

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

NÖTROFİL / LENFOSİT ORANININ PREEKLAMPSİLİ
OLGULARDAKİ TANISAL DEĞERİ

Uzmanlık Tezi

Dr. HALİME BAYRAKTAR

TRABZON - 2018

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**NÖTROFİL / LENFOSİT ORANININ PREEKLAMPSİLİ
OLGULARDAKİ TANISAL DEĞERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Halime BAYRAKTAR

Tez Danışmanı

Prof. Dr. M. Armağan OSMANAĞOĞLU

TRABZON – 2018

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmam ve asistanlık eğitimimde bana her zaman destek olan değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU'na teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi ve yardımdan dolayı başta Sn. Prof. Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN'e, Sn. Doç. Dr. Cavit KART'a ve Sn. Doç. Dr. Turhan ARAN'a, Sn. Dr. Öğrt. Üyesi Gülseren DİNÇ'e;

Aynı çalışma ortamını paylaştığım, iyi ve zor günleri birlikte aştığımız arkadaşlarıma, hemşirelerimize, ebelerimize, teknisyenlerimize ve tüm personelimize;

Ve tabii ki tüm hayatım boyunca, hep yanımda olan, aileme;

Onu tanıdığımdan beri hayatıma ışık olan, sevgisiyle özverisiyle, mükemmel babalığıyla ve varlığıyla beni ayakta tutan sevgili eşim Ali BAYRAKTAR'a;

Gözlerindeki hayat enerjisiyle, gülüşleriyle, sevgileriyle bana tüm sıkıntılarımı unutturup mutluluk dolu bir boyuta taşıyan oğullarım Mustafa ve Ömer'e;

En içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Halime BAYRAKTAR

Trabzon, 2018

ÖZET

Nötrofil / Lenfosit Oranının Preeklampsili Olgulardaki Tanısal Değeri

Amaç: Bu çalışmada, sistemik inflamatuvar yanıt belirteci olan nötrofil / lenfosit oranının (NLO) preeklampsili olgularında tanısal değerinin araştırılması ve ayrıca şiddetli özellikler gösteren ve göstermeyen preeklampsili olgularında bu oranların karşılaştırılması amaçlanmıştır

Gereç ve Yöntem: Polikliniğimize başvuran ve toplam 398 olgu retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Preeklampsili grubu (n=298) ve sağlıklı gebelerden oluşan kontrol grubu (n=100) olarak iki gruba ayrıldı. Preeklampsili olguları, şiddetli özellikler gösteren (n=181) ve göstermeyen (n=117) preeklampsili; erken dönem (<34 Hf) başlangıçlı preeklampsili (n=118) ve geç dönem (≥34 Hf) başlangıçlı (n=180) preeklampsili olarak da gruplara ayrıldı. Tüm olgularda NLO oranları, rutin olarak poliklinik kontrolünde alınan tam kan sayımı verilerinden hesaplandı.

Bulgular: Preeklampitik ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması, gravida, parite, yaşayan açısından istatistiksel bir fark saptanmadı (p>0.05, p>0.05, p>0.05, sırasıyla). Preeklampitik gebelerin abortus sayısı, vücut kitle indeksi, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek olarak saptandı (p<0.05, p<0,001, sırasıyla). Preeklampitik gebelerin, gebelik haftası kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha düşük saptandı (p<0,001). Preeklampitik ve kontrol grubu arasında hemoglobin, lökosit, lenfosit, trombosit, eritrosit / trombosit oranı (RPO) açısından istatistiksel bir fark saptanmadı (p>0.05, p>0.05, p>0.05, p>0.05, sırasıyla). Preeklampitik gebelerin, hematokrit, nötrofil, PDW (platelet distribution width = trombosit büyüklüğü dağılımı), MPV (Mean Platelet Volume = ortalama trombosit hacmi), RDW (Red Blood Cell Distribution Width = Eritrosit Dağılım Genişliği), Nötrofil / Lenfosit oranı (NLO), Trombosit / Lenfosit oranı (PLO), ALT, AST, BUN ve kreatinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek olarak saptandı (p<0,05, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.05, p<0.001, p<0.001, p<0.05, p<0.05, p<0.001, p<0.001, sırasıyla).

Preeklampsili ile ilişkili bulunan olası risk faktörlerinin dahil edildiği çok değişkenli lojistik regresyon modelinde; MPV düzeyinde artış (OR=2.27; p<0.001), RDW düzeyinde artış (OR=1.32; p<0,05), NLO düzeyinde artış (OR=5,90; p<0,001) ve BUN düzeyinde artış (OR=1.20; p<0.05) preeklampsili varlığını öngören bağımsız prediktörler olarak saptandı. Preeklampsili varlığını öngören bağımsız prediktörlerin tanısal performans

değerlendirmesine göre; kestirim değeri olarak MPV düzeyi >10.4 olması durumunda % 64 duyarlılık ve %85 özgüllük, %93 pozitif öngörü değeri; % 44 negatif öngörü değeri ile preeklampsi varlığını öngördüğü saptandı. RDW düzeyi için kestirim değeri >13.2 olması halinde % 80 duyarlılık ve % 43 özgüllük, % 81 pozitif öngörü değeri; % 42 negatif öngörü değeri ile preeklampsi varlığını öngördüğü saptandı. BUN düzeyi kestirim değeri >8 olması halinde % 63 duyarlılık ve % 71 özgüllük, % 87pozitif öngörü değeri; %40 negatif öngörü değeri ile preeklampsi varlığını öngördüğü saptandı. NLO oranı kestirim değeri >3.68 olması halinde % 75 duyarlılık ve % 98 özgüllük, % 99 pozitif öngörü değeri; % 57 negatif öngörü değeri ile preeklampsi varlığını öngördüğü saptandı. Preeklampsiyi öngörmeye NLO'nun tanısal performans değerlendirmesi MPV, RDW ve BUN düzeylerine kıyasla istatistiksel olarak daha üstün öngörüye sahip olduğu saptandı.

Erken başlangıçlı preeklampsi grubunda, geç başlangıçlı preeklampsi ve kontrol grubuna kıyasla ortalama NLO yüksek saptandı, geç preeklampsi grubunda da kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı ($p<0.001$). Erken başlangıçlı ve şiddetli özellikler gösteren preeklampsi grubunda, ortalama NLO diğer tüm gruplara kıyasla yüksek saptandı ($p>0.05$). Geç başlangıçlı ve şiddetli özellikler gösteren preeklampsi gebelerde ortalama NLO, erken başlangıçlı şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi, geç başlangıçlı şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi ve kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Erken başlangıçlı şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi grubunda, geç başlangıçlı şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi grubuna kıyasla ortalama NLO yüksek saptandı($p<0.001$); geç başlangıçlı şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi grubu ile kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). NLO'nun öngörücülüğüne ait kestirim değerlerinin erken başlangıçlı ve şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi varlığını, geç başlangıçlı ve şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi grubuna kıyasla NLO kestirim değeri >3,52 olması halinde % 100 duyarlılık ve % 53 özgüllük ile öngördüğü saptandı ($p<0.001$).

Sonuç: NLO'nun yüksek olması, preeklampsi olgularında tanısal değerinin yüksek olduğu ve ayrıca erken ve geç başlangıçlı preeklampsi, şiddetli özellikler gösteren ve göstermeyen preeklampsi olgularında da bu oranların anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, Nötrofil, Lenfosit, Nötrofil/Lenfosit Oranı

SUMMARY

Diagnostic Value of Neutrophil / Lymphocyte Ratio in pregnant women with preeclampsia

Objective: In the present study, it was aimed to investigate the diagnostic value of neutrophil / lymphocyte ratio (NLO) as a marker of systemic inflammatory response in pregnancy women with preeclampsia and also to compare these rates in preclamptic women with and without severe features.

Materials and Methods: A total of 398 cases who applied to our outpatient clinic were included into the study retrospectively. Two groups were divided into preeclampsia group (n=298) and healthy pregnant women as control group (n=100). Preeclampsia cases were divided also into groups as preeclamptic women with severe features (n=181) and without (n=117); as early onset (<34 w) preeclampsia (n=118) and late onset (\geq 34 w) (n=180) preeclampsia groups. In all cases, the NLO ratios were routinely determined from full blood counts taken at the outpatient clinic.

Results: There was no statistically significant difference between the preeclamptic and control groups in terms of age average, gravida, parity, and living ($p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$, respectively). Abortion number and body mass index of preeclamptic women were found to be statistically higher than control group ($p<0.05$, $p<0.001$, respectively). The mean of gestational week's was found to be statistically lower in preeclamptic women than control group ($p<0.001$). There was no statistically significant difference between the preeclamptic and control groups in terms of hemoglobin, leukocyte, lymphocyte, platelet, erythrocyte / thrombocyte ratio (RPO) ($p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$, respectively). Platelet distribution width (PDW), Mean Platelet Volume (MPV), Red Blood Cell Distribution Width (RDW), Neutrophil / Lymphocyte ratio (NLO), hematocrit, neutrophil, Platelet / Lymphocyte ratio (PLO), ALT, AST, BUN and creatinine levels were found to be statistically higher than control group ($p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.001$, respectively).

In a multivariate logistic regression model involving possible risk factors associated with preeclampsia, it was found that the increase in MPV (OR = 2.27, $p < 0.001$), the increase in RDW (OR = 1.32, $p < 0.05$), the increase in NLO (OR = 5.90, $p < ; p < 0.05$) as independent predictors of preeclampsia. According to the diagnostic performance

evaluation of independent predictors of preeclampsia, when 10.4 fL was taken as cut-off value for MPV level, 64 % sensitivity and 85 % specificity; 93 % positive predictive value; 44 % negative predictive value; when 13.2 fL was taken as cut-off value for RDW level, 80 % sensitivity and 43 % specificity; 81 % positive predictive value; 42 % negative predictive value; when 8 mg/dl was taken as cut-off value for BUN level, 63 % sensitivity and 71 % specificity; 87 % positive predictive value; 40% negative predictive value; when 3.68 was taken as cut-off value for NLO, 75 % sensitivity and 98 % specificity; 99% positive predictive value; 57% negative predictive value were found in the prediction of preeclampsia. Based on the findings that NLO had higher specificity in the present study in the prediction of preeclampsia, when compared with MPV, RDW and BUN levels.

In the early onset preeclampsia group, the mean NLO was higher than the late onset preeclampsia and control groups, and the mean NLO was found also to be higher in the late onset preeclampsia group than the control group ($p < 0.001$). In early onset preeclampsia group with severe features, mean NLO was found to be higher than all other groups ($p > 0.05$). In late onset preeclamptic pregnancies with severe features, the mean NLO was found to be higher than early onset preeclampsia without severe features, late onset preeclamptic pregnancies without severe features and control groups ($p < 0.001$).

In the early onset preeclampsia group without severe features, the mean NLO level was higher than the late onset preeclampsia group without severe features ($p < 0.001$). There was no significant difference between late onset preeclampsia group without severe features and control group ($p > 0.05$). According to the prediction performance of NLO for preeclampsia, when 3.52 was taken as cut-off value for NLO, 100 % sensitivity and 53 % specificity were found in the prediction of early onset preeclampsia group without severe features compared to late onset preeclampsia group without severe features.

Conclusion: There was a higher diagnostic value of NLO in preeclamptic cases, and NLO was found also to be significantly higher in early and late onset preeclampsia; in preeclampsia with and without severe features.

Keywords: Preeclampsia, Neutrophil, Lymphocyte, Neutrophil / Lymphocyte Ratio

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
ÖZET.....	III
SUMMARY.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VII
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ.....	XI
TABLolar DİZİNİ.....	XII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Gebeliğe Bağlı Hipertansif Hastalıkların Sınıflandırılması.....	2
2.1.1. Gestasyonel Hipertansiyon.....	2
2.1.2. Preeklampsi.....	2
2.1.3. Eklampsi.....	2
2.1.4. Kronik Hipertansiyon.....	2
2.1.5. Süperempoze Preeklampsi.....	3
2.1.6. HELLP Sendromu.....	3
2.2. Preeklampsi.....	3
2.2.1. Tanım.....	3
2.2.2. Gebelerde Hipertansiyon.....	4
2.2.3. Kan Basıncı Ölçümünde Dikkat Edilmesi Gerekenler.....	4
2.2.4. Proteinüri.....	4
2.2.5. Şiddetli Özellik Gösteren Preeklampsi Kriterleri.....	6
2.2.6. Erken–Geç Başlangıçlı Preeklampsi.....	7
2.2.7. İnsidans.....	8
2.2.8. Risk Faktörleri.....	8

2.3. Etiyopatogenez.....	11
2.3.1. Plasentanın Anormal Gelişimi	12
2.3.2. Spiral Arterlerin Anormal Yeniden Yapılanması	12
2.3.3. Trofoblast Diferansiasyonundaki defekt	13
2.3.4. Plasental Hipoperfüzyon, Hipoksi, İskemi	13
2.3.5. İmmünolojik Faktörler	14
2.3.6. Genetik Faktörler	14
2.3.7. İnflamasyon.....	15
2.3.8. Anjiyogenik Modülatörler.....	17
2.3.9. Kompleman Aktivasyonu	17
2.4. Patofizyoloji ve Klinik.....	18
2.4.1. Kardiyovasküler Sistem	18
2.4.2. Kan ve Koagülasyon	19
2.4.3. Böbrek.....	20
2.4.4. Karaciğer	21
2.4.5. Pulmoner Ödem	21
2.4.6. Nöroanatomik Lezyonlar	21
2.4.7. Nörolojik Belirtiler.....	22
2.4.8. Görmede Değişiklikler ve Körlük.....	23
2.4.9. Endokrin Değişiklikler	23
2.4.10. Ablasyo Plasenta	24
2.5. Preeklampside Fetal Etkiler	24
2.6. Yönetim ve Prognoz	24
2.6.1. Preeklampsinin Erken Tanısı	25
2.6.2. Şiddetli Özellikler Gösteren Preeklampsi	25
2.6.3. Şiddetli Özellikler Göstermeyen Preeklampsi	26

2.6.4. Hipertansiyonun Tedavisi	27
2.6.5. Nöbet profilaksisi	32
3. MATERYAL VE METOD	35
3.1. Çalışma Tasarımı	35
3.2. Hasta Seçimi	35
3.3. Çalışma Prosedürleri.....	36
3.4. Diğer Bilgiler	36
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
7. KAYNAKLAR.....	54

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AGOC:	American College of Obstetricians And Gynecologists
ALT:	Alanin Aminotransferaz
AST:	Aspartat Aminotranferaz.
APS:	Anti Fosfolipid Sendromu
AT-1:	Anjiotensin-1
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
BUN:	Blood Urea Nitrogen
DNA:	Deoksiribo Nükleik Asit
sEng:	soluble Endoglin
FHR:	Fetal Kalp Hızı
GFR:	Glomerular Filtration Rate
HELLP SENDROMU:	Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low platelets, Pains in the right epigastrium
HLA:	Human Leucocyte Antigen
IUGR:	İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı
IV:	İntravenöz
KB:	Kan Basıncı
KIR:	Killer Immunglobulin like Reseptörleri
KKH:	Konjenital Kalp Hastalığı
MPV:	Ortalama Trombosit Hacmi
MR:	Manyetik Rezonans
NLO:	Nötrofil/Lenfosit Oranı
NST:	Non-Sters Testi

PIGF:	Plasental Büyüme Faktörü
PRES:	Posterior Reversible Ensephalopathy Syndrom
RDW:	Kırmızı Kan Hücreleri Dağılım Genişliği
SGA:	Small Gestastionel Age
SLE:	Sistemik Lupus Ertimatözis
sVEGFR-1:	soluble Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptörü-1
USPSTF:	U.S. Preventive Services Task Force
uNK:	uterin Natural Killer
VKİ:	Vucut Kitle İndeksi
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1:	Kontrol ve Preeklampsî Gruplarındaki Demografik ve Laboratuvar Bulguları	39
Tablo 2:	Preeklampsî Varlığını Öngören Bağımsız Prediktörler	40
Tablo 3:	MPV (>10.4fL), RDW (>%13.2), BUN (<8 mg/dL) ve NLO (>3.68) Seviyeleri Tek Veya Kombine Parametreler Olarak Kullanıldığında Preeklampsîyi Belirlemedeki Duyarlılık Değeri.....	41
Tablo 4:	Erken Başlangıçlı Preeklampsî ve Geç Başlangıçlı Preeklampsî Gruplarındaki Laboratuvar Bulguları	42
Tablo 5:	Şiddetli Özellik Gösteren Preeklampsî ve Şiddetli Özellik Göstermeyen Preeklampsî Gruplarındaki Laboratuvar Bulguları.....	43
Tablo 6:	Erken Başlangıçlı ve Şiddetli Özellik Göstermeyen Preeklampsî, Erken Başlangıçlı ve Şiddetli Özellik Gösteren Preeklampsî İle Geç Başlangıçlı Preeklampsî ve Şiddetli Özellik Göstermeyen Preeklampsî, Geç Başlangıçlı Preeklampsî ve Şiddetli Özellik Gösteren Preeklampsî Gruplarının, Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması.....	44
Tablo 7:	NLO, MPV, RDW, BUN Düzeylerininin Geç Başlangıçlı ve Şiddetli Özellik Göstermeyen Preeklampsîyi Kontrol Grubuna Kıyasla Belirlemedeki Duyarlılık Değeri.....	46
Tablo 8:	NLO, MPV, RDW, BUN Düzeylerininin Geç Başlangıçlı ve Şiddetli Özellik Gösteren Preeklampsîyi Belirlemedeki Kontrol Grubuna Kıyasla Duyarlılık Değeri	46
Tablo 9:	NLO, MPV, RDW, BUN Düzeylerininin Erken Başlangıçlı ve Şiddetli Özellik Gösteren Preeklampsîyi Kontrol Grubuna Kıyasla Belirlemedeki Duyarlılık Değeri	47
Tablo 10:	NLO, MPV, RDW, BUN Düzeylerininin Erken Başlangıçlı ve Şiddetli Özellik Göstermeyen Preeklampsîyi Kontrol Grubuna Kıyasla Belirlemedeki Duyarlılık Değeri.....	47

1. GİRİŞ

Gebeliğin uyardığı hipertansif hastalıklar tüm gebeliklerin % 5 ile % 10'unda görülmektedir. Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar yıllardır süren çok yoğun çalışmalara rağmen hala tüm dünyada ki anne ölümlerinin en sık sebeplerinden birisidir. Her yıl dünya genelinde preeklampsiyle ilişkili anne ölümlerinin yaklaşık 50-60 bin olduğu tahmin edilmektedir ve bu sayı anne ölümlerinin % 12'sini oluşturmaktadır (1). Doğum öncesi hastaneye başvuruların yaklaşık dörtte birine hipertansif hastalıklar sebep olduğundan prematürenin de majör nedenidir. Bu gebeler sonraki yıllarda daha yüksek oranda kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom riskiyle karşı karşıya kalmaktadır. Preeklampsinin insidansı maternal yaş (ilk gebelikte artan maternal yaş özellikle), diyabet, obezite, gebelik öncesi hipertansiyon ve renal hastalıkların artışına bağlı olarak artmaktadır. ABD'de son iki dekatta preeklampsi insidansının % 25 arttığı gözlemlenmiştir (2).

