



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**APRİ SKORU VE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ
PREEKLAMPSİ TAHMİNİNDEKİ ROLÜ**

Dr. Tuğba ORAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Haziran 2023
İSTANBUL**



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**APRİ SKORU VE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ
PREEKLAMPSİ TAHMİNİNDEKİ ROLÜ**

Dr. Tuğba ORAL

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Reyhan AYAZ BİLİR**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Haziran 2023
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Tuğba Oral'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “APRİ SKORU VE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ PREEKLAMPSİ TAHMİNİNDEKİ ROLÜ” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Reyhan AYAZ BİLİR
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Üyeler

(imza)

(imza)

(imza)

Tarih: __/__/2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“APRİ SKORU VE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ PREEKLAMPSİ TAHMİNİNDEKİ ROLÜ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Tuğba ORAL;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Haziran, 2023

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Tuğba ORAL



TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum alanındaki uzmanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, yetişmemde büyük katkıları olan, bilimsel araştırma yolunu bize açan ve bu süreçte her zaman destek olan eğitim sorumlumuz, değerli hocam sayın Prof. Dr. Abdulkadir Turgut'a

Asistanlığa başladığım ilk günden emekliliğine kadar bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bizleri çocukları gibi gören, vefa borcumu asla ödeyemeyeceğim değerli hocam sayın Prof. Dr. Ateş Karateke'ye

Asistanlığımın ilk gününden beri tecrübesini ve bilgisini her zaman bize aktaran, biz asistanların üzerinde çok büyük emeği ve desteği olan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Reyhan Ayaz Bilir'e

Eğitim sürecimde katkıda bulunan, bilgilerini ve cerrahi tecrübelerini bize aktaran, birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve çok şey öğrendiğim değerli uzmanlarıma

Başladığım günden bu yana büyük bir keyifle ve uyumla çalıştığım, zorlu cerrahi eğitimi süresince desteklerini asla unutamayacağım başta eşkıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelere, teknisyenlere ve personellere

Gözümü açtığım ilk günden beri yanımda olan, hayattaki en büyük destekçilerim, döndüğüm zaman arkamda dağ gibi duran, her zaman kendi ayaklarımın üstünde dimdik durmam için bana yardım eden, sevgilerini ve şefkatlerini her zaman hissettiğim değerli annem ve babama

Yaşına rağmen hala bizleri yetiştirmeye ve korumaya çalışan, dualarında her zaman beni eksik etmeyen değerli anneanneme

İlkokuldan bu zamana kadar gerek eğitimimde gerek manevi desteğini esirgemeyen, elini her zaman omzumda bildiğim, her zaman mutluluğumu isteyen ve beni her zaman kızı gibi gören değerli amcama

Son olarak benim yanımda bedenen olmasa da manen her zaman yanımda olan, yaptığım her davranışta, her konuşmamda bendeki etkisini hissettiğim, zor dönemlerde bile her zaman eğitimin önemini bilen, kendini bu şekilde yetiştirip kendinden sonraki nesilleri, iki oğlunu ve bir torununu bu misyonla yetiştiren, her zaman özlediğim, kalbimdeki yeri asla dolmayacak, doktor olmamı en çok isteyen ve bu yola başlamamı sağlayan değerli babaanneme, süper babaanneme, Mannem'e

sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Dr. Tuğba ORAL

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ.....	iii
BİLGİLENDİRME.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLO LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. GESTASYONEL HİPERTANSİYON	3
2.2. PREEKLAMPSİ.....	3
2.2.1. Preeklampsisi tanımı	3
2.2.2. Preeklampsisi patogenezi.....	4
2.2.3. Preeklampsisi risk faktörleri	5
2.2.4. Preeklampsisi ayırıcı tanıları.....	5
2.2.4.1. Primer bulgusu hipertansiyon olan hastalarda ayırıcı tanı	5
2.2.4.2. Primer bulgusu proteinüri olan hastalarda ayırıcı tanı	6
2.2.4.3. Hipertansiyon ve trombositopeni veya artmış transaminazları olan hastalarda ayırıcı tanı	7
2.2.4.4. Diğer belirti ve semptomları olan hastaların ayırıcı tanısı	8
2.2.5. Antepartum yönetim ve doğum zamanlaması	9
2.2.6. İntrapartum ve postpartum yönetim ve prognoz.....	10
2.3. EKLAMPSİ	12
2.4. HELLP	13
2.5. GEBELİKTE HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	16
2.6. NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI VE PREEKLAMPSİ ARASINDAKİ İLİŞKİ... ..	16
2.7. GEBELİKTE GÖRÜLEN KARACİĞER HASTALIKLARI	17
2.7.1. Gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları.....	17
2.7.2. Gebelik öncesinde var olan karaciğer hastalıkları	19
2.7.3. Gebelik sırasında gelişebilen karaciğer hastalıkları	20
2.7.4. Gebelikte karaciğeri etkileyebilen diğer hastalıklar	21
2.8. APRİ SKORLAMA SİSTEMİ, KULLANIM ALANI VE PREEKLAMPSİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	22

3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI	23
3.2. HASTA SEÇİMİ	24
3.3. ÇALIŞMA PROSEDÜRLERİ	25
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ.....	42
KAYNAKLAR	43
EKLER	
EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU	
EK 2. İNTİHAL RAPORU	



KISALTMALAR

ACOG	: Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği
AFAS	: Antifosfolipid antikor sendromu
AFLP	: Acute Fatty Liver of Pregnancy
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
APRİ	: Aspartat aminotransferaz platelet oranı indeksi
AST	: Aspartat aminotransferaz
BFP	: Biyofizik profili
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
DEA	: Demir eksikliği anemisi
DİK	: Dissemine intravasküler koagölasyon
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diyabetes mellitus
DNA	: Deoksiribo Nökleik Asit
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
GGT	: Gama glutamil transferaz
GHT	: Gestasyonel hipertansiyon
GİK	: Gebeliğın intrahepatik kolestazi
HAV	: Hepatit A virüsü
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HELLP	: Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet
HEV	: Hepatit E virüsü
HG	: Hiperemesis gravidarum
HSV	: Herpes simpleks virüsü
HT	: Hipertansiyon
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
INR	: International Normalized Ratio
IUGR	: İntrauterin gelişme kısıtlılığı
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MRI	: Manyetik rezonans görüntölleme

NLR	: Nötrofil lenfosit oranı
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NST	: Non stres test
PE	: Preeklampsi
PlGF	: Plasental büyüme hormonu
PLT	: Platelet
RBC	: Kırmızı kan hücreleri
SKB	: Sistolik kan basıncı
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
sVEGFR-1	: Çözünür vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-1
TTP	: Trombotik trombositopenik purpura
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VEGFR-1 (FLT-1)	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü 1
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Preeklampsia tanı kriterleri (ACOG).	4
Tablo 2.2. Preeklampsia risk faktörleri.....	5
Tablo 2.3. Preeklampside ve ayırıcı tanılarında görülebilen belirti ve bulguların sıklığı.	144
Tablo 2.4. Preeklampside ve ayırıcı tanılarında görülen laboratuvar değerleri ve sıklığı.	144
Tablo 2.5. Tennessee, ACOG ve mississippi sınıflaması (HELLP).	155
Tablo 2.6. Gebeliğe özgü karaciğer hastalıklarında karakteristik laboratuvar bulguları.	159
Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri.	27
Tablo 4.2. Gebelik haftasından önce ve tanı anında her iki grupta bakılan AST, ALT, platelet, nötrofil ve lenfosit değerlerinin istatistiksel anlamlılığı.	293
Tablo 4.3. 20. gebelik haftasından önce ve tanı anında her iki grupta bakılan APRİ ve NRL değerlerinin ortalaması ve istatistiksel anlamlılığı.	344
Tablo 4.4. Kontrol grubu ve çalışma grubu arasında çok değişkenli regresyon analizi. .	344

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1.	Çalışma grubu.	233
Şekil 3.2.	Kontrol grubu.	244
Şekil 4.1.	Çalışma grubu ve kontrol grubunda doğum yapan gebelerin doğum kilolarının ortalaması.	338
Şekil 4.2.	Çalışma grubu ve kontrol grubunda doğum yapan gebelerin bebeklerinin 1. dakika ve 5. dakika APGAR skorları	338
Şekil 4.3.	Çalışma grubu ve kontrol grubundaki gebelerin 20. gebelik haftasından önce bakılan AST ve ALT değerlerinin ortalamaları.....	3529
Şekil 4.4.	Çalışma grubu ve kontrol grubundaki gebelerin 20. gebelik haftasından önce bakılan platelet değerlerinin ortalamaları.....	350
Şekil 4.5.	Çalışma grubu ve kontrol grubundaki gebelerin 20. gebelik haftasından önce bakılan nötrofil ve lenfosit değerlerinin ortalamaları	330
Şekil 4.6.	Çalışma grubu ve kontrol grubundaki gebelerin tanı anında bakılan AST ve ALT değerlerinin ortalamaları	331
Şekil 4.7.	Çalışma grubu ve kontrol grubundaki gebelerin tanı anında bakılan platelet değerlerinin ortalamaları.	33
Şekil 4.8.	Çalışma grubu ve kontrol grubundaki gebelerin tanı anında bakılan nötrofil ve lenfosit değerlerinin ortalamaları	33
Şekil 4.9.	Kontrol grubundaki doğum yapan gebelerin yenidoğan yoğun bakım yatış oranı.....	333
Şekil 4.10.	Çalışma grubundaki doğum yapan gebelerin yenidoğan yoğun bakım yatış oranı.....	333
Şekil 4.11.	20. gebelik haftasından önce bakılan APRİ skorunun ROC analizi	335
Şekil 4.12.	Tanı anında bakılan APRİ skorunun ROC analizi	335

ÖZET

APRİ SKORU VE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ PREEKLAMPSİ TAHMİNİNDEKİ ROLÜ

Günümüzde maternal ve fetal morbidite ile mortalitenin önde gelen nedenleri arasında yer alan preeklamps, gebeliğe özgü bir hastalık olup hipertansiyon ve çoğunlukla eşlik eden proteinüri ya da proteinüri olmaksızın end organ hasarının gelişmesi ile karakterizedir. Gebelik döneminde hematolojik sistemde değişiklikler görülmesine karşın hepatobiliyer sistemde genelde değişiklik meydana gelmemektedir. Bu çalışmamızdaki amaç, 2018-2023 yılları arasında hastanemizde preeklamps tanısı alan ve doğum yapanların APRİ skoru ve NRL skorlarını doğumunu hastanemizde yapan sağlıklı gebeler ile kıyaslayarak preeklampsiyi predikte etmesindeki rolünü araştırmaktır.

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yatan ve doğumunu gerçekleştiren 352 preeklamps tanılı gebe ve 423 sağlıklı gebe incelenmiş, kriterleri karşılayan 70 preeklamps tanılı gebe ve randomize olarak seçilen 70 sağlıklı gebe çalışmaya dahil edilmiştir. 15-45 yaş arası doğum yapan, tekil gebeliği olan, herhangi bir kronik hastalığı olmayan, peripartum komplikasyonları ya da fetal anomalili doğum yapmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çoğul gebeliği bulunan, kronik hastalığı bulunan(diyabet, hipertansiyon vb.), fetal anomalisi olan, yoğun bakım yatışı olanlar ve postpartum atoni gibi komplikasyonları olan hastalar çalışmada dışlanmıştır. Her hastada boy ve kilo ölçümleri kullanılarak VKİ hesaplandı. Preeklamps tanısı konulan hastalardan tıbbi kayıtlarının ve 20. gebelik haftasından önce ve tanı anında bakılan rutin kan testleri dijital ortamda incelenmiştir. Tıbbi özgeçmiş, laboratuvar değerleri, doğum kiloları ve APGAR skorları, APRİ skoru ve nötrofil/lenfosit (NLR) oranı hesaplanıp kontrol grubuna kıyaslanarak istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi. Sonuçlar mevcut literatürdeki verilerle karşılaştırıldı ve yorumlandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özelliklerine bakıldığında çalışma grubunda yaş, vücut kitle indeksi, gravida ve pariteye bakıldığında, her iki grup ortalaması benzer olup belirgin bir fark saptanmadı. Çalışma grubunda tanı anındaki proteinüri varlığı,

kontrol grubuna göre daha yüksek oranda görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Her 2 grubun bakılan 1. ve 5. dakika APGAR skorları, çalışma grubunda daha düşük saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 20. gebelik haftasından önce bakılan APRI VE NLR skorları her 2 grup arasında benzer dağılıma sahip olup anlamlı saptanmamıştır. Ortalamalarına bakıldığında ise her iki grup arasındaki APRI skoru anlamlı saptandı. Kontrol ve preeklampsi grupları ROC analizi kullanarak karşılaştırıldığında 20. gebelik haftasından önce bakılan AST değerinden ziyade APRI skorunun, preeklampsiyi öngören parametreler olduğu görüldü.

Gebeliğin hipertansif hastalıklarını ön görmenin günümüzde oldukça zor olmaktadır. Preeklampsinin şiddetini ve riskini belirlemek için basit, kolay ulaşılabilir ve pahalı olmayan testlere ihtiyaç vardır. Bu nedenle erken tanı açısından literatürde bir çok çalışma bulunmaktadır ve halen devam etmektedir. Preeklampside anormal plasentasyon kaynaklı fetal gelişme geriliği, perinatal hipoksi riski, dolayısıyla yenidoğan yoğun bakım yatışı artmıştır. Kimi çalışmalarda anlamlı olduğu gösterilmiş olsa da sistemik inflamasyonda artış gösteren nötrofil lenfosit oranının, başka çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda preeklampsi prediksyonunda klinik olarak önemi olmadığı gösterildi. Bunun yanısıra ilk defa 2003 yılında literatüre giren ve 2020 yılından beri gebeler üzerindeki etkisi araştırılan APRI skorunun, preeklampsiye ilerleme süreci hakkında klinik ipucu verebileceği gösterilmiştir. Bu bulgu gelecek için umut vadeden ve üzerinde daha çok çalışılması gereken bir bulgudur. Ancak daha kesin bilgiler elde edebilmek için geniş vaka serilerine ve prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: APRI skoru, preeklampsi, nötrofil-lenfosit oranı, gebelik, gestasyonel hipertansiyon

ABSTRACT

THE ROLE OF APRI SCORE AND NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO IN PREDICTING PREECLAMPSIA

Preeclampsia, which is among the leading causes of maternal and fetal morbidity and mortality today, is a pregnancy-specific disease characterized by hypertension and the development of end-organ damage, mostly with or without accompanying proteinuria. Although changes are observed in the hematological system during pregnancy, there is generally no change in the hepatobiliary system. The aim of this study is to investigate the role of those who were diagnosed with preeclampsia and gave birth in our hospital between 2018 and 2023 in predicting preeclampsia by comparing APRI scores and NRL scores with healthy pregnant women who gave birth in our hospital.

A total of 352 pregnant women with preeclampsia and 423 healthy pregnant women who were hospitalized and delivered at Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic were examined, and 70 pregnant women with preeclampsia who met the criteria and randomly selected 70 healthy pregnant women were included in the study. Patients between the ages of 15-45 who gave birth, had a single pregnancy, did not have any chronic disease, did not give birth with peripartum complications or fetal anomalies were included in the study. Patients with multiple pregnancies, chronic diseases (diabetes, hypertension, etc.), fetal anomaly, intensive care hospitalization, and complications such as postpartum atony were excluded from the study. BMI was calculated for each patient using height and weight measurements. Medical records of patients diagnosed with preeclampsia and routine blood tests performed before and during the 20th gestational week were analyzed digitally. Medical history, laboratory values, birth weights and APGAR scores, APRI score and neutrophil/lymphocyte (NLR) ratio were calculated and compared to the control group and evaluated using statistical methods. The results were compared with the data in the available literature and interpreted.

Considering the demographic characteristics of the patients included in the study, age, body mass index, gravida and parity in the study group were examined, the mean of both groups

was similar, but no significant difference was found. The presence of proteinuria at the time of diagnosis was higher in the study group than in the control group, and it was found to be statistically significant. The first and fifth minute APGAR scores of both groups were lower in the study group and were statistically significant. APRI and NLR scores measured before the 20th gestational week had a similar distribution between both groups and were not found to be significant. When the averages were examined, the APRI score between both groups was found to be significant. When the control and preeclampsia groups were compared using ROC analysis, it was seen that the APRI score rather than the AST value measured before the 20th gestational week were the parameters predicting preeclampsia.

It is very difficult to predict hypertensive diseases of pregnancy nowadays. Simple, easily accessible and inexpensive tests are needed to determine the severity and risk of preeclampsia. For this reason, there are many studies in the literature in terms of early diagnosis and it is still ongoing. Because in preeclampsia, fetal growth retardation due to abnormal placentation, perinatal hypoxia risk and therefore neonatal intensive care hospitalization are increased. Although it has been shown to be significant in some studies, neutrophil lymphocyte ratio, which shows an increase in systemic inflammation, was shown not to be clinically important in the prediction of preeclampsia, as in other studies. In addition, it has been shown that the APRI score, which defined the literature for the first time in 2003 and whose effect on pregnant women has been investigated since 2020, can provide clinical clues about the progression to preeclampsia. This finding is promising for the future and requires further study. However, more case series and prospective randomized controlled studies are needed to obtain more precise information.

Keywords: APRI score, preeclampsia, neutrophil-lymphocyte ratio, pregnancy, gestational hypertension

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gebelikle ilişkili hipertansif bozuklukların görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır ve günümüzde maternal ve fetal morbidite ile mortalitenin önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır(1). Preeklampsia ise gebeliğe özgü bir hastalık olup eş zamanlı hipertansiyon ve çoğunlukla eşlik eden proteinüri ya da proteinüri olmaksızın end organ hasarının gelişmesi ile karakterizedir. Multifaktöriyel patogeneze ve birkaç farklı fenotipe sahip olan bu hastalık henüz tam olarak aydınlatılamamıştır, erken tanısı ve önlenmesinde halen başarı sağlanamamıştır. Klinik yaklaşımda semptomatik tedavi temel olarak maternal morbidite (eklamptik kriz) ve mortalitenin önlenmesine yöneliktir (2).

Preeklampsinin patogenezi hala tanımlanamamış olsa da, önde gelen hipotezler erken gebelik haftalarından itibaren ortaya çıkan plasental disfonksiyon konusunda neredeyse hemfikirdir (7). Normal gebelikte, plasental gelişim aşamasında sitotrofoblastlar desiduaı ve myometriumun bir kısmını geçerek spiral arterlerin endotel ve tunica mediasını invaze eder. Trofoblastlar damar çapını arttırmak üzere endotelial ve müküler tabakanın yerini alırlar. Spiral arterler, plasental kan akışını sağlamak üzere düşük dirençli daha geniş kapasiteli damarlara dönüşür (8). Spiral arterlerdeki bu değişim ilk trimesterin sonunda başlar, 18-20. gebelik haftasına yani trofoblastların invazyonunun sonlandığı haftaya kadar devam eder. Preeklampsili hastalarda ise sitotrofoblastlar spiral arterlerin sadece desidual kısmını invaze eder, myometrial kısmını invaze edemezler (10). Derin myometrial arterioller endotelial tabakalarını ve mükulo-elastik dokularını kaybetmezler ve geniş çaplı kıvrımlı vasküler kanallar gelişemez, dış çapları normal plasental damarların çapının ortalama yarısı kadardır (8,10). Ayrıca spiral arterlerde mükulo-elastik tabakanın fibrinoid materyalle yer değiştirmesi sonucu yeterince genişleyemeyen damarlar plasental hipoperfüzyona neden olur. Hastalığın ilk evresinde azalmış plasental perfüzyon, plasental iskemiye yol açmaktadır. Plasental iskemi inflamatuvar sitokinlerin yoğun bir şekilde dolaşıma salgılanması ile yaygın bir endotelial disfonksiyon ve aktivasyonu tetiklemekte, bunun sonucunda da sistemik vasküler rezistans artışı ve hipertansiyon ile renal hasara bağlı proteinüri gelişmektedir (6).

Gebelikte nötrofil sayısında artışa bağlı lenfosit sayısında fizyolojik bir artış görülmektedir. Gebeliğin 10 uncu haftasından itibaren yükselmeye başlayan nötrofil miktarı,

üçüncü trimesterde pik yapar. Doğumdan sonraki genelde ilk hafta içerisinde ise normal değerlere dönmektedir. Ayrıca periferik kanda artan nötrofil ve lenfosit aktivitesi ve bu hücrelerden salınan sitokin ve/veya antikorlar sonucunda oluşan inflamatuvar hiperaktivite ve bunun sonucunda oluşan endotel disfonksiyonu, PE'nin etiyolojisinde suçlanmaktadır (115). Bu sonuca göre artmış NRL, normal gebeliklere kıyasla preeklampitik hastalarda daha çok görülmektedir.

Gebelikte AST, ALT, GGT ve bilirubin düzeylerinde değişiklik görülmemektedir, ancak plazma volümü artışına bağlı hipoalbuminemi, lipid paneli ve ALP düzeylerinde 4 kata kadar artış görülebilmektedir. Gebeliğe bağlı karaciğer hastalıkları veya gebelik esnasında karaciğeri etkileyen bir hastalık ortaya çıktığında ise AST ve ALT değerleri yükselir. Aspartat aminotransferaz, preeklampsiye bağlı karaciğer disfonksiyonunda periferik dolaşıma katılan predominant transaminazdır ve periportal nekroz ile ilişkilidir. Platelet değerleri ise gebelik süresince azalsa da genelde normal değerlerdedir. AST'nin platelet değerine oranı sonucu ortaya çıkan değere APRİ skoru denir ve APRİ skorunun, sadece AST'ye kıyasla preeklampsi ve HELLP prediksyon oranı daha yüksektir.

