

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**PREEKLAMPSİ ŞİDDETİ VE TROMBOSİTOPENİ VARLIĞININ
MATERNAL VE FETAL PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre Evren Beşe

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Erdal MALATYALIOĞLU

SAMSUN 2009

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**PREEKLAMPSİ ŞİDDETİ VE TROMBOSİTOPENİ VARLIĞININ
MATERNAL VE FETAL PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Emre Evren Beşe**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Erdal MALATYALIOĞLU**

SAMSUN 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan, yetişmemde büyük emekleri geçen Prof. Dr. Erdal MALATYALIOĞLU başta olmak üzere değerli hocalarıma, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde çalışan asistan arkadaşlarıma ve bu tezin hazırlanmasında desteklerini esirgemeyen, tecrübe ve bilgisi ile beni titizlikle yönlendiren Doç. Dr. Mehmet B. ÇETİNKAYA ve Yrd. Doç. Dr. Miğraci TOSUN' a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL	4
2.1 İnsidans	6
2.2 Risk faktörleri	7
2.3 Gebelikte görülen hipertansiyon sınıflaması	8
2.3.1 Gestasyonel hipertansiyon	8
2.3.2 Preeklampsi	9
2.3.3 Eklampsi	10
2.3.4 Kronik hipertansiyon	10
2.3.5 Kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsi	10
2.4 Gebelikte görülen trombositopenilerin sınıflaması	10
2.4.1 Gestasyonel (insidental) trombositopeni	11
2.4.2 Preeklampsi-HELLP sendromu	12
2.4.3 Gebeliğin akut karaciğer yağlanması	13
2.4.4 İdiyopatik/ immün trombositopenik purpura	13
2.4.5 Mikroanjiyopatik trombositopeniler	14
2.4.6 Yaygın damar içi koagülopatisi	15
2.4.7 Diğer gebelik ilişkili trombositopeniler	15
2.5 Preeklampside etiyoloji	16
2.5.1 İmmün nedenler	17
2.5.2 Genetik yatkınlık	19
2.5.3 Defektif uteroplental arterler	20
2.6 Preeklampside patofizyoloji	21
2.6.1 Artmış vasküler tonus	22

2.6.2 Uteroplasental iskemi	24
2.6.3 Endotelial disfonksiyonu (endotel hücre hasarı)	25
2.7 Preeklampside patofizyolojik, morfolojik ve klinik değişiklikler	31
2.7.1 Plasental değişiklikler	31
2.7.2 Endokrin sistem değişiklikleri	32
2.7.3 Renal değişiklikler	33
2.7.4 Hepatik değişiklikler	33
2.7.5 Pulmoner değişiklikler	33
2.7.6 Kardiyovasküler sistem değişiklikleri	34
2.7.7 Serebral değişiklikler	34
2.7.8 Hematolojik değişiklikler	34
2.7.9 Klinik bulgular	35
2.7.10 Laboratuvar bulguları	37
2.8 Preeklampside komplikasyonlar	37
2.8.1 HELLP sendromu	38
3. MATERYAL VE METOD	39
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ	63
7. KAYNAKLAR	64

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Gebelikte görülen trombositopenilerin sınıflaması	11
Tablo 2: Preeklampside komplikasyonlar	37
Tablo 3: Demografik özelliklere göre tüm olguların dağılımı	41
Tablo 4: Paritelerine göre olgu dağılımı	41
Tablo 5: Matüritelerine göre (gebelik haftasına göre) olgu dağılımı	42
Tablo 6: 1.dakikada Apgar skoruna göre olgu dağılımı	42
Tablo 7: Kan basıncı değerlerine göre olgu dağılımı	42
Tablo 8: Doğum şekillerine göre olgu dağılımı	43
Tablo 9: Proteinüri derecesine göre olgu dağılımı	43
Tablo 10: Demografik özelliklere göre hafif ve ağır preeklampside dağılım	44
Tablo 11: Hafif ve ağır preeklampside labratuar ve klinik bulgular	45
Tablo 12: Hafif ve ağır preeklamptik hastalarda gelişen maternal komplikasyon oranlarının karşılaştırılması	46
Tablo 13: Hafif ve ağır preeklamptik olgularda fetal sonuçların karşılaştırılması	46
Tablo 14: Hafif ve ağır preeklampside doğum şekli açısından dağılım	47
Tablo 15: Düşük ve normal trombosit varlığında demografik özelliklere göre dağılım	47
Tablo 16: Düşük ve normal trombosit varlığında gelişen maternal komplikasyonlar	48
Tablo 17: Düşük ve normal trombosit varlığında fetal sonuçlar	48
Tablo 18: HELLP olan olgularda preeklampsi şiddetinin trombosit düzeyine göre dağılımı	49
Tablo 19: Eklampsi olan olgularda preeklampsi şiddetinin trombosit düzeyine göre dağılımı	49
Tablo 20: Dekolman plasenta olan olgularda preeklampsi şiddetinin trombosit düzeyine göre dağılımı	49
Tablo 21: ABY olan olgularda preeklampsi şiddetinin trombosit düzeyine göre dağılımı	50

Tablo 22: Intrauterin ex olan olgularda preeklampsi şiddetinin trombosit düzeyine göre dağılımı	50
Tablo 23: IUGR olan olgularda preeklampsi şiddetinin trombosit düzeyine göre dağılımı	51
Tablo 24: Oligohidramni olan olgularda preeklampsi şiddetinin trombosit düzeyine göre dağılımı	51
Tablo 25: Anhidramni olan olgularda preeklampsi şiddetinin trombosit düzeyine göre dağılımı	51
Tablo 26: Preeklampsi şiddetinin trombosit düzeyine göre dağılımı	52

KISALTMALAR

- ABD** : Amerika Birleşik Devletleri
- ABY** : Akut böbrek yetmezliği
- ACEİ** : Angiotensin converting enzyme inhibitors (Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri)
- ACOG** : American college of obstetrics and gynecology
- ALT** : Alanin transaminaz
- aPTT** : Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
- AST** : Aspartat transaminaz
- BK** : Beyaz küre
- BUN** : Blood ure nitrojeni
- Ca** : Kalsiyum
- C/S** : Sezaryen ile operatif doğum
- C3** : Kompleman 3
- DİK** : Dissemine intravasküler koagülasyon
- DKB** : Diastolik kan basıncı
- GDM** : Gestasyonel diyabetes mellitus
- Hb** : Hemoglobin
- HCG** : Human koryonik gonadotropin
- HDL** : High density lipoprotein (Yüksek dansiteli lipoprotein)
- HELLP** : Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
- HLA** : Human lökosit antijeni
- HPL** : Human plasental laktojen
- HÜS** : Hemolitik üremik sendrom
- Ig G** : İmmunglobulin G
- İTP** : İdiyopatik / immün trombositopenik purpura
- İUGR** : İntrauterin gelişme geriliği
- K** : Potasyum
- LDH** : Laktat dehidrogenaz
- LDL** : Düşük dansiteli lipoprotein
- Na** : Sodyum

- NO** : Nitrik oksit
NVD : Normal vajinal doğum
OTA : Ortalama tansiyon arteriyel
PG : Prostaglandin
SLE : Sistemik lupus eritematöz
SKB : Sistolik kan basıncı
TA : Tansiyon arteriyel
TTP : Trombotik trombositopenik purpura
TXA2 : Tromboksan A2
USG : Ultrasonografi
VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktör
VCAM : Vasküler hücresel adezyon molekülü
VLDL : Çok düşük dansiteli lipoprotein

ÖZET

Çalışmanın amacı: Kliniğimizde hipertansif hastalık tanısıyla başvuran ve doğum yapan olgularda, preeklampsi şiddeti ve trombositopeni varlığının maternal ve fetal prognoz üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi, klinik ve biyokimyasal sonuçların incelenmesi ve literatür eşliğinde tartışılması amaçlandı.

Materyal ve metot: Bu çalışmada, Ekim 2006 – Ekim 2008 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne hipertansif hastalık tanısıyla başvuran, yatırılan, takip ve tedavi edilen 301 olgu retrospektif olarak incelendi.

Hastalar hafif ve ağır preeklampşik olgular olmak üzere iki gruba; trombosit sayılarına göre de, düşük ve normal trombosit grupları olmak üzere iki alt gruba ayrıldı.

Çalışmanın bulguları: Hafif ve ağır preeklampşik hastalar maternal komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında; gruplar arasında dekolman plasenta, ABY, maternal mortalite ve DİK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Eklampsi ve HELLP sendromu gelişimi açısından ise anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Ağır preeklampşik grupta, eklampsi 17(%12) ve HELLP sendromu 30(%21,1) olmak üzere daha sık izlendi. İki grup, fetal sonuçlar açısından karşılaştırıldığında ise; gruplar arasında intrauterin ex, 1. dakika APGAR skoru, IUGR, oligohidramni, anhidramni, bebek doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Trombosit sayılarına göre ayrılan gruplar, maternal komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında; düşük trombosit grubunda HELLP sendromu 39 (%51), eklampsi 11 (%14,5), ABY 12 (%15,8), normal trombosit grubundan daha sık izlendi ve gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0,05$). Dekolman plasenta açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). DİK açısından ise bir grupta hiç görülmediğinden istatistiksel karşılaştırma yapılamadı. İki grup fetal sonuçlar açısından karşılaştırıldı. Bebek doğum ağırlığı, düşük trombosit grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük izlendi ($p<0,05$). İntrauterin ex, 1. dk APGAR, IUGR, oligohidramni, anhidramni gibi diğer fetal sonuçlar açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Preeklampsinin şiddeti ile gelişebilecek komplikasyonlar arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır ve bu durum hastanın takibinde gözönünde bulundurulmalıdır. Ağır preeklamptik grupta özellikle HELLP sendromu ve eklampsi gelişme olasılığı anlamlı olarak artmaktadır. Yine trombosit sayısı düştükçe, komplikasyon gelişme olasılığı artmaktadır. Hatta preeklamptik hastalarda, trombosit değeri normal sınırlarda kalsa dahi, trombosit değerindeki düşüşlerin dikkate alınması gerektiği vurgulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Preeklampsi şiddeti, trombositopeni, maternal ve fetal komplikasyonlar

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to assess the effects of thrombocytopenia and severity of preeclampsia on maternal and fetal prognosis in patients who were admitted and delivered in our clinic with hypertensive disease of pregnancy. We also aimed to evaluate the results and compare them with literature.

Material ve methods: In this study, 301 patients who were admitted with a diagnosis of hypertensive disease and delivered at Ondokuz Mayıs University School of Medicine in Gynecology and Obstetrics Clinic between the dates of October 2006 - October 2008 were evaluated retrospectively.

Patients were divided into two groups as mild and severe preeclamptic groups; and also according to platelet counts patients were divided into two sub-groups of low and normal platelet.

Results: When mild and severe preeclamptic groups were compared according to maternal complications; no statistically significant difference was found between the groups in terms of placental detachment, ARF, maternal mortality and DIC ($p>0,05$). But in terms of eclampsia and HELLP syndrome development, a statistically significant difference was found ($p<0,05$). In severe preeclamptic group, eclampsia 17 (12%) and HELLP syndrome 30 (% 21,1) were seen higher than mild preeclamptic group. When two groups were compared according to fetal results, no statistically significant difference was found between the groups in terms of intrauterine ex, APGAR score, IUGR, oligohidramnios, anhidramnios and low birth weight ($p>0,05$).

On the other hand when the groups divided according to platelet counts were compared with each other, according to maternal complications; in low platelet group, HELLP syndrome 39 (51%), eclampsia 11 (%14,5), ABY 12 (%15,8) were seen more frequent and a statistically significant difference was found between the groups ($p<0,05$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of the placental detachment ($p<0,05$). As DIC was not observed in one group, statistical comparison could not be done. When two groups were compared according to fetal results; in low platelet group, infant birth weight was observed statistically significantly lower ($p<0,05$). In terms of other fetal results such as intrauterine ex, APGAR score,

IUGR, oligohidramnios, anhidramnios there was no statistically significant difference ($p < 0.05$).

Conclusion: There was significant relationship between the severity of preeclampsia and complications that might develop and this should be taken into account during the entire follow-up. In severe preeclamptic group, the development of especially HELLP syndrome and eclampsia were likely to increase significantly. Moreover, as platelet count decreases, the likelihood of complications increases. Even in patients with preeclampsia, it is stated that even if platelet levels remained within normal limits, decreases in platelet counts should be taken into consideration.

Keywords: Severity of preeclampsia, thrombocytopenia, maternal and fetal complications

1. GİRİŞ

Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkmaktadır. Bununla beraber istisna olarak trofoblastik hastalık, renal hastalık, kronik hipertansiyon ve çoğul gebelik, trombofilik hastalık, sistemik lupus durumunda 20. haftadan önce de ortaya çıkabilir. Gebelikte geçici bir olay olarak karşımıza çıkabilen hipertansiyon, gebelik öncesinde var olan bir hastalık olabileceği gibi, gebeliğe sekonder olarak da gelişebilir. Proteinüri ve/veya ödem eşlik ettiği zaman preeklampsi adını alır.

Preeklampsi insidansı ırk, bölge ve ülkelere göre değişmekle beraber, gebelerin yaklaşık %7-10'unu etkilemektedir (1,2). Gebeliğe bağlı hipertansiyon öncelikle genç ve nulliparların hastalığıdır (3). Preeklampsik gebelerin 2/3' ü de nullipardır. ABD'de tüm nullipar gebeliklerdeki insidansı ise %6-7'dir. Bununla birlikte bimodal yaş dağılımı gösterir ve ikinci pikini 35 yaş üzeri multipar kadınlarda yapar.

Bir gebeliğinde preeklampsi geçiren kadının sonraki gebeliklerinde tekrarlama riski % 3,4 olarak bildirilmiştir (4). Buna ilave olarak bu kadınların, kronik hipertansiyon riski %25 olarak bildirilmiştir. İlk gebelikte görülen preeklampsi, ikinci trimester gibi erken dönemlerde görülmüşse daha sonraki gebelikte görülme riski %60'tur (5).

Bazen preeklampsi tablosuna tonik-klonik tarzda konvulziyonlar eklenir. Başka bir sebebe bağlanamayan 20.gebelik haftasından sonra ya da postpartum 48 saate kadar ve bazen daha uzun süre sonrasında bile gelişebilen bu tabloya eklampsi adı verilir.

Ağır preeklampsiye %1'den az, eklampsiye ise %0,1 oranında rastlanılmaktadır. Eklampsi insidansı gelişmiş ülkelerde 1:2000, gelişmekte olan ülkelere ise 1:100-1:700 olarak bildirilmiştir (6).

Sınıflandırmada ağır preeklampsinin bir varyantı ya da ayrı bir sınıf olarak da yer alan HELLP Sendromu, mikroanjiopatik hemolitik anemi (MAHA), yükselmiş karaciğer enzim düzeyleri (EL) ve düşük trombosit (LP) ile karakterize mortalite ve morbiditesi yüksek seyreden klinik bir sendromdur (7,8). HELLP sendromu tanı kriterleri; MAHA (anormal periferik kan yayması, artmış bilirubin (>1.2 mg/dl), artmış laktat dehidrogenaz (>600 IU/L), SGOT yüksekliği (>70 IU/L) ve trombositopeniyi (trombosit sayısı <100.000/mm³) içermektedir (9,10).

HELLP sendromu şiddetli preeklampitik hastaların %4-12'sinde görülür (8,11-13). HELLP sendromlu hastaların yalnızca %50'sinde şiddetli hipertansiyon vardır; %15'inde ise ne hipertansiyon ne de proteinüri olmayabilir (14).

Trombositopeni ($<100.000 /\text{mm}^3$) en sık rastlanan bulgudur (9). %20-25'i hipertansif olmayan gebelerde izlenebileceğinden trombositopeni görüldüğünde uyarıcı olması gereken önemli bir bulgudur. Komplikasyonları arasında dekolman plasenta (%7), akut renal yetmezlik (%2), pulmoner ödem (%6) ve subkapsüler karaciğer hematomu yer almaktadır.

Preeklampsinin anne ve fetüs üzerine etkisi altta yatan nedene bağlı olarak farklılık gösterir. Gebelikteki hipertansif bozuklukların sınıflandırılması; hastalığın prognozunun belirlenmesi, yükselmiş kan basıncının ve gebeliğin yönetimi, maternal ve fetal risklerin tespiti açısından son derece önemlidir. Hastalığın tedavisi ve hastalığa yaklaşım şekilleri, hastalığın şiddeti ve gebelik haftası ile değişmektedir.

Günümüzde maternal ve fetal, morbidite ve mortalitenin en önemli ve en sık nedenlerinden biri olmaya devam eden preeklampsi ve eklampsi obstetrikte en çok araştırılan konulardan biri olmuştur (15-18). Gelişmekte olan ülkelerde preeklampsi ve eklampsi anne mortalitesinin %30 kadarından sorumlu olabilir (8). Fetal komplikasyonlar arasında intrauterin gelişme geriliği, preterm eylem, prematür doğum, perinatal asfiksi sayılabilir. Plasenta dekolmanı gibi komplikasyonların sonucu olarak da yine fetüs risk altındadır. Maternal komplikasyonlar ise plasenta dekolmanı, dissemine intravasküler koagülasyon, intrakranyal kanama, karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliğinden, ölüme kadar değişebilir (19,20).

Uzun yıllardır yapılan klinik, biyofiziksel ve biyokimyasal çalışmalara rağmen preeklampsinin etiopatogenezi tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte plasental mikrodolaşımdaki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Maternal spiral arterlerin yetersiz trofoblastik invazyonu, düşük dirençli uteroplazental dolaşım gelişiminde başarısızlık oluşturarak yetersiz plasentasyona neden olmaktadır (21).

Preeklampsi; generalize vazokonstriksiyon, artmış kan basıncı, trombosit aktivasyonu, artmış kapiller permeabilite, azalmış plazma volümü, uteroplazental yetmezlik ile karakterize multisistem bir hastalık olup, hangi sistemin ne derecede etkilendiğini hastanın klinik prezentasyonunu belirler. Klinik tedavi, altta yatan nedenin bilinmemesinden dolayı zordur. Bu sebeple preeklampsinin etkin bir tedavisi yoktur ve

doğum sıklıkla morbidite ve mortaliteyi azaltmak için tek tedavi seçeneğidir (22). Bununla birlikte hastalığın klinik bulguları ortaya çıkmadan tedavi etmeye yönelik pek çok çalışma da mevcuttur (23). Preeklampsinin önlenmesi için çeşitli ilaç ve diyet uygulamaları yapılmıştır, ancak bunların da kesin faydaları ispatlanamamıştır(24).

Preeklampside progresif trombosit yıkımına rağmen, trombositopeninin geç bir bulgu olduğu düşünülmektedir (25,26). Tüm gebeliklerde gebelik süresince, trombosit sayısında ortalama %10 oranında düşüş gözlenir ki bu, en çok 3. trimesterde belirginleşir. Ancak çoğu gebedeki en düşük trombosit sayısı bile normal sınırlar içinde kalır. Buna karşılık trombositopeni (trombosit sayısı $<150.000/mm^3$) gebeliklerin %10 kadarında görülebilmektedir. Trombositopeni gebelikte pek çok farklı etiyolojik nedenden ileri gelebilir. Bu durumlar gestasyonel (insidental) trombositopeniden hayatı tehdit eden HELLP sendromuna kadar uzanabilir (10,27,28).

Bu araştırmada, Ekim 2006 – Ekim 2008 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne hipertansif hastalık tanısıyla başvuran 301 hasta retrospektif olarak incelendi. İncelemeye esas olarak, yatarak takip ve tedavi edilen olgularda, preeklampsi şiddeti ve trombositopeni varlığının, maternal ve fetal prognostik etkilerinin literatür eşliğinde tartışılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkmaktadır. Bununla beraber istisna olarak trofoblastik hastalık, renal hastalık, kronik hipertansiyon ve çoğul gebelik, trombofilik hastalık, sistemik lupus durumunda 20. haftadan önce ortaya çıkabilir. Gebelikte geçici bir olay olarak karşımıza çıkabilen hipertansiyon, gebelik öncesinde var olan bir hastalık olabileceği gibi, gebeliğe sekonder olarak da gelişebilir.

Gebelikte ortaya çıkan, proteinüri ve/veya ödem ile birlikte seyreden bu klinik duruma preeklampsi adı verilir. Klasik tanı triadı; normotansif bir gebede, 20. gebelik haftasından sonra gelişen hipertansiyon, proteinüri, ödemdir (18). Tanı konulabilmesi için triadın tamamlanması gerekmez. Çünkü bu triadın bir üyesi olan ödem yeni başlayan bir preeklampside görülmeyebilir ya da tam tersi olarak normal bir gebelikte ödem bulunabilir, bunu ayırt etmek zordur (15). Bu yüzden ödem kesin tanı kriteri olarak kullanılmamaktadır. Bunun nedeni ikinci trimesterden itibaren normal gebelerde de %80'lere varan oranlarda ödemin görülebilmesidir. Ancak birden artan ya da hızla ortaya çıkan ağır ödem tablosunun patolojik olabileceği akılda tutulmalıdır. Bununla birlikte preeklampsi tanısı için hipertansiyon ve proteinüri mutlaka bulunmalıdır.

Normal gebelikte kan basıncı gebeliğin erken dönemlerinden itibaren düşmeye başlar. Gebelik sırasında görülen ilk hemodinamik değişiklik, sistemik vasküler dirençte azalmadır. Gebeliğin altıncı haftasında ortalama arterial basınç 6 mm/Hg düşer ve gebeliğin üçüncü trimesterine kadar sebat eder. Gebeliğin 16 ile 20. haftasına kadar diastolik kan basıncı gebe olmayanlara göre 10-15 mmHg daha düşüktür. Gebeliğin ikinci yarısında kan basıncı artmaya başlar ve termde gebelik öncesi değerlere yükselir. Gestasyonun beşinci ve altıncı haftalarında periferik vasküler direncin azalması ile birlikte kardiyak atım hacminde görülen %10-20'lik artış, gebelik sonuna dek %30-40'lara kadar çıkabilir (29). Volüm artışına rağmen kan basıncındaki düşmenin nedeni vazodilatasyon nedeniyle oluşan periferik direnç azalmasıdır. Vazodilatasyondan esas olarak östrojen ve progesteronun damar düz kasına yaptığı gevşetici etki sorumludur. İlave faktörler vazodilatör PgE ve PgI2 düzeylerinde artış, renin anjiotensin gibi vazopressörlerin etkisine karşı olan dirençtir (18,30).

Gebeliği komplike eden hipertansif hastalıklar hemoraji ve infeksiyon ile birlikte maternal mortalite ve morbiditenin en sık 3 sebebinden biridir (31). National Center for Health Statistics 2001 verilerine göre gebeliklerin %3,7'sinde gestasyonel hipertansiyon saptanmaktadır (32).

Preeklampsi tüm gebeliklerin yaklaşık %5-10'unu etkilemektedir. Antenatal ve neonatal bakımdaki gelişmelere rağmen maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (33,34).

Hipertansiyon, gebelik öncesi veya ilk trimesterdeki kan basıncına göre sistolik basıncın 30 mm Hg, diastolik basıncın ise 15 mm Hg'dan fazla yükselmesi veya en az 6 saat ara ile olan iki ölçümde arterial sistolik basıncın 140 mmHg, arterial diastolik basıncın 90 mmHg ve üstünde olmasıdır.

En az 6 saat ara ile alınan spot idrar örneğinin, dipstick ile ölçüldüğünde iki veya daha fazla kez 1+ ya da 2+ proteinüri çıkması durumunda veya 30mg/dl çıkması durumunda ya da 24 saatlik toplanmış olan idrarda Esbach yöntemi ile bakıldığında 300mg ve üstünde protein bulunması durumunda proteinürinin varlığından bahsedilir. Ancak gün içerisinde proteinüri miktarı dalgalanmalar gösterdiğinden, 24 saatlik protein ile spot idrardaki protein ölçümleri arasında farklılıklar olması nedeniyle tanıya yanılmalara yol açmamak için 24 saatlik idrar toplanması tercih edilen yöntem olmalıdır (35-38). Proteinürinin nedeni glomerül kapillerlerinin geçirgenliğinde, özellikle albumin için artış olmasındandır. İdrarda kaybedilen proteinin %50-60'ı albümindir.

Ödem, preeklampsi gelişiminde ilk ortaya çıkan ancak non-spesifik bir bulgudur. Ekstremitelerde ve yüzde sıvı toplanması ile karakterizedir. 12 saatlik bir yatak istirahatinden sonra pretibial veya tüm alt ekstremitelerde, karın cildinde ve yüzde veya anazarka tarzında ödem görülebilir. Beyin ve akciğerde ödem olması fatal olabilir.

Preeklampsinin patofizyolojisinde ve klinik takibinde trombositlerin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (25,39). Trombositlerin içindeki vazokonstriktör maddelerin dolaşımdaki düzeylerinin artması, preeklampside trombosit aktivasyonunu gösteren önemli bir bulgudur (26). Endotelial aktivasyon veya trombositlerin intrinsik değişikliklerinin bu aktivasyona yol açtığı düşünülmektedir (40,41). Vazokonstriktör maddelere ikincil vazospazm sonucu ciddi karaciğer tutulumunun HELLP sendromuna, fokal serebral iskeminin ise eklampsiye yol açtığı ileri sürülmektedir (25).

