



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREEKLAMPSİ OLAN ANNELERİN BEBEKLERİNDE KORD
KAN GAZI VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ
DEĞERLERİNİN MORBİDİTELER ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Nur Özlem ÖZDOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREEKLAMPSİ OLAN ANNELERİN BEBEKLERİNDE KORD
KAN GAZI VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ
DEĞERLERİNİN MORBİDİTELER ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Nur Özlem ÖZDOĞAN

Tez Danışmanları

Prof. Dr. Belma SAYGILI KARAGÖL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2021/15 sayılı, 16.11.2021 tarihli izni ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde yapılmıştır.

Eğitim ve öğrenimime uzmanlık öğrenciliğim süresince büyük katkıları olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Bülent ÜNAY'a, tez hazırlama sürecinde bana yardımcı olup yol gösteren, uzmanlık eğitim ve öğrenimime büyük katkıları olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Belma SAYGILI KARAGÖL'e teşekkürü bir borç bilirim.

Bu süreçte bilgilerini bize en iyi şekilde aktaran, sorunlarımıza yardımcı olan ve sabırla yetişmemizi sağlayan kliniğimizin öğretim üyelerine, her biri ile çalışmaktan mutlu olduğum uzman doktorlarımıza, tüm vaktimizin birlikte geçtiği ve her zaman birlikte gülerken, eğlenerek çalıştığımız değerli uzmanlık öğrencileri arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca desteklerini hep yanımda hissettiğim, türlü fedakârlıklarla her zaman benimle olmaya çalışan canım annem Perihan ÇELİK'e, biricik babam Harun ÖZDOĞAN'a ve can kardeşim Çağrı Orhun ÖZDOĞAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Nur Özlem ÖZDOĞAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.GEBELİKTE OLUŞAN HEMODİNAMİK VE HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER.....	4
2.1.1. Trombositler ve Hemostaz İlişkisi	5
2.1.2. Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volume, MPV).....	7
2.1.3. Preeklampsi ve MPV	9
2.2. PREEKLAMPSİ.....	10
2.2.1. Tanı ve Tanı Kriterleri	10
2.2.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	12
2.2.3. Etiyoloji ve Patofizyolojisi.....	14
2.2.4. Sınıflandırma.....	19
2.2.5. Klinik bulgular ve Tedavi.....	21
2.2.6. Fetal hipoksi, Fetal asfiksi.....	24
2.3. PREEKLAMPSİNİN FETAL-NEONATAL SONUÇLARI.....	27
2.3.1. Plasental Yetmezlik ve IUGR.....	27
2.3.2. Prematüre ile İlişkili Sorunlar.....	29
2.3.2.1. Respiratuar Distres Sendromu (RDS)	29

2.3.2.2. Yenidoğanın geçici takipnesi (TTN)	30
2.3.2.3. Bronkopulmoner Displazi (BPD)	30
2.3.2.4 Patent Duktus Arteriyozus (PDA)	30
2.3.2.5. İntraventriküler Kanama (IVK).....	31
2.3.2.6. Prematüre Retinopatisi (Retinopathy of Prematurity ROP)	32
2.3.2.7. Nekrotizan Enterokolit (NEK)	33
2.3.3. Neonatal Sepsis.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI	35
3.2. ARAŞTIRMA AKIŞ ŞEMASI.....	37
3.3. LABORATUVAR ANALİZ YÖNTEMLERİ	39
3.4. ÇIKAR ÇATIŞMASI.....	39
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	39
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
KAYNAKÇA	63
EKLER.....	78
EK 1: ETİK KURUL ONAM BELGESİ.....	78
EK 2: GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIPTA UZMANLIK EĞİTİM KURULU ARAŞTIRMA İZİNİ	81
EK 3: GÖNÜLLÜ ONAM BELGESİ.....	82
ÖZGEÇMİŞ.....	85

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ASD	: Atriyal Septal Defekt
AT-1 AA	: Anjiotensin II tip 1 reseptör aktive edici antikor
C/S	: Seksiyo Sezaryen
CPAP	: Sürekli pozitif hava yolu basıncı (continuous positive airway pressure)
CRP	: C Reaktif Protein
DDA	: Düşük Doğum Ağırlıklı
DIC	: Yaygın damar içi pıhtılaşma (disseminated intravascular coagulation)
DOK	: Deoksikortikosteron
ECMO	: Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit
ELBW	: Aşırı düşük doğum ağırlığı (extremely low birth weight)
ENS	: Erken Neonatal Sepsis
EVT	: Ekstravillöz trofoblast
FMF	: Ailevi akdeniz ateşi (familial mediterranean fever)
GCSF	: Granülosit koloni stimüle edici faktör (granulocyte coloni stimulating factor)
GH	: Gestasyonel Hafta
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
GNS	: Geç Neonatal Sepsis
GP Ib/IX	: Glikoprotein Ib/IX
GP IIb/IIIa	: Glikoprotein IIb/IIIa
HELLP	: Hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, trombosit düşüklüğü (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets)
HLA	: İnsan lökosit antijeni (human leukocyte antigen)
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü (insulin-like growth factor)
IL1	: İnterlökin 1
IL6	: İnterlökin 6

ITP	: İdiyopatik trombositopenik purpura
IUGR	: İntrauterin büyüme kısıtlılığı (intrauterine growth restriction)
IUGR	: İntrauterin Gelişme Geriliği
İVK	: İntraventriküler Kanama
LBW	: Düşük doğum ağırlığı (low birth weight)
MHC	: Major doku uygunluk kompleksi (major histocompatibility complex)
MPC	: Ortalama trombosit içeriği (mean platelet component)
MPV	: Ortalama trombosit hacmi (mean platelet volume)
MPV	: Ortalama Trombsit Volümü (mean platelet volume)
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NIH	: Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health)
NST	: Non-stres test
NSVY	: Normal Spontan Vajinal Yol
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PDA	: Patent Duktus Arteriosus
PDW	: Trombosit dağılım genişliği (platelet distribution width)
PIGF	: Plasental büyüme faktörü (placental growth factor)
PRES	: Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (posterior reversible encephalopathy syndrome)
PVL	: Periventriküler lökomalazi
RDS	: Respiratuar distres sendromu
RDS	: Respiratuar Distress Sendromu
ROP	: Premature retinopatisi (retinopathy of prematurity)
ROP	: Prematüre Retinopatisi
sEng	: Çözünür endoglin (soluble endoglin)
sFLT-1	: Çözünür fms-benzeri tirozin kinaz-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1)
SGA	: Small for Gestational Age
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
TAR	: Trombositopeni ve radius yokluğu (thrombocytopenia with absent radius)

TGF-β	: Dönüştürücü büyüme faktörü beta (transforming growth factor beta)
Th	: T helper vii
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör alfa
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü (tissue plasminogen activator)
TPO	: Trombopoietin
TTN	: Yenidoğanın Geçici Taşıpnesi
TTP	: Trombotik trombositopenik purpura
TX A2	: Tromboksan A2
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor)
VLBW	: Çok düşük doğum ağırlığı (very low birth weight)
VSD	: Ventriküler Septal Defekt
vWF	: von Willebrand faktörü
YYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Trombositlerin Trombosit Boyutlarına Göre Sınıflandırılması	8
Tablo 2. Preeklampsi Tanı Kriterleri :	12
Tablo 3. Preeklampsi Risk Faktörleri	13
Tablo 4. Ağır Preeklampsi Tanı Kriterleri	20
Tablo 5. Gebelik Haftasına Ve Cinsiyete Göre Çalışma Ve Kontrol Gruplarındaki Hasta Sayılarının Karşılaştırılması.....	40
Tablo 6. Çalışma Ve Kontrol Gruplarında Preterm Ve Term Bebeklerin Cinsiyet Dağılımları	40
Tablo 7. Doğum Ağırlığına Göre Çalışma Ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması.....	41
Tablo 8. Gebelik Yaşına Göre Küçük (Sga, Small For Gestational Age) Gelişen Bebeklerde Gebelik Haftasına Göre Çalışma Ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması.....	41
Tablo 9. Respiratuar Distres Sendromu (Rds) Gelişen Bebeklerde Gebelik Haftasına Göre Çalışma Ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması.....	41
Tablo 10. Yenidoğanın Geçici Takipnesi (Ttn) Olan Bebeklerde Gebelik Haftasına Göre Çalışma Ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması.....	42
Tablo 11. İnviventriküler Kanama (İvk) Saptanan Bebeklerde Gebelik Haftasına Göre Çalışma Ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması.....	42
Tablo 12. Patent Duktus Arteriozus (Pda) Olan Bebeklerde Gebelik Haftasına Göre Çalışma Ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması.....	43
Tablo 13. Erken Neonatal Sepsis (Ens) Ve Geç Neonatal Sepsis (Gns) Olan Bebeklerde Gebelik Haftasına Göre Çalışma Ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması.....	43
Tablo 14. Nekrotizan Enterokolit (Nek) Saptanan Bebeklerde Gebelik Haftasına Göre Çalışma Ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması.....	44
Tablo 15. Prematüre Retinopatisi (Retinopathy Of Prematurity Rop) Olan Bebeklerde Gebelik Haftasına Göre Çalışma Ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması.....	44
Tablo 16. Çalışma Ve Kontrol Gruplarında Tam Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	45

Tablo 17. Çalışma Ve Kontrol Gruplarında Kord Kan Gazı Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	46
Tablo 18. Çalışma Grubunda Ve Kontrol Grubunda, Sga Olanlar Ve Olmayanlar Açısından Mpv Değerlerinin Karşılaştırılması.....	47
Tablo 19. Çalışma Grubunda Ve Kontrol Grubunda Rds Olanlar Ve Olmayanlar Açısından Mpv Değerlerinin Karşılaştırılması.....	48
Tablo 20. Çalışma Grubunda Ve Kontrol Grubunda İvk Olanlar Ve Olmayanlar Açısından Mpv Değerlerinin Karşılaştırılması.....	48
Tablo 21. Çalışma Grubunda Ve Kontrol Grubunda Pda Olanlar Ve Olmayanlar Açısından Mpv Değerlerinin Karşılaştırılması.....	49
Tablo 22. Çalışma Grubunda Ve Kontrol Grubunda Nek Olanlar Ve Olmayanlar Açısından Mpv Değerlerinin Karşılaştırılması.....	49
Tablo 23. Çalışma Grubunda Ve Kontrol Grubunda Rop Olanlar Ve Olmayanlar Açısından Mpv Değerlerinin Karşılaştırılması.....	50
Tablo 24. Çalışma Grubunda Ve Kontrol Grubunda Bpd Olanlar Ve Olmayanlar Açısından Mpv Değerlerinin Karşılaştırılması.....	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

şekil 1. Anormal Plasentasyon Gösteren Plasenta	16
Şekil 2. Rds Yaygın Hava Bronkogramları Ve Buzlu Cam Görüntüsü.....	29
Şekil 3. Kısmen Dilate Barsak Anslarına Bağlı Belirgin Abdominal Distansiyon Ve Yaygın Pnömatöz İntestinalis (Ok) Nedeniyle Barsak Duvarında Gaz Kabarcıkları Vardır.	34
Şekil 4. Araştırma Akış Şeması	38



ÖZET

Preeklampsi Olan Annelerin Bebeklerinde Kord Kan Gazı ve Ortalama Trombosit Hacmi Değerlerinin Morbiditeler Üzerine Etkisi

Amaç:

Patogenezi tam anlamıyla çözülememiş bir gebelik komplikasyonu olan preeklampsi, maternal ve neonatal çok sayıda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Preeklampside fetal ve neonatal komplikasyonlara sebep olarak çoğunlukla utero-plasental yetmezlik gösterilse de etiyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır [1].

Literatürde preeklampsisi olan anne bebeklerinde fetal asfiksisinin mortalite ve morbidite üzerine etkileri olduğunu bildiren çok sayıda yayın mevcuttur. Bu konuda yapılmış olan çalışmalarda fetal hipoksiden geçen bebeklerin perinatal ve postnatal dönemde nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), patent duktus arteriosus (PDA), intraventriküler kanama (İVK), respiratuar distres sendromu (RDS) gibi hastalıklar üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir [2-5].

Buna ilaveten preeklampitik gebelerde mean platelet volume (MPV) değerlerinin artmış olduğunu ve bunun preeklampsi tanı ve tedavisi için etkilerinin olabileceğini gösteren[6] ya da bu konuda anlamlı sonuçlar bulmayan çalışmalar da bulunmaktadır[7].

Bu tez çalışmasında amaç, maternal açıdan sistemik inflamatuvar komponenti olan preeklampsi bulgularının fetus ve yenidoğanlarda da oluşup oluşmadığını göstermek, ayrıca bu bebeklerde hastanemizde rutinde bakılan kord kan gazı parametreleri ile yine bu bebeklerde 6. saat tam kan sayımındaki ortalama trombosit hacmi (MPV) değerlerinin yenidoğan dönemindeki morbiditeler üzerine etkilerini araştırmaktır.

Bu çalışma sayesinde preeklampitik annelerde yükselen ortalama trombosit hacmi değerlerinin bu annelerin bebeklerinde de yüksek seyredip seyretmediğini ve bu değerlerin olası morbiditeler üzerine etkisi olup olmadığı değerlendirilecektir.

Aynı zamanda kord kan gazı değerleri ile bu bebeklerin asfiksiden geçip geçmemesi ve bu durumun yine yenidoğan morbiditeleri üzerine etkisine de bakılacaktır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmaya; 20.11.2021 – 01.03.2022 yılları arasında hastanemize takip edilen 50 preeklampitik anne bebeği ve 54 ek hastalık tanısı bulunmayan kontrol hasta grubu olmak üzere toplamda 104 hasta prospektif olarak değerlendirildi.

Asfiksi için preeklampitik anne bebeklerinin doğum sonrası kord kan gazı parametrelerindeki (PH, pO₂, pCo₂, HCO₃, BE ve Laktat) değişiklikler ile preeklampitik anne bebekleri ile MPV ilişkisini değerlendirmek için ilk 6 saatte bebeklerden alınan tam kan parametrelerine (HGB, HCT, WBC, MCV, MCHC, RDW, PLT, MPV, MPV/PLT) bakıldı. Ayrıca preeklampitik anne bebeklerinin perinatal ve postnatal geçirdiği NEK, BPD, PDA, İVK, RDS, ROP(prematüre retinopatisi), Neonatal Sepsisin morbiditeler üzerine etkisi değerlendirildi.

Bu aşamada hastanemizde doğan preeklampitik anne bebekleri hastaneden taburcu olana kadar takip edilerek, taburculuk sonrası yenidoğan polikliniğinde postnatal 28.gün (prematüre bebekler için düzeltilmiş yaş olarak 28 gün) olana kadar izleme alındı.

İstatistiksel Yöntem:

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro-wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılan sayısal değişkenlerin 2 bağımsız grupta karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan sayısal değişkenlerin 2 grupta karşılaştırılmasında Mann whitney u testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare testi ile sayısal değişkenler arasında ilişkiler Spearman rank korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Analizlerde SPSS for Windows version 24 yazılımı kullanılmış ve p değerinin 0,05 den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular:

50 preeklampitik anne bebeği ve 54 ek hastalık tanısı bulunmayan kontrol hasta grubu olmak üzere toplamda 104 bebek çalışmaya dahil edildi. Cinsiyete (p:0.826) ve gebelik haftalarına (p: 0.971) göre çalışma ve kontrol grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık bulunmadı. Preeklampitik anne bebeklerinde doğum ağırlıklarının daha az ve SGA oranlarının daha fazla olduğu ama istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p: 0.254). Preeklampitik anne bebeklerinde ENS, GNS, BPD, NEK, İVK, ROP ve PDA oranlarının, preeklampitik olmayan anne bebeklerinden daha fazla görüldüğü bulunmuştur. MPV değerlerinin TTN, ENS, GNS, RDS, BPD, NEK, İVK, ROP ve PDA ile belirgin değişiklik göstermediği bulunmuştur.

Ayrıca bakılan kord kan gazı parametrelerinde her iki grup arasında anlamlı fark görülmemiş olup, asfiksi açısından ilerleyen dönemde oluşabilecek morbiditeler üzerine etkisi uzun süreli takip kısıtlılığı nedeniyle bilinmemektedir. Hastanemizde Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde ve anne yanında izlenmiş olan bebekler arasından 50 preeklampitik anne bebeği ve kontrol grubu olarak 54 preeklampitik olmayan anne bebeği ile değerlendirme yapılmıştır. Prospektif olarak yapılan bu çalışmada, bebeklerden alınan kan tetkiklerinden ve klinik bilgilerinden yararlanılmıştır.

Sonuç:

Preeklampitik anne bebeklerinin doğum ağırlıklarının daha az ve SGA oranlarının daha fazla olduğu görülmüştür. Preeklampitik anne bebekleri ile preeklampitik olmayan anne bebeklerinin MPV değerlerinin farklılık göstermediği ve bu MPV değerlerinin TTN, RDS, BPD, NEK, İVK, ROP, Neonatal Sepsis ve PDA gibi morbiditeler üzerine belirgin değişiklik göstermediği bulunmuştur. Ayrıca bakılan kord kan gazı parametrelerinde her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Preeklampitik anne bebeklerinde her ne kadar doğum ağırlıklarının düşük ve SGA oranlarının fazla olmasına karşın, MPV değerlerinin kontrol grubuna göre farklı olmadığı ve bu durumun prematüre morbiditeleri üzerine anlamlı bir etki yaratmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Preeklampitik Anne Bebeği, Kord Kan Gazı, MPV, Morbidite

ABSTRACT

The Effect Of Cord Blood Gas And Mean Thrombocyte Volume Values On Morbidity In Babies Of Mothers With Preeclampsia

Objective:

Preeclampsia, a pregnancy complication whose pathogenesis has not been fully resolved, causes a large number of maternal and neonatal morbidity and mortality. Although utero-placental insufficiency is mostly shown as a cause of fetal and neonatal complications in preeclampsia, its etiopathology has not been fully elucidated[1].

There are many publications in the literature reporting that fetal asphyxia has effects on mortality and morbidity in infants of mothers with preeclampsia. In studies conducted on this subject, it has been shown that infants undergoing fetal hypoxia have an effect on diseases such as necrotizing enterocolitis (NEC), bronchopulmonary dysplasia (BPD), patent ductus arteriosus (PDA), intraventricular hemorrhage (IVH), respiratory distress syndrome (RDS) in the perinatal and postnatal period [2-5].

In addition, there are studies showing that mean platelet volume (MPV) values are increased in preeclamptic pregnant women and that this may have implications for the diagnosis and treatment of preeclampsia [6] or there are also studies that did not find significant results in this regard[7].

