaş, hipertansiyon aile öyküsü, hepatit B virüsü taşıyıcı durumu, sigara içme, alkol durumu, gebelik öncesi vücut kitle indeksi ve kan basıncı ayarlandıktan sonra gebelik öncesi ALT düzeyi anormal olan kadınların, gebelik öncesi ALT düzeyi normal olanlara göre PE geliştirme riski 1,21 kat daha fazla olarak bulunmuştur (294). Ekun ve arkadaşlarının 2018 de yaptığı çalışmada ürik asit, kreatinin, AST, ALT ortalaması vaka grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek görülmüştür; preeklamptik popülasyonda ortalama plazma üre, kreatinin ve ürik asit düzeylerinin normotansif kontrol gebe kadınlarla karşılaştırıldığında önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (295). Moran P ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama plazma albümini, normotansif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında preeklamptik grupta anlamlı şekilde daha düşük görülmüştür (296). Dacaj R ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada transaminazların (ALT ve AST) preeklamptik kadınlarda önemli ölçüde yüksek olduğunu gözlemlenmiştir (297). Gojnik M ve arkadaşlarının 2024 de yaptığı çalışmada şiddetli PE'li tüm hastaların albümin değerinin 3,0 gm/dl'nin altında değerlere sahip olduğu bulunmuştur (298).

Bizim çalışmamızda Ca ortalaması kontrol grubunda daha yüksekken Mg ve K ortalaması vaka grubunda daha yüksek görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Sodyum değeri ortalaması ise istatistiksel olarak anlamlı değildi. Preeklampsili gruplarda hipokalsemi ve hiperkalemi mevcut olup literatürdeki çalışmalarla benzer sonuçlar gösterdi. Magnezyum sonuçlarımızın değerlendirilmesi ise magnezyum profilaksisi ve tedavisi hasta anemnezinde bilinmediğinden uygun görülmemiştir. Mohammed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum Na ve K değeri ortalaması PE şiddetlendikçe azalmış ve istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir (248). Mahmoud ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hem Na hem de K tüm değerleri normal aralıkta olmasına rağmen, preeklamptik kadınlarda elektrolit seviyelerinde normal kadınlara göre yükselme görülmüş fakat her iki değerde normal aralıkta olup istatistiksel olarak da anlamlı görülmüştür (286). Wakumilua ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum Ca ve Mg değeri ortalamaları kontrol grubunda vaka grubuna göre daha yüksek görülmüştür; serum Ca ve Mg

değerleri preeklamptik grupta düşük, eklamptik grupta ise daha düşük görülmüştür (299). Tabassum ve arkadaşlarının toplam 120 gebe ile yaptığı çalışmada Na seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek PE riskli ve preeklampsili grupta önemli derecede artmış bulunmuştur; serum K seviyelerinin ortalaması ise Na'un aksine kontrol grubuna göre preeklampsili grupta önemli derecede azalmış bulunmuştur (300). İslamzadeh ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı çalışmada preeklampsili kadınlarda kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha düşük Ca ve Mg seviyeleri ortaya koymuştur (153). Ephraim ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmada ortalama Ca ve Mg ortalaması kontrol grubunda gebeliğe bağlı hipertansif bozukluk ve PE grubuna göre daha yüksek görülmüştür; gebeliğe bağlı hipertansif bozukluk ve PE'li tüm kadınlarda hipokalsemi görülmüştür (301). Lou ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı çalışmada preeklampsili kadınlarda normal, sağlıklı hamile kadınlara göre Ca ve Mg seviyeleri biraz daha düşük olsa da, önemli bir fark olmadığını açıklamışlardır (302). Sukonpan ve arkadaşının 2004 yılında yaptığı çalışmada serum Ca seviyesi ve Mg ortalaması PE'li grupta daha düşük görülmüştür ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür (185). Uddin ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı çalışmada preeklampsili gebelerde Ca, Na ve K ortalaması kontrol grubuna göre daha düşük gelmiş ve bu parametreler için her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür (184). Ekun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kontrolle karşılaştırıldığında preeklamptik test grubunda ortalama plazma sodyum değerinde anlamlı bir azalma görülmüşken preeklamptik gebelerde ortalama plazma potasyum seviyelerinde normotansif gebe kontrolle karşılaştırıldığında önemli bir artış görülmüştür (303).

Bizim çalışmamızda Ürik Asit/Kreatinin oranı ortalaması vaka grubunda daha yüksek olup istatistiksel olarak da önemli derecede bir fark görüldü. Sonuçlarımız literatürde ki çoğu çalışma sonuçları ile de benzer sonuçlara sahipti. Mohammed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Ürik Asit/Kreatinin oranı ortalamasına bakıldığında PE şiddetiyle azalma göstermiş ve istatistiksel olarak anlamlı gelmemiştir (248). Piani ve arkadaşlarının 269 gebe ile yaptığı çalışmada Ürik Asit/Kreatinin değerleri, normotansif gebelikleri olan kadınlara kıyasla preeklampsili kadınlarda tüm zaman noktalarında anlamlı derecede daha yüksek olarak görülmüştür (214). Zhang ve

arkadaşlarının 2018-2021 yılları arasında serum Ürik Asit/Kreatinin oranı ile olumsuz gebelik sonuçlarını incelediği çalışmalarında erken gebelikte daha yüksek maternal serum Ürik Asit/Kreatinin düzeylerinin, en düşük serum Ürik Asit/Kreatinin dörtlüsüyle karşılaştırıldığında gestasyonel diabetes mellitüs, gebeliğe bağlı hipertansiyon, sezaryen doğum, gebelik yaşına göre büyük bebek ve erken doğum dahil olmak üzere olumsuz gebelik sonuçları riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkili olduğunu saptamıştır (304). Yakıştıran ve arkadaşlarının 2022 de yaptığı çalışmada Ürik Asit/Kreatinin ortalaması preeklamptik gebelerde daha yüksek bulunmuştur ve istatistiksel olarak da anlamlı gelmiştir (305). Dal ve arkadaşlarının 2024 de yaptığı çalışmada Ürik Asit/Kreatinin oranı ve Ürik Asit ortalaması PE grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek görülmüştür (306).

Bizim çalışmamızda AST/ALT oranı ortalaması vaka grubunda kontrol grubuna göre daha düşük geldi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Literatürde AST/ALT oranı ile PE arasındaki ilişkiyi inceleyen kısıtlı sayıda çalışmaya rastladık. Küçükyurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer sonuçlar mevcuttu. Vaka grubunda AST ve ALT düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($p < 0,05$), AST/ALT oran indeksinin ise vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür ($p < 0,05$) (293). Cho ve arkadaşları yaptığı çalışmada yüksek AST/ALT oranlarının düşük preeklampsi riski ile ilişkili olduğu ve AST/ALT oranının birin altında olmasının da NAFLD ve insülin direciyle alakalı olduğunu söylemişlerdir (294). Karaciğer hastalığı şiddetinin bir göstergesi olan AST/ALT oranı, kardiyovasküler hastalık riskinin artmasıyla ilişkilidir. Weng SF ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada AST/ALT oranının yüksek seviyelerinin erkeklerde 10 yıl içinde kardiyovasküler hastalık geliştirme riskinin artmasıyla bağımsız olarak ilişkili olduğunu belirlemiştir (209). Chen ve arkadaşlarının 2021 de yaptığı çalışmada düzeltilmemiş modellerde, daha yüksek serum Ürik Asit ve LDH düzeyleri ile daha düşük AST/ALT oranı, gebelik sırasında daha yüksek kan basıncı düzeyleri ve artmış gebeliğin hipertansif hastalığı riski ile ilişkilendirilmiştir (307). An ve arkadaşlarının 2022 yılında AST/ALT oranı ile GDM arasındaki ilişkiyi incelediği çalışma AST/ALT oranı ve GDM arasında negatif korelasyon göstermiştir; sonuçlar AST/ALT'de artışla GDM geliştirme riskinin azalacağını göstermiştir (308).

Serum Ürik Asit ve Albüminden türetilen Ürik Asit/Albümin oranı, çalışmalarda yeni bir inflamatuar belirteç olarak bildirilmiştir. Bu oranın bileşenlerine kıyasla belirli hastalıklarda veya bunların komplikasyonlarında daha iyi bir öngörücü performansa sahip olabileceği bildirilmiştir (215). Ürik asit/Albümin oranının, akut böbrek hasarı olan hastalarda kısa vadeli mortalite, kronik koroner arter hastalığının şiddeti, hipertansiyon hastalarında karotis intima-media kalınlığı ve miyokard enfarktüsü ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (215). Bizim çalışmamızda Ürik Asit/Albümin oranı vaka grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek geldi ve istatistiksel olarak da önemli derecede anlamlı sonuçlar bulundu. Literatürde PE ve Ürik Asit/Albümin oranı arasındaki ilişkiyi inceleyen tek bir çalışmaya rastladık. Muhammed ve arkadaşlarının PE de yaptığı çalışmada Ürik Asit/Albümin oranı ortaması 2,1 ± 0,8 şeklinde gelmiştir ve anlamlı istatistiksel korelasyon bulunamamıştır (248). Özgür ve arkadaşlarının 2021 yılında akut böbrek hasarı olan hastalarda mortalitenin öngörücüsü olarak serum Ürik Asit/Albümin oranını incelediği çalışmada Ürik Asit/Albümin oranı, sağ kalan grupla karşılaştırıldığında sağ kalmayan grupta anlamlı derecede yüksek olarak görülmüştür; düşük Ürik Asit/Albümin oranına sahip grubun tahmini sağ kalım süresi 27,7 gün (95% gizli aralık [GA], 26,2-29,3) ve yüksek Ürik Asit/albümin oranına sahip grubun tahmini sağ kalım süresi 23,9 gün (95% GA, 22-25,9) olarak görülmüştür (309). Yalçınkaya ve arkadaşlarının 2023 yılında yayımlanan koroner arter hastalığı ve serum Ürik Asit/Albümin oranı arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmasında orta-yüksek syntax skoru grupta Ürik Asit düzeyleri daha yüksek, albümin düzeyleri daha düşük olarak görülmüştür; Ürik Asit/Albümin düzeyleri orta-yüksek syntax skor grubunda anlamlı şekilde daha yüksek olarak gelmiştir ve sonuç olarak da Ürik Asit/Albümin oranı kromik koroner arter hastalarında hastalık yükünü görmede öngörücü olarak bulunmuştur (310).