Preeklampside progresif trombosit yıkımına rağmen, trombositopeninin geç bir bulgu olduğu düşünülmektedir (25,26). Tüm gebeliklerde gebelik süresince trombosit sayısında ortalama %10 oranında düşüş gözlenir ve bu en çok 3. trimestrede belirginleşir. Ancak çoğu gebedeki en düşük trombosit sayısı bile normal sınırlar içinde kalır. Buna karşılık trombositopeni (trombosit sayısı $<150.000/\text{mm}^3$) gebeliklerin %10 kadarında görülebilmektedir. Trombositopeni gebelikte pek çok farklı etiyolojik nedenden ileri gelebilir, bu durumlar gestasyonel (insidental) trombositopeniden hayatı tehdit eden HELLP sendromuna kadar uzanabilir (10,28). Bu durumların gebelikteki başlangıç zamanları ve klinikleri benzer olduğundan ayırıcı tanıda güçlük yaşanabilmektedir (42). Gebede trombositopeni birçok nedene bağlı olarak gelişebilmektedir. Bunların bir kısmı gebeliğe özgün, bir kısmı da gebeliğe özgün değildir (43). Gebeliğe özgü olanlar gestasyonel trombositopeni, preeklampsi ve eklampsi, HELLP, gebeliğin akut karaciğer yağlanması olarak sıralanabilir.

2.1 Preeklampside insidans

Gebelikte hipertansiyon insidansı tüm dünyada farklı toplumlarda, farklı etnik gruplar arasında değişiklik göstermekle birlikte genel ortalama insidans %6-20 arasındadır. Hastalık tüm doğumların %5-7'sinde gözlenir (17).

Preeklampsi insidansı ırk, bölge ve ülkelere göre değişmekle beraber, gebelerin yaklaşık %7-10'unu etkilemektedir (1,2). Gebeliğe bağlı hipertansiyon öncelikle genç ve nulliparların hastalığıdır (3). Preeklampitik gebelerin 2/3'ü nullipardır. ABD'de tüm nullipar gebeliklerdeki insidansı ise %6-7'dir. Bununla birlikte bimodal yaş dağılımı gösterir ve ikinci pikini 35 yaş üzeri multipar kadınlarda yapar. Beyaz tenli primigravidlerin %5-10'unda, siyah tenli kadınların %15-20'sinde, ikiz gebeliği olan primigravidlerin %30'unda preeklampsi oluşmaktadır (44). Siyah ırktan olmanın hastalık için bir risk faktörü oluşturduğu pek çok yayında belirtilmiştir. Onbeş yaşın altındaki kadınlarda preeklampsi gelişme riski, 30-34 yaşlara göre 2,8 kat daha yüksektir. Preeklampitik hastaların %5'inde eklampsi gelişir (44). Ağır preeklampsiye %1'den az, eklampsiye ise %0,1 oranında rastlanılmaktadır. Eklampsi insidansı gelişmiş ülkelerde 1:2000, gelişmekte olan ülkelerde ise 1:100-1:1700 olarak bildirilmiştir (6).

Bir gebeliğinde preeklampsi geçiren kadının sonraki gebeliklerinde tekrarlama riski %3,4 olarak bildirilmiştir (4). Buna ilaveten bu kadınların kronik hipertansiyon

riski %25 olarak bildirilmiştir. İlk gebelikte görülen preeklampsi ikinci trimester gibi erken dönemlerde görülmüşse daha sonraki gebelikte görülme riski %60'tır (5). Gelişmekte olan ülkelerde preeklampsi ve eklampsi anne mortalitesinin %30 kadarından sorumludur (8).

2.2 Preeklampside risk faktörleri

Coğrafi olarak insidans çok değişkenlik gösterse de, farklı popülasyonlarda preeklampsinin gelişimi açısından benzer risk faktörleri tanımlanmıştır (45,46):

- 1) Önceki gebelikte/gebeliklerde preeklampsi hikayesi
- 2) Ailesinde preeklampsi - eklampsi hikayesi
- 3) Nulliparite
- 4) Siyah ırk
- 5) Çoğul gebelik
- 6) Obezite
- 7) Polihidramnios
- 8) İri bebek varlığı
- 9) Molar gebelik
- 10) Diyabetes mellitus
- 11) Kronik hipertansiyon
- 12) Renal hastalık
- 13) Genç yaş
- 14) Düşük sosyoekonomik düzey
- 15) Nonimmün hidrops fetalis
- 16) Bağ dokusu hastalıkları
- 17) Gebelikleri boyunca çalışmak zorunda olan ve dinlenme fırsatı bulunmayan anne adayları
- 18) Trizomi 13 olguları
- 19) Malnütrüsyonu olan anne adayları
- 20) Kardiyolipin testi pozitif olan anne adayları

Preeklampsiye neden olabileceği belirtilen diğer risk faktörleri olarak şunlar belirtilmektedir: Triploidi, erkek fetus, sakrokoksigeal teratom, hipertiroidizm, bariyer

kontrasepsiyon yöntemleri, yardımcı üreme teknikleri, idrar yolu enfeksiyonları, hiperemesis, epilepsi, migren (45). Bunların preeklampsi ile birlikteliği tam olarak kanıtlanmamıştır.

2.3 Gebelikte görülen hipertansiyon sınıflaması

Gebelikte görülen hipertansiyonla ilgili olarak değişik terminoloji ve sınıflandırmalar kullanılmıştır. 2000 yılında National High Blood Pressure Education Program Working Group tarafından kabul edilen sınıflamaya göre gebelikteki hipertansif hastalıklar beş grup altında toplanmıştır:

- A. Gestasyonel hipertansiyon (önceki ismiyle gebeliğin indüklediği hipertansiyon ya da geçici hipertansiyon)
- B. Preeklampsi
 - 1) Hafif
 - 2) Ağır
- C. Eklampsi
- D. Kronik hipertansiyon
- E. Kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsi

2.3.1 Gestasyonel hipertansiyon

Primigravidlerde %14-20, multiparlarda %5,7-7,3; kronik hipertansiflerde %25 oranında görülür. Gebelikte ölümlerin %15'inden sorumlu olduğu gösterilmiştir (47).

Daha önce hipertansif olmadığı bilinen 20. gebelik haftasından sonra veya postpartum ilk 24 saat içinde ortaya çıkan arterial kan basıncı değeri 140/90 mmHg üzerinde ölçülen, ancak proteinürisi olmayan gebelere gestasyonel hipertansiyon tanısı konur (48-52). Gebeliğin en geç 12. haftasında arterial kan basıncı normale dönerse geçici hipertansiyon olarak adlandırılır. Gestasyonel hipertansiyon gebeliğin geçici hipertansiyonu olup doğumu izleyen ilk 10 gün içinde kaybolur ya da postpartum 12. haftaya kadar kan basıncı normal düzeye dönmektedir. Gestasyonel hipertansiyonun tanısı sadece postpartum dönemde konulabilmektedir (35).

Epigastrik hassasiyet, baş ağrısı ,trombositopeni gibi preeklampsinin diğer belirtileri gestasyonel hipertansiyona eşlik edebilir.

Tansiyonun gebeliğin sonuna doğru yükselmesinin sürmesi fetus için tehlikelidir. Çünkü eklampatik nöbetlerin %10'u proteinürisi olmayan gebelerde izlenmektedir. Belirgin veya artmakta olan proteinüri, artmış fetal ve maternal risklerle ilişkilidir (6).

2.3.2 Preeklampsi

Daha önce hipertansif olmadığı bilinen 20. gebelik haftasından sonra arterial kan basıncı değerinin 140/90 mmHg üzerinde ölçülen ve spot idrarda 300 mg/dl veya dipstick ile +1 ya da +2 proteinüri çıkması veya 24 saatlik idrarda 300 mg üzeri proteinürisi olan gebelere preeklampsi tanısı konur.

Ödem preeklampsinin erken ancak nonspesifik bulgusudur. Normotansif gebeliklerde de %35 oranında izlenebilir. Preeklampsinin kesin tanı kriterleri arasında yer almamaktadır. Ödem yeni başlayan bir preeklampside görülmeyebilir. Bir haftada 2,25 kg üzerinde kilo alımı preeklampsi açısından uyarıcı bir belirtidir (31).

Preeklampsinin geniş bir spektrumu vardır ve yönetimi kolaylaştırmak için hafif ve ağır olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Ancak tedavi için eşik noktayı göstermez (53). American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) Ocak 2002'de yayınladığı bülteninde, ağır preeklampsi tanısı için aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığını kabul etmektedir (54) :

- 1) En az 6 saatlik ara ile iki defa yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının 160 mmHg veya daha fazla, diastolik kan basıncının ise 110 mmHg veya daha fazla olması
- 2) 24 saatlik idrarda 5 g veya daha fazla proteinürinin olması ya da dipstick ile 3-4 pozitif proteinürinin olması
- 3) Oligüri (< 400 ml/24 saat)
- 4) Serebral veya vizüel bozukluklar
- 5) Devam eden epigastrik ağrı, bulantı veya kusma
- 6) Pulmoner ödem veya siyanoz
- 7) Trombositopeni (<100000/mm³)
- 8) Fetal büyüme geriliği
- 9) Serum kreatinin seviyesinde yükselme
- 10) Mikroanjiopatik hemolitik anemi

2.3.3 Eklampsi

Bazen preeklampsi tablosuna tonik-klonik tarzda konvulziyonlar eklenir. Başka bir sebebe bağlanamayan 20. gebelik haftasından sonra ya da postpartum 48 saate kadar ve bazen daha uzun süre sonrasında bile gelişebilen bu tabloya eklampsi adı verilir. Eklampsideki konvulziyonlar grand mal tipindedir, serebral korteks kökenlidir. Yüzden ve üstten başlayarak, bütün çizgili kaslara yayılır. Tonik (kasılma) ve klonik (çarpınma) şeklindedir. Konvülziyon nedeninin ilk anda ayırımı yapılamadığı durumlarda gebeliğe bağlı hipertansiyon nedeni olduğu varsayılmalı ve tedbirler buna göre alınmalıdır.

2.3.4 Kronik hipertansiyon

Gebelikten ya da gebeliğin 20. haftasından önce var olan (trofoblastik hastalığa bağlı olmadığı sürece) ve gebelik süresince devam eden, ya da gebeliğin 20. haftasından sonra tanısı konan ancak postpartum 12. haftadan sonra da devam eden hipertansiyon olarak tanımlanır.

2.3.5 Kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsi

Hipertansif gebede 20. gebelik haftasından sonra başlayan proteinüri (24 saatlik idrarda >300 mg/l) ya da gebeliğin 20. haftasından önce hipertansiyon ve proteinüri bulunan gebede proteinüride veya bazal kan basıncı değerlerinde ani artış veya trombositlerde ani düşüş <100000/mm³, AST ve ALT düzeylerinde anormal yükselme süperempoze preeklampsi tanısı koydurur (48-52). Anne ve fetus açısından tek başına hipertansiyon, preeklampsi ve hipertansiyona göre daha kötü bir prognoza sahiptir (46).

2.4 Gebelikte görülebilen trombositopenilerin sınıflaması

Tüm gebeliklerde gebelik süresince, trombosit sayısında ortalama %10 oranında düşüş gözlenir, bu en çok 3. trimesterde belirginleşir. Ancak çoğu gebedeki en düşük trombosit sayısı bile normal sınırlar içinde kalır. Buna karşılık trombositopeni (trombosit sayısı <150000/mm³) gebeliklerin %10 kadarında görülebilmektedir. Trombositopeni gebelikte pek çok farklı etyolojik nedenden ileri gelebilir. Bu durumlar gestasyonel (insidental) trombositopeniden hayatı tehdit eden HELLP sendromuna kadar uzanabilir (10,28). Bu durumların gebelikteki başlangıç zamanları ve klinikleri benzer olduğundan ayırıcı tanıda güçlük yaşanabilmektedir (42). Gebede

trombositopeni birçok nedene bağlı olarak gelişebilmektedir. Bunların bir kısmı gebeliğe özgü, bir kısmı da gebeliğe özgü değildir (Tablo) (43).

Tablo.1 Gebelikte görülen trombositopenilerin sınıflaması

Gebeliğe özgü olanlar	Gebeliğe özgü olmayanlar
Gestasyonel (insidental) trombositopeni	İTP
Preeklampsi	TTP-HÜS
HELLP sendromu	SLE
Gebeliğin akut karaciğer yağlanması	Viral enfeksiyon (HIV, CMV,EBV) Antifosfolipid antikorlar DİK Kemik iliği disfonksiyonu Eksiklik durumları (B12 vit., folat) ilaca bağlı trombositopeniler von Willebrand hastalığı-tip 2b Hipersplenizm Kalıtsal trombositopeniler Psödotalrombositopeni

2.4.1 Gestasyonel (insidental) trombositopeni

Gebelikte görülebilen trombositopeninin en sık nedenidir. Tüm gebeliklerin %5'ini etkiler ve tüm gebelik ilişkili trombositopenilerin %75'inden sorumludur (27,55-58). Diğer yönlerden sağlıklı olan gebenin trombositleri mm^3 'de 70000'in üstündedir ve %90 kişide 100000 ile 150000 değerleri arasında bulunur (59). Çoğunlukla da $110000/\text{mm}^3$ 'ün üstündedir. Gestasyonel trombositopeninin gebeliğe bağlı fizyolojik sürecin bir uzantısı olduğu ve gelişiminde hemodilüsyon ve artmış trombosit yıkımının rolü olduğu düşünülmektedir (27,56). Çoğunlukla 2. trimester sonu ile 3. trimesterde gelişir ve tabloya gebelik komplikasyonları, hipertansiyon veya proteinüri ya da yenidoğanlarda trombositopeni sıklığında artış eşlik etmez (27,55-58). Geçmişinde trombositopeni öyküsü olmayan ve başkaca normal giden bir gebelikte trombosit sayısı $70000/\text{mm}^3$ üzerinde olduğunda en olası tanıdır ve iyi bir fizik muayene ile periferik kan yaymasının dikkatle gözden geçirilmesi dışında ileri tetkike gerek olmayacaktır.

Ancak daha düşük sayılarda diğer etyolojilerin olasılığı arttığından ayırıcı tanı gerektiği şekilde genişletilebilir.

2.4.2 Preeklampsi-HELLP sendromu

Asıl tanı kriterleri 20. haftadan sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri olan preeklampsi tablosunda trombositopeni %50 civarında görülmektedir. Genellikle tablonun ağırlığıyla orantılı derinlikte trombosit sayısı saptanırken bazen öncü belirti trombositopeni olabilmektedir (27). Trombositopeninin patogenezi tam anlaşılammakla birlikte hasarlı endotele yapışan ya da immunglobulin ile kaplanmış trombositlerin retiküloendotelyal sistem tarafından dolaşımdan uzaklaştırılması veya artan hemostatik sistem aktivitesi ve trombin üretimi nedeniyle trombositlerin aktivasyonunun hızlanmasının rolü olduğu düşünülmektedir (27).

Tanı kriterleri arasında mikroanjyopatik hemolitik anemi, AST (SGOT) artışı (>70U/L) ve trombositopeni (<100000/mm³) olan HELLP sendromunda, hastalar genellikle ciddi epigastrik bölge ve/veya sağ üst kadranda ağrısı ile başvururlar. Bu duruma hipertansiyon ve proteini eşlik etmeyebilir (60). Preeklampsinin bir varyantı olduğu düşünülürken birlikte benzerliklerine karşın HELLP sendromu daha çok maternal-fetal morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (27). HELLP sendromunun sonraki gebeliklerde görülebilme insidansı düşük olmakla beraber gestasyonel hipertansiyon, bir önceki gebeliğinde HELLP sendromu izlenenlerde daha sık görülmektedir (61). Her iki durumda tedavide esas çözüm doğum olmakla birlikte doğuma kadar hastayı gerektiğinde trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma ile medikal ve obstetrik yönden desteklemektir. Preeklampsi ilişkili DİK nedeni koagülopati tablosu oluştuysa taze donmuş plazma verilebilir. Her iki durumda da nadir görülmekle birlikte DİK tablosu sonucu hipofibrinojenemi izlenirse tedavide kriyopresipitat kullanılabilir. Çoğu durumda belirti ve bulgular doğumu izleyen birkaç günde normale dönmektedir. Fakat bazen trombosit sayısı 24-48 saat daha düşmeye devam edebilir (28). Doğum sonrası çok nadir olarak gelişen, uzamış trombositopeni ve buna eşlik eden çoklu organ yetmezliği tablosu için glukokortikoidler ve/veya plazmaferez yararlı olabilmektedir.

2.4.3 Gebeliğin akut karaciğer yağlanması

Daha sık primiparlarda ve 3. trimesterde görülür. Her 5000-10000 gebeden birini etkilenir. Hastalar kırgınlık, bulantı, epigastrik bölge/sağ üst kadran ağrısı, dispne, mental durum değişiklikleri ve kolestatik bulgularla başvururlardır. Bu tablodaki trombositopeni ve mikroanjyopatik hemolitik anemi; HELLP, TTP, HÜS gibi diğer nedenlere oranla daha ılımlı olmaktadır (62). Hastalarda karaciğerde azalmış antitrombin sentezine bağlı DİK gelişebilmektedir. Yaklaşım başta hipoglisemi ve elektrolit bozukluklarına ve gerekirse koagülopatiye karşı destekleyici tedavi şeklindedir. Doğumdan sonra hemostatik bozuklukların düzelmesi 10 günü bulabilmektedir.

2.4.4 İdiyopatik / immün trombositopenik purpura (İTP)

Gebelikte görülen trombositopenilerin yaklaşık %5'inin İTP olmasına karşın ilk trimestrede saptananların çoğunluğu bu etyolojiden ileri gelmektedir (10,27,55,63,64). Patogenezinin gebe olmayanlardaki gibi spesifik trombosit glikoproteinlerine karşı antiplatelet antikor üretilmesi olduğu düşünülmektedir. Bu antiplatelet antikor kaplı trombositler daha sonra retikuloendotelyal sistem primer olarak da dalak tarafından temizlenir (65). Önceden trombositopeni öyküsünün olması, altta yatan otoimmün bir hastalığın varlığı ve trombosit sayısının $50000/\text{mm}^3$ altında oluşu İTP'yi daha olası kılmaktadır. Bazı vakalarda trombosit sayısının hafif azalmış olması ve önceki trombositopeni öyküsünün olmayışı nedeni gestasyonel trombositopeniden ayırmak zor olabilmektedir. Bu gibi durumlarda hastanın aralıklı izlemi zaman içinde ayırıcı olabilir. Gebelik öncesi trombosit sayısına dair bir bilgi olmayışı, ilk trimesterde belirgin trombositopeni ($<100000/\text{mm}^3$) varlığı ve gebelik ilerledikçe trombosit sayısının düşüş göstermesi daha çok İTP'yi düşündürür.

Tedavi öncelikle anne yönünden değerlendirilmelidir. Bu noktada tedavi endikasyonu trombosit sayısına ve kanama olup olmasına göre verilir.

$30000/\text{mm}^3$ üzerinde ve kanamanın eşlik etmediği durumlarda yalnızca izlem yeterli olurken daha düşük sayılarda ya da aktif kanama varlığında tedavi başlanmalıdır (63,66,67). Endikasyon olduğunda genelde geçerli olan tedavi araçları bazı sınırlamalarla gebelik için de geçerlidir. Çoğunlukla ilk tedavi olarak önerilen glukokortikoidlerin fetal membranların erken rüptürüne neden olabilmeleri dolayısıyla

kimi otoriteler İVİG'i tercih etmektedirler (63). Nispeten güvenli bir diğer seçenek intravenöz anti-D'dir (10). Sitotoksik ve immünsupresif preparatlar teratojenisite nedeniyle ilk trimestre kontrendikedirler. Sonraki dönemlerde başka seçenek olmadığında ihtiyatlı bir şekilde kullanılabilirler. Splenektomi mümkünse gebelik sonrasına ertelenmeli, bu mümkün olmayorsa operasyon ikinci trimestrede gerçekleştirilmeye çalışılmalıdır (27). Normal veya sezaryen doğum öncesinde yeterli trombosit sayısına ulaşılabilmesi için ciddi önlemler alınmalıdır. Çoğu yayında $>50000/\text{mm}^3$, bazılarında ise $>100000/\text{mm}^3$ hedefi verilmekte iken çok düşük sayılarda da sorunsuz sezaryen doğumlar bildirilmektedir (63,66,67,68).

Hastaların bebeklerinde de plasentayı geçebilen IgG tipi otoantikörler nedeni trombositopeni gelişebilmektedir (27,63). %10-20 bebekte sayı $<50000/\text{mm}^3$, yaklaşık %5'inde ise $<20000/\text{mm}^3$ olmaktadır (69). Derin trombositopenik bebeklerin %25-50'sinde doğum esnasında kanama komplikasyonu gelişse de intrakranyal hemoraji çok nadirdir (27,70,71). Hangi bebekte sayının düşeceğini öngörmeye yönelik yapılan pek çok çalışmadan sonra tek anlamlı parametre olarak hastanın daha önceden trombositopenik bir başka bebeğinin doğmuş olması bulunmuştur (72).

2.4.5 Mikroanjyopatik trombositopeniler

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendrom (HÜS) gebelikte gittikçe artan bir sıklıkta görülmektedirler. Bazı serilerde tüm TTP'lerin %10 kadarı gebelikte izlenmektedir.

TTP'de; MAHA, trombositopeni, nörolojik anormallikler, ateş ve renal disfonksiyon gibi belirtiler izlenmekle birlikte bunlar tanı anında hastaların %40'ında görülür (28). TTP öncelikle 3. trimesterde görülür (42). HÜS'ün de klinik belirtileri TTP ile benzerlik göstermekle birlikte TTP'de nörolojik bulgular daha belirgin iken HÜS'de renal disfonksiyon daha ciddi seyreder. HÜS'lerin %90'ı postpartum dönemde ortalama olarak doğumdan 26 gün sonra izlenir.

TTP ve HÜS'ü birbirinden ayırmak zor olduğu kadar, preeklampsi veya HELLP sendromu gibi diğer gebeliğe özgü trombositopeni nedenlerinden de ayırmak oldukça güçtür (42,73).

TTP ve HÜS'de MAHA, HELLP ve preeklampside daha ciddi seyreder. Fakat TTP ve HÜS'e hipertansiyon eşlik etmez. Antitrombin seviyeleri birçok HÜS ve TTP'li

hastada normal iken preeklampsi ve HELLP sendromunda sıklıkla azalmıştır (28). Ayırıcı tanıya giren diğer olasılıklardan preeklampsi ve HELLP sendromundan farklı olarak bebeğin doğurtulması, HÜS ve TTP'de belirgin etki göstermediğinden temel hedef olmamaktadır. Hatta doğum TTP ve HÜS'de tedavi olarak düşünülmemelidir (74). Plazma infüzyonu veya plazmaferez TTP'de gebe olmayanlarda olduğu gibi çoğu hastada etkili olurken, HÜS'daki etkinliği özellikle de renal yetersizliğin düzeltilmesi yönünden daha az olmaktadır. Gebelikteki HÜS epizodu başarıyla tedavi edilmiş olsa bile bu hastalarda uzun dönemde kronik renal yetmezlik ve hipertansiyon gelişme riski yüksek kalmaktadır (75). Bazı kadınlarda TTP-HÜS sonraki gebeliklerde tekrarlayabilmektedir (28). Plasental iskemi ve artmış preterm doğum insidansı trombotik mikroanjiyopatilerde kötü fetal sonuçlara neden olmaktadır.

2.4.6 Yaygın damar içi koagülopatisi (dissemine intravasküler koagülopati)

Gebelik seyrinde ortaya çıkan yaygın damar içi koagülopatisi, gebeliğin oluşturduğu bir tablo olmaktan ziyade gebelik komplikasyonları (abrupsiyo plasenta, amniyon sıvı embolisi, eklampsi, preeklampsi, salin ile indüklenmiş abortus, ölü fetus, plasenta akreata, uterus rüptürü, kronik tuba gebeliği, dejenere olan fibromiyom) sonucunda gelişen patolojik bir hematolojik tablodur. Altta yatan nedene bağlı olarak damar içinde yoğun bir şekilde mikrotrombüslerin gelişmesi ve bu arada yoğun bir şekilde gerek trombositlerin gerekse koagülasyon faktörlerinin tüketilmesi ve bunların eksikliğine bağlı olarak hemorajik diyatez tablosunun ortaya çıkmasıdır. DİK'nin başlıca tedavi prensipleri; altta yatan nedenin tedavisi, vital fonksiyonların devamını sağlayacak tedavilerin düzenlenmesi, tüketilen faktörlerin ve trombositlerin yerine konması, trombotik bulguların egemen olduğu durumlarda heparin (abruptio plasenta hariç) uygulanması kavramlarını kapsar (76,77).

2.4.7 Diğer gebelik ilişkili trombositopeniler

HİV enfeksiyonu, gebe olmayanlardaki gibi trombositopenik bir gebede akla gelmelidir (27). SLE'de %25 oranında antitrombosit antikörler, dolaşan immün kompleksler gibi nedenlerden dolayı trombositopeni görülür (78). Antifosfolipid antikörler preeklampsiyle ilişkili olabilir ve aynı zamanda HELLP, HÜS, TTP 'de de görülebilir (79). İlaç nedenli trombositopeni de gebe olmayanlardaki gibi yine gebe de

de izlenebilir. Kokain kullanımı da gebelerde HELLP benzeri bir sendroma yol açabilir (80,81). DİK preeklampsi, plasental dekolman, amniotik sıvı embolisi, uterin rüptür, ölü fetus retansiyonu gibi birçok obsterik durumu komplike edebilir. Makrotrombositopeniler gibi konjenital trombosit hastalıkları da gebelikte ilk olarak tanımlanabilir. Psödotrombositopeni EDTA bağımlı antitrombosit antikorlar nedeni trombositlerin kümelenmesi sonucu ortaya çıkabilir ve fetusa da bu antikorlar geçebilir (82). Son olarak Tip IIb vWH'da, gebelik nedeni artan anormal vWF trombositlere daha yüksek afiniteyle bağlanır ve böylelikle trombositlerin kandan temizlenmesine neden olur (27,83).

