



**T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**“PREEKLAMPSİ OLGULARININ HEMOGRAM
SONUÇLARINDAKİ İNFLAMASYON
BELİRTEÇLERİNİN(NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI,
PLATELET/LENFOSİT ORANI, MONOSİT /LENFOSİT ORANI)
KARŞILAŞTIRILMASI VE AĞIR PREEKLAMPSİYİ TAHMİN
ETMEDEKİ YERİ”**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Umut KUDRET

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Dr.Öğr. Üyesi Mustafa Doğan ÖZÇİL

HATAY -2021



**T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**“PREEKLAMPSİ OLGULARININ HEMOGRAM
SONUÇLARINDAKİ İNFLAMASYON
BELİRTEÇLERİNİN(NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI,
PLATELET/LENFOSİT ORANI, MONOSİT /LENFOSİT ORANI)
KARŞILAŞTIRILMASI VE AĞIR PREEKLAMPSİYİ TAHMİN
ETMEDEKİ YERİ”**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Umut KUDRET

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Dr.Öğr. Üyesi Mustafa Doğan ÖZÇİL

HATAY -2021

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**“PREEKLAMPSİ OLGULARININ HEMOGRAM
SONUÇLARINDAKİ İNFLAMASYON
BELİRTEÇLERİNİN(NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI,
PLATELET/LENFOSİT ORANI, MONOSİT /LENFOSİT ORANI)
KARŞILAŞTIRILMASI VE AĞIR PREEKLAMPSİYİ TAHMİN
ETMEDEKİ YERİ”**

Dr.Umut KUDRET

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof.Dr.Yusuf ÖNLEN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof.Dr.Ali Ulvi HAKVERDİ

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Dr.Öğr.Üyesi Mustafa Doğan ÖZÇİL
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr. Ali Ulvi HAKVERDİ
2. Prof.Dr. Ahmet Barış GÜZEL
3. Dr.Öğr.Üyesi Mustafa Doğan ÖZÇİL

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	iii
IV. TABLO LİSTESİ.....	v
V. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
VI. KISALTMALAR LİSTESİ	vii
VII. TEŞEKKÜR	ix
VIII. ÖZET.....	x
IX. ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanımlar	3
2.1.1. Hipertansiyon tanımı	3
2.1.2. Proteinüri	3
2.1.3. Sağlıklı Gebelerde Kan Basıncındaki Değişiklikler	4
2.2. Gebelikte Hipertansiyon Sınıflaması ve Tanı Kriterleri.....	4
2.2.1. Kronik Hipertansiyon	5
2.2.2. Gestasyonel Hipertansiyon	6
2.2.3. Kronik Hipertansiyona Süperempoze Preeklampsisi	6
2.2.4. Preeklampsisi – Eklampsisi.....	7
2.3. HELLP Sendromu	11
2.4. Preeklampsisi İnsidansı ve Risk Faktörleri	13
2.4.1. İnsidans	13
2.4.2. Rekonsepsiyonel ve/veya Kronik Risk Faktörleri	14
2.4.3. Gebeliğe Bağlı Oluşan Risk Faktörleri	15
2.5. Preeklampside Etiyoloji ve Patogenez	16
2.5.1. Anormal Plasental Gelişim	16
2.5.2. Sistemik Endotelial Disfonksiyon.....	18
2.5.3. Genetik, Nutrisyonel ve Çevresel Faktörler	19
2.5.4. Maternal immünolojik intolerans.....	20
2.5.5. İnflamasyon/ Enfeksiyon	21
2.6. Patofizyoloji ve Klinik Prezantasyon	22

2.6.1. Kardiyovasküler Sistem.....	23
2.6.2. Santral Sinir Sistemi ve Beyin.....	24
2.6.3. Böbrekler	24
2.6.4. Karaciğer.....	25
2.6.5. Endokrin.....	25
2.6.6. Uteroplasental Dolaşım.....	25
2.6.7. Koagülasyon sistemi	26
2.7. Preeklampsiyi Öngörme, Önleme ve Yönetimi.....	26
2.7.1. Preeklampsiyi Öngörme	26
2.7.2. Preeklampsiyi Önleme.....	29
2.7.3. Gebeliğe Bağlı Hipertansif Hastalıkların Yönetimi	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Olgu Seçimi.....	37
3.2. İstatistiksel Yöntem.....	39
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	58
7. KAYNAKLAR	59
8. EKLER.....	72
9. ÖZGEÇMİŞ	73

IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Erken ve Geç Preeklampsisi Ayırım Kriterleri.....	10
Tablo 2. Hafif Preeklampsisi ve Ağır Preeklampsisi Ayırım Kriterleri	10
Tablo 3. Preeklampsisi patofiyolojisi.....	16
Tablo 4. Preeklampsinin maternal ve fetal komplikasyonları	23
Tablo 5. Preeklampitik hastalarda kullanılan antihipertansif ilaçlar (133)	34
Tablo 6. Preeklampsisi tedavisinde kullanılan antikonvulsif ilaçlar (133).	35
Tablo 7. Çalışma grubunda, ölçek puanlarına göre tanımlayıcı veriler	41
Tablo 8. Tüm hastaların sayısal verilerine göre tanımlayıcı istatistik.....	42
Tablo 9. Preeklampsisi grubu ve kontrol grubunun demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 10. Preeklampsisi grubu ve kontrol grubu doğum şekli ve proteinüri verileri	44
Tablo 11. Preeklampsisi grubu ve kontrol grubu laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması.....	46
Tablo 12. Preeklampsisi ve kontrol grubu laboratuvar sonuçlarında NLR, PLR ve MLR oranlarının karşılaştırılması	47
Tablo 13. Preeklampsisi ve kontrol grubu arasındaki; NLR ve PLR ROC analiz sonuçları	48
Tablo 14. Preeklampsisi ve kontrol grubu arasındaki; NLR, klinik ve biyokimyasal parametre analiz sonuçları	49
Tablo 15. Hafif preeklampsisi, ağır preeklampsisi ve kontrol grubunun demografik ölçütlerinin karşılaştırılması	50
Tablo 16. Hafif preeklampsisi, ağır preeklampsisi ve kontrol grubunun laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	51
Tablo 17. Hafif preeklampsisi, ağır preeklampsisi ve kontrol grubunun NLR, PLR VE MLR oranlarının karşılaştırılması	52
Tablo 18. Hafif preeklampsisi ve ağır preeklampsisi arasındaki; NLR ve PLR ROC analiz sonuçları	53
Tablo 19. Hafif preeklampsisi ve ağır preeklampsisi arasındaki; NLR, klinik ve biyokimyasal parametre analiz sonuçları	54

V. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. A ve B normal gebelerde trofoblast invazyonu (71, 73), Kaufman'dan alınmıştır.	17
Şekil 2. Preeklampitik gebede trofoblast invazyonu (71, 73), Kaufman'dan alınmıştır.	17
Şekil 3. Preeklampsi ve kontrol grubu arasındaki; NLR ve PLR ROC analiz grafiği	48
Şekil 4. Preeklampsi ve kontrol grubu arasındaki; NLR, klinik ve biyokimyasal parametrelerin ROC analiz grafiği.....	49
Şekil 5. Hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi arasındaki; NLR ve PLR ROC analiz grafiği.....	52
Şekil 6. Hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi arasındaki; NLR, klinik ve biyokimyasal parametrelerin ROC analiz grafiği	53

VI. KISALTMALAR LİSTESİ

ACOG	: Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği
AFAS	: Antifosfolipid Antikor Sendromu
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ANP	: Atrial natriüretik peptid
AST	: Aspartat Aminotransferaz
CRP	: C reaktif protein
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DES	: Dietilstilbestrol
ĐİC	: Dissemine İnvasküler Koagülasyon
dKB	: Diyastolik Kan Basıncı
EYK	: Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı
GFR	: Glomerüler filtrasyon oranı
HCG	: Human Koryonik Gonodotropin
ICAM-1	: İntercellular Adheziyon Molekülü 1
IFN	: İnterferon
IUGG	: İnvatuerin Gelişme Geriliği
IUMF	: İn Utero Mort Fetüs
İL	: İnterlökin
KB	: Kan Basıncı
KVH	: Kardiyo Vasküler Hastalık
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
M.Ö.	: Milattan önce
MgSO₄	: Magnezyum Sülfat
MLR	: Monosit Lenfosit Oranı
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
Na	: Sodyum
NHBPEPE	: Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı
NK	: Natural Killer-Doğal Öldürücü Hücre
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı

NO	: Nitrik Oksit
PGD2	: Prostaglandin D2
PGE2	: Prostaglandin E2
PGF2	: Prostaglandin F2
PGI2	: Prostatiklin
PIGF	: Plasental Büyüme Faktörü
PLR	: Platelet Lenfoit Oranı
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği
ROC	: Receiver operating curve
sFlt-1	: Çözünabilir fms Benzeri Tirozin Kinaz
sKB	: Sistolik Kan Basıncı
SLE	: <u>Sistemik</u> Lupus Eritromatozuss
SSS	: Santral sinir sistemi
TGF-β	: Transforming Growth Faktör β
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör α
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TxA2	: Tromboksan A2
VCAM	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülleri
VEGF	: Vasculer Endoteilal Cell Growht Faktör-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi

VII. TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez yazım süreci boyunca yanımda olan, kıymetli zamanını bana ayırarak bana bu yolda destek olan ve beni bunun için teşvik eden değerli hocam ve tez danışmanım Dr.Öğr.Üyesi Mustafa Doğan ÖZÇİL' e saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık sürecinde cerrahi ve akademik konularda gelişimimizi yakından takip eden, bilgi ve birikimlerini bizlerle her zaman paylaşıp yol gösteren, her fırsatta hastaya karşı özen borcumuzu unutmamamız gerektiğini vurgulayan, deneyimleri ve görüşleriyle eğitim hayatımıza ışık tutan değerli anabilim dalı başkanımız sayın hocam Prof. Dr.Ali Ulvi HAKVERDİ'ye teşekkürlerimi sunuyorum.

Hasta sağlığının her şeyden üstün olduğunu benimsemiş ve benimsetmiş, zor durumları yönetmeyi öğreten, farklı bakış açıları kazanmamı sağlayan, her zaman yanımda olup bana güvenen ve kendime güvenmemi sağlayan, sabrı ve özverisiyle her zaman feyzalacağım değerli Prof. Dr. Kenan S. DOLAPÇIOĞLU'na teşekkür ediyorum.

Asistanlık süreci boyunca her durumda yanımda olduğunu hissettiğim, her zaman kapısını çalabileceğimi bildiğim, özellikle perinatoloji başta olmak üzere her konuda bilgi ve birikimini bize aktaran, bize bir ekipten öte aile olmayı öğreten kıymetli Doç. Dr. Arif GÜNGÖREN'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık süreci boyunca her zaman bilgi ve biriklerini bizimle paylaşan eğitim hayatıma büyük katkılar sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Ayşe GÜLER OKYAY'a ve zor zamanlarımızda yanımda olup, tecrübe ve bilgisini bizimle paylaşmaktan hiçbir zaman yorulmayacağını düşündüğüm değerli hocam Doç. Dr. Oya SOYLU KARAPINAR'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık eğitim sürecim boyunca, zor zamanların birlikte üstesinden geldiğim ve aile gibi hissettiren tüm asistan arkadaşlarıma, beraber çalıştığımız tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem Gülcan KUDRET'e, sevgili babam Edris KUDRET'e, sevgili kardeşlerim Hasan, Sevgi ve K.Deniz'e çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim sürecinde tanıdığım ve tanıdığım günden itibaren her anımda yanımda olan ve bu süreçte bana büyük destek olan, bundan sonraki yaşantımda her daim yanımda olacağına inandığım Gizem YANÇ'a teşekkür ederim.

Dr.Umut KUDRET

VIII. ÖZET

“PREEKLAMPSİ OLGULARININ HEMOGRAM SONUÇLARINDAKİ İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN(NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI, PLATELET/LENFOSİT ORANI, MONOSİT /LENFOSİT ORANI) KARŞILAŞTIRILMASI VE AĞIR PREEKLAMPSİYİ TAHMİN ETMEDEKİ YERİ”

Amaç: Çalışmamızda gebeliğinde preeklampsii tanısı alan hastaların hemogram sonuçlarında inflamasyon markerlarından nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve monosit/lenfosit oranı (MLR) nın değerlendirilmesi ve hafif-ağır preeklampsii gelişme ihtimali olan gebeleri, normal gebelerle karşılaştırarak hafif-ağır preeklampsiiyi öngörebilmedeki yerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: 148 ağır preeklampsii, 160 hafif preeklampsii olmak üzere toplam 308 preeklampsii ve 308 sağlıklı normotansif gebe olgusunun demografik verileri ve laboratuvar testleri retrospektif olarak incelendi. Gruplar NLR, PLR ve MLR açısından incelendi.

Bulgular: Gruplar arasında yaş bakımından fark bulunmadı. Preeklampsii grubunda parite, gestasyonel yaş, doğum kilosunu ve APGAR skorları kontrol grubuna kıyasla düşüktü ($p<0,001$). NLR preeklampsii grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). PLR’ de anlamlı derecede düşük olarak bulundu ($p<0,001$). MLR de gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: NLR ve PLR preeklampsii varlığının gösterilmesinde bir parametre olarak kullanılabilir. MLR için istatistiksel anlamlı sonuç saptanmadı.

Anahtar Kelime: gebelik, preeklampsii, nötrofil, lenfosit, monosit, inflamasyon

IX. ABSTRACT

“COMPARISON OF INFLAMMATION MARKERS (NEUTROPHIL / LYMPHOCYTE RATIO, PLATELET / LYMPHOCYTE RATIO, MONOCYTE / LYMPHOCYTE RATIO) IN HEMOGRAM RESULTS OF PREECLAMPSY CASES AND THE EFFECT OF HEAVY PREECTING”

Objective: In our study, we evaluated the neutrophil / lymphocyte ratio (NLR), platelet / lymphocyte ratio (PLR) and monocyte / lymphocyte ratio (MLR) among the inflammation markers in the hemogram results of patients diagnosed with preeclampsia in pregnancy, and compared the pregnant women with the possibility of developing mild-severe preeclampsia. It is aimed to determine its place in predicting mild-severe preeclampsia.

Method: The demographic data and laboratory tests of 308 preeclampsia and 308 healthy normotensive pregnant cases, 148 severe preeclampsia, 160 mild preeclampsia, were evaluated retrospectively. Groups were examined in terms of NLR, PLR and MLR.

Results: There was no difference for age between the groups. In the preeclampsia group, parity, gestational age, birth weight and APGAR scores were lower than the control group ($p < 0.001$). The NLR was found to be significantly higher ($p < 0.001$) and PLR was significantly lower in the preeclampsia group compared to the control group ($p < 0.001$). There was no significant difference between the groups in MLR.

Conclusion: NLR and PLR can be used as a parameter to show the presence of preeclampsia. There was no statistically significant result for MLR.

Keywords: pregnancy, preeclampsia, neutrophil, lymphocyte, monocytes, inflammation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğe eşlik eden hipertansiyon genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra klinik bulgu vermektedir. Gebeliğin 20. Haftasından önce ortaya çıkan hipertansiyonun nedenleri arasında çoğul gebelik, kronik böbrek yetmezliği, trombofilik hastalık, trofoblastik hastalık, kromozomal bozukluk(trizomi13-Patau Sendromu) gibi durumlar bulunmaktadır.

Gebeliğe eşlik eden hipertansif hastalıkların insidansı yaşanan coğrafi konum ve ülkelere göre değişkenlik göstermekle beraber, gebelerin yaklaşık % 5-10'una eşlik etmektedir(1-3). Gebeliğin hipertansif hastalıkları, maternal ve perinatal, morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasındadır. Maternal morbidite ve mortalitenin üçüncü nedeni gebeliğe eşlik eden hipertansif hastalıklardır. Gebeliğe eşlik eden hipertansif hastalıklar, bütün dünyada yılda 50.000'den fazla maternal mortaliteye neden olmaktadır. Gebeliğe eşlik eden hipertansif hastalıklar, perinatal mortalitenin de en sık gözlenen nedenidir (4).

Tüm dünyada Klasifikasyonda National Institutes of Health (NIH) Gebelikte Hipertansiyon Çalışma Grubu'nun sınıflandırması halen uygulanmaktadır (5, 6). Gebelikteki hipertansif hastalıkların sınıflandırılması aşağıdaki gibidir:

- Kronik hipertansiyon
- Gestasyonel hipertansiyon
- Kronik hipertansiyona süperimpoze preeklampsi
- Preeklampsi - eklampsi

Birçok klinik, biyofiziksel, fizyopatolojik ve biyokimyasal çalışmalara rağmen gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkların etyopatogenezi uzun yıllardır tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte hastalığın klinik bulguları ortaya çıkmadan tedavi etmeye yönelik yapılan pek çok çalışma da mevcuttur (7). Preeklampsinin önlenmesi için çeşitli ilaç ve diyet uygulamaları yapılmıştır. Fakat bunların da kesin

faydaları gösterilememiştir (2). Bu nedenle, yapılan çalışmalarda etkin bir tedavisi olmayan preeklampsinin tek tedavi seçeneği gebeliğin sonlandırılmasıdır (8, 9). Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkların hangi nedenlerle ortaya çıktığı kesin olarak bilinmemekle birlikte, nedenlerine yönelik birçok araştırma yapılmaktadır. Araştırmalarda en çok yer alan birinci patolojik mekanizma yaygın endotelial hasarı, ikincisi ise yetersiz trofoblastik invazyon ve hatalı plasantasyondur (10). Yaygın endotelial hasarı preeklampsisi de maternal tablonun ortaya çıkmasına yol açabilir. Sitokinler bu iki basamakta da yer almaktadır. Proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve adezyon moleküllerinin aşırı üretimi, yaygın endotelial disfonksiyon ile karakterize maternal bir sendrom olan preeklampsiyi neden olabilir (11). Gebelikte bağışıklık sistemindeki değişikliklerin inflamatuvar yanıtın artışına neden olarak hatalı plasenta oluşumuna yol açması ve bunun sonucunda kapiller permeabilitede artışa, mikrovasküler tromboza ve vasküler tonusun artışına sebep olmaktadır. Gebe olmayan hastalarda görülen hipertansiyon patogeneğinde, kardiyovasküler sistem hastalıklarının (KVH) başlangıcı ve progresyonunda inflamasyonun rolü olduğu düşünülmektedir. Gebe olmayan hastalarda ortaya çıkan kardiyovasküler sistem hastalıklarının preeklampsisi ile benzer yanlarının olması bize her iki hastalığın artmış sistemik inflamasyona dayalı ortak bir patolojik süreçte sahip olabileceğini düşündürmektedir (12).

Bu çalışmada, gebeliğinde preeklampsisi tanısı alan hastaların hemogram sonuçlarında inflamasyon markerlarından nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve monosit/lenfosit oranı (MLR) nın değerlendirilmesi ve preeklampsisi gelişmiş gebeleri, normal gebelerle karşılaştırarak hafif-ağır preeklampsiyi öngörmedeki yerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlar

2.1.1. Hipertansiyon tanımı

Hekim tarafından 18 yaş üzerindeki erişkinlerde tekrarlanan klinik ölçümler sonucunda sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (13).

Doğum öncesi her ziyarette kan basıncı (KB) ölçülmesi gerekmektedir. Gebelikte hipertansiyon, sistolik kan basıncı (sKB) 140 mmHg'nin üzerinde olması ve / veya diyastolik kan basıncı (dKB) 90 mmHg üzerinde olması olarak tanımlanır (14). Şiddetli hipertansiyon sKB ≥ 160 mmHg ve / veya dKB ≥ 110 mmHg olarak tanımlanır. sKB seviyesi serebro-vasküler aksidan riskini yansıtır (14-16). Yükselmiş KB, en az 15 dakika arayla, üç kez ölçülen, birinci değer göz ardı edilerek ve ikinci ve üçüncünün ortalaması vizit için KB değeri olarak alınacak şekilde tekrar ölçümle doğrulanmalıdır (14).

2.1.2. Proteinüri

24 saatlik idrarda günlük total proteinin 300 mg'ın üzerinde olması proteinüri olarak tanımlanmaktadır. Spot idrarda ise protein/kreatin oranı 30 mg/mmol'ün üzerin olması durumunda önemli proteinüriden bahsedilir (3). Klinik şüphenin yüksek olması halinde ve diğer testler elde edilemiyorsa $>1+$ dipstick testine dayanarak önemli proteinüri belirlenerek preeklampsinin başlangıç değerlendirmesi yapılabilmektedir (17). Hipertansiyon tespit edilmeyen ve proteinürinin eşlik ettiği hastaların gebeliğin geri kalan kısmında %51 preeklampsi geliştiği tespit edilmiştir (17).