Yüksek LDH seviyeleri hipoksi, iskemi ve inflamatuar yanıt gibi durumların göstergesidir ve genellikle doku hasarının da derecesini yansıtır. Sonuç olarak, LDH enfeksiyonlar, hematolojik hastalıklar ve tümörler dahil olmak üzere önemli doku veya hücresel bozulma ile karakterize ciddi hastalıkların erken tespiti için bir prognostik belirteç olarak potansiyelede sahiptir (230). Negatif akut faz reaktanı olarak bilinen serum albümin sistemik inflamasyonda önemli bir rol oynar. Albümin

düzeylerindeki azalma, gastrointestinal protein kaybı, malabsorpsiyon, nefrotik sendrom, sistemik inflamatuar hastalıklar ve sepsis dahil olmak üzere çeşitli klinik durumlar tarafından tetiklenebilir. Kronik hastalık, organ yetmezliği, inflamasyon ve beslenme durumu faktörlerini birleştiren LDH/Albümin oranı, LDH veya albüminin ayrı tahmini değerlerinden daha kapsamlı prognostik bilgi sağlayabilir (230). Serum LDH ve albümin düzeyleri çeşitli hastalıklardan etkilenebilir ve LDH'yi albümin ile birleştirmek hastalık kaynaklı önyargıyı azaltabilir. Bizim çalışmamızda LDH/Albümin oranı vaka grubunda kontrol grubuna göre oldukça yüksek görüldü. İstatistiksel olarak da önemli derecede bir fark vardı. Literatürde preeeklampsi ve LDH/Albümin oranı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaya rastlayamadık. Guan ve arkadaşlarının 2024 yılında sepsiste LDH/Albümin oranı ile mortalite arasında ki ilişkiyi incelediği çalışmada sepsis hastalarında yüksek LDH/Albümin oranı grubunda yoğun bakım kümülatif sağkalım oranının önemli ölçüde daha düşük olduğu görülmüştür; yüksek LDH/Albümin oranının bu hastalarda her nedene bağlı mortalitenin önemli bir öngörücüsü olduğunu göstermiştir (229). Wu ve arkadaşlarının 2023 yılında kolorektal kanserde LHD/Albümin oranı ve immün inflamasyon belirteçlerinin değerini incelediği çalışmasında tek değişkenli analizde albümin, NLO ve LDH/Albümin oranının kötü sağ kalımla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu saptanmıştır; çok değişkenli analiz sonuçlarında ise LDH/Albümin oranının genel sağ kalım için bağımsız bir öngörücü olarak kaldığını göstermiştir (227). Komac ve arkadaşları 2021 yılında Erişkin Still Hastalığı değerlendirilmesinde LDH/Albümin oranı rolüne baktıkları çalışmalarında hastaları serum ferritin seviyesine göre 1500 ng/dL kesme noktasıyla iki gruba ayırmıştır; organ tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında LDH/Albümin oranını karşılaştırdıklarında, organ tutulumu olan hastalarda daha yüksek LDH/Albümin oranı bulunmuştur; ayrıca, ferritin seviyeleri (≥1500 ng/dL) daha yüksek olan hastalarda LDH/Albümin oranı, olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür; LDH/Albümin oranı organ tutulumu olan ve ferritin düzeyi yüksek olan Erişkin Still Hastalığında hastalarının belirlenmesinde değerli bir inflamatuar belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır (311). Jeon ve arkadaşlarının 2021 yılında ciddi enfeksiyon hastalıklarında prognostik faktör olarak LDH/Albümin oranının incelediği çalışmada ortalama LDH/Albümin oranı, hayatta kalmayanlarda hayatta

kalanlardan daha yüksek olarak görülmüştür; LDH/Albümin oranının hastane içi mortalite ile bağımsız olarak ilişkili olduğu görülmüştür (228). Yan ve arkadaşlarının 2021 de akut iskemik inmeli hastalarda LDH/Albümin oranın ile inmeyle ilişkili pnömoni arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında LDH ve albümini birleştiren LDH/Albümin oranının akut iskemik inmeli hastalarda pnömoni riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir; daha yüksek LDH/Albümin oranı olan hastalarda inmeyle ilişkili pnömoni riski neredeyse üç kat daha yüksek olarak görülmüştür (312). Zhang ve arkadaşlarının 2024 yılında Akut Respiratuvar Distres Sendrom olan hastalarda LDH/Albümin oranının prognostik değerini incelediği çalışmasında yoğun bakım ünitesinde LDH/Albümin oranının 30 günlük, 90 günlük ve hastane içi mortalitedeki hasta mortalitesindeki artışla ilişkili olduğunu göstermiştir ve bu durumda LDH/Albümin oranının yüksek olmasının Akut Respiratuvar Distres Sendromlu hastaların zayıf klinik prognozuna yol açtığını düşündürmüştür (313).

Bizim çalışmamızda Ürik Asit/ALT oranı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. PE ve Ürik Asit/ALT oranını inceleyen sadece bir çalışmaya rastladık. Yakıştıran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Ürik Asit/ALT oranı preeklampsili grupta daha yüksek görülmüştür ve istatistiksel olarak da anlamlı gelmiştir (314). Bu oranla ilgili daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

5.1. Çalışmanın Güçlü Yanları ve Kısıtlılıkları

Literatürde AST/ALT ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı sınırlıyken Ürik Asit/Albümin oranı ile PE ilişkini inceleyen tek bir çalışmaya rastladık. LDH/Albümin oranı ile PE arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaya ise rastlayamadık. Bu bakımdan çalışmamız muhtemelen LDH/Albümin oranı ile PE arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Gelecekte yapılacak çalışmalarda bu oranların daha fazla çalışılması halinde birinci basamakta LDH/Albümin, AST/ALT ve Ürik Asit/Albümin oranları tarama veya tanı amaçlı rutin olarak kullanılabilecektir. Çalışmamızda bu oranlar anlamlı gelmiştir ve dolayısıyla gelecekte yapılacak çalışmalara öncülük etmektedir. Ayrıca çalışmamızda anlamlı çıkan oransal parametrelerin ROC analizi ile sensitivite ve spesifitesinin de

değerlendirilmesi preeklampsi tanısının koyulmasında ve tanının dışlanmasında bize yol gösterici olmaktadır.

Çalışamamız kısıtlı yanlarından biri kontrol grubunun randomize seçilmesine rağmen gebe yaşının vaka grubu ile benzer olmamasıdır. Diğer bir kısıtlıklık ise çalışmanın tek merkezde yapılmasıdır. Ayrıca riskli gebeliklerin hastanemizde doğum yapma oranı daha fazla olduğundan kontrol grubunda da maternal ve fetal komplikasyoların görülmesi beklenen bir durumdur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

PE, etiyopatogenezi tam olarak anlaşılamayan, gebelikte maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin en ciddi ve önemli sebeplerinden biridir. Preeklampsinin öngörülmesi için çeşitli hemogram ve biyokimyasal parametrelerin kullanımı önerilir. Ancak hiçbir testin tek başına güvenirliliği yoktur. Bu nedenle PE hastalığının tanısını koymaya ve şiddetini belirlemeye yönelik çeşitli parametreler araştırılmaya devam etmektedir.

Çalışmamızda nötrofil, WBC, AST, ALT, LDH, Ürik Asit, kreatinin, Mg ve K düzeyleri preeklampsili ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında preeklampsili grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Albümin ve Ca düzeyleri ise preeklampsili hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulundu. Çalışmamızda NLO, Ürik Asit/Albümin oranı, Ürik Asit/Kreatinin oranı, LDH/Albümin oranı preeklampsili grupta anlamlı derecede daha yüksek görüldü. AST/ALT oranı ortalaması ise preeklampsili grupta anlamlı derecede daha düşük görüldü.

Koruyucu hekimliğin en uygun ve düzenli şekilde yapıldığı birinci basamak aile hekimliklerinde hastanın fizik muayene bulguları ile birlikte kan parametreleri de değerlendirilerek preeklampsinin öngörülmesi sağlanabilir ve hastalar daha erken bir üst basamağa yönlendirilebilir. Çalışmamız bu bağlamda sekonder korumada, NLO, Ürik Asit/Albümin oranı, Ürik Asit/Kreatinin oranı, AST/ALT oranı ve LDH/Albümin oranlarının Aile Hekimliklerinde yapılan gebe izlemlerinde kullanılabilirliğine ve sekonder korumanın önemine dikkat çekmektedir. Böylece, pratik, kolay, ucuz ve birinci basamakta yapılabilen hemogram ve biyokimya kan parametrelerinden elde edilen bu oranların PE riski tespit etmek için kullanılması ve riskli gebelerin tespit edilmesinden sonra ileri merkezlere sevk edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Britannica TEoE. preventive medicine. Encyclopedia Britannica. 2024.

2. Clarke EA. What is Preventive Medicine? Can Fam Physician. 1974;20(11):65-8.

3. Kisling LA, Das JM. Prevention Strategies. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

4. Martins C, Godycki-Cwirko M, Heleno B, Brodersen J. Quaternary prevention: reviewing the concept. Eur J Gen Pract. 2018;24(1):106-11.

5. Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. Semin Fetal Neonatal Med. 2020;25(5):101123.

6. Espinoza J, Vidaeff A, Pettker C, Simhan H. ACOG practice bulletin no. 202: gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol. 2019;133(1):e1-25.

7. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. J Pregnancy. 2011;2011:214365.

8. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. Williams obstetrics: McGraw-Hill Medical New York; 2014.

9. Ramos JGL, Sass N, Costa SHM. Preeclampsia. Rev Bras Ginecol Obstet. 2017;39(9):496-512.

10. WHO Global Forum IV on Chronic Disease Prevention and Control, Final Report (Internet) 2023 [Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43208/9241593164_eng.pdf.

11. what is perevention? Preventative health explained (Internet) 2023 [Available from: https://preventioncentre.org.au/about-prevention/what-is-prevention/.

12. Sarı O. Birinci Basamakta Koruyucu Hekimlik (Internet) 2024 [Available from: https://dijitalakademi.turkiyeklinikleri.com/flippage/aile-hekimligi-ozel/15-2/tr-index.html#p=16.

13. T.C. Cumhurbaşkanlığı Mevzuat Bilgi Sistemi. (Internet) 2023 [Available from: https://www.mevzuat.gov.tr/.

14. Kisling LA, Das JM. Prevention Strategies, Last Update: August 1, 2023. Statpearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. p. 1-4.

15. Gillman MW. Primordial prevention of cardiovascular disease. Circulation. 2015;131(7):599-601.

16. Falkner B, Lurbe E. Primordial Prevention of High Blood Pressure in Childhood: An Opportunity Not to be Missed. Hypertension. 2020;75(5):1142-50.

17. Hussain M. Primordial prevention: The missing link in neurological care. J Family Med Prim Care. 2021;10(1):31-4.

18. Frederix I, Dendale P, Schmid JP. Who needs secondary prevention? Eur J Prev Cardiol. 2017;24(3_suppl):8-13.

19. Norman AH, Tesser CD. Quaternary prevention: a balanced approach to demedicalisation. Br J Gen Pract. 2019;69(678):28-9.

20. Lawhorne L, Swedlund S. The Infodemic within the Pandemic. J Am Med Dir Assoc. 2021;22(3):517-8.

21. Kaptanoğlu AY. Birinci Basamak Sağlık Hizmetleri ve Evde bakım Yönetimi Türkiye Klinikleri Dijital Akademi. 2024:12-8.

22. Harper S. Rose's Strategy of Preventive Medicine. Geoffrey Rose with commentary by Kay-Tee Khaw and Michael Marmot. International Journal of Epidemiology. 2008;38(6):1743-5.

23. Crittenden F, Fang C. Introduction. Yale J Biol Med. 2021;94(1):1-3.

24. Jego M, Abcaya J, Ștefan D-E, Calvet-montredon C, Gentile S. Improving Health Care Management in Primary Care for Homeless People: A Literature Review. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2018;15:309.

25. Ohira RHF, Junior LC, Nunes EdFPdA. Perfil dos gerentes de Atencao Primaria a Saude de municipios de pequeno porte do norte do Parana, Brasil. Ciencia & Saude Coletiva. 2014;19:393-400.

26. Community home-based care in resource-limited settings:a framework for action: World Health Organisation; 2002 [updated 23 Mayıs 2024; cited 2020 28 April]. Available from: https://iris.who.int/handle/10665/42523.

27. Calman NS, Golub M, Shuman S. Primary care and health reform. Mt Sinai J Med. 2012;79(5):527-34.

28. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy Hypertens. 2014;4(2):105-45.

29. Martins-Costa SH, Vettorazzi J, Valério E, Maurmman C, Benevides G, Hemessath M, et al. Protein creatinine ratio in random urine sample of hypertensive pregnant women: maternal and perinatal outcomes. Hypertens Pregnancy. 2011;30(3):331-7.

30. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, 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.

31. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaithong P, Jaovisidha A, et al. The etiology of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(2s):S844-s66.

32. Young J. Meeting V.—March 11, 1914: The Etiology of Eclampsia and Albuminuria and Their Relation to Accidental Hæmorrhage. Transactions Edinburgh Obstetrical Society. 1914;39:153.

33. Ogden E, Hildebrand G, Page EW. Rise of blood pressure during ischemia of the gravid uterus. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1940;43(1):49-51.

34. Chaiworapongsa T, Chaemsaithong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. Nature Reviews Nephrology. 2014;10(8):466-80.

35. Piering WF, Garancis JG, Becker CG, Beres J, Lemann Jr J. Preeclampsia related to a functioning extrauterine placenta: report of a case and 25-year follow-up. American journal of kidney diseases. 1993;21(3):310-3.

36. Berger M, Cavanagh D. Toxemia of pregnancy: The hypertensive effect of acute experimental placental ischemia. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 1963;87(3):293-305.

37. Browne JM, Veall N. The maternal placental blood flow in normotensive and hypertensive women. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 1953;60(2):141-7.

38. Lunell N, Nylund L, Lewander R, Sarby B, Thornström S. Uteroplacental blood flow in pre-eclampsia measurements with indium-113m and a computer-linked gamma camera. Clinical and Experimental Hypertension Part B: Hypertension in Pregnancy. 1982;1(1):105-17.

39. Brosens I. Spiraled arterioles of the decidua basalis in the hypertensive complications of pregnancy. Anatomoclinical study. Bulletin de la Societe Royale Belge de Gynecologie et D'obstetrique. 1963;33:61-72.

40. Brosens I. A study of the spiral arteries of the decidua basalis in normotensive and hypertensive pregnancies. Obstetrical & Gynecological Survey. 1964;19(5):736-8.

41. Melchiorre K, Giorgione V, Thilaganathan B. The placenta and preeclampsia: villain or victim? American journal of obstetrics and gynecology. 2022;226(2):S954-S62.

42. McMaster-Fay RA. Uteroplacental vascular syndromes: theories, hypotheses and controversies. Clin Obstet Gynecol Reprod Med. 2018;4(6):2-5.

43. Labarrere CA, DiCarlo HL, Bammerlin E, Hardin JW, Kim YM, Chaemsaithong P, et al. Failure of physiologic transformation of spiral arteries, endothelial and trophoblast cell activation, and acute atherosis in the basal plate of the placenta. American journal of obstetrics and gynecology. 2017;216(3):287. e1-. e16.

44. Hertig A. Vascular pathology in the hypertensive albuminuric toxemias of pregnancy. 1945.

45. De Wolf F, Robertson W, Brosens I. The ultrastructure of acute atherosis in hypertensive pregnancy. American journal of obstetrics and gynecology. 1975;123(2):164-74.

46. Staff AC, Johnsen GM, Dechend R, Redman CW. Preeclampsia and uteroplacental acute atherosis: immune and inflammatory factors. Journal of reproductive immunology. 2014;101:120-6.

47. Kim YM, Chaemsaithong P, Romero R, Shaman M, Kim CJ, Kim J-S, et al. Placental lesions associated with acute atherosis. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2015;28(13):1554-62.

48. Falco M, Sivanathan J, Laoreti A, Thilaganathan B, Khalil A. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2017;50(3):295-301.

49. Kim YM, Chaemsaithong P, Romero R, Shaman M, Kim CJ, Kim J-S, et al. The frequency of acute atherosis in normal pregnancy and preterm labor, preeclampsia, small-for-gestational age, fetal death and midtrimester spontaneous abortion. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2015;28(17):2001-9.

50. Kim YM, Bujold E, Chaiworapongsa T, Gomez R, Yoon BH, Thaler HT, et al. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor and intact membranes. American journal of obstetrics and gynecology. 2003;189(4):1063-9.

51. Kim YM, Chaiworapongsa T, Gomez R, Bujold E, Yoon BH, Rotmensch S, et al. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in the placental bed in preterm premature rupture of membranes. American journal of obstetrics and gynecology. 2002;187(5):1137-42.

52. Labarrere C, Alonso J, Manni J, Domenichini E, Althabe O. Immunohistochemical findings in acute atherosis associated with intrauterine growth retardation. American journal of reproductive immunology and microbiology. 1985;7(4):149-55.

53. Khong T. Acute atherosis in pregnancies complicated by hypertension, small-for-gestational-age infants, and diabetes mellitus. Archives of pathology & laboratory medicine. 1991;115(7):722-5.

54. Kumar D. Chronic placental ischemia in relation to toxemias of pregnancy: a preliminary report. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1962;84(10):1323-9.

55. Lippert T, Cloeren S, Fridrich R. Assessment of uteroplacental hemodynamics in complicated pregnancy. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 1979;16(4):274-80.

56. Espinoza J, Romero R, Mee Kim Y, Kusanovic JP, Hassan S, Erez O, et al. Normal and abnormal transformation of the spiral arteries during pregnancy. Journal of perinatal medicine. 2006;34(6):447-58.

57. Staff AC, Fjeldstad HE, Fosheim IK, Moe K, Turowski G, Johnsen GM, et al. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosis: their roles in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(2s):S895-s906.

58. Gallo DM, Poon LC, Akolekar R, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of preeclampsia by uterine artery Doppler at 20-24 weeks' gestation. Fetal diagnosis and therapy. 2013;34(4):241-7.

59. Khalil A, Garcia-Mandujano R, Maiz N, Elkhaouli M, Nicolaides K. Longitudinal changes in uterine artery Doppler and blood pressure and risk of pre-eclampsia. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2014;43(5):541-7.

60. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. New England Journal of Medicine. 2006;355(10):992-1005.

61. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, 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. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. 2008;21(1):9-23.

62. Erez O, Romero R, Espinoza J, Fu W, Todem D, Kusanovic JP, et al. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2008;21(5):279-87.

63. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, Erez O, Mittal P, Vaisbuch E, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2009;22(11):1021-38.

64. Chaiworapongsa T, Romero R, Savasan ZA, Kusanovic JP, Ogge G, Soto E, et al. Maternal plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors are of prognostic value in patients presenting to the obstetrical triage area with the suspicion of preeclampsia. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2011;24(10):1187-207.

65. Vaisbuch E, Whitty JE, Hassan SS, Romero R, Kusanovic JP, Cotton DB, et al. Circulating angiogenic and antiangiogenic factors in women with eclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2011;204(2):152.e1-9.

66. Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, Cortez JM, Pappas A, Tarca AL, et al. Plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors have prognostic value in women presenting with suspected preeclampsia to the obstetrical triage area: a prospective study. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. 2014;27(2):132-44.

67. Turanov AA, Lo A, Hassler MR, Makris A, Ashar-Patel A, Alterman JF, et al. RNAi modulation of placental sFLT1 for the treatment of preeclampsia. Nature biotechnology. 2018;36(12):1164-73.

68. Espinoza J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic JP, Gonçalves LF, et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. Am J Obstet Gynecol. 2007;196(4):326.e1-13.

69. Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, Hussein Y, Kusanovic JP, Yeo L, et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. Journal of perinatal medicine. 2011;39(6):641-52.

70. Rana S, Schnettler WT, Powe C, Wenger J, Salahuddin S, Cerdeira AS, et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. Hypertension in pregnancy. 2013;32(2):189-201.

71. Orabona R, Donzelli C, Falchetti M, Santoro A, Valcamonico A, Frusca T. Placental histological patterns and uterine artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by early or late pre-eclampsia. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2016;47(5):580-5.

72. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. New England Journal of Medicine. 2017;377(7):613-22.

73. Loudon I. Some historical aspects of toxaemia of pregnancy. A review. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 1991;98(9):853-8.

74. DeLee J. Theories of eclampsia. Am J Obstet. 1905;51:325-30.

75. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and diabetes. Current diabetes reports. 2015;15:1-10.

76. Schneider S, Freerksen N, Röhrig S, Hoeft B, Maul H. Gestational diabetes and preeclampsia–similar risk factor profiles? Early human development. 2012;88(3):179-84.

77. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. Bmj. 2005;330(7491):565.

78. Lisonkova S, Joseph K. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. American journal of obstetrics and gynecology. 2013;209(6):544. e1-. e12.

79. Kinshella M-LW, Omar S, Scherbinsky K, Vidler M, Magee LA, Von Dadelszen P, et al. Maternal dietary patterns and pregnancy hypertension in low-and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. Advances in Nutrition. 2021;12(6):2387-400.

80. Romero R, Erez O, Hüttemann M, Maymon E, Panaitescu B, Conde-Agudelo A, et al. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. American journal of obstetrics and gynecology. 2017;217(3):282-302.

81. Kalafat E, Sukur Y, Abdi A, Thilaganathan B, Khalil A. Metformin for prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes or obesity: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2018;52(6):706-14.

82. Alqudah A, McKinley M, McNally R, Graham U, Watson C, Lyons T, et al. Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis. Diabetic Medicine. 2018;35(2):160-72.

83. Tarry-Adkins JL, Ozanne SE, Aiken CE. Impact of metformin treatment during pregnancy on maternal outcomes: a systematic review/meta-analysis. Scientific reports. 2021;11(1):9240.

84. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. New England journal of medicine. 2005;352(24):2477-86.

85. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. New England Journal of Medicine. 2009;361(14):1339-48.

86. Cluver CA, Hiscock R, Decloedt EH, Hall DR, Schell S, Mol BW, et al. Use of metformin to prolong gestation in preterm pre-eclampsia: randomised, double blind, placebo controlled trial. Bmj. 2021;374.

87. Sebire NJ, Jolly M, Harris J, Wadsworth J, Joffe M, Beard R, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287 213 pregnancies in London. International journal of obesity. 2001;25(8):1175-82.

88. Roberts JM, Bodnar LM, Patrick TE, Powers RW. The role of obesity in preeclampsia. Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. 2011;1(1):6-16.

89. Chaemsaithong P, Leung TY, Sahota D, Cheng YKY, Leung WC, Lo TK, et al. Body mass index at 11–13 weeks' gestation and pregnancy complications in a Southern Chinese population: a retrospective cohort study. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2019;32(12):2056-68.

90. Conde-Agudelo A, Belizán JM. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2000;107(1):75-83.

91. Catov JM, Ness RB, Kip KE, Olsen J. Risk of early or severe preeclampsia related to pre-existing conditions. International journal of epidemiology. 2007;36(2):412-9.

92. Bodnar LM, Catov JM, Klebanoff MA, Ness RB, Roberts JM. Prepregnancy body mass index and the occurrence of severe hypertensive disorders of pregnancy. Epidemiology. 2007;18(2):234-9.

93. Bicocca MJ, Mendez-Figueroa H, Chauhan SP, Sibai BM. Maternal obesity and the risk of early-onset and late-onset hypertensive disorders of pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 2020;136(1):118-27.

94. Schenkelaars N, Rousian M, Hoek J, Schoenmakers S, Willemsen S, Steegers-Theunissen R. Preconceptional maternal weight loss and hypertensive disorders in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Clinical Nutrition. 2021;75(12):1684-97.

95. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature. 2006;444(7121):860-7.

96. Kaur J. [Retracted] A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. Cardiology research and practice. 2014;2014(1):943162.

97. Bakker W, Eringa EC, Sipkema P, van Hinsbergh VW. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. Cell and tissue research. 2009;335(1):165-89.

98. Funk SD, Yurdagul Jr A, Orr AW. Hyperglycemia and endothelial dysfunction in atherosclerosis: lessons from type 1 diabetes. International journal of vascular medicine. 2012;2012(1):569654.

99. Stekkinger E, Scholten R, Van Der Vlugt M, Van Dijk A, Janssen M, Spaanderman M. Metabolic syndrome and the risk for recurrent pre-eclampsia: a retrospective cohort study. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2013;120(8):979-86.

100. Hubel CA, editor Dyslipidemia, iron, and oxidative stress in preeclampsia: assessment of maternal and feto-placental interactions. Seminars in reproductive endocrinology; 1998: Copyright© 1998 by Thieme Medical Publishers, Inc.

101. Pouta A, Hartikainen A-L, Sovio U, Gissler M, Laitinen J, McCarthy MI, et al. Manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy. Hypertension. 2004;43(4):825-31.

102. Forest J-C, Girouard J, Massé J, Moutquin J-M, Kharfi A, Ness RB, et al. Early occurrence of metabolic syndrome after hypertension in pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 2005;105(6):1373-80.

103. Smith GN, Pudwell J, Walker M, Wen S-W. Risk estimation of metabolic syndrome at one and three years after a pregnancy complicated by preeclampsia. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2012;34(9):836-41.

104. Bennett WL, Gilson MM, Jamshidi R, Burke AE, Segal JB, Steele KE, et al. Impact of bariatric surgery on hypertensive disorders in pregnancy: retrospective analysis of insurance claims data. Bmj. 2010;340.

105. Jonk AM, Houben AJ, De Jongh RT, Serne EH, Schaper NC, Stehouwer CD. Microvascular dysfunction in obesity: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. Physiology. 2007;22(4):252-60.

106. Lu Q, Zhang X, Wang Y, Li J, Xu Y, Song X, et al. Sleep disturbances during pregnancy and adverse maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Sleep medicine reviews. 2021;58:101436.

107. Dalmasso F, Prota R. Snoring: analysis, measurement, clinical implications and applications. European Respiratory Journal. 1996;9(1):146-59.

108. Loube IMD, Poceta JS, Morales MC, Peacock DMM, Mitler MM. Self-reported snoring in pregnancy: association with fetal outcome. Chest. 1996;109(4):885-9.

109. Hu FB, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Speizer FE, Rosner B, et al. Prospective study of snoring and risk of hypertension in women. American journal of epidemiology. 1999;150(8):806-16.

110. O'Brien LM, Bullough AS, Owusu JT, Tremblay KA, Brincat CA, Chames MC, et al. Pregnancy-onset habitual snoring, gestational hypertension, and preeclampsia: prospective cohort study. American journal of obstetrics and gynecology. 2012;207(6):487. e1-. e9.

111. Edwards N, Blyton D, Kirjavainen T, Kesby G, Sullivan C. Nasal continuous positive airway pressure reduces sleep-induced blood pressure increments in preeclampsia. American journal of respiratory and critical care medicine. 2000;162(1):252-7.

112. Whitehead C, Tong S, Wilson D, Howard M, Walker SP. Treatment of early-onset preeclampsia with continuous positive airway pressure. Obstetrics & Gynecology. 2015;125(5):1106-9.

113. Daly A, Robertson A, Bobek G, Middleton S, Sullivan C, Hennessy A. Sleep disordered breathing controlled by CPAP and sFlt-1 in a pregnant patient with chronic hypertension: case report and literature review. Obstetric medicine. 2018;11(1):32-4.

114. Kesby G, Wilcox I. Pre-eclampsia is associated with marked alterations in sleep architecture. Sleep. 2000;23(5):619-25.

115. Sacks GP, Studena K, Sargent IL, Redman CW. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. American journal of obstetrics and gynecology. 1998;179(1):80-6.

116. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. American journal of obstetrics and gynecology. 1999;180(2):499-506.

117. Vassilakos P, Riotton G, Kajii T. Hydatidiform mole: two entities: a morphologic and cytogenetic study with some clinical considerations. American journal of obstetrics and gynecology. 1977;127(2):167-70.

118. Kohorn EI. Molar pregnancy: presentation and diagnosis. Clinical obstetrics and gynecology. 1984;27(1):181-91.

119. Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 1995;86(5):775-9.

120. Jauniaux E. Partial moles: from postnatal to prenatal diagnosis. Placenta. 1999;20(5-6):379-88.

121. Koga K, Osuga Y, Tajima T, Hirota Y, Igarashi T, Fujii T, et al. Elevated serum soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) level in women with hydatidiform mole. Fertility and sterility. 2010;94(1):305-8.

122. John AH, Duncan A. The maternal syndrome associated with hydrops foetalis. Obstetrical & Gynecological Survey. 1964;19(4):637-8.

123. Gedikbasi A, Oztarhan K, Gunenc Z, Yildirim G, Arslan O, Yildirim D, et al. Preeclampsia due to fetal non-immune hydrops: mirror syndrome and review of literature. Hypertens Pregnancy. 2011;30(3):322-30.