Bu tezdeki amaç, 2018-2023 yılları arasında hastanemizde preeklampsi tanısı alan ve doğum yapanların APRİ skoru ve NRL skorlarını kıyaslayarak preeklampsiyi predikte etmesindeki rolünü araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GESTASYONEL HİPERTANSİYON

Gebelikte hipertansiyon, gebeliğin 20. haftasından sonra tanı konulan, proteinüri ya da end organ hasarının eşlik etmediği sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üstü veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg ve üstü ölçülmesidir. Kronik esansiyel hipertansiyondan preeklampsiye kadar geniş bir spektrumda görülebilir. Dünya genelinde sık karşılaşılmaktadır ve gebelerin yüzde 5-8 ini etkileyen bir hastalıktır. Dünya çapında maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin en önde gelen sebeplerinden biridir. Dünyada gestasyonel hipertansiyon, tüm gebelerin yüzde 2-8'inde görülmektedir (1,2). Gelişmekte olan ülkelere kıyasla gelişmiş ülkelerde maternal mortalite oranı düşük olmasına rağmen maternal ölümlerin yüzde 16'sı hipertansif hastalıklara bağlı olduğu görülmüştür (3,4).

Gebelik sırasında en sık görülen hipertansiyon çeşididir. Nullipar kadınları yüzde 6 ila 17 arasında, multipar kadınları yüzde 2 ila 4 arasında etkilemektedir. Önceki gebeliğinde öyküsü olan, vücut kitle indeksi yüksek ya da obez olan hastalarda bu oran daha da yükselmektedir. İyi prognozlu olmasına rağmen yakın takip edilmesi gerekir. Gestasyonel hipertansiyon tanısı alan gebelerin yüzde 10 ila 50' si arasında, takip eden 1 ay içinde proteinüri ve preeklampsi bulguları gelişebilir (5,6). Çoğunlukla postpartum dönemde düzelmesine karşın, kimi hastalarda sebat eder ve kronik hipertansiyon ortaya çıkabilir.

2.2. PREEKLAMPSİ

2.2.1. Preeklampsi tanımı

1990'lı yıllarda “teoriler hastalığı” olarak adlandırılan preeklampsi, gebeliğin 20. haftasında ortaya çıkan, hipertansiyon ve proteinüri olarak tanımlanan bir hastalıktır. Ancak hipertansiyon ve proteinüri tanıda klasik tanı kriterleri olmasına rağmen proteinüri olmaksızın olan hipertansiyonda diğer organ tutulumlarının varlığının gösterilmesi ile de preeklampsi tanısı konulabilir. 2020 yılında ACOG'un yayınladığı rehberde göre preeklampsi tanımı Tablo 2.1'de belirtilmiştir (2).

Tablo 2.1. Preeklampsi tanı kriterleri (ACOG).

Daha önce normotansif olan bir hastada gebeliğin 20. haftasından sonra en az 4 saat arayla yapılan en az 2 ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması ve aşağıdaki kriterlerden 1 veya daha fazlasının yeni başlamış olması
24 saatlik idrar örneğinde proteinürinin $\geq 0,3$ g olması veya kantitatif bir ölçüm mevcut değilse idrarda stikle $\geq 2+$ proteinüri olması veya rastgele bir idrar örneğinde protein/kreatinin oranının ≥ 0.3 olması
Trombosit sayısının $< 100,000$ /mikrolitre olması
Serum kreatininin $> 1,1$ mg/dL (97,2 mikromol/L) olması veya başka bir böbrek hastalığının olmaması durumunda kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması
Karaciğer transaminazlarının normalin üst sınırının en az iki katı olması
Pulmoner ödem
Başka tanılarla açıklanamayan ve normal analjezik dozlarına yanıt vermeyen yeni başlangıçlı, kalıcı baş ağrısı
Görme bulanıklığı veya skotom gibi görsel belirtiler

Maternal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerinden biridir. Bazı gebeler asemptomatik iken bazılarında baş ağrısı, vizüel semptom ve epigastrik hassasiyet gibi prodromal semptomlar eşlik edebilir. Ağır formunda ise hastalarda ise oligüri, akciğer ödemi, nörolojik defisit, karaciğer rüptürü ve plasenta dekolmanı görülebilmektedir.

2.2.2. Preeklampsi patogenezi

Preeklampsi, patogenezi tam olarak açıklanamamaktadır. Muhtemelen plasental ve maternal faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Gebeliğin erken döneminde plasentanın vaskülarizasyonundaki anormal gelişim hipoksi ve iskemiye neden olmakta ve antianjiyojenik faktörler maternal dolaşıma salınır. Maternal sistemik endotel fonksiyonu değişmekte ve hastada klinik bulguya sebep olmaktadır. Aynı zamanda oluşan uteroplental yetmezlik nedeniyle intrauterin gelişme geriliği, prematürite, plasenta dekolmanı gibi fetal komplikasyonlara neden olmaktadır.

Normal gebelik sürecinde gelişen plasentadaki sitotrofoblast hücreleri, uterin arterin plasenta ve fetüsü besleyen dalı olan spiral arterlerin endotel ve tunika media tabakalarını invaze ederek, bu damarların vazokonstriksiyona yanıtını azaltmaktadır ve düşük rezistanslı yüksek kapasitanslı arterlere dönüşmektedir. Bu sayede plasenta, uterusun diğer yerlerine göre daha fazla perfüzyonu sağlanmaktadır ve fetüse oksijen bu şekilde sağlanmaktadır (7,8).

Preeklampsik gebelerde ise bu mekanizma tam olarak gerçekleşemez. Myometrial invazyon gerçekleşmediğinden bu arterlerin kapasitasyonu artmaz ve sonuç olarak plasental

hipoperfüzyon oluşur. Ayrıca, vasküler sistemi etkileyen hastalıkların preeklampsisi riskini artırması da bu ilişkiyi desteklemektedir (9-11).

2.2.3. Preeklampsisi risk faktörleri

Preeklampsisi risk faktörleri, tablo 2.2’de detaylı olarak belirtilmiştir. Nadir olarak, ailede preeklampsisi öyküsü ve trizomi 13 taşıyıcı annede preeklampsisi riski mevcuttur (12,13). Aynı zamanda genetik yatkınlık hakkında birçok araştırma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda genetik yatkınlığın yüzde 24 ila 60 arasında değiştiği gösterilmiştir (14).

Tablo 2.2. Preeklampsisi risk faktörleri.

Nulliparite	Kronik hipertansiyon	KontROLSÜZ hipertiroidizm
Önceki gebelikte preeklampsisi öyküsü	Kronik böbrek hastalığı	IVF gebelik
18 yaş altı ya da 40 yaş üstü gebelik	Otoimmün hastalıklar (AFAS,SLE vb.)	Hidrops fetalis
Ailede preeklampsisi öyküsü	Vasküler hastalık	Siyah ırk
Önceki gebelikte fetal gelişim geriliği, plasenta dekolmanı veya fetal ölüm	Diyabetes mellitus	Obstrüktif uyku apnesi
Çoğul gebelik	Obezite	Kanda yüksek kurşun düzeyi

2.2.4. Preeklampsisi ayırıcı tanıları

Hipertansiyonu olan gebelerde preeklampsisi eklampsisiye ilerleyebileceğinden, tanı kriterleri tam olarak karşılanmasa da tansiyon yüksekliği olması halinde bu hastalarda ilk olarak preeklampsisi düşünülmelidir. Eşlik eden karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik ve trombositopeni görülebilmektedir. Bu hastalarda preeklampsisi ve HELLP ön planda düşünülse de gebeliğin akut yağlı karaciğeri, trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve vasküler yapıları etkileyen sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi hastalıklar da akla gelmelidir.

2.2.4.1. Primer bulgusu hipertansiyon olan hastalarda ayırıcı tanı

Gebelerde dört major hipertansif bozukluk mevcuttur. Bunlar; gestasyonel hipertansiyon, kronik hipertansiyon, süperempoze preeklampsisi ve preeklampsisi ve ilgili hastalıklardır (eklampsisi ve HELLP). Bu hastalıkların doğru teşhis edilmesi, doğum zamanlamasının planlanması ve konvülsiyon açısından profilaktik tedavinin değerlendirilmesi ile hem maternal hem de fetal prognoza katkıda bulunmaktadır.

Hipertansiyonun dört nedeninin ayırıcı tanısının yanı sıra benzer klinik ve laboratuvar bulgularını paylaşan diğer durumlarda akla gelmelidir.

Gestasyonel hipertansiyon, 20. gestasyonel haftada görülen, end organ hasarının ve proteinürinin eşlik etmediği yeni gelişen hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Bu hastaların yüzde 10 ila 25'inde preeklampsisi bulguları gelişebilmektedir. Genellikle postpartum 12. haftada normal seviyelere gelmektedir. Doğumdan sonraki 12 haftayı aşan hipertansiyon mevcut ise bu durum, fizyolojik düşüşle maskelenen kronik hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır.

Kronik hipertansiyon, pregestasyonel dönemde ya da gestasyonel 20. haftadan önce en az 2 kez olan ve postpartum 12 haftadan uzun süren hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Bu hasta grubunda renal ve sürrenal patolojilere bağlı hipertansiyon görülebilmektedir.

Süperempoze preeklampsisi ise kronik hipertansif bir gebede 20. gestasyonel haftasından sonra görülen kötüleşen ya da dirençli hipertansiyon, yeni başlangıçlı proteinüri ve end organ hasarı görülmesi olarak tanımlanmaktadır.

Preeklampsisi, pregestasyonel dönemde normotansif olan bir gebenin, gebeliğin 20. haftasından sonra gelişen yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri veya proteinüri olmaksızın end organ hasarı ile görülen hipertansiyon olarak tanımlanmıştır. Eklampsisi ise, preeklempitik hastada başka nörolojik durumun yokluğunda olan grand mal nöbetin meydana gelmesi durumudur. HELLP ise hemoliz, artmış karaciğer fonksiyon testleri ve trombositopeni ile karakterize olan preeklampsinin alt tiplerinden biridir. Bu hasta grubunda çoğunlukla hipertansiyon ve proteinüri görülmektedir. Ancak tanının doğru konulması için benzer bulgulara sahip tanılar dışlanmalıdır.

Gebeliğin gestasyonel hipertansif hastalıklarının dışında diğer akut hipertansiyon nedenleri ekarte edilmelidir. Feokromositoma gibi hastalıklar ve kokain, amfetamin, fensiklidin gibi hiperadrenerjik durum oluşturabilen ilaçların kullanımında hipertansiyon eşlik edebilir. Klinik semptomların detaylı sorgulanması, doğru tanı konulması ve kısa zaman içerisinde tanı konulmasında oldukça yardımcıdır.

2.2.4.2. Primer bulgusu proteinüri olan hastalarda ayırıcı tanı

Gebe olmayan ve böbrek hastalığı olmayan insanlarda normal idrarla protein atılımı 150 mg'dan azdır. Gebelikte ise fizyolojik olarak artmaktadır ancak bu durum 300 mg/gün'ü geçtiği zaman anormal olarak kabul edilmektedir ve preeklampsisi ciddi bir komplikasyondur (15,16).

Proteinüri 20. gestasyonel haftadan sonra başlıyor ise bu hastalarda preeklampsi gelişme olasılığı yüksektir. Eğer önce ise o zaman ön planda primer ya da sekonder renal patolojiler düşünülmelidir. Yapılan bir çalışmada kronik böbrek hastası olan gebelerde 1 gr/gün proteinüri görülmesi, olumsuz gebelik ve neonatal sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (16). 3 gr/günden fazla olması preeklampside görülebilmesine rağmen bu hastalarda nefrotik sendrom da akla gelmelidir.

Proteinüri semikantitatif ve kantitatif tanımlanabilir. Semikantitatif tanımlamada dipstick kullanılmaktadır ve sonuçlar negative ile 4+ arasında değişmektedir. +2 ve daha fazlası olması halinde proteinüri varlığı mevcuttur. Kantitatif olarak ise proteinüriyi ölçmenin 3 yöntemi vardır: Spot idrar protein/kreatinin oranı, spot idrar albumin/kreatinin oran ve 24 saat idrarda protein miktarı. 24 saat idrar toplama, proteinüriyi ölçmede hem preeklampsi hem de böbrek hastalığı olan kişilerde altın standard olarak kabul edilmektedir. Spot idrarda protein/kreatinin oranı, yüksek doğruluğu, tekrarlanabilirliği ve zamandan bağımsız toplanabilmesi nedeniyle gebe kadınların haricinde proteinüri miktarının belirlenmesinde tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir (17,18,19). İdrar albumin/kreatinin oranı ise, protein/kreatinin oranı gibi rastgele bir spot idrar örneği kullanılarak ölçülür. Yaygın olarak kullanılmasa da 8 veya 12 saatlik idrar toplama yöntemi de 24 saat idrar toplama yöntemine makul bir alternatiftir.

Proteinürinin belirgin olduğu durumlarda, yeni başlayan ya da kötüleşen böbrek hastalığı ile preeklampsi ve süperempoze preeklampsi ayırıcı tanıda yer almaktadır. Bu hastalarda IgA nefropatisi, polikistik böbrek hastalığı gibi primer böbrek hastalıklarının yanı sıra diyabetik nefropati gibi proteinüriye neden olabilecek sistemik nedenlere ayırıcı tanıda dikkat edilmelidir. Ağır proteinürisi olan hastalara renal biyopsi önerilebilir ancak gebelik sırasında biyopsinin güvenliğine ilişkin veriler kısıtlıdır (20).

2.2.4.3. Hipertansiyon ve trombositopeni veya artmış transaminazları olan hastalarda ayırıcı tanı

Hipertansiyona eşlik eden artmış transaminaz ve trombositopenisi olan gebelerde şiddetli preeklampsi ihtimali yüksektir. HELLP'de hipertansiyon, santral sinir sistemi ya da böbrek fonksiyonlarının etkilenmesinden ziyade hemoliz, trombositopeni ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma eşlik eder. HELLP, preeklampsinin ağır bir alt tipidir ancak tanı konulmadan önce diğer tanılar dışlanmalıdır.

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri (AFLP) ile preeklampside benzer klinik ve laboratuvar bulgular eşlik etmektedir. AFLP tipik olarak üçüncü trimesterde ortaya

çıkılmaktadır. Başlangıç tedavileri her iki hastalıkta da benzerdir. AFLP tanılı hastalarda karaciğer yetmezliğine ve ensefalopati görülebilir. Bu gebelerde hızla kötü prognoza gidiş olabilir ve bu hastalara tanı koymak önemlidir. En önemli laboratuvar testi serum fibrinojen düzeyidir. Masif kanama ya da dekolman olmadığında fibrinojen düzeyinin 300 mg/dL'nin altında olması AFLP'li hastalarda tanı koydurucudur. Bu hastalarda şiddetli hipoglisemi, koagülasyon bozukluğu ve serumda yüksek amonyak düzeyi vardır. Karaciğer biyopsisi ile tanı doğrulanabilse de hastanın yönetimi değişmemektedir ve biyopsiye bağlı riskler de gebelerde görülebilmektedir (21).

Trombotik trombositopenik purpura (TTP), şiddetli anemi, şiddetli trombositopeni ve yüksek LDH (laktat dehidrogenaz) seviyeleri ile karakterize bir hastalıktır. TTP, preeklampsiye göre daha erken başlangıçlıdır. TTP gebeliğin ilk trimesterinde yüzde 12'sinde, ikinci trimesterinde yüzde 56'sında, üçüncü trimesterinde ve doğumda ise yüzde 33'ünde görülmektedir (22,23). Gebeliğe bağlı hemolitik üremik sendrom (HÜS) nadir olarak görülmektedir. Çoğunlukla postpartum dönemde gelişmektedir. Bu hastalarda hemoliz ve trombositopeni görülmektedir. Böbrek hasarı doğumdan sonra belirginleşir ve diyaliz ihtiyacı artmaktadır. Preeklampsi hastalarında ise bu durum genelde postpartum 72 saat içinde düzelir (24-26).

Sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında, özellikle lupus nefriti ya da hepatitis olan ve antifosfolipid sendromu (AFAS) olan hastalarda ayırıcı tanıya gitmek zordur. SLE hastalarında trombositopeni nadiren görülmektedir. Akut başlayan hipertansiyon halinde, SLE alevlenmesinden ziyade preeklampsi akla gelmelidir. AFAS da ise ciddi preeklampsi, eklampsi, ya da plasental yetmezliğe bağlı gebeliğin 34. haftasından önce doğum yapanlarda AFAS düşünülebilir.

2.2.4.4. Diğer belirti ve semptomları olan hastaların ayırıcı tanısı

Hipertansiyon, baş ağrısı ya da şiddetli karın ağrısı ile gelen hastalarda ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve bazı laboratuvar tetkikleri ile ayırıcı tanıya gidilebilir.

Migrende baş ağrıları tekrarlama eğilimindedir ve laboratuvar anormallikleri yoktur. Gastroözofageal reflü ve peptik ülser hastalarında şiddetli epigastrik ağrı olmasına karşın bu hastalarda da laboratuvar da anormallik izlenmemektedir. Hepatit ise serolojik belirteçler ile tanısı konulmaktadır. Hastanın semptomlarına ve laboratuvar bulgularına göre akut apandisit, akut kolesistit, akut pankreatit gibi durumlarda ayırıcı tanıya alınmaktadır.

2.2.5. Antepartum yönetim ve doğum zamanlaması

Birden fazla organı etkileyen ve progresif seyredabilen preeklampitik hastalarda temel amaç, prodromal semptomların ve laboratuvar bulgularını izlemektir. Tanının antepartum dönemde konulması halinde, doğumdan sonraki ilk 3 gün yakın takip gereklidir. Preeklampsiyi düzelten tek durum, doğumun gerçekleşmesidir. Ancak doğum zamanlaması, hastalığın şiddeti, maternal ve fetal durum ve gebelik yaşı gibi bir sürü faktörlere bağlıdır.

Yüksek risk grubundaki hastalarda düşük doz aspirin tedavisinin başlanması, preeklampsi riskini azalmaktadır. Tanı konulmasının ardından antihipertansif tedavinin başlanması hastalığın prognozunu etkilememekte, ancak oluşabilecek komplikasyonları ve şiddetli hipertansiyonu önlemektedir. Doğumdan sonra maternal izlem, hastanın ilerleyen yıllarda kardiyovasküler hastalık gelişimi riski olduğundan önemlidir.

Preeklampsi şiddetli özelliklerini taşımayanlar preeklampsi hastalarında 37. gestasyonel hafta ve üzeri doğum için uygundur (2,27,28). Bu yaklaşımın yararı ise yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Doğum yöntemi açısından karşılaştırıldığında, indüksiyon ile doğumun sezaryen oranını azaltsa bile istatistiksel olarak bir fark saptanmamış (29,30).

34. gestasyonel hafta ve üzerindeki hastalarda, ciddi bulgular eşlik etmiyorsa, anne ve bebek stabil ise yaklaşım tartışmalıdır. Kimi otörler ekspektan yönetimi tercih etse de bazı çalışmalarda erken doğum planlanan hastalarda, ekspektan yönetime kıyasla daha az ciddi anne komplikasyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (31).

Ekspektan yönetim yapılan hastalarda yakın maternal ve fetal gözlem önemlidir. Hastaların hastanede takibinden sonra ayaktan takibin devamı, şiddetli preeklampsi özelliklerini taşımayan hastalar için uygun ve maliyetli bir yöntem olarak kabul edilmektedir. ACOG, hastalarının iyi şekilde bilgilendirildiği ve maternal ve fetal izlemin sık sık yapıldığı sürece, bu hastaların evde yönetimini uygun bir seçenek olarak görmektedir (2). Dinlenmiş hastalarda tansiyon daha düşük olduğu için, bu hastalarda genelde hareket kısıtlaması da önerilmektedir. Katı yatak istirahati ise venöz tromboemboli riskini arttırdığından önerilmemektedir. Ancak istirahat önerilen hastalarda preeklampsiye gidişe ya da sonuçları üzerindeki olumlu etkileri kanıtlanmamıştır.

Hastalığın gidişatını değerlendirmek amaçlı hastalarda biyokimyasal rutinler ve hemogram haftada 2 kez görülmeli, semptomların olması halinde ise test tekrar sıklığı arttırılmalıdır. Proteinüri takibinin yararlılığı ise tartışmalıdır. Birçok klinik çalışmada proteinüri miktarındaki artış hızının maternal ve perinatal sonuçları etkilemediği gösterilmiş,

bu yüzden böbrek fonksiyonlarını izlemek amaçlı serum kreatininin kullanılabileceği gösterilmiştir (32-35).

Preeklampsia hastalarında aynı zamanda intrauterin gelişme geriliği ve oligohidramniyoz saptanması da preeklampsinin ilk bulgularından biri olabilir ve bu durum şiddetli uteroplasental yetmezliğe işaret etmektedir. Preeklampside sık NST ve BFP bakılması önerilse de antepartum fetal izlemin optimal sıklığı hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Eğer hastalarda intrauterin gelişme geriliğinden şüpheleniliyorsa, umbilikal arter doppler velositometriye bakılması önerilmektedir (36).