The aim of this thesis study is to show whether the signs of preeclampsia, which has a maternal systemic inflammatory component, also occur in fetuses and newborns, and also to investigate the effects of the cord blood gas parameters routinely checked in our hospital and the mean platelet volume (MPV) values in the 6th hour complete blood count in these babies on morbidities in the neonatal period.

Thanks to this study, it will be evaluated whether the increased mean platelet volume values in preeclamptic mothers are also high in the babies of these mothers and whether these values have an effect on possible morbidities.

At the same time, cord blood gas values and whether these babies pass through asphyxia and the effect of this situation on newborn morbidities will also be examined.

Materials and Methods

To work; A total of 104 patients, including 50 babies of preeclamptic mothers who were followed up in our hospital between 20.11.2021 and 20.05.2022 and 54 control patients without any additional disease diagnosis, were evaluated prospectively.

For asphyxia, we looked at the changes in cord blood gas parameters (PH, pO₂, pCo₂, HCO₃, BE and Lactate) after birth in babies of preeclamptic mothers.

We looked at whole blood parameters (HGB, HCT, WBC, MCV, MCHC, RDW, PLT, MPV, MPV/PLT) taken from babies in the first 6 hours to evaluate the relationship between infants of preeclamptic mothers and MPV. In addition, we evaluated the effects of perinatal and postnatal NEC, BPD, PDA, IVK, RDS, ROP (retinopathy of prematurity), Neonatal Sepsis of babies of preeclamptic mothers on morbidities.

At this stage, we followed the babies of preeclamptic mothers born in our hospital until they were discharged from the hospital, and after discharge, we were followed up in the neonatal outpatient clinic until the postnatal 28th day (28 days as adjusted age for premature babies).

Statistical Method:

The conformity of the data to the normal distribution was tested with the Shapiro-wilk test. Student's t test was used to compare normally distributed numerical variables in 2 independent groups, and Mann Whitney u test was used to compare non-normally distributed numerical variables in 2 groups. The relationships between categorical variables were tested with the chi-square test and the relationships between numerical variables were tested with the Spearman rank correlation coefficient. SPSS for Windows version 24 software was used in the analysis and a p value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results:

There were 104 patients in total, 50 of whom were babies of preeclamptic mothers and 54 of whom were control patients without any additional disease diagnosis. When the study and control groups were compared according to gender (p: 0.826) and gestational week (p: 0.971), no difference was found between the groups. It was observed that birth weights were lower and SGA rates were higher in babies of preeclamptic mothers, but it was not statistically significant (p: 0.254). It was found that the rates of ENS, GNS, BPD, NEC, IVK, ROP and PDA were higher in babies of preeclamptic mothers than babies of non-preeclamptic mothers. It was found that MPV values did not differ significantly with TTN, ENS, GNS, RDS, BPD, NEC, IVK, ROP and PDA.

In addition, there was no significant difference between the two groups in the cord blood gas parameters, and the effect on the morbidities that may occur in the future in terms of asphyxia is not known due to time limitation.

An evaluation was made with 50 babies of preeclamptic mothers and 54 babies of non-preeclamptic mothers as the control group, among the babies who were followed up in the Neonatal Intensive Care Unit and with their mothers in our hospital. In this prospective study, blood tests, files and epicrisis information of the patients in the system were used.

Conclusion:

It was observed that the birth weights of the babies of preeclamptic mothers were lower and the SGA rates were higher. It was found that MPV values of infants of preeclamptic mothers and infants of non-preeclamptic mothers did not differ significantly and these MPV values did not show any significant difference on morbidities such as TTN, RDS, BPD, NEC, IVK, ROP, Neonatal Sepsis and PDA. In addition, there was no significant difference between the two groups in the cord blood gas parameters. Although the birth weights of preeclamptic mothers were low and the SGA rates were high, it was observed that MPV values were not different from the control group and this did not have a significant effect on premature morbidity.

Key Words: Baby of Preeclamptic Mother, Cord Blood Gas, MPV, Morbidity



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pataogenezi tam anlamıyla çözülememiş bir gebelik komplikasyonu olan preeklampsi, maternal ve neonatal çok sayıda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır.

Preeklampsi insidansı etnik köken, bölge ve ülkelere göre değişmekle birlikte, tüm gebeliklerin yaklaşık %3-14'ünde görülmektedir [8]. Gelişmekte olan ülkelere özellikle maternal morbidite ve mortalitenin en sık nedeni, gebelikte görülen hipertansiyon olarak bildirilmekte iken, gelişmiş ülkelere preeklampsi anne ölüm sebepleri arasında ilk 4 te yer almaktadır [9]. Hem maternal hem de fetal sorunlara yol açan bu hastalığın önemli bir bulgusu olan gebelikte görülen hipertansiyon, hafif kan basıncı yüksekliği ile seyredebileceği gibi, organ fonksiyon bozukluğuna kadar ilerleyebilen şiddetli formları da olabilmektedir [10].

Preeklampside fetal ve neonatal komplikasyonlara neden olarak genellikle utero-plasental yetmezlik, vasküler endotel hasarı, anormal trofoblastik invazyon, koagülasyon anormallikleri, çeşitli immünolojik olaylar, genetik yatkınlık, diyet ile ilgili eksiklikler ve/veya fazlalıklar gibi teoriler gösterilse de etiopatolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle bu hastalığa sahip annelerin bebeklerinin de detaylı değerlendirilmesi gerekmektedir.

Ayrıca preeklampsisi olan anne bebeklerinde fetal asfiksinin mortalite ve morbidite üzerine etkileri olduğunu bildiren pek çok yayın mevcuttur. Literatürde bu konuda yapılan çalışmalarda fetal hipoksiden geçen bebeklerin perinatal ve postnatal dönemde nekrotizan enterokolit (NEK) , bronkopulmoner displazi (BPD) , patent duktus arteriosus (PDA), intraventriküler kanama (İVK), respiratuar distres sendrom (RDS), yenidoğanın geçici takipnesi (TTN) gibi hastalıklar üzerine etkisi olduğunu gösteren yurtiçi ve yurtdışı çalışmalar mevcuttur [2-5].

Doğumda alınan umbilikal kordon kanı fetal asit baz dengesinin göstergesi olup fetusun doğuma verdiği cevap olarak da kabul edilmektedir. Umbilikal kordon kan gazı değerlerinin eşik değerleri konusunda tartışmalar olmakla birlikte genel görüş normal umbilikal arter pH değeri 7.24 ± 0.14 iken, umbilikal ven pH değeri 7.32 ± 0.12 civarındadır [11]. Thorp ve arkadaşları; rutin umbilikal arter pH bakılmasının, fetusun

asit baz dengesini gösteren objektif bir kriter olduğunu ve kordon kanı değerlerinden sadece pH bakılmasının yeterli olduğunu, diğer parametrelere göre fetal ve yenidoğan durumunu daha iyi yansıttığını belirtmişlerdir [12]. Ayrıca fetus hipoksiye maruz kaldığında, progresif hipoksemi ve hiperkapni ile birlikte metabolik asidozun geliştiği görülmüştür. Goldaber ve ark. ayrıca Andres ve arkadaşları, umbilikal arter $pH < 7.0$ olan yenidoğan bebeklerin 2/3'ünde beyin disfonksiyonu ve bunun klinik belirtileri olmadığı, ayrıca beyin disfonksiyonu olanlarda bunun geçici olabileceğini bildirmişlerdir [13, 14]. Yine benzer olarak fetal asideminin derecesi uzun dönemde nörogelişimsel sekel ile paralel bulunmamıştır. Hatta $pH < 7$ olan birçok yenidoğanda anlamlı kısa ve uzun dönem morbidite oranında bir artış olmamıştır. Aslında morbiditeye esas neden olan asfiksinin metabolik komponentidir. Bununla ilgili yapılan çalışmalarda umbilikal arter baz defisit $> 12 \text{ mmol/l}$ olan bebeklerde asfiksidede yenidoğan ağır ensefalopatilerine daha sık rastlanıldığı bulunmuştur [15, 16]. Bu durumun da ilerleyen yaşlarda daha net ortaya çıktığı görülmüştür.

Hipertansif gebelerde preeklampsinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan ve en ucuz test tam kan sayımıdır. Gebelik sürecinde hemostatik mekanizmalardaki anormallikler, artmış pıhtılaşma eğilimi ve artan tromboz riski ile ortaya çıkabilir. Bu süreçte trombositlerin aşırı yıkımına bağlı trombosit yaşam süreleri kısalmaktadır ve kemik iliğinde üretilen genç trombositler yaşlı trombositlere göre daha büyük boyutta olmaktadır [17].

Literatürde preeklampitik gebelerde ortalama trombosit hacmi (mean platelet volume, MPV) değerlerinin artmış olduğunu ve bunun preeklampsi tanı ve tedavisi için etkilerinin olabileceğini gösteren ya da bu konuda anlamlı sonuçlar bulmayan çalışmalar mevcuttur [18].

Bu tez çalışmasında amaç, maternal açıdan sistemik inflamatuvar komponenti olan preeklampsi bulgularının fetus ve yenidoğanlarda da oluşup oluşmadığını göstermek, ayrıca bu bebeklerde hastanemizde rutinde bakılan kord kan gazı parametreleri ile yine bu bebeklerde 6. saat tam kan sayımındaki MPV değerlerinin yenidoğan dönemindeki morbiditeler üzerine etkilerini araştırmaktır.

Bu alışma sayesinde preeklampatik annelerde yükselen MPV değerlerinin bu annelerin bebeklerinde de yüksek seyredip seyretmediğini ve bu değerlerin olası morbiditeler üzerine etkisi olup olmadığı değerlendirilecektir.

Aynı zamanda kord kan gazı parametreleri olan PH, pO₂, pCo₂, HCO₃, BE ve Laktat ile bu bebeklerin asfiksiden geçip geçmemesi ve bu durumun yine yenidoğanda oluşabilecek morbiditeler üzerine akut etkileri incelenecektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.GEBELİKTE OLUŞAN HEMODİNAMİK VE HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Sağlıklı bir gebelikte birçok fizyolojik değişiklik oluşmaktadır. Preeklampsinin muhtemel patofizyolojisinin daha iyi kavranabilmesi için öncelikle sağlıklı bir gebelikte oluşan fizyolojik sürece kısaca değinmek daha uygun olacaktır.

Normal bir gebelik sürecinde, kan hacmi gebe olunmayan dönemlere göre % 40-45 artmaktadır [19]. Kan hacmindeki bu artış hem eritrosit hem de plazmadaki artıştan kaynaklanmaktadır.

Plazma hacminin genişlemesi ve kırmızı kan hücresi volümündeki artış, hamileliğin dördüncü haftasında başlar, 28 ile 34. gebelik haftalarında zirve yapar ve daha sonra doğuma kadar plato yapar [20]. Bu kırmızı kan hücresi ve plazma volümündeki artış gebelerde kişisel farklılıklar gösterse de fizyolojik anemi sebebi olabilmektedir.

Gebeliğe bağlı bu volüm artışının önemli fonksiyonları vardır:

1. Büyümüş uterus ve uterus damarlarına yeterli kan akımını sağlamak.
2. Anne ve fetüsü ayakta ve yatar pozisyonda bozulmuş olan venöz dönüşün istenmeyen etkilerinden koruyabilmek.
3. Anneyi doğumdaki muhtemel kan kayıplarının etkilerinden koruyabilmek

Ayrıca gebelikte plazma kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı da artmaktadır. Gebelikte artan steroid hormonlar nedeniyle Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi aktive olur, plazma renin aktivitesi, anjiyotensin II ve aldosteron düzeyi artar fakat kan basıncı 1. ve 2. trimesterde düşer. Kan basıncındaki bu azalma periferik vasküler direnci azaltan vazodilatatör mediyatörlere (prostasiklin, prostaglandin-E, nitrik oksit), uterus kan akımındaki artmaya ve plasentanın oluşturduğu arteriovenöz şanta bağlanmaktadır [21].

Ek olarak gebelikte koagülasyon faktörlerinde de artış olur. Normal bir gebelikte fibrinojen, F VII, F VIII, F IX ve F X düzeyleri artar ve bu artışın gebe

olanların, gebe olmayan yaşlıları ile karşılaştırıldığında tromboza eğilimin arttırdığı gösterilmiştir. Bu sebeple gebelik protrombotik bir süreç olarak nitelendirilmektedir [22].

2.1.1. Trombositler ve Hemostaz İlişkisi

Trombositler, megakaryositlerden kemik iliği ve diğer organlarda üretilen, vasküler endotelyumdaki hasarı onaran hemostatik mekanizmaların başlatılmasından sorumlu, dolaşımdaki çekirdeksiz, disk şeklinde hücrelerdir.

İnsanlarda trombosit öncü hücreleri (megakaryositler), büyük poliploid hücrelerdir ve tüm çekirdekli kemik iliği hücrelerinin yaklaşık %0,05 ile %0,1'ini oluştururlar [23]. Bu hücreler olgunlaştıklarında sitoplazmanın dışarı doğru tomurcuklanmasıyla çok sayıda trombosit dolaşıma katılır. Trombositler özellikle pulmoner kapillerlerden geçerken parçalanır ve 1-2 µm büyüklüğünde trombositlere dönüşürler. Bu hücrelerin kandaki konsantrasyonları yaklaşık üç kat değişen varyasyonda olup (150.000 - 450.000/mm³), dolaşımdaki ömürleri ise 8-14 gündür. Herhangi bir bireydeki trombosit sayısı, fizyolojik (örn. gebelik) veya patolojik (örn. miyelodisplazi) süreçler tarafından bozulmadıkça yaşam boyunca sabit kalır [24]. Yaşam sürelerini dolduran trombositler ise çoğunlukla doku makrofajları tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır. Trombositler arasındaki büyüklük, fonksiyon gibi farklılıklar daha çok megakaryositopoeze bağlı olurken, şekil değişiklikleri ise genellikle dolaşımdaki ömürleri boyunca karşılaştıkları durumları yansıtır.

Normal trombosit sayısı ile normal ortalama trombosit hacmi (MPV) arasında ters bir ilişki vardır, bu da kabaca sabit dolaşımdaki trombosit kütlesi ile sonuçlanır [25]. Trombopoietin (TPO), dolaşımdaki trombosit kütlesinin düzenlenmesinden sorumlu ana hematopoietik büyüme faktörüdür. TPO dışında trombopoezi ve trombositlerin dolaşıma katılmasında etkili olan granulosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), interlökin 1 (IL1), interlökin 11(IL11), tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α), ve interlökin 6 (IL6) gibi faktörler de vardır. Özellikle interlökin 11, akut enfeksiyon veya inflamatuvar durumlar sırasında TPO sinyalleşmesinden bağımsız olarak megakaryosit büyümesini ve trombosit üretimini uyarır [26].

Trombositlerin bilinen çok sayıda görevi vardır. Özellikle hemostaz ve trombüs oluşumunda görev almanın dışında, inflamatuvar olayları ve immün cevabı başlatmak, damar bütünlüğünü sağlamak ve yara iyileşmesine yardımcı olmak gibi görevleri mevcuttur.

Hemostaz, damar yaralanma bölgesinde pıhtı oluşum sürecidir. Damar bütünlüğü bozulduğunda, hemostatik yanıt hızlı, lokalize olmalı ve dikkatli bir şekilde düzenlenmelidir. Hemostaz süreci primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üç aşamada incelenir. Anormal kanama veya tromboz (yani hemostatik düzenleme için gerekli olmayan fizyolojik olmayan kan pıhtılaşması), bu süreçlerin belirli unsurları eksik veya işlevsiz olduğunda meydana gelebilir.

Pıhtılaşma süreci dinamiktir ve çok sayıda iç içe geçmiş bir olaylar zincirinden oluşur. Bu durum başlıca 3 aşamadan meydana gelir [27, 28].

1. Primer hemostaz: Trombositlerin endotel hasarı sonucu geçici bir trombosit tıkaçı oluşturması ve kanın damar dışına geçişinin engellenmesi
2. Sekonder hemostaz: Antitrombotik kontrol mekanizmaları (koagülasyon faktörleri) ile pıhtılaşmanın sonlandırılması, daha kalıcı olan fibrin tıkaçının oluşturulması
3. Tersiyer hemostaz: Fibrinoliz ile pıhtının daha fazla büyümesi önlenerek kan akışının devam etmesinin sağlanması

Primer hemostaz, damar bütünlüğü bozulunca ilk aşamada vazokonstriksiyonla başlar. Vazokonstriksiyon nedeniyle yavaşlayan kan akımı etkisiyle trombositler endotel yüzeyine hasar sonucu ortaya çıkan kollajen, fibronektin ve laminine adheze olurlar. Mekanizma düşünüldüğünde hemostaz bozukluğu düşünülen hastalarda uygulanan başlıca tetkikler öncelikle tam kan sayımı, periferik yayma (trombosit büyüklüğü, sayısı, şekli açısından bilgi verir), kanama zamanı ve trombosit agregasyon testleridir. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, protrombin zamanı ve trombin zamanı ise bize daha çok kalıcı fibrin tıkaçının oluşumu ve düzenlenmesini içeren sekonder hemostaz ile ilgili bilgi verirken, son yıllarda prokoagülan ve antikoagülan pıhtılaşma faktörlerinin düzeylerinin ölçülmesi de yaygınlaşmıştır [29].

2.1.2. Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volume, MPV)

Ortalama trombosit hacmi femtolitre (fL) cinsinden, tam kan sayımı testlerinde hesaplanan bir parametredir. Cihazdan cihaza değişmekle birlikte, normal trombosit sayılarına sahip yetişkinlerde MPV aralıklarını inceleyen bir çalışma, empedans yöntemlerinin 6,0-13,2 fL arasında değişen normal değerlere sahip olduğunu, optik yöntemlerin ise 5,6 -12,1 fL arasında değişen normal değerlere sahip olduğunu bildirmiştir [30]. Ülkemizde normal sınırlar genellikle 7,2-11,7 fL aralığında kullanıldığı bilinse de bu sınırların kullanılan cihaza, örneklerin alındığı tüplere, çalışma sürelerine ya da çalışmanın yapıldığı bölgeye göre (deniz seviyesinden yükseklik) değişkenlik gösterebileceği akılda tutulmalıdır [30, 31].

Pek çok laboratuvar MPV'nin doğru ölçümüyle ilgili teknik problemler (örn. EDTA'ya uzun süre maruz kaldıktan sonra trombositlerin şişmesi, referans aralığı açısından uluslararası bir standardın olmaması) nedeniyle MPV'yi tam kan sayımının rutin bir parçası olarak raporlamaz.

Trombositopenik bir hastada yüksek MPV, trombositlerin aktif kemik iliği üretimini gösterir (örn. immün trombositopeniler, bazı konjenital trombositopeniler, myelodisplastik sendrom).Ortalama trombosit hacminde zaman içinde ardışık bir artış ise hipoplastik veya aplastik bir durumdan kurtarma gibi megakaryositik rejenerasyonu gösterebilir. Ayrıca trombositopenik bir hastada düşük MPV, kemik iliği baskılanmasının göstergesidir (örn. aplastik anemi).

Trombositopeninin nedenlerini sınıflandırmak için çeşitli şemalar kullanılmıştır. Şekil-1 de görüldüğü gibi trombositleri boyuta göre sınıflandırma, özellikle çeşitli konjenital trombositopeni sendromlarını ayırt etmek için klinik olarak yararlıdır [32].

Tablo 1. Trombositlerin trombosit boyutlarına göre sınıflandırılması

Küçük plateletler (MPV < 7 fL)	Normal plateletler (MPV 7 - 11 fL)	Büyük plateletler (MPV >11 fL)	
Wiskott-Aldrich Sendromu	Kalıtsal kemik iliği yetmezliği Sendromları: Fanconi anemisi Diskeratoz konjenita Shwachman-Diamond Sendromu Konjenital amegakaryositik trombositopeni	Bernard-Soulier Sendromu	
X-linked thrombositopeni	Trombositopeni - Radius Yokluğu Sendromlu (Thrombocytopenia-absent radius (TAR) syndrome)	DiGeorge Sendromu	
	Radyoulnar sinostoza amegakaryositik trombositopeni	MYH9 ile ilişkili bozukluklar	
	Miyeloid maligniteye yatkın ailesel trombosit bozuklukları: Trombositopeni 2 (ANKR026 mutasyonu) Trombositopeni 5 (E7V6 mutasyonu)		Paris-Trousseau Sendromu
			Gri trombosit Sendromu
			Diseritropoz/talasemi ile birlikte X'e bağlı trombositopeni
			Trombositopeni ile birlikte otozomal dominant sağırılık (DIAPH1 mutasyonu)
			Sitosterolemi
	ACTN1 ile ilişkili makrotrombositopeni		

Protrombotik durumlar (örn. sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler olaylar) endotelde hasar yaparak proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına, hafif derece sistemik inflamasyona neden oldukları için trombosit hacimlerinin artmasına neden olurlar [33]. Bu nedenle inflamatuvar hastalıklarda (örn. sistemik lupus eritematozus (SLE), inflamatuvar bağırsak hastalığı, romatoid artrit, behçet) MPV'nin arttığına dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar ışığında preeklampsi, malignansiler, çeşitli dermatolojik hastalıklar, RDS ve birçok hastalıkta MPV değerleri incelenmiştir. MPV nin azaldığını ya da fark olmadığını gösteren çalışmalar olsa da çalışmaların çoğunda MPV değerlerinin arttığı gösterilmiştir [26, 34].

2.1.3. Preeklampsi ve MPV

Preeklampsi MPV ile ilişkilendirilen hastalıklardan biridir. Preeklampsinin trombotik ve inflamatuvar süreçleri barındırması sebebiyle MPV'ye olan etkileri çokça çalışmada yer almıştır. Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olan bu hastalığın erken tanı ve tedavisinde, ne kadar şiddetli seyredeceğini öngörmeye MPV'nin ışık tutabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur. Ayrıca MPV'nin preeklampsinin klinik bulguları (hipertansiyon, proteinüri, ödem vb) çıkmadan değişkenlik gösterdiği ve bu sebepten erken tanı için faydalı olabileceğini öngören çalışmalar da vardır [35-37].

Bu konuda yapılan en güncel çalışmalardan olan Sachan ve arkadaşlarının [38] çalışmasında, gebeliğin ikinci trimesterinde (13-20 hafta) preeklampsinin öngörülmesinde MPV, trombosit sayısı (PLT) ve kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW)'nin rolü değerlendirilmiş ve hastalık şiddeti ile bu parametrelerin ilişkisini gözlemlemek amaçlanmıştır. Ortalama trombosit hacminin özgüllüğü trombosit sayısından daha iyi olması nedeniyle preeklampsinin 2. trimesterindeki kontrollerde ayırt edilmesinde kullanılabileceği bulunmuştur. Hipertansiyon ve preeklampside MPV'nin arttığını ve trombosit sayılarının azaldığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır [39, 40].

Yakın tarihli bir meta-analiz çalışmasında preeklampsi olmayan kadınlara kıyasla preeklampsi kadınlarda MPV'nin önemli ölçüde arttığını bildirilmiştir [41]. Yine bir başka çalışmada, artan MPV'nin şiddetli hipertansiyon gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [42]. Her ne kadar preeklampsi ile MPV değerlerinin arttığını belirten çok sayıda çalışma olmasına karşın Duan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada preeklampsi varlığı veya preeklampsinin şiddeti ile trombosit sayısı ve MPV'de anlamlı bir fark olmadığını bulunmuştur [39, 40]. Görüldüğü üzere MPV ve preeklampsi ilişkisi üzerinde net bir fikir birliği sağlanamamıştır. MPV'nin preeklampsi tanısının erken tahmininde yol gösterici olabileceği ve bunu durumu değerlendirirken kolay uygulanabilen ve ucuz bir tetkik olması sebebiyle, bu konuda daha kapsamlı ve daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.2. PREEKLAMPSİ

2.2.1. Tanı ve Tanı Kriterleri

Preeklampsi, özellikle gebeliğin son yarısında veya postpartumda yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri veya hipertansiyon başlangıcı olup, proteinüri ile birlikte olmayan, multisistem tutulumlu, son organ disfonksiyonlarına kadar ilerleyebilen oldukça yaygın ve ciddi bir hastalıktır. Bu hastalık obstetrik alanındaki gelişmelere rağmen hala maternal - fetal mortalite ve morbiditelerin önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır. Dünya üzerindeki tüm gebeliklerin yaklaşık % 3 ile %5'inin etkilendiği bildirilmekte olup plasental ve maternal vasküler disfonksiyondan kaynaklanır, genellikle doğumdan sonra düzelir [43].

Vakaların yaklaşık % 90'ı geç preterm olsa da (≥ 34 hafta, <37 hafta), term (≥ 37 hafta, < 42 hafta) ya da postpartum (≥ 42 hafta) dönemde de ciddi maternal ve fetal morbidite ve mortaliteye sebep olabilmektedir. Vakaların geri kalan % 10'u (<34 hafta) orta derecede erken, çok erken veya aşırı erken doğum ile ilişkili ek ciddi riskler taşır. Başlıca bulgusu olan hipertansiyona ve sistemik birçok mekanizmaya bağlı olarak uzun vadede preeklampsili hastalar kardiyovasküler, renal, nörolojik, gastrointestinal birçok sistemde çeşitli hastalıklar geliştirme riski altındadırlar. Bütün bu olumsuzluklara rağmen erken tanı, doğru takip ve tedavi ile bu komplikasyonların çoğu önlenabilmektedir. Bu nedenle bu hastalığın erken tanısı, fetüs üzerindeki etkilerinin özellikle fetal hipoksi ve hipoksiye sekonder gelişebilecek komplikasyonların belirlenmesi önem kazanmaktadır [43, 44].

Preeklampsinin kesin tanısı genellikle zordur. Üst üste binmiş preeklampsi ile ilişkili maternal ve fetal-neonatal risklerdeki artış göz önüne alındığında, yüksek klinik şüphe ile konulur. Bu nedenle gebelikteki hipertansif hastalıklar geniş çapta kabul görmüş Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin (National Institutes of Health, NIH) sınıflamasına göre dört grupta incelenmiştir;

- Gestasyonel Hipertansiyon
- Preeklampsi – Eklampsi
- Kronik Hipertansiyon

- Süperempoze Preeklampsi (kronik hipertansiyona eklenen preeklampsi)
- **Gestasyonel Hipertansiyon:** İlk kez gebelikte oluşan proteinüri veya diğer belirtileri olmayan ya da 20 haftalık gebelikten sonra gelişen preeklampsi ile ilişkili son organ disfonksiyonunun diğer belirtileri / semptomları olmayan hipertansiyonu ifade eder.
- **Preeklampsi:** Önceden normotansif bir kadında 20. gebelik haftasından sonra ya da doğumdan sonra proteinüri ile birlikte veya proteinüri olmaksızın yeni başlayan hipertansiyon, proteinüri veya yeni başlayan hipertansiyon ve önemli son organ disfonksiyonu olmasıdır [45-47]. Eskiden klasik triad hipertansiyon, proteinüri ve ödem şeklindeydi [48]. Fakat ödem normal gebelerin çoğunda görülmesi nedeniyle tanı kriteri olmaktan çıkarılmıştır [49]. Ayrıca 2013 Yılında Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Koleji (ACOG), preeklampsi tanısı için temel bir kıstas olan proteinüriyi de tanı kriterlerinden kaldırmıştır (hipertansiyon ve önemli son organ disfonksiyonu belirtileri tanı için yeterli görülmüştür).
- **Eklampsi:** Preeklampsili bir kadında nöbeti açıklayabilecek başka nörolojik durumların yokluğunda tonik-klonik tarzda nöbetinin ortaya çıkmasıdır.
- **Kronik Hipertansiyon:** Gebelikten önce gelişen veya gebeliğin 20. haftasından önce en az iki kez sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg üzerinde olması veya doğum sonrasında 12 haftadan daha uzun süren hipertansiyondur [50]. Çeşitli tıbbi bozukluklara primer veya sekonder olabilir.
- **Süperempoze Preeklampsi:** Önceden var olan kronik hipertansiyonu olan bir kadında preeklampsi ortaya çıktığında üst üste bindirilmiş olarak kabul edilir. Ayrıca kronik hipertansiyonu olan bir kadında kötüleşen veya özellikle akut olarak dirençli seyreden hipertansiyon, yeni proteinüri başlangıcı veya proteinüride ani bir artış ve/veya 20. gebelik haftası veya doğum sonrası yeni son organ disfonksiyonu ile karakterizedir [51]. **Tablo-1**'de de görüldüğü gibi yeni başlangıçlı hipertansiyona, belirgin son organ disfonksiyonunun spesifik belirtileri veya semptomları eşlik ediyorsa, proteinüri yokluğunda da tanı konulabilir [52].

Tablo 2. Preeklampsi Tanı Kriterleri :

Daha önce normotensif bir hastada 20. Gebelik haftasından sonra en az 2 kez ve en az 4 saat arayla alınan ölçümlerde sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olması ve aşağıdakilerden en az 1 veya daha fazlasının yeni başlangıcı :
<ul style="list-style-type: none">• Proteinüri ≥ 24 saatlik idrar örneğinde 0,3g veya rastgele bir idrar örneğinde veya dipstickte $\geq 2+$, kantitatif ölçüm yapılamıyorsa protein/kreatinin oranı $\geq 0,3$ (mg/mg) (30 mg/mmol)
<ul style="list-style-type: none">• Platelet sayısı $< 100,000/\text{microL}$
<ul style="list-style-type: none">• Serum kreatinin $>1,1$ mg/dL (97,2 mikromol/L) veya diğer renal hastalıkların yokluğunda kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması
<ul style="list-style-type: none">• Karaciğer transaminazlarının normal konsantrasyonlarından en az iki katı üstüne çıkması
<ul style="list-style-type: none">• Pulmoner ödem
<ul style="list-style-type: none">• Başka sebepler ile açıklanamayan ve normal analjezik dozlarına yanıt vermeyen yeni başlangıçlı ve kalıcı baş ağrısı
<ul style="list-style-type: none">• Görsel semptomlar (örn. bulanık görme, yanıp sönen ışıklar veya kıvılcımlar, skotom)

* Sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg ise dakikalar içinde teyit yeterlidir.

*Analjeziye yanıt preeklampsi olasılığını dışlamaz

2.2.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Sistemik bir derlemede, dünya genelinde gebeliklerin % 4.6'sı (% 95 \pm 2.7-8.2) preeklampsi ile komplike olduğu bulunmuştur [53]. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki insidans yaklaşık %5 [11] iken, bizim ülkemizde preeklampsi sıklığını araştıran çalışmalarda farklı kaynaklarda farklı sonuçlar olduğu gözlenmektedir. Yakın zamanda Dünya Sağlık Örgütü'nün de dâhil olduğu sistemik gözden geçirme veri sonuçlarına göre Türkiye'de bu oran %15,6 olarak bildirilmiştir. Ülkeler arasında olan insidanstaki bu farklılıklar, anne yaşı dağılımındaki çeşitlilik ve

nullipar gebe hastaların popülasyondaki oranını yansıtmaktadır [54]. Bu hastalık genç ve nullipar kadınların hastalığı olarak bilirse de 2.pik genellikle 35 yaş üstü multipar kadınlarda görülmektedir. Preeklampsi gebeliğin 34. haftasından önce daha az görülür. Popülasyona dayalı bir çalışmada, 34 hafta öncesi ve sonrası insidans sırasıyla % 0.3 ve %2.7 olarak bulunmuştur [55].

Preeklampsi de geçmiş preeklampsi öyküsü, önceden var olan hipertansiyon, pregestasyonel diyabet, multifetal gebelik, kronik böbrek hastalığı ve bazı otoimmün hastalıklar (antifosfolipid sendromu, sistemik lupus eritematozus) en yüksek göreceli riski taşır. İkinci trimesterde ciddi preeklampsi özellikleri olan kadınlar, sonraki gebelikte preeklampsi gelişme riski en yüksektir (%25 - %65 oranında nüks oranları bildirilmiştir) [56-58].

Tablo 3. Preeklampsi Risk Faktörleri

Nulliparite, Çoğul Gebelik
Önceki gebeliklerinde preeklampsi öyküsü, Ailede preeklampsi öyküsü
Anne yaşının > 40 ya da < 18 olması
Kronik Hipertansiyon, Kronik Böbrek Yetmezliği, Diyabet (gestasyonel- pregestasyonel), Hipertiroidi
Otoimmün hastalıklar (örn. Antifosfolipid antikör sendromu, Sistemik Lupus Eritramatozis)
Siyahi ırk
Hidrops fetalis, Önceki gebelikte fetal büyüme geriliği, ablasyo plasenta veya fetal ölüm
Önceki gebelik normotansif ise uzun süreli gebelik aralığı; önceki gebelik preeklampşik ise, gebelikler arası kısa olması nüks riskini artırır
Partnerle ilgili faktörler (yeni partner, sınırlı sperm maruziyeti [örn.bariyer kontrasepsiyonun önceki kullanımı])
In vitro fertilizasyon
Obezite , Obstruktif uyku apnesi

* Sigara içmek preeklampsi riskini azaltır, Asyalı kadınlar ve Hispanik kadınlar Beyaz kadınlardan daha düşük preeklampsi riskine ve Siyah kadınlardan çok daha düşük bir riske sahiptir.

2.2.3. Etiyoloji ve Patofizyolojisi

Preeklampsinin patofizyolojisinde maternal ve fetal mortalite ve morbiditeye yol açan çeşitli patofizyolojik yollara sahip birkaç teori öne sürülmüştür [59]. Preeklampsinin en sık tanımlanan alt tipleri, erken başlangıçlı (<34 gebelik haftası) ve geç başlangıçlı (≥ 34 gebelik haftası) olarak karakterize edilir. Bu iki alt tipin klinik özellikleri benzerdir, ancak hastalık spektrumu ve sonuçları farklıdır: Erken başlangıçlı hastalık, daha şiddetli plasental ve maternal/fetal klinik bulgular ve buna bağlı olarak daha kötü maternal/fetal sonuçlarla ilişkilendirilmiştir [60, 61]. Bu nedenle, iki fenotipin farklı kökenlere ve patofizyolojilere sahip olduğu varsayılmıştır [60, 62, 63]. Diğer olası alt tipler arasında gestasyonel hipertansiyon ve fetal büyüme kısıtlaması olmayan preeklampsi bulunur. Ancak bu farklılıklar hastalık sürecindeki biyolojik çeşitlilik ile de açıklanabilmektedir.

Dünya üzerinde ciddi bir insidansa sahip preeklampsinin patofizyolojisi henüz aydınlatılabilmemiş değildir. Normal bir hamilelikte, plasental implantasyon bölgesindeki miyometriyal ve desidual damar sistemi, spiral arteriyollerin terminal kısmı tamamen açık olacak şekilde yeniden şekillenir ve optimal maternal-fetal besin ve oksijen değişimi sağlamak için yüksek kapasiteli, düşük dirençli bir sistemle çalışır. Ancak preeklampside gebeliğin birinci trimesterinde, bu spiral arterler olması gerektiği gibi şekillenemez, sık yerleşim gösterir ve küçük kalibreli, dirençli kalırlar. Bu durum suboptimal uteroplasental kan akışına sebep olur ve nispeten hipoksik trofoblast dokusu ile sonuçlanır [64, 65]. Plasentada abartılı bir oksidatif stres durumu gelişir ve bu da villöz anjiyogenezi olumsuz etkiler [66]. Hamilelik ilerledikçe patolojik plasenta vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) ve plasental büyüme faktörünü (PlGF) bağlayan maternal dolaşıma antianjiyogenik faktörleri (çözünür fms benzeri tirozin kinaz-1 [sFlt-1] ve endoglin) giderek daha fazla salgılar bu da yaygın maternal vasküler inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve vasküler hasar ile sonuçlanır. Bu vasküler hasar sonucunda ise hipertansiyon, proteinüri ve preeklampsinin diğer klinik belirtileri meydana gelir [67, 68].

Preeklampsinin patofizyolojisinde üzerinde en çok durulan dört mekanizma:

1. Plasentanın Anormal Gelişimi

- a) Spiral arterlerin anormal yeniden şekillenmesi
- b) Anormal trofoblast farklılaşması
- c) Plasental hipoperfüzyon, hipoksi, iskemi
- d) Desidual patoloji

2. Maternal ve fetal dokular arasında immünolojik adaptasyon uyumsuzluğu

3. Genetik faktörler

4. Endotel disfonksiyonu

1. Plasentanın Anormal Gelişimi:

- a) Spiral arterlerin anormal yeniden şekillenmesi:

Gebelikte spiral arterler küçük müküler arteriollerden düşük dirençli büyük kapasiteli damarlara dönüşerek, uterusun diğer bölgelerine kıyasla plasentaya kan akışını büyük ölçüde kolaylaştırır [69]. Spiral arterlerin yeniden şekillenmesi tahmini ilk trimesterin sonlarında başlar ve 18-20. gebelik haftaları arasında tamamlanır, ancak bu arterlerin trofoblast istilasının durduğu kesin gebelik yaşı belirsizdir. Preeklampside sitotrofoblast hücreleri spiral arterlerin desidual kısmına infiltre olur ancak miyometriyal segmente nüfuz edemez [64, 70].

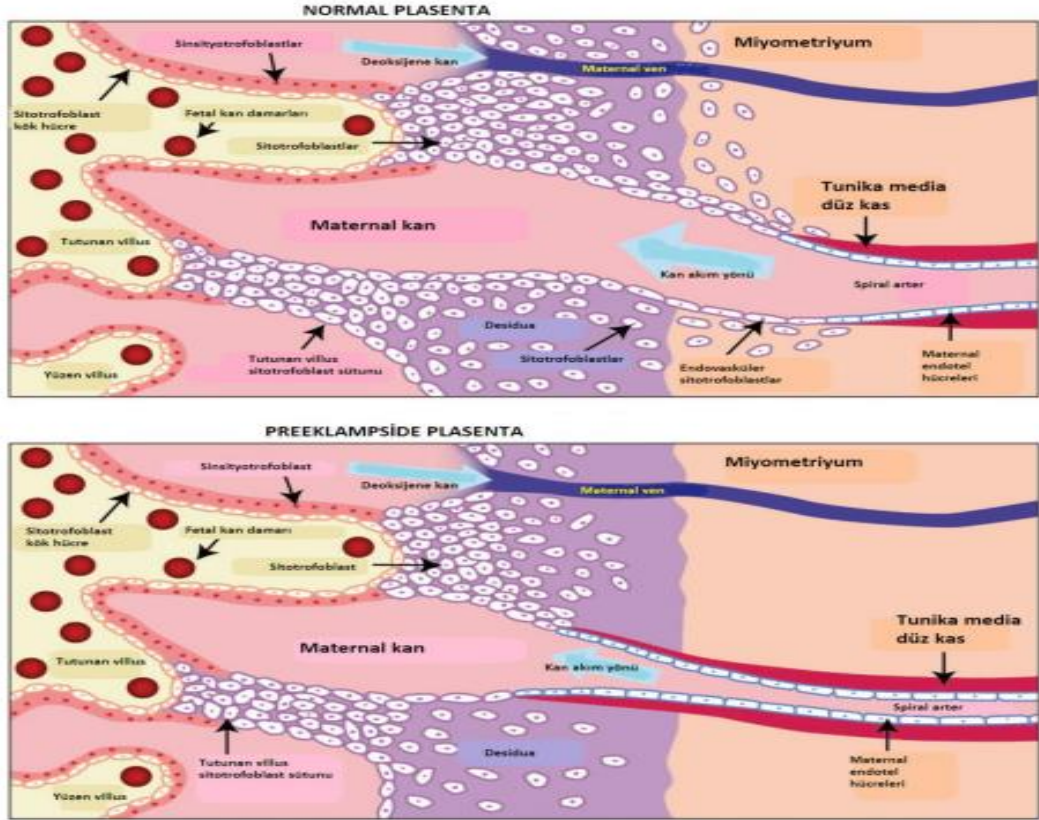
Plasentasyondaki bu patoloji, ikinci trimesterde fetal ölüm, ablasyo plasenta, intrauterin büyüme kısıtlaması (IUGR) olan veya olmayan preeklampsi, maternal hipertansiyon olmaksızın IUGR, erken doğum ve erken membran rüptürü gibi çoklu komplikasyonların gelişimi ile ilişkilendirilmiştir [71].

- b) Anormal trofoblast farklılaşması:

Trofoblastın kusurlu farklılaşması, spiral arterlerin kusurlu trofoblast istilasından sorumlu olası bir mekanizmadır [72]. Endotelial invazyon sırasında trofoblast farklılaşması, sitokinler, adezyon molekülleri, hücre dışı matriks molekülleri, metalloproteinazlar ve sınıf Ib majör histo-uyumluluk kompleksi

moleköl HLA-G dahil olmak üzere bir dizi farklı molekül sınıfının ekspresyonundaki değişikliği içerir [73, 74].

Preeklampsili kadınlarda bulunan trofoblastlar adezyon molekülü ekspresyonu veya psödo-vaskülojeniz göstermez ve kusurlu bir farklılaşmaya gider.



Şekil 1. Anormal plasentasyon gösteren placenta

c) Plasental hipoperfüzyon, hipoksi, iske mi:

Hipoperfüzyon, anormal plasental gelişimin hem nedeni hem de sonucu gibi görünmektedir. Preeklampsidedeki hipoperfüzyon birkaç sebebe bağlanmaktadır.

→ Vasküler yetmezlikle ilişkili tıbbi durumlar (örn. hipertansiyon, diyabet, sistemik lupus eritematozus, böbrek hastalığı, edinilmiş veya kalıtsal trombofili) anormal plasentasyon ve preeklampsini artırır [75].

→ Plasental kan akışını uygun şekilde artırmadan placenta kütlesini arttıran obstetrik durumlar (örn. mol hidatidiform, hidrops fetalis, diyabetes mellitus, ikiz ve üçüz gebelik) göreceli iske mi ile sonuçlanır ve preeklampsini artırır [75, 76].

→Yüksek rakımlarda (>3100m) yaşayan kadınlarda preeklampsi daha sık görülür [77].

d) Desidual patoloji:

Bazı çalışmalar, bazı hastalarda başarısız desidualizasyonun, anormal sitotrofoblast istilasına yol açabileceğini öne sürmüştür [78]. İlginç bir şekilde, preeklampsili kadınlardan alınan desidual hücreler de sFLT1'i aşırı eksprese eder, bu da implantasyon döneminde anti-anjiyojenik faktörlerin yetersiz baskılanmasının yüzeysel implantasyona yol açabileceğini düşündürür [79].

2. Maternal ve fetal dokular arasında immünolojik adaptasyon uyumsuzluğu:

Nullipar kadınlar ve gebelikler arasında eş değiştiren, gebelik aralıkları uzun olan, bariyer kontrasepsiyon kullanan veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu yoluyla gebe kalan kadınlar, bazı çalışmalarda baba antijenlerine daha az maruz kalmaktadır ve preeklampsi gelişme riskleri daha yüksektir. Ek olarak, meta-analizler, oosit bağış yoluyla gebe kalan kadınların, diğer yardımcı üreme teknikleriyle gebe kalan kadınlara göre iki kattan daha yüksek preeklampsi oranına ve doğal bir gebeliği olan kadınlara göre dört kat daha yüksek preeklampsi oranına sahip olduklarını bulmuştur. Bu durum anne ve fetus arasındaki immünolojik intoleransın preeklampsi patogeneğinde rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir [80, 81]. Preeklamptik kadınlarda organ reddinde gözlenenlere benzer immünolojik anormallikler gözlenmiştir [82]. Ekstravillöz trofoblast (EVT) hücreleri, HLA sınıf I antijenlerinin alışılmadık bir kombinasyonunu ifade eder: HLA-C, HLA-E ve HLA-G Sınıf I molekülleri tanıdığı bilinen çeşitli reseptörleri (CD94, KIR ve ILT) eksprese eden doğal öldürücü (natural killer - NK) hücreler, EVT hücreleri ile yakın temas halinde maternal desiduaya sızar [83]. NK hücreleri ve EVT hücreleri arasındaki etkileşimin plasental implantasyonu düzenlediği varsayılmıştır. Maternal-fetal arayüzde immün tolerans düzenleyicileri arasında, inflamatuvar immün yanıtı azaltarak fetusun korunmasında önemli bir rol oynayabilen özel bir CD4 T hücre alt kümesi olan düzenleyici T hücreleri (Treg'ler) ; preeklampsili hastalarda sistemik dolaşımda ve plasenta yatağında azalmış olduğu görünmektedir [84]. Preeklampside, maternal ve paternal genler arasındaki çatışmanın, artan NK hücre aktivitesi, azalmış T regler ve

bağışıklık tepkisinin diğer araçları yoluyla anormal plasental implantasyonu indüklediğine inanılmaktadır. Bir başka ilginç bulgu, preeklampsili hastalarda anjiyotensin-1(AT-1) reseptörüne karşı artan agonistik antikor seviyelerine sahip olmasıdır. Bu antikor, hücre içi serbest kalsiyumu harekete geçirebilir ve preeklampside görülen artan plazminojen aktivatör inhibitörü-1 üretimi ve sığ trofoblast istilasından sorumlu olabilir [85].

3. Genetik faktörler

Çoğu preeklampsisi vakası sporadik olmakla birlikte, genetik faktörlerin hastalığa yatkınlıkta rol oynadığı düşünülmektedir [86-91]. Aşağıdaki gözlemler preeklampsisiye genetik yatkınlık olduğunu düşündürmektedir:

→Önceki gebelikte preeklampsisi geçirmiş kadınlarda preeklampsisi riski artmaktadır [92].

→Preeklampsisi ile komplike bir gebeliğin ürünü olan erkeklerin eşlerinin, bu öyküsü olmayan erkeklerin eşlerine göre hastalığı geliştirme olasılığı daha yüksek görülmüştür [90-92].

→Farklı eşlere sahip olan hamile kadınlarda yapılan bir çalışmada preeklampsisi olan bir erkekten hamile kalan bir kadın, önceki eşiyile olan hamileliğinin normotansif olsa bile bozukluğu geliştirme riski daha yüksektir [93].

Hem maternal hem de fetal kaynaklı, multigenetik ve multifaktoriyel bir hastalık olan preeklampsinin etyolojisini netleştirmek adına çok sayıda gen üzerinde çalışma yapılmıştır ve hala yapılmaktadır [86, 94].

4. Endotel disfonksiyonu

Preeklampsinin ilk evresi olan sessiz evrede, plasentadan salınan faktörler, maternal endotel hasarına ve sistemik enflamasyona neden olur. Endotel hasarı sonucu nitrik oksit sentezi ve prostaglandin düzeyleri azalır. Prokoagülan faktörlerin salınımının artması ve maternal damarların vazopressör ajanlara (anjiotensin-II, endotelin gibi), duyarlılığının artması bu damarlarda vazospazma neden olur. Preeklampsinin genel olarak tüm klinik özellikleri endotelial disfonksiyona verilen klinik tepkiler olarak açıklanabilir [95, 96]. Örneğin hipertansiyon, damar tonusunun bozulmuş endotelial kontrolünden kaynaklanır. Proteinüri ve ödem, artan vasküler

geçirgenlikten kaynaklanır ve koagülopati, prokoagülanların anormal endotelial ekspresyonunun sonucudur. Baş ağrısı, nöbetler, görsel semptomlar, epigastrik ağrı ve fetal büyüme kısıtlaması, beyin, karaciğer, böbrek ve plasenta gibi hedef organların damarlarında endotel disfonksiyonunun sekelleridir.

2.2.4. Sınıflandırma

Preeklampsi, dünya çapında gebelikle ilgili komplikasyonların %2 ile %8'ini oluşturan gebelikle ilişkili hipertansif bir hastalıktır. Düşük gelirli ülkelerde anne ölümlerinin %9-%26'sına, yüksek gelirli ülkelerde ise %16'sına neden olabilmektedir [97]. Gebelikte preeklampsi gelişme olasılığı en yüksek hastaları belirlemek için hamileliğin erken döneminde tüm gebelerin taranması önemlidir. Yüksek riskli olan gebeler genelde ağır preeklampsiye ilereyebilen gebelerdir. Risk durumu, laboratuvar ve görüntüleme testlerinden ziyade obstetrik ve tıbbi risk faktörlerine dayanmaktadır çünkü erken gebelikte bu testlerin pozitif prediktif değeri anlamlı değildir. Eski kaynaklar preeklampsiyi hafif- orta- ağır diye sınıflandırsa da yeni kaynaklar preeklampsiyi ağır preeklampsi bulguları olan ve olmayan şeklinde sınıflandırmaktadır [97, 98]. Preeklampsili bir hastada, aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığı "ağır preeklampsi" tanısını gösterir [10, 98, 99]. **Tablo -2.3** 'de ağır preeklampsi tanı kriterleri bulunmaktadır.

Tablo 4. Ağır Preeklampsi Tanı Kriterleri

Ağır Hipertansiyon:
Hasta istirahat halindeyken en az 4 saat arayla 2 kez sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg olması (antihipertansif tedavi genellikle ağır hipertansiyonun doğrulanması üzerine 4 saatin geçmesini beklemeden başlatılmalıdır)
Merkezi sinir sistemi disfonksiyonu belirtileri:
Yeni başlayan serebral veya görme bozukluğu olması: → Fotopsi, skotomata, kortikal körlük, retinal vazospazm → Şiddetli baş ağrısı ("şimdiye kadar yaşadığım en kötü baş ağrısı") veya analjezik tedavisine rağmen devam eden ve ilerleyen, alternatif tanılarla açıklanmayan baş ağrısı
Hepatik Belirtiler:
Başka bir tanı ile açıklanamayan, → Serum transaminaz konsantrasyonunun belirlenen normal aralık üst sınırının >2 katı olması veya → Şiddetli kalıcı sağ üst kadranda ağrısı veya → İlaça yanıt vermeyen ve alternatif bir tanı tarafından açıklanamayan epigastrik ağrı ile karakterize edilen anormal karaciğer fonksiyonu
Trombositopeni:
$<100,000$ /microL
Renal Bulgular :
Böbrek yetmezliği bulguları (serum kreatinin $>1,1$ mg/dL [97,2 mikromol/L] veya başka böbrek hastalığı yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması)
Pulmoner Ödem veya Siyanoz

2.2.5. Klinik bulgular ve Tedavi

20.gebelik haftasından sonra yeni başlayan hipertansiyonu veya kötüleşen hipertansiyonu olan tüm gebe kadınlar preeklampsi açısından değerlendirilmelidir. Şiddetli hipertansiyonu ve/veya serebral veya görsel semptomlar, epigastrik ağrı veya dispne gibi ağır preeklampsiyi düşündürülen semptomları olan kadınların, maternal-fetal değerlendirme ve tedavi için hastaneye yatırılması gerekir. Şiddetli hipertansiyonu olmayan ve asemptomatik olan kadınlar, sık görülmeleri ve maternal-fetal durum stabil olması ve yakın takip koşuluyla ayaktan takip edilebilir.

Hipertansiyon: Genellikle hastalığın varlığına dair en erken klinik bulgu ve en yaygın ipucudur. Kan basıncı genellikle kademeli olarak yükselir ve üçüncü trimesterde, genellikle 37. gebelik haftasından sonra hipertansif aralığa ($\geq 140/90$ mmHg) ulaşır [100]. Hipertansif aralığa ulaşmadan 1-2 hafta öncesinde kan basınçları genellikle 135/85mmHg civarındadır. Ayrıca bazı kadınlarda hipertansiyon 34.gebelik haftasından önce veya doğum sonrası hızla gelişebilir.

Periferik vasküler dirençteki artış preeklampside görülen kan basıncı artışının ana nedenidir ve preeklampsi tanısı almış tüm hastalarda hipertansiyon vardır. Ancak bir tür preeklampsi sayılabilen HELLP (hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri, düşük trombositler)'li hastaların ve nadir de olsa eklampsili hastaların küçük bir kısmında hipertansiyon tanı konulması için şart değildir. Çok güncel araştırmalardan biri olan T.Murata ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HELLP tanısı almış hastaların çoğunda hipertansiyon (% 82 - % 88) ve/veya proteinüri (% 86 - %100) olduğu, fakat hepsinde olma şartı aranmadığı gösterilmiştir[101].

Epigastrik, üst abdomen veya retrosternal ağrı: Genellikle geceleri başlayan, alt retrosternum veya epigastriumda maksimal olan, sağ hipokondriuma veya sırtta yayılabilen şiddetli sabit ağrı ile karakterizedir ve ağır preeklampsi bulgularındandır [102]. Bu ağrılara mide bulantısı ve kusma eşlik edebilir ve fizik muayenede karaciğer büyümesi veya kanama nedeniyle palpasyonda hassasiyet görülebilir. Karaciğer rüptürü veya kanaması nadirdir ancak ani başlangıçlı sağ üst kadranda ağrısı ve kan basıncında düşme varsa şüphelenilmelidir. Akut pankreatit, preeklampsinin nadir bir komplikasyonudur ve preeklampsinin epigastrik ağrısını taklit edebilir [103].

Sık görülen Nörolojik Bulgular (baş ağrısı, mental durum değişiklikleri, stroke, generalize hiperrefleksia, nöbet vb): Baş ağrısı hastalığın şiddetli seyredebileceğinin göstergelerinden olup temporal, frontal ya da yaygın olabilir [104, 105]. ACOG'a (The American College of Obstetricians and Gynecologists) göre preeklampsii ile ilişkili baş ağrısı "İlaça yanıt vermeyen ve alternatif tanılar veya görsel semptomlarla açıklanmayan yeni başlangıçlı bir baş ağrısı " şeklinde tanımlanır. Preeklampsideki bu semptomun tam olarak mekanizması anlaşılamamıştır. Şiddetli hipertansiyona sekonder serebral vazospazma yol açan genel endotelial disfonksiyondan kaynaklanabilir veya hem vazokonstriksiyon hem de zorlu vazodilatasyon alanlarına yol açan serebrovasküler otoregülasyon kaybından kaynaklanabilir. Böylece, bir tür posterior geri dönüşümlü lökoensefalopati sendromu (PRES) ile karışabilir [106-108]. Görsel semptomlar retinal arteriollerdeki vazospazma ve bozulmuş serebrovasküler otoregülasyon ve serebral ödeme bağlı oluşur. Belirtiler arasında bulanık görme, fopsi (yanıp sönen ışıklar veya kıvılcıklar) ve skotom (görme alanındaki karanlık alanlar veya boşluklar) bulunur [106, 109]. Retina arter veya ven tıkanıklığı, retina dekolmanı, optik sinir hasarı, retina arter spazmı ve retina iskemisi gibi retina patolojisine bağlı körlük kalıcı olabilir [110]. Mental durum değişiklikleri (kafa karışıklığı ve ajitasyon) gibi değişen davranışları görülebilir.

Stroke, ölüme veya sakatlığa yol açan preeklampsinin/eklampsinin en ciddi komplikasyonudur ve gebelikle ilişkili inmelerin yaklaşık % 36'sından sorumludur [111]. Bu durumda inmelerin çoğu hemorajiktir ve öncesinde şiddetli baş ağrısı, şiddetli ve dalgalı kan basıncı yükseklikleri vardır [112, 113]. Ayrıca bu gebelerde Hiperrefleksi yaygın bir bulgudur. Uzun süreli ayak bileği klonusu mevcut olabilir. Preeklampsi bir kadında nöbet görülmesi tanıyı eklampsi şeklinde değiştirir. Ağır Preeklampsisi olmayan her 400 kadından 1'inde, ağır preeklampsilerde ise her 50 kadından 1'inde şiddetli özelliklere sahip eklampsi nöbetleri gelişir [114].

Pulmoner Ödem: Hastalığın ağır seyredeceğini gösterir ve prospektif bir çalışmada ağır preeklampsili 63 vakanın yaklaşık %10'unda gözlenmiştir [115]. preeklampsili hastalarda nefes darlığı, öksürük, hırıltılı solunum, anksiyete/huzursuzluk, göğüs ağrısı ve/veya oksijen saturasyonunda azalma (<%93) çarpıntı veya aşırı terleme semptomları olması halinde dikkatli olunmalıdır. (anne

ölümü ve karaciğer, merkezi sinir sistemi, böbrek, kardiyorespiratuar ve hematolojik morbiditer açısından uyarıcıdır) [116].

Oligüri: Preeklampsili kadınlarda doğumda veya doğumdan sonraki ilk 24 saatte genellikle geçici oligüri (4 saatte 100 mL'den az) görülür. Ağır preeklampsili hastalarında idrar çıkışı < 500 ml/24sa olabilir. Oligüri, vazospazma sekonder olarak intravasküler boşluğun daralmasından kaynaklanır, bu da artan renal sodyum ve su tutulmasına ve intrarenal vazospazma yol açar [117].

Proteinüri: Preeklampsie bağlı yetersiz VEGF salınımı, podosit kaybına bu da glomerüler filtrasyon bariyeri bozukluğuna, hipofiltrasyona ve proteinüriye neden olur. Genellikle preeklampsili ilerledikçe artar, ancak artan idrar protein atılımı geç bir bulgu olabilir [118].

Trombositopeni: Preeklampsili hastaların yaklaşık % 20'sinde 150.000/microL'den düşük trombosit sayısı görülür [119]. Ağır preeklampside trombosit sayısı <100.000/microL'den ile karakterizedir. Trombositopeni, preeklampside en sık görülen pıhtılaşma anormalliğidir. Mikroanjyopatik endotel hasarı ve aktivasyonu, mikrovaskülatürde trombosit ve fibrin trombus oluşumu ile sonuçlanır [120].

Hemokonsantrasyon: Vazospazma sekonder intravasküler boşluğun daralması ve kapiller sızıntıdan kaynaklanır ve hematokrit(HCT) tipik olarak artar. Heilmann ve ark.'nın yaptığı çalışmada hematokritin %36-%43 oranında arttığı görülmüştür [121].

Preeklampsili Tedavisi:

Preeklampsili hastaların tedavisinde şiddetli hipertansiyon tedavisi, nöbet önleme, zamanında doğum ve doğum sonrası gözetime dikkat etmek gerekir. Hastalığın ilerlemesinden kaynaklanan maternal veya fetal komplikasyonların gelişmesini önlemek için kesin tedavi; gebeliği sonlandırmaktır. Doğumun zamanlaması gestasyonel yaşa, preeklampsinin ciddiyetine ve anne - fetüsün durumuna bağlıdır. Bu nedenle ≥ 34 gestasyon haftasına sahip gebelerde, fetal akciğer matüritesine bakılmaksızın doğum önerilir. 33-35 hafta arasında olan gebeliklerde fetal akciğer matüritesine göre doğum eylemine karar verilir, fetal matürite tamamlanmadıysa 24-32 hafta arasında olduğu gibi steroid profilaksisi sonrası

durumun ciddiyetine göre doğum kararı planlanır. ≤ 23 gestasyonel haftada fetal beklenti ve survi olmadığından gebelik genelde sonlandırılır. Fetal matürasyon açısından izlenen gebelere magnezyum sülfat infuzyonu ve antihipertansifler uygulanır. Gebelerde uzun dönemde tansiyonu düşürmek amacıyla kullanılan en güvenilir anti-hipertansif ajan alfa metil dopadır [122].

2.2.6. Fetal hipoksi, Fetal asfiksi

Fetal umbilikal kord kan gazı değerleri, antenatal dönemde ve doğumda, fetal hipoksiyi ve asfiksiyi belirleyebilmek; bu durumun neden olabileceği komplikasyonları, kalıcı sekel, fetal ölüm gibi riskleri öngörebilmek açısından önemlidir. Fetal hipoksi ve metabolik asideminin yenidoğanda düşük Apgar skoru, mental ve motor retardasyon, nörolojik komplikasyonlar, serebral palsi, bilişsel ve motor gelişme geriliği, multiorgan hasarı ve yenidoğan ölümleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir[14, 123, 124].

Plasentanın maternal perfüzyonunun azalması durumunda (preeklampsi, kronik hipertansiyon, hipotansiyon/hipovolemi, siyanotik kalp hastalığı) veya plasental ablasyo, kord basısı gibi durumlarda yeterli oksijenize olmuş olan kan fetüse gidemez. Fetal hipoksi durumunda ise karbonhidratların CO₂ ve suyla tam oksidatif metabolizması bozulur ve laktik asit, ketoasit gibi organik asitlerin üretimi ile metabolizma anaerobik yolağa ilerler. Karbonik asitin aksine, organik asitler kolay metabolize edilip atılamaz ve plasentada çok yavaş temizlenirler dolayısıyla fetusta birikirler. Organik asitlerin birikimi tampon sistemini kritik derecede düşük tampon seviyelerine indirgediğinde mikst asidemi (düşük bikarbonat konsantrasyonu ve yüksek PCO₂ ile düşük pH'lı) veya metabolik asidemi (normal PCO₂ ve düşük bikarbonat konsantrasyonlu düşük pH) gelişir [125, 126]. Düşük PO₂ seviyesi yenidoğan morbiditesi veya mortalitesi için bağımsız bir risk faktörü değildir, bu yüzden umbilikal arter PO₂ ölçümü belirgin bir klinik yarar sağlamamaktadır [14, 125].

Laktat konsantrasyonu fetal metabolik asidozun göstergelerindedir. Doğum sonrası dönemde ortalama umbilikal arter laktat düzeyinin 2.55- 4.63 mmol/L arasında değiştiğini söyleyen çalışmalar olsa da bu veriler sınırlıdır [127, 128].

Baz açığı, laktik asit birikimi ile doğru orantılıdır ve neonatal nörolojik morbidite riski ile korelasyon gösterir. Baz açığı ≥ 12 mmol/L'nin (>2 standart sapması), üzerinde olması metabolik asidozu düşündürür ve yenidoğan komplikasyonları için artmış riski gösterirken, 12-16mmol/L'lik baz açığı artmış mortalite oranı, orta ile şiddetli yenidoğan ensefalopatisinde, çoklu organ yetmezliğinde ve uzun dönem nörolojik disfonksiyonda artış ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır[14, 126, 129, 130].

Preeklampsi, oluşturduğu kronik hipoksik süreç nedeniyle yenidoğan dönemi için risk oluşturmaktadır. Preeklampitik annelerden doğan preterm bebekler ile sağlıklı annelerden doğan preterm bebeklerin kord kan gazı parametrelerini inceleyen bir çalışmada [131], preeklampitik kadınlarda, kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük kord kan gazı pH'sı (7.24 ± 0.1 'e karşı 7.27 ± 0.08 , $p = 0.008$) ve daha yüksek baz açığı (BD) (3.5 ± 3.7 'ye karşı 2.2 ± 3.4 , $p = 0.005$) olduğu saptanmış olup bu durumun yenidoğan morbiditelerine anlamlı bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. Yine çok yakın bir tarihte yapılmış olan bir çalışmada preeklampsi ile komplike olan gebeler ile olmayanların kord kan gazı sonuçları değerlendirilmiş fakat istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır [132].

Perinatal asfiksi perinatal mortalite morbiditeyi arttıran en önemli sebeplerden olup tüm doğumların yaklaşık %5-10'unu etkilemektedir. ACOG (American College of Obstetricians and Gynaecologists / Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji) tarafından fetal asfiksi; umbilikal arterden bakılan kan gazında pH < 7.00 ve baz defisitinin >12 mmol/L olması, 5. dakika Apgar skorunun ≤ 3 , orta ve ağır neonatal ensefalopati ve multi-organ disfonksiyonu (SSS, renal, pulmoner) olarak tanımlanmıştır [123]. Fetal dokuların oksijenizasyonun bozulması fetal dolaşımda hipoksi, hiperkarbi ve asidoz yapar. Uteroplasental metabolizmayı ve fetal asit-baz dengesini en iyi şekilde değerlendirmemizi sağlayan umbilikal arterden alınan kan gazında hipoksi, hiperkarbi ve metabolik asidozun görülmesi fetal dokuların oksijenizasyonundaki yetersizliği ve fetal asfiksiyi gösterir. Bu sebeple umbilikal arter kan gazı fetüsün biyokimyasal durumunu anlamada altın standart olarak kabul edilir.

Fetal asfiksi daha çok dolaşımdaki değişikliklerin fetal dokulardaki patoloji seviyesini yansıtmak için kullanılan bir terimdir. Hipoksemiye ilk fizyolojik yanıt

sistemik vasküler direnç ile pulmoner, renal ve gastrointestinal dolaşıma gönderilen kan akımının azaltılması ve beyin, kalp ve adrenal bezler gibi hayati organlara yeniden dağıtılması şeklindedir [124]. Fetal hipoksida düşük plasental kan akımı mevcuttur ve bu durumu kompanze etmek için fetüste karaciğere yönlendirilen kan akımı azalırken, duktusa yönlendirilen kan akımı arttırılmaya çalışılır.

Doğum sırasında alınan kord kan gazı, doğumdan hemen önceki fetal asit-baz durumunu ve oksijenizasyon yeterliliğini göstermede çoğu parametreden daha güvenilir olduğu gösterilmiştir [133, 134]. Fetal pH, normalde anneden ortalama 0,1 ünite daha düşüktür. Kord kan gazı değerleri arter ve vende farklılıklar gösterdiği için asidemi umbilikal arterde $pH < 7.15$, umbilikal vende $pH < 7.2$ olarak tanımlanmıştır [133].

Perinatal asfiksi düşünüldüğünde mortalite ve morbidite açısından tüm organ fonksiyonları değerlendirilmelidir. Beyin hipoksik-iskemik bir olaydan sonra endişe duyulan başlıca organdır. Yeni doğmuş bir bebekte, bilinç bozukluğu, nöbetler, kas tonusu ve refleks anormallikleri, apne, aspirasyon, beslenme güçlüğü görülmesi, asfiksini en korkulan komplikasyonlarından biri olan neonatal ensefalopatiyi akla getirmelidir [135]. Şiddetli perinatal asfiksisi olan bebeklerde sepsis, pnömoni veya mekonyum aspirasyon sendromu (MAS) gibi altta yatan veya eşlik eden bir bozukluğa bağlı şiddetli solunum yetmezliği görülebilir. Ayrıca doğumdan sonra pulmoner vasküler direnç yüksek kaldığında ortaya çıkan ve fetal dolaşım yoluyla kanın sağdan sola şantıyla sonuçlanan yenidoğanın kalıcı pulmoner hipertansiyonu (PPHN) ile perinatal asfiksi ilişkilendirilmektedir [136]. Bozulmuş miyokardiyal iskemiye sekonder azalmış kardiyak output ve hipotansiyon da sık görülen asfiksi sonuçlarındandır. 1985 ve 1995 yılları arasında doğan 144 term bebek üzerinde yapılan gözlemsel bir çalışmada, bebeklerin yaklaşık üçte ikisinde (% 62) asfiksiye sekonder kardiyovasküler sorun tespit edilmiştir [137]. Oligoüri, artmış serum kreatinin düzeyleri, artmış karaciğer enzimleri (alanin transaminaz (AST) >100 IU/L), hiperbilirubinemi, hipoalbuminemi, pıhtılaşma faktörlerinin üretiminin azalması asfikside sonra sık görülür [124, 138]. Eritropoetin (EPO) sentezini uyaran en önemli faktör hipoksidir ve şiddetli hipoksemi halinde tüm kan hücrelerinde azalma görülür. Hafif ve uzun süreli hipoksemi durumunda ise adaptasyon mekanizması olarak EPO düzeyleri artar ve bunun sonucunda polisitemi meydana gelir [139]. Yenidoğanlarda

ilk 72 saatte görülen trombositopeninin en önemli nedeni intrauterin dönemde maruz kalınan hipoksiyken, daha geç dönemde görülen trombositopeniden sıklıkla enfeksiyonlar sorumludur. Hipoksiye sekonder görülen trombositopeni genellikle 7-10 günde kendiliğinden düzelirken daha uzun süre devam eden trombositopeniler için etiyolojiye yönelik çalışma yapılmalıdır.

2.3. PREEKLAMPSİNİN FETAL-NEONATAL SONUÇLARI

Preeklampside fetüste meydana gelen olumsuz etkilerin temelini uteroplasental iskemi oluşturur. Plasental hipoperfüzyon, oligohidroamniyozise ve fetal büyüme kısıtlılığına neden olur. Bir çalışmada preeklampsili ile komplike olmayan bir hamilelikten doğan çocuklar ile preeklampsili anne bebekleri karşılaştırıldığında, preeklampsili anne bebeklerinin ortalama %5 daha düşük doğum ağırlığına sahip oldukları, gebelik haftasına göre beklenen ağırlıklarının ise ortalama % 23 daha düşük olduğu bildirilmiştir [140]. Yine başka bir çalışmada ağır preeklampsisi olmayan preeklampitik gebeler ile normotansif gebeler kıyaslandığında, preeklampsili kadınlarda ölü doğum riskinin 7 kat daha yüksek olduğu görülmüştür [61]. Preeklampsili gebelerdeki yetersiz intrauterin ortam erken doğumu önemli ölçüde tetikler [141]. Erken doğan bu bebeklerde, yenidoğanın geçici takipnesi (TTN) , respiratuvar distres sendromu (RDS), intraventriküler kanama (İVK), sepsis, bronkopulmoner displazi (BPD) ve uzun dönemde yetersiz nörogelişim gibi komplikasyonlar daha yüksek oranda görülür [142]. Erken doğumlarda ve preeklampside antenatal kortikosteroid tedavisi neonatal morbidite ve mortaliteyi azaltır [143]. Prematüre bebeklerin temel sorunu immatüredir bu nedenle gebelik yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça bu bebeklerde komplikasyon gelişme riski artar [144].

2.3.1. Plasental Yetmezlik ve IUGR

Fetal büyüme, fetüsün önceden belirlenmiş büyüme potansiyelinin fetüs, plasenta ve anne sağlığı ile modülasyonunu yansıtır. Genetik veya çevresel faktörler nedeniyle tam rahim içi büyüme potansiyeline ulaşamayan fetal büyüme kısıtlaması (fetal growth restriction (FGR) - intrauterin büyüme kısıtlaması (IUGR)) olan bebekler, normal rahim içi büyümesi olan bebeklere kıyasla önemli morbidite ve mortalite riski altındadır. Hipertansiyon ve plasental yetmezliğin primer sonuçları

arasında büyüme kısıtlılığı olması nedeniyle Uluslararası Gebelikte Hipertansiyon Araştırmaları Derneği (The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy - ISSHP) ağır preeklampsi tanısını koyabilecek kriterlerden biri olarak fetal büyüme kısıtlamasını dâhil etmeye devam etmektedir [47]. Fetal veya intrauterin büyüme kısıtlaması (FGR/IUGR) kavramı ile gebelik haftasına göre küçük (small for gestational age, SGA) kavramları genelde aynı anlamda kullanılsa da aralarında bazı farklılıklar vardır. SGA, doğum haftası ve nüfus normallerine göre ağırlığın belli bir persentilin(10, 5 veya 3 persentil) ya da -2 standart sapmanın altında doğanlar için kullanılırken IUGR ise genellikle altta yatan bir patoloji yüzünden fetal büyüme eğrilerinden sapma olmasını ifade eder [145, 146].

Etkilenme eğer erken gebelik haftalarında olursa genelde hem vücut ağırlığı hem de baş çevresinde gelişim geriliği görülür ve bu duruma simetrik IUGR denir. Bu duruma plasental yetmezlik, genetik anomaliler ya da konjenital enfeksiyonlar sebep olabilmektedir. Etkilenme gebeliğin daha geç haftalarında (2.trimester sonu veya 3.trimester gibi) olursa sıklıkla baş ve beyin gelişimi etkilenmez, bu durum asimetrik IUGR olarak adlandırılır. Sebep çoğunlukla plasental yetmezliktir [147].

Gebelikte gözlenen bazı sistemik hastalıklar (hipertansiyon, diyabet, böbrek yetmezliği gibi) IUGR için önemli risk faktörüdür, endotel disfonksiyonu ve enflamasyona yol açarak uteroplental yetmezliğe neden olurlar ve hem preeklampsi sıklığını artırırlar hem de IUGR 'a neden olurlar [146]. Ayrıca gebelikte sigara içiminin fetal büyümeyi ciddi şekilde etkilediği bunun yanında akol ve madde bağımlılığı, bazı medikal ilaçlar gibi dış faktörler de IUGR için risk faktörüdür.

IUGR'a daha çok maternal genlerin yatkınlık yarattığını destekleyen çalışmalar olsa da fikir birliği sağlanamamıştır. Plasentanın yapısal ve fonksiyonel bozuklukları (örn.plasenta previa, ablasyo plasenta), konjenital enfeksiyonlar (örn.rubella, toksoplazma, sitomegalovirüs, varisella-zoster, malarya, sifiliz ve herpes) da IUGR'a yol açtığı bilinmektedir [148].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda IUGR bebeklerde ilerleyen yıllarda hipertansiyon, boy kısalığı, prematür pubarş, algısal performansta azalma, motor - kognitif fonksiyon ve konsantrasyon yeteneğinde azalma, konuşma geçilmesi, düşük skolastik performans daha fazla olduğu görülmüştür [149-151].

2.3.2. Prematüre ile İlişkili Sorunlar

2.3.2.1. Respiratuar Distres Sendromu (RDS)

Eskiden hiyalin membran hastalığı olarak bilinen RDS, prematüre bebeklerde sık görülen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu bozukluğun temelini immatüre bir akciğerde surfaktan eksikliği oluşturur. Prematürelerde sürfaktanın hem miktarında hem de kalitesinde bir azalma olması sürfaktan aktivitesinde azalma yapar bu da RDS 'ye neden olur. Yetersiz sürfaktan aktivitesi, düşük akciğer hacmine ve azalmış kompleyansa yol açar, bu durum yüksek yüzey gerilimi neticesinde ventilasyon-perfüzyon bozukluğu ve hipoksemiye neden olur. Sürfaktan eksikliği ayrıca akciğer iltihabına ve solunum epitel hasarına yol açar, bunun sonucunda pulmoner ödem ve artan hava yolu direnci ile olabilir.

Tipik olarak RDS, artan solunum sıkıntısı ile yaşamın ilk 48 ile 72 saati boyunca ilerler ve 72 saatten sonra düzelmeye başlar. Doğumun ilk dakikaları veya ilerleyen saatlerinde takipne, burun kanadı solunumu, ekspiratuvar homurtu, interkostal-subkostal ve subksifoid çekilmeler, siyanoz gibi solunum sıkıntısı belirtileri ile kendini gösterir. Antenatal kortikosteroidler, surfaktan ve/veya sürekli pozitif hava yolu basıncı'nın (Continuous positive airway pressure, CPAP) kullanımı pulmoner fonksiyonu önemli ölçüde iyileştirir ve klinik seyri kısaltır. RDS'nin radyografik özellikleri: Düşük akciğer hacmi ve hava bronkogramlarıyla birlikte klasik yaygın retikülogranüler buzlu cam görünümüdür.



Şekil 2. RDS yaygın hava bronkogramları ve buzlu cam görüntüsü

RDS'nin ayırıcı tanısında en sık karışanlar: Yenidoğanın geçici takipnesi (TTN), bakteriyel pnömoni, hava kaçağı, siyanotik konjenital kalp hastalığı (CCHD) gibi hastalıklardır. Bu hastalıklar klinik prezentasyon, akciğer grafisi bulguları ve klinik seyirdeki farklılıklara göre RDS'den ayrılır.

2.3.2.2. Yenidoğanın geçici takipnesi (TTN)

Fetal alveolar sıvısının geç emilmesinden kaynaklanan pulmoner ödem ile karakterize akciğerin parankimal bir hastalığıdır. Geç preterm ve term bebeklerde solunum sıkıntısının en sık nedenidir ve genellikle iyi huylu, kendi kendini sınırlayan bir durumdur [152]. Etkilenen bebeklerde solunum sesleri tipik olarak nettir, ral veya ronküs yoktur. Takipne en belirgin bulgudur. Daha ciddi hastalığı olan bebeklerde burun kanadı solunumu, hafif interkostal ve subkostal çekilmeler ve ekspiratuar hırıltı ile beraber siyanoz ve artan solunum yükü vardır. Göğüs ön-arka çapı arttırılabilir. Hafif ila orta TTN'li bebekler 12 ila 24 saat semptomatiktir, ancak şiddetli vakalarda belirtiler 72 saat kadar sürebilir. TTN, göğüs radyografisinde karakteristik bulgularla doğumdan kısa bir süre sonra ortaya çıkan solunum sıkıntısına dayanan klinik bir tanıdır. Tedavi semptomatiktir (oksijen desteği, takipnesi olanlarda beslenmeye dikkat edilmesi, akciğerdeki sıvı emilimine yardımcı diüretik kullanımı vb.).

2.3.2.3. Bronkopulmoner Displazi (BPD)

Kronik akciğer hastalığı olarak da bilinen, çok düşük ağırlıklı (Very low birth weight (VLBW) <1500g) bebeklerde yaygın olarak görülen geç bir solunum komplikasyonudur. Pratik olarak postmenstrüel yaş (PMA), 36. haftada oksijen bağımlılığı olarak tanımlanır. Bazı durumlarda fetal dönemden itibaren başlayan enflamasyon BPD oluşumuna neden olur. Akciğerde hasar oluşması ile başlayan enflamasyon, fibrozis ile iyileşir. Kortikosteroidler, enflamasyonu kontrol altına alma ve BPD'yi azaltmaya yardımcı olsa da kısa dönemde ve uzun dönemde görülebilen çokça yan etkileri olduğu için kullanımı konusunda netlik yoktur [153].

2.3.2.4 Patent Duktus Arteriyozus (PDA)

Preterm bebeklerde kardiyovasküler komplikasyonlar patent duktus arteriyozus (PDA) ve sistemik hipotansiyonu içerir. Semptomatik PDA erken doğmuş

yenidoğanlarda yaygındır ve VLBW bebeklerin yaklaşık % 30'unda görülür [144]. Fetüste, duktus arteriozus (DA), ana pulmoner arter ile aort arasındaki önemli bir vasküler bağlantıdır, kanı pulmoner arterden aorta yönlendirir, böylece akciğerleri atlar. Doğumdan sonra, DA aktif daralmaya ve sonunda yok olmaya maruz kalır. Patent duktus arteriozus doğumdan sonra duktus tamamen kapanamadığında ortaya çıkar. Prematüre bebeklerde duktal kapanma gecikir ve PDA riski GA ile ters orantılıdır [154]. Duktus açık kalmaya devam ettiğinde artmış pulmoner kan akıma sekonder solunum sıkıntısı artar, pulmoner ödem görülebilir. Tedavide sıvı kısıtlaması yapılır, indometazin, ibuprofen, parasetamol en sık kullanılan ilaçlardır [155].

2.3.2.5. İntraventriküler Kanama (IVK)

Prematüre bebeklerde kanama spontan, travmaya bağlı, hipoksi /iskemi ve sonrasındaki reperfüzyon harsarına, volüm ve basınç değişikliklerine bağlı olabilmektedir [156]. Genelde doğumdan sonraki ilk 3 gün içerisinde olur ve çoğunda sadece destek tedavi yeterli olur. Kanamanın kaynağı genellikle foramen monro seviyesinde, kaudat çekirdek ile talamus arasında yer alan germinal matriksteki (GM) küçük kan damarlarındadır. GM'deki damarlar, serebral arterler ile derin serebral damarların toplayıcı bölgesi arasındaki sınır bölgelerini işgal eder ve hipoksiye ve/veya artan venöz basınca maruz kaldıklarında artan geçirgenliğe sahiptir[157]. Şiddetli IVK (Evre 3 ve 4), VLBW bebeklerde daha sık görülmektedir ve insidansı yaklaşık % 12-15 arasındadır [144, 158].

- Evre 1: Kanama GM ve ventriküler alanın % 10'u ile sınırlıdır
- Evre 2: Kanama lateral ventrikül hacminin % 10 - % 50'sini kaplar
- Evre 3: Kanama lateral ventrikül hacminin % 50'sinden fazlasını kaplar ve akut ventriküler distansiyon ile ilişkilidir
- Periventriküler hemorajik enfarktüs (PVHI) (daha önce Evre 4 IVK olarak adlandırılırdı): Çoğunlukla ipsilateral periventriküler beyaz cevherde büyük bir kanama olmasıdır

IVK çeşitli klinik bulgular oluşturabilir. Nöbet, apne, bradikardi, letarji, koma, hipotansiyon, metabolik asidoz, kan transfüzyonuyla düzeltilememiş anemi, fontanel bombeliği ve ciltte beneklenmeler görülebilir. Hafif İVK: grade I ve II, şiddetli İVK:

grade III ve PVHI(derece IV)'tür. İVK'nin şiddeti arttıkça sebep olduğu komplikasyonlar da artmaktadır. Günümüzde antenatal steroidler komplikasyonları (özellikle nörolojik sekeli) azalttığı bilinse de en önemli tedavi şeklinin korunma olduğu aşikârdır.

2.3.2.6. Prematüre Retinopatisi (Retinopathy of Prematurity ROP)

Prematüre Retinopatisi (ROP), tam olarak vaskülarizasyonu tamamlanmamış prematüre bebeklerin retinalarında ortaya çıkan, gelişimsel vasküler proliferatif bir hastalıktır. Hastalığın şiddeti gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. Retina vaskülarizasyonu normalde 15-18. gebelik haftalarında başlar. Vasküler gelişim genellikle nazal retinada yaklaşık 36 haftada tamamlanır, temporal retinada tamamlanması 40 haftayı bulabilir. Preterm bebeklerde olgunlaşma postmenstrüel yaşa (PMA) 48-52 haftaya kadar gecikebilir. Çocukluk çağında ciddi görme bozukluğunun önemli bir nedeni olan ROP patogenezinin iki aşamadan oluştuğu düşünülmektedir. Serbest radikal oluşumu ile birlikte hipotansiyon, hipoksi veya hiperoksi gibi faktörlerin neden olduğu bir ilk yaralanma, yeni gelişen kan damarlarına zarar verir ve normal anjiyogenezi bozar. Bu anormal neovaskülarizasyon ile retinada ödem ve kanama olabilir. Anormal fibrovasküler doku, neovaskülarizasyon ile birlikte gelişebilir ve sonrasında kasılarak retinada traksiyona neden olabilir. Bazı ciddi vakalarda bu retinal bozulma retina dekolmanı ile sonuçlansa da çoğu durumda anormal vasküler doku çok az kalıntı ile geriler. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), normal retinal vasküler büyümeyi destekler ve VEGF ile etkileşime girer. Düşük IGF-1 ile damar büyümesi durur, olgunlaşan avasküler retina hipoksik hale gelir ve VEGF birikir [159, 160]. Uluslararası Prematüre Retinopati Sınıflandırması (The International Classification for Retinopathy of Prematurity - ICROP), hastalığın kapsamını ve ciddiyetini belgelemek, tek tip yaklaşım sağlanabilmesi için hastalığı zone (yerleşim yerine göre) ve evre (vasküler proliferasyon derecesine göre ayırır) [161].

Şiddetli tedavi edilmemiş ROP'u olan hastalar görme bozukluğu ile birlikte kötü oküler sonuç açısından yüksek risk altındadır. Bu sebeple tedavide özellikle koruyucu tedavi(erken tarama ve ilerleyişini engelleme) çok önemlidir. Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi'nin 2013 verilerine göre

doğum ağırlığı ≤ 1500 gram ve/veya gebelik yaşı ≤ 32 hafta doğan tüm bebekler ve gebelik yaşı > 32 hafta, doğum ağırlığı 1500-2000gram arasında olup klinik olarak problemleri olan, kardiyopulmoner destek gerektiren bebeklerin taranması önermektedir. Hastaların ilk oftalmolojik muayenesi gebelik yaşı 27 haftadan küçük bebeklerde postmenstrüel 30-31. haftada , ≥ 27 hafta doğan bebeklerde ise postnatal 4. haftada yapılmalıdır [162].

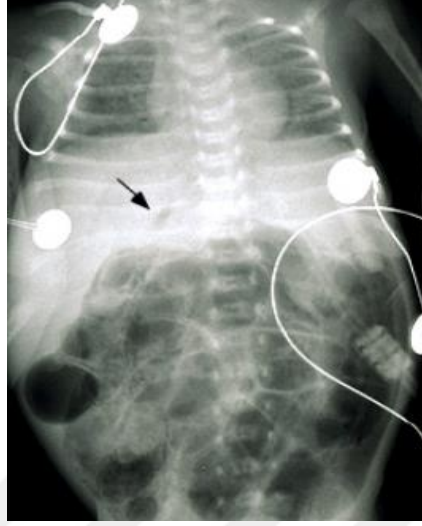
2.3.2.7. Nekrotizan Enterokolit (NEK)

Nekrotizan enterokolit (NEK), yenidoğanlarda en sık görülen gastrointestinal acillerdendir. Şiddetli inflamasyon, enterik gaz oluşturan organizmaların invazyonu ve gazın barsak duvarı ve portal venöz sisteme diseksiyonu ile ilişkili, barsak mukozasının iskemik nekrozu ile karakterize bir hastalıktır. Bu bozukluğun erken tanınması ve agresif tedavisi klinik sonuçları iyileştirmiş olsa da NEK, yenidoğan yoğun bakımda hayatta kalanlarda, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW) preterm bebeklerde ($<1500g$) yaklaşık %2 -%10'unda görülür. Önemli uzun vadeli morbidite ve mortalite artışından sorumludur. Hayatta kalanlar, uzun vadede büyüme geriliği ve nörogelişimsel bozukluklar açısından yüksek risk altındadırlar [163]. Hastalığın mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır ve birçok risk faktörü olsa da en önemli risk faktörü immatüredir. NEK patolojisi esas olarak şiddetli bağırsak iltihabı ve enfarktüsünden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Term bebeklerde veya doğum ağırlığı (BW) $> 2500g$ olan bebeklerde genellikle doğuştan kalp hastalığı, primer gastrointestinal bozukluklar, perinatal asfiksi, polisitemi, sepsis, hipotansiyon, endokrin bozuklukları ve solunum hastalığı gibi predispozan veya altta yatan durumlar ile ilişkilendirilir [164].

NEK şüphesi olduğunda enteral beslenme kesilerek nazogastrik aspirasyon ile dekompresyon yapılır, bazı kaynaklara göre minimal enteral besleme (trofik besleme, hipokalorik besleme) uygulanabilir. Ayrıca anne sütünün beslenmede kullanılması mukozal matürasyonu düzenlemesi, birçok büyüme faktörünü içermesi sebebiyle NEK gelişme riskini azalttığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. G.Henderson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anne sütü yerine kullanılan formüla mamalar ile beslenen bebekler ile anne sütü alan bebekler karşılaştırıldığında, formüla mama ile beslenenlerde daha hızlı büyüme görülürken, NEK sıklığında artış olduğu bulunmuştur

[165]. NEK tanısını desteklemek için radyolojik yöntemler kullanılır, ayakta direkt batın grafisinde ileus bulguları, pnömatozis intestinalis, portal vende gaz ya da pnömoperitoneum görülebilir.



Şekil 3. Kısmen dilate barsak anslarına bağlı belirgin abdominal distansiyon ve yaygın pnömatoz intestinalis (ok) nedeniyle barsak duvarında gaz kabarcıkları vardır.

Hastalığın önlenmesinde antenatal steroidler, dolaşım bozukluğu ve hipokseminin önlenmesi, profilaktik aerob ve anaerob bakterilere yönelik antibiyotik gibi birçok yaklaşım vardır fakat en önemli faktörün beslenme olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Agrasif antibiyoterapilere rağmen düzelmeyen, şiddetli NEK vakalarında cerrahiye gidış önerilir.

2.3.3. Neonatal Sepsis

Sepsis yenidoğan bebeklerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Neonatal sepsis, 28 günlük veya daha küçük bir bebeklerde bakteriyemi ile giden sistemik bulgular gösteren klinik bir sendromdur. Yakın zamanda yapılan çok merkezli bir meta-analiz çalışmasında tahmini yenidoğan sepsisi insidansı 1000 canlı doğumda 22 ve buna bağlı ölüm oranı %11 - %19 arasında bulunmuştur [166]. Sıklığı 1000 canlı doğumda 1-5 olmakla beraber çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 g) prematüre bebeklerde erken sepsis her 1000 canlı doğumdan 15-19'unda görülmektedir [167].

Neonatal sepsise en sık neden olan patojenler Grup B Streptococcus (GBS) ve Escherichia coli olsa da daha az sıklıkla Listeria monocytogenes, Staphylococcus aureus gibi patojenler de tespit edilir. Yenidoğan sepsisi için maternal risk faktörleri arasında özellikle koryoamniyonit, erken doğum, annede GBS kolonizasyonu ve uzun süreli membran rüptürü gibi etkenler yer alır.

Klinik belirtiler spesifik değildir ve fetal distres, düşük Apgar skoru, vücut sıcaklığı dengesizliği (hipotermi ya da daha sık görülen hipertermi), kardiyorespiratuar semptomları (sıklıkla takipne, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanımı gibi semptomlar gözlenirse de apne gibi daha çok preterm bebeklerde gözlenen sıklıkla GBS'nin etken olduğu geç neonatal sepsis semptomları da gözlemlenebilir), nörolojik semptomlar (irritabilite, uyuşukluk, zayıf ağlama ve nöbetler) ve gastrointestinal semptomlar (yetersiz beslenme, kusma diyare, abdominal distansiyon) görülebilir [167-169]. Neonatal Sepsis semptomların başlangıç zamanındaki bebeğin yaşına göre sınıflandırılır:

→ **Erken neonatal sepsis (ENS):** Semptomların yedi günden önce başlaması olarak tanımlanır, ancak bazı kaynaklar tanımı yaşamın ilk 72 saatinde meydana gelen enfeksiyonlarla sınırlandırır [170].

→ **Geç neonatal sepsis (GNS):** Genellikle semptomların ≥ 7 günlükken başlaması olarak tanımlanır [170]. Erken başlangıçlı sepsise benzer şekilde >72 saatlik bir başlangıçtan ≥ 7 günlük yaşa kadar değişen tanımlamalar vardır.

Tanıma ve ayırıcı tanıma, klinik bulgulara ek olarak laboratuvar ve radyolojik tetkikler de gerekir. Tam kan sayımı, periferik yayma, akut faz reaktanları, kan ve idrar kültürleri, trakeal kültürler, lomber ponksiyon ve akciğer grafisi kullanılabilir. Bir kan kültüründen bir patojenin izolasyonu neonatal sepsis tanısını doğrular. Sepsis belirti ve semptomları olan yenidoğanların tedavisinde hızlı değerlendirme yapılmalı gerekirse ampirik antibiyotik tedavisi başlatılmalıdır. Tam bir tanısal değerlendirme neticesinde ise tedavi şekli düzenlenmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI

Çalışmamız prospektif, gözlemsel, analitik, kohort çalışmadır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Yenidoğan Polikliniği, Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi'nde 20.11.2021-01.03.2022 tarihleri arasında 50 preeklampatik anne bebeği ve 54 kontrol anne bebeği olmak üzere toplam 104 hastanın ileriye dönük değerlendirilmesi yapıldı. Çalışma için ailelerden onam ve 2021/15 sayılı, 16.11.2021 tarihli Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile E-50687469-799-277 sayılı 01.09.2021 tarihli Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulu onayı alınmıştır.

Vaka grubu olarak hastanemizde doğum yapan, preeklampsi tanısı bulunan annelerin bebekleri alınmıştır. Bu bebekler anne yanında ise (Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalın izni dâhilinde) kadın doğum servisinden taburculuğa kadar takip edilmiştir. Yoğun bakımda takip edilme endikasyonu olan yenidoğan bebekler yoğun bakımdan taburcu olana kadar gözleme alınmıştır. Anne yanı ve yenidoğan yoğun bakımdan taburculukları sırasında ilk 0-28 gününü doldurmayan bebekler taburculuk sonrası postnatal 28.günlerini (prematürelere için düzeltilmiş yaş olarak 28 gün) doldurana kadar yenidoğan polikliniklerinde değerlendirilmeye devam edilmiştir.

Preeklampsi haricinde ek hastalık tanı/tanıları olan gebeler ile çalışma için onam vermeyen gebeler çalışmaya dâhil edilmemiştir.

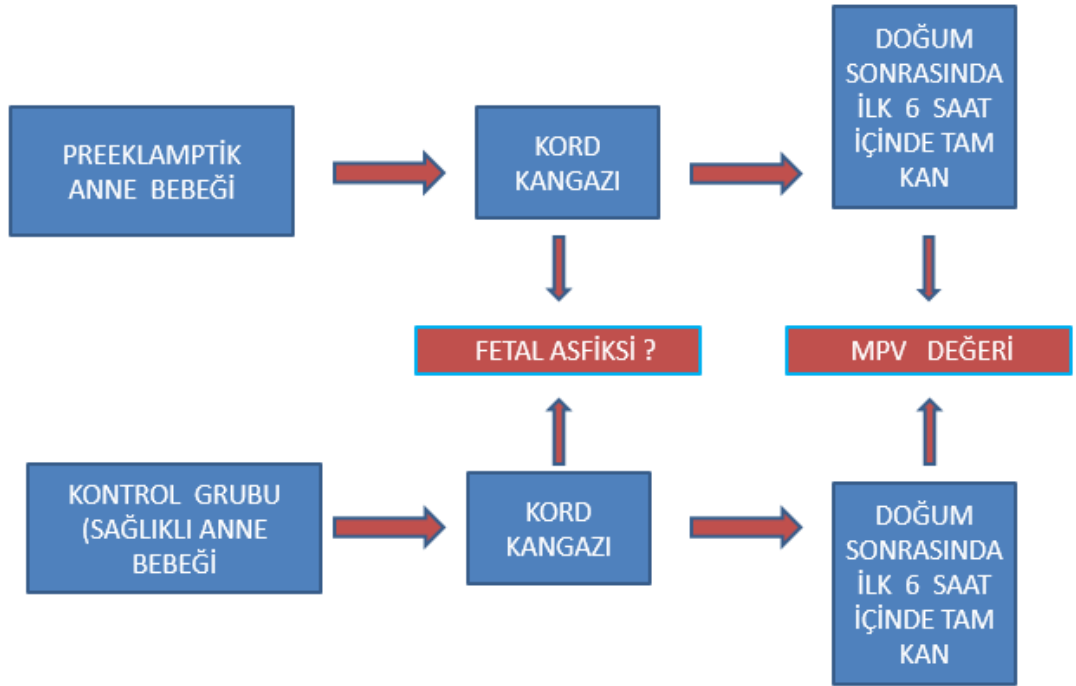
Kontrol grubu olarak gebelikte preeklampsi ya da ek hastalık tanısı bulunmayan sağlıklı annelerin bebekleri alınmıştır. Bu bebekler hastaneden taburcu olana kadar gözlenmiş ve taburculuk sonrası postnatal 28.günlerini (prematürelere için düzeltilmiş yaş olarak 28 gün) doldurana kadara yenidoğan polikliniğinden takip edilmeye devam edilmiştir. Onam vermeyen, ek hastalığı bulunan ya da gebeliği sırasında ek hastalık tanısı alan gebeler çalışmaya dâhil edilmemiştir.

3.2. ARAŞTIRMA AKIŞ ŞEMASI

1. Kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde preeklampsi tanısı almış olan gebeler belirlenip, doğumları takip edilmiştir.
2. Preeklampşik anne bebekleri doğduktan sonra hastanemizde rutinde tüm bebeklerden bakılan, preeklampşik anne bebeklerinden de bakılan kord kan gazları takip edilmiş ve bu kord kan gazlarında fetal asfiksiyi değerlendirebilmek için PH, pO₂, pCo₂, HCO₃, BE ve Laktat parametrelerine bakılmıştır.
3. Preeklampşik anne bebeklerinde hematolojik problemler sık görüldüğünden bu tanıyla hastanemizde doğum yapan annelerin bebeklerinden rutinde ilk 6 saatte tam kan sayımı yapılmaktadır. Doğum sonrası ilk 6 Saatte bebeklerden alınan hemogram parametrelerinden Hemoglobin, HCT (hematokrit), WBC (beyaz kan hücresi), MCV (ortalama korpuskuler hacim), MCHC (ortalama korpuskuler hemoglobin konsantrasyonu), RDW (kırmızı kan hücresi dağılım genişliği), PLT (trombosit), MPV (ortalama trombosit hacmi), MPV/PLT bakılmıştır.
4. Çalışmaya alınan hastalardan doğum ağırlığı, gebelik haftasına göre 10 persentilin altında kalanlar SGA kabul edildi [171]. Bebeklerden doğum sonrası ilk 6 saatinde inleme, takipne, interkostal-subkostal çekilmeler ve siyanoz olanlarda, oda havasında arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) < 50mmHg olan ya da PaO₂'yi 50mmHg'nin üstünde tutabilmek için oksijen desteği gereken, ön-arka akciğer grafisinde buzlu cam görüntüsü olan bebekler RDS olarak kabul edildi [172]. Ayrıca tüm prematüre bebeklere rutin olarak yapılan transfontanel ultrasonografi taraması ile İVK saptanan hastalar İVK tanısı ile çalışmaya dâhil edildi. PDA tanısı fizik muayenelerinde persistan üfürüm duyulan bebekler ya da asfiksiden geçtiği düşünülen ve çoklu sistem bulguları olan bebeklerde yapılan ekokardiyografi ile belirlendi. Yapılmış olan bu ekokardiyografiler sırasında tespit edilen, ancak hemodinamik açıdan instabilizasyona yol açmayan atrial septal defekt (ASD) ve ventriküler septal defekt (VSD) çalışma gruplarından dışlama kriterleri arasında yer almamıştır. Karın

distansiyonu ya da kanlı dışkı bulgusu olan hastalarda ayakta direkt batın grafilerinde pnömatozis intestinalis, postal vende gaz veya pnömoperitoneum olan hastalar NEK olarak kabul edildi [173].

5. Asfiksiden geçen preeklampatik anne bebeklerinin doğum sonrası parametrelerindeki değişiklikler ile bebeklerin perinatal ve postnatal hastanede (yenidoğan yoğun bakım- anne yanı) yatış süreleri boyunca geçirdiği hastalıkların ve hayatın ilk 28 gününe kadar (prematürel için düzeltilmiş yaş 28 gün) yenidoğan polikliniğine başvuran bebeklerdeki bu parametrelerin mortalite/morbiditeler üzerine etkisi değerlendirildi.
6. Elde edilen sonuçlar hastanemizde doğum yapmış olan, herhangi bir ek tanısı olmayan en az 50 kontrol grubu sağlıklı annelerin bebeklerinin sonuçları ile karşılaştırıldı ve istatistiksel analizleri yapıldı.



Şekil 4. Araştırma Akış Şeması

3.3. LABORATUVAR ANALİZ YÖNTEMLERİ

Hastanemiz biyokimya laboratuvarında tam kan tetkiki Beckman Coulter Unicel DxH 800 Cellular Analysis System cihazı ile umbilikal kord kan gazı ise doğumdan sonraki 1. dakikada, umbilikal kordon çift olarak klemlenerek, oda sıcaklığında umbilikal venöz kandan iki adet EDTA (Etilen Diamin tetra-asetik asit)'lı tüpe yaklaşık 5'er ml'lik kan örneği ve umbilikal arteriyel kandan ise önceden hazırlanmış 1 cc'lik heparinize enjektöre, 0.5 ml kan alındı. Alınan venöz kan örneğinden Cell-DyN 3700 cihazında çalışıldı.

3.4. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlardan tezi yazan, tez danışmanı ve tez yazım süresince katkı sağlayan ve ileride bilimsel makale olarak yazılırken isminin yer alacağı kişiler arasında karar vermelerini uygunsuz biçimde etkileyebilecek tarzda yazı ile ilgili maddi ve manevi çıkar çatışması yoktur. Yazı için herhangi bir firmadan destek alınmamıştır. Çalışma uzmanlık tezi kapsamında yürütülmüştür.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılan sayısal değişkenlerin 2 bağımsız grupta karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan sayısal değişkenlerin 2 grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare testi ile sayısal değişkenler arasında ilişkiler Spearman Rank korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Analizlerde SPSS for Windows version 24 yazılımı kullanılmış ve p değerinin 0,05 den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, 50'si çalışma grubunda 54'ü kontrol grubunda olmak üzere toplam 104 bebek incelendi. Kontrol grubu oluşturulurken tabakalı örnekleme sistemi kullanıldığı için gebelik haftasına göre incelendiğinde çalışma ve kontrol gruplarındaki bebek sayıları birbirine yakındı.

Gebelik haftasına göre çalışma ve kontrol grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık bulunmadı (**Tablo 4.1**)

Tablo 5. Gebelik haftasına ve cinsiyete göre çalışma ve kontrol gruplarındaki hasta sayılarının karşılaştırılması

		Çalışma grubu (n=50) n(%)	Kontrol grubu (n=54) n(%)	P
Gebelik haftası				0.971
Hafta	≤ 29 hafta	4 (%8)	5 (%9.3)	
	30-33 hafta	15 (%30)	16 (%29,6)	
	34-36 hafta	7 (%14)	9 (%16,7)	
	≥37 hafta	24 (%48)	24 (%44,4)	

*0,05 düzeyinde anlamlı: Ki-kare testi.

Çalışma ve kontrol gruplarındaki bebeklerin cinsiyet dağılımlarına bakıldığında dengeli olduğu görülmüştür. (**Tablo 4.2**)

Tablo 6. Çalışma ve kontrol gruplarında preterm ve term bebeklerin cinsiyet dağılımları

		Çalışma grubu (n=50) n(%)	Kontrol grubu (n=54) n(%)	P
Cinsiyet				0.826
	Erkek	23 (%46)	26 (% 48,1)	
	Kız	27 (%54)	24 (% 51,9)	

*0,05 düzeyinde anlamlı; Ki-kare testi.

Doğum ağırlıkları çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Ayrıca gebelik haftalarına göre ayrı ayrı incelendiğinde gebelik haftası ≤ 29 hafta (P:0.033), 34-36 hafta (P: 0.015) olanların doğum ağırlıkları çalışma grubunda istatistiksel olarak da anlamlı düşük bulundu. (**Tablo 4.3**)

Tablo 7. Doğum ağırlığına göre çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

	Çalışma grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=54)	P
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
≤29 hafta	946,25 ± 161,78	1330 ± 249,97	0.033*
30-33 hafta	1540 ± 339,03	1745,63 ± 401,75	0.136
34-36 hafta	2031,43 ± 164,49	2810 ± 726,68	0.015*
≥ 37 hafta	3004,58 ± 644,62	3038,75 ± 518,39	0.841
Toplam	2264,3 ± 900,77	2459,26 ± 832,9	0.254

*0,05 düzeyinde anlamlı; Student t testi. (SS: standart sapma)

Çalışma grubunda SGA bebeklerin oranı anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca çalışma grubundaki ≥ 37 hafta olan bebeklerin SGA oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P: 0,015). (Tablo 4.4)

Tablo 8. Gebelik yaşına göre küçük (SGA, small for gestational age) gelişen bebeklerde gebelik haftasına göre çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

SGA		Çalışma grubu n(%)	Kontrol grubu n(%)	P
	≤29 hafta	2 (%50)	3 (%60)	0,764
	30-33 hafta	5 (%33,3)	8 (%50)	0,346
	34-36 hafta	1 (%14,3)	0 (%0)	0,055
	≥ 37 hafta	4 (%16,7)	0 (%0)	0,015*
	Toplam	12 (%24)	11 (20,4)	0,496

*0,05 düzeyinde anlamlı; Ki-kare testi.

Çalışma ve kontrol grupları arasında RDS görülen hastaların oranları çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Gebelik haftalarına göre incelendiğinde de gruplar arasında anlamlı fark bulunmadır. (Tablo 4.5)

Tablo 9. Respiratuar distres sendromu (RDS) gelişen bebeklerde gebelik haftasına göre çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

RDS	Çalışma grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=54)	P
	n(%)	n(%)	
≤29 hafta	4(%100)	4(%80)	0.259
30-33 hafta	6(%40)	3(%18.8)	0.190
34-36 hafta	0(%0)	0(%0)	1.000
≥ 37 hafta	0(%0)	1(%4.2)	0.255
Toplam	10(%20)	8(%14.8)	0.485

*0,05 düzeyinde anlamlı; Ki-kare testi.

Çalışma ve kontrol grupları arasında TTN görülen hastaların oranları birbirine yakın bulunmuş olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Gebelik haftalarına göre incelendiğinde çalışma grubundaki bebeklerde ≥ 37 hafta olan bebeklerdeki TTN görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı(P:0.001) (**Tablo 4.6**).

Tablo 10. Yenidoğanın geçici takipnesi (TTN) olan bebeklerde gebelik haftasına göre çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

		Çalışma grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=54)	
TTN		n(%)	n(%)	P
	≤ 29 hafta	4 (%100)	4 (%80)	0,259
	30-33 hafta	8 (%53,3)	12 (%75)	0,206
	34-36 hafta	5 (%71,4)	4 (%44,4)	0,276
	≥ 37 hafta	11 (%45,8)	1 (%4,2)	0,001*
	Toplam	28 (%56)	21 (%38,9)	0,080

*0,05 düzeyinde anlamlı; Ki-kare testi.

Çalışma grubunda İVK görülen bebeklerin oranı daha yüksek bulundu ve bu istatistiksel olarak da anlamlı saptandı (P:0.014). Kontrol grubundaki bebeklerde İVK saptanmadığı gibi gebelik haftalarına göre incelendiğinde de çalışma grubunda ≤ 29 hafta olanlarda İVK görülmesi istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptandı (P:0.046). (**Tablo 4.7**).

Tablo 11. İntraventricüler kanama (İVK) saptanan bebeklerde gebelik haftasına göre çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

		Çalışma grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=54)	
İVK	Hafta	n(%)	n(%)	P
	≤ 29 hafta	2(%50)	0 (%0)	0,046*
	30-33 hafta	0 (%0)	0 (%0)	1,000
	34-36 hafta	0 (%0)	0 (%0)	1,000
	≥ 37 hafta	2(%8,3)	0 (%0)	0,091
	Toplam	4 (%8)	0 (%0)	0,014*

*0,05 düzeyinde anlamlı; Ki-kare testi.

Çalışma grubunda PDA görülen bebek sayısı daha fazla bulundu bu durum istatistiksel olarak da anlamlı saptandı (P:0.001). Gebelik haftalarına göre incelendiğinde, ≤ 29 hafta ve 30-33 gebelik haftasında doğan bebeklerde çalışma grubunda PDA oranı belirgin derecede fazla bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi.(≤ 29 hafta P: 0.007, 30-33 hafta P:0.004). Diğer gebelik haftalarındaki bebeklerde çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 4.8**).

Tablo 12. Patent duktus arteriozus (PDA) olan bebeklerde gebelik haftasına göre çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

		Çalışma grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=54)	
PDA		n(%)	n(%)	P
	≤29 hafta	4 (%100)	1 (%20)	0,007*
	30-33 hafta	5 (%33,3)	0 (%0)	0,004*
	34-36 hafta	0 (%0)	0 (%0)	1,000
	≥ 37 hafta	2 (%8,3)	0 (%0)	0,091
	Toplam	11 (%22)	1 (%1,9)	0,001*

*0,05 düzeyinde anlamlı; Ki-kare testi.

Çalışma ve kontrol grupları arasında ENS ve GNS görülen hastaların oranlarını incelediğimizde çalışma grubunda her iki hastalığında görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulundu (ENS P:0.001, GNS P:0.001). Gebelik haftalarına göre incelendiğinde çalışma grubundaki bebeklerde 34-36 hafta ve ≥ 37 hafta olan bebeklerdeki ENS oranı anlamlı yüksekti (p: 0.001). Yine gebelik haftalarına göre incelendiğinde çalışma grubundaki bebeklerde ≤29 hafta ve 30-33 hafta olan bebeklerdeki GNS oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (≤ 29 hafta p: 0.007, 30-33 hafta p: 0.020) (**Tablo 4.9**).

Tablo 13. Erken neonatal sepsis (ENS) ve Geç neonatal sepsis (GNS) olan bebeklerde gebelik haftasına göre çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

		Çalışma grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=54)	
ENS		n(%)	n(%)	P
	≤29 hafta	3 (%75)	4 (%80)	0,858
	30-33 hafta	7 (%46,7)	4 (%25)	0,206
	34-36 hafta	6 (%85,7)	2 (%22,2)	0,009*
	>=37 hafta	17 (%70,8)	1 (%4,2)	0,001*
	Toplam	33 (%66)	11 (%20,4)	0,001*
GNS		Çalışma grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=54)	
		n(%)	n(%)	P
	≤29 hafta	4 (%100)	1 (%20)	0,007*
	30-33 hafta	6 (%40)	1 (%6,3)	0,020*
	34-36 hafta	0 (%0)	0 (%0)	1,000
	≥ 37 hafta	6 (%25)	1 (%4,2)	0,032*
	Toplam	16 (%32)	3 (%5,6)	0,001*

*0,05 düzeyinde anlamlı; Ki-kare testi.

Çalışma grubunda NEK görülen bebeklerin oranı yüksek bulundu, istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (P:0.014). Gebelik haftalarına göre ayrı ayrı

incelendiğinde de NEK oranı çalışma gruplarında daha yüksek saptandı ayrıca çalışma grubunda ≤ 29 hafta olan bebekler istatistiksel olarak anlamlı bulundu(P:0.046). Kontrol grubunda NEK olan bebek olmadığı gibi ≥ 37 gebelik haftasında doğan hem çalışma hem de kontrol grubunda NEK olan bebek yoktu (**Tablo 4.10**).

Tablo 14. Nekrotizan Enterokolit (NEK) saptanan bebeklerde gebelik haftasına göre çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

NEK	Çalışma grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=54)	
	n(%)	n(%)	P
≤ 29 hafta	2(%50)	0(%0)	0,046*
30-33 hafta	1(%6,7)	0(%0)	0,223
34-36 hafta	1(%14,3)	0(%0)	0,187
≥ 37 hafta	0(%0)	0(%0)	1,000
Toplam	4 (%8)	0(%0)	0.014*

*0,05 düzeyinde anlamlı; Ki-kare testi

Çalışma grubunda ROP görülen bebek sayısı daha fazla bulundu bu durum istatistiksel olarak da anlamlı saptandı (P:0.006). Gebelik haftalarına göre incelendiğinde, ≤ 29 gebelik haftasında doğan bebeklerde çalışma grubunda ROP oranı belirgin derecede fazla bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. (P: 0.008) Diğer gebelik haftalarındaki bebeklerde çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 4.11**).

Tablo 15. Prematüre Retinopatisi (Retinopathy of Prematurity ROP) olan bebeklerde gebelik haftasına göre çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

		Çalışma grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=54)	
ROP		n(%)	n(%)	P
	≤ 29 hafta	3(75)	0(0)	0,008*
	30-33 hafta	0(0)	0(0)	1,000
	34-36 hafta	0(0)	0(0)	1,000
	≥ 37 hafta	2 (8,3)	0(0)	0,091
	Toplam	5 (10)	0(0)	0,006*

*0,05 düzeyinde anlamlı; Ki-kare testi

Çalışılan tam kan parametrelerinde çalışma grubunda MPV, PLT, MPV/PLT, MCHC, MPV değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmadı. Ayrıca çalışma grubunda RDW/SD (P:0.0009) ve RDW/CV (P:0.014) değerleri gebelik haftalarına göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Buna karşılık WBC çalışma grubunda daha düşük HGB, HCT, MCV, RDW değerleri ise daha yüksek bulunmuştur.(**Tablo 4.12**)

Tablo 16. Çalışma ve kontrol gruplarında tam kan parametrelerinin karşılaştırılması

HGB	≤ 29 hafta	25,98 ± 20,28	16,28 ± 2,4	0,730
	30-33 hafta	18,08 ± 3,68	18,93 ± 2,28	0,545
	34-36 hafta	19,66 ± 2,22	17,86 ± 2,59	0,252
	≥ 37 hafta	19,1 ± 2,96	17,86 ± 1,66	0,080
	Total	19,42 ± 6,15	18,03 ± 2,16	0,088
WBC	≤ 29 hafta	12,35 ± 5,16	12,12 ± 2,91	1,000
	30-33 hafta	9,46 ± 5,34	11,59 ± 4,61	0,093
	34-36 hafta	12,9 ± 4,1	14,01 ± 4,78	0,837
	≥ 37 hafta	13,15 ± 5,53	16,16 ± 5,58	0,059
	Total	11,95 ± 5,38	14,07 ± 5,27	0,064
HCT	≤29 hafta	41,43 ± 19,12	48,5 ± 7,44	1,000
	30-33 hafta	54,41 ± 11,03	56,89 ± 7,68	0,740
	34-36 hafta	58,93 ± 6,23	55,5 ± 4,79	0,299
	>=37 hafta	57,29 ± 8,6	52,88 ± 5,04	0,047*
	Total	55,39 ± 10,79	54,1 ± 6,46	0,110
MCV	≤29 hafta	111,25 ± 13,74	111,94 ± 2,99	0,413
	30-33 hafta	115,04 ± 8,91	114,64 ± 7,41	0,520
	34-36 hafta	112 ± 4,4	110,69 ± 4,39	0,837
	≥ 37 hafta	100,98 ± 28,03	108,46 ± 5,09	0,657
	Total	107,56 ± 21,16	110,99 ± 6,12	0,767
PLT	≤29 hafta	223,33 ± 75,3	222,6 ± 44,59	1,000
	30-33 hafta	265,4 ± 167,16	250,5 ± 69,65	0,423
	34-36 hafta	232,71 ± 68,08	240,78 ± 76,26	0,837
	>=37 hafta	288,42 ± 108,93	275,46 ± 77,11	0,893
	Total	268,51 ± 122,53	257,39 ± 72,83	0,528
MCHC	≤29 hafta	32,63 ± 1,26	33,56 ± 0,9	0,286
	30-33 hafta	33,15 ± 0,88	33,32 ± 1,04	0,830
	34-36 hafta	33,37 ± 0,78	32,09 ± 3,93	0,758
	≥ 37 hafta	33,9 ± 1,57	33,7 ± 0,83	0,918
	Total	33,5 ± 1,32	33,31 ± 1,82	0,745

MPV	≤29 hafta	9,18 ± 1,34	7,96 ± 0,4	0,186
	30-33 hafta	8,33 ± 0,59	8,56 ± 0,9	0,338
	34-36 hafta	8,51 ± 0,64	8,41 ± 0,8	0,536
	≥ 37 hafta	8,43 ± 0,95	8,42 ± 0,82	0,942
	Total	8,47 ± 0,86	8,42 ± 0,81	0,706
RDW/SD	≤ 29 hafta	88,8 ± 5,86	67,9 ± 3,44	0,016*
	30-33 hafta	76,27 ± 11,55	75,97 ± 15,13	0,626
	34-36 hafta	73,37 ± 8,6	73,99 ± 11,32	0,918
	≥ 37 hafta	71,97 ± 7,9	66,78 ± 7,74	0,019*
	Total	74,8 ± 9,97	70,81 ± 11,35	0,009*
RDW/CV	≤ 29 hafta	20,68 ± 1,18	16,94 ± 0,81	0,016*
	30-33 hafta	18,37 ± 1,78	18,68 ± 2,44	0,953
	34-36 hafta	18,29 ± 1,64	18,37 ± 2,05	1,000
	≥ 37 hafta	18,51 ± 1,58	17,37 ± 1,34	0,009*
	Total	18,61 ± 1,69	17,89 ± 1,89	0,014*
MPV/PLT	≤ 29 hafta	0,05 ± 0,02	0,03 ± 0,01	0,413
	30-33 hafta	0,04 ± 0,01	0,03 ± 0,02	0,299
	34-36 hafta	0,04 ± 0,02	0,03 ± 0,01	0,174
	≥ 37 hafta	0,03 ± 0,02	0,03 ± 0,02	0,688
	Total	0,04 ± 0,02	0,03 ± 0,02	0,055

*0,05 düzeyinde anlamlı; Mann whitney u testi. SS: standart sapma

Çalışılan kord kan gazı parametreleri değerlendirildiğinde, çalışma grubunda Po₂ değeri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır(P:0.011). Çalışma grubunda PH, PCo₂, HCO₃, LAC, BE değerler, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (**Tablo 4.13**).

Tablo 17. Çalışma ve kontrol gruplarında kord kan gazı parametrelerinin karşılaştırılması

		Çalışma grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=54)	P
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	
ph	≤29 hafta	7,28 ± 0,06	7,11 ± 0,34	0,556
	30-33 hafta	7,34 ± 0,08	6,96 ± 1,49	0,770
	34-36 hafta	7,33 ± 0,06	7,36 ± 0,06	0,299
	>=37 hafta	7,33 ± 0,14	7,35 ± 0,06	0,564
	Total	7,33 ± 0,11	7,21 ± 0,82	0,850
po₂	≤29 hafta	29,58 ± 16,38	53,52 ± 33,42	0,286
	30-33 hafta	46,75 ± 16,6	42,51 ± 12,19	0,379
	34-36 hafta	47,84 ± 6,46	35,28 ± 9,02	0,023*
	>=37 hafta	38,95 ± 15,75	28,94 ± 10,7	0,011*
	Total	41,79 ± 15,67	36,29 ± 15,9	0,048*

pco2	≤29 hafta	53,98 ± 10,16	58,44 ± 36,95	0,730
	30-33 hafta	42,35 ± 9,48	44,31 ± 7,38	0,423
	34-36 hafta	41,07 ± 10,87	37,36 ± 7,97	0,351
	≥37 hafta	53,77 ± 67,35	42,69 ± 8,68	0,503
	Total	48,58 ± 47,02	43,74 ± 13,73	0,810
hco3	≤29 hafta	24,63 ± 3,1	17,1 ± 6,87	0,190
	30-33 hafta	21,9 ± 3,24	22,88 ± 2,15	0,830
	34-36 hafta	21,01 ± 3,11	20,53 ± 2,79	0,470
	≥37 hafta	28,57 ± 39	22,42 ± 2,63	0,138
	Total	25,19 ± 27,02	21,75 ± 3,45	0,772
be	≤29 hafta	-2,28 ± 3,18	-10,42 ± 8,63	0,111
	30-33 hafta	-2,93 ± 4,07	-2,26 ± 2,17	0,822
	34-36 hafta	-4,83 ± 1,35	-4,34 ± 2,45	0,758
	≥37 hafta	-5,52 ± 6,81	-2,76 ± 2,45	0,274
	Total	-4,39 ± 5,39	-3,59 ± 3,98	0,580
laktat	≤29 hafta	4,68 ± 4,2	8,02 ± 10,32	0,905
	30-33 hafta	2,83 ± 1,86	3,03 ± 1,09	0,119
	34-36 hafta	4,13 ± 1,38	2,44 ± 1,34	0,012*
	≥37 hafta	4,12 ± 4,4	2,5 ± 1,06	0,054
	Total	3,78 ± 3,44	3,16 ± 3,41	0,123

*0,05 düzeyinde anlamlı; Mann whitney u testi. SS: standart sapma

Çalışma grubunda ve kontrol grubunda, SGA olanlar ve olmayanlar arasında MPV değerleri açısından fark bulunmadı. Gebelik haftalarına göre incelendiğinde çalışma ve kontrol gruplarında MPV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(**Tablo 4.14**).

Tablo 18. Çalışma grubunda ve kontrol grubunda, SGA olanlar ve olmayanlar açısından MPV değerlerinin karşılaştırılması

			≤29 hafta		30-33 hafta		34-36 hafta		≥37 hafta	
			n	Ortalama±SS	n	Ortalama±SS	n	Ortalama±SS	n	Ortalama±SS
Çalışma	SGA	Var	2	9,35 ± 0,35	5	8,38 ± 0,68	1	7,5 ± 0	4	8,53 ± 0,93
		Yok	2	9 ± 2,26	10	8,31 ± 0,59	6	8,68 ± 0,51	20	8,41 ± 0,98
				P=1,000		P=0,859		P=0,286		P=0,852
Kontrol	SGA	Var	3	7,97±0,50	8	8,95±0,59	0		0	
		Yok	2	7,96 ± 0,4	8	8,56 ± 0,9	9	8,41 ± 0,8	24	8,42 ± 0,82
				P=1,000		P=0,065				

*0,05 düzeyinde anlamlı; Mann whitney u testi, n=MPV(fL)

Çalışma grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında RDS olan bebeklerde MPV değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Gebelik haftalarına göre incelendiğinde

ise yine iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 4.15**).

Tablo 19. Çalışma grubunda ve kontrol grubunda RDS olanlar ve olmayanlar açısından MPV değerlerinin karşılaştırılması

			≤29 hafta		30-33 hafta		34-36 hafta		≥37 hafta	
			n	Ortalama±SS	n	Ortalama±SS	n	Ortalama±SS	n	Ortalama±SS
Çalışma	RDS	Var	4	9,18 ± 1,34	6	8,38 ± 0,75	0		0	
		Yok	0		9	8,3 ± 0,51	7	8,51 ± 0,64	24	8,43 ± 0,95
						P=0,529				
Kontrol	RDS	Var	4	7,83 ± 0,3	3	8,63 ± 0,38	0		1	8,5 ± 0
		Yok	1	8,5 ± 0	13	8,55 ± 0,99	9	8,41 ± 0,8	23	8,42 ± 0,84
				P=0,400		P=0,704				P=0,917

*0,05 düzeyinde anlamlı; Mann whitney u testi, n=MPV(fL)

İVK tanısı alan bebekler sadece çalışma grubunda vardı. Çalışma grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında İVK olan bebeklerde MPV değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Gebelik haftalarına göre incelendiğinde ise yine iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 4.16**).

Tablo 20. Çalışma grubunda ve kontrol grubunda İVK olanlar ve olmayanlar açısından MPV değerlerinin karşılaştırılması

			≤29 hafta		30-33 hafta		34-36 hafta		≥37 hafta	
			n	Ortalama±SS	n	Ortalama±SS	n	Ortalama±SS	n	Ortalama±SS
Çalışma	İVK	Var	2	9,35 ± 0,35	0		0		2	9,1 ± 1,13
		Yok	2	9 ± 2,26	15	8,33 ± 0,59	7	8,51 ± 0,64	22	8,37 ± 0,94
				P=1,000						P=0,304
Kontrol	İVK	Var	0		0		0		0	
		Yok	5	7,96 ± 0,4	16	8,56 ± 0,9	9	8,41 ± 0,8	24	8,42 ± 0,82

*0,05 düzeyinde anlamlı; Mann whitney u testi, n=MPV(fL)

Çalışma grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında PDA olan bebeklerde MPV değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Gebelik haftalarına göre incelendiğinde ise çalışma grubundaki bebeklerde ≤29 hafta olanların MPV değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu fakat bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (**Tablo 4.17**).

Tablo 21. Çalışma grubunda ve kontrol grubunda PDA olanlar ve olmayanlar açısından MPV değerlerinin karşılaştırılması

			≤29 hafta		30-33 hafta		34-36 hafta		≥37 hafta	
			n	Ortalama±SS	n	Ortalama±SS	n	Ortalama±SS	n	Ortalama±SS
Çalışma	PDA	Var	4	9,18 ± 1,34	5	8,62 ± 0,56	0	----	2	8,15 ± 0,21
		Yok	0	----	10	8,19 ± 0,58	7	8,51 ± 0,64	22	8,45 ± 0,99
				----		P=0,206		----		P=0,797
Kontrol	PDA	Var	1	----	0	----	0	----	0	----
		Yok	4	7,9 ± 0,43	16	8,56 ± 0,9	9	8,41 ± 0,8	24	8,42 ± 0,82
				P=0,480		----		----		----

*0,05 düzeyinde anlamlı; Mann whitney u testi, n=MPV(fL)

NEK tanısı alan bebekler sadece çalışma grubunda vardı. Çalışma grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında NEK olan bebeklerde MPV değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Gebelik haftalarına göre incelendiğinde ise yine iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (**Tablo 4.18**).

Tablo 22. Çalışma grubunda ve kontrol grubunda NEK olanlar ve olmayanlar açısından MPV değerlerinin karşılaştırılması

			≤29 hafta		30-33 hafta		34-36 hafta		≥37 hafta	
			n	Ortalama±SS	n	Ortalama±SS	n	Ortalama±SS	n	Ortalama±SS
Çalışma	NEK	Var	2	9,35 ± 0,35	1	9,4 ± 0	1	8,4 ± 0	0	
		Yok	2	9 ± 2,26	14	8,26 ± 0,53	6	8,53 ± 0,7	24	8,43 ± 0,95
				P=1,000		P=0,267		P=0,857		
Kontrol	NEK	Var	0		0		0		0	
		Yok	5	7,96 ± 0,4	16	8,56 ± 0,9	9	8,41 ± 0,8	24	8,42 ± 0,82

*0,05 düzeyinde anlamlı; Mann whitney u testi, n=MPV(fL)

ROP tanısı alan bebekler sadece çalışma grubunda vardı. Çalışma grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ROP olan bebeklerde MPV değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Gebelik haftalarına göre incelendiğinde ise yine iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 4.19**).

Tablo 23. Çalışma grubunda ve kontrol grubunda ROP olanlar ve olmayanlar açısından MPV değerlerinin karşılaştırılması

			≤29 hafta		30-33 hafta		34-36 hafta		≥37 hafta	
			n	Ortalama±SS	n	Ortalama±SS	n	Ortalama±SS	n	Ortalama±SS
Çalışma	ROP	Var	3	8,7 ± 1,15	0		0		2	8,4 ± 0,57
		Yok	1	10,6 ± 0	15	8,33 ± 0,59	7	8,51 ± 0,64	22	8,43 ± 0,99
				P=0,500						P=1,000
Kontrol	ROP	Var	0		0		0		0	
		Yok	5	7,96 ± 0,4	16	8,56 ± 0,9	9	8,41 ± 0,8	24	8,42 ± 0,82

*0,05 düzeyinde anlamlı; Mann whitney u testi, n=MPV(fL)

BPD tanısı alan bebekler sadece çalışma grubunda vardı. Çalışma grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında BPD olan bebeklerde MPV değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Gebelik haftalarına göre incelendiğinde ise yine iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 4.20**).

Tablo 24. Çalışma grubunda ve kontrol grubunda BPD olanlar ve olmayanlar açısından MPV değerlerinin karşılaştırılması

			≤29 hafta		30-33 hafta		34-36 hafta		≥37 hafta	
			n	Ortalama±SS	n	Ortalama±SS	n	Ortalama±SS	n	Ortalama±SS
Çalışma	BPD	Var	2	9,35 ± 0,35	0		0		0	
		Yok	2	9 ± 2,26	15	8,33 ± 0,59	7	8,51 ± 0,64	24	8,43 ± 0,95
				P=1,00						
Kontrol	BPD	Var	0		0		0		0	
		Yok	5	7,96 ± 0,4	16	8,56 ± 0,9	9	8,41 ± 0,8	24	8,42 ± 0,82

*0,05 düzeyinde anlamlı; Mann whitney u testi, n=MPV(fL)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, MPV değerleri ve kord kan gazı parametleri açısından preeklampitik annelerin bebekleri ile preeklampitik olmayan annelerin bebekleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca hem çalışma hem de kontrol gruplarında MPV değerlerinin ve kord kan gazı parametlerinin eşlik eden morbiditelerle olan ilişkisi incelenmiştir. Preeklampitik gebelerde MPV değerlerini inceleyen çok sayıda çalışma mevcut iken, preeklampitik anne bebeklerinde MPV değerlerinin incelendiği çok az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalarda da vaka sayıları azdır. Bu çalışmada 20.11.2021 – 01.03.2022 tarihleri arasında hastanemize takip edilen 50 preeklampitik anne bebeği ve 54 ek hastalık tanısı bulunmayan kontrol hasta grubu olmak üzere toplamda 104 yenidoğan bebek prospektif olarak değerlendirildi. Bu konuda prospektif yapılan en geniş vaka sayısına sahip çalışmalardan biridir.

Gebelikte görülen hipertansif bozukluklar maternal ve perinatal morbidite ve mortaliteyi arttıran önemli risk faktörlerindedir. Preeklampsinin etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır ve etyolojiden birçok faktör sorumlu tutulmaktadır [47]. Literatürde preeklampitik gebelerdeki MPV değerlerini inceleyen birçok çalışma vardır. Bu çalışmaların bazılarında preeklampsinin erken tanısında MPV parametresinin kullanılabilceğini gösteren sonuçlar bulunmuştur fakat aksini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Preeklampitik gebelerin bebeklerindeki MPV değerlerine yönelik çok az çalışma vardır ve mevcