



Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Türkiye

Uzman Görüş Derleme

Preeklampsi Öngörü ve Proflaksisi

Dr Özge Özdemir, Dr İnanç Mendilcioğlu, Dr Ali Ergün, Dr Rıza Madazlı

Düzenleme Tarihi: 3 Ağustos 2025

Preeklampsi gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri olarak tanımlanır.¹ Ancak mevcut durum hipertansiyon ve proteinüriden çok daha öte, vücudun tüm sistemlerini ilgilendiren sistemik ve kompleks bir sendromdur.² Preeklampsi sendromu maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir.¹ Gelişmiş ülkelerde gebeliğe bağlı anne ölümlerinin %10-15'i perinatal mortalitenin %10-25'i, gelişmekte olan ülkelerde ise anne ölümlerinin %20-25'i preeklampsi nedeniyle olmaktadır.^{1,3} Dünyada her yıl yaklaşık 40.000-70.000 kadın ve 500.000-700.000 fetus ve yenidoğan preeklampsi nedeniyle hayatını kaybetmektedir.⁴ Her bir anne ölümüne karşılık da 50-100 gebede ciddi maternal morbidite gelişir ve ölümün kıyısından dönerler.⁴ Gebeliklerinde preeklampsi gelişen kadınlarda uzun dönemde kardiyometabolik hastalıkların gelişme oranı ve ölüm riskleri de artar.⁵

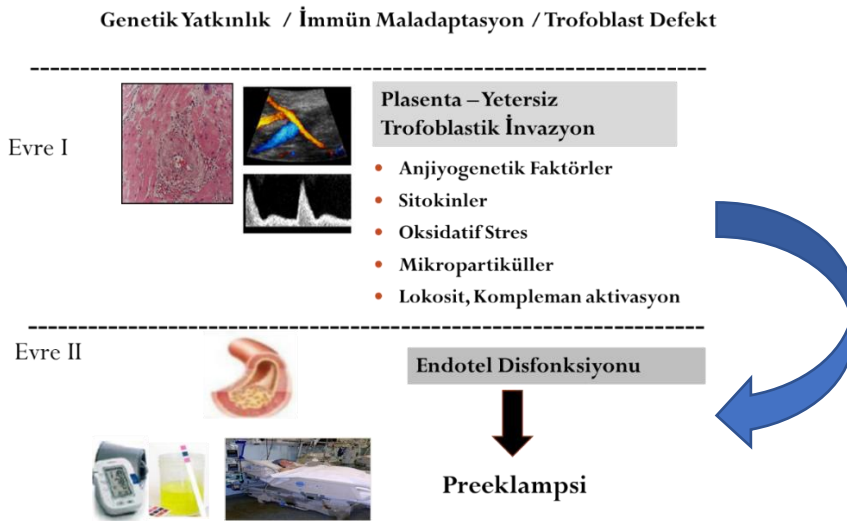
Preeklampsi sendromu etyolojik ve epidemiyolojik olarak birbirinden farklı iki fenotipe ayrılabilir; erken başlangıçlı (34 hafta öncesi) ve geç başlangıçlı (34 hafta sonrası) preeklampsi (Tablo 1).⁶ Maternal kardio-vasküler sistem açısından, erken başlangıçlı preeklampsi düşük kardiyak output ve yüksek periferik vasküler direnç, geç başlangıçlı preeklampsi ise yüksek kardiyak output ve düşük periferik vasküler direnç ile karakterizedir.⁷ Erken başlangıçlı preeklampside yetersiz trofoblastik invazyon, plasenta oluşum sorunu ve fetal gelişim kısıtlılığı (FGK) söz konusudur.⁶ Geç başlangıçlı preeklampside ise plasenta oluşumu ve fetus gelişimi normaldir.⁶

Tablo 1: Erken ve geç başlangıçlı preeklampsia özellikleri

Erken Başlangıçlı Preeklampsia (<34 gebelik haftası)	Geç Başlangıçlı Preeklampsia (≥34 gebelik haftası)
Plasental Preeklampsia	Maternal Preeklampsia
Plasenta oluşum sorunu	Abartılmış maternal inflamatuvar cevap
Anormal uterin arter Doppler	Normal uterin arter Doppler
Maternal kardiyak output düşük	Maternal kardiyak output yüksek
Maternal sistemik vasküler direnç yüksek	Maternal sistemik vasküler direnç düşük
Fetal gelişim kısıtlılığı oranı yüksek	Fetal gelişim kısıtlılığı oranı düşük
Perinatal ve Maternal mortalite ve morbidite yüksek	Perinatal ve Maternal mortalite morbidite düşük

Preeklampsia oluşumunda önerilen 2 basamaklı mekanizmaya göre⁸; genetik faktörler, immünolojik maladaptasyon veya primer trofoblast defekti öncelikle plasantasyon sorununa yol açar. İkinci aşamada da plasenta oluşum sorunu, plasentadan anormal sitokin ve antiangiogenik faktörlerin salınımı, oksidatif stres ve serbest radikallerin açığa çıkması, apoptosis, lökosit ve makrofajların uyarılması, kompleman sisteminin aktivasyonu ve mikropartiküllerin maternal dolaşıma salınımı ile yaygın endotel hasarına neden olur. Yaygın endotel hasarı da preeklampsia maternal tablosunun ortaya çıkmasına yol açar (Şekil 1). Özellikle erken başlangıçlı preeklampsia oluşumunda etkili olan mekanizma budur.

Şekil 1: Preeklampsia oluşumunda plasenta kaynaklı iki evreli oluşum teorisi



İkinci teori ise maternal kardiyak maladaptasyon teorisidir. Gebelik intra ve ekstrasvasküler sıvı hacminde artışa neden olur.⁶ Artan sıvı hacmi maternal kardiyovasküler sistem üzerine yük oluşturur ve endotel disfonksiyonuna yol açar.⁹ Ayrıca gebelik annede inflamatuvar bir stres oluşturur. Normal koşullarda kadınlar gebeliğin oluşturduğu kardio-vasküler ve inflamatuvar strese karşı koruyucu mekanizmaları ile uyum

sağlarlar.^{9,10} Koruyucu mekanizmaların yetersiz kaldığı ve gerekli uyumun sağlanamadığı durumlarda preeklampsi klinik tablosu ortaya çıkar.^{9,10} Bu tip preeklampsiye “maternal preeklampsi” diyebiliriz. Preeklampsi oluşumunda plasental ve maternal teoriler birarada da etkili olabilir.