2.1.3. Sağlıklı Gebelerde Kan Basıncındaki Değişiklikler

Sağlıklı gebelik boyunca kardiyovasküler sistemde belirgin fizyolojik değişimler oluşmaktadır. Gebelik 8. haftayı geçtikten sonra kardiyak fonksiyonlardaki değişimler belirginleşmektedir. Sistemik vasküler direnç ve tansiyon azalmaktadır. Maternal kan hacmi ve metabolik hızı artmaktadır. 10. ile 20. gebelik haftaları arasında plazma hacminin genişlemesi sonucu kalbin ön yükü (preload) artmaktadır. Gebeliğin 20. haftasında kardiyak outputta sol yan yatar pozisyonda yaklaşık %20 artış gerçekleşir ve kardiyak output en yüksek seviyesine ulaşır. Gebelikte istirahatteki nabız yaklaşık 10 atım/dk artar. Nabız gebeliğin 5. haftasında artmaya başlar ve gebeliğin 31. haftasında maksimum 15-20 atım/dk artış oluşmaktadır. Gebelikte renin artışı sonucunda tuz ve sıvı retansiyonu meydana gelmesi ile plazma hacminde %40 artış oluşmaktadır. Bunun sonucu olarak glomerüler filtrasyon oranında (GFR) %30 ile %50 oranında artmaktadır (18).

2.2. Gebelikte Hipertansiyon Sınıflaması ve Tanı Kriterleri

Gebelikte hipertansiyon maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisidir. Gebelikteki hipertansif hastalıkların sınıflaması, hastalığın prognozunu belirlemesi, maternal ve fetal risklerin tespiti açısından son derece önem taşımaktadır. Gebelikte oluşan hipertansif hastalıkları tanımlamak için literatürde birçok sınıflama oluşturulmuştur (19, 20). Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı (NHBPEP) Çalışma Grubunun (2000) terminoloji ve sınıflaması son yirmi yıldır kullanılmaktadır. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği(ACOG) bunun güncellenmesi için 2013 yılında bir çalışma grubu oluşturmuş ve temel sınıflandırma değişmemiştir. Bunun sonucunda gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar 4 grup altında sınıflandırılmıştır (4, 6).

- Kronik hipertansiyon
- Gestasyonel hipertansiyon
- Kronik hipertansiyona süperimpoze preeklampsi
- Preeklampsi – eklampsi

2.2.1. Kronik Hipertansiyon

Gebelik öncesi veya 20. Gebelik haftasından önce (gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda) kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde olması, ilk kez 20. Gebelik haftasından sonra tanısı konulan ve postpartum 12. Haftadan sonra devam eden tansiyon yüksekliği kronik hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Kronik hipertansiyonu olan kadınlar gebe kalması dahilinde plasenta dekolmanı, süperempoze preeklampsi, fetal gelişme geriliği ve prematürite riskinde artış söz konusu olmaktadır (21). Gebeliğe eşlik eden hafif ve orta şiddette kronik hipertansiyonu olan kadınları tedavi etmek fetusa bir yarar sağlamadığı gibi preeklampsiyi de önlememektedir (22). Kan basıncı > 150-180 / 100-110 ve daha üstü olarak seyrettiğinde gebenin end organ hasarını önlemek için medikal tedavi uygulanmalıdır (23). Kronik hipertansiyonu olan gebelerde fetal canlılık sonrası seri ultrasonografiyle intrauterin fetal büyüme gelişimi izlenmeli, kan basıncı şiddetine, komorbiditelere ve obstetrik öyküye göre takip aralıklarına karar verilmelidir. Ağır kronik hipertansiyonu bulunan gebeliklerde nifedipin, metildopa ve labetalol gibi ilaçlar tedavide en çok kullanılan oral ajanlar olup, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiotensin 2 reseptör blokörleri gibi ilaçların intrauterin gelişme geriliği, oligohidroamniyos, yenidoğan böbrek anomalileri ve fetal kayıpla ilişkisi olması nedeniyle kontrendikedir (24). Gebelikten önce kullanılan tiyazid grubu diüretiklere devam edilebilir fakat süperempoze preeklampsi gelişmesi durumunda intravasküler volüm açığından kaçınmak için kullanımı derhal durdurulmalıdır (25). Şiddetli kronik hipertansiyonlu aktif doğum eylemindeki gebelerde yüksek tansiyonun kontrol altına alınamaması durumunda intravenöz labetalol veya hidralazin gibi hızlı tedavi sağlayan medikal ajanlarla kullanılabilir. Oral olarak kullanılabilen medikal ajan olarakta nifedipin tercih edilebilmektedir. Randomize kontrollü bir çalışmada nifedipinin, intravenöz labetalolden daha hızlı bir etki yarattığı gösterilmiştir (25).

2.2.2. Gestasyonel Hipertansiyon

Daha önceden tansiyon tanısı almamış gebeliğin 20. Haftasından sonra kan basıncı ölçümlerinin 140/90 mmHg ve üzerinde olması ve proteinürinin eşlik etmemesi ile birlikte postpartum 12. Haftadan önce tansiyonun normale dönmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Gestasyonel hipertansiyon geçici hipertansiyon veya gebeliğin indüklediği hipertansiyon olarakta isimlendirilmektedir. Gestasyonel hipertansiyon tanısı koyabilmek için gebenin postpartum 12. Haftaya kadar klinik takibi yapılmalıdır. Gestasyonel hipertansiyon gebeliğin hipertansif hastalıkları arasında en sık gelişen hipertansiyon çeşididir (26). Gebelik hipertansiyonu sağlıklı nulliparlarda oran %6 ile %17 ve sağlıklı multiparlarda oran %2 ile %4 arasındadır (26). Gestasyonel hipertansiyon olarak tanımlanan gebelerin yaklaşık %50' sinde proteinüri, trombositopeni, baş ağrısı, epigastrik hassasiyet gibi bulgular eşlik edebilmektedir. Aynı zamanda gestasyonel hipertansiyonlu gebelerde proteinüri olmadanda eklampsi nöbetleri gerçekleşmektedir. Bu yüzden tansiyon yükseldiğinde erken tıbbi destek çok önem kazanmıştır (27). Gestasyonel hipertansiyonun büyük bir çoğunluğu 24-35. Haftalar arası preeklampsiye veya kronik hipertansiyona dönüşmektedir (28).

2.2.3. Kronik Hipertansiyona Süperempoze Preeklampsi

Kronik hipertansiyon nedene bağlı olmadan gebelerde süperempoze preeklampsi için predispozan bir risk oluşturmaktadır. Kronik hipertansiyonu olan bir gebenin 20. gebelik haftasından sonra proteinüri eşlik etmesi veya 20. gebelik haftasından önce kronik hipertansiyonu ve proteinürisi olan gebenin proteinüride veya kan basıncında ani artış veya trombosit değerlerinde düşüş(<100.000/mm³) veya AST ve ALT değerlerindeki anormal yükselme ile seyreden bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır. Kronik hipertansiyon olan gebelerin ¼ ünde süperempoze preeklampsi gelişmektedir. Kronik hipertansiyon gebelerde fetal gelişme kısıtlılığına neden olabilmekle beraber süperempoze preeklampsi oluşması halinde IUGG(intrauterin gelişme geriliği) insidansında da artışa neden olmaktadır (29).

2.2.4. Preeklampsi – Eklampsi

2.2.4.1. Preeklampsi

Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklardan olan preeklamsi etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte yıllar içerisinde tanı kriterleri değişebilmekte olan bir klinik sendrom olarak tanımlanabilmektedir. En güncel tanım olarak gebeliğin 20. Haftasından önce normotansif olan bir hastanın 20. Gebelik haftasından sonra tansiyon yüksekliğine ek olarak proteinüri ve/veya son organ hasarının eşlik etmesi durumudur (30). Preeklampside patoloji gebeliğin oluşum aşamasından itibaren başlamakta ancak klinik bulgular 20. Gebelik haftasından sonra ortaya çıkmaktadır. Plasental oluşum aşamasında ortaya çıkan patolojik durumlardan kaynaklı gebelik haftası ilerledikçe fetus ve anneyi etkileyebilecek durumlar oluşmaktadır (31). Proteinüri veya fetal büyüme kısıtlılığı preeklampsi tanısı almış bazı hastalarda gözlenmemektedir (32). Preeklampsile ilgili en güncel tanı kriterleri 2013 yılında American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)'in yayınladığı bülteninde verilmiştir (30). Daha önce yapılan tanı kriterlerinin sınıflamasında mutlak tanı kriteri olarak kabul edilen proteinüri bu kılavuzda mutlak tanı kriterlerinde çıkarılmıştır. Aynı zamanda ağır preeklampsi kriterlerinden fetal büyüme kısıtlılığını ve masif proteinüriyi (5 gr/ 24 saat) kaldırmıştır. Gestasyonel hipertansiyona ek olarak renal yetmezlik (kreatininin başlangıç değerinin iki katına çıkması ya da > 1.1 mg/dL olması), trombositopeni (trombosit <100.000 /mm³), serebral bulgular (baş ağrısı, nöbet, görme bozuklukları), karaciğer bulguları (ALT veya AST'nin normalin iki katına çıkması) veya pulmoner ödem bulgularından en az birinin eşlik etmesi ve proteinürinin eşlik etmediği bu durumlar da preeklamsi olarak tanımlanabilmektedir (30).

Preeklampsi başlangıç zamanına göre; erken başlangıçlı (≤ 34 hafta) ve geç başlangıçlı (>34 hafta) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (33, 34). Hastalığın başlangıç zamanına göre komplikasyon riski değişmektedir (Tablo 1). Hastalığın klinik bulgularına göre şiddeti belirlenmektedir. Preeklampsi şiddetine göre ağır ve hafif olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (35). Bu ayrımı yapabilmek doğabilecek

komplasyonları öngörmek ve tedavi protokollerini geç kalmadan başlamak için önem taşımaktadır (Tablo 2).

Gebelerin bazılarında tansiyon yüksekliği veya proteinüri ya da her iki bulguda olmadan da bu sendromun tüm özelliklerini gösteren atipik preeklampsisi kliniği oluşabilmektedir (32). Atipik preeklampsisi, gebeliğin 20. haftasından önce gelişen, şiddetli preeklampsinin karakteristik belirti ve semptomları olsun ya da olmasın, hipertansiyon veya proteinüri(ikisi birden olmayacak) gelişmesi veya gecikmeli postpartum başlangıç ve hastalığın alevlenmesi (postpartum 2 günden sonra) durumu olarak tanımlanabilir (36).

Preeklampsisi anne ve çocuk açısından hayatı tehdit eden bir durum oluşturmakla birlikte her ikisi için de mortalite ve morbidite artışına neden olmaktadır. Maternal komplasyonlar, plasenta dekolmanı, DİC(Dissemine intravasküler koagülopati), pulmoner ödem, kardiyak patolojiler, serebral hemoraji, retina dekolmanı, hepatik rüptür, ilerleyen zamanlarda kronik hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, renal patolojilerdir (37-39). Bu komplasyonlar dışında preeklampsili kadınlarda, fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) ve mikroalbuminüri gibi böbrek hastalıklarında da risk artışı olduğu gösterilmiştir (39). Plasental iskemi sonucu IUGG (intrauterin gelişme geriliği) görülmekte ve bu olaylara bağlı olarak fetal dönemde ölü doğum, hipoksi, asidoz; neonatal dönemde ise hipoglisemi, polistemi, aspirasyon, uzun vadede düşük IQ, davranış bozuklukları, konvulzif bozukluklar görülebilmektedir. Perinatal morbidite nedenleri respiratuar distress sendromu, intraventriküler hemoraji, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit ve nöbettir. Preterm doğum morbiditelerinin ana nedenidir (26). Preeklampsi anne çocuklarının yetişkin hayatlarında, felç, koroner kalp hastalıkları ve metabolik hastalıklar açısından artmış risk tesbit edilmiştir (39, 40).

Preeklampsisi Tanı Kriterleri

Yirminci gebelik haftasından önce normotansif olan ve 20. Gebelik haftasından sonra;

İstirahat halinde ki bir gebenin en az 4 saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının (SKB) ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncının (DKB) ≥ 90 mmHg olarak ölçülmesi ya da tekrar yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg veya diastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg ölçülmesine eşlik eden;

Protein / kreatinin oranının $\geq 0,3$ mg / mg olması veya 24 saatlik idrarda ≥ 0.3 g proteinüri veya kantitatif ölçüm yapılamıyorsa Dipstick $\geq 1+$ protein saptanması (30) ya da proteinüri varlığında veya yokluğunda;

- Trombositopeni (trombosit $< 100.000 / \text{mm}^3$),
- Renal yetmezlik (kreatininin başlangıç değerinin iki katına çıkması ya da $> 1,1$ mg/dl olması),
- Karaciğer bulguları (ALT veya AST'nin normalin iki katına çıkması),
- Serebral bulgular(baş ağrısı, nöbet, görme bozuklukları) veya
- Akciğer ödemi bulgularından en az birinin eşlik etmesi ile tanı konulur (30).

Ağır Preeklampsi Tanı Kriterleri

- Yatak istirahatinde olan bir gebenin en az 4 saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olarak saptanması
- Epigastrik ağrı veya etyolojisi saptanmayan yaygın sağ üst kadranda ağrı,
- Progresif renal yetmezlik (Serum kreatinin > 1.1 mg/dL (97.2 mikromol / L) veya başka renal patoloji olmaksızın kreatinin konsantrasyonunun ikiye katlanması)
- Trombositopeni (Platelet sayısı $< 100,000 / \text{mikro L}$)
- Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma (Karaciğer normal transaminaz düzeylerinin üst sınırının en az iki katı olması)
- Akciğer ödemi gelişmesi
- Serebral veya vizüel semptomlar(ışık çakması, skotom, kortikal körlük, retinal vasospazm, analjeziklere yanıt vermeyen baş ağrısı, mental durum değişikliği) (30) bulgularından herhangi birinin olması durumudur.

Tablo 1. Erken ve Geç Preeklampsi Ayırım Kriterleri

Klinik semptom	≤34 hafta	>34 hafta
Sıklık	%20	%80
	ERKEN	GEÇ
Olumsuz sonuçlar	Artmış	Az
Fetal gelişim kısıtlılığı	Artmış	Az
Öykü	Ailede preeklampsi varlığı+	Önceki gebelikte preeklampsi+
Plasenta morfolojisi	Anormal	Normal
Etiyoloji	Plasenta kaynaklı	Anne kaynaklı
Risk faktörleri	Aile öyküsü Diyabet	çoğul gebelik *VKİ Anne yaşı

*VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 2. Hafif Preeklampsi ve Ağır Preeklampsi Ayırım Kriterleri

ANORMALLİKLER	HAFİF PREEKLAMPSİ	AĞIR PREEKLAMPSİ
Diyastolik kan basıncı	<110 mmHg	≥110 mmHg
Sistolik kan basıncı	<160 mmHg	≥160 mmHg
Baş ağrısı	Yok	Var
Görme bozukluğu	Yok	Var
Epigastrik ağrı	Yok	Var
Oligüri	Yok	Var
Konvülziyon(eklampsi)	Yok	Var
Serum kreatinin düzeyi	Normal	Artmış
Serum transaminaz yüksekliği	Çok az	Belirgin
Trombositopeni (<100.000/mm ³)	Yok	Var
Akciğer ödemi	Yok	Var

2.2.4.2. Eklampsi

Preeklampsi bulguları olan bir gebede başka bir nedene bağlanamayan, yeni başlayan, jeneralize, tonik-klonik konvülziyonların olması eklampsi olarak tanımlanmaktadır. Eklampstik nöbet hayatı tehdit edebilen acil bir durum oluşturmakta ve doğum öncesi (%53), doğum sırasında (%19) veya doğum sonrası (%28) oranlarında ortaya çıkmaktadır (41). Eklampsi başağrısı(%80) ve görme problemleri

(%45) gibi merkezi sinir sistemini ilgilendiren şikayetler eşlik etmektedir(42). Eklampitik nöbetler preeklampsinin diğer ciddi bulguları olmaksızın ve normal bir kan değeri bulguları ile ortaya çıkabilmektedir. Bununla birlikte eklampitik nöbet geçiren hastaların %15'inde diyastolik KB değeri 90 mmHg'den düşük ölçülmektedir (41). Son yıllarda, prenatal bakıma ulaşmadaki kolaylıklar, preeklampsinin antenatal erken tanısı ve magnezyum sülfatın profilaktik kullanımı ile postpartum eklampsi oranları önemli ölçüde azalmıştır (43).

Eklampitik nöbet öncesi sıklıkla semptom yoktur fakat baş ağrısı ve skotom gibi görme bozuklukları eklampsi semptomlarının öncüsü olabilir. Ağız çevresinde, yüzde seğirme şeklinde hareketler başlar ve bir kaç saniye sonra 1-2 dakikaya kadar devam edebilen generalize tonik klonik kasılmalar gözlenir. Nöbet sonrası hastada hiperventilasyon başlar ve akciğer ödemi gelişebilir. Ateş nadir görülmesine karşın santral sinir sisteminde (SSS) hemoraji bulgusu olması nedeniyle kötü prognostik faktördür. Hastaların yaklaşık %10' unda retina dekolmanı ve oksipital lob iskemisi/ödemine bağlı görme kaybı gelişebilir. Bazı şiddetli eklampitik gebelerde serebral hemorajiye bağlı ani ölümler yaşanabilir. Bazen nöbetler uterusun kontraksiyonları başlatabilir veya var olan kontraksiyonları şiddetlendirebilir. Gebelikte geçirilen tüm konvulziyonlar aksi söylenene kadar eklampsi olarak kabul edilmeli ve buna göre müdahale edilmelidir. Konvulsiyonlar postpartum 10. güne kadar görülebilir. Eklampside mortalite oranı %14 civarında iken günümüzde bu oran azalmaktadır. 2000 yılında Matter ve Sibai tarafından eklampitik nöbet geçiren 399 hastada yapılan bir retrospektif çalışmada dekolman plasenta(%9-10), nörolojik defekt(%8), aspirasyon pnömonisi(%7), pulmoner ödem(%5), kardiyovasküler arrest(%5), akut böbrek yetmezliği(%4) ve maternal ölüm(%1) gibi majör komplikasyonlar tespit edilmiştir (44).

2.3. HELLP Sendromu

HELLP sendromu tanımı; hemoliz (periferik incelemede hasar görmüş eritrositler, bilirubin düzeyi > 1,2 mg/dl; LDH> 600 U/L), artmış karaciğer transaminazları ve azalmış platelet sayısı (<100.000 mm³/L) ile karakterize ağır

preeklampsinin bir türünü belirtmektedir(45). Bazı otoriteler preeklampsiden ayrı bir bozukluk olduğunu savunmakta ve buna neden olarak HELLP sendromu olan hastaların %15-20 sinde hipertansiyon veya proteinürinin eşlik etmemesidir(46, 47).

HELLP sendromu ağır preeklampsililerin %20'sinde görülür. Tanı anında hastaların %52'si preterm, %18'i term ve %30'u postpartumdur(48). Hastaların genel başvuru şikayetleri sağ üst kadranda ağrısı, epigastrik ağrı, bulantı, kusmadır.

HELLP sendromlu preeklampitik gebeler başvurudan başlanıp postpartum 24-48 saate kadar Magnezyum Sülfat ($MgSO_4$) tedavisi uygulanmalıdır (49).

Mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek bir sendromdur ve komplikasyonları arasında;

- plasental ablasyon(%7)
- akut renal yetmezlik(%2)
- pulmoner ödem(%6)
- subkapsüler karaciğer hematomu (%1) bulunmaktadır (50).

HELLP sendromu tanısı almış bir hastaya doğum planlanmalıdır. Doğum şekli sezeryan olması durumunda; rejyonel anestezi, trombosit sayısı >100.000 iken güvenlidir fakat <50.000 mm^3/l değerlerinde genel anestezi tercih edilmelidir. Kortikosteroidler uygulamaları trombosit sayısında artmaya yol açabilir (51).

