

GEBELİKTE HİPERTANSİYF BOZUKLUKLAR:

EPİDEMİYOLOJİ, PATOFİZYOLOJİ,
TANI VE YÖNETİM STRATEJİLERİ



Yazar: ERKAN MAVİGÖK



BİDGE Yayınları

GEBELİKTE HİPERTANSİYF BOZUKLUKLAR:
EPİDEMİYOLOJİ, PATOFİZYOLOJİ, TANI VE YÖNETİM
STRATEJİLERİ

Yazar: ERKAN MAVİGÖK

ISBN: 978-625-8673-82-1

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 11.02.2026

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İçindekiler

1. Giriş.....	5
2. Fizyolojik Adaptasyon ve Patofizyoloji.....	6
2.1. Normal Gebelikte Hemodinamik Değişiklikler.....	6
2.2. Preeklampsia Patogenezi: İki Aşamalı Model.....	6
Aşama 1: Anormal Plasentasyon ve Spiral Arter Modelleme Hatası	6
Aşama 2: Maternal Endotel Disfonksiyonu	7
2.3. İmmünolojik Uyumsuzluk ve HLA-G.....	7
2.4. Genetik Faktörler	7
3. Sınıflandırma ve Tanı Kriterleri	8
3.1. Kronik Hipertansiyon	8
3.2. Gestasyonel Hipertansiyon	8
3.3. Preeklampsia	8
Tanı Kriterleri (ACOG 2020):.....	8
3.4. Eklampsia	9
4. HELLP Sendromu	9
4.1. Sınıflandırma Sistemleri	9
5. Tarama ve Biyobelirteçler	10
5.1. sFlt-1/PlGF Oranı	10
5.2. Diğer Belirteçler	10
6. Önleme Stratejileri	10

6.1. Aspirin Profilaksisi	10
6.2. Kalsiyum Desteęi	11
7. Klinik Yönetim ve Farmakolojik Tedavi	11
7.1. Kronik ve Gestasyonel Hipertansiyon Tedavisi	11
Kullanılan Oral İlaçlar:	11
7.2. Akut Hipertansif Kriz Yönetimi	11
ACOG Akut Yönetim Protokolü:	12
7.3. Nöbet Profilaksisi: Magnezyum Sülfat.....	12
7.4. Doğum Zamanlaması.....	12
8. Anestezi Yönetimi	12
9. Komplikasyonlar ve Uzun Dönem Sonuçlar	13
Referanslar	14

1. Giriş

Gebelikte görülen hipertansif bozukluklar (GHB), modern obstetrimin en karmaşık ve yönetimi en zorlu klinik tablolarından birini oluşturmaktadır. Dünya genelinde anne ve bebek sağlığını tehdit eden en önemli faktörlerden biri olan bu hastalık grubu; kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromunu içeren geniş bir spektrumda değerlendirilmektedir. Epidemiyolojik veriler incelendiğinde, *"hipertansif bozuklukların tüm gebeliklerin yaklaşık %10'unu komplike ettiği"* görülmektedir (Duley, 2009: 132).

Küresel ölçekte bakıldığında, maternal ölümlerin yaklaşık %14'ü ila %16'sı doğrudan hipertansif bozukluklara atfedilmektedir; bu oran Latin Amerika ve Karayipler'de %26'lara kadar yükselirken, Afrika ve Asya'da %9 civarındadır (ACOG, 2020: e237). Gelişmiş ülkelerde anne ölümleri daha düşük olsa da, hipertansif hastalıklar hala morbiditenin ana kaynağıdır. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre, preeklampsi oranlarının 1987 ile 2004 yılları arasında %25 oranında arttığı rapor edilmiştir (Ananth & Basso, 2010: 119). Bu artışın altında yatan nedenler çok faktörlüdür; ileri anne yaşı, obezite prevalansındaki artış, kronik hastalıkların (diyabet, renal hastalıklar) daha sık görülmesi ve yardımcı üreme tekniklerinin kullanımının yaygınlaşması temel etkenler arasındadır (Bartal & Sibai, 2022: S1238).