2.5 Preeklampside etiyoloji

Günümüzde preeklampsinin etiyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir (44). Spiral arterlerdeki yüzeysel endovasküler sitotrofoblast invazyonu ve endotelial hücre disfonksiyonu, etiyolojisinin halen bilinmemesinin yanında preeklampsinin iki anahtar mekanizması olarak belirtilmektedir (84).

Genetik, immünolojik, endokrinolojik, nutrisyonel faktörler suçlanmış. Sonuçta hastalık bir teoriler hastalığı olarak da adlandırılmıştır. Üzerinde oldukça fazla çalışılmış olmakla birlikte varılan nokta birkaç hipotezden öteye gidememiştir. Bunun en önemli nedeni preeklampsinin bir insan hastalığı olmasıdır. Bu nedenle 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 çıkacağını bilinmemesidir. Bunun nedeni altta yatan temel patolojiye annenin vermiş olduğu reaksiyonun her vakada farklı ortaya çıkmasıdır (85,86).

Preeklampsi etiyolojisinde gittikçe önem kazanan iki görüş ise immunolojik ve genetik teoridir. Hastalığın yeni eşinden olan ilk gebeliğinde ve HLA-B grubunda daha sık görülmesi immunolojik teoriyi, annesinde preeklampsi olan gebelerin kızlarında preeklampsi görülmesi genetik teoriyi desteklemektedir (87).

Bugün için preeklampsiyi açıklamada kullanılan teoriler şunlardır.

- 1- Genetik faktörler
- 2- İmmünolojik fenomen
- 3- Plasental endokrin disfonksiyon

- 4- Maternal hormon bozukluklar
- 5- Nutrisyonel faktörler
- 6- Defektif uteroplasental arterler
- 7- Uterin gerilme (iskemi)
- 8- Koagülasyon bozuklukları
- 9- Endotel hücre hasarı
- 10- Artmış vasküler tonus

Sibai'ye göre mantıklı muhtemel sebepler aşağıda sıralanmıştır (88):

1. Uterin damarlara anormal trofoblastik invazyon (Defektif uteroplasental arterler)
2. Maternal ve fetoplasental dokular arasında immunolojik intolerans (İmmünolojik fenomen)
3. Normal gebelikte olan kardiovasküler ve inflamatuvar değişikliklere maladaptasyon
4. Beslenme yetersizliği (Nutrisyonel faktörler)
5. Genetik etkiler (Genetik faktörler)

2.5.1 İmmün nedenler

Preeklampsinin bazı karakteristikleri hastalığın immünolojik bir temeli olabileceğini düşündürmektedir. Bu özelliklerin en önemlisi daha çok ilk gebeliklerde görülme eğilimidir. İlk gebeliklerde sonraki gebeliklere oranla 10 kat daha sık görülür (15).

Preeklampside immun dengesizliği destekleyici ve preeklampsi insidansı artışı ile ilgili durumlar aşağıda belirtilmiştir (8):

- 1- Primigravid olma hali
- 2- Artmış trofoblastik kitle
- 3- Farklı eşlerle olan gebelikler
- 4- Daha önce bariyer kontraseptif metodlarının kullanılması
- 5- Oosit bağışından sonraki gebelikte insidansın artması

Gebeliğe bağılı hipertansif bozukluklar açısından risk, plasentadaki antijenik b6lgeleri bloke eden antikorların oluşumunda bir bozukluk s6z konusu olursa, belirgin d6zeyde artar. Bu durum ilk gebelikte gerçekleşebileceği gibi, bir 6nceki gebeliğin elektif bir immunizasyon oluşturmada yetersiz kaldığı durumlarda sonraki gebelikte meydana gelebilir. oğul gebeliklerde ise bu durum, plasenta tarafından sunulan antijenik alanların, bu alanları bloke edebilen antikor miktarından bazen çok daha fazla olması nedeniyle meydana gelebilir. İmmunizasyon teorisi, preeklampsinin, multipar kadınlarda eş değişikliği veya iki gebelik arasında uzun zaman geçmesi sonucunda daha sık geliştiği g6zlemiyle desteklenmiştir. İkinici trimesterin erken d6nemlerinden başlayarak preeklampsiye doğru gitmekte olan kadınlara, normotansif seyredenlerle karşılaştırıldığında anlamlı d6zeyde daha d6şuk T-helper h6crelerine sahiptir (31) ve yine preeklampsi gelişecek primigravidalarda normotansif kalanlara nazaran daha d6şuk bir T-helper d6zeyi gebeliklerinin ikinci yarısında tespit edilmiştir (8).

Desidual l6kositler ile sitotrofoblast h6creleri arasındaki etkileşim, normal trofoblast invazyonu ve gelişimi için gereklidir. İmmun maladaptasyon; artmış desidual sitokinlerin, proteolitik enzimlerin ve serbest radikallerinin sebep olduğu endotelial h6cre disfonksiyonuna yol açar. Lokal antijen bloke edici fakt6rlerin yetersizliği nedeniyle fetusa karşı oluşan maternal immun yanıtların, plasentanın hasarlanmasına sebep olduğu, imm6nolojik uyumsuzluk durumudur. Sonuçta iki antijen olarak farklı dokular arası doğal tolerans hasar g6r6r. Dolaşımdaki lupus antikoag6lan, antifosfolipid ve antiendotelial h6cre antikorları bu olaya daha da katkıda bulunabilirler.

Araştırmacılar bazı preeklampsi ve eklampsi vakalarını otoimm6n hastalıklarla açıklamaya çalışmışlardır (89,90). Branch ve arkadaşları, 34. gebelik haftasından 6nce ağır preeklampsi gelişen hastaların %16'sında 6nemli d6zeyde y6ksek antifosfolipid antikorları bulmuşlardır (91). Milliez ve ark. otoantikor insidansını, gestasyonel hipertansiyon'da %16, fetal b6y6me geriliğinde %2, normotansif gebelerde %3 olarak bulmuşlardır (8).

Gebelik karşılıklı imm6n tolerans açısından eşsiz bir durumu temsil etmektedir. Fetoplasental 6nite bir allograft olarak hizmet g6r6r. Fetal allograftın anne dokusu ile; çiftleşme, d6llenme ve yuvalanma esnasındaki etkileşimiyle imm6nolojik tolerans ind6klenir ve bu etkileşim gebelik boyunca devam eder (8).

Gebelikteki immünolojik toleransın etiyolojisinde rolü olan mekanizmalar şunlardır (92):

- 1- Embriyonik hücrelerin antijenik immatüritesi
- 2- Uterus immünolojik olarak ayrıcalıklı bir yerdir
- 3- Trofoblast immünolojik olarak ayrıcalıklı bir dokudur
- 4- Anne immunglobulinlerindeki gebelik değişimleri
- 5- Hücresele immünitedeki değişimler
T ve B lenfositlerdeki sayı ve fonksiyon değişikliği
- 6- Adrenal hormonların artmış üretimi
- 7- Plasental hormonlar
- 8- Gebelikle ilişkili proteinler

Gebeler, insan fetal lökosit antijenlerine (HLA) karşı antikor yapmaktadırlar. Fakat bu antikor yapımındaki mekanizma tanımlanamamıştır. HLA-A ve HLA-B antijenleri için homozigot olan gebelerde şiddetli preeklampsi daha sık görülmektedir. Anne ve fetus arasındaki artmış HLA (insan lökosit antijeni) uyumsuzluğu ve azalmış immün cevap sorumludur (93). Gestasyonel hipertansiyonlu kadınlarda HLA antikor yapımı azalır ve seksüel partnerleriyle HLA uyumsuzluğu artmıştır (15). Bir grup araştırmacı fetal antijenlere karşı maternal antikor cevabında bir yetersizlik olması veya gebenin aşırı bir fetal antijen yükü ile karşılaşması durumunda patolojik immün komplekslerin oluşabileceğini öne sürmüşlerdir (94). Preeklampside görülen lezyonların nedeninin immünolojik olabileceği bundan yola çıkılarak ileri sürülmüştür (93,95). Eğer fetal antijenlere karşı maternal antikor cevabında bir yetersizlik olursa veya gebe aşırı bir fetal antijen yükü ile karşılaşarsa patolojik immün kompleksler teşekkül edebileceği, bunun sonucu olarak da vaskülitis, glomerüler bozukluklar ve koagülasyon sisteminde bozukluklar ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (96). Preeklampitik ve eklampitik hastaların plaseenta, böbrek, glomerül ve karaciğer kupffer hücrelerinde IgG ve C3'den oluşan immün kompleksler saptanmıştır(95).

2.5.2 Genetik yatkınlık

Ağır preeklampsi ve eklampsinin ailevi bir yatkınlığı vardır. Bu nedenle ailede preeklampsi hikayesi oluşu önemlidir ve preeklampsi gelişme riskini 6 kat arttırdığı

ifade edilmektedir. Preeklampsi-eklampsinin gelişimi tek bir resesif gen mutasyonu sonucu veya parsiyel penetrasyona sahip dominant bir gene dayanabilir veya multifaktöryel bir kalıtım olabilir (8,97-99). Killpatrick ve ark. çalışmalarında multifaktöryel kalıtımın rolünü göstermiştir (31). Chesley, Cooper ve Liston hastalığın genetik temelini öne sürmüşlerdir. Bu araştırmacılar eklampsili kadınların kız çocuklarında, gelinlerine göre daha yüksek risk saptamışlar ve resesif bir genden bahsetmişlerdir. Penetrans fetal genotipe bağlı olabilir. Gelecekteki moleküler genetik metodları kalıtımın tam şekli hakkında bilgi sağlayacaktır. Yakın dönem çalışmalarda erkeğin ve sperm antijenlerinin ve dengesiz immüitenin de rolü araştırılmaktadır (100).

2.5.3 Defektif uteroplental arterler

Plasentasyona maternal cevapta yetersizlik de suçlanmaktadır. Plasentasyona maternal vasküler cevap: spiral arterlerin trofoblastik dokular tarafından endovasküler invazyonu ile oluşur. Spiral arterlerin desidualizasyonu, arterin elastik ve musküler tabakasının trofoblast invazyonu sonucunda fibrinoid ve fibröz dokuya dönüşmesidir. Normal gebelikte spiral arterlerin capları belirgin olarak artmaktadır (101). Morfolojik olarak endovasküler trofoblastik hücre göçü ile endotelium trofoblastlarla yer değiştirmektedir ve böylece trofoblastlar endoteliumun yerine geçer ve yine internal elastik lamina ve mediadaki düz kaslar da trofoblast ve fibrin içeren amorf madde ile yer değiştirmektedir (102,103). Böylece spiral arterler uteroplental arterlere dönüşür. Bu dönüşüm iki evrede gerçekleşir. Birinci evre ilk trimesterde gerçekleşir. Bu evrede spiral arterlerin desidual segmentteki intervillöz aralığın 1/3'lük kısmında trofoblastik invazyon gelişir. İkinci evre ise ikinci trimesterde görülür. Bu evrede de spiral arterlerde ve üçte birlik iç miyometrial segmentteki radial arterlerde ve hatta bazen radial arterlerin distal kısmında da trofoblastik invazyon gelişir ve böylelikle fizyolojik dönüşüm gerçekleşir. Bazal arterler etkilenmemiştir. Bu durum plasental alana perfuzyon artışı ve vasküler direncin düşmesine ve yüksek kan akımına neden olur ve böylelikle büyüyen fetusun ihtiyaçlarını karşılamak için elastik musküler arterler çaplarını 4-6 kat arttırmış olurlar ve vazokonstriktif yetenekleri azalır (31). Genellikle bu işlem 20. gebelik haftasında tamamlanır. Sonuçta radial arterlerin muskuloblastik özelliği kaybolur ve vazoaaktif (vazopresör) ajanlara karşı duyarsızlık gelişir (11). Sistemik vazoregülatuar bileşenlere ve basınç değişikliklerine yanıt

özelliklerini kaybederler. Normal gebelikte görülen bu fizyolojik değişimin ikinci aşamasının preeklampside gerçekleşmediği ve böylelikle preeklampside bu değişimin spiral arterlerin desidual kısmı ile sınırlı kaldığı gösterilmiştir. Normal gebelikte görülen bu durum preeklampside yetersiz yani preeklamptik hastalarda bu dönüşüm sınırlıdır (86). Trofoblast göçü tamamen başarısızlığa uğrayabilir ya da desidual-myometrial kesişim noktasında duraklayabilir.

Sonuçta bu preeklamptik gebelerin uteroplental damarlarının muskuloelastik yapısı korunduğu için vazokonstriksiyon yapabilecekleri bildirilmiştir (8,104,105). Preeklampside myometrial spiral arterlerin kalınlığı normal gebeliklere göre %40 oranındadır (84).

Uterin arterlerin yapılan doppler akım çalışmaları sonucunda sekonder trofoblastik invazyonun daha 8-13. gebelik haftasında başladığını göstermiştir (106). Endovasküler trofoblast hücrelerinin normal adezyon reseptör fenotiplerini değiştirdikleri ve böylece yerine geçtikleri endotel hücrelerini taklit ettikleri gösterilmiştir. Bu taklitteki başarısızlık preeklampsisi ile ilişkili olabilir (103).

2.6 Preeklampsisi patofizyolojisi

Preeklampsinin nedeni tam olarak bilinmemekle beraber temel patoloji yaygın vazospazmdir. Preeklampsisi uteroplental iskemi, endotelial disfonksiyon ve aktive olmuş koagülasyon ile karakterize multifaktöryel bir patolojidir. Preeklampside temel problem, patofizyolojinin tam olarak anlaşılabilmesidir. Üzerinde durulan nokta, plasentada tamamlanmamış trofoblastik invazyondur. Başlatıcı olaylar sonucu tetiklenen preeklampsisi sendromu hastalık geliştiren kadındaki vasküler endotelial hasar, vazospazm, plazma transüstasyonu ve iskemik ve trombotik olaylarla sonuçlanır.

Preeklampsisi patofizyolojisine dair her türlü teori, gebeliğe bağlı hipertansif bozukluklara karşı aşağıdaki özellikleri taşıyan kadınların daha hassas olduklarını gösteren gözlemleri dikkate almak zorundadır:

- 1- Koryon villusa ilk kez maruz kalanlar
- 2- Koron villusa ikiz gebelik veya mol hidatiformda olduğu gibi aşırı maruz kalanlar
- 3- Daha önce varolan bir vasküler hastalığı olanlar
- 4- Gebelikte hipertansiyon gelişmesi açısından genetik predispozisyonu olanlar (100).

Hastalığın doğumdan sonra dramatik olarak düzelmesi tüm dikkatleri plasenta, membranlar ve fetüs üzerine çekmiştir. Preeklampsi bir gebelik hastalığıdır ancak fetüs bu hastalığın oluşması için şart değildir, sadece plasenta yeterlidir (107). Koryon villus yaşamsal olsa da, fetüsü desteklemeye veya uterusun içinde yerleşmeye gereksinim duymazlar. Koryonik villüsle maruziyet hastalık için mutlak gerekli olsa da, uterus içinde olması gibi bir mecburiyet de yoktur. Preeklampsi trofoblastik dokunun varlığında ortaya çıkan bir sendromdur. Kesin tedavisinin gebeliğin sonlanması olması da bunu açıkça göstermektedir. Yine plasentasyonda defekt ya da hiperplasentasyon olan molar gebelik ve çoğul gebelik gibi durumlarda preeklampsi riski artmakta ve koryonik villusların bu olgularda normal gebeden fazla olması sorumlu tutulmaktadır (97,108).

2.6.1 Artmış vasküler tonus

Preeklampsi-eklampsi patofizyolojisinin temeli vazospazmdır. Bu görüş ilk olarak Volhard (1918) tarafından tınak yataklarında, okuler fundide ve bulbar konjunktivada direk gözlemlere dayanılarak geliştirilmiştir ve çeşitli etkilenmiş organlardaki histolojik değişikliklerden yola çıkılarak geçerliliği öne sürülmüştür.

Vasküler daralma kan akımına karşı dirence yol açar ve arteriyel hipertansiyon gelişmesine olanak sağlar. Vasküler tonüs ve kan basıncının kontrolünde, renin-angiotensin-aldosteron sisteminin önemli rolü vardır. Karaciğer tarafından salgılanan angiotensinojen, böbrek juxtaglomerular hücrelerden sentezlenen renin tarafından parçalanır ve anjiotensin I ortaya çıkar. Bunun ardından, vasküler endotele bağlı bir anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE), inaktif anjiotensin I'i, biyolojik aktif anjiotensin II'ye dönüştürür. Dolaşımdaki anjiotensin II; spesifik reseptörlerle etkileşerek damarlarda düz kas kasılmasına yol açar, aldosteron yapımını ve vücutta su tutulmasını uyarır, norepinefrin salgılanmasını kolaylaştırır ve norepinefrinin sempatik sinir uçlarının reuptake'ini (yeniden doku içine alınmasını) inhibe eder, damar düz kasının norepinefrin reaktivitesini güçlendirir.

Normal gebelikte renin-angiotensin-aldosteron sisteminin tüm komponentleri artmıştır. Bu durum östrojenin angiotensinojen sentezini direkt uyarmasına bağlıdır (44).

Preeklampitik kadınlarda ise plazma renin konsantrasyonu, plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeyleri düşük bulunmuştur. Burada söz konusu olan total plazma renin konsantrasyonudur. Uterin vende ise; renin konsantrasyonunun relatif olarak artmış olabileceği düşünülmektedir. Çünkü henüz uterin ven ve renal venin, renin miktarları ayırdeedilememekle birlikte; preeklampitik gebelerde uterin vendeki renin konsantrasyonu periferik vendekinden yüksek bulunmuştur (109).

In situ üretimi artan PGI2 kordon arterlerinde, plasenta venalarında ve anne damarlarında dilatasyon yapar, periferik damar direncini düşürür. Çok güçlü bir vazokonstriktör olan anjiotensin II'ye rölatif bir direnç gelişir. Bu mekanizmayla normal gebeler, anjiotensinin pressör etkilerine çok dirençli oldukları halde, preeklampsii geliştirecek olanlarda, hipertansiyonun klinik belirti oluşturmasından haftalar önce, anjiotensin II'ye pressör cevap verebilme artar (110).

Gebeliğin 18. haftasına kadar hem normal gebelerde hem de daha sonra preeklampsii gelişecek gebelerde angiotensine karşı vasküler duyarsızlık vardır. Gebeliğin 18. haftasından sonra ileride preeklampsii gelişecek olan gebelerde ise; anjiotensine karşı duyarsızlık kaybolmaktadır (11,15). Preeklampitik hastalarda anjiotensin II düzeyleri normal gebelerinkinden daha düşük olmasına karşın ona karşı verilen cevapta artış saptanmıştır.

Gant ve ark. anjiotensin II'ye olan artmış pressör duyarlılığın 18 ila 22. gebelik haftası kadar erken gelişebildiğini yani gebeliğin indüklediği hipertansiyonun başlangıcından önce bu artmış vasküler duyarlılığın varolduğunu açıkça göstermişlerdir (31,111). Normal gebe kadın, infüze edilen vazopressörlerden etkilenmeyen bir yapı geliştirir. Preeklampsii presör ajanlara karşı vasküler duyarlılık artmıştır ve genel arteriol spazmı mevcuttur (112).

Sonuç olarak; preeklampitik kadınlarda norepinefrin, anjiotensin II ve vazopressin gibi pressörlere karşı artmış vasküler reaktivite tanımlanmıştır.

Preeklampitik kadınların bütün vazokonstriktörlerin etkilerine normal gebe kadınlardan daha hassas olmaları, prostasiklin gibi endojen vazodilatörlerin rölatif eksikliğine bağlanmaktadır. Artmış hassasiyet, arterial ve venöz vazokonstriksiyona yol açmaktadır. Aşırı arterial spazm, artmış vasküler dirence sekonder olarak kan basıncında yükselme ile aşırı venöz spazm ise plazma volümünde azalma ve periferik ödem oluşumu ile sonuçlanmaktadır (113).

Önemli hipovolemiye ve aynı zamanda anjiotensin II ile norepinefrine karşı artmış damar duyarlılığına rağmen renin anjiotensin sisteminin normal stimülasyonun olmayışı tek bir mekanizma ile açıklanabilir. Bu da vazodilatatör prostoglandinlerin üretim ve/veya aktivitesinde bir eksikliğe neden olan endotel hücre hasarındır (114).

Vazospazmın kendisinin de damar üzerine zarar verici bir etkisinin olduğu muhtemeldir. Bunun da ötesinde anjiotensin II, endotel hücrelerine etki ederek vazokonstrüksiyona neden olur. Bu değişikliklerin endotel hücre hasarına yol açması olasıdır ve interendotelial hücre trombosit ve fibrinde dahil olmak üzere kan bileşenlerini sızdırmaya başlar ve subendotelial depolanma gerçekleşir.

Tüm bu vasküler değişiklikler, çevre dokulardaki lokal hipoksi ile birlikte olası bir hemoraji, nekroz ve ağır preeklampside bazen görüldüğü gibi fibrin depolanmasının önemi ortaya çıkmaktadır (31).

VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü) glikozillenmiş glikoproteindir ve endotelial hücreler için seçici mitojeniktir. Vaskülogenezde ve mikrovasküler permeabilite kontrolünde önemlidir. VEGF insan plasentasında bulunmaktadır. VEGF'nin serum seviyeleri gebeliğin ilk yarısında gebeliğin karakteristik özellikleri olan trofoblast ve uterin vasküler olaylarla eş zamanlı olarak yükselir. Preeklampsili kadınların serumlarında yüksek olduğu bildirilmiştir. Preeklampsili olan kadınlarda artmış uteroplental damar direncine paralel olarak VEGF'de artış tespit edilmiştir. Uteroplental kan akımını normale çevirmeye çalışan bir kompensatuar mekanizma olduğu düşünülmektedir (99).

2.6.2 Uteroplental iskemi

Preeklampsii gelişiminde temel noktadır. Hastalık, plasental ve spiral arterlerin bozulmuş ekstravillöz trofoblast invazyonu ile başlar ve bu da spiral ve radial arterlerdeki normal fizyolojik değişikliklerin olmaması nedeniyle vasküler dilatasyonun olmaması ve plasental perfüzyonun yeniden düzenlenmesinde başarısızlıkla sonuçlanır. Preeklampside normal gebeliğe göre uteroplental kan akımında belirgin azalma gözlenmektedir ve fizyopatolojik değişikliklerin bu iskemi tarafından başlatıldığı ileri sürülmektedir (2,92).

Bu vasküler harabiyet yani fetoplental hipoperfüzyonla sonuçlanan spiral arterlerin trofoblastik invazyonunun yetersizliği, kronik hipertansiyon ya da

immunolojik nedenli olabileceği gibi ikiz gebelik, polihidramniyos, iri bebek nedeniyle artmış miyometrial gerginliğin intramural damarlara bası yapması sonucunda da gelişebilir.

Preeklampsideki fetoplazental perfüzyon dengesinin nasıl sağlandığı açık değildir, ama vazoaktif prostaglandinler arasındaki dengesizlik toksik vazokonstriktörlerin oluşumu ya da bunların her ikisi beraber olaya dahildir (115). Bu fizyolojik vasküler transformasyonların eksikliği sonucu plasentanın her iki tarafında kardiyovasküler fonksiyonlar ciddi olarak etkilenir. Bunların çoğu doppler velosimetri ile saptanabilir.

Preeklampsinin patofizyolojisinde ve klinik takibinde trombositlerin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (25,39). Progresif trombosit yıkımına rağmen, preeklampside trombositopeninin geç bir bulgu olduğu düşünülmektedir (25,26).

Trombositlerin içindeki vazokonstriktör maddelerin dolaşımdaki düzeylerinin artması preeklampside trombosit aktivasyonunu gösteren önemli bir bulgudur (26). Endotelial aktivasyon veya trombositlerin intrinsik değişikliklerinin bu aktivasyona yol açtığı düşünülmektedir (40,41). Vazokonstriktör maddelere ikincil vazospazm sonucu ciddi karaciğer tutulumunun HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) sendromuna, fokal serebral iskeminin ise eklampsiye yol açtığı ileri sürülmektedir (25).

Preeklamptik gebelerde, plasenta ve plasenta damar yatağının patolojik incelemelerinde, bu fizyolojik değişimlerin tamamlanmamış olduğu ve spiral arter trombozlarına bağlı plasental enfarktların oluştuğunu bildiren çalışmalar vardır (116-118).

Hemodinamide kötüleşme, süregelen plasental yatak hasarı ve infarktı sonucu oluşur ki, bu hasar ve infarkt preeklampsi/İUGR için patognomonik gibi görünmektedir (111). Özellikle uteroplazental hipoperfüzyon ve bunun sonucu başlayan zincirleme olaylar sonucu ortaya çıkan faktörler, endotel hücre hasarından sorumlu tutulmaktadır.

2.6.3 Endotel disfonksiyonu (Endotel Hücre Hasarı)

Giderek artan bilgiler endotelial disfonksiyonun preeklampsinin patofizyolojik komponentlerinden biri olduğunu göstermiştir (111,119,120). Kanıtlar ışığında

preeklampsi patogenezi derinlemesine anlayabilmek için endotel hücre aktivasyonu temel nokta olarak gözükmektedir.