Preeklampsi Öngörüsü

Preeklampside mevcut patoloji gebeliğin oluşumundan itibaren mevcuttur, buna karşılık klinik tablo ise gebeliğin ilerleyen haftalarında ortaya çıkar. Dolayısıyla klinik bulgular ortaya çıkmadan önce mevcut patolojiyi belirlemeye yönelik pek çok test önerilmiş ve preeklampsi öngörü testleri olarak isimlendirilmiştir.

Maternal Faktörler

Anneye ait ve obstetrik öyküde yer alan kimi özellikler preeklampsi riskini artırır. Bazı organizasyonlara ait kılavuzlar, ilk antenatal mauienede belirlenebilen maternal faktörler ve öyküye dayanarak preeklampsi gelişme riski yüksek grupların belirlenerek, profilaktik düşük doz aspirin (DDA) tedavisine başlanmasını önermektedir.^{11,12,13} İleri anne yaşı, nulliparite, çoğul gebelik, ırk, kilo, preeklampsi öyküsü, ailede preeklampsi öyküsü, kronik hipertansiyon, diyabet, sistemik lupus eritamosus ve antifosfolipid sendrom preeklampsi riskini artıran faktörlerdir (Tablo 2).^{14,15,16} Ancak, maternal faktörler ve öykünün preeklampsi öngörüsündeki etkinliği oldukça sınırlıdır. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) risk faktörlerinin %10 yanlış pozitiflik oranı ile pretem (<37 gebelik hafta) ve term preeklampsiyi belirlemedeki sensitivitesi sırasıyla %41 ve %34 olarak bildirmektedir.¹⁷ Fetal Medicine Foundation (FMF) verilerine göre, maternal faktörlerin erken (<32 gebelik haftası), preterm (<37 gebelik haftası) ve term preeklampsiyi %10 yanlış pozitiflik oranı ile belirlemedeki etkinliği sırasıyla %53, 45 ve 34 olarak bildirilmektedir.¹⁸ Maternal risk faktörleri ve öykü özellikleri kendi başlarına preeklampsi öngörüsünde yeterince etkili değildir. Preeklampsi riskinin belirlenmesinde diğer belirteçler ile birlikte kombine olarak değerlendirilmelidir.¹⁹

Tablo 2: Preeklampsi gelişme riskini artıran faktörler

Risk	RR (%95 CI)
Yüksek	
Preeklampsi öyküsü	7.19 (5.85-8.83)
Antifosfolipid sendrom	9.72 (4.34-21.75)
Sistemik Lupus Eritamatozus	7.8 (4.8-12.9)
Kronik hipertansiyon	5.1 (4.0-6.5) ..
Kronik böbrek hastalığı	10.36 (6.28-17.09)
Pregestasyonel diyabet	3.7 (3.1-4.3)
BMI>35	4.29 (3.52-5.49)
Orta	
Ailede preeklampsi öyküsü	2.90 (1.70-4.93)
Nulliparite	2.91 (1.28-6.61)
Çoğul gebelik	2.93 /2.04-4.21)
Maternal yaş <17	2.98 (0.39-22.76)
Maternal yaş >40	1.68 (1.23-2.29)
Çoğul gebelik	2.93 /2.04-4.21)
Ölü doğum öyküsü	2.4 (1.7-3.4) ..
Dekolman öyküsü	2.0 (1.4-2.7) ..
Kısa süre sperm maruziyeti	3.1 (1.59-6.73)
Oosit donasyonu	3.31 (1.61-6.80)
Yardımlı üreme teknikleri	1.8 (1.6-2.1) ..
Anormal maternal serum belirteçleri	
(AFP, hCG, inhibin A>2 MoM)	2.39 (1.75-3.26)
2 anormal belirteç	3.65 (2.79-4.78)

Ortalama Arteriyal Basınç (OAB)

Ortalama Arteriyal Basınç (OAB) sistolik ve 2 kere diyastolik kan basıncı toplamının 3'e bölünmesi ile hesaplanır ($OAB = \frac{SBP + 2DBP}{3}$). Cnossen ve ark. yaptıkları meta-analizde, düşük riskli gebe popülasyonunda preeklampsi öngörüsünde 1. ve 2. trimester OAB'ın, diyastolik ve sistolik kan basıncı ölçümlerine kıyasla daha etkili olduğunu belirlediler.²⁰ OAB preeklampsi öngörüsünde zayıf-orta derecede etkili bir biyofiziksel belirteçtir.²⁰ OAB değeri, gebenin kilosu, paritesi, ırkı, diyabet ve kronik hipertansiyon varlığı gibi faktörlere bağlıdır. Preeklampsi öngörüsünde de, bu parametreler dikkate alınarak belirlenen multiple of median (MoM) değerlerinin kullanılması önerilmektedir.²¹ Tayyar ve ark. 12.gebelik haftasında OAB ve maternal risk faktörlerinin birlikte %10 yanlış pozitiflik oranı ile 32 hafta öncesinde doğumu gerçekleşen preeklampsi olgularının %66'sını, 37 gebelik haftası üzerinde doğumu gerçekleşenlerin ise %45'ini; 22 gebelik haftasındaki OAB ve maternal risk faktörlerinin ise 32 hafta öncesinde doğumu gerçekleşen preeklampsi olgularının %72'sini, 37 gebelik haftası üzerinde doğumu gerçekleşenlerin ise %43'ünü belirlediğini gösterdiler.²² FMF verilerine göre 1. trimesterde maternal faktörler+ OAB'ın erken (<32 gebelik haftası), preterm (<37 gebelik haftası) ve term preeklampsiyi %10

yanlış pozitiflik oranı ile belirlemekteki etkinliği sırasıyla %71, 47 ve 37 olarak bildirilmektedir.¹⁸ Preeklampsi öngörüsünde, OAB'ın tek başına etkinliği çok düşüktür. Çoğunlukla 1. trimester preeklampsi öngörüsü (veya risk belirlenmesi) için kullanılan kombine testlerde tamamlayıcı bir faktör olarak kullanılmaktadır.

