

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
4.KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

PREEKLAMPSİNİN ŞİDDETİNİ ÖNGÖRMEDE
TROMBOSİT VOLÜM ÖLÇÜMLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE ÖNEMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. HATİCE YILMAZ DOĞRU

İSTANBUL - 2010

T.C SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
4.KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

PREEKLAMPSİNİN ŞİDDETİNİ ÖNGÖRMEDE
TROMBOSİT VOLÜM ÖLÇÜMLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE ÖNEMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. HATİCE YILMAZ DOĞRU

Danışman
Uz. Dr. ERGÜN BİLGİÇ

İSTANBUL - 2010

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	ix
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	29
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA	40
SONUÇ.....	45
KAYNAKLAR	47

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran klinik Őeflerimiz Sayın Doç. Dr. NeŐe Yücel ve Sayın Doç. Dr. Necdet Süer'e, ve tüm servis uzmanlarıma, Sayın BaŐhekimimiz Prof. Dr. Hamit Okur'a, tüm asistan arkadaşlarıma, serviste ve ameliyathanede işlerimizi kolaylaŐtıran tüm hemŐire ve personele teşekkür ederim. Tez hazırlama sürecinde yardımlarını ve önerilerini esirgemeyen Op. Dr. Ergün Bilgiç'e teşekkür ederim.

Bizleri bu günlere kadar getiren varlıklarıyla her zaman bize destek olan ve güç veren anne babama, varlığını her zaman yanımda hissettiğim ağabeyim Azat'a, canımdan çok sevdiğim, her birinin ayrı yeri olan kardeŐlerime ve her konuda bana destek olan ve varlığı ile güvende ve güçlü hissettiren canım eŐim Serkan'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hatice YILMAZ DOĞRU

KISALTMALAR

ALT	alanin aminotransferaz
AP	ağır preeklampsi
AST	aspartat aminotransferaz
C/S	sezeryan doğum
Cr	creatinin
EDTA	etildiaminrikarboksilikasit
fl	femtolitre
Gr	gram
Hb	hemoglobin
HP	hafif preeklampsi
Htc	hemotokrit
iv	intravenöz
LDH	laktat dehidrojenaz
mmHg	milimetreciva
MPV	mean platelet volum
NSD	normal spontan doğum
PE	preeklampsi
PLT	platelet
TA	tansiyon arteriyel

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1 : Kişisel özelliklere göre grupların değerlendirilmesi	31
Tablo 2 : Doğum ağırlığı ve doğum şekline göre grupların değerlendirilmesi.....	33
Tablo 3 : Hemoglobin, Trombosit sayısı, doğum öncesi MPV ve doğum sonrası MPV ortalamalarına göre grupların değerlendirilmesi.....	35
Tablo 4 : Grupların AST ve ALT değerleri karşılaştırmaları	38
Tablo 5 : Grupların Trombosit Sayıları ve MPV değerlerinin karşılaştırılması	39

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1 : Hipertansiyon gelişme haftası ve preeklampsi geliştirme yüzdesi arasındaki oran	4
Şekil 2 : Yaş grafiği	32
Şekil 3 : Parite grafiği	32
Şekil 4 : Gebelik haftası.....	33
Şekil 5 : Doğum ağırlığı.....	34
Şekil 6 : Doğum şekli.....	34
Şekil 7 : Hemoglobin değerleri ortalamaları.....	35
Şekil 8 : Trombosit sayısı ortalamaları	36
Şekil 9 : Doğum öncesi ortalama MPV değerleri	36
Şekil 10 : Doğum sonrası ortalama MPV değerleri.....	37
Şekil 11 : Doğum öncesi ve Doğum sonrası ortalama MPV değerlerinin karşılaştırması	38

ÖZET

Amaç

Bu çalışmanın amacı; preeklampsi tanısı ile takip edilen gebelerde trombosit volüm ölçümlerinin hastalığın şiddeti ile olan ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Ekim 2009 ile Mayıs 2010 tarihleri arasında S.B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran, yaşları 17 ile 41 arasında olan, 28. haftayı doldurmuş, toplam 58 gebe dahil edildi. Kontrol grubunda (Grup K) sağlıklı gebelerden oluşan 20 olgu, çalışma grubunda preeklampitik gebelerden oluşan 38 olgu vardı. Çalışma grubu; 20 hafif preeklampitik (Grup H) ve 18 ağır preeklampitik (Grup A) gebe içeren 2 gruba ayrıldı. Eklampsi geçiren ve HELLP sendromu kriteri taşıyan gebeler ağır preeklampsi grubuna dahil edildi.

En az iki kez 6 saat arayla bakılan TA değeri $\geq 140/90$ mmhg olan ve idrarda iki kez $\geq 1+$ proteinürüsü olan gebeler preeklampitik olarak kabul edildi. Spot idrar örnekleri saatten saate değişebileceğinden en az 6 saat arayla iki spot idrar örneği alındı. Spot idrarda $\geq +1$ proteinüri saptanan gebelerde 24 saatlik idrarda proteinüri bakıldı. Proteinüri ≥ 300 mg olanlar preeklampitik olarak kabul edildi.

Hastaların hafif ve ağır preeklampsi olarak sınıflandırılması için ACOG Practice Bulletin 2002 kriterleri kullanıldı.

Hasta gruplarını karşılaştırılması için gebelik öncesi hipertasyonu olmayan ve gebeliğinde preeklampsi kriterleri taşımayan, 37. gebelik haftasından sonra sağlıklı bir bebek doğuran sağlıklı gebelerden kontrol grubu oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerde 3.trimesterde ve doğumdan 6 hafta sonra olmak üzere iki kez hemogram çalışılarak MPV(mean platelet volume-ortalama trombosit hacmi) değerleri ve trombosit sayıları değerlendirildi. Buradan elde edilen veriler kontrol grubu, hafif preeklampitik grup ve ağır preeklampitik grup arasında karşılaştırıldı. MPV değerinin preeklampsinin şiddeti ile olan ilişkisi incelendi.

Çalışılmış olan aynı hemogramdan trombosit sayıları kayıt edildi. Trombosit sayısı ile MPV arasındaki ilişki incelendi.

Hastaların yaş, parite, doğum sayısı gibi demografik özelliklerinin yanında doğum haftası, doğum kilosu, doğum şekli gibi özelliklerde kayıt edildi. C/S ile doğum yapan gebelerin endikasyonları araştırıldı. Tüm gebelerin medikal ve cerrahi öyküleri alındı. Fetüsler ultrasonografi ile değerlendirilerek fetal biyometrik ölçümler kayıt edildi.

Bulgular

Her üç gruptaki hastaların demografik özellikleri kayıt edildi. Her üç grup doğum öncesi MPV değerleri, trombosit sayıları, doğum sonrası MPV değeri, hemoglobin değeri, fetüslerin doğum haftası ve doğum ağırlıkları, AST-ALT değerleri karşılaştırıldı.

Grup(K)' da MPV değeri $7,76\pm 0,58$ fl, Grup(H)'da $7,89\pm 0,49$ fl, Grup(A)'da $9,75\pm 0,78$ fl olarak hesaplandı. Hafif preeklampsi grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmedi($p>0,05$). Kontrol grubu ile ağır preeklampsi arasında ve hafif preeklampsi grubu ile ağır preeklampsi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi($p<0,01$).

Doğum öncesinde alınan hemogramdan bakılan trombosit değerleri <100.000 , $100.000-150.000$ ve >150.000 olarak 3 gruba ayrıldı ve trombosit sayısı ile MPV arasındaki ilişki araştırıldı. Platelet sayısı <100.000 olan hasta grubunda MPV değeri $10,11\pm 0,72$ fl, platelet sayısı $100.000-150.000$ arasında olan grupta $9,18\pm 0,48$ fl, platelet sayısı >150.000 olan grupta $7,82\pm 0,53$ fl olarak hesaplandı. Platelet sayısı $100.000-150.000$ arasında olan grup ile trombosit sayısı >150.000 arasında olan grup arasında MPV değerleri açısından anlamlı fark izlenmedi($p>0,05$). Platelet sayısı <100.000 olan grup ile platelet sayısı >150.000 ve platelet sayısı $100.000-150.000$ arasında olan iki grup ile aralarında MPV değerleri açısından anlamlı fark izlendi($p<0,05$). Trombosit sayısı azaldıkça ve preeklampsinin klinik tablosu ağırlaştıkça MPV değerinin arttığı izlendi.

Grupların yaş ve pariteleri arasında fark tespit edilmedi. Fetüslerin doğum kiloları ve doğum haftaları açısından hafif preeklampsi ve kontrol grubu arasında fark izlenmez iken, kontrol grubu ile ağır preeklampsi grubu ve hafif preeklampsi grubu ile ağır preeklampsi grubu arasında anlamlı fark izlendi.

Gruplardaki gebeler son trimesterde bakılan MPV değerleri açısından hafif preeklampsi grubu ve kontrol grubu arasında fark yok iken, hafif preeklampsi ile ağır

preeklampsi grubu ve kontrol grubu ile ağır preeklampsi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Ağır preeklampsi grubunda her iki gruba göre daha yüksek MPV değeri izlendi.

Doğum sonrası 6. haftada bakılan MPV değerlerinin incelenmesinde de doğumdan önce olduğu gibi ağır preeklampsi grubunda diğer iki gruba göre MPV değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

Trombosit sayısı<100.000 olan grupta MPV değeri diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

Bu incelemeler sonucunda trombosit sayısı düştükçe ve klinik tablo ağırlaştıkça MPV değerinin yüksek olduğu izlendi.

Sonuç

Kolay uygulanabilir ve pek çok yerde ulaşılabilen bir teknikle bakılan MPV değeri yüksek bulunduğu gebeliği takip eden hekime, daha ayrıntılı bir inceleme yapması gerektiği hakkında bir uyarı olabilir. Preeklampsi takip sürecinde kanıtlanmış prognostik faktörlerin yanında birde MPV kullanılması tablonun ciddiyetini takip etmede faydalı olabilir. Ancak literatür incelendiğinde yüksek MPV değerlerinin normal gebeliklerde de izlenebileceği unutulmamalıdır. Bu parametrenin preeklampsinin takip sürecinde tam olarak yer edinebilmesi için daha fazla sayıda hasta içeren serilerle daha kapsamlı çalışmalara da ihtiyaç olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ağır Preeklampsi, Hafif Preeklampsi, MPV, Proteinüri, Trombosit Sayısı

ABSTRACT

Aim

The aim of this study was to determine the correlation between trombocytes volume and severity of the disease on pregnant who diagnosed mild, severe preeclampsia or eclampsia.

Materials and Methods

In this study, 58 patients, 17-41 years of age, past 28 weeks of pregnancy, and who diagnosed healthy, mild or severe preeclampsia were included. 58 patients were separated into 3 groups; 20 patients at control group (Group K), 20 patients at mild preeclampsia group (Group H), 18 patients at severe preeclampsia group (Group A). Pregnants who diagnosed eclampsia and HELLP syndrome were included at severe preeclampsia group.

AP \geq 140/90mmHg at least 2 times in 6 hours interval and +1 proteinuria at least 2 times of urine samples were accepted Preeclampsia. At least 6 hours interval 2 urine samples were took cause of hour by hour spot urine samples were changed. 24 hours urine samples were searched for proteinuria which detected \geq +1 proteinuria at spot urine samples. Pregnants whom Proteinuria \geq 300mg was accepted Preeclampsia.

ACOG Practice Bulletin criterias were used for clasification of mild and severe preeclampsia.

For comparison of the groups; patients who were similar by neither hypertension before pregnancy and nor preeclampsia during pregnancy and born a healthy baby after 37 weeks of pregnancy were included as control group.

All pregnant's MPV values and trombocyte counts were evaluated 2 times at a time period of 3rd trimester and 6 weeks after delivery. These datas were used for comparision of the three groups. Correlation between severity of preeclampsia and MPV values were evaluated. Trombocyte counts were recorded at the same blood counts. And correlation between trombocyte counts and MPV values were evaluated.

Age, parity, number of delivery, week of delivery, newborn weight, kind of delivery were recorded. Indication of C/S on pregnant were researched and

recorded. All pregnant's medical and surgical history were recorded. Fetus was evaluated by ultrasonography and fetal biometric measurements were recorded.

Results

Demographic datas were recorded at all three groups. Before delivery MPV values, trombocyte counts, after delivery MPV values, complete blood counts, week of delivery and newborn weights, AST-ALT values were compared at all three groups.

MPV values were found $7,76\pm 0,58$ fl at Group K, $7,89\pm 0,49$ fl at Group H, $9,75\pm 0,78$ fl at Group A. There was no significance between mild preeclampsia group and control group ($p>0.05$). MPV values were found significant between control group, mild preeclampsia group and control group and severe preeclampsia group.

Before delivery trombocyte counts were separated into three groups, <100.000 , $100.000-150.000$ and >150.000 . MPV values were found $10,11\pm 0,72$ fl at <100.000 group, $9,18\pm 0,48$ fl at $100.000-150.000$ group and $7,82\pm 0,53$ fl at >150.000 group. And correlation between trombocyte counts and MPV values were evaluated. There were no significance between $100.000-150.000$ group and >150.000 group on MPV values ($p>0.05$). MPV values were found significant between <100.000 group and the other 2 groups ($p<0.05$). It was also seen; while trombocyte counts were decreased and clinical situation of preeclampsia was getting worse, the MPV values were increased.

There were no significance at age and parity of the groups. About newborn weights and week of delivery, mild preeclampsia group and control group were not found significant, but comparison between control and severe preeclampsia group and mild and severe preeclampsia group were found significant.

Comparison between mild preeclampsia and control group MPV values were not found significant, but comparison between mild and severe preeclampsia group and control and severe preeclampsia group, MPV values were found significant at last trimester pregnant's.

6 weeks after delivery; mild preeclampsia group MPV values were found increased and significant.

At <100.000 trombocyte counts group, MPV values were found statistically increased.

At these all results; if the clinical situation gone worse and the trombocyte counts were decreased, MPV values were found increased.

Conclusion

As a result; MPV may be an important and predictable value for the doctors who followed up pregnant as a detailed investigation. Next to prognostic factors, MPV values may be usefull for seriousness of the Preeclampsia. But if the literature were examined, increased MPV values were found at normal pregnancies. These parameters can be usefull for Preeclampsia follow up but more studies is needed.

Keywords: Mild Preeclampsia, MPV, Proteinuria, Severe Preeclampsia, Trombocyte Coun

GİRİŞ ve AMAÇ

Hipertansif hastalıklar gebelikte en sık görülen tıbbi komplikasyonlar olup, insidansı %5-10 arasında bildirilmektedir. Sağlıklı nullipar kadınlar arasında %2 ile %7 arasında izlenmektedir. Değişik hastanelere, bölgelere ve ülkelere göre insidans değişmektedir. Bu hastalık dünyada, maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir (1). Gebelikte hipertansiyon terimi, hafif kan basıncı (KB) yüksekliği olan olgudan, organ fonksiyon bozukluğuna yol açan şiddetli formlara uzanan bir hasta yelpazesini oluşturmaktadır.

Preeklampsi olgularında belirtiler, klinik olarak benzerdir (örneğin hipertansiyon, proteinüri). Fakat kronik hipertansiyon veya renal hastalık gibi altta yatan değişik nedenler sonucuda gelişebilir. En sık gebelikte görülen formlar; akut gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve kronik hipertansiyondur. Preeklampsinin klinik bulguları, maternal sendrom (sistemik anormalliklerin eşlik ettiği veya etmediği hipertansiyon ve proteinüri) ya da fetal sendrom (fetal büyüme kısıtlılığı, amniyon sıvısında azalma ve anormal oksijenizasyon) olarak kendini belli eder.

Fetomaternal sağlık açısından tehdit oluşturan bu durumun henüz fizyopatogenezi net olarak bilinmemektedir. Fizyopatogenezi açıklamak için birçok teori öne sürülmüştür. Fakat bunların çoğu zaman içinde doğrulanamamıştır. Halen gündemde olan bazı teoriler; anormal trofoblastik invazyon, koagulasyon anormallikleri, vasküler endotel hasarı, kardiovasküler maladaptasyon, immünolojik olaylar, genetik yatkınlık, diyet eksiklikleri ve fazlalıklarıdır (2).

Preeklampsinin fizyopatogenezinden sorumlu tutulan endoteliyal aktivasyon platelet agregasyonunun artışına yol açar. Bu durum preeklampitik hastalarda trombosit sayısının azalmasına neden olur. Yapılan çalışmalar maternal dolaşım içerisindeki trombosit yapımının ve yıkımının artmış aktivasyona bağımlı olarak arttığını göstermiştir. Artmış trombosit tüketimine kemik iliğinin yanıtı; kemik iliğinde var olan megakaryositlerden daha genç ve daha iri trombositleri perifere salmak olmaktadır. Sağlıklı insanlarda platelet sayısı ile ortalama platelet volumünün ters orantılı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir(3-4). Bunun yanısıra daha iri trombositlerin daha aktif olduğu ve vasküler hastalık ile ilişkisi bazı çalışmalarda gösterilmiştir(5). Bu bilgilerden yola çıkarak preeklampitik hastalarda trombosit sayısı ile ortalama platelet volumü arasındaki ilişki ve preeklampsinin ciddiyeti ile ortalama platelet volumü arasında olan ilişki incelendi.