34. gestasyonel hafta altında olan, viabilite sınırının üzerinde olanlarda maternal ve fetal durum iyi ve yenidoğan yoğun bakım koşulları iyi yakın bir hastane mevcut ise o zaman ekspektan yönetim tercih edilebilmektedir. Doğumun 7 gün içerisinde öngörüldüğü hastalarda antenatal steroid uygulanması önerilmektedir. Preeklampsia nedeniyle gerçekleşen preterm doğumlarda neonatal solunum sıkıntısı yaygın olarak görülmektedir (37,38). 34. gestasyonel hafta altında olanlarda tam kür steroid tedavisi önerilmekte, 34 ve üzeri gestasyonel haftalardaki gebelerde ise steroid tedavisinin gerekliliği halen tartışılmaktadır.

Ekspektan olarak yönetilen hastalarda 37. gestasyonel hafta ya da sonrasında doğum endikedir. Hipertansiyon ve yeni başlayan prodromal semptomlar, trombositopeni ya da karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma meydana geliyorsa gestasyonel hafta farketmeksizin doğum planlanmalıdır. Bu durum, serebrovasküler kanama, grand mal nöbet, trombositopeniye bağlı kanama gibi ciddi maternal komplikasyonları azalmaktadır. Viabilite sınırının altında olan gebelikler, preterm eylem, erken membran rüptürü ve maternal ya da fetal durumu stabil olmayan, preeklampitik bulguları olan hastalarda da doğum endikedir.

2.2.6. İntrapartum ve postpartum yönetim ve prognoz

Preeklampitik hastalarda doğum şekline karar verilmesi, standard obstetrik endikasyonlara dayanmaktadır. Şiddetli preeklampsia özelliğine sahip hastalarda normal doğum kararının acil sezaryen endikasyonunu zorunlu kılmadığını gösteren gözlemsel veriler mevcuttur (39). Ancak bazı otörler tarafından uzun süreli indüksiyonda doğum şansı düşük olduğundan hasta bazlı değerlendirmekte ve sezaryen ile doğum önerilmektedir (40,41).

Konvülsiyon amaçlı intrapartum ve postpartum profilakside magnezyum sülfat tedavisi kullanılmaktadır. Eğer ciddi özellikleri yoksa, bu hastalarda birçok klinisyen tarafından profilaksi tedavisi uygulanmamaktadır. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada magnezyum sülfat tedavisi konvülsiyon ve gebelik kaybı riskini azaltsa da

istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (42). ACOG ise, şiddetli preeklampsisi olmayan hastalardaki profilaksi uygulamasını, hasta tercihleri ve klinik karara göre belirlenmesi gerektiğini, şiddetli preeklampsisi hastalarında ise konvulziyon profilaksisinin uygulanması gerektiğini belirtmektedir (2).

Eklampitik nöbetlerin önlenmesinde tercih edilen ilk ilaç magnezyum sülfattır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber primer olarak santral sinir sistemi üzerinde etki ettiği düşünülmektedir(43,44). Preeklampsili hastalarda yapılan randomize çalışmaların bir meta analizinde, magnezyum sülfatın fenitoin, nimodipin ve diğer plasebolara kıyasla ilk nöbeti önlemede daha etkili olduğu gösterilmiş, maternal ölüm üzerinde klinik olarak önemli bir azalma görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış (45). Tekrarlayan nöbetlerde magnezyum sülfatın, fenitoin, diazepam ve litik kokteylden (klorpromazin, prometazin ve petidin) daha güvenli ve etkili olduğu gösterilmiş (46).

Magnezyum tedavisi, myastenia gravis hastalarında myastenik krize neden olabileceğinden kontrendikedir. Yapılan bir çalışmada pulmoner ödemin magnezyum sülfatın kontrendike olduğu belirtilse de hastalara sıvı kısıtlaması, oksijen tedavisi ve diürez takibine dikkat edilerek verilebileceğini söylemiştir (47). Magnezyumun vücuttan atılımı renal sistem üzerinden olduğundan, bu hastalarda diürez takibine dikkat edilmeli, serum kreatinin düzeyleri takip edilmelidir.

Profilaksi için magnezyum, genelde doğum eylemi başlangıcında veya sezaryen ile doğumdan önce ve doğum esnasında başlatılır. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda 4-6 gr yükleme dozunun ardında 1-2 gr/saat idame uygulanmaktadır. Eğer intravenöz erişim mümkün değilse o zaman her bir kalçaya 5 gr magnezyum uygulanmasını takiben 4 saatte 1 intramüsküler uygulanmalıdır. Ancak bu hastalarda magnezyum seviyelerinde dalgalanma sıktır ve maternal yan etkiler daha sık görülmektedir. Terapötik aralık 4.8-8.4 mg/dL'dir. Hafif böbrek yetmezliği olanlarda yükleme dozunu takiben 1 gr/saat idame önerilmektedir (2). Serum kreatinin düzeyi 2,5 mg/dL ve üzerinde isre yükleme tedavisinin ardından idame önerilmemektedir. Magnezyum toksisitesi açısından serum magnezyum düzeyi 4-6 saatte 1 bakılmalıdır. Tedaviye doğumdan sonra 24 ila 48 saat devam edilmelidir.

Magnezyum toksisitesinde sırasıyla derin tendon refleksi kaybolur, solunum felci meydana gelir, kardiyak iletim bozulur ve kardiyak arrest meydana gelir. Toksisite gelişmesi halinde antidot olarak kalsiyum glukonat kullanılmaktadır. Magnezyum plasentadan serbestçe geçmektedir. Fetal bazal kalp hızında azalma meydana getirmekte, variabilitede kayıp görülmektedir. Ancak yenidoğanlarda net olumsuz bir sonuç bulunamamıştır (48).

Preeklampsili hastalar, doğumdan sonraki ilk 72 saat boyunca hastanede yakın takip edilmeli, doğumdan sonra 7 ila 10 gün sonra tansiyon takibi amaçlı kontrol önerilmektedir. Şiddetli bulgularla yeniden başvuran hastalarda, ikinci kez magnezyum sülfat tedavisi kullanılabilir.

Gebeliğinde preeklampsii tanısı alan hastaların sonraki gebeliklerinde preeklampsinin tekrarlama olasılığı yüksektir. Aynı zamanda bu hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişme riski artmaktadır. Travma sonrası stres bozukluğu ve depresyon olmak üzere psikiyatrik hastalıkların uzun vadede gelişme riski de yüksektir.

2.3. EKLAMPSİ

Eklampsii, gestasyonel hipertansif ya da preeklampşik hastalarda jeneralize, tonik-klonik nöbetlerin ya da koma durumunun görülmesi durumudur. Preeklampsinin ağır özelliklerinden biri olarak kabul edilir. Her ne kadar preeklampsii tanı ve yönetiminde ilerlemeler olsa da, az ve orta gelişmiş ülkelerde halen maternal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Özellikle Afrika ülkelerinde insidansı 10 bin doğumda 20 ila 150 arasında değişmektedir (49). Çok gelişmiş ülkelerde ise bu oran 10 bin doğumda 1.5 ila 10 arasında değişmektedir (50,51). Risk faktörleri preeklampsii ile benzerdir. Adölesan çağda, 20'li yaşların erken döneminde ve 35 yaşından sonra insidansı artmaktadır.

Eklampşik nöbetlerin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Hipertansiyon baz alınarak iki hipotez ortaya atılmıştır. İlk hipoteze göre hipertansiyon, serebral dolaşımın otoregülasyonunun bozulmasına sekonder hiperperfüzyon ve endotel disfonksiyonu ortaya çıkar ve vazojenik veya sitotoksik ödeme neden olur. İkinci hipoteze göre, hipertansiyon, otoregülatuar sistemi aktive ederek serebral damarlarda vazokonstriksiyona, lokal iskemiye, endotel disfonksiyonuna ve ödeme neden olur (52,53).

Bu hastaların klinik prezentasyonu, preeklampsii hastaları ile benzerlik göstermektedir (54). Hastaların mental durumunda bozulma, hafıza kaybı ve klonus eşlik edebilmektedir. Eklampşik nöbetler, genellikle jeneralize tonik klonik nöbetle kendini göstermektedir. Başlangıçta, genellikle bir çığlığın ardından ani bilinç kaybı ortaya çıkar ve kol, bacak, göğüs ve sırt kasları sertleşir, yaklaşık bir dakika sonra kaslar seğirmeye başlar (55). Postiktal faz ise seğirmeler sona erdikten hemen sonra başlar. Hastaların çoğu, konvülsiyondan ortalama 10 ila 20 dakika sonra sözlü uyarana yanıt verir ve baş ağrısından şikayet ederler. Bu hastalarda fokal nörolojik defisit genellikle yoktur.

Nöbet süresince ve nöbet sonrası 3 ila 5 dakika boyunca fetal bradikardi görülebilmektedir. Maternal durumun düzelmeye başlamasıyla öncelikle fetal taşikardi,

variabilite kaybı ve bazen geçici deselerasyonlar görülür (56). Maternal resüsitasyonun ve tedavinin başlanması ile fetal kalp atım trasesi genellikle 10-15 dakika içinde düzelmektedir.

20. gebelik haftasından önce preeklamps/eklamps gelişmesi nadirdir ve ön planda jinekolojik olarak molar gebelik ya da intrakranial kanama, kranial tümörler, ensefalopatiler gibi non-jinekolojik durumlar düşünülmelidir. Jeneralize tonik klonik nöbet sonrası kalıcı nörolojik hasar görülmemesi halinde iler değerlendirilmeye gerek yoktur, ancak başka nöbetlerin eşlik etmesi ya da tipik klinik durumun görülmediği durumlarda mutlaka ileri inceleme gerekir (57).

Eklampside ekspektan yönetim, kesin kontrendikasyon olarak kabul edilir. Kesin tedavisi hızlıca doğumun gerçekleşmesidir, ancak indüksiyon ya da normal doğum denenmesi için kontrendikasyon oluşturmaz (58,59). Genelde 32 ila 34 gestasyonel haftasında olan hastalar için Bishop skoru uygunsa normal doğum denenebilir. 32 veya 34 gestasyonel haftadan küçük olan hastalarda serviks normal doğum için uygun olmayacağından, sezaryen ile doğum mantıklı bir seçenek olabilir (60). Sezaryen ile doğumda anestezide nöroaksiyel tekniklerin kullanımı güvenli ve daha etkilidir.

2.4. HELLP

HELLP, gebelik döneminde ve doğumdan hemen sonra hastalarda görülen hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve trombositopeni ile karakterize edilen bir sendromun kısaltmasıdır. Preeklampsinin şiddetli formlarından biri olarak kabul edilse de HELLP hastalarının yüzde 15 ila 20 sinde evvelde proteinüri ya da hipertansiyon görülmediğinden bu durum günümüzde halen tartışmalıdır (61). Önceki gebelikte preeklamps ya da HELLP varlığı, en önemli risk faktörlerindendir. Preeklampsinin aksine, multipar bireylerde daha sık görülmektedir (62).

HELLP'in patogenezi günümüzde halen belirsizliğini korumaktadır. Preeklampsiden daha fazla hepatik inflamasyon görülmesi ve buna bağlı koagülasyon sisteminin aktivasyonundaki artış patogenezinde suçlanmaktadır. Bunun dışında fetal bazı enzimlerin eksikliği de HELLP ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (63).

Hastanın kliniği, preeklampsiye göre değişkenlik gösterir, hızlı başlangıçlıdır ve semptomlar giderek kötüleşir. En sık hastaneye başvuru şikayeti genelde epigastrik ya da sağ üst kadranda olan kolik tarzda karın ağrısıdır. Baş ağrısı, vizüel semptomlar, sarılık ve batında assit varlığı, daha az görülmektedir. Gebeliğin 28 ila 37. haftaları arasında gelişir ancak ikinci trimesterin sonlarında veya doğum sonrası dönemde daha sık görülmektedir (64).

Ayırıcı tanıda gebeliğin akut yağlı karaciğeri, trombotik trombositopenik purpura, gebeliğe bağlı hemolitik üremik sendrom ve SLE'nin akut alevlenmesi ön plandadır (Tablo 2.3, Tablo 2.4). Yine gebelik döneminde covid enfeksiyonu, şiddetli preeklamps, eklamps ve HELLP olasılığının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (65).

Tablo 2.3. Preeklampside ve ayırıcı tanılarında görülebilen belirti ve bulguların sıklığı.

Belirti ve Bulgular	HELLP, yüzde	AFLP, yüzde	TTP, yüzde	HÜS, yüzde	SLE alevlenmesi, yüzde
HT	85	50	20-75	80-90	80 (Nefrit veya AFA ile)
Proteinüri	90-95	30-50	Hematüri	80-90	100 (nefrit)
Ateş	Yok	25-32	20-50	NR	Sık
Sarılık	5-10	40-90	Nadiren	Nadiren	Yok
Bulantı/kusma	40	50-80	Sık	Sık	Sadece AFA ile
Karın ağrısı	60-80	35-50	Sık	Sık	Sadece AFA ile
Santral sinir sistemi	40-60	30-40	60-70	NR	50 (AFA ile)

NR: Not reported, AFA: Antifosfolipid Antikorlar

Tablo 2.4. Preeklampside ve ayırıcı tanılarında görülen laboratuvar değerleri ve sıklığı.

Laboratuvar Bulguları	HELLP	AFLP	TTP	HÜS	SLE alevlenmesi
Trombositopeni(<100.000/mm ³)	>20.000	>50.000	≤20.000	>20.000	>50.000
Hemoliz (%)	50-100	15-20	100	100	AFA olan hastalarda 14-23
Anemi (%)	<50	Yok	100	100	AFA olan hastalarda 14-23
DİK (%)	<20	50-100	Nadiren	Nadiren	Nadiren
Hipoglisemi (%)	Yok	50-100	Yok	Yok	Yok
VW Faktör Multimerleri (%)	Yok	Yok	80-90	80	<10
ADAMTS13(<%5)	Yok	Yok	33-100	Nadiren	Nadiren
Bozulmuş Renal Fonksiyon (%)	50	90-100	30	100	40-80
LDH (IU/L)	≥600	Değişir	>1000	>1000	AFA olan hastalarda ve karaciğeri etkilenmiş hastalarda yükselebilir
Artmış Amonyak Düzeyi (%)	Nadiren	50	Yok	Yok	Yok
Artmış Bilirubin Düzeyi (%)	50-60	100	100	NR	<10
Artmış Transaminazlar (%)	100	100	Genelde hafif yükselir	Genelde hafif yükselir	AFA olan hastalarda ve karaciğeri etkilenmiş hastalarda

NR: Not reported, AFA: Antifosfolipid Antikorlar

Tanı için HELLP'in adını içerdği tüm laboratuvar tetkiklerine bakılması gereklidir. Çoğunlukla Tennessee sınıflandırması teşhis için kullanılsa da kimi klinisyenler tarafından Mississippi sınıflaması kullanılmaktadır (66,67). ACOG'un teşhis kriterleri biraz farklı ve uzmanlar arasındaki fikir ayrılığı olduğunu savunmaktadır (68) (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Tennessee, ACOG ve mississippi sınıflaması (HELLP).

Tennessee Sınıflaması	ACOG	Mississippi Sınıflaması
Hemoliz(aşağıdakilerden en az ikisi): a. Periferik yaymada şistosit veya Burr hücre varlığı b. Serum bilirubini $\geq 1,2$ mg/dL (20,52 mikromol/L) c. Düşük serum haptoglobini (≤ 25 mg/dL) veya laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyinin normalin üst seviyesinin ≥ 2 katı (laboratuvara özel referans aralıklarına göre) d. Kan kaybı ile ilişkilendirilmeyen şiddetli anemi	LDH ≥ 600 IU/L	Sınıf 1: Trombosit sayısı ≤ 50.000 hücre/mikroL + LDH >600 IU/L + AST veya ALT ≥ 70 IU/L
Artmış karaciğer enzimleri (AST veya ALT düzeyinin normalin üst seviyesinin ≥ 2 katı (laboratuvara özel referans aralıklarına göre))	AST ve ALT, normalin üst sınırının iki katından fazla yükselmesi	Sınıf 2: Trombosit sayısı >50.000 ancak ≤ 100.000 hücre/mikroL + LDH >600 IU/L + AST veya ALT ≥ 70 IU/L
Platelet değerlerinin <100.000 hücre/mikroL olması	Platelet değerlerinin <100.000 hücre/mikroL olması	Sınıf 3: Trombosit sayısı >100.000 ancak ≤ 150.000 hücre/mikroL + LDH >600 IU/L + AST veya ALT ≥ 40 IU/L

Bu hastaların yönetiminde ilk olarak maternal ve fetal stabilizasyon sağlanmalıdır. Hipertansif hastalar için antihipertansif tedavi ve magnezyum sülfat infüzyonu başlanmalıdır. Fetal monitorizasyon yapılmalı, biyofizik profili değerlendirilmelidir. Şiddetli sağ üst kadranda ağrısı olan hastalarda yatak başı ultrason ile karaciğer rüptürü açısından hasta değerlendirilmeli, gereklilik halinde BT veya MRI yapılmalıdır. BT’de fetal radyasyona maruziyet olacağından dikkatli olunmalıdır. DİK, pulmoner ödem veya akut böbrek hasarı olan hastalar ise stabilenmeli ve hemen doğurtulmalıdır.

34. gebelik haftası ve üzerinde olan hastalarda ekspektan yönetim yerine doğum önerilmektedir. Serviks uygunluğu değerlendirildikten sonra hastaya uygun doğum şekli kararı verilmeli, ancak normal doğum planlanıyorsa bu süre 24 saati geçmemesi önerilmektedir. Kesin bir doğum şekli belirlenmemekle beraber 30 ila 32. gebelik haftasından küçük hastalarda, uzamış indüksiyon ihtimali nedeniyle sezaryen ile doğum önerilmektedir. Trombositopeni ve pıhtılaşma anormallikleri doğum ve doğum için nöroaksiyel anestezi kullanımını engelleyebilir. Nöroaksiyel anesteziyi güvenli bir şekilde gerçekleştirmek için gereken minimum trombosit sayısı bilinmemektedir ve uygulama değişiklik göstermektedir. Trombosit sayısı 20.000/mikroL ya da daha az olduğunda aşırı kanamayı önlemek amaçlı trombosit transfüzyonu önerilir. Sezaryen ile doğum planlanıyorsa genelde preoperatif dönemde eğer trombosit değerleri 50.000/mikroL ve altında ise trombosit replasmanı önerilmektedir (69). Eğer hasta stabilse, fetal akciğer matürasyonunu desteklemek amaçlı betametazon uygulanıp doğum, ilk dozdan 48 saat sonra gerçekleştirilebilmektedir.

2.5. GEBELİKTE HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Gebelik süresince plasenta büyüme ve gelişmesinden dolayı maternal organların hemen hepsinde değişiklikler meydana gelmektedir. Gebelerde plazma volümü artar, fizyolojik anemi, lökositoz, hafif düzeyde nötrofili ve trombositopeni olur. Fibrinoliz azalır, prokoagulan faktörlerde artış, antikoagulan faktörlerde azalma meydana gelir. Bu durum gebelerde tromboza yatkınlık oluşturur.

Gebelerde RBC miktarındaki artış, plazma volüm artışına kıyasla az olduğundan dilüsyonel anemi ortaya çıkar. Anemi alt sınırı toplumdan topluma değişkenlik gösterse de dünyada ilk trimesterde hemoglobin değerinin 11 g/dL'nin, ikinci trimester 10,5 g/dL'nin, üçüncü trimesterde 11 g/dL'nin, postpartum dönemde 10 g/dL'nin altında olması gestasyonel anemi olarak tanımlanmaktadır. WHO tarafından dünya nüfusunun yaklaşık %25,'i anemik ve en önemli sebebi demir eksikliği anemisi olarak tanımlanmıştır (70). Yine WHO tarafından demir eksikliği gebelikte en sık görülen besin eksikliği olduğu ve DEA gebelikte en sık anemi nedeni olduğu ortaya konulmuştur (71,72).

Trombosit düzeyinde azalma, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde artmasına rağmen genellikle normal seviyelerde seyreder (73). Trombosit sayısındaki azalmanın nedeni tam olarak bilinmemekte ve dilüsyonun, immünolojik durumun, artmış trombosit aktivasyonunun ve plasental geçişe bağlı trombosit yıkımdaki artışın, trombositopeniye neden olduğu düşünülmektedir.

Gebelikte lökosit sayısında artış izlenir. Bu artışın primer nedeni ise nötrofil sayısında artış olmasıdır. Nötrofil miktarı, gebeliğin 8 ila 10 uncu haftaları arasında yükselmeye başlar, gebeliğin üçüncü trimesterinde ise en üst düzeyine ulaşır. Postpartum 6. günde ise lökosit seviyeleri normal döner. Antepartum dönemde 16.000/mikroL'nin, postpartum dönemin erken zamanlarında 25.000/mikroL'nin üzerinde olması patolojiktir. Lenfosit ve monosit seviyesinde değişiklik olmamaktadır. Bazofil ve eozinofil seviyelerinde ise minimal düşüş izlenebilir.

2.6. NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI VE PREEKLAMPSİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Gebeliğin ilk zamanlarında, plasentanın fetusu besleyebilmesi ve maternal-fetal perfüzyonu çift taraflı sağlayabilmesi için psödoneovaskülarizasyon görülmektedir. Bu olay, oksidatif stres ve hipoksiye bağlı proinflamatuvar maddelerin salınımına bağlı plasentadan PIGF, sVEGFR-1 ve soluble endoglin salgılanmaktadır ve vasküler inflamasyona neden olmaktadır. Buna bağlı nötrofil ağırlıkta olmak üzere lökosit aktivasyonu gerçekleşip

endotel hasarı ortaya çıkmakta, nitrik oksit salınımı artmakta ve vasküler yatak hacmi artarak plasentanın perfüzyonu yeterli derecede sağlanmaktadır. Ancak preeklampsi hastalarında nötrofil sayısında ve fonksiyonundaki artış, normal gebelik sürecinden fazla olduğundan nitrik oksitten ziyade süperoksit oluşumu fazla olur. Bu durumda endotel disfonksiyonu meydana gelmektedir.