Şekil 2: Ortalama arteriyel basınç ölçümü

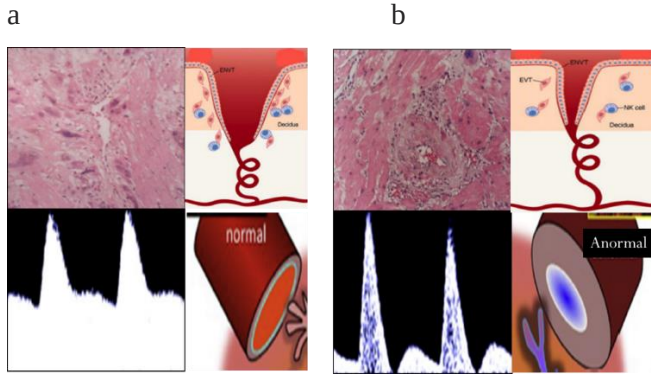


$$OAB = SBP + 2DBP / 3$$

Uterin Arter Doppler

Doppler, kan akım hızının değerlendirildiği non invaziv bir yöntemdir. Uterin arterin (UtA) kendine özgü dalga formu vardır. Gebe olmayanlarda damar direncinin yüksek olduğunu ifade eden, sistolde hızla yükselen, erken diyastolik çentiklenme gösteren ve diyastolik akımın düşük olduğu dalga formları elde edilir. Gebelikte spiral arterlerde gerçekleşen fizyolojik değişiklikler, damar direncinde düşüğe neden olarak, diyastolik akımda artışa ve çentiklenmenin kaybolmasına neden olur (Şekil 3). Sonuç olarak, UtA Doppler dalga formu düşük damar direncini ifade eden diyastolik akımın yüksek ve bütün diyastol boyunca mevcut olduğu, anne nabız frekansında bir akımdır ve gebelik haftası ilerledikçe diyastolik akım artar. UtA Doppler bulguları ile spiral arterlerdeki histolojik değişiklikler arasında çok yakın bir ilişki bulunmaktadır. UtA Doppler incelemesi ile uteroplental dolaşım ve spiral arterlerdeki gebeliğe özgü değişiklikler değerlendirilebilir.²³ Yetersiz trofoblastik invazyon, başka bir deyiş ile plasentasyon sorunu olan olgularda, UtA Doppler incelemesinde direnç artışı bulguları gözlenir.²⁴

Şekil 3: a- Normotensif gebeliklerde, spiral arterlerde yeterli trofoblastik invazyon, yatak biyopsisi, damar görüntüsü ve Doppler bulgusu b- Preeklampsi de spiral arterlerde yetersiz trofoblastik invazyon, yatak biyopsisi, damar görüntüsü ve Doppler bulgusu



UtA Doppler değerlendirmesi, transabdominal veya transvaginal (1. trimester için) yoldan uterusun iki yanındaki UtA'ler renkli akım ile belirlenerek yapılır. Örnekleme odacığı en az 2 mm genişliğinde olacak şekilde, damarın bütününe kapsamalı ve açısı <30° olmalıdır. Damarın pik sistolik velositesi (PSV) > 50-60 cm/s olmalıdır (arkuat arter olmadığının göstergesidir).²⁵ Plasentanın yerleşim bölgesine bağlı olarak sağ ve sol UtA PI değerleri farklılık gösterir, plasenta tarafındaki UtA direnci düşüktür.²⁴ Bu nedenle UtA Doppler öngörüsünde, sağ ve sol UtA PI değerlerinin ortalaması ($UtA_{sağ}PI + UtA_{sol}PI / 2$) veya düşük olan PI değeri kullanılır.²⁴ Gomez ve ark. UtA'lerde bilateral çentiklenme oranlarını; 11-14 hafta arasında %46.3, 15-24 hafta arasında %16.5 ve 25-41 hafta arasında %5 olarak saptadılar.²⁶ Ortalama UtA Doppler değerinin 95. persantili 12 ve 22. gebelik haftalarında kabaca 2.5 ve 1.5'dur.²⁴ FMF, UtA PI değerinin etnisite, parite, BMI, sigara kullanımı ve preeklampsi öyküsü ile ilişkili olduğunu belirledi.²⁷ FMF, bahsi geçen parametreleri dikkate alan gebelik haftalarına özgü UtA PI MoM değerlerini kullanmaktadır.

Velaauthar ve ark. 55 974 gebeyi içeren, 2013 yılına kadar yayınlanmış 18 çalışmayı (15'i düşük riskli gebe popülasyonu) dahil etikleri meta-analizlerinde, 1.trimester UtA Doppler analizinin; a- erken başlangıçlı preeklampsiyi belirlemedeki sensitivite, spesifisite, +LR ve -LR'larını sırasıyla %47.8, %92.1, 6.1 ve 0.57, b- geç başlangıçlı preeklampsiyi belirlemedeki sensitivite, spesifisite, +LR ve -LR'larını ise sırasıyla %21.5, %90.3, 2.2 ve 0.87 olarak saptadılar.²⁸ FMF verilerine göre 1. trimesterde maternal faktörler+ ortalama UtA Doppler'in erken (<32 gebelik haftası), preterm (<37 gebelik haftası) ve term preeklampsiyi %10 yanlış pozitiflik oranı ile belirlemekteki sensitivitesi sırasıyla %82, 61 ve 39'dur.¹⁸

İkinci trimester Doppler tetkikinde direnç artışının saptanması (anormal Doppler bulgusu) preeklampsi gelişme riskini yaklaşık 6-7 kat artırırken, normal Doppler sonuçları ise yarı-yarıya azaltmaktadır.²⁴