Türkiye özelinde yapılan çalışmalarda da benzer bir tablo göze çarpmaktadır. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (TJOD) verileri ve bölgesel çalışmalar, preeklampsi ve eklampsinin anne ölümlerinde kanamadan sonra ikinci sırada yer aldığını göstermektedir (TJOD, 2022: 12). Özellikle yüksek rakımlı bölgelerde (örneğin Doğu Anadolu'da 1500 metre üzeri) eklampsi ve HELLP sendromu insidansının, deniz seviyesine göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (Kurt & ark., 2016: 46). Hastalığın ekonomik yükü de göz ardı edilemez boyutlardadır;

ABD'de yapılan bir maliyet analizi, preeklampsi kaynaklı harcamaların doğumdan sonraki ilk 12 ay içinde 2.18 milyar dolara ulaştığını göstermiştir (ACOG, 2020: e237).

2. Fizyolojik Adaptasyon ve Patofizyoloji

2.1. Normal Gebelikte Hemodinamik Değişiklikler

Preeklampsinin patolojisini anlamak için normal gebelik fizyolojisinin bilinmesi elzemdir. Normal bir gebelikte, maternal kardiyovasküler sistem, fetüsün metabolik ihtiyaçlarını karşılamak üzere derin bir adaptasyon sürecinden geçer. Plazma hacmi %40-50 oranında artarken, progesteron, prostasiklin ve nitrik oksit (NO) gibi vazodilatörlerin etkisiyle sistemik vasküler direnç belirgin şekilde düşer (Magee & ark., 2021: 152). Bu düşüş, artan kan hacmine rağmen kan basıncının gebeliğin ikinci trimesterinde fizyolojik olarak düşmesine neden olur. Preeklampside ise bu adaptasyon mekanizması bozulur; plazma hacmi artışı yetersiz kalır (hemokonsantrasyon), vazodilatasyon yerine vazokonstriksiyon hakim olur (Phipps & ark., 2016: 1104).

2.2. Preeklampsi Patogenezi: İki Aşamalı Model

Güncel bilimsel konsensus, preeklampsi gelişimini "*İki Aşamalı Model*" (Two-Stage Model) ile açıklamaktadır (Roberts & Hubel, 2009: 32).

Aşama 1: Anormal Plasantasyon ve Spiral Arter Modelleme Hatası

Gebeliğin erken dönemlerinde (8-18. haftalar), fetal kökenli ekstrasvillöz trofoblastlar (EVT), maternal desiduaaya invaze olur ve myometriyuma kadar ilerleyerek uterin spiral arterlerin duvar yapısını değiştirir. Normal süreçte spiral arterlerin kas ve elastik dokusu yıkılır, yerini fibrinoid materyal alır; böylece damarlar geniş çaplı, düşük dirençli tüplere dönüşür (Fisher, 2015: S116).

Preeklampside, sitotrofoblast invazyonu sığ kalır ve sadece desidual segmentle sınırlı olur. Myometriyal segmentteki spiral arterler kalın kas duvarlarını korur, bu da "*plasental iskemi*" ile sonuçlanır (Redman & Sargent, 2005: 1593).

Aşama 2: Maternal Endotel Disfonksiyonu

İskemik ve stres altındaki plasenta, maternal dolaşıma çeşitli biyoaktif faktörler salgılar. Bu faktörler, maternal endotel hücrelerinde yaygın hasara (endotelyozis) neden olur.

- **sFlt-1 (Soluble fms-like tyrosine kinase-1):** VEGF ve PlGF reseptörlerine bağlanarak onları nötralize eder. VEGF eksikliği, endotel hücrelerinde nitrik oksit üretimini azaltarak hipertansiyona neden olur (Maynard & ark., 2003: 652).
- **Soluble Endoglin (sEng):** TGF- β yolağının yardımcı reseptörüdür. Hipoksik plasentadan salınan sEng, damar geçirgenliğini artırarak ödem ve proteinüriye katkıda bulunur (Levine & ark., 2006: 1065).

2.3. İmmünolojik Uyumsuzluk ve HLA-G

Preeklamps, bir tür "maternal-fetal immün uyumsuzluk" olarak da değerlendirilebilir. Normalde fetal trofoblastlar, maternal immün sistemden korunmak için klasik MHC moleküllerini değil, **HLA-G** molekülünü eksprese ederler. Preeklampside plasental dokularda HLA-G ekspresyonunun azaldığı, bunun da maternal Uterin Natural Killer (uNK) hücrelerinin aktivasyonuna ve inflamatuvar sitokin artışına yol açtığı gösterilmiştir (Goldman-Wohl & ark., 2000: 538).