Bu çalışmada hastaneye son trimesterde başvuran preeklampsi gelişmiş 38 gebe ile preeklampitik olmayan ve başka sistemik hastalığı olmayan 20 gebeyi aldık. Preeklampitik gebeleri kendi aralarında sınıflara ayırdık (hafif preeklampsi, ağır preeklampsi). Bu çalışmada sınıfların MPV (mean platelet volume) değerleri doğum öncesi ve doğumdan 6 hafta sonrası kayıt edildi ve MPV' nin preeklampsinin klinik bulgularının ağırlığı ile olan ilişkisi ve normal gebeliğin MPV volumü üzerine etkisi olup olmadığı incelendi.

GENEL BİLGİLER

GEBELİKTE HİPERTANSİF BOZUKLUKLAR

Hipertansiyon gebelik öncesinde var olabilir veya gebelik sırasında ilk defa tanısı konabilir. Buna ilaveten, bazı kadınlarda hipertansiyon sadece intrapartum veya postpartum dönem de belirgin hale gelebilir.

Gebelikte hipertansiyon konusunda terminolojik farklılıklar ve karışıklıklar olması üzerine National High Blood Pressure Education Program Working Grup 2000 gebelerde görülen hipertansiyonu 5 gruba ayırmıştır.

1-Gestasyonel Hipertansiyon

2-Preeklampsi

3-Eklampsi

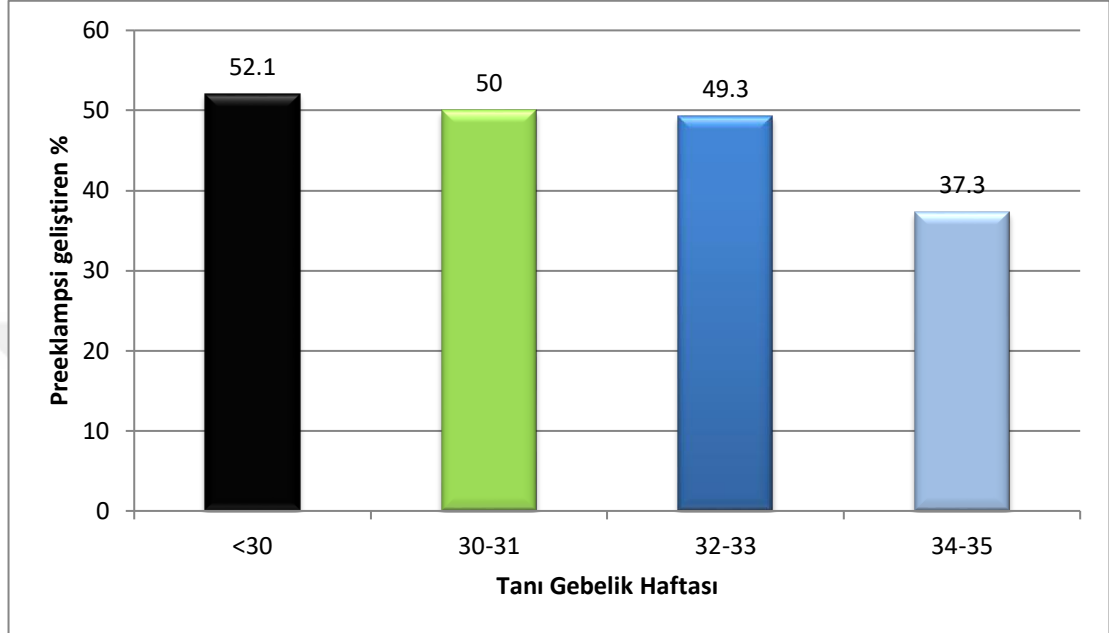
4-Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi

5-Kronik hipertansiyon

Gestasyonel Hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon tanısı kan basıncı ilk kez gebelikte 140/90 mmHg veya üzerinde ölçülen fakat proteinürisi olmayan kadınlara konur. Hipertansiyon en az iki defa, 4 saat arayla gösterilmeli ve ölçümler arası süre bir haftayı geçmemelidir. Postpartum en geç 6 haftada tansiyon normale dönmelidir. Gestasyonel hipertansiyonu olan bazı kadınlarda, tanısı konulmamış hipertansiyon dikkati

çekmektedir. Fakat bazı olgularda, preeklampsi klinik sendromu gelişmektedir. Genelde, preeklampsi ilerleme olasılığı, tanı sırasındaki gebelik haftasına bağlıdır. Eğer hipertansiyon 35. Gebelik haftasından önce gelişirse olasılık daha yüksektir (Şekil -1).



Şekil 1: Hipertansiyon gelişme haftası ve preeklampsi geliştirme yüzdesi arasındaki oran

Tanıdaki gebelik haftası göz önüne alındığında, gestasyonel hipertansiyonun preeklampsiye ilerleme hızı (Barton JR, O'Brein JM, Bergauer NK, et al: Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. AM J Obstet Gynecol 184; 979, 2001'den).

Kronik Hipertansiyon

- a) Gebelikten önce hipertansiyonunun olması (140/90 mmHg veya üzerinde).
- b) 20. gebelik haftasından önce teşhis edilmiş hipertansiyon olması (Gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda).
- c) Postpartum altı hafta sonra tansiyonun yüksek seyretmesi altta yatan kronik hipertansiyon için tanı kriterleridir. Kronik hipertansiyon tanısı eğer kadın gebeliğin ikinci yarısına kadar görülmemişse zor olabilir. Çünkü kan basıncı gebeliğin ikinci ve erken üçüncü trimesterinde düşer. Kronik hipertansif hastayı normotansif ölçmemize sebep olarak yanıltıcı olur. Altta yatan sebeplerin %90 esansiyel

hipertansiyondur. Kronik hipertansiyonu olan gebelerde süperempoze preeklampsi, dekolman plasenta, fetal gelişme geriliği ve prematürite riskinde artış vardır (6).

Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi

Süperempoze preeklampsi veya eklampsi tanısı 20. gebelik haftasından önce hipertansiyonu olan bir kadında yeni başlayan proteinüri olarak tanımlanır. Bu grup gebelerde dekolman plasenta riskinin belirgin olarak artmasıyla beraber fetal büyüme-gelişme geriliği ve inutero mort fetüs riskinde de artış olmaktadır (7).

Çoğunlukla kronik hipertansiyon zeminindeki preeklampsi saf preeklampsiye göre gebeliğin daha erken dönemlerinde ortaya çıkar (7).

PREEKLAMPSİ

Preeklampsi insana özgü bir hipertansiyon şeklidir. İnsidansı için oldukça farklı rakamlar tespit eden çalışmalar olsa da preeklampsi insidansı genellikle %5-10 civarında bildirilmiştir. Preeklampsi klinik bulguları, maternal sendrom (sistemik anormalliklerin eşlik ettiği veya etmediği hipertansiyon ve proteinüri) ya da fetal sendrom (fetal büyüme kısıtlılığı, amnion sıvısında azalma ve anormal oksijenizasyon) olarak kendini belli eder. Pratikte preeklampsinin maternal sendromu, fetal etkilenmenin olmadığı terme yakın preeklampsi ile düşük doğum ağırlığı ve preterm doğuma yol açan preeklampsinin ağırlığını kapsamaktadır ve bu iki durum arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır.

Risk Faktörleri; (8)

- 1- Daha önceki gebeliğinde preeklampsi veya eklampsi olması
- 2- Ailesinde preeklampsi veya eklampsi olması (anne ve kız kardeşte)
- 3- Nulliparite
- 4- <20 yaş
- 5- İleri anne yaşı (40 yaş üstü)
- 6- Çoğul Gebelik
- 7- Tip I Diabetes mellitus
- 8- Gestasyonel trofoblastik hastalık

9- Kronik Hipertansiyon

10- Kronik Renal Hastalık

11-Obezite

12-Önceki gebeliklerinde kötü sonuç

13-Trombofililer (antifosfolipit sendromu, ProteinC ve S eksikliği, antitrombin eksikliği, FaktörV Leidan mutasyonu)

Artmış preeklampsi riski açısından değişik risk faktörleri öne sürülmüştür. Preeklampsi genel olarak genç ve nullipar kadınların hastalığı olarak bilinir. Gerçekten preeklampşik kadınların 2/3 ü nullipardır. Bununla birlikte bimodal yaş dağılımı gösterir ve ikinci pikini 35 yaş üzeri multipar kadınlarda yapar. Bazı risk faktörlerine sahip kadınlarda preeklampsi daha sık görülür. Bir gebeliğinde preeklampsi geçiren kadının sonraki gebeliklerinde tekrarlama riski %3-4 olarak bildirilmiştir. İlk gebelikte görülen preeklampsi ikinci trimester gibi erken dönemlerde görülmüşse daha sonraki gebelikte görülme riski oldukça artar.

Buna ilaveten bu kadınların konsepsiyondan önce uzun süreli, aynı eşe ait spermle sınırlı sayıda cinsel ilişki riski arttırmaktadır (2, 9, 10, 11). Aynı eşle uzun süreli spermle temasın koruyucu etkileri, 20 yaş altı kadınlardaki artmış preeklampsi riskini açıklayabilir.

ETYOLOJİ

Günümüzde preeklampsinin etyolojisi hala kesin olarak bilinmemektedir. Genetik, immünolojik, endokrinolojik, nutrisyonel, enfeksiyöz ajanlar suçlanmış, ancak hiçbirisi tek başına bu tabloyu açıklayamamıştır. Preeklampsinin bir insan hastalığı olmasından dolayı hiçbir hayvan modeli preeklampsiyi tam olarak karşılayamamaktadır. Bu durum bilimsel çalışmada bir basamak olan hayvan deneylerini değersiz hale getirmektedir. Bir diğeri bu hastalığın hangi gebede ve ne zaman ortaya çıkacağına bilinmemesidir. Çünkü altta yatan temel patolojiye her anne adayının vermiş olduğu reaksiyon farklıdır (12, 13).

PATOFİZYOLOJİSİ

Halen patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir. Ancak ilişkili bazı teoriler vardır;

- Anormal trofoblastik invazyon
- Koagülasyon anomalileri
- Kardiovasküler maladaptasyon
- İmmünolojik olaylar
- Genetik yatkınlık
- Diyet eksiklikleri ve fazlalıkları

Uterin Vasküler Değişiklikler

Gebelikte fetus ve plasentanın oksijen ve beslenme ihtiyaçlarını karşılayabilmek için uterin kan akımı 10 kat artar. Bunu sağlayabilmek için spiral arterlerin fizyolojik değişimi gerekir. Bazal arterlerde değişiklik olmamasına rağmen, spiral arterlerin sitotroblastik hücreler tarafından istila edildiğini ve uteroplazental arterlere dönüşmüş olduğu gözlenmiştir. Bu arterlerde lümenlerinin dilate olup, müküler dokunun tamamen kaybolduğu ve endotelial tabakada mural trombus ve fibrinoid depolanmalarının olmadığı gözlenmiştir.

Vasküler değişiklikler iki aşamada olmaktadır; Birinci trofoblastik invazyon aşaması, birinci trimesterde spiral arterlerin desidual segmentlerini değiştirmektedir. İkinci trofoblastik invazyon aşaması ise 16.gebelik haftasında başlar ve spiral arterlerin myometrial segmentlerini değiştirmektedir. Bunun sonucunda, spiral arterlerin çapı 15-20mm den 300-500mm'a çıkmakta böylece intervillöz mesafede akım direnci azaltılarak fetomaternal alışveriş artmaktadır. Preeklampitik gebelerde trofoblastlardaki değişiklikler desidual arterler ile sınırlıdır. Spiral arterlerin myometrial bölümlerinde müküloelastik yapı devam etmektedir ve vazomotor etkenlere karşı duyarlıdır. Bu nedenden dolayı normotansif gebelere göre preeklampitik gebelerde uteroplazental perfüzyon iki-üç kat azalmaktadır (14).

Gestasyonel hipertansiyonda uteroplazental damarlarda histolojik olarak görülen ve patognomik olarak kabul edilen akut ateroskleroz mevcuttur. Mikroskopik vasküler bulgular; endotel hücre hasarı, bazal membran bozulması, platelet birikmesi, mural trombus, fibrinoid nekroz, intimal hücrelerin proliferasyonu myointimal hiperplazi, düz kas hücre hiperplazisi, myointimal ve düz kas

hücrelerinde yaygın lipid nekrozu ve daralmış damar lümenine yol açan vazospazmlı düz kas hücrelerinde artıştır. Preeklampsi-eklampsi patofizyolojisinin temeli vazospazmdır.

Preeklampitik gebeliklerde bazı vasopressör ajanlara verilen yanıtlarda da duyarlılık gelişmiştir. Normal gebelikte anjiotensin II' nin basınç etkisine yanıt süresi gecikmelidir. Preeklampsi hastalarda hormonlara artmış vasküler yanıt vardır. Anormal duyarlılık 17.hafta ile gestasyonel hipertansiyonun klinik başlangıcı arasında edinilir.

Vasküler Endotel Aktivasyonu ve İnflamasyon

Plasental iskeminin preeklampsi klinik sendromuna yol açtığı mekanizmanın, anne dolaşımına giren ve endotel hücre disfonksiyonuna neden olan, plasental faktörlerin üretilmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Çözünen fms-benzeri tirozin kinaz (soluble fms like-tyrosine kinase-1, sflt-1) plasentadan üretilen bir proteindir. Vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) reseptör bağlanma kısmına bağlanarak etkisini gösterir. Plasenta benzeri büyüme faktörüne (PLGF) de bağlanır. Anne dolaşımında bu proteinin yüksekliği düşük serbest VEGF ve PLGF seviyelerine neden olmaktadır. Bunun sonucunda endotel hücre fonksiyonunda bozulma meydana gelmektedir (15).

Maynard ve arkadaşları preeklampside, VEGF ve PLGF'nin bir antogonisti olan VEGF reseptörünün (sflt-1) upregüle olduğunu göstermiştir (16). Artan sistemik sflt-1 seviyesi doğumdan sonra düşer. Preeklampside artmış flt-1, dolaşımda bulunan serbest VEGF ve PLGF seviyelerini azaltarak endotel disfonksiyonuna neden olur. sflt-1 artış miktarı, hastalığın şiddeti ile ilişkilidir (17, 18).

Hücre adezyon molekülleri, anjiojenik proteinler ve inflamasyon sisteminin preeklampitik hastalardaki mikrovasküler disfonksiyondaki rolleri yadsınamaz boyuttadır.

Preeklampsi klinik bulguları olan kadınlarda aşırı inflamatuvar (anormal sitokin üretimi ve nötrofil aktivasyonu) yanıt mevcuttur (19, 20). Fakat bu aşırı inflamatuvar yanıt preeklampsi gelişiminden önce yoktur.

Preklampside değişen nitrik oksit seviyeleri ile ilişkili, endotel disfonksiyonu/endotel hücre aktivasyonu, çoğu tipik klinik bulguları açıklamaktadır.

Bu bulgulara örnek olarak, artmış hücre geçirgenliği ve artmış trombosit agregasyonu verilebilir (21).

Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve interlökinler içeren sitokinler preeklampsi ile ilişkili oksidatif strese katkıda bulunabilir. Serbest oksijen radikalleri kendiliğinden çoğalan lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar ki, bu durum sırasıyla endotel hasarına sebep olan oldukça toksik radikallerin üretimine zemin hazırlar. Bu tip hasar nitrik oksitini endotel hücrelerce üretimini azaltır ve Prostaglandin dengesini bozar. Oksidatif stresin diğer sonuçları arasında aterosklerozün karakteristik bulgusu olan lipid yüklü makrofaj köpük hücrelerinin üretimi, mikrovasküler koagülasyonun aktivasyonu (trombositopeni) ve artmış kapiller permeabilite (ödem ve proteinüri) sayılabilir (22).

Endotel hücre fonksiyonunda yaygın değişiklikler sonucu preeklampsi klinik sendromu ortaya çıkar. İntakt endotelin antikoagülan özellikleri vardır ve vasküler düz kasların agonistlere yanıtını yumuşatır. Diğer yandan hasarlı bir endotel koagülasyonu destekleyici yönde endotel hücrelerini aktive eder ve vasopresör ajanlara karşı duyarlılığı artırır.

Genetik İmpriying

Nilson ve arkadaşları sundukları bir modelde, preeklampsinin kalıtsal olma özelliğini %31, gestasyonel hipertansiyonun ise %20 olarak bulmuştur (23). Sadece tek bir preeklampsi geni yoktur. Bu genlerin çoğu, maternal kardiovasküler, hemostatik sistem veya maternal inflamatuvar cevap ile ilişkilidir. Geniş genom bağlantılı çalışmalarda en az üç çeşit preeklampsi loküsü saptanmıştır: 2p12, 2p25, 9p13 (24). Bu lokuslar, değişik topluluklarda birikim göstermektedirler. Bununla birlikte, bağlantı çalışmaları maternal bir yatkınlık gösterebilir fetal genlerin katkısını dışlamamaktadır. Preeklampsi genetiği hakkında diğer önemli bir noktada, kafa karıştıran erişkin hastalığın fetal orijini hipotezidir. Bu hipotez, fetusu barındıran tehlikeli intrauterin çevrenin ilerde endotel disfonksiyonu ile beraber giden insülin direnç sendromu ve artmış preeklampsi riski için zemin hazırladığını öne sürmektedir (2).