Plasental iskeminin bir sonucu olarak da trofoblastların aşırı migrasyonu ve sınırın dışına çıkışı yine muhtemelen bu endotel hücre disfonksiyonuna sebep olmaktadır. Uteroplazental iskemi sistemik dolaşıma toksinlerin salınmasına, bu toksinler de yaygın endotel hücre disfonksiyonuna neden olur. Toksinlerin kaynağı tam olarak anlaşılamamakla beraber serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidler sorumlu tutulmaktadır (85).

Preeklampsi ile ilişkili endotel hücre disfonksiyonunun "normalin generalize düzensizlik durumu: gebeliğin generalize maternal intravasküler adaptasyonu" sonucunda meydana gelebileceğini öne sürmüşlerdir.

Gebelikte artan enerji ihtiyacını karşılayabilmek için nonesterifiye yağ asitleri (çok düşük dansiteli lipoprotein-VLDL) mobilize olur. Trigliserid ve serbest yağ asitleri normal gebeliklere göre iki kat daha artmıştır. Trigliserid ve serbest yağ asitleri, hastalık klinik olarak belirgin olmadan haftalar veya aylar önce artmaktadır (121,122). Preeklampsi hastalarda kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan LDL miktarı artarken, kardiyoprotektif etkili HDL miktarı azalmaktadır (123-125). Serbest oksijen radikalleri kendiliğinden çoğalan lipid peroksidlerin oluşumuna yol açarlar ki, bu durum sırasıyla endotel hasarına sebep olan oldukça toksik radikallerin üretimine zemin hazırlarlar.

Plasentadan direk veya indirek olarak üretilip endotel hücre fonksiyonları değiştiren faktörler:

- 1-Sitokinler (126)
- 2-Plasental fragmanlar (127)
- 3-Serbest radikaller
- 4-Reaktif oksijen parçacıkları (128)

Son yıllarda yapılan çalışmalarda preeklampsi hastalarda lökosit aktivasyonunun arttığı saptanmıştır. Endotel üzerindeki ilk olumsuz etkiler cevap olarak bir takım maddelerin yapılmasına ve salgılanmasına neden olmaktadır. Bunlar arasında en önemlisi sitokinler adı verilen maddelerdir. Sitokinler, görevleri endotel üzerindeki olumsuz etkileri ortadan kaldırmak olan lökositlerin olay yerine gelmesini ve aktivasyonunu sağlar. Endotelde adezyon molekülü adı verilen proteinlerin yapılmasını ve damar lümenine bakan membran yüzeyine taşınmasını sağlar. Lökositlerin temel

görevi, zararlı etkileri fagosite etmek veya salgıladığı bazı maddelerle parçalamaktır. Ne var ki lökositler, özellikle salgıladıkları toksik maddelerle hasarı arttırmakta ve bir kısır döngüye neden olmaktadır.

Lökosit aktivasyonunun artması ve lökosit disfonksiyonu preeklampsi patofizyolojisine ve endotel hasarının artmasına neden olduğu belirlenmiştir (128-131). Özetle sitokinler, preeklampsi ile ilişkili oksidatif strese katkıda bulunabilirler.

Endotel hücre hasarına neden olan faktör ya da faktörlerin kaynağı olarak trofoblastlar gösterilmiştir. Histopatolojik epidemiyolojik ve deneysel bulgular preeklampsideki en erken ve en tutarlı değişiklik olarak azalmış fetoplantal perfüzyonu göstermektedir. Dolayısıyla bu azalmış perfüzyon sonucu trofoblastların sitotoksik faktörler salgıladığı, bunların da endotel hücre harabiyeti yaptığı düşünülür (111,132). Desidua'da aktive olduğunda zararlı inflamatuvar faktörler salgılayabilecek bol miktarda hücre mevcuttur. Bunlar daha sonra endotelyal hücre hasarını tetikleyen mediatörler olarak işlev görürler.

Birden çok doymamış bağ içeren bazı yağ asitleri oksijenli ortamda bir lipid mekanizması yolu olan lipid peroksidasyonla parçalanmaktadır. Bu reaksiyonun sonunda oldukça aktif, mikrosaniyeler içinde reaksiyona giren ve doku hasarına yol açan serbest radikaller oluşur. Vücutta bulunan antioksidan maddeler bu serbest radikallerin oluşumunu azaltarak bu sistemi kontrol altında tutmaktadır.

Serbest oksijen radikalleri, preklampsi kliniği başlamadan önce yükselmektedir. Yetersiz perfüzyon sonucu hipoksik kalan dokularda kan akımı tekrar sağlandığı zaman, reaktif serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır (133). Preeklampitik hastalarda azalmış perfüzyon sonrası intervillöz alanda oksijen radikallerinin olduğu bazı çalışmalarla gösterilmiştir (134,135). Bu bulgunun önemi, azalan plasental perfüzyon sonucu oluşan bu radikallerin maternal sirkulasyona transferi ile maternal sistemik hastalığa neden olduğunu gösterebilmesidir (136).

Preeklampitik hastalarda hemoliz sonucu hemoglobin ve demir serbest kalmaktadır (preoksidan madde olarak). Hemoglobin demirin önemli bir kaynağı olarak belirgin olarak yükselir ve endotel hücreler tarafından alınarak oksidatif stres yaratır (137). Homosistein de süperoksid oluşumuna neden olur (138). Hiperhomosisteinemi genel toplumda %5-7, aterosklerozlu hastalarda %20-30 oranında bildirilmiştir (139). Preeklampitik hastalarda antioksidan sistemin en önemli komponentlerinden olan

askorbik asit ve E vitamini düzeyinde azalma olmaktadır (140,141). Oksidatif stresin preeklampsi üzerindeki etkisini gösteren bu tip gözlemler, gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların önlenmesinde antioksidan tedavinin potansiyel yararlarına yönelik ilgiyi artırmıştır. Antioksidan örnekleri arasında E vitamini (α - tokoferol), C vitamini (askorbik asit) ve α -karoten sayılabilir (31). Preeklampitik hastalarda oksidatif stres sonucunda ateroskleroza benzer lipid değişiklikleri olduğu görüşü üzerinde yoğunlaşmıştır (142).

Bu güne kadar elde edilen bilgiler endotelial disfonksiyonun, hem vasküler cevabı hem de intravasküler koagülasyonu değiştirerek preeklampsinin patogenezinde santral rol aldığını düşündürmektedir. Endotel hücreler vazodilatatör maddelerin sekresyonu, vasküler kompartmanın bütünlüğünün sağlanması ve intravasküler koagülasyonun önlenmesi gibi çeşitli önemli fonksiyonlara sahiptir (113). Endotelial hücre hasarı vazodilatörlerin sentezini azaltıp, vazokonstriktörlerin sentezini artırdığı için ve aynı zamanda endojen antikoagülanların sentezini bozup, prokoagülanların sentezini artırdığı için preeklampsinin patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır (111).

NO vazodilatatör ve trombosit agregasyon inhibitörü, endotelin-1 ise insan endoteli tarafından sentez edilen vazokonstriktör ve trombosit agregasyon aktivatörüdür. Plazma endotelin-1 doğum eyleminde olan veya olmayan normotansif kadınlarda artar ve hatta preeklampitik kadınlarda bile yüksek seviyeler bildirilmiştir (99). NO ise endotel hücreleri tarafından L-arginin'den sentezlenmektedir. Gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların etyolojisinde yokluğunun veya azalmış konsantrasyonunun rol oynayabileceği güçlü bir vazodilatatördür. NO'nun geri çekilmesi bazı gebe hayvanlarda preeklampsiye benzer bir klinik tablonun gelişmesine neden olmaktadır. NO inhibisyonuyla ortalama arter basıncında artma, kalp hızında azalma olduğu ve bazı hayvanlarda gebeliğin indüklediği vazopressör duyarsızlığın geri döndüğü gösterilmiştir. NO insanda fetoplazental perfüzyonun karakteristiği olan düşük basınçlı vazodilate durumu koruyor gibi gözükmektedir. Gebeliğe bağlı hipertansif bozukluğu olan kadınlarda, NO konsantrasyonu; değişiklikleri kışkırtan bir olaydan çok, hipertansiyonun sonucu gibi gözükmektedir (99). Preeklampitik hastalarda NO üretimini üzerinde zıt görüşler vardır. Curtis ve ark. ile Davidge ve ark. serum NO miktarında

herhangi bir değişiklik saptamazken, Nobunage ve ark. NO düzeylerinde artış, Hata ve ark. ve Seligman ve ark. NO düzeylerinde azalma olduğunu rapor etmişlerdir(143-147).

Endotel değişiklikleri NO salınımında azalma, endotelin-1 salınımında artış ile de kendini gösterir. Bu değişikliğin net etkisi arterioler konstrüksiyon ile hipoksik-iskemik harabiyet, hipertansiyon ve plasental iskemidir (85).

Endotelin-1 uterin arter ve venin potent bir vazokonstriktörüdür (148). Endotelin-1 esas olarak altta yatan düz kas üzerine etki gösterir ve bu otokoidin sadece küçük bir kısmı dolaşıma geçer (10). Preeklampside artmış maternal plazma endotelin-1 düzeyleri sadece yaygın endotelial hasarın bir sonucu olabilir (Ölmekte olan endotel hücrelerinin ağlaması). Çünkü preeklampsi, generalize endotelial disfonksiyonla karakterizedir (111). Plazma endotelin-1 düzeyleri hastalığın ciddiyeti ile korrelasyon gösterir (8).

Prostaglandin ve benzeri maddelerin ise hangi mekanizma ile gebelikte vasküler reaktiviteyi yönlendirdikleri tam olarak bilinmemektedir. Normal gebelikte karşılaştırıldığında preeklampside, PGI2 anlamlı düzeyde düştüğü ve TXA2'nin anlamlı düzeyde arttığına dair kanıtlara rastlanmıştır. O halde preeklampitik kadınlarda TXA2 yükselmekte ve PGI2 ve PGE2 düşmekte, sonuçta vazokonstriksiyon ve infüze edilen anjiotensin II'ye duyarlılık gelişmektedir. Preeklampsi, bir prostaglandinin uygunsuz şekilde artan yıkımı ve üretimini, azalan sentezini veya salınımını ya da her iki durumun birlikteliğini takiben ortaya çıkabilir (31).

Brown ve ark. anjiotensin II'ye duyarlı gebe kadınlarda düşük doz aspirinin vasküler cevapsızlığı kısmen düzelttiğini gösterdiler (149). Bu trombositlerde ve damar duvarlarında siklooksijenazın kısmi seçici inhibisyonunu yansıtır.

İntakt endotel hücrelerinin antikoagulan özellikleri vardır ve vasküler düz kasların agonistlere yanıtını yumuşatır. Diğer yandan hasarlı bir endotelde prostaglandin dengesi de bozulur, endotel hücreleri koagulasyonu destekleyici yönde aktive olurlar ve vazopressör ajanlara karşı duyarlılıkları artar. TXA2 vazokonstriktör ve potent bir trombosit agrege edici ajandır. PGI2 ise vasküler direnci düşüren bir vazodilatör ve trombosit agregasyon inhibitörüdür (111). Endotel disfonksiyonu vazokonstriktör vazodilatörler arasındaki lokal dengenin bozulmasına neden olur. Vazodilatör prostaglandin E2 (PGE2) ve prostasiklin (PGI2)'nin azalmasına, vazokonstriktör prostaglandin F serisi ve tromboksan (TXA2) artmasına neden olur (84,150).

Normal gebelikte PGI2 sentezi 4-5/8-10 kat artarken, TXA2 sentezi aynı kalır. TXA2 sentezi normal gebelerde artış gösterirken, preeklampitik hastalarda bu daha belirgindir (150). Hipertansif gebelerde PGI2 artışı izlenmez ya da artış 1-2 kattır, TXA2 seviyesinde değişiklik bildirilmemiştir. Bu şekilde PGI2/TXA2 oranının hipertansif gebelerde daha düşük olması, artmış periferik vasküler direnç ve trombosit agregasyonuna neden olur (85,152,153).

Preeklampitik kadınlardan alınan damarlar normal gebe kadınlardan alınan damarlara göre daha az PGI2 üretirler. Bu normal endotelin vazodilatatör etkilerinin preeklampsideki endotel hücre disfonksiyonu ile azaldığına bir kanıttır (111).

Preeklampitik hastaların damarları ve bebeklerinin umbilikal damarlarının normal gebelere göre daha düşük oranda prostasiklin ürettiği gösterilmiştir (154-156).

Fetal gelişme geriliği ve fetal ölümlerle birlikte olan ağır preeklampsis sadece, kritik kurtarıcı mekanizma olan uteroplasental PGI2 sentezinin yetersiz olduğu durumlarda meydana gelecektir (111). TXA2 sentezi preeklampside artmıştır (16). Preeklampsideki TXA2 - prostasiklin dengesizliği açıkça prostasiklin üretimindeki azalmadan ziyade TXA2 sentezindeki artışla ilgilidir (157,158).

Hasarlı endotel hücrelerden salınan fibronektin, büyüme faktörleri, VCAM-1 (vasküler hücresel adezyon molekülleri), Faktör VIII antijeni ve birçok peptid klinik prezentasyondan önce preeklampitik hastalarda artmıştır (49).

Vazoaktif intestinal polipeptidin plazma düzeyleri preeklampside belirgin bir şekilde artmıştır. Bu uterus ve plasentayı da içine alan çeşitli organların vasküler perfüzyonunu düzelteren güçlü bir kompensatuar mekanizmayı temsil edebilir (159).

Preeklampside, endotelial hasarının sonraki kanıtları arasında glomerüller kapiller endotel morfolojisindeki karakteristik değişiklikler, artmış kapiller permeabilite ve böylesi bir aktivite ile ilişkili maddelerin artmış kan düzeyleri sayılabilir (31).

Preeklampsinin belirgin klinik özellikleri olan ödem ve glomerüller kapillerin sızıntısı normal endotelial transport fonksiyonlarının kaybı ile paraleldir. Preeklampitik kadınların damar içi kompartmandan albümine bağlı Evans mavisi boyasının gözden kaybolma hızının artışı bu kadınlardaki endotel hücre bütünlüğünün kaybına doğrudan kanıt sağlar.

Preeklampitik kadınlarda diğer iyi ortaya konmuş patofizyolojik değişikliklerde yine endotel hücre hasarı ile açıklanabilir. Konvansiyonel laboratuvar testleri ile DİK

preeklampitik kadınların sadece %20'sinde gösterilebilmesine karşılık daha hassas indikatörler, koagülasyon anormalliklerinin preeklampitik kadınlarının çok daha büyük yüzdesinde meydana geldiğini göstermektedir (111). Endotel hücre hasarı aynı zamanda yaygın protein sızıntısına yol açan hücre membran bütünlüğünün kaybına da yol açar. Bu durumun göstergesi, preeklampitik kadınlarda proteinüri ile periferik ve pulmoner ödemin gelişmesidir (113).

2.7 Preeklampsideki patolojik, morfolojik ve klinik değişiklikler

Preeklampsi ile ilgili üç major patolojik lezyon vardır :

- 1- Spiral arterlerin miyometrial segmentlerinde trofoblastik invazyon eksikliği (uteroplasental)
- 2- Glomerüler kapiller endotelyozis (renal)
- 3- Çeşitli organlarda hemoraji ve nekroz

Gebeliğe bağlı hipertansif bozukluğu olanların bazılarında hematolojik bozukluklar olur. Bunlar arasında trombositopeni, bazı plazma pıhtılaşma faktörlerinde azalma ve eritrositin travmaya bağlı şekil bozukluğu ve hemolizi sayılabilir.

Başlatıcı olaylar sonucu tetiklenen preeklampsi sendromu hastalık geliştiren kadındaki vasküler endotelial hasar, vazospazm, plazma transüdayonu ve iskemik ve trombotik olaylarla sonuçlanır. Preeklampitik kadınların bebeklerinin göbek kordonu arterlerinde preeklampitik olmayan kadınların bebeklerinin kordon arterlerinde mevcut olmayan endotel hücre hasarının gösterildiği rapor edilmiştir (111).

2.7.1 Plasental değişiklikler

Preeklampsi olgularında uteroplasental kan akımı azalmaktadır. Normal gebelikte trofoblastların invazyonu ile spiral arterler dilate, rezistansı düşük damarlara çevrilirler. Preeklampside trofoblast invazyonu defektiftir. Preeklampitik hastaların uteroplasental yapılarında meydana gelen belirgin histolojik değişiklikler hastalık için patognomoniktir ve akut arteroz olarak adlandırılır.

Bu değişiklikler endotel hücre hasarı, bazal membran bütünlüğünün bozulması, platelet depositleri, mural trombüs, fibrinoid nekroz, intimal hücre proliferasyonu ve myointimal hiperplazi, düz kas hücre hiperplazisi, düz kas hücrelerinde ve myointimal

geniş yağ nekrozları, damar lümeninde daralmaya neden olan vazospazmla birlikte düz kas hücresi proliferasyonu gibi mikroskobik bulguları içermektedir.

Preeklampitik gebelerde, plasenta ve plasenta damar yatağının patolojik incelemelerinde, bu fizyolojik değişimlerin tamamlanmamış olduğu ve spiral arter trombozlarına bağlı plasental enfarktların oluştuğunu bildiren çalışmalar vardır (116-118). Lokalize iskemik villus nekrozlarına bağlı oluşan plasental infarktlar hipertansiyonun şiddeti ile direkt olarak ilgili olup hastaların %60'ında görülür. Bunun yanı sıra histolojik değişiklik olarak sinsityal dejenerasyon ve hiperplazi, sitotrofoblastlarda hiperplazi, trofoblast basal membranında düzensizlik ve kalınlaşma, mikrovillus yoğunluğunda azalma, villöz hipervaskülarite ve oblitere endarterittir.

Gebeliğe bağlı hipertansiyon ve proteinüri gelişebilmesi için trofoblastların bulunması gereklidir. Gebelikte trofoblast dokusu ne kadar fazla ise hipertansiyon ve proteinüri gelişme ihtimali o kadar fazladır. Diabetes mellitus, eritroblastozis, mol hidatiform gibi hiperplasentozisin bulunduğu durumlarda preeklampsi görülme sıklığı artmıştır (111).

2.7.2 Endokrin sistem değişiklikleri

Normal gebelikte renin, anjiotensin ve aldosteron artarken, preeklampitik kadınlarda gebe olmayan kadınlardaki düzeye kadar iner. Normal gebelerde anjiotensin ve aldosterona karşı direnç varken preeklampitikler ise hassastır.

Preeklampside norepinefrinin pressör etkilerine duyarlılık ve üriner katekolamin atılımında artış vardır (92,159). Bu olgularda vazodilatatör etkili PGE2 ve PGI2 miktarı azalmış, vazokonstriktör etkili PGF2 miktarı ise artmıştır (161).

Human koryonik gonadotropin (HCG) seviyesi ağır preeklampsi olgularında normal gebelere göre yüksek, hafif preeklampsi hastalarında ise aynı olduğu daha önceki çalışmalarda görülmüştür (162). Daha sonra Said ve ark. yaptıkları araştırmada normal gebeler ile karşılaştırıldığında preeklampitik gebelerde beta HCG değerini daha yüksek bulmuşlardır; hafif ve ağır preeklampsi arasında ise fark bulamamışlardır.

Yine preeklampside human plasental laktojen hormon (HPL) konsantrasyonu azalmış, atriyal natriüretik peptid ise yüksek bulunmuştur (163).

2.7.3 Renal değişiklikler

Preeklampitik hastalardan alınan renal biyopsilerde hastalığa ait değişiklikler izlenebilir. Esas değişiklik glomerüldedir. Glomerül boyu kısalmır ve lümen daralmır. Glomerüller kapiller endotelinde şişme görülür ve bu endotel hücrelerin boyutları artmıştır, kapiller lümeni daraltırlar veya tıkayabilirler. Juxtaglomerüller hücrelerde hiperplazi ve juxtaglomerüller aparatusta genişleme olur. Endotel hücrelerinin altında ve aralarında fibrinojen derivelerinin depozitleri görülür. Bu yapıya Spargo tarafından glomerüller kapiller endotelyoz adı verilmiştir (164). Bu patolojik değişikliklere bağlı olarak renal plazma akımı ve glomerüller filtrasyon oranı azalmıştır (165).

Normal gebelik sırasında renal kan akımı ve glomerüller filtrasyon oranı artar. Fakat preeklampitik hastalarda normal gebelere kıyasla renal perfüzyon %20, glomerüller filtrasyon oranı %32 oranında azdır.

Morfolojik anormallik olan glomerüller endotelyoz bulgusu preeklampitik primipar kadınların böbreklerinin %70'inden fazlasında mevcuttur ve postpartum haftalar sonra tamamen normale geri döner (111,132).

2.7.4 Hepatik değişiklikler

Preeklampsi ve eklampsiden ölen kadınların %60-70'inde karaciğerde patolojik değişiklikler bulunmaktadır. Bunların başlıcaları pasif konjesyon, periportal hemoraji ve nekrozlardır. Ayrıca karaciğer kapsül altına olan subkapsüler kanama ve hematoma da görülebilir (165).

Preeklampsi ile birlikte görülen hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük platelet sayısı ile karakterize bir durum olan HELLP sendromu tariflenmiştir. Serumda karaciğer enzimlerinin yükselmesinin muhtemel sebebi, karaciğer lobüllerinin periferinde görülen periportal hemorajik nekrozlar şeklindeki lezyonlardır. Karaciğer kapsülü altından olan kanama o kadar ciddi boyutta olabilir ki kapsül rüptüre olup hayatı tehdit edici intraperitoneal kanamaya sebep olabilir.

2.7.5 Pulmoner değişiklikler

Şiddetli preeklampsi ve eklampsilerde kardiyojenik veya non kardiyojenik pulmoner ödem görülebilir. Genellikle postpartum ortaya çıkan pulmoner ödem aşırı

sıvı yüklenmesi veya azalmış plazma kolloidal onkotik basıncına bağlı olarak gelişebilir. Hastalarda adult respiratuar distress sendromu da gelişebilir (165).

2.7.6 Kardiyovasküler sistem değişiklikleri

Preeklampsi hipovolemi, hipertansiyon, azalmış kardiyak output ve artmış sistemik vasküler rezistans ile karakterizedir (166). Hipovolemi vazokonstrüksiyon, kapiller yataktan sıvı kaybı veya başka bir nedene bağlı olabilir. İntravasküler volüm azalmış, hemokonsantrasyon mevcuttur. Kan akımının direkt ölçümü ile birçok organın perfüzyonunun azaldığı bilinmektedir. Yine preeklamptik gebelerde tedavi öncesi yapılan ölçümlerde normal sol ventrikül dolma basıncı, artmış sistemik vasküler rezistans ve hiperdinamik ventriküler fonksiyon bulunmuştur (167). Ventrikül fonksiyonu genellikle normaldir (165). Preeklamptik gebelerin azalmış intravasküler kompartmanları vasospazm nedeniyle dışarıdan verilen sıvı ile doldurulamaz. Bu hastalara fazla sıvı verildiğinde normal olan sol ventrikül dolma basıncı ve buna bağlı kardiyak output da artacaktır. Preeklamptik gebeler fazla sıvı kadar volüm kaybına da hassastırlar. Doğumdan birkaç saat sonra vazospazmın çözülmesi ile volüm artar ve hematokrit değeri düşer.

2.7.7 Serebral değişiklikler

Preeklampside normal gebelere oranla serebral vasküler dirençte belirgin bir artış olmaktadır. Serebral kan akımı ve oksijen kullanımı preeklampside azalmıştır (165). Eklampsi nedeniyle ölen hastaların üçte birinde peteşiden geniş hematomlara kadar uzanan serebral kanamalar görülmüştür. Eklamptik konvülzyonlardan sonra ise hastaların %75'inde spesifik olmayan, geçici, anormal elektroensefalogram bulguları mevcuttur (168). Bu hastaların bilgisayarlı tomografi görüntülerinde ise lokal ödem ve kanama ile uyumlu olabilecek kortikal hipodens alanlar dikkati çekebilir. Serebral ödem ve küçük serebral hemorajiler, maternal ölümün en sık nedenidir.

2.7.8 Hematolojik değişiklikler

Bütün preeklamptik gebelerde hematolojik bozukluk olması şart değildir. Preeklampsi ve eklampside en sık görülen hematolojik anormallikler şunlardır;

trombositopeni, hemoliz, fibrin yıkım ürünlerinde artma, fibrinojen düzeyi ve antitrombin III'te azalmadır (165).

Hastalığın şiddeti ile orantılı olarak görülen hemokonsantrasyona bağlı yüksek hematokrit değerleri bulunur.

Preeklampsi-eklampsi olgularında maternal trombositopeni görülmektedir. Doğumdan birkaç gün sonra normal seviyeye çıkar. Trombositopeninin her hastada derecesi farklıdır. Trombositopeninin etyolojisinde trombosit bağlayan antikolar sorumlu tutulmuştur (169).

Koagülasyon sistemindeki değişiklikler preeklampside klinik olarak belirgin değildir. von Willebrand faktörün aktivitesinin Faktör VIII aktivitesine oranı artmıştır. antitrombin III seviyesi ise azalmıştır (170).

Ağır preeklampsi ve eklampsi olgularının %7'sinde dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) görülmektedir. DİK'te intravasküler prokoagülanlarda azalma, fibrin yıkım ürünlerinde artma ve mikrotrombüslere bağlı son organ hasarı vardır (171). DİK'in preeklampside meydana geliş mekanizmasında; vazospazma bağlı endotel hasarı sorumlu tutulmaktadır. Yine vasküler fibronektinin preeklampside yüksek bulunması bu görüşü desteklemektedir (172). Hemolizin oluş mekanizması vazospazma bağlı endotel hücre hasarı, endotelyal yüzeyin bozulmasıyla, trombositlerin bu yüzeylere yapışması, fibrin birikimi ve sonuçta eritrositlerde mikroanjiopatik hemolizin gerçekleşmesi şeklinde açıklanır. Ağır preeklampsili ve eklampsili hastaların eritrositlerinin morfolojisi incelendiğinde şizositosis ve ekinositosis görülmüş, bu değişiklikler normal gebelerde gözlenmemiştir.

2.7.9 Preeklampside klinik bulgular

Semptom ve Bulgular:

1)Hipertansiyon: Preeklampsi tanısı için en önemli kriterdir. Kan basıncı 6 saat arayla iki kez ölçülmelidir. Sistolik kan basıncında 30 mmHg, diastolik kan basıncında ise 15 mmHg'nın üzerinde bir artış hipertansiyon olarak yorumlanmalıdır. Eğer gebeliğin erken dönemindeki kan basıncı kayıtları mevcut değilse 140/90 mmHg kan basıncı hipertansiyon kriteri olarak alınmalıdır. Diastolik kan basıncı, prognostik açıdan sistolik kan basıncından daha anlamlıdır (165).

Page ve Christianson, üçüncü trimesterde genç primigravidalarda preeklampsi gelişmesine işaret etmesi bakımından ortalama arterial kan basıncı (MAP) sisteminin kullanılmasını önermektedirler. MAP'ı 85 mmHg üzerinde bulunan primigravidlerde MAP'ı 85 mmHg'nın altında bulunanlara göre 1,7 kez daha preeklampsi gelişim riski taşıdıkları gösterilmiştir (173).

2)Proteinüri: Preeklampside en son ortaya çıkan bulgudur. Gün boyunca proteinüri oldukça değişken olduğundan 24 saatlik idrarda kantitatif protein ölçümü rastgele ölçülerden daha kesin sonuç verir. 24 saatlik idrarda proteinüri 300 mg'dan fazladır. Vakaların %30'unda proteinüri bulunmayabilir. Fetal prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biridir (165).

3)Ödem: Preeklampsi gelişimindeki klinik seyir genellikle ani ve ilerleyici kilo alımı ve klinik ödemle karakterizedir. Gebelik süresince haftada 500 gr'dan fazla kilo artışı patolojik kabul edilir. Ödem generalize olursa elleri, yüzü, ayakları tutarsa ve genellikle sabah kalkınca belirginleşirse patolojik kabul edilmelidir. Ödem gelişmeden de preeklampsi olabilir. Vakaların %40'ında ödem olmayabilir (165).

Bu klinik bulgulara aşağıdaki kriterlerden birinin eşlik etmesi durumunda ağır preeklampsi tanısı konur (11,15,16).

- 1) En az altı saat ara ile iki kere yatar durumdaki hastanın kan basıncının 160 mmHg sistolik veya 110 mmHg diastolik değerinin bulunması
- 2) Proteinüri: 24 saatlik idrarda 5 gr veya daha fazla veya dipstick ile 3 veya 4+ değerinin bulunması
- 3) Oligüri: 24 saatte 400 cc altında idrar
- 4) Bilinç bozuklukları, baş ağrısı, skotomlar, bulanık görme gibi serebral veya görsel bozukluklar
- 5) Pulmoner ödem veya siyanoz
- 6) Epigastrik veya sağ üst kadran ağrısı
- 7) Etiyolojisi belirsiz karaciğer fonksiyon bozukluğu
- 8) Trombositopeni

Bu bulgulara ek olarak preeklampsi bir hasta konvülsiyon veya koma geçirirse tablo artık eklampsi adını almıştır.

2.7.10 Laboratuvar bulguları:

- Hemoglobin ve hematokrit hemakonstrasyona bağılı olarak artmış olabilir.
- Şiddetli olgularda hemolize sekonder anemi görülebilir.
- Trombositopeni sıklıkla görülür.
- Fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörlerinde önemli bir değişiklik yoktur, ancak fibrin yıkım ürünleri artabilir.
- Ürik asit artmıştır (genellikle > 6 mg/dl).
- Serum kreatinin düzeyleri sıklıkla normal sınırlar içindedir, ancak şiddetli olgularda artmış olabilir.
- %10 vakada karaciğer fonksiyon testleri bozuk olabilir.
- Hemolize sekonder laktat dehidrogenaz çok yüksek düzeylerde bulunabilir.
- Kan glukoz ve elektrolit düzeyleri normal sınırlardadır.
- İdrar tetkikinde proteinüriye ek olarak hyalen kristaller bulunabilir.

2.8 Preeklampside komplikasyonlar

Preeklampsi maternal ve fetal komplikasyonlara neden olmaktadır. Aşağıdaki tablo 2'de preeklampsinin komplikasyonları belirtilmiştir (174).

Tablo 2. Preeklampside komplikasyonlar

Fetal komplikasyonlar	Maternal komplikasyonlar
Fetal gelişme geriliği	Konvülsiyonlar
Perinatal ölüm	Akut böbrek yetmezliği
Preterm doğum	Kalp yetmezliği
Oligohidramni	Pulmoner ödem
Fetal asfiksi	İntrakranyel kanama
	Serebral ödem
	Körlük
	Karaciğer subkapsüler hematoma ve rüptürü
	Akut karaciğer yetmezliği
	Dekolman plasenta-DİK
	HELLP sendromu

2.8.1 HELLP Sendromu:

Sınıflandırmada ağır preeklampsinin bir varyantı ya da ayrı bir sınıf olarak da yer alan bir başlıktır. HELLP sendromu gelişimi hayati tehlikeye neden olabilir (7).

Hemoliz (H), yükselmiş karaciğer enzim düzeyleri (EL) ve düşük trombosit (LP) ile karakterize klinik sendromdur. Mortalite ve morbiditesi yüksek seyreden bir sendromdur. Mikroanjiopatik hemolitik anemi, hepatik disfonksiyon ve trombositopeni ile karakterize bir sendromdur (8). HELLP sendromu şiddetli preeklampitik hastaların %4-12'sinde görülür (8,11,12). HELLP sendromlu hastaların yalnızca %50'sinde şiddetli hipertansiyon vardır, %15'inde ise; ne hipertansiyon ne de proteinüri olmayabilir (14).

Trombositopeni ($<100000/\text{mm}^3$) en sık rastlanan bulgusudur (9). %20-25'i hipertansif olmayan gebelerde izlenebileceğinden trombositopeni görüldüğünde uyarıcı olması gereken önemli bir bulgudur.

Komplikasyonları arasında plasental ablasyon (%7), akut renal yetmezlik (%2), pulmoner ödem (%6) ve subkapsüler karaciğer hematomu yer almaktadır.

Tanı Kriterleri (9):

1. Hemoliz:
 - Anormal periferik kan yayması.
 - Artmış bilirubin $>1,2 \text{ mg/dl}$
 - Artmış laktat dehidrogenaz $>600 \text{ IU/L}$
2. Artmış karaciğer enzimleri
 - AST yükselişi 70 IU/L veya daha fazla
3. Trombositopeni
 - Trombosit sayısı $<100000/\text{mm}^3$

3. MATERYAL VE METOD

Ekim 2006 – Ekim 2008 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne hipertansif hastalık tanısıyla başvuran, yatırılan, takip ve tedavi edilen 301 olgu retrospektif olarak incelendi.

Her hastanın demografik özellikleri (yaş, gravida, parite, abortus, gebelik haftası), ayrıntılı anamnezleri (ölü doğum, iu ex, yaşayan çocuk sayısı, daha önceki gebeliklerindeki preeklampsi öyküsü), geldiği andaki fizik muayene bulguları, billing durumu, perinatal USG ölçümleri, sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), rutin hematolojik (hemoglobin , trombosit sayısı, beyaz küre sayısı) , karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT) ve böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin) ile kan glikoz, sodyum, potasyum, kalsiyum düzeyleri, spot idrarda protein ölçümü sonuçları; doğuma ait anne ve yenidoğan bilgileri (doğum şekli, yenidoğan ağırlığı, 1. dk apgar skoru, perinatal komplikasyonlar açısından intrauterin ölüm ve İUGR, maternal komplikasyonlar açısından ise maternal mortalite, abruptio plasenta, DİK, ABY verileri dosyalarından incelenerek kaydedildi.

Preeklampsi tanısı, 6 saatlik ara ile en az iki kez ölçülen kan basıncı değerleri 140/90 mmHg'nın üzerinde olan ve birbirini takip eden en az iki spot idrar örneğinde 300 mg/dl ve üzerinde protein saptananlara konuldu.

Hafif preeklampsi tanısı, 6 saatlik ara ile en az iki kez yapılan kan basıncı ölçümünün 140/90-160/110 mmHg arasında olması, spot idrarda 300 mg/dl proteinürinin olması ile tanı konuldu.

Ağır preeklampsi tanısı, aynı şekilde yapılan ölçümlerde kan basıncının 160/110 mmHg veya üstünde, 24 saatlik idrarda 5 g veya daha fazla proteinürinin olması veya spot idrarda 500 mg/dl ve üzerinde proteinürinin olması ile tanı konuldu.

Eklampsi tanısı, preeklampsi tablosuna nörolojik bir sebep dışında olan tonik (kasılma) ve klonik (çarpınma) konvülsiyonların eklenmesi ile konuldu (174).

HELLP sendromu tanısı ise H, anormal periferik kan formülü (şistosit varlığı), artmış bilirubin düzeyi (>1,2 mg/dl), yüksek LDH düzeyi (>600 IU/L), karaciğer enzimlerinde yükselme (AST >70 IU/L) ve trombosit sayısının <100000/mm³ olması ile konuldu (13).

Takip sırasında gelişen maternal komplikasyonlar ise aşağıdaki şekilde gruplandırıldı:

1-HELLP sendromu, AST yüksekliği (AST >70 IU/L), trombositopeni (trombosit sayısı <100000/mm³) ve hemolizin (LDH >600 IU/L, bilirubin >1,2 mg/dl) beraberce bulunması olarak tanımlandı.

2- Dissemine intravasküler koagulyasyon (DİK) (aPTT >40 saniye, fibrinojen <200 mg/dl)

3-Eklampsi

4-Plasenta dekolmanı

5-ABY

Hastalar hafif ve ağır preeklampsi olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup demografik özellikler, laboratuvar parametreleri, maternal ve fetal komplikasyonlar açısından incelendi.

Hastalar ayrıca, trombosit sayılarına göre de iki gruba ayrıldı. Trombosit sayısı >150000/mm³ olan ve trombosit sayısı <150000/mm³ olan iki grup oluşturuldu. İki grup maternal ve fetal komplikasyonlar açısından incelendi. Hastaların takipleri ile ilgili sonuçlara varılması amaçlandı. Maternal komplikasyonlardan HELLP sendromu, eklampsi, dekolman plasenta ve ABY'li olgular, fetal komplikasyonlardan ise intrauterin ex, oligohidramni, anhidramni, İUGR olan olgular herbiri tek tek preeklampsi şiddetinin trombosit düzeyine göre dağılımı açısından incelendi.

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS 16.0 paket programında bilgisayara aktarılmış ve analiz edildi. Veriler değerlendirilirken sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve frekans veriler ise sayı (%) ile ifade edildi. İstatistiksel analizlerde tüm ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiş ve grupların ikili karşılaştırmasında nonparametrik test olarak "Mann-Whitney U Testi" ve ölçümsel verilerin korelasyonunu belirlemede pearson testi kullanıldı. Sayımla elde edilen verilerin karşılaştırmasında ise "Ki kare testi (Chi square test)" ve "Fisher'in Kesin testi (Fisher's exact test)" kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için p<0,05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

301 olguda ortalama yaş ortalaması $29,1\pm 6,3$ idi. (Minimum:17, Maximum:45) Gebelik sayısı ve paritesine göre hasta dağılımı incelendi. Gebelik sayısı 1, paritesi 0 olan grupta 136 olgu (%45,2); paritesi 1 olan 53 olgu (%17,6) görüldü. Primigravid 136 (%45,2) hasta, multipar 96 (%31,9) hasta, primipar olan 53 (%17,6) hasta, nullipar 154 (%51,2) hasta olduğu görüldü.

Hastaların demografik özelliklerine göre dağılımları tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Demografik özelliklere göre tüm olguların dağılımı

Demografik özellikler	Minimum	Maksimum	Ort±SD
Yaş	17	45	$29,1\pm 6,3$
Gravida	1	13	$2,49\pm 2,0$
Parite	0	10	$1,18\pm 1,65$
Abortus	0	7	$0,32\pm 0,77$
Gebelik Haftası	21	42	$34,3\pm 3,9$

Tablo 4. Gebelik sayısı ve paritelerine göre olgu dağılımı

	Hasta Sayısı	Oran(%)
Primigravid	136	45,2
Primipar	53	17,6
Multipar	96	31,9
Nullipar	154	51,2

Olgularda ortalama gebelik haftası $34,3\pm 3,9$ (Minimum:21, Maximum:42) olarak saptandı. Gebelik haftasına göre 172 olgunun (%57,1) preterm, 121 olgunun (%40,2) term (miad), 8 olgunun (%2,7) postterm olduğu saptandı.

Tablo 5. Matüritelerine göre olgu dağılımı

	Hasta Sayısı	Oran (%)
Preterm	172	57,1
Miad	121	40,2
Postterm	8	2,7
Toplam	301	100,0

Tüm olgularda ortalama 1. dk Apgar skoru $6,7 \pm 2,3$ idi. Ortalama bebek kilosu $2236,4 \pm 932,8$ (510-4820) kg idi. 191 (%63,5) olguda bebek kilosu normal değer aralığı altında, 83 (%27,6) olguda bebek kilosu normal değer aralığında idi, 27 (%9,0) olguda bebek kilosu normal değer aralığının üzerinde idi. İlk başvuradaki ortalama sistolik kan basıncı değeri $158,5 \pm 19,4$ (130-240) mmHg , diastolik kan basıncı değeri $102,2 \pm 13,8$ (80-150) mmHg idi.

Tablo 6. 1.dakikada Apgar skoruna göre olgu dağılımı

Apgar skoru	Hasta Sayısı	Oran (%)
İntrauterin ex	20	6,6
Çok kötü (1-4)	15	4,0
Kötü (5-7)	116	38,5
İyi (≥ 8)	150	49,8
Toplam	301	100,0

Tablo 7. Kan basıncı değerlerine göre olgu dağılımı

	Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	Hasta Sayısı	Oran (%)
Hafif preeklampsi	$146 \pm 10,4$	$92,5 \pm 7,4$	159	52,8
Ağır preeklampsi	$172,5 \pm 17,5$	$113,2 \pm 10,7$	142	47,2
Toplam			301	100

Hastaların başvuru anındaki bilinç durumu incelendi. 288 olguda (%95,7) bilinç düzeyinin normal, 13 olguda (%4,3) bilinç bozukluğu olduğu saptandı.

Genel dağılımda hastaların 21'i (%7) anhidramni; 43'ü (%14,3) oligohidramni; 50'si (%16,6) İUGR; 12'si (%3,9) de gestasyonel diyabet (GDM) olarak saptandı. 59 olgunun (%35,8) önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü vardı. Diğer 106 olguda (%64,2) öyküde özellik yoktu.

Doğum şekline göre olgular incelendiğinde 22 olgunun (%14,4) vajinal doğum, 279 olgunun (%85,6) C/S (sezaryen ile operatif doğum) ile tedavi edildiği saptandı.

Tablo 8. Doğum şekillerine göre olgu dağılımı

Doğum şekli	Hasta Sayısı	Oran (%)
Normal vajinal doğum	22	14,4
C/S	279	85,6

Sezaryen ile doğum yapan 279 gebenin sezaryen endikasyonları; 18 eklampsi ve uygunsuz Bishop, 144 preeklampsi ve uygunsuz Bishop, 51 preeklampsi ve mükerrer sezaryen, 25 preeklampsi ve fetal distres, 2 indüksiyona yanıtızlık, 12 dekolman plasenta, 4 makat geliş ve 23 uygunsuz Bishop skoru bulunan HELLP sendromu olgusu idi.

Olgular tanılarına göre incelendiklerinde, 45 olgu (%15) HELLP sendromu, 142 olgu (%47,2) ağır preeklampsi, 23 olgu (%7,6) eklampsi, 159 olgu (%52,8) hafif preeklampsi idi.

Gebelerin hastaneye yatışlarındaki beyaz küre sayısı 103 (%59) olguda normal değer aralığının üzerinde, 67 (%38,7) olguda normal değer aralığında, 3 (%2,3) olguda normal değer aralığının altında idi (4-10 bin/mm³).

Olguların hastaneye yatış hemoglobin değeri, 3 (%1,7) olguda normal değer aralığının üzerinde, 130 (%75,2) olguda normal değer aralığında, 40 (%23,1) olguda normal değer aralığının altında idi (12-16 g/dl).

Tablo 9. Proteinüri derecesine göre olguların dağılımı

Proteinüri düzeyi	Hasta Sayısı	Oran(%)
≥300 mg/dl	195	64,8
<300 mg/dl	106	35,2

Olguların hastaneye yatış trombosit sayısı, 3 (%1,7) olguda $>400000/\text{mm}^3$, 130 (%75,2) olguda $150000-400000/\text{mm}^3$ aralığında, 40 (%23,1) olguda $<150000/\text{mm}^3$ idi ($150000-400000/\text{mm}^3$).

Kan glukozu 133 (%76,8) olguda normal değer aralığında, 30 (%17,3) olguda normal değer aralığının üzerinde, 10 (%5,9) olguda normal değer aralığının altında idi (70-110 mg/dl).

Hastaneye yatış kan AST değeri 60 (%34,6) olguda normal değer aralığının üzerinde, 113 (%65,3) olguda normal değer aralığında idi (8-46 IU/L). Benzer şekilde kan ALT değeri 133 (%76,8) olguda normal değer aralığında, 40 (%23,2) olguda normal değer aralığının üzerinde idi (7-46 IU/L).

Hastane Kabul sırasında BUN değeri 160 (%92,4) olguda normal değer aralığında, 13 (%7,6) olguda normal değer aralığının üzerinde idi (5-24 mg/dl). Kan kreatinin değerleri ise; 155 (%89,5) olguda normal değer aralığında, 15(%8,6) olguda normal değer aralığının üzerinde, 3 (%1,9) olguda normal değer aralığının altında idi (0,4-1,4mg/dl).

Yatış sırasındaki elektrolit düzeyleri incelendiğinde;

Kan Na^+ (sodyum) düzeyi 131 (%75,7) olguda normal değer aralığında, 40 (%23,2) olguda normal değer aralığının altında, 2 olguda normal değer aralığının üzerinde (135-145 mEq/L), K^+ (potasyum) düzeyi 168 (%97,1) olguda normal değer aralığında, 5 (%2,9) olguda normal değer aralığının üzerinde (3,5-5,5 mEq/L), Ca^{++} (kalsiyum) düzeyi 78 (%45) olguda normal değer aralığında, 95 (%55) olguda normal değer aralığının altında idi (8,1-10,7 mg/dl).

Tablo 10. Demografik özelliklerin hafif ve ağır preeklampatik olgularda dağılımı

Demografik özellikler	Hafif preeklampsi Ort±SD	Ağır preeklampsi Ort±SD	p değeri
Yaş	29,0±6,2	29,2±6,3	>0,05
Gravida	2,23±1,74	2,78±2,23	<0,05
Parite	0,93±1,32	1,47±1,93	<0,05
Abortus	0,32±0,88	0,32±0,63	>0,05
Gebelik Haftası	34,5±3,7	34,1±4,1	>0,05

Gruplar arasında demografik özellikler açısından istatistiksel ilişki Tablo 10'da gösterilmiştir. Gruplar arasında gravida, parite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı; ağır preeklampsili grupta daha yüksek izlendi. Yaş, abortus, gebelik haftası açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı.

Tablo 11. Hafif ve ağır preeklampside laboratuvar ve klinik bulgular

Laboratuvar ve klinik bulgular	Hafif preeklampsisi	Ağır preeklampsisi	p değeri
	Ort±SD	Ort±SD	
Hemoglobin (mg/dl)	12.2±1,4	12,3±1,6	>0,05
Trombosit (bin/mm ³)	213±75	195±80	<0,05
BK (bin/ mm ³)	11148±3200	12180±4000	<0,05
AST (IU/L)	37±57	72±139	<0,05
ALT (IU/L)	28±42	60±146	<0,05
BUN (mg/dl)	12,0±5,1	12,3±5,1	>0,05
Kreatinin (mg/dl)	0,6±0,2	0,7±0,2	>0,05
Glikoz (mg/dl)	88±23	90±20	>0,05
Na (mEq/L)	134±3	134±3	>0,05
K (mEq/L)	4,3±0,4	4,2±0,5	>0,05
Ca (mg/dl)	8,6±0,6	8,4±0,6	<0,05
Spot idrarda protein (mg/dl)	193±117	257±84	<0,05
Sistolik kan basıncı (mmHg)	146±10,4	172,5±17,5	<0,05
Diastolik kan basıncı (mmHg)	92,5±7,4	113,2±10,7	<0,05

Gruplar arasında laboratuvar değerleri ve klinik bulgular açısından istatistiksel ilişki Tablo 11'de gösterilmiştir.

Gruplar arasında laboratuvar testlerinden hemoglobin, BUN, kreatinin, glikoz, sodyum, potasyum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Gruplar arasında BK, trombosit, AST, ALT, spot idrarda protein, kalsiyum, sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Ağır preeklampsili grupta; BK, AST, ALT, spot idrarda protein düzeyleri daha yüksek saptanırken, trombosit, kalsiyum düzeyleri daha düşük izlendi.

Tablo 12. Hafif ve ağır preeklampitik hastalarda gelişen maternal komplikasyon oranlarının karşılaştırılması

Maternal komplikasyonlar	Hafif preeklampsi n=159	Ağır preeklampsi n=142	Toplam	p değeri
Dekolman Plasenta	6 (%3,8)	6 (%4,2)	12	>0,05
HELLP	15(%9,4)	30 (%21,1)	45	<0,05
ABY	10 (%6,3)	11 (%7,7)	21	>0,05
Maternal Mortalite	0 (% 0)	3 (%2,1)	3	>0,05
Eklampsi	6 (%3,8)	17 (%12)	23	<0,05
DİK	0 (% 0)	1 (% 0,7)	1	>0,05

Gruplar arasında gelişen komplikasyonlar açısından istatistiksel ilişki Tablo 12 'de gösterilmiştir. Gruplar arasında dekolman plasenta, ABY, maternal mortalite ve DİK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Eklampsi ve HELLP açısından ise; anlamlı fark saptandı. Ağır preeklampitik grupta, eklampsi ve HELLP daha sık izlendi.

Tablo 13. Hafif ve ağır preeklampitik olgularda fetal sonuçların karşılaştırılması

Fetal sonuçlar	Hafif preeklampsi	Ağır preeklampsi	p değeri
İntrauterin ex	12 (%7,5)	8 (%5,6)	>0,05
APGAR 1.dk	6,8±2,4	6,6±2,2	>0,05
İUGR	27 (%17)	23 (%16)	>0,05
Oligohidramni	21(%13,2)	22 (%15,5)	>0,05
Anhidramni	10 (%6,3)	11 (%7,7)	>0,05
Bebek doğum ağırlığı	2312,5±966,1	2151,1±889,7	>0,05

Gruplar arasında fetal sonuçlar açısından istatistiksel ilişki Tablo 13'de gösterilmiştir. Gruplar arasında intrauterin ex, 1. dakika APGAR skoru, İUGR, oligohidramni, anhidramni, bebek doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 14. Hafif ve ağır preeklampside doğum şekli açısından dağılım
(NVD: Normal Vajinal Doğum, C/S: Sezaryen)**

Doğum şekli	Hafif preeklampsi	Ağır preeklampsi	p değeri
C/S	145 (% 91,2)	134 (%94,4)	>0,05
NVD	14 (%8,8)	8 (%5,6)	>0,05

Alt grup olarak trombositopeni düzeylerine göre değerlendirme yapıldığında;

Gruplar arasında demografik özellikler açısından istatistiksel ilişki Tablo 15'te gösterilmiştir. Gruplar arasında; yaş, gravida, parite, abortus, gebelik haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 15. Düşük ve normal trombosit varlığında demografik özelliklere göre dağılım

Demografik Özellikler	Düşük Trombosit	Normal Trombosit	p değeri
Yaş	29,1±6,3	29,1±6,3	>0.05
Gravida	2,4±1,9	2,4±2,0	>0.05
Parite	1,2±1,6	1,1±1,6	>0.05
Abortus	0,3±0,9	0,3±0,7	>0.05
Gebelik haftası	33,5±4,2	34,6±3,8	>0.05

Trombosit sayısına göre oluşturulan gruplar arasında gelişen maternal komplikasyonlar olarak HELLP sendromu, eklampsi ve ABY açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu komplikasyonlar trombositopenili grupta daha sık izlendi. Dekolman plasenta açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. DİK açısından ise bir grupta hiç görülmediğinden istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Düşük ve normal trombosit varlığında gelişen maternal komplikasyonlar

Maternal komplikasyonlar	Düşük Trombosit	Normal Trombosit	p değeri
Dekolman Plasenta	5 (%6,6)	7 (%3,1)	>0,05
HELLP	39 (%51)	6 (%2,7)	<0,05
ABY	12 (%15,8)	9 (%4)	<0,05
Maternal Mortalite	3 (%3,9)	0(%0)	
Eklampsi	11 (%14,5)	12 (%5,3)	<0,05
DIK	1 (%1,3)	0	

Trombosit sayısına göre oluşturulan gruplar arasında fetal komplikasyonlar olarak intrauterin ex, APGAR skoru düşüklüğü, İUGR, oligohidramni, anhidramni açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bebek doğum ağırlığı açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Düşük trombosit grubunda, doğum ağırlığı anlamlı olarak daha düşük bulundu (Tablo 17).

Tablo 17. Düşük ve normal trombosit varlığında fetal komplikasyonlar

Fetal komplikasyonlar	Düşük Trombosit	Normal Trombosit	p değeri
İntrauterin ex	9 (%11,8)	11 (%4,9)	>0.05
APGAR 1.dakika	6,0±2,8	7,0±2,1	>0.05
İUGR	8 (%10,5)	42 (%18,7)	>0.05
Oligohidramni	15 (%19,7)	28 (%12,5)	>0.05
Anhidramni	6 (%7,9)	15 (%6,7)	>0.05
Bebek doğum ağırlığı	2076,8±988,3	2290,3±990,3	<0.05

Maternal Komplikasyonlar

HELLP sendromu tanısıyla yatırılan veya takibinde HELLP sendromu gelişen hastaların başvuru anındaki trombosit düzeyi gözönüne alındığında, hafif veya ağır preeklampatik olmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 18. HELLP sendromu olan olgularda preeklampsi şiddetinin trombosit düzeyine göre dağılımı (n=45)*

	Düşük Trombosit	Normal Trombosit	Toplam
Hafif preeklampsi	13 (%86,7)	2 (%12,5)	15
Ağır preeklampsi	26 (%86,7)	4 (%13,3)	30
Toplam	39 (%86,7)	6 (%13,3)	45

* p>0.05

Eklampsi tanısıyla yatırılan veya takibinde eklampsi gelişen hastaların başvuru anındaki trombosit düzeyi gözönüne alındığında, hafif veya ağır preeklampitik olmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 19. Eklampsi olan olgularda preeklampsi şiddetinin trombosit düzeyine göre dağılımı (n=23)*

	Düşük Trombosit	Normal Trombosit	Toplam
Hafif preeklampsi	3 (%50)	3 (%50)	6
Ağır preeklampsi	8 (%47,1)	9 (%52,9)	17
Toplam	11 (47,8)	12 (%52,2)	23

*p>0.05

Dekolman plasenta tanısıyla yatırılan veya takibinde dekolman plasenta gelişen hastaların başvuru anındaki trombosit düzeyi gözönüne alındığında, hafif veya ağır preeklampitik olmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 20. Dekolman plasenta olan olgularda preeklampsi şiddetinin trombosit düzeyine göre dağılımı (n=12)*

	Düşük Trombosit	Normal Trombosit	Toplam
Hafif preeklampsi	2 (%33,3)	4 (%66,7)	6
Ağır preeklampsi	3 (%50)	3 (%50)	6
Toplam	5 (%41,7)	7 (%58,3)	12

*p>0.05

Tablo 21. ABY olan olgularda preeklampsi şiddetinin trombosit düzeyine göre dağılımı (n=21)*

	Düşük Trombosit	Normal Trombosit	Toplam
Hafif preeklampsi	3 (%30)	7 (%70)	10
Ağır preeklampsi	9 (%81,8)	2 (%18,2)	11
Toplam	12 (%57,1)	9 (%42,9)	21

*p<0.05

ABY tanısıyla yatırılan veya takibinde ABY gelişen hastaların başvuru anındaki trombosit düzeyi gözönüne alındığında, hafif veya ağır preeklampitik olmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Fetal komplikasyonlar

İntrauterin ex tanısıyla yatırılan hastaların başvuru anındaki trombosit düzeyi gözönüne alındığında, hafif veya ağır preeklampitik olmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 22. İntrauterin ex olan olgularda preeklampsi şiddetinin trombosit düzeyine göre dağılımı (n=20)*

	Düşük Trombosit	Normal Trombosit	Toplam
Hafif preeklampsi	5 (%41,7)	7 (%58,3)	12
Ağır preeklampsi	4 (%50)	4 (%50)	8
Toplam	9 (%45)	11 (%55)	20

*p>0.05

İUGR tanısıyla yatırılan hastaların başvuru anındaki trombosit düzeyi gözönüne alındığında, hafif veya ağır preeklampitik olmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi,

Tablo 23. İUGR olan olgularda preeklampsi şiddetinin trombosit düzeyine göre dağılımı (n=50)*

	Düşük Trombosit	Normal Trombosit	Toplam
Hafif preeklampsi	3 (%11,1)	24 (%88,9)	27
Ağır preeklampsi	5 (%21,7)	18 (%78,3)	23
Toplam	8 (%16)	42 (%84)	50

*p>0.05

Oligohidramni tanısıyla yatırılan hastaların başvuru anındaki trombosit düzeyi gözönüne alındığında, hafif veya ağır preeklampşik olmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 24. Oligohidramni olan olgularda preeklampsi şiddetinin trombosit düzeyine göre dağılımı (n=43)*

	Düşük Trombosit	Normal Trombosit	Toplam
Hafif preeklampsi	5 (%23,8)	16 (%76,2)	21
Ağır preeklampsi	10 (%45,5)	12 (%54,5)	22
Toplam	15 (%34,9)	28 (%65,1)	43

*p>0.05

Anhidramni tanısıyla yatırılan hastaların başvuru anındaki trombosit düzeyi gözönüne alındığında, hafif veya ağır preeklampşik olmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 25. Anhidramni olan olgularda preeklampsi şiddetinin trombosit düzeyine göre dağılımı (n=21)*

	Düşük Trombosit	Normal Trombosit	Toplam
Hafif preeklampsi	2 (%20)	8 (%80)	10
Ağır preeklampsi	4 (%36,4)	7 (%63,6)	11
Toplam	6 (%28,6)	15 (%71,4)	21

*p>0.05

Hafif preeklampstiklerin %17,6'sının trombosit sayısı düşük, %82,4'ünün trombosit sayısı normaldi. Ağır preeklampstiklerin ise %33,8'inin trombosit sayısı düşük, %66,2'sinin trombosit sayıları normaldi.

Tablo 26. Preeklampsi şiddetinin trombosit düzeyine göre dağılımı

	Düşük Trombosit	Normal Trombosit	Toplam
Hafif preeklampsi	28 (%17,6)	131 (%82,4)	159
Ağır preeklampsi	48 (%33,8)	94 (%66,2)	142
Toplam	76 (%25,2)	225 (%74,8)	301

Korelasyon analizleri yapıldığında;

Kan trombosit sayısı ile kan AST, ALT, BUN ve kreatinin değerleri arasında anlamlı negatif ilişkili bulundu. Kan trombosit sayısı azaldıkça; kan AST, ALT, BUN, kreatinin değerleri yükselmektedir ($p<0.05$). Kan trombosit sayısı ile kan kalsiyum değerleri arasında anlamlı ilişkili bulundu. Kan trombosit sayısı azaldıkça, kan kalsiyum değerleri de azalmaktadır ($p<0.05$). Kan trombosit sayısı ve diastolik kan basıncı, BUN, kan kreatinin değeri arasında anlamlı ilişkili bulundu ($p<0.05$). Kan trombosit sayısı azaldıkça diastolik kan basıncı, BUN, kan kreatinin değeri yüksek olma olasılığı artmaktadır.

BUN, kan kreatinin, glikoz, hemoglobin değerleri ile kan AST, ALT değerleri arasında anlamlı ilişkili bulundu. BUN, kreatinin, glikoz, hemoglobin değerleri yükseldikçe; kan AST, ALT değerleri de artmaktadır ($p<0.05$). Kan glikoz değeri artarken, kan sodyum ve potasyum değerleri azalmaktadır ($p<0.05$). Kan AST, ALT, BUN, kreatinin, glikoz, potasyum değerleri artarken; kan sodyum değerleri azalmaktadır ($p<0.05$). Kan potasyum değerleri artarken, kan glikoz ve sodyum değerleri azalmaktadır. BUN, kan kreatinin değeri yükseldikçe, proteinüri görülme olasılığı ve şiddeti artmaktadır ($p<0.05$). BUN, kan kreatinin değeri yükseldikçe, kan sodyum ve kalsiyum değerleri azalmaktadır ($p<0.05$). BUN, kan kreatinin değeri yükseldikçe, kan potasyum değeri de yükselmektedir ($p<0.05$).

İdrar proteini, AST, ALT, BUN, kan kreatinin değerleri arttıkça, kan kalsiyum değerleri düşmekteydi ($p<0.05$).

Kan sodyum değeri artarken, kan kalsiyum değeri de artmaktadır ($p<0.05$). Kan sodyum, kalsiyum değerleri ile kan AST, ALT değerleri arasında anlamlı negatif ilişkili

bulundu. Kan sodyum, kalsiyum değerleri azaldıkça; kan AST, ALT değerleri de artmaktadır ($p<0.05$).

Kan beyaz hücre sayısı ile sistolik ve diastolik kan basıncı, proteinüri, arasında istatistiksel pozitif anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). Hastaneye yatış kan beyaz hücre sayısı yükseldikçe; sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri yüksek olma olasılığı ve proteinüri görülme olasılığı ve şiddeti artmaktadır.

Kan beyaz hücre sayısı ile kan AST, ALT, BUN, kreatinin ve glikoz değerleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). Hastaneye yatış kan beyaz hücre sayısı yükseldikçe; kan AST, ALT, BUN, kreatinin ve glikoz değerleri de yükselmekteydi.

Hastaneye yatış kan beyaz hücre sayısı ile hemoglobin değerleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). Hastaneye yatış kan beyaz hücre sayısı yükseldikçe, hemoglobin değerleri de yükselmektedir. Hastaneye yatış kan beyaz hücre sayısı ile kan Na değerleri arasında istatistiksel anlamlı negatif ilişki saptandı ($p<0.05$). Hastaneye yatış kan beyaz hücre sayısı yükseldikçe kan sodyum değerleri düşmekteydi.

Sistolik ve diastolik kan basıncı ile proteinüri, arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). Sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri yükseldikçe, proteinüri görülme olasılığı ve şiddeti artmaktadır. Sistolik ve diastolik kan basıncı ile kan AST, ALT değerleri arasında anlamlı ilişkili bulundu. Kan basıncı değerleri yükseldikçe, kan AST ve ALT değerleri de yükselmektedir ($p<0.05$). Sistolik kan basıncı ile kan glikoz değerleri arasında anlamlı ilişkili bulundu. Sistolik kan basıncı değeri yükseldikçe, kan glikoz değerleri de yükselmektedir. ($p<0.05$). Diastolik kan basıncı ile kan kreatinin, BUN değerleri arasında anlamlı ilişkili bulundu ($p<0.05$). Diastolik kan basıncı değerleri yükseldikçe, kan kreatinin ve BUN değerleri de yükselmektedir. Sistolik ve diastolik kan basıncı ile kan kalsiyum değerleri arasında anlamlı ilişkili bulundu ($p<0.05$). Kan basıncı değerleri yükseldikçe, kan kalsiyum değerleri azalmaktadır.

İdrar proteini ile kan AST, ALT, BUN, kreatinin değerleri arasında anlamlı ilişkili bulundu ($p<0.05$). İdrar proteini değerleri yükseldikçe; kan AST, ALT, BUN, kreatinin değerleri yükselmektedir. İdrar proteini ile kan kalsiyum değerleri arasında anlamlı ilişkili bulundu ($p<0.05$). İdrar proteini değerleri yükseldikçe, kan kalsiyum değerleri azalmaktadır.

5. TARTIŞMA

Gebelikte en çok görülen medikal komplikasyon olan hipertansif bozukluklar, maternal ve perinatal mortaliteyi anlamlı olarak artırır. Gebelikte hipertansif bozuklukların sınıflanması, hastalığın prognozunu belirlemesi, yükselmiş kan basıncının ve gebeliğin yönetimi, maternal ve fetal riskin tanımlanması açısından son derece önemlidir (176).

Kliniğimizde 2 yıllık sürede doğum yapan tüm gebeler içinde preeklampsisi sıklığı %13,7 bulundu. Bunun nedeni 3. basamak bir merkez olmamız ve bundan dolayı yakın takip, yoğun bakım şartları gerektiren preeklampitik gebelik gibi yüksek riskli gebelikler için kliniğimize dışarıdan sevk oranının yüksek olmasıdır.

Materyal metodun belirlenmesinde ve tanımlamadaki farklılıklar preeklampitik olguların ağırlık derecelerine göre sınıflandırılmasında farklılıklara yol açmaktadır. Bu nedenle literatürdeki veriler farklılıklar göstermektedir (176).

Genel olarak hipertansiyon tüm gebeliklerin %7'sini komplike ederken, preeklampsisi tüm gebeliklerin yaklaşık %5'inde görülmektedir. İnsidans aralığı, kullanılan kriterler ve çalışılan gruba göre %2-35 arasında değişiklik gösterir (177-183). Literatürde preeklampsisi insidansı genel olarak %6-7 oranında olmakla birlikte, %20 gibi yüksek olabilmektedir (184,185).

Xiong ve ark. gestasyonel hipertansiyon oranını %9 olarak bularak, tüm olguların %75'lik kısmına hafif preeklampsisi, %19,4'lük kısmına ağır preeklampsisi ve %5,5'lik kısmına eklampsisi tanısı koyduklarını bildirmektedirler. Hauth ve ark. hafif ve ağır preeklampsisi oranını %24,9 olarak saptamışlardır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Sofuoğlu ve ark. preeklampitik gebelerin %63,4'ünü hafif, %29,7'sini ağır, %2,8'ini HELLP ve %4,1'ini eklampsisi olarak tesbit etmişlerdir. Kesim ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada preeklampitik gebelerin %33,7'sinin hafif; %60,8'inin ağır ve %5,4'ünün eklampsisi olduğu tespit etmişlerdir (176).

Bir çalışmada da toplam 191 gebenin; %52,8'i hafif preeklampsisi, %29,8'i ağır preeklampsisi, %4,1'i eklampsisi, %13,8'i ise HELLP sendromu olarak saptanmıştır (176).

Preeklampsisi ve eklampsisi görülme sıklığı Amerika Birleşik Devletleri 'nde 300.000 doğumun retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, sırası ile %5,9 ve %0,1 olarak bulunmuştur. Bu oranın son 10 yıllık süreçte değişmediği vurgulanmıştır (186).

Ülkemizde Büyükören ve ark.nın yaptığı çalışmada 71.377 gebede preeklampsi insidansı %2,94; eklampsi insidansı ise %0,42 olarak tespit edilmiştir (187).

Özeren ve ark. 5 yıllık dönemi kapsayan çalışmalarında gebeliğin hipertansif hastalığının görülme sıklığını %12,5 bildirmiştir (hafif preeklampsi %1,4; ağır preeklampsi %41,7; HELLP sendromu %8,5) (188).

İngiltere'de ağır preeklampsi oranı %1'in altında verilmiştir (189) ve aynı ülkede %0,1'den az olarak bildirilen eklampsi oranı mevcuttur (190). Aynı çalışmada ağır preeklampsi gebelerinde komplikasyon oranı %31,2; hafif preeklampsi gebelerinde %11,5 olarak saptanmış (190). Bir başka çalışmada ise de ağır preeklampsi oranı da oldukça yüksek (%39) bulunmuş (191).

Bizim çalışmamızda hafif preeklampsi oranı %52,8; ağır preeklampsi oranı %47,2; HELLP sendromu oranı %15,0; eklampsi oranı ise %7,6 idi.

Demir ve ark. yaptıkları bir çalışmada ağır preeklampsi insidansını %6,4; eklampsi oranını ise %1,4 bildirmiştir (184). Aynı çalışmada şiddetli preeklampsi olgularında komplikasyon oranı %38 olarak bildirilmiş ve bu oranı birinci sırada eklampsi (%22,1), ikinci sırada ise HELLP sendromu (%17,3) oluşturmuştur. Başka bir çalışmada şiddetli preeklampsi olgularında HELLP sendromu oranı %12 verilmiştir (192). Yapılan bir başka çalışmada da preeklampsi olgularında HELLP sendromu görülmüş (13,59,193).

Gebeliğin hipertansiyon ile seyreden hastalıkları, dünya çapında maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin en büyük nedenlerinden biridir (194).

Ülkemizde tüm anne ölümlerinin nedenleri içerisinde gebeliğe bağlı hipertansiyon olguları anne ölümlerinin yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır (195). Türkiye ulusal anne ölümleri çalışması, preeklampsi/eklampsinin %18,4'lük oranla peripartum kanamalardan sonra maternal ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer aldığını göstermektedir (196).

Genel olarak preeklampsi ve HELLP sendromu kötü maternal sonuçlarla ilişkilidir, maternal mortalite %24'lere kadar çıkabilmektedir (197,198).

Bir çalışmadaki 22 HELLP sendromu olgusundan birinde (%4,5) maternal ölüm gerçekleşmiş. HELLP sendromlu 442 olgudan oluşan bir başka çalışmada maternal mortalite %1,1 olarak tespit edilmiş (199). Bizim çalışmamızda da HELLP sendromu nedenli maternal mortalite izlenmiş olup; bu oran %2,2'dir.

Erzurum ilinde yapılmış olan bir çalışmada eklampsiye bağlı maternal mortalitenin %7,4 olduğu bildirilmiştir (200). Diyarbakır'da yapılmış olan bir çalışmada ise bu oran %9,4 bulunmuştur (201). Bununla birlikte gelişmiş ülkelerde bile, eklampsi olgularının zamanında tanınıp tedavi edilememesine bağlı olarak maternal mortalitenin %0 ile %2,4 arasında seyretmeye devam ettiği bildirilmektedir (202,203-205). Çalışmamızda eklampsiye bağlı maternal mortalite %8,7 olarak saptandı. Bu oran, ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumluluk göstermektedir.

Bizim hastalarımızın çoğunun ilk konvülsiyonlarını antenatal dönemde hastane dışında ve birden çok defa geçirmiş olmaları, eklampsi olgularının büyük bir kısmının yeterli antenatal bakım almadığını göstermektedir. Antenatal bakımın eksik olduğu ülkelerde benzer şekilde ilk konvülsiyon hastane dışında ortaya çıkmaktadır (206). Konvülsiyonların antepartum dönemde ortaya çıkması, ilk konvülsiyon ile doğum zamanı arasında geçen sürenin uzaması ve meydana gelen toplam konvülsiyonlarının sayısının artması maternal ve fetal mortalite ve morbiditeyi arttıran önemli prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir (207,208).

Preeklampsinin şiddeti arttıkça maternal morbiditede artış görülmektedir (176). Yayla ve ark.nın çalışmasında 287 preeklampsi olgusu içerisinde ağır preeklampşik olgularda maternal mortalite oranı %3,94 idi (209). Pınar ve ark.nın çalışmasında; bir tanesi ağır preeklampsi, diğeri HELLP sendromlu olan toplam 2 olguda DİK nedeni ile maternal mortalite saptandı (175).

Bir çalışmada, 584 ağır preeklampsi'li gebenin %16'sında HELLP sendromu geliştiği, en sık maternal komplikasyonların ablasyo plasenta, akut böbrek yetmezliği ve DİK olduğu ve sadece 2 olguda maternal mortalite geliştiği tespit edilmiştir (192,210).

Yine başka bir çalışmada ise ağır preeklampşik 108 olgunun 30'unda (%27,8) HELLP sendromu geliştiği saptanmış. Hafif preeklampşik olgularda maternal mortalite saptanmazken, şiddetli preeklampşik olguların 3'ünde maternal mortalite geliştiği saptanmış (191). Kumru ve ark.nın çalışmasında preeklampsi oranı %2,25; eklampsi oranı %0,15; HELLP sendromu oranı %0,27 olarak izlenmiş (175). Kesim ve ark.nın çalışmasında tüm preeklampşik gebelerde %12,5 dekolman plasenta, %5,7 DİK tesbit edilmiştir.

Murphy ve ark. 73 preeklampitik gebenin 15'inde (%21) HELLP sendromu, 9'unda (%13) akut böbrek yetmezliği, 11'inde (%15) abruptsiyo plasenta geliştiğini bildirmişlerdir. 12 olguda (%16,4) intrauterin fetal mortalite saptanmıştır (211).

Bizim çalışmamızda ağır preeklampitiklerde maternal komplikasyon oranımız %47,9 iken hafif preeklampitiklerde bu oran %23,3 olarak saptandı. Çalışmamızda en sık komplikasyon HELLP sendromu idi (%15,0). 301 olgunun 23'ünde (%7,6) eklampsi, 45'inde (%15) HELLP sendromu, 12'sinde (%4) plasenta dekolmanı, 21'inde (%7) ABY, 1 olguda ise (%0,3) DİK, 3 olguda (%1) maternal mortalite görüldü.

Literatürlerdeki oranların farklılık nedenlerinin farklı sosyoekonomik seviye, farklı coğrafi bölgeler, yetersiz antenatal bakım, materyal metodun belirlenmesinde ve tanımlamadaki farklılıklar ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Kliniğimizde üç anne ölümü ile sonuçlanan gebelerin hiçbiri antenatal izlem almamıştır. Bu gebelerden ikisinin ölüm nedeni eklampsi sonucu intrakranial hemoraji diğeri ise HELLP sendromu sonrasında gelişen DİK ve çoklu organ yetmezliği idi.

Komplikasyonlarımızın nedeni olgularımızın eğitim düzeyinin düşüklüğü, antenatal izlem yetersizliği ve hastanemizin 3. basamakta yer alması ile açıklanabilir. Bu durumun, bölgemizdeki diğer hastanelerden çoğunlukla ağır olguların kliniğimize sevk edilmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Hipertansif gebeliklerin erken tanınması ve yeterli sağlık hizmeti ile bu oranlar daha da azaltılabilir.

Nulliparlarda preeklampsi daha sık görülmektedir (212,213). Isler ve ark.nın yaptığı çalışmada 970 preeklampitik olgunun %63'ünün nullipar olduğunu rapor etmişlerdir (214). Toyran ve ark.nın yaptığı çalışmada nulliparların oranı %43 olarak bildirilmiştir (215). HELLP sendromu daha farklı olarak multipar gebelerde daha sık olarak izlenmektedir (216). Kumru ve ark.nın çalışmasında ise nulliparite oranı; hafif preeklampside %40, ağır preeklampside %48 olarak saptanmış (175). Bir çalışmada da olguların % 46,7'si primigravid idi (217). Gezinç ve ark. nın yaptığı bir başka çalışmada ise preeklampitik gebelerin %57'si multipar olarak izlenmiş (191).

Bir çalışmada 35 yaş ve üzeri gebelikler ile 20 yaş ve altı gebelikler karşılaştırılmış, preeklampsi riskinin belirgin olarak genç yaş gebeliklerde arttığı izlenmiş (218). Fakat preeklampsinin 35 yaş üzeri multipar kadınlarda da insidansının arttığı ve böylelikle bimodal yaş dağılımı gösterebildiği akılda tutulmalıdır.

Bizim çalışmamızda da preeklampitik gebelerin %31,9'u multipar, %45,2'si primigravid, %17,6'sı primipar, %51,2'si nullipar idi. Literatüre göre olan farklılıklar, bölgesel değişikliklere ve çalışmaya alınan hasta grubuna bağlı olabilir.

Literatüre göre önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü olan gebelerde sonraki gebeliğinde preeklampsi görülme sıklığı %40 olmaktadır (108,219,220).

Odegard R.A. ve arkadaşları serilerinde nulliparite oranını %36, bir önceki gebelikte preeklampsi insidansını %44 olarak bulmuşlardır. Bu durum değerlendirildiğinde preeklampsinin primipar hastalığı olduğu söylenebilir (221).

Preeklampsi ve eklampsi olgularının retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, primipar oranı %66,5; multipar oranı %33,5 olarak saptanmış. Aynı çalışmada, multipar hastalarda daha önceki gebeliklerinde %3-4 oranında preeklampsi anamnezi mevcuttu (222).

Bizim çalışmamızda ise 59 olgunun (%35,8) önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü vardı. Diğer 106 olguda (%64,2) öyküde özellik yoktu. Bu durum, yine önceki gebeliklerde preeklampsi öyküsü olmasının, sonraki gebeliklerde preeklampsi görülme riskini arttırdığı görüşünü desteklemektedir.

Literatürlerde farklı sonuçların olmasının nedeni, düşük entellektüel ve sosyoekonomik düzeye sahip olan olguların önceki gebeliklerine ait sağlık yönünden yeterince dikkatli bir anemnez vermemelerine ve sağlık taramalarını yeterince yaptırmamalarına ve hatta yaptıramamalarına bağlı olabilir.

Yapılan çalışmalarda preeklampside prematürite oranını Osmanoğlu %52,3; Kesim %55,4 bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise prematürite oranı %57,1 saptandı. Bu sonucun literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

İUGR, gebelik ve hipertansiyon olgularında %2,5-15 oranında görülür (223). Benzer şekilde yine başka bir kaynakta da bu oran % 10,2 olarak bildirilmiştir (224).