Maternal ve fetal morbidite ve mortalite oranının hala daha çok yüksek olması, hastalığın önlenememesi veya önceden tanınıp yeterli tedavinin geliştirilememesi, tanı almasından itibaren hızlı progresyon göstermesi nedeniyle önemini korumaktadır.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1. Gebeliğe Bağlı Hipertansif Hastalıkların Sınıflandırılması (3):

2.1.1. Gestasyonel Hipertansiyon

Gebelik öncesi ve 20. gebelik haftasından önce normotansif olan hastalarda gebeliğin 20. haftasından sonra görülen proteinüri ve şiddetli özellikler gösteren preeklampsi kriterlerinin eşlik etmediği kan basıncının sistolik ≥ 140 mmHg veya diyastolik ≥ 90 mmHg üzerinde olmasıdır. Genelde postpartum dönemde bu hastalar normotansif olurlar. Ancak postpartum 12. haftadan sonrada hipertansiyon devam ediyorsa bu artık kronik hipertansiyon olarak tanımlanır. Eklampsi nöbetlerinin % 10'nu belirgin proteinüri saptanmadan önce geliştiği için bu hastalar preeklampsi ve eklampsi için yakın gözetim altında olmalıdır (4).

2.1.2. Preeklampsi

Gebeliğin 20. haftasından sonra görülen hipertansiyon ve proteinüri veya proteinürinin eşlik ettiği veya proteinürisiz hipertansiyon ve hedef organ hasarının olmasıyla karakterize multisistemik progresif bir sendromdur. Sendrom postpartum dönemde de tanımlanmıştır.

2.1.3. Eklampsi

Nöbete neden olacak etiyolojik başka bir faktör olmadan preeklampsili gebelerde grand mal nöbetin görülmesidir. Nöbetler jeneralizedir, doğumdan önce doğum sırasında veya doğum sonrasında görülebilir. Eklamptik gebelerin yaklaşık % 10'nunda nöbetler postpartum 48. saatten sonra gelişir (5).

2.1.4. Kronik Hipertansiyon

Gebeliğin 20. haftasından önce en az iki farklı ölçümde tespit edilen ve postpartum 12. haftadan sonrasında da persiste olan hipertansiyondur. Bazı gebelerin 20. haftadan önce tanı alamaması ve gebeliğin fizyolojik etkisiyle 2. ve 3. trimesterde kronik hipertansiyonun maskelenmesi nedeniyle bu hastalar 3. trimesterde preeklampsiyle karşılaşılabilebilir ve

bunların çoğunluğu şiddetli özellik göstermez. Bu gebelerde kronik hipertansiyona ait patolojik bulgulara (ventriküler hipertrofi, kronik retinal vasküler hasar, hafif böbrek hastalığı gibi) rastlanmayabilir.

2.1.5. Süperempoze Preeklampsi

Daha önce kronik hipertansiyon tanısı almış gebelerde 20. gebelik haftasından sonra yeni başlangıçlı proteinüri ve/veya hedef organ hasarını gösterir klinik bulguların olmasıyla tanı konur. Gebeliğin 20. haftasından önce proteinürisi mevcut olan kronik hipertansif hastalarda, kan basıncının regüle olmaması, akut olarak yükselmesi ve tedaviye dirençli olması ve beraberinde şiddetli preeklampsi semptomlarının olması süperempoze preeklampsi olarak tanımlanır. Süperempoze preeklampsi daha erken olma eğilimindedir, şiddetli özellikleri daha sık görülür ve sıklıkla fetal büyüme kısıtlılığı da eşlik eder.

2.1.6. HELLP Sendromu

(hemoliz, karaciğer enzimlerinin artması ve trombositopeni) preeklamspinin şiddetli bir formunda gösterdiği gibi % 15-20 oranında belirgin bir proteinüri ve hipertansiyon olmadan da görülen bir klinik prezantasyondur.

2.2. Preeklampsi

2.2.1. Tanım

Preeklampsi, 20. gebelik haftasından sonra görülen, yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri veya proteinürisiz hipertansiyon ve end-organ hasarının görüldüğü multisistemik progresif bir sendromdur. Proteinürinin olmadığı hipertansif bazı gebelerde serum kreatin düzeyinin, karaciğer transaminazlarının artışı, trombositopeni, nörolojik veya vizüel semptomlardan herhangi birinin varlığı da preeklampsi tanısı koydurur.

Hastalıktaki klinik tablo endotel disfonksiyonu ve mikroanjipatik hasar nedeniyle geniş bir spektrum göstermektedir.

2.2.2. Gebelerde Hipertansiyon,

20. gebelik haftasından önce normotansif olan gebelerde 20. haftadan sonra tesbit edilen, 4 saat arayla en az iki ölçümde sistolik kan basıncının 140 mmHg'nin veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nin üzerinde olmasıdır.

20. gebelik hastasından önce tespit edilen hipertansiyon ise gebelik öncesi tanı almamış bir kronik hipertansiyonu işaret eder. Eğer 20. gebelik haftasından önce tanı alan veya gebelik öncesi tanı almış hipertansif hastanın proteinürisi ve hedef-organ hasarını gösterir bulguları geliştirse bu durum da süperempoze preeklampsi olarak tanımlanmaktadır.

Şiddetli hipertansiyon, sistolik kan basıncının 160-170 mmHg veya diyastolik kan basıncının 110 mmHg'nin üstünde olmasıdır.

2.2.3. Kan Basıncı Ölçümünde Dikkat Edilmesi Gerekenler

Tanı konusundaki standardizasyona olan ihtiyaç kan basıncı ölçümü için bazı şartların gerekliliğini doğurmuştur.

Evde ölçümlerin güvenilirliğinin düşük olması ve ölçümü standardize edecek şartları taşımaması nedeniyle hastane içi ve ofis ölçümlerine dayanarak hipertansiyon tanısı konulur.

Kan basıncı ölçümünde, ölçümün oturur veya yarı oturur pozisyonda yapılması, uygun boyutlarda manşon seçimi önemlidir. Ölçüm en az iki koldan yapılmalıdır. Kan basıncı istirahat halinde kol kalp hizasındayken ölçülmelidir. Kan basıncı ölçümüne yüksek olan koldan devam edilmelidir. Yüksek olan koldan 15 dakika arayla en az 2 ölçüm yapılarak ve ortalaması alınarak kan basıncı belirlenir. Orta kol çevresi 33 santimetrenin üzerinde ise büyük manşon kullanılır. Kaf uzunluğu kol çevresinin 1.5 katı olmalıdır (3).

2.2.4. Proteinüri

Proteinürinin tespiti için en güvenilir yöntem 24 saatlik idrarda bakılmasıdır.

24 saatlik idrarda 300 mg'dan fazla, spot idrarda protein/kreatin oranının 0.3'den fazla olması veya rastgele alınan bir idrar örneğinde 30 mg/dl (+1 dipstik) olması şeklinde

tanımlanmaktadır. Ancak proteinüri preeklampsi tanısı koymak açısından olmazsa olmaz bir kriter değildir. Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (ACOG) 2013 yılında yayınladığı klavuzda proteinürinin preeklampsi tanımlaması için önemli bir kriter olması şartını kaldırmış ve belirgin proteinürinin gerekli olmadığı preeklampsi tanımlamaları geliştirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda proteinürinin miktarı ile preeklampsinin şiddeti ve sonuçları arasında minimal bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Bundan dolayı masif proteinüri (5 g/24 saatten daha fazla) de dâhil olmak üzere proteinüri miktarı ve fetal büyüme kısıtlılığı şiddetli hastalık tanımlaması içerisinde yer almamaktadır. Dolayısıyla proteinüri bir kez tespit edildikten sonra test tekrarına ihtiyaç yoktur. IUGR ve oligüri sıklıkla eşlik etmesine rağmen oligürüde artık ağır hastalık kriteri arasında yer almamaktadır.

Hipertansiyonun olmadığı proteinüriler preeklampsi ve diğer renal hastalıklar yönünden takip edilmelidirler. Hipertansiyonun eşlik etmediği proteinürili hastaların % 51'inde gebeliğin geri kalan kısmında preeklampsi gelişmektedir (6).

Tüm gebeler preeklampsi açısından risk altında olduklarından hipertansiyon ve proteinürü için taranmalıdır.

Preeklampsi İçin Tanı Kriterleri:

Kan basıncı	20. gebelik haftasından önce normotansif olan gebelerde, 20. haftadan sonra tesbit edilen, 4 saat arayla en az iki limde sistolik kan basıncının 140 mmHg'nın veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nın üzerinde olması Sistolik kan basıncının 160 mmHg veya diyastolik kan basıncının 110 mmHg'nın üstünde veya eşit olması, antihipertansif tedaviye olanak sağlayacak şekilde hipertansiyon çok kısa sürede (dakikalar içinde) tanımlanabilir.
-------------	--

Ve

Proteinüri	24 saatlik idrarada 300 mg veya daha fazla proteinüri Veya Spot idrarda protein /kreatin oranının 0.3 veya daha fazla olması dipstik ile +1 proteinüri tesbit edilmesi (sadece diğer kantitatif metodlara ulaşılamayacaksa kullanılmalı)
------------	--

Veya proteinürinin olmadığı yeni başlangıçlı hipertansiyona aşağıdakilerden herhangi birinin eşlik etmesi:

Trombositopeni	100.000/mm ³ (mikroL)'den daha az
Renal yetmezlik	Serum kreatinin konsantrasyonunun 1.1 mg/dl den daha fazla olması veya diğer renal hastalıkların yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması
Bozulmuş karaciğer fonksiyonu	Kan karaciğer transaminaz konsantrasyonunun(ALT ve AST) normalin iki katına yükselmesi
Pulmoner ödem	

2.2.5. şiddetli zellik Gösteren Preeklampsi Kriterleri

Gebeliğin 20. haftasından önce normotansif olan hastalarda aşağıdaki kriterlerin gelişmesiyle tanımlanmıştır;

- Sistolik kan basıncının 160 mmHg veya üzerinde veya diyastolik kan basıncının 110 mmHg veya üzerinde olması ve proteinüri olması (beraberinde belirgin hedef organ disfonksiyonunun belirtileri ve semptomları olan veya olmayan, ölçüm öncesinde antihipertansif tedavi alamamış olmalı ve kan basıncı son dört saat içinde en az iki kez hasta yatar vaziyetteyken ölçülmelidir).
- Sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması (proteinüri eşilik eden veya proteinüri olmadan) ve aşağıdaki önemli hedef organ disfonksiyonu belirtileri ve semptomlarından biri veya daha fazlasının beraber olması:
 - Yeni başlayan serebral veya görsel semptomlar:
 - Şiddetli baş ağrısı ya da analjezik tedaviye rağmen devam eden ve kötüleşen baş ağrısı.
 - Fotofobi ve /veya skotom.
 - Değişen bilişsel durum
 - Alternatif bir tanı ile açıklanamayan ve tedaviyle düzelmeyen, şiddetli, persistan sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı ve/veya normalin iki katı serum transaminaz konsantrasyonu.
 - Progresif renal yetmezlik (serum kreatinin >1.1 mg/dL [97.3 mikromol/L]); (bazı kılavuzlara göre başka renal hastalıkların yokluğunda serum kreatin konsantrasyonunun ikiye katlanması).
 - Trombositopeni (<100.000 trombosit / mm^3 [mikroL])
 - Pulmoner ödem.

2.2.6. Erken–Geç Başlangıçlı Preeklampsi

Preeklampsi şiddetli özellikler gösteren ve göstermeyen olarak iki gruba ayrıldığı gibi erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olarak da gruplandırılır (7).

Erken başlangıçlı preeklampsi 34. gebelik haftasından önce başlar ve 34. haftadan sonra gelişen geç başlangıçlı preeklampsiye göre bazı farklılıklar gösterir. Erken başlangıçlı preeklampsi daha şiddetli olma eğilimindedir ve fetal büyüme kısıtlılığı daha sık eşlik eder. Maternal spiral arterlerin yetersiz veya tamamlanmamış invazyonu mevcuttur. Plasental yatak spiral arterlerde ve bu yüzden uterin arterlerde kan akımında değişiklikler (çentikler ve Doppler dalga formlarında diğer değişiklikler [artmış pulsatilite indeksinde =PI]) daha sık görülür. Plasental damarlardaki artmış periferik rezistans umbilikal arterlerdeki anormal kan akımının bir sebebi olabilir (korunmuş akımda artmış sistol/diyastol (S/D) oranı veya end diastolik akımda kayıp ve hatta ters akım görülür) (8).

Preeklampsi vakalarının %80'inden fazlasını geç başlangıçlı preeklampsi hastaları oluşturur. Bunlar terme yakın oldukları için çok daha az fetal büyüme kısıtlılığı görülür, uterusun spiral arterlerindeki değişiklikler minimaldir (Doppler dalga formlarında değişiklik yok veya PI'de çok az artış var), çoğunlukla umbilikal kan akımı normaldir. Geç başlangıçlı preeklampsi genelde plasental kitlenin arttığı gebelerde (diyabet, çoğul gebelik, anemi, yüksek irtifa) daha sık görülür.

2.2.7. İnsidans

Dünya genelinde preeklampsi sıklığı % 4.6'dır (9). İlk gebeliklerde 1.5-2 kat daha fazla görülür. Prevalans gebelik haftasına göre de değişmektedir ve 34. gebelik haftasından önce daha az görülür. Bir popülasyona dayalı çalışmada, 34 hafta öncesi % 0.3 iken, 34. haftadan sonra prevalansı % 2.7 olarak bulunmuştur (10). Irk, etnik köken, çevresel faktörler, sosyo-ekonomik durum, mevsimsel değişiklikler, yüksek rakım gibi faktörler insidansı etkilemektedir.

Eklampsi riski gelişmiş ülkelerde 2000 doğumda bir görülmektedir.

2.2.8. Risk Faktörleri

Gestasyonel diyabet, preeklampsi öyküsü, kronik hipertansiyon, kronik renal hastalık, çoğul gebelikler, vasküler hastalıklar, sistemik otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozus (SLE), antifosfolipid sendromu gibi) hem erken başlangıçlı preeklampsi hem de geç başlangıçlı preeklampsi için bilinen en yüksek riski taşırlar (11). Hiperhomosisteinemi ve metabolik sendrom da risk faktörüdür. Pregestasyonel diyabette

ki risk artışı altta yatan renal veya vasküler hastalık, yüksek plazma insülin seviyeleri/insülin direnci ve anormal lipid metabolizması gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir (12).

Kronik hipertansiyon, preeklampşik gebelerin sadece % 5-10'nunda görülür. Preeklampsi riski beş kat artmıştır (13).

Daha önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü olan gebelerde, öyküsü olmayan gebelere kıyasla preeklampsi riski sekiz kat daha fazladır (11). Tekrarlama riski preeklampsinin şiddetiyle doğru orantılıdır. Erken başlangıçlı şiddetli özellik gösteren preeklampsi geçirmiş kadınlarda tekrarlama riski % 25-65 oranındayken, ilk gebeliklerinde şiddetli özellikler taşımayan preeklampsi geçiren kadınlarda bu oran % 5-7, ilk gebeliklerinde normotansif olan gebelerde ise tekrarlama riski %1'den azdır (14,15).

- **İlk hamilelik (nulliparite):** Sıklık % 3-10'dur (16).
- **Aile öyküsü:** Birinci derece akrabalarda görülmesi riski artırır.
- **Gebelik öncesi vücut kitle indeksi (VKİ) >25 ve VKİ> 30:** gebelikte VKİ de her 5'ile 7 kg/m² artış olması halinde preeklampsi riski iki katına çıkmaktadır (13).
- **Plasental yetmezlikle ilgili önceki gebelikte komplikasyon görülmesi:** Fetal büyüme kısıtlılığı, ablasyo plasenta, ölü doğum, intrauterin ölüm
- **İleri anne yaşı (maternal yaş≥35):** İleri yaş kadınlarda diyabetes mellitus, kronik hipertansiyon gibi hastalıkların görülme olasılığı arttığından dolayı preeklampsi riski de artar. Adolesan gebelerde de artmış preeklampsi riski mevcuttur.
- **Çoğul gebelik:** Artan fetüs sayısı ile birlikte risk de artmaktadır. Tekli gebeliklere kıyasla çoğul gebeliklerde, gestasyonel hipertansiyon riski % 6'ya karşılık % 13'e yükselirken preeklampsi riski de % 5'e karşılık % 13'e yükselir (17).
- Yardımcı üreme teknolojisinin kullanılması

- Sigara içen kadınların, sigara içmeyenlere göre daha düşük preeklampsi riski vardır.

ABD önleyici çalışma grubunun (The United States Preventive Services Task Force [USPSTF]) belirlediği kriterlere göre preeklampsi gelişmesi için yüksek risk oluşturan kriterler:

- Önceki gebeliğinde erken başlangıçlı ve olumsuz sonuç veren preeklampsi öyküsü
- Multifetal gebelik
- Kronik hipertansiyon
- Tip 1 veya 2 diyabetes mellitus
- Böbrek hastalığı
- Otoimmün hastalık (antifosfolipid sendromu, SLE)

ABD önleyici çalışma grubunun (The United States Preventive Services Task Force [USPSTF]) belirlediği kriterlere Preeklampsi için orta derecede risk oluşturan kriterler:

- Nulliparite
- Obezite (vücut kitle indeksi (VKİ) $> 30 \text{ kg/m}^2$)
- Preeklampsinin aile öyküsü (anne veya kız kardeşte)
- Yaş ≥ 35 yıl
- Sosyodemografik özellikler (Afrika kökenli Amerikalı, sosyo-ekonomik düzeyi düşük)
- Kişisel risk faktörleri (örneğin, düşük doğum ağırlığı veya Small Gestational Age (SGA), önceki olumsuz gebelik sonucu, gebelikleri arasında 10 yıldan daha fazla süre geçmesi)

Tüm bu tanımlanan risk faktörlerine rağmen preeklampsi gelişmeden önce tanımak mümkün değildir. Yüksek riskli kadınlarda, preeklampsi sıklığını ve bununla ilişkili olumsuz sonuçları azaltığına dair kanıtların bulunduğu tek ilaç olan aspirin, ilk trimesterin sonundan itibaren düşük doz (günlük 60 ile 100 mg aspirin) olarak kullanılmaktadır (18,19). Doğum sırasında kanama riskini azaltmak için beklenen doğumdan 5-10 gün önce aspirin kesilir.

Preeklampsi gelişimi için düşük risk altındaki kadınlarda, mevcut kanıtlar preeklampsinin önlenmesi için düşük doz aspirin kullanımını desteklememektedir, ancak preeklampsi ve sekel riskini (büyüme kısıtlılığı, erken doğum) yaklaşık % 10 azaltır.

Preeklampsi için risk faktörlerinin çoğu değiştirilemez; ancak gebelik öncesi obez kadınların kilo vermesi ve gebelikte aşırı kilo alımından kaçınmak önemlidir. Obez kadınlarda bu tedbirlerle preeklampsi riski azaltılabilir.

Antifosfolipid antikor sendromu (APS), şiddetli özellikler gösteren ve erken başlangıçlı preeklampsi gelişmesi ile ilişkilidir. Bu hastalara gebelik öncesi düşük doz aspirin ve klinik olarak gebelik tesbit edildikten sonra düşük moleküler ağırlıklı heparin başlanması, hem gebelik komplikasyonlarının (preeklampsi dâhil) oranını azaltır ve hem de gebelik sonuçlarını iyileştirir (20).

Dünya Sağlık Örgütü, gebe kadınlar için, preeklampsi riskini azaltmak için, özellikle hipertansiyon gelişme riski yüksek olanlarda günde 1500-2000 mg elementer kalsiyum takviyesi önermektedir. ABD’de 19 ile 50 yaş arasındaki hamile ve emziren kadınlarda 1000 mg (14-18 yaş arası kızlar için 1300 mg) kalsiyum önerilmektedir (21).