124. Broekhuizen FF, Elejalde R, Hamilton PR. Early-onset preeclampsia, triploidy and fetal hydrops. J Reprod Med. 1983;28(3):223-6.

125. Kakigano A, Mimura K, Kanagawa T, Nakayama M, Kanayama T, Fujita S, et al. Imbalance of angiogenic factors and avascular edematous cystic villi in a trisomy 13 pregnancy: a case report. Placenta. 2013;34(7):628-30.

126. Giorgione V, Bhide A, Bhate R, Reed K, Khalil A. Are Twin Pregnancies Complicated by Weight Discordance or Fetal Growth Restriction at Higher Risk of Preeclampsia? J Clin Med. 2020;9(10).

127. Espinoza J, Romero R, Nien JK, Kusanovic JP, Richani K, Gomez R, et al. A role of the anti-angiogenic factor sVEGFR-1 in the 'mirror syndrome' (Ballantyne's syndrome). J Matern Fetal Neonatal Med. 2006;19(10):607-13.

128. Stepan H, Faber R. Elevated sFlt1 level and preeclampsia with parvovirus-induced hydrops. N Engl J Med. 2006;354(17):1857-8.

129. Tuohy JF, James DK. Pre-eclampsia and trisomy 13. Br J Obstet Gynaecol. 1992;99(11):891-4.

130. Bdolah Y, Palomaki GE, Yaron Y, Bdolah-Abram T, Goldman M, Levine RJ, et al. Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. Am J Obstet Gynecol. 2006;194(1):239-45.

131. Heyborne KD, Chism DM. Reversal of Ballantyne syndrome by selective second-trimester fetal termination. A case report. J Reprod Med. 2000;45(4):360-2.

132. Okby R, Mazor M, Erez O, Beer-Weizel R, Hershkovitz R. Reversal of mirror syndrome after selective feticide of a hydropic fetus in a dichorionic diamniotic twin pregnancy. J Ultrasound Med. 2015;34(2):351-3.

133. Sarhanis P, Pugh DH. Resolution of pre-eclampsia following intrauterine death of one twin. Br J Obstet Gynaecol. 1992;99(2):159-60.

134. Bundhun PK, Soogund MZ, Huang F. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001-2016. J Autoimmun. 2017;79:17-27.

135. Dong Y, Yuan F, Dai Z, Wang Z, Zhu Y, Wang B. Preeclampsia in systemic lupus erythematosus pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2020;39(2):319-25.

136. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, Ghi T, Rizzo G, Simonazzi G, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. Am J Obstet Gynecol. 2017;216(5):525.e1-.e12.

137. Lee RM, Brown MA, Branch DW, Ward K, Silver RM. Anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein-I antibodies in preeclampsia. Obstet Gynecol. 2003;102(2):294-300.

138. Yang X, Wang F, Chang H, Zhang S, Yang L, Wang X, et al. Autoantibody against AT1 receptor from preeclamptic patients induces vasoconstriction through angiotensin receptor activation. J Hypertens. 2008;26(8):1629-35.

139. Siddiqui AH, Irani RA, Blackwell SC, Ramin SM, Kellems RE, Xia Y. Angiotensin receptor agonistic autoantibody is highly prevalent in preeclampsia: correlation with disease severity. Hypertension. 2010;55(2):386-93.

140. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, Zhang H, Mi T, Popek EJ, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. Nat Med. 2008;14(8):855-62.

141. Parrish MR, Murphy SR, Rutland S, Wallace K, Wenzel K, Wallukat G, et al. The effect of immune factors, tumor necrosis factor-alpha, 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):911-6.

142. Martin BJ, Spicer SS. Ultrastructural features of cellular maturation and aging in human trophoblast. J Ultrastruct Res. 1973;43(1):133-49.

143. Maiti K, Sultana Z, Aitken RJ, Morris J, Park F, Andrew B, et al. Evidence that fetal death is associated with placental aging. Am J Obstet Gynecol. 2017;217(4):441.e1-.e14.

144. Gomez-Lopez N, Romero R, Plazyo O, Schwenkel G, Garcia-Flores V, Unkel R, et al. Preterm labor in the absence of acute histologic chorioamnionitis is characterized by cellular senescence of the chorioamniotic membranes. Am J Obstet Gynecol. 2017;217(5):592.e1-.e17.

145. Biron-Shental T, Sukenik-Halevy R, Sharon Y, Goldberg-Bittman L, Kidron D, Fejgin MD, et al. Short telomeres may play a role in placental dysfunction in preeclampsia and intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2010;202(4):381.e1-7.

146. Rowe JH, Ertelt JM, Xin L, Way SS. Pregnancy imprints regulatory memory that sustains anergy to fetal antigen. Nature. 2012;490(7418):102-6.

147. Trowsdale J, Betz AG. Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance. Nat Immunol. 2006;7(3):241-6.

148. Okoror CEM, Enabudoso EJ, Okoror OT, Okonkwo CA. Serum calcium-magnesium ratio in women with pre-eclampsia at a tertiary hospital in Nigeria. Int J Gynaecol Obstet. 2020;149(3):354-8.

149. Hultin H, Hellman P, Lundgren E, Olovsson M, Ekbom A, Rastad J, et al. Association of parathyroid adenoma and pregnancy with preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(9):3394-9.

150. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(9):3517-22.

151. Marya RK, Rathee S, Manrow M. Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxaemia of pregnancy. Gynecol Obstet Invest. 1987;24(1):38-42.

152. Hyppönen E, Hartikainen AL, Sovio U, Järvelin MR, Pouta A. Does vitamin D supplementation in infancy reduce the risk of pre-eclampsia? Eur J Clin Nutr. 2007;61(9):1136-9.

153. Eslamzadeh A, Kashani SMA, Asadi N, Bazmi S, Rezaei S, Karimimoghadam Z, et al. Serum Calcium and Magnesium Levels in Women Presenting with Pre-eclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis Based on Observational Studies. Galen Med J. 2023;12:1-19.

154. Caimari F, Valassi E, Garbayo P, Steffensen C, Santos A, Corcoy R, et al. Cushing's syndrome and pregnancy outcomes: a systematic review of published cases. Endocrine. 2017;55(2):555-63.

155. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. J Am Coll Cardiol. 2017;69(14):1811-20.

156. Landau E, Amar L. Primary aldosteronism and pregnancy. Ann Endocrinol (Paris). 2016;77(2):148-60.

157. Lenders JWM, Langton K, Langenhuijsen JF, Eisenhofer G. Pheochromocytoma and Pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019;48(3):605-17.

158. Oliva R, Angelos P, Kaplan E, Bakris G. Pheochromocytoma in pregnancy: a case series and review. Hypertension. 2010;55(3):600-6.

159. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstet Gynecol. 2020;135(6):e237-e60.

160. Miller EC, Wilczek A, Bello NA, Tom S, Wapner R, Suh Y. Pregnancy, preeclampsia and maternal aging: From epidemiology to functional genomics. Ageing Res Rev. 2022;73:101535.

161. Macedo TCC, Montagna E, Trevisan CM, Zaia V, de Oliveira R, Barbosa CP, et al. Prevalence of preeclampsia and eclampsia in adolescent pregnancy: A systematic review and meta-analysis of 291,247 adolescents worldwide since 1969. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;248:177-86.

162. Shi P, Zhao L, Yu S, Zhou J, Li J, Zhang N, et al. Differences in epidemiology of patients with preeclampsia between China and the US (Review). Exp Ther Med. 2021;22(3):1012.

163. Osungbade KO, Ige OK. Public health perspectives of preeclampsia in developing countries: implication for health system strengthening. J Pregnancy. 2011;2011:481095.

164. Sibai BM, el-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. Am J Obstet Gynecol. 1986;155(5):1011-6.

165. Thoma ME, Boulet S, Martin JA, Kissin D. Births resulting from assisted reproductive technology: comparing birth certificate and National ART Surveillance System Data, 2011. Natl Vital Stat Rep. 2014;63(8):1-11.

166. Nirupama R, Divyashree S, Janhavi P, Muthukumar SP, Ravindra PV. Preeclampsia: Pathophysiology and management. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2021;50(2):101975.

167. Bdolah Y, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Angiogenic imbalance in the pathophysiology of preeclampsia: newer insights. Semin Nephrol. 2004;24(6):548-56.

168. Xie F, Turvey SE, Williams MA, Mor G, von Dadelszen P. Toll-like receptor signaling and pre-eclampsia. Am J Reprod Immunol. 2010;63(1):7-16.

169. Loverro G, Greco P, Capuano F, Carone D, Cormio G, Selvaggi L. Lipoperoxidation and antioxidant enzymes activity in pregnancy complicated with

hypertension. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 1996;70 2:123-7.

170. Hubel CA, McLaughlin MK, Evans RW, Hauth BA, Sims CJ, Roberts JM. Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours post partum. Am J Obstet Gynecol. 1996;174(3):975-82.

171. Buhimschi CS, Norwitz ER, Funai E, Richman S, Guller S, Lockwood CJ, et al. Urinary angiogenic factors cluster hypertensive disorders and identify women with severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(3):734-41.

172. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, et al. Pre-eclampsia. Nature Reviews Disease Primers. 2023;9(1):8.

173. Bianco A, Stone J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz G, Berkowitz RL. Pregnancy outcome at age 40 and older. Obstetrics & Gynecology. 1996;87(6):917-22.

174. Robillard P-Y, Dekker G, Scioscia M, Bonsante F, Iacobelli S, Boukerrou M, et al. The blurring boundaries between placental and maternal preeclampsia: a critical appraisal of 1800 consecutive preeclamptic cases. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2022;35(13):2450-6.

175. Espinoza J, Vidaeff A, Pettker CM, Simhan H. Gestational hypertension and preeclampsia. Obstetrics and gynecology. 2019;133(1):E1-E25.