Merz 1275 olguluk gebelik+hipertansiyon serisinde %5 prematürite, %23 düşük doğum ağırlığı bulmuştur ve bunun normal popülasyondan iki kat fazla olduğunu göstermiştir (225). Yapılan bir başka çalışmada bu oran % 11,5 ile % 28,3 arasında ve İUGR oranının normal popülasyondan iki kat fazla olduğu saptanmıştır (226,227). Hafif preeklampside İUGR oranı % 10,2 olarak tesbit edilirken ağır preeklampside bu oran yükselmektedir (228). Bir başka çalışmada da ağır preeklampitik gebelerde İUGR oranı %31,8 idi (229). Şen ve ark. İUGR oranını hafif preeklampside %20, ağır

preeklampside %64,2 olarak tespit etmişler (230). Sibai 1984 yılında yaptığı bir çalışmada şiddetli preeklampsi olgularında İUGR oranını %14 olarak bildirmiştir (231). Kumru ve ark. İUGR'yi ağır preeklampsi de %27,3 oranında bulmuşlar (175). Bulut %30,1; Gardesi %25,9 İUGR tespit etmiş (232,233).

Çelik ve ark. preeklampitik olgularda %19 intrauterin ölüm bildirmiştir (234). Dokuzeylül ve ark.nın çalışmasında ağır preeklampitik olgularda intrauterin ölüm %3 olarak tespit etmişlerdir (235). Kumru ve ark.nın çalışmasında intrauterin ölüm oranı ağır preeklampitik olgularda %6,1 olarak tespit edilmiştir (175).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ağır preeklampside %18-50 İUGR bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda preeklampitik yenidoğanların %24,2'sinde İUGR tespit edilmiştir. İUGR oranı hafif preeklampside %17, ağır preeklampside %16 idi. İntrauterin ölüm oranımız ise hafif preeklampside %7,5; ağır preeklampside %5,6 idi. Bulduğumuz bu değerler literatürlerle benzerlik göstermektedir.

Preeklampsi şiddeti ile fetal sonuçları karşılaştıran bir çalışmada, ağır preeklampsi olan hastalarda, doğum ağırlığı ve 1. dakika APGAR skorlarının, diğer gruplara göre düşük olduğu bulunmuştur (236). Biz de çalışmamızda ağır preeklampitik grupta ortalama bebek doğum ağırlıklarını hafif preeklampitik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha düşük tespit ettik.

Preeklampsi olgularında doğum şekillerinden sezaryen oranı konusunda literatürde farklı sonuçlar verilmiştir. Zhang ve ark.nın çalışmasında preeklampitik olguların yarısından fazlasının doğum şekli sezaryen idi (186). Oral ve ark.nın çalışmasında C/S oranı, preeklampitik ve eklampitik olgularda %70,6 olarak vermişlerdir (237). Kumru ve ark. da sezaryen oranını ağır preeklampitik olgularda %51,5 olarak saptamışlar (174). Şen ve ark.nın çalışmasında hafif preeklampitik olguların 18'i (%78,3) vajinal, 5'i (%21,7) sezaryen ile doğurtulmuştur. Ağır preeklampitik olguların ise % 66,0'sı vajinal; % 34,0'ü sezaryen ile doğurtulmuştur (238).

Bizim çalışmamızda tüm preeklampitik olgular doğum şekillerine göre incelendiğinde 22 olgunun (%14,4) vajinal doğum ile, 279 olgunun (%85,6) C/S ile sonlandırıldığı görüldü. Bunlardan hafif preeklampitiklerin 145'i (%91,2) C/S ile, 14'ü (%8,8) vajinal yolla doğurtulmuştur. Ağır preeklampitiklerin ise 134'ü (%94,4) C/S ile, 8'i (%5,6) vajinal yol ile doğurtulmuştur.

Gebe kadınlarda tam kan sayımı parametrelerinin referans deęerlerini belirlemek için yapılan bir çalıřmada; saęlıklı gebeler, gebe olmayan kadınlarla karřılařtırılmıř; hemoglobinin gebelik boyunca dūřtūęu, trombosit dūzeyinin ise uüncü trimester sırasında dūřtūęu tespit edilmiřtir (239). Yine bařka bir çalıřmada 23. gebelik haftasında olan normal gebelerle, gebe olmayan kontroller karřılařtırılmıř; her iki grupta da benzer trombosit sayımı ve trombosit hacmi saptanmıřtır (240).

Gebelikle beraber trombositlerin artmış tüketimi annede hafif, geçici bir trombositopeniye neden olur ki bu annenin gebeliğe ilk cevabıdır. Trombositopeni gebelikte %6,6 ile %11,6 arasında görülmektedir (241). En sık sebebi gestasyonel trombositopenidir (242). İkinci sıklıkta ise preeklampsi ve eklampsi ile birlikte görülür (69). Bizim alışmamızda da tüm preeklampitik olgularda trombositopeni görülme sıklığı %25,2 olarak tespit edildi.

Trombositopeni varlığının birlikte bulunduğu primer hastalığın ciddiyetini arttırdığı ve plasenta erken ayrılması, preterm doğum, dūřük apgar skoru ve ölü doğum gibi perinatal komplikasyon oranlarını da arttırdığı tespit edilmiştir (242).

Preeklampitik hastalarda doğumdan 3-6 hafta öncesinde bakılan trombosit sayısı normal gebelere göre dūřük, ancak normalin alt sınırında saptanmıştır. Doęum esnasında ise anlamlı olarak daha dūřük bulunmuştur. Bu çalışmaya göre gebeliğin ikinci yarısında subklinik trombositopeni (normal sınırın alt limitinde olan trombosit sayısı) preeklampsi gelişiminden önce ortaya çıkmaktadır (243).

Trombosit sayıları ve karacięer fonksiyonları normal olan 67 preeklampitik hastanın trombosit deęerleri, kontrol grubundaki 71 normal gebeye göre dūřük bulunmuřtur (244).

Preeklampitik hastalardaki izole trombositopeninin, HELLP sendromu açısından risk faktörü olduğu belirtilmiştir (245). Yine preeklampitik hastalarda yapılan bir çalışmada da trombosit sayısı normal aralıkta olan olgularda bile eklampsi ve HELLP sendromu gelişme sıklığının arttığı bildirilmektedir (246). Preeklampitik hastalarda normal sınırlarda kalsa dahi, trombosit değerlerindeki dūřüşlerin dikkate alınmasının gerektiği vurgulanmaktadır.

Preeklampitik hastalarda trombositopeni ile hipertansiyon ve İUGR arasındaki ilişki bilinmesine rağmen trombositopeni sınırı üzerindeki hastalarda morbiditeye ilişkin yeterli bilgi bulunmamaktadır (39,247,248).

Leduc ve arkadaşları, yatışta trombosit sayısı 200000/mm³'ün altındakilerde trombositopeni gelişme riskini %50 olarak saptamış ve yatıştaki değerin, gelişecek trombositopeni açısından prediktif değeri olduğunu belirtmişlerdir (39).

Trombosit sayılarının 150000-200000/mm³ arasında olmasının HELLP sendromu riskini arttırdığı izlenmiştir (246). Aynı çalışmada normal sınırlar içinde kalan, ancak düşme eğilimi gösteren trombosit değerlerinin, gelişecek trombositopeni ve HELLP sendromu açısından önemli olduğu söylenmektedir. Bizim çalışmamızda da HELLP sendromu düşük trombosit grubunda anlamlı olarak daha sık izlenmekle birlikte, normal trombosit grubunda da daha sonra takipte gelişen HELLP sendromu olguları izlendi. Bu bulgular, preeklampatik hastalarda; yatış trombosit sayısı normal sınırlarda olsa bile daha sonra takiplerde trombositopeni ve HELLP sendromu gelişebileceğini göstermektedir. Trombosit düzeylerinin yakın takip edilmesi son derece önemlidir.

Yine aynı çalışmada, sadece %0,4'ünde eklampsi gelişmesi nedeni ile trombosit sayısı 200000/mm³'ün üzerinde olan hastaların eklampsi açısından düşük riskli olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda da yine düşük trombosit grubunda eklampsi anlamlı olarak daha sık izlenmiş, fakat bununla beraber normal trombosit grubunda da eklampatik olgular izlenmiştir. Yapılan araştırmalarda, yatıştaki trombositopeni ve eklampsi gelişimi arasında ilişki saptanmıştır (39). Preeklampside trombosit sayısı >150000/mm³ olanlarda bile eklampsi ve HELLP sendromu gelişme riski olduğundan bu hastaların baş ağrısı, bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi bulguları ile trombosit sayılarının yakın takibi önem taşıyabilir. Preeklampatik hastalarda, normal sınırlarda kalsa dahi, trombosit değerlerindeki düşüşlerin dikkate alınmasının gerektiği vurgulanmalıdır (246).

Sibai ve ark. bir çalışmada ağır preeklampsi olan olgularda %17 oranında trombositopeni tespit etmişlerdir (249). Jaremo ve ark. preeklampatiklerde trombosit sayısının anlamlı şekilde düşük olduğunu göstermişlerdir (250).

Neiger ve ark. 67 preeklampatik gebeyi trombosit sayısı yönünden değerlendirmiş, hafif ve ağır preeklampsi vakaları arasında anlamlı farklılık tespit edememişlerdir (251). Ceyhan ve ark. da 56 preeklampatik gebede hafif ve ağır preeklampatik vakalar arasında, hemoglobin değerleri ve trombosit sayısında anlamlı farklılık saptayamamışlardır (252). Bizim çalışmamızda da hafif ve ağır preeklampatik

gruplar arasında hemoglobin değerleri açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır. Bilindiği üzere gebelik esnasında çok fazla bilinçli bir şekilde olmasa da demir preparatı kullanımı yaygındır ve bunun hemoglobin düzeyi üzerine etkisi olabilir. Bizim çalışmamıza dahil edilen preeklampsi vakaları takipsiz hastalardır ve demir preparatı kullanıp kullanmadıkları konusunda yeterli verimiz yoktur.

Bir çalışmada da, hafif ve ağır preeklampatik gruplar arasında hemoglobin değerleri açısından farklılık tespit edilmezken, ağır preeklampatik grupta trombosit sayısı anlamlı olarak düşük bulunmuş (236). Benzer şekilde biz de çalışmamızda hemoglobin düzeylerinde anlamlı fark bulamazken, trombosit sayısını ağır preeklampsi grubunda anlamlı olarak daha düşük bulduk. Bu sonuç, trombosit düzeylerinin preeklampsi şiddetiyle ilişkisini ortaya koymaktadır. Preeklampsi şiddetiyle trombositopeni arasında anlamlı farklılık saptayamayan çalışmaların toplam hasta sayısının bizden düşük olması, daha fazla hasta sayısı ile yapılmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Böylece preeklampsi şiddeti ve trombositopeni ilişkisi net bir şekilde ortaya konabilir.

Bir diğer maternal komplikasyon olan dekolman plasenta açısından ise çalışmamızda düşük ve normal trombosit grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Bunun nedeni de olgu sayımızın azlığı olabilir.

Serum kreatinin değeri belirgin yükselme göstermedikçe tanıda yardımcı değildir. Çünkü normal değer sınırları geniştir (253). BUN değerindeki farklılıklar da diyetdeki protein alımından etkilenebilir (254). Proteinürinin 5 gr/gün'den fazla olması ağır preeklampsi tanısı için önem taşır (253,254). şen ve ark.'nın çalışmasında günlük protein kaybı yönünden hafif ve ağır preeklampatik grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı çalışmada hafif ve ağır preeklampatik olgularda üre ve kreatinin serum düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (238).

Bizim alışmamızda ise hafif ve ağır preeklampatik gruplar arasında BUN, kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Ayrıca, ağır preeklampatik grupta proteinüri düzeyleri, hafif preeklampatik gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

6. SONUÇLAR

- 1- Preeklampsinin şiddetinden bağımsız olarak trombositopeni varlığı ABY açısından risk oluşturmaktadır.
- 2- Preeklampsinin şiddetinden ve trombositopeni varlığından bağımsız dekolman plasenta meydana gelebilir.
- 3- Preeklampsi şiddetinden bağımsız olarak, trombositopeni varlığı düşük doğum ağırlığı açısından risk faktörüdür.
- 4- Preeklampsinin şiddeti arttıkça HELLP sendromu gelişme olasılığı anlamlı olarak artmaktadır.
- 5- Preeklampitik olgularda tek başına trombositopeni ($<150.000/mm^3$) HELLP sendromu gelişme olasılığını, normal trombosit düzeyi bulunan gebelere göre anlamlı olarak artırmaktadır ($p<0,05$).
- 6- Geliş trombosit normal olan olgularda, takip sürecinde ağır preeklampsi gelişenlerde, hafif preeklampitik hastalarla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark olmamakla birlikte daha sık HELLP sendromu gelişebileceği unutulmamalıdır (%4,3'e karşılık %1,5).
- 7- Trombositopeni preeklampsinin şiddetinden bağımsız olarak eklampsi için risk oluşturmaktadır ($P<0,05$).
- 8- Çalışmamızın sonuçlarına göre İUGR gelişimi, preeklampsinin şiddeti ve trombositopeni varlığından bağımsız olarak görülmektedir.
- 9- Benzer şekilde, fetal komplikasyonlar olan oligohidramni, anhidramni, düşük APGAR skoru, intrauterin ex her iki gruplarda da benzer oranlarda görülmüştür.
- 10- Preeklampitik hastalarda trombosit değeri normal sınırlarda kalsa dahi, trombosit değerindeki düşüşlerin dikkate alınması önerilir.

7. KAYNAKLAR

1. Levels of reduced ascorbic acid, a-tocopherol and beta-carotene in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 150-7.
2. Sağol S, Özkınay E. Preeklampsi etyopatogenezinde lipid peroksidasyonu. *Türkiye Klinikleri Jinekolojik Obstetrik Dergisi* 2000; 10:7-15.
3. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, Catalano PM, Morris CD: Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. *Obstet Gynecol* 2000 95:24.
4. August P: Hypertensive disorders of pregnancy. In .Burrow GN, Duffy T (eds). *Medical complications during pregnancy. Fifth edition* WB Saunders Company, 1999: 53-79.
5. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C: Severe preeclampsia in the second trimester; recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165: 1408-12.
6. Chesley LC: Diagnosis of Preeclampsia. *ObstetGynecol* 1985; 65: 423.
7. Virginia M. Lee, Aidan W. F. Haligan, Leang L. Ng: Leucocyte intracellular pH and Na⁺/H⁺ exchanger isoform-1 activity in postpartum women with preeclampsia. *British Journal Obstet & Gynecology*, 108: 615-622, June 2001.
8. Gustacef A, Dekker P, Herman P, van Geijn. Hypertensive disease in pregnancy, current opinion in *Obstetrics Gynecology*, Vol. 4, Number 1, February 1992; pp. 10-28.
9. Sibai BM. Hypertension. (In): Gabbe SG , Niebly JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics Normal and problem pregnancies 4 th ed.* Churcill Livingstone, 2002: 945-1004.
10. McCrae KR, Bussel JB, Mannucci PM, Remuzzi G, Cines DB. Platelets: an update on diagnosis and management of thrombocytopenic disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001: 282-305.
11. William C, Mabie MD, Baha M, Sibai MD. Hypertensive states of pregnancy in: *Current Obstetric and Gynecologic, Diagnosis & Treatment* 1991, pp: 373-383.

12. 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: 159-168.
13. Sibai BM, Taşlımı MM, EL-Nazer A. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 501-509.
14. Reubinoff BE, Schenker JG. HELLP syndrome, a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count complicating preeclampsia-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 1991; 360 95-102.
15. Worley RJ. Pregnancy-induced hypertension in: *Danforth Obstetrics and Gynecology* Ch 23, 6th ed, JB Lippincott Company, Philadelphia, 1990, pp: 489-515.
16. Joannel Stone, MD, Charles J, Lackwood risk factors for severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 357-361.
17. Audrey F. Saftlas, PhD, David Rolson, PhD, Adele L. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 460-465.
18. Miller DA. Hypertension in Pregnancy. In: Mishell DR, Goodwin M, Brenner PF, eds. *Management of common problems in obstetric and gynecology*. Fourth edition. Blackwell Publishing , Los Angeles: 2002:112-9.
19. Atrash HK, Koonin LM, Lawson HW, Franks AL, Smith JC. Maternal mortality in the United States, 1979-1986. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 1055 1060.
20. Kelling JW, Mc Caw, Ashley DE, Goldin J. Maternal mortality in Jamaica: health care provision and causes of death. *Int J Gynecol Obstet* 1991 ; 35: 19-27.
21. Driul L, Damante G, D'Elia A, Ianni A, Springolo F, Marchesoni D. Genetic thrombophilias and uterine artery Doppler velocimetry and preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005 Mar; 88(3):265-70.
22. Sibai BM. Hypertension in pregnancy. In: Gabbe SG, Niebly JN, Simpson L (eds), *Normal and Problem Pregnancies*. Churchill Livingstone, New York 1996, pp 935-987.
23. Şen C, Yayla M. Preeklampside maternal mortalite ve morbidite. *Perinatoloji Dergisi* 1999; 3:217-30.

24. Witlin AG, Sibai BM. Hypertension in pregnancy: Current concepts of preeclampsia. *Annu Rev Med* 1997; 48:115-27.
25. Kenny L, Baker PN. Maternal pathophysiology in preeclampsia. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology* 1999; 13 (1):59-75.
26. Ballegeer VC, Spitz B, De Baene LA, Van Assche AF, Hidajat M, Criel AM. Platelet activation in vascular damage in gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:629-33.
27. McCrae KR, Samuels P, Schreiber AD. Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Blood* 1992;80: 2697-2714.
28. McCrae KR, Cines DB. Thrombotic microangiopathy during pregnancy. *Sem Hematol* 1997; 34: 148-158.
29. Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, et al. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int* 54:2056, 1998
30. Branch DW, Porter TF. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Scott JR, Di Saia PJ, Hammond CB, Spellacy WN, editors. *Danforth's Obstetrics & Gynecology*. Eight edition. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1999: 309-326.
31. Cunningham FG: Hypertensive Disorders in Pregnancy (In): Leveno KJ, et al., eds. *Williams Obstetrics* 22th ed. McGraw- Hill Comp. 2005; 761-808.
32. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SS, Hyattsville Md., et al: Births: Final data for 2001. National Center for Health Statistics. *National Vital Statistics Report*, 2002; Vol. 51, No. 2.
33. American College of Obstetricians and Gynecologists: Hypertension in pregnancy. Washington, DC, The college; 1996, Technical Bulletin No. 219.
34. National High Blood Pressure Education Working Group: High blood pressure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163:1689-1712.
35. Gifford RW, August PA, Cunningham G, et al: Report of the National High Blood Pressure Education Programme Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 183:S1, 2000b.
36. Abuelo JG: Validity of dipstick analysis as a method of screening for proteinuria in pregnancy. *Am j Obstet Gynecol* 1992; 176:1654.

37. Kuo VS, Koumantakis G, Gallery ED: Proteinuria and assesment in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 723.
38. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, et al: Urinary dipstick protein: A poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:137.
39. Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B, Mitchell P, Cotton DB. Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1992; 79:14-8.
40. Socol ML, Weiner CP, Louis G, Rehnberg K, Rossi EC. Platelet activation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:4947.
41. Önderoğlu LS. Preeklampsi: Etyoloji ve patogenez. *Perinatoloji Dergisi* 1993;1:11-7.
42. McMinn JR, George JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J Clin Apheresis* 2001; 16: 202-209.
43. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Rev* 2003; 17-14.
44. Sibai BM. Preeclampsia-eclampsia in: Sciarra JJ, Ecshenbach DA, Deep R (eds): *Gynecology and Obstetrics*, Vol 2, Ch 51, Revised ed, Harper & Raw Publishers, Philadelphia 1985, pp: 1-10.
45. Adi-Said D, Annegers JF, Combs-Cantrell D, et al. Case-control study of the risk factors for preeclampsia. *Am J Epidemiol.* 1995; 142: 437-41.
46. James M. Roberts, MD et al: *Pregnancy-related Hypertension (in): Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practise* fifth edition. 2004; 43: 859-899.
47. Nilton H., Soubhi K., Takiuti NH., Kahhala S. Stress in pregnancy: A new Wistar rat model for human preeclampsia. *American Journal of Obstet and Gynecol.* 186: 3: 544-550, March 2002.
48. Cunningham FG: *Hypertensive Disorders in Pregnancy (In) : (Eds) Cunningham Fg, Mac Donald. PC, Gant Nf, et al: Williams Obstetrics 21 th ed. Appleton & Lange , 2001, 567-618.*
49. Roberts JM: *Pregnancy Related Hypertension (In):(Eds)Creasy R.K.Resnik R: Maternal- Fetal Medicine 4 th ed. W.B.Saunders, 1999, 833-872.*
50. Dayicioglu V, Özden S, Oral B: *Help sendromu (Derleme) Zeynep Kamil Tip Bülteni.* 1997, 29-1:71-86.

51. Thomson NF, Thorton S, Clark JF: The effects of placental extracts from normotensive and preeclamptic women on vasoconstriction and oxidative metabolism; *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183: 206-210.
52. Garovic VD. Hypertension in pregnancy. Diagnosis and treatment; *Mayo Clin Proc* 2000 ; 75: 1071-1076.
53. James DK: Hypertension in Pregnancy (In) : Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, (Eds). *High Risk Pregnancy Management Options* 2 nd ed. WB Saunders, 1999; 639-65.
54. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 77 (1): 67-75.
55. Crowther MA, Burrows RF, Ginsberg J, Kelton JG. Thrombocytopenia in pregnancy: diagnosis, pathogenesis and management. *Blood Rev* 1996; 10: 8-18.
56. Shehata N, Burrows RF, Kelton JG. Gestational thrombocytopenia. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 327-334.
57. Burrows RF, Kelton JG. Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *N Engl J Med* 1988; 319: 142-145.
58. Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6715 deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 731 -734.
59. Yenicesu İ. Trombositopeni ve gebelik. 23e. *Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji*
60. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much a do about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 311-316.
61. von Pampus MG, Wolf H, Mayruhu G, Treffers PE, Bleker OP. Long term follow-up of patients with a history of HELLP syndrome. *Hypertens Pregnenancy* 2001; 20: 15-23.
62. Vigil-De Gracia P. Acute fatty liver and HELLP syndrome: Two distinct pregnancy disorders. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 73: 215-221.
63. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Sem Hematol* 2000; 37: 275-283.
64. Bell WR, Kickler TS. Thrombocytopenia in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 183-191.

65. Lescale KB, Eddleman KA, Cines DB, Samuels P, Lesser ML, McFarland JG, Bussel JB. Antiplatelet antibody testing in thrombocytopenic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1014-1018.
66. Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1996; 95: 21 -36.
67. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, Blanchette VS, Bussel JB, Cines DB, Kelton JG, Lichtin AE, McMillan R, Okerbloom JA, Regan DH, Warrier I. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3-40.
68. Beilin Y, Zahn J, Comerford M. Safe epidural analgesia in thirty parturients with platelet counts between 69,000 and 98,000/ml. *Anesth Analg* 1997; 85: 385-390.
69. Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: Assessing the risks for the infant at delivery. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48: 781 -788.
70. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993; 329: 1463-1466.
71. Samuels P, Bussel JB, Braitman LE, Tomaski A, Druzin ML, Mennutti MT, Cines DB. Estimation of the risk of thrombocytopenia in the offspring of pregnant women with presumed immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1990; 323: 229-235.
72. Godelieve C, Christiaens ML, Nieuwenhuis HK, Bussel JB. Comparison of platelet counts in first and second newborns of mothers with immune thrombocytopenic purpura. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 546-552.
73. Brostrom S, Bergmann OJ. Thrombotic thrombocytopenic purpura: A difficult differential diagnosis in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 84-89.
74. Esplin MS, Branch DW. Diagnosis and management of thrombotic microangiopathies during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 360-368.
75. Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG. The long term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 662-668.

76. Başlar Z. Gebelikte hemostaz. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi 2003; 36: 215-26.
77. Bicks. RL. Syndromes of disseminated intravascular coagulation in obstetrics, pregnancy, and gynecology: objective criteria for diagnosis and management. *Obstet Gynecol North Am* 2000; 14: 999-1044.
78. Budman DR, Steinberg AD. Hematologic aspects of systemic lupus erythematosus. *Ann Int Med* 1977; 86: 220-229.
79. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GRV, Triplett DA, Khamashta MA. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arth Rheum* 1999; 42: 1309-1311.
80. Campbell D, Parr MJA, Shutt LE. Unrecognized "crack" cocaine use in pregnancy. *Br J Anesthesiol* 1996; 77: 553-555.
81. Kain ZN, Mayes LC, Pakes J, Rosenbaum SH, Schottenfeld R. Thrombocytopenia in pregnant women who use cocaine. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 885-890.
82. Chiurazzi F, Villa MR, Rotoli B. Transplacental transmission of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. *Haematologica* 1999; 84: 664-668.
83. Burlingame J, McGaraghan A, Kilpatrick S, Hambleton J, Main E, Laros RK. Maternal and fetal outcomes in pregnancies affected by von Willebrand disease type 2. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 229-230.
84. Khong Ty, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynecol.* 1986 Oct;93(10): 1049-59.
85. Hacker NF, Moore JG, Gambone JC: *Essentials of Obstetric and Gynecology.* 2005; p: 197-207.
86. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A: *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.* 2004; s: 313-28.
87. Dekker G: The partner's role in the etiology in preeclampsia. *JReprod Immunol.* 2002; 57: 203-15.

88. Sibai BM, Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102-181.
89. Brown HL. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 17-26.
90. Branch WD. Antiphospholipid syndrome: laboratory concerns, fetal loss, and pregnancy management. *Semin Perinatol* 1991; 15: 230-237.
91. Branch WD, Andres R, Digre KB, Rote NS, Scott JR. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 541-545.
92. Sibai BM. Immunologic aspects of preeclampsia, *Clin Obstet Gynecol* 1990; B9: 311-321.
93. Dennis EJ, Mc Farland KF, Hester LL: The Preeclampsia- eclampsia Syndrome. In Danforth DN(ed): *Obstetrics and Gynecology* (4th ed). Harper and Row, Philadelphia 1982, pp 455-474.
94. Rate WS, Coudle MR. Circulating immune complexes in pregnancy, preeclampsia and autoimmune disorders. *Am J Obstet Gynecol* 147: 267-275, 1983.
95. Vazquez-Escobosa C, Perez-Medina R, Gomez-Estrada H: Circulating Immune Complexes in Hypertensive Disease of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983,62:4547.
96. Redman CWG. Immunological factors in the pathogenesis of preeclampsia. *Contrib Nephrol* 1981; 25: 120-124.
97. Arngrimsson R, Bjornsson S, Geirsson RT, Bjornsson H, Walker JJ, Snaedal G. Genetic and familial predisposition to eclampsia and preeclampsia in a defined population. *Br J Obstet Gynaecol* 1990, 97: 762-769.
98. Chesley LC, Cooper DW: Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynecol* 1986, 93: 898.
99. Cooper Dw, Liston WA. Genetic control of severe preeclampsia. *J med Genet* 1979; 16: 409.

100. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of immune system in preeclampsia. *Molecular Aspects of Medicine* Volume 28, Issue 2, April 2007, Pages 192-209.
101. Ramsey EM, Haris HWS: Comparison of uteroplacental vasculature and circulation in the rhesus monkey and man. *Contributions to Embryology*. No.261. Carnegie Institution of Washington 1966; 38: 59.
102. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG: The role of spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972; 1: 171.
103. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome. *J Clin Invest* 1997 May 1; 99 (9): 2152-64.
104. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Ressa A, Tiltman A, Vercauysel, Van Assche A. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1991. 98: 648-655.
105. Dewolf F, Robertson WB, Brosens L. The infrastructure of acute atherosis in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 123: 164-168, 1975.
106. Den Ouden M, Cohen-Overbeek TE, Nladimiroff JW. Uterine and fetal umbilical artery flow velocity waveforms in normal first trimester pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 716-719.
107. Redman CWG. Current topic: preeclampsia and the placenta. *Placenta* 1991; 12: 301-308.
108. Piering Wf, Garancis JG, Becker CG, Beres JA, Lemann J Jr. Preeclampsia related to a functioning extruterine placenta: report of a case a25-year follow-up. *Am J Kidney Dis*. 1993 Mar; 21 (3): 310-3.
109. Friedman SA. Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet gynecol* 1988; 71: 122-137.
110. Arisan K.: Doğum bilgisi. 1990, Sayfa 112-124.
111. James M. Roberts MD, Robert N Taylor, Thomas M. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1200-1204.

112. Spitz B., Magness P.R., Cox SM et al: Low dose aspirin. I. Effect on angiotensin. II. Pressor responses and blood prostaglandin concentrations in pregnant women sensitive to angiotensin. *Am J Obstet Gynecol* 159: 1035, 1988.
113. Redman CWG: Immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1991;15: 257-262.
114. De Jong CLD, Dekker GA, Sibai BM. The renin angiotensin-aldosterone system in preeclampsia: a review *Clin Perinatal* 1991; 18: 683-711.
115. Walsh SW, Parisi VM. The role of arachidonic acid metabolites in preeclampsia. *Semin Perinatol*. 1986 Oct; 10 (4): 334-55.53. Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest*. 1973 Nov; 52 (11): 2682-9.
116. Kupfermanc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 45-9.
117. Schjetlein R, Abdelnoor M, Haugen G, Husby H, Sandset PM, Wisloff F. Hemostatic variables as independent predictors for fetal growth retardation in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol* 1999; 78: 191-7.
118. Many A, Schreiber L, Rosner S, Lessing JB, Eldor A, Kupfermanc MJ. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1041-1044.
119. Roberts JM, Redman CWG: Preeclampsia : More than pregnancy-induced hypertension . *Lancet* 1993; 314: 1447.
120. Roberts JM: Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16: 5.
121. Hubel CA, McClaughlin MK, Evens RW, et al: Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia , are positively correlated , and decrease within 48 hours postpartum. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 975.
122. Lorentzen B, Endresen MJ, Clausen T, et al: Fasting serum free fatty acids and triglycerides are increased before 20 weeks gestation in women who later develop preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 1994; 13: 103.

123. Rosing U, Samsioe G, Olund A, et al: Serum levels of apolipoprotein A-1, A-II, and HDL cholesterol in second half of normal pregnancy and in pregnancy complicated by preclampsia. *Horm Metab Res* 1989; 21: 376.
124. Sattar N, Bedomir A, Berry C, et al: Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia: Pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 403.
125. Hubel CA, Shakir Y, Galleher MJ, et al: Low-density lipoprotein particle size decreases during normal pregnancy in association with triglyceride increases. *J Soc Gynecol Investing* 1998; 5: 244.
126. Greer IA, Lyall F, Perera T, et al: Increased concentration of cytokines interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in plasma of women with preeclampsia: A mechanism for endothelial dysfunction. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 937.
127. Smarason AK, Sargent IL, Starkey PM, et al: the effect of placental syncytiotrophoblast microvillous membranes from normal and preeclamptic women on the growth of endothelial cells in vitro. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 943.
128. Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN, et al: Lipid preoxidation in pregnancy: New perspectives on preeclampsia. *Am j Obstet Gynecol* 1989; 161: 1025.
129. Lyall F, Greer IA, Boswell F, Macara LM, Walker JJ, Kingdom. The cell molecule, VCAM-1, is selectively elevated in serum in preeclampsia: does it indicate the mechanism of leucocyte activation? 1994; 101: 485-7.
130. Greer IA, Haddad NG, Dawes J, Johnstone FD, Calder AA. Neutrophil activation in pregnancy hypertension. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96: 978-82.
131. Prieto JA, Panyutich AV, Heine RP. Neutrophil activation in preeclampsia: Are defensins and lactoferrin elevated in preeclamptic patients. *J Reprod Med* 1997; 42: 29-32.
132. Kiyomi Tsukimori, Hirotaka Maeda, Masao Shingu, Takashi Koyanagi. The possible role of endothelial cells in hypertensive disorders during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 229-233.
133. Many A, Roberts JM: increased xanthine oxidase during labour .Implication for oxidative stres. *Placenta* 1997; 18: 725.

134. Myatt L, Rosenfield RB, Eis AL, et al: Nitrotyrosine residues in placenta. Evidence of peroxynitrite formation and action. *Hypertension* 1996; 28: 488.
135. Many A, Hubel CA, Fisher SJ, et al: Invasive cytotrophoblasts manifest evidence of oxidative stress in preeclampsia. *Am Pathol* 2000; 156: 321.
136. Roberts JM, Hubel CA: Is oxidative stress the link in the two stage model of preeclampsia? *Lancet* 1999; 354: 788.
137. Entman SS, Moore RM, Richardson LD, et al: Elevated serum iron in toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 398-404.
138. Olszewski AJ, McCully KS: Homocysteine metabolism and the oxidative modification of proteins and lipids. *Free Radical Biology & Medicine* 1993; 14: 683-93.
139. Kang SS, Wong PWK, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992; 12: 279-98.
140. Mikhail MS, Anyaegbunam A, Garfinkel D, et al. Preeclampsia and antioxidant nutrients: Decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, alpha-tocopherol and beta-carotene in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 171: 150-157.
141. Jain S, Wise R: Relationship between elevated lipid peroxides, vitamin E deficiency and hypertension in preeclampsia. *Mol Cell Biochem* 1995; 151: 33-38.
142. Hubel CA, McClaughlin MK, Evens RW, et al: Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours postpartum. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 975.
143. Curtis NE, Gude NM, King RG, Marriot PJ, Rook RJ, Brennecke SP. Nitric oxide metabolites in normal human pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregn* 1995; 14: 339-49.
144. Davidge ST, Stranko CP, Roberts JM. Urine but not plasma nitric oxide metabolites are decreased in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1008-13.

145. Nabunaga T, Tokugava Y, Hashimoto K, Kimura T, Matsuzaki N, Nitta Y, Fujiya T, Kidoguchi KI, Azuma C, Saji F. Plasma nitric oxide levels in pregnant patients with preeclampsia and essential hypertension. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 41: 186-193.
146. Hata T, Hashimoto M, Kanenishi K, Akiyama M, Yanagihara T, Maumura S. Maternal circulating nitrite levels are decreased in both normal normotensive pregnancies and pregnancies with preeclampsia. *Gynecol Obste Invest* 1999; 48: 93-7.
147. Seligman SP, Buyon JP, Clancy RM, Young BK, Abramson SB. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 944-8.
148. Fried G, Samuelson U. Endothelin and neuropeptide are vasoconstrictors in human uterine blood vessels. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1330-1336.
149. Brown Cel, Gant NF, Cox K, Spitz B, Rosenfeld CR, Magness RR. Relationship of angiotensin II pressor responses, circulating eicosanoids, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1853-1861.
150. Dekker GA, Sibai BM: Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179; 1359-75.
151. Fitzgerald DJ, Entman SS, Mulloy K, et al: Decreased prostacyclin biosynthesis preceding the clinical manifestation of pregnancy-induced hypertension. *Circulation* 1987; 75: 956-73.
152. Ylikorkala O, Viinikka L: The role of prostoglandins in obstetrical disorders. *Baillieres Clin Obstet Gynecol*. 1992; 6: 809-27.
153. Meagher EA, Fitzgerald GA: Disordered eicosanoid formation in pregnancy-induced hypertension. *Circulation*. 1993; 88: 1324-33.
154. Bussolino F, Benedetto C, Massobrio M, et al: Maternal vascular prostacyclin activity in preeclampsia. *Lancet* 1980; 2: 702.
155. Remuzzi G, Marchesi D, Zoja C, et al: Reduced umbilical and placental vascular prostacyclin in severe preeclampsia. *Prostaglandines* 1980; 20: 105.
156. Dadak C, Kefalides A, Sinzinger H et al: Reduced umbilical artery prostacyclin formation in complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 792.

157. Fitzgerald DJ, Rockett W, Murray R, Mayo G, Fitzgerald GA. Thromboxane A2 synthesis in pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1990; 335: 751-754.
158. Dekker GA, Kraayenbrink AA. Endothelial vasoactive mediators in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 164: 276.
159. Holst N, Olaf P, Aune B, Jenssen TG, Barhol PG. Increased plasma level of vasoactive intestinal polypeptide in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 803-806.
160. Davison JM, Lindheimer MD: Hypertension in pregnancy. In Sciarra JJ (ed): *Sciarra Gynecology and Obstetrics*. The Williams Byrd Press, Philadelphia 1987, vol 3 Chap 5, pp 1-27.
161. Goodman RP, Killam AP, Brash AR, Branch RA: Prostacyclin production during pregnancy: Comparison of production during normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1982, 142: 817-821.
162. Francoise M, Lionel S, Bernard LF, Laurence B, Gerard N, Jean CC and Paul G: Maternal serum human gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175, 37-40.
163. Hirai N, Yanahira T: Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159, 27.
164. Spargo B, Mc Cartney CP, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy: current therapy. *Obstet Gynecol*. 1991 Feb; 77 (2): 171-5.
165. Cunningham FG, Mc Donald PC, Gant NF. Hypertensive disorders in pregnancy in: *Williams Obstetrics*, 18th ed. Prentice / Hall International Inc Connecticut, 1990; pp. 651-678.
166. Cotton DB, Lee W, Huhta JC. et al: hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158, 523.
167. Cotton DB, Gonik B, Dorman KF: Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: acute effects of intravenous magnesium sulfate. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148, 152.
168. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Lewis JA, Anderson GD. Eclampsia IV. Neurological findings and future outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1985 May 15; 152 (2): 184-92.

169. Samuels P, Main AK, Tomaski A, Mennuli MT, Gabbe SG, Cines DB: Abnormalities in platelet antiglobulin tests in preeclamptic mothers and their neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157, 69.
170. Weiner CP, Brandt J. Plasma antitrombin III activity: An aid the diagnosis of preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142, 275.
171. Bell WR: Disseminated intrvascular coagulation. *Johns Hopkins Med J* 1980; 146, 189.
172. Salch AA, Bottoms SF, Welch RA, Ali AM, Mariona FG, Mammom EF: Preeclampsia, delivery and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157, 331.
173. Page EW, Christiansen R. The impact of mean arterial pressure in the middle trimester upon the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 125: 740-742, 1976.
174. Steegers EAP. *Textbook of perinatal medicine* London 1998; 1889.
175. Kumru P, Kartal Ö.P, Köse G, Aka N, Büyükoğlu B Preeklampsi, Eklampsi ve HELLP Sendromu Olgularımızın Değerlendirilmesi *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2005, 15: 72-80.
176. Kesim M, Erdemir M, Kaya İ, Karlık İ, Aydemir A. Gebeliğin indüklediği hipertansiyon olgularında maternal-perinatal morbidite ve mortalite. *Perinatoloji Dergisi* 2001; 9: 116-20.
177. Şen C, Madazli R, Ocak V: Gebelikte hipertansiyon/tanım ve sınıflandırma. *Perinatoloji Dergisi* 1: 7-10, 1993.
178. Sibai BM: Management of preeclampsia. *Clinics in Perinatology*. 18: 793-808, 1991.
179. Zuspan FP: New concepts in the understanding of hypertensive diseases during pregnancy. *Clinics in perinatology*. 18: 653-659, 1991.
180. Sibai BM: Immunologic aspects of preeclampsia. *Clinical Obstet, and Gynecol*. 34 (1): 27-33, 1991.
181. O'Brein WF: The prediction of preeclampsia. *Clinical Obstet. and Gyne col*. 35 (2): 351-364, 1992.
182. Zeeman GG, Decker AG: Pathogenesis of preeclampsia: A hypothesis. *Clinical. Obstet and Gynecol* 35 (2): 317-337, 1992.

183. Farmakides G, Schulman G, Schenider E.: Surveillance of pregnant hypertensive patient with doppler flow velocimetry. *Clinical Obstet. and Gynecol.* 35 (2): 387-394, 1992.
184. Kaya E. Gebelik Hipertansiyonu preeklampsi-eklampsi. *Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji.* Beksaç MS, Demir N, Koç A. *Obstetrik; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji.* Ankara, Medical Network. pp: 661-75, 2001.
185. Demir SC, Candan E, Evrücke C, Özgünen FT, Ürünsak İF, Kadayıfçı O. Şiddetli preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromunda morbidite ve mortaliteyi etkileyen faktörler. *MN Klinik Bilimler ve Doktor* 10: 96-100, 2004.
186. Zhang J, Meikle S, Tramble A. Severe maternal morbidity associated hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22: 203-12.
187. Büyükören A, Turfanda A. Gebelik toksikozu görülme sıklığı ve mortalitesi. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 1992; 23: 5: 81-5.
188. Özeren M, Osmanağaoğlu MA, Uğur H, Kadıoğlu S, Ünal S, Bozkaya H. Hipertansif gebeliklerdeki perinatal sonuçlarımız. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 16: 31-35, 2002.
189. Douglas KA, Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ* 309: 1395-1400, 1994.
190. Özdemir İ, Gül Ö.K. Preeklampsi, Eklampsi ve HELLP Sendromunda Maternal Morbidite ve Mortalite Nedenleri. *Düzce Tıp Fak. Dergisi* 2003; 3: 5-9.
191. Gezginç K, Acar A, Gezginç ST. Kliniğimizdeki Preeklamptik gebeliklerin değerlendirilmesi. *Selçuk Üniversitesi Tıp Fak. Dergisi* 2003: 10-(1)/ 1-3.
192. Vigil-De Gracia P. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 72: 17-23, 2001.
193. Sibai BM, Me Cubbin JH, Anderson GD, Lipshitz J: Eclampsia. Observations from 67 recent cases. *Obstet. Gynecol.* 58: 609, 1981.
194. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med.* 335: 257-265, 1996.
195. Erden AC, Yayla M: Preeklampsi-eklampside maternal fetal morbidite-mortalite. *Perinatoloji Dergisi.* 1: 23-30, 1993.

196. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, ICON-INSTITUT Public Sector GmbH ve BNB Danışmanlık (2006) Ulusal Anne Ölümleri Çalışması, 2005.
197. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become preeclampsia? *Br J Obstet Gynaecol.* 105: 1177-1184, 1998.
198. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 318: 1332-1336, 1999.
199. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000-6.
200. İnceç M, Kumtepe Y, Börekçi B, Bebek Z, Kadanalı S. 2001-2003 yıllarındaki 81 eklampsi olgusunun maternal ve perinatal sonuçları. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 2005, 19: 135-41.
201. Taner CE, Hakverdi AU, Aban M, Erden AC, Ozelbaykal U. Prevalence, management and outcome in eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 53: 11-5.
202. Sibai BM: Eclampsia. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol.* 163: 1049, 1990.
203. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 402-10.
204. Kullberg G, Lindeberg S, Hanson U. Eclampsia in Sweden. *Hypertens Pregnancy* 2002; 21: 13-21.
205. Redman CWG. Hypertension in medical disorders in obstetric practice. In: de Swiet M, ed. 4th ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2002. p. 159-97.
206. Geirsson RT, Arngrimsson R, Apalset E, Einarsson A, Snpedol G: Falling population incidence of eclampsia. A case-control study of short term outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 465-7.
207. Katz VL, Farmer R, Kuller JA. Preeclampsia into eclampsia: Toward a new paradigm. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1389-96.
208. Mahran M. Eclampsia: A leading cause of maternal mortality. *J Perinat Med* 2001; 29; 235-40.

209. Yayla M , Bayhan G, Elbey M, Uysal E, Erden AC. On yıllık dönemde 287 haff ve ağır preeklampsi olgusunun retrospektif analiz. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1999; 13: 57-61.
210. Stone JH: HELLP syndrome: Hemolysis elevated liver enzymes and low platelets. *Jama* 280 (6): 559-62, 1998.
211. Murphy DJ, Stirrat GM. Mortality and morbidity associated with early-onset preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 19 (2). 221-31, 2000.
212. Dekkar GA, Sibai BM. Early detection of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 160-72.
213. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA* 1991; 266: 237-41.
214. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, May WL, Magann EF, Martin JN Jr. The importance of parity to major maternal morbidity in the eclamptic mother with HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22: 287-94.
215. Toyran H, Sezik M, Yapar Eyi EG. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde doğum yapan 623 preeklampitik hastanın retrospektif analiz. *T Klin Obst* 2002; 12: 38-42.
216. Egerman RS, Sibai BM. HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:381-9.
217. Kesim M., Karlık I, Erdoğan H. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon olgularının değerlendirilmesi. *Perinatoloji Dergisi* 1994; 2: 234-19.
218. Augustin Conde-Agudelo, Jose M. Belizan, Risk factors for preeclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean Women, *British Journal Obstet & Gynecology*; 107: 75- 82, 2000.
219. ACOG, 1996. Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon gelişmesinde rol oynayan risk faktörleri.
220. Martin L.C., Hall MH., Campbell DM. The effect of smoking on preeclampsia in twin pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*; 107: 745-749, June 2000.
221. Odegard R. A., Vatten L.J., Nilsen ST., Salvesen K. A., Austgulen R. Risk factors and clinical manifestations of preeclampsia 2004.
222. Gündüz B. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma hastanesi, Uzmanlık tezi. Preeklampsi ve eklampsi vakalarının retrospektif değerlendirilmesi 2007.

223. Lenox JV, Uguru V, Cibils L.: Effects of hypertension on pregnancy monitoring and results. *Am J. Obstet. Gynecol.* 163: 1173, 19.
224. Şen C, Madazli R, Erdinç S, ve ark.: Gebelik ve hipertansiyonda klinik yönetim. *Kadın Doğum Dergisi* 8: 9-12, 1992.
225. Merz R, Said A, Bergstrom S, et al: Pregnancy associated hypertension. A study on maternal characteristics and perinatal outcome in 1275 consecutive cases. *Int. J Gynecol Obstet*: 39 (1): 11, 1992.
226. Lang JM, Cohen A, Lieberman E: Risk factors small-for- gestational age birth in preterm population. *Am J Obstet and Gynecol* 166: 1374-1378, 1992.
227. Mutale T, Creed F, Maresh M, et al: Life events and low birth weight analysis by infants preterm and small for gestational age. *Br J Obs and Gyne* 88: 166-172, 1991.
228. Şen C, Karagözlü F, Ocak V: Gebelik ve hipertansiyonda klinik yönetim. *Perinatoloji Dergisi* 1: 37-44, 1993.
229. Ustaoglu M: Kliniğimizde doğum yapan İUGR'lı olguların değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi, İstanbul* 1993.
230. Şen C, Kesim M, Karlık İ, Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon olgularının değerlendirilmesi. *Perinatoloji Dergisi* 1994; 2(4): 234-239.
231. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Hill GA, Anderson GD. Pregnancy outcome in 303 cases with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1984; 64 (3): 319-25.
232. Bulut S, Osmanağaoğlu T, Ünal O, Ünsal M. Gebelikte ve hipertansiyonda perinatal mortalite. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 1992; 24: 162-6.
233. Gardesi J, Soule L. The effect of smoking and preeclampsia on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 47.
234. Celik C, Gezgin K, Altintepe L, Tonbul HZ, Yaman ST, Akyurek C, ve ark. Results of the pregnancies with HELLP syndrome. *Ren Fail* 2003; 25: 613-8.
235. Dokuzeylül N, Özden S, Dayıcioğlu V. Maternal and perinatal mortality and morbidity in pregnant women with partial and complete HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Reprod Med* 2004; 10: 27-32.

236. Üstün YE, Kezban Doğan K, Türkçüoğlu İ, Üstün Y. Hafif, orta ve şiddetli preeklampsi olgularında hemoglobin ve trombosit düzeylerinin karşılaştırılması. *Perinatoloji Dergisi* 2007; 15(3): 93-98.
237. Oral B, Özden S, Kuyumcuoğlu U. Kliniğimizde gözlemlenen HELLP olgularının analiz. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1999; 13: 52-6.
238. Şen C, Kesim M, Karlık İ, Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon olgularının değerlendirilmesi. *Perinatoloji Dergisi* 1994; 2(4): 234 – 239.
239. Edelstam G, Lowbeer C, Kral G, Gustafsson SA, Venge P. New reference values for routine blood samples and human neutrophilic lipocalin during third-trimester pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61: 583–92.
240. Missfelder-Lobos H, Teran E, Lees C, Albaiges G, Nicolaides KH. Platelet changes and subsequent development of preeclampsia and fetal growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler screenig. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 443–8.
241. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perneger TV, de Moerloose P. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol.* 2000; 95: 29–33.
242. Parnas M, Sheiner E, Shoham-Vardi I, Burstein E, Yermiahu T, Levi I, Holcberg G, Yerushalmi R. Moderate to severe thrombocytopenia during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006; 128: 163–8.
243. Fallahian M, Nabaie F. Subclinical thrombocytopenia and preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005; 89: 47–8.
244. Neiger R, Contag SA, Coustan DR. Preeclampsia effect on platelet count. *Am J Perinatol.* 1992; 9: 378–80.
245. Jaleel A, Baseer A. Thrombocytopenia in preeclampsia: an earlier detector of HELLP syndrome. *J Pak Med Assoc* 1997; 47 (9): 230-2.
246. Sezik M, Toyran H. Preeklampside normal trombosit değerleri ve morbidite. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2002, 12: 112-115.
247. Brown MA Buddie ML. Hypertension in pregnancy: maternal and fetal outcomes according to laboratory and clinical features. *MJA* 1996; 165: 360-5.

248. Kış S, Uğur M, Yeşilyurt H, Gökmen O. Hipertansif gebelerde biyokimyasal testlerin prognostik önemi. *Jinekoloji ve Obstetride Yeni Görüş ve Gelişmeler* 1995; 6(1): 65-71.
249. Sibai BM, Taslimi M, Abdella TN, Brooks TF, Spinnato JA, Anderson GD. Maternal ve perinatal outcome of conservative management of severe preeclampsia in midtri-mester. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 32-7.
250. Jaremo P, Lindahl TL, Lennmarken C, Forsgren H. The use of platelet density and volume measurements to estimate the severity of pre-eclampsia. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 1113-8.
251. Taner CE, Erden C, Kocabağoğlu C, ve ark.: HELLP sendromu 12 olgu ve tedavide yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstet Dergisi* 3: 129-133, 1993.
252. Ceyhan T, Beyan C, Başer İ, Kaptan K, Güngör S, İrfan A. The effect of preeclampsia on complete blood count, platelet count and mean platelet volume. *Ann Hematol* 2006; 85: 320-2.
253. Cengiz C, Kimya Y: Preeklampsinin erken tanınmasında ve takibinde yardımcı laboratuvar yöntemler. *Perinatoloji Dergisi* 1: 19-23, 1993.
254. Scott JR, Vorley RJ: Hypertensive diseases of pregnancy. In Danforth's *Obstetrics and Gynecology*. Scott J.R., DiSaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN (eds). Lippincott Company. Philadelphia 23: 489-514, 1990.