Çalışmalarda ortaya çıkan önemli bir bulgu, uterin arter Doppler'in klinik anlamda asıl sorun olan ve erken gebelik haftalarında doğumları gerçekleştiren erken başlangıçlı preeklampsisi olgularını öngörmeye çok daha etkili olduğudur.²⁴ Conde-Agudelo ve ark. yaptıkları meta-analizde (90 000 gebe), ikinci trimester UtA Doppler'in preeklampsisi öngörüsünde sensitivite ve spesifisitesinin sırasıyla %34-76 ve %83-93 arasında değiştiği belirlendi.²⁹ Uterin artede, bilateral notch ve PI>95th mevcudiyetinin, preeklampsisi öngörüsünde en etkili parametre olduğu (+LHR 5.1) saptandı.²⁹

Uterin arter Doppler taraması özellikle erken başlangıçlı preeklampsisi öngörüsünde orta-iyi derecede etkili bir tarama testidir. 11-14 ve 22-24 gebelik haftalarında rutin ultrasonografi taramaları sırasında kolaylıkla ilave maliyet gerektirmeden uygulanabilir. İkinci trimester tarama, birinci trimester'e kıyasla daha etkilidir. Ancak, profilaktik uygulamaların (aspirin tedavisi) etkili olabilmesi için 16. gebelik haftasından önce başlanması gerekmektedir. Bu nedenle de, erken UtA Doppler taraması daha çok anlam kazanmaktadır.

Anjiogenik Belirteçler

Preeklampsisi oluşumunda anjiogenik ve antianjiogenik faktörler arasındaki dengenin antianjiogenik faktörler lehine bozulması söz konusudur.³⁰ Preeklampsisi gelişen gebelerde anjiogenik proteinler olan plasental growth faktör (PlGF) ve vascular endothelial growth faktör (VEGF) ile antianjiogenik etki gösteren soluble reseptör Flt-1 (sFlt-1) ve soluble endoglin (sEng) arasındaki denge, antianjiogenik faktörler lehine bozulur.³⁰ Preeklampsisi klinik tablosu ortaya çıkmadan önce maternal PlGF ve VEGF seviyeleri azalır, buna karşılık maternal sFlt-1 ve sEng düzeyleri ise artar.³¹

Kleinrouweler ve ark. yaptıkları meta-analizlerinde; maternal serum PlGF (27 çalışma) ve VEGF(3 çalışma) düzeylerinin preeklampsisi gelişen gebelerde gelişmeyenlere kıyasla azaldığını, sFlt-1 ve sEng(10 çalışma) düzeylerinin ise arttığını, PlGF, sFlt-1 ve sEng'in %5 yanlış pozitiflik oranı ile preeklampsisi öngörüsündeki sensitivite ve spesifisitesinin sırasıyla %32, %26 ve %18 olduğunu saptadılar.³² Akolekar ve ark. çalışmasında 11-14 gebelik haftasında ölçülen PlGF'in %10 yanlış pozitiflik oranı ile erken ve geç başlangıçlı preeklampsiyi öngörmedeki sensitivitesi sırasıyla %55 ve %33 olarak belirlendi.³³ Tsiakkas ve ark. 12 gebelik haftasında, PlGF ve maternal faktörlerin birlikte değerlendirilmesinin %10 yanlış pozitiflik oranı ile erken ve geç başlangıçlı preeklampsisi öngörüsündeki sensitivite ve spesifisitesinin sırasıyla %79 ve %40 olarak bildirdiler.³⁴ Anjiogenik faktörler tek başlarına preeklampsisi öngörüsünde yeterli etkinliğe sahip değildir, ancak multiparametrik kombine testler içinde kullanılmaktadır.³¹

Plasenta Kaynaklı Proteinler

Erken başlangıçlı-preeklampsi, plasenta oluşum sorunundan kaynaklanmaktadır. Plasentasyon sorunu plasenta kaynaklı proteinlerin salınım ve maternal kandaki düzeylerinde farklılıklara neden olur. Human koryonik gonadotropin (B-hCG), pregnancy associated plasma protein – A (PAPP-A), alfa fetoprotein (AFP) ve inhibin-A, 1. ve 2. trimester aneuploidi taramasında kullanılan plasenta kaynaklı proteinlerdir. Conde-Agudelo ve ark. 18 çalışmayı (105 639 gebe) dahil ettikleri meta-analizlerinde, 2.0 - 2.5 MoM üzerindeki hCG değerinin preeklampsi öngörüsündeki sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelihood ratiolarını sırasıyla %21, %91, 2.4 ve 0.9 olarak belirlediler.²⁹ AFP için, 11 çalışmanın (115 419 gebe) meta-analizinde, 2.0 MoM üzerindeki değer preeklampsi öngörüsündeki sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelihood ratioları sırasıyla %13, %96, 3.3 ve 0.9 olarak bildirildi.³⁵ PAPP-A için, 7 çalışmanın (n=99 449) meta-analizinde, 0.4 MoM altındaki değer preeklampsi öngörüsündeki sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelihood ratioları sırasıyla %10, %95, 2.0 ve 0.9 olarak belirlendi.³⁵ Wright ve ark. 11-13 gebelik haftalarında (94 989 gebe) %10 yanlış pozitiflik oranı ile maternal faktörler ve PAPP-A'nın birlikte erken-preeklampsiyi belirlemedeki sensitivitesi %51 olarak saptadılar.³⁶ Inhibin-A için, 7 çalışmanın (n=45 274) meta-analizinde, 2.0 MoM üzerindeki değer preeklampsi öngörüsündeki sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelihood ratioları sırasıyla %21, %95, 4.2 ve 0.8 olarak saptandı.³⁵ Sonuç olarak plasenta kaynaklı proteinler tek başlarına preeklampsi öngörüsünde yeterli etkinliğe sahip değildir. Multiparametrik kombine testler içinde kullanılmaktadır. Ancak biyokimyasal aneuploidi taraması sırasında karşımıza gelen sonuçlar (düşük PAPP-A, yüksek hCG, AFP ve inhibin düzeyleri) plasentasyon problemleri açısından da değerlendirilmelidir.