Tanı Kriterleri(52):

1. Hemoliz

- Periferik kan yaymasının anormal olması
- Bilirubin düzeyinde artış >1.2 mg/dl
- Laktat dehidrogenaz(LDH) düzeyinde artış >600 IU/L

2. Karaciğer enzimlerinde Artış

- AST düzeyinde artış >72 IU/L
- LDH düzeyinde artış >600 IU/L

3. Trombositopeni

- Trombosit sayısı azalma <100.000/mm³

2.4. Preeklampsi İnsidansı ve Risk Faktörleri

2.4.1. İnsidans

Preeklampsi genç ve nullipar gebelerde daha sık rastlanmasına karşın yaşlı gebelerde kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi gelişme riski daha yüksektir. İnsidansı ırk, etnik köken, çevresel faktörler, sosyoekonomik ve hatta mevsimsel etkilere göre değişmekte ve nullipar popülasyonda %3-10 arasında iken multipar gebelerde bu oran %1,4-4 arasında değişim göstermektedir (31, 53). Preeklampsinin komplikasyonları en sık gözlenen gebelik komplikasyonlarıdır ve insidansı tüm dünyada artış göstermektedir. Maternal morbidite ve mortalite açısından önemli olup, her yıl dünyada yaklaşık 50.000 ölüme neden olmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında preeklampside 3 kat, eklampside ise 4,5 kat yüksek fetal mortalite oranı saptanmıştır (54). Preeklampsi insidansı etnik kökene göre farklılık göstermektedir. Afrikalı- Amerikalı kadınlarda %11, İspanyol asıllı kadınlarda %9, yerli Amerikan kadınlarda %3,9, beyaz kadınlarda %5 oranında görülmektedir (55). Türkiye’de preeklampsi insidansı Dünya Sağlık Örgütü’nün de dahil olduğu sistematik gözden geçirme veri sonuçlarına göre ise %15,6 olarak raporlanmıştır (56).

Yapılan çalışmalarda preeklampsinin hangi bireylerde gelişebileceği öngörülemez ancak preeklampsiye zemin oluşturabilecek risk faktörleri belirlenmiştir. Sonuç olarak ırk, etnik köken ve bu nedenle genetik faktörlerle de ilişkili olup, çevresel, sosyoekonomik ve hatta mevsimsel olarak da değişiklik gösterebilmekte ve aşağıdaki risk faktörlerinden birinin olması durumunda risk artmaktadır (57-60).

2.4.2. Rekonsepsiyonel ve/veya Kronik Risk Faktörleri

2.4.2.1. Partnerle ilişkilendirilemeyen

- Daha önceki gebeliklerinde eklampsi ya da preeklampsi anamnezi alınması
- Yaşın >35 olması
- Gebelikler arası zaman
- Ailede benzer öykü olması
- Düşük sosyoekonomik düzey
- Anemi, beslenme eksikliği

2.4.2.2. Partnerle ilişkilendirilen

- Nullipar ya da primipar olmak
- Fiziksel maturasyon sağlanmadan erken yaşta gebelik
- Sperm maruziyeti süresinin kısıtlı olması
- Donor inseminasyonu ya da oosit donasyonu ile gebelik
- Başka bir kadında preeklampsi gelişimine neden olan erkek partner

2.4.2.3. Özgeçmiş

- Öyküsünde renal hastalık ya da kronik hipertansiyon varlığı
- VKI >30 insülin direnci, sedanter yaşam tarzı
- Annenin kendisinin düşük doğum ağırlığına sahip olması
- Gebeliğe bağlı diyabet, tip 1 diyabet
- Protein S eksikliği ve Faktör 5 mutasyonu
- Önceki gebelikte IUGG, ablasyo plasenta ,fetal kayıp öyküsü
- Afro-amerikan ya da İspanyol kökenli olmak
- Boyun 164 cm den daha kısa olması

- Tekrarlayan gebelik kayıpları
- Antifosfolipit antikorları varlığı
- Orak hücreli anemi veya taşıyıcılık olması
- Hiperhomosisteinemi varlığı

2.4.2.4. Eksojen faktörler

- İntrauterin DES'e maruziyeti
- Stres, huzursuzluk, iş nedeniyle oluşan psikososyal gerginlik
- Sigara, preeklampsi riskini azaltan fakat patofizyolojisi henüz aydınlatılamamış bir faktördür.

2.4.3. Gebeliğe Bağlı Oluşan Risk Faktörleri

- Çoğul gebelikler
- Molar gebelikler
- Yapısal konjenital anomaliler
- Hidrops fetalis gelişmesi
- Kromozomal anomalilerin varlığı(trizomi 13 gibi)

Nulliparite, artmış vücut kitle indeksi, önceki gebelikte preeklampsi / eklampsi geçirme öyküsü olması, gestasyonel diyabet, önceki gebeliklerde kötü obstetrik öykü, trombofili gibi kalıtsal hastalıklar preeklampsi risk artışında başlıca rol oynayan parametrelerdir (61, 62).

Hipertiroidizm, kromozomal anomamlierden triploidi, fetusun erkek olması, sakrokoksigeal teratom, kontrasepsiyon olarak bariyer yöntemler, yardımcı üreme teknikleri ile gebelik, idrar yollarında kronik enfeksiyon, hiperemesis gravidarum, migren ve epilepsi gibi durumlar preeklampsi ile ilişkileri tam olarak kanıtlanamamış ama preeklampsiye neden olabilecek diğer risk faktörleridir (63). Plasenta previa olgularında gebeliğe bağlı hipertansif bozukluk riskini azalttığı gözlenmiştir (64).

2.5. Preeklampside Etiyoloji ve Patogenez

Belgeler üzerinde yapılan araştırmalarda eklampsinin tanı M.Ö. 2200'e kadar uzandığı gösterilmiştir (65). Günümüzde preeklampsinin etiyoloji ve patogenezini tam olarak aydınlatılamamıştır. Gebeliğe özgün olması ve plasentanın çıkarılması ile semptom ve bulguların tamamen gerilemesi göz önüne alındığında, hastalığın gelişiminde en önemli faktörün plasentaya ait olabileceği görüşü kabul görmektedir (66). Hastalığın oluşabilmesi için fetusun olması şart değildir. Preeklampsisi gelişimi için koryonik villus oluşması şarttır. Preeklampsisi gelişmesi için günümüzde birden çok etkenin rol oynadığı düşünülmektedir.

Günümüzde üzerinde en çok durulan mekanizmalar aşağıdaki tablo 3'te verilmiştir.

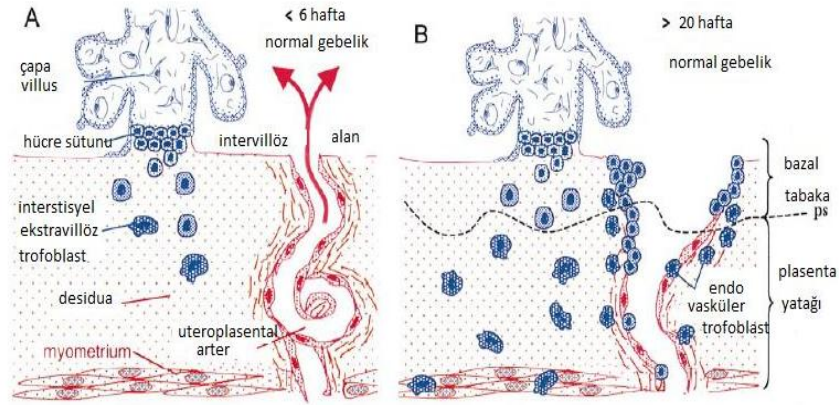
Tablo 3. Preeklampsisi patofiyolojisi

Anormal Plasental Gelişim
Sistemik endotelial disfonksiyon
Genetik, Nutrisyonel ve Çevresel Faktörler
Maternal immünolojik intolerans
İnflamasyon/ Enfeksiyon

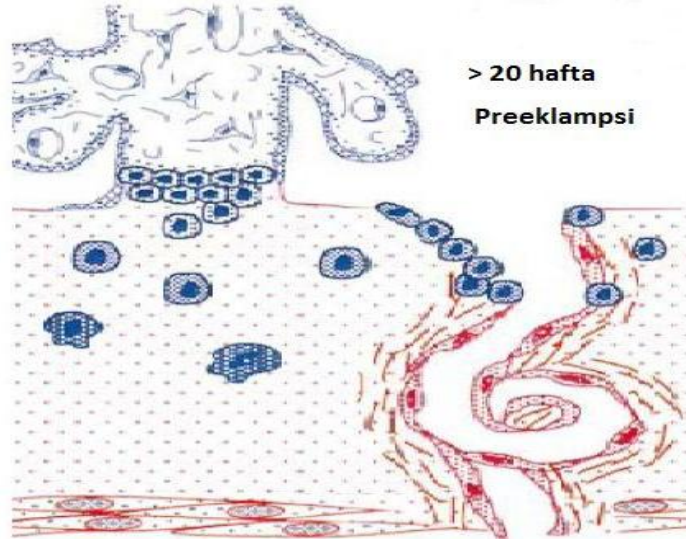
2.5.1. Anormal Plasental Gelişim

Preeklampsisi gelişimi için sadece plasental dokuların olması yeterli ve fetusun olmasına gerek yoktur (67, 68). Uterin arterler uterusu kan akımını sağlayan ana damarlardır. Gebelik durumunda artan besin ve oksijen ihtiyacını karşılamak için kan akımı 10 kat artmaktadır. Spiral arterlerin fizyolojik olarak uteroplazental arterlere dönüşümü gerekmektedir. Trofoblast yapıları spiral arterlerin desidual ve myometrial segmentlerini invaze ederek, spiral arter çapını 15-20 mikrondan 300-500 mikrona çıkarmakta ve intervillöz mesafedeki akım direncinde azaltmaktadır. Bunun sonucunda intervillöz mesafe yüksek akımlı hale gelmekte ve artmış fetomaternal besin ve oksijen alışverişi sağlanmaktadır (69). Bu fizyolojik değişikliklerin aksine preeklampsisi olgularında spiral arterlerin ortalama çapı, fizyolojik değişiklikler ile sağlanan çapın yarısından daha küçük oluşmaktadır (70, 71) (Şekil 1). Spiral arter

duvarında yetersiz trofoblastik invazyon olması, damar çevresinde interstisyel dokuda çok hücreli damara invaze olamamış trofoblastlarda artışla birlikte kalın duvarlı spiral arterler ve lümen içinde de tromboz ve aterom plakları gözlenmektedir (71, 72) (Şekil 2).



Şekil 1. A ve B normal gebelerde trofoblast invazyonu (71, 73), Kaufman'dan alınmıştır.



Şekil 2. Preeklampsi gebesinde trofoblast invazyonu (71, 73), Kaufman'dan alınmıştır.

Preeklampsi geliştirecek hastaların trofoblastlarında iki antianjiojenik faktör çözünür Fms-benzeri tirozin kinaz-1(sFlt-1) ve endoglin(Eng-hücre membran yapısında bulunan bir glikoprotein) daha fazla sentezlenmektedir. sFlt-1, serbest vasküler endotel faktör(VEGF) ve plasental büyüme faktörünü(PIGF) bağlayarak endotel disfonksiyona neden olur. Endoglin ise TGF- β izoformlarının endotel

reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek endotelden salınan nitrik oksite bağlı vazodilatasyonunun azalmasına neden olur (74).

Trofoblastik invazyon yetersizliğinin nedeni tam olarak bilinmemekte ve interstisyel trofoblastların invaziv karakter kazanmadan erken olgunlaşması yetersiz invazyona yol açabileceği savunan yayınlar mevcuttur (75, 76). Trofoblastların invaziv özellikler kazanması, adezyon moleküllerinin üretiminin arttıran integrinler, VE-cadherin, matriks metalloproteinazlar rol oynamaktadır (76). Bazı sitokinler, örneğin TNF- α ve TGF- β , trofoblast invazyonunu engelleyerek trofoblastların invaziv karakter kazanmasında etkili olabileceği savunanlar var (77). Bunların sonucunda trofoblastik invazyondaki bozulmalar ve maternal spiral arterin yeniden yapılanmasında ki yetersizlikler, plasental iskemi ve hipoksiye neden olmaktadır (78).

Normal gebeliklerde fizyolojik olarak intervillöz boşluktaki maternal kan akımı normalden değişik izlenir, dalgalı paterndedir. Preeklampsi gelişen durumlarda ise spiral arterlerin dilate olamaması nedeniyle bu dalgalı kan akımı normalden çok daha fazladır. Intervillöz boşluktaki şiddetli dalgalı akımının sonucu olarak iskemi-reperfüzyon tipinde doku harabiyeti meydana gelir (79) .

Sonuç olarak gelişen hipoperfüzyon, hipoksi ve iskemi plasentadan maternal kana çeşitli maddeler salınmasına ve preeklampsi kliniğine neden olmaktadır (80).

2.5.2. Sistemik Endotelial Disfonksiyon

Preeklampsi etiyolojisinin temelinde anormal plesanta oluşumu ve endotel disfonksiyonu yer aldığı düşünülmektedir. Sitokinler bu patogeneizde önemli rol oynamakta ve sitokin salınımında anormallikler hem anormal plesanta oluşumlarına hem endotel hasarına yol açmaktadır. Endotel hücreleri, endometriumda bulunan immun hücreler ve trofoblastlar sitokin sentezleyebilmektedir. Sağlıklı bir gebeliğin devamı ve normal plesantasyon sürecinin sıkıntısız olması için sitokinlerin doğru

salınımı gerekmektedir (81). Maternal dolaşımda bulunan aşırı aktif lökositlerin endotel fonksiyon bozukluğunun sebeplerinden biridir (82).

2.5.3. Genetik, Nutrisyonel ve Çevresel Faktörler

Çoğu preeklampsii olgusu sporadik olmasına karşın genetik faktörler de hastalığa yatkınlığı arttırmaktadır. Aile öyküsü olan gebelerde aile öyküsü olmayanlara göre preeklampsii 2-5 kat daha fazla risk taşımaktadır (83). Daha önce preeklampsii öyküsü olan gebeler sonraki gebeliklerinde 7 kat daha fazla preeklampsii riski mevcuttur. Fetal kromozom anomalileri (84). , mol hidatiform (85). ve preeklampşik annelerden doğan babaların çocuklarında da preeklampsii riskinin artmış olduğu bulunmuştur.

Preeklampsinin önlenmesinde ve tedavisinde beslenme ile ilişkili aktörlerin rol oynadığı ve 2. ve 3. Trimesterde verilen C vitamini ve E vitamininin preeklampsii riskini azalttığı literatürde mevcuttur (86). Ama Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği çalışma grubu(2013) antioksidan olarak C ve E vitamini takviyesinin yararı olmadığını bildirmiştir (87). Günlük askorbik asit alımı 85 mg'ın altında olan gebelerde diğer gruba göre preeklampsii gelişme riskinde artış olduğu yapılan bir çalışmada saptanmıştır (87). Yeterli kalsiyum alımı olmayan gebelerde perinatal mortaliteyi arttırdığı ve gebelikte hipertansif hastalık riskini arttırğı gösterilmiştir(88). Başka bir çalışma sonucunda ise kalsiyum takviyesinin preeklampsii gelişme insidansına etkisi olmadığı ancak şiddetli preeklampsii gelişen preeklampşik gebelerin komplikasyon oranlarını azaltabileceği gösterilmiştir (89). Her ne kadar literatür çalışmaları mevcut olsa bile gebelikte beslenme konusunda tam bir sonuca varılamamış ve öneri aşamasında kalınmıştır.

Obezite preeklampsii gelişme riskini doğrudan arttırmakta ve bunun üzerine yapılan çalışmalarda vücut kitle indeksi yüksek olan gebelerin preeklampsii riski arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (90).

2.5.4. Maternal immünolojik intolerans

 mm n sistem moderatörleri anne ve fetüs arasındaki immünolojik regülasyondan sorumludur. Preeklampside immün sistemin aktivasyonu söz konusu olup nötrofil, monosit, makrofaj, NK hücreler, CD4+ ve CD8+ T hücreler aktive olmuştur. Gebelikte günde birkaç gram apoptotik trofoblastik hücre maternal dolaşıma salınmakta ve preeklampside plasentada ortaya çıkan hipoksi, inflamasyon veya oksidatif stres trofoblastlarda apoptozis yerine nekroz veya apo-nekroza neden olmaktadır (91). Maternal dolaşıma bırakılan nekrotik trofoblastlar makrofaj veya dendritik hücreler tarafından fagosit edilir ve bu hücreler TNF- , IL-2 gibi sitokinler salgılanmasına neden olurlar. Ayrıca, endotel hücrelerinin uyarılmasına neden olan nekrotik trofoblastlar ICAM-1 ekspresyonunu ve monositlerin endotele adezyonlarını arttırırlar (92). Nötrofil, monosit ve lenfositlerin de hiperaktivasyonuna yol açarak sistemik endotel disfonksiyonuna ve sonuç olarak preeklampsi tablosunun oluşımasına neden olabilirler(93). Normal gebeliklerde T-helper 1 (Th1 / pro-inflamatuar T-helper) ve T-helper 2 (Th2 / süpresör T-helper) lenfosit dengesi Th2 yönünde baskındır. Bu denge sitotoksik Th1 sitokinlerinin olumsuz etkilerini baskılayarak, fetal allografta yönelik maternal immün toleransın oluşımasına olanak sa lar. Preeklampside ise bu denge Th2 yönünden Th1 yönüne kaymıştır (93). Bunun sonucunda Th1 lenfositlerinin salgıladığı sitokinlerde yükseliş meydana gelir ve bu da plasenta gelişımi ve endotel fonksiyonları açısından olumsuzluklara neden olarak preeklampsi tablosunun oluşımasına sebep olabilir.

Gebelik boyunca fetal antijenin maternal dolaşıma ge işı vardır. Eğer maternal antikor cevabı yeterli olursa, bu kompleksler retiküloendotelial sistem tarafından temizlenir ve doku hasarına neden olmaz. Antikor cevabı yetersiz olursa, oluşıan immün kompleksler, vaskülit, glomerüler hasar ve koag lasyon sisteminin aktivasyonuna yol açar. Bu yetersiz cevap sonucunda, dendritik hücrelerin sayısı anormal implantasyona veya fetal antijenlere karşı oluşıan maternal immünolojik yanıtın de işımesine neden olabilmektedir. Yetersiz cevap, ilk gebelikte yeteri kadar antikor oluşımamasına veya ikiz gebelikler, mol hidatiform, hidropik plasenta gibi trofoblastik dokunun artmışı olduğu durumlarda yüksek miktarda antijenle karşılaşma

durumuna bağılı olarak maternal antikor cevabının yetersiz kalmasından kaynaklanıyor olabilir (94).

2.5.5. İnflamasyon/ Enfeksiyon

Sağılıklı bir gebelikte sistemik vasküler inflamatuvar yanıt bir denge halindedir. Maternal kompanseuar mekanizmalar aşılinca ve vasküler inflamatuvar yanıt daha yoğun olmaya başlayınca preeklampsisi kliniğı oluşmaya başladığı düşünölmektedir. Bu aşırı iskemik inflamatuvar yanıtın etiyolojisi net bilinmemektedir. Diffüz endotel hücre disfonksiyonun sistemik inflamatuvar yanıt oluşmasında önemli yeri bulunmaktadır (95). Preeklampsisi etiyolojisinde ağırlıklı olarak üstünde durulan iki mekanizma, plasenta oluşumu ve yaygın endotel hasarı, sitokinlerin etki alanı altındadır. Sitokin salınımında bozukluk bir yandan plasenta oluşum sorunlarına yol açabileceğı gibi, aynı zamanda yaygın endotel disfonksiyonuna da yol açarak preeklampsisi kliniğinin oluşmasına neden olabileceğı düşünölmektedir (81, 94).

Plasenta oluşum ve gelişiminde sitokinler önemli yer tutmaktadır. Endometriumda bulunan immün hücreler trofoblastların endotel hücrelerine implantasyon aşamasında pek çok sitokini sentezleme yeteneğine sahiptirler. Hücreler arasında ki sağılıklı ilişki sonucu sağılıklı bir plasenta oluşumu mümkündür. Sağılıklı bir ilişki ve iletişim kurulmasında sitokinler ile sağılanmaktadır. Sitokinlerin dengeli halde salınımı ile trofoblastların görevlerini doğıru yapmalarına, sağılıklı plasenta oluşumuna ve gebeliğın bu anlamda sorunsuz devam etmesini sağılamaktadır(81, 94).

Maternal dolaşımda bulunan lökositlerin aşırı aktivasyonu sonucu endotelial hücre fonksiyon bozukluğının meydana geldiğı ileri sürölmektedir (82). Swellam ve arkadaşlarının Preklampside endotel disfonksiyonu ve aşırı inflamatuvar cevabı inceledikleri bir çalışmada, Swellam ve arkadaşları preeklampitik gebelerde inflamatuvar marker olarak IL-6 ve CRP (C reaktif protein) seviyelerini yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (96). Sağılıklı gebelikte sistemik inflamatuvar cevap bir denge halinde ve hafif bir artış oluşmaktadır. Lökosit sayısında artış oluşmakta, nötrofiller ve monositler aktive olmakta, dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerin (IL-6,

TNF- α) konsantrasyonlarında artış oluşmaktadır. Th1 hücrelerin ürünleri olan IL-2 ve IFN- γ (interferon- γ) ve aktive olmuş makrofajların ürünleri olan TNF- α , IL-1, IL-6 gibi sitokinlerin gebelik üzerine olumsuz etkileri olduğu düşünülmektedir. Buna karşılık Th 2 hücrelerin ürünleri olan IL-10, IL-4 ve CSF'nin ise olumlu etkilerinin olduğu düşünülmektedir(97). Preeklampsisi ile ilgili çalışmalarda IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, IFN- γ , TGF- β (transforming growth faktör - β), TNF- α , CRP gibi sitokinlerin de plasenta ve plazma düzeylerinin yükseldiğini göstermişlerdir (98).

Endotel hücrelerinden salınan prostoglandin, nitrik oksit ve endotelin; damar duvarının tonusunu, damar yüzeyinin antitrombotik özelliğini, lökosit ve trombositlerin adezyonunun düzenlenmesini ve permeabilitesini sağlamaktadır (99). Aktive olmuş lökositler ile birlikte proenflamatuar moleküller, sitokinler ve adezyon molekülleri de aktive olmaktadır. Gebe fareler üzerinde yapılan çalışmalarda IL-6'nın infüzyonu ile arteriyel basınçta artış oluşmakta ve renal hemodinami azalmaktadır (100). Preeklampsideki Th-1 reaksiyonları için makrofaj ve monositlerden kaynaklanan IL 12 önem taşımaktadır. NK hücreleri ve T hücrelerinden salgılanan IL2, TNF'nin potent bir stimülatörüdür. Monositlerden salgılanan IL 12'nin TNF salgılatırıcı etkisinin preeklampitik hastalarda ani kötüleşmeyi açıkladığı düşünülmektedir(101). Trofoblast mikro partiküllerine bağlanan monosit ve nötrofiller IL 12, süperoksit radikalleri ve TNF salgılarında artışa neden olabilmektedir (101, 102). TNF'nin endotelial hücreleri kısmi olarak aktive ettiği ve sonucunda mikrovasküler düzeyde protein kaçağı oluştuğu, bununla asetil kolin aracılı vazodilatasyonu engellediği gösterilmiştir. Plasental TNF kaynaklarının, villöz stromal hücreler ve makrofajlar olduğu düşünülmektedir (103).

2.6. Patofizyoloji ve Klinik Prezantasyon

Preeklampsisi ve eklampsisi gebelik komplikasyonlarına bağlı anne ölümlerinin yaklaşık %10-15' inden sorumlu olup gebelik sonrası ve ilerleyen yaşlarda kardiyovasküler ve metabolik hastalık riskinde artışa neden olurlar (104). Preeklampsinin maternal ve fetal komplikasyonları aşağıdaki tabloda verilmiştir(Tablo 4)(105).

Tablo 4. Preeklampsinin maternal ve fetal komplikasyonları

ANNE	FETUS
Serebral kanama	Perinatal ölüm
Kortikal körlük	Fetal asfiksi
Retinal ayrılma	Respiratuar distres sendromu
Karaciğer subkapsüler hematomu ve rüptürü, akut karaciğer yetmezliği	Oligohidramnios
Pulmoner ödem	Bronkopulmoner displazi
Dissemine intravasküler koagülasyon	Nekrotizan enterokolit
Ablatio plasenta	İatrojenik prematürite
Maternal ölüm	İntrauterin gelişme kısıtlılığı
Akut renal kortikal ya da tübüler nekroz	İntraventriküler hemoraji
Eklampitik konvülsiyonlar ve buna bağlı nörolojik sekeller	
Serebral ödem	
Kalp yetmezliği	
Akut ve kronik böbrek yetmezliği	
HELLP sendromu	

2.6.1. Kardiyovasküler Sistem

Preeklampitik gebelerin anjiyotensin 2 ye aşırı yanıtı, TXA₂(Tromboksan A₂) ve PGI₂(prostosiklin-trombosit kümeleşmesini önleyici ve damar genişletici etkiye sahip prostaglandin tipi) dengesinin bozulması, vazodilatatör ajanların azalıp vazokonstriktör ajanların artması periferik vasküler direnci arttırıp hipertansiyon oluşturur (106).

Preeklampitik gebelerde, normal sol ventrikül dolma basıncı, artmış sistemik vasküler rezistans ve hiperdinamik ventriküler fonksiyon bulunmuştur. Bunun yanında diyasyolik disfonksiyon eşlik eder ve buna rağmen çoğu preeklampitik gebenin klinik açıdan kardiyak fonksiyonları normaldir (72).

Preeklampitik gebelerin vazospazm nedeni ile azalan intravasküler kompartmanları dışarıdan verilen sıvı ile doldurulamaz ve fazla sıvı yüklenmesi olursa normal olan sol ventrikül dolma basıncı ve kardiyak output artışına neden olabilir (107).

2.6.2. Santral Sinir Sistemi ve Beyin

Preeklampitik gebelerde serebrovasküler direncin artması ile eklampsi, baş ağrısı, kortikal körlük, skotom, retina dekolmanı, yaygın beyin ödemi görülebilir. Otopside hemoraji, peteşi, fibrinoid nekrozla seyreden vaskülopati, mikroinfarktlar görülmekte, preeklampitik kadınlara yapılan manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde ise hemoraji, iskemi, global veya selektif vazospazmlara rastlanmaktadır (108).

2.6.3. Böbrekler

Normal bir gebelik sırasında renal kan akımı glomerüler filtrasyon hızında artış görülürken, preeklampitik gebelerde ise azalma izlenir. Preeklampitik bir gebenin böbreğinden alınan biyopsilerinde glomerüler kapiller endotelde şişme ve endotel hücreleri arasında fibrinojen depozitlerinin görülmesine ‘glomerüler kapiller endotelyozis’ denir (109). Azalmış GFR nedeniyle serum kreatinin değerlerinde artış, ürik asit seviyesinin yükselmesi, non selektif proteinüri, hipokalsiüri, parathormonda artış ve 1,25-dihidroksi vitamin D ‘de azalma izlenir (110). Oluşan endotel hasarı nedeniyle intersitisiyel aralığa albümin kaçağı olması sonucu ödem ve hemokonsantrasyon meydana gelmektedir. Normal gebeliğe göre plazma volüm artışı daha az izlenir ve santral venöz basıncı daha düşüktür bu yüzden preeklampitik hastalarda **diüretik** kullanımı plasental ve intravasküler perfüzyonu azaltacağından tavsiye edilmemektedir (111).

2.6.4. Karaciğer

Preeklampsi nedeni ile ölen hastaların yapılan karaciğer otopsilerinde; Periportal ve sinüzoidal fibrin birikimi ve mikroveziküler yağ depolanması izlenmiştir. Azalmış hepatik kan akımı iskemiye ve periportal hemorajiye yol açabilir. Glison kapsülünün gerilmesi ile sağ üst kadranda ağrısı ya da epigastrik ağrı, artmış transaminaz düzeyleri, koagülopati ve en ağır vakalarda subkapsüler kanama veya karaciğer rüptürü izlenebilir (112).

2.6.5. Endokrin

Renin, anjiyotensin ve aldosteron düzeyleri normal gebeliklerde artarken preeklampside belirgin olarak azalır. Atrial natriüretik peptid (ANP-Kalp kasından salgılanan böbrekte sodyum atılımını arttıran peptid yapıda hormon) ise preeklampsili gebelerde normal gebelerden daha çok artar (113). Hafif preeklampsi ile karşılaştırıldığında ağır preeklampsi olgularında HCG artışı daha yüksek izlenmiştir (114). Yine preeklampside TSH seviyelerinde artış total T3 ve T4 ün azaldığı görülmüştür. TSH seviyelerinin preeklampsinin şiddetini belirlemede değerli olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (115).

2.6.6. Uteroplasental Dolaşım

Preeklampside yetersiz trofoblastik invazyon sonucunda uteroplasental dolaşım bozulması ile fetal mortalite ve morbidite artışı olmaktadır. Uteroplasental kan akımı direncinin hesaplamada uterin arter kan akım hızının ölçümü kullanılır. Direnci azalması gereken uterin arter kan akımı, bozuk plasantasyon nedeni ile artışını sürdürür; uterin arter tepe sistolik ve diyastolik akım hızı oranının artışı ve uterin arterde çentiklenme görülür. Anormal uterin arter akım dalgasının derecesi ile fetal gelişim kısıtlılığının derecesi korelasyon gösterir (116).

2.6.7. Koagülasyon sistemi

Preeklampsi ve eklampside en sık görülen hematopoetik bozukluk trombositopenidir. Endotel hasarına sekonder olarak geliştiği ve trombositopeniye ek olarak trombosit aktivasyonu ve yıkımının arttığı düşünülmektedir (74).

Faktör VIII tüketimi, fibrinopeptid A ve B ile fibrin yıkım ürünlerinin düzeyinde artış ve düzenleyici proteinlerden antitrombin III, protein C ve S miktarında azalma görülür. Plasenta dekolmanı eşlik ediyor ise fibrinojen düzeylerinde azalma izlenir. D-dimer nadiren yükselirken sellüler fibronektin preeklampsili gebelerde yükselmiştir (113).

Hemoliz; vazospazma bağlı endotelial yüzeyin bozulması, trombositlerin bu yüzeylere yapışması, fibrin birikimi ve sonuçta mikroanjiopatik hemolizin gerçekleşmesi şeklinde açıklanır. Ağır preeklampsiye sıklıkla, artmış serum laktat dehidrogenaz ve azalmış haptoglobulin düzeyleri eşlik eder ve hemolizin göstergesidir (113).

İntravasküler prokoagülanların azalması ve fibrin yıkım ürünlerinin artması ile mikrotrombüs oluşturan ve end-organ hasarına yol açan DIC tablosu gelişir. DIC preeklampitik ve eklampitik gebelerin yaklaşık %7' sinde izlenir. Preeklampside DIC oluşum mekanizması vazospazma bağlı endotel hasarı ve fibronektin artışı ile açıklanabilir (117).

2.7. Preeklampsiyi Öngörme, Önleme ve Yönetimi

2.7.1. Preeklampsiyi Öngörme

- Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü varsa,
- Çoğul gebelik ise,
- Birinci derece yakınlarında preeklampsi öyküsü var ise,
- Nullipar ise,

- İvf gebeliği ise,
- Trombofili öyküsü var ise,
- Vücut kitle indeksi(vki) yüksek, kronik hipertansif ve 40 yaş üzerinde ise,
- Tip ½ diyabeti var ise bu hastaların daha sıkı takip edilip preeklampsii gelişme ihtimalini minimuma indirmek temel hedeftir.

2.7.1.1. Hasta Öyküsü

Net olarak aydınlatılamayan preeklampsii patofizyolojisinde rol aldığı düşünölen bazı biyokimyasal ve biyofiziksel parametrelerin gebeliğinin erken dönemlerinde ortaya çıktığı düşünölmektedir. Yapılan çalışmalar, defektif plasantasyon, azalmış plasental kan akımı, endotel hücre hasarı ve koagölasyon aktivasyonu gibi durumlara karşı erken dönemde ortaya çıkan parametreleri araştırmaya yöneliktir (118, 119).

2.7.1.2. Provakatif Basınç Testleri

Dışarıdan gelen bir uyarı ile kan basıncındaki değışmeleri ölçen testlerdir.

- **Yana Çevirme Testi (Roll over testi):** 28-32 haftalık gebelerin sol yan pozisyonndan sırt üstü pozisyona çevrilerek diyastolik kan basınçlarını ölçmeye dayalı bir testtir. Yapılan bu manevra ile kan basıncında 20 mmHg ve daha fazla yükselme olursa test pozitifdir. Bu testte pozitif bulgu veren gebelerin çoğunda daha sonradan gebeliğe bağıli hipertansiyon gelişmiştir. Basit bir testtir fakat prediktivesi düşüktür ve klinik tarama amacı ile kullanılması tartışmalıdır (120).
- **İzomerik Test:** Prensip aynıdır, yöntem olarak elin bir topu sıkması şeklindedir.

➤ **Anjiotensin II Testi:** Bu testte diyastolik kan basıncına 20 mm Hg den fazla artış oluşturma kadar kademeli olarak anjiotensin II infüzyonu uygulanır. 8ng/kg/dk' dan az infüzyon ile 20 mm Hg den fazla artış olan kadınlarda preeklampsi riski mevcuttur. Bu testin %20-40 pozitif prediktif değeri vardır. Klinikte uygulama zorluğu nedeni ile günümüzde kullanımı tercih edilmemektedir (121) .

2.7.1.3. Uterin Arter Doppler Velosimetrisi

Yetersiz trofoblastik invazyon sonucu oluşan artmış uterin arter rezistansı doppler ultrasonografide artmış uterin arter akım hızı ve uterin arterde çentiklenmeye neden olur. Yapılan bir çalışmada 11-14 hafta gebeliklerde uterin arter velosimetre pulstatilite indeks ölçümünün ciddi seyirli ve erken başlangıçlı preeklampsi riskini belirlemede faydalı olduğu gösterilmiştir (122).

2.7.1.4. Böbrek Fonsiyon Bozukluğu ile İlgili Testler

Preeklampside azalmış glomerüler filtrasyon ve artmış tübüler geri emilime bağlı olarak ürik asit kliresi azalır ve hiperürisemi izlenir. Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi ayrımında çok faydalı olmayıp, perinatal mortalite ve fetal komplikasyonların ağırlığını göstermede yeterliliği tartışmalıdır (74).

2.7.1.5. Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu ile İlgili Testler

ALT, AST, LDH seviyeleri şiddetli gestasyonel hipertansiyon ve HELLP sendromunda artış gösterir ve subkapsüler hematoma ve karaciğer rüptürü için uyarıcı olabilir (118).

2.7.1.6. Endotel Fonksiyon Bozukluğu ile İlgili Testler

- **Fibronektin:** Endotel hasarı nedeniyle preeklampside seviyesi yükselmektedir (74).
- **Plazma antitrombin III düzeyi:** Preeklampitik gebelerde düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunan karaciğerden sentezlenen bir serin proteaz inhibitörüdür. Hastalık ne kadar ağır ise düzeyi kolere olarak o kadar düşüktür ve geç bulgu verir.

2.7.1.7. Oksidatif Stres

Preeklampside oksidatif strese artış olup maternal dolaşımda da malondialdehit, demir, trigliseritler, serbest yağ asitleri, lipoproteinler gibi oksidatif stres ürünlerinin yükseldiği görülmüştür (123) .Bu yüzden askorbik asit, E vitamini gibi antioksidanlar ile preeklampsiyi önlemeye yönelik çalışmalar yapılmıştır (74).

2.7.1.8. Angiogenik Faktörler

Preeklampsi patogenezinde proanjiogenik ve antianjiogenik faktörlerin balansının bozulmasına dair birçok çalışma vardır. VEGF, PlGF(plasental growth factor) gibi proanjiogenik faktörlerin serum düzeyindeki azalma klinik preeklampsinin gelişiminden öncedir (124). Preeklampside, sFlt-1 ve sEng gibi bazı antianjiogenik faktör düzeylerinde de artış görülür (125). Bunların klinik öngöründe rolü mevcut olmasına rağmen klinik kullanımda henüz yer almamaktadırlar.

2.7.2. Preeklampsiyi Önleme

Preeklampsi etyolojisinin multifaköriyel olması, önlemek için yapılan çalışmaların zorlaşmasına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar preeklampsiye daha

erken tanı koymayı hedeflemekte olup maternal ve fetal olumsuzlukların giderilmeye çalışılması açısından önemlidir (126).

2.7.2.1. Beslenme

Gebelikte azalan vasküler tonusun devamının nitrik oksit salınımı ile desteklenebilmesi için kalsiyum gereklidir. Yapılan çalışmalarda diyetle yeterli kalsiyum mevcut ise kalsiyum desteğinin gerekli olmadığına dair kanıtlar mevcuttur. Alınan kalsiyum miktarı 600 mg dan daha az ise kalsiyum takviyesi preeklampsiyi azaltmaya yardımcıdır (127). Sodyum kısıtlamasının gebelikte gelişen hipertansiyonun önlenmesinde yarar sağlamadığı gösterilmiştir (128).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda E ve C vitaminlerinin preeklampsi oluşumunu engellemede yeterli olamayacağı görüşü ön plandadır (75). Yine yapılan bir çalışmada D vitamini desteğinin yararı gösterilememiştir (76).

2.7.2.2. Düşük Doz Aspirin Kullanımı

Preeklampside görülen TXA2 ve PGI2 dengesinin bozulması, vazodilatatör ajanların azalıp vazokonstriktör ajanların artması, çalışmaları prostoglandin sentez inhibitörlerinin etkinliğini incelemeye yöneltmiştir (129). Özellikle 37. Gebelik haftası öncesi preeklampsi gelişimini önlemede 12. gebelik haftasından itibaren doğuma kadar 75 mg/gün aspirin kullanılması önerilmektedir (130). Yapılan çalışmalarda düşük risk grubunda olan hastalarda düşük doz aspirin kullanımı preeklampsiyi önlemede etkisiz bulunmuştur (131).

ACOG 2013 çalışma grubu preeklampsinin önlenmesi için, gebelikte hipertansif hastalık öyküsü, kronik böbrek hastalığı, SLE ve AFAS(Antifosfolipid antikor sendromu) gibi otoimmün hastalıklar, tip 1 ya da tip 2 diyabet, kronik hipertansiyon hikayesi olan yüksek riskli hastalarda düşük doz aspirin kullanılmasını önermektedir (74).

2.7.2.3. Düşük doz aspirin ile düşük molekül ağırlıklı heparinin birlikte kullanımı

Yapılan bir çalışmada şiddetli preeklampsisi, erken başlangıçlı preeklampsisi ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma öyküsü olanlarda düşük doz aspirin ve DMAH(düşük molekül ağırlıklı heparin) ile birlikte kullanımı araştırılmış ve birlikte kullanıldıklarında gebelik sonuçlarının daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır (132).

2.7.3. Gebeliğe Bağlı Hipertansif Hastalıkların Yönetimi

Preeklampsinin bilinen en kesin tedavisi doğumdur. Gebeliğin haftası, hafif ya da şiddetli preeklampsisi olması, fetusun ve annenin kliniği göz önünde bulundurularak doğuma karar verilir. Serebral hemoraji, plasenta dekolmanı, trombositopeniye bağlı kanama, renal yetmezlik, pulmoner ödem, nöbet, hepatik rüptür maternal mortalite nedenleridir, doğumun zamanında planlanması ile bu tür komplikasyonlar engellenebilir.

2.7.3.1. Hafif Preeklampsiye Yaklaşım

Hafif preeklampside doğum ya da takip kararı gebelik haftasına göre verilir. 37 hafta ve üzeri gebelikler ağır preeklampsisi gelişimini önlemek amacı ile Bishop skoru uygun ve vajinal doğum kontrendikasyonu yoksa doğum indüksiyonu yapılır, sezeryan şartı yoktur. 37 haftadan küçük olan gebeliklerde ise gebeliğin miada ulaşmasını beklemek en uygun davranıştır. Hastalar hospitalize etmeden takip edilebilir. Bu amaçla;

- Haftada 2 kez fetal ve maternal değerlendirme yapılır
- Maternal değerlendirmede annenin kan basıncı, ağırlığı ve proteinüri bakımından tetkikleri yapılır.

- Bir kez proteinüri saptandıktan sonra tekrarlamaya gerek yoktur, kliniğin ağırlaşması ile korele bulunmamıştır (30).
- Maternal epigastrik ağrı, görme bulanıklığı, baş ağrısı semptomları sorgulanmalıdır.
- Laboratuvar değerlendirilmesinde haftada 2 kez trombosit sayısı, hematokrit değerleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine bakılır.
- Fetal değerlendirmede ise; günlük fetal hareketler, haftada iki kez non stres test ya da biyofizik profil bakılmalıdır.
- USG ile fetal ağırlık ve gelişim değerlendirilmelidir.
- Fetusta gelişme geriliği saptandığında umbilikal arter doppleri değerlendirmeye eklenmelidir.
- Fiziksel aktivite kısıtlaması yararlı olabilir fakat tromboemboli riskindeki artış nedeniyle yatak istirahati önerilmemektedir.

Ayaktan takibi yapılan hastaların kan basıncının stabil olması, trombosit değerlerinin 125.000 den daha fazla olması, 24 saatlik idrarada proteinürinin 1000mg ve daha az olması, epigastrik ağrı, bulantı-kusma, baş ağrısı, görme bozukluğu şikayetlerinin olmaması ve hasta uyumu gereklidir. Bu hastalara antihipertansif tedavi, **diüretik** tedavisi ve MgSO4 tedavisi önerilmez (132).

Özet olarak;

- Gebelik haftası >37 fakat; bishop skoru 5 ten büyük, fetal ağırlık 10 persentil altı ve non rekaitf nst mevcut ise,
- Gebelik haftası >34 fakat; erken membran rüptürü,vajinal kanama, prodromal semptomlar gelişmiş ya da anormal biyofizik profil mevcut ise,
- Şiddetli preeklampsi mevcut ise doğum yaptırılır(132).

2.7.3.2. Ağır Preeklampsiye Yaklaşım

Ağır preeklampsi tanısı konulan 23 hafta altındaki gebelerde, yenidoğan sağkalım oranı düşük olduğundan terminasyon önerilmektedir. 24-34.gebelik haftasındaki yaklaşım tartışmalıdır, takipte maternal ve fetal mortalite dikkate alınıp kar zarar oranı göz önünde bulundurulmalıdır. Şiddetli preeklampside doğum haftası 34 hafta üzerinde ise doğum yaptırılır (74). Ağır preeklampsi takibinde hastaneye yatış esastır ve ayaktan takibin yeri yoktur.

Otuzdört haftadan önce gelişen şiddetli preeklampsi bulgularının varlığında anne ve fetüsün durumu doğumun 48 saat ertelenmesine olanak sağlıyorsa aşağıdaki durumlarda kortikosteroid yapılması önerilir.

- Erken membran rüptürü
- Trombositopeni (Platelet sayısı <100.000 / mikro L)
- Yükselmiş hepatik enzimler, yeni gelişen böbrek fonksiyon bozukluğu
- Şiddetli oligohidroamnioz
- Fetal gelişme geriliği
- Umblikal arterde ters end-diastolik akım

Aşağıdaki durumların varlığında ise kortikosteroid tedavisi için beklemek olanaksızdır ve doğumun gestasyonel yaşa bakılmaksızın bir an önce gerçekleştirilmesi gerekir. Doğum kararı proteinüri miktarı ya da şiddetinden etkilenmez. Acil doğum gerektiren durumlar;

- Kontrol edilemeyen şiddetli hipertansiyon
- Eklampsi gelişimi
- Pulmoner emboli
- Plasenta dekolmanı
- İntrapartum fetal ex
- DIK
- Fetal durumun kötüye gidişidir.

Şiddetli preeklampsia takibinde tansiyon değerleri sistol >160, diastol > 110 mmHg ise antihipertansif tedavi önerilir. Kan basıncı diastolik 90-105 mmHg, ortalama arteriyel basınç 105-126 mmHg olacak şekilde düzenlenmelidir. Kan basıncındaki ani yükselmeler intraserebral kanama, akut böbrek yetmezliği, hipertansif ensefalopati, plasenta dekolmanı, konjestif kalp yetmezliğine neden olabilir, bu yüzden kontrol altında tutulması gerekir (23). Relatif olarak hipovolemik olan preeklampşik hastaların diastolik kan basıncının 90 mmHg 'nin altına düşmesi uterin perfüzyonu bozabilir. Preeklampside hidralazin, labetolol, Na nitroprusid, nitrogliserin, nifedipin, klonidin gibi antihipertansif ajanlar kullanılır. Bu ilaçların etki dozu, etki başlangıç süresi, etki süresi ve istenmeyen etkileri Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Preeklampşik hastalarda kullanılan antihipertansif ilaçlar (133)

İlaç	Dozu	Etki başlangıç süresi	Etki süresi	İstenmeyen etkiler
Hidralazin	5-10 mg İ.V. 20 dk	10-20 dk	3-6 saat	Taşikardi, baş ağrısı, flushing
Nifedipin	10 mg P.O.30 dk	10-15 dk	4-5 saat	Baş ağrısı, taşikardi, MgSO ₄ ile sinerjik etki
Labetolol	20-80mg İ.V.10 dk	5-10 dk	3-6 saat	Kusma, kalp bloğu
Na nitroprusid	0,25-10 mg/kg/dk İ.V	Hemen	1-2 dk	Tiyosiyanat ve siyanid intoksikasyonu
Klonidin	0,2 mg P.O. sonra 0,1 mg P.O 1 saat	30 dk	6-8 saat	Sersemlik, bradikardi, ortostatik hipotansiyon
Nitrogliserin	5-100 mg/dk İ.V.	2-5 dk	3-5 dk	Methemoglobinemi, taşiflaksi

Ağır preeklampside konvülsiyon riskini azaltmak için profilaktik MgSO₄ verilmelidir. Magnezyum sülfat nöromusküler iletiyi yavaşlatıp kan basıncını önemli ölçüde etkilemeden merkezi sinir sistemi irritasyonunu baskılar. Plasenta dekolmanı insidansını azaltıcı etkileri de mevcuttur. Magnezyum yükleme doğum indüksiyonu başladığında ya da sezeryan öncesinde başlanmalı ve idame olarak postpartum 24 saat devam edilmelidir. Yükleme dozu; 100 ml sıvı içerisine 4 gr magnezyum sülfatın yaklaşık 20 dk sürede verilmesi ile uygulanırken idame dozu; magnezyum

sülfatın 2 gr/saatten gidecek şekilde 24 saat süreyle verilmesi şeklindedir. Görülen en sık yan etkisi flushingdir. Magnezyum değerlerinin takibi, derin tendon refleksleri, serum kreatinin değerleri, idrar çıkışı takibi ve serum düzeyi takibi ile yapılır. Magnezyum sülfat böbreklerden atılır, terapötik doz aralığı ise 4,8-8,4 mg/dl dir.

- 8-12 mg/dl düzeyinde patella refleks kaybı,
- 15-17 mg/dl düzeyinde müsküler paralizi ve solunum arresti
- 30-35 mg/dl düzeyinde kardiyak arreste neden olmaktadır(132).

Bu yüzden takibi çok önemlidir. İdrar çıkışı 30 ml/saatten, solunum hızı 12/dk dan fazla olup ve kandaki magnezyum değeri terapötik aralıkta tutulmalıdır. Magnezyum toksisitesi yavaş i.v %10 kalsiyum glukonat ve nazal oksijen ile geri döndürülebilir (134). Magnezyum sülfat tedavisinin kontrendike olduğu tek hastalık miyastenya gravestir ve bu hastalarda alternatif olarak fenitoin profilaksisi tercih edilir.

Eklampitik nöbet sırasında magnezyum sülfat 5 dakikada 2-4 gr verilmelidir. Eğer konvülziyonlar tekrarlırsa 250 mg amobarbital sodyum 3 dakikada verililmelidir. Eklampitik nöbet hala devam ediyorsa son çare olarak hastaya paralize edici ajanlar verip entübe etmek gerekmektedir. Magnezyum sülfat, diazem ve fenitoin yükleme dozu, idame dozu ve tedavi düzeyi Tablo 6’ da verilmiştir.

Tablo 6. Preeklampsi tedavisinde kullanılan antikonvulsif ilaçlar (133).

İlaç	Yükleme dozu	İdame dozu	Tedavi düzeyi
Magnezyum sülfat	4-6 gr İ.V. 10-20 dk	2-3 gr/saat infüzyon	4-8 mEq/L
Diazepam		10 mg/saat İ.V. infüzyon	
Fenitoin	1-1,5 gr İ.V.	250-500 mg 10-12 saatte bir oral veya İ.V.	10-20 µg/ml

Ağır preeklampsi ve HELLP sendromunda belirgin akciğer ödemi yoksa antidiüretik ajanlardan kaçınılmalıdır. Aşırı sıvı yüklenmesi yapılırsa; pulmoner ödem, asit ve kardiyovasküler yüklenmeye neden olabilir. Fazla sıvı kaybı olmadıkça i.v. sıvı kısıtlanmalı ve hiperosmolar ajan verilmesinden kaçınılmalıdır. Az sıvı replasmanı yapılması ile zaten azalmış olan intravasküler volümün daha da azalması ve perfüzyonun azalması ile end- organ hasarına neden olabilir (134). Bu yüzden denge iyi sağlanmalıdır, idrar çıkışı satte 30 mL'den fazla olmalı ve i.v. sıvı verilmesi de 100 mL/saat olarak sınırlandırılmalıdır (135).

2.7.3.3. Postpartum Yönetim

Eklampsi gelişiminin en riskli olduğu dönem postpartum 48. saattir. Bu nedenle i.v magnezyum sülfat idamesi postpartum 24 saat devam etmelidir(136). Postpartum dönemde özellikle ilk 72.saat ve postpartum 7-10.günlerde yakın vital bulgu takibi yapılmalıdır. Dört saatlik ara ile ölçülen arteriyel sistolik tansiyon 150 mmHg ve üzerinde ya da diyastolik tansiyon 100 mmHg ve üzerinde ise; 1 saat ara ile ölçülen sistolik tansiyon 160 mmHg ve üzerinde veya diyastolik tansiyon 110 mmHg ve üzerinde ise postpartum antihipertansif ajanlar başlanmalıdır(137). Emzirme döneminde devam eden yüksek tansiyon için labetolol, nifedipin, enalapril, kaptopril kullanılabilir(130). Postpartum tansiyon değerleri normal seviyelerde ise antihipertansif tedavi kesilmelidir.

Gebeliğin neden olduğu hipertansiyonun postpartum 12. Haftada düzelmesi beklenir ve hipertansiyon devam ediyor ise kronik hipertansiyon olduğu düşünülür.

Preeklampsik gebelerde yaşamın ileriki evrelerinde; hipertansiyon, inme, venöz tromboemboli riskinde artış olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada kronik hipertansiyona progresyonun; gestasyonel hipertansiyonlularda 5,2 kat, hafif preeklampsi sonrası 3,5 kat ve şiddetli preeklampsi sonrası ise 6,4 kat artış gösterdiği bulunmuştur. Buna ek olarak tip 2 diyabet riskinde de 3,5 kat kadar önemli bir artış izlenmiştir (138).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Bu çalışma için Eylül 2016- Ocak 2020 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Dökmen Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde doğum yapan gebelerin dosyaları retrospektif olarak gözden geçirildi. Preeklampsi tanılı doğum yapan gebelerin dosyaları araştırıldı. Bu gebelerden 308'inin çalışma kriterleri için uygun olduğu tespit edildiği hastalar çalışmanın hasta grubuna alındı. Aynı zaman diliminde, kliniğimizde doğum yapan hasta grubuyla anne yaşı, vücut kitle indeksi ve doğum haftaları uyumlu 308 sağlıklı gebe kadın, çalışmanın kontrol grubuna alındı. Çalışmaya başlamadan önce Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Dökmen Tıp Fakültesi etik kuruluna başvuruldu, girişimsel olmayan klinik araştırma kriterlerine uygun 06.07.2020 tarih 08 karar nolu etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 16-50 yaş arası gebeler
- Tekiz gebelikler
- Preeklampsi tanılı gebeler
- Gebelik öncesinde, sürecinde ve sonrasında hipertansiyon hastalığı hikayesi olmayan sağlıklı gebeler
- Çalışma için gerekli bütün dosya verilerine sahip gebeler

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Gebelikten önce hipertansiyon tanısı olan gebeler
- 20. gebelik haftasından önce hipertansiyon gelişmiş gebeler,
- Çoğul gebelikli gebeler,
- Molar gebelikli gebeler,

- Gebelik öncesi veya süresince şeker hastalığı tanısı olan gebeler,
- Özellikle romatolojik ve vasküler olmak üzere kronik sistemik hastalık tanısı olan gebeler,
- Koryoamnionit tanısı olan gebeler,
- Maternal enfeksiyon tanısı olan gebeler

Çalışmaya dahil edilen gebelerin demografik, klinik ve laboratuvar verileri hasta dosyalarından elde edildi. Gebelik haftası tayininde son adet tarihi, obstetrik muayene ve ultrasonografi bulguları esas alındı. Her hasta için yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), doğum sayısı, doğum haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı, tam kan sayımı (hemogram), karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin) ve tam idrar tetkiki sonuçları kaydedildi. Preeklampitik gebelerde kortikosteroid ve MgSO₄ tedavilerinin laboratuvar parametreleri üzerine olası etkisinin önüne geçmek için hastaneye yatıştaki ilk laboratuvar sonuçları dikkate alındı. Ayrıca, perinatal sonuçları değerlendirmek için 1. ve 5. dakika APGAR skorları not edildi.

Preeklampsi

Yirminci gebelik haftasından önce normotansif olan ve 20. Gebelik haftasından sonra;

İstirahat halinde ki bir gebenin en az 4 saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının (SKB) ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncının (DKB) ≥ 90 mmHg olarak ölçülmesi ya da tekrar yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg veya diastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg ölçülmesine eşlik eden;

Protein / kreatinin oranının $\geq 0,3$ mg olması veya 24 saatlik idrarda ≥ 0.3 g proteinüri veya kantitatif ölçüm yapılamıyorsa Dipstick $\geq 1+$ protein saptanması (30) ya da proteinüri varlığında veya yokluğunda;

- Trombositopeni (trombosit $<100.000 /\text{mm}^3$),
- Renal yetmezlik (kreatininin başlangıç değerinin iki katına çıkması ya da > 1.1 mg/dl olması),
- Karaciğer bulguları (ALT veya AST'nin normalin iki katına çıkması),

- Serebral bulgular(baş ağrısı, nöbet, görme bozuklukları) veya
- Akciğer ödemi bulgularından en az birinin eşlik etmesi ile tanı konulur (30).

Hasta grubundaki 308 gebe, Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği çalışma grubunun (2013) ciddi özellik gösteren (ağır) preeklampsisi kriterleri dikkate alınarak ikiye ayrıldı. Buna göre, bu gebelerden 168'inin ciddi özellik göstermeyen (hafif) preeklampitik gebe olduğu, 140'ının ise ciddi özellik gösteren (ağır) preeklampitik gebe olduğu tespit edildi. Bu ayrım, Preeklampsinin ağırlığını gösteren belirteçler TABLO 2'de gösterilmiştir.

Ağır Preeklampsisi Tanı Kriterleri

- Yatak istirahatinde olan bir gebenin en az 4 saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olarak saptanması
- Epigastrik ağrı veya etyolojisi saptanmayan yaygın sağ üst kadran ağrısı,
- Progresif renal yetmezlik (Serum kreatinin $>1,1$ mg/dL (97,2 mikromol/L) veya başka renal patoloji olmaksızın kreatinin konsantrasyonunun ikiye katlanması)
- Trombositopeni (Platelet sayısı $<100,000$ /mikro L)
- Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma (Karaciğer normal transaminaz düzeylerinin üst sınırının en az iki katı olması)
- Akciğer ödemi gelişmesi
- Serebral veya vizüel semptomlar(ışık çakması, skotom, kortikal körlük, retinal vasospazm, analjeziklere yanıt vermeyen baş ağrısı, mental durum değişikliği) (30) bulgularından herhangi birinin olması durumudur.

3.2. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 23.0 istatistik paket programı kullanıldı. Süreklilik gösteren sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirmek için Shaphiro wilk testi uygulandı. Normal dağılıma sahip verilerin hasta kontrol grupları ile hafif preeklampsisi-ağır preeklampsisi grupları arasındaki karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılım göstermeyen verilerin hasta kontrol

gruplarında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Aynı verilerin 2 den fazla bağımsız grupta karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve LSD çoklu karşılaştırma testleri, normal dağılmayan özellikler için ise Kruskal Wallis testi ve All pairwise çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Süreklilik göstermeyen (kategorik) sayısal verilerin hasta kontrol grupları ile hafif preeklampsi-ağır preeklampsi grupları karşılaştırılmasında χ^2 testi (ki kare testi) kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler medyan (minimum-maksimum) ile kategorik veriler ise n/N, (%) ile gösterildi. Ağır preeklampsiyi belirlemedeki en anlamlı süreklilik gösteren sayısal parametreler için cut-off değeri belirlemek sensitivite ve spesifite düzeyini tespit etmek için ROC testi yapıldı. İstatistiksel analizlerde $p<0.05$ istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya 308 daha önce preeklampsi tanısı alan hasta grubu ve preeklampsi tanısı almayan sağlıklı gebe 308 kontrol grubu olmak üzere 616 vaka incelendi. Preeklampsi grubu ciddi sistemik bulgu göstermeyen 168 hasta **hafif preeklampsi** grubu olarak değerlendirildi. Preeklampsik hasta grubundan ciddi sistemik bulguları olan 140 hasta **ağır preeklampsi** olarak değerlendirildi. Sağlıklı 308 gebe **kontrol grubu** olarak değerlendirilerek, çalışmamızdaki tüm hastalar üç grup arasında incelemeye alındı. Hastalar doğum şekli doğum nedeni ve idrarda protein miktarına göre değerlendirildi. Bütün hastaların tanımlayıcı istatistiği tablo 7’ de vermiştir. Hastaların sayısal verilerine göre genel tanımlayıcı istatistiği tablo 8’ de verilmiştir.

Preeklampsi grubunda bulunan 308 hastasının 12 tanesinin in utero mort fetüs (IUMF) tanısıyla yatışı yapılmış ve doğumu sağlanmıştı. Preeklampsi grubunda IUMF oranı %3,8 olarak hesaplandı (Tablo 7).

Preeklampsi grubunda bulunan 308 hastanın 38 tanesinde eklampsi gelişmiş olup ve eklampsi oranı %12,4 olarak hesaplandı (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışma grubunda, ölçek puanlarına göre tanımlayıcı veriler

		Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi (n/N%)
Çalışma grubu 1	Kontrol grubu	308	50,0%
	Preeklampsi grubu	308	50,0%
Çalışma grubu 2	Kontrol grubu	308	50,0%
	Hafif preeklampsi	168	27,3%
	Ağır preeklampsi	140	22,7%
Doğum şekli	Normal vajinal doğum	224	36,4%
	Sezaryan doğum(C/s)	392	63,6%
Doğum nedeni	Preeklampsi	135	21,9%
	Ağır preeklampsi	75	12,2%
	Eklampsi	38	6,2%
	IUMF	12	1,9%
	Prodromal semptom	11	1,8%
	Diğer	37	6,0%
İdrarda protein miktarı	Miad gebelik	308	50,0%
	Yok	383	62,2%
	Bir + proteinüri	48	7,8%
	İki + proteinüri	78	12,7%
	Üç+ proteinüri	107	17,4%

N: Toplam hasta sayısı, n: gruptaki hasta sayısı

Tablo 8. Tüm hastaların sayısal verilerine göre tanımlayıcı istatistik

	Med değer	Min- Max	ort±ss
Yaş(yıl)	28,00	16,00-50,00	28,50±7,08
Doğum sayısı(Parite)	1,00	0,00-10,00	1,78±1,74
Sistolik kan basıncı(mmHg)	120,00	80,00-230,00	129,44±26,39
Diastolik kan basıncı(mmHg)	80,00	50,00-130,00	82,19±17,62
Gestasyonel yaş(Hafta)	38,00	27,00-42,00	37,50±2,81
Doğum kilosu(gr)	3130,00	520,00-5130,00	2960,14±766,21
1.dak apgar	7,00	0,00-10,00	7,18±1,63
5.dak apgar	9,00	0,00-10,00	8,43±1,62
Bun(mg/dL)	8,00	2,90-30,50	10,32±3,34
Kreatinin(mg/dL)	0,54	0,21-1,51	0,56±0,15
Ast(UI/L)	22,00	5,00-3000,00	40,20±133,78
Alt(UI/L)	13,00	5,00-627,00	24,37±52,20
Hemoglobin(gr/dL)	11,75	7,30-16,70	11,69±1,58
Trombosit($10^3/mm^3$)	243,50	13,00-542,00	248,07±73,48
Lökosit($10^3/mm^3$)	10,84	5,08-708,00	12,54±28,27
Notrofil($10^3/mm^3$)	7,91	3,55-50,80	8,59±3,56
Lenfosit($10^3/mm^3$)	2,09	0,09-7,40	2,16±0,73
Monosit($10^3/mm^3$)	0,57	0,00-6,65	0,60±0,34
Eozinofil($10^3/mm^3$)	0,07	0,00-2,15	0,10±0,13
Bazofil($10^3/mm^3$)	0,02	0,00-0,25	0,02±0,02
Mpv(fL)	10,50	7,70-96,40	10,84±5,06
NLR	3,73	1,40-56,00	4,60±4,06
PLR	117,73	4,66-3988,89	131,87±167,49
MLR	0,28	0,00-3,25	0,30±0,19

Med: Medyan değer, Min-max: Minimum-maksimum değer, ort±ss: Ortalama±standart sapma

Preeklampsi ve kontrol grubu arasındaki demografik verilerin karşılaştırılması Tablo 9’ da gösterilmiştir. Araştırmada değerlendirilen preeklampsi grubunun yaş ortalaması $28,63 \pm 7,95$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması $28,38 \pm 6,11$ idi. İki grup arasında yaş ortalamalarında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,913$).

Preeklampsi grubunda ortalama doğum sayısı $1,43 \pm 1,84$ iken kontrol grubunun ortalama doğum sayısı $2,13 \pm 1,57$ olarak bulundu. İki gruplar arasında ortalama doğum sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p^{**}<0,001$).

Preeklampsi grubunda ortalama sistolik kan basıncı $151,67 \pm 18,4$ mmHg iken kontrol grubunun ortalama sistolik kan basıncı $107,21 \pm 8,07$ mm.Hg olarak bulundu. İki gruplar arasında ortalama sistolik kan basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p^{**}<0,001$).

Preeklampsi grubunda ortalama diyastolik kan basıncı $96,93 \pm 11,2$ mm.Hg, kontrol grubunun ortalama diyastolik kan basıncı ise $67,44 \pm 7,75$ mm.Hg idi. İki gruplar arasında ortalama diyastolik kan basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p^{**} < 0,001$).

Doğumdaki gestasyonel yaş, gruplara göre değerlendirildiğinde preeklampsi grubunda ortalama gestasyonel yaş $36,2 \pm 3,4$ hafta olarak bulundu. Kontrol grubunun gestasyonel yaş ortalaması ise $38,8 \pm 0,8$ hafta idi. Gruplar arasında doğumdaki ortalama gestasyonel yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark vardı ($p^{**} < 0,001$).

Preeklampsi grubunda ortalama doğum kilosu $2539,68 \pm 839,03$ gr, kontrol grubunda ortalama doğum kilosu ise $3380,61 \pm 342,6$ gr olarak bulundu. İki grup ortalama doğum kilosu açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p^{**} < 0,001$).

Preeklampsi grubunda 1.dakika APGAR skoru ortalama $6,5 \pm 1,9$ iken kontrol grubunun 1.dakika APGAR skoru $7,8 \pm 0,7$ idi. İki grup arasında 1.dakika APGAR skorlarında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p^{**} < 0,001$).

Preeklampsi grubunda 5.dakika APGAR skoru iki grup arasında karşılaştırıldığında preeklampsi grubunda ortalama $7,8 \pm 2,0$ ve kontrol grubunda ise ortalama $8,9 \pm 0,6$ idi. İki grup arasında 5.dakika APGAR skorlarında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p^{**} < 0,001$).

Tam idrar tetkikinde preeklampsi grubunun %85,4 ünde proteinüri saptandı. Kontrol grubunda ise proteinüri saptanmadı. Gruplar arasında proteinüri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 10) ($p^{**} < 0,001$).

Preeklampsi grubunu oluşturan 308 hastanın 192' si sezeryanla doğum yapmıştı ve bu grupta sezeryan oranı %62,3 olarak hesaplandı. Kontrol grubunda 308 hastanın 200' ü sezeryan doğum yapmıştı ve bu grupta sezeryan oranı %64,9 idi. İki grup arasında sezeryan oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 10) ($p=0,53$).

Daha önceden hiçbir hastalık öyküsü olmadan preeklampsi veya ağır preeklampsi nedeniyle kliniğimizde yatan 308 hastanın 4 tanesi yapılan tüm müdahalelere rağmen mortal seyir göstermiştir. Kliniğimizdeki preeklampsi nedenli anne ölüm oranı %1,29 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 9. Preeklampsi grubu ve kontrol grubunun demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu			Preeklampsi grubu			p
	Median	Min-max	ort±ss	Median	Min-max	Ort+ss	
Yaş(yıl)	28,00	16-41	28,38±6,11	27,50	16-50	28,63±7,95	0,913
Doğum sayısı	2,00	0-8	2,13±1,57	1,00	0-10	1,43±1,84	<0,001**
sKB(mmHg)	110,00	90-130	107,27±7,93	150,00	100-230	151,67±18,40	<0,001**
dKB(mmHg)	70,00	50-85	67,65±6,93	100,00	60-130	96,93±11,20	<0,001**
Gest. Yaş(/hafta)	38,64	37,00-41,42	38,83±0,78	37,00	27-42,29	36,15±23,87	<0,001**
Doğum ağırlığı(gr)	3320,00	2730-5130	3380,61±342,60	2645,00	520-4320	2539,68±839,0	<0,001**

M:medyan değer, ort±ss: Ortalama±standart sapma, p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 10. Preeklampsi grubu ve kontrol grubu doğum şekli ve proteinüri verileri

		Kontrol grubu		Preeklampsi grubu		p
		n	n/N: %	n	n/N: %	
Doğum şekli	Normal doğum	108	35,1	116	37,7	0,503
	Sezaryan doğum	200	64,9	192	62,3	
Proteinüri	Yok	308	100,0	75	24,30	<0,001
	Bir + proteinüri	0	0,0	48	15,6	
	İki + proteinüri	0	0,0	78	25,3	
	Üç + proteinüri	0	0,0	107	34,7	

N: Toplam hasta sayısı, n: Hasta sayısı, p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışma gruplarının hastaneye ilk yatışta alınan hemogram, biyokimya ve tam idrar tetkikleri değerlendirildi. Bu laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 11’ de gösterilmiştir.

Biyokimya parametreleri değerlendirildiğinde preeklampsi grubunda BUN değeri ortalama 10,55±4,23 mg/dl iken, kontrol grubunda ise bu değer 10,1±1,26 mg/dl idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p**<0,001).

Preeklampsi grubunda kreatinin değeri ortalama 0,63±0,17 mg/dl iken, kontrol grubunda ortalama 0,49±0,09 mg/dl idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p**<0,001).

Preeklampsi grubunda AST değerleri ortalama $59,31 \pm 187,31$ UI/L iken kontrol grubunda ise bu değerler ortalama $21,08 \pm 5,89$ UI/L idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p^{**} < 0,001$).

Preeklampsi grubunda ALT değerleri ortalama $35,4 \pm 72,02$ UI/L iken, kontrol grubunda ise bu değerler ortalama $13,33 \pm 5,18$ UI/L idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p^{**} < 0,001$).

Preeklampsi grubunda hemoglobin değeri ortalama $11,98 \pm 1,67$ gr/dl, kontrol grubunda ise $11,4 \pm 1,43$ gr/dl olarak bulundu. İki grup arasında ortalama hemoglobin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p^{**} < 0,001$).

Preeklampsi grubunda trombosit sayısı ortalama $229,27 \pm 84,92 \times 10^3/\text{mm}^3$, kontrol grubunda ise $266,87 \pm 53,82 \times 10^3/\text{mm}^3$ idi. İki grup arasında trombosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$).

Preeklampsi grubunda lokosit sayısı ortalama $12,1 \pm 4,06 \times 10^3/\text{mm}^3$, kontrol grubunda ise $12,99 \pm 39,8 \times 10^3/\text{mm}^3$ idi. İki grup arasında ortalama lokosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p^{**} < 0,001$).

Preeklampsi grubunda nötrofil sayısı ortalama $9,34 \pm 4,45 \times 10^3/\text{mm}^3$, kontrol grubunda ise $7,83 \pm 2,12 \times 10^3/\text{mm}^3$ idi. Gruplar arasında ortalama nötrofil sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p^{**} < 0,001$).

Preeklampsi grubunda lenfosit sayısı ortalama $2,15 \pm 0,8 \times 10^3/\text{mm}^3$, kontrol grubunda lenfosit sayısı $2,17 \pm 0,66 \times 10^3/\text{mm}^3$ olarak bulundu. İki grup arasında ortalama lenfosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,556$).

Preeklampsi grubunda monosit sayısı ortalama $0,63 \pm 0,45 \times 10^3/\text{mm}^3$, kontrol grubunda monosit sayısı $0,58 \pm 0,18 \times 10^3/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Gruplar arasında ortalama monosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,210$).

Preeklampsi grubunda eosinofil sayısı ortalama $0,1 \pm 0,16 \times 10^3/\text{mm}^3$, kontrol grubunda eosinofil sayısı $0,11 \pm 0,1 \times 10^3/\text{mm}^3$ olarak bulundu. Gruplar arasında

ortalama eosinofil sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p^{**}<0,001$).

Preeklampsi grubunda bazofil sayısı ortalama $0,03\pm0,02 \times 10^3/\text{mm}^3$, kontrol grubunda bazofil sayısı $0,02\pm0,01 \times 10^3/\text{mm}^3$ idi. İki grup arasında ortalama bazofil sayısı açısından anlamlı fark saptandı ($p^*=0,002$).

Preeklampsi grubunda MPV ortalama $10,95\pm1,35 \text{ fL}$, kontrol grubunda MPV ortalama $10,74\pm7 \text{ fL}$ idi. Gruplar arasında ortalama MPV değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p^{**}<0,001$).

Tam idrar tetkikinde preeklampsi grubunun %85,4 ünde proteinüri saptandı. Kontrol grubunda ise proteinüri saptanmadı. Gruplar arasında proteinüri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p^{**}<0,001$).

Tablo 11. Preeklampsi grubu ve kontrol grubu laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Kontrol grubu			Preeklampsi grubu			p
	Medyan	Min-max	ort $\pm$ ss	Median	Min-max	Ort $\pm$ ss	
BUN (mg/dL)	7,00	2,9-15,00	7,20 $\pm$ 2,19	9,65	3,00-30,5	10,55 $\pm$ 4,23	<0,001**
Kreatinin (mg/dL)	0,48	0,21-0,74	0,49 $\pm$ 0,09	0,61	0,25-1,51	0,63 $\pm$ 0,17	<0,001**
AST (UI/L)	20,00	5,00-40,00	21,08 $\pm$ 5,89	24,50	8-30000	59,31 $\pm$ 187,31	<0,001**
ALT (UI/L)	12,00	5,00-37,00	13,33 $\pm$ 5,18	14,00	6-627	35,40 $\pm$ 72,02	<0,001**
Hemoglobin(gr/dL)	11,50	7,50-14,90	11,40 $\pm$ 1,43	12,00	7,50-16,70	11,98 $\pm$ 1,67	<0,001**
Trombo($10^3/\text{mm}^3$)	254,00	200-499	266,87 $\pm$ 53,82	225,00	13-542	229,27 $\pm$ 84,92	<0,001**
Lökosit($10^3/\text{mm}^3$)	10,54	6,10-19,60	10,72 $\pm$ 2,30	11,44	5,08-35,09	12,10 $\pm$ 4,06	<0,001**
Notrofil($10^3/\text{mm}^3$)	7,51	4,07-17,56	7,83 $\pm$ 2,12	8,44	3,55-31,89	9,19 $\pm$ 3,77	<0,001**
Lenfosit($10^3/\text{mm}^3$)	2,05	0,71-5,02	2,17 $\pm$ 0,66	2,12	0,09-7,40	2,15 $\pm$ 0,80	0,556
Monosit($10^3/\text{mm}^3$)	0,55	0,70-1,15	0,58 $\pm$ 0,18	0,58	0,00-3,70	0,61 $\pm$ 0,29	0,210
Eozinofil($10^3/\text{mm}^3$)	0,08	0,0-0,65	0,11 $\pm$ 0,10	0,06	0,0-2,15	0,10 $\pm$ 0,16	<0,001**
Bazofil ($10^3/\text{mm}^3$)	0,02	0,00-0,08	0,02 $\pm$ 0,01	0,02	0,00-0,25	0,03 $\pm$ 0,02	0,002*
MPV (fL)	10,20	7,70-13,70	10,18 $\pm$ 1,06	10,80	7,9-15,1	10,95 $\pm$ 1,35	<0,001**

ort $\pm$ ss: Ortalama $\pm$ standart sapma, $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir, Trombo: Trombosit.

Nötrofil/Lenfosit oranı(NLR), platelet/lenfosit oranı(PLR) ve Monosit/Lenfosit oranı(MLR) preeklampsi ve kontrol grubu arasında değerlendirildi. NLR, PLR ve MLR nin iki grup arasındaki karşılaştırılması Tablo 12’ de gösterilmiştir.

Preeklampsi grubunda NLR ortalaması $5,29 \pm 5,32$ iken, kontrol grubunda bu değeri $3,92 \pm 1,94$ olarak bulundu. İki grup arasında NLR de istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p^{**} < 0,001$).

Preeklampsi grubunda PLR'de verilerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle medyan değer kıstas alınmış ve medyan değer 105,21 bulundu. Kontrol grubunda ise medyan değer 126,48 idi. İki grup arasında PLR de istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p^{**} < 0,001$).

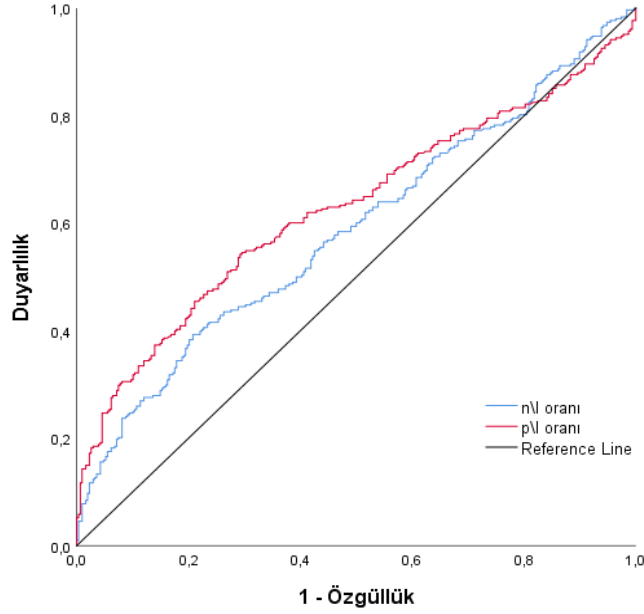
Preeklampsi grubunda MLR ortalaması $0,32 \pm 0,25$ iken, kontrol grubunda MLR ortalaması $0,28 \pm 0,09$ olarak bulundu. İki grup arasında MLR de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,055$).

Tablo 12. Preeklampsi ve kontrol grubu laboratuvar sonuçlarında NLR, PLR ve MLR oranlarının karşılaştırılması

	Kontrol grubu			Preeklampsi grubu			p
	Median	Min-max	ort $\pm$ ss	Median	Min-max	Ort $\pm$ ss	
NLR	3,55	1,40-24,73	$3,92 \pm 1,94$	3,87	1,46-56	$5,28 \pm 5,32$	$< 0,001^{**}$
PLR	126,48	45,88-340,48	$131,48 \pm 40,59$	105,21	4,66-3988,86	$132,25 \pm 233,56$	$< 0,001^{**}$
MLR	0,26	0,02-0,65	$0,28 \pm 0,09$	0,28	0,00-3,25	$0,32 \pm 0,25$	0,055

ort $\pm$ ss: Ortalama $\pm$ standart sapma, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

NLR ve PLR nin preeklampsi ve kontrol grubunu ayırt etmedeki yerini belirlemek için yapılmış ROC analizinde her iki inflamatuvar parametrenin preeklampsiyi ayırt ettiği saptanmıştır ve ROC eğrisi şekil 3'te grafik olarak gösterilmiştir. Analiz sonucunda $NLR > 4,55$ olması %39,0 duyarlılık ve %79,2 özgüllükle preeklampsi varlığını öngördüğü saptandı (EAA: 0,587; $p < 0,001^{**}$) (Tablo 13). $PLR < 108,85$ olması %54,2 duyarlılık ve %70,8 özgüllükle preeklampsi varlığını öngördüğü saptandı (EAA: 0,627; $p < 0,001^{**}$) (Tablo 11).



NLR: n/l oranı; PLR: p/l oranı

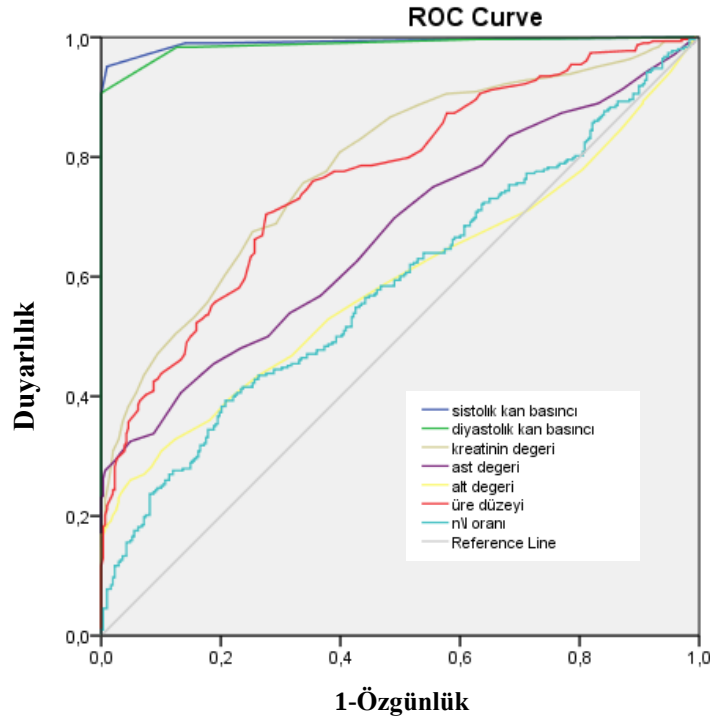
Şekil 3. Preeklampsi ve kontrol grubu arasındaki; NLR ve PLR ROC analiz grafiği

Tablo 13. Preeklampsi ve kontrol grubu arasındaki; NLR ve PLR ROC analiz sonuçları

Kesim noktası	Duyarlılık	Özgüllük	EAA (%95 GA)	SH	p
NLR>4,55	0,390	0,792	0,587 (0,542-0,632)	0,023	<0,001**
PLR<108,85	0,542	0,708	0,627 (0,583-0,672)	0,022	<0,001**

EAA: Eğri altında kalan alan, SH: Standart Hata, p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

NLR, klinik ve biyokimyasal parametrelerin yapıldığı karşılaştırmalı ROC eğrisi aşağıda şekil 4'te verilmiştir. Analiz sonucunda klinik verilerden sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı; biyokimyasal parametrelerden üre, kreatinin, AST ve ALT parametreleri NLR'ye göre eğrinin altında kalan alan daha büyük yer kapladığı saptanmıştır. Bu veriler tablo 14'te gösterilmiştir.



NLR: n/l oranı

Şekil 4. Preeklampsi ve kontrol grubu arasındaki; NLR, klinik ve biyokimyasal parametrelerin ROC analiz grafiği

Tablo 14. Preeklampsi ve kontrol grubu arasındaki; NLR, klinik ve biyokimyasal parametre analiz sonuçları

	EAA (%95 GA)	SH	p
Sistolik kan basıncı	0,992 (0,985-0,998)	0,003	<0,001**
Diyastolik kan basıncı	0,987 (0,979-0,995)	0,004	<0,001**
Üre	0,765 (0,728-0,802)	0,019	<0,001**
Kreatinin	0,785 (0,749-0,820)	0,018	<0,001**
AST	0,671 (0,629-0,714)	0,022	<0,001**
ALT	0,590 (0,545-0,636)	0,023	<0,001**
NLR	0,587 (0,542-0,632)	0,023	<0,001**

EAA: Eğri altında kalan alan, SH: Standart Hata, p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Demografik parametreler hafif preeklampsi, ağır preeklampsi ve kontrol grubu olmak üzere üç grup arasında değerlendirildi. Hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi grupları kendi arasında ikili grup olarak karşılaştırıldı, sonuçlar

değerlendirildi. Karşılaştırma sonuçları tablo 15’te verildi. Yaş değerlerinde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,727$).

Doğum sayısı(Parite), SKB, DKB, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, APGAR 1.dakika ve APGAR 5.dakika değerlendirmeleri üç grup arasında yapılan değerlendirmede istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p^{**}<0,001$).

Tablo 15. Hafif preeklampsi, ağır preeklampsi ve kontrol grubunun demografik ölçütlerinin karşılaştırılması

	Hafif preeklampsi		Ağır preeklampsi		Kontrol grubu		p
	M	ort± ss	M	ort± ss	M	ort±ss	
Yaş(yıl)	27,00	28,32±7,68	28,00	29,00±8,27	28,00	28,38±6,11	0,727
Doğum sayısı	1,00	^a 1,48±1,86	0,00	^a 1,37±1,81	2,00	^b 2,13±1,57	<0,001**
SKB(mm.Hg)	140,00	^a 143,57±13,67	160,00	^b 161,39±18,67	110,00	^c 107,21±8,07	<0,001**
DKB(mm..Hg)	90,00	^a 92,17±8,15	100,00	^b 102,64±11,71	70,00	^c 67,44±7,75	<0,001**
Gest. Yaş(hafta)	38,00	^a 38,00±2,15	34,50	^b 34,21±3,64	38,64	^c 38,83±0,78	<0,001**
Doğum kilosu(gr)	3000,00	^a 2992,02±600,78	1965,00	^b 1996,86±759,65	3320,00	^c 3380,61±342,60	<0,001**
APGAR 1.dak	7,00	^a 7,32±1,13	6,50	^b 5,66±2,40	8,00	^c 7,80±,74	<0,001**
APGAR 5.dak	9,00	^a 8,65±0,85	8,00	^b 6,96±2,64	9,00	^c 8,98±,60	<0,001**

M:medyan değer, ort±SS: Ortalama±Standart sapma, $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diastolik Kan Basıncı

Daha sonra laboratuvar parametreleri şiddetine göre preeklampsi grubu hafif preeklampsi, ağır preeklampsi olarak 2 gruba ayrıldı. Hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi grupları kendi arasında ikili grup olarak karşılaştırıldı ve değerlendirildi. Karşılaştırma sonuçları Tablo 16’da gösterildi.

Hafif preeklampsi, ağır preeklampsi ve kontrol grubu olmak üzere üç grup arasında yapılan değerlendirmede, biyokimyasal parametrelerden BUN değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p^{**}<0,001$).

Üç grup arasında yapılan değerlendirmede biyokimyasal parametrelerden kreatinin, AST ve ALT değerleri açısından hafif ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu parametrelerin hafif ve ağır preeklampsinin ikili karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Hemoglobin ve trombosit değerlerinde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p^{**}<0,001$).

Gruplar arasındaki bu değerlendirmeler sonucunda lokosit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ve MPV değerlerinde hem üç grup arasındaki değerlendirmede, hemde hafif ve ağır preeklampsinin ikili karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 16. Hafif preeklampsisi, ağır preeklampsisi ve kontrol grubunun laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Hafif preeklampsisi		Ağır preeklampsisi		Kontrol grubu		p
	M	ort± ss	M	ort± ss	M	ort±ss	
BUN(mg/dL)	8,80	^a 9,35±3,25	11,40	^b 11,99±4,79	7,00	^c 7,20±2,19	<0,001**
Kreatinin(mg/dL)	0,58	^a 0,58±0,11	0,66	^b 0,69±0,21	0,48	^a 0,49±0,09	<0,001**
AST(UI/L)	22,00	^a 24,63±10,39	32,00	^b 100,92±272,33	20,00	^a 21,08±5,89	<0,001**
ALT(UI/L)	13,00	^a 15,00±9,63	17,00	^b 59,89±101,18	12,00	^a 13,33±5,18	<0,001**
Hemoglobin(gr/dL)	11,80	^a 11,76±1,52	12,25	^b 12,26±1,80	11,50	^c 11,40±1,43	<0,001**
Trombosit($10^3/mm^3$)	234,50	^a 240,73±70,84	209,50	^b 215,51±97,72	254,00	^c 266,87±53,82	<0,001**
Lokosit($10^3/mm^3$)	10,97	11,25±2,75	11,97	13,11±5,05	10,55	12,99±39,80	0,502
Notrofil($10^3/mm^3$)	7,94	8,39±2,57	9,19	10,48±5,77	7,51	7,83±2,12	0,450
Lenfosit($10^3/mm^3$)	2,16	2,14±0,58	2,01	2,16±1,01	2,05	2,17±,66	0,862
Monosit($10^3/mm^3$)	0,58	0,62±0,31	0,58	0,65±0,57	0,55	0,58±0,18	0,098
Eozinofil($10^3/mm^3$)	0,07	0,10±0,13	0,06	0,09±0,19	0,08	0,11±0,10	0,198
Bazofil($10^3/mm^3$)	0,02	^a 0,02±0,01	0,02	^b 0,03±0,03	0,02	^a 0,02±0,01	<0,001**
MPV(fL)	10,80	10,90±1,32	10,75	11,01±1,39	10,20	10,74±7,00	0,861

M:medyan değer, ort±ss: Ortalama±standart sapma, $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

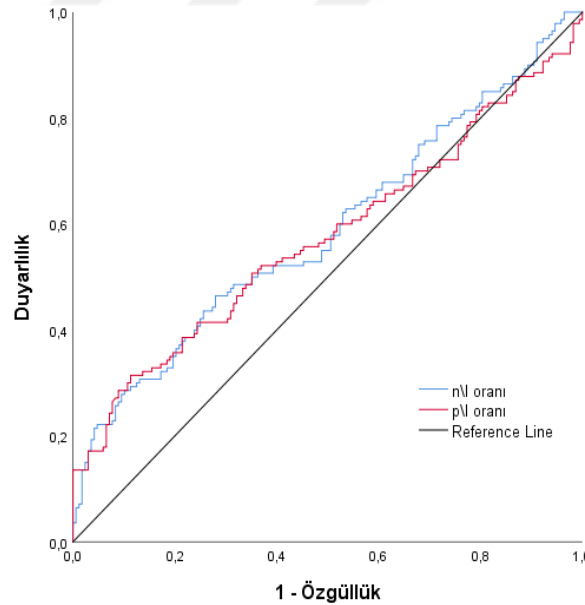
NLR, PLR ve MLR değerleri hafif preeklampsisi, ağır preeklampsisi ve kontrol grupları arasında değerlendirildiğinde elde edilen sonuçlar Tablo 17’de gösterilmiştir. Üç grup arasında yapılan NLR ve PLR de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Üç grup arasında NLR ve PLR de hafif preeklampsisi ve ağır preeklampsisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (NLR $p^{**}<0,001$; PLR $p^{**}<0,001$). MLR de üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,160$).

Tablo 17. Hafif preeklampsi, ağır preeklampsi ve kontrol grubunun NLR, PLR VE MLR oranlarının karşılaştırılması

	Hafif preeklampsi		Ağır preeklampsi		Kontrol grubu		p
	M-1	ort± ss	M-2	ort± ss	M	ort±ss	
NLR	3,80	^a 4,30±2,34	4,40	^b 6,46±7,31	3,55	^a 3,92±1,94	<0,001**
PLR	107,88	^a 122,41±62,25	97,05	^b 144,06±339,95	126,48	^a 131,48±40,59	<0,001**
MLR	0,28	0,31±0,25	0,29	0,34±,25	0,26	0,28±0,09	0,160

M-1:Medyan değer, ort± ss: ortalama± standart sapma, M-2: Mean değer p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

NLR ve PLR nin preeklampsi ve kontrol grubunu ayırt etmedeki yerini belirlemek için yapılmış ROC analizinde her iki inflamatuvar parametrenin ağır preeklampsiyi ayırt ettiği saptanmıştır ve ROC eğrisi şekil 5'te grafik olarak gösterilmiştir. Analiz sonucunda NLR>4,69 olması %46,4 duyarlılık ve %72,0 özgüllükle preeklampsi varlığını öngördüğü saptandı (EAA: 0,588; p=0,008*) (Tablo 16). PLR<73,62 olması %31,4 duyarlılık ve %88,7 özgüllükle preeklampsi varlığını öngördüğü saptandı (EAA: 0,574; p=0,025*) (Tablo 18).



NLR: n/l oranı; PLR: p/l oranı

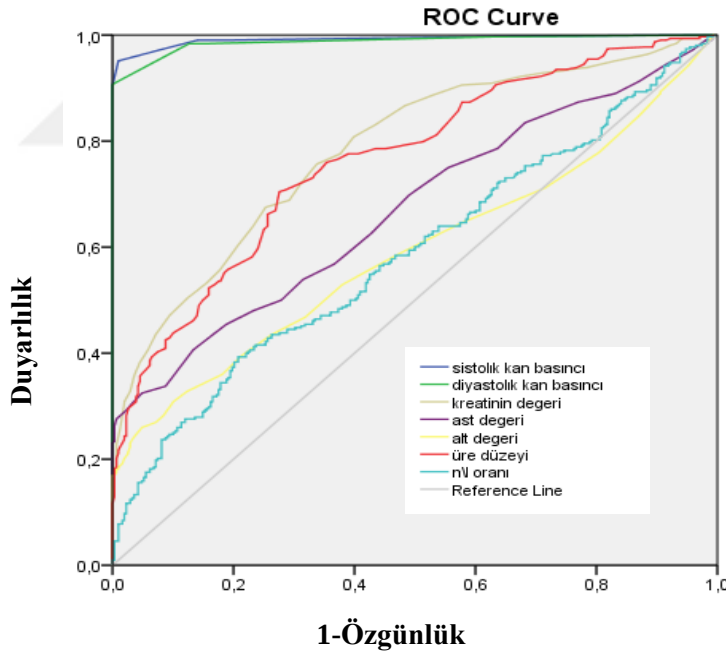
Şekil 5. Hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi arasındaki; NLR ve PLR ROC analiz grafiği

Tablo 18. Hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi arasındaki; NLR ve PLR ROC analiz sonuçları

Kesim noktası	Duyarlılık	Özgüllük	EAA (%95 GA)	SH	P
NLR >4,69	0,464	0,720	0,588 (0,523 0,653)	0,033	0,008*
PLR <73,62	0,314	0,887	0,574 (0,508 0,640)	0,025	0,025*

EAA: Eğri altında kalan alan, SH: Standart Hata, p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

NLR, klinik ve biyokimyasal parametrelerin yapıldığı karşılaştırmalı ROC eğrisi aşağıda şekil 6'da verilmiştir. Analiz sonucunda klinik verilerden sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı; biyokimyasal parametrelerden üre, kreatinin, AST ve ALT parametreleri NLR'ye göre eğrinin altında kalan alan daha büyük yer kapladığı saptanmıştır. Bu veriler tablo 19'da gösterilmiştir.



NLR: n/l oranı

Şekil 6. Hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi arasındaki; NLR, klinik ve biyokimyasal parametrelerin ROC analiz grafiği

Tablo 19. Hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi arasındaki; NLR, klinik ve biyokimyasal parametre analiz sonuçları

	EAA (%95 GA)	SH	p
Sistolik kan basıncı	0,786 (0,734-0,839)	0,027	<0,001**
Diyastolik kan basıncı	0,759 (0,704-0,813)	0,028	<0,001**
Üre	0,675 (0,615-0,735)	0,031	<0,001**
Kreatinin	0,666 (0,604-0,727)	0,031	<0,001**
AST	0,699 (0,639-0,759)	0,031	<0,001**
ALT	0,654 (0,590-0,718)	0,033	<0,001**
NLR	0,588 (0,523-0,653)	0,023	<0,008*

EAA: Eğri altında kalan alan, SH: Standart Hata, p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Gebeliğe eşlik eden hipertansif hastalıkların insidansı coğrafi konum ve ülkelere göre değişmekle beraber, gebelerin yaklaşık % 5-10'una eşlik etmektedir(1-3). Gebeliğin hipertansif hastalıkları, maternal ve perinatal, morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasındadır. Gebeliğe eşlik eden hipertansif hastalıklar, bütün dünyada yılda 50.000'den fazla maternal mortaliteye neden olmaktadır. Maternal mortalitenin üçüncü en sık nedenidir. Gebeliğe eşlik eden hipertansif hastalıklar, perinatal mortalitenin de en sık gözlenen nedenidir (4).

Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar sınıfında bulunan preeklampsisi gebelikte ve sonrasında maternal ve fetal mortalite ve morbidite riskisi arttırmaktadır. Preeklampsisi şiddetine göre kendi içinde hafif preeklampsisi ve ağır preeklampsisi olarak sınıflandırılmaktadır. Mevcut bilgiler ışığında preeklampsinin kesin ve tek tedavisi doğum olduğu için hastalığın şiddetinin belirlenmesi ve hızlı karar verilmesi gereken durumlar doğurmaktadır.

Preeklampsinin gelişiminde iki aşama olduğu düşünülmektedir. Birinci aşama plasentasyonun yetersiz olması, ikinci aşama ise sistemik inflamatuvar yanıtı aktive eden proinflamatuvar faktörlerin hastalıklı plasentadan salınması ve bunun preeklampsisi bulgularının oluşmasına neden olmasıdır (139). Bu sistemik ve kuvvetli inflamatuvar yanıtın yaygın endotelial disfonksiyona ve buna bağlı olarak ciddi bir vazokonstriksiyon ve uç organ hasarına neden olduğu varsayılmaktadır (140). Bir diğer mekanizma ise nötrofil ve lenfositlerin hiperaktivasyonu ve immünolojik yanıtına bağlı olarak inflamatuvar sitokinlerin ve otoantikorların salınarak endotelial disfonksiyona neden olmasıdır (141).

Yapılan bir çalışmada sağlıklı bir gebede monosit, makrofaj ve NK hücrelerinin lokal immün yanıtla anjiogenez, spiral arter yeniden yapılanması ve trofoblast gelişimini indükleyerek plasental gelişime katkıda bulunduğu gösterilmiştir (142). Başka bir çalışmada sistemik inflamatuvar yanıtla bağlı olarak

uyarılan monosit ve makrofajların desiduayı invaze ettikleri gösterilmiştir. Bu durumun spiral arterleri etkileyerek aterosize neden olduğu ve plasental kan akımını bozarak eklampsi gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmüştür (143).

Sistemik inflamatuvar yanıtı belirlemek için hemogramdan elde edilen NLR, PLR ve MLR gibi hematolojik parametrelerin kardiyovasküler, onkolojik ve metabolik hastalıklarda hastalığın varlığını ve şiddetini belirlemedeki yeri gösterilmiştir (144-148). NLR ve PLR nin özellikle koroner arter hastalarında ve akut koroner sendromlarda mortalite öngördürücüsü olduğu belirlenmiştir (149, 150). Yine yakın zamanda yapılmış çalışmalarda bu sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin preeklampsinin varlığı ve şiddetini öngördürebileceği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmaların sonuçlarında oldukça tartışmalı bulgular olduğu görülmektedir (151-153).

Yakın zamanda yapılan bir araştırmada NLR ve MLR' nin preeklampsiyi öngörme ve şiddetini belirlemede yardımcı olacağı gösterilmiştir. Aynı çalışmada kötü obstetrik sonuçların MLR tarafından öngörülebildiği sonucuna varılmıştır (154). Bizim çalışmamızda MLR' nin preeklampsiyi öngörme ve şiddetini belirleme açısından istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır .

Kurtoğlu ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada preeklampsili gebelerde NLR'nın kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak preeklampsi başlangıcı ve şiddeti açısından NLR anlamlı bulunmamıştır(151). Yavuzcan ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada da NLR' nin ağır preeklampsili gebelerde, sağlıklı gebe olmayan kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek olduğu, ancak sağlıklı gebe olanlara kıyasla anlamlı bulunmamıştır (152). Diğer çalışmalarda da, NLR preeklampsili gebelerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış, aynı zamanda hafif preeklampsi grubunda NLR, ağır preeklampsi grubuna göre yüksek saptanmış. Bu sonuca göre yazarlar NLR preeklampsinin şiddetini öngördürücü bir parametre olabileceğini vurgulamışlardır (154-156). Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz incelemesinde NLR'nin tanısal doğruluğunun yetersiz özgüllüğe, ancak preeklampsi tanısı için kabul edilebilir duyarlılığa sahip olduğunu göstermektedir (157). Pawler ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptıkları bir araştırmada preeklampsinin gelişimini ve şiddetini araştırmak amaçlı erken ikinci

trimesterde artmış NLR ve serum beta Hcg düzeyini tayin ederek takiplerinde preeklapsi ve şiddetli preeklapsi gelişen aynı hastalarla karşılaştırmışlar ve NLR preeklampsiyi öngörme ve şiddetini belirlemede yardımcı olacağını göstermişlerdir (158). Bizim çalışmamızda NLR' nin preeklampsiyi öngördüğü ve şiddetini belirlemede yardımcı bir parametre olabileceği göstermiştir.

Yapılan farklı çalışmalarda PLR'nin hasta gruplarında daha düşük olduğu tespit edilmiştir (155, 159, 160). Bizim çalışmamızda PLR' nin preeklampsiyi öngördüğü ve şiddetini belirlemede yardımcı bir parametre olabileceği gösterdik.

Bizim çalışmamızda yaptığımız ROC eğrisi analizleri sonucunda klinik ve biyokimyasal parametreler preeklampsiyi öngörmeye ve şiddetini belirlemede NLR ve PLR'den daha üstün olduğu sonucuna vardık. NLR ve PLR preeklampsiyi öngörme ve şiddetini belirlemede tek başlarına kullanılabilecek parametreler olamayacağı sonucuna vardık. NLR ve PLR preeklampsiyi gösterme ve şiddetini tanımlayabilmek için klinik bulgular ve laboratuvar parametreleri ile birlikte yardımcı parametreler olarak kullanılabileceği gösterdik.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Preeklampsi maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu bir sendromdur. Özellikle ağır preeklampsi komplikasyon oranı yüksek ve maternal mortalite riskini arttırmaktadır. Preeklampsiyi öngörebilecek veya şiddetini tespit etmemize yardımcı olabilecek hızlı çalışılabilen ve ucuz olan parametrelere ihtiyaç vardır. Bu parametreler özellikle ağır preeklampsi gelişebilecek hastaların önceden tespitinde yardımcı olacak; preeklampsiye bağlı maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin azalmasına yardımcı olacaktır.

Bu tez araştırması sonucunda NLR ve PLR' nin preeklampsiyi öngörme ve şiddetini belirlemede klinik göstergeler ve laboratuvar parametreleri ile beraber yardımcı bir parametre olabileceğini göstermektedir. MLR'de istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. NLR, PLR ve MLR uygulanması ve ulaşılması kolay olan değerlendirmeler olup preeklampsiyi öngörmesi ve şiddetinin belirlenmesi açısından daha fazla sayıda hasta değerlendirilmesi ve araştırılması gerektiği düşüncesindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Hebisch G. Hypertonie und Schwangerschaft. Praxis. 2003;92:2137-43.
2. Sağol S, Özkinay E. Lipid Peroxidation In The Etiopathogenesis Of Preeclampsia. Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology. 2000;10(1):7 - 15.
3. Ray JG, Wanigaratne S, Park AL, Bartsch E, Dzakpasu S, Urquia ML. Preterm preeclampsia in relation to country of birth. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2016;36(9):718-22.
4. Lenfant C. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. 2000. Am J Obstet Gynecol 183: S1-S22. Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn). 2001;3:75-88.
5. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 2004;114(Supplement 2):555-76.
6. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. Obstetrics & Gynecology. 2020;135(6):1492-5.
7. Çankaya A, Savan K. Preeklampsi ve Normal Gebelik Olgularında Plasenta Lokalizasyonunun Uterin Arter Doppler S/D Oranlarına Etkisi. Perinatoloji Dergisi. ARALIK 1999;7(4):315-8.
8. Naljayan MV, Karumanchi SA. New developments in the pathogenesis of preeclampsia. Advances in chronic kidney disease. 2013;20(3):265-70.
9. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. BMJ (Clinical research ed). 2005;330(7491):576-80.
10. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. ASH Position Paper: Hypertension in Pregnancy. The Journal of Clinical Hypertension. 2009;11(4):214-25.
11. Duan D-M, Niu J-M, Lei Q, Lin X-H, Chen X. Serum levels of the adipokine chemerin in preeclampsia. J Perinat Med [Internet]. 2012 2012/02//; 40(2):[121-7 pp.]. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/22117111>https://doi.org/10.1515/JPM.2011.127.
12. Luis B, Alice S-S, Alexandre Q, Irene R. Similarities Between Pre-Eclampsia and Atherosclerosis: A Protective Effect of Physical Exercise? Current Medicinal Chemistry. 2008;15(22):2223-9.

13. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A, et al. 2019 Turkish Hypertension Consensus Report. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2019;47(6):535-46.
14. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* 2014;4(2):105-45.
15. Tsigas E, Magee LA. Advocacy organisations as partners in pre-eclampsia progress: patient involvement improves outcomes. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2011;25(4):523-36.
16. Daskalopoulou SS, Khan NA, Quinn RR, Ruzicka M, McKay DW, Hackam DG, et al. The 2012 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for the Management of Hypertension: Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, and Therapy. *Canadian Journal of Cardiology.* 2012;28(3):270-87.
17. Abstracts of the American Society of Hypertension, Inc. Twenty-Sixth Annual Scientific Meeting and Exposition. May 21-14, 2011. New York City, New York, USA. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13 Suppl 1:A1-181.
18. Dekker GA, Sibai BM. Early detection of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 1991;165(1):160-72.
19. Practice ACoO. Practice bulletin #33: diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstetrics & Gynecology.* 2002;99(1):159-67.
20. Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, Lindheimer MD. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension in Pregnancy.* 2003;22(2):109-27.
21. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *The Lancet.* 2010;376(9741):631-44.
22. Acog section. *Obstetrics & Gynecology.* 2001;98(1):177-92.
23. von Dadelszen P, Magee LA. Antihypertensive Medications in Management of Gestational Hypertension-Preeclampsia. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2005;48(2):441-59.
24. Leeman L, Dresang LT, Fontaine P. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *American family physician.* 2016;93(2):121-7.
25. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratnam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet (London, England).* 2016;387(10022):999-1011.
26. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstetrics and gynecology.* 2003;102(1):181-92.

27. Chesley LC. Diagnosis of preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 1985;65(3):423-5.
28. Marik PE. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Postgraduate Medicine*. 2009;121(2):69-76.
29. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. Risk Factors for Preeclampsia, Abruption Placentae, and Adverse Neonatal Outcomes among Women with Chronic Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(10):667-71.
30. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2013;122(5):1122-31.
31. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2005;365(9461):785-99.
32. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;200(5):481.e1-7.
33. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2014;36(5):416-41.
34. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 2014;124(4):771-81.
35. Acog Practice Bulletin No. 33: Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;99(1):159-67.
36. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, Norman RJ, Chan A, Dekker GA. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9307):673-4.
37. Al-Safi Z, Imudia AN, Filetti LC, Hobson DT, Bahado-Singh RO, Awonuga AO. Delayed postpartum preeclampsia and eclampsia: demographics, clinical course, and complications. *Obstetrics and gynecology*. 2011;118(5):1102-7.
38. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, ter Riet G, Duley L, et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2008;12(6):iii-iv, 1-270.
39. Lawlor DA, Macdonald-Wallis C, Fraser A, Nelson SM, Hingorani A, Davey Smith G, et al. Cardiovascular biomarkers and vascular function during childhood in the

offspring of mothers with hypertensive disorders of pregnancy: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *European heart journal*. 2012;33(3):335-45.

40. Osmond C, Kajantie E, Forsén TJ, Eriksson JG, Barker DJ. Infant growth and stroke in adult life: the Helsinki birth cohort study. *Stroke*. 2007;38(2):264-70.
41. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(2):307-12.
42. Cooray SD, Edmonds SM, Tong S, Samarasekera SP, Whitehead CL. Characterization of symptoms immediately preceding eclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 2011;118(5):995-9.
43. Chames MC, Livingston JC, Ivester TS, Barton JR, Sibai BM. Late postpartum eclampsia: a preventable disease? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;186(6):1174-7.
44. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(2):307-12.
45. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1982;142(2):159-67.
46. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1986;155(3):501-9.
47. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;162(2):311-6.
48. Qiao C, Wang C, Zhao J, Liu C, Shang T. Elevated expression of KiSS-1 in placenta of Chinese women with early-onset preeclampsia. *PLoS One*. 2012;7(11):e48937.
49. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstetrics and gynecology*. 2004;103(5 Pt 1):981-91.
50. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN, Jr. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;181(4):924-8.

51. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(9):Cd008148.
52. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). American journal of obstetrics and gynecology. 1993;169(4):1000-6.
53. Mustafa R, Ahmed S, Gupta A, Venuto RC. A comprehensive review of hypertension in pregnancy. Journal of pregnancy. 2012;2012:105918.
54. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Seminars in perinatology. 2009;33(3):130-7.
55. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, et al. First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. Obstetrics and gynecology. 2012;119(6):1234-42.
56. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2013;170(1):1-7.
57. English FA, Kenny LC, McCarthy FP. Risk factors and effective management of preeclampsia. Integrated blood pressure control. 2015;8:7-12.
58. Lawler J, Osman M, Shelton JA, Yeh J. Population-Based Analysis of Hypertensive Disorders in Pregnancy. Hypertension in Pregnancy. 2007;26(1):67-76.
59. Dekker GA. Risk Factors for Preeclampsia. Clinical Obstetrics and Gynecology. 1999;42(3):422.
60. Levine RJ, Karumanchi SA. Circulating Angiogenic Factors in Preeclampsia. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2005;48(2):372-86.
61. Wen SW, Demissie K, Yang Q, Walker MC. Maternal morbidity and obstetric complications in triplet pregnancies and quadruplet and higher-order multiple pregnancies. American journal of obstetrics and gynecology. 2004;191(1):254-8.
62. Mello G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C, Lojacono A, Frusca T, et al. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. Hypertension (Dallas, Tex : 1979). 2005;46(6):1270-4.
63. Abi-Said D, Annegers JF, Combs-Cantrell D, Frankowski RF, Willmore LJ. Case-control study of the risk factors for eclampsia. American journal of epidemiology. 1995;142(4):437-41.

64. Ying H, Lu Y, Dong YN, Wang DF. Effect of Placenta Previa on Preeclampsia. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146126.
65. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. ASH position paper: hypertension in pregnancy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11(4):214-25.
66. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dällenbach R, Tercanli S, Holzgreve W, Hahn S, et al. Potential markers of preeclampsia--a review. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2009;7:70.
67. Moore-Maxwell CA, Robboy SJ. Placental site trophoblastic tumor arising from antecedent molar pregnancy. *Gynecologic oncology*. 2004;92(2):708-12.
68. Matsuo K, Kooshesh S, Dinc M, Sun CC, Kimura T, Baschat AA. Late postpartum eclampsia: report of two cases managed by uterine curettage and review of the literature. *American journal of perinatology*. 2007;24(4):257-66.
69. Starzyk KA, Salafia CM, Pezzullo JC, Lage JM, Parkash V, Vercruysse L, et al. Quantitative differences in arterial morphometry define the placental bed in preeclampsia. *Human pathology*. 1997;28(3):353-8.
70. Genbacev O, Zhou Y, Ludlow JW, Fisher SJ. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science*. 1997;277(5332):1669-72.
71. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biology of reproduction*. 2003;69(1):1-7.
72. Madazli R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in pre-eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2000;107(4):514-8.
73. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biology of reproduction*. 2003;69(1):1-7.
74. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong CY, Dashe J. *Williams obstetrics*, 24e: McGraw-hill; 2014.
75. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Dixon G, Brosens I. The pattern of interstitial trophoblastic invasion of the myometrium in early human pregnancy. *Placenta*. 1981;2(4):303-16.
76. Isaka K, Usuda S, Ito H, Sagawa Y, Nakamura H, Nishi H, et al. Expression and activity of matrix metalloproteinase 2 and 9 in human trophoblasts. *Placenta*. 2003;24(1):53-64.

77. Reister F, Frank HG, Kingdom JC, Heyl W, Kaufmann P, Rath W, et al. Macrophage-induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2001;81(8):1143-52.
78. Vitoratos N, Hassiakos D, Iavazzo C. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Journal of pregnancy*. 2012;2012:298343.
79. Burton GJaT-hH. Hypoxia-reoxygenation; a potential source of placental oxidative stress in normal pregnancy and preeclampsia. *Fetal and Maternal Medicine Review*, . 2003;14(2): p. 97-117.
80. Makris A, Thornton C, Thompson J, Thomson S, Martin R, Ogle R, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney international*. 2007;71(10):977-84.
81. Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW. Inflammation and pre-eclampsia. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2006;11(5):309-16.
82. Gervasi MT, Chaiworapongsa T, Pacora P, Naccasha N, Yoon BH, Maymon E, et al. Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2001;185(4):792-7.
83. Lachmeijer AM, Dekker GA, Pals G, Aarnoudse JG, ten Kate LP, Arngrímsson R. Searching for preeclampsia genes: the current position. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2002;105(2):94-113.
84. Boyd PA, Lindenbaum RH, Redman C. Pre-eclampsia and trisomy 13: a possible association. *Lancet (London, England)*. 1987;2(8556):425-7.
85. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of complete and partial molar pregnancy. *The Journal of reproductive medicine*. 1994;39(3):139-46.
86. Poston L, Raijmakers M, Kelly F. Vitamin E in preeclampsia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004;1031:242-8.
87. Kramer MS, Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003(4):Cd000032.
88. Hofmeyr GJ, Belizán JM, von Dadelszen P. Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary. *Bjog*. 2014;121(8):951-7.
89. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;194(3):639-49.

90. Paré E, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim KH. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstetrics and gynecology*. 2014;124(4):763-70.
91. Huppertz B, Kingdom J, Caniggia I, Desoye G, Black S, Korr H, et al. Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation. *Placenta*. 2003;24(2-3):181-90.
92. Chen Q, Stone PR, McCowan LM, Chamley LW. Phagocytosis of necrotic but not apoptotic trophoblasts induces endothelial cell activation. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2006;47(1):116-21.
93. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Molecular aspects of medicine*. 2007;28(2):192-209.
94. Huang SJ, Chen CP, Schatz F, Rahman M, Abrahams VM, Lockwood CJ. Preeclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. *The Journal of pathology*. 2008;214(3):328-36.
95. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1989;161(5):1200-4.
96. Swellam M, Samy N, Wahab SA, Ibrahim MS. Emerging role of endothelial and inflammatory markers in preeclampsia. *Disease markers*. 2009;26(3):127-33.
97. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation (New York, NY : 1994)*. 2002;9(3):147-60.
98. Jonsson Y, Rubèr M, Matthiesen L, Berg G, Nieminen K, Sharma S, et al. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. *Journal of reproductive immunology*. 2006;70(1-2):83-91.
99. Poston L. Endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Pharmacological reports : PR*. 2006;58 Suppl:69-74.
100. Lamarca B, Speed J, Ray LF, Cockrell K, Wallukat G, Dechend R, et al. Hypertension in response to IL-6 during pregnancy: role of AT1-receptor activation. *International journal of interferon, cytokine and mediator research*. 2011;2011(3):65-70.
101. Sacks GP, Redman CW, Sargent IL. Monocytes are primed to produce the Th1 type cytokine IL-12 in normal human pregnancy: an intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cells. *Clinical and experimental immunology*. 2003;131(3):490-7.
102. Aly AS, Khandelwal M, Zhao J, Mehmet AH, Sammel MD, Parry S. Neutrophils are stimulated by syncytiotrophoblast microvillous membranes to generate superoxide

radicals in women with preeclampsia. American journal of obstetrics and gynecology. 2004;190(1):252-8.

103. Hung TH, Charnock-Jones DS, Skepper JN, Burton GJ. Secretion of tumor necrosis factor-alpha from human placental tissues induced by hypoxia-reoxygenation causes endothelial cell activation in vitro: a potential mediator of the inflammatory response in preeclampsia. The American journal of pathology. 2004;164(3):1049-61.
104. Agatista PK, Ness RB, Roberts JM, Costantino JP, Kuller LH, McLaughlin MK. Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2004;286(4):H1389-H93.
105. Duley L, editor The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Seminars in perinatology; 2009: Elsevier.
106. Brennan LJ, Morton JS, Davidge ST. Vascular dysfunction in preeclampsia. Microcirculation (New York, NY : 1994). 2014;21(1):4-14.
107. Selçuk SN, Yurdakök M. Preeklamptik anne bebekleri. Çocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi. 2015;58(3).
108. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bokedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2009;374(9694):979-88.
109. Goplani K, Shah P, Gera D, Gumber M, Dabhi M, Feroz A, et al. Pregnancy-related acute renal failure: A single-center experience. Indian journal of nephrology. 2008;18(1):17.
110. Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin ML, Gertner JM, Laragh JH. Hypocalciuria in preeclampsia. The New England journal of medicine. 1987;316(12):715-8.
111. Escher G, Cristiano M, Causevic M, Baumann M, Frey FJ, Surbek D, et al. High aldosterone-to-renin variants of CYP11B2 and pregnancy outcome. Nephrology dialysis transplantation. 2009;24(6):1870-5.
112. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP, et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;89(2):770-5.
113. Mostello D, Catlin TK, Roman L, Holcomb Jr WL, Leet T. Preeclampsia in the parous woman: who is at risk? American journal of obstetrics and gynecology. 2002;187(2):425-9.

114. Muller F, Savey L, Le Fiblec B, Bussi res L, Ndayizamba G, Colau JC, et al. Maternal serum human chorionic gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;175(1):37-40.
115. Sardana D, Nanda S, Kharb S. Thyroid hormones in pregnancy and preeclampsia. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2009;10(3):168-71.
116. Zhang J, Troendle JF, Levine RJ. Risks of hypertensive disorders in the second pregnancy. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2001;15(3):226-31.
117. Zehua W, Guirong X, Ying Z. The predictive value of plasma fibronectin concentration on fetal growth retardation at earlier stage of the third trimester. *Journal of Tongji Medical University*. 2001;21(3):253-5.
118. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(10):667-71.
119. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2008;2(6):484-94.
120. Gant N, Chand S, Worley R, Whalley P, Crosby U, MacDonald P. A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1974;120(1):1-7.
121. Remuzzi G, Marchesi D, Zoja C, Muratore D, Mecca G, Misiani R, et al. Reduced umbilical and placental vascular prostacyclin in severe pre-eclampsia. *Prostaglandins*. 1980;20(1):105-10.
122. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides K. Uterine artery Doppler at 11+ 0 to 13+ 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007;30(5):742-9.
123. Zusterzeel P, R tten H, Roelofs H, Peters W, Steegers E. Protein carbonyls in decidua and placenta of pre-eclamptic women as markers for oxidative stress. *Placenta*. 2001;22(2-3):213-9.
124. Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *American journal of hypertension*. 2001;14(S3):178S-85S.
125. Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, Lim K-H, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(5):649-58.
126. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *The Lancet*. 2001;357(9251):209-15.

127. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane database of systematic reviews*. 2014(6).
128. Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers PE. Low sodium diet and pregnancy-induced hypertension: a multi-centre randomised controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1998;105(4):430-4.
129. Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajärvi M, Mäenpää J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2002;109(2):161-7.
130. pregnancy: NCCfWsaCsHHi. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. 2011.
131. National Collaborating Centre for Ws, Children's H. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. London: RCOG Press Copyright © 2011, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.; 2010.
132. Abromovici DR SB. Preeclampsia-Eclampsia. In: Queenan JT (Ed), Management of High risk pregnancy. Blackwell Science, Massachusetts: . 1999:368- 77.
133. API O, API M. Gebelik ve Hipertansiyon. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology Special Topics*. 2013;6(3):79-91.
134. Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, Herbst MA, Meyers JA, Hankins GD. Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;199(1):36. e1-. e5.
135. Magann EF, Martin Jr JN. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1999;42(3):532.
136. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;105(2):402-10.
137. Obstetricians ACo, Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2013;122(5):1122.
138. Lykke JA, Bare LA, Olsen J, Lagier R, Tong C, Arellano A, et al. Vascular associated gene variants in patients with preeclampsia: results from the Danish National Birth Cohort. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2012;91(9):1053-60.
139. Redman CW, Sargent IL. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta*. 2009;30 Suppl A:S38-42.

140. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123(24):2856-69.
141. Laresgoiti-Servitje E, Gómez-López N, Olson DM. An immunological insight into the origins of pre-eclampsia. *Human reproduction update*. 2010;16(5):510-24.
142. Svensson-Arvelund J, Ernerudh J, Buse E, Cline JM, Haeger JD, Dixon D, et al. The placenta in toxicology. Part II: Systemic and local immune adaptations in pregnancy. *Toxicologic pathology*. 2014;42(2):327-38.
143. Faas MM, Spaans F, De Vos P. Monocytes and macrophages in pregnancy and pre-eclampsia. *Frontiers in immunology*. 2014;5:298.
144. Zhang WW, Liu KJ, Hu GL, Liang WJ. Preoperative platelet/lymphocyte ratio is a superior prognostic factor compared to other systemic inflammatory response markers in ovarian cancer patients. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2015;36(11):8831-7.
145. Seckin KD, Karşlı MF, Yucel B, Bestel M, Yıldırım D, Canaz E, et al. The utility of tumor markers and neutrophil lymphocyte ratio in patients with an intraoperative diagnosis of mucinous borderline ovarian tumor. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2016;196:60-3.
146. Pek E, Beyazit F, Korkmaz NS. Predictive value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Vaginitis. *Pakistan journal of medical sciences*. 2021;37(1):250-5.
147. Yue S, Zhang J, Wu J, Teng W, Liu L, Chen L. Use of the Monocyte-to-Lymphocyte Ratio to Predict Diabetic Retinopathy. *International journal of environmental research and public health*. 2015;12(8):10009-19.
148. Kocas C, Yildiz A, Abaci O, Karaca OS, Firdin N, Dalgic Y, et al. Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Angiology*. 2015;66(10):964-8.
149. Ayhan SS, Oztürk S, Erdem A, Özlü MF, Ozyaşar M, Erdem K, et al. [Relation of neutrophil/lymphocyte ratio with the presence and severity of coronary artery ectasia]. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2013;41(3):185-90.
150. Sari I, Sunbul M, Mammadov C, Durmus E, Bozbay M, Kivrak T, et al. Relation of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio with coronary artery disease severity in patients undergoing coronary angiography. *Kardiologia polska*. 2015;73(12):1310-6.
151. 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. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the*

European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2015;28(1):97-9.

152. 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. *Ginekologia polska*. 2014;85(3):197-203.
153. Kirbas A, Biberoglu E, Daglar K, İskender C, Erkaya S, Dede H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic marker of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2014;180:12-5.
154. Wang J, Zhu QW, Cheng XY, Liu JY, Zhang LL, Tao YM, et al. Assessment efficacy of neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio in preeclampsia. *Journal of reproductive immunology*. 2019;132:29-34.
155. Serin S, Avcı F, Ercan O, Köstü B, Bakacak M, Kıran H. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? *Pregnancy hypertension*. 2016;6(1):22-5.
156. Sachan R, Patel M, V, Sachan P, Shyam R. Diagnostic accuracy of neutrophil to lymphocyte ratio in prediction of nonsevere preeclampsia and severe preeclampsia. *Journal of Current Research in Scientific Medicine*. 2017;3(2):79-83.
157. Zheng WF, Zhan J, Chen A, Ma H, Yang H, Maharjan R. Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in preeclampsia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(51):e18496.
158. Panwar M, Kumari A, Hp A, Arora R, Singh V, Bansiwala R. Raised neutrophil lymphocyte ratio and serum beta hCG level in early second trimester of pregnancy as predictors for development and severity of preeclampsia. *Drug discoveries & therapeutics*. 2019;13(1):34-7.
159. Mannaerts D, Heyvaert S. Are neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and/or mean platelet volume (MPV) clinically useful as predictive parameters for preeclampsia? 2019;32(9):1412-9.
160. Yücel B, Ustun B. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width and plateletcrit in preeclampsia. *Pregnancy hypertension*. 2017;7:29-32.

8. EKLER



9. ÖZGEÇMİŞ

■■■■■■■■■■ tarihinde ■■■■■■■■■■ ilçesinde dünyaya geldim. İlkokulu Akdeniz İlköğretim Okulu'nda ve ortaokulu da Şaban Kahil Sürmeli İlköğretim Okulu'nda okudum. Lise eğitimimi 2002-2006 yılları arasında Yüksel Acun Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2007 yılında tıp eğitimine başladım. Tıp fakültesinden 2015 yılında mezun oldum ve eğitimimi tamamlayıp aynı yıl Hatay Hassa Devlet Hastanesi'ne Devlet Hizmet Yükümlülüğü kurası ile atandım. Mecburi hizmetimin 5. ayında 31 Ağustos 2016'da Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında araştırma görevlisi doktor olarak çalışmaya başladım. Hala burada görevime devam etmekteyim.