Sistemik inflamatuvar indekslerinden biri olan nötrofil/lenfosit oranı, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, ülseratif kolit gibi bir çok lokal ve sistemik inflamatuvar hastalıklarda artmıştır. Preeklampsi hastalarında anormal lökosit artışı mevcuttur. Kimi çalışmalarda nötrofil/lenfosit oranı preeklampsi hastalarında daha yüksek düzeyde bulunmasına karşın (74), klinik değerlendirme, ayırıcı tanı ve prognozdaki etkinliği belirsizdir.

2.7. GEBELİKTE GÖRÜLEN KARACİĞER HASTALIKLARI

Tüm gebeliklerin yaklaşık yüzde 3'ünde karaciğer fonksiyon bozukluğu görülmektedir (75). Gebelikte görülen karaciğer hastalıkları; gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları, gebelik öncesinde var olan karaciğer hastalıkları ve gebelik esnasında gelişebilecek karaciğer hastalıkları olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır. Gebeliğe özgü olan karaciğer hastalıkları daha karakteristik bulgulara sahip ve belirli bir gestasyonel haftada karşımıza çıkarken, gebeliğe özgü olmayanlar ise gebeliğin herhangi bir haftasında karşımıza çıkabilmektedir.

Gebelikte kan volümünde yaklaşık yüzde 50 artış olmasına rağmen karaciğere olan kan akımı, gebelik süresince sabittir. Gebelerde fizik muayenede karaciğerin palpe edilmesi patolojik bir durumdur. Safra kesesi motilitesi azalarak kolelitiazis oluşumunda artış görülmektedir. Yine gebeliğe bağlı ortaya çıkan hiperöstrojenizm nedenli gebelerin yaklaşık yüzde 60'ında kronik karaciğer hastalığının bulguları olan telenjiektazi, spider anjioma ya da palmar eritem görülebilmektedir (75). Gebelikte plazma volüm artışına bağlı serum albumin düzeyinde azalma, kolesterol, trigliserit ve ALP seviyelerinde 2 ila 4 kat artış görülmektedir. ALT, AST, GGT, bilirubin düzeyleri ise gebelerde normal sınırlarda seyretmesine rağmen gebelik boyunca takip edilmesi gerekir.

2.7.1. Gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları

İlk trimesterde en sık görülen gebeliğe özgü karaciğer hastalığı hiperemesis gravidarumdur. Dehidratasyon, idrarda keton varlığı ve vücut ağırlığının yüzde 5 ya da daha fazlasının kaybedilmesi durumuna hiperemesis gravidarum denilmektedir. Tüm gebeliklerin

yüzde 2 sini etkilemektedir. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber artmış östrojen seviyesi, prolaktin seviyesinde azalma ve hipotalamo-hipofizyal adrenal aksın hiperaktivitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (76). VKİ'nin fazla olması, molar gebelik olması, nulliparite, çoğul gebelik ya da pregestasyonel diyabetin olması risk faktörlerindendir. Genelde 18. gestasyonel haftada düzelmektedir (77). Tedavisinde intravenöz rehidratasyon, parenteral ya da enteral nütrisyon ve antiemetikler kullanılmaktadır. Wernicke ensefalopatinin önlenmesi amaçlı tiamin 100 mg i.v./i.m. 5 gün boyunca uygulanmalıdır (78).

Gebeliğin intrahepatik kolestazı ise, gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan safra tuzlarında artış ve kaşıntı ile karakterize olan, doğumla düzelen kolestatik karaciğer hastalığıdır. İntrahepatik kolestaza bağlı kronik plasental yetmezlik meydana gelmekte, fetal hipoksiye bağlı prematürite, perinatal ölüm, fetal distres, ölü doğum gibi komplikasyonlar meydana gelmektedir. İleri anne yaşı, multiparite, oral kontraseptif kullanımı sonrası kolestaz öyküsü olması risk faktörlerindendir. Etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik mutasyonların ve gebeliğin etkisiyle oluşan östrojen duyarlılığındaki artış, safra asitlerinin sülfasyonunu ve taşınmasını bozarak serum safra asit seviyesinde artışa sebep olmaktadır. Safra asitlerinin plasenta aracılığıyla anneden bebeğe geçişinin bozulması fetüste safra asitlerinin toksik düzeye ulaşmasına yol açar. Bazı vakalarda kolestazın doğumdan sonra devam ederek fibrozis, hatta siroza yol açtığı gösterilmiştir (79). Tedavide ursodeoksikolik asit, plazma safra asit konsantrasyonunu ve sülfatlanmış progesteron metabolit konsantrasyonunu azaltarak preterm doğu engellenmekte, beraberinde steroid uygulaması ile fetal akciğer maturasyonunun gerçekleşmesinde zaman kazandırmakta yardımcıdır (80).

İlk olarak Standler ve Cadden tarafından 1934 yılında tanımlanan gebeliğin akut yağlı karaciğeri, obstetrik acillerden biridir. Genellikle gebeliğin 3. trimesterinde ortaya çıkmaktadır. Maternal ve fetal mortalite oranı yüzde 20'lerde seyretmektedir. Fetusta meydana gelen yağ asit oksidasyon bozukluğuna bağlı fetüste biriken yağ asitleri maternal dolaşıma katılır ve maternal karaciğerde birikerek toksisiteye neden olmaktadır (81). Hastanın kliniği bulantı ve karın ağrısından, hepatik ensefalopati ve sarılığa kadar değişebilir. İkiz gebelik ve nulliparite hastalığın gelişimi için risk faktörlerinden bazılarıdır. Renal disfonksiyon sık görülür (82). Tedavide acil doğum şarttır. Prematüre fetüslerde akciğer maturasyonu için kortikosteroide ihtiyaç duyulabilir. Gebeliğin akut yağlı karaciğeri, sonraki gebeliklerde tekrar görülebilir. Gebeliğin akut yağlı karaciğeri sonucunda kronik karaciğer hastalığı gelişmemektedir (83).

Preeklampsi, eklampsi ve HELLP, gebeliğin hipertansiyonla ilişkili karaciğer hastalıklarından sayılmaktadır. Özellikle HELLP’te karaciğer transaminazlarındaki artış, diğerlerinden daha belirgin olarak görülmektedir (Tablo 2.6). Diğerlerinden farklı olarak bu hastalarda hiperürük asidemi ve trombositopeni de eşlik etmektedir. Gebeliğin intrahepatik kolestazı ve akut yağlı karaciğerinde olduğu gibi, doğum kesin tedavi yöntemidir.

Tablo 2.6. Gebeliğe özgü karaciğer hastalıklarında karakteristik laboratuvar bulguları.

HG	Bilirubin seviyelerinde↑(x4), ALT/AST seviyelerinde↑(x2-4)
GİK	Bilirubin seviyelerinde↑(x6), ALT/AST seviyelerinde↑(x6), safra asit↑
AFLP	Bilirubin seviyelerinde↑(x6-8), ALT/AST seviyelerinde↑ (x5-10, nadir 20 kat)
Preeklampsi	Bilirubin seviyelerinde↑(x2-5), ALT/AST seviyelerinde↑ (x10-50), trombosit↓
HELLP	ALT/AST seviyelerinde↑(x10-20), trombosit↓, LDH↑, ürik asit↑

2.7.2. Gebelik öncesinde var olan karaciğer hastalıkları

Kronik karaciğer hastalığı olan kadınlar gebe kaldığında, hamilelikte hastanın üzerindeki ve fetus üzerindeki etkileri mutlaka düşünülmelidir. Siroz ve portal hipertansiyonu olan hastaların yönetiminde multidisipliner yaklaşım gerekmektedir ve bu hastalar, Child-Pugh sınıflamasına göre sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflamada assit varlığı, bilirubin, albumin, protrombin zamanı/INR ve ensefalopati derecesine göre puanlanmaktadır. Child-Pugh B veya C sınıfında olan gebelerde komplikasyon oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (84).

Gebeliğe bağlı toplam kan hacminde artış olduğundan, portal hipertansiyonu kötüleştirebilmektedir. Bu durum özellikle ikinci trimesterden sonra görülmektedir. Doğum anında ise Valsalva manevrası ile uterustan karaciğere uygulanan basınç artmakta ve doğumun ikinci aşamasında varis kanama riski artmaktadır (87,88). Doğum esnasında ıkmayı önlemenin yöntemi, doğumun erken döneminde epidural anestezi uygulayarak bebeğin yalnızca uterin kontraksiyonlarla inmesine izin vermektir. Daha sonrasında vakum ekstraksiyon veya forseps ile doğuma yardım edilir.

Gebelikte hepatit B enfeksiyonunda anne ve bebek için özellikli yönetim gereklidir. Kronik hepatit B hastalarında, HBV enfeksiyonunun yenidoğanlarda etkisi net olarak tanımlanmamıştır. Yapılan çalışmalarda kompanse sirozlu gebelerde preeklampsi, gebeliğin intrahepatik kolestazı, antepartum ve postpartum kanama, preterm eylem ve postpartum

enfeksiyonların görülme olasılığının yüksek olduğunu ve fetal mortalite ile seyrettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (84-86).

Kronik hepatit C hastalarında, kronik HBV enfeksiyonu olan gebelerdeki gibi gebelik sorunsuz ilerlemektedir. HCV'nin anneden bebeğe bulaşma olasılığı viral yükün artmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir, tahmini bulaş oranı yüzde 3 ila 10 arasında değişmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda maternal HCV enfeksiyonu, gebeliğin intrahepatik kolestaz riskini de arttırmaktadır (89,90).

Viral olmayan otoimmün hepatit, primer biliyer kolanjit, Wilson hastalığı da hamilelik üzerinde ya da hamilelikten etkilenebilecek diğer karaciğer hastalıkları arasındadır.

2.7.3. Gebelik sırasında gelişebilen karaciğer hastalıkları

Gebelik esnasında hepatobiliyer hastalık ortaya çıktığında, etyoloji, tedavi planlanması açısından mutlaka araştırılmalıdır. Akut viral hepatit gibi gebeliğe bağlı olmayacağı gibi, gebeliğin intrahepatik kolestazı gibi gebeliğe bağlı olabilmekte ve bu durum, gebeliğin takibini ve doğum zamanlamasını etkileyebilmektedir.

Hepatit A virüsü enfeksiyonu, toplumda akut viral hepatitin yaygın nedenlerinden biridir. Gebelik esnasında maternal ve fetal komplikasyonların olduğu çalışmalar mevcut olsa da, hastalığın seyri, gebe olmayan hastalarla benzerdir. üçüncü trimesterde görülmesi halinde erken doğum riski mevcuttur. HAV enfeksiyonu, genelde kendini sınırlamaktadır. Tedavisi ise dinlenme, oral alım gibi destekleyici tedavidir (91,92).

Gebelik esnasında akut HBV enfeksiyonu meydana gelmesi halinde, karaciğer fonksiyon testleri ve hepatit B yüzey antijen (HbsAg) değeri yakın takibe alınır. Perinatal bulaş riskini azaltmak için antiviral tedavi başlanıp başlanmayacağının karar verilmesi için 28. gebelik haftasında HBV DNA düzeyine bakılmalıdır. Gebelikteki akut HBV enfeksiyonunda, fetal teratojenitede artış veya maternal veya fetal mortalite ile ilişkisi bulunmamaktadır (93). Doğumdan sonra ise doğumdan hemen sonra yenidoğanlara hepatit B immünglobulin ve ilk doz hepatit B aşısı yapılmalıdır.

Hepatit C virüsü(HCV) enfeksiyonu prevalansında son 10 yılda ciddi oranda artmıştır. Gebelik esnasında genelde asemptomatik ya da hafif semptomatik olmaktadır (94,95). HCV'nin gebelik esnasında ya da intrapartum dönemde bebeğe bulaşması mümkündür. HCV ile enfekte gebelerin yaklaşık yüzde 5'inde bebekte enfektir, bu oran HIV ile ko-enfekte hastalarda daha yüksek oranda görülmektedir (96). Yapılan bazı çalışmalarda HCV ile enfekte hastalarda, altı ya da sekiz saatten uzun süren membran rüptüründe fetal bulaş

riski olduğu belirtilse de bu ilişki kesin olarak doğrulanamamıştır (97). Antiviral ajanların kullanımı, gebelikte güvenilirliği ve etkinliği değerlendirilemediğinden önerilmemektedir.

Hepatit E virüsü (HEV) enfeksiyonu, gelişmekte olan ülkelerin çoğunda görülmektedir. HEV-1 ve HEV-2 genotipi, fekal-oral yolla bulaşmaktadır. Enfekte gebelerde, gebeliğin akut yağlı karaciğeri ve HELLP'te olduğu gibi akut karaciğer yetmezliği riski ile ilişkilendirilmiştir (98). Yüzde 20 oranında mortal seyretmektedir. HEV antikorlarının ya da HEV-RNA pozitifliğinde tanı konulmaktadır. Antiviral tedavinin yeri yoktur. Destekleyici tedavi önerilmektedir.

Herpes simpleks virüsü (HSV) ile birincil sistemik enfeksiyona bağlı hepatit, gebelik sırasında ortaya çıktığında şiddetli olabilir ve fulminan herpetik hepatit vakaları bildirilmiştir (99,100). Hem anne hem de yenidoğan ölüm oranları yüksektir. Asiklovir ile ampirik tedavi önerilir. Sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü ve adenovirüsler, genellikle kendi kendini sınırlayan ve yalnızca destekleyici bakım gerektiren sistemik enfeksiyonla bağlantılı olarak hepatite neden olabilir. Bununla birlikte, fetüse geçiş meydana gelebilir.

2.7.4. Gebelikte karaciğeri etkileyebilen diğer hastalıklar

Gebelikte safra kesesi motilitesi azalmakta ve safranin kolesterol doygunluğu artmaktadır. Bu yüzden gebelikte koledokolitiazis daha sık görülmektedir (101). Komplike olmayan koledokolitiaziste tedavi IV hidrasyon ve ağrı kontrolüdür. Cerrahi zamanlaması hala tartışılmaktadır. Komplike koledokolitiaziste ise genelde gebeliğin erken dönemlerinde cerrahi ya da ERCP önerilmektedir. Kolesistektomi, gebeliğin herhangi bir trimesterinde gerçekleştirilebilir, mümkün olduğunda laparoskopik cerrahi yapılmalıdır (102).

Akut pankreatit, gebeliğin nadir görülen bir komplikasyonudur. Çoğunlukla biliyer kökenlidir ve biliyer olmayanlara göre daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur (101). Gebelik esnasında asemptomatik olan koledok kistleri, semptomatik hale gelebilirler. Koledok kistinin spontan rüptürü, nadir görülen bir komplikasyondur. Tedavisi cerrahidir ve genelde doğumdan sonra cerrahi planlanmalıdır (103).

Budd-Chiari sendromu (hepatik venöz çıkış obstrüksiyonu), gebelerde ya da son iki ay içerisinde doğum yapmış hastalarda görülebilmektedir. Hiperkoagulabilite durumu ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır. Antifosfolipid sendromu, faktör V Leiden mutasyonu ya da protein S eksikliği olan hastalarda artmış koagulabilite, Budd-Chiari sendromuna zemin hazırlamaktadır (104). Tedavisi, gebe olmayan hastalarla benzer olmasına karşın, K vitamini antagonistlerinin verilmesi gebelikte kontraendikedir. Karaciğer nakli hayat kurtarıcı bir önlem olduğu belirtilmektedir (105). Gebelikte portal ven trombozu gelişme olasılığı

oldukça nadirdir. Sirozlu gebelerde gelişme riski artmaktadır. Tedavisi, gebe olmayan hastalarla benzer olmasına rağmen K vitaminin kullanılması kontrendikedir.

2.8. APRİ SKORLAMA SİSTEMİ, KULLANIM ALANI VE PREEKLAMPSİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

APRİ skoru, ilk defa 2003 yılında hepatit C hastalarında karaciğer fibrozisi ve sirozunu öngörmek amaçlı kullanılmıştır (106). Günümüzde halen kronik hepatitli hastaların rutin takibinde fibroze doğru ilerleyişin olup olmadığını belirlemek için kullanılmaktadır. APRİ skorunun 0,5'in altında olması, normal olduğunu, fibrozisin minimal olduğunu gösterirken; 1,5'un üzerinde olması ise hastada fibrozis ve siroz gelişme riskinin arttığını göstermektedir. Testin sensitivitesi yüzde 77, spesifitesinin yüzde 72 olduğu yapılan bir meta-analizde belirtilmiştir (107). AST değerinin yüksek olması, hepatosit mitokondrilerindeki hasara bağlı AST klirensinde azalmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Gebelikte APRİ skorunun etkinliğini gösteren çalışmalar 2019 yılında başlanmış olup günümüze kadar halen devam etmektedir. APRİ skoru ilk olarak kronik karaciğer hastalığı olan gebelerin, gebeliğin sonucunu predikte etmesinde kullanılmıştır (108). 2020 yılından itibaren gebeliğin intrahepatik kolestazi ve preeklampsi/HELLP ile APRİ skoru arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar yapılmaya başlanmış ve bazılarında anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

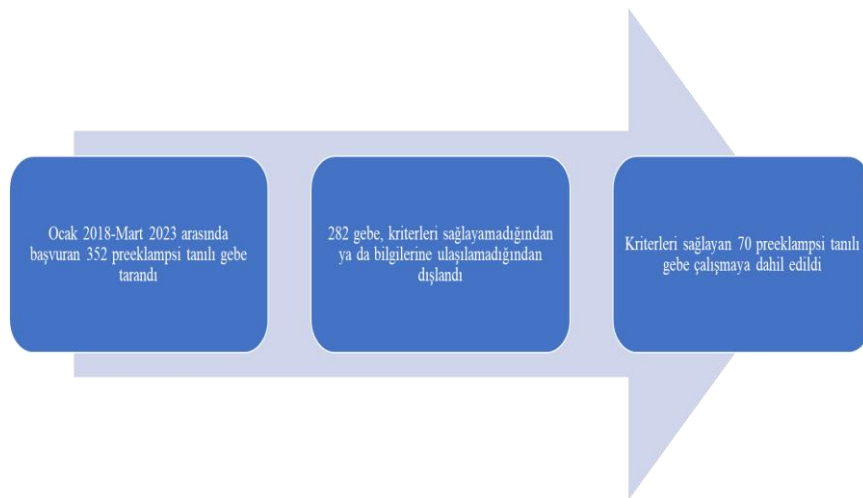
Bu çalışmada, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2018- Mart 2023 yılları arasında doğum yapan 352 preeklampsisi tanılı gebe ve 423 sağlıklı gebe incelenmiştir.

15-45 yaş arası doğum yapan, tekil gebeliği olan, herhangi bir kronik hastalığı olmayan, peripartum komplikasyonları ya da fetal anomalili doğum yapmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

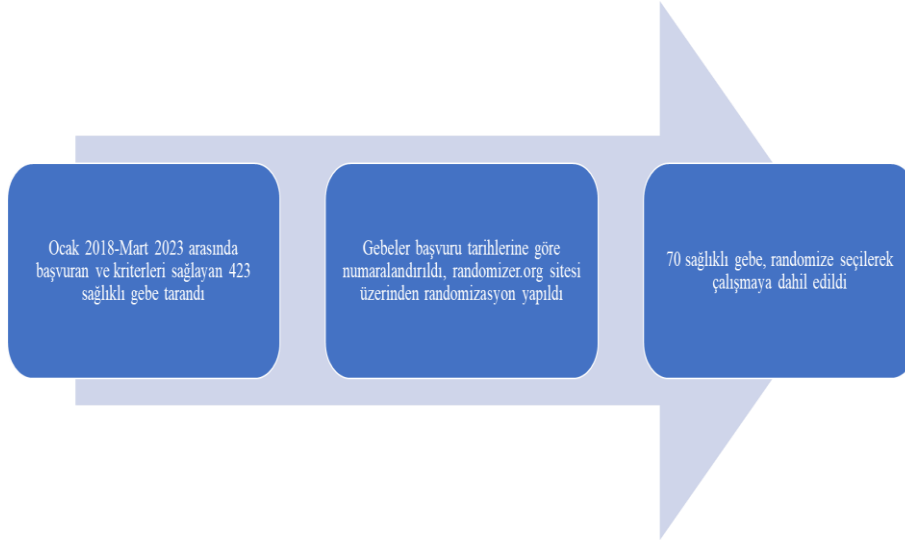
Çoğul gebeliği bulunan, kronik hastalığı bulunan (diyabet, hipertansiyon vb.), fetal anomalisi olan, yoğun bakım yatışı olanlar ve postpartum atoni gibi komplikasyonları olan hastalar çalışmada dışlanmıştır.

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

Yapılan bu retrospektif çalışmada, Ocak 2018-Mart 2023 arasında İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yatan ve doğumunu gerçekleştiren 352 preeklampsisi tanılı gebe ve 423 sağlıklı gebe incelenmiş, kriterleri karşılayan 70 preeklampsisi tanılı gebe ve bilgisayarlı bir sistemde randomize olarak seçilen 70 sağlıklı gebe çalışmaya dahil edilmiştir (Şekil 3.1, Şekil 3.2).