Diğer Testler

Apoptotik trofoblastlardan köken alan maternal kandaki hücre dışı fetal DNA (cffDNA) miktarının preeklampsi gebelerde anlamlı olarak arttığı gösterildi.³⁷ Bu gözlemlere dayanarak cffDNA'nın preeklampsi öngörüsündeki etkinliği üzerine çalışmalar bildirilmeye başladı. Martin ve ark. 13 çalışmayı içeren sistematik derlemelerinde, 13 çalışmanın 11'inde takiplerinde preeklampsi gelişen olgularda cffDNA düzeylerinin preeklampsi gelişmeyenlere kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğunu ve bu artışın da özellikle erken başlangıçlı preeklampsi olgularında belirginleştiğini gösterdiler.³⁷ Dolayısıyla maternal kanda cffDNA preeklampsi öngörüsünde etkili olabilecek potansiyel bir belirteç olarak değerlendirilmektedir.

Proteomik, metabolomik ve transkriptomik, sırasıyla bir grup (katalog) protein, metabolit ve mRNA'nın değerlendirilmesidir. Son yıllarda bahsi geçen profiller bazı hastalıkların patofizyolojik mekanizmalarının ortaya konulmasında kullanılmaktadır. Preeklampsi öngörüsünde de 1. trimester proteomik, metabolomik

ve transkriptomik profillerin etkinlikleri değerlendirilmektedir. Etkin bir tarama profili henüz ortaya konamamakla birlikte çalışmalar devam etmektedir.²⁴

Multiparametrik Kombine Testler

Preeklampsi öngörüsünde kullanılan testlerin hiçbiri kendi başlarına yeterince etkili değildir. Buradan hareketle, farklı testleri bir araya getirerek preeklampsi öngörüsünün etkinliğinin artırılması amaçlanmıştır. Genel yaklaşım da, biyofiziksel testler (Uterin arter Doppler vb) ile biyokimyasal parametrelerin (plasenta proteinleri, anjigenik faktörler vb) kombine edilmesi şeklinde olmaktadır. Kombine testlerin öngörü etkinliği bütün olarak değerlendirildiğinde, tüm preeklampsi olguları için düşük-orta, erken başlangıçlı preeklampsi için ise orta-yüksek düzeydedir.³⁵

Birinci trimesterde (11-14 gebelik haftası) FMF tarafından önerilen modelleme, maternal özellikler, OAB, UtA Doppler ve PIGF’i içermekte ve “triple test” olarak isimlendirilmektedir.³⁸ FMF modelinde kullanılan belirteçlerinin preeklampsi öngörüsündeki etkinlikleri Tablo 3’de sunuldu.³⁸ Triple testin %10 yanlış pozitiflik oranıyla erken ve geç başlangıçlı preeklampsiyi öngörmedeki sensitiviteyi %91.2 ve %76.4 olarak bildirildi.³⁸ International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), FMF verilerine dayanarak gebelerde 1. trimesterde “triple test” ile preeklampsi taraması yapılmasını önermektedir.³⁹

Tablo 3: FMF modelinde kullanılan belirteçlerin preeklampsi öngörüsündeki sensitiviteyi (%10 yanlış pozitiflik oranında)

	<32 gebelik hafta (%)	<37 gebelik hafta (%)	≥37 gebelik hafta (%)
MÖ	53	45	34
MÖ+OAB	61	51	38
MÖ+UtAPI	70	58	35
MÖ+OAB+UtAPI	83	68	41
MO+OAB+UtAPI+ PIGF (Triple test)	90	75	41

MÖ, maternal özellikler; OAB, ortalama arteriyel basınç; UtAPI, uterin arter pulsatilite indeksi; PIGF, plasental growth faktör

Proflaksi

Preeklampsi öngörüsü ve önlenmesi obstetride üzerinde en yoğun şekilde çalışılan bir konudur. Maternal ve perinatal mortalite ve morbiditeye neden olabilen bu önemli sorunun önlenmesi, anne ve çocuk ölümlerinin azaltılabilmesine olanak sağlayacaktır.

Yaşam Biçimi ve Diyet

Preeklampsi gelişme olasılığını artıran kronik hipertansiyon, diyabet ve obezite gibi kronik sorunların gebelik öncesi uygun tedavisi ve yönetimi preeklampsi riskini azaltmak açısından önemli yaklaşımlardır.⁴⁰ Preeklampsi riski BMI'deki artışa paralel olarak artar.⁴¹ Gebelik öncesi kilonun uygun seviyelere indirilmesi preeklampsi riskini azaltmak açısından önemlidir.⁴⁰ Sağlıklı yaşam, iyi diyet ve uygun fiziksel aktivite olumlu gebelik sonuçları elde edilmesi açısından önemli faktörlerdir.⁴⁰ Gebelikte tuz kısıtlaması ve yatak istirahatinin preeklampsi riskini azaltığına yönelik veri yoktur.⁴⁰ Yapılan meta-analizde, haftada 2-7 kere 30-60 dakika yapılan aerobik egzersizin gebelikteki hipertansif hastalıkları genel anlamda azalttığı (%5.9 vs. %8.5; RR 0.70, %95 CI 0.53-0.83; 7 çalışma 2517 gebe), ancak bu azalmanın gestasyonel hipertansiyon açısından anlamlı olduğu, preeklampsi açısından ise anlamlı bir farkın bulunmadığı bildirildi.⁴² Cochrane derlemesinde düşük kalsiyum alımı olan gebelerde günde 1.5-2 gr kalsiyum desteğinin preeklampsi riskini azalttığı saptandı.⁴³ International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)⁴⁴, ACOG¹¹, FIGO⁴⁵ yüksek riskli gebelerde kalsiyum alımı da yetersiz (< 600 mg/gün) ise kalsiyum günde 1.5-2 gram suplementasyonunu önermektedir.