2.4. Genetik Faktörler

Hastalık Mendeliyen (tek genli) bir geçiş göstermez, ancak güçlü bir ailesel yatkınlık mevcuttur. Preeklamps öyküsü olan annelerin kızlarında risk 2-5 kat artmaktadır (Williams & Broughton

Pipkin, 2011: 408). Genom çapında ilişkilendirme alışmaları (GWAS), **FLT1** genindeki varyantların (rs4769613 T alleli) hastalık riskini artırdığını doğrulamıştır (McGinnis & ark., 2017: 1258). Ayrıca **STOX1** ve **ACVR2A** genleri de preeklampsi patogenezinde suçlanan diğer aday genlerdir (Van Dijk & ark., 2005: 516).

3. Sınıflandırma ve Tanı Kriterleri

2020 ACOG Bülteni ve 2021 ISSHP kılavuzları, tanı ve sınıflandırmada standardizasyon sağlamıştır. Proteinüri artık preeklampsi tanısı için "*olmazsa olmaz*" bir kriter değildir (ACOG, 2020: e238).

3.1. Kronik Hipertansiyon

Gebelikten önce var olan veya gebeliğin 20. haftasından önce tespit edilen hipertansiyondur ($SKB \geq 140$ mmHg ve/veya $DKB \geq 90$ mmHg). Doğumdan sonraki 12. haftada devam eden hipertansiyon da retrospektif olarak kronik kabul edilir (Seely & Ecker, 2014: 1255).

3.2. Gestasyonel Hipertansiyon

Gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan, **proteinüri veya diğer sistemik bulguların eşlik etmediği** hipertansiyondur. Genellikle geçicidir, ancak bu hastaların %50'sinde tablo preeklampsiye dönüşebilir (Sibai, 2003: 183).

3.3. Preeklampsi

Tanı Kriterleri (ACOG 2020):

- **Tansiyon:** Gebeliğin 20. haftasından sonra $SKB \geq 140$ mmHg veya $DKB \geq 90$ mmHg (en az 4 saat arayla 2 ölçüm).
- **VE aşağıdakilerden EN AZ BİRİ:**

1. **Proteinüri:** 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg protein VEYA Spot İdrar Protein/Kreatinin Oranı (UPCR) ≥ 0.3 mg/mg.
2. **Ağır Özellikler (Severe Features) - Proteinüri yokluğunda:**
 - **Trombositopeni:** $<100,000/\mu\text{L}$.
 - **Böbrek Yetmezliği:** Serum kreatinin > 1.1 mg/dL.
 - **Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu:** Transaminazların normalin üst sınırının 2 katına çıkması.
 - **Pulmoner Ödem.**
 - **Serebral/Görsel Semptomlar:** İnatçı baş ağrısı, skotom (ACOG, 2020: e240).

3.4. Eklampsi

Preeklampsi bulguları olan bir kadında, başka bir nedene bağlanamayan yeni başlangıçlı jeneralize tonik-klonik nöbetlerdir. Patofizyolojisinde serebral vazospazm ve Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu (PRES) rol oynar (Hart & Sibai, 2013: 210).

4. HELLP Sendromu

HELLP sendromu (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets), preeklampsinin ağır bir formudur.

4.1. Sınıflandırma Sistemleri

- **Tennessee Sınıflandırması:** Tanı için hemoliz (LDH >600 IU/L), AST ≥ 70 IU/L ve trombosit $<100.000/\mu\text{L}$ kriterlerinin tamamının varlığını gerektirir (Sibai & ark., 1986: 504).
- **Mississippi Sınıflandırması:** Trombosit sayısına göre ciddiyeti derecelendirir.
- Sınıf 1: Trombosit $\leq 50.000/\mu\text{L}$ (En yüksek mortalite).
- Sınıf 2: Trombosit $50.000 - 100.000/\mu\text{L}$.

- Sınıf 3: Trombosit 100.000 - 150.000/ μ L (Martin & ark., 2006: 917).