İmmunolojik Faktörler

Gebeliğe bağlı hipertansif bozukluklar açısından risk, plasentadaki antijenik bölgeleri bloke eden antikörlerin oluşumunda bir bozukluk olduğunda, fark edilecek

düzyeyde artar. Bu durum, ilk gebelikte olduğu gibi, bir önceki gebeliğinde elektif bir immunizasyon gerçekleştirilmede yetersiz kalındığı durumlarda da ortaya çıkabilir veya çoğul gebeliklerde olduğu gibi plasenta tarafından sunulan antijenik alanların antikor miktarı ile karşılaştırıldığında, oldukça fazla olduğu koşullarda kendini gösterebilir (25). İmmunizasyon konusu yeni bir eş tarafından gebe bırakılan multipar kadınlarda preeklampsinin daha sık geliştiği gözlemiyle desteklenmiştir. Erken başlangıçlı preeklampsiye (ikinci trimesterin başlarında) sahip olan kadınlar normotansif kadınlara göre anlamlı düzeyde daha düşük T helper hücresi oranına sahiptir (22).

Nitrik Oksit

Nitrik oksit fetoplasental perfüzyonun karakteristiği olan düşük basınçlı vazodilate durumu korumaktadır (26). NO ağır preeklampside artmaktadır. Bunun nedeni; NO 'in hipertansiyonu kompanse etme çabasıdır (27).

Prostanoidlerdeki Değişiklikler

Gebelik boyunca, prostanoid üretimi maternal ve fetoplasental dokularda artış gösterir. Prostaglandin, vasküler endotel yanında renal korteks tarafından da sentezlenmektedir. Etkin bir damar genişletici ve trombosit agregasyonu inhibitörüdür. Tromboksan A2 trombosit ve trofoblastlardan üretilir. Etkin bir damar büzücü ve trombosit agregasyonu yardımcıdır. Sonuçta, bu eikosanoidlerin birbirine zıt etkileri vardır ve damar tonus ve damar kan akımı üzerine önemli rol oynarlar.

Uteroplasental ve umbilikal dokularda PG üretiminde veya katabolizmasında değişikliklerin preeklampsi gelişimi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Fakat bu raporlar çelişkili sonuçlar içermektedir (28, 29). Prostanoid üretimi ve yıkımı arasındaki dengesizliğin preeklampsideki patofizyolojik değişikliklerin sorumlusu olduğu belirtilmektedir. Fakat PG'lerin preeklampsi etiyolojisindeki kesin rolü tam anlaşılamamıştır (29, 30)

Lipit Peroksit, Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

Lipit peroksitler ve serbest radikallerin preeklampsi patogenezinde yeri konusunda kanıtlar birikmektedir(31, 32). Süperoksit iyonlar, hücre zarının özelliklerini değiştirerek ve zar lipit peroksidasyonuna neden olarak, hücreye

sitotoksik etki gösterir. Artmış serbest radikal plazma konsantrasyonları, preeklamps gelişiminden önce görülür.

TANIM

Preeklampsinin klasik üçlüsü: 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyon, proteinüri ve ödemdir. Fakat ödemin preeklampsinin bir parçası olarak görülmemesi konusunda evrensel bir fikir birliği bulunmaktadır (33). Aslında preeklamps tanısı için ödem ne yeterlidir ne de gereklidir. Çünkü ödem normal gebelikte sık görülen bir bulgu olup eklamptik kadınların üçte birinde görülmemektedir. Preeklamps gestasyonel hipertansiyon ile beraber görülen proteinürüdür. Proteinüri en az iki kez rastgele, 4 saat ve daha fazla ara ile alınan spot idrar örneğinde 1 (+) proteinüri olması veya 24 saatlik idrar örneğinde 300 mg protein kaçağı olarak tanımlanmaktadır. Proteinüri yokluğunda, gestasyonel hipertansiyon, inatçı serebral belirtiler, epigastrik ağrı ya da sağ üst kadranda ağrısı, bulantı veya kusma, fetal büyüme kısıtlılığı veya trombositopeni ve artmış karaciğer (KC) enzimleri ile birlikte ise preeklamps sendromu düşünülmelidir (34).

Kan basıncı preeklamps tanısı için en önemli parametredir. Bu nedenle ölçümü dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Kan basıncı; ırk, obezite, sigara içimi, hastanın pozisyonu, anksiyete ve dinlenme durumları ile yakın ilişkilidir. Daha önceki değerleri bilinen ya da bilinmeyen ve en az iki ölçümde 140/90 mmHg üzerinde saptanan kan basınçları hipertansiyon tanısı için yeterlidir. Tansiyon ölçümü öncesi hasta en az 10-15 dakika dinlendirilmelidir. Yüksek ölçülen tansiyon değeri en az 6 saat sonra tekrar ölçülerek teyit edilmelidir. Kan basıncının en doğru ölçümü sol yana yatmış pozisyonunda her iki koldan ölçülen kan basıncının ortalaması ile sağlanır. Bu ölçüm hastane ortamı, yorgunluk, anksiyete gibi pek çok sebepten etkileneceğinden kan basıncı değerlendirilmesinde hastanın belirli bir süre istirahat etmesi, varsa endişe halinin azaltılması gerekir. Burada en önemli ve yanılgıya düşürebilecek durum, kronik hipertansif bir gebenin ikinci trimesterde düşük kan basıncı değeri ile normotensif olarak değerlendirilmesi ve gebeliğin ileri dönemlerinde kan basıncındaki artış ile preeklamptik olarak değerlendirilebileceğidir.

Preklampsinin Sınıflandırılması

- 1) Hafif preeklampsisi
- 2) Ağır preeklampsisi
- 3) Eklampsi: Preeklampsisi bulgu ve belirtileri ile birlikte görülen ve diğer beyin sorunları ile ilişkisi olmayan nöbetlerin ve komanın görülmesidir.

Ağır preeklampsisi kriterleri şunlardır (35);

- 1- Hasta istirahat halinde iken en az altı saat ara ile ölçülen kan basıncının 160mmHg sistolik ve 110mmHg diastolik kan basıncının üzerinde olması
- 2- 24 saat toplanan idrarda en az 5gr veya 4 saat ara ile bakılan iki idrar örneğinde +3 yada daha fazla proteinüri saptanması
- 3- Anüri, oligüri (24 saat idrar çıkışının 500ml'den az olması).
- 4- Pulmoner ödem veya siyanoz
- 5- Serebral veya vizüel bozukluklar, değişmiş bilinç, baş ağrısı, skotom, görme bulanıklığı.
- 6- Glisson kapsülü gerilmesine bağlı epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı.
- 7- Nedeni belli olmayan bozulmuş karaciğer fonksiyonları.
- 8- Trombositopeni.
- 9- İntrauterin büyüme geriliği.

Hafif preeklampsisi kriterleri

- 1- Sistolik kan basıncı 160 mmhg'dan diastolik kan basıncı 110 mmhg'dan az olması
- 2- Proteinüri 24 saatlik idrar örneğinde 300 mg'dan az olması
- 3- Normal KC enzimleri
- 4- Maternal belirtilerin yokluğu
- 5- Ultrasonda IUGR ve oligohidramnios yokluğu

PREEKLAMPSİNİN ORGANLAR ÜZERİNE ETKİLERİ

Kardiovasküler Sistem: Preeklampsi ve eklampsinin ana özelliği hipertansiyondur. Nabız gebeliğin ilk trimesterinde artar ve gebelik öncesi seviyenin %30-50 daha yukarısına ulaşır. Bu artış preeklampsi olan hastalarda ilk trimester ile sınırlı kalmaz ve dahada artar. Normal gebelikte total vasküler direnç %25 azalır, ancak preeklampside bu artar. Periferik vasküler dirençteki bu artış preeklampside görülen kan basıncı artışının ana nedenidir. Hipertansiyona ek olarak hemokonsantrasyon belirgin vasküler değişikliktir, çünkü preeklampsi-eklampsi olan kadınlarda gebeliğe bağlı normal hipervolemi olmayabilir.

Renal Sistem; Renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı normal gebelikte anlamlı olarak artar. Preeklampsi olan kadınlarla termdeki normal kadınlar karşılaştırıldığında preeklampsili gebede renal perfüzyon yaklaşık %20, glomerüler filtrasyon hızıda yaklaşık %32 azalır. Oligüri hemokonsantrasyon ve azalmış renal kan akımından kaynaklanabilir (22). Preeklampside, vazospazm ve glomerüler kapiller endotel şişmesi (glomerüler endotelyozis) normal gebelikteki hızının %25 altına düşmesine neden olur. Preeklampside serum kreatinin değeri nadir olarak artmıştır. Fakat ürik asit genellikle yüksektir (36). Preeklampsi ve eklampside artmış ürik asit seviyelerinin klinik önemi kafa karıştırmaktadır. Hiperürisemi renal disfonksiyon, özellikle renal tübüler disfonksiyon ve de sık oranda glomerüler endotelyozis ile ilişkilidir. Bununla birlikte, preklampside artan oksidatif stresle ilişkilidir. Preeklampsili kadınlarda ürik asit seviyeleri artmasına rağmen, preeklampsi tanısı için bu test ne duyarlı ne de özgündür. Plazma ürik asit ve kreatin konsantrasyonu ağır hastalığı olan kadınlar başta olmak üzere tipik olarak yükselmiştir. Renal biopsiler üzerinde yapılan çalışmalardaki bulgular glomerüler kapiller endotelyal şişme ile uyumludur. Renal tubuler nekroz nedeniyle akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Her zaman hipovolemik şok tarafından indüklenir; kendini oligüri, anüri ve hızla gelişen azotemi ile gösterir. Her iki böbreğin korteksinin ana kısımlarının nekroze olduğu renal kortikal nekroz nadiren gelişir (22).

Karaciğer: Preeklampside KC, ilk etapta etkilenmemiştir. Şiddetli preeklampsili kadınların sadece %10'unda KC tutulumu görülür (37). Preeklamptik gebelerde KC sinüzoid duvarları boyunca fibrin birikimi dikkati çekmektedir. Serum transaminazlarının hafif yüksekliği sıktır. Karaciğer lobülü kenarındaki periportal hemorajik nekroz artmış serum karaciğer enzim seviyelerine neden olur. Alanin

aminotrasferaz ve aspartat aminotransferaz yükselir. Karaciğerdeki lezyonların kanaması veya karaciğer kapsülünden kanama subkapsüler hematoma neden olabilir. Karaciğer kapsülü altına kanama bazen çok ciddi olur ve kapsül yırtılarak hayatı tehdit edici kanamaya neden olabilir (22).

Beyin; Serebral vasküler direnç normal gebeliğe göre preeklampside anlamlı olarak artmıştır. Eklampsi nedeniyle ölen hastaların yaklaşık üçte birinde petesiden büyük hematoma kadar değişen şiddetlerde serebral kanamaları vardır. Lokal ödem ve hemorajiyi gösteren hipodens kortikal alanlar eklampsili hastaların tomografilerinde görülen en sık bulgudur. Şiddetli preeklampside geçici bazen kalıcı körlük görülebilir. Diğer merkezi sistem bulguları; Baş ağrısı, görme bozukluğu ve hiperrefleksidir (22).

Hematopoetik Sistem; Normal gebelikte ikinci trimesterin sonunda total kan hacmi yaklaşık %50 artar. Artışın çoğu eritrositlere göre plazmanın genişlemesine bağlıdır ve gebeliğin fizyolojik anemisini oluşturur. Preeklampside kan hacmindeki genişleme azalmıştır (%16) (38). Preeklampside görülen hemokonsantrasyon azalmış bölgesel perfüzyona neden olur. Bu hastalarda damar içi kompartman sıvısı az değildir. Çünkü vasküler tonus artmış ve vazospazm vardır. Preeklampsi şiddetinin artışı ile hematokrit artar (38). Preeklampsi'nin patofizyolojisinin bir parçası olan vazospazm endotel hasarına neden olabilir. Bütün preeklampsi gebelerde hematolojik bozukluk olması şart değildir. Görülen patolojiler şunlardır; trombositopeni, bazı pıhtılaşma faktörlerinin miktarında azalma, hemoliz.

Preeklampsi-eklampsi olgularında maternal trombositopeni görülmektedir. Preeklampsili kadınlarda trombositopeni en sık görülen hematolojik anormalliktir. Hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. Ayrıca ablasyo plasenta varlığı ve yokluğu ile de bağlantı gösterir. 150.000 /mm³ ve altı sayımı preeklampsi olgularını %32-50 sinde gözükür (39). Trombositopeninin her hastada derecesi farklıdır. Trombositopeninin etyolojisinde preeklampsinin fizyopatogenezinin birçoğundan sorumlu olan endotel disfonksiyon endotelial aktivasyona bağlı olarak trombosit agregasyonunun artması ve trombosit bağlayan antikorlar sayılabilir. Trombosit agregasyonundan dolayı periferde harcanan trombositler artar ve kemik iliği daha fazla trombosit salınımına neden olur. Trombositopeni trombosit üretiminin arttığı bir sırada trombosit aktivasyonu ve tüketimidir. Varolan megakaryositlerden trombosit oluşumunu uyaran trombopoetin trombositopenisi olan kadınlarda yükselir (3). Trombositlerin

boyutu ve şekli, çeşitli trombosit hastalıklarının tayininde kullanılır. Trombositopenik hastalıklarda, MPV artar. Artmış MPV idiopatik trombositopenik purpura (ITP), preeklampsi veya sepsise bağlı trombosit yıkımında artma gösterebilir. Ortalama trombosit hacminin trombosit aktivasyon ve agregasyon belirteçleri olan platelet faktör-4, β -tromboglobulin gibi faktörlerle birlikteliği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Thompson ve arkadaşları MPV ile trombosit agregasyonu, ATP (adenosin tri fosfat) ve β -tromboglobulin içeriği arasında pozitif korelasyonu ve uyarı sonrası MPV arttıkça ATP ve β -tromboglobulin salınımının progressif arttığını göstermişlerdir. Granül içeriği arttıkça trombosit hacmi de artmaktadır(40). Böylelikle MPV tek başına trombosit aktivasyon belirteci olarak kabul edilir (41, 42). Trombosit volüm parametrelerinde değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olaylarda profilaktik veya tanısal önem arz edebilir (43). Yapılan çalışmalar sonucu büyük trombositlerin daha aktif trombositler olduğu gösterilmiştir (44). Büyük trombositler, ADP, kollojen, adrenalin gibi trombosit agregasyon agonistleriyle daha kolay çökerler. Bu büyük trombositler, araşidonik asit metabolitleri, serotonin ve ATP gibi protrombotik ve vasoaktif faktörleri daha çok üretirler ve daha dens granüllere sahiptirler (45, 41, 46, 47). Gebelikte MPV, hamileliğin indüklediği hipertansiyon olan preeklampsi riskini saptamada kullanılabilir. 28 haftalık gestasyonda MPV'nin 11fL'den büyük olması, preeklampsi için risk faktörüdür. Normal gebelik sırasında MPV sabittir (45, 41, 48, 49, 50, 51).

Trombositler, periferik kandaki en küçük hücreler olup, megakaryositlerden parçalanma yoluyla oluşurlar. Bir başka deyimle kemik iliğinin devleri olan megakaryositler periferin cücelerini oluştururlar. Trombopoezde rol alan büyüme faktörleri şunlardır; GM-CSF, G-CSF, IL-3, megakaryosit stimüle eden faktör ve trombopoetin'dir. Trombopoetin preeklamptik gebelerde normotansif gebelere oranla artmıştır. Trombopoezde rol oynayan hücreler; megakaryoblastlar, promegakaryositler, megakaryositler ve trombositlerdir. Şekil itibarı ile disk şeklinde olan trombositler kemik iliğinde veya AC'lerde megakaryositlerden rastgele parçalanma yoluyla oluşurlar.

Damar hasarı veya travma sonrası trombositler harekete geçerek geçici bir hemostatik tıkaç oluştururlar. Preeklampside oluşan endotel disfonksiyonu ve endotel aktivasyonu trombositlerin bu davranışını tetikler. Trombositlerin hemostatik tıkaç oluşturuncaya kadar geçen sürede 4 önemli fonksiyonları vardır.

a) Trombosit adezyonu: Trombositlerin, damar endotelinde oluşan hasar, travma veya kesi sonucu, hasara uğramış bölgedeki kollagene glikoprotein iplikçikleri ve/veya von willebrand faktör aracılığıyla bağlanmasıdır.

b) Trombosit aktivasyonu: Adeze olan trombositler, kollajen, trombin, adrenalin, ADP ve Tromboxan A₂ aracılığı ile aktive olurlar. Aktive olan trombositlerde disk şekli kaybolur, trombositler sferik şekle döner ve granüller merkeze doğru çekilir. Bu aktive trombositlerin ortalama hacmini artırır.

c) Trombositlerin salgı fonksiyonu: Aktive olan trombositlerden bir takım maddeler salgılanır. Bu maddeler trombosit agregasyonunda ve pıhtılaşmada rol oynarlar. Bunlar; tromboxan A₂, fibrinojen, ADP, VWF, Faktör-V, trombosit büyüme faktörü, fibronektin, hidrolitik enzimler'dir. Trombosit agregasyonu: Trombositlerden salgılanan mediatörlerin etkisi ile trombositlerin birbiri ile birleşerek hemostatik bir tıkaç oluşturmalarına denir. Agregasyonda en önemli mediatörler, tromboxan A₂ ve fibrinojendir.

Preeklampsinin fizyopatogenezinde söz edilen endotel aktivasyonu endotel disfonksiyonu ve endovasküler vazospazm bu süreci başlatır.

Normatensif olgulara göre preeklamptik olgularda, fibrinopeptid-A, D-dimer, seviyeleri ve dolaşımda bulunan trombin-antitrombin seviyeleri yüksektir. Buna karşın, plazma antitrombin III aktivitesi azalmıştır. Bu bulgular artmış trombin üretimine işaret eder (52, 53).