Şekil 3.1. Çalışma grubu.



Şekil 3.2. Kontrol grubu.

Bu hastaların yaş, gravida, parite, vücut kitle indeksi, tanı anındaki sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, 20. gebelik haftasından önce ve tanı anındaki AST, ALT, PLT, nötrofil ve lenfosit değerleri, tanı anındaki proteinüri varlığı, doğum haftası, doğum kilosu, 1. ve 5. dakika APGAR skorları ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışı olup olmadığı incelenmiştir.

APRİ skoru $AST (IU/L) / AST(\text{normalin üst sınırı } (IU/L) / PLT(10^9 / L) \times 100$ olarak hesaplanmıştır. NRL değeri nötrofil sayısının, lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanmıştır.

Çalışmanın yürütülmesi için; İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'nun 12.04.2023 tarih ve 2023/0241 karar numaralı onayı mevcuttur.

3.2. HASTA SEÇİMİ

Eşlik eden başka bir kronik hastalığı ve obstetrik problemi olmayan, tekil gebeliğe sahip, kriterleri karşılayan 70 preeklampsi tanılı, 70 sağlıklı hasta seçildi. Çalışma grubu preeklampsi olguları seçildi.

Preeklampsi, 20. gebelik haftasından önce normotansif olan, 20. gebelik haftasından sonra tespit edilen, 4 saat ara ile en az iki kez ölçülen sistolik kan basıncının 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg üzerinde olması, beraberinde eşlik eden proteinüri veya proteinüri olmaksızın hastada end organ hasarının olması şeklinde tanımlanmıştır. Bu kriterleri karşılayan hastalar çalışma grubuna dahil edilmiştir (Tablo 2.1).

Kontrol grubu için herhangi bir kronik hastalığı olmayan, çoğul gebeliği olmayan ve kriterleri karşılayan sağlıklı gebeler seçilmiştir. Çalışma grubuna dahil olan ve sağlıklı

gebeliği olan hastaların gebelik süresince hastanemiz gebe polikliniklerinde yapılmış, seçilen hastaların doğumu yine hastanemiz İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gerçekleşmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 16-45 yaş arasındaki gebeler
2. Tekil gebeliği olan hastalar
3. 20. gestasyonel hafta ve sonrasında tanı alan gebeler

Çalışmaya dâhil etmeme kriterleri:

1. Gebelik öncesi hipertansiyon olması
2. Diyabetes mellitus
3. Metabolik sendromu
4. Böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu.
5. Malign hastalıklar
6. Kortikosteroid kullanımı
7. Erken Membran rüptürü
8. İnfeksiyon
9. Kardiyovasküler hastalık
- 10.Çoğul gebelik
11. Postpartum atoni gibi peripartum komplikasyonlar ve yoğun bakım yatışı olması
12. Fetal anomali varlığı

3.3. ÇALIŞMA PROSEDÜRLERİ

Araştırmaya katılan olguların yaşı, gebelik haftası, gravida, parite, tam kan testleri, sistemik hastalık öyküleri hastanenin bilgisayar bazlı sistemi üzerinden epikrizleri incelenerek toplandı. Her hastanın gebeliği esnasındaki boy ve kilo ölçümlerine epikrizlerinden ulaşılarak VKİ hasta ağırlığını (kg), hastanın boyunun karesine (m²) bölünerek hesaplandı.

Çalışma ve kontrol grubunda Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), platelet (PLT), nötrofil, lenfosit değerleri, gebelik haftası, gravida, parite, doğumdan hemen sonraki fetus ağırlığı, 1. ve 5. dakikada hesaplanan APGAR skoru ve doğumdan hemen sonra yenidoğan yoğun bakım yatışı olup olmadığı incelendi. Bu parametreler, preeklampsi hasta grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırılarak değerlendirildi.

Preeklampsî tanısı konulan hastalardan 20. gebelik haftasından önce ve tanı anında bakılan rutin kan testlerinin sonuçlarına göre APRİ skoru $AST (IU/L) / AST(\text{normalin üst sınırı} (IU/L) / PLT(10^9 / L) \times 100$ olarak hesaplanmıştır. NRL değeri nötrofil sayısının, lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanmıştır. Hesaplanan APRİ skoru ve nötrofil/lenfosit (NLR) oranı çalışma ve kontrol grupları kıyaslanarak değerlendirildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (min-max) veya çeyrekler arası yüzdelik olarak gösterildi. Tekrarlanan ölçümler arasındaki fark bağımsız gruplarda Wilcoxon testi ile değerlendirildi.

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında farklılık gösteren risk faktörlerin tespitinde normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerde t testi ve normal dağılmayan sayısal değişkenlerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Preeklampsî ve kontrol grubu arasında farklılık gösteren risk faktörlerinin tespitinde ise normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerde ANOVA testi kullanıldı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı.

Lojistik regresyon modelinde preeklampsî ile ilişkili bulunan VKİ, gebelik haftası, gravida, parite, APGAR 1.dk skoru, APGAR 5.dk skoru, doğum kilosu, yenidoğan yoğun bakım yatışı, lenfosit, nötrofil, ALT, AST, plateletin dâhil edildiği çok değişkenli lojistik regresyon modelinde bağımsız risk faktörü olarak saptanan APRİ ve NLR değişkenlerin tanısal değerlendirmesi ROC (Receiver Operating Characteristics) curve analizi ile incelendi. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

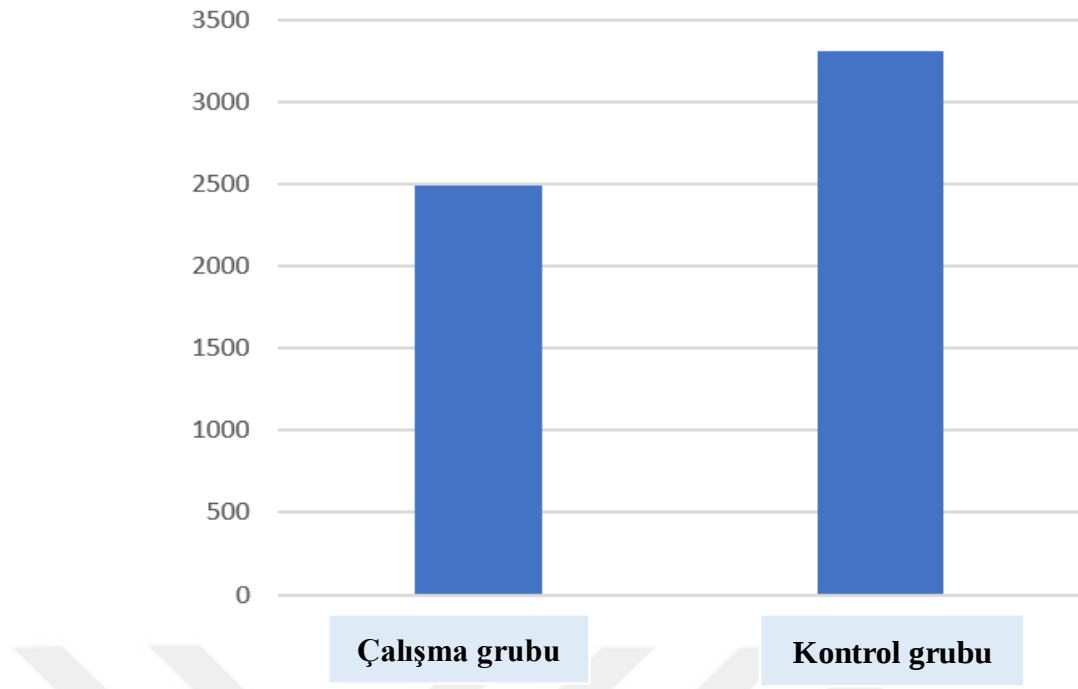
4. BULGULAR

70 preeklampsi tanılı ve 70 sağlıklı hasta olmak üzere toplam 140 hasta incelendi. Demografik özelliklerine bakıldığında çalışma grubunda yaş, vücut kitle indeksi, gravida ve pariteye bakıldığında, her iki grup ortalaması benzer olup belirgin bir fark saptanmadı. Yatış zamanındaki gebelik haftası, tanı anındaki sistolik ve diyastolik kan basıncına bakıldığında ise her iki grup arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla p değerleri, SKB<0,001, DKB=0,002).

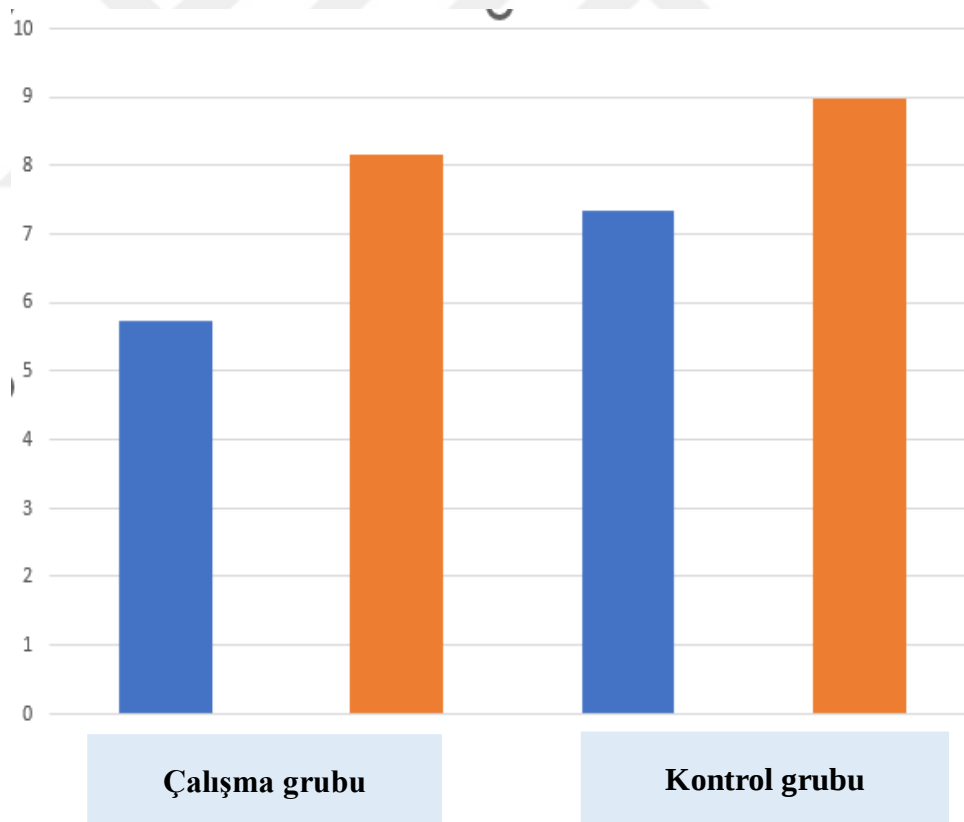
Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Yaş	30.44±6.44	30.21±5.94	0.994
VKİ	27.66±3.02	27.65±2.99	0.993
Gravida	2.45±1.75	2.45±1.75	1
Parite	1.02±1.025	1.02±1.01	0.996
Doğum zamanı gebelik haftası	34.06±3.98	38.71±1.66	<0.001
SKB	151.85±21.5	110.14±7.84	<0.001
DKB	92.07±13.25	66.71±8.42	0.002
Doğum kilosu	2487.3±937.04	3312.21±481.89	<0.001
APGAR 1.dk	5.74±2.34	7.33±1.53	<0.001
APGAR 5.dk	8.15±1.61	8.97±1.12	<0.001

Her 2 grubun bakılan doğum kilolarında kontrol grubundakilerin doğum ağırlığı, çalışma grubundakilere göre daha yüksek saptanmıştır (Şekil 1). Yine her iki grubun 1. ve 5. dakika APGAR skorları, çalışma grubunda daha düşük saptanmıştır. Her iki grup arasındaki bu farklılık, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 4.2) (Tablo 4.1).



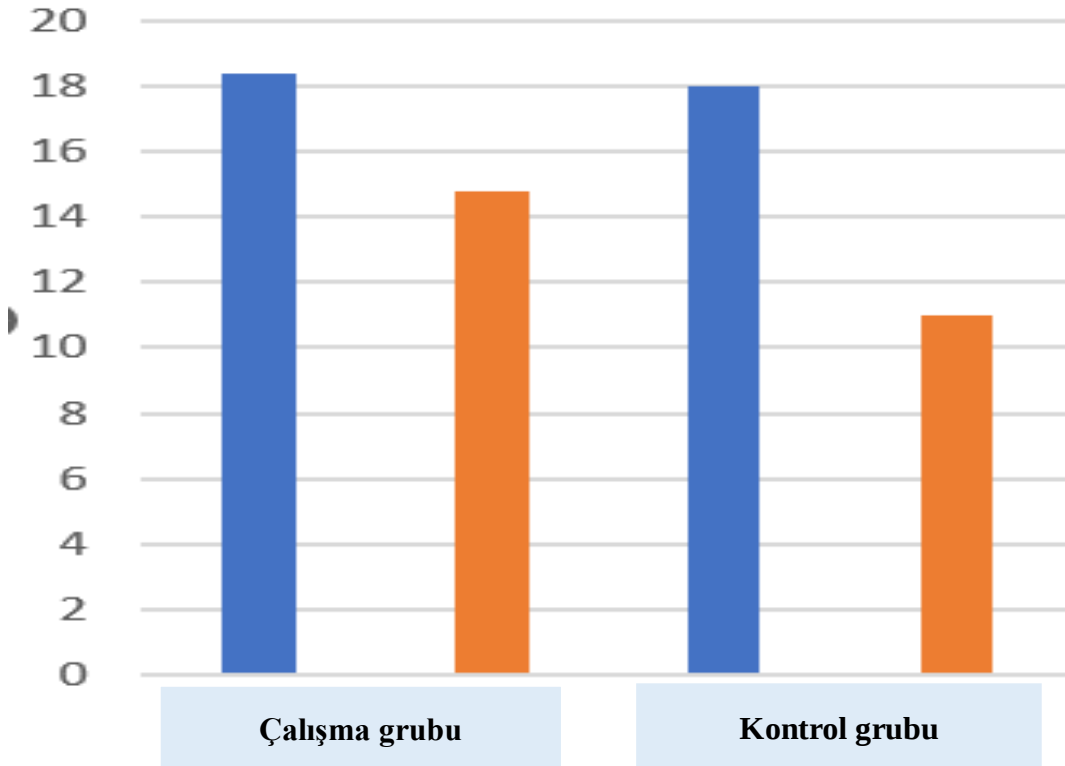
Şekil 4.1. Çalışma grubu ve kontrol grubunda doğum yapan gebelerin doğum kilolarının ortalaması.



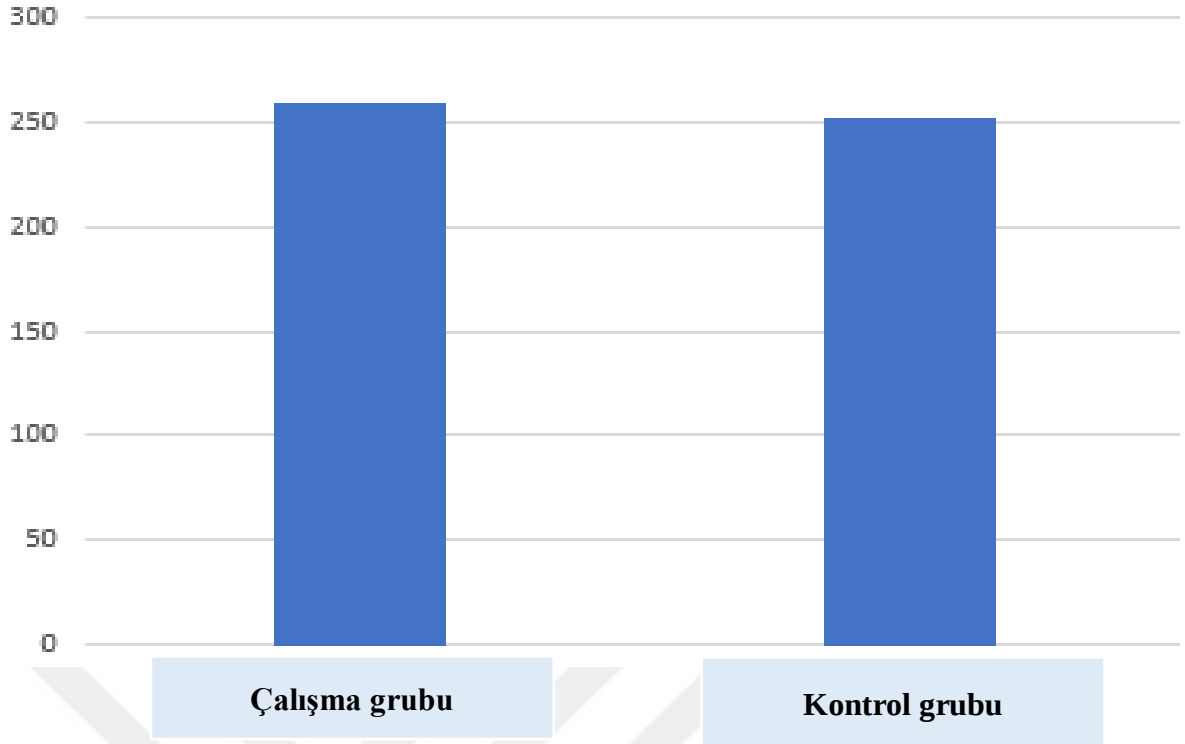
Şekil 4.2. Çalışma grubu ve kontrol grubunda doğum yapan gebelerin bebeklerinin 1. dakika ve 5. dakika APGAR skorları (Mavi sütun 1. dakika APGAR ortalaması, turuncu sütun 5. dakika APGAR ortalamasını göstermektedir).

Her iki grubun 20. gebelik haftasından önce bakılan AST ve ALT değerlerinin ortalaması, çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuştur. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 4.3).

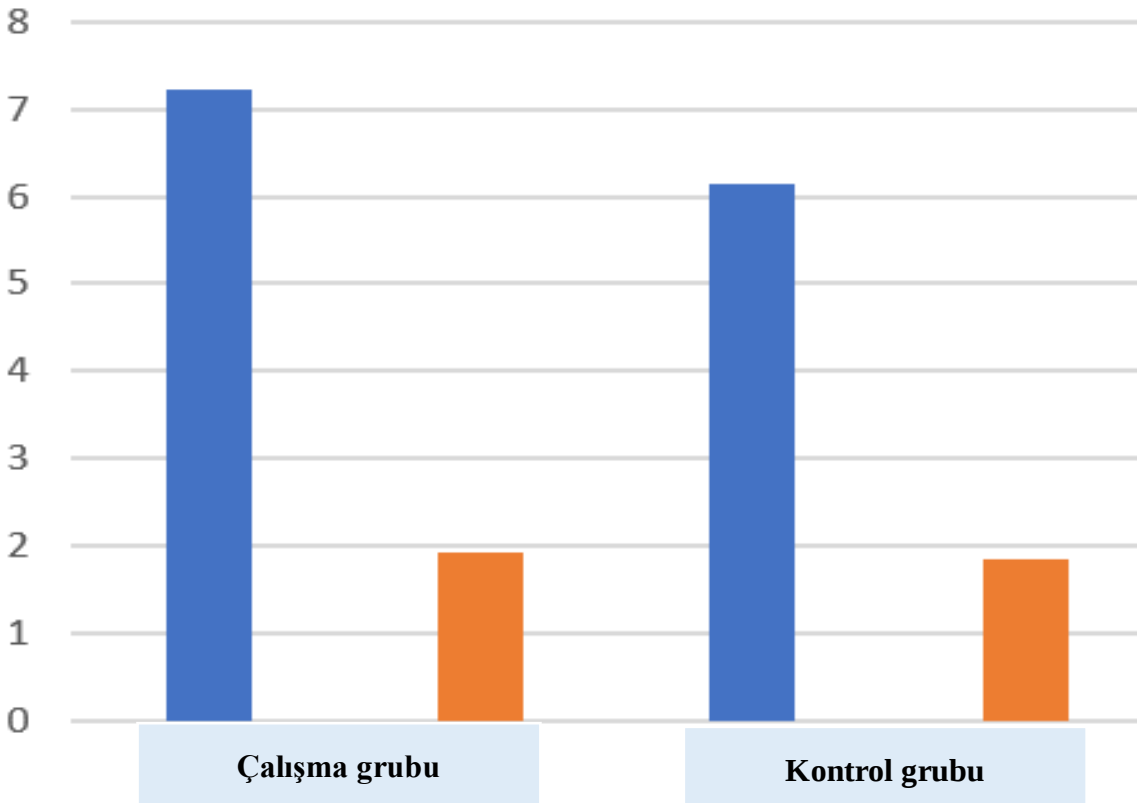
Her iki grubun 20. Gebelik haftasından önce bakılan nötrofil değerleri kıyaslandığında çalışma grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Her iki grubun bakılan 20. Gebelik haftasından önce bakılan platelet ve lenfosit değerlerinin ortalaması çalışma grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel belirgin bir fark saptanmamıştır(Şekil 4.4, Şekil 4.5, Tablo 4.2).



Şekil 4.3. Çalışma grubu ve kontrol grubundaki gebelerin 20. gebelik haftasından önce bakılan AST ve ALT değerlerinin ortalamaları (Mavi sütün AST, turuncu sütün ALT'yi göstermektedir).