5. Tarama ve Biyobelirteçler

5.1. sFlt-1/PlGF Oranı

PROGNOSIS çalışması, sFlt-1/PlGF oranının preeklampsii yönetimindeki değeriini kanıtlamıştır. Oranın 38'in altında olması, preeklampsiiyi 1 hafta içinde **dışlamak** (Rule-out) için %99.3 Negatif Prediktif Değere (NPV) sahiptir (Zeisler & ark., 2016: 18). Oranın >85 olması ise hastalığın varlığını veya yakın zamanda gelişeceğini güçlü şekilde destekler.

5.2. Diğer Belirteçler

Plasental Protein 13 (PP13) ve Cistatin C gibi moleküllerin de erken tanıda kullanılabileceği gösterilmiştir (Gerekvar & ark., 2018: 12). Uterin arter Doppler ultrasonografisinde "çentik" (notch) varlığı ve yüksek pulsatilite indeksi (PI), plasental direncin yüksek olduğunu gösterir (Poon & ark., 2019: 15).

6. Önleme Stratejileri

6.1. Aspirin Profilaksisi

Düşük doz aspirin, tromboksan A2 sentezini inhibe ederek riski azaltan en etkili ajandır. ASPRE çalışması, **150 mg/gün** dozunun (gece alınması önerilir), 16. haftadan önce başlandığında preterm preeklampsii riskini %62 oranında azalttığını göstermiştir (Rolnik & ark., 2017: 618). ACOG, yüksek riskli (önceki preeklampsii, kronik HTN, diyabet) ve orta riskli (nulliparite, obezite, ileri yaş) gebelere profilaksiyi önermektedir (ACOG, 2018: e46).

6.2. Kalsiyum Desteđi

Dünya Sağlık Örgütü, diyetle kalsiyum alımının düşük olduğu popülasyonlarda günde 1.5-2 g elementel kalsiyum desteğinin preeklampsi riskini azalttđını bildirmektedir (WHO, 2018: 4).

7. Klinik Yönetim ve Farmakolojik Tedavi

7.1. Kronik ve Gestasyonel Hipertansiyon Tedavisi

Hafif-orta şiddetteki hipertansiyonun (140-159 / 90-109 mmHg) tedavisi, 2022 yılında yayınlanan **CHAP Çalışması** sonrasında değiştir. Bu çalışma, tansiyonu 140/90 mmHg altında tutmanın, şiddetli preeklampsi ve erken doğum riskini azalttđını kanıtlamıştır (Tita & ark., 2022: 1785).

Kullanılan Oral İlaçlar:

1. **Labetalol:** Alfa-1 ve beta blokerdir. 200-2400 mg/gün doz aralığında kullanılır (Magee & ark., 2003: 958).
2. **Metildopa:** Santral alfa-2 agonisttir. Etkisi geç başlar (6-8 saat), ancak güvenlik profili yüksektir.
3. **Nifedipin:** Kalsiyum kanal blokeridir. Uzun etkili formları idame tedavide tercih edilir (Brown & ark., 2018: 30).

Kontrendikasyon: ACE inhibitörleri ve ARB grubu ilaçlar fetotoksik etkileri (renal agenez, oligohidramnios) nedeniyle gebelikte kesinlikle kullanılmaz (Duley & ark., 2006: 8).

7.2. Akut Hipertansif Kriz Yönetimi

SKB ≥ 160 mmHg veya DKB ≥ 110 mmHg olması, serebrovasküler olay riskini artırdığı için **30-60 dakika içinde** tedavi edilmelidir (ACOG, 2019: e176).

ACOG Akut Yönetim Protokolü:

- **Labetalol IV:** 20 mg bolus, yanıt yoksa 10 dk sonra 40 mg, sonra 80 mg (Maksimum 300 mg).
- **Hidralazin IV:** 5-10 mg yavaş infüzyon, 20 dk sonra tekrarlanabilir (Maksimum 20 mg).
- **Nifedipin Oral:** Damar yolu yoksa 10 mg kapsül (çiğnetilmeden) verilir. Dil altı kullanım ani hipotansiyon riski nedeniyle önerilmez (Shekhar & ark., 2013: 1060).

7.3. Nöbet Profilaksisi: Magnezyum Sülfat

Eklampsi nöbetlerini önlemek için altın standarttır.