Düşük Doz Aspirin

Aspirin (asetilsalisilik asit) nonsteroid antienflamatuar ilaçlar ailesindendir ve analjezik, antipiretik ve antienflamatuar etkileri vardır.⁴⁶ Düşük doz aspirin (DDA) 300 mg altındaki aspirin dozlarını içerir. Aspirin 300 mg altındaki dozlarda selektif ve irreversible olarak cyclooxygenase (COX)-1 enzimini inaktive ederek prostaglandinlerin ve tromboksan'ın üretimini engeller ve trombosit agregasyonunu önler.⁴⁷ DDA plasentasyon oluşumunu olumlu olarak etkileyerek, trombosit agregasyonunu önleyerek, antienflamatuar ve endotel stabilize edici etkileriyle preeklampsi profilaksisinde etkilidir.⁴⁶ Aspirinin sitotrofoblastlardan PIGF ve farklı sitokinlerin salınımında artışa, apoptosis ve erken trofoblast farklılaşmasında azalmaya neden olarak plasenta oluşumunda olumlu rol oynadığı kabul edilmektedir.^{46,48}

Preeklampsi profilaksisi amacıyla DDA (75-150 mg/gün) kullanımı uzun yıllardır üzerinde çalışılan bir konudur. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention (ASPREE) çalışması 6 ülkede 13 merkezde yapılan randomize kontrollü en geniş kapsamlı çalışmadır.⁴⁹ Çalışmada, 26,941 gebede 11-14 gebelik haftalarında FMF preeklampsi tarama testi ile yüksek riskli olarak belirlenen 1776 (risk >1/100) gebenin yarısına gece yatarken günde 150mg aspirin, yarısına ise plasebo verildi ve 36. gebelik haftasına kadar devam edildi. Preterm preeklampsi (< 37 gebelik haftası) oranının aspirin profilaksisi ile %62 (%1.6 vs %4.3, OR 0.38, %95 CI 0.20–0.74) oranında azaldığı saptandı.⁴⁹ Aspirin profilaksisinin term preeklampsi oranlarında ise anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı belirlendi.⁴⁹ Park ve ark. 11-13 gebelik haftalarında

maternal karakteristikler, OAB, UtA Doppler ve PAPP-A ile belirledikleri yüksek riskli gruba 80 mg/gün DDA profilaksisi ile erken-başlangıçlı preeklampsi gelişme riskini %90 oranında azaltıklarını bildirdiler.⁵⁰ Roberge ve ark.'nın preeklampsi gelişme riski yüksek gebeliklerde DDA profilaksisi üzerine yaptıkları meta-analizde; profilaksi 16. gebelik haftasından önce başlarsa preeklampsi riskinin %50 (RR 0.47, %95CI 0.36–0.62), 16. gebelik haftası üzerinde başlanır ise %20 oranında (RR 0.78, %95 CI 0.61–0.99) azaltığını gösterdiler.⁵¹ Ayrıca, 16. gebelik haftası öncesinde başlanılan DDA profilaksisinin preterm preeklampsi riskini, term preeklampsiden (RR 0.11, %95 CI 0.04–0.33 vs RR 0.98, %95 CI 0.42–2.33) ve ağır preeklampsiyi de hafif preeklampsiden (RR 0.22, %95 CI 0.08–0.57 vs RR 0.81, %95 CI 0.33–1.96) daha anlamlı oranda azalttığı belirlendi.^{52,53} Roberge ve ark.'nın yaptıkları bir diğer meta-analizde 16 gebelik haftası önce başlanılan DDA profilaksisinin doza bağımlı şekilde preeklampsi (RR 0.57, %95 CI 0.43–0.75), ağır preeklampsi (RR 0.47, %95 CI 0.26–0.83) ve FGK (RR 0.56, %95 CI 0.44–0.70) risklerini anlamlı olarak azalttığı, 16 gebelik haftası sonrasında başlanılan DDA profilaksisinin is preeklampsi riskini az oranda (RR 0.81, %95 CI 0.66–0.99) azalttığı, ağır preeklampsi ve FGK risklerinde ise anlamlı değişikliğe neden olmadığı belirlendi.⁵⁴ Sonuç olarak preeklampsi açısından yüksek riskli gebelerde 16 gebelik haftasından önce başlanılan 100-150 mg/günde DDA profilaksisi özellikle erken başlangıçlı preeklampsi riskini anlamlı olarak azaltmaktadır. DDA profilaksisinin preeklampsiyi önlemedeki etkinliği Tablo 4’de sunuldu.

Tablo 4: Düşük doz aspirin profilaksisinin preeklampsiyi önlemedeki etkinliği

• Preterm PE (<37 GH) RR 0.62, 95% CI, 0.45-0.87	• Term PE RR 0.92, 95% CI, 0.70-1.21
• ≤ 16 GH ve ≥ 100 mg RR 0.33, 95% CI 0.19-0.57	• > 16 GH ve ≥ 100 mg RR 0.88, 95% CI 0.54-1.43
• ≤ 16 GH ve < 100 mg RR 0.59, 95% CI 0.29-1.19	• > 16 GH ve < 100 mg RR 1.00, 95% CI 0.80-1.25

Preeklampsi gelişme riski yüksek gebeliklerde, ACOG⁵⁵ 12-28 gebelik haftaları arasında (tercihen <16 gebelik hafta) başlayarak 81 mg/gün, NICE¹² 12 gebelik haftasında başlayarak 75-150 mg/gün, FIGO³⁹ 11-13 gebelik haftaları arasında başlayarak 100-150 mg/gün DDA profilaksisi önermektedir. Pek çok kılavuz yüksek riskli gebeliklerde 16 gebelik haftası öncesinde başlanarak 36 gebelik haftasına kadar 75-162 mg/g arasında değişen dozlarda DDA profilaksisini önermektedir.⁵⁶ Gebelerde aspirin kullanımı postpartum kanama riskinde az oranda artışa neden olmaktadır.⁵⁷ Düşük riskli gebelere ampirik olarak aspirin profilaksisi önerilmemektedir.⁴⁶ Kılavuzların maternal risk faktörleri dikkate alınarak preeklampsi profilaksisi için DDA kullanım önerileri Tablo 5’de sunuldu.