176. Cudmore M, Ahmad S, Al-Ani B, Fujisawa T, Coxall H, Chudasama K, et al. Negative regulation of soluble Flt-1 and soluble endoglin release by heme oxygenase-1. Circulation. 2007;115(13):1789-97.

177. Jeyabalan A, Powers RW, Durica AR, Harger GF, Roberts JM, Ness RB. Cigarette smoke exposure and angiogenic factors in pregnancy and preeclampsia. American journal of hypertension. 2008;21(8):943-7.

178. Ylikorkala O, Viinikka L, Lehtovirta P. Effect of nicotine on fetal prostacyclin and thromboxane in humans. Obstetrics & Gynecology. 1985;66(1):102-5.

179. Bainbridge SA, Sidle EH, Smith GN. Direct placental effects of cigarette smoke protect women from pre-eclampsia: the specific roles of carbon monoxide and antioxidant systems in the placenta. Medical hypotheses. 2005;64(1):17-27.

180. 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(10).

181. Kattah A. Preeclampsia and Kidney Disease: Deciphering Cause and Effect. Curr Hypertens Rep. 2020;22(11):91.

182. Montoro MN, Kjos SL, Chandler M, Peters RK, Xiang AH, Buchanan TA. Insulin resistance and preeclampsia in gestational diabetes mellitus. Diabetes care. 2005;28(8):1995-2000.

183. Innes K, Wimsatt J. Pregnancy-induced hypertension and insulin resistance, evidence for a connection. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 1999;78(4):263-84.

184. Uddin SMN, Haque M, Barek MA, Chowdhury MNU, Das A, Uddin MG, et al. Analysis of serum calcium, sodium, potassium, zinc, and iron in patients with pre-eclampsia in Bangladesh: A case-control study. Health Sci Rep. 2023;6(2):e1097.

185. Sukonpan K, Phupong V. Serum calcium and serum magnesium in normal and preeclamptic pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2005;273(1):12-6.

186. Razavi A, Chasen S, Gyawali R, Kalish R. 289: Preeclampsia associated hyponatremia. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2015;212(1):S156.

187. 陳鈺緯, 林石化, 陳漢湘, 孫芳如, 吳志仁. Hyperkalemia associated with prolonged magnesium sulfate administration in preeclampsia. Acta Nephrologica. 2010;24(1):9-15.

188. Allard M, Grosch S, Jouret F, Masson V, Surinder T, Masset C. [Prevention of preeclampsia and its complications]. Rev Med Liege. 2024;79(5-6):448-54.

189. Valencia-Ortega J, Zárate A, Saucedo R, Hernández-Valencia M, Cruz JG, Puello E. Placental proinflammatory state and maternal endothelial dysfunction in preeclampsia. Gynecologic and obstetric investigation. 2019;84(1):12-9.

190. Damodaram M, Story L, Eixarch E, Patel A, McGuinness A, Allsop J, et al. Placental MRI in intrauterine fetal growth restriction. Placenta. 2010;31(6):491-8.

191. Karrar SA, Martingano DJ, Hong PL. Preeclampsia. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

192. Winer N, Tsasaris V. [Latest developments: management and treatment of preeclampsia]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2008;37(1):5-15.

193. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Llurba E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(2s):S1126-S44.e17.

194. Mao M, Chen C. Corticosteroid Therapy for Management of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count (HELLP) Syndrome: A Meta-Analysis. Med Sci Monit. 2015;21:3777-83.

195. Amorim MMR, Santosa LC, Faúndes A. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. American journal of obstetrics and gynecology. 1999;180 5:1283-8.

196. Elliott JP, Morrison JC, Bofill JA. Risks and Benefits of Magnesium Sulfate Tocolysis in Preterm Labor (PTL). AIMS Public Health [Internet]. 2016 2016; 3(2):[348-56 pp.]. Available from: http://europepmc.org/abstract/MED/29546168

https://doi.org/10.3934/publichealth.2016.2.348

https://europepmc.org/articles/PMC5690360

https://europepmc.org/articles/PMC5690360?pdf=render.

197. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. Geneva: World Health Organization

Copyright © 2011, World Health Organization.; 2011.

198. Ahmed A. New insights into the etiology of preeclampsia: identification of key elusive factors for the vascular complications. Thromb Res. 2011;127 Suppl 3:S72-5.

199. Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. American journal of obstetrics and gynecology. 2007;196(6):514. e1-. e9.

200. Bombrys AE, Barton JR, Nowacki EA, Habli M, Pinder L, How H, et al. Expectant management of severe preeclampsia at less than 27 weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(3):247.e1-6.

201. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. Am J Emerg Med. 2020;38(3):641-7.

202. Sitotaw C, Asrie F, Melku M. Evaluation of platelet and white cell parameters among pregnant women with Preeclampsia in Gondar, Northwest Ethiopia: A comparative cross-sectional study. Pregnancy hypertension. 2018;13:242-7.

203. Gezer C, Ekin A, Ertas IE, Ozeren M, Solmaz U, Mat E, et al. High first-trimester neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios are indicators for early diagnosis of preeclampsia. Ginekol Pol. 2016;87(6):431-5.

204. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. The American journal of cardiology. 2011;107(3):433-8.

205. Lala V, Zubair M, Minter DA. Liver Function Tests. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

206. Hall P, Cash J. What is the real function of the liver 'function' tests? Ulster Med J. 2012;81(1):30-6.

207. Kim S, Kim H, Seo J, Lee K, Oh J, Kim N, et al. Relationship between serum adiponectin concentration, pulse wave velocity and nonalcoholic fatty liver disease. European journal of endocrinology. 2005;152(2):225-31.

208. Lee K, Yang JH. Which liver enzymes are better indicators of metabolic syndrome in adolescents: the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2010. Metabolic syndrome and related disorders. 2013;11(4):229-35.

209. Weng SF, Kai J, Guha IN, Qureshi N. The value of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in cardiovascular disease risk assessment. Open Heart. 2015;2(1):e000272.

210. Stander H, Duncan E, Sisson W. Chemical studies on the toxemias of pregnancy. BULLETIN OF THE JOHNS HOPKINS HOSPITAL. 1925;36(6):411-27.

211. Borghi C, Piani F. Uric acid and estimate of renal function. Let's stick together. International Journal of Cardiology. 2020;310:157-8.

212. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, Tatge H, Wilke R, Kohler C, et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. Circulation. 2002;106(24):3073-8.

213. San Juan-Reyes S, Gómez-Oliván LM, Islas-Flores H, Dublán-García O. Oxidative stress in pregnancy complicated by preeclampsia. Arch Biochem Biophys. 2020;681:108255.

214. Piani F, Agnoletti D, Baracchi A, Scarduelli S, Verde C, Tossetta G, et al. Serum uric acid to creatinine ratio and risk of preeclampsia and adverse pregnancy outcomes. J Hypertens. 2023;41(8):1333-8.

215. Dikker O, Aktaş A, Şahin M, Doğan M, Dağ H. The Association of Serum Uric Acid Levels and Various Uric Acid-Related Ratios with Insulin Resistance and Obesity: A Preliminary Study in Adolescents. Children (Basel). 2023;10(9).

216. Tao J, Shen X, Li J, Cha E, Gu P-P, Liu J, et al. Serum uric acid to creatinine ratio and metabolic syndrome in postmenopausal Chinese women. Medicine. 2020;99(17):e19959.

217. Kawamoto R, Kikuchi A, Ninomiya D, Tokumoto Y, Kumagi T. Serum uric acid to creatinine ratio is a useful predictor of all-cause mortality among hypertensive patients. Clinical Hypertension. 2023;29(1):10.

218. Harel Z, McArthur E, Hladunewich M, Dirk JS, Wald R, Garg AX, et al. Serum creatinine levels before, during, and after pregnancy. Jama. 2019;321(2):205-7.

219. Fischer RL, Weisberg LS, Hediger ML. Etiology of third-trimester maternal hyperuricemia in nonpreeclamptic twin gestations. Obstetrics & Gynecology. 2001;97(1):62-5.

220. Gyselaers W. Hemodynamic pathways of gestational hypertension and preeclampsia. American journal of obstetrics and gynecology. 2022;226(2):S988-S1005.

221. San Juan-Reyes S, Gómez-Oliván LM, Islas-Flores H, Dublán-García O. Oxidative stress in pregnancy complicated by preeclampsia. Archives of biochemistry and biophysics. 2020;681:108255.

222. Wang A, Tian X, Wu S, Zuo Y, Chen S, Mo D, et al. Metabolic factors mediate the association between serum uric acid to serum creatinine ratio and cardiovascular disease. Journal of the American Heart Association. 2021;10(23):e023054.

223. Liu W, Ding K, Bao J, Hu Y, Gui Y, Ye L, et al. Relationship between uric acid to albumin ratio and in-stent restenosis in patients with coronary artery disease undergoing drug-eluting stenting. Coron Artery Dis. 2023;34(8):589-94.

224. Çakmak E, Bayam E, Çelik M, Kahyaoğlu M, Eren K, Imanov E, et al. Uric Acid-to-Albumin Ratio: A Novel Marker for the Extent of Coronary Artery Disease in Patients with Non-ST-Elevated Myocardial Infarction. Pulse (Basel). 2021;8(3-4):99-107.

225. Gul AZ, Atakul N, Selek S, Atamer Y, Sarıkaya U, Yıldız T, et al. Maternal Serum Levels of Zinc, Copper, and Thiols in Preeclampsia Patients: a Case-Control Study. Biol Trace Elem Res. 2022;200(2):464-72.

226. Deeksha HS, Pajai S, Reddy Eleti M, Navalihiremath VU. A Comprehensive Review on Serum Lactate Dehydrogenase (LDH) and Uric Acid in Preeclampsia: Implications for Maternal Health and Disease Severity. Cureus. 2024;16(3):e56928.