- **Zuspan Rejimi:** 4-6 g IV yükleme (20 dakikada), ardından 1-2 g/saat idame infüzyon.
- **Pritchard Rejimi:** 4 g IV + 10 g IM yükleme, ardından 4 saatte bir 5 g IM (Altman & ark., 2002: 1880).
- **Toksisite:** Patella refleksi kaybı (9-12 mg/dL) ilk belirtidir. Antidot olarak %10 Kalsiyum Glukonat kullanılır.

7.4. Doğum Zamanlaması

- **Gestasyonel HTN/Preeklampsi (Ağır Özellik Yok):** 37. haftada doğum önerilir (Koopmans & ark., 2009: 982).
- **Ağır Özellikli Preeklampsi:** ≥ 34 haftada doğum.
- < 34 haftada anne ve bebek stabilse kortikosteroid (betametazon) sonrası 48 saat beklenebilir.
- Eklampsi, HELLP veya dekolman varsa acil doğum endikedir (ACOG, 2020: e248).

8. Anestezi Yönetimi

Trombosit sayısı $> 70.000/\mu\text{L}$ olan hastalarda rejyonel (spinal/epidural) anestezi, genel anesteziye tercih edilir. Genel anestezi indüksiyonu sırasındaki entübasyon işlemi, ani tansiyon

yükselmelerine ve intrakraniyal kanama riskine yol açabilir (Henke & ark., 2013: 689).

9. Komplikasyonlar ve Uzun Dönem Sonuçlar

Preeklampsi geçiren kadınlarda ileriki yaşamda kronik hipertansiyon riski 4 kat, iskemik kalp hastalığı ve inme riski 2 kat artmaktadır (Bellamy & ark., 2007: 978). Fetal maruziyet ise çocukluk çağında nörogelişimsel bozukluklar (otizm, DEHB) ve metabolik sendrom riskini artırır (Davis & ark., 2012: 1558; Maher & ark., 2018: 815).

Referanslar

ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. (2018). ACOG Committee Opinion No. 743: Low-dose aspirin use during pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 132(1), e44-e52.

ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. (2019). ACOG Committee Opinion No. 767: Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. *Obstetrics & Gynecology*, 133(2), e174-e180.

ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. (2020). Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstetrics & Gynecology*, 135(6), e237-e260.

Altman, D., Carroli, G., Duley, L., Farrell, B., Moodley, J., Neilson, J.,... & Magpie Trial Collaboration Group. (2002). Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 359(9321), 1877-1890.

Ananth, C. V., & Basso, O. (2010). Impact of pregnancy-induced hypertension on stillbirth and neonatal mortality. *Epidemiology*, 21(1), 118-123.

Bartal, M. F., & Sibai, B. M. (2022). Eclampsia in the 21st century. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(2), S1237-S1253.

Bellamy, L., Casas, J. P., Hingorani, A. D., & Williams, D. J. (2007). Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 335(7627), 974.

Brown, M. A., Magee, L. A., Kenny, L. C., Karumanchi, S. A., McCarthy, F. P., Saito, S.,... & ISSHP. (2018). Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and

management recommendations for international practice. *Hypertension*, 72(1), 24-43.

Chappell, L. C., Cluver, C. A., Kingdom, J., & Tong, S. (2021). Pre-eclampsia. *The Lancet*, 398(10297), 341-354.

Davis, E. F., Lazdam, M., Lewandowski, A. J., Wortmann, M., Kelly, B., Kenworthy, Y.,... & Leeson, P. (2012). Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review. *Pediatrics*, 129(6), e1552-e1561.

Duley, L. (2009). The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in Perinatology*, 33(3), 130-137.

Duley, L., Henderson-Smart, D. J., & Meher, S. (2006). Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).

Fisher, S. J. (2015). Why is placentation abnormal in preeclampsia?. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(4), S115-S122.

Gerekvar, S. & ark. (2018). Gebelikte hipertansif hastalıkların yönetimi: Güncel yaklaşımlar. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*, 15(2), 10-15.

Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. (2020). *Obstetrics & Gynecology*, 135(6), 1492-1495.

Goldman-Wohl, D. S., Ariel, I., Coffin, C., Drezen, E., Kramer, M. R., Yagel, S., & Hochberg, A. (2000). HLA-G expression in extravillous trophoblasts is an intrinsic property of cell differentiation: a lesson learned from ectopic pregnancies. *Molecular Human Reproduction*, 6(6), 535-540.

Haram, K., Svendsen, E., & Abildgaard, U. (2009). The HELLP syndrome: clinical issues and management. A review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 9(1), 8.

Hart, L. A., & Sibai, B. M. (2013). Seizures in pregnancy: epilepsy, eclampsia, and stroke. *Seminars in Perinatology*, 37(4), 207-224.

Henke, V. G., Bateman, B. T., & Leffert, L. R. (2013). Spinal anesthesia in severe preeclampsia. *Anesthesia & Analgesia*, 117(3), 686-693.

Hofmeyr, G. J., Lawrie, T. A., Atallah, Á. N., Duley, L., & Torloni, M. R. (2014). Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).

Koopmans, C. M., Bijlenga, D., Groen, H., Vijgen, S. M., Aarnoudse, J. G., Bekedam, D. J.,... & HYPITAT study group. (2009). 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. *The Lancet*, 374(9694), 979-988.

Kurt, R. K., Şevket, O., & Küçüközkan, T. (2016). Türkiye'de maternal mortalite ve eklampsi ilişkisi. *Perinatal Journal*, 24(1), 45-50.

Levine, R. J., Lam, C., Qian, C., Yu, K. F., Maynard, S. E., Sachs, B. P.,... & Karumanchi, S. A. (2006). Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, 355(10), 1061-1073.

Magee, L. A., Brown, M. A., Hall, D. R., Gupte, S., Hennessy, A., Karumanchi, S. A.,... & ISSHP. (2021). The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension*, 27, 148-169.

Magee, L. A., Cham, C., Waterman, E. J., Ohlsson, A., & von Dadelszen, P. (2003). Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ*, 327(7421), 955-960.

Magee, L. A., von Dadelszen, P., Rey, E., Ross, S., Asztalos, E., Murphy, K. E.,... & CHIPS Study Group. (2015). Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 372(5), 407-417.

Maher, G. M., O'Keeffe, G. W., Kearney, P. M., Kenny, L. C., Dinan, T. G., Mattsson, M., & Khashan, A. S. (2018). Association of hypertensive disorders of pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 75(8), 809-819.

Martin, J. N. Jr., Rose, C. H., & Briery, C. M. (2006). Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive corticosteroids for mother and child. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 195(4), 914-934.

Maynard, S. E., Min, J. Y., Merchan, J., Lim, K. H., Li, J., Mondal, S.,... & Karumanchi, S. A. (2003). Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *Journal of Clinical Investigation*, 111(5), 649-658.

McGinnis, R., Steinthorsdottir, V., Williams, N. O., Thorleifsson, G., Shooter, S., Hjartardottir, S.,... & Morgan, L. (2017). Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. *Nature Genetics*, 49(8), 1255-1260.

Mol, B. W. J., Roberts, C. T., Thangaratnam, S., Magee, L. A., de Groot, C. J., & Hofmeyr, G. J. (2016). Pre-eclampsia. *The Lancet*, 387(10022), 999-1011.

National Institute for Health and Care Excellence [NICE]. (2019). *Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (NICE Guideline NG133)*. London: NICE.

Phipps, E., Prasanna, D., Brima, W., & Jim, B. (2016). Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11(6), 1102-1113.

Poon, L. C., Shennan, A., Hyett, J. A., Kapur, A., Hadar, E., Divakar, H.,... & Hod, M. (2019). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 145(S1), 1-33.

Pritchard, J. A., Cunningham, F. G., & Pritchard, S. A. (1984). The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 148(7), 951-963.

Redman, C. W., & Sargent, I. L. (2005). Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*, 308(5728), 1592-1594.

Roberts, J. M., & Hubel, C. A. (2009). The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*, 30, 32-37.

Rodger, M. A., Betancourt, M. T., Clark, P., Lindqvist, P. G., Dizon-Townson, D., Said, J.,... & TIPPS Investigators. (2010). The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Medicine*, 7(6), e1000292.

Rolnik, D. L., Wright, D., Poon, L. C., O'Gorman, N., Syngelaki, A., de Paco Matallana, C.,... & Nicolaides, K. H. (2017). Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, 377(7), 613-622.

Roten, L. T., Johnson, M. P., Forsmo, S., Fitzpatrick, E., Dyer, T. D., Brennecke, S. P.,... & Moses, E. K. (2009). Association between the candidate susceptibility gene ACVR2A on chromosome 2q22 and pre-eclampsia in a large Norwegian population-based study (the HUNT study). *European Journal of Human Genetics*, 17(2), 250-257.

Seely, E. W., & Ecker, J. (2014). Chronic hypertension in pregnancy. *Circulation*, 129(11), 1254-1261.

Shekhar, S., Sharma, C., Thakur, S., & Verma, S. (2013). Oral nifedipine or intravenous labetalol for hypertensive emergency in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*, 122(5), 1057-1063.

Sibai, B. M. (2003). Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, 102(1), 181-192.

Sibai, B. M., Taslimi, M. M., El-Nazer, A., Amon, E., Mabie, B. C., & Ryan, G. M. (1986). Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 155(3), 501-509.

Staff, A. C. (2019). The two-stage placental model of preeclampsia: an update. *Journal of Reproductive Immunology*, 134, 1-10.

Steegers, E. A., von Dadelszen, P., Duvekot, J. J., & Pijnenborg, R. (2010). Pre-eclampsia. *The Lancet*, 376(9741), 631-644.

Thangaratinam, S., Langenveld, J., Mol, B. W., & Khan, K. S. (2011). Prediction and primary prevention of pre-eclampsia. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 25(4), 419-433.

Tita, A. T., Szychowski, J. M., Boggess, K., Dugoff, L., Sibai, B., Lawrence, K.,... & CHAP Consortium. (2022). Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 386(19), 1781-1792.

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği. (2022). *Gebelikte Hipertansif Hastalıkların Yönetim Rehberi*. Ankara: TJOD Yayınları.

Van Dijk, M., Mulders, J., Poutsma, A., Konst, A. A., Lachmeijer, A. M., Dekker, G. A.,... & Oudejans, C. B. (2005). Maternal segregation of the Dutch preeclampsia locus at 10q22 with

a new member of the winged helix gene family. *Nature Genetics*, 37(5), 514-519.

Verlohren, S., Herraiz, I., Lapaire, O., Schlembach, D., Zeisler, H., Calda, P.,... & Stepan, H. (2012). The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 206(1), 58-e1.

von Dadelszen, P., & Magee, L. A. (2014). Pre-eclampsia: an update. *Current Hypertension Reports*, 16(8), 454.

WHO. (2011). *WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia*. Geneva: World Health Organization.

WHO. (2018). *WHO recommendation: Calcium supplementation during pregnancy for the prevention of pre-eclampsia and its complications*. Geneva: World Health Organization.

Williams, D., & Craft, I. (2012). Hypertensive disorders of pregnancy. In *Dewhurst's Textbook of Obstetrics & Gynaecology* (pp. 139-148). Wiley-Blackwell.

Williams, P. J., & Broughton Pipkin, F. (2011). The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 25(4), 405-417.

Zeisler, H., Llurba, E., Chantraine, F., Vatne, M., Crosby, A. C., Sanin-Blair, J. E.,... & Stepan, H. (2016). Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, 374(1), 13-22.

Ayaz, A., & ark. (2021). Preeklampsi ve eklampsi yönetiminde güncel yaklaşımlar: Bir derleme. *Perinatal Dergisi*, 29(3), 112-120.

Brown, M. A. & ark. (2001). The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the

International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertension in Pregnancy*, 20(1), ix-xiv.

Chappell, L. C. & ark. (2019). Aspirin for the prevention of pre-eclampsia. *BMJ*, 366, 14937.

Gyselaers, W. & ark. (2019). Maternal hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertension*, 73(3), 487-495.

Henderson, J. T. & ark. (2014). Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 160(10), 695-703.

Kintiraki, E. & ark. (2015). Pregnancy-induced hypertension. *Hormones*, 14(2), 211-223.

Leeman, L. & ark. (2016). Hypertensive disorders of pregnancy. *American Family Physician*, 93(2), 121-127.

Vest, A. R. & ark. (2012). Hypertension in pregnancy. *Cardiology Clinics*, 30(3), 407-423.