Fibrinojen seviyeleri, protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı sadece 100.000/mm³ trombosit sayımı olan olgularda istenmelidir (54).

Endokrin Sistem

Normal gebelikte renin, anjiotensin ve aldosteron artarken preeklamptiklerde gebe olmayan kadınlardaki düzeye kadar iner. Normal gebelerde anjiotensin ve aldosterona karşı direnç var iken, preeklamptiklerde ise hassasiyet vardır. Preeklampside norepinefrinin pressör etkilerine duyarlılık ve üriner katekolamin atılımında artış vardır.

Bu olgularda vasodilatatör etkili PGE₂ ve PGI₂ (prostasiklin) miktarı azalmış, vazokonstriktör etkili PGF₂ miktarı artmıştır.

PREEKLAMPSİNİN ÖNGÖRÜSÜ

Dünya literatürü taraması sonucunda riskli grupta, hastalığın öngörüsü veya yakalanması için 100'den fazla biofiziksel ve biokimyasal test önerilmektedir. Değişik testler için biriken veri sonucu ve testler arasındaki uyumsuzluk nedeniyle, klinik testlerin hiç birisi klinik pratikte tarama testi olarak yeterli güvenilirlikte değildir.

Preeklampsi geliştirecek kadınlarda, birçok belirteçler, preklampside saptanan patofizyolojik anormallikler zemininde seçilmiştir. Sonuçta, bu belirteçler; plasental disfonksiyon endotel ve koagülasyon aktivasyonu anjiogenez ve sistemik enflamasyon belirteçlerini içermektedir. Fakat preeklampsinin öngörü güvenilirliğini araştıran değişik çalışmaların sonucu tutarsız olup, klinik pratikte bir çok belirteç, zayıf özgünlük ve öngörü değerine sahip olarak bulunmuştur (55).

Preeklampsi öngörüsündeki testler şunlardır;

Anjiotensin II infüzyonu; Bu testte anjiotensin II, diastolik kan basıncında 20mmHg artış olana dek basamak basamak arttırılarak infüze edilir. 8 ng/kg/dk'dan az infüzyona ihtiyaç duyan kadınlar %20-40 oranında preeklampsi geliştirme açısından pozitif prediktif değere sahiptir. Uygulama açısından zaman alıcı ve güçtür bu yüzden klinik pratikte kullanılmamaktadır (22).

Roll-over Testi; İlk kez Gant ve ark. tarafından tanımlanan bu manevrada 28-32 haftalık gebeleri sol yan olarak yatırdıktan sonra supin pozisyona getirildiğinde en az 20mmHg diyastolik basınç artışı elde edilen hastaların testini pozitif olarak kabul etmişler. Pozitif prediktif değeri %33 tespit edilmiş. Roll-over testi basit olmakla birlikte prediktivitesi düşük bir testtir.

Ürik Asit; Maternal kanda yükselmiş ürik asit seviyeleri muhtemelen renal urat atılımındaki azalmaya bağlıdır, preeklamptik kadınlarda sıklıkla görülür. Serum ürik asit düzeyinin preeklamptik olgularda yükseldiği, ancak maternal ve fetal komplikasyonların ağırlığını göstermede iyi bir prognostik faktör olmadığı gösterilmiştir(56). Lim ve ark. yaptığı bir çalışmada ürik asit seviyelerinin preeklampsi gelişimini tahmin etmede yardımcı olması olasılığının pek fazla olmadığı ortaya çıkmıştır (57).

Kalsiyum Metabolizması; Preeklampsi ile hipokalsiüri birlikteliği tanımlanmış ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Sanchez –Ramos ve ark. 10-24

haftalar arasındaki 103 nullipar kadında 24 saatlik idrada kalsiyum atılımını ölçmüşler. Preeklampsiyi tahmin etme duyarlılığı %88 ve pozitif prediktif değeri %32 olarak tespit etmişler. Ancak daha geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca kalsiyumun diyetle alımındaki yetersizliği preeklampsi patogenezinde suçlayan çalışmalar vardır.

Fibronektin Düzeyi; Gelişmiş veya gelişmekte olan preeklampsi olan kadınlarda plazma fibronektin seviyelerine değinen pek çok makale vardır. Fibronektin endotelin bazal tabakasında bulunan ve endotel hasarı ile miktarı artan bir maddedir. Halligan ve ark. preeklampsi gelişen kadınlarda fibronektin seviyelerinin ilk trimesterde yükseldiğini göstermişlerdir (58). Paorlberg ve ark. 347 sağlıklı nullipar kadında ikinci trimester fibronektin seviyelerini ölçmüşlerdir. Bu testin duyarlılığını %69 ve pozitif prediktif değerini %12 olarak tespit etmişler (58).

Üriner kallikrein Atılımı; Kallikrein kan basıncının önemli bir düzenleyicisidir ve kallikreinin azalmış atılımının, preklampsi gelişimine öncülük edebileceği hipotezi öne sürülmüştür (22).

Oksidatif Stres Belirteçleri; Gebelik reaktif oksijen türlerinin artışının izlendiği, oksidatif stresin arttığı bir durumdur. Preeklampsi ise reaktif oksijen ürünlerinde aşırı artışın izlendiği bir durumdur. Oksidatif stres belirteçleri arasında; Demir gibi pek çok pro-oksidan ve pro-oksidanları güçlendirici maddeler sayılabilir.

Koagülasyon Aktivasyonu; Trombositopeni ve trombosit fonksiyon anormallikleri, preeklampsinin mutlak bir özelliğidir. Aşırı trombosit aktivasyonu maternal vazokonstriksiyon, endotel hücre hasarı, plasental infarkt ve geçici böbrek fonksiyon bozukluğu ile bağlantılıdır. Trombosit kaynaklı tromboksan preeklampitik kadınlarda tromboksan/prostasiklin oranını artırır. Bu bulgu, düşük doz aspirinin profilaktik olarak uygulanmasının preeklampsiyi önleyeceğine dair hipotezin temelini oluşturmaktadır (22).

İmmunolojik Faktörler; Preeklampitik kadınlarda interferon, interlökinler, TNF yükselmiştir. Preeklampitik kadınlarda TNF- α interlökin1 ve interlökin-10 değerlerinin yükseldiği ve bu yüksekliğin de, preeklampside global endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu ve plasental hipoksiye yol açtığı düşünülmüş.

Plasental Peptidler; Preeklampsinin önceden tahmini için plasenta tarafından üretilen çeşitli peptidler olası belirteçler olarak araştırmacıların ilgi odağı olmuş. Bu

peptidlere örnek olarak kortikotropin salgılatıcı hormon, koryonik gonadotropin, aktivin-a ve inhibin-a gibi peptidler verilebilir. Aktivin-a ve inhibin-a gibi peptidler, preeklampsi gelişimi açısından erken gebelik belirteçlerinin araştırılması çalışmalarında ümit vaat edici gözükmemektedir (22). İnhibin-A ve Aktivin-A, plasentadan salgılanan dimerik glikoproteinlerdir ve preeklampsi gebelerde anlamlı olarak artmıştır (59).

Doppler Ultrasound Kullanımı; Doppler ultrason kullanılarak uteroplental vasküler direnç non-invaziv olarak tespit edilebilir. Bu olanak uterin arter impedansının ikinci trimesterde Doppler ile ölçümünün, preeklampsi erken tarama testi olarak kullanımını değerlendiren çalışmaların başlamasını sağlamıştır. Bu uygulamanın nedenlerinin temel aldığı köken spiral arterlerin uteroplental kan akımında obstrüksiyona yol açan bozulmuş trofoblastik invazyonun preeklampsi patofizyolojisinde rol aldığına dayanır(22). İkinci trimesterde preeklampsiyi öngörmek için pek çok çalışma yapılmıştır.

Preeklampsi Önlemi

Preeklampsi insidansını önleme veya azaltmadan bahseden birçok klinik çalışma mevcuttur. Hastalığın etiyojisi bilinmediği için bu girişimler teorik olarak ortaya atılan anormallikleri önlemeye yönelik olmuştur. Kısaca değişik risk faktörlerine sahip kadınlarda yapılan randomize çalışmalar tuz veya su kısıtlaması, çinko, magnezyum, balık yağı veya vitamin E ve C takviyesi, diüretik kullanımı, diğer antihipertansif ilaçlar ve heparinden bahsetmektedir.

Kalsiyum Desteği

Epidemiyolojik çalışmalar, Ca alımı ile anne KB, preeklampsi ve eklampsi insidansı arasında ters bir ilişkinin olduğunu göstermiştir (60). Ca'un KB düşürücü etkisinin, plazma renin ve paratroid hormonda olan değişiklikler sonucu olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, gebelik sırasında Ca desteğinin anjiotensine karşı damar duyarlılığını azalttığını göstermiştir (61).

Antitrombotik Ajanlar

Preeklampsi vazospazm ve koagülasyon-hemostaz sistemlerinin aktivasyonu ile ilişkilidir. Aspirin siklooksijenaz enzimini inaktive ve asetile edip, prostaglandin sentezini baskılamaktadır. Invitro olarak, trombosit siklooksijenazı, damar endoteli siklooksijenazına göre, düşük doz aspirin (<80mg/gün) ile olan baskılamaya daha

duyarlıdır. Düşük doz aspirinin bu biyokimyasal seçiciliği ilacın olağan dışı kinetiğine bağlıdır. Trombositler, sistemik dolaşıma girmeden önce, portal sistemdeki yüksek aspirin seviyesine bağlı asetile olmaktadır.

Vitamin C ve E

Yeni bir çalışma, anormal uterin arter doppler ile preeklampsi için risk görülen kadınlarda, farmakolojik dozda vitamin E ve C dozlarının yararlı etkilerini göstermiştir. Fakat çalışmanın kısıtlı vaka sayısı vardır ve diğer popülasyonlarda tekrarlanmalıdır. Buna zıt olarak, preeklampsi için yüksek riskli olguları içeren, kısıtlı vaka sayısına diğer randomize bir çalışma, vitamin C ve E kullanımının preeklampsi hızını düşürmediğini göstermiştir.

Sonuçta pozitif sonuç veren çoğu çalışma, gebelik sonucundan çok, preeklampsi önleminde yarar elde edildiğini bulmuştur.

PREEKLAMPSİ KOMPLİKASYONLARI

I- Fetal komplikasyonlar; İntrauterin gelişme geriliği, perinatal ölüm, premature doğum, oligohidramnios, fetal asfiksi.

II- Maternal komplikasyonlar; Konvülzyonlar, kalp yetmezliği, pulmoner ödem, intrakranial kanama, körlük, akut böbrek yetmezliği, karaciğer subkapsüler hematoma ve hematoma rüptürü, dissemine intravasküler koagülasyon, HELLP sendromu.

HELLP SENDROMU

Preeklampsi – eklampside KC tutlumu ciddi bir durumdur ve sıklıkla hemoliz ve trombositopenisinde iştirak ettiği, beyin böbrekler başta olmak üzere, başka organ tutulumlarında olduğu bir klinik tablodur. Barton ve arkadaşları preeklampsi ve HELLP sendromu olan hastalara KC biopsisi yapmıştır. En sık görülen patoloji periportal nekroz ve kanama olarak bulmuşlardır.

Tanı

Mikroanjiopatik hemolitik aneminin varlığı demek olan hemoliz, HELLP sendromu üçlüsünün en önemli ayağıdır (62). Mikroanjiopatik hemolizin klasik

bulguları; anormal kan yayması (şistositler, Burr hücreleri ve ekinositler), artmış serum bilirübin (İndirek form), düşük serum haptoglobilin seviyeleri, artmış serum laktat dehidrojenaz (LDH) seviyeleri ve hemoglobilin seviyelerinde belirgin düşüştür.

Literatürde artmış KC enzimleri diyebilmek adına, KC fonksiyon testlerinin kullanılması veya KC enzimlerinde artış derecesi hakkında, bir fikir birliği bulunmaktadır. Yapılan KC enzimlerinin (AST veya ALT) tanımlandığı çalışmalarda, bu değerler, 17-72 U/L aralığında olup anormal olarak saptanmıştır (62).

Düşük trombosit sayımı, HELLP sendromunun tanısını koymada gerekli üçüncü anormalliktir. Bildirilen değer aralığı $75.000/mm^3$ - $279.000/mm^3$ 'dir.

Özgün olmayan bulgular veya preeklampsinin yumuşak belirtileri ile seyreden olgularda, HELLP sendromu erken tanısı zor olmaktadır. Tanımlanan değişik belirti ve bulgular, preeklampsi için tanısız olmamakta ve, HELLP sendromu olmadan gelişen şiddetli preeklampsi-eklampsi olgularında görülmektedir (63, 64). Sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı ve bulantı-kusma %30-90 arasında belirtilmektedir.

HELLP sendromu ile karışan tıbbi ve cerrahi sorunlar;

1. Gebeliğin yağlı karaciğeri
2. Apandisit
3. Diabetes mellitus
4. Safra kesesi hastalığı
5. Gastroenterit
6. Glomerülonefrit
7. Hemolitik üremik sendrom
8. Hepatik ensefalopati
9. Hiperemesis gravidarum
10. İdiopatik trombositopeni
11. Böbrek taşları
12. Peptik ülser
13. Pyelonefrit
14. Sistemik lupus eritematozus
15. Trombotik trombositopenik purpura

16. Viral hepatit

HELLP sendromunu geri döndürmek veya tedavi etmek için kullanılan terapatik yöntemler;

1. Plazma hacim arttırma

- Yatak istirahati
- Kristalloidler
- Albumin %5-25

2. Antitrombotik ajanlar

- Düşük doz aspirin
- Dipiridamol
- Heparin
- Antitrombin III
- Prostatiklin infüzyonu

3. İmmünesüpresif ajanlar

- Steroidler

4. Diğer seçenekler

- Taze donmuş plazma
- Değişim plazmaferez
- Diyaliz

Ancak HELLP sendromunun asıl tedavisi doğumdur.

PREEKLAMPSİNİN YÖNETİMİ (65)

Temel Prensipler

1. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonun kesin tedavisi doğumdur. Doğum dışındaki bütün tedavi ve yaklaşımları semptomatiktir ve altta yatan patolojiye yönelik değildir.

2. Bu olayda iki hasta vardır: Anne ve fetus. Doğum tek kesin tedavi yöntemi olduğundan, her zaman anne açısından tercih edilecek tedavi yöntemidir. Ancak fetus açısından değerlendirdiğimizde, gebeliğin erken sonlandırılması her zaman fetusun yararına değildir. Dolayısıyla kesin tedavi olan doğumun zamanlamasına, anne ve fetusun çıkarlarını değerlendirerek karar verilmelidir. Gebeliğin uzatılmasının anne

açısından bir faydası yoktur, tek faydası fetüse yöneliktir. Ana hatlarıyla fetusun tehlikede olduğu 'Ağır preeklampitik' gebelerde fetusu düşünmeden maternal endikasyonla gebelik sonlandırılmalıdır. 'Hafif preeklampitik' gebelerde ise, fetusu düşünerek, yakın takiple, gebeliğin miadına kadar devamına olanak sağlanabilir.

3. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon sistemik bir hastalıktır. Vücudun tüm organ ve sistemleri etkilenmiştir. Ağır gruptaki gebelerde anne hayatı ciddi tehlike altındadır. Bu durum, obstetrik bir acil durumdur ve gebeler yoğun bakım gerektiren, ciddi olarak hasta kişilerdir. Kesin tedavi doğum olmakla birlikte, doğumun kendisi hastanın genel sağlık durumunu düzeltmez. Dolayısıyla hastanın klinik ve laboratuvar durumunun tüm detayları ile ortaya konulması ve hemodinamik dengenin sağlanması gerekir.

Hafif Hipertansiyon-Preeklampsinin Doğum Öncesi Yönetimi

Gestasyonel Hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyonlu olgular, şiddetli hipertansiyona gidiş, preeklampsi veya eklampsi için risk taşırlar (66, 67). Tanı sırasındaki gebelik haftası küçüldükçe risk artmaktadır (67). Bu nedenle, bu hastalar, anne ve bebek açısından gözlem gerektirir. Annenin değerlendirilmesi; haftalık doğum öncesi bakım vizitlerini, preeklampsi belirtileri hakkında bilgilendirmeyi, tam kan sayımını ve KC enzimlerini içermektedir. Fetal; değerlendirme tanı sırasında ultrasonografi ile fetal amniyotik sıvı ve tahmini doğum ağırlığının değerlendirilmesi ve haftalık non-stres testlerini içermektedir. Bu hastaların değerlendirilmesinde tuz ve su kısıtlanmasının faydası kanıtlanmamıştır. Ek olarak, çeşitli randomize çalışmaların sonucu, gestasyonel hipertansiyonlu olgularda annenin KB'nı kontrol etmek amacı ile verilen antihipertansif tedavinin gebeliğin sonucunu değiştirmemiştir (68, 69).

Preeklampsi ve şiddetli hipertansiyona gidişin olmadığı vakalarda, gestasyonel hipertansiyonlu kadınlar terme kadar izlenebilir. Doğum ve erken doğum sonu dönemde, nöbet profilaksisi gerekmez. Çünkü bu kadınlarda eklampsi hızı 1/500'ün altındadır.

Hastaneye yatış; Geçmişte bu kadınları yönetimi, gebelik boyunca hastanede yatak istirahati idi. Bunun altında yatan düşüncede, bu tip bir yaklaşımın ciddi bir hastalığa gidişi azaltması ve ablasyo plasenta, eklampsi veya antihipertansif atak gibi ani hastalığa ilerlemesi halinde hızlı bir müdahaleye olanak sağlamak idi. Fakat

belirtileri olmayan, hafif hipertansiyon veya hafif preeklampsili, izleme uyum gösteren kadınlarda bu komplikasyonlar oldukça nadirdir.