Şekil 4.4. Çalışma grubu ve kontrol grubundaki gebelerin 20. gebelik haftasından önce bakılan platelet değerlerinin ortalamaları.



Şekil 4.5. Çalışma grubu ve kontrol grubundaki gebelerin 20. gebelik haftasından önce bakılan nötrofil ve lenfosit değerlerinin ortalamaları (Mavi sütün nötrofili, turuncu sütün lenfositini göstermektedir).

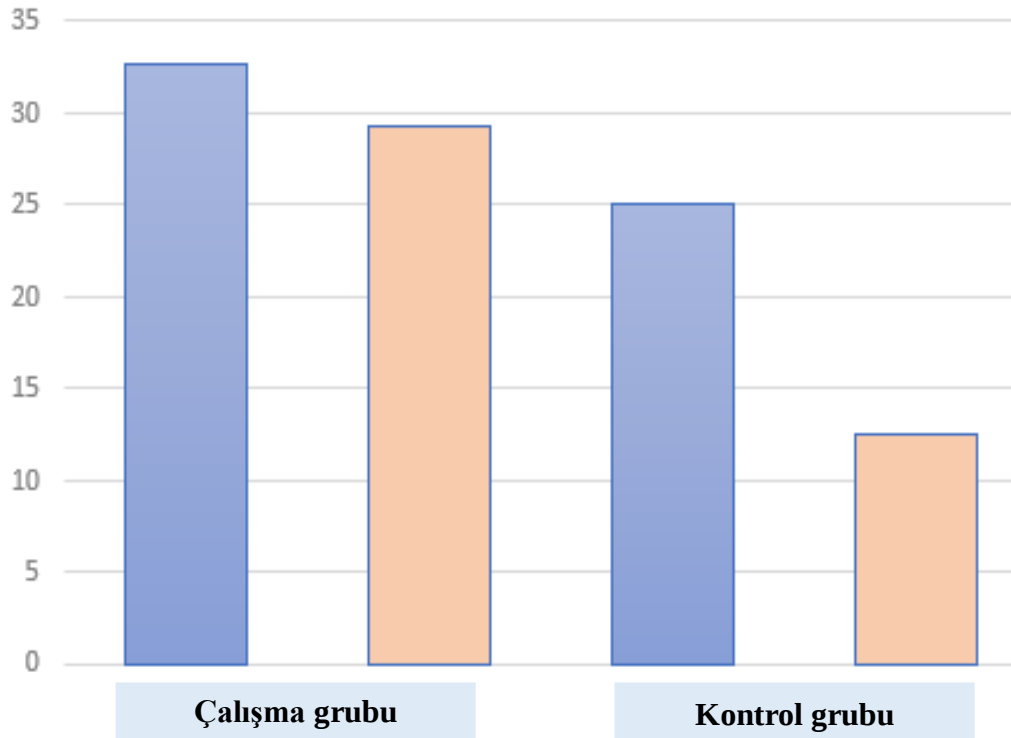
Tanı anında bakılan AST değerleri iki grup arasında kıyaslandığında çalışma grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 4.6, Tablo 4.2).

Tanı anında bakılan ALT değerleri iki grup arasında kıyaslandığında çalışma grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 4.6, Tablo 4.2).

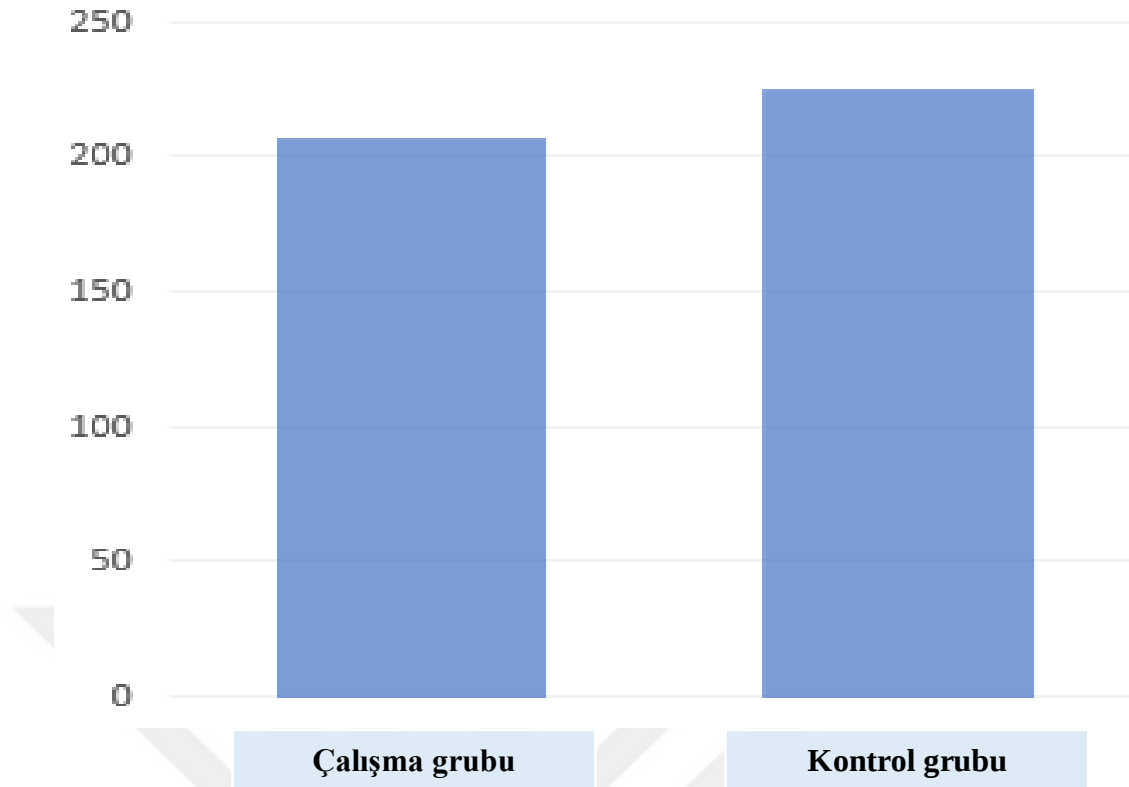
Tanı anında bakılan platelet değerleri iki grup arasında kıyaslandığında çalışma grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha düşük spatandı. Bu sonuç, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 4.7, Tablo 4.2).

Tanı anında bakılan nötrofil değerleri iki grup arasında kıyaslandığında çalışma grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmış olup bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 4.8, Tablo 4.2).

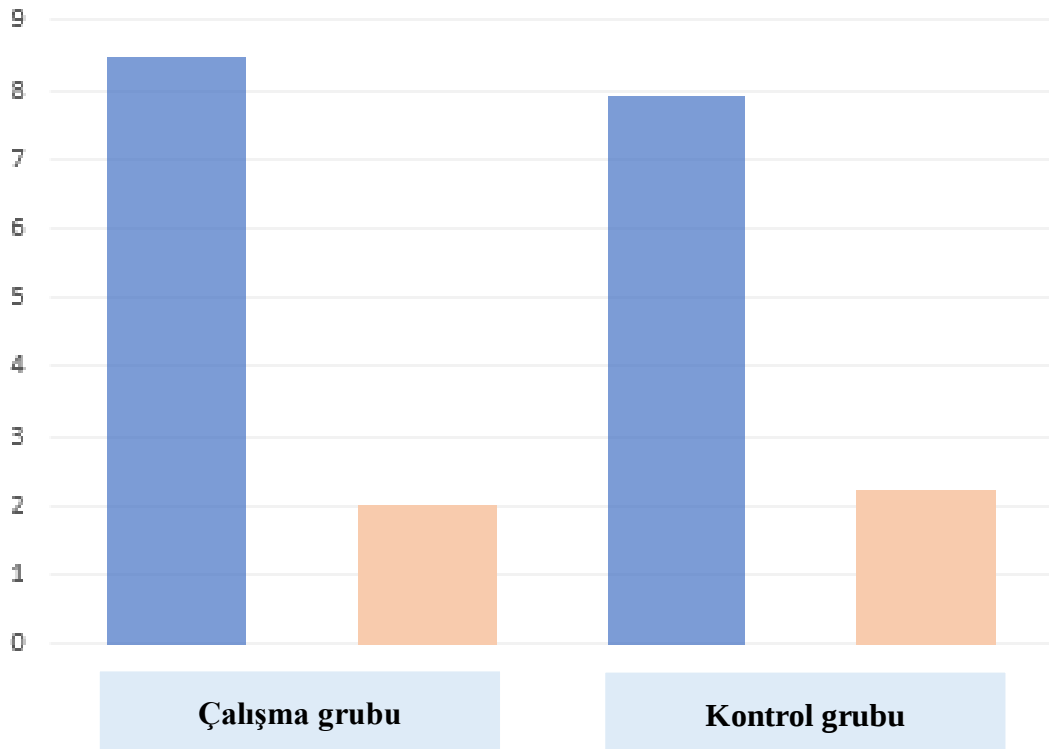
Tanı anında bakılan lenfosit değerleri iki grup arasında kıyaslandığında çalışma grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptanmıştır. Bu sonuç, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 4.9, Tablo 4.2)



Şekil 4.6. Çalışma grubu ve kontrol grubundaki gebelerin tanı anında bakılan AST ve ALT değerlerinin ortalamaları (Açık mavi sütun AST, açık turuncu sütun ALT'yi göstermektedir)



Şekil 4.7. Çalışma grubu ve kontrol grubundaki gebelerin tanı anında bakılan platelet değerlerinin ortalamaları.



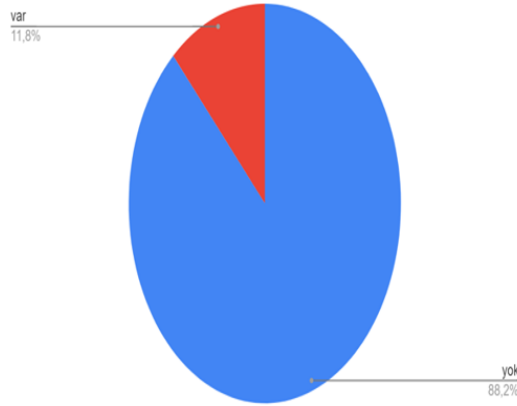
Şekil 4.8. Çalışma grubu ve kontrol grubundaki gebelerin tanı anında bakılan nötrofil ve lenfosit değerlerinin ortalamaları (Açık mavi sütun nötrofili, açık turuncu sütun lenfosit göstermektedir).

Tablo 4.2. 20. gebelik haftasından önce ve tanı anında her iki grupta bakılan AST, ALT, platelet, nötrofil ve lenfosit değerlerinin istatistiksel anlamlılığı.

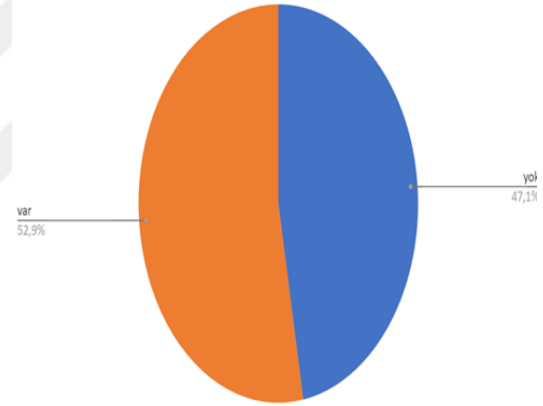
	20. gebelik haftasından önce					Tanı anında				
	ast	alt	plt	neu	lymp	ast	alt	plt	neu	lymp
p değeri	0.395	0.421	0.227	0.048	0.401	0.016	0.019	0.274	0.031	0.386

Yenidoğan yoğun bakım yatışları incelendiğinde, çalışma grubunda bu oran, kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuç, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Şekil 4.9, Şekil 4.10).

Proteinüri varlığına bakıldığında, çalışma grubundaki hastaların yüzde 84'ünde, kontrol grubundaki hastaların ise yüzde 13'ünde saptanmıştır. İki grup kıyaslandığında, çalışma grubunda proteinüri varlığı kontrol grubuna göre daha fazla saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu.



Şekil 4.9. Kontrol grubundaki doğum yapan gebelerin yenidoğan yoğun bakım yatış oranı



Şekil 4.10. Çalışma grubundaki doğum yapan gebelerin yenidoğan yoğun bakım yatış oranı

20. gebelik haftasından önce bakılan APRİ VE NLR skorları her 2 grup arasında benzer dağılıma sahip olup anlamlı saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,094, 0,068). Her iki grup arasındaki NRL ortalamalarına bakıldığında, çalışma grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p değeri 0.068).

Çalışma ve kontrol grupları arasında APRİ skorunun ortalamasına bakıldığında çalışma grubunda, kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Bu sonuç, istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p değeri 0.006).

20. gebelik haftasından sonra kontrol ve çalışma grubunda bakılan APRİ skoru, çalışma grubunda daha yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı. NLR

orttalamsına bakıldığında ise yine çalışma grubunda daha yüksek saptandı, ancak iki grup birbiriyle kıyaslandığında sonuç, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. 20. gebelik haftasından önce ve tanı anında her iki grupta bakılan APRI ve NRL değerlerinin ortalaması ve istatistiksel anlamlılığı.

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
APRI (<20. GH)	0.2393±0.1194	0.2337±0.0753	0.006
NLR (<20. GH)	4.36±4.35	3.52±1.25	0.068
APRI (tanı anında)	0.7141±0.53	0.3268±0.1597	0.003
NLR (tanı anında)	4.9858±2.7915	4.9335±3.1561	0.768

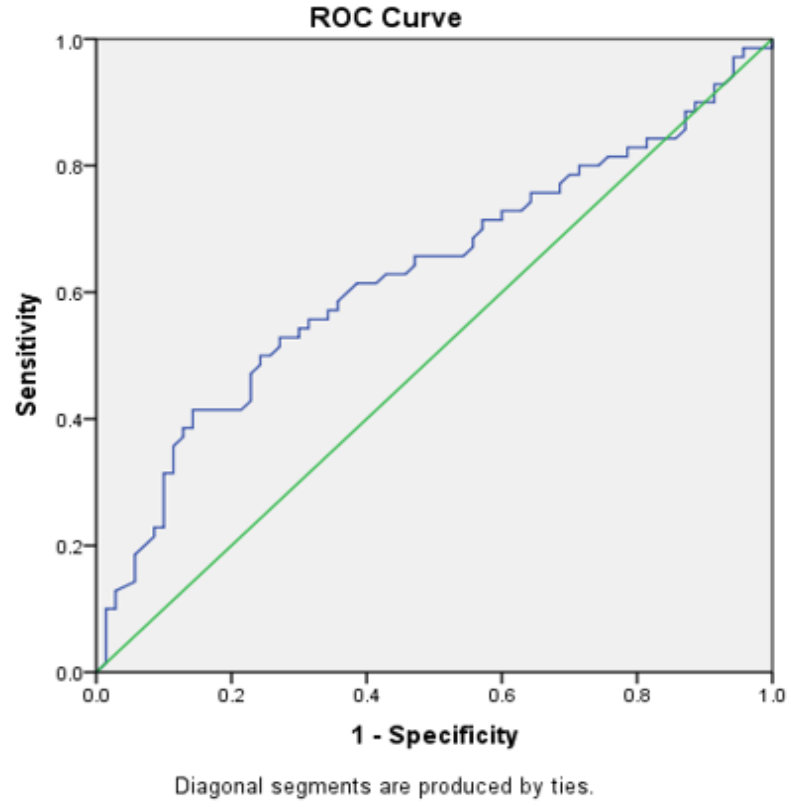
ROC analiz eğrileri kullanılarak, cut-off değerler ve en yüksek özgüllük ve duyarlılık hesaplandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında preeklampsiyi öngören faktörler tek değişkenli olarak değerlendirildi. Çoklu lojistik regresyon analizi yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametrelerde APRI skoru, preeklampsi ile ilişkili tek bağımsız faktör olarak bulundu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Kontrol grubu ve çalışma grubu arasında çok değişkenli lojistik regresyon analizi

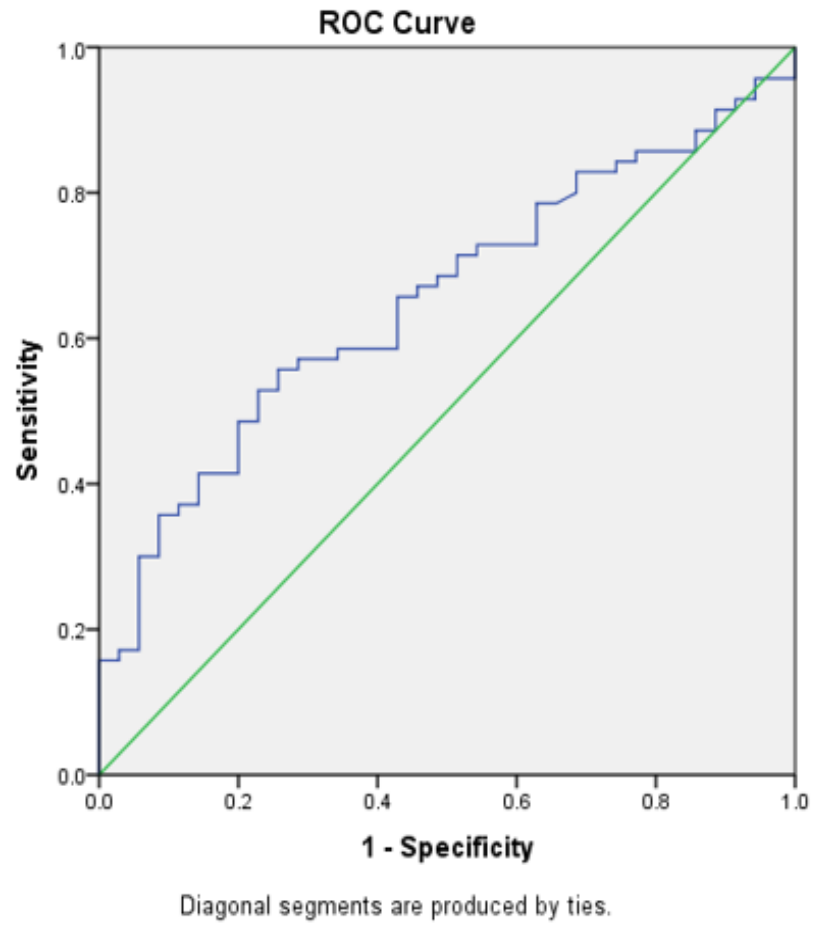
	OR (%95 CI)	p değeri
APRI ≥0.2	0.834(0.6097-0.9654)	0.023

ROC analizinde APRI skoru için cut-off değer 0,2 olarak kabul edildiğinde %80 sensitivite ve %82 spesifite oranına sahip olduğu görüldü.

Kontrol ve preeklampsi grupları ROC analizi kullanarak karşılaştırıldığında 20. gebelik haftasından önce bakılan AST değerinden ziyade APRI skorunun, preeklampsiyi öngören parametreler olduğu görüldü (Şekil 4.11, Şekil 4.12).



Şekil 4.11. 20. gebelik haftasından önce bakılan APRİ skorunun ROC analizi.



Şekil 4.12. Tam anında bakılan APRİ skorunun ROC analizi

5. TARTIŞMA

Günümüzde preeklampsia tanı ve yönetiminde ilerlemeler olsa da, az ve orta gelişmiş ülkelerde halen maternal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Özellikle Afrika ülkelerinde insidansı 10 bin doğumda 20 ila 150 arasında değişmektedir (49). Çok gelişmiş ülkelerde ise bu oran 10 bin doğumda 1.5 ila 10 arasında değişmektedir (50,51). Bu yüzden preeklampsinin şiddetini ve riskini belirlemek için basit, kolay ulaşılabilir ve pahalı olmayan testlere ihtiyaç vardır. Bu çalışmamızın verilerinin de dâhil olduğu tam kan sayımı parametreleri ve diğer biyokimyasal parametreler ülkemizde ve dünyada neredeyse tüm hastanelerde kolaylıkla yapılabilmekte ve kısa sürede sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu parametrelerin yorumlanmasıyla preeklampsie ait olumsuz gebelik sonuçlarının önüne geçilmesi hedeflenmektedir.

Ülkemizde gebelerin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada maternal ölümlerin yüzde 15,5'inin gebeliğin hipertansif hastalıkları olduğu gösterilmiş, maternal ölümler değerlendirildiğinde en sık üçüncü sebep, doğrudan sebepler arasında ikinci sırada yer almıştır (124). Amerika'da yapılan bir çalışmada da preeklampsinin, tüm gebeliklerin yaklaşık yüzde 10 oranında komplike hale getirdiği gösterilmiştir (125).

Preeklampsinin patofizyolojisi günümüzde halen tam bilinmediğinden hem tedavi, hem de erken dönemde tanı için kesinleşen bir bilgi yoktur. Kesin tedavisi doğum haricinde herhangi bir tedavi yöntemi gelişmemiş olan preeklampside, tüm çalışmalar çoğunlukla erken tanı yöntemleri üzerine yoğunlaşmıştır.

Preeklampside anormal plasantasyonun (yetersiz trofoblast invazyonu, spiral arterlerde yetersiz transformasyon) olması nedeniyle fetal gelişme geriliği gibi olumsuz sonuçlar sık görülmektedir. Bu fetuslarda perinatal hipoksi riski, dolayısıyla yenidoğan yoğun bakım yatışı artmıştır. Yapılan bu çalışmada preeklampsia hastalarında, kontrol grubuna kıyasla ortalama 1.dk ve 5.dk APGAR skoru ve fetus ağırlığını istatistiksel olarak daha düşük olarak saptadık. Bu veriler hem IUGR hem de preeklampsilerde preterm doğumların sık olarak görülmesinden kaynaklanabilir.

18 yaşından önce ya da 40 yaşından sonra gebe kalmak ve nulliparite, preeklampsia risk faktörleri arasındadır. Literatüre bakıldığında, son 10 yılda preeklampsia ile ilgili

Çalışmaların arttığı görülmüş ve yapılan bu çalışmalarda preeklampsinin yaş, gravida ve parite ile ilişkisi bir kısmında anlamlı sonuçlar olsa da bir kısmında de bu faktörlerin, çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak farklılığı saptanmamıştır. FIGO, 35 yaş ve üzerini ileri anne yaşı olarak kabul etmektedir (126). Ancak günümüzde bazı otörler tarafından 40 yaş ve üzeri ileri anne yaşı olarak kabul edilmektedir (127,128).

Dai ve ark'nın yaptığı retrospektif kohort çalışmasında ileri maternal yaş, artmış gravida ve paritenin gebelikte artmış preeklampsi riski ve neonatal dönemde yenidoğan yoğun bakım yatışında artış ile ilişkili olduğu gösterilmiş (129). Yine Mira ve ark'nın yaptığı bir çalışmada ise yaş ve paritenin gebeliğin hipertansif hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (130).

Das ve ark'nın yaptığı başka bir çalışmada paritenin preeklampsi ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (131). Mohamedain ve ark'nın yaptığı başka bir çalışmada preeklampitik gebeler ile sağlıklı gebeler kıyaslandığında; yaş , gravida ve paritenin iki grup arasında anlamlı olmadığı bulunmuştur (132). Yaptığımız bu çalışmada yaş, gravida ve paritenin iki grup arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır.

Obez kadınlarda, adipoz dokudan proinflatuar sitokinler, metabolik mediatörler (adipokinler gibi) ve leptin salgılanır. Bunlar obezitede sistemik vasküler inflamatuvar yanıtı neden olurlar. Artmış leptinin etkisiyle ortaya çıkan kronik sistemik inflamasyona bağlı obezlerde preeklampsi riski de artmaktadır (113). Ancak yapılan bu çalışmada VKİ'nin her iki grup arasında farklılık göstermediği saptanmıştır.

Birçok faktör, preeklampitik hastlarda maternal, fetal ve neonatal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bunlardan birisi erken ya da geç başlangıçlı olmasıdır. Erken preeklampsi 34. gebelik haftasından önce görülürken, geç başlangıçlı preeklampsi 34. gebelik haftası ve sonrasında ortaya çıkmaktadır. Her ikisinin de patofizyolojisi ve klinik sonuçları farklı olsa da erken tanı konulması ve yönetimi oldukça önemlidir.

Uteroplasental yetmezliğe bağlı olarak preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı, prematürite, ölü doğum, yenidoğan yoğun bakım yatışında artış ve perinatal ölümler sık görülmektedir. McKenzie ve ark'nın 2019 yılında yaptığı retrospektif bir çalışmada sağlıklı, normotansif gebelere kıyasla preeklampitik gebelerin preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı oranının yüksek olduğu, APGAR skorunun ise kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptandığı bildirilmiştir (133). Teka ve ark'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada erken ve geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının doğum kiloları istatistiksel olarak daha düşük saptanmış olup anlamlı bulunmuştur. Yine aynı çalışmada yenidoğan yoğun bakım yatışlarının geç başlangıçlı preeklampside daha fazla saptandığı gösterilmiştir

(134). Yaptığımız çalışmada, çalışma grubu ile kontrol grubundaki doğum kilolarını kıyasladığımızda çalışma grubundaki doğum kilolarının, kontrol grubuna kıyasladığımızda daha düşük oranda olduğunu; aynı zamanda yenidoğan yoğun bakım yatışlarının da çalışma grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda olduğunu gösterdik.

Preeklampsinin erken tahmini amacıyla laboratuvar testlerinin kullanılması ve araştırılmaya başlanması 2000'li yıllardan evvel başlamış, 2010'dan itibaren ise bu çalışmalar giderek artmıştır. Yeni tanımlanan formüllerin kullanılması ve bunların preeklampsi ile ilişkisinin incelenmesi de bu çalışmaların giderek artmasına yardımcı olmuştur. Preeklampside çalışılan ilk parametreler ise, AST, ALT ve platelet değerleridir. Nötrofil ve lenfositin sistemik inflamatuvara sekonder arttığını gösteren çalışmalardan sonra, bu laboratuvar testleri de preeklampsi hastalarında prediksyonu gösterebileceğine dair çalışmalar yapılmaya başlanmış, günümüzde halen çalışılmaya devam etmektedir.

Preeklampsi hastalarında AST ve ALT'nin yükseldiği, platelet değerlerinin düştüğü literatürde belirtilmektedir. Ancak preeklampsi tahminindeki rolü, preeklampsi şiddetini belirlemede ve maternal ve fetal mortalite ile ilişkisi halen araştırılmaktadır. Güzel ve ark'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada maternal laboratuvar değerlerinin fetal mortalite ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (138). Dacaj ve ark'nın yaptığı prospektif bir çalışmada, laboratuvar parametrelerinin IUGR olan bebeklerde istatistiksel olarak farklılık saptanmış ve hipoksi nedenli ortaya çıkan perinatal komplikasyonların arttığı gösterilmiştir (139). Yaptığımız çalışmada AST, ALT ve platelet değerleri arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır.

Gebeliği ilk trimesterinde nötrofil artışı başlar, üçüncü trimesterde ise pik yapmaktadır. Preeklampsi hastalarında nötrofil değerleri, sağlıklı gebelere kıyasla daha fazla artmaktadır ve lökositoz daha fazla görülmektedir. Lenfosit değerleri ise gebelik süresince çoğunlukla normal düzeylerde seyretmektedir. Liu ve ark'nın yaptığı bir çalışmada ikinci trimesterde bakılan artmış nötrofil düzeyinin preeklampsi ile ilişkisi olduğu gösterilmiş (140). Christoforaki ve ark'nın yaptığı başka bir çalışmada ilk trimesterde bakılan nötrofil düzeylerinin preeklampsi tanılı gebelerde daha yüksek saptanmış (141). Yaptığımız bu çalışmada 20. Gebelik haftasından önce bakılan nötrofil değerlerinin çalışma grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Lenfosit değerlerine bakıldığında ise her iki grup arasında benzer dağılıma sahip olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Nötrofil/Lenfosit oranının preeklampsi prediksyonundaki rolü ilk 2014 yılında Oylumlu ve ark. Tarafından yapılmış ve NRL'nin preeklampsi tahmininde rol olabileceği

gösterilmiş (137). Bu çalışma ile beraber preeklampsisi predikasyonu için kullanılabilecek laboratuvar değerleri ve formüller ilgili araştırmalar artarak günümüze kadar gelmiştir ve halen devam etmektedir.

Vücut kitle indeksi yüksek olan gebelerde preeklampsisi riski arttığından, NLR'nın preeklampside artabileceğine dair çalışmalar yapılmış, bir kısmında anlamlı sonuçlar elde edilmesine karşın bir kısmında da anlamlılık gösterilememiştir (114). Eşlik eden inflamatuvar yanıtın artışına bağlı obez hastalarda nötrofil oranı yüksek olarak görülmektedir. Kronik inflamatuvar durum üzerine eklenmiş akut inflamatuvar cevap olarak görülebilir ve böylelikle NLR obez hastalarda inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabileceğini, hastanın kardiyovasküler ve metabolik riskini belirlemede yardımcı olabileceğini gösterebilmektedir.

Gezer ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada preeklampsisi grubunda NLR oranının kontrol grubuna göre daha yüksek oranda saptanmış (115). Başka yapılan çalışmalarda da, NLR preeklampsili gebelerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış, aynı zamanda şiddetli özellikler gösteren preeklampsisi grubunda NLR'nin yüksek saptandığı gösterilmiş (116,117). Diğer bir çalışmada, Yavuzcan ve ark.'nın NLR'nin şiddetli özellikler gösteren preeklampsili gebelerde, sağlıklı gebe olmayan kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek olduğu, ancak sağlıklı gebe olanlara kıyasla anlamlı bulunmamıştır (118,119). Kurtoğlu ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada ise preeklampsili gebelerde NLR'nin kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş olsa da preeklampsisi başlangıcı ve şiddeti açısından NLR anlamlı bulunmamıştır (120).

2019 yılında Mannaerts ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada 164 preeklampitik hasta ve 1886 normal hasta incelenmiş ve 20. gebelik haftasından önce bakılan NLR değerleri benzer düzeyde saptanmış ve anlamlı bir farklılık bulunmamış (121). Yücel ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada yine NLR'nin preeklampsisi hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı görülmüş (122). Yu ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada NLR'nin preeklampsisi ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (142). Özkan ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada NLR'nin preeklampsisi ve sağlıklı gebeler arasında anlamlı bir fark bulunmadığı gösterilmiş (135). Örgül ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada yine NLR'nin preeklampsisi tahmininde anlamlılığı saptanmamıştır (136). Yaptığımız bu çalışmada nötrofil değerlerinin her iki grup arasında anlamlı fark saptanmasına karşın, NLR'nin her iki grup arasında benzer dağılıma sahip olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır.

APRI skoru, tıp literatüründe ilk defa 2003 yılında Wai ve ark. tarafından tanımlandı, 2010 yılından itibaren hepatit C hastalarında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Gebelerde ilk çalışma 2019 yılında, gebeliğin üçüncü trimesterinde kolestaz gelişimindeki

prediksiyonunu göstermek amaçlı yapılmış, kolestaz gelişiminde prediktif olduğu gösterilmiş ancak kolestazın ciddiyeti hakkında kesin bir veri bulunamamıştır (109,110). 2020 yılında ise gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve HELLP hastalarında prediksiyon açısından çalışılmaya başlanmış, APRİ skoru ve HELLP tahmininde güçlü bir ilişki bulunmuştur (111). İlerleyen zamanlarda yapılan çalışmalarda da anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (112).

APRİ'nin, gebeliğin hipertansif hastalıklarının ciddi boyutlara ilerleme süreci hakkında klinik ipucu verebilmesinin yanında karaciğerdeki etkilene derecesi açısından bilgi verebileceği düşünülen önemli bir kavramdır. APRİ skoru hipertansif gebelerdeki mortalite ve morbiditeyi erken teşhis ve öngörü ile azaltabileceğinden umut vadeden bir belirteç olarak kendini göstermiştir.

Şaşmaz ve ark.'nın 2020 yılında yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada; 40 HELLP tanılı ve 124 sağlıklı hasta grubunda yapılan çok değişkenli regresyon analizinde, APRİ skorunun HELLP sendromunu tek başına AST'den daha güçlü bir şekilde öngördüğü sonucuna varılmıştır. Yapılan ROC eğrisinde, HELLP olan hastaların kontrol grubundan ayırımında AST'nin sensitivitesi %71.1, spesifitesi %91.2 olarak bulunmuş ve APRİ skoru, HELLP sendromunu tahmin etmek için de etkili ve kullanışlı bir yöntem olduğu bildirilmiştir (111). Tolunay ve ark.'nın 2021 yılında yaptığı bir çalışmada HELLP sendromu olan grupta, sağlıklı grup ile kıyaslandığında daha düşük fibrinojen ve platelet değerleri saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmış (123). Gebeliğinin üçüncü trimesterinde HELLP gelişen hastaların ilk trimesterdeki APRİ skoru (0.64 ± 0.10), kontrol grubuna (0.40 ± 0.12) göre daha yüksek saptanmış ve bu farklılık anlamlı bulunmuş. Her iki çalışmada yapılan ROC curve analizinde HELLP ve preeklampsiyi predikte etmesinde sensitivite ve spesifitesi yüksek olduğu görülmüş. Özkan ve ark.'nın yaptığı retrospektif çalışmada, APRİ skorunun preeklampsi hastaları ile çalışma grubundaki hastalarla benzer dağılıma sahip olmasına rağmen aralarındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (135). Bu çalışmada çalışma ve sağlıklı grubun ilk trimesterde bakılan APRİ skorunun, gebeliğin üçüncü trimesterinde bakılan APRİ skorundan yüksek saptandı. 20. gebelik haftasından önce bakılan APRİ skorunun, preeklampsi tahmininde sağlıklı gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Tezin gücü ve kısıtlılıkları

Çalışmanın tersiyer bir merkezde yapılması, fazla vaka taranması, tek ve merkezi bir laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması, bu çalışmayı güçlü kılmaktadır. APRİ skorunun literatüre bakıldığında, özellikle gebelerdeki çalışmanın az olması ve yapılan bu çalışmada

anlamalı sonuçların bulunması, ileri dönemde APRİ skorunun gebelerde özellikle gebeliğin hipertansif hastalıklarında anlamalı sonuçlar olabileceği ve gebelerin taramasında yardımcı olabileceği gösterilmiş, çalışmanın prospektif olarak yapılması ve daha fazla vaka ile değerlendirilmesinin önünü açmıştır.

Bu çalışmanın en önemli limitasyonu ise retrospektif bir çalışma olması ve taranan fazla vaka olmasına rağmen dahil edilebilen vaka sayısının az olmasıdır. Vaka sayısının fazla olduğu preeklampitik gebelerde yapılan çalışmalarla kıyaslandığında NLR’de anlamalı sonuçların elde edilememesi, bu çalışmaya dahil edilen az vaka ile değerlendirilmesine ve her iki grup arasındaki VKİ değerinin benzer olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.



6. SONUÇ

Bu çalışmadaki mevcut veriler ışığında NLR'nin gebeliğin üçüncü trimesterinde preeklampsi gelişme riskini değerlendirmede klinik olarak öneminin olmadığı gösterilmiştir.

Bunun yanında APRI skorunun, preeklampsiye ilerleme süreci hakkında klinik ipucu verebileceği gösterilmiştir. Bu bulgu gelecek için umut vadeden ve üzerinde daha çok çalışılması gereken bir bulgudur. Çalışmamız bu bulgusu ile literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır.

Günümüzde gebeliğin hipertansif hastalıklarını ön görmenin oldukça zor olduğu göz önüne alındığında hastanın klinik özelliklerinin veya basit laboratuvar testlerinin modifiye edilmesi, preeklampsiye gidişatin öngörülebilir olmasında yardımcı olacaktır. Konuyla ilgili daha kesin bilgiler elde edebilmek için geniş vaka serilerine ve prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631-44.
2. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol* 2020; 135:e237.
3. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367(9516):1066-74
4. Lai J, Syngelaki A, Nicolaides KH, et al. Impact of new definitions of preeclampsia at term on identification of adverse maternal and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224:518.e1.
5. Higby K, Suiter CR, Phelps JY, et al. Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:984.
6. Protein:creatinine ratio in uncomplicated twin pregnancy. Smith NA, Lyons JG, McElrath TF *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(4):381.e1. Epub 2010 Aug 9.
7. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. *J Clin Invest*. 1997;99(9):2152.
8. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. *J Clin Invest*. 1993;91(3):950.
9. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. Roberts JM, Redman CW. *Lancet*. 1993;341(8858):1447.
10. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994;101(8):669.
11. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):193. Epub 2010 Nov 20.
12. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. Duckitt K, Harrington D. *BMJ*. 2005;330(7491):565. Epub 2005 Mar 2.
13. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. *BMJ*. 2016;353:i1753. Epub 2016 Apr 19.
14. Oudejans CB, van Dijk M, Oosterkamp M, Lachmeijer AM, Blankenstein MA. *Genetics of preeclampsia: paradigm shifts. Hum Genet* 2007; 120:607–612
15. Maternal proteinuria in twin compared with singleton pregnancies. Osmundson SS, Lafayette RA, Bowen RA, Roque VC, Garabedian MJ, Aziz N. *Obstet Gynecol*. 2014 Aug;124(2 Pt 1):332-7.
16. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, Maxia S, Lepori N, Tuveri M, Massidda M, Marchi C, Mura S, Coscia A, Biolcati M, Gaglioti P, Nichelatti M, Pibiri L, Chessa G, Pani A, Todros T *J Am Soc Nephrol*. 2015 Ağustos;26(8):2011-22. Epub 2015 12 Mart.
17. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving HH, Steffes MW, Toto R. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(4):617.
18. Côté AM, Brown MA, Lam E ve ark. Hipertansif hamile kadınlarda idrar spot proteininin tanısal doğruluğu: proteinüri için kreatinin oranı: sistematik derleme. *BMJ* 2008; 336:1003.
19. Morris RK, Riley RD, Doug M ve ark. Preeklampsisi şüphesi olan hastalarda önemli proteinüri veya olumsuz gebelik sonucunun tespiti için spot üriner protein ve albüminin kreatinin oranlarının tanısal doğruluğu: sistematik inceleme ve meta-analiz. *BMJ* 2012; 345:e4342.

20. Piccoli GB, Daidola G, Attini R, et al. Kidney biopsy in pregnancy: evidence for counselling? A systematic narrative review. *BJOG* 2013; 120:412.
21. Minakami H, Morikawa M, Yamada T, et al. Differentiation of acute fatty liver of pregnancy from syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet counts. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40:641.
22. Martin JN Jr, Bailey AP, Rehberg JF, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:98.
23. Stella CL, Dacus J, Guzman E, et al. The diagnostic dilemma of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the obstetric triage and emergency department: lessons from 4 tertiary hospitals. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:381.e1.
24. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. *Transfus Apher Sci* 2016; 54:199.
25. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:859.
26. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, et al. Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12:1237.
27. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy, RCOG Press, London 2010.
28. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Hypertension Guideline Committee, Magee LA, Audibert F, Bujold E, CôtéAM, Douglas MJ, Eastabrook G, Firoz T, Gibson P, Gruslin A, Hutcheon J, Koren G, Lange I, Leduc L, Logan AG, MacDonell KL, Moutquin JM, Sebbag I. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014 May;36(5):416-38
29. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bokedam DJ, van den Berg PP, de Boer K, Burggraaff JM, Bloemenkamp KW, Drogtróp AP, Franx A, de Groot CJ, Huisjes AJ, Kwee A, van Loon AJ, Lub A, Papatsonis DN, van der Post JA, Roumen FJ, Scheepers HC, Willekes C, Mol BW, van Pampus MG, HYPITAT study group. *Lancet.* 2009;374(9694):979. Epub 2009 Aug 3.
30. Should cervical favourability play a role in the decision for labour induction in gestational hypertension or mild pre-eclampsia at term? An exploratory analysis of the HYPITAT trial. Tajik P, van der Tuuk K, Koopmans CM, Groen H, van Pampus MG, van der Berg PP, van der Post JA, van Loon AJ, de Groot CJ, Kwee A, Huisjes AJ, van Beek E, Papatsonis DN, Bloemenkamp KW, van Unnik GA, Porath M, Rijnders RJ, Stigter RH, de Boer K, Scheepers HC, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Mol B
31. Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): a randomised controlled trial. Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, Hunter R, Hardy P, Juszczak E, Linsell L, Chiocchia V, Greenland M, Placzek A, Townend J, Marlow N, Sandall J, Shennan A, PHOENIX Study Group. *Lancet.* 2019;394(10204):1181. Epub 2019 Aug 28.
32. The importance of urinary protein excretion during conservative management of severe preeclampsia. Schiff E, Friedman SA, Kao L, Sibai BM. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(5):1313.
33. Urinary protein excretion and expectant management of early onset, severe pre-eclampsia. Hall DR, Odendaal HJ, Steyn DW, GrovéD. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77(1):1.
34. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, CôtéAM, Douglas MJ, Gruslin A, Hutcheon JA, Joseph KS, Kyle PM, Lee T, Loughna P, Menzies JM, Merialdi M, Millman AL, Moore MP, Moutquin JM, Ouellet AB, Smith GN, Walker JJ, Walley KR, Walters BN, Widmer M, Lee SK, Russell JA, Magee LA, PIERS Study Group. *Lancet.* 2011;377(9761):219. Epub 2010 Dec 23.
35. Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: the need for a more pathophysiological approach. Lindheimer MD, Kanter D. *Obstet Gynecol.* 2010;115(2 Pt 1):365.
36. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010

37. The association between hyaline membrane disease and preeclampsia. Chang EY, Menard MK, Vermillion ST, Hulsey T, Ebeling M. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1414.
38. Neonatal outcome of pregnancies complicated by hypertensive disorders between 34 and 37 weeks of gestation: a 7 year retrospective analysis of a national registry. Langenveld J, Ravelli AC, van Kaam AH, van der Ham DP, van Pampus MG, Porath M, Mol BW, Ganzevoort W. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(6):540.e1.
39. Severe preeclampsia and delivery outcomes: is immediate cesarean delivery beneficial? Coppage KH, Polzin WJ. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5):921.
40. Severe preeclampsia remote from term: labor induction or elective cesarean delivery? Nassar AH, Adra AM, Chakhtoura N, Gómez-Marín O, Beydoun S. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(5):1210
41. Severe preeclampsia and the very low birth weight infant: is induction of labor harmful? Alexander JM, Bloom SL, McIntire DD, Leveno KJ. *Obstet Gynecol.* 1999;93(4):485.
42. Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1877.
43. Effect of parenteral magnesium sulfate administration on excitatory amino acid receptors in the rat brain. Hallak M. *Magnes Res.* 1998;11(2):117.
44. Cerebral hemodynamics in preeclampsia: cerebral perfusion and the rationale for an alternative to magnesium sulfate. Belfort MA, Clark SL, Sibai B. *Obstet Gynecol Surv.* 2006;61(10):655.
45. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010
46. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. Duley L, Gulmezoglu AM. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001
47. Safe Motherhood Initiative. Maternal safety bundle for severe hypertension in pregnancy updated on November 20, 2016
48. Antenatal magnesium sulphate and adverse neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. Shepherd E, Salam RA, Manhas D, Synnes A, Middleton P, Makrides M, Crowther CA. *PLoS Med.* 2019;16(12):e1002988. Epub 2019 Dec 6.
49. Incidence of eclampsia and related complications across 10 low- and middle-resource geographical regions: Secondary analysis of a cluster randomised controlled trial. Vousden N, Lawley E, Seed PT, Gidiri MF, Goudar S, Sandall J, Chappell LC, Shennan AH, CRADLE Trial Collaborative Group. *PLoS Med.* 2019;16(3):e1002775. Epub 2019 Mar 29.
50. Schaap TP, van den Akker T, Zwart JJ, et al. A national surveillance approach to monitor incidence of eclampsia: The Netherlands Obstetric Surveillance System. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98:342.
51. Fong A, Chau CT, Pan D, Ogunyemi DA. Clinical morbidities, trends, and demographics of eclampsia: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209:229.e1.
52. Marra A, Vargas M, Striano P, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: the endothelial hypotheses. *Med Hypotheses* 2014; 82:619.
53. Johnson AC, Tremble SM, Chan SL, et al. Magnesium sulfate treatment reverses seizure susceptibility and decreases neuroinflammation in a rat model of severe preeclampsia. *PLoS One* 2014; 9:e113670.
54. Berhan Y, Berhan A. Should magnesium sulfate be administered to women with mild pre-eclampsia? A systematic review of published reports on eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41:831.
55. Shah AK, Rajamani K, Whitty JE. Eclampsia: a neurological perspective. *J Neurol Sci* 2008; 271:158.
56. Paul RH, Koh KS, Bernstein SG. Changes in fetal heart rate-uterine contraction patterns associated with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130:165.
57. Edlow JA, Caplan LR, O'Brien K, Tibbles CD. Diagnosis of acute neurological emergencies in pregnant and post-partum women. *Lancet Neurol* 2013; 12:175.
58. Tukur J, Umar NI, Khan N, Musa D. Comparison of emergency caesarean section to misoprostol induction for the delivery of antepartum eclamptic patients: a pilot study. *Niger J Med* 2007; 16:364.
59. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstet Gynecol* 2020; 135:1492.