2.3. Etiyopatogenez:

Yapılan birçok çalışmaya rağmen preeklampsinin etiyolojisi ve patogenezi net olarak aydınlatılamamıştır. Bazı hastaların gebelikte hipertansif hastalıklara daha yatkın olduğu gerçeği ile bağlantılı olarak geliştirilen teoriler de yeterince sonuca ulaştıramamıştır.

Preeklampsinin gelişiminde hem maternal hem plasental hem de fetal faktörler rol oynamaktadır. Plasentanın erken dönemdeki gelişiminde meydana gelen anormallikler, plasental iskemi, hipoksi, plasental yetersizlikle sonuçlanır, sonrasında da endotel

disfonsiyonuna yol açan antianjiogenetik faktörler maternal sistemik dolaşıma salınır. Bütün bunların sonucunda da hastalığa ait semptomlar (kardiyak, renal, hematolojik, pulmoner, vs) görülür. İlk kez koryon villusla karşılaşmak ve fetüs preeklampsi gelişimi için gerekli değildir. Koryon villusun varlığı gerekli bile olsa intrauterin olma zorunluluğu yoktur (22).

2.3.1. Plasentanın Anormal Gelişimi

Plasentanın anormal gelişimde vasküler, immünolojik, genetik ve çevresel faktörler rol alıyor gibi gözükse de tam olarak nedeni ortaya konamamıştır.

2.3.2. Spiral Arterlerin Anormal Yeniden Yapılanması

Normal gebelikte, plasental gelişim aşamasında sitotrofoblastlar desidüayı ve myometriyumun bir kısmını geçerek spiral arterlerin endotel ve tunica mediasını invaze eder. Trofoblastlar damar çapını arttırmak üzere endotelial ve müküler tabakanın yerini alırlar. Spiral arterler, plasental kan akışını sağlamak üzere düşük dirençli daha geniş kapasiteli damarlara dönüşür (23). Spiral arterlerdeki bu değişim ilk trimestrin sonunda başlar, 18-20. gebelik haftasına yani trofoblastların invazyonunun sonlandığı haftaya kadar devam eder.

Preeklampsili hastalarda ise sitotrofoblastlar spiral arterlerin sadece desidüal kısmını invaze eder, myometrial kısmını invaze edemezler (11). Derin myometrial arterioller endotelial tabakalarını ve muskulo-elastik dokularını kaybetmezler ve geniş çaplı kıvrımlı vasküler kanallar gelişemez, dış çapları normal plasental damarların çapının ortalama yarısı kadardır (24). Ayrıca spiral arterlerde muskulo-elastik tabakanın fibrinoid materyalle yer değiştirmesi sonucu yeterince genişleyemeyen damarlar plasental hipoperfüzyona neden olur.

Bu plasentasyon defekti, ikinci trimester fetal ölüm, ablasyo plasenta, intrauterin büyüme kısıtlılığıyla beraber olan veya olmayan preeklampsi, maternal hipertansiyonun eşlik etmediği intrauterin büyüme kısıtlılığı, erken membran rüptürü, preterm eylem gibi birçok istenmeyen gebelik sonuçlarıyla ilişkilidir (25).

2.3.3. Trofoblast Diferansiasyonundaki defekt

Trofoblastların endotel invazyonu sırasında oluşan diferansiasyonunda, birçok sitokin, ekstraselüler matriksproteinleri, metalloproteinazlar, adhezyon molekülleri sınıf 1B majör histokompatibiliti molekül kompleksi olan HLA-G dâhil olmak üzere birçok farklı molekül sınıfının ekspresyonunda değişiklik oluşur (26).

Normal gebelerde, invaze trofoblastlar kendi adhezyon moleküllerini epitelyal hücrelerinkinden (integrin α_6 / β_1 , α_v / β_5 ve E-cadherin) endotelial hücrelerinkine (integrin α_1/β_1 , α_v/β_3 ve E-cadherin) doğru yön değiştirirler. Buna psödo-vaskülogenez denir ve preeklampsili hastalarda bu dönüşüm gerçekleşmez.

Preeklampsili hastalarda sitotrofoblastların gen otolog analizlerinde; immün sistemin, morfogenezisin, transportun ve vasküler endotelial büyüme faktörü ve progesterona karşı yanıtların regülasyonunun bozulduğu vurgulanmaktadır.

2.3.4. Plasental Hipoperfüzyon, Hipoksi, İskemi

Anormal plasentasyonda hipoperfüzyon hem bir neden hem de bir sonuçtur. Bu durum aşağıdaki tespitlerle desteklenmektedir.

1. Deneysel preeklampsii geliştirilen hayvan modellerinde plasental hipoperfüzyon bazılarında gözlemlenmiştir (27).
2. Vasküler yetmezlikle ilişkili klinik durumlarda (hipertansiyon, diyabet, SLE, böbrek hastalığı, edinilmiş ve kalıtsal trombofili) anormal plasentasyon ve preeklampsii riski artmaktadır.
3. Plasental kan akımının artmadan, plasental kitlenin arttığı obstetrik durumlarda da (mol hidatidiform, hidrops fetalis, diabetes mellitus, ikiz ve üçüz gebelik) rölatif plasental iskemi ve preeklampsii riski artmaktadır (28).

Gebelik ilerledikçe, anormal plasentasyonda anormal vaskülarizasyona bağlı olarak hipoperfüzyon belirgin olarak artmaktadır. Sonuçta fetal/plasental kan akışı tam olarak sağlanamamaktadır. Geç dönemde iskemiye bağlı plasentada görülen değişiklikler; ateroskleroz (arteriyol duvardaki lipit yüklü hücreler), fibrinoid nekroz, tromboz, arteriollerin sklerotik

daralması ve plasental enfarktüs. Bu bulguların tamamı aynı anda tüm preeklampitik gebelerde görülme de, bu bulguların şiddetiyle hastalığın şiddeti arasında bir korelasyon mevcuttur.

Hipoperfüzyon, hipoksi ve iskemik plasenta maternal kanda endotel disfonksiyonuna yol açan sistemik faktörlerin salınımına neden olduğu için kritik bir süreçtir.

2.3.5. İmmünolojik Faktörler

Anne ve fetus arasındaki immünolojik intoleransın preeklampsinin patogenezinde rol oynayabileceği hipotezini destekleyen bulgular mevcuttur (29,30).

Gebelikler arasında partner değiştiren, uzun gebelik aralıkları olan, bariyerli kontrasepsiyon kullanan ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu yoluyla gebe olan nullipar kadınlar, baba antijenlerine daha az maruz kalmaktadır ve preeklampsi gelişme riski daha yüksektir. Buna ek olarak, meta-analizler, oosit bağıışı yoluyla gebe olan kadınlarda ve diğer yardımcı üreme teknolojisi yöntemleriyle gebe kalan kadınlarda preeklampsinin dört kat daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir.

Preeklampitik kadınlarda organ greftine karşı growth versus host hastalığına benzer immünolojik anormallikler gözlenmiştir. Preeklampsili kadınlarda plasental yatak biyopsileri preeklampitik desidual dokuda artmış dendritik hücre infiltrasyonunu ortaya çıkarmıştır. Dendritik hücreler transplant antijenlerine karşı antijene spesifik T-hücre yanıtını başlatan hücredir. Dendritik hücrelerin artması anormal implantasyona ve fetal antijenlere immünolojik yanıtın değişmesine neden olabilir.

Ayrıca, preeklampsili hastaların anjiyotensin AT-1 reseptörüne karşı agonistik antikör seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir. Bu antikör, hücre içi serbest kalsiyumu uyarıp, preeklampside görülen artmış plazminojen aktivatör inhibitörü-1 üretimine ve defektif trofoblast invazyonuna neden olabilir (31).

2.3.6. Genetik Faktörler

Çoğu preeklampitik olgu sporodiktir. Ancak genetik faktörlerde hastalığa predispozisyon oluşturmaktadır.

1. Aile öyküsü (anne, kız kardeşte preeklampsi) olan primigravid gebelerde, aile öyküsü olmayanlara göre preeklampsi riski 2 ile 5 kat daha fazladır (32).
2. Önceki gebelikte preeklampsi geçiren kadınlarda 7 kattan fazla preeklampsi riski mevcuttur.
3. Preeklamptik bir gebelikten doğmuş olan erkeklerin eşlerinin, böyle bir öyküsü olmayan erkek eşlerine göre daha fazla preeklampsi geliştirme riski olduğu düşünülmektedir (33).
4. Önceki eşi preeklampsi olan bir erkekten gebe kalan kadınların preeklampsi geliştirme riski daha fazladır (34).

2.3.7. İnflamasyon

Hem normal gebelikte hem de preeklampside (daha yoğun olmak üzere) sistemik-vasküler inflamatuvar yanıt mevcuttur. Bu sistemik inflamatuvar yanıtta vasküler inflamasyondan koruyucu maternal kompensatuvar mekanizmaları aşılinca preeklampsi gelişmektedir. Bu abartılmış iskemik inflamatuvar yanıtın etiyojisi net değildir. Sistemik inflamatuvar yanıt oluşmasında diffüz endotel hücre disfonksiyonu önemlidir (35).

Hem oksidatif stres hem hipoksiye bağlı olarak proinflamatuvar yanıtı tetikleyen birçok madde salınmaktadır. Vasküler inflamasyonda rol alan faktörler gebe olmayanlarda bulunmayan, plasentadan salınan; anjiyogenik plasental büyüme faktörü (PlGF) ve antianjiyojenik faktörler, soluble vasküler endotelial growth faktör reseptörü-1 (sVEGFR-1) ve soluble endoglin (sEng) içerir (36). Nötrofil ağırlıklı olmak üzere lökosit aktivasyonunun bu endotel hasarına katkısı büyüktür. Preeklampside lökosit aktivasyonu sonucunda, monositlerde ve nötrofillerde artmış süperoksit oluşumu ve artmış integrin CD11b ve CD64 ekspresyonları dâhil olmak üzere bir dizi proinflamatuvar olay tetiklenir (31). Aktif lökositlerden endotel disfonksiyonuna aracılık eden interlökin-8 ve tümör nekroz faktör-a gibi çeşitli sitokinler salınır. Preeklampside CD16-pozitif nötrofil artışını dolayısıyla azalmış apoptozis olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (37). Nötrofil artışının şiddetiyle preeklampsi şiddeti arasında korelasyon mevcuttur (38). Bir çalışma sonucunda, HELLP sendromu olan preeklamptik hastalarda total lökosit sayısının HELLP sendromu olmayanlara göre daha yüksek belirlenmesi ile lökosit aktivasyonu ile

trombositopeni arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir (39). Artmış vasküler reaktivite, trombosit aktivasyonu, koagülasyon değişiklikleri ve vasküler hasar ile sonuçlanmaktadır. Akut arteriosis, gebeliğin indüklediği hipertansif hastalık bulunan gebelerde, uteroplasental yatakta lokal olarak görülebilmektedir. Burada decidua ve myometrium'daki küçük myometrial arterler, vasküler doku yıkımı ve fibrin birikmesi ile akut fibrinoid nekroza maruz kalmaktadır (40).

Endometrium inflamatuvar bir dokudur. Luteal faz sırasında çoğunluğunu natürel killer (NK) hücrelerinin oluşturduğu lökosit infiltrasyonu olur. Uterin NK (uNK) dolaşımdaki NK hücrelerinin farklılaşmış halidir ve daha az sitotoksiktir; spiral arterlerin invaziv trofoblast ile invazyonunu desteklerler. uNK hücreleri plasantasyonu sağlamak için sitokin ve anjiogenetik faktörler üretirler. Ayrıca bu hücrelerde bulunan killer immunglobulin like reseptörleri (KIR) trofoblastlardan ifade edilen HLA (HLA-C, E, G) antijenleriyle etkileşime girer. KIR'ın A ve B olmak üzere iki haplotipi mevcuttur. Muhtemelen KIR B preeklampsiye karşı koruyucudur. HLA-C tarafından verilen sinyaller, preeklampsideki partnere spesiflik durumunu sağlamaktadır. HLA-C, C₁ ve C₂ olmak üzere iki gruba ayrılır. HLA-C₂ ifade eden fetuslar ile KIR-A reseptörlerinin karşılaşması preeklampside en duyarlı ortamı oluşturur (37).

Preeklampside plasental iskemi sonrasında maternal dolaşıma geçen serbest DNA ve sinsityotrofoblast debrisitleri maternal sistemik inflamatuvar tepkiye neden olurlar(41). Gebeliğin 17. haftasına kadar erken dönemlerde preeklampsi gelişen kadınlarda serbest DNA'nın diğer kadınlara kıyasla dolaşımda daha fazla olduğu bulunmuştur. Fetal DNA artışı sFlt1 artışı ile korelasyon gösterir ve fetal DNA'yı taşıyan sinsityal mikropartiküller sFlt1 ve diğer toksik sinsityal proteinleri de içerirler (42,43).

Maternal enfeksiyon da sistemik inflamatuvar yanıtı indükleyebilir. Maternal enfeksiyon ve preeklampsi arasındaki ilişkiyi inceleyen gözlemsel çalışmaların sistematik bir derlemesi ve meta-analizi, idrar yolu enfeksiyonu olan gebelerde preeklampsi riskinin arttığını bildirmiştir (44).

Preeklampitik hastalarda artmış bradikinin (B2) reseptör upregülasyonu ile ilişkili olarak artmış anjiyotensin II duyarlılığı mevcuttur. Preeklampsi hastalar anjiyotensin AT-1 reseptörüne karşı artan agonistik antikor seviyelerine sahiptir. Faralarda yapılan çalışmalarda, anjiyotensin II'nin endojen ligandı olduğu AT-1 reseptörünün oto-

antikorlarca uyarılması preeklampside görülen hipertansiyonu ve vasküler hasarı indüklediği gösterilmiştir (45). Dolaşımda ki anti-anjiyogenik faktörlerin neden olduğu endotel disfonksiyonunun anjiyotensin duyarlılığını arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (46).

2.3.8. Anjiyogenik Modülatörler

Anjiyogenik modülatörlerin anormal ekspresyonunun, diffüz endotel hasarının patogenezinde ve preeklampsinin patofizyolojik özellikleri olan kapiller permeabilite artışında etkili olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Bu modülatörlerden öne çıkanlar; vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve plasental büyüme faktörü (PlGF), iki anti-anjiyogenik protein, çözünebilir endoglin (sEng) ve tam uzunlukluktaki VEGF kesik formu olan reseptör tip-1 (Flt-1) aynı zamanda çözünen fms-benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1) olarak bilinen moleküller yer alır. Preeklampside karakteristik bir bulgu olan iskemik trofoblastlardan, anti-anjiyogenik proteinlerin (sEng, sFlt1) üretimi artarken ve anjiyogenik proteinlerin (VEGF, PlGF) üretimi azalır. Maternal kanda ve idrarda VEGF, PlGF, sFlt-1 ve sEng'nin düzeylerindeki değişiklikler, klinik preeklampsinin başlamasından birkaç hafta ila birkaç ay öncesine kadar tesbit edilir ve hastalık şiddeti ile ilişkilidir, doğumdan sonra normal seviyelere dönerler (47). Bunlar arasında sFlt-1:PlGF oranı, preeklampsiyi öngörmek için en iyi test olabilir (48). Ancak rutin uygulamay girebilmesi için çok fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Bu bulguların tesbitinin preeklampsinin tahmini için bir fayda sağladığı kanıtlanamamıştır.

2.3.9. Kompleman Aktivasyonu

Kompleman yolunun disregülasyonu veya aktivasyonunun preeklampsi patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Preeklampsi, otoimmün hastalıkları olan, özellikle SLE ve antifosfolipid antikor sendromlu gebelerde daha sık görülür. Bu hastalıklarda plasentada klasik kompleman yolu aktivasyonu gösterilmiştir. Gebelik öncesi bilinen bir otoimmün hastalığı olmayan kadınlardaki kompleman regülatuar proteinlerdeki mutasyon preeklampsiye predispozisyon oluşturmaktadır. Son zamanlarda alternatif kompleman yolundaki germline mutasyonların HELLP sendromunda ve şiddetli özellikler gösteren preeklampside varlığı gösterilmiştir (49,50).

2.4. Patofizyoloji ve Klinik:

2.4.1. Kardiyovasküler Sistem:

Hipertansiyonun ciddiyeti, altta yatan bir hastalık olup olmaması, preeklampsinin mevcudiyeti ve tespit edildiği evreye bağlı olarak kardiyovasküler sistem etkilenmektedir. Preeklampsinin başlamasıyla periferik direncin artması sonucunda kardiyak debi azalır. Bunu kompanse etmek için preeklampsi gelişen gebelerin %40'ında diyastolik disfonksiyon gelişir (51). Bu öncesinde sağlıklı olan gebelerde sorun teşkil etmezken altta yatan kronik hipertansiyona bağlı ventriküler hipertrofisi gibi başka bir patolojik süreci olan gebelerde, bu disfonksiyona bağlı akciğer ödemi görülebilmektedir. Yoğun intravenöz sıvı infüzyonu hiperdinamik ventrikül fonksiyonuna dolayısıyla artmış dolum basıncı sonrasında pulmoner kapiller wedge basıncının artmasına neden olur.

Bazı gebelerde de ventriküler fonksiyon normal olmasına rağmen serum albümin konsantrasyonunun düşük olması nedeniyle alveoldeki endotel–epitel kaçağı nedeniyle akciğer ödemi gelişebilmektedir (52).

Preeklampsinin önemli bir özelliği de hemokonsantrasyondur (53). Gebe olmayan kadınlarda kan hacmi ortalama 3000 ml, normal boy ve kilodaki sağlıklı gebelerde ortalama kan hacmi yaklaşık 4500 ml iken preeklampitik gebelerde bu 1500 ml'lik fark görülmemektedir. Bunun sebebidir vazokonstrüksiyon ve artmış vasküler geçirgenliğe bağlı ekstraselüler alana sıvı kaçıdır. Gestasyonel hipertansiyonlu hastalarda preeklampsi gelişmediği sürece normal gebelerle aynı kan hacmine sahiptirler. Doğumdan sonraki süreçte endotelin onarılmasına kadar bu vazospazm ve endotelyal kaçak bir süre daha devam eder. Endotel onarıncı vazodilatasyon olur ve hemotokrit düşer.

Preeklampitik hastalar azalmış kan hacminin yerine konması için verilen agresif sıvı tedavilerine karşı aşırı duyarlıdır.

Doğumda da kanamaya normotansif gebelerden daha fazla duyarlıdır.

2.4.2. Kan ve Koagülasyon

Trombositopeni

Preklamptik gebelerde görülen en sık hematalojik bozukluk trombositopenidir. Trombositopeni aynı zamanda preeklampsinin şiddetinde yansıtmaktadır. Genelde trombosit sayısı düştükçe fetal ve maternal mortalite ve morbidite oranı artmaktadır (54). Olguların çoğunda tesbit edildikten sonra trombositopeni daha da kötüleşeceği için doğum planlanır. Trombositopeni doğum sonrası 3-5 gün içerisinde normal seviyeye gelmektedir. Ancak bazı olgularda özellikle HELLP sendromu gelişenlerde doğum sonrası da düşmeye devam eder.

Trombosit agregasyonu da azalmıştır. Tanımlanmış diğer trombosit anormallikleri arasında β -tromboglobulin ve faktör 4 üreten alfa degranülasyonunda artış ile ilişkili trombosit aktivasyonunun ve trombosit yıkımının artmasıdır (55).

Hemoliz:

Ağır preeklampsiye hemoliz bulguları (serum laktat dehidrogenaz düzeyinin artması ve haptoglobulin düzende azalma) eşlik edebilir. Periferik kanda şizositoz, sferositoz ve retikülositoz gibi değişiklikler tesbit edilebilir. Bu değişiklikler endotel disfonksiyonunun neden olduğu mikroanjiopatik hemoliz sonucudur (56).

Eritrosit membran değişiklikleri, artmış agregasyon ve yapışkanlık gibi durumlar pıhtılaşma eğilimini arttırmaktadır (57).

Hiperürisemi:

Büyük olasılıkla glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma ile ilişkilidir. Bununla birlikte, serum ürik asitindeki artış, GFR'deki hafif azalmadan kaynaklanabilecekte daha büyüktür, bu da tübüler sekresyonun azaldığı veya artmış reabsorbsiyonun rol oynadığı hipotezine yol açar (58).

Koagülasyon değişiklikleri:

Fibrinopeptit A ve B, fibrin yıkım ürünlerinde artış, antitrombin III ile protein C ve S ve faktör VIII azalması gibi regülatör proteinlerdeki değişiklikler, intravasküler

koagülasyon ve eritrosit yıkımının olduğu bir dizi değişiklik özellikle şiddetli preeklampsi ve eklampsi için sık rastlanan bulgulardır (56).

Mevcut değişikliklere rağmen protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve plazma fibrinojen düzeyleri gibi koagülasyonun rutin labaratuvar değerlendirilmesinin gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkların yönetiminde gerekli olmadığı sonucuna varılmıştır (59).

Sıvı ve elektrolit değişiklikleri:

Endotel hasarı sonucu ağır preeklampside hücre dışı sıvı artışı ve bunun sonucunda ödem görülür (60). Preeklampsi gelişen kadınlarda ani ve hızlı kilo alımı (2.3 kg/hafta) ve facial ödem daha yaygındır. Proteinüri ve yaygın ödemin yanı sıra onkotik plazma basıncıda azalmıştır. Bunun sonucunda da filtrasyonun bozulmasına ve daha fazla intravasküler sıvı kaçağına neden olur. Preeklampside elektrolit seviyeleri normal gebelerden çok bir fark göstermez. Eklampside nöbeti takiben bikarbonat seviyeleri, laktik asidoz ve karbondioksitin kompensatuvar kaybına bağlı olarak azalır.

2.4.3. Böbrek:

Preeklampside böbrek perfüzyonu ve glomerüler filtrasyon azalır. Filtrasyonun azalmasıyla kreatin değeri gebe olmayanlarda görülen normal değerin (1 mg/ml) nin üzerine çıkmasına neden olabilir (61). Anormal değerler genellikle 10 gün sonra normale döner.

Preeklamptik gebelerin idrar sodyum atılımı da artmaktadır. Oligürisi olan preeklamptik gebelerde yoğun intravenöz sıvı tedavisinden kaçınılmalıdır. Ancak idrar çıkışının azalması kanamaya, ateşe ve kusmaya bağlı ise sıvı replasmanı yapılmalıdır.

Plazma ürik asit seviyeleri preeklampside tipik olarak artar. Bu seviye artışı hem GFR azalmasından hem de tübüler geri emilimin artmasıyla ilişkilidir (62). Bir diğer olasılık ise artan oksidatif stres nedeniyle plasentadan ürik asit üretiminin artmasıdır.

Oligüri: Hastalık spektrumunun şiddetli ucundaki kadınlarda idrar çıkışı <500 mL/24 saate kadar düşebilir. Nadiren preeklamptik karaciğer hastalığı olan kadınlar, geçici

diyabetes insipidustan dolayı poliüri geliştirmişlerdir. Bu vakalardaki mekanizma, hepatik disfonksiyona bağlı vazopressinazın azalmasıdır.

2.4.4. Karaciğer

Semptomatik tutulum yani orta ve ciddi derecede sağ üst kadran ağrısı ve epigastrik ağrının varlığı ağır hastalık belirtisidir. Genellikle gece başlar, düşük retrosternum veya epigastriumda daha fazla hissedilen, şiddetli, sürekli ağrı ile karakterizedir, fakat sağ hipokondriuma ya da arkasına yayılabilir (63). Bulantı ve kusma eşlik edebilir. Hastaların birçoğunda aminotransferazlar, alanin transferaz veya aspartat transferaz serum düzeyleri artmıştır. Obstetrik kanamayla beraber karaciğer hemarajileri daha da kötüleşip çok karaciğeri oluşabilir (64). Karaciğer transaminazlarının asemptomatik artışı preeklampsi şiddetiyle doğru orantılıdır. Serum transaminaz plazma seviyeleri doğumdan 3 gün sonra normale döner.

Karaciğerdeki hemoraji aşırı olursa subkapsüler bir rüptüre neden olacak şekilde bir hematom oluşturabilir. Hematom kendini sınırlamış ise tedavisi gözlem ve konservatif yaklaşımdır. Karaciğer hematomu manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile tespit edilebilir ve HELLP sendromuyla birlikteliği daha fazla olasılıktır (65).

2.4.5. Pulmoner Ödem

Preeklampside pulmoner ödem etiyolojisi multifaktöryeldir (66). Hastalık spektrumunun şiddetli ucunun bir özelliğidir. Özellikle agresif sıvı tedavisi ciddi bir predispozan faktördür.

2.4.6. Nöroanatomik Lezyonlar

Eklamptik gebelerin yaklaşık %60'ında intrakraniyal kanama görülse de bunların yalnızca yarısı ölümcüldür (67).

Serebrovasküler patofizyolojiyi açıklamak için iki teori öne sürülmüştür. Birinci teori akut ve şiddetli hipertansiyon sonucunda serebrovasküler vazospazm sonucunda beyin kan akımının azalması, iskemi, sitotoksik ödem ve beyin infarktüsü gelişimidir (68). İkinci teori ise serebrovasküler otonöregülasyonun aşılması sonucu hidrostatik basıncın artması, hipoperfüzyon ve vazojenik ödem oluşumudur (69). Otonöregülasyonu bozacak

düzyeyde bir kan basıncının sistolik >160 mmHg olması gerekir. Gerçekte her iki teörininde nöropatolojiye neden olduğu açıktır ve bu durum görüntüleme yöntemlerinde reversible posterior lökoensefalopati (PRES) olarak tanımlanır (70). PRES lezyonları olguların üçte birinde posterior beyni (okspital ve parietel korteksi) etkilese de, diğer beyin alanlarını da etkileyebilmektedir. Birçok olguda lezyonlar geri dönüşlüdür. PRES tipik olarak şiddetli hipertansiyon ile ilişkilidir, ancak endotel hasarı olan hastalarda kan basıncında hızlı artışıyla da ortaya çıkabilir (71).

Gebe olmayan kişilerde ortalama arteryel basıncı 160 mmHg'nin üzerine çıkana kadar otoregülasyon sistemi sayesinde beyin hipoperfüzyondan korunur. Yapılan çalışmalarda gebelik boyunca son trimesterde % 20 oranında azalana kadar serebral kan akımının gebe olmayanlarla aynı olduğu bulunmuştur (72). Aynı çalışmalarda şiddetli özellikler gösteren preeklampitik gebelerde normotansif gebelere göre serebral kan akımının anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir.

2.4.7. Nörolojik Belirtiler

Oksipital lobları tutma eğilimindeki serebrovasküler hipoperfüzyona bağlı baş ağrısı ve skotom sık görülür. Baş ağrısı temporal, frontal, oksipital veya diffüz olabilir ve genellikle magnezyum infüzyonundan sonra gerilemektedir. Başağrısı hafif veya şiddetli olabildiği gibi aralıklı veya sürekli de olabilir. Ağrı genellikle bir zonklama veya vurma niteliğine sahiptir ancak delici de olabilir. Patognomonik olmamakla birlikte, preeklampsiyle ilişkilili başağrısını düşündüren bir özellik, analjeziklerin uygulanmasına rağmen, ağrının devam etmesi ve şiddetlenmesidir. Bununla birlikte, başağrısının analjeziklerle giderilmesi, preeklampsi olasılığını dışlamaz.

Konvülsiyonların mevcudiyeti eklampsi için tanı koydurucudur. Eklampitik nöbetler, preeklampsili, şiddetli özellikleri olmayan kadınların 1/400'ünde ve şiddetli özelliklere sahip preeklampsili 1/50'sinde gelişir.

Diğer bir nörolojik belirti körlüktür. Preeklampside nadirdir ancak eklampside % 15 oranında görülür (73).

Strok: Strok veya sakatlığa yol açan strok pre-eklampsinin en ciddi komplikasyonudur ve gebeliğe bağlı strokun yaklaşık % 36 'sından sorumludur (74).

Jeneralize hiperrefleks: Hiperrefleksi yaygın bir bulgudur. Sürekli ayak bileği klonusu mevcut olabilir.

Beyin ödemi: Beyin ödemeine bağlı bulgular letarji, konfüzyon, bulanık görmeden, ağrılı uyarana yanıtsız komaya kadar değişebilmektedir. Bu gebelerde ani ve şiddetli kan basıncı değişiklikleriyle mevcut haldeki yaygın vasojenik ödem akut olarak kötüleşir. Sonuçta subtentorial herniasyona bağlı ölümler görülebilir. Dekzametason ve mannitol ile tedavisi önerilmiştir.

Akut pankreatit: Preeklampsinin nadir bir komplikasyonudur ve preeklampsinin epigastrik ağrısını taklit edebilir (75).

2.4.8. Görmede Değişiklikleri ve Körlük

Şiddetli özellikler gösteren preeklampsi ve eklampside fotopsi, skotoma diplopi veya bulanık görme yaygın bulgulardır. Genelde magnezyum sülfat tedavisi ve tansiyonun kontrol altına alınmasıyla gerilemektedir. Körlük genelde kendiliğinden düzelir. Körlüğün kaynaklandığı genelde üç bölge mevcuttur; oksipital lobun görme korteksi, lateral genikulat nükleus ve retinadır. Bazı hastalarda bu bölgeler ayrı ayrı veya birlikte etkilenebilir. Retina kaynaklı körlük, iskemi, infarktüs veya dekolmana bağlıdır (76).

Ciddi retina dekolmanına bağlı körlük nadirdir ancak asemptomatik dekolman ise sık rastlanan bir bulgudur, bunun yanı sıra dekolman genellikle tek taraflı görülür (77). Retinal dekolmana bağlı körlük postpartum bir-iki hafta sonra çoğunlukla iyileşmektedir.

Retinal iskemi veya infarktüse bağlı körlük Purtscher retinopatisi olarak adlandırılır. Eklampsi olgularındaki görme kayıplarının çoğu düzelmesine rağmen, retinal arter oklüzyonuna bağlıysa kalıcı görme kaybı olur (78).

2.4.9. Endokrin Değişiklikler

Renin, anjiotensin 2, anjiotensin 1-7 ve aldesteronun plazma seviyeleri normal gebelikte anlamlı şekilde artmaktadır. Preeklampside ise kan hacminin azalmasına rağmen, bu moleküllerin düzeyleri anlamlı şekilde azalır (79). Normal gebelikte, güçlü bir minerolokortikoid olan deoksikortikosteronun plazma progesteronundan dönüştürülmek suretiyle seviyesi artar. Büyük ölçüde adrenal sekresyonundan kaynaklanmayan bu artış

hipertansiyon ve sodyum tutulmasına bağlı negatif feed-back mekanizmasıyla azaltılamaz. Preeklampsili gebelerde sodyum tutulumu bu mekanizma ile açıklanabilir (80).

2.4.10. Ablasyo Plasenta

Şiddetli özelliklere sahip olmayan preeklampsili gebeliklerin % 1'inden azında görülürken şiddetli özellikleri olan preeklampsi olgularının%3'ünde görülür (81). Ablasyo plasenta hızlı müdahale edilmezse maternal ve fetal ciddi mortalite ve morbiditeyle ilişkilidir. Ablasyo plasenta gelişen gebeler postpartum dönemde tüketim koagülapotisi açısından yakın takip edilmelidir.

2.5. Preeklampside Fetal Etkiler

Vazospazm ve endotelyal disfonksiyon nedeniyle plasental kan akımının bozulması ve hipoperfüzyona bağlı olarak fetal morbidite ve mortalite artmıştır. Preeklampside fetusta herhangi bir anatomik defekt olmamasına rağmen fetal büyüme kısıtlılığı sık görülen bir bulgudur. Erken başlangıçlı ve şiddetli özellikler gösteren preeklampside daha yaygın görülür. IUGR'da, fetal kan akımı böbreklerden uzaklaşarak özellikle de beyin başta olmak üzere daha hayati organlara yönlendirilmesi nedeniyle oligohidramnios gelişir. Normal gebelikte plasantasyonun tamamlanmasından sonra uterin arterdeki kan akımının direnci belirgin olarak azalır. Ancak anormal plasantasyonda yüksek basınç devam edecektir (82).

Uteroplasental gelişim bozukluğundan dolayı uterin arterlerde artan direnç, pulsatil indeksinin yükselmesi, Doppler velosimetrede uterin arter çentiklenmesi olarak tespit edilir.

2.6. Yönetim ve Prognoz

Tanı konulduktan sonra hastalığın hızlı progresyonu nedeniyle maternal veya fetal komplikasyonların gelişimini önlemek için kesin tedavi doğumdur. Hastalığın şiddeti, maternal ve fetal durum ve gebelik yaşı gibi faktörler göz önüne alınarak doğum zamanlamasına ve şekline karar verilmelidir.

Her zaman tam tanı konulamaması nedeniyle, şüpheli bulguların varlığında gebeler daha sık izlenmelidir. Tanı almış term bir gebede gelişebilecek komplikasyonların önüne

geçmek için doğum kararı alınmalıdır. Şiddetli özellikler gösteren ancak term olmayan gebelerde de en doğru yaklaşım doğumdur.

Term olmayan ve şiddetli özellikler göstermeyen gebelerde, fetal büyüme ve antenatal kortikosteroid uygulamasına zaman kazandıracak şekilde konservatif tedavi yapılabilir. Bu hastalarda beklemekle oluşabilecek riskleri en aza indirmek için daha sık izlem hatta yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan hastanelerde hospitalize edilerek takip edilmeleri gerekmektedir.

2.6.1. Preeklampsinin Erken Tanısı

Belirgin hipertansiyonu olmayan ancak preeklampsi şüphesi olanlar daha sık aralıklarla izlenmelidir. Diastolik kan basıncı >80 fakat <90 olması halinde ve gebe haftalık 980 g'dan daha fazla kilo alımı olduğunda bir preeklampsi bulgusu olup olmaması açısından en az 7 günde bir tercihen 3-4 günde bir izlenmelidir.

Yeni başlangıçlı hipertansiyonu olanlar 4 saat arayla uygun şekilde kan basıncı takibi, 2-3 günde bir proteinüri değerlendirilmesi, trombositopeni açısından tam kan sayımı karaciğer transaminazları açısından biyokimyasal parametrelerin yakın aralıklarla bakılmasıyla değerlendirilmelidir. Ayrıca fetal iyilik halinde NST ve biyofizik profili ile yakın takip edilmeli. Bu grup hastada üçüncü trimesterde tansiyon yüksekliliği ve kilo alımı persiste ederse gebe doğurtulmalıdır.

2.6.2. Şiddetli Özellikler Gösteren Preeklampsi

Genel yaklaşım

Preeklampsi için tek tedavi gebeliğin bir an önce sonlandırılmasıdır. Doğum, serebral kanama, karaciğer rüptürü, böbrek yetmezliği, pulmoner ödem, nöbet, trombositopeni ile ilişkili kanama, ablasyo plasenta veya fetal büyüme kısıtlılığı gibi ciddi maternal ve fetal komplikasyonların gelişmesi riskini en aza indirir. Fetal büyüme kısıtlılığı dışında, yaşamı tehdit eden bu komplikasyonların herhangi biri aniden ortaya çıkabilir. Fetal büyüme kısıtlılığı ile maternal mortalite arasında bir korelasyon yoktur.

Bazı olgularda antenatal kortikosteroid uygulamasına ve fetusun büyümesi ve olgunlaşmasına zaman kazandırabilmek için konservatif tedavi tercih edilebilir.

Konservatif tedavi uygulanacak hastalar çok dikkatli seçilmeli, anne ve fetüs stabil olmalıdır ve 24 ila 34. haftalar arasında sınırlandırılmalıdır. Fetüs 23. haftanın altında yani viabl değilse (3) ve 34. gebelik haftasından sonrasında maternal ve fetal stabilite sağlanamadıysa beklemenin faydası yoktur.

Doğum şekli hastanın durumuna göre karar verilir. Servikal olgunlaşma uygun yöntemlerle sağlanarak, doğum için indüksiyon başlanır. Doğum indüksiyonu için girişimler başarısız olursa ağır olgularda sezeryan endikasyonu mevcuttur.

2.6.3. Şiddetli Özellikler Göstermeyen Preeklampsi

Evde veya hastanede takip uygun hastalar için ileri derece prematüreye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak adına tercih edilebilir.

Term Gebeler

37.haftanın üstündeki gebelerde şiddetli preeklampitik özellikler görülme bile doğum önerilmektedir (3). Bu grupta ilk önce doğum indüksiyonuyla vajinal doğumun gerçekleştirilir. Bishop skoru 6'nın altındaysa, prostaglandinler veya balon kateter gibi yöntemlerle servikal olgunlaştırma yapılabilir. Yapılan çalışmalarda 36 haftanın üstü, gestasyonel hipertansiyonu olan ve şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsis olanlarda doğum indüksiyonu uygulamasıyla daha az mortalite, oparetif doğum ve sezeryan oranları görülmüştür (83).

Preterm Gebelikler

Konservatif Tedavi

Bu gebelerde hastalık progresyonundan kaynaklanan ciddi sekel risklerinin preterm doğum sonucunda oluşabilecek yenidoğan riskleri ile dengelenmesi gerekir. Maternal ve fetal stabilite mevcut ise ciddi bir hedef organ disfonksiyonu bulgusu yok ise, fetal büyüme ve olgunluğun daha da artması için konservatif tedavi tercih edilebilir. Bu hastalar, hastalık spektrumunun şiddetli ucuna doğru ilerlemenin hızlı ve erken tespiti için yakından izlenmelidir.

Bunun yanısıra şiddetli hipertansiyon ve şiddetli özellikler gösteren preeklampsi bulgularının (ciddi maternal hedef organ disfonksiyonu) geliştiği ve fetal iyilik halinin

kaybolması durumunda gestasyonel yaş dikkate alınmaksızın hasta hızla doğurtulmalıdır (3).

Tam yatak istirahati, bir faydası olmadığı için önerilmemekte ancak günlük fiziksel aktivitelerde kısıtlamayla sedanter yaşam önerilmektedir (3).

Gebelik Haftası <34 ise

Maternal ve fetal stabilite mevcut ise ciddi bir hedef organ disfonksiyonu bulgusu yok ise, konservatif tedavi yöntemi tercih edilmelidir. Ancak hasta yakından izlenmelidir. Bu haftadan önceki gebelere bir hafta içinde doğum planlaması öngörülüyorsa antenatal kortikosteroid yapılmalıdır.

34+0 ile 36+6. Gebelik Haftaları Arasında

Bu haftalarda optimum yönetim net olmamakla birlikte, çalışmalarda beklenenin maternal komplikasyonları azaltmadığı ancak terme yaklaşıldığı için neonatal faydalar elde edildiği sonucuna varılmıştır (83).

2.6.4. Hipertansiyonun Tedavisi:

Şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi hastalarında evde her gün, haftada iki seferde bir sağlık kuruluşunda kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Kan basıncının $>160/110$ mmHg'a yükseldiği tespit edilirse hasta hızlıca hastaneye yatırılarak değerlendirilmelidir.

Çoğu preeklampitik hastada şiddetli özellikler göstermeyen hipertansiyonu (sistolik kan basıncı <160 mmHg ve diyastolik kan basıncı <110 mmHg olarak tanımlanır) kontrol etmek için antihipertansif ilaçların kullanımı, hastalığın seyrini değiştirmez veya perinatal morbidite veya mortaliteyi azaltmaz ve tedavi verip daha fazla düşürmekten kaçınılmalıdır (3). Ancak şiddetli özellikler gösteren hipertansiyona progresyonu önleyebilir (84,85).

Şiddetli özellikler göstermeyen hipertansiyonda medikal tedaviyle oluşan hipotansiyona bağlı fetal büyüme kısıtlılığı oluşabilmektedir.

ACOG 2013 gebelerde hipertansiyonun birinci basamak tedavi olarak labetalol, nifedipin veya metildopa önermektedir. Bunun yanısıra anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, renin inhibitörleri ve mineralokortikoid

reseptör antagonistlerinden kaçınılmasını önermektedir. Tedavinin amacı kan basıncının 120/80 mmHg ile 160/105 mmHg arasında tutmaktır.

Gebelikte ve postpartum akut başlangıçlı şiddetli özellikler gösteren hipertansiyonu olanlarda; akut başlangıçlı, ciddi sistolik (≥ 160 mmHg) hipertansiyon, ciddi diyastolik (≥ 110 mmHg) hipertansiyon veya her ikisinde de 140 ile 150 / 90 ile 100 mmHg arasında kan basıncı varsa ACOG acil tedavi önermektedir (86). Acil akut tedavide labetalol, hidralazin ve ya oral nifedipin kullanılır.

Tüm antihipertansif ilaçlar plasentadan geçer. Bir ilacın diğerine üstünlüğünü kanıtlayan güçlü geniş randomize çalışma verileri yoktur. Hemen hemen tüm antihipertansif ilaçlar için gebelik sonucunu ve fetal güvenliği iyileştirmede karşılaştırmalı etkinlik ile ilgili veriler yetersizdir. Hipertansiyonun kendisinin konjenital kalp hastalığı (KKH) riskini artırması veya antihipertansif ilaçların bu riski daha da arttırması mümkün olmakla birlikte, hipertansiyon ve KKH'nin risk faktörlerinin benzer olması da bir başka olasılıktır.

Gebelikte hipertansiyonu olan kadınlarla, hipertansif olmayanlarda KKH riskini değerlendiren sistematik bir derlemede, hipertansiyonlu kadınlarda KKH riski yaklaşık % 80 daha yüksektir (87).

Antihipertansif İlaçlar

Metildopa - Gebelerde yaygın olarak kullanılan santral etkili alfa agonisttir, ancak etkisi zayıftır ve yavaş başlar (üç ile altı saat). Birçok kadında hedef kan basıncını sağlayabilmek için yüksek doz kullanılması gerekir. Fetal etki açısından güvenlidir. Günde iki ile üç kez 250 mg oral kullanılır, ihtiyaç duyulduğunda her iki günde bir artırılabilir. Maksimum günlük doz 3000 mg'dır.

Beta-blokerler -Labetalol hem alfa-1 hem de non-selektif β -adrenarjik blokaj aktivitesine sahiptir ve uteroplasental kan akışını beta-blokerlerden daha fazla koruyabilir. Etkisi metildopadan daha hızlı başlar (iki saat içinde / üç ile altı saat arasında). Labetalola bağlı maternal hepatotoksitesi görülebilir; nadir de olsa, HELLP sendromununun labetalol kullanımına bağlı karaciğer transaminazlarındaki artışla karışabileceğinin bilinmesi

önemlidir. Çoğu vakada bu durum geri dönüşümlüdür, ancak nadiren ölümler bildirilmiştir (88).

Beta-adrenerjik blokerlerin güvenliği, tutarsız raporlar nedeniyle tartışmalıdır. Preterm doğum, IUGR/ SGA, perinatal mortalite ve neonatal apne, bradikardi ve hipoglisemi ve aynı zamanda olası konjenital malformasyon riski olasılığı bildirilmiştir ancak veriler yetersizdir.

Gebe uterusun miyometriyal relaksasyonu β_2 reseptör aracılı bir süreçtir. Dolayısıyla nonselektif β -adrenerjik blokerler (propranolol gibi) β_2 stimülasyonunun etkisini ortadan kaldırabilir. Atenolol gibi alfa bloke edici özellikli olmayan β -adrenerjik blokerlerin hamileliğin erken döneminde kullanılmasıyla plasental ve fetal ağırlığın azaldığı gözlemlenmiştir.

Kalsiyum kanal blokerleri - Uzun etkili nifedipin güvenli bir şekilde sıklıkla kullanılmaktadır. Sürekli salım tableti olarak günde bir kez 30 ila 90 mg, 7-14 günlük aralıklarla artış, maksimum doz 120 mg/güne kadar çıkabilir. Amlodipin diğer bir sık kullanılan seçenektir. Uzun etkili olmayan nifedipinin (oral veya dilaltı) kan basıncını hızlı düşürüp hipotansiyona neden olabileceğinden gebelerde tavsiye edilmemektedir. Şiddetli hipertansiyonun acil tedavisi için bir seçenek olarak kullanılmasına rağmen, hızlı salıverilen oral nifedipin kullanımına karşı dikkatli olunmalıdır. Ani hipotansiyon yaparak uteroplasental kan akımını azaltabilir. Şiddetli hipertansiyonun acil tedavisinde 30 dk arayla 10 mg'lık dozlar verilir.

Nitrogliserin - Nitrogliserin (gliseril trinitrat), intravenöz diüretiklerin etkili olmadığı nadir durumlarda pulmoner ödemin geliştiği hipertansiyonun tedavisi için bir seçenektir. 5 μ g/dk'lık bir intravenöz infüzyon olarak verilir ve her 3 ila 5 dakikada bir tedricen 100 μ g / dk'lık bir maksimum doza kadar arttırılır.

Şiddetli hipertansiyonun acil tedavisinde bir diğer seçenekte parenteral kalsiyum kanal blokerleri, örneğin 3 ila 9 mg/saat arasında nikardipin kullanılabilir, ancak kullanımının güvenliğiyle ilgili daha az veri mevcuttur.

Hidralazin - Şiddetli hipertansiyonun acil tedavisinde ilk tercihtir ve intravenöz olarak başlangıç dozu 5 mg olarak uygulanır. Yeterli yanıt alınana kadar 15-20 dk

aralıklarla doz tekrarlanır. Maksimum 30 mg'lık doz uygulanabilir. İntapartum ve antepartum hedef diastolik kan basıncını 90 ile 110 mmHg nın altına düşürmektir (3). Etki başlangıç süresi çok kısadır. Başlangıç kan basıncının çok yüksek olması nedeniyle ilk dozun arttırılmaması gerekir. Oluşabilecek hipotansiyona bağlı uteroplesantal perfüzyon bozulup deselerasyonlar görülebilir ve bunlar dekolman ile karışabilir. Bu durumda hızlı kristaloid infüzyonuyla kan basıncı yükseltilir.

Diüretikler: Antepartum dönemde güçlü diüretikler uteroplesantal kan akımını daha fazla bozduğu için önerilmemektedir. Ancak akciğer ödemi geliştirse kullanılmalı. Postpartum dönemde kullanımı daha güvenlidir.



ŞİDDETLİ HİPERTANSİYONUN ACİL TEDAVİSİ

Hidralazin	5 mg IV yavaş yavaş 1 ila 2 dakika arasında.* Kan basıncında yeterli azalma, IV labetalol ile olduğundan daha az tahmin edilebilir.	KB ölçümünü 20 dakikalık aralıklarla tekrarlayın: Eğer KB 20 dakika içinde hedef seviyenin üzerinde kalırsa, 2 dakika içinde 5 veya 10 mg IV daha verin. Eğer KB 40 dakikada hedef seviyenin üzerinde kalırsa, önceki cevaba bağlı olarak 2 dakika içinde 10 mg IV verin. Maksimum doz 20 mg'dır. Hedef KB'ye ulaşılamıyorsa, başka bir ajana geçin
Labetalol	20 mg IV yavaş yavaş 2 dakikadan fazla.	10 dakikalık aralıklarla KB ölçümünü tekrarlayın: • Eğer KB 10 dakika içinde hedef seviyenin üzerinde kalırsa, 2 dakika boyunca 40 mg IV verin. • Eğer KB 20 dakika içinde hedef seviyenin üzerinde kalırsa, 2 dakika boyunca 80 mg IV verin. • Eğer KB 30 dakika içinde hedef seviyenin üzerinde kalırsa, 2 dakika boyunca 80 mg IV verin. • Eğer KB 40 dakikada hedef seviyenin üzerinde kalırsa, 2 dakika boyunca 80 mg IV verin. Maksimum doz 300 mg'dır. Hedef KB'ye ulaşılamıyorsa, başka bir ajana geçin.
	Aralıklı tedavi yerine 1 ila 2 mg/dakikalık sürekli IV infüzyonu kullanılabilir veya 20 mg IV dozundan sonra başlatılır. İnfüzyon pompası ve kan basıncı ve kalp hızı sürekli noninvaziv izlemeli.	Hedef kan basıncına ulaşmak için bu aralıktaki dozu ayarlayın. Maksimum doz 300 mg'dır. Hedef KB'ye ulaşılamıyorsa, başka bir ajana geçin
Nifedipin hızlı salınma ¶	Ağızdan 10 mg. FKH da acil sezerayn gerekliliğ doğuracak deselerasyonlara sebep olabilir. Bu şekilde, ilk seçenek olarak kullanılmaz ve genellikle sadece IV erişimi olmayan kadımlar için tercih edilir. Kısa etkili nifedipin uygulanırken FKH izlenmelidir.	KB ölçümünü 20 dakikalık aralıklarla tekrarlayın: KB 20 dakika hedefin üzerinde kalırsa, ağızdan 10 ya da 20 mg ¶ ilk yanıtına bağlı olarak, KB 40 dakika hedefin üzerinde kalırsa, ağızdan 10 ya da 20 mg ¶ önceki yanıtına bağlı olarak, Hedef KB'ye ulaşılamıyorsa, başka bir ajan sınıfına geçin.
Nifedipin uzun etkili	Oral 30 mg.	Hedef KB'ye 1 ila 2 saat arasında ulaşılmazsa, başka bir doz uygulanabilir. Hedef KB'ye ulaşılamıyorsa, başka bir ajana geçin
Nikardipin (parenteral)	3 ila 9 mg/saat sürekli bir IV infüzyonu. 5 ila 15 dakika hızla verilir; Genel olarak, aşırı yükleme dozu riskini en aza indirmek için hızlı verilmemeli. İnfüzyon pompasının kullanılması ve kan basıncının ve kalp hızının sürekli noninvaziv olarak izlenmesini gerektirir.	Hedef KB'ye ulaşmak için bu aralıktaki dozu ayarlayın.

* Eğer IV girişi hemen sağlanamazsa, 10 mg'lık bir dozda hidralazin kas içine (İM) verilebilir., ¶ Kapsüllerin tamamı yutulmalı ve delinmemeli ya da başka bir şekilde dilatı verilmemelidir.

2.6.5. Nöbet profilaksisi

Nöbet profilaksisi için adaylar -Magnezyum sülfat maternal ve fetal santral sinir sistemi depresyonu yapmayan etkili bir antikonvülzandır. Magnezyum sülfat tedavisinin eklampsi riskini azalttığını gösteren randomize çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak şiddetli özellikler gösteren preeklampsili tüm kadınlara intrapartum ve postpartum nöbet profilaksisi uygulanmalıdır (3). Nöbet profilaksisi konvülsiyonlarla ilişkili olmayan hastalığın ilerlemesini engellemektedir.

Yalnızca gestasyonel hipertansiyonu olan (proteinüri veya hedef organ disfonksiyonu olmayanlar) kadınlara nöbet profilaksisine gerek yoktur, çünkü bu gruptaki nöbet riski % 0.1'den azdır (89).

Magnezyum Sülfat

Magnezyum sülfat böbrekler tarafından atılır. Böbrek yetmezliği olanlarda sadece yükleme dozu verilir. Serum kreatininin >1.2 ve <2.5 mg/dL (106 ile 221 mikromol/L) olması halinde 1 g/saat verilmeli, eğer serum kreatininin ≥ 2.5 mg/dL (221 micromol/L) veya magnezyum toksisitesi mevcut ise hiçbir şekilde magnezyum verilmemelidir.

Magnezyum sülfat, myastenia gravisli kadınlarda kontrendikedir, çünkü şiddetli bir miyastenik krizi başlatabilir. Alternatif antikonvülzan ilaçlar kullanılmalıdır. Pulmoner ödem gelişenlerde dikkatli kullanılmalı, sıvı kısıtlaması, diüretik kullanımı gibi tedbirler alınmalıdır.

Nöbet profilaksisi için magnezyum sülfat genellikle doğum eyleminin başlangıcında veya indüksiyon sırasında veya sezaryen ameliyatı esnasında ve başlangıcında başlatılır. Postpartum 24 saat devam etmelidir.

Doz: En yaygın kullanılan rejim, intravenöz olarak 100 ml'lik % 10'luk bir çözeltinin içine 4-6 g'lık magnezyum sülfat konulup 15 ila 20 dakika boyunca yükleme dozu şeklinde verilir. Ardından 2 g/saatten sürekli infüzyon olarak verilmeye devam edilir.

Alternatif bir uygulamada her beş saatte bir % 50'lik bir solüsyondan yarısı olan 5 g intramusküler (İM) olarak her bir kalçaya uygulanır. Retrospektif verilere göre terapötik serum magnezyum aralığı 4.8 ile 8.4 mg / dL (2.0 ile 3.5 mmol/L) olarak önerilmiştir.

Toksisite açısından her bir-iki saatte bir solunum sayısı, patellar refleksin varlığı, idrar çıkışıyla kontrol edilmeli. Böbrek fonksiyonları bozuk olanlarda her 6 saatte bir kan magnezyum seviyesi bakılmalıdır.

Hipermagnezemi bulguları:

- Plazma magnezyum konsantrasyonu 4 ila 6 mEq /L (4.8 ile 7.2 mg/dL veya 2 ile 3 mmol/L) ise; mide bulantısı, flaşing, baş ağrısı, uyuşukluk görülür ve derin tendon refleksleri azalır.
- Plazma magnezyum konsantrasyonu 6 ila 10 mEq /L (7.2 ile 12 m /dL veya 3 ile 5 mmol/L) ise; somnolens, hipokalsemi, hipotansiyon, bradikardi ve EKG değişiklikleri gelişir ve derin tendon refleksleri kaybolur.
- Plazma magnezyum konsantrasyonu 10 mEq/L'nin üzerinde (12 mg/dL veya 5 mmol/L) ise; gevşek quadriplejiye neden olan kas paralizi, apne ve solunum yetmezliğine, tam kalp bloğu ve kardiyak arrest görülür. Çoğu durumda, solunum yetmezliği kardiyak kollarstan önce görülür.

Antidot: Kalsiyum glukonat hipermagnezemiye bağlı ciddi kardiyak toksisite halinde, 2 ile 5 dakika boyunca intravenöz 10 ila 30 mL'lik bir solüsyonda (1500-3000 mg) uygulanır. Daha az şiddetli ancak hayatı tehdit eden kardiyorespiratuar semptomu olanlarda 10 mL'lik bir başlangıç dozu (1000 mg) kullanılır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Tasarımı

Araştırmamız retrospektif olup, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine Ocak 2015 - Mayıs 2018 tarihleri arasında başvurup preeklampsi tanısı konulan 298 olgu ve 100 sağlıklı gebe de kontrol grubu olarak alındı. Bu olgularda nötrofil / lenfosit oranları hastalardan rutin olarak poliklinik kontrolünde alınan tam kan sayımı verilerinden hesaplandı.

3.2. Hasta Seçimi

Preeklampsi tanısı alan kadınların çalışma grubuna (n=298) ayrılmasının ardından, kontrol grubu için çalışma grubu ile yaş, gebelik haftası ve VKİ eşleştirilmiş kadınlar seçildi. Kontrol grubu, gebe polikliniğine rutin obstetrik takip için gelen fertil, sağlıklı, herhangi bir sistemik hastalığı, obstetrik problemi olmayan (n=100) gebe kadınlardan oluşmaktaydı.

Çalışma grubu için preeklampsi olguları seçildi.

Preeklampsi tanısı

Şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi: 20. gebelik haftasından önce normotansif olan gebelerde 20. gebelik haftasından sonra tespit edilen, 4 saat arayla en az iki ölçümde sistolik kan basıncının 140 mmHg'nin veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nin üzerinde olması ve beraberinde proteinüri olması veya proteinüri olmayanlarda da hedef organ hasarının olması şeklinde tanımlanmıştır.

Proteinüri tespiti için 24 saatlik idrarda 300 mg'dan fazla, spot idrarda protein/kreatin oranının 0.3'den fazla olması veya rastgele alınan bir idrar örneğinde 30 mg/dl üzerinde (+1 dipstik) olması kriterleri kullanıldı.

Şiddetli özellikler gösteren preeklampsi; 20. gebelik haftasından önce normotansif olan gebelerde 20. haftadan sonra sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg ve proteinüri (hedef-organ hasarıyla beraber veya

tek başına) olması veya sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg (proteinüri ile beraber veya proteinürisiz) ve önemli hedef organ disfonksiyonunun belirtileri ve semptomlarından biri veya daha fazlasının beraberinde görülmesiyle tanı konulmuş hastalar çalışmaya alındı.

Bu semptomlar; yeni başlangıçlı nörolojik semptomlar (analjeziklerle geçmeyen baş ağrısı) ve görme bozukluğu (fotofobi, skotom) persistan sağ üst kadran veya epigastrik ağrı, karaciğer transaminazlarının normalin iki katına çıkması, trombositopeni (trombosit < 100.000 /mikroL), progresif renal fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin > 1.1 mg/dL, pulmoner ödem gelişmesidir.

Erken başlangıçlı preeklampsi: Erken başlangıçlı preeklampsi grubuna 34. gebelik haftasından önce tanı almış preeklampsi hastaları dâhil edildi.

Geç başlangıçlı preeklampsi: Geç başlangıçlı preeklampsi grubuna 34. gebelik haftasından sonra tanı almış preeklampsi hastaları dâhil edildi.

Kontrol grubu için sağlıklı gebeler seçildi. Sağlıklı gebeliği olan kontrol grubunun doğumu Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalında gerçekleşmiştir.

Çalışmaya dâhil etmeme kriterleri:

1. Gebelik öncesi hipertansiyon olması
2. Diyabetes mellitus
3. Metabolik sendromu
4. Böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu.
5. Malign hastalıklar
6. Kortikosteroid kullanımı
7. Erken Membran rüptürü
8. İnfeksiyon
9. Kardiyovasküler hastalık
10. Çoğul gebelik

Araştırmaya katılan olguların yaşı, gebelik haftası, gravida, parite, abortus, yaşayan çocuk sayısı, tam kan testleri, sistemik hastalık öyküleri toplandı. Her hastada boy ve kilo ölçümleri kullanılarak VKİ hesaplandı.

3.3. Çalışma Prosedürleri

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine daha önceden başvurup, muayeneleri yapılarak, preeklampsi tanısı konulan hastalardan alınan rutin kan testlerinin sonuçlarına göre nötrofil/lenfosit (NLO) oranı hesaplanıp kontrol grubuna kıyasla değerlendirildi. Aynı zamanda hasta ve kontrol grubunda hemoglobin, hemotokrit, trombosit, lökosit (WBC), MPV (Mean Platelet Volume = ortalama trombosit hacmi), RDW (Red Blood Cell Distribution Width = Eritrosit Dağılım Genişliği), PDW (platelet distribution width = trombosit büyüklüğü dağılımı), trombosit/MPV oranı, trombosit/lenfosit oranı (PLO), trombosit/nötrofil oranı (PNO), BUN, Alanin Aminotransferaz, (ALT), Aspartat Aminotranferaz. (AST), kreatinin değerleri, abortus sayısı, gebelik haftası, doğumdan hemen sonraki fetus ağırlığı, 1. ve 5. dakikada hesaplanan APGAR skoru değerlendirildi. Bu parametreler, erken-geç başlangıçlı ve şiddetli özellikler gösteren ve şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi hasta gruplarının kendi aralarında ve kontrol grubu arasında karşılaştırılarak değerlendirmeler yapıldı.

3.4. Diğer Bilgiler

Araştırma Bölgesi: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ortahisar, Trabzon, Türkiye.

Etik kurul onay: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 18.06.2018 tarihinde 24237859-428 no'lu etik kurul onayı.

Araştırma Tipi: Retrospektif çalışma.

Araştırma grubu: 01 Ocak 2015 - 01 Mayıs 2018 arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, gebe polikliniğine başvuran gebe kadınlar.

Araştırma grubu büyüklüğü: 398 olgu.

Veri kaynakları: Hastane kayıtları, dosya kayıtları, laboratuvar sonuçları.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama \pm standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi.

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında farklılık gösteren risk faktörlerin tespitinde normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerde Student t testi ve normal dağılmayan sayısal değişkenlerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Preeklampsi alt grupları ve kontrol grubu arasında farklılık gösteren risk faktörlerinin tespitinde ise normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerde ANOVA testi ve normal dağılmayan sayısal değişkenlerde Kruskal Wallis-H testi kullanıldı, ikili kıyaslamalarda Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. Preeklampsi ve alt gruplarını öngörmede etkili bağımsız öngördürücülerin tespitinde stepwise multivariable lojistik regresyon analizi kullanıldı. Lojistik regresyon modelinde preeklampsi ile ilişkili bulunan VKİ, gebelik haftası, abortus, APGAR 1.dk skoru, APGAR 5.dk skoru, fetal ağırlık, HTC, Nötrofil, PDW, MPV, RDW, NLO, PLO, PNO, ALT, AST, BUN ve kreatinin risk faktörlerinin dâhil edildiği çok değişkenli lojistik regresyon modelinde bağımsız risk faktörü olarak saptanan MPV, RDW, BUN, NLO değişkenlerin tanısal değerlendirmesi ROC curve analizi ile incelendi. Kestirim değeri Youden index ile hesaplandı. Duyarlılık ve özgüllük sırasıyla $[TP / TP + FN] \times 100$, $[TN / TN + FP] \times 100$ formüllerine göre hesaplandı ve yüzde olarak ifade edildi. Formüllerde kullanılan kısaltmalar sırasıyla: TP: doğru pozitif; FN: yanlış negatif; TN: gerçek negatif ve FP: yanlış pozitif vakalar. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma grubu (n=100) sağlıklı gebeden oluşan kontrol grubu ve (n= 298) preeklampsi hastasından oluşan toplam 398 kişiden oluştu. Hastaların % 39.3'ü (n=117) şiddetli özellik göstermeyen ve %60.7'si (n=181) şiddetli özellik gösteren preeklampsi hastası idi. Hastaların %39.6'sı (n=118) erken başlangıçlı ve %60.4'ü (n=180) geç başlangıçlı preeklampsi hastası idi. Sağlıklı gebelerin ve preeklampsi hastalarının demografik ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterildi.

Tüm popülasyonun yaş aralığı 18-50 yıl olup ortalaması 31 ± 5.9 yıl idi ve preeklampsi hastalar ile kontrol grubu arasında ortalama yaş farklılık göstermedi ($p>0.05$). Preeklampsi hastalarında kontrol grubuna kıyasla ortalama VKİ daha yüksek saptandı ($p<0.001$). Preeklampsi hastalarında kontrol grubuna kıyasla ortalama gebelik haftası düşük saptandı ($p<0.001$), gravida, parite sayısı anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$, $p>0.05$, sırasıyla). Preeklampsi hastalarında, kontrol grubuna kıyasla abortus sayısı yüksek saptandı ($p<0.05$), yaşayan sayısı anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). Preeklampsi hastalarında, kontrol grubuna kıyasla ortalama 1.dk ve 5.dk APGAR skoru ve fetal ağırlık istatistiksel olarak daha düşük ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.001$, sırasıyla) saptandı.

Hemoglobin, lökosit, lenfosit, trombosit, RDW/Platelet oranı (RPO) kontrol ve preeklampsi hastalarında anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0.05$). Preeklampsi hastalarında, kontrol grubuna kıyasla hematokrit oranı ($p<0.05$), nötrofil ($p<0.001$), PDW ($p<0.001$), MPV ($p<0.001$), RDW ($p<0.05$), nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ($p<0.001$), platelet/lenfosit oranı (PLO) ($p<0.001$), ALT ($p<0.05$), AST ($p<0.05$), BUN ($p<0.001$) ve kreatinin ($p<0.001$) daha yüksek saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Kontrol ve Preeklampsi Gruplarındaki Demografik ve Laboratuvar Bulguları

	Kontrol Grubu (n=100)	Preeklampsi Grubu (n=298)	p
Yaş	30 ± 5	30 ± 6	>0.05
VKİ (kg/m ²)	29 ± 4	31 ± 5	<0.001*
Gebelik haftası	39 ± 1	34 ± 4	<0.001*
Gravida	2 ± 1	3 ± 2	>0.05
Parite	1 ± 1	1 ± 1	>0.05
Abortus	0 ± 0	0 ± 1	<0.05*
Yaşayan	1 ± 1	1 ± 1	>0.05
APGAR 1. dk skoru	7 ± 2	6 ± 2	<0.05*
APGAR 5. dk skoru	9 ± 1	8 ± 2	<0.05*
Fetal ağırlık (g)	3280 ± 422	2291 ± 1000	<0.001*
Sistolik kan basıncı (mmHg)	112 ± 6	152 ± 14	<0.001*
Diastolik kan basıncı (mmHg)	76 ± 6	95 ± 8	<0.001*
KBİ	1.4 ± 0.1	1.6 ± 0.1	<0.001*
Hb (g/dl)	12 ± 1	12 ± 1	>0.05
HTC (%)	34 ± 6	36 ± 5	<0.05*
WBC (x10 ³ /µL)	11 ± 3	11 ± 3	>0.05
Nötrofil (%)	62 ± 14	75 ± 6	<0.001*
Lenfosit (%)	26 ± 7	18 ± 4	>0.05
Plt (x10 ³ /µL)	222 ± 74	228 ± 64	>0.05
PDW (fL)	14 ± 3	16 ± 3	<0.001*
MPV (fL)	9 ± 1	11 ± 1	<0.001*
RDW (%)	14 ± 2	15 ± 3	<0.05*
NLO	2 ± 1	5 ± 2	<0.001*
PLO	9 ± 3	14 ± 5	<0.001*
RPO	0.07 ± 0.01	0.07 ± 0.02	>0.05
PNO	4 ± 1	3 ± 1	<0.001*
ALT (U/L)	10 ± 5	23 ± 58	<0.05*
AST (U/L)	20 ± 6	36 ± 80	<0.05*
BUN (mg/dL)	8 ± 2	10 ± 5	<0.001*
Kreatinin (mg/dL)	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.2	<0.001*

SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: diastolik Kan Basıncı, KBİ: Kan Basıncı İndeksi, Hb: Hemoglobin, HTC: Hematokrit, WBC: Lökosit, Plt: Platelet, PDW: Trombosit Dağılım Genişliği, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, RDW: Kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği, NLO: Nörofil/Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı, RPO: Kırmızı Kan hücreleri dağılım genişliği/Platelet Oranı, PNO: Platelet/Nötrofil Oranı, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, BUN: Kan üre azotu

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

*p<0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Preeklampsi hastalığı ile ilişkili bulunan VKİ, gebelik haftası, abortus, APGAR 1.dk skoru, APGAR 5.dk skoru, fetal ağırlık, HTC, Nötrofil, PDW, MPV, RDW, NLO, PLO, PNO, ALT, AST, BUN ve kreatinin risk faktörlerini içeren çok değişkenli lojistik regresyon modelinde; MPV düzeyinde artış (OR=2.3; p<0.001), RDW düzeyinde artış (OR=1.3; p<0.05), NLO düzeyinde artış (OR=5.9; p<0.001) ve BUN düzeyinde artış (OR=1.2; p<0.05) preeklampsi varlığını öngören bağımsız prediktörler olarak saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Preeklampsi Varlığını Öngören Bağımsız Prediktörler

	OR	%95 GA alt sınır-üst sınır	p
MPV(fL)	2.3	1.6-3.2	<0.001*
RDW(%)	1.3	1.1-1.6	<0.05*
BUN(mg/dL)	1.2	1.1-1.4	<0.05*
NLO	5.9	3.3-10.5	<0.001*
Nagelkerke R ² =0.73; p<0.001			

MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, RDW: Kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği, BUN: Kan üre azotu, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, OR:Odds Ratio, GA: Güven aralığı
*p<0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Preeklampsi varlığını öngören bağımsız prediktörlerin tanısal performans değerlendirmesi Tablo 3’de gösterildi. Buna göre;

- MPV düzeyi >10.4 (fL) olması %64 duyarlılık ve %85 özgüllük, % 93 pozitif öngörü değeri ve % 44 negatif öngörü değeri ile preeklampsi varlığını öngördüğü saptandı (AUC:0.812; p<0.001).
- RDW düzeyi >13.2 (%) olması % 80 duyarlılık ve %43 özgüllük, % 81 pozitif öngörü değeri ve % 42 negatif öngörü değeri ile preeklampsi varlığını öngördüğü saptandı (AUC:0.622; p<0.001).
- BUN düzeyi >8 (mg/dL) olması %63 duyarlılık ve %71 özgüllük, % 87 pozitif öngörü değeri ve % 40 negatif öngörü değeri ile preeklampsi varlığını öngördüğü saptandı (AUC:0.689; p<0.001).

- NLO>3.68 olması %75 duyarlılık ve %98 özgüllük, % 99 pozitif öngörü değeri ve % 57 negatif öngörü değeri ile preeklampsi varlığını öngördüğü saptandı (AUC:0.934; p<0.001).

Tablo 3: MPV (>10.4fL), RDW (>%13.2), BUN (<8 mg/dL) ve NLO (>3.68) Seviyeleri Tek Veya Kombine Parametreler Olarak Kullanıldığında Preeklampsiyi Belirlemedeki Duyarlılık Değeri

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif öngörü değeri (%)	Negatif öngörü değeri (%)
MPV(>10.4fL)	64	85	93	44
RDW (>13.2%),	80	43	81	42
BUN (>8 mg/dL)	63	71	87	40
NLO (>3,68)	75	98	99	57
MPV (>10.4fL) + RDW	48	91	94	37
MPV + BUN	31	99	99	32
MPV + NLO	55	100	100	43
RDW + BUN	51	88	93	37
RDW + NLO	58	100	100	44
BUN + NLO	50	100	100	40
MPV + RDW + BUN	31	99	99	32
MPV + RDW + NLO	41	100	100	36
MPV + BUN + NLO	37	100	100	35
RDW + BUN + NLO	38	100	100	35
MPV + RDW + BUN+ NLO	28	100	100	32

MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, RDW: Kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği, BUN: Kan üre azotu, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı

Preeklampsiyi öngörmede NLO düzeyinin tanısal performans değerlendirilmesi, MPV (Δ AUC: 0.124; p<0.001), RDW (Δ AUC: 0.313; p<0.001) ve BUN (Δ AUC: 0.246; p<0.001), düzeylerine kıyasla tek başına ve diğer parametrelerle birlikte kombine olarak kullanıldığında daha üstün öngörüye sahip olduğu saptandı.

Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsi

Erken başlangıçlı preeklampsi grubunda, geç başlangıçlı preeklampsi ve kontrol grubuna kıyasla ortalama MPV yüksek saptandı (p<0.001), geç başlangıçlı preeklampsi grubunda da kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı (p<0.001); (Tablo 4).

Erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi gruplarında ortalama RDW düzeyleri benzer olup kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı (p<0.05); (Tablo 4).

Erken başlangıçlı preeklampsi grubunda geç preeklampsi ve kontrol grubuna kıyasla ortalama NLO yüksek saptandı, geç preeklampsi grubunda da kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı ($p<0.001$); (Tablo 4).

Tablo 4. Erken Başlangıçlı Preeklampsi ve Geç Başlangıçlı Preeklampsi Gruplarındaki Laboratuvar Bulguları

	Erken başlangıçlı preeklampsi grubu (n=118)	Geç başlangıçlı preeklampsi grubu (n=180)	Kontrol Grubu (n=100)	p		
				P ₁	P ₂	P ₃
Hb (g/dl)	12 ± 1	12 ± 1	12 ± 1	>0.05	>0.05	>0.05
HTC (%)	36 ± 4	36 ± 5	34 ± 6	>0.05	<0.05*	<0.05*
WBC(x10 ³ /μL)	11 ± 3	11 ± 3	11 ± 3	>0.05	>0.05	>0.05
Nötrofil (%)	79 ± 5	72 ± 4	62 ± 14	<0.001*	<0.05*	<0.05*
Lenfosit (%)	14 ± 4	20 ± 4	26 ± 7	>0.05	<0.05*	<0.05*
Plt(x10 ³ /μL)	229 ± 63	227 ± 64	222 ± 74	>0.05	>0.05	>0.05
PDW(fL)	16 ± 3	16 ± 3	14 ± 3	>0.05	<0.05*	<0.05*
MPV(fL)	12 ± 1	10 ± 1	9 ± 1	<0.001*	<0.05*	<0.05*
RDW (%)	15 ± 4	15 ± 3	14 ± 2	>0.05	<0.05*	<0.05*
NLO	6 ± 2	4 ± 1	2 ± 1	<0.001*	<0.05*	<0.05*
PLO	16 ± 5	12 ± 4	9 ± 3	<0.001*	<0.05*	<0.05*
RPO	0.07 ± 0.2	0.07 ± 0,02	0.07±0.01	>0.05	>0.05	>0.05
PNO	3 ± 1	3 ± 1	4 ± 1	>0.05	<0.05*	<0.05*
ALT (U/L)	25 ± 63	22 ± 55	10 ± 5	<0.05*	>0.05	>0.05
AST (U/L)	41 ± 105	32 ± 57	20 ± 6	0.050*	>0.05	>0.05
BUN(mg/dL)	11 ± 6	10 ± 4	8 ± 2	<0.05*	<0.05*	<0.05*
Kreatinin(mg/dL)	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.1	>0.05	<0.05*	<0.05*

Hb: Hemoglobin, HTC: Hematokrit, WBC: Lükosit, Plt: Platelet, PDW: Trombosit Dağılım Genişliği, Ortalama Trombosit Hacmi, RDW: Kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı, RPO: Kırmızı Kan hücreleri dağılım genişliği/Platelet Oranı, PNO: Platelet/Nötrofil Oranı

P₁: Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsi gruplarının karşılaştırılması

P₂: Erken başlangıçlı ve kontrol grubunun karşılaştırılması

P₃: Geç başlangıçlı ve kontrol grubunun karşılaştırılması

Şiddetli özellik gösteren preeklampsi ve şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi

Şiddetli özellikler gösteren preeklampsi grubunda şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi grubuna kıyasla ortalama MPV ($p<0.001$), ortalama RDW ($p<0.05$), ortalama NLO ($p<0.001$) ve ortalama BUN ($p<0.001$) yüksek saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. Şiddetli Özellik Gösteren Preeklampsi ve Şiddetli Özellik Göstermeyen Preeklampsi Gruplarındaki Laboratuvar Bulguları

	Şiddetli özellik gösterengrup (n=118)	Şiddetli özellik göstermeyen grup (n=180)	p
Hb(g/dl)	12 ± 1	12 ± 1	>0.05
HTC(%)	35 ± 4	36 ± 4	>0.05
WBC(x10 ³ /µL)	11 ± 2	11 ± 4	>0.05
Nötrofil(%)	70 ± 4	78 ± 4	<0.001*
Lenfosit(%)	15 ± 3	22 ± 3	>0.05
Plt (x10 ³ /µL)	233 ± 58	225 ± 67	>0.05
PDW(fL)	16 ± 3	16 ± 3	>0.05
MPV(fL)	10 ± 1	12 ± 1	<0.001*
RDW(%)	14 ± 3	15 ± 4	<0.05*
NLO	5 ± 2	3 ± 1	<0.001*
PLO	15 ± 5	11 ± 3	<0.001*
RPO	0.06 ± 0.02	0.07 ± 0.02	>0.05
PNO	3.3 ± 0.6	2.9 ± 0.9	<0.05*
ALT(U/L)	31 ± 74	12 ± 9	<0.001*
AST(U/L)	44 ± 100	22 ± 10	<0.001*
BUN(mg/dL)	11 ± 5	9 ± 3	<0.001*
Kreatinin(mg/dL)	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.2	<0.001*

Hb: Hemoglobin, HTC: Hematokrit, WBC: Lökosit, Plt: Platelet, PDW: Trombosit Dağılım Genişliği, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, RDW: Kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı, RPO: Kırmızı Kan hücreleri dağılım genişliği/Platelet Oranı, PNO: Platelet/Nötrofil Oranı

Tüm preeklampsi gruplarında ortalama PDW düzeyleri benzer olup kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı (p<0.05). Erken başlangıçlı şiddetli özellikler gösteren preeklampsi grubunda ortalama MPV düzeyi, diğer tüm gruplara kıyasla yüksek saptandı (p<0.05). Erken başlangıçlı şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi ve geç başlangıçlı şiddetli özellikler gösteren preeklampsi hastalarında ortalama MPV düzeyi benzer olup, geç başlangıçlı şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi ve kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı (p<0.05, p<0.05, sırasıyla). Geç başlangıçlı ve şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi grubu ile kontrol grubu arasında MPV düzeyi açısından anlamlı farklılık göstermedi (p>0.05). Erken başlangıçlı ve şiddetli özellikler gösteren preeklampsi grubunda, NLO diğer tüm gruplara kıyasla yüksek saptandı (p<0.05). Geç başlangıçlı ve şiddetli özellikler gösteren preeklampsi grubunda NLO düzeyi, erken başlangıçlı ve şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi, geç şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi ve kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptandı (p<0.05, p<0.05, p<0.05, sırasıyla). Erken başlangıçlı ve şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi grubunda, geç başlangıçlı ve şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi grubuna kıyasla NLO düzeyi

yüksek saptandı ($p<0.05$). Geç başlangıçlı ve şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi grubu ile kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$); (Tablo 6).



Tablo 6. Erken Başlangıçlı ve Şiddetli Özellik Göstermeyen Preeklampsi, Erken Başlangıçlı ve Şiddetli Özellik Gösteren Preeklampsi İle Geç Başlangıçlı Preeklampsi ve Şiddetli Özellik Göstermeyen Preeklampsi, Geç Başlangıçlı Preeklampsi ve Şiddetli Özellik Gösteren Preeklampsi Gruplarının, Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması

	Erken başlangıçlı ve şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubu (n=17)	Erken başlangıçlı ve şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubu (n=101)	Geç başlangıçlı ve şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi grubu (n=100)	Geç başlangıçlı ve şiddetli özellik gösteren preeklampsi grubu (n=80)	Kontrol grubu (n=100)	P									
						P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆	P ₇	P ₈	P ₉	P ₁₀
Hb (g/dL)	11 ± 1	12 ± 1	12 ± 2	12 ± 1	12 ± 1	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
HTC (%)	34 ± 5	36 ± 4	34 ± 6	36 ± 4	34 ± 6	<0.05*	>0.05	<0.05*	>0.05	<0.05*	>0.05	<0.05*	<0.05*	>0.05	<0.05*
WBC (x10 ³ /µL)	11 ± 2	11 ± 4	11 ± 2	12 ± 4	11 ± 3	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Nötrofil (%)	73 ± 2	79 ± 5	69 ± 4	75 ± 2	62 ± 14	>0.05	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*	>0.05	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*
Lenfosit (%)	19 ± 2	14 ± 3	22 ± 3	17 ± 2	26 ± 7	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Plt (x10 ³ /µL)	250 ± 48	225 ± 65	230 ± 60	224 ± 70	222 ± 74	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
PDW (fL)	16 ± 3	16 ± 3	16 ± 3	16 ± 3	14 ± 3	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05*	>0.05	>0.05	<0.05*	>0.05	<0.05*	<0.05*
MPV (fL)	11 ± 1	12 ± 1	10 ± 1	11 ± 1	9 ± 1	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*	>0.05	<0.05*
RDW (%)	15 ± 2	15 ± 4	15 ± 3	15 ± 4	14 ± 2	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05*	>0.05	>0.05	<0.05*	>0.05	<0.05*	<0.05*
NLO	4 ± 1	6 ± 2	3 ± 1	4 ± 1	2 ± 1	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*
PLO	13 ± 3	17 ± 5	10 ± 3	13 ± 5	9 ± 3	<0.05*	<0.05*	>0.05	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*	<0.05*	>0.05	<0.05*
RPO	0.06 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.7 ± 0.01	0.07 ± 0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
PNO	3.4 ± 0.7	2.9 ± 0.9	3.3 ± 0.9	3 ± 0.9	4 ± 1	<0.05*	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05*	>0.05	<0.05*	<0.05*	>0.05	<0.05*
ALT (U/L)	9 ± 8	27 ± 68	12 ± 9	35 ± 81	10 ± 5	<0.05*	>0.05	<0.05*	>0.05	<0.05*	>0.05	<0.05*	<0.05*	>0.05	<0.05*
AST (U/L)	19 ± 9	12 ± 6	9 ± 3	10 ± 4	20 ± 6	<0.05*	>0.05	<0.05*	>0.05	<0.05*	>0.05	<0.05*	<0.05*	>0.05	<0.05*
BUN (mg/dL)	8 ± 4	12 ± 6	9 ± 3	10 ± 4	8 ± 2	<0.05*	>0.05	<0.05*	>0.05	<0.05*	>0.05	<0.05*	<0.05*	>0.05	<0.05*
Kreatinin (mg/dL)	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.1	<0.05*	>0.05	<0.05*	>0.05	<0.05*	>0.05	<0.05*	<0.05*	>0.05	<0.05*

Hb: Hemoglobin, HTC: Hematokrit, WBC: Lökosit, Plt: Platelet, PDW: Trombosit Dağılım Genişliği, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, RDW: Kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı,

PLO: Platelet/Lenfosit Oranı, RPO: Kırmızı Kan hücreleri dağılım genişliği/Platelet Oranı, PNO: Platelet/Nötrofil Oranı

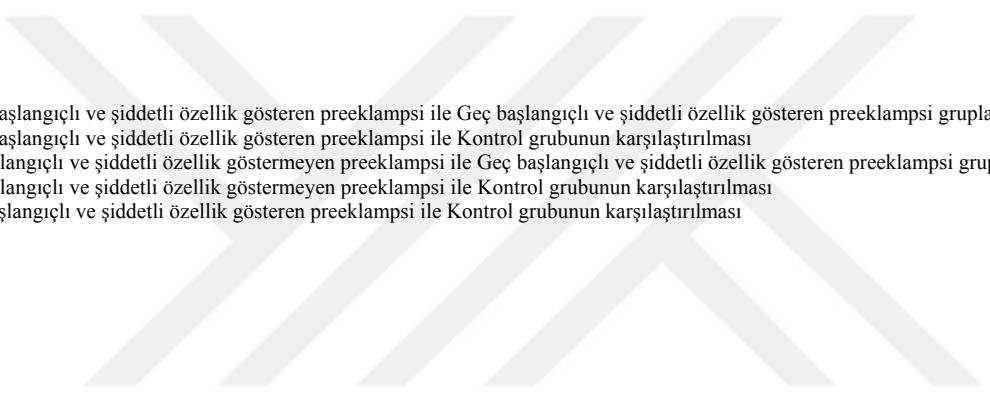
P₁: Erken başlangıçlı ve şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi ile Erken başlangıçlı ve şiddetli özellik gösteren preeklampsi gruplarının karşılaştırılması

P₂: Erken başlangıçlı ve şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi ile Geç başlangıçlı ve şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi gruplarının karşılaştırılması

P₃: Erken başlangıçlı ve şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi ile Geç başlangıçlı ve şiddetli özellik gösteren preeklampsi gruplarının karşılaştırılması

P₄: Erken başlangıçlı ve şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi ile Kontrol grubunun karşılaştırılması

P₅: Erken başlangıçlı ve şiddetli özellik gösteren preeklampsi ile Geç başlangıçlı ve şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi gruplarının karşılaştırılması

- 
- P₆: Erken başlangıçlı ve şiddetli özellik gösteren preeklampsi ile Geç başlangıçlı ve şiddetli özellik gösteren preeklampsi gruplarının karşılaştırılması
P₇: Erken başlangıçlı ve şiddetli özellik gösteren preeklampsi ile Kontrol grubunun karşılaştırılması
P₈: Geç başlangıçlı ve şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi ile Geç başlangıçlı ve şiddetli özellik gösteren preeklampsi gruplarının karşılaştırılması
P₉: Geç başlangıçlı ve şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi ile Kontrol grubunun karşılaştırılması
P₁₀: Geç başlangıçlı ve şiddetli özellik gösteren preeklampsi ile Kontrol grubunun karşılaştırılması

NLO, MPV, RDW, BUN düzeylerininin geç başlangıçlı ve şiddetli özellik göstermeyen preeklampsiyi kontrol grubuna kıyasla belirlemedeki duyarlılık değerleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: NLO, MPV, RDW, BUN Düzeylerininin Geç Başlangıçlı ve Şiddetli Özellik Göstermeyen Preeklampsiyi Kontrol Grubuna Kıyasla Belirlemedeki Duyarlılık Değeri.

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif öngörü değeri (%)	Negatif öngörü değeri (%)
NLO (>2.96)	81	66	70	78
NLO (>3.52)	47	87	78	62
NLO (>3.75)	33	100	100	60
NLO (>4.8)	0	100	0	50
MPV (>10.4 fL)	31	85	67	55
RDW(>%13.2)	83	43	59	72
BUN (>8 mg/dL)	50	71	63	59

NLO, MPV, RDW, BUN düzeylerininin geç başlangıçlı ve şiddetli özellik gösteren preeklampsiyi belirlemedeki kontrol grubuna kıyasla duyarlılık değerleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: NLO, MPV, RDW, BUN Düzeylerininin Geç Başlangıçlı ve Şiddetli Özellik Gösteren Preeklampsiyi Belirlemedeki Kontrol Grubuna Kıyasla Duyarlılık Değeri.

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif öngörü değeri (%)	Negatif öngörü değeri (%)
NLO (>2.96)	100	66	70	100
NLO (>3.52)	100	87	86	100
NLO (>3.75)	97	100	100	98
NLO (>4.8)	16	100	100	60
MPV (>10.4 fL)	74	85	80	80
RDW(>%13.2)	83	43	54	75
BUN (>8 mg/dL)	69	71	65	74

NLO, MPV, RDW, BUN düzeylerinin erken başlangıçlı ve şiddetli özellik gösteren preeklampsiyi kontrol grubuna kıyasla belirlemedeki duyarlılık değerleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: NLO, MPV, RDW, BUN Düzeylerinin Erken Başlangıçlı ve Şiddetli Özellik Gösteren Preeklampsiyi Kontrol Grubuna Kıyasla Belirlemedeki Duyarlılık Değeri.

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif öngörü değeri (%)	Negatif öngörü değeri (%)
NLO (>2.96)	100	66	75	100
NLO (>3.52)	98	87	88	98
NLO (>3.75)	98	100	100	98
NLO (>4.8)	80	100	100	83
MPV (>10.4 fL)	85	85	85	85
RDW(>%13.2)	73	43	56	61
BUN (>8 mg/dL)	76	71	73	75

NLO, MPV, RDW, BUN düzeylerinin erken başlangıçlı ve şiddetli özellik göstermeyen preeklampsiyi kontrol grubuna kıyasla belirlemedeki duyarlılık değerleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: NLO, MPV, RDW, BUN Düzeylerinin Erken Başlangıçlı ve Şiddetli Özellik Göstermeyen Preeklampsiyi Kontrol Grubuna Kıyasla Belirlemedeki Duyarlılık Değeri.

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif öngörü değeri (%)	Negatif öngörü değeri (%)
NLO (>2.96)	100	66	33	100
NLO (>3.52)	100	87	57	100
NLO (>3.75)	47	100	100	92
NLO (>4.8)	12	100	100	87
MPV (>10.4 fL)	82	85	48	97
RDW(>%13.2)	88	43	21	96
BUN (>8 mg/dL)	41	71	19	88

5. TARTIŞMA

Preeklampsi maternal ve fetal morbiditenin ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Bundan dolayı preeklampsinin şiddetini ve riskini belirlemek için basit, sık kullanılan ve ucuz laboratuvar bulgularına ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızın verilerinin de dâhil olduğu tam kan sayımı parametreleri ve diğer biyokimyasal parametreler ülkemizdeki tüm hastanelerde ve neredeyse tüm sağlık merkezlerinde kolaylıkla yapılabilmekte ve kısa sürede sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu parametrelerin yorumlanmasıyla preeklampsiye ait olumsuz gebelik sonuçlarının önüne geçilmesi hedeflenmektedir.

Preeklampsinin etiopatogenezinde rol alan anormal plasentasyon (yetersiz trofoblast invazyonu, spiral arterlerde yetersiz transformasyon) nedeniyle fetal gelişme geriliği gibi olumsuz sonuçlar sık görülmektedir. Özellikle de erken başlangıçlı ve şiddetli özellikler gösteren preeklampsi de fetal gelişme kısıtlılığı hem daha sık hem de daha şiddetlidir. Bu fetuslarda perinatal hipoksi riski artmıştır. Biz de çalışmamızda preeklampsi hastalarında, kontrol grubuna kıyasla ortalama 1.dk ve 5.dk APGAR skoru ve fetus ağırlığını istatistiksel olarak daha düşük olarak saptadık. Bu veriler hem IUGR hem de özellikle erken başlangıçlı preeklampsilerde preterm doğumların sık olması nedeniyledir. Sonuç olarak preeklamptik annelerinin bebeklerinin daha fazla yenidoğan yoğun bakımına ihtiyaç duyacağı dolayısıyla bu hastaların doğumlarının yenidoğan yoğun bakım desteği verebilen ünitelerde yapılması gerekmektedir.

Preeklampsi hastalarında, kontrol grubuna kıyasla abortus sayısı yüksek saptanmasının nedeni olarak, gebeliğin başlangıcında preeklampsi etiolojisinde rol alan anormal plasentasyon, immünolojik ve inflamatuvar süreçlerin çok daha erken ve daha şiddetli olmasıyla preeklamptik klinik tablo oluşmadan erken gebelik kaybı gelişebileceğini öngörmekteyiz. Özellikle APS gibi inflamatuvar hastalıkları olan gebelerdeki erken gebelik kayıplarının patofizyolojisiyle erken başlangıçlı preeklampsi patofizyolojisinin benzer olması bu tezi doğrulamaktadır (11,20,24).

Obez kadınlarda adipoz dokudan salınan proinflamatuvar sitokinler, metabolik mediatörler (adipokinler gibi) ve leptin salgırları. Bunlar obezitede görülen vasküler

inflatuar yanıtı neden olurlar. Obezitede artmış leptinin net etkisi kronik sistemik inflamasyondur (90). Tüm bu nedenlerden dolayı obezitede artmış preeklampsi riski mevcuttur. NLO obezite oranıyla artar ve eşlik eden inflamatuvar yanıtın da arttığına işaret eder. Obez hastalarda görülen yüksek nötrofil oranı kronik inflamatuvar durum üzerine eklenmiş akut inflamatuvar cevap olarak kabul edilebilir. Bu nedenle; NLO obez hastalarda inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabilir ve hastanın kardiyovasküler ve metabolik riskini belirlemede yardımcı olabilir (91). Bu durumda NLO'nun şiddetli özellikler gösteren preeklampside artmasının bir başka göstergesi de, şiddetli özellikler gösteren preeklampsi olgularımızda VKİ'nin daha yüksek bulunması nedeniyledir.

Preeklampsi de azalmış intravasküler volümen nedeniyle hemokonsantrasyon meydana gelir ve sonuçta hematokrit değeri yükselir (53,60). Bizde çalışmamızda benzer sonuçlar elde ettik.

Preeklampside böbrek perfüzyonu ve glomerüler filtrasyon azalır. Filtrasyonun azalmasıyla kreatin değeri gebe olmayanlarda görülen normal değer (1 mg/ml) nin üzerine çıkmasına neden olabilir (61). Plazma ürik asit seviyelerinin artması hem GFR'nin azalmasından hem de tübüler geri emilimin artmasından kaynaklanmaktadır (62). Bir diğer olasılık ise artan oksidatif stres nedeniyle plasentada ürik asit üretiminin artmasıdır. Bizim çalışmamızda da BUN düzeyi kestirim değeri >8 mg/dL olması durumunda % 63 duyarlılık ve % 71 özgüllük gibi düşük oranda preeklampsi varlığını öngörmüş olmasına rağmen özellikle şiddetli özellikler gösteren preeklampside BUN istatistiksel olarak daha yüksek saptandı.

Preeklampside abartılmış sistemik-vasküler inflamatuvar yanıt mevcuttur. Endotelial disfonksiyondan sorumlu olan nötrofil ağırlıklı olarak lökosit aktivasyonu gerçekleştirir. Bu nedenle NLO sistemik inflamasyon ve bazı hastalıkların prognozunu gösteren kolay ölçülebilir bir belirteç olarak gösterilmektedir. Bir çok çalışmada NLO'nun preeklampsinin şiddetiyle doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (38,92,93). Ayrıca kardiyovasküler hastalıklar, kanser, karaciğer hastalıkları, metabolik sendrom, otoinflamatuvar hastalıklar ve endometriyozis, primer over yetmezliği, gestasyonal trofoblast hastalık ve over hiperstimulasyon sendromu gibi obstetrik patolojilerde de NLO'nun marker olarak kullanılabilmesi ileri sürülmüştür (94-100). Sistemik inflamasyona bağlı NLO'nun yüksek olabileceği göz önünde bulundurularak, maternal

sistemik infeksiyon, malignite ve kronik inflamatuvar hastalıkları olan gebeler çalışmamıza alınmadı. Nötrofil aktivasyonunun nedeni tam olarak aydınlatılmış olmamakla beraber plasental hipoksiyle birlikte indüklendiği ve iskemik hasara yol açan birçok sitokinin salgıladığı sonuçta da plasental iskemi olduğu düşünülmektedir. Preeklampsili kadınlarda monositlerde ve nötrofillerde artmış süperoksit oluşumu ve artmış integrin CD11b ve CD64 ekspresyonları dâhil olmak üzere lökosit aktivasyonunun önemli bulgularını gösteren çalışmalar mevcuttur (31). Nötrofillerden salınan proinflamatuvar markerler preeklampsili gebelerde daha yüksek saptanmıştır (31,37,38).

Kurtoğlu ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada preeklampsili gebelerde NLO'nun kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak preeklampsisi başlangıcı ve şiddeti açısından NLO anlamlı bulunmamıştır (101). Yavuzcan ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada da NLO'nun şiddetli özellikler gösteren preeklampsili gebelerde, sağlıklı gebe olmayan kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek olduğu, ancak sağlıklı gebe olanlara kıyasla anlamlı bulunmamıştır (102,103). Diğer çalışmalarda, NLO preeklampsili gebelerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış, aynı zamanda şiddetli özellikler gösteren preeklampsisi grubunda NLO, şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsisi grubuna göre yüksek saptanmış. Bu sonuca göre yazarlar NLO preeklampsinin şiddetini öngörebileceğini vurgulamış (104, 105). Bizim çalışmamızın sonucunda diğer çalışmalara benzer olarak, preeklampsili gebelerde NLO sağlıklı olan gebelerden oluşan kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Çalışmamızda şiddetli özellikler gösteren preeklampsisi grubunda şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsisi ve kontrol grubuna kıyasla ortalama NLO yüksek saptandı. Aynı zamanda erken başlangıçlı preeklampsisi grubunda, geç başlangıçlı preeklampsisi ve kontrol grubuna kıyasla NLO yüksek saptandı. Yaptığımız bu çalışmaya göre NLO erken başlangıçlı preeklampsiyi öngörebileceği sonucunu elde ettik. Erken başlangıçlı ve şiddetli özellikler gösteren preeklampsisi grubunda, ortalama NLO diğer tüm gruplara kıyasla yüksek saptandı. Buda NLO'nun tanısız açıdan sadece preeklampsisi varlığını değil, başlangıç dönemi ve şiddeti açısından da anlamlı olduğunu düşündürdü.

MPV kemik iliğinde trombosit üretiminin artmasıyla artış gösterdiği için, trombosit üretiminin arttığı durumları değerlendirmekte kullanılan bir parametredir. Normal gebelikte, endotel üzerine uygulanan ekstra yük nedeniyle trombosit sayıları azalırken trombosit agregasyonunda da bir artış meydana gelmektedir. Periferik kanda azalan

trombosit sayısını karşılamak için kemik iliğinde platelet turnoverı artmakta ve periferde daha olgunlaşmamış genç trombositlerin artışıyla MVP artışı olur. Bu genç trombositler daha büyük olup daha fazla agregasyona eğilimlidirler (106). Bu değişimler sağlıklı gebeliklerde fizyolojik boyutta kalmaktayken hipertansif hastalığı olan gebeliklerde patolojik boyutlardadır. Dolayısıyla preeklampside trombosit sayısı azaldığı, ortalama trombosit haciminin arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (107). Preeklampsideki yetersiz sitotrofoblast invazyonu, endotel aktivasyonu kontrolsüz bir trombosit aktivasyonuna yol açarak fibrin oluşumunu tetiklemekte ve sonuçta trombosit tüketimi artmaktadır (108). Hipertansif hastalıklarda trombosit azalması renal değişikliklerden önce oluşması, uteroplesantal dolaşımında trombosit tüketiminin arttığı varsayımını güçlendirmektedir. HELLP sendromu olan preeklampitik hastalarda total lökosit sayısının HELLP sendromu olmayanlara göre daha yüksek belirlenmesi ile lökosit aktivasyonu ile trombositopeni arasında bir ilişki olduğunu düşünülmektedir (39). Artan kan basıncı ile ortalama trombosit hacimi arasındada ilişki mevcut olduğundan, daha yüksek tansiyonu olan şiddetli özellikler gösteren preeklampsi grubunda MPV'nin yüksek bulunması şaşırtıcı değildir. Biz de çalışmamızda erken başlangıçlı şiddetli özellikler gösteren preeklampsi grubunda ortalama MPV düzeyi diğer tüm gruplara kıyasla yüksek saptadık.

Gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıkların erken döneminde trombosit agregasyonu artarken, şiddetli özellikler gösteren preeklampsi gelişmesi halinde azalmaktadır. Gestasyonel hipertansif hastalıklarda yüksek trombosit hacmi ve düşük RBC hacmi hastalığın şiddetiyle ilişkilidir (109). Preeklampside trombosit sayısının azaldığı, ortalama trombosit haciminin arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (110). Jaremo ve arkadaşları tarafından hemoglobin ve trombosit sayılarının beslenme alışkanlığı, etnik köken, coğrafik lokasyon gibi faktörlerle ilişkili olacağı ileri sürülmüştür (111). Biz çalışmamızda, kontrol grubuyla preeklampsi grupları arasında trombosit sayısı açısından anlamlı bir farklılık saptamadık.

Hipertansiyon, diabetes mellitus veya trombofili gibi durumlarda endotel üzerindeki artan stres nedeniyle oluşan endotelyal disfonksiyonundan dolayı kan akımının bozulmaması için kırmızı kan hücrelerinin hacminde azalma meydana gelerek kompensasyon oluşturulur. Sonuçta da viskozitenin artmasının önüne geçilmektedir. Ayrıca preeklampitik gebelerde özellikle de şiddetli özellikler gösteren preeklampsi ve eklampside kan hacmi azaldığı için viskozitede artış gösterir. Ayrıca koagülasyon

sistemindeki değişiklikler nedeniyle, şiddetli özellikler gösteren preeklampsi ve eklampsi de intravasküler koagülasyon ve eritrosit yıkımı görülür (112).Şiddetli özellikler gösteren preeklampside hemoliz bulguları kemik iliğinde artan eritrosit yapımı RDW'nin artışına katkı sağlar. RDW ve MVP nin preeklampsinin şiddetini tayinde kullanılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (113). RDW'nin preeklampsinin değerlendirilmesinde ki kısıtlılığı anemilerde de artmasıdır (114). Bizimde yaptığımız bu çalışmada RDW ve MPV değerlerinin artışı preeklampsi açısından öngördürücü olabileceği sonucunu elde ettik.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez araştırma sonucuna göre inflamatuvar yanıt belirteci olan NLO'nun preeklampsi olgularında tanısal değerinin yüksek olduğu ve bu alanda kısıtlı kalmayıp ayrıca erken ve geç başlangıçlı preeklampsi, şiddetli özellikler gösteren ve göstermeyen preeklampsi olgularında da buoranların anlamlı olduğu gösterildi. Özellikle erken başlangıçlı şiddetli özellikler gösteren preeklampsi grubunda ortalama NLO diğer tüm gruplara kıyasla yüksek saptandı. Bu çalışmanın sonucuna göre NLO yüksek olan gebelerde preeklampsi olasılığı, başlangıcı ve şiddeti açısından anlamlı olabileceği düşünüldü. Bu konuda daha geniş serili prospektif randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1) Khan KS, Wojdyla D, Say L, et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367(9516):1066-74
- 2) Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK, Secular trends in rates of preeclampsia, eclampsia and gestational hypertension in the United States, 1987-2004. *Am J Hypertens* 2008;21(5):521-6.
- 3) American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122-31.
- 4) Chesley LC: Diagnosis of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1985; 65: (3) 423-5.
- 5) Sibai BM: Diagnosis, controversies and management of eclampsia, *Obstet Gynecol* 2005; 103 (5): 981-91.
- 6) Eguchi, Kazuo O, Akihide O, Takako H, Chikako T, Kayo S, et al. [abstracts of American Society of Hypertension Annual Scientific Meeting and Exposition]. *J Clin Hypertens* 2012;14(Suppl 1):doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00665.x
- 7) Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ., Pijnenborg R, Preeclampsia. *Lancet*, 2010;376 (9741): 631-44.
- 8) Madazlı R., Özgön M, Aksu M.F. , Köse Y, Maternal Mortality in Cerrahpaşa Medical Faculty Department of Obstetrics and Gynecology and Intensive Care Unit. *Cerrahpaşa J Med* 1998; 29 (1): 14-17.
- 9) Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170(1):1-7.
- 10) Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25(4):391-403
- 11) Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016; 353:i1753.
- 12) Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 (5):1359.

- 13) Roberts JM, Redman CWG, Global Pregnancy Collaboration. Global Pregnancy Collaboration symposium: Prepregnancy and very early pregnancy antecedents of adverse pregnancy outcomes: Overview and recommendations. *Placenta*. 2017;60:103-109.
- 14) Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(5 Pt 1):1408-12
- 15) van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, et al. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(3):723-8
- 16) Staff AC, Sibai BM, Cunningham FG: Prevention of preeclampsia and eclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FD (eds): Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 2014;4 (2): 105-145
- 17) Sibai BM, Hauth J, Caristis S, et al: Hypertension disorders in twin versus singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(4):938-42.
- 18) Dekker GA, Sibai BM. Low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation: rationale, mechanisms, and clinical trials. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168 (1 Pt 1): 214-27.
- 19) American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice advisory on low-dose aspirin and prevention of preeclampsia: Updated recommendations. 2016;743
- 20) Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e691S-e736S.
- 21) Food Surveys Research Group. Dietary data brief No. 13. Calcium intake of the US population: What we eat in America NHANES 2009-2010;13
- 22) Worley KC, Hnat MD, Cunningham FG, Advanced extrauterine pregnancy: diagnosis and therapeutic challenges. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(3):297.e1-7.
- 23) Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, et al. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993; 91(3):950.
- 24) Fisher S, Roberts JM: The placenta in normal pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG, (eds): Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 2014
- 25) Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(3):193.

- 26) Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Pathol* 1997; 151(6):1809.
- 27) Makris A, Thornton C, Thompson J, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int* 2007; 71 (10): 977-84
- 28) Palmer SK, Moore LG, Young D, et al. Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (5): 1161-8.
- 29) Koelman CA, Coumans AB, Nijman HW, et al. Correlation between oral sex and a low incidence of preeclampsia: a role for soluble HLA in seminal fluid? *J Reprod Immunol* 2000; 46 (2): 155-66.
- 30) Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, et al. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Lancet* 2002; 359 (9307): 673-4
- 31) Dechend R, Müller DN, Wallukat G, et al. AT1 receptor agonistic antibodies, hypertension, and preeclampsia. *Semin Nephrol* 2004; 24 (6): 571-9.
- 32) Lachmeijer AM, Dekker GA, Pals G, et al. Searching for preeclampsia genes: the current position. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105 (2): 94-113.
- 33) Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, et al. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ* 2005; 331 (7521): 877.
- 34) Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, et al. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ* 1998; 316 (7141): 1343-7.
- 35) Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 161 (5): 1200-4.
- 36) Redman CW, Sargent IL. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta*. 2009;30(Suppl A):S38–S42
- 37) Redman CWG, Sargent IL, Taylor RN, Immunology of Normal Pregnancy and Preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG: *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014; 484(4)
- 38) Von Dadelszen P, Wilkins T, Redman CW. Maternal peripheral blood leukocytes in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999; 106:576–581.
- 39) Bernard J, Canzoneri, M.D.1, David F. Lewis, M.D.1, Lynn Groome, M.D.1, and Yuping Wang, M.D; Increased Neutrophil Numbers Account for Leukocytosis in Women with Preeclampsia: *Am J Perinatol*. 2009 November; 26(10): 729–732
- 40) Terrone DA, Rinehart BK, May WL, Moore A, Magann EF, Martin JN Jr. Leukocytosis is proportional to HELLP syndrome severity: evidence for an inflammatory form of preeclampsia. *South Med J*. 2000; 93 (8): 768-71.

- 41) Zeek P. M, XC Assali N. S. Vascular changes in the decidua associated with eclamptogenic toxemia of pregnancy. *Am J Chi Puthol* 1950; 20 (12): 1099-1109.
- 42) Germain SJ, Sacks GP, Sooranna SR, et al. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *J Immunol* 2007; 178 (9): 5949-56.
- 43) Hartley JD, Ferguson BJ, Moffett A. The role of shed placental DNA in the systemic inflammatory syndrome of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213 (3): 268-77.
- 44) Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(1): 7-22.
- 45) Wenzel K, Rajakumar A, Haase H, et al. Angiotensin II type 1 receptor antibodies and increased angiotensin II sensitivity in pregnant rats. *Hypertension* 2011; 58 (1): 77-84.
- 46) Burke SD, Zsengellér ZK, Khankin EV, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 promotes angiotensin II sensitivity in preeclampsia. *J Clin Invest* 2016; 126 (7): 2561-74.
- 47) Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2005; 46 (5): 1077-85.
- 48) Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia: The SaPPPhirE Study. *Hypertension* 2018; 71 (2): 306-316
- 49) Lynch AM, Murphy JR, Byers T, et al. Alternative complement pathway activation fragment Bb in early pregnancy as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198 (4): 385.e1–385.e9.
- 50) Alrahmani L, Willrich MAV. The Complement Alternative Pathway and Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20 (5): 40.
- 51) Melchiorre K, Sutherland G, Sharma R, et al: Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term preeclampsia: *BJOG* 2013; 120 (4): 496-504.
- 52) American College of Obstetricians and Gynecologists; diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Practice Bulletin No: 33, January 2002, Reaffirmed 2012b; 77 (1): 67-75.
- 53) Zeeman GG, Cunningham FG, Pritchard JA: The magnitude of hemoconcentration with eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2009; 28 (2): 127-37.
- 54) Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B, et al: Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1992; 79 (1): 14-8.

- 55) Kenny L, McCare K, Cunningham FG: Platelets, coagulation, and the liver. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG: Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th es. Amsterdam, Academic Press,2014;484
- 56) Sanchez-Ramos L, Adair CD, Todd JC, et al; Erythrocyte membrane fluidity in patients with preeclampsia and the HELLP syndrome: A preliminary study. J Matern Fetal Invest1994; 4(34):237
- 57) Gamzu R, Rotsein R, Fusman R et al: Increased erythrocyte adhesiveness and aggregation in peripheral venous blood of women with pregnancy-induced hypertension. Obstet Gynecol. 2001;98(2):307-12.
- 58) Lam C, Lim KH, Kang DH, Karumanchi SA. Uric acid and preeclampsia. Semin Nephrol 2005; 25 (1): 56-60.
- 59) Barron WM, Heckerling P, Hibbard JU, et al: Reducing unnecessary coagulation testing in hypertensive disorders of pregnancy Obstet Gynecol. 1999;94(3):364-70.
- 60) Davidge S, Groot C, In Taylor RN: Endothelial cell dysfunction and oxidative stress. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG: Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th es. Amsterdam, Academic Press,2014
- 61) Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG: Hypertensive Disorders in Pregnancy, (Invited Am Soc Hypertension paper): J Am Soc Hypertension,2008;2 (6): 484-94
- 62) Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, et al: Hypocalciuria in preeclampsia. N Engl J Med, 1987;316 (12): 715-8
- 63) Walters BN. Preeclamptic angina--a pathognomonic symptom of preeclampsia. Hypertens Pregnancy 2011; 30 (2): 117-24.
- 64) Alexander JM, Saroder R, McIntire DD, et al: Whole blood management of hypovolemia due to obstetric hemorrhage: Obstet Gynecol,2009;113 (6): 1320-6
- 65) Carlson KL,Bader CL: Ruptured subcapsular liver hemotoma in pregnancy: a case report of nonsurgical management: Am J Obstet Gynecol,2004; 190(2):558.
- 66) Bauer ST, Cleary KL. Cardiopulmonary complications of pre-eclampsia. Semin Perinatol 2009; 33 (3): 158-65.
- 67) Melrose EB: Maternal deaths at King Edward VIII Hospital, Durban. A review of 258 consecutive cases. S Afr Med J1984;65 (5): 161-5.
- 68) Trommer BL, Homer D, Mikhael MA: Cerebral vasospasm and eclampsia Stroke1988;19 (3): 326-9.
- 69) Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, et al: Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy: Radiology, 2000; 217 (2): 371-6.

- 70) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, *N Engl J Med*, 1996;334 (8): 494-500.
- 71) Eastabrook G, Brown M, Sargent I. The origins and end-organ consequence of pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25 (4): 435-47.
- 72) Zeeman GG, Alexander JM, McIntire DD, et al: Homocysteine plasma concentration levels for the prediction of preeclampsia in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynaecol* 2003;189(2):574-6.
- 73) Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C: Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynaecol*, 1995;172 (4 Pt 1): 1291-8
- 74) Crovetto F, Somigliana E, Peguero A, Figueras F. Stroke during pregnancy and pre-eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; 25 (6): 425-32.
- 75) Swank M, Nageotte M, Hatfield T. Necrotizing pancreatitis associated with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2012; 120 (2 Pt 2): 453-5.
- 76) Roos NM, Wiegman MJ, Jansonius NM, et al: Visual disturbance in (preeclampsia) eclampsia. *Obstet Gynecol Surv*, 2012; 67 (4): 242-50.
- 77) Saito Y, Tano Y: Retinal pigment epithelium lesions associated with choroidal ischemia in preeclampsia. *Retina*, 1998; 18 (2): 103-8.
- 78) Lara-torre E, Lee MS, Wolf MA, et al: Bilateral retinal occlusion progressing to long-lasting blindness in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2002; 100 (5 Pt 1): 940-2
- 79) Luft FC, Gallery EDM, Lindheimer MD: Normal and abnormal volume homeostasis. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG: *Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy*, 3rd ed. New York, Elsevier 2009, p271.
- 80) Winkel CA, Milewich L, Parker CR, Jr et al: Conversion of plasma progesterone to deoxycorticosterone in men, nonpregnant and pregnant women, adrenalectomized subjects. *J Clin Invest*, 1980; 66 (4): 803-12.
- 81) Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171 (3): 818-22.
- 82) Evertt TR, Mahendru AA, McEnjery CM, et al: Raised uterine artery impedance is associated with increased maternal arterial stiffness in the late second trimester. *Plecenta*, 2012; 33 (7): 572-7
- 83) Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicenter, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374 (9694): 979-988.

- 84) Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD002252.
- 85) von Dadelszen P, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated metaregression analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24(12):941.
- 86) Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 692: Emergent Therapy for Acute-Onset, Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol* 2017; 129(4):e90.
- 87) Ramakrishnan A, Lee LJ, Mitchell LE, Agopian AJ. Maternal Hypertension During Pregnancy and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Cardiol* 2015; 36(7):1442.
- 88) Clark JA, Zimmerman HJ, Tanner LA. Labetalol hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1990; 113:210.
- 89) Coetzee EJ, Dommissie J, Anthony J. A randomised controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(3):300.
- 90) Viana-Rojas JA1, Rosas-Cabral A, Prieto-Macías J, Terrones-Saldívar MC, Arcos-Noguez P, Bermúdez-Gómez J, Martínez-Padilla LE, Sandoval-Valdez DA, Hernández-González F, Serrano-Díaz LC. Relation of red cell distribution width and mean platelet volume with the severity of preeclampsia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017 Mar-Apr;55(2):176-181.
- 91) Atmaca H, Akbaş F, Ökten İ, Nuhoglu E, İnal B. Can Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Serve as an Inflammatory Marker in Obesity? *İstanbul Med J* 2014; 15: 216-20.
- 92) Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *Engl J Med* 1999;340(6):448-54.
- 93) Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102 (1):5-14.
- 94) Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88(1): 218-30.
- 95) Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11(1): 55-9.
- 96) Alkhouri N, Morris-Stiff G, Campbell C, Lopez R, Tamimi TA, Yerian L, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: a new marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2012;32(2): 297-302.

- 97) Cho S, Cho H, Nam A, Kim HY, Choi YS, Park KH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an adjunct to CA-125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2008; 90 (6): 2073-9.
- 98) Buyukkaya E, Karakas MF, Karakas E, Akçay AB, Tanboga IH, Kurt M, et al. Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of metabolic syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014; 20(2): 159-63.
- 99) Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, Demir K, Uysal M, Erdogan M, et al. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Inflammation* 2013;36 (6): 1357-62.
- 100) Oehadian A, Suryadinata H, Dewi S, Pramudyo R, Alisjahbana B. The role of neutrophyl lymphocyte count ratio as an inflammatory marker in systemic lupus erythematosus. *Acta Med Indones* 2013;45(3): 170-4.
- 101) Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H, Tosun M, Malatyalioglu E. May ratio of neutrophil to lymphocyte be useful in predicting the risk of developing preeclampsia? A pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28(1): 97-9.
- 102) Yavuzcan A, Çağlar M, Ustün Y, Dilbaz S, Ozdemir I, Yildiz E, et al. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. *Ginekol Pol* 2014;85(3): 197-203.
- 103) Yıldız Ç, Karakuş S, Bozoklu AÖ, Topbaşı T, Çetin M, Yanık A, Çetin A. The Significance of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Mean Corpuscular Volume in Diagnosis of Preeclampsia. *Gynecol Obstet Reprod Med* 2016;22(2):75-79.
- 104) Serin S, Avcı F, Ercan O, Köstü B, Bakacak M, Kıran H, et al. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? *Pregnancy Hypertens* 2016;6 (1) : 22-5.
- 105) Sachan R, Patel ML, Vandana, Sachan P, Shyam R. Diagnostic accuracy of neutrophil to lymphocyte ratio in prediction of nonsevere preeclampsia and severe preeclampsia. *J Curr Res Sci Med* 2017;3(2):79-83.
- 106) Atmaca H, Akbaş F, Ökten İ, Nuhoglu E, İnal B. Can Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Serve as an Inflammatory Marker in Obesity? *İstanbul Med J* 2014; 15: 216-20.
- 107) Piazzè J, Gioia S, Maranghi L, Anceschi M. Mean platelet and red blood cell volume measurements to estimate the severity of hypertension in pregnancy. *J Perinat Med.* 2006;34(3):246-247.
- 108) Stubbs TM, Lazarchick J, Van Dorsten JP, Cox J, Loadholt CB. Evidence of accelerated platelet production and consumption in nonthrombocytopenic pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 155(2): 263-265.
- 109) Polanowska-Grabowska R, Sanghamitra R, Gear ARL. Adhesion efficiency, platelet density and size. *Br J Haematol.* 1992;82(4):715-720.

- 110) Giles C. The platelet count and mean platelet volume. *Br J Haematol* 1981;48(1):31-37.
- 111) Missfelder-Lobos H, Teran E, Lees C, Albaiges G, Nicolaides KH. Platelet changes and subsequent development of pre-eclampsia and fetal growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19(5): 443-448.
- 112) Järemo 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(12):1113-8.
- 113) Shehata HA1, Ali MM, Evans-Jones JC, Upton GJ, Manyonda IT: Red cell distribution width (RDW) changes in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998 Jul;62(1):43-6.
- 114) Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444(7121):860–867.