227. Wu J, Wu A, Wang S, Zeng C, Wang R, Zhou J, et al. The value of lactate dehydrogenase to albumin ratio and immune inflammation biomarkers in colorectal cancer. Front Surg. 2023;10:1118403.

228. Jeon SY, Ryu S, Oh SK, Park JS, You YH, Jeong WJ, et al. Lactate dehydrogenase to albumin ratio as a prognostic factor for patients with severe infection requiring intensive care. Medicine (Baltimore). 2021;100(41):e27538.

229. Guan X, Zhong L, Zhang J, Lu J, Yuan M, Ye L, et al. The relationship between lactate dehydrogenase to albumin ratio and all-cause mortality during ICU stays in patients with sepsis: A retrospective cohort study with propensity score matching. Heliyon. 2024;10(6):e27560.

230. Helliksson F, Wernerman J, Wiklund L, Rosell J, Karlsson M. The combined use of three widely available biochemical markers as predictor of organ failure in critically ill patients. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. 2016;76(6):479-85.

231. Ding J, Karp JE, Emadi A. Elevated lactate dehydrogenase (LDH) can be a marker of immune suppression in cancer: Interplay between hematologic and solid neoplastic clones and their microenvironments. Cancer Biomarkers. 2017;19(4):353-63.

232. Ruan Y, Yuan C, Liu Y, Zeng Y, Cheng H, Cheng Q, et al. High fibrinogen-to-albumin ratio is associated with hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients. Brain and behavior. 2021;11(1):e01855.

233. Belayev L, Pinard E, Nallet H, Seylaz J, Liu Y, Riyamongkol P, et al. Albumin therapy of transient focal cerebral ischemia: in vivo analysis of dynamic microvascular responses. Stroke. 2002;33(4):1077-84.

234. Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino Jr RB, Kempf J, et al. Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. Diabetes. 2004;53(10):2623-32.

235. Goessling W, Massaro JM, Vasan RS, D'Agostino Sr RB, Ellison RC, Fox CS. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease. Gastroenterology. 2008;135(6):1935-44. e1.

236. Jeong S, Nam H, Rhee J, Shin J, Kim J, Cho K. Metabolic syndrome and ALT: a community study in adult Koreans. International journal of obesity. 2004;28(8):1033-8.

237. Marchesini G, Forlani G. NASH: from liver diseases to metabolic disorders and back to clinical hepatology. Hepatology. 2002;35(2):497-9.

238. Chen S, Guo X, Zhang X, Yu S, Yang H, Jiang M, et al. Association between elevated serum alanine aminotransferase and cardiometabolic risk factors in rural Chinese population: a cross-sectional study. BMC cardiovascular disorders. 2015;15:1-8.

239. Chen S, Guo X, Yu S, Zhou Y, Li Z, Sun Y. Metabolic syndrome and serum liver enzymes in the general Chinese population. International journal of environmental research and public health. 2016;13(2):223.

240. Kang YH, Min HG, Kim IJ, Kim YK, Son SM. Comparison of alanine aminotransferase, white blood cell count, and uric acid in their association with metabolic syndrome: a study of Korean adults. Endocrine journal. 2008;55(6):1093-102.

241. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. Diabetes. 2001;50(8):1844-50.

242. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. Digestive and Liver disease. 2015;47(3):181-90.

243. Chen S, Guo X, Yu S, Sun G, Yang H, Li Z, et al. Association between Serum Uric Acid and Elevated Alanine Aminotransferase in the General Population. Int J Environ Res Public Health. 2016;13(9).

244. Amidu N, Antuamwine BB, Akilla MA, Owiredu WKBA, Addai-Mensah O. Leucocyte differential count and pregnancy induced hypertension: implication for risk and disease assessment. 2020.

245. Sachan R, Patel ML, Sachan P, Shyam R. Diagnostic accuracy of neutrophil to lymphocyte ratio in prediction of nonsevere preeclampsia and severe preeclampsia. Journal of Current Research in Scientific Medicine. 2017;3(2):79-83.

246. Thombare D, Bhalerao A, Dixit P, Joshi S, Dapkekar P. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Antenatal Women With Pre-eclampsia: A Case-Control Study. Cureus. 2023;15(6):e40338.

247. Canzoneri BJ, Lewis DF, Groome L, Wang Y. Increased neutrophil numbers account for leukocytosis in women with preeclampsia. Am J Perinatol. 2009;26(10):729-32.

248. Mohamed RA, Ali IA. Role of neutrophil / lymphocyte ratio, uric acid / albumin ratio and uric acid / creatinine ratio as predictors to severity of preeclampsia. BMC Pregnancy Childbirth. 2023;23(1):763.

249. Sitotaw C, Asrie F, Melku M. Evaluation of platelet and white cell parameters among pregnant women with Preeclampsia in Gondar, Northwest Ethiopia: A comparative cross-sectional study. Pregnancy Hypertens. 2018;13:242-7.

250. Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H, Bildircin FD, Tosun M, Alper T. Validity of platelet indices in predicting the risk of developing preeclampsia. Clinical Research. 2016;33(2):57-61.

251. Wadhwani N, Dangat K, Randhir K, Poddar A, Joshi P, Pisal H, et al. Longitudinal Assessment of Calcium and Magnesium Levels in Women with Preeclampsia. Biol Trace Elem Res. 2023;201(7):3245-55.

252. Qublan HS, Ammarin V, Bataineh O, Al-Shraideh Z, Tahat Y, Awamleh I, et al. Lactic dehydrogenase as a biochemical marker of adverse pregnancy outcome in severe pre-eclampsia. Med Sci Monit. 2005;11(8):Cr393-7.

253. Ayala-Ramírez P, Serrano N, Barrera V, Bejarano JP, Silva JL, Martínez R, et al. Risk factors and fetal outcomes for preeclampsia in a Colombian cohort. Heliyon. 2020;6(9):e05079.

254. Wei J, Liu CX, Gong TT, Wu QJ, Wu L. Cigarette smoking during pregnancy and preeclampsia risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Oncotarget. 2015;6(41):43667-78.

255. Kharkova OA, Grjibovski AM, Krettek A, Nieboer E, Odland J. First-trimester smoking cessation in pregnancy did not increase the risk of preeclampsia/eclampsia: A Murmansk County Birth Registry study. PLoS One. 2017;12(8):e0179354.

256. England LJ, Levine RJ, Qian C, Morris CD, Sibai BM, Catalano PM, et al. Smoking before pregnancy and risk of gestational hypertension and preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2002;186(5):1035-40.

257. Nachshon S, Hadar E, Bardin R, Barbash-Hazan S, Borovich A, Braun M, et al. The association between chronic liver diseases and preeclampsia. BMC Pregnancy Childbirth. 2022;22(1):500.

258. Mousa N, Abdel-Razik A, Shams M, Sheta T, Zakaria S, Shabana W, et al. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on pregnancy. British Journal of Biomedical Science. 2018;75(4):197-9.

259. Ahmed MA, Sharif ME, Rayis DA, Nasr AM, Adam I. Hepatitis B infection and preeclampsia among pregnant Sudanese women. Virology journal. 2018;15:1-4.

260. Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. New England Journal of Medicine. 1996;335(4):226-32.

261. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. Hypertension. 2018;72(1):24-43.

262. Kendrick J, Holmen J, You Z, Smits G, Chonchol M. Association of unilateral renal agenesis with adverse outcomes in pregnancy: a matched cohort study. American Journal of Kidney Diseases. 2017;70(4):506-11.

263. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 1998;105(11):1177-84.

264. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. Bmj. 2014;348:g2301.

265. Su X, Liu Y, Li G, Liu X, Huang S, Duan T, et al. Associations of Hypothyroxinemia With Risk of Preeclampsia-Eclampsia and Gestational Hypertension. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:777152.

266. Lintula A, Keski-Nisula L, Sahlman H. Hypothyroidism and the increased risk of preeclampsia – interpretative factors? Hypertension in Pregnancy. 2020;39(4):411-7.

267. Khadir F, Rahimi Z, Vaisi-Raygani A, Shakiba E, Naseri R. Gestational Diabetes Mellitus (GDM), Hypothyroidism, and Gene Variants (Keap1 Rs11085735) in Patients with Preeclampsia. Rep Biochem Mol Biol. 2022;11(3):493-501.

268. Toloza FJK, Derakhshan A, Männistö T, Bliddal S, Popova PV, Carty DM, et al. Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(4):243-52.

269. Crawford P. Epilepsy and pregnancy. Seizure. 2002;11 Suppl A:212-9.

270. Yerby M, Koepsell T, Daling J. Pregnancy complications and outcomes in a cohort of women with epilepsy. Epilepsia. 1985;26(6):631-5.

271. Mistry SK, Das Gupta R, Alam S, Kaur K, Shamim AA, Puthussery S. Gestational diabetes mellitus (GDM) and adverse pregnancy outcome in South Asia: A systematic review. Endocrinol Diabetes Metab. 2021;4(4):e00285.

272. Wahi P, Dogra V, Jandial K, Bhagat R, Gupta R, Gupta S, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) and its outcomes in Jammu region. J Assoc Physicians India. 2011;59(4):227-30.

273. Uzunov AV, Secara DC, Mehedințu C, Cîrstoiu MM. Preeclampsia and neonatal outcomes in adolescent and adult patients. J Med Life. 2022;15(12):1488-92.

274. Bilano VL, Ota E, Ganchimeg T, Mori R, Souza JP. Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low-and middle-income countries: a WHO secondary analysis. PloS one. 2014;9(3):e91198.

275. Ødegård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KÅ, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. Obstetrics & Gynecology. 2000;96(6):950-5.

276. Yilgwan CS, Pam VC, Ige OO, Golit WN, Anzaku S, Imade GE, et al. Neonatal Blood Pressure and Anthropometric Indices in Newborns of Pre-Eclamptic and Normal Mothers in Jos, Nigeria. West Afr J Med. 2020;37(4):423-7.

277. Xiong T, Mu Y, Liang J, Zhu J, Li X, Li J, et al. Hypertensive disorders in pregnancy and stillbirth rates: a facility-based study in China. Bulletin of the World Health Organization. 2018;96(8):531.

278. Yang Y, Le Ray I, Zhu J, Zhang J, Hua J, Reilly M. Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China. JAMA Netw Open. 2021;4(5):e218401.

279. Duan Z, Li C, Leung WT, Wu J, Wang M, Ying C, et al. [Retracted] Alterations of Several Serum Parameters Are Associated with Preeclampsia and May

Be Potential Markers for the Assessment of PE Severity. Disease markers. 2020;2020(1):7815214.

280. Gogoi P, Sinha P, Gupta B, Firmal P, Rajaram S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet. 2019;144(1):16-20.

281. Braester A, Bilyk A, Suriu C, Akria L, Dally N, Barhoum M. Can Blood Inflammatory Markers Identify Pregnant Women with Preeclampsia? Still a Controversial Issue. Isr Med Assoc J. 2024;26(8):500-3.

282. Cui HX, Chen C, Jung YM, Guo ZY, Dong CY, Lee SM, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a predictive index for liver and coagulation dysfunction in preeclampsia patients. BMC Pregnancy Childbirth. 2023;23(1):4.

283. Lurie S, Frenkel E, Tuvbin Y. Comparison of the differential distribution of leukocytes in preeclampsia versus uncomplicated pregnancy. Gynecol Obstet Invest. 1998;45(4):229-31.

284. Annam V, Srinivasa K, Yatnatti SK. Evaluation of platelet indices and platelet counts and their significance in pre-eclampsia and eclampsia. Int J Biol Med Res. 2011;2(1):425-8.

285. Arslanoğlu T, Kurt-Bilirer K, Çallıoğlu N, Aydın-Şenel S, Turan-Bakırcı I, Koç-Erol İ N, et al. Can platelet activation markers predict preeclampsia and/or its severity? Cir Cir. 2024;92(1):52-8.

286. Abdelrahman RM, Zaroog MS, Abdalla BE, Hamza MA, Mohamed ME. Renal function in Preeclamptics versus normal pregnant women. Journal of Biosciences and Medicines. 2022;10(5):169-78.

287. Munazza B, Raza N, Naureen A, Khan SA, Fatima F, Ayub M, et al. Liver function tests in preeclampsia. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2011;23(4):3-5.

288. Jaiswar SP, Gupta A, Sachan R, Natu SN, Shaili M. Lactic dehydrogenase: a biochemical marker for preeclampsia-eclampsia. J Obstet Gynaecol India. 2011;61(6):645-8.

289. Niu Y, Tang Q, Zhao X, Zhao X, Mao X, Sheng J, et al. Obesity-induced insulin resistance is mediated by high uric acid in obese children and adolescents. Frontiers in endocrinology. 2021;12:773820.

290. İnanir M. Serum uric acid (SUA) in morbidly obese patients and its relationship with metabolic syndrome. The Aging Male. 2020;23(5):1165-9.

291. Benoit J, Rey É. Preeclampsia: should plasma albumin level be a criterion for severity? J Obstet Gynaecol Can. 2011;33(9):922-6.

292. Møller HI, Persson G, Klok FB, Vojdeman FJ, Lebech M, Hviid TVF. Investigations of leukocyte and inflammatory markers in pregnancies complicated by preeclampsia. J Reprod Immunol. 2023;160:104163.

293. Küçükyurt AK, Atakul N, Solak Y. Pregnancy cholestasis typically occurs in the third trimester of pregnancy and is a significant clinical condition. Arch Gynecol Obstet. 2024;310(5):2531-9.

294. Cho GJ, Kim HY, Park JH, Ahn KH, Hong SC, Oh MJ, et al. Prepregnancy liver enzyme levels and risk of preeclampsia in a subsequent pregnancy: A population-based cohort study. Liver Int. 2018;38(5):949-54.

295. Jeyabalan A, Conrad KP. Renal function during normal pregnancy and preeclampsia. Front Biosci. 2007;12:2425-37.

296. 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):648-52.

297. Dacaj R, Izetbegovic S, Stojkanovic G, Dreshaj S. Elevated liver enzymes in cases of preeclampsia and intrauterine growth restriction. medical archives. 2016;70(1):44.

298. Gojnic M, Petkovic S, Papic M, Mostic T, Jeremic K, Vilendecic Z, et al. Plasma albumin level as an indicator of severity of preeclampsia. Clin Exp Obstet Gynecol. 2004;31(3):209-10.

299. Wakumilua PN, Nzongola-Nkasu DK, Moyene JPE, Beya DT, Zita MN, Masidi JM, et al. Seric Calcium and Magnesium in Normal and Pre Eclamptic Pregnant Women: A Case-Control Study in Kinshasa, D R Congo. Open Journal of Obstetrics and Gynecology. 2018;08:408-15.

300. Tabassum H, Al-Jameil N, Ali MN, Khan FA, Al-Rashed M. Status of serum electrolytes in preeclamptic pregnant women of Riyadh,Saudi Arabia. Biomedical Research-tokyo. 2015;26:0.

301. Ephraim RK, Osakunor DN, Denkyira SW, Eshun H, Amoah S, Anto EO. Serum calcium and magnesium levels in women presenting with pre-eclampsia and pregnancy-induced hypertension: a case-control study in the Cape Coast metropolis, Ghana. BMC Pregnancy Childbirth. 2014;14:390.

302. GOL MS, Amirabi lA, Yazdian M, Pashapour N. Evaluation of serum calcium, magnesium, copper, and zinc levels in women with pre-eclampsia. 2008.

303. Ekun OA, Olawumi OM, Makwe CC, Ogidi NO. Biochemical Assessment of Renal and Liver Function among Preeclamptics in Lagos Metropolis. Int J Reprod Med. 2018;2018:1594182.

304. Zhang E, Su S, Gao S, Zhang Y, Wang J, Liu J, et al. Elevated serum uric acid to creatinine ratio is associated with adverse pregnancy outcomes: a prospective birth cohort study. Int J Med Sci. 2024;21(9):1612-21.

305. Yakiştiran B, Tanaçan A, Altinboğa O, Erol A, Şenel S, Elbayiyev S, et al. Role of derived neutrophil-to-lymphocyte ratio, uric acid-to-creatinine ratio and Delta neutrophil index for predicting neonatal outcomes in pregnancies with preeclampsia. J Obstet Gynaecol. 2022;42(6):1835-40.

306. Dal Y, Karaca SG, Akkuş F, Karagün Ş, Nessar AZ, Coşkun A. Evaluation of the diagnostic value of the HALP score, uric acid value, and uric acid-creatinine ratio in preeclampsia. Ceska Gynekol. 2024;89(3):180-7.

307. Chen Y, Ou W, Lin D, Lin M, Huang X, Ni S, et al. Increased Uric Acid, Gamma-Glutamyl Transpeptidase and Alkaline Phosphatase in Early-Pregnancy

Associated With the Development of Gestational Hypertension and Preeclampsia. Front Cardiovasc Med. 2021;8:756140.

308. An R, Ma S, Zhang N, Lin H, Xiang T, Chen M, et al. AST-to-ALT ratio in the first trimester and the risk of gestational diabetes mellitus. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1017448.

309. Özgür Y, Akın S, Yılmaz NG, Gücün M, Keskin Ö. Uric acid albumin ratio as a predictive marker of short-term mortality in patients with acute kidney injury. Clin Exp Emerg Med. 2021;8(2):82-8.

310. Yalcinkaya D, Karacali K, Ilhan BC, Yarlioglues M. Relation between serum uric acid to albumin ratio and severity of chronic coronary artery disease. Angiology. 2024;75(4):386-93.

311. Komac A, Gokcen N, Yazici A, Cefle A. The role of lactate dehydrogenase-to-albumin ratio in clinical evaluation of adult-onset Still's disease. Int J Clin Pract. 2021;75(10):e14615.

312. Yan D, Huang Q, Dai C, Ren W, Chen S. Lactic Dehydrogenase to Albumin Ratio Is Associated With the Risk of Stroke-Associated Pneumonia in Patients With Acute Ischemic Stroke. Front Nutr. 2021;8:743216.

313. Zhang F, Zhang M, Niu Z, Sun L, Kang X, Qu Y. Prognostic value of lactic dehydrogenase-to-albumin ratio in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study. J Thorac Dis. 2024;16(1):81-90.

314. Yakiştiran B, Tanaçan A, Altinboğa O, Erol A, Şenel S, Elbayiyev S, et al. Role of derived neutrophil-to-lymphocyte ratio, uric acid-to-creatinine ratio and Delta neutrophil index for predicting neonatal outcomes in pregnancies with preeclampsia. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2022;42(6):1835-40.

EKLER

Ek 1. Çalışma Formu

1) Anne yaşı? ……..

2) Kaçıncı gebelik?

3) Anne sigara kullanıyor mu? a)evet b)hayır

4) Annenin sürekli kullandığı bir ilaç var mı? a)evet b)hayır

5) Kullanıyorsa hangi ilaç? ……

6) Annenin kronik bir hastalığı var mı? a)evet b)hayır

7) Varsa hangi hastalık? …….

8) Annenin geçirilmiş preeklampsi öyküsü var mı? a)evet b)hayır

9) Doğum şekli? …….

10) Yenidoğan doğum haftası? ……

11) Yenidoğan doğum kilosu? ……

12) Yenidoğan doğum boyu? ……

13) Yenidoğan baş çevresi? …….

14) Bakılan tetkik sonuçlarına göre;

Hg:

Wbc:

Trombosit:

Nötrofil:

Lenfosit:

Nötrofil/lenfosit:

Trombosit/lenfosit:

MPV:

AST:

ALT:

LDH:

Albümin:

Toplam billirubin:

Direk billirubin:

İndirek billirubin:

Kreatinin:

Ca: K: Na: Mg:

AST/ALT:

Ürik asit/ALT:

Ürik asit/kreatinin

LDH/albümin:

Ürik asit/albümin: