



**İZMİR ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**PREEKLAMPSİ TANISINDA PERİFERİK KAN
PARAMETRELERİNİN TANISAL DEĞERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ruşat DERE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2024



İZMİR ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

PREEKLAMPSİ TANISINDA PERİFERİK KAN
PARAMETRELERİNİN TANISAL DEĞERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ruşat DERE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Esin KASAP

İZMİR/2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	iii
TEŞEKKÜRLER	iv
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
1. GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIKLARI.....	3
1.1 Gestasyonel Hipertansiyon	3
1.2 Preeklampsi ve Eklampsi:	4
1.3 Kronik Hipertansiyon.....	5
1.4 Süperempoze Preeklampsi	5
1.5 HELPP Sendromu	6
2. PREEKLAMPSİ	6
2.1 Preeklampsi İnsidansı:	6
2.2 Preeklampsinin Risk Faktörleri	7
2.3 Etiyoloji ve Patogenez	7
2.4 Patofizyoloji	11
2.5 Hipertansif Hastalığa Bağlı Etkilenen Sistemler	12
2.6 Preeklampsi Sürecini Ön Görme ve Süreci Önleme.....	16
2.7 Önleme Stratejileri	18
2.8 Ayırıcı Tanı	21
2.9 Yönetim	21
3. ÇALIŞMADA KULLANILAN İLGİLİ PARAMETRELER	26
3.1 Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR).....	26
3.2 Platelet Lenfosit Oranı (PLR).....	26
3.3 CRP/Albümin Oranı	27
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	28
BULGULAR	31
TARTIŞMA.....	43
SONUÇ.....	49
KAYNAKÇA.....	50

TEŞEKKÜRLER

Bilgisi, tecrübesi ve iletişim becerisiyle bizlere yol gösteren, başımız sıkıştığında her daim yanımda olan, sahip olduğu tüm bilgi birikimini ve mesleki deneyimini aktarmayı her zaman şevkle yapan, kolay zor demeden her türlü vakada sabırla bize eğitim veren değerli hocam, klinik şefimiz ve eğitim sorumlumuz sayın Doç. Dr. Yaşam Kemal AKPAK'a

Benimle tanıştığı ilk günden beri manevi desteğini her daim hissettiğim, bununla kalmayıp tez danışmanlığımlı üstlenerek akademik anlamda bana yol gösteren kişi olduğu için onur duyduğum, güçlü kişiliği, titizliği, zarafeti ve cerrahi nosyonu hepimize örnek olan sayın Doç. Dr. Esin KASAP'a

Bilgilerini ve sahip oldukları deneyimleri bize aktarma konusunda her zaman gayret göstermiş ve cerrahi bir branşta geldiğim bu noktada bana olan katkılarını asla unutmayacağım değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet DEMİR, Prof. Dr. Atalay EKİN, Doç. Dr. Ahkam Göksel KANMAZ, Doç. Dr. Emrah TÖZ, Doç. Dr. Mehmet Ferdi KINCI, Doç. Dr. İbrahim UYAR, Doç. Dr. Tayfun VURAL, Op. Dr. Sibel BAKİYE CİVAŞ, Başasistan Op. Dr. Azra ARICI YURTKUL, Op. Dr. Mehmet Bora BOZGEYİK, Op. Dr. Dilek KARTAL, Op. Dr. Ömer BAŞOĞUL, Op. Dr. Oktay AKGÜN ve kliniğimizin tüm uzmanlarına

Berber çalışma fırsatı yakaladığım ve bana katkılarını asla unutmayacağım dostlarım Dr. Atakan Emre GEZİCİ, Dr. Mücahit Furkan BALCI'ya

Her koşulda yanımda olan kıymetli eşim Fatma YILDIRIM DERE'ye ve aileme

Tepecik ve İzmir Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde çalışma fırsatı yakaladığım tüm asistan arkadaşlarıma, doğumhane, acil ve servis ekibinde bulunan hemşire, ebe, sekreter ve personellerine,

Teşekkür ederim...

KISALTMALAR

- ACOG: Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği
- AFS: Antifosfolipid sendromu
- ANP: Atriyal natriüretik peptid
- ALT: Alanin aminotransferaz
- APR: Akut faz reaktan
- AST: Aspartat aminotransferaz
- CRP: C-reaktif protein
- DİK: Dissemine intravasküler koagölasyon
- DKB: Diastolik kan basıncı
- DM: Diabetes mellitus
- EVT: Ekstravillöz trofoblast
- FGR: Fetal büyüme kısıtlılığı
- HCG: Human koryonik gonadotropin
- HPL: Human plasental laktojen
- HÜS: Hemolitik üremik sendrom
- MLR: Monoist Lenfosit Oranı
- NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı
- PE: Preeklampsi
- PRES: Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu
- RA: Romatoid artrit
- RCVS: Geri dönüşlü serebral vazokonstriksiyon sendromu
- SKB: Sistolik kan basıncı
- SLE: Sistemik lupus eritamosus
- TFT: Tiroid fonksiyon testleri
- TTP: Trombotik trombositopenik purpura
- USPSTF: Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü
- VKİ: Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Gestasyonel hipertansiyonun tanı kriterleri	5
Tablo 2. Preeklampsinin Risk Faktörleri.....	7
Tablo 3.Preeklampsi ile İlişkisi Olduğu Düşünülen Genler	11
Tablo 4.PE gelişimindeki prediktif testler	17
Tablo 5.Preeklampsi risk faktörleri ve aspirin kullanımı	20
Tablo 6. Gebelik sürecinde kullanılabilen antihipertansif ilaçlar	25
Tablo 7. Preeklampsi Tanısı Alan ve Almayan Gebelerin Tanımlayıcı Özellikleri ve Klinik Bulgularının Karşılaştırılması	32
Tablo 8. Preeklampsi Tanısı Alan ve Almayan Gebelerin Laboratuvar Parametreleri ve İndekslerinin Karşılaştırılması	33
Tablo 9. Preeklampsi Durumlarının Dağılımlarına Göre Gebelerin Tanımlayıcı Özellikleri ve Klinik Bulgularının Karşılaştırılması.....	35
Tablo 10. Preeklampsi Durumlarının Dağılımlarına Göre Gebelerin Laboratuvar Parametreleri ve İndekslerinin Karşılaştırılması	36
Tablo 11. Preeklampsi Olma Durumu ile Tanımlayıcı Özellikler, Laboratuvar ve İndeks Parametreleri Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları	38
Tablo 12. Preeklampsi Hastası Olma Olasılığının Tahmin Edilmesi İçin Gerçekleştirilen ROC Analizi Sonuçları	40
Tablo 13. Preeklampsi Hastası Olma Olasılığına Etki Eden Değişkenlerin Etkilerinin Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi	42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Gebelerdeki Preeklampsi Varlığı	31
Şekil 2. Preeklampsi Tanısı Alan ve Almayan Gebelerin Albümin Düzeyleri.....	34
Şekil 3. Gebelerdeki Preeklampsi Durumlarının Dağılımları.....	34
Şekil 4. Preeklampsi Durumlarının Dağılımlarına Göre Platelet Düzeyi	37
Şekil 5. Preeklampsi Durumlarının Dağılımlarına Göre Albümin Düzeyi	38
Şekil 6. Preeklampsi Hastası Olma Olasılığının Tahmin Edilmesi İçin Gerçekleştirilen ROC Analizi Sonuçları	39



ÖZET

AMAÇ: Preeklampitik gebelerde periferik kan parametrelerinin tanısal değerinin preeklampsiyi (PE) ve şiddetini ön görmede değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma kapsamına dahil edilme kriterlerine uyan 76 hafif preeklamsi ve 60 şiddetli preeklamsi, 68 sağlıklı olmak üzere 204 gebenin verileri incelendi. Gebelik sırasında ek hastalıklar, aktif lokal veya sistemik enfeksiyon, koryoamniyonit veya kortikosteroidler gibi ilaçlar, kronik sistemik hastalığı olan hastalar bu çalışmaya dahil edilmedi. Aktif enfeksiyon belirtileri ve semptomları (ağrı, ateş veya vajinal akıntı) olan hastalar çalışmadan hariç tutuldu. Tedavi öncesi alınan nötrofil, lökosit, trombosit, nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR), monosit lenfosit oranı (MLR), c-reaktif protein (CRP) ve albümin değerleri preeklampside, şiddetli preeklampside ve sağlıklı gebe grubunda karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışma kapsamında 60 şiddetli PE, 76 PE tanılı ve 68 ek özelliği bulunmayan toplam 204 gebe çalışmaya dahil edildi. Serum inflamatuvar parametreleri incelendiğinde NLR, PLR, MLR, CRP/Albümin oranları arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p>0.005$). Yaş; şiddetli preeklampitik gebelerde, preeklampitik ve sağlıklı gebelere göre anlamlı ileri bulundu ($p<0.01$). Albümin değeri şiddetli preeklampitik gebelerde, preeklampitik ve sağlıklı gebelere göre anlamlı düşük bulundu ($p:0.000$). Yaş için belirlenen kesme değeri 34,5 olup, bu değerde sensitivite (duyarlılık) %27,9, spesifite (özgüllük) ise %4,4'tür. Albümin düzeyi için belirlenen kesme değeri 35,5'tir. Bu değerde sensitivite %79,4, spesifite ise %48,5 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, ROC analizi sonuçları albümin düzeyinin, preeklampsisi olasılığını tahmin etmede yaş değişkenine kıyasla daha güçlü bir belirleyici olduğunu göstermektedir.

SONUÇ: Çalışmamız literatür ile uyumlu olarak artmış yaş ve düşük albümin değerlerini PE ile ilişkili saptandı. NLR, PLR ve MLR düzeyleri; şiddetli preeklampitik, hafif preeklampitik ve sağlıklı gebe kadınlar arasında farklılık göstermedi.

ANAHTAR KELİMELER: Preeklampsisi, hipertansiyon, NLR, PLR, CRP, albümin

ABSTRACT

AIM: This study aims to evaluate the diagnostic value of peripheral blood parameters in predicting preeclampsia (PE) and its severity in preeclamptic pregnancies.

MATERIALS AND METHODS: The data of 204 pregnant individuals meeting the inclusion criteria were analyzed, comprising 76 with mild preeclampsia, 60 with severe preeclampsia, and 68 healthy controls. Pregnant individuals with additional diseases during pregnancy, active local or systemic infections, chorioamnionitis, use of medications such as corticosteroids, or chronic systemic diseases were excluded from the study. Patients presenting signs or symptoms of active infection (pain, fever, or vaginal discharge) were also excluded. Pre-treatment values of neutrophils, leukocytes, platelets, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), C-reactive protein (CRP), and albumin were compared among the mild preeclampsia, severe preeclampsia, and healthy pregnancy groups.

RESULTS: The study included a total of 204 pregnant individuals: 60 with severe preeclampsia (PE), 76 with PE, and 68 healthy pregnancies without additional features. An evaluation of serum inflammatory parameters revealed statistically significant differences among the groups for NLR, PLR, MLR, and CRP/albumin ratios ($p > 0.005$). Age was found to be significantly higher in pregnant individuals with severe preeclampsia compared to those with PE and healthy pregnancies ($p < 0.01$). The albumin levels were significantly lower in severe preeclamptic pregnancies compared to those with PE and healthy pregnancies ($p = 0.000$). The cutoff value for age was determined as 34.5, with a sensitivity of 27.9% and a specificity of 4.4% at this threshold. For albumin levels, the identified cutoff value was 35.5, demonstrating a sensitivity of 79.4% and a specificity of 48.5%. In conclusion, the results of the ROC analysis indicate that albumin levels serve as a stronger predictor of preeclampsia likelihood compared to age.

CONCLUSION: Consistent with the literature, our study identified advanced age and low albumin levels as factors associated with PE. The levels of NLR, PLR and MLR did not differ significantly among women with severe preeclampsia, mild preeclampsia, and healthy pregnant women.

KEYWORDS: Preeclampsia, hypertension, NLR, PLR, CRP, albumin

GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelikte hipertansif hastalıklar maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. İnsidansı bölgeye, ırka ve ülkeye göre değişmekte olup, gebelikte yaklaşık olarak %5-10'u civarındadır (1, 2,3).

Preeklampsi; gebeliklerin %2-8'inde gebeliği komplike eden ciddi bir durumdur. Dünyada maternal mortalitenin sık nedenlerinden biri gebeliğin hipertansif bozukluklarıdır (3, 4). Türkiye'de yapılan bir çalışmaya göre gebelik dönemi hipertansif bozukluklar tüm anne ölümlerinin %15,5'inden sorumludur (5).

Gestasyonel hipertansiyon; bilinen tansiyon yüksekliği olmayan bir kadında, 20. gebelik haftası sonrasında dört saat aralıklarla ile ölçülen tansiyon ölçümlerinde iki ölçümde sistolik kan basıncı (SKB) ≥ 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı (DKB) ≥ 90 mmHg olmasıyla bu durum tanımlanır. Bazı özel durumlarda çoğul gebelik, kronik böbrek yetmezliği, trombofili bozukluklarında 20. haftadan önce de gebeliğe bağlı hipertansiyon görülme ihtimali mevcuttur.

Gelişmiş ülkelerdeki maternal ölümlerde belirgin düşüşe rağmen gestasyonel hipertansiyon gebelik sırasındaki ölümlerin en sık nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Gestasyonel hipertansiyon enfeksiyon ve kanama ile maternal morbidite ve mortalitenin en sık rastlanan nedenlerinden biridir (4). Fetal komplikasyonlar arasında perinatal asfiksi, fetal gelişim geriliği (FGR), prematür doğum, intrauterin mortalite gibi pek çok komplikasyon sayılabilir. Maternal komplikasyonlar ise beyin içi kanama, karaciğer yetmezliği, plasentanın dekolmanı, uterus kaybı, böbrek yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanabilecek bir süreç ile ilişkilidir (1).

Gestasyonel hipertansiyonda takip ve tedavi açısından en önemli hedef; PE ilerleyici olan durumun ayrımını yapabilmektir. PE tanısı; gebelik sürecinin 20. haftasından sonra, term döneme yakın ortaya çıkabilen bir süreçtir. Gestasyonel hipertansiyon; eşlik eden proteinüri olması veya proteinüri olmaksızın çeşitli uç organ fonksiyon bozuklukları ile karakterize multisistemik bir hastalıktır (6,7).

Preeklampsi sürecinde gestasyonel hipertansiyon tanılı gebelerde SKB ≥ 160 mmHg ve/veya DKB ≥ 110 mmHg olması durumunda ve/veya bazı uç organ hasarı bulgu ya da

semptomlarından herhangi birinin olması halinde bu süreç 'şiddetli özellikte PE' tanısı alır. Bu durum ciddi morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir (7). Eklampsi; gebelik hipertansif bozukluklarının konvülsiyon görüntüsüdür. Daha önce olmayan ve yeni başlayan tonik-klonik, fokal ya da multifokal nöbetlerin varlığıyla eklampsi tanısı konulmaktadır. Gebelik hipertansiyonunun en şiddetli formlarındandır (7).

Yapılan birçok klinik, sistemik çalışmalara rağmen PE'nin etyopatogenezi tam olarak açıklanamamaktadır. Bu nedenle, gebelik sürecinin hipertansif hastalığı olan PE'nin etkin bir tedavisi yoktur. Tek tedavi seçeneği gebeliğin sonlandırılmasıdır (8). Gebelik sürecinin hipertansif hastalığı olan PE hastalığının önlenmesi için çeşitli diyet ve ilaç uygulamaları sunulmuş olup bunların da kesin olarak faydaları ispatlanamamıştır (2). PE'nin klinik olarak bulguları ortaya çıkmadan tedaviye yönelik pek çok çalışma yapılmıştır (9).

Preeklampsi patofizyolojisini açıklamak için birden fazla mekanizma öne sürülmüştür. Mekanizmalardan biri gebenin bağışıklık sistemindeki artmış inflamatuvar yanıt nedenli hatalı plasantasyon ve bunun sonucu olarak damarsal geçirgenliğin artışı, mikrovasküler tromboz ve artmış damar tonusunun meydana gelmesi ile ilişkilendirilmektedir. Bu inflamasyon sürecinin gebe olmayan hastalarda hipertansiyonun, kardiyovasküler hastalıkların başlangıç ve progresyonundan rol oynadığı bilinmektedir. Gebelik sürecinde olan PE'nin gebelik süreci dışında oluşan kardiyovasküler hastalıklar ile benzer yanlarının olmasıyla bu iki durumun artmış sistemik inflamasyona dayalı ortak patofizyolojiye sahip oldukları düşünülmektedir (10).

Bu çalışmada; PE tanısında periferik kan parametrelerinin (hemogram ve rutin biyokimya) tanısal değerinin PE tanısı ve şiddetinin progresyonu hakkında kullanımının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

1. GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIKLARI

Hipertansiyon; uygun alet, ortam ve şartlarda (çan şeklindeki steteskop, tansiyon aletleri(civalı), tansiyon aleti manşonunun kola uygun büyüklükte olması, kan basıncı gebenin dinlenmesinden sonra oturur biçimde ölçülmeli ve kan basıncı ölçülecek olan kol kalp seviyesi düzeyinde olmalı) kan basıncı ölçümünde sistolik kan basıncı >140 mmHg veya diastolik kan basıncı >90 mmHg'yi geçmesi olarak tanımlanmaktadır.

Reprodüktif dönemdeki kadınlarda hipertansiyon görülme sıklığı %7'lerde iken bu oran gebelik döneminde yaklaşık %10 luk düzeye ulaşmaktadır. Gebelikte olan hipertansif hastalıklar maternal, fetal morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerinden birini oluşturmaktadır (7). Gebelik dönemi hipertansif hastalıklar maternal mortalitenin %16'sından sorumlu tutulmaktadır (7). Türkiye'de yapılan çalışmalarda bu oran tüm anne ölümlerinde %15,5 olarak bulunmuştur (5,11).

Gebelikte olan hipertansif hastalıkların prognozunun ve ilerleyişinin belirlenmesi maternal-fetal mortalite ve morbidite açısından önemlidir. Gebeliğin hipertansif hastalığında risklerin tespiti, tedavisi açısından önemlidir.

Gebelik sürecinde olan hipertansif hastalıkları tanımlamak amacıyla birçok klasifikasyon yapılmıştır (12). Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) 2013 yılında bir çalışma grubu görevlendirmiştir. Çalışma sonucunda temel klasifikasyon değişmemiştir (4). Dört tip hipertansif hastalık tanımlanmıştır:

- 1- Gestasyonel hipertansiyon
- 2- Preeklampsi ve eklampsi sendromu
- 3- Herhangi bir etiyolojiye bağlı kronik hipertansiyon
- 4- Süperempoze preeklampsi
- 5- HELLP sendromu

1.1 Gestasyonel Hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon; bilinen tansiyon yüksekliği olmayan bir kadında, 20. gebelik haftasından sonra, dört saat aralıklarla ile bakılan iki ölçümde, SKB \geq 140 mmHg ve/veya DKB \geq 90 mmHg olması ve proteinüri, PE'nin diğer semptomlarının mevcut olmadığı

gebeler olarak tanımlanır. Hipertansiyon postpartum 12. haftaya kadar devam edebilir ve buna geçici gebelik hipertansiyonu denir. Postpartum 12. haftadan sonra hipertansiyonun devam etmesi halinde kronik hipertansiyon tanısı alır. Bu durum uzun süreçli ve hastanın hayatını tehdit eden bir durum olduğu için gebelik dönemi hipertansif hastalıklar 12. haftaya kadar takip edilmelidir (13).

1.2 Preeklampsi ve Eklampsi:

Geniş çaplı yapılan bir sistematik derlemede, dünya genelinde PE prevalansı %4,6 olarak bulunmuştur. Dünyada doğrudan anne ölümlerinin %10-15'inin nedeni PE ve eklampsidir (16,17).

Bilinen hipertansif hastalığı olmayan >20 gebelik haftası sonrası arteriyel kan basıncının $\geq 140/90$ olması, bu duruma proteinüri ve/veya multiorgan fonksiyon bozukluğunun birliktelik gösterdiği gebeler PE tanısı alır. Proteinüri; 24 saatlik süreçte üriner protein atılımının >300 mg veya idrarda protein/kreatinin oranının >0,3 veya herhangi bir anda alınan idrar örneğinde persistan +1 dipstick (30mg/dl) protein saptanması olarak tanımlanmaktadır (4). Multiorgan disfonksiyonunda; karaciğer fonksiyon bozukluğu (serum transaminaz düzeylerinde (aspartat aminotransferaz: AST, alanin aminotransferaz: ALT) en az iki kat artış olması), böbrek fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin 1,1 mg/dl'den fazla olması ya da önceki değere göre artışın iki kattan fazla olması), merkezi sinir sistemi bozukluğu, trombositopeni (trombosit değerinin $<100000 \text{ mm}^3$ olması), akciğer ödemi değerlendirilir (14,15).

Güncel bilgiler dahilinde PE'nin başlangıç zamanına göre sınıflandırılması daha yaygın olarak kullanılmaktadır (18,19). PE'de 34 hafta öncesi (erken başlangıçlı) ve 34 hafta ve sonrası (geç başlangıçlı) kriter olarak kabul edilmektedir. Erken başlangıçlı PE; fetal büyüme kısıtlılığı (FGR), anormal uterin arter doppleri, kötü maternal ve neonatal sonuçlarla ilişkilidir. Geç başlangıçlı PE sınıflandırmasında bu tablo özellikle perinatal sonuçlarda biraz daha iyi seyirde olmaktadır (21,22).

Preeklampsi tablosuna; başka bir sebebe bağlı olmayan >20 hafta gebelik ya da postpartum 48 saatlik süreçte ve bazen daha uzun süre sonrasında olabilecek tonik-klonik, fokal ya da multifokal tarzda konvülsiyonların eklenmesi halinde bu tabloya eklampsi denir.

Eklampsi sürecinde olan konvulziyonlar grand mal tipindedir. Bu konvulziyonlar serebral korteks kökenlidir. Gestasyonel hipertansiyonun tanı kriterleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Gestasyonel hipertansiyonun tanı kriterleri

Gestasyonel Hipertansiyon	Bilinen hipertansif hastalığı olmayan bir kadında >20 gebelik haftasında arteriyel kan basıncının $\geq 140/90$ mmHg olması	
Preeklampsi	Hipertansiyon ile;	
	Proteinüri:	24 saatlik üriner protein atılımı ≥ 300 mg veya Protein/kreatinin oranı $\geq 0,3$ veya $\geq 1+$ dipstick
	Trombositopeni	Trombosit değerinin < 100000 mm ³
	Karaciğer fonksiyon bozulduğu	Serum transaminaz düzeylerindeki artışın en az iki kat olması
	Serebral semptomlar	Görme bulanıklığı, konvüziyon olması, baş ağrısı
	Böbrek fonksiyon bozukluğu	Serum kreatinin değerinin 1,1 mg/dl’den fazla veya önceki değere göre iki kat artışı
	Akciğer ödemi	

1.3 Kronik Hipertansiyon

Gebelik sürecinde ya da 20. gebelik haftası öncesinde olan (trofoblastik hastalık bağlı olmadığı sürece), gebelik döneminde devam eden veya gebeliğin 20. haftası sonrasında tanıyı alan ancak doğum sonrası 12. haftaya kadar süren ve sonrasında persiste eden hipertansif hastalığa kronik hipertansiyon denir.

1.4 Süperempoze Preeklampsi

Kronik hipertansiyon tanılı gebelerde gebeliğin >20. Haftası sonrası başlayan proteinüri varlığı ve/veya multiorgan fonksiyon bozukluğunun gelişmesi halinde bu süreç süperempoze PE tanısı alır. Süperempoze PE genel olarak tek başına PE durumuna göre gebelik sürecinin daha erken döneminde ortaya çıkar. Süperempoze PE; PE’ye göre daha ağır seyir göstermektedir ve bu duruma genellikle FGR eşlik etmektedir. Maternal ve fetal açıdan yalnız olarak PE’ye ve hipertansiyona göre daha kötü bir prognoz ile ilerlemektedir (25).

1.5 HELPP Sendromu

Preeklampsinin korkulan ve en şiddetli ilerleme hali HELLP sendromu olarak adlandırılır. Bu sendromun sessiz bir başlangıcının olabileceği bilinmelidir. Maternal, fetal morbidite ve mortalitede risk artışı mevcuttur (18). Tanı için birçok ölçüt olmasına rağmen klinikte tanıyı koyabilmek için mevcut kriterler; LDH 'ın ≥ 600 IU/L, üst sınırın iki katından fazla yükselmiş serum transaminaz değerlerinin mevcut olması, trombosit sayısının <100000 mm³, anormal periferik kan yaymasının mevcut olması, artmış bilirubin >1.2 mg/dl'dir (19).

2. PREEKLAMPSİ

Preeklampsia multiorgan ve sistemik yapıları etkileyen gebeliğe özgü hipertansif hastalık olarak tanımlanmaktadır. Bilinen hipertansif hastalığı olmayan, tansiyonları normotansif seyreden gebelerde 20. haftadan sonra ölçümü yapılan arteriyel kan basıncının $\geq 140/90$ mmHg olması bu duruma proteinüri ve/veya multiorgan disfonksiyonunun birliktelik gösterdiği gebeler PE tanısı alır. Proteinüri; 24 saatte üriner protein atılımının >300 mg veya idrarda protein/kreatinin oranının 0,3'ten büyük veya rastgele alınan bir idrar örneğinde persistan 30mg/dl (+1 dipstick) protein olması proteinüri olarak tanımlanmaktadır (4).

Gestasyonel hipertansiyon tanısı mevcut olan gebede sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg olması halinde ve/veya Tablo 1'de verilen diğer bulgu veya semptomlardan biri varsa bu süreç 'şiddetli özelliğe sahip PE' tanısı alır. Bu hastalarda; maternal, fetal yüksek morbidite ve mortalite riski mevcuttur.

2.1 Preeklampsia İnsidansı:

Preeklampsia sıklıkla genç yaş ve doğum yapmamış gebeleri etkilerken ileri yaş gebelerde süperempoze PE gelişme riski daha yüksek olasılıktadır. İnsidansı; çevresel etmenler, sosyoekonomik durum, etnik köken, ırk ve hatta mevsimsel etkilerle değişmesine rağmen doğum yapmamış gebe popülasyonunda %3-10 arasında bulunmuştur. Multiparlar gebelerde PE insidansı değişken olmakla beraber nullipar gebelerden daha az insidansa sahiptir (26).

2.2 Preeklampsinin Risk Faktörleri

Preeklampsi; maternal, fetal veya her ikisi kaynaklıda olabilmektedir. Bu hastalığın nedenleri arasında çevresel faktörler ve paternal nedenlerde mevcuttur. PE risk faktörleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Preeklampsinin Risk Faktörleri

-
- Doğum yapmama
 - Önceki gebelik sürecinde mevcut olan PE öyküsü
 - Yaş’ın 18’den küçük ya da 40’tan büyük olması
 - Aile öyküsünde PE mevcudiyeti
 - Obezite (vücut kitle indeksi (VKİ) >30 kg/m²)
 - Diyabetes mellitus (gebelik öncesi ve gebelikte)
 - Önceki gebelikte tansiyon ölçümleri regüle ise gebelikler arası sürenin uzaması, önceki gebelikte PE mevcut ise gebelikler arası sürenin kısılması tekrarlama riskinde artış gösterir
 - Kronik hipertansiyon
 - Kronik böbrek hastalığı
 - Otoimmün hastalık (örneğin, AFS: Antifosfolipid sendromu, SLE: Sistemik lupus eritematozus)
 - Vasküler hastalıklar ya da bağ doku hastalıkları
 - Önceki gebelikte FGR, dekolman veya fetal ölüm hikayesi mevcut ise
 - Tüp bebek tedavisi
 - Posttravmatik stres bozukluğu
 - Kontrolsüz hipertiroidizm
 - Sebebi açıklanamayan FGR
 - Multifetal gestasyon
 - Yüksek kan kurşun seviyesi
 - Hidrops fetalis
 - Azınlık ırkı veya etnik grubu veya başka şekilde dezavantajlı (Asyalı kadınlar ile Hispantik kadınların preeklampsi riski beyaz kadınlara göre daha düşük, siyah kadınlara göre ise çok daha düşüktür.)
-

2.3 Etiyoloji ve Patogenez

Preeklampsinin etyolojisi net olarak bilinmemekle beraber trofoblastik doku varlığı sonucu ortaya çıkan bir süreç olduğu düşünülmektedir. Bu durumu destekleyen en önemli gerekçe ise tedavisinin gebeliğin sonlandırılması olmasıdır. Yine plasentasyon defektinin PE’deki yerini destekleyen konulardan bazıları; molar gebelik ve çoğul gebeliklerdir. Molar gebelik ve çoğul gebeliklerde artmış PE riski mevcut olup koryon villusların bu olgularda normal gebelere göre daha fazla olması sorumlu tutulmaktadır. Miyometrium arterlerinin trofoblastlar tarafından invazyonunda sorun olan gebelerde plasentaya gelen akımda azalma

olmaktadır. Azalmış plasental kan akımının sonucu olarak FGR ve PE gözlenmektedir (27). PE etiyojisi hakkında yoğun araştırmalar sonucunda dört tez ön plana çıkmaktadır;

1-Uterus damarlarında olan anormal trofoblastik invazyon sonuçlu plasental implantasyon

2-Maternal, paternal ve fetal dokular arasındaki immünolojik uyumsuzluk yanıtı

3-Gebelikte kardiyovasküler veya inflamatuvar değişikliklerine maternal uyum bozukluğu

4-Kalıtımı hazırlayan genlerle beraber epigenetik etkileri barındıran genetik faktörler

2.3.1 Trofoblastın anormal invazyonu ile plasental implantasyon

Plasenta gelişiminde, ekstravillöz trofoblastlar maternal spiral arterlerin kas tabakasını sararlar (28). Plasenta gelişimindeki spiral arterin yeniden yapılanması daha düşük dirençli damarların, yüksek volümlü uteroplazental damarlar haline dönüşmelerine katkı sağlamaktadır. Bu şekilde damarlar önceki boyutlarına göre 4-6 kat artış göstererek yeterli genişliğe ulaşmakta ve spiral arterler fetus ve plasenta için yeterli kan akımı için olanak sağlamaktadır (29). Trofoblastların spiral arterlere invazyonu çeşitli sitokinler, adezyon molekülleri, ekstrasellüler matriks proteinleri ve metalloproteinazların etkileri ile gerçekleşir (30).

Preeklampside sıklıkla invazyon eksikliği söz konusudur. Bu gibi durumlarda miyometriyal damarlar endovasküler trofoblastlar tarafından yeterince sarmalanamaz ve sadece desidual damarlar endovasküler trofoblastlar tarafından sarmalanır. Bunun sonucu olarak miyometrial arterioller elastik dokusunu kaybetmez ve dış çap ortalamaları normalin sadece yarısı kadar olur (31). İnvazyon bozukluğunun büyüklüğü PE'nin şiddeti ile ilişkilidir (32). İnvazyon bozuklukları erken başlangıçlı PE olgularında daha ön plandadır (33). PE olgularında yapılan plasentasyon incelemelerinde; endotel hasarlanması, plazma bileşenlerinin damarların duvarlarına yerleşmesi, miyointimal hücre proliferasyonu ve medial nekroz değişiklikleri görülmüştür (34). Gebeliğin 34. haftasından küçük olan PE hastaları üzerinde yapılan çalışmaların sonucunda, miyointimal hücreler ve makrofaj hücrelerinde lipid birikimi olduğu izlenmiş olup ateroskleroz belirlenmiştir (35,36). Plasental beslenme; spiral arteriollerin normalden fazla daralması nedeniyle bozulabilir. Kanlanmanın bozulması sonucunda plasental döküntüler ve serbest radikallerin salınması PE'ye neden olan sistemik inflamatuvar yanıtı tetiklemektedir (35). Genelde plasental defektler; gebeliğin hipertansif hastalığına, erken doğuma, FGR ve/veya dekolman gelişimine neden olabilir (36,37).

2.3.2 Dokular arasındaki immünolojik uyumsuzluk yanıtı

Preeklampsi üzerine yapılan çalışmalarda bu sürecin immün sistem ile ilişkisinin mevcut olduğu gösterilmiştir. İmmün sistemin yanıtı; makrofaj, doğal öldürücü (NK) hücreleri, T hücreler (CD4+ ve CD8+), monosit, nötrofil hücrelerinin aktivasyonu olmuştur (38). PE'de plasentada meydana gelen hipoksi, inflamatuvar süreç veya oksidatif stres faktörleri trofoblastlarda apoptosisin yerine nekroz veya aponekroza neden olur (39). Bu nekrotik hücreler makrofajlarca fagosite edilir. Daha sonrası için tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa), interlökin 2 (IL-2) ve interferon c (IFN-c) gibi sitokinlerin salgısı olur. Bu süreçte sitokinlerin artışı ve hiperaktivitesi söz konusudur. Ek olarak trofoblast nekrozu; monositlerin endotele yapışmasını ve hücre içi adezyon molekülü 1 (ICAM-1) oluşumunu arttırlar.

Tüm bu süreçlerin PE tablosunun temelini oluşturduğu düşünülür (38). Gebelik sürecinde Th2 (supresor) oluşumu, Th1 (proinflamatuvar) oluşumundan fazladır. Bu durum gebede immün toleransın sağlanmasında görev alır. Bunun aksine preeklampitik gebelerde Th1 oluşumu daha fazla olmaktadır (38). Normalden fazla oluşan Th1 hücrelerinden salınan sitokinler endotel etkinliği ve plasenta oluşumu açısından olumsuzluklara sebep olmaktadır. Bu durumun PE'nin meydana gelmesinde zemin oluşturduğu düşünülmektedir.

Organ reddinde insan lökosit antijeninin (HLA) önemli rol oynadığı düşünülür. Bu benzerlikte immünolojik bozukluklar, PE hastalarında da gözlemlenmiştir (42). HLA sınıf I antijenleri için alışılmadık kombinasyonu ifade eden ekstravillöz trofoblast (EVT) hücreleri; HLA-C, HLA-E, HLA-G'dir. Bu antijen grubunu tanıdığı bilinen birden çok reseptörü ifade eden (ILT, öldürücü immünoglobulin reseptörleri (KIR), CD94) EVT hücreleriyle, doğal öldürücü (NK) hücreler birbirleriyle yakın temas halinde desiduaya sızar (43). EVT hücreleri ile NK hücreleri arasındaki etkileşim sürecinin ve sonraki etkileşim süreçlerinin plasenta implantasyonunu düzenlediği öngörülmüştür.

Yapılan çalışmalarda; nullipar gebelerde, gebelikleri arasında eş değiştirenlerde, uzun süreli gebelik aralıkları mevcut olanlarda, bariyer kontrasepsiyon kullanımı olanlarda veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu tedavisiyle hamilelik sürecine dahil olan kadınlarda paternal antijenlere maruziyet daha az olduğundan PE gelişme riski daha yüksek oranda bulunmuştur. Yapılan meta analizlerde; oosit bağışıyla gebeliği olan kadınların, diğer yardımcı üreme teknikleriyle gebeliği olan kadınlara oranla iki kattan daha fazla PE geliştirme riskine ve doğal yoldan gebeliği olan kadınlara göre dört kat daha fazla PE geliştirme oranına sahip oldukları sonucuna varılmıştır. Bu süreçler ve çalışmalar göz önünde bulundurulduğu takdirde

PE patogenezinde, maternal ve fetal immünojik intoleransının rol alabileceği hipotezi desteklenmektedir (40, 41).

2.3.3 Endotelyal hücre aktivasyonu

Preeklampsi patogenezi ve sürecini detaylı anlayabilmenin önemli noktalarından biri de endotel hücre aktivasyonunu göz önünde bulundurmadır. PE'de spiral arterlerin trofoblastik yetersiz invazyonunun sonucu olan fetoplasental hipoperfüzyon immünojik bir yetersizliğe neden olur. Bu süreç nedeniyle maternal dolaşıma faktörlerin salınması gerçekleşir. Bu kaskat sistemi; faktör salınımına veya iskemik değişikliklere bağlı salınan plasental faktörlere bir yanıttır. Faktör salınımı ve diğer inflamatuvar aracı hücrelerin endotel hücre hasarına sebep olduğu ön planda düşünölmektedir. Sitokinlerin (TNF α , IL'ler gibi) PE'de oksidatif strese katkısı olabilir. Bu süreç lipid peroksitlerin yapımına neden olan serbest oksijen radikalleriyle ve reaktif oksijen türleriyle karakterizedir. Bu olay sürecinde prostoglandin dengesinin bozulması, endotel hücre hasarına neden olarak toksik radikallerin oluşumuna neden olur.

Preeklampside klinik bulgular endotelyal bozulma ile açıklanabilir. Bunlara örnek olarak hipertansiyon; endotelyal vasküler tonus kontrolünde kaybın olması ve vasküler vazokonstriksiyon sonucu ile oluşabilir. Proteinüri glomerüler vasküler geçirgenliğinin artmasıyla oluşabilir. Devamında koagülasyon mekanizması bozulmasıyla dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) tablosu gelişebilir, kapiller geçirgenliğin artışı ile hemokonsantrasyon ve ödem oluşabilir, vazokonstriksiyon ve iskemi sonucunda karaciğerde hasar oluşabilir. Vücudun her yerinde endotel olması nedeniyle; PE vücudun her alanını etkileyen sistemik hastalıktır (44).

2.3.4 Genetik Faktörler

Preeklampside ön planda sporadik nedenler düşünölse de genetik faktörlerinde bu hastalıkta unutulmaması gerektiği akılda tutulmalıdır. Örneğin; PE vakalarının kızı, annesi ve kız kardeşlerinde bu riskin artmış olduğu gözlemlenmiştir (45,46). İkiz olgularında PE gelişme riski monozigot ikizlerde dizigotik ikizlere göre ikizlerin her ikisinde de gelişme riski daha yüksek izlenmiştir (47). Maternal genler dışında paternal genetiğinde PE oluşumunda rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur. PE; mol hidatiform, preeklampitik anneden doğan babaların çocukları ve fetal kromozomal anomalilerde de artmış olarak izlenmektedir (48,49).

PE oluşum sürecinde genetik faktörlerin etkinliği genel olarak kabul görmekle beraber genetik geçişi hala tartışma konusudur. Bununla beraber PE oluşmasını kolaylaştıran genetik temelin iki veya daha fazla maternal genomlar, fetal genomlar ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık ilişkiyle ortaya çıktığını ön planda tutan araştırmalar da mevcuttur (29). Plasentasyon endotel hücre fonksiyonlarında rol alan pek çok gen, oksidatif stresten sorumlu genler, spiral damarların yeniden yapılanması ile ilişkili genler ve kan basıncı düzenlenmesinde rol oynayan çoğu gen PE oluşumundan sorumlu genler olarak düşünülmektedir (46). PE ile ilişkisi olabilecek birçok gen incelenmesi mevcuttur (50,51). Bunlardan önemli olabileceği düşünülen bir kısmı genom Tablo 3'te listelendi

Tablo 3. Preeklampsi ile İlişkisi Olduğu Düşünülen Genler

Genom	Fonksiyonel Etkilenim
HLA (various)	Human lökosit antijenleri
F2(G20210A)	Protrombin (faktör 2)
MTRFR(C677T)	Metilen tetrahidrofolat redüktaz
AGT(M235T)	Anjiyotensinojen
F5(leiden)	Faktör 5 leiden
NOS3(Glu 298 Asp)	Endotel nitrik oksit
CTLA4	Sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili protein
SERPINE1	Serin peptidaz inhibitör
LPL	Lipoprotein lipaz
GNA promoter	Azalmış metilasyon
ACE (I/D Intorn 16)	Anjiyotensin dönüştürücü enzim

2.4 Patofizyoloji

Preeklampsi patofizyolojisinde; maternal, fetal ve plasental faktörler ön planda düşünülmektedir. Gebeliğin erken dönemdeki plasentanın damarsal gelişim bozukluğu; plasental yetersiz kanlanma, iskemi ve hipoksiyle sonuçlanabilir. Bu durum maternal dolaşıma antianjiyojenik faktörlerin salınmasına neden olur ve annede sistemik endotelial disfonksiyon gelişimine neden olur. Bu süreç hipertansiyona ek olarak çoğu sistemik (kardiyak, pulmoner, renal, hepatik ve hematolojik) disfonksiyon belirtilerine sebep olur.

2.5 Hipertansif Hastalığa Bağlı Etkilenen Sistemler

2.5.1 Beyin ve Santral Sinir Sistemi

Preeklampsili gebelerin normal gebelere göre beyindeki kan akımında ve serebral oksijenlenme sisteminde herhangi bir farklılık gözlemlenmemiştir. Buna rağmen normal gebelere göre serebral vasküler dirençte ciddi bir artış söz konusudur. Eklampsiye ilerleyen ve ölen hastaların 1/3'ünde peteşiden geniş hematoma alanlarına kadar devam eden serebral kanamalar görülmektedir (52). Eklampsi gelişimi ile ilgili olan konvülsiyon sürecinden sonra da hastaların %75'inde nonspesifik, geçici olan normal dışı elektroensefalogram bulguları izlenmiştir. Bu hastalarda çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemelerinde ise subkortikal ödem ile uyumlu ve kanama ile uyumlu olabilmesi muhtemel kortikal hipodens alanlar dikkati çekmiştir. Yaygın beyin ödemi ya da oksipital lob konvülsiyonu nedeniyle, körlük ve letarji gibi semptomlar gözlemlenmektedir. Beyin kan akımının otoregülasyon sistemi serebral perfüzyon basıncındaki farklılıklara rağmen göreceli olarak stabil seyretmektedir.

Preeklampside oksipital lob tutulumu kaynaklı serebrovasküler hiperperfüzyondan kaynaklı olduğu düşünülen belirtiler baş ağrısı ve skotomdur. Konvülsiyon gelişimi ikinci belirti olarak ön plana çıkmaktadır. Bu durum eklampsi için tanı koydurucudur. Körlük durumu ise PE'de nadir görülen bir durumdur. Bu durumun eklamptik nöbet sonrası gelişme riski %15 olarak görülmektedir (52). Son sürecin devamı halinde beyin ödemi gelişimi ve daha ölümcül süreç olan supratentoryal fıtıklaşma görülebilir.

2.5.2 Kardiyovasküler Sistem

Preeklampsili gebe; hipertansiyon, hipovolemi ve artmış sistemik vasküler direnç ile karakterizedir. Hipovolemi; kapiller yataktan sıvı kaybı, vazokonstriksiyon veya başka sebepler kaynaklı olabilir. Gebelerde önemli olan temel konulardan biri plazma volümü dengesidir. Fakat PE'li gebelerde bu oran normal gebelere göre %9 oranında azalma gösterir ve olgunun sürecinin ağırlaşmasıyla bu azalma %30-40'ı bulabilmektedir (53). Pulmoner ödem gelişmeyen PE'li gebelerde santral ven basıncı ve pulmoner damar basıncı normal seyreder. Santral ven basıncı ve pulmoner damar basıncının normal olması, damar içi volümün santral döngüye yönelmesi ile normal kardiyak dolun basıncının sağlanması ile mümkün olur (54).

Preeklampsili gebelerde bolus sıvı verilmesinden kaçınılması önemlidir. Bunun nedeni santral venöz basıncını düzünlemesi düşünülürken verilen bolus sıvı nedeniyle pulmoner

ödem gelişimine neden olabilmesidir. Çünkü PE'li gebelerde kolloid osmotik basınç normal gebelere göre daha düşüktür (normal gebelerde azalmış albümin konsantrasyonuna bağlı olarak osmotik basınç düşük seyretmekte). Bu değer normal gebelerde yaklaşık olarak 22 mmHg iken PE'li gebelerde 18 mmHg düzeyindedir (55). Damar geçirgenliğinin arttığı, proteinin damar dışına kaçışının olduğu ve intravasküler kaçışın olduğu PE'li gebelerde pulmoner ödem riskini ciddi olarak artırır.

2.5.3 Hematopoetik Sistem

Preeklampitik gebelerde patolojik bozulmanın olması şart değildir. Patolojik bozulmanın görülmesi halinde beklenen bulgular ön planda trombositopeni, hemoliz olması ve bazı pıhtılaşma faktör miktarlarında olan azalmadır. PE'li gebelerde maternal trombositopeni görülmesi olağan olup belirgin trombositopeni ($<100000 \text{ mm}^3$) olması hastanın tablosunun ağırlaştığını gösterir. Trombositopeninin her olguda derecesi farklı olarak seyir gösterir. Trombositopeninin etyolojisinde trombosit bağlayan antikorlar neden olarak ön planda düşünülmüştür. Trombositopeniye ek fazla sayıda trombosit değişimi bildirilmiştir. Bu değişimler β -tromboglobulin ve Faktör 4 üretimini sağlayan α degranülasyon artışı ile ilgili trombosit aktivasyonu ve trombosit yıkım sürecinin artmasıdır (4).

Preeklampsi tanılı gebelerin ağır olgularında pıhtılaşma sorunları belirgindir. PE'de hiperkoagülibite, normal gebelik sürecinde mevcut olan hiperkoagübilitenin fazla miktarda olması ile kendini göstermektedir. Protrombin zamanı uzaması, bazı pıhtılaşma faktörlerinde (Faktör II, V, X) aktivasyon artışına ve fibrinojenin miktar olarak azalmasına neden olabilir.

Koagülasyon sistemi ile oluşan fibrinin plazmin ile yıkılması sonucu, dimerik (D-dimer v.b.) yıkılım ürünleri açığa çıkmaktadır. Bir diğer klinik değişiklik Von Willebrand Faktör aktivasyonunun ve Faktör VIII oranının artmasıdır. Protein S ve C, antitrombin III seviyelerinde azalmış izlenmektedir (56).

Şiddetli PE ve eklampsi vakalarının %7'sinde DİK tablosu görülmektedir. DİK vakalarında intravasküler prokoagülan ürünlerde azalma, fibrin yıkılım ürünlerinde artış ve mikrotrombüslere bağlı olarak uç organ hasarı mevcuttur. DİK'in PE'de gelişme mekanizmasında vazospazma bağlı olarak endotel hasarı sorumlu tutulmaktadır. Yine vasküler fibronektinin PE'de yüksek düzeyde bulunması bu teoriyi desteklemektedir (57). Hemoliz oluşum mekanizması; vazospazma bağlı olan endotelial yüzeyin bozulması, trombositlerin bozulan yüzeylere adhezyonu, fibrinin birikimi ve sonuç olarak mikroanjyopatik

hemoliz sürecinin gerçekleşmesi olarak açıklanır. Ağır PE'li ve eklampsili gebelerin eritrositlerinin morfolojik yapısı incelendiğinde çekirdek yapılarındaki değişikliklere göre ekinosit ve şizosit olarak isimlendirilen hücrelerin artışı söz konusudur. Bu gibi değişiklikler normal gebelerin eritrositlerinde gözlemlenmemiştir (5).

2.5.4 Renal sistem

Gebelik sürecinde; renal sistem anatomisi, fizyolojisi ve endokrinolojisinde ciddi değişimler mevcuttur. Gebelik sürecinde böbrek boyutlarında yaklaşık olarak 1 cm'lik artış olduğu görüntüleme yöntemleriyle tespit edilmiştir. Bu artış sonucunda renal pelvisler, kaliksler ve üreterlerin belirgin genişlemesi görülmektedir (58). Gebelik sürecinde renal kan akışı ve glomerüler filtrasyon oranı artış göstermektedir. Bu durum PE'li gebelerde normal gebelere göre glomerüler filtrasyon hızında %32 ve renal perfüzyonda %20 oranında azalma gözlenmektedir. PE'li gebelerde glomerül kapiller endotelinde şişmeyle beraber endotel hücrelerin altında ve arasında fibrinojen derive depozitleri gözlemlenmektedir. Bu biriken yapı glomerüler kapiller endoteliozis olarak tanımlanmaktadır (59). Bu değişimlerin rezolüsyonu postpartum 48 saat sonra başlar. Tam olarak rezolüsyon sıklıkla doğumda sonra 4-6. haftalar arasında olması beklenmektedir. Rezolüsyon sürecinin doğum sonrası 6. aya kadar devam ettiğine dair çalışmalar mevcuttur (60).

Preeklampside mevcut olan proteinüri bazen preeklampsi tanısını doğrulamakta fayda sağlar. Proteinürinin gelişimi geç olabilir ve bazı gebelerde proteinüri ortaya çıkmadan doğum gerçekleşebilir ve gebe eklampitik nöbet geçirebilirler. İdrarda protein ölçümü yöntemi net olmamakla beraber dipstick ölçüm yöntemi idrar konsantrasyonu bağımlı olduğu için yanlış pozitiflik veya yanlış negatiflik sonuçlar verebilmektedir. Bunun yanı sıra 24 saatlik idrarda protein ölçümü (>300 mg protein) diğer bir yöntemdir.

2.5.5 Hepatik sistem

Preeklampsi tanılı gebelerde karaciğer enzimlerinin yükselmesinin sebebi karaciğer lobüllerinin periferlerinde olan periportal hemorajik nekrozlarıdır. Bu lezyonlar ve kapsül kaynaklı olan kanamalar subkapsüler hematolara neden olabilirler. Bu alanda olabilecek kanamalar ciddi boyutta olup kapsülü rüptüre edebilmekte ve hayatı tehdit edici intraperitoneal kanamalara neden olabilmektedir (62). Semptomların başlaması tutulumun

ağır olduğunun bir göstergesidir. Bu semptomlar tipik olarak sağ st kadran ağrısı veya epigastrik ağrılardır

2.5.6 Plasenta

Normal gebelik sürecinde uteroplasental damarlar dilate olup kan akımı artmış olarak izlenmektedir. PE'li gebelerde trofoblast invazyonunun defekti nedeniyle spiral arter direnci artış göstermektedir. Bunun sonucu olarak normal gebelere oranla PE'lilerde bu kan akımı azalmış olarak izlenmektedir. PE'li gebelerin plasental histolojik yapısında olan defektif sorunlar patognomoniktir. Bu durum akut ateros olarak isimlendirilir. Bu değişiklikler; endotel hücre defisiti, platelet depositleri, fibroid nekroz, mural trombüs, bazal membran bütünlüğü bozulması gibi birçok mikroskobik bulguyu içinde barındırır.

2.5.7 Endokrin sistem

Anjiyotensin II, renin, aldosteron anjiyotensin 1-7, atriyal natriüretik peptidin (ANP) plazma ve deoksikortikosteron seviyeleri normal süreçteki gebeliklerde önemli ölçüde artar. ANP salınması PE'li gebelerde daha fazladır (61). Vazopressin miktarı gebeliği olmayan, gebe olan veya PE'li olgularda farklılık göstermemektedir. PE'de nörepinefrin pressr etkinliğine duyarlılık ve katekolamin salınımında artış söz konusudur. Bu vakalarda vazodilatör etkinliği olan prostasiklin (PGI₂) ve prostoglandin E₂ (PGE₂) miktarı azalmış, vazokonstriktor etkinliği olan prostoglandin F₂ (PGF₂) miktarında artış mevcuttur (44).

Preeklampsi tanılı gebede human koryonik gonadotropin (HCG) seviyesi ağır PE vakalarında normal gebeliği olan hastaya göre yüksek olarak bulunmuş olup hafif PE vakalarında aynı düzeyde olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (63). PE olgularında human plasental laktojen hormon (HPL) konsantrasyonu azalmış olarak izlenmektedir.

Preeklampsi olgularında tiroid stimulan hormon (TSH) seviyesinde artış olduğu, total T₃ ve T₄ seviyelerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber TSH artışı PE'nin şiddetini n görmede yardımcı olabileceği dşnlmektedir. PE'li sürecin indüklediği tiroid fonksiyon testleri (TFT) değişikliklerinin hastalığa sekonder hipotalamus-hipofiz-tiroid aksındaki fonksiyonlarda bozukluk nedenli olduğu dşnlmektedir.

2.6 Preeklampsi Sürecini Ön Görme ve Süreci Önleme

Preeklampsiyi sürecini ön görmeyi belirlemek amacıyla çeşitli biyobelirteçler kullanılmaktadır. Bu biyobelirteçlerin birçoğu gebeliğin ilk yarısında değerlendirilirken, diğer bir kısmı son yarısında ölçülüp değerlendirilir ve PE şiddetini öngörme amacıyla kullanılır (64,65). Ama dikkat edilmesi gereken nokta bu gibi çalışmaların PE ön görüsü için zayıf duyarlılığa ve pozitif prediktif değere sahip olmalarıdır (66,67).

Preeklampsi tüm gebeler için risk teşkil eden bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF) bu sebeple gebelik süresince tüm takiplerde kan basıncını ölçmeyi ve hastalığın rutin takip olarak taranmasını önermektedir (68). PE sürecinde >20. hafta gebelik süreci dikkate alınsa bile erken dönem tansiyon takipleri hastanın bazal değerini belirlemekte önemlidir. Hastalığın erken tespiti de önemlidir. Tüm gebeler, doğum öncesi kontrollerinde PE riski açısından izlenmelidir. Erken tanı konması ve uygun yönetimle (hipertansiyon tedavisi, magnezyum sülfat tedavisi, antenatal kortikosteroidler, erken doğum) maternal ve perinatal sonuçlar iyi yönde değişmektedir (68).

2.6.1 Laboratuvar Testleri

Preeklampsi sürecinin taraması ve öngörüsünde çeşitli testler önerilmektedir. Bu testlerin bazıları aşağıdaki tablo da mevcuttur. PE gelişimindeki prediktif testler Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. PE gelişimindeki prediktif testler

Testin Sorumlu Olduğu Alan	Test Örneklemeleri
Fetal-plasental endokrin bozukluğu	İnhibin A, Alfa Fetoprotein (AFP), Aktivin A, Östriyol, Gebelik ilişkili Plazma Proteini A (PAPP A), Kortikotropin Salgılayıcı Hormon (CRH), Plasental Protein 13, Prokalsitonin, A Disintegrin, Kisspeptin, ADAM 12, Human Koryonik Gonadotropin (hCG),
Renal bozukluklar	Üriner Kalsiyum ya da Kallikrein, Serum Ürik Asit, Podositüri, glukozaminidaz, Mikrotransferinüri, N-asetil beta Sistatin C, Mikroalbuminüri,
Plasental Perfüzyon/Vasküler Direnç	Anjiyotensin II İnfüzyon Testi, 24 Saat Kan Basıncı Monitorizasyonu, Rol Over Testi, izometrik Egzersiz Testi, Midtrimester Ortalama Arterial Basınç Değeri, izometrik Handgrip Testi, Uterin Arter ya da Fetal Transkraniyal Doppler Velosimetri, Renin
Endotelial disfonksiyon oksidatif stres	Prostasiklin, Sitokinler, Platelet aktivasyonu, Fibronektin, Endoglin, Endotelial adezyon molekülleri, Prostaglandinler, MMP-9, Tromboksan, C-reaktif protein (CRP), Endotelin, Homosistein, Nörokinin B, İnsülin direnci, Resistin, Lipidler, Plasminojen aktivatör inhibitör (PAI), Antifosfolipid antikolları, P-selektin, Leptin, Vasküler Endotelial Faktör (VEGF), Plasental 1Büyüme Faktörü (PIGF) gibi anjiyojenik ve antianjiyojenik Faktörler
Diğer testler	Cell-Free Fetal DNA, Antitrombin-3, Genetik Faktörler, Atrial Natriüretik Peptit (ANP), Hepatik aminotransferazlar, Beta 2 Mikroglobülin, Ferritin, Haptogloblin, Transferrin, 25 Hidroksivitamin D

2.6.2 Uterin arter Doppler

Preeklampsi sürecinde spiral arterlerde oluşan yanlış trofoblastik invazyon, uterin arter rezistansının artmasına sebep olur. İlk iki trimesterde, uterin arterde doppler yüksekliğinin PE belirtici olarak değerlendirilebileceği düşünülmüştür. Uterin arterin doppler çalışmalarında; tek başına veya kombinasyonlar ile kullanılsa bile erken veya geç başlangıç PE gelişimini belirlemede düşük prediktif değere sahiptir (69). Testin yanlış pozitiflik derecesi oldukça yüksektir ve hastada aşırı kaygı ve bakım maliyetlerine yol açar (70,71). Bu nedenle kullanımı tartışma konusudur.

2.6.3 Mikroalbüminüri

Preeklampsi tanılı gebede duyarlılık %7-90, özgüllük %29-97 arasında değişim göstermektedir. Yapılmış olan çalışmalarda idrar albümin/kreatinin oranında anlamlı sonuçlar olabileceği görüşü ön plana çıkmıştır (72).

2.7 Önleme Stratejileri

Preeklampsi; gebelik sürecinde maternal ve fetal sonuçları ciddi boyutlara taşıyabilen bir hastalıktır. Bu amaçla PE'yi önlemek ve insidansını azaltmak amacıyla birçok çalışma mevcuttur. Ancak önemli noktalardan biri bu hastalık sürecinin etyolojisinin net olarak bilinmemesi ve multifaktöriyel sebepler olması sebebiyle yapılan çalışmaların sonucunda verilen tedavilerde etkili bir sonuca varılamamıştır (73). Bunlara rağmen diyet düzeni, düşük dozda aspirin tedavisi, antioksidanlar bu hastalığı önlemek için yapılan girişimlerdir.

2.7.1 Diyet Düzenlenmesi

Preeklampsi hastalığının süreci için yapılan çalışmalarda diyete önemli bir yeri verilmiştir. Bilinen süreçlerde en eski yapılan diyet seçeneği sodyum kısıtlaması olmuştur. Fakat mevcut şartlarda yapılan klinik çalışmalar sonucu sodyum kısıtlı diyetin hipertansiyonu önlemede etkinliğinin olmadığı ortaya konmuştur (74). Bu hastalık süreciyle ilgili yapılan çalışmalarda kalsiyum alım azlığının gebelik hipertansiyonunun gelişiminde etkin olduğu gösterilmiştir. Buna neden olarak PE'de gelişen hiperparatroidizm kaynaklı artan iyonize kalsiyumun düz kas kasılmalarında etkinliği ve bunun sonucunda kan basıncında olan artış gösterilmiştir. Diyetle verdiğimiz kalsiyumun hiperparatroidiyi önlediği düşünülmüştür.

Bucher'in yaptığı çalışmada kalsiyum tedavisi etkin bulunmuştur. Fakat Levin ve ark. yaptığı geniş kapsamlı çalışmada diyet sürecinde günde 2 gr kalsiyum tedavisi ve plasebo olarak 2 grup değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonucunda verilen kalsiyumun gebelik sürecinde oluşan hipertansif hastalıkları önlemediği gösterilmiştir. Patrelli ve ark. yaptığı çalışmada yüksek riski mevcut olan gebelerde artmış şekilde alınan kalsiyum tedavisinin PE riski üzerine azalmış etkisinin olduğunu gösterilmiştir (75). Tüm çalışmalar değerlendirildiğinde gebelik sürecinde kalsiyum eksikliği mevcut değilse diyet ile verilen kalsiyumun hastalığı önleme üzerine etkinliğinin olmadığı sonucu ortaya çıkmaktadır (4).

Preeklampside oksidatif maruziyet son konusudur. E ve C vitamini destek tedavilerinin yapılan son çalışmalarla bu hastalığın gelişimini önleme açısından etkinliği gösterilememiştir. Yakın zamanda yapılan bir meta analizde D vitamini desteğinin de gösterilen bir yararı olmamıştır (76).

2.7.2 Düşük Doz Aspirin

Aspirin tedavisinin PE risk oranı yüksek gebelerde düşük doz olarak reçete edilmesi önerilir (7). Aspirin tedavisinin verilme nedeni olarak; yapılan çalışmalarda tromboksan A2 ve prostasiklin metabolizmasındaki dengesizlik yanı sıra tromboksan ve trombosit düzeylerinin PE patogenezinde yeri olduğu hipotezini ortaya çıkarmış bulunmaktadır (77,78). Aspirin düşük doz olarak verildiğinde trombositlerde tromboksan A2 yapımını seçici olarak baskılar ve bu etkisini siklooksijenazı geri dönüşümsüz olarak inhibasyonunu sağlayarak yapar. Düşük doz olarak verilen aspirin tedavisiyle PE'li gebelerde olan aşırı inflamasyon sürecinin düzenlenmesi sağlanabilir. Yapılan çalışmalarda PE risk oranı yüksek olan olgulara verilen düşük dozda aspirinin, erken başlangıçlı PE oranının azalması ile ilişkili veriler bulunmuştur. Fakat çalışma gruplarının arasında geç başlangıçlı preeklampsi insidansı açısından fark bulunamamıştır (79).

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Kongresi'nin gestasyonel hipertansiyon ve PE bülteninde Tablo 5'te gösterildiği üzere PE için yüksek risk faktörlerinden birine sahip gebelere veya orta risk faktörlerinden iki ya da daha fazla faktöre sahip gebelere PE profilaksisi amacıyla 12- 28. gebelik haftaları arasında "tercihen 16. gebelik haftası öncesinde" düşük dozda aspirin (81 mg/gün) başlanması önerilir. Bu aspirin tedavisinin doğuma kadar devam ettirilmesi önerilmektedir (7, 80). 2. ve 3. trimesterlerde düşük doz aspirin kullanımının erken vadede güvenilir olduğu gösterilmiştir (81,82). Fakat 1. trimester için aspirin kullanım süreciyle ilgili istenmeyen etkiler de olduğu rapor edilmiştir (gastroşizis veya minör vajinal kanamada artış olasılığı) (83,84).

Tablo 5. Preeklampsi risk faktörleri ve aspirin kullanımı

Risk düzeyi	Risk faktörü	Öneri
Düşük	Daha önce term gebeliğe ulaşmış, komplikasyonsuz gebelik öyküsü mevcut	Aspirin profilaksisi önerilmez.
Orta	-Maternal yaştan ≥ 35 olması -Nulliparite - VKİ > 30 kg/m ² -Ailede mevcut olan preeklampsi öyküsü (anne veya kız kardeş) -Özgeçmiş-kişisel risk faktörleri: (ör; FGR ya da SGA bebek, önceki gebeliklerde olumsuz sonuçlar olması [ör; mortal fetüs], gebelikler arasında > 10 yıl fazla aralık olması) -Sosyodemografik özellikler (düşük sosyoekonomik durum, Afro-amerikan ırkı)	≥ 2 tane varsa düşük doz aspirin profilaksisi önerilir
Yüksek	-Kronik hipertansiyon -Preeklampsi öyküsü (olumsuz sonuçlanan, erken başlangıçlı) -Tip 1 veya 2 DM -Çoğul gebelik -Potansiyel vasküler komplikasyonu olabilecek otoimmün hastalık (SLE, AFS, ...) -Renal hastalıklar	≥ 1 tane varsa düşük doz aspirin profilaksisi önerilir.

2.7.3 Kilo Verilmesi

Preeklampsi süreci ile ilişkili çoğu faktör modifikasyonunun sağlanamayacağı durumlardır. VKİ yüksek olması modifiye edilebilir risk faktörlerinden biri olması nedeniyle dikkate alınması gerekmektedir. Gebelikten önce aşırı kilo ve obezite nedeniyle verilen kiloların gebelik, üreme sağlığı ve genel sağlık üzerine ciddi faydaları mevcuttur. Bu durumlara ek olarak yapılan çalışmalarda normal kilo, fazla kilo veya obez kiloda olan kadınlarda; gebelik süreçleri arasında kilo verilmesi tekrarlayan PE risk oranını azalttığı kanısına varılmıştır (85).

2.8 Ayırıcı Tanı

Preeklampsiye benzer semptomlar ile başvurusu olan özellikle 20 hafta öncesi gebelerde HÜS, molar gebelik, TTP, otoimmün hastalıklar ve renal hastalıklar akıldan çıkarılmamalıdır (7). Hipertansiyona ek trombositopeni, serum transaminaz yüksekliği ve/veya hemolitik anemi süreci olan gebelerde gebeliğin akut yağlı karaciğeri, SLE, HÜS ve AFS ayırıcı tanıda akılda bulunmalıdır. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer durumlar; hiperadrenerjik durum oluşturması olağan ilaçlar, Posterior Geri Dönüşümlü Ensefalopati Sendromu (PRES), Geri Dönüşlü Serebral Vazokonstriksiyon Sendromu (RCVS), migren, önceden var olan renal hastalığın alevlenmesi akla gelmesi gereken diğer tanılardır.

2.9 Yönetim

Preeklampsinin prepartum bakımda en önemli amacı gebede mevcut olabilecek semptomları, belirtileri gözlemlemektir. Tanı alması halinde doğum bu hastalar için kesin tedavi yöntemidir. Doğum harici verilen tedavilerin hepsi semptomatik tedavilerdir. PE tanısı alan gebelerde doğum zamanı belirlenmesi ise hastalık sürecinde maternal ve fetal tıbbi durum, gebelik süresi ve hastalığın şiddeti ile korele karar verilir. Doğum kararının verilmesinde önemli olan gebelik haftasının anneye olan faydası mevcut değildir, stabilite sağlanırsa buradaki amaç fetüs ön planda tutularak verilen karardır. Bu karar ise hafif PE'li gebelerde düşünülen bir süreçtir.

Şiddetli PE maternal tehlike riski yüksek olduğu için ve acil obstetrik bir durum olması nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı da düşünülerek gebe için acil doğum planı göz önünde bulundurulmalı. Bu nedenle hemodinami, klinik süreç ve laboratuvar değerlendirme bir arada takip edilmelidir.

Tanı öncesi risk faktörleri mevcut olan gebelerde başlanan düşük dozda aspirinin PE riskini azalttığı düşünülmektedir. PE tanısı aldıktan sonra ise antihipertansif tedavinin başlanması hastalığın ilerleme sürecinde ciddi fayda sağlamaz. Fakat hipertansiyon sürecinin şiddetini önleyebilir. Oluşabilecek sekellerde fayda sağlayabilir. Eklampsi riskini magnezyum sülfat (MgSO₄) tedavisiyle önleme şansımız mevcuttur.

2.9.1 Hafif Preeklampsi Yönetimi

Hafif PE tanısı alan gebeler genel olarak ayaktan takip edilir. Hastaya riskler hakkında gerekli tüm bilgilerin anlatılması gereklidir. Sık takipler (3-4 günde bir olan) önemlidir. Hastalara günün önemli bir kısmında sedanter hayat önerilir. Gebelik süresi 37 haftaya eşit ve daha büyük olan olgularda doğum endikasyonu mevcuttur (86,87,88). 36-41 haftalar arası olan 756 gebe olguyu içeren çalışmada bu yaklaşım desteklenmiştir (89). 34 hafta ve altı gebe olgularda ise ekspektan yaklaşım ön planda düşünülür (87). 34-37 arası gebe olgularda sürece göre eylem planı düzenlenir. Bu grup hastalar riskler ve süreçler hakkında detaylı bir şekilde bilgilendirilmelidir.

Hipertansiyonu yeni başlayan gebeler, direnci kırılmayan ve süreci ilerleyen gebelerde yeni başlayan proteinüri mevcut ise hastaneye yatırarak takip etmek daha önemlidir. Değerlendirmede; daha önce bakılan tansiyon takiplerinde yükseklik mevcut değilse 4 saatte bir tansiyon bakılması, rutin biyokimya (transaminazların takibi) ve hemogram takibi (platelet takibi), fetus iyilik halinin takibi, PE semptomlarının takibi, kilo alımı takibi önemli olan bazı takiplerdir. Bu izlemdeki en önemli amaç PE sürecini yakından takip etmek ve kötüleşebilecek süreç için önlem almaktır.

Preeklampsi sürecinin ilerlemesi halinde ileri düzey bir eylem planının yapılması da önemlidir. Yatış ve takiplerinde ilerleme olması ve kontrol altına alınamayan PE'de maternal ve fetal sağlık amacıyla doğum planlanmalıdır. Öncelikli olarak stabilite sağlanmışsa gebede doğum indüksiyonu sağlanarak vajinal yolla doğum önerilir. Bu tedavide görülen bir başarısızlık veya olgunun unstabil hale gelmesi halinde sezaryen endikasyonu mevcuttur.

2.9.2 Ağır Preeklampsi Yönetimi

Ağır PE risk açısından ciddi maternal ve fetal sonuçlar doğurabilmektedir. Bu nedenle 34 hafta ve üzeri ağır PE olgularında doğum endikasyonu mevcuttur (90). Doğum süreciyle maternal ve fetal komplikasyon riski en aza indirilir. 23 hafta altında olan gebelerde sağ kalım söz konusu olmadığı için gebeliğin sonlandırılması endikasyonu mevcuttur. Bazı seçilmiş olgularda ekspektan yaklaşım önerilir. Özellikle 24-34 haftalar ve arası gebelik sürecinde maternal ve fetal stabilite mevcut ise steroid tedavisinin sağlanması amacıyla fetal büyüme ve olgunlaşmayı sağlamak amacıyla zaman verilebilir. Bu yaklaşımda yatışın olduğu hastanedeki yeterlilik önemlidir. Yetişkin ve yenidoğan yoğun bakımlarının olması ve bu yoğun bakımların yeterli düzeylerde olması önemlidir (4).

Ağır PE sürecinde özellikle 34 hafta altı gebelerde ekspektan takip sürecinde maternal ve fetal izlem hastaneye yatırılarak ve yakın izlem ile yapılır. Bu süreçte fetal olgunlaşma ve maternal kötüleşme süreci kontrol altına alınmaya çalışılır. Fetal akciğer matürasyon sürecini arttırmak amacıyla steroid uygulanmalıdır. Hipertansiyon takibi ve kontrolü amacıyla tedaviler planlanır. Bu olgularda MgSO₄ tedavisi konvülsiyon riski amacıyla verilmelidir. Öncelikli etkisinin merkezi sistem ile ilgili olduğu düşünölmektedir.

Hipotezler arasında, n-metil d-aspartat (NMDA) reseptörü etkisiyle nöbet eşik düzeyinin yükseltilmesi, nonspesifik kalsiyum kanal blokeri yapıcı etkilerine bağlı olarak merkezi sinir sisteminde membranda stabilizasyon, motor sinir terminallerinde asetilkolin iletiminde azalma yer alır. Normal böbrek fonksiyonları mevcut olan gebelerde en yaygın MgSO₄ tedavi rejimi; 20 dakikada intravenöz %10'luk bir çözelti içinde 4-6 gr yükleme dozu, ardından sürekli infüzyonla 1-2 gr/saatten verilebilir (100,101). Takiplerde laboratuvar takibi, derin tendon refleksi, vital takibi, idrar çıkışı takibi önemlidir. Bu takiplerde toksisite düşündüren durumlarda ve klinik belirtilerde idame dozu azaltılmalı veya bu doz stoplanmalıdır. Tedavide magnezyum düzeyi 4,8- 8,4 mg/dL (2,0- 3,5 mmol/L) aralığında terapötik olacak aralıkta olması önerilmektedir (102). MgSO₄ antidotu kalsiyum glukonat tedavisidir. Günlük fetal takibi önemlidir. Bu takip sürecinde; konvülsiyon olması, HELLP sendromu gelişmesi, laboratuvar değerlerinde ciddi değişimlerin olması, fetal iyilik halinin bozulması halinde doğum kararı verilir.

2.9.3 Yönetim Komponentleri

Bu süreçlerde ilk hastane yatışı sonrası stabil olan progrese PE süreci olmayan hastalarda ayakta izlem uygunluğu mevcuttur (92,93). Ayaktan izlenen gebeler riskler ve süreçler hakkında bilgilendirilmelidir. Günde 2 kez tansiyon takibini önermemiz gerekir. Haftada 2 defa izlem amacıyla sağlık kuruluşuna başvuru yapmaları gerektiği anlatılmalıdır. Fetal iyilik bilgisi hakkında hasta bilgilendirilmelidir. Ayaktan izlenen hastaların hastaneye ulaşım süreçleri de sorgulanmalıdır. Yaşadığı yerin hastane ulaşımı açısından kolay olması gerektiği anlatılmalıdır (87). Fiziksel aktivite ve dinlenme açısından yapılan tansiyon ölçümleri sedanter yaşamda ve dinlenmede daha iyi sonuçlar verdiğinden uygun görölmektedir. Fakat yapılan çalışmalarda bu sürece olumlu etkisi hakkında kesin veriler mevcut değildir. Bu nedenle katı bir şekilde yatak istirahatinin gerekliliği mevcut değildir (94). Gebelerde yapılan katı istirahatin venöz tromboembolizm riskinde artışla ilişkisi saptanmıştır (95).

Laboratuvar takipleri önemlidir. Tansiyon takipleri gebelik hipertansiyonunda önemli bir yer almaktadır. Günde 2 defa bakılan tansiyonda sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg ve / veya diyastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg'ye yükselmesi halinde ileri takip ve tedavi amacıyla hastane yatışı gereklidir. Bu hastalarda uygun antihipertansif tedavinin en kısa sürede başlanması önerilir. Şiddetli olmayan tansiyon takiplerinde verilen antihipertansiflerin hastalığın seyri açısından farklılık göstermediği, fetal mortalite ve morbiditeyi değiştirmedeği görülmüştür. Fakat hipertansiyonun şiddetli hale gelmesi riskini azalttığı gösterilmiştir.

Fetal takiplerde FGR ve oligohidroamniyozis görülme riski mevcuttur. Bu nedenle FGR ve oligohidroamniyozis preeklampitik gebelerin takiplerinde fetal sonografide dikkat edilmesi gereken önemli parametreler arasında yer alır. FGR PE'de daha sık görülmektedir (96). Umbilikal arter doppler velosimetri indekslerinin değerlendirilme süreci, FGR'den şüpheleniliyorsa faydalıdır. Haftada 2 kez değerlendirilen Non-stres Test (NST) faydalıdır. Bu takiplerin fetal morbidite ve mortalitesi açısından ve doğum zamanının değerlendirilmesi açısından önemi ve faydası olduğu sonucuna varılmıştır (97).

İntrapartum değerlendirmede doğum şekli mevcut duruma ve hastanın stabil veya unstabil olmasıyla ilişkili verilebilecek bir karardır. İntrapartum süreçte devamlı olarak izlem ve bu süreçte tansiyon takibi sonrasında olabilecek komplikasyonların takibi açısından önemlidir.

İntrapartum PE hastalarında sıvı desteği yönetimi yapılan çoğu çalışmaya rağmen belirsizliğini korumaktadır (98). Pulmoner ödem çekinilen komplikasyonlardan biri olduğu için fazla sıvı desteğinden kaçınılmalıdır. Aldığı ve çıkardığı takibi de önemlidir. Sıvı desteğinde ortalama 80 mL/saatte dengeli bir tuz veya izotonik salin solüsyonunun devam eden infüzyonu oral alımı kapalı olan ve kanama gibi devam eden normal dışı sıvı kaybı mevcut olmayan bir hasta için genel olarak yeterlidir (99). PE'nin şiddetlenmesiyle inme süreci ihtimalini azaltmak amacıyla İV labetalol (astım, kalp atım hızı < 50 Vuru/dk olan hastalara kontraendike), İV hidralazin, İV nikardipin (yaygın değil) veya oral olarak nifedipin gibi antihipertansiflerden herhangi biriyle tedavisi başlanmalıdır. (30-60 dakika içinde) Antihipertansifler ve tedavi süreci Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Gebelik sürecinde kullanılabilen antihipertansif ilaçlar

İlaç	Başlangıçtaki dozu	Takibi
Labetalol	2 dakika boyunca kademeli olarak 20 mg IV.	Kan basıncı ölçümünü 10 dakikalık aralıklarla tekrarlanır: *Kan basıncı 10 dakikada hedef seviyenin üzerinde kalırsa, 2 dakika boyunca 40 mg IV verilir. * Kan basıncı 20 dakikada hedef seviyenin üzerinde kalırsa, 2 dakika boyunca 80 mg IV verilir. * Kan basıncı 30 dakikada hedef seviyenin üzerinde kalırsa, 2 dakika boyunca 80 mg IV verilir. * Kan basıncı 40 dakikada hedef seviyenin üzerinde kalırsa, 2 dakika boyunca 80 mg IV verilir. Verilebilecek maksimum doz 300 mg'dır. Hedef kan basıncı değerine ulaşılamazsa, başka bir ajan sınıfına geçilir. Kalp atış hızı dakikada >60 atımda dozu tutulmalıdır.
Hidralazin	1-2 dakika boyunca kademeli olarak 5 mg IV verilir.	Kan basıncı ölçümü 20 dakikalık aralıklarla tekrarlanır: *Kan basıncı 20 dakikada hedef seviyenin üzerinde kalırsa, 2 dakika boyunca 5 veya 10 mg IV verilir. *Kan basıncı 40 dakikada hedef seviyenin üzerinde kalırsa, 2 dakika boyunca 5 ile 10 mg IV verilir. Verilebilecek maksimum doz, tedavi başına 20 ile 30 mg'dır. Hedef kan basıncı değerine ulaşılamazsa, başka bir ajan sınıfına geçilmelidir
Nikardipin (Parantral)	10 mg oral.	Kan basıncı ölçümü 20 dakikalık aralıklarla tekrarlanır: *Kan basıncı 20 dakikada hedefin üzerinde kalırsa, ilk cevaba bağlı olarak ağızdan 10 veya 20 mg verilir. *Kan basıncı 40 dakikada hedefin üzerinde kalırsa, önceki cevaba bağlı olarak ağızdan 10 veya 20 mg verilir. Hedef kan basıncı değerine ulaşılamazsa, başka bir ajan sınıfına geçilir.
Nifedipin (Uzun salınımlı)	30 mg oral	Hedef kan basıncına 1 ile 2 saat içinde ulaşılmazsa, başka bir doz uygulanabilir. Hedef kan basıncı değerine ulaşılamazsa, başka bir ajan sınıfına geçilir.

Bu hastalarda postpartum takibin önemi çok fazladır. Hastanın aldığı MgSO₄ tedavisi sürecinde yakın vital takibi, laboratuvar takibi, diürez takibi ve derin tendon refleksi takibi çok önemlidir. Hipertansiyon tedavisinin uygun olarak yapılması önemlidir. Bu hastalık nedeniyle takibi devam eden hastalara postpartum ilk 72 saatte hastane takibi önerilmektedir. Taburculuk sonrası takibi 7-10 gün süreçte tekrar olmalıdır. Hastaya taburculuk sonrası bu durum nedeniyle artmış olan kardiyovasküler, böbrek hastalıkları, tip 2 diyabet gibi durumlar

hakkında bilgi verilmelidir (103,104). Beklenen durum hakkında hastaya gebelik nedenli olan hipertansiyon sürecinin postpartum 12 haftaya kadar devam edebileceği bu süreç içinde normale dönebileceği bilgisi verilmelidir. Takiplerinde tansiyon yüksekliği postpartum 12 haftadan daha uzun seyretmesi halinde bu durumun kronik hipertansiyon olabileceği bilinmelidir.

3. ÇALIŞMADA KULLANILAN İLGİLİ PARAMETRELER

3.1 Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR)

Nötrofil lenfosit oranı (NLR); nötrofil sayısının, lenfosit sayısına oranı ile hesaplanmayı amaçlayan bir parametredir. Bakılan nötrofil ve lenfosit parametrelerinin inflamasyon sürecinde etkin ve önemli olduğu bilinmektedir. Bu nedenle NLR olarak adlandırılan parametre sistemik inflamasyonu gösteren bir parametre olabilir. Beyaz kan hücrelerinin (WBC) total sayımı normal olsa dahi akut ve kronik inflamasyon sürecinin prognozunda prediktif rol aldığı gösterilmiştir (105).

Preeklampsi sürecinde lökosit sayımındaki artış gebelik sürecinde olan artıştan daha fazla olmasıyla ilişkilendirilmiş olup bu artışın kaynağı nötrofil sayımındaki artış olduğu düşünülmüştür. PE sürecinde lenfosit sayımında azalma mevcuttur. Nötrofil sayımındaki bu artış ve lenfosit sayımındaki bu azalma normal gebeliklere göre PE'li gebelerde artış gösteren NLR ile sonuçlanabileceği düşünülmektedir (106,107).

3.2 Platelet Lenfosit Oranı (PLR)

Platelet lenfosit oranı (PLR); trombosit sayısının lenfosit sayısına oranı ile hesaplanan bir parametredir. PE sürecinde endotelde disfonksiyon, annede periferik dolaşım sürecinde trombosit tüketiminde artış ile kontrol dışı intravasküler trombositin aktivasyonuna neden olur. PE'li gebelerde normal gebelere oranla trombosit sayısı önemli oranda azalır (108). Aynı durumda lenfosit miktarı da azalma gösterir. PE patogenezi süreci dikkate alındığında PLR değerinin prediktif ve prognostik olarak bir parametre olarak değerlendirilebileceği düşünülmüştür (109).

3.3 CRP/Albümin Oranı

C-reaktif protein (CRP) ve serum albümin (SA), inflamatuvar durumların aktivitesinin ölçümünde yaygın olarak kullanılan parametrelerdir. Pozitif ve negatif akut faz reaktanları (APR'ler) olarak bilinir. CRP/albümin oranı, CRP'nin albümin ölçümüne bölünmesiyle belirlenir ve iltihaplanma durumunun CRP veya albümininden daha yararlı bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir. İltihaplı hastalığın derecesini ve aktivitesini belirlemek için kullanılan bir parametre olarak gösterilmiştir (110).

Son zamanlarda CRP/albümin oranının romatoid artrit (RA) tanılı hastalarda hastalığın aktivitesini izlemek için kullanılabileceği (111) ve Crohn hastalığı aktivitesinde inflamasyon aktivite derecesinde biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (112). Ancak PE'li gebelerde CRP/albümin oranı ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi bildiren daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Aralık 2023 ile Ekim 2024 tarihleri arasında İzmir Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yürütülen retrospektif bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Çalışma İzmir Şehir Hastanesi etik komitesi tarafından onaylanmış olup, 1964 Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen etik standartlara uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. . Bu retrospektif çalışma İzmir Şehir Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2024/102 karar numarasıyla 24.07.2024 tarihinde onaylanmıştır.

Minimum hasta sayısı G*Power (version 3.1.9.2) programı kullanılarak 80% power ve medium effect size ($f_2 = 0.15$) değerleri ile 96 hasta olarak hesaplanmıştır

Çalışma kapsamında 60 şiddetli preeklampsi, 76 preeklampsi tanılı ve 68 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 204 gebe çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu 68 hasta, hastanemizde takip ve tedavi edilen hastaların üçüncü trimesterinde olan, PE ve sistemik hastalığı olmayan hastalardan rastgele seçilmiştir. Normal gebelik popülasyonunun veri tabanı, muayene sonuçları 2023-2024 döneminde tamamlanmış olan vajinal doğum ve sezaryen gruplarından toplandı.

Gebelik sırasında; diyabet, nefropati, renal veya hepatik disfonksiyon, aktif lokal veya sistemik enfeksiyon, koryoamniyonit, kortikosteroid kullanan, kronik sistemik hastalığı olan gebeler bu çalışmaya dahil edilmedi. Aktif enfeksiyon belirtileri ve semptomları (ağrı, ateş veya vajinal akıntı) olan hastalar çalışmadan hariç tutuldu. Nötrofil, lökosit, trombosit, NLR, PLR dahil olmak üzere değişkenleri olan hemogram için serum örnekleri ile rutin biyokimya örnekleri herhangi bir tıbbi tedaviye başlamadan önce hastaların acil servis veya doğumhane kabulünde alındı.

1. Preeklampsi tanı ve dışlama kriterleri

Preeklampsi tanısı, bildirilen ACOG klinik kriterlerine dayanmaktadır. PE tanısı; SKP ≥ 140 mmHg ve/veya DKP ≥ 90 mmHg olan 20. gebelikten haftasından sonra proteinüri ($> 0,3$ g/gün) varlığı temelinde konuldu.

Şiddetli PE tanısı SBP \geq 160 mm Hg veya DBP \geq 110 mm Hg veya proteinüri $>$ 5 g/gün ve klinik semptomlardan en az birinin bulunması temelinde konuldu Klinik semptomlar; pulmoner ödem, mikrovasküler hastalık, trombositopeni, bozulmuş karaciğer fonksiyonu ve periferik organ tutulumu (görme bozukluğu ve baş ağrısı) (114). Tüm hastalar tanı kriterlerine göre sınıflandırıldı. PE gebelerin analizde; HELLP sendromu, esansiyel hipertansiyon, yakın zamanda geçirilmiş akut ve kronik enfeksiyonlar, erken membran rüptürü, son 6 ay içerisinde geçirilmiş cerrahisi olan hastalar ve diğer dahili hastalıkları mevcut olan gebeler dahil edilmedi.

2. Laboratuvar parametrelerinin toplanması ve analizi

Periferik kan örnekleri doğumdan önce alındı. Özellikle şiddetli PE hastalarının kan örnekleri acil servis başvurusunda veya doğumhane yatışında alındı. Çünkü hastaların çoğu tanı konulduktan hemen sonra hastaneye yatırıldı ve doğum neredeyse hemen başlatıldı. PE hastaları için kan örnekleri hastaneye yatışı esnasında alındı. Normal gebelik (PE olmayan) hastaları için kan örnekleri hastaneye yatış esnasında alındı. Doğum sürecine göre kan alınımı doğumdan 4-24 saat önceydi. Venöz kan örnekleri etilendiamintetraasetik asit örnekleri tüplerinde (5 mL) tutuldu ve otomatik kan hücresi sayacı kullanılarak 2 saat içinde işlendi.

Periferik kan örneklerinden (başvuru sırasında toplanan) klinik muayene parametreleri Sysmex XN-1000Q otomatik kan analizörü kullanılarak ölçüldü. Beyaz kan hücresi (WBC), hemoglobin (HGB), trombosit (PLT), nötrofil (NEU), lenfosit (LYM), monosit (MON) sayıları analiz edildi. NLR, MLR ve PLR, mutlak NEU sayısı, MON sayısı veya PLT sayısının mutlak LYM sayısına bölünmesiyle hesaplandı.

SA düzeyleri Abbott C8000i (Abbott Park, IL) kullanılarak otomatik fotometri ticari kitleri ile ölçüldü ve CRP düzeyleri nefelometrik yöntem (UniCel DxC 800 Sistemi; Beckman Coulter Inc, Brea, CA) kullanılarak ölçüldü.

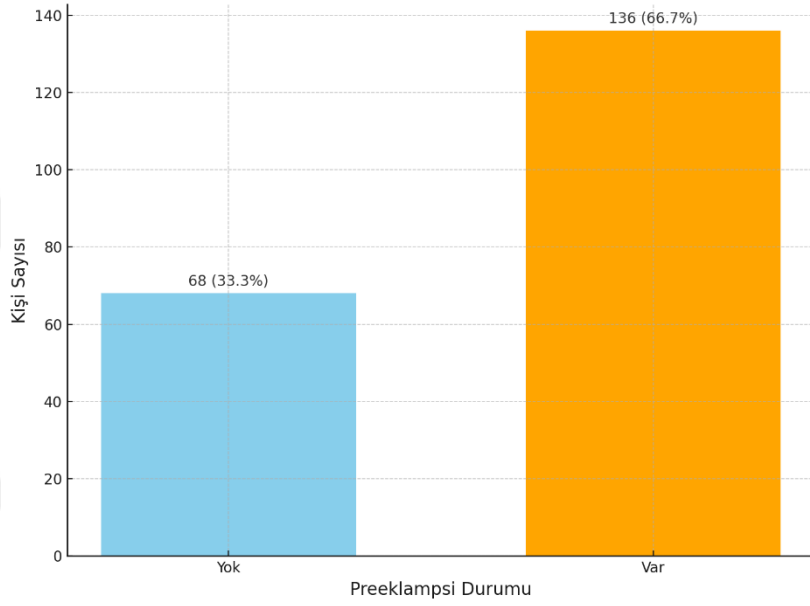
3. İstatistik

Verilerin analizi *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 26.0 Statistics* paket programı ile analiz edilmiştir. Hastaların tanımlayıcı özellikleri sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Tüm veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum olarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılıma uygunluğu çarpıklık ve basıklık değerlerine bakılarak karar verilmiştir. Veri setinde, normal dağılmayan değişkenler (z) ve normal dağılan değişkenler (t) olmak üzere iki grup olarak sunulmuş olup, analizde kullanılacak yöntemler buna göre seçilmiştir. Normal dağılımda alınan referans değer $\pm 1,96$ arasındadır. Preeklampsi hastası olma veya dağılımlarına göre yaş, doğum öyküsü, geçirilmiş batın cerrahisi dağılımlarının karşılaştırılmasında *Ki-Kare Testi* kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren veriler için, preeklampsi hastası olma durumlarına göre çeşitli sayısal parametrelerinin karşılaştırılması *Independent Sample T testi/One Way ANOVA Testi* ile incelenmiştir. Ayrıca, normal dağılım göstermeyen verilerde preeklampsi hastası olma durumlarına göre çeşitli sayısal parametrelerinin karşılaştırılmasında *Mann Whitney U Testi/Kruskal Wallis H Testi* ile incelenmiştir. Gruplar arasındaki farklılıklar *Post Hoc Testleri* belirlenmiştir. Preeklampsi hastası olma durumu ile diğer tüm değişkenler arasındaki ilişkiler *Spearman Korelasyon Analizi* ile incelenmiştir. Korelasyon katsayısı; 0.00-0.30 arası düşük, 0.30-0.70 arası orta ve 0.70-1.00 arası ise yüksek düzeyde bir ilişki olarak değerlendirilmiştir. Preeklampsi hastası olma olasılığı tahmin etmek için *ROC Analizi* yapılmıştır. Çeşitli değişkenlerin preeklampsi hastası olma olasılığının etkilerinin incelenmesinde *Lojistik Regresyon Yöntemi* ile gerçekleştirilmiştir. Tüm çalışmada anlamlılık düzeyleri 0,05 ve 0,01 değerleri dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

1. Preeklampsi Tanısı Alan ve Almayan Gebelerin Tanımlayıcı Özellikleri ve Klinik Bulgularının Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen 204 gebenin, %66,7'sini oluşturan 136 kişide preeklampsi tespit edilmiştir. Geriye kalan %33,3'lük dilimde ise 68 kişide preeklampsi bulunmamaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Gebelerdeki Preeklampsi Varlığı

Tablo 7'de preeklampsi tanısı alan ve almayan gebelerin tanımlayıcı özellikleri ve klinik bulguları karşılaştırılmıştır.

Tablo 7. Preeklampsi Tanısı Alan ve Almayan Gebelerin Tanımlayıcı Özellikleri ve Klinik Bulgularının Karşılaştırılması

Tanımlayıcı özellikler		Preeklampsi olmayan (n:68)		Preeklampsi olan (n:136)		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Yaş	35 yaş altı	52	76,5	98	72,1	0,614
	35 yaş ve üstü	16	23,5	38	27,9	
Doğum öyküsü	Nullipar	36	52,9	74	54,4	0,960
	Multipar	32	47,1	62	45,6	
Geçirilmiş batin cerrahisi	Yok	34	50,0	34	25,0	0,001**
	Var	34	50,0	102	75,0	
		Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)		Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)		p
Yaş ^t		27,88 ± 6,2 26 (18 - 39)		30,15 ± 6,03 30 (19 - 44)		0,013*
Gravide (Gebelik sayısı) ^z		1,74 ± 0,92 1 (1 - 4)		2,28 ± 1,63 2 (1 - 8)		0,073
Parite (Doğum sayısı) ^t		1,74 ± 0,92 1 (1 - 4)		1,87 ± 1,2 1 (0 - 5)		0,427
Abort (Düşük sayısı) ^z		0 ± 0 0 (0 - 0)		0,41 ± 0,88 0 (0 - 4)		0,000**

*p<0,05; **p<0,01, t: Independent Sample T Testi, z: Mann Whitney U Testi, Kategorik veriler: Ki-Kare Testi.

Preeklampsi tanısı alan ve almayan gebelerin yaş ve doğum öyküsü dağılımları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Fakat, preeklampsi tanısı alan ve almayan gebelerin geçirilmiş batin cerrahi dağılımları arasında anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Bu verilere göre, preeklampsi olmayan grupta 68 hastanın %50'sinde (34 kişi) geçirilmiş batin cerrahisi bulunmamaktadır, kalan %50'sinde (34 kişi) ise bu tür cerrahi öyküsü mevcuttur. Buna karşılık, preeklampsi olan grupta 136 hastanın %25'inde (34 kişi) geçirilmiş batin cerrahisi yokken, %75'inde (102 kişi) bu tür bir cerrahi öyküsü bulunmaktadır.

Preeklampsi tanısı alan ve almayan gebelerin gebelik ve doğum sayıları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Fakat, preeklampsi tanısı alan ve almayan gebelerin yaş ve düşük sayıları arasında anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Bu verilere göre, preeklampsi olan gebelerin yaş ve düşük sayıları, preeklampsi olmayan gebelere göre düşüktür. Ayrıca, istatistiksel olarak da farklılık görülmesi de, preeklampsi olan gebelerin gebelik sayıları da, preeklampsi olmayan gebelere yüksek olduğu söylenebilir.

2. Preeklampsi Tanısı Alan ve Almayan Gebelerin Laboratuvar Parametreleri ve İndekslerinin Karşılaştırılması

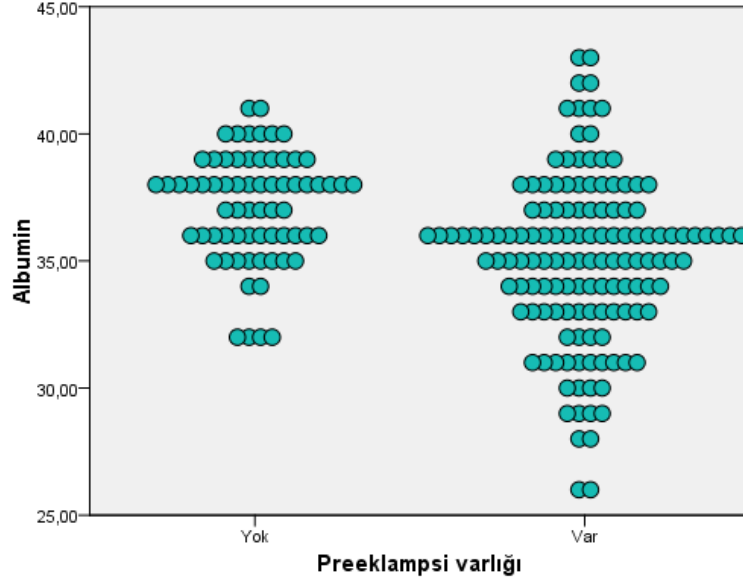
Tablo 8'de preeklampsi tanısı alan ve almayan gebelerin laboratuvar parametreleri ve indekslerini karşılaştırılmıştır.

Tablo 8. Preeklampsi Tanısı Alan ve Almayan Gebelerin Laboratuvar Parametreleri ve İndekslerinin Karşılaştırılması

Parametre ve indeksler	Preeklampsi olmayan (n:68)	Preeklampsi olan (n:136)	p
	Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)	Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)	
Nötrofil ^z	7,93 ± 2,05 7,6 (3,92 - 13,38)	7,87 ± 2,77 7,46 (3,06 - 18,32)	0,379
Lenfosit ^t	1,98 ± 0,55 1,98 (1,1 - 3,63)	1,92 ± 0,55 1,88 (0,5 - 3,11)	0,439
Platelet ^t	242,65 ± 80,02 244 (110 - 436)	234,16 ± 75,2 228,5 (44 - 465)	0,458
Albumin ^t	37,15 ± 2,13 38 (32 - 41)	35,04 ± 3,28 35 (26 - 43)	0,000**
Monosit ^t	0,66 ± 0,2 0,66 (0,13 - 1,06)	0,7 ± 0,28 0,64 (0,23 - 1,37)	0,230
CRP ^z	8,68 ± 6,72 7 (1 - 32)	9,26 ± 11,54 5,6 (0,6 - 67)	0,154
NLR (Nötrofil/Lenfosit Oranı) ^z	4,28 ± 1,45 4,13 (1,19 - 7,71)	4,81 ± 3,9 3,73 (1,44 - 28,36)	0,286
PLR (Platelet/Lenfosit Oranı) ^t	128,02 ± 47,94 117,26 (62,5 - 272,52)	131,73 ± 57,44 116,9 (45,81 - 329,79)	0,647
CRP/Albümin ^z	0,23 ± 0,18 0,19 (0,03 - 0,8)	0,27 ± 0,33 0,16 (0,02 - 1,86)	0,314
MLR (Monosit/Lenfosit Oranı) ^z	0,35 ± 0,12 0,34 (0,06 - 0,73)	0,39 ± 0,17 0,35 (0,14 - 1,07)	0,298

*p<0,05; **p<0,01, t: Independent Sample T Testi, z: Mann Whitney U Testi.

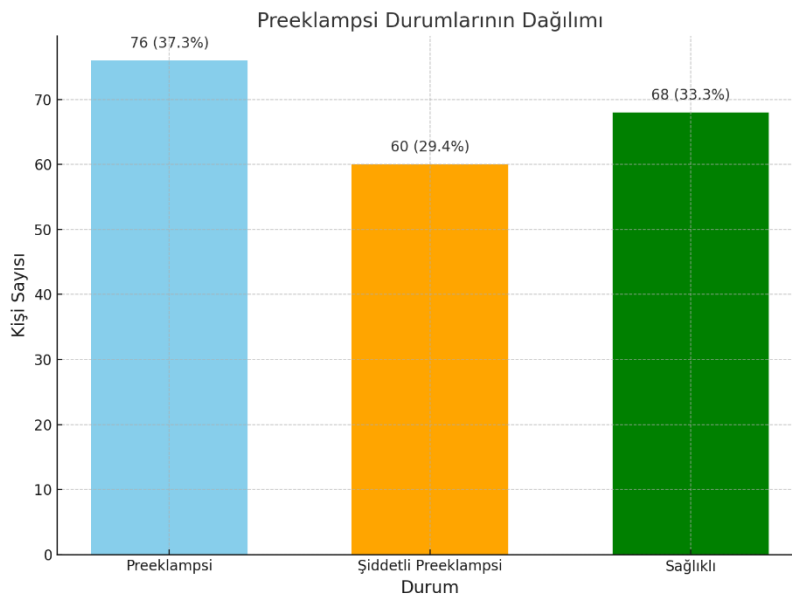
Preeklampsi tanısı alan ve almayan gebelerin nötrofil, lenfosit, platelet, monosit, CRP, NLR, PLR, CRP/Albümin ve MLR değerleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0,05). Fakat, preeklampsi tanısı alan ve almayan gebelerin albümin düzeyleri arasında anlamlı farklılık görülmüştür (p<0,05). Sonuçlara göre, preeklampsi tanısı alan gebelerde albümin düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür (Şekil 2).



Şekil 2. Preeklampsi Tanısı Alan ve Almayan Gebelerin Albümin Düzeyleri

3. Gebelerin Farklı Tanı Durumlarına Göre Tanımlayıcı Özellikleri ve Klinik Bulgularının Karşılaştırılması

204 kişilik hasta grubunda preeklampsi durumu analiz edilmiştir. Bulgulara göre, hastaların %37,3'ünde (76 kişi) preeklampsi tanısı konulmuş, %29,4'ünde (60 kişi) şiddetli preeklampsi tespit edilmiştir. Sağlıklı bireylerin sayısı ise 68 kişi olup, bu grup toplamın %33,3'ünü oluşturmaktadır. (Şekil 3).



Şekil 3. Gebelerdeki Preeklampsi Durumlarının Dağılımları

Tablo 9'te preeklampsi durumlarının dağılımlarına göre tanımlayıcı özellikleri ve klinik bulguları karşılaştırılmıştır.

Tablo 9. Preeklampsi Durumlarının Dağılımlarına Göre Gebelerin Tanımlayıcı Özellikleri ve Klinik Bulgularının Karşılaştırılması

Tanımlayıcı özellikler		Preeklampsi		Şiddetli preeklampsi		Sağlıklı		p
		(n:76)		(n:60)		(n:68)		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Yaş	35 yaş altı	58	76,3	40	66,7	52	76,5	0,358
	35 yaş ve üstü	18	23,7	20	33,3	16	23,5	
Doğum öyküsü	Nullipar	48	63,2	28	46,7	34	50,0	0,116
	Multipar	28	36,8	32	53,3	34	50,0	
Geçirilmiş batın cerrahisi	Yok	24a	31,6	8b	13,3	36c	52,9	0,000**
	Var	52a	68,4	52b	86,7	32c	47,1	
		Ort.±S.S.		Ort.±S.S.		Ort.±S.S.		p
		Med. (Min.-Max.)		Med. (Min.-Max.)		Med. (Min.-Max.)		
Yaş ^F		29,76 ± 6,05 29,5 (19 - 44)ab		30,57 ± 6,14 30,5 (19 - 43)b		27,94 ± 6,13 26 (18 - 39)a		0,044*
Gravide (Gebelik sayısı) ^H		2,26 ± 1,71 1,5 (1 - 8)		2,27 ± 1,56 2 (1 - 7)		1,76 ± 0,92 1,5 (1 - 4)		0,339
Parite (Doğum sayısı) ^F		1,87 ± 1,39 1 (0 - 5)		1,83 ± 0,94 2 (1 - 4)		1,76 ± 0,92 1,5 (1 - 4)		0,855
Abort (Düşük sayısı) ^H		0,39 ± 0,85 0 (0 - 4)a		0,43 ± 0,93 0 (0 - 3)a		0 ± 0 0 (0 - 0)b		0,000**

*p<0,05; **p<0,01, F: One Way ANOVA Testi, H: Kruskal Wallis H Testi, Kategorik veriler: Ki-Kare Testi. Harflendirme: Gruplar arasındaki farklılığı göstermektedir.

Preeklampsi durumlarının dağılımlarına göre yaş ve doğum öyküsü dağılımları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Fakat, geçirilmiş batın cerrahisi açısından, cerrahi öyküsü olmayan gebelerin oranı preeklampsi grubunda %31,6, şiddetli preeklampsi grubunda %13,3 ve sağlıklı grupta %52,9'dur. Batın cerrahisi öyküsü olan bireylerde oranlar ise sırasıyla %68,4, %86,7 ve %47,1 olarak tespit edilmiştir ve bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Preeklampsi durumlarının dağılımlarına göre yaş ve doğum öyküsü sayıları arasında anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Yaş ortalamaları açısından, preeklampsi grubunda yaş ortalaması $29,76 \pm 6,05$, şiddetli preeklampsi grubunda $30,57 \pm 6,14$ ve sağlıklı grupta $27,94 \pm 6,13$ 'tür. Preeklampsi grubunda ortalama düşük sayısı $0,39 \pm 0,85$, şiddetli preeklampsi

grubunda $0,43 \pm 0,93$ ve sağlıklı grupta 0'dır. Bu verilere göre, sağlıklı gebelerde yaş ve düşük sayıları, diğer preeklampsi grupları göre düşüktür.

4. Preeklampsi Durumlarının Dağılımlarına Göre Gebelerin Laboratuvar Parametreleri ve İndekslerinin Karşılaştırılması

Tablo 10'te preeklampsi durumlarının dağılımlarına göre gebelerin laboratuvar parametreleri ve indekslerini karşılaştırılmıştır.

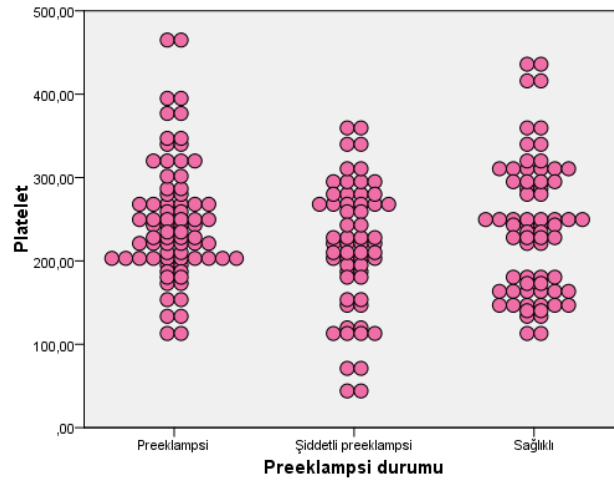
Tablo 10. Preeklampsi Durumlarının Dağılımlarına Göre Gebelerin Laboratuvar Parametreleri ve İndekslerinin Karşılaştırılması

Parametre ve indeksler	Preeklampsi	Şiddetli preeklampsi	Sağlıklı	p
	(n:76)	(n:60)	(n:68)	
	Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)	Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)	Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)	
Nötrofil ^H	7,97 ± 2,6	7,68 ± 3,00	7,99 ± 2,02	0,244
	7,39 (3,06 - 15,82)	7,17 (3,94 - 18,32)	7,69 (3,92 - 13,38)	
Lenfosit ^F	1,98 ± 0,48	1,82 ± 0,59	2 ± 0,57	0,119
	2,07 (0,85 - 2,7)	1,69 (0,5 - 3,11)	1,98 (1,1 - 3,63)	
Platelet ^F	248,87 ± 71,5	217,27 ± 75,75	241,12 ± 80,9	0,050*
	239 (116 - 465)a	220 (44 - 362)b	244 (110 - 436)a	
Albumin ^F	35,79 ± 2,94	33,93 ± 3,44	37,29 ± 1,93	0,000**
	36 (26 - 41)b	34 (28 - 43)a	38 (32 - 41)c	
Monosit ^F	0,73 ± 0,26	0,67 ± 0,3	0,65 ± 0,20	0,207
	0,68 (0,29 - 1,32)	0,62 (0,23 - 1,37)	0,65 (0,13 - 1,06)	
CRP ^H	7,95 ± 9,57	11,71 ± 13,61	7,99 ± 6,3	0,980
	5,8 (0,8 - 56)	5,25 (1 - 67)	6,5 (0,6 - 32)	
NLR (Nötrofil/Lenfosit Oranı) ^H	4,48 ± 2,71	5,22 ± 5,01	4,28 ± 1,45	0,542
	3,83 (1,44 - 15)	3,68 (1,98 - 28,36)	4,13 (1,19 - 7,71)	
PLR (Platelet/Lenfosit Oranı) ^F	135,98 ± 58,29	127,69 ± 55,24	126,84 ± 49,11	0,540
	133,02 (48,74 - 329,79)	107,17 (45,81 - 276,34)	117,26 (60,28 - 272,52)	
CRP/Albümin ^H	35,79 ± 2,94	33,93 ± 3,44	37,29 ± 1,93	0,169
	36 (26 - 41)	34 (28 - 43)	38 (32 - 41)	
MLR (Monosit/Lenfosit Oranı) ^H	0,23 ± 0,27	0,34 ± 0,39	0,21 ± 0,16	0,389
	0,16 (0,02 - 1,6)	0,16 (0,03 - 1,86)	0,18 (0,02 - 0,8)	

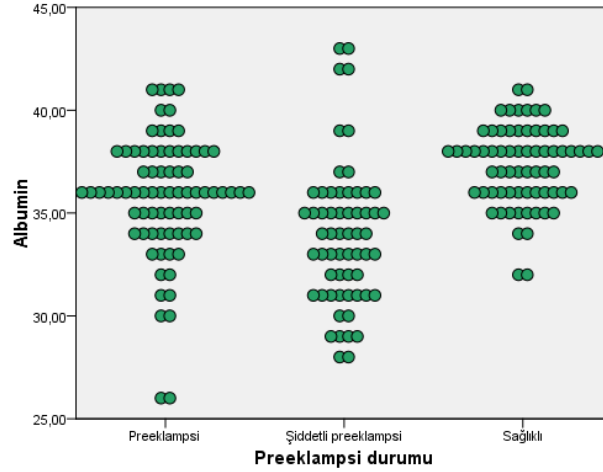
*p<0,05; **p<0,01, F: One Way ANOVA Testi, H: Kruskal Wallis H Testi, Harflendirme: Gruplar arasındaki farklılığı göstermektedir.

Preeklampsi durumlarının dağılımlarına göre nötrofil, lenfosit, monosit, CRP, NLR, PLR, CRP/Albümin ve MLR değerleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Fakat, preeklampsi durumlarının dağılımlarına göre albümin ve platelet düzeyleri arasında anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Platelet düzeyleri açısından, preeklampsi grubunda ortalama değer $248,87 \pm 71,5$; şiddetli preeklampsi grubunda platelet ortalaması $217,27 \pm 75,75$; sağlıklı grupta ortalama değer $241,12 \pm 80,9$ olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, şiddetli preeklampsi grubunda platelet düzeylerinin diğer gruplara kıyasla daha düşük olduğunu göstermektedir (Şekil 4).

Preeklampsi grubunda albümin düzeyi ortalama $35,79 \pm 2,94$; şiddetli preeklampsi grubunda ortalama $33,93 \pm 3,44$; sağlıklı grupta ise ortalama $37,29 \pm 1,93$ olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlar, preeklampsi şiddetinin artmasıyla albümin düzeylerinde belirgin bir düşüş olduğunu ortaya koymaktadır (Şekil 5).



Şekil 4. Preeklampsi Durumlarının Dağılımlarına Göre Platelet Düzeyi



Şekil 5. Preeklampsisi Durumlarının Dağılımlarına Göre Albümin Düzeyi

5. Preeklampsisi Olma Durumu ile Tanımlayıcı Özellikler, Laboratuvar ve İndeks Parametrelerinin Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

Tablo 11’te preeklampsisi olma durumu ile tanımlayıcı özellikler, laboratuvar ve indeks parametreleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları sunulmuştur.

Tablo 11. Preeklampsisi Olma Durumu ile Tanımlayıcı Özellikler, Laboratuvar ve İndeks Parametreleri Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları

Değişken	Katsayı	Preeklampsisi olma	Değişken	Katsayı	Preeklampsisi olma
Yaş	r	,185**	Platelet	r	-0,043
	p	0,008		p	0,544
Gravide	r	0,126	Albumin	r	-,352**
	p	0,073		p	0,000
Parite	r	0,015	Monosit	r	0,031
	p	0,835		p	0,655
Abort	r	,293**	CRP	r	-0,100
	p	0,000		p	0,155
Doğum öyküsü	r	-0,014	NLR	r	-0,075
	p	0,843		p	0,287
Geçirilmiş batın cerrahisi	r	,250**	PLR	r	0,021

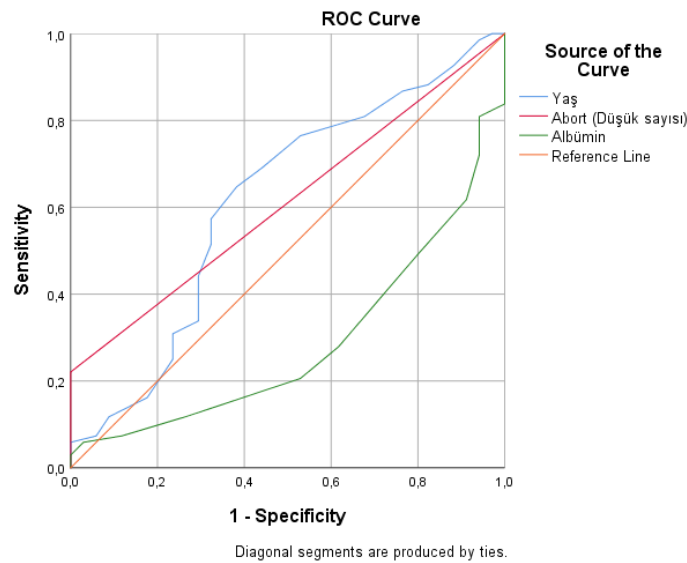
	p	0,000		p	0,764
Nötrofil	r	-0,062	CRP/Albümin	r	-0,071
	p	0,380		p	0,315
Lenfosit	r	-0,015	MLR	r	0,073
	p	0,829		p	0,299

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. Sağlıklı grupta olma 0, preeklampsi olma 1 olarak kodlanmıştır.

Preeklampsi olma durumu ile yaş, abort (düşük sayısı) ve geçirilmiş batın cerrahisi olma durumu arasında düşük düzeyde pozitif ilişki görülmüştür ($p < 0,05$). Bu verilere göre, yaş ve abort sayısı arttıkça ve batın cerrahisi geçirme durumu olan hastaların preeklampsi olma olasılığını artırmaktadır. Preeklampsi olma durumu ile albümin düzeyleri arasında orta düzeyde negatif ilişki görülmüştür ($p < 0,05$). Bu verilere göre, albümin düzeyleri arttıkça, hastaların preeklampsi olma olasılığı azalacaktır.

6. Preeklampsi Hastası Olma Olasılığının ROC Analizi ile Değerlendirilmesi

Yapılacak ROC analizlerinde, çalışmaya preeklampsi hastası olma ile yaş, abort ve albümin değerleri arasında ilişki gösteren değişkenler çalışmaya dahil edilmiştir. Preeklampsi hastası olma olasılığının tahmin edilmesi için gerçekleştirilen ROC analizi sonuçları Tablo 12 ve Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Preeklampsi Hastası Olma Olasılığının Tahmin Edilmesi İçin Gerçekleştirilen ROC Analizi Sonuçları

Tablo 12. Preeklampsi Hastası Olma Olasılığının Tahmin Edilmesi İçin Gerçekleştirilen ROC Analizi Sonuçları

Test değişkenleri	Area*	Std. hata	p	Kesme değeri	Sensitivite (Duyarlılık) (%)	Spesifite (Özgüllük) (%)	Güven aralığı (95)	
							En Düşük	En Yüksek
Yaş ^a	0,61	0,04	0,009	34,5	27,9	4,4	0,53	0,70
Abort ^a	0,61	0,04	0,010	2,50	4,4	4,4	0,53	0,69
Albümin ^b	0,71	0,04	0,000	35,5	79,4	48,5	0,64	0,77

*Area Under The Curve (AUC): Eğri altında kalan alan, a ile ifade edilen değişkenler preeklampsi hastası olma olasılığını, diğer değişkenler ise preeklampsi hastası olmama olasılığını tahmin etmede kullanılmıştır.

Bu çalışmada ROC eğrisinin altında kalan alanın büyüklüğü hastaların preeklampsi hastası olma ve olmama olasılığının tahmin edilmesinde istatistiksel olarak önem arz etmektedir. ROC analizleri Verilerin analizi *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 26.0 Statistics* paket programı ile analiz edilmiştir. Hastaların tanımlayıcı özellikleri sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Tüm veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum olarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılıma uygunluğu çarpıklık ve basıklık değerlerine bakılarak karar verilmiştir. Veri setinde, normal dağılmayan değişkenler (z) ve normal dağılan değişkenler (t) olmak üzere iki grup olarak sunulmuş olup, analizde kullanılacak yöntemler buna göre seçilmiştir. Normal dağılımda alınan referans değer $\pm 1,96$ arasındadır. Preeklampsi hastası olma veya dağılımlarına göre yaş, doğum öyküsü, geçirilmiş batın cerrahisi dağılımlarının karşılaştırılmasında *Ki-Kare Testi* kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren veriler için, preeklampsi hastası olma durumlarına göre çeşitli sayısal parametrelerinin karşılaştırılması *Independent Sample T testi/One Way ANOVA Testi* ile incelenmiştir. Ayrıca, normal dağılım göstermeyen verilerde preeklampsi hastası olma durumlarına göre çeşitli sayısal parametrelerinin karşılaştırılmasında *Mann Whitney U Testi/Kruskal Wallis H Testi* ile incelenmiştir. Gruplar arasındaki farklılıklar *Post Hoc Testleri* belirlenmiştir. Preeklampsi hastası olma durumu ile diğer tüm değişkenler arasındaki ilişkiler *Spearman Korelasyon Analizi* ile incelenmiştir. Korelasyon katsayısı; 0.00-0.30 arası düşük, 0.30-0.70 arası orta ve 0.70-1.00 arası ise yüksek düzeyde bir ilişki olarak değerlendirilmiştir. Preeklampsi hastası olma olasılığı tahmin etmek için *ROC Analizi* yapılmıştır. Çeşitli değişkenlerin preeklampsi hastası olma olasılığının etkilerinin incelenmesinde *Lojistik*

Regresyon Yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Tüm çalışmada anlamlılık düzeyleri 0,05 ve 0,01 değerleri dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Sonucunda hastaların mezenter iskemi olma ve olmama olasılığını hiç ayırma yeteneği olmadığı durumda ROC eğrisi altındaki alanın beklenen değeri 0.50'dir. Mükemmel bir testte ise bu değerlerin 1.00 olması beklenmektedir. Eğri altında kalan değerlerin yorumlanmasında; .90-1.00 = mükemmel, .80-.90 = iyi, .70-.80 = orta, .60-.70 = zayıf ve .50-.60 = başarısız olarak görülebilir. Bu kapsamda hastaların mezenter iskemi olma ve olmama olasılığını tahmin etmede tüm değişkenlerin etkisinin anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Bu çalışmada preeklampsi hastası olma olasılığını tahmin etmede yaşın ve abortun etkisi düşük, albümin değişkeninin etkisi ise orta düzeydedir.

Bu tabloda, preeklampsi riskini öngörmek için kullanılan çeşitli test değişkenleri yer almakta ve her bir değişken için belirli bir kesme değeri ile buna karşılık gelen sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (özgüllük) oranları sunulmaktadır.

Yaş için belirlenen kesme değeri 34,5 olup, bu değerde sensitivite (duyarlılık) %27,9, spesifite (özgüllük) ise %4,4'tür. Abort değişkeninde kesme değeri 2,50 olarak belirlenmiş, bu değerde sensitivite %4,4, spesifite ise %4,4'tür. Albümin düzeyi için belirlenen kesme değeri 35,5'tir. Bu değerde sensitivite %79,4, spesifite ise %48,5 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, ROC analizi sonuçları albümin düzeyinin, preeklampsi olasılığını tahmin etmede yaş ve abort değişkenlerine kıyasla daha güçlü bir belirleyici olduğunu göstermektedir. Albümin düzeyindeki düşüşler, preeklampsi tanısı için önemli bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilir.

7. Preeklampsi Hastası Olma Olasılığına Etki Eden Değişkenlerin Etkilerinin Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

Yaş, abort ve albümin değişkenlerinin preeklampsi hastası olma olasılığına etkileri lojistik regresyon analizi ile incelenmiş olup, Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Preeklampsi Hastası Olma Olasılığına Etki Eden Değişkenlerin Etkilerinin Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

Tahmin edici değişken	B	S.E.	p	Exp(B)/ Odds oranı	Güven Aralıkları	
					95 C.I.for EXP(B)	
					Alt	Üst
Yaş	0,06	0,03	0,014*	1,07	1,01	1,12
Abort (Düşük sayısı)	18,79	4329,10	0,997	1,44x10 ⁸	0,00	
Albumin	-0,26	0,06	0,000**	0,77	0,68	0,87

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; Exp(B): Odds Ratio (OR), İhtimal oranı

Preeklampsi hastası olma olasılığını tahmin etmek için yapılan analizde, yaş, abort (düşük sayısı) ve albümin düzeyi bağımsız değişkenleri değerlendirilmiştir. Analiz sonuçlarına göre, yaş preeklampsi hastası olma olasılığını anlamlı bir şekilde artıran bir faktör olarak bulunmuştur ($p < 0,05$). Odds oranı 1,07'dir, yani yaşta her bir yıllık artış preeklampsi gelişme olasılığını %7 oranında artırmaktadır. Abort (düşük sayısı) değişkeni ise istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermemiştir ($p > 0,05$). Albümin düzeyi ise preeklampsi gelişme riskini önemli ölçüde etkileyen bir değişken olarak öne çıkmıştır ($p < 0,05$). Odds oranı 0,77 olarak hesaplanmış, bu da albümin düzeyinde her bir birim artışın preeklampsi olma olasılığını %23 oranında azalttığını göstermektedir. Sonuçlar, yaşın artması ve albümin düzeyindeki düşüşlerin preeklampsi olasılığını artıran önemli faktörler olduğunu ortaya koymaktadır.

TARTIŞMA

Preeklampsi olarak bilinen gebeliğe özgü hastalığın etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. İmmünolojik faktörler, endotel hücre hasarı ve vazospazma bağlı olarak gelişen azalmış organ perfüzyonunun bu durumdan sorumlu olduğu düşünülmektedir. PE'nin sıklığı, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde %2-5 arasında değişmektedir (115).

Gebelerin demografik verilerini ve risk faktörlerini değerlendirerek, önleyici tedavi bulunmadığı için riskli hastaların yakından izlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, PE ve şiddetli PE tanısı konulan gebeleri kontrol grubu ile karşılaştırarak, hemogram ve serum inflamatuvar parametrelerinin PE belirlemedeki tanısal gücünü değerlendirmeyi amaçladık.

Üreme çağının başlangıcı ve sonunu belirleyen yaşlar, birçok maternal hastalık için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Özellikle PE riski açısından adolesan gebelik ile ilişkisi tartışmalı olsa da ileri maternal yaş kesin bir risk faktörü olarak görülmektedir (116). Hem ülkemizde hem de dünya genelinde bu konuya dair literatür değerlendirmeleri bulunmaktadır (117). Tseng ve ark. yaptığı bir çalışmada, 34 yaş üstü kadınların 1.8 OR ile artmış risk altında olduğu belirtilmiştir (118).

Pinheiro ve ark. araştırmasında, 35 yaş üstü gebelerin 4.5 OR ile PE riski taşıdığı tespit edilmiştir (119). Sharami ve ekibinin çalışmasında ise sağlıklı gebeler ile erken ve geç PE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Ancak, erken ve geç PE gruplarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (120). Bu çalışmanın sonuçları, bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumludur.

Nulliparite, önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Sharami ve ark. çalışmasında, kontrol grubundaki gebelerin nullipar-multipar oranları benzerken, hafif PE grubunda %61, ağır PE grubunda ise %62.6 oranında nullipar hasta bulunmuştur (120). Kim ve ark. çalışmasında, nulliparitenin 1.3 OR ile bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (121). Preeklampsk gebelerde yapılan çalışmalarda nullipar kadınların diğer gruplara kıyasla daha yüksek oranda preeklampsiye sahip olduğu sonucuna varmıştır (122). Bu durum, gebenin plasentaya karşı ilk defa immünolojik reaksiyon geliştirmesi ile ilişkilendirilmiştir. Bizim

çalışmamızda ise gruplar arasında, istatistiksel olarak da farklılık görülmesi de, preeklampsi olan gebelerin gebelik sayıları da, preeklampsi olmayan gebelere yüksek olduğu gözlemlenmiştir ve sağlıklı gebelerde düşük sayıları, diğer preeklampsi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmiştir.

Preeklampsi gelişim sürecinin iki aşamalı olduğu varsayılmaktadır. Birinci aşama, plasentasyon yetersizliği olmasıdır. Gelişim sürecindeki ikinci aşamada ise, PE bulgularının ortaya çıkmasına sebep olan; sistemik inflamatuvar yanıtı aktive eden proinflamatuvar faktörlerin hastalıklı plasentadan salınması neden olarak gösterilmektedir (123). Güçlü olan bu durumun ve yaygın inflamasyon cevabın, endotelde yaygın fonksiyon bozukluğuna ve buna yanıt olarak ciddi vazokonstriksiyon ve uç organ hasarına yol açtığı düşünülmektedir (124). Başka bir mekanizmada ise, lenfosit ve nötrofillerin hiperaktivasyonu ve bu parametrelerin immünolojik yanıtı nedeniyle inflamatuvar otoantikörler ve sitokinlerin salınarak endotelin fonksiyon bozukluğuna neden olması varsayılmaktadır (125).

Son yıllarda yapılan bir araştırma, sağlıklı gebeliklerde makrofaj, monosit ve NK hücrelerinin lokalize immün yanıtla anjiyogenez, spiral arterlerin yeniden yapılanması ve trofoblast gelişimini teşvik etmesiyle plasental gelişime katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur (126). Başka bir çalışmada ise, sistemik inflamatuvar yanıtın uyardığı makrofaj ve monositlerin desidüayı invaze ettiği gösterilmiştir. Mevcut durumun sonucu olarak spiral arterleri etkilemesi sonucu ateroskleroza neden olduğu ve plasental kan akışını bozarak eklampsi gelişimine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (127).

Yakın zamanlı araştırmalar, sistemik inflamasyon yanıtını belirlemek amacıyla hemogramın değerlendirilmesi sonucu elde edilen PLR, NLR ve MLR gibi hematolojik parametrelerin kardiyovasküler, onkolojik, metabolik hastalıkların varlığını ve şiddetini belirlemede önemli yerinin olduğu gösterilmiştir (128,129). PLR ve NLR 'nin özellikle akut koroner sendromlarda ve koroner arter hastalarında mortalite öngörücüsü olduğu sonucuna varılmıştır (130). Ayrıca, yakın zamanlı olarak yapılan çalışmaların sonucu olarak sistemik inflamatuvar yanıtın belirteçleri gebelikte PE varlığı ve PE şiddetinin öngörebileceği gösterilmiştir. Ancak, bu çalışmalar sonuçlarıyla değerlendirildiğinde oldukça tartışmalıdır (131,132).

Preeklampsi tanılı gebelerde, yaş grubu aynı olan sağlıklı gebe popülasyonuna kıyasla inflamasyon sürecinin arttığı bilinmektedir. Normal bir gebelikteki proinflamatuvar durumun indüklenmesinde, immün sistemin önemli bileşenlerinden biri olan monositlerin büyük bir rolü vardır. Sağlıklı gebeliği olan kadınlarda dolaşımdaki klasik tip monosit sayısı azalırken, non-klasik ve intermediate tip monosit sayısı artar. PE'de ise indüklenmiş inflamatuvar sürece bağlı olarak klasik tip monosit sayısında ciddi bir düşüş, intermediate tip monosit sayı ve fonksiyonunda ise artış gözlenir. Ayrıca, intermediate tip monositlerin PE hastalarında yüksek oranda desiduaı infiltrate ettiği düşünüldüğünde, bu monosit tipinin PE patogeneğinde önemli bir rol oynadığı varsayılmaktadır (133,134,135). Çalışmamızda, monosit sayısını sağlıklı, PE'li ve şiddetli PE'li gebe grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Literatür ile uyumlu olmayan bu sonuçların sebebi çalışmanın retrospektif olması ve kısıtlı hasta sayısına sahip olması olabilir.

Preeklampsi tanısı olan gebelerde, maternal dolaşımdaki trombosit üretimi ve yıkımının artmış miktarda aktivasyonu gözlemlenmektedir. Sağlıklı gebelerde, erişkinlere kıyasla dilüsyonel olarak trombosit miktarı azalmakta ve bazen trombositopeni tablosu ortaya çıkabilmektedir. PE olan gebelerde ise trombosit miktarı daha da düşebilmektedir (136). Ancak, bu tablo genellikle DİK vakalarında görülmektedir. Yavuzcan ve ark. yaptığı çalışmada sağlıklı gebeler ile hafif ve ağır PE'li gebelerin trombosit sayıları karşılaştırılmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (137). Bizim çalışmamızda şiddetli preeklampsi grubunda platelet düzeylerinin diğer gruplara kıyasla daha düşük olduğunu göstermektedir.

Gebeliğin devamı için inflamatuvar ve immün yanıt arasındaki denge büyük önem taşır. Bu denge; blastokistin implantasyonu, trofoblast hücrelerinde çoğalma, bu hücrelerde farklılaşma ve infiltrasyonu teşvik ederken, bununla beraber plasentada büyüme ve plasentanın gelişimini destekler (138). Spiral arterlerde yetersiz sitotrofoblast invazyonunun PE oluşumunu başlattığı varsayılmaktadır. Bu invazyon yetersizliği, uterus ve plasenta arasındaki kan akışında azalmaya ve plasentada perfüzyon yetersizliğine sebep olur. Yetersiz perfüzyon sonucu olarak hipoksi durumu, oksidasyonun reaktif ürünleriyle plasental oksidatif strese ve plasentada disfonksiyona sebep olur (139). Mevcut hipoksi durumu, aynı süreçte salgılanan inflamatuvar sitokinler ve anti-anjiojenik faktörlerin aracılığıyla aktive olan nötrofil ve monositlerle inflamasyonu tetikler. Yardımcı T hücreleri aracılığıyla gerçekleşen

inflamatuvar cevabın düzenlenmesi ile preeklampsi arasında bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (140). Sistemik olan enflamasyonun ve immün sürecinin etkin göstergesi olarak ön planda tutulan serum inflamatuvar belirteçleri (SIR); metabolik sendromda, obstetrik komplikasyonlarda, sepsiste ve çeşitli kanser türlerinde incelenmiştir (141,142).

Literatür taramasında, PE'yi öngörmede SIR veya PE'nin ciddiyetini değerlendirmede SIR'ın yerini araştıran birçok literatür çalışması bulunmaktadır. Yücel ve Üstün ile Yavuzcan ve ark. 30 şiddetli PE'li gebe, 35 sağlıklı gebe, 30 kontrol gebe grubu olmak üzere toplam 101 vaka üzerinde yapılan çalışmanın sonucunda PE ile NLR arasında ilişki bulunamamışlardır (137). Bununla birlikte, PE'de NLR'nin anlamlı derecede yüksek olduğunu bulan literatür çalışmalarında mevcuttur (143,144). Toptaş ve ark. yaptığı çalışmada, PE'de NLR'nin anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ancak bu anlamlı yükseklik ile PE ciddiyeti arasında mevcut ilişki bulunamamıştır (144). Buna benzeyen çalışmaların sonucunda NLR, PE gebelerde hem anlamlı derecede yüksek bulunup hem de hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (145,146). Çalışmamızda ise PE ile NLR arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Preeklampitik gebelerde mevcut olan platelet sayısında düşme, PLR ile PE arasındaki bağlantıyı araştıran çalışmaların temelini oluşturmuştur. Gogoi ve ark. yüksek riski mevcut olan hasta grubunda yaptığı çalışmanın sonucunda, PE'yi öngörmek için PLR'nin kullanışlı olabileceği gösterilmiştir (143). Mevcut başka çalışmalarda ise PLR değerinin PE'nin ciddiyetinde fayda gösterebileceği sonucuna varılmıştır (147). Genellikle mevcut çalışmalarda, PE için PLR'nin düşük olmasının anlamlı olduğu öne sürülmüştür. Yücel ve Üstün'ün yaptığı çalışmada ise PE ile PLR arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (148). Çalışmamızda ise PE ile PLR arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçleri, çeşitli hastalıkların tanı, prognoz ve terapötik değerlendirmesinde önemli rol oynayan enflamatuvar aktivatörler (nötrofiller/monositler) ve regülatörler (lenfositler) tarafından hesaplanan oran endeksleridir. Monositler, PE'de salgıladıkları sitokinler aracılığıyla rol oynamakla birlikte, ürettikleri serbest oksijen radikalleri de PE gelişimine etki eder (149). PE'de plasentadan salınan antianjiyojenik faktörler ve plasental mikropartiküller de monositleri aktive eder (150,151). Wang ve ark. yaptığı çalışmada, NLR ve MLR'nin PE'nin ciddiyetinin belirlenmesinde, hastalığın kliniğinde ve prognozunun saptanmasında etkili olduğu bulunmuştur (152). Ancak, çalışmamızda MLR ile PE arasında bir ilişki saptanmadı.

C-reaktif protein inflamasyona sekonder üretilen bir akut faz reaktanıdır. PE etiopatogenezinde endotelial disfonksiyonun önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca, sitokin üretiminde, nötrofil aktivitesinde değişiklikler ve inflamatuvar yanıtın artışı tespit edilmiştir (4-7).

Savadi ve ark. PE'li gebeler ile sağlıklı normotansif gebeler arasında CRP düzeylerinde anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir (153). PE'li gebelerde CRP düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, Savadi ve ark. PE'li kadın grubunda CRP seviyeleri ile SKB ve DKB arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon bulmuşlardır (153).

Sayyed ve ark. çalışması da bu bulguları desteklemektedir. 50 PE'li ve 50 sağlıklı normotansif gebeyi içeren çalışmada, PE'li kadınlarda CRP seviyelerinin sağlıklı kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur (154). Ayrıca, SKB ve DKB ile CRP seviyeleri arasında güçlü ve anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Perveen ve ark. çalışması da PE'li ve sağlıklı gebe kadınlar arasında serum CRP seviyelerinde anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir; PE'li kadınlarda serum CRP seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (155). Daneva ve ark. çalışması ise CRP düzeylerinin PE'li kadınlarda, özellikle daha şiddetli PE'li kadınlarda anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir (156). Yaptığımız çalışmada CRP seviyeleri ile PE arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilemedi. Literatür ile uyumlu olmayan bu sonuçların sebebi çalışmanın retrospektif olması ve kısıtlı hasta sayısına sahip olması olabilir.

Preeklampside artmış kan basıncı ve buna bağlı olarak glomerüler hasarın sonucu olarak proteinürinin görülmesi PE'nin tanı kriterlerindedir (157). İdrarda artmış protein özellikle kronik süreçte plazma serum albümin seviyelerinde azalma ile bulgu verebilir (158). Gojnic ve ark. yaptığı çalışmada gebeliğin üçüncü trimesterinde PE tanısıyla başvuran 22-28 yaş arası 60 hasta ve normotansif 60 hastanın plazma protein seviyeleri karşılaştırılmış, PE ve şiddeti ile düşük serum protein seviyeleri arasında ilişki saptanmıştır (159). Mohamed ve ark. PE'li gebeler üzerine yaptığı çalışmada da benzer şekilde PE'li gebelerde serum albümin düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (160). Benoit ve ark. plazma albümin düzeyinin PE komplikasyonları ile ilişkili olup olmadığını belirlemek amacı ile yaptığı çalışmada serum albümin düzeyinin düşüklüğünün şiddetli PE için bağımsız risk faktörü olduğunu belirtmiştir (158). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak plazma albümin düzeyinin PE'li gebelerde azaldığı ve bu azalmanın PE'nin şiddeti ile ilişkili olduğu görüldü.

Son yıllarda CRP/albumin oranının RA tanılı hastalarda hastalığın aktivitesini izlemek için kullanılabileceği (161) ve Crohn hastalığı aktivitesinde inflamasyon aktivite derecesinin bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (162). Ancak PE tanısı mevcut olan gebelerde CRP/albumin oranı ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi bildiren daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Yaptığımız çalışmada CRP/albumin seviyeleri ile PE arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilemedi.



SONUÇ

Bu çalışmanın kısıtlılıkları retrospektif tasarımı, tek merkezli bir çalışma olması ve çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığıdır.

PE varlığı ve şiddetini tahmin etmede NLR, PLR, MLR' nin etkinliği hakkında çelişkili veriler bulunmaktadır.

Bulgularımız, PE ile sağlıklı gebelikler arasında çalışmalar ile uyumlu olarak artmış yaş, abort sayısı düşüklüğü ve düşük albümin değerlerini PE ile ilişkili saptandı.

NLR, PLR ve MLR düzeyleri; şiddetli preeklampatik, hafif preeklampatik ve sağlıklı gebe kadınlar arasında farklılık göstermedi. Bu nedenle NLR, PLR, MLR; PE ile normal gebelikleri ayırt etmek veya PE şiddetini değerlendirmek için yararlı bir biyobelirteç değildir. PE'nin erken tespiti ve yönetimi için daha güvenilir ve spesifik biyobelirteçleri belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. PLR, NLR ve MLR'nin PE'deki rolünü doğru bir şekilde değerlendirmek için geniş ölçekli prospektif kohort çalışmaları gereklidir. Bu çalışmalar, PLR, NLR ve MLR ile PE arasındaki ilişkiye dair daha sağlam kanıtlar sağlayacak, küçük örneklem boyutlarının sınırlamalarını aşacak, olası karıştırıcı değişkenleri hesaba katacak ve gebelik boyunca hematolojik parametrelerin dinamiklerini değerlendirmek için uzunlamasına veriler sunacaktır.

Bu tür çalışmalar ayrıca hematolojik parametrelerin PE için bir biyobelirteç olarak anlaşılmasını, risk tahmini ve yönetim stratejilerinde klinik kullanımını geliştirme potansiyeline sahip olabilir.

KAYNAKÇA

1. Bateman BT, Shaw KM, Kuklina EV, Callaghan WM, Seely EW, Hernández-Díaz S. Hypertension in women of reproductive age in the United States: NHANES 1999-2008. *PLoS One*. 2012;7(4):e36171.
2. SAĞOL, S. and E. ÖZKINAY, Preeklampsi Etiyopatogenezinde Lipid Peroksidasyonu. *Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2000. 10(1): p. 7-15.
3. Gestasyonel Hipertansiyon ve Preeklampsi: ACOG Uygulama Bülteni, Sayı 222. *Obstet Gynecol* 2020; 135: e237. 2023'te yeniden onaylandı.
4. Cunningham, F., et al., *Williams Obstetrics*, 24'e. 2014: Mcgraw-hill.
5. Engin-Üstün Y, Sanisoğlu S, Keskin HL, Karaahmetoğlu S, Özcan A, Çelen Ş, et al. Changing trends in the Turkish maternal deaths, with a focus on direct and indirect causes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019; 234:21-5
6. Homer CS, Brown MA, Mangos G, Davis GK. Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. *J Hypertens*. 2008;26(2):295-302.
7. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237- e60.
8. BM., S., *New Developments in Preeclampsia*. . *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2005. 48.2: 371
9. Şen, C. and M. Yayla, Preeklampside maternal mortalite ve morbidite. *Perinatoloji Dergisi*, 1999. 7: p. 217-32.
10. Belo, L., et al., Similarities between pre-eclampsia and atherosclerosis: a protective effect of physical exercise? *Current medicinal chemistry*, 2008. 15(22): p. 2223-2229.
11. Keskinliç B, Engin-Üstün Y, Sanisoğlu S, Şahin Uygur D, Keskin HL, Karaahmetoğlu S, et al. Maternal mortality due to hypertensive disorders in pregnancy, childbirth, and the puerperium between 2012 and 2015 in Turkey: A nation-based study. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2017;18(1):20-5.
12. Roberts, J.M., et al., Summary of the NHLBI working group on research on hypertension during pregnancy. *Hypertension*, 2003. 41(3): p. 437-445.
13. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):S1-s22.
14. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):S1-s22.
15. Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2012;345:e4342.
16. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):1-7.
17. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33(3):130-7.
18. Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol*. 2004;31(4):807-33, vii.
19. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Feb;162(2):311-6.
20. Trostad L, Magnus P, Stoltenberg C. Pre-eclampsia: Risk factors and causal models. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(3):329-42.

21. Tranquilli AL. Introduction to ISSHP new classification of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health*. 2013;3(2):58-9. 41
22. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension*. 2008;52(5):873- 80.
23. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(1):40-9.
24. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2005;365(9461):785-99.
25. Roberts Jm, M., Pregnancy related hypertension.(In): Creasy RK, Resnik R., eds. *Maternal– Fetal Medicine*, 2004. 5: p. 859-99.
26. Sibai, B., G. Dekker, and M. Kupferminc, Pre-eclampsia. *The Lancet*, 2005. 365(9461): p. 785-799.
27. Kaufmann, P., S. Black, and B. Huppertz, Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biology of reproduction*, 2003. 69(1): p. 1-7.
28. Granger, J.P., et al., Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation*, 2002. 9(3): p. 147-160.
29. Wilson, M.L., et al., Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstetrical & gynecological survey*, 2003. 58(1): p. 39-66.
30. Lam, C., K.-H. Lim, and S.A. Karumanchi, Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension*, 2005. 46(5): p. 1077-1085.
31. Fisher SJ, McMaster M, Roberts JM. The placenta in normal pregnancy and preeclampsia. İçinde: *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*. Elsevier; 2015. s. 81-112.
32. 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 Int J Obstet Gynaecol*. 2000;107(4):514-8.
33. Khodzhaeva ZS, Kogan YA, Shmakov RG, Klimenchenko NI, Akatyeva AS, Vavina OV, vd. Clinical and pathogenetic features of early-and late-onset pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(18):2980-6.
34. De Wolf F, De Wolf-Peeters C, Brosens I, Robertson WB. The human placental bed: electron microscopic study of trophoblastic invasion of spiral arteries. *Am J Obstet Gynecol*. 1980 May 1;137(1):58-70.
35. Hertig AT. Vascular pathology in hypertensive albuminuric toxemias of pregnancy. *Clinics*. 4:602.
36. Nelson DB, Ziadie MS, McIntire DD, Rogers BB, Leveno KJ. Placental pathology suggesting that preeclampsia is more than one disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(1):66-e1.
37. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):193-201.
38. Saito, S., et al., The role of the immune system in preeclampsia. *Molecular aspects of medicine*, 2007. 28(2): p. 192-209.
39. Huppertz, B., et al., Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation. *Placenta*, 2003. 24(2-3): p. 181-190.
40. Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, Fung-Kee-Fung K, Bainbridge SA, El Demellawy D. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(3):328- 39.
41. Giannakou K, Evangelou E, Papatheodorou SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(6):720-30.
42. PubMed TI Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. AU Gleicher N SO *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(1):5.e1.

43. PubMed TI Immunology of implantation. AU Loke YW, King A SO Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2000;14(5):827.
44. Dekker, G.A. and B.M. Sibai, Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. American journal of obstetrics and gynecology, 1998. 179(5): p. 1359-1375.
45. Mogren, I., et al., Familial occurrence of preeclampsia. Epidemiology, 1999. 10(5): p. 518- 522.
46. Pridjian, G. and J.B. Puschett, Preeclampsia. Part 1: clinical and pathophysiologic considerations. Obstetrical & gynecological survey, 2002. 57(9): p. 598-618.
47. Salonen Ros, H., et al., Genetic effects on the liability of developing pre-eclampsia and gestational hypertension. American Journal of Medical Genetics Part A, 2000. 91(4): p. 256- 260
48. Boyd, P., R. Lindenbaum, and C. Redman, Pre-eclampsia and trisomy 13: a possible association. The Lancet, 1987. 330(8556): p. 425-427.
49. Goldstein, D. and R. Berkowitz, Current management of complete and partial molar pregnancy. The Journal of reproductive medicine, 1994. 39(3): p. 139-146.
50. Sakowicz A, Hejduk P, Pietrucha T, Nowakowska M, P\luciennik E, Pospiech K, vd. Finding NEMO in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2016;214(4):538-e1.
51. Buurma AJ, Turner RJ, Driessen JHM, Mooyaart AL, Schoones JW, Bruijn JA, vd. Genetic variants in pre-eclampsia: a meta-analysis. Hum Reprod Update. 01 Mayis 2013;19(3):289-303.
52. Zeeman, G., M. Hatab, and D. Twickler, Increased large-vessel cerebral blood flow in severe preeclampsia by magnetic resonance (MR) evaluation. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2003. 189(6): p. S68
53. Chesley LC. Renal hemodynamics and intravascular volume in normal and hypertensive pregnancy. Hypertens Pregnancy. 1988;245-302.
54. Mabie WC, Ratts TE, Sibai BM. The central hemodynamics of severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1989;161(6):1443-8.
55. Benedetti TJ, Kates R, Williams V. Hemodynamic observations in severe preeclampsia complicated by pulmonary edema. Am J Obstet Gynecol. 1985;152(3):330-4.
56. Sen, C., et al., The value of antithrombin-III and fibronectin in hypertensive disorders of pregnancy. Journal of Perinatal Medicine-Official Journal of the WAPM, 1994. 22(1): p. 29- 38.
57. Zehua, W., X. Guirong, and Z. Ying, The predictive value of plasma fibronectin concentration on fetal growth retardation at earlier stage of the third trimester. Journal of Huazhong University of Science and Technology-- Medical Sciences--, 2001. 21(3): p. 253- 255.
58. Selcuk, N.Y., et al., Changes in frequency and etiology of acute renal failure in pregnancy (1980–1997). Renal failure, 1998. 20(3): p. 513-517.
59. Spargo, B., C. Mc Cartney, and R. Winemiller, Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy: current therapy. Obstet Gynecol, 1991. 77(2): p. 171-5.
60. Cunningham, F.G., Hypertensive disorders in pregnancy. Williams obstetrics, 2001: p. 567- 618.
61. Luft FC, Gallery ED, Lindheimer MD. Normal and abnormal volume homeostasis. İçinde: Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy. Elsevier; 2009. s. 269-85.
62. Rosen, S.A., et al., Spontaneous subcapsular liver hematoma associated with pregnancy. Archives of pathology & laboratory medicine, 2003. 127(12): p. 1639-1640.
63. Muller, F., 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): p. 37-40.
64. Lai J, Poon LC, Bakalis S, Chiriac R, Nicolaidis KH. Systolic, diastolic and mean arterial pressure at 30-33 weeks in the prediction of preeclampsia. Fetal Diagn Ther. 2013;33(3):173-81.

65. Mosimann B, Wagner M, Poon LC, Bansal AS, Nicolaides KH. Maternal serum cytokines at 30–33 weeks in the prediction of preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2013;33(9):823-30.
66. Odibo AO, Rada CC, Cahill AG, Goetzinger KR, Tuuli MG, Odibo L, et al. First-trimester serum soluble fms-like tyrosine kinase-1, free vascular endothelial growth factor, placental growth factor and uterine artery Doppler in preeclampsia. *J Perinatol.* 2013;33(9):670-4.
67. Heilmann L, Rath W, Pollow K. Hemostatic abnormalities in patients with severe preeclampsia. *Clin Appl Thromb.* 2007;13(3):285-91.
68. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, et al. Screening for Preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama.* 2017;317(16):1661-7.
69. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *Cmaj.* 2008;178(6):701- 11.
70. Yu CK, Smith GC, Papageorgiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(2):429-36.
71. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, et al. The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol.* 2012;120(4):815-22.
72. Ethridge, J. and B. Mercer, 629: Can preeclampsia be preliminarily diagnosed or excluded when the urine protein: creatinine ratio (TPCR) is <300 mg/g? *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2013. 208(1): p. S267.
73. Dekker, G. and B. Sibai, Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *The Lancet*, 2001. 357(9251): p. 209-215.
74. Knuist, M., et al., Low sodium diet and pregnancy-induced hypertension: a multi-centre randomised controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1998. 105(4): p. 430-434.
75. Patrelli, T.S., et al., Calcium supplementation and prevention of preeclampsia: a metaanalysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2012. 25(12): p. 2570-2574.
76. De-Regil, L.M., et al., Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *The Cochrane Library*, 2012.
77. Benigni A, Gregorini G, Frusca T, Chiabrando C, Ballerini S, Valcamonico A, et al. Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. *N Engl J Med.* 1989;321(6):357-62. 73
78. Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, Rosenthal T, Ruppin E, Tamarkin M, et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med.* 1989;321(6):351-6
79. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613-22.
80. The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1): e44-e52.
81. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(10).
82. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(5):483-9.
83. Schisterman EF, Silver RM, Leshner LL, Faraggi D, Wactawski-Wende J, Townsend JM, et al. Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from the EAGeR randomised trial. *Lancet.* 2014;384(9937):29-36.

84. Kozar E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(6):1623-30.
85. Mostello D, Jen Chang J, Allen J, Luehr L, Shyken J, Leet T. Recurrent preeclampsia: the effect of weight change between pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2010;116(3):667-72.
86. 4. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy, RCOG Press, London 2010.
87. 1. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol* 2020; 135: e237.
88. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. May 2014;36(5):416-41.
89. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, vd. 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. *The Lancet*. 2009;374(9694):979-88.
90. Gibson KS, Hameed AB. Society for Maternal-Fetal Medicine Special Statement: Checklist for postpartum discharge of women with hypertensive disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(4): B18-21.
91. Gestasyonel Hipertansiyon ve Preeklampsi: ACOG Uygulama Bülteni, Sayı 222. *Kadın Hastalıkları ve Doğum*. 2020;135(6): e237.
92. Barton JR, Istwan NB, Rhea D, Collins A, Stanziano GJ. Cost-savings analysis of an outpatient management program for women with pregnancy-related hypertensive conditions. *Dis Manag*. 2006;9(4):236-41.
93. Barton JR, Stanziano GJ, Jacques DL, Bergauer NK, Sibai BM. Monitored outpatient management of mild gestational hypertension remote from term in teenage pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(6):1865-8.
94. Goldenberg RL, Cliver SP, Bronstein J, Cutter GR, Andrews WW, Mennemeyer ST. Bed rest in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1994;84(1):131-6.
95. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England. *Bmj*. 2013;347.
96. F.Gary Cunningham Kenneth J. Leveno Jodi S.Dashe Barbara L Hoffman Catherine Y, Spong Brian M. Casey. Fetal-Growth Disorders. chapter 47. *Williams Obstetrics 26th 2022*
97. Alfirevic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(6).
98. Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, Hunter R, Hardy P, Juszcak E, vd. Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10204):1181-90.
99. McCarthy FP, O'Driscoll JM, Seed PT, Placzek A, Gill C, Sparkes J, vd. Multicenter cohort study, with a nested randomized comparison, to examine the cardiovascular impact of preterm preeclampsia. *Hypertension*. 2021;78(5):1382-94.
100. Akbar, M. I. A., Yoseph, D., Aditiawarman, Bachnas, M. A., Dachlan, E. G., Dekker, G. A., & Ernawati. (2020). Magnesium intoxication in women with preeclampsia with severe features treated with magnesium sulfate. *Hypertension in Pregnancy*, 39(3), 221–227.
101. Dowswell T, Middleton P, Weeks A. Antenatal day care units versus hospital admission for women with complicated pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4).
102. Sibai BM, Lipshitz J, Anderson GD, Dilts Jr PV. Reassessment of intravenous MgSO₄ therapy in preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol*. 1981;57(2):199-202.

103. Lykke, J.A., et al., Vascular associated gene variants in patients with preeclampsia: results from the Danish National Birth Cohort. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 2012. 91(9): p. 1053-1060.
104. Vikse, B.E., et al., Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *New England Journal of Medicine*, 2008. 359(8): p. 800-809
105. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.
106. Canzoneri BJ, Lewis DF, Groome L, Wang Y. Increased neutrophil numbers account for leukocytosis in women with preeclampsia. *Am J Perinatol*. 2009;26(10):729-32.
107. Lurie S, Frenkel E, Tuvbin Y. Comparison of the differential distribution of leukocytes in preeclampsia versus uncomplicated pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 1998;45(4):229-31.
108. Kanat-Pektas M, Yesildager U, Tuncer N, Arioz DT, Nadirgil-Koken G, Yilmazer M. Could mean platelet volume in late first trimester of pregnancy predict intrauterine growth restriction and pre-eclampsia? *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(7):1840-5.
109. Roberts JM, Bell MJ. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? *J Reprod Immunol*. 2013;99(1-2):1-9.
110. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LC, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One*. 2013;8(3):e59321.
111. Yang WM, Zhang WH, Ying HQ, Xu YM, Zhang J, Min QH, Huang B, Lin J, Chen JJ, Wang XZ. Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: Albumin to fibrinogen ratio and C-reactive protein to albumin ratio. *Int Immunopharmacol*. 2018 Sep; 62:293-298.
112. Qin G, Tu J, Liu L, Luo L, Wu J, Tao L, Zhang C, Geng X, Chen X, Ai X, Shen B, Pan W. Serum Albumin and C-Reactive Protein/Albumin Ratio Are Useful Biomarkers of Crohn's Disease Activity. *Med Sci Monit*. 2016 Nov 16; 22:4393-4400.
113. Yang SW, Cho SH, Kwon HS, Sohn IS, Hwang HS. Significance of the platelet distribution width as a severity marker for the development of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 175:107-11.
114. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American college of obstetricians and gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013; 122:1122-31
115. Wadhvani, P., et al., 2020. A study to compare maternal and perinatal outcome in early vs. late onset preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology Science*, 63 (3), 270-277.
116. Pinheiro RL, Areia AL, Mota Pinto A, et al. Advanced maternal age: adverse outcomes of pregnancy, a meta-analysis. *Acta Med Port*. 2019; 32(3): 219-226
117. Lamminpää R, Vehviläinen-Julkunen K, Gissler M ve diğerleri. İleri anne yaşıyla komplike olan preeklampsi: Finlandiya'daki primipar kadınlar üzerinde kayıt tabanlı bir çalışma. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012; 12:47
118. Tseng KT, Peng CC, Chang JH, et al. The impact of advanced maternal age on the outcomes of very low birth weight preterm infants. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(5): e14336
119. Pinheiro RL, Areia AL, Mota Pinto A, et al. Advanced maternal age: adverse outcomes of pregnancy, a meta-analysis. *Acta Med Port*. 2019; 32(3): 219-226
120. Sharami SH, Milani F, Fallah Arzpeyma S, Dalil Heirati SF, Pourhabibi Z. The relationship between placental thickness and gestational age in pregnant women: A cross-sectional study. *Health Sci Rep*. 2023 Apr 27;6(5):e1228. doi: 10.1002/hsr2.1228
121. Kim S, Lee JY, Kim T, Gwak E, Choe SA. Differential trend of mild and severe preeclampsia among nulliparous women: a population-based study of South Korea. *Obstet Gynecol Sci*. 2023 Sep;66(5):449-454.

122. Mayrink J., Souza R.T., Feitosa F.E., Filho E.A.R., Leite D.F., Vettorazzi J., Calderon I.M., Sousa M.H., Costa M.L., Baker P.N., et al. Incidence and risk factors for preeclampsia in a cohort of healthy nulliparous pregnant women: A nested case-control study. *Sci. Rep.* 2019; 9:9517.
123. Redman, C. and I. Sargent, Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta*, 2009. 30: p. 38-42.
124. Powe, C.E., R.J. Levine, and S.A. Karumanchi, Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium. *Circulation*, 2011. 123(24): p. 2856-2869.
125. Laresgoiti-Servitje, E., N. Gómez-López, and D.M. Olson, An immunological insight into the origins of pre-eclampsia. *Human reproduction update*, 2010. 16(5): p. 510-524.
126. Svensson-Arvelund, J., et al., The placenta in toxicology. Part II: systemic and local immune adaptations in pregnancy. *Toxicologic pathology*, 2014. 42(2): p. 327-338.
127. Faas, M.M., F. Spaans, and P. De Vos, Monocytes and macrophages in pregnancy and preeclampsia. *Frontiers in immunology*, 2014. 5
128. Zhang, W.-w., et al., Preoperative platelet/lymphocyte ratio is a superior prognostic factor compared to other systemic inflammatory response markers in ovarian cancer patients. *Tumor Biology*, 2015. 36(11): p. 8831-8837.
129. Kocas, C., et al., Platelet-to-lymphocyte ratio predicts contrast-induced nephropathy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Angiology*, 2015. 66(10): p. 964-968.
130. Sari, I., et al., Relation of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio with coronary artery disease severity in patients undergoing coronary angiography. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*, 2015. 73(12): p. 1310-1316.
131. Kurtoglu, E., et al., 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*, 2015. 28(1): p. 97-99.
132. Kirbas, A., 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: p. 12-15.
133. Faas MM, Spaans F, De Vos P. Monocytes and macrophages in pregnancy and pre-eclampsia. *Front Immunol.* 2014 Jun 30; 5:298.
134. Melgert, B.N., et al., Pregnancy and preeclampsia affect monocyte subsets in humans and rats. *PLoS One*, 2012. 7(9): p. e45229
135. Faas, M. and P. de Vos, Maternal monocytes in pregnancy and preeclampsia in humans and in rats. *Journal of reproductive immunology*, 2017. 119: p. 91-97.
136. Abildgaard U, Heimdal K. Hemoliz sendromunun patogenezi, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı (HELLP): bir inceleme. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 166:117.
137. Yavuzcan A, Çağlar M, Ustün Y, Dilbaz S, Ozdemir I, Yildiz E, Ozbilgeç S, Kumru S. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. *Ginekol Pol.* 2014 Mar;85(3):197-203.
138. Mor G, Kwon J-Y. Trophoblast-microbiome interaction: a new paradigm on immune regulation. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2015;213(4):S131-S7.
139. Steegers EA, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Preeclampsia. *The Lancet.* 2010;376(9741):631-44.
140. Tarnowska-Mądra U, Leibschang J, Kowalska B, Filipp E, Kozar A, Nimer A, et al. Levels of immunoreactive cytokines in serum of women with preeclampsia or severe pregnancy hypertension. *Ginekologia polska.* 2010;81(3).
141. Vahit D, Akboga MK, Samet Y, Hüseyin E. Assessment of monocyte to high density lipoprotein cholesterol ratio and lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with metabolic syndrome. *Biomarkers in medicine.* 2017;11(7):535-40.

142. Kan E, Emektar E, Corbacioglu K, Safak T, Sariaydin T, Cevik Y. Evaluation of relationship between inflammatory markers and hyperemesis gravidarum in patients admitted to emergency department. *Am J Emerg Med.* 2020 Feb;38(2):292-295.
143. Gogoi P, Sinha P, Gupta B, Fimal P, Rajaram S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in pre-eclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2019;144(1):16-20.
144. Toptas M, Asik H, Kalyoncuoglu M, Can E, Can MM. Are neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio predictors for severity of preeclampsia? *Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics.* 2016;5(1):27-31.
145. Serin S, Avcı F, Ercan O, Köstü B, Bakacak M, Kiran H. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* 2016;6(1):22-5.
146. Abd-Alazim M, Mohammad AH, Radwan MS, Shokr AA. Is Neutrophil/Lymphocyte Ratio A Useful Marker to Predict the Severity of Pre-Eclampsia? *Egyptian Journal of Hospital Medicine.* 2018;73(5).
147. Kholief A, Swilam R, Elhabashy A, Elsherief R. Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and c-reactive protein as markers for severity of pre-eclampsia. *Research and Opinion in Anesthesia and Intensive Care.* 2019;6(1):1.
148. 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: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* 2017; 7:29-32.
149. Sacks GP, Studena K, Sargent IL, Redman CW. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1998;179(1):80-6.
150. Steinberg G, Khankin EV, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Thrombosis Research.* 2009;123: S93-S9.
151. Redman C, Sargent I. Placental debris, oxidative stress and preeclampsia. *Placenta.* 2000;21(7).
152. Wang J, Zhu Q-W, Cheng X-Y, Liu J-y, Zhang L-l, Tao Y-M, et al. Assessment efficacy of neutrophil-lymphocyte ratio and monocytylymphocyte ratio in preeclampsia. *Journal of reproductive immunology.* 2019; 132:29-34.
153. Savadi, Basavaraj V., et al. "Association of lipoprotein (a) and high-sensitive C-reactive protein in preeclampsia." *Int. J Adv. Biochem. Res* 5.1 (2021): 30-34.
154. El-Sayed AAF. Preeclampsia: A review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017 Oct;56(5):593-598. doi: 10.1016/j.tjog.2017.08.004.
155. Parveen S, Muzammil F, Azhar S, Ilyas H, Mahmood F, Hussain A, Yasin T. Association Between C-Reactive Protein Level and Preeclampsia in Pregnant Women with Singleton Pregnancy. *J Soc Obstet Gynaecol Pak.* 2021; 11(4):238-241.
156. Daneva Markova A, Hadzi Lega M, Popovic J. Cytokines and C-reactive protein in moderate and severe preeclampsia. *Perinatal Journal* 2015;23(3):186–193.
157. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019 Mar 29;124(7):1094-1112.
158. Benoit J, Rey É. Preeclampsia: should plasma albumin level be a criterion for severity? *J Obstet Gynaecol Can.* 2011 Sep;33(9):922-6.
159. Gojnic M, Petkovic S, Papic M, Mostic T, Jeremic K, Vilendecic Z, Djordjevic S. Plasma albumin level as an indicator of severity of preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2004;31(3):209-10.
160. Mohamed RA, Ali IA. Role of neutrophil / lymphocyte ratio, uric acid / albumin ratio and uric acid / creatinine ratio as predictors to severity of preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023 Oct 30;23(1):763.

161. Yang WM, Zhang WH, Ying HQ, Xu YM, Zhang J, Min QH, Huang B, Lin J, Chen JJ, Wang XZ. Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: Albumin to fibrinogen ratio and C-reactive protein to albumin ratio. *Int Immunopharmacol.* 2018 Sep; 62:293-298.
162. Qin G, Tu J, Liu L, Luo L, Wu J, Tao L, Zhang C, Geng X, Chen X, Ai X, Shen B, Pan W. Serum Albumin and C-Reactive Protein/Albumin Ratio Are Useful Biomarkers of Crohn's Disease Activity. *Med Sci Monit.* 2016 Nov 16; 22:4393-4400.