60. Seal SL, Ghosh D, Kamilya G, et al. Does route of delivery affect maternal and perinatal outcome in women with eclampsia? A randomized controlled pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:484.e1.
61. Stone JH. HELLP syndrome: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *JAMA* 1998; 280:559.
62. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:460.
63. Yang Z, Yamada J, Zhao Y, et al. Prospective screening for pediatric mitochondrial trifunctional protein defects in pregnancies complicated by liver disease. *JAMA* 2002; 288:2163.
64. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1000.
65. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226:68.
66. Ditisheim A, Sibai BM. Diagnosis and Management of HELLP Syndrome Complicated by Liver Hematoma. *Clin Obstet Gynecol* 2017; 60:190.
67. Martin JN Jr, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:914.
68. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol* 2020; 135:e237.
69. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004; 103:981.
70. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009 Apr;12(4):444-54. doi: 10.1017/S1368980008002401. Epub 2008 May 23. PMID: 18498676.
71. Anemia in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 233.
72. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy.
73. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, et al. Platelet Counts during Pregnancy. *N Engl J Med* 2018; 379:32.
74. Sistemik inflamatuvar indekslerin preeklampsiyi ve ciddiyetini öngörmedeki yeri. Bektaş O, Bektaş K, Taşın C. *Perinatoloji Dergisi*, 2019;27(2):62-72
75. Chang CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut* 2002; 51: 876- 80.
76. Taskin S, Taskin EA, Seval MM, et al. Serum levels of adenosine deaminase and pregnancy-related hormones in hyperemesis gravidarum. *J Perinat Med* 2009; 37: 32-5.
77. Hepburn IS, Schade RR. Pregnancy-associated liver disorders. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2334-58.
78. Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, et al. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61: 255-68.
79. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary disease: a population-based study. *Hepatology* 2006;43: 723-8.
80. Güven S, Türkay C. Gebelik ve Karaciğer Hastalıkları. <https://guncel.tgv.org.tr/journal/37/pdf/100015.pdf>
81. Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE, et al. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 115-20.
82. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, et al. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut* 2008; 57: 951-6.
83. Joshi D, James A, Quaglia A, et al. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375: 594-605.

84. Outcomes of Pregnant Women With Cirrhosis and Their Infants in a Population-Based Study. Flemming JA, Mullin M, Lu J, Sarkar MA, Djerboua M, Velez MP, Brogly S, Terrault NA. *Gastroenterology*. 2020;159(5):1752. Epub 2020 Aug 8.
85. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study. Shaheen AA, Myers RP. *Liver Int*. 2010 Feb;30(2):275-83. Epub 2009 Oct 27.
86. Medical and Obstetric Complications Among Pregnant Women With Liver Cirrhosis. Palatnik A, Rinella ME. *Obstet Gynecol*. 2017;129(6):1118.
87. Model for end-stage liver disease score predicts outcome in cirrhotic patients during pregnancy. Westbrook RH, Yeoman AD, O'Grady JG, Harrison PM, Devlin J, Heneghan MA. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(8):694. Epub 2011 Apr 15.
88. Cirrhosis--pregnancy and delivery: a review. Schreyer P, Caspi E, El-Hindi JM, Eshchar J. *Obstet Gynecol Surv*. 1982;37(5):304.
89. Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003-2005 Washington state birth cohort. Pergam SA, Wang CC, Gardella CM, Sandison TG, Phipps WT, Hawes SE. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(1):38.e1. Epub 2008 May 19.
90. Influence of hepatitis C viral parameters on pregnancy complications and risk of mother-to-child transmission. Kushner T, Djerboua M, Biondi MJ, Feld JJ, Terrault N, Flemming JA. *J Hepatol*. 2022;77(5):1256. Epub 2022 May 26.
91. Hepatitis A virus infection during pregnancy in Korea: Hepatitis A infection on pregnant women. Cho GJ, Kim YB, Kim SM, Hong HR, Kim JH, Seol HJ, Hong SC, Oh MJ, Kim HJ. *Obstet Gynecol Sci*. 2013;56(6):368. Epub 2013 Nov 15.
92. Serious hepatitis A: an analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. Willner IR, Uhl MD, Howard SC, Williams EQ, Riely CA, Waters B. *Ann Intern Med*. 1998;128(2):111.
93. Liver disease during pregnancy: acute viral hepatitis. Sookoian S. *Ann Hepatol*. 2006;5(3):231.
94. CDC Recommendations for Hepatitis C Screening Among Adults - United States, 2020. Schillie S, Wester C, Osborne M, Wesolowski L, Ryerson AB. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69(2):1. Epub 2020 Apr 10.
95. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adolescents and Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. US Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, Donahue K, Doubeni CA, Epling JW Jr, Kubik M, Ogedegbe G, Pbert L, Silverstein M, Simon MA, Tseng CW, Wong JB. *JAMA*. 2020;323(10):970.
96. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. *Clin Infect Dis*. 2014;59(6):765. Epub 2014 Jun 13.
97. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Cottrell EB, Chou R, Wasson N, Rahman B, Guise JM. *Ann Intern Med*. 2012;158:109.
98. Fulminant hepatic failure in pregnant women: acute fatty liver or acute viral hepatitis? Hamid SS, Jafri SM, Khan H, Shah H, Abbas Z, Fields H. *J Hepatol*. 1996;25(1):20.
99. A literature review of herpes simplex virus hepatitis in pregnancy. Magawa S, Tanaka H, Furuhashi F, Maki S, Nii M, Toriyabe K, Ikeda T. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(10):1774. Epub 2018 Oct 29.
100. Five cases of fulminant hepatitis due to herpes simplex virus in adults. Pinna AD, Rakela J, Demetris AJ, Fung JJ. *Dig Dis Sci*. 2002;47(4):750.
101. Pancreatitis in pregnancy. Eddy JJ, Gideonsen MD, Song JY, Grobman WA, O'Halloran P. *Obstet Gynecol*. 2008;112(5):1075.
102. Acute pancreatitis in pregnancy. Pitchumoni CS, Yegneswaran B. *World J Gastroenterol*. 2009;15(45):5641.
103. Choledochal cyst during pregnancy: case report and literature review of treatment. Furuhashi S, Takamori H, Nakahara O, Ikuta Y, Tanaka H, Horino K, Baba H. *Clin J Gastroenterol*. 2013;6(4):326. Epub 2013 Jun 8.

104. Acute Budd-Chiari syndrome with fulminant hepatic failure in a pregnant woman with factor V Leiden mutation. Fickert P, Ramschak H, Kenner L, Hoefler G, Hinterleitner TA, Petritsch W, Klimpfinger M, Krejs GJ, Stauber RE, Gastroenterology. 1996;111(6):1670.
105. Budd-Chiari syndrome in pregnancy treated by caesarean section and liver transplant. Salha O, Campbell DJ, Pollard S. Br J Obstet Gynaecol. 1996;103(12):1254.
106. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C related fibrosis: an updated meta-analysis. Hepatology (Baltimore, Md). 2011;53(3):726-36.
107. Hui AY, Chan HL, Wong VW. Identification of chronic hepatitis B patients without significant fibrosis by a simple noninvasive predictive model. Am J Gastroenterol 2005;100:616-23.
108. Gonsalkorala ES, Cannon MD, Lim TY, Penna L, Williamson C, Heneghan MA. Non-Invasive Markers (ALBI and APRI) Predict Pregnancy Outcomes in Women With Chronic Liver Disease. Am J Gastroenterol. 2019 Feb;114(2):267-275. doi: 10.1038/s41395-018-0181-x. PMID: 29973705.
109. Eyisoy ÖG, Taşdemir Ü, Eriç Özdemir M, Eyisoy S, Kahramanoğlu Ö, Öçal A, Demirci O. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) score: is it useful in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy? J Matern Fetal Neonatal Med. 2022 Dec;35(25):10137-10142. doi: 10.1080/14767058.2022.2122036. Epub 2022 Sep 11. PMID: 36093839.
110. Tolunay HE, Kahraman NÇ, Varlı EN, Ergani SY, Obut M, Çelen Ş, Çağlar AT, Üstün YE. First-trimester aspartate aminotransferase to platelet ratio index in predicting intrahepatic cholestasis in pregnancy and its relationship with bile acids: A pilot study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021 Jan;256:114-117. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.014. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33202320.
111. Şaşmaz Mİ, Ayvaz MA, Dülger AC, Kaday Kaykısız EK, Güven R. Aspartate-aminotransferase to platelet ratio index score for predicting HELLP syndrome. Am J Emerg Med. 2020 Mar;38(3):459-462. doi: 10.1016/j.ajem.2019.02.014. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30777375.
112. Tolunay HE, Kahraman NC, Varli EN, Reis YA, Celen S, Caglar AT. Can First-trimester AST to Platelet Ratio Index Scores Predict HELLP Syndrome? J Coll Physicians Surg Pak. 2021 Feb;31(2):188-192. doi: 10.29271/jcpsp.2021.02.188. PMID: 33645187.
113. Viana-Rojas JA1, Rosas-Cabral A, Prieto-Macías J, Terrones-Saldívar MC, ArcosNoguez P, Bermúdez-Gómez J, Martínez-Padilla LE, Sandoval-Valdez DA, Hernández-González F, Serrano-Díaz LC. Relation of red cell distribution width and mean platelet volume with the severity of preeclampsia. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2017 Mar-Apr;55(2):176-181.
114. Atmaca H, Akbaş F, Ökten İ, Nuhuğlu E, İnal B. Can Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Serve as an Inflammatory Marker in Obesity? İstanbul Med J 2014; 15: 216-20.
115. Gezer, C., et al., 2016. High first-trimester neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios are indicators for early diagnosis of preeclampsia. Ginekologia Polska, 87 (6), 431–435.
116. Serin S, Avcı F, Ercan O, Köstü B, Bakacak M, Kıran H, et al. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? Pregnancy Hypertens 2016;6 (1) : 22-5.
117. Sachan R, Patel ML, Vandana, Sachan P, Shyam R. Diagnostic accuracy of neutrophil to lymphocyte ratio in prediction of nonsevere preeclampsia and severe preeclampsia. J Curr Res Sci Med 2017;3(2):79-83.
118. Yavuzcan A, Çağlar M, Ustün Y, Dilbaz S, Ozdemir I, Yildiz E, et al. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. Ginekol Pol 2014;85(3): 197-203.
119. Yıldız Ç, Karakuş S, Bozoklu AÖ, Topbaşı T, Çetin M, Yanık A, Çetin A. The Significance of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Mean Corpuscular Volume in Diagnosis of Preeclampsia. Gynecol Obstet Reprod Med 2016;22(2):75-79.
120. Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H, Tosun M, Malatyalioglu E. May ratio of neutrophil to lymphocyte be useful in predicting the risk of developing preeclampsia? A pilot study. J Matern Fetal Neonatal Med 2015;28(1): 97-9.
121. Mannaerts, D., et al., 2019. Are neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and/or mean platelet volume (MPV) clinically useful as predictive parameters for preeclampsia? The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 32 (9), 1412–1419.

122. Yücel B, Ustun B. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width and plateletcrit in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2017 Jan;7:29-32. doi: 10.1016/j.preghy.2016.12.002. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28279444.
123. Tolunay HE, Kahraman NC, Varli EN, Reis YA, Celen S, Caglar AT. Can First-trimester AST to Platelet Ratio Index Scores Predict HELLP Syndrome? *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021 Feb;31(2):188-192. doi: 10.29271/jcpsp.2021.02.188. PMID: 33645187.
124. Keskinç B, Engin-Üstün Y, Sanisoğlu S, Şahin Uygur D, Keskin HL, Karaahmetoğlu S, et al. Maternal mortality due to hypertensive disorders in pregnancy, childbirth, and the puerperium between 2012 and 2015 in Turkey: A nation-based study. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2017;18(1):20-5
125. Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013;25(2):124-32.
126. Frick, AP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* (2021) 70:92–100. Epub 2020/08/04. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.07.005
127. Kahveci, B, Melekoglu, R, Evruke, IC, and Cetin, C. The effect of advanced maternal age on perinatal outcomes in nulliparous singleton pregnancies. *BMC Pregnancy Childbirth.* (2018) 18:343. Epub 2018/08/24. doi: 10.1186/s12884-018-1984-x
128. Traisrisilp, K, and Tongsong, T. Pregnancy outcomes of mothers with very advanced maternal age (40 years or more). *J Med Assoc Thai.* (2015) 98:117–22. Epub 2015/04/07. PMID: 25842790
129. Dai J, Shi Y, Wu Y, Guo L, Lu D, Chen Y, Wang Y, Lai H, Kong X. The interaction between age and parity on adverse pregnancy and neonatal outcomes. *Front Med (Lausanne).* 2023 Feb 23;10:1056064. doi: 10.3389/fmed.2023.1056064. PMID: 36910494; PMCID: PMC995429.
130. Mira AR, De Pinho A, Calado-Araújo M, Ferreira C, David D, Enes M, Vaz-de-Macedo C. COVID-19 and Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP): A Portuguese Multicentric Retrospective Cohort Study of HDP in SARS-CoV-2 Infected Patients. *Cureus.* 2023 Mar 21;15(3):e36483. doi: 10.7759/cureus.36483. PMID: 37090342; PMCID: PMC10118285
131. Das S, Maharjan R, Bajracharya R, Shrestha R, Karki S, Das R, Odland JØ, Odland ML. Pregnancy outcomes in women with gestational hypertension and preeclampsia at Paropakar Maternity and Women's Hospital, Nepal: A retrospective study. *PLoS One.* 2023 Jun 2;18(6):e0286287. doi: 10.1371/journal.pone.0286287. PMID: 37267349; PMCID: PMC10237369.
132. Mohamedain A, Rayis DA, AlHabardi N, Adam I. Association between previous spontaneous abortion and preeclampsia: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022 Sep 19;22(1):715. doi: 10.1186/s12884-022-05053-8. PMID: 36123591; PMCID: PMC9484178.
133. McKenzie KA, Trotman H. A retrospective study of neonatal outcome in preeclampsia at the university hospital of the west indies: A resource-limited setting. *J Trop Pediatr.* 2019 Feb 1;65(1): 78-83.
134. Tekla H, Yemane A, Abraha HE, Berhe E, Tadesse H, Gebru F, Yahya M, Tadesse Y, Gebre D, Abraha M, Tesfay B, Tekle A, Gebremariam T, Amare B, Ebrahim MM, Zelelew YB, Mulugeta A. Clinical presentation, maternal-fetal, and neonatal outcomes of early-onset versus late onset preeclampsia-eclampsia syndrome in a teaching hospital in a low-resource setting: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2023 Feb 27;18(2):e0281952. doi: 10.1371/journal.pone.0281952. PMID: 36848332; PMCID: PMC9970097.
135. Ozkan D, Ibanoglu MC, Adar K, Ozkan M, Lutfi Tapisiz O, Engin-Ustun Y, Iskender CT. Efficacy of blood parameters in predicting the severity of gestational hypertension and preeclampsia. *J Obstet Gynaecol.* 2023 Dec;43(1):2144175. doi: 10.1080/01443615.2022.2144175. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36368005.
136. Orgul, G., et al., 2019. First trimester complete blood cell indices in early and late onset preeclampsia. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*, 16 (2), 112–117.
137. Oylumlu M, Ozler A, Yildiz A, Oylumlu M, Acet H, Polat N, Soyuncu HE, Yuksel M, Ertas F. New inflammatory markers in pre-eclampsia: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio. *Clin Exp Hypertens.* 2014;36(7):503-7. doi: 10.3109/10641963.2013.863324. Epub 2014 Jan 16. PMID: 24433091.
138. Guzel AI, Kuyumcuoglu U, Celik Y. Are maternal and fetal parameters related to perinatal mortality in HELLP syndrome? *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Jun;283(6):1227-32. doi: 10.1007/s00404-010-1534-x. Epub 2010 Jun 6. PMID: 20526778.

139. Dacaj R, Izetbegovic S, Stojkanovic G, Dreshaj S. Elevated Liver Enzymes in Cases of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. *Med Arch*. 2016 Feb;70(1):44-7. doi: 10.5455/medarh.2016.70.44-47. Epub 2016 Jan 31. PMID: 26980931; PMCID: PMC4779350.
140. Liu M, Lin P, Qu M, Zhai R, Zhang L, Zhang L, Zhu L, Liu C, Shu H, Feng X, Su C, Yu T, Wang F, Man D. Neutrophil count is a useful marker to predict the severity of preeclampsia. *Clin Exp Hypertens*. 2022 May 19;44(4):334-340. doi: 10.1080/10641963.2022.2043891. Epub 2022 Mar 27. PMID: 35343343.
141. Christoforaki V, Zafeiriou Z, Daskalakis G, Katasos T, Siristatidis C. First trimester neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol*. 2020 Jan;40(1):59-64. doi: 10.1080/01443615.2019.1606171. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31609136.
142. Yu HB, Shi MD, Yao J, Jia J, Zhu CR, Zhou R. [Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio for Predicting Preeclampsia During Pregnancy]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2022 Nov;53(6):1039-1044. Chinese. doi: 10.12182/20221160202. PMID: 36443049.



EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 12.04.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	APRİ skoru ve Nötrofil/Lenfosit oranının Preeklampsi Tahminindeki Rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Reyhan Ayaz Bilir – Dr. Tuğba Oral			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları Ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözetimsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma	☐				
Retrospektif	☒				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0241	Tarih: 12.04.2023			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacı/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacı/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 12.04.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	APRİ skoru ve Nötrofil/Lenfosit oranının Preeklampsisi Tahminindeki Rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

EK 2. İNTİHAL RAPORU

APRİ SKORU VE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ PREEKLAMPSİ TAHMİNİNDEKİ ROLÜ			
ORIGINALITY REPORT			
16%			
SIMILARITY INDEX			
PRIMARY SOURCES			
1	acikbilim.yok.gov.tr Internet	61 words —	4%
2	9lib.net Internet	34 words —	2%
3	www.utsakcongress.com Internet	20 words —	1%
4	docplayer.biz.tr Internet	14 words —	1%
5	dergipark.org.tr Internet	13 words —	1%
6	www.turkiyeklinikleri.com Internet	12 words —	1%
7	cerrahitip.medeniyet.edu.tr Internet	11 words —	1%
8	earsiv.hitit.edu.tr Internet	11 words —	1%
9	Aydoğan, Kenan. "Anogenital Human Papillomavirus (HPV) Enfeksiyonlarında Sitokin ve Mannozy Bağlayıcı	10 words —	1%
Lektin(MBL) Gen Polimorfizminin Belirlenmesi", Bursa Uludağ University (Turkey), 2021 ProQuest			
10	acikerisim.demiroglu.bilim.edu.tr:8080 Internet	9 words —	1%
11	turkishstudies.net Internet	9 words —	1%
12	worldwidescience.org Internet	9 words —	1%
EXCLUDE QUOTES ON EXCLUDE SOURCES < 1%			
EXCLUDE BIBLIOGRAPHY ON EXCLUDE MATCHES < 9 WORDS			