Tablo 5: Kılavuzların düşük doz aspirin profilaksisi önerileri

WHO,2011	ACOG, 2018	NICE, 2019
≥1 risk faktör	≥1 yüksek risk faktör ≥2 orta risk faktör	≥1 yüksek risk faktör ≥2 orta risk faktör
75 mg/g	81 mg/g	75-150 mg/g
<20 gh (12 gh) Doğuma kadar	12-28 gh(12 gh) Doğuma kadar	12 gh Doğuma kadar

Sonuç ve Öneriler

- Erken ve geç başlangıçlı preeklampsi farklı mekanizmalar ile oluştuğundan, preeklampsi öngörü testlerinin erken ve geç başlangıçlı preeklampsiyi belirlemedekileri etkinlikleri de farklıdır
- Preeklampsi öngörü testleri erken başlangıçlı (plasenta kaynaklı) preeklampsiyi belirlemede daha etkilidir. Geç başlangıçlı veya term preeklampsiyi belirlemedeki etkinlikleri düşüktür.
- Preeklampsi öngörüsünde tek bir test yeterince etkin değildir. Multiparametrik yaklaşım daha etkilidir.
- Maternal özellikler+Ortalama arteriyel basınç+Uterin arter Doppler+ PIGF (Triple tarama) en etkili tarama metodudur
- Preeklampsi tarama testlerinin özellikle <32 gebelik haftasından önceki preeklampsiyi belirlemedeki etkinlikleri oldukça yüksek (triple test için %90) olmakla birlikte pozitif belirleyici değerleri düşüktür (%3-10). Bir başka deyişle testlerin preeklampsi gelişebilir dediği olguların az bir kısmında gerçekten preeklampsi gelişir.
- Uterin arter Doppler plasantasyon sorununu gösteren bir metottur ve plasenta kaynaklı sorunların öngörüsünde etkili bir yöntemdir.
- Birinci trimester (12 gebelik haftası) uterin arter Dopplerin etkinliği 2. trimesterinkinden (22-24 gebelik hafta) daha düşüktür.
- Birinci trimester UtA Doppler değerlendirmesinde çentiklenme (Notch) dikkate alınmamalıdır. Ortalama UtA Doppler PI değerine bakılmalıdır. İkinci trimester UtA Doppler değerlendirilmesinde bilateral notch ve ortalama PI yüksekliği en etkili parametredir. İkinci trimesterde plasentanın yerleştiği yerin karşı tarafındaki uterin arter Dopplerde tek taraflı direnç yüksekliği saptanması normal bir bulgudur.
- Preeklampsi profilaksisinde önerilen tedavi düşük doz aspirindir (75-150 mg/g).
- Özellikle 16. gebelik haftasından önce ve ≥100 mg (100 veya 150 mg) DDA profilaksisi erken başlangıçlı preeklampsiyi %70 oranında azaltılabilir.

- Kılavuzlar yüksek risk taşıyan gebeliklerde (preeklampsi öyküsü, kronik böbrek hastalığı vb) anamneze dayanarak DDA profilaksisine başlanmasını önermektedir.
- DDA profilaksisine erken (12 gebelik haftası) başlayabilmek için erken (12 gebelik haftası) preeklampsi taraması önerilmektedir.
- Birinci trimesterde (12 GH) triple tarama en etkili metottur. Ancak yeterli kaynağın olmadığı durumlarda maternal özellikler+ ortalama arteryel basınç ile tarama yapılabilir.
- Birinci trimester UtA Doppler taraması yaygınlaştırılmalıdır. Bilateral uterin arter Doppler patolojisi saptananlara DDA profilaksisi başlanabilir (pozitif belirleyici değeri düşük olduğu bilinerek) İkinci trimesterde UtA Doppler tekrarlanarak, bulguları normal olanlarda aspirin tedavisi kesilebilir.
- Plasental proteinlerden PAPP-A düşüklüğü, hCG ve AFP yüksekliği olanlarda UtA Doppler bakılmalıdır. UtA Dopplerde patoloji saptananlara DDA profilaksisi başlanabilir.
- İkinci trimesterde (18-22 gebelik haftası) UtA Doppler patolojisi saptananlara DDA profilaksisi başlanmasının etkinliğinin düşük olacağı bilinmelidir. Bu durumda DDA profilaksisi başlanması kişisel tercihe kalmıştır.

Kaynaklar

- 1-Staff AC, Dechend R. Hypertensive Disorders in Pregnancy and Eclampsia. In: Mahmood T, Savona-Ventura C, Messinis I, Mukhopadhyay S (eds) The EBCOG Postgraduate Textbook of Obstetrics & Gynaecology, Cambridge University Press, Cambridge 2022; pp 201-212,
- 2- Erez O, Romero R, Jung E et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. Am J Obstet Gynecol, 2022; 226(2S):S786-S803
- 3-Bokuda K, Ichihara A.Preeclampsia up to date—What's going on?. Hypertens Res, 2023; 46(8):1900-1907
- 4-Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J et al. Pre-eclampsia. Lancet, 2021; 398: 341–54
- 5-Inversetti A, Pivato CA, Cristodoro M et al. Update on long-term cardiovascular risk after pre-eclampsia : a systematic review and meta-analysis. European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes 2024;10:4–13
- 6- Yagel S, Cohen SM, Admati I et al. Expert review: preeclampsia Type I and Type II. Am J Obstet Gynecol MFM, 2023; 5:101203
- 7-Masini G, MD; Foo LF, Tay J et al. Preeclampsia has two phenotypes which require different treatment strategies. Am J Obstet Gynecol, 2022; 226(2S):S1006-S1018.
- 8-Staff AC. The two-stage placental model of preeclampsia: an update. J Reprod Immunol, 2019;134–5:1–10
- 9-Roberts JM. Preeclampsia epidemiology(ies) and pathophysiology(ies). Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2024; 94: 102480
- 10-Kornacki J, Olejniczak O, Sibiak R et al. Pathophysiology of Pre-Eclampsia—Two Theories of the Development of the Disease. 2024; Int J Mol Sci, 25: 307.

- 11-American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin, number 222. *Obstet Gynecol*, 2020;135:e237–e260
- 12-NICE guideline. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. Published June 25, 2019. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>.
- 13-World Health Organization. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-eclampsia and Eclampsia.2011. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44703/9789241548335_eng.pdf?sequence=1.
- 14- Madazlı R. Preeklampsi. Placenta. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008; pp 227-264
- 15-Shiozaki A, Saito S. Risk Factors for Preeclampsia.In:Saito S (ed) Preeclampsia, Basic, Genomic, and Clinical. Springer Nature Singapore Pte Ltd, 2018; pp 3-28
- 16-Elawad T, Scott G, Bone JN et al. Risk factors for pre-eclampsia in clinical practice guidelines: Comparison with the evidence. *BJOG*, 2024; 131(1):46–62.
- 17- O’Gorman N, Wright D, Poon LC, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11e13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017; 49: 756–60.
- 18-Tan MY, Syngelaki A, Poon LC et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52:186-195
- 19- Pooh RK. First-trimester preterm preeclampsia prediction model for prevention with low-dose aspirin. *J Obstet Gynaecol Res*, 2024; 50:793–799.
- 20- Cnossen JS, Vollebregt KC, de Vrieze N et al.Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis.*BMJ*, 2008;336: 1117–1120.
- 21- Wright A, Wright D, Ispas CA et al. Mean arterial pressure in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015;45: 698–706.
- 22-Tayyar A, Krithinakis K, Wright A et al. Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016;47: 573-579
- 23-Madazlı R, Somunkiran A, Calay Z, Ilvan S, Aksu MF.Histomorphology of the Placenta and the Placental Bed of Growth Restricted Foetuses and Correlation with the Doppler Velocimetries of the Uterine and Umbilical Arteries.*Placenta* , 2003; 24: 510–516
- 24-Madazlı R. Preeklampsi Taraması ve Öngörüsü. Gebelikte Tarama ve Öngörü. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevleri; 2017; pp 197-216
- 25-ISUOG Practice Guidelines. Use of Doppler ultrasonography in obstetrics.*Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013; 41: 233–239
- 26- Gomez O, Figueras F, Fernandez S et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008;32: 128–132
- 27-Tayyar A, Guerra L, Wright A et al. Uterine artery pulsatility index in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015;45: 689–697
- 28-Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M et al. First-trimester uterine arteryDoppler and adverse pregnancy outcome: ametaanalysis involving 55 974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014;43: 500–507
- 29-Conde-Agudelo A, Romero R, Lindheimer M. Test to predict preeclampsia. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, eds. *Chesley’s Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Boston: Academic Press/Elsevier; 2009; pp 189–211.
- 30-Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol*, 2022; 226(2S):S1019-S1034
- 31-O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A et al.Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation. *Am J Obstet Gynecol*, 2015;213: 62.e1–10.

- 32-Kleinrouweler C, Wiegerinck M, Ris-Stalpers C et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 2012;119:778–787.
- 33-Akolekar R, Zaragoza E, Poon LCY et al. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008;32(6):732–739.
- 34-Tsiakkas A, Cazacu R, Wright A et al. Maternal serum placental growth factor at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016;47: 472–477
- 35- Conde-Agudelo A, Romero R, Roberts JM. Test to predict preeclampsia. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, eds. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Boston: Academic Press/Elsevier; pp 2015;221-251
- 36-Wright A, Guerra L, Pellegrino M et al. Maternal serum PAPP-A and free β -hCG at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016;47: 762–767
- 37-Martin A, Krishna I, Martina B et al. Can the quantity of cell-free fetal DNA predict preeclampsia: a systematic review. *Prenatal Diagnosis*, 2014;34, 685–691
- 38- Chaemsaihong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol*, 2022;226(2S):S1071-S1097.e2
- 39- Poon LC, Shennan A, Hyett JA et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet*, 2019;145 (Suppl. 1): 1–33
- 40-Staff AC, Umans JG, Jeyabalan A. Prediction and Prevention of Preeclampsia. In: Taylor RN, Conrad KP, Davidge ST, Staff AC, Roberts JM (eds) *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy* 5th edition. Academic Press Elsevier, London, 2022; pp 405-417
- 41-Bodnar LM, Catov JM, Klebanoff MA et al. Prepregnancy body mass index and the occurrence of severe hypertensive disorders of pregnancy. *Epidemiology*. 2007;18(2):234e239.
- 42--Magro-Malosso ER, Saccone G, Di Tommaso M, et al. Exercise during pregnancy and risk of gestational hypertensive disorders: a systematic review and metaanalysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2017;96(8):921e9
- 43-Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 8:CD001059.
- 44-Magee LA, Brown MA, Hall DR et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*, 2022;27: 148–169
- 45-14-Magee LA, von Dadelszen P, Stones W, et al. The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension: An Evidence-Based Guide to Monitoring, Prevention and Management. London: The Global Library of Women's Medicine; 2016.
- 46-Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol*, 2022;226(2S):S1108-S1119.
- 47-Brownfoot F, Rolnik DL Prevention of preeclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2024;93: 10248
- 48-Bujold E, Roberge S, Nicolaides KH. Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation. *Prenat Diagn*, 2014;34; 642–648
- 49-Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*, 2017;377: 613–22
- 50-Park F, Russo K, Williams P et al. Prediction and prevention of early-onset pre-eclampsia: impact of aspirin after first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015; 46: 419–423
- 51-Roberge S, Nicolaides KH, Demers S et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013; 41(5):491–9.

- 52-Roberge S, Villa P, Nicolaides K et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther*, 2012;31(3):141–6.
- 53-Roberge S, Giguere Y, Villa P et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol*, 2012;29(7):551–6.
- 54-Roberge S, Nicolaides K, Demers S et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2017;216:110–20.e6.
- 55-American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG committee opinion no. 743: low-dose aspirin use during pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2018;132:e44-e52.
- 56-Ninan K, Ali R, Morfaw F, McDonald SD. Prevention of pre-eclampsia with aspirin: A systematic review of guidelines and evaluation of the quality of recommendation evidence. *Int J Gynecol Obstet*, 2023;161:26–39
- 57-Mone F, Mulcahy C, McParland P, et al. Trial of feasibility and acceptability of routine lowdose aspirin versus Early Screening Test indicated aspirin for pre-eclampsia prevention (TEST study): a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*, 2018;8:e022056