Yatak istirahati; Hafif hipertansiyon-preeklampsili olgulara, gebelik boyunca tam veya kısmi yatak istirahati sıklıkla önerilmektedir.

Kan basıncı ilaçları; Termden uzak hafif hipertansiyon veya preeklampsili kadınların yönetiminde, antihipertansif ilaç kullanan, kullanılmayan veya plasebo ilaç kullanılan birçok randomize çalışma bulunmaktadır (70). Birçok otorite fetal hareket sayımının yanında, ultrasonografi ile fetal ağırlık tahmini ve amniotik sıvının değerlendirilmesi ilk tanıda ve takiplerinde önerilmektedir. Büyüme kısıtlılığı varlığında doppler akım ölçümleri değerlendirilmelidir. Bu testlerin sıklığı, tanı sırasındaki gebelik haftası, hipertansiyon ve preklampsinin şiddeti ve fetal büyüme verilerine bağlıdır. Çoğu klinik çalışma hafif hipertansiyon ve preeklampsisi olan oğullarda haftada bir değerlendirme; fetal büyümede gerilik varsa haftada iki kez yapılmasını önermektedir.

Gestasyonel hipertansiyonu ve preeklampsisi olan tüm kadınlara anne izlemi gerekmektedir. Hafif gestasyonel hipertansiyonlu kadınlarda monitorizasyonun amacı, şiddetli hipertansiyon veya preeklampsie ilerlemenin tespitidir. Hafif preeklampsisi olgularında amaç, şiddetli preklampsinin erken tanısıdır. Şiddetli preeklampsili olgularda amaç, organ disfonksiyonu gelişimini tespit etmektir. Bu nedenle, bu tip olgular; şiddetli baş ağrısı, görme bozuklukları, mental durum değişikliği, sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı, bulantı-kusma, nefes darlığı ve azalmış idrar miktarı gibi organ disfonksiyonu gibi belirtiler açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca 24 saatte protein miktarı, trombosit sayımı, KC enzimlerinin düzeyi ve serum kreatinin düzeyi ölçülmelidir. Normal trombosit sayımı ve KC enzimleri varlığında koagülasyon parametrelerinin bakılmasına gerek yoktur. Sonraki testin sıklığı ilk bulgulara, anne durumunun ciddiyetine ve klinik ilerlemeye bağlıdır.

Önerilen yaklaşım; gestasyonel hipertansiyon-preeklampsisi olgularında yönetimin ana amacı, öncelikle annenin güvenliği ve sonrasında, yoğun ve uzamış neonatal bakımı gerektirmeyecek matür bebeğin doğurtulmasıdır.

AGIR PREEKLAMPSİDE YÖNETİM

Ağır preeklampsisi anne hayatını tehdit eden bir hastalıktır. Obstetrik acil bir durumdur ve gebeler yoğun bakım gerektiren, ciddi olarak hasta kişilerdir. Kesin tedavisi doğum olmakla birlikte, doğumun kendisi hastanın genel sağlık durumunu düzeltmez. Dolayısıyla hastanın klinik ve laboratuvar durumunun tüm detayları ile ortaya konulması ve hemodinamik dengenin sağlanması gerekir. Anne ve çocuk açısından olumlu sonuçların elde edilebilmesi için bu tip gebelerin bir ekip anlayışı içinde (kadın doğum ve anestezi hekimi v.b) ve uygun koşulların bulunduğu merkezlerde takipleri gerekmektedir.

- **Sıvı dengesinin sağlanması:** Serum uygulanıyorsa, verilen miktar 100ml/saatten az olmalıdır. Aksi halde sıvı yüklenmesiyle pulmoner ödem riski artacaktır. Konvulsiyon profilaksisi için MgSO₄ uygulanması, ya da doğum eylemi esnasında oksitosin ile beraber MgSO₄ verilmesi aşırı sıvı yüklenmesine yol açabilir. Bu nedenle damlalar otomatik kontrollü damla sayıcılar ile verilmeli ve gebenin hemodinamik durumu yakından takip edilmelidir. Plazma hacim genişleticilerinin yararı konusunda yeterli kanıt yoktur.

- **Antihipertansif tedavi:** Antihipertansif tedavide amaç kan basıncının güvenli, kabul edilebilir sınırlarda (sistolik 160 mmHg'nin altında) tutulmasıdır. Bu aşamada uygulanan tedavi akut hipertansif tedavi olmalıdır. Hidralazin, labetalol ve sodyum nitroprussit; yükselmiş kan basıncının akut tedavisinde kullanılan parenteral antihipertansiflerdir, oral yolla etkili ilaç ise nifedipindir. Kan basıncı otomatik olarak monitorize edilmeli ve sıkı kontrol altında tutulmalıdır.

- **Konvulsiyon profilaksisi:** Ağır preeklampsisi olgularında baş ağrısı özellikle retroorbital ağrı, görme bozuklukları (bulanık görme ya da lekeli görme), karaciğer bölgesinde ağrı, şuur bulanıklığı, kan basıncında ani ya da kontrol altına alınamayan yükselmeler gibi belirtiler konvulsiyonun habercisi ya da ön belirtisi olarak kabul edilmeli ve bu hastalarda konvulsiyon profilaksisi yapılmalıdır. Antenatal dönemde MgSO₄ tedavisi haftalar boyunca sürecektir bir tedavi değildir ve genellikle 24 saatten fazla MgSO₄ tedavisinin sürdürülmesinin anlamı yoktur. Eğer bu tedaviye ihtiyaç duyulacak koşullar devam ediyorsa kısa sürede doğum gerçekleştirilmelidir.

• **Kortikosteroid uygulaması:** 34. gebelik haftasından önce respiratuar distress sıklığını azaltmak için maternal kortikosteroid uygulamasında yarar vardır (12 mg intramüsküler 12 saat arayla iki doz).

• **Doğumun gerçekleştirilmesi:** Annenin durumu stabilize olduktan sonra doğum gerçekleştirilmelidir. Doğum şekline gestasyonel yaş, fetal prezentasyon, fetal distress varlığı ve serviksin durumuna göre karar verilir. Serviksin uygun olduğu durumlarda, çocuk kalp sesleri ve uterus aktivitesinin sürekli takibi ile, indüksiyon denenmelidir. Ağır preeklampsi bir sezaryen endikasyonu değildir. Ancak serviksin uygun olmadığı koşullarda doğum çoğunlukla sezaryen ile gerçekleşmektedir. Ağır preeklampitik gebeler, anestezi yaklaşımı, özel bilgi birikimi ve deneyim gerektiren bir durumdur. Bu konuda deneyimli ve özelleşmiş anestezi doktorları tarafından uygulanmalıdır.

Ağır preeklampside agresif veya konservatif yaklaşım

Ağır preeklampsinin kesin tedavisi doğumdur. Anne hayatını tehdit eden bir hastalık olduğundan genel yaklaşım gebelik haftasını dikkate almaksızın maternal endikasyon ile gebeliğin sonlandırılmasıdır. Ancak erken gebelik haftalarında (32. gebelik haftasından önce) fetusa zaman kazandırmaya yönelik konservatif yaklaşım literatürde tartışılmaktadır. Konservatif yaklaşım ile agresif yaklaşımı kıyaslayan ve kanıta dayalı bir sonuca ulaşılmasını sağlayacak yeterli bir veri yoktur. Ülkemiz şartlarına çok iyi seçilmiş ve uygun takip ve yenidoğan koşulları mevcut olgular dışında ağır preeklampitik olgulara agresif yaklaşım önerilmektedir.

Konservatif yaklaşımda bulunan ağır preeklampitik olgularda doğum endikasyonları

Fetal endikasyonlar:

- 33-34 gebelik haftasından büyük olması
- Fetal distress
- Ağır oligohidramnios
- Erken membran rüptürü

Maternal endikasyonlar:

- Erken doğum tehdidi
- Tedavi ile kontrol edilemeyen hipertansiyon

- Pulmoner ödem
- Böbrek yetmezliği
- Tedavi ile düzelmeyen oligüri
- Trombositopeni
- Serebral ve vizüel bulgular
- Annenin isteği

EKLAMPSİ YÖNETİMİ

Eklampsi, gebeliğin yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Maternal mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Beyin kanaması, pulmoner ödem, renal, hepatik ve solunum yetmezliği başlıca ölüm nedenleridir. Maternal ve fetal mortalite ve morbiditeyi en aza indirebilmek için acil tedaviyi gerektirir.

- **Maternal vital fonksiyonların desteklenmesi:** Hızlıca yapılması gereken hastanın nöbet anında kendisine zarar vermesini önleyici tedbirlerin ve solunum yolunun açık tutulmasıdır. Bu amaçla nöbet sırasında dilini ısırması için "airway", tahta spatül veya sert kauçuk dişler arasına yerleştirilir. Kafa ve etraf travmalarını önleyici tedbirler alınır. Yeterli maternal oksijenizasyon sağlanır. Tükürük ve kusmukların havayollarına aspirasyonunu önlemek için yana yatırılır, ağızda biriken köpüklü ve kanlı salgılar sonda ile temizlenir, gerekirse nazotrakeal sonda ile aspirasyon yapılır. Ayrıca hastaya hemen bir damar yolu açılmalı ve kalıcı idrar sondası takılmalıdır.

- **Konvulsiyonların kontrol altına alınıp tekrarının önlenmesi:** Konvulsiyonların durdurulması ve tekrarının önlenmesinde ilk tercih ilaç $MgSO_4$ 'dir. İntramüsküler enjeksiyonlar ağrılı ve %0,5 oranında abse oluşumuna neden olabileceğinden intravenöz yol tercih edilmelidir. Tekrarlayan ataklarda 2 gr bolus $MgSO_4$ yapılmalıdır. Mg tedavisine rağmen ataklar kontrol altına alınamıyorsa, diazem (10 mg iv) veya thiopentone (50mg iv) denenebilir ve son çare olarak genel anestezi ve entübasyon uygulanabilir.

- **Hipertansiyonun kontrol altında tutulması:** Akut antihipertansif tedavi ile ağır hipertansiyonun kontrol altına alınması gerekir. Antihipertansif ilaç kullanımında ilaçlar arasında belirgin bir üstünlük gösterilememiştir. Seçim klinisyenin tecrübe ve klinik yatkınlığına bağlıdır.

- **Sıvı tedavisi:** Plazma hacim genişleticilerin yararı konusunda yeterli kanıt yoktur. Kristalloidler, 85ml/saat veya saatlik idrar miktarı en az 30 ml olacak şekilde verilmelidir.

- **Maternal hipoksinin düzeltilmesi:** Maternal konvülzyonların kontrolünden sonra arteryal kan gazlarına bakarak maternal hipoksemi ve/veya asideminin varlığı kontrol edilmelidir. Tekrarlayan konvülzyonlar, aspirasyon, kullanılan antikonvülzif ilaçların solunum depresyonu yapıcı etkileri ile maternal hipoksemi ve/veya asidemi gelişebilir. Özellikle myokard üzerine depresif etkiye sahip anestezi ilaçlarının kullanımından önce, maternal hipoksemi ve/veya asideminin düzeltilmesi gerekir.

- **Tetkikler:** Eklampsi pek çok organ ve sistemi etkileyen bir hastalıktır. Hemoglobin, trombosit sayısı, transaminazlar, üre, kreatinin ve oksijen saturasyonu sık kontrol edilmelidir. Fokal nörolojik defisit veya uzun süreli koma olgularında beyin MRI ya da BT çekilmesinde yarar vardır.

- **Doğum:** Eklampsinin kesin tedavisi doğumdur. Fetusun gelişimi için gebeliğin uzatılmasında yarar yoktur. Ancak öncelikle gebenin genel durumunun düzeltilmesi gerekir. Konvülzyonlar ve hipertansiyon kontrol altına alınmalı, hipoksi düzeltilmelidir. Vajinal doğum tercih edilen doğum şeklidir. Ancak serviksin uygun olmadığı koşullarda genellikle sezaryen uygulanmaktadır. Doğum sonrası da en az 24 saat yoğun takip devam etmelidir. Eklampside tercih edilecek anestezi epidural anestezi olmalıdır ve bu konuda deneyimli anestezi uzmanlarca uygulanmalıdır. Eklampsi maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenidir. Her zaman önlenemez bir olgu değildir. Uygun şartlara sahip merkezlerde hospitalize edilerek, konvülzyonların önlenmesi, kan basıncının kontrol altına alınması, hipoksinin önlenmesi ve uygun zamanda doğumun gerçekleştirilmesi ile en iyi yaklaşım sağlanabilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi'ne Ekim 2009-Mayıs 2010 tarihleri arasında başvuran 28. haftayı doldurmuş olan 58 gebe çalışmaya dahil edildi. Bu gebelerin 20'si sağlıklı, 20'si hafif preeklampitik ve 18'i ağır preeklampitik gebe idi. Eklampsi geçiren ve HELLP sendromu bulguları taşıyan gebeler ağır preeklampsi grubuna dahil edildi. Tüm gebeler çalışma ile ilgili bilgi verilerek onamları alındı.

Hastane etik kurulundan çalışmanın yapılabilmesi için onam alındı.

Preeklampsi tanısı en az iki kez 6 saat arayla bakılan TA değeri $\geq 140/90$ mmhg olan ve iki kez otomatik idrarda $\geq 1+$ proteinürüsü olanlar preeklampitik olarak kabul edildi. Hastaların hafif ve ağır preeklampsi olarak sınıflandırılması için ACOG Practice Bulletin 2002 kriterleri kullanıldı.

Kan basıncı oturur pozisyonda, en az 10 dakika dinlenme periyodundan sonra, kol horizontal düzlemde kalp ile aynı seviyede iken, sağ kol kullanılarak bakıldı. Sistolik kan basıncı Korotoff 1. oskültasyon sesi, diastolik kan basıncı korotoff 5. oskültasyon sesi esas alınarak kayıt edildi. Kan basıncı yüksek olarak ölçülen hastalar dinlenmeye alınarak altı saat sonra tekrar tansiyonları ölçüldü. Kan basıncı 140/90 mmhg'ya eşit ya da daha yüksek olarak ölçülen gebeler hipertansif olarak değerlendirildi.

Spot idrar örnekleri saatten saate değişebileceğinden en az 6 saat arayla iki spot idrar örneği alındı. Spot idrar örneğinde proteinüri ile beraber enfeksiyon olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Spot idara örneklerinde 1+ ya da daha fazla proteinüri tespit edilen hastalarda 24 saatlik idrarda proteinüri bakıldı. ≥ 300 mg protein saptanan gebeler preeklampitik olarak kabul edildi.

Kronik hipertansiyonu, Tip1-2 DM, bağ dokusu hastalığı, çoğul gebeliği, kronik böbrek yetmezliği, kronik KC yetmezliği, sigara kullanımı, bilinen trombofilisi olan ve hematolojik hastalığı olanlar, aspirin, heparin başta olmak üzere hematolojik belirteçleri değiştirebilecek ilaç kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yaş, parite, doğum sayısı gibi demografik özelliklerinin yanında doğum haftası, doğum kilosu, doğum şekli gibi özellikleri kayıt edildi. Tüm gebelerin medikal ve cerrahi öyküleri alındı. Fetuslar ultrasonografi ile değerlendirilerek fetal biometrik ölçümler kayıt edildi.

Hasta gruplarını karşılaştırılması için gebelik öncesi hipertansiyonu olmayan ve gebeliğinde preeklampsi geliştirmeyen 37. Gebelik haftasından sonra sağlıklı bir bebek doğuran sağlıklı gebelerden kontrol grubu oluşturuldu.

Platelet volüm ölçümü için steril şartlar sağlandıktan sonra antekübital vakutainer ile antekübital venden 20ml kan EDTA' lı tüpe kan alındı. 2 ml'si hemogram bakılmak üzere hastanemiz bakteriyoloji laboratuvarına gönderildi. Beckman Coulter cihazının LH 780 modeli ile çalışıldı. Kanların alınması ve çalışılması arasında geçen süre 45 dakikayı geçmedi. Hemogram çalışılarak elde edilen 2 MPV değerlerinin ortalaması alındı. MPV değeri femtolitre olarak kayıt edildi. Aynı hemogram ölçümünden hastaların trombosit değerleride kayıt edildi.

Doğum öncesi ve doğumdan 6 hafta sonrasında her üç grubun MPV değerleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında fark olup olmadığı incelendi. Trombosit sayılarına göre <100 bin, 100-150 bin, >150 bin olarak üç grup oluşturuldu ve trombosit sayısı ile MPV arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı.

Grupların doğum haftaları ve doğum şekilleri kayıt edildi. Gruplar arasında C/S ve NSD oranları ve C/S ile doğum yapanların endikasyonları kayıt edildi. Gebeliklerin sonlanması ile fetusların kiloları kayıt edildi ve gruplar arasında fetal doğum kilosu arasındaki fark araştırıldı.

BULGULAR

Bu çalışma Ekim 2009 ve Mayıs 2010 tarihleri arasında, yaşları 17 ile 41 arasında değişmekte olan, toplam 58 olgu üzerinde yapılmıştır. Normal kontrol grubuna alınan olgular "Grup K", Hafif preeklampsi saptanan olgular "Grup H" ve Ağır preeklampsi saptanan olgular "Grup A" olarak adlandırılmıştır. Olgular Grup K'da 20, Grup H'de 20 ve Grup A'da 18 kişi olmak üzere 3 gruba ayrılarak incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen olguların ortalama yaşları 16-41 yaş arasında, pariteleri 1 ile 4 arası, gebelik haftaları ise 32 ile 41 arasında değişmekte idi.

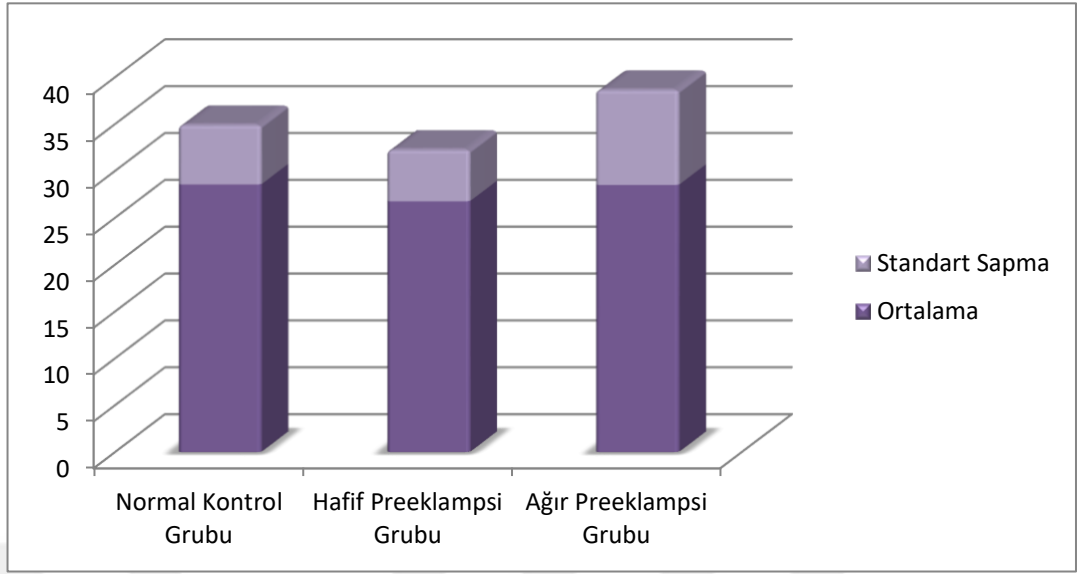
Tablo 1: Kişisel özelliklere göre grupların değerlendirilmesi

	Grup K Ort±SS	Grup H Ort±SS	Grup A Ort±SS	p
Yaş	28,55±6,35	26,75±5,51	28,50±10,14	0,694
Parite	2,05±0,94	1,90±0,91	2,00±1,13	0,890
Doğum Haftası	39,30±1,03	38,90±1,07	34,38±1,68	<0,01*

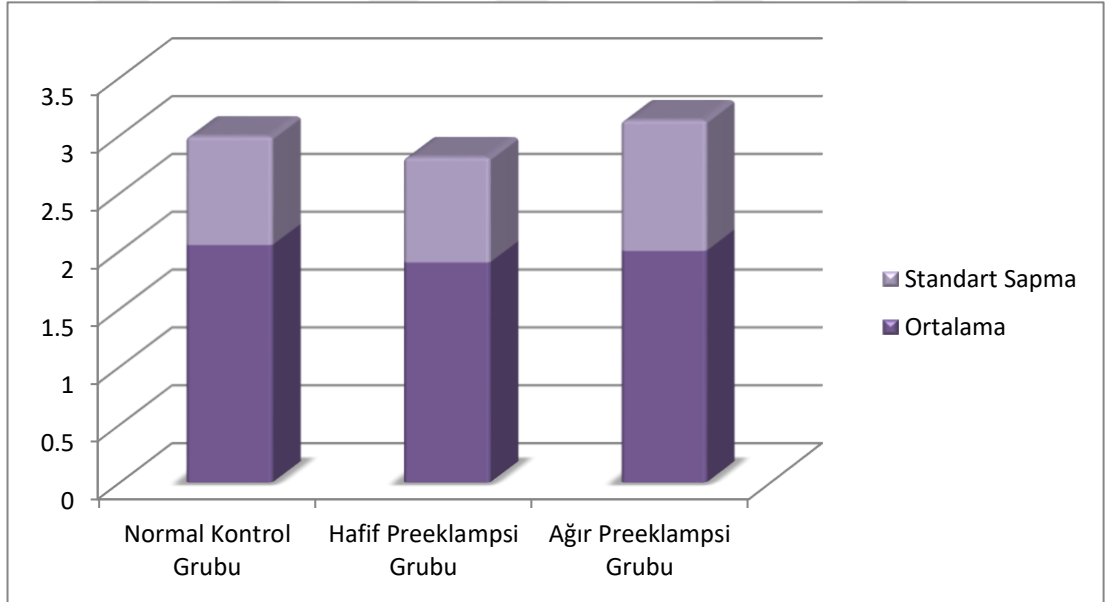
*p<0.05

Grupların yaş ve pariteleri arasında anlamlı fark izlenmedi(p>0.05).

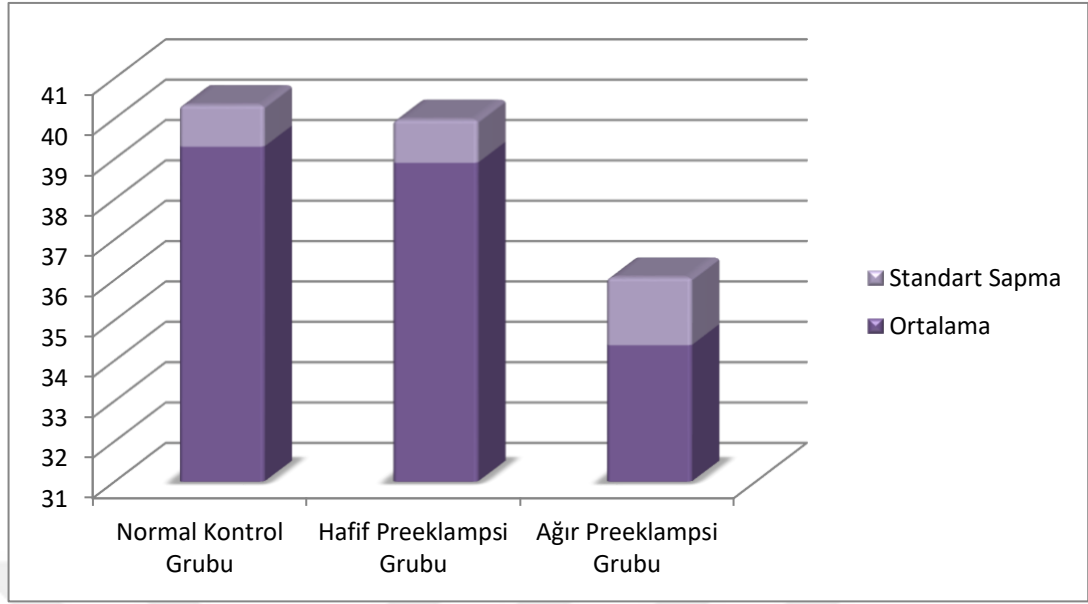
Doğum haftaları açısından hafif preeklampsi ve kontrol grubu arasında anlamlı olarak fark bulunmaz iken, ağır preeklampsi grubunda her iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha küçük izlendi(p<0,05).



Şekil 2: Yaş grafiği



Şekil 3: Parite grafiği



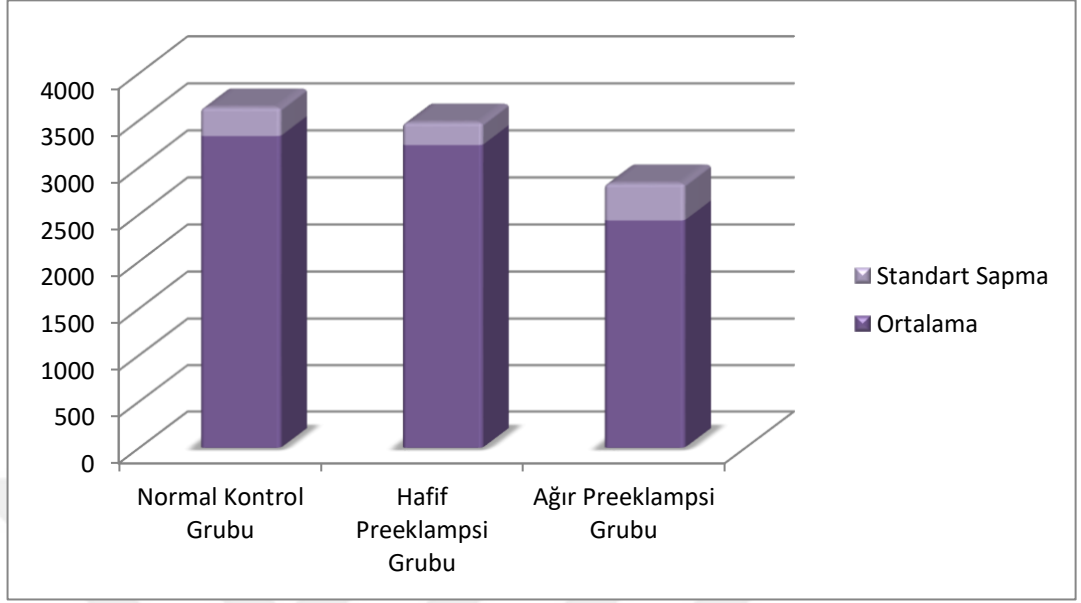
Şekil 4: Gebelik haftası

Tablo 2: Doğum ağırlığı ve doğum şekline göre grupların değerlendirilmesi

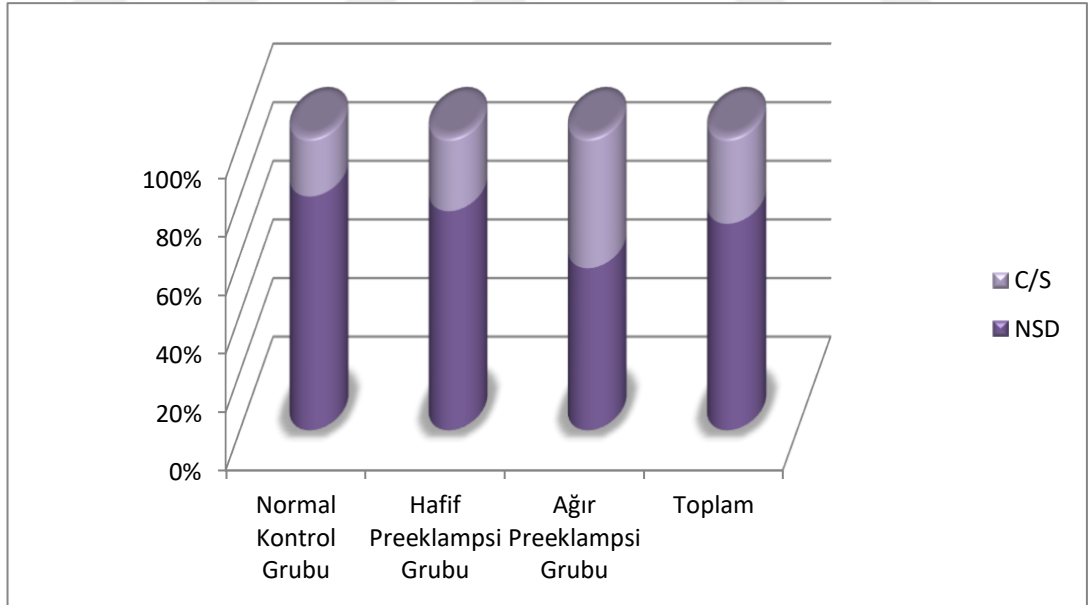
	Grup K Ort±SS	Grup H Ort±SS	Grup A Ort±SS	p
Doğum Ağırlığı	3331,00±304,11	3235,00±240,16	2433,88±394,18	<0,01*
	n (%)	n (%)	n (%)	Toplam p
Doğum Şekli				
NSD	16 (%80)	15 (%75)	10 (%55,5)	41 (%70,7)
C/S	4 (%20)	5 (%25)	8 (%44,5)	17 (%29,3)

*p>0.05

Doğum ağırlıkları açısından hafif preeklampatik grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmez iken (p>0,05) ağır preeklampatik grupta kontrol grubuna göre doğum kilosu anlamlı olarak daha düşük izlendi(p<0,05).



Şekil 5: Doğum ağırlığı



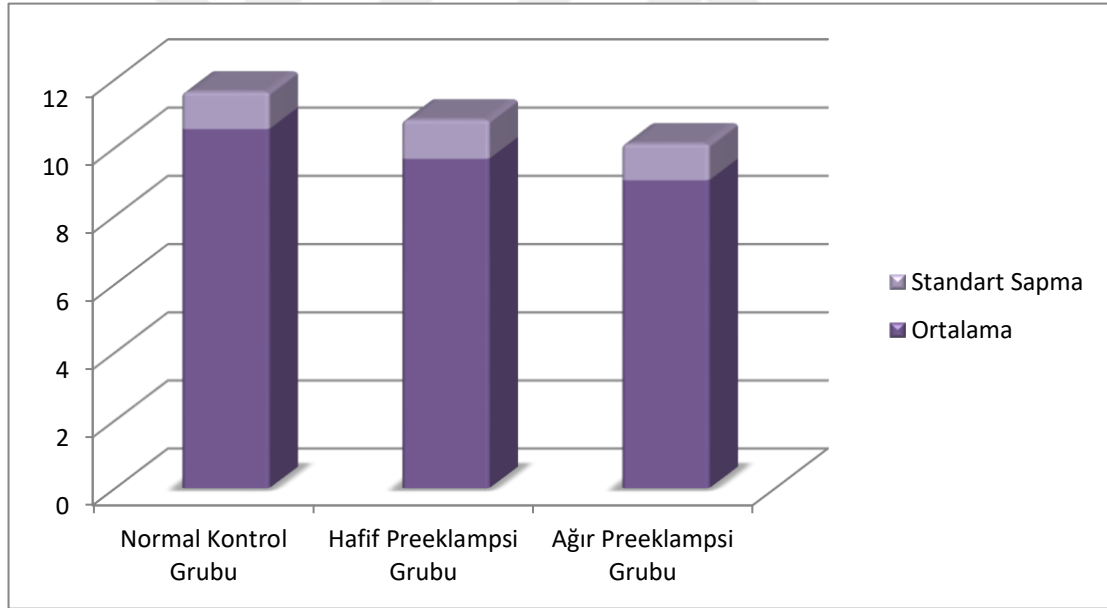
Şekil 6: Doğum şekli

Grupların doğum şekli incelendiğinde ağır preeklampsi grubunda C/S ile doğum oranı anlamlı derecede yüksek izlendi ($p < 0,05$).

Tablo 3: Hemoglobin, Trombosit sayısı, doğum öncesi MPV ve doğum sonrası MPV ortalamalarına göre grupların değerlendirilmesi

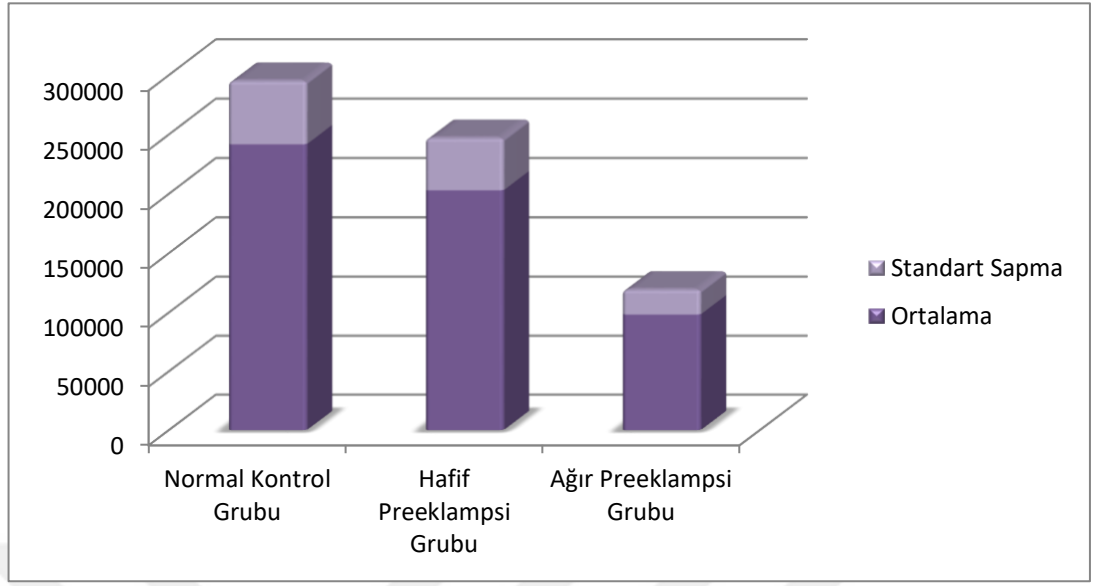
	Grup K Ort±SS	Grup H Ort±SS	Grup A Ort±SS	p
Hemoglobin	10,54±1,09	9,67±1,14	9,04±1,07	<0,01*
Trombosit Sayısı	241650±53504,82	202900±44159,87	98277,78±21115,38	<0,01*
Doğum Öncesi MPV	7,76±0,58	7,89±0,49	9,75±0,78	<0,01*
Doğum Sonrası MPV	7,32±0,60	7,84±0,49	8,15±0,39	<0,01*

*p<0.05



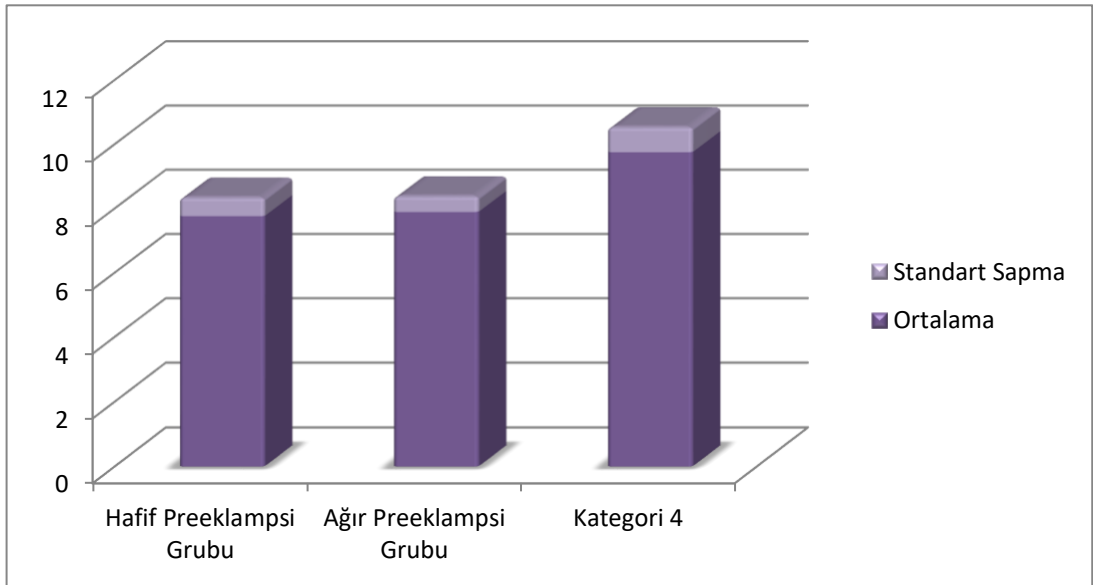
Şekil 7: Hemoglobin değerleri ortalamaları

Hemoglobin değerleri açısından kontrol grubu ile hafif preeklampşik grup arasında anlamlı fark izlenmez iken kontrol grubunda ağır preeklampşik gruba göre anlamlı olarak daha yüksek idi(p<0,05).



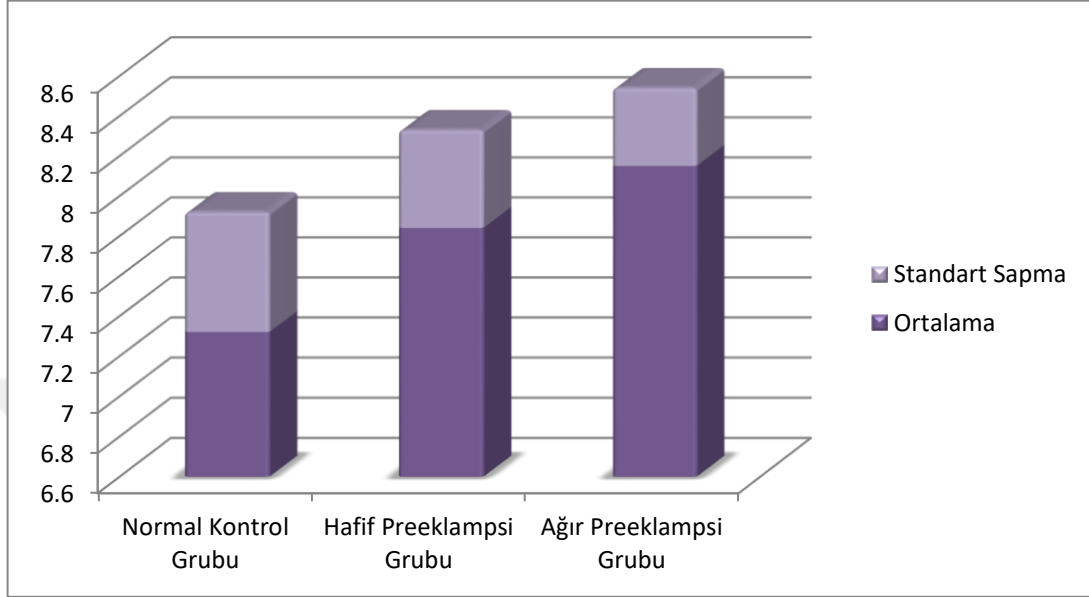
Şekil 8: Trombosit sayısı ortalamaları

Grupların trombosit sayısı karşılaştırıldığında ağır preeklampatik grupta her iki gruba göre anlamlı olarak daha düşük izlendi($p < 0,05$).



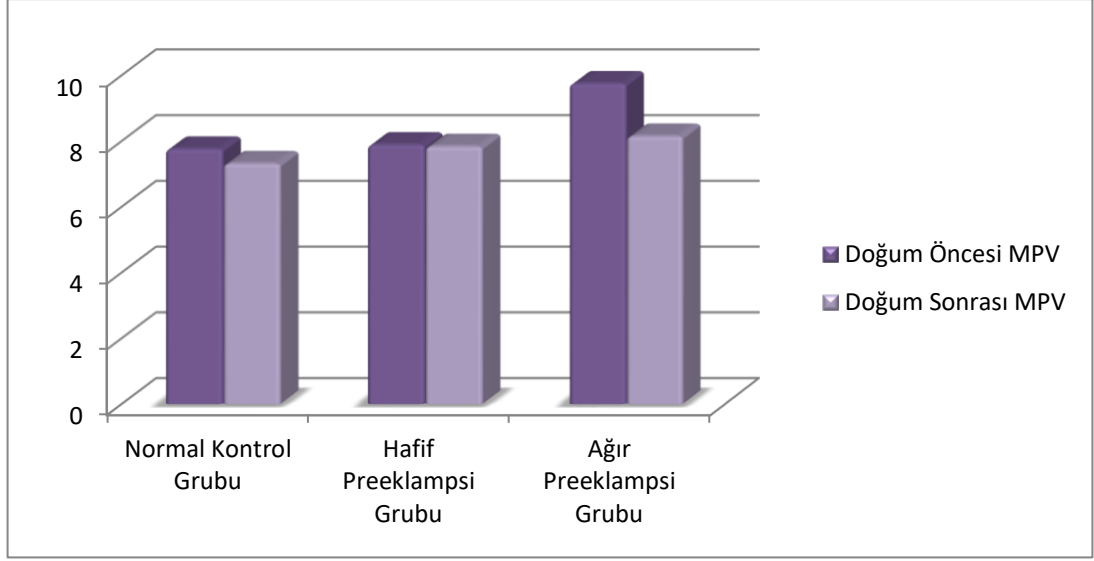
Şekil 9: Doğum öncesi ortalama MPV değerleri

Doğum öncesi MPV değerleri açısından hafif preeklampatik grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmez iken ($p>0,05$) ağır preeklampatik grupta ise her iki gruba göre MPV değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek izlendi ($p<0,05$).



Şekil 10: Doğum sonrası ortalama MPV değerleri

Doğum sonrası MPV değerlerin karşılaştırmasında hafif preeklampsi grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark izlenmez iken ağır preeklampsi grubunda anlamlı olarak daha yüksek izlendi.



Şekil 11: Doğum öncesi ve Doğum sonrası ortalama MPV değerlerinin karşılaştırması

Doğum sonrası grupların kendi içinde yapılan karşılaştırmasında; MPV değerlerinde doğum önu ve doğum sonunda anlamlı bir değişiklik olmadığı izlendi.

Tablo 4: Grupların AST ve ALT değerleri karşılaştırmaları

	Normal Kontrol Grubu	Hafif Preeklampsi Grubu	Ağır Preeklampsi Grubu	p
AST	18,43±1,75	20,62±1,88	69,98±1,39	0,171
ALT	17,44±1,63	19,54±1,22	72,25±1,92	0,111

*p<0.05

Grupların AST karşılaştırmalarında normal kontrol grubuyla ağır preeklampsi grubu (p=0.017) ve hafif preeklampsi grubuyla ağır preeklampsi grubu (p=0.02) AST değerleri karşılaştırmaları istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05). Grup içi ALT değerleri karşılaştırmalarında normal kontrol grubuyla ağır preeklampsi grubu (p=0.013) ve hafif preeklampsi grubuyla ağır preeklampsi grubu (p=0.019) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05). Tablo ağırlaştıkça AST ve ALT düzeyleri daha yüksek izlendi.

Tablo 5: Grupların Trombosit Sayıları ve MPV değerlerinin karşılaştırılması

	Doğum Öncesi MPV	Trombosit Sayısı	p
Trombosit Sayısı<100.000 Ort±SS (n)	10,11±0,72 (11)	84454,55±9872,82 (11)	0,001*
Trombosit Sayısı 100.000-150.000 Ort±SS (n)	9,18±0,48 (7)	120000±14142,13 (7)	0,04*
Trombosit Sayısı>150.000 Ort±SS (n)	7,82±0,53 (40)	222275±52246,94 (40)	0,232

Gruplara göre olguların doğum öncesi MPV ortalamaları ve trombosit sayıları ortalamaları arasındaki karşılaştırmada, trombosit sayısı <100.000 olan grupta trombosit sayısı 100.000-150.000 arasında olan gruba göre MPV değeri anlamlı olarak daha yüksek izlendi. Trombosit sayısı >150.000 olan grup ile trombosit sayısı 100.000-150.000 arasında olan grup arasında MPV değeri açısından anlamlı fark izlenmedi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra, gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarda Oneway Anova ve Tukey HDS testleri, non-parametrik veriler için Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

TARTIŞMA

Günümüzde medikal gelişmeler fetal ve maternal mortalite ve morbiditeyi azaltmak yönünde iken halen fetomaternal mortalite ve morbiditenin başında yer alan preeklampsi önemini korumaktadır. Yapılan çalışmaların çoğunda bu önemli tabloyu önceden öngörmeye yönelik odaklanmıştır. Şu ana kadar birçok farklı biokimyasal marker ve doopler usg gibi bir çok inceleme yapılmıştır. Multisistem etkilenmeye yol açan bu tablonun halen etiyopatogenezi net olarak açıklanamamasının bir nedeni de insana özgün bir hastalık olmasıdır. Bu durum hayvan deneylerini kısıtlamaktadır.

Etiyopatogenezden sorumlu tutulan bir neden endotelial aktivasyon ve endotelial spazmdır(72). Endotelial aktivasyon durumunda plateletlerin endotele agregasyonu artmaktadır. Damar endotelinde mikrotrombüslere yol açarak multisistem tutulumuna yol açar. Trombositlerin damar endoteline artan agregasyonları yıkım olmadan trombosit tüketimine yol açar. Kemik iliğinin trombosit tüketimine yanıtı kemik iliğinde bulunan megakaryositlerden dolaşıma daha genç, daha iri ve daha aktif trombositlerin salınması yönünde olur. Dolaşımda ortalama volumü daha büyük ve daha aktif olan trombositler dolaşır(73). Ortalama trombosit hacminin trombosit fonksiyon ve aktivasyonunun göstergesi olduğu ve aktivasyon ile korelasyon göstererek anlamlı bir şekilde özellikle bazı vasküler hastalıklarda arttığı rapor edilmiştir (71).

Bu bilgilerden yola çıkarak bu çalışmada preeklampsinin şiddeti ile ortalama platelet volumü arasındaki ilişki incelendi.

Bu çalışmaya gebeliğin 3. Trimestrinde olan 20 normal gebeden oluşan kontrol grubu, 20 hafif preeklampitik gebe ve 18 ağır preeklampitik gebe dahil edildi. Sınıflandırma ACOG Practige Bulletin 2002'ye göre yapıldı.

Gebelerin yaş ve parite gibi demografik özellikleri kayıt edildi. Grupların yaş ve pariteleri arasında anlamlı fark izlenmedi.

Ağır preeklampitik grupta doğum haftası ve doğum ağırlığı diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde küçük bulundu. Biz sonucu ağır preeklampitik gebelerin gebeliklerinin daha erken sonlandırılması ile ilişkili olduğunu düşündük.

Ağır preeklampitik grupta C/S ile doğum oranı diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksek izlendi.

Grupların trombosit sayıları sırasıyla; Grup(K) 241650 ± 53504 , Grup(H) 202900 ± 44159 , Grup(A) $98277 \pm 21115,38$ olarak hesaplandı ve aradaki fark anlamlı olarak izlendi ($p < 0,01$). Preeklamsi klinik tablosu ağırlaştıkça trombosit sayısında azalma izlendi.

Gruplara göre olguların doğum öncesi MPV ortalamaları ve trombosit sayıları ortalamaları arasındaki karşılaştırmada, trombosit sayısı 100.000-150.000 arasındaki gruba göre, trombosit sayısı 100.000'in altındaki grupta MPV değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak bulundu ($p < 0,05$). Trombosit sayısı 150.000'i üstünde olan grup ile trombosit sayısı 100.000-150.000 arasında olan grup arasında MPV değerleri açısından anlamlı fark izlenmedi. Trombosit sayısının 100.000 altına düştüğü zaman MPV değerinin daha yüksek olduğu izlendi.

Grupların doğum öncesi MPV değerleri sırasıyla hafif preeklampitik grupta $7,76 \pm 0,58$ fl, hafif preeklampitik grupta $7,89 \pm 0,49$ fl, ağır preeklampitik grupta $9,75 \pm 0,78$ fl olarak hesaplandı ve hafif preeklamsi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmez iken kontrol grubu ile ağır preeklampitik grup arasında anlamlı fark izlendi ($p < 0,01$). Hafif preeklampitik grup ile kontrol grubu arasında fark izlenmedi. Preeklamsinin ciddiyeti arttıkça MPV değerinin arttığı izlendi.

Giles C ve Inglis TC, Walker JJ ve arkadaşları MPV'nin hastalığın şiddetiyle korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (76, 77).

Boriboonhirunsarn D ve arkadaşları (78) yapmış oldukları çalışma ile preeklampside trombosit sayısı henüz değişmeden MPV değerlerinde değişimin

görüldüğü ve trombositlerdeki bozukluğun tespiti için MPV 'nin iyi bir gösterge olabileceği ileri sürmüştür. Ancak preeklamps tablosunun ya da şiddetinin belirteci olup olmadığının açıklanması için ileri çalışmalara gerek olduğunu belirtmişlerdir.

M. Kamacı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre; ortalama MPV değerleri normal gebelerde $8,11 \pm 1,24$ femtolitre, hafif preeklampsili gebelerde $8,60 \pm 1,22$ femtolitre, ağır preeklampsili gebelerde $9,20 \pm 1,23$ femtolitre iken eklampsili gebelerde $9,47 \pm 1,77$ olarak bulunmuştur. Hafif preeklampsili gebelerle ağır preeklampsili gebeler arasındaki fark anlamlı ($p=0,04$), hafif preeklampsili gebelerle eklampsili gebeler arasında fark anlamlı ($p=0,04$), eklampsili gebelerle normal gebeler arası fark anlamlı ($p=0,001$) iken hafif preeklampsili gebelerle normal gebeler arasında ve ağır preeklampsili gebelerle eklampsili gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,91$, $p=0,77$). Bu sonuç hastanemizde yapılan çalışmanın sonuçları ile uyumlu olarak izlenmiştir. Klinik tablo ağırlaştıkça MPV değerinin arttığı gösterilmiştir.

S. Gioia ve arkadaşlarının (81) 2006 yılında 57'si preeklamps ve intrauterin gelişme geriliği olan çalışma grubunu 145 normotansif gebeden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırarak yaptığı bir çalışmada; çalışma grubunu fetal ve maternal arteriyel dopplerinde anormallik olup (umbilikal arterde yüksek resistans, umbilikal arterde ters diastolik akım, umbilikal arterde end diastolik akım kaybı, uterin arterlerde diastolik çentik varlığı, orta serebral arterde beyin koruyucu etkinin varlığı) olmamasına göre 2 gruba ayırmıştır. Bu karşılaştırmada anormal doppler bulgularına sahip grupta MPV değeri anlamlı olarak daha yüksek olarak izlenmiştir. Normal doppler bulguları olan grupta MPV $8,0$ fl ($7,0-8,7$) anormal doppler bulgularına sahip grupta ise MPV $9,1$ fl ($8,0-10,6$) ($p<0,001$). Bir cut-off değer oluşturabilmek için ROC eğrisi verilerin kayıtlarıyla oluşturulmuştur. Bu ROC eğrisi MPV'nin $\geq 10,0$ fl olan gebelerin bebeklerinde 24 saatten fazla O₂ desteğinin ya da entübasyon gerektiğini ve umbilikal arterden alınan gaz incelemelerinde $pH<7,2$ olduğunu göstermiştir. Bu değerlerin sensitivitesi %45 spesifitesi %89 olarak hesaplanmıştır.

H. Güler Şahin ve arkadaşlarının 2002' de hafif preeklamps, ağır preeklamps ve eklamps tanısıyla izlenen gebeler ile normal gebelerin ortalama trombosit hacmi değerlerinin dağılımını inceledikleri çalışmaya 45 hafif preeklampsili gebe, 31 eklampsili gebe, 50 adet normal gebeyi dahil etmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda

ağır preeklamptik grupta hafif preklamptik grup ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olarak izlemiştir.

T. Ceyhan ve arkadaşlarının (82) 2006 yılında 43 normal gebeden oluşan kontrol grubu ile 56 preeklamptik gebe içeren çalışma grubunu karşılaştırarak platelet miktarı ve MPV başta olmak üzere tüm kan parametrelerini karşılaştırdığı bir çalışmada gruplar arasında MPV açısından anlamlı fark bulamamıştır. Bunuda otomatik kan sayım cihazlarında kullanılan ekipman ve metot farklılıklarına bağlamışlardır.

P. Jremo, T. L. Lingahl ve arkadaşlarının 18 preeklamptik gebe ve 11 normal gebeden oluşan 3. Trmesterde bulunan gebelerde; doğum öncesi, doğum sonu 3. ve 12. aylarda platelet miktarı, MPV, nötrofil-monosit miktarı, sirkülasyondaki P-selektin, interlökin-6 ve myeloperoksidaz seviyelerini karşılaştıran bir çalışmada; preeklamptik kadınların normal gebelere göre daha düşük platelet miktarına ($p<0,001$) ve daha yüksek MPV değerini saptamışlardır. Kontrol grubundaki gebelerin doğum sonrasında llen MPV değerleri doğum öncesi ile benzer olarak bulunmuştur. Aynı alışmada Yüksek maternal kan basıncının yükselmiş MPV değerleri arasında ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Yükselmiş MPV değerlerinin daha yoğun plateletlerle ilişkili olduğu bulunmuştur ($p<0,01$).

MPV ve plazmadaki değişikler ile ilişkili olan arterial trombozise neden olan platelet aktivasyonu, hemodinamik maladaptasyona ve gestasyonel hipertansif hastalıklarda artışa yol açan bir durumdur (80). Bu durum kronik hipertansiyon, myokard infarktüsü, strok gibi tabloları içeren kilinik sendromlardaki ilişkilidir (80). Bu kilinik tablolar gebeliklerinde preeklampsi oluşan grupta preeklampsi geçirmeyen gruba göre daha sık rastlanır (80).

Chu, S. G; Becker P. ve arkadaşlarının şubat 2010'da toplam 2809 hastayı içeren 16 çalışmadan derledikleri metaanaliz değerlendirmelerinde kardiyovasküler hastalıkların MPV ile olan ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada myokard infarktüsü geçiren grub'un MPV değerleri ile geçirmeyen gruplar arasında anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır ($p<0,001$). Aynı çalışmada kardiovasküler hastalıklı hastalarda MPV 'nin olası faydalı bir biomarker olduğunu savunmuşlardır.

Khandekar, Khurana ve arkadaşları (84) 2006'da 210 vaka üzerinde yaptıkları bir çalışmada myokard infarktı geçiren ya da anstabil anjinası olan hastalarda MPV, platelet distrupsiyonunun anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamıştır.

Gebeliklerinde preeklampsi geçiren hastaların sonraki yaşantılarında kronik hipertansiyon ve koroner arter hastılığına yakalanma riskine sahiptir (85).

Bu bilgilerden yola çıkarak bu çalışmada doğumdan sonra gebelerin normal fizyolojik sürece girdikten sonra (lohusalık bittikten sonra), doğumdan 6 hafta sonra her üç grup önce kendi arasında doğum öncesi ve doğum sonrası ve her üç grup birbirleri ile MPV değerleri açısından karşılaştırıldı. Yapılan incelemede grupların kendi içlerinde doğum öncesi ve doğum sonrasındaki değerler arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). Ancak doğum sonrasındada ağır preeklampsi geçiren kadınlarda MPV değeri diğer gruplarla arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek izlendi ($p<0,02$). Bu sonuç P. Järemo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları ile benzer olarak bulundu.

SONUÇ

58 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada ucuz ve kolay ulaşılabilir bir teknikle ortalama platelet volümünün gebelikte gelişen hipertansif hastalıkların klinik şiddeti ile olan ilişkisi araştırıldı.

Hastaların biokimyasal ve demografik verileri karşılaştırıldı. Gebelikte hipertansif hastalık geliştiren gebelerin bimodal yaş dağılımı sergilediği izlendi ve ilk pikini 18 yaş civarında, ikinci pikini ise 35 yaşından sonra yaptığı izlendi. Bu tablonun primipar ve multipar gebelerde daha çok görüldüğü tespit edildi. Bu veriler literatür bilgileri ile uyumlu olarak saptandı.

Gebeliklerin sonlanma haftası ağır preeklampsi ve komplikasyonları gelişen grupta daha erken olarak izlendi. Yine bu grupta sezeryan doğum oranları daha yüksek olarak saptandı. Bu gebeliklerden doğan fetusların doğum kiloları daha düşük tespit edildi.

Gebelikteki hipertansif hastalıkların sınıflandırılmasında kabul gören bir parametre olan trombosit sayıları tablonun ağırlığı arttıkça daha düşük izlendi.

Ağır preeklampsi geliştiren grupta ortalama platelet volümü diğer gruplardan daha anlamlı olarak yüksek izlenirken hafif preeklampitik ve kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmedi. Bu sonuç literatür incelendiğinde literatür ile uyumlu olarak bulundu(76, 77, 78, 79, 80, 81, 82).

Gebelik sürecinin MPV değeri üzerine olan etkisi ve ağır preeklampatik grupta gelişen MPV değeri yüksekliğinin doğum sonrasındaki değişikliğini incelemek amacıyla grupların MPV değerleri doğum öncesi ve doğum sonrası grup içi, gruplar arası olarak tekrar incelendi. Bu incelemede grup içi bir değişiklik izlenmez iken yine ağır preeklampsi geçirmiş olan grup ile diğer iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek izlendi. Gebeliğinde ağır preeklampsi geçirmiş olan kadınlar doğumdan 6 hafta sonrada bakılan incelemede hala yüksek MPV değerine sahipti.

Sonuç olarak kolay uygulanabilir ve pek çok yerde ulaşılabilen bir teknikle bakılan MPV değeri yüksek bulunduğu gebeliği takip eden hekime daha ayrıntılı bir inceleme yapması gerektiği hakkında bir uyarı olabilir. Preeklampsi takip sürecinde kanıtlanmış prognostik faktörlerin yanında birde MPV kullanılması tablonun şiddetini takip etmede faydalı olabilir. Ancak literatür incelendiğinde yüksek MPV değerlerinin normal gebeliklerde izlenebileceği unutulmamalıdır. Bu parametrenin preeklampsinin takip sürecinde tam olarak yer edinebilmesi için daha fazla sayıda hasta içeren serilerle daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181-83
2. Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet* 2005; 365:785-87
3. Bessman JD, Williams LJ, Gilmer PR, et al. Platelet size in health and hematologic disease. *Am J Clin Pathol* 1982; 77:150-53
4. Levin J, Bessman JD. The inverse relation between platelet volume and platelet number. *J Lab Clin Med* 1983;101:295-307
5. Spaanderman MEA, Ekhardt THA, van Eyck, et al. Asymptomatic pre-eclamptic women have latent hemodynamic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:101-07
6. Haddad B, Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Am Med* 1999; 246:52-4
7. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Eng J Med* 1998;339:667-69
8. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Practice Bulletin no 33 Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2002;99:159-61

9. Vatten LJ, Skjaerven R. Is preeclampsia more than one disease? Br J Obstet Gynecol 2004;111:298-392
10. Einorsson JI, Sangi-Haghpeykar H, Gardner NO. Sperm exposure and development of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2004;191:254-56
11. Dekker G, Robillard PY. The birth interval hypothesis-Does it really indicate the end of the primipaternity hypothesis. J Reprod 2000;121:342-45
12. Hacker NF, Moore JG, Gambone JC. Essentials of Obstetric and Gynecology. 2005; 143:197-207
13. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2. Baskı İstanbul 2004;313-28.
14. K.James David, J. Ster Philip, P. Weiner Carl, et al. Çeviri Editörü Güner Haldun Yüksek Riskli Gebelikler Yönetim Seçenekleri 3. baskı Güneş İstanbul Tıp Kitabevleri Hipertansiyon 2008;772-97.
15. Sibai BM. Discussion. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2004;190:1547-79
16. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sflt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension and proteinuria in preeclampsia. Clin Invest 2003; 111:649-54
17. Chaiworapogansa T, Romero R, Espionza J, et al. Evidence supporting a role of blockade of the vascular endothelial growth factorsystem in the pathophysiology of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2004;190:1541-43
18. Levine RJ, Maynard SE, Qian C et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engle J Med 2004;350:672-74
19. Sargent IL, Germanian SJ Sacks GP, et al. Trophoblast detachment and maternal inflammatory response in preeclampsia. J Reprod Immunol 2003;59:153-55

20. Von Ddelszen P, Magee LA. Could and enfectious tripper explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotansive intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:642-44
21. Wang, Y GU, ZhangY, et al. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia: decreased endothelial nitrik oxid shthase expression is assosiated with increased cell permeability in endotehlial cells from preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:817-19
22. Cunning FG, Mac Donald Pc, Gant Nf, et al. SL. Williams obstetrics.21 th edition, Connecticut, the Mc Graw-H_LL 2001;567-609.
23. Nillson E, Salonen RH, CnatingiusS, et al. The importance of genetic and environmental effects for preeclampsia and gestational hypertension: a family study. *Br J Obstet Gynecol* 2004;111:200-07
24. Laivuori H, Laherme P, Ollikainen V, et al. Susceptibility loci for preeklampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in finnish families. *Am J Hum Gener* 2001;72:168-70
25. Sibai BM. Preeclampsia: An inflamatory syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1061-63
26. Falkensammar CB, Paul J, Huhta JC. Fetal congestive heart failure: correlation of index and cardiovascular score. *J Perinat Med* 2001;29:390-98
27. Morris NH, Eaton BM, Dekker G. Nitrik Oxide the endothelium, pregnancy and preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:4-7
28. Meekins JW, Pijneborg R, Hanssens M, et al. A study of plasental bed spiral arteries and trpfoblast invazion in normal and several preeclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1994;101:669-71
29. Sibai BM. Discussion. Evidence supporting a role for blokcade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1547-49
30. Walsh SW, Parisi vVM. The role of arachidonic acid metabolites in preeclampsia. *Semin Perinatol* 1986;10:355-57

31. Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of preeclampsia. *2002;233:59-72*
32. Moretti M, Phillips M, Abouzeid A, et al. Increased breath markers of oxidative stress in normal pregnancy and in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol 2004;190:1184-86*
33. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol 2003;102:181-83*
34. Brown MA, Hague VM, Hignis J, et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy. Full consensus statement of recommendation from the Council of the Australian Society for the Study of Hypertension in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynecol 2000;40:139-49*
35. Stamilio DM, Sehder HM, Morgan MA, et al. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol 2000; 182:134-36*
36. Sibai BM, Barton JR, Akl S, et al. A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest versus bed rest alone in the management of preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol 1992;167:879-81*
37. Weinstein L syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count; a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol 1982;142:159-61*
38. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia. Evaluation of 245 cases *Am J Obstet Gynecol 1984;148:951-63*
39. Sibai BM, Watson DL, Hill GA, et al. Maternal- fetal correlation in patients with severe preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol 1983;62:745-47*
40. Thompson CB, Jakubowski JA, et al. Thrombocyte size as a determinant of thrombotic function. *J Lab Clin Med 1983;101:205-13*

41. Bancroft AJ, Abel W, et al. Mean trombosit volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Trombosits* 2000;11:379-87
42. Cox D. Methods for Monitoring Trombosit Function. *Am Heart J* 1998;135:160-69
43. Trowbridge EA, Martin JF. The trombosit volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease. *Thromb Haemost* 1987;58: 714-17
44. Li D, Turner A, Sinclair AJ. Relationship between trombosit phospholipid and mean trombosit volume in healthy man. *Lipids* 2002;37:901-06
45. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of trombosit volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15:1-15
46. Thompson CB, Jakubowski JA, et al. Trombosit size as a deteminant of trombosit function. *JLab Clin Med* 1983;101:205-13
47. Pizulli L, Yang A, Martin jf, et al. Changes trombosit size and count in unstable anjina compared to stable anjina or non cardiac chest pain. *European Heart Journal* 1998;19:80-4
48. Bath PM, Butterworth RJ. Trombosit size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:157-61
49. Paulus JM. Trombosit size in man. *Blood* 1975;46:321-34
50. Thompson CB, Jakubowski JA, et al. Trombosit size as a deteminant of trombosit function. *JLab Clin Med* 1983;101:205-13
51. Jackson SR, Carter JM. Trombosit volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood Reviews* 1993;7:104-13
52. Weiner C: Preeclampsia-eclampsia syndrome and coagulation. *Clin Perinatol* 1992;18:713-15
53. Perry KG Jr, Martin JN Jr. Abnormal hemostasis and coagulopaty in preEclampsi and eclampsia. *Clin Obstet and Gynecol* 1992; 35:338-40

54. Barron WM, Heckerling P, Hibbard Ju, et al. Reducing unnecessary coagulation testing in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;94:364-66
55. Friedman SA, Lindheimer MD. Prediction and differential diagnosis. In Leindheimer MD, Roberts JM, Cunningham GF: *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*. Stamford, CT, Appleton and Lange second edition California 1999;201.
56. Williams KP, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynecol Can* 2002;24:628-32
57. Lim KH, Friedman SA, Ecker JL, et al. The clinical utility of serum uric acid measurements in hypertensive disease of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1067-69
58. D. Friedman, J. Buyon, M. Kim et al. Fetal Cardiac Function assessed by Doppler myocardial performance index (Teindex) *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:33-36
59. Florio P, Ciarmela P, Luisi S, et al. Preeclampsia with fetal growth restriction: Placental and serum activin A and inhibin A levels. *Gynecol Endocrinol* 2002;16:365-72
60. Belizan JM, Villar J, Repke J. The relationship between calcium intake and pregnancy induced hypertension: up to date evidence. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:898-90
61. Sanchez Ramos L, Briones DK, Kaunitz AM, et al. Prevention of pregnancy induced hypertension by calcium supplementation in angiotensin-II sensitive patients. *Obstet Gynecol* 1994;84:349-51
62. Sibai BM. Diagnosis, controversies and management of HELLP syndrome. *Obstet Gynecol* 2004;103:931-33
63. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count; a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:159-61

64. Aarnoudse JG, Houthoff HF, Weits J, et al. A syndrome of liver damage and intravascular coagulation in the last trimester of normotensive pregnancy. A clinical and histopathological study. *Br J Obstet Gyneacol* 1986;93:145-47
65. Madazlı R. Gebelik ve hipertansiyon/ preeklampsia yönetimi *Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Klavuzları* 3. baskı İstanbul 2005;573-79.
66. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet gynecol* 2003;102:181-83
67. Barton JR, O' Brien JM, Bergauer NK, et al. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:979-81
68. Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. In *The Cochrane Library*, 2003;101:12.
69. Magee LA, Ornstein MP, Von Dalelsen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999;318:1332-35
70. Groenendijk R, Trimpos BMJ, Wallenburg HCS. Hemodynamic measurements in preeclampsia. Preliminary observations. *Am J Obstet Gyneacol* 1985;150:812-15
71. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:157-61
72. Saleh AA, Bottoms SF, Farag AM, et al. Markers for endothelial injury, clotting and platelet activation in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 1992;251:105-10
73. Marumoto Y, Kaibara M, Murata T. Hemorrhagic studies on platelet counts and size in normal pregnancy and pregnancies with preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1989; 41:1380-86

74. Dilly O. C. Anumba DOC and Robson SC. Management of pre-eclampsia and haemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 1999;11:149-56
75. P. Järemo, T.L.Lindhal, C.Lennmarken, et al. The use of platelet density and volume measurements to estimate the severity of preeclampsia. *European Journal of Clinical Investigation* 2000;30:1113-18
76. Giles C, Inglis TC. Thrombocytopeni and macrothrombocytosis in gestational hypertension. *Br J Obstet Gynecol*. 1981;88:1115-19
77. Walker JJ, Cameron AD, Bjornsson S, et al. Can platelet volume predict progressive hipertensive disease in pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:676-79
78. Boriboonhirunsarn D, Atisook R, Taveethamsathit T. Mean platelet volume of normal pregnant vomen and severe preeclamptic vomen in Sirirraj Hospital. *J Med Assoc Thai* 1995;78:586-89
79. Ahmed Y, Van Iddekinge B, Poul C, et al. Retrospective analysis of platelet numbers and volumes in normal pregnancy and in preeclampsia. *Br Obstet Gynecol* 1993;100:216-20.
80. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life. Results from cohort study. *BMJ* 2003;326:845-52
81. S. Gioia, j. Piazze, M. Anceschi, et al. Mean paltelet volume: assosiation with adverse neonatal outcome. *Institute of Gynecology, Perinatology and Child Health*, 2007;18:284-88
82. Temel Ceyhan, Cengiz Beyan, İskender Başer, et al. The effect of preeclampsia on complete blood count, platelet count and mean platelet volume. *Ann Hematol* 2006;85:320-22
83. H. Güler Şahin, Hüseyin Avni Şahin, Şahin Zeteroğlu. Preeklampsi ve eklampside ortalama trombosit hacmi düzeyleri. *T Klin Jineköl Obstet* 2002;12:126-29

84. Khandekar M M, Khurana A S, Deshmukh S D, et al. Platelet volume indices in patient with coronary artery disease and myocardial acut infarction: an Indian scenario *Journal of clinical pathology* 2006;59:146-49
85. Ramsay JE, Stewart F, Gren IA, et al. Microvascular disfunction: A link between preeklampsia maternal coronary heart disease. *Br Obstet Gynecol* 2003;110:1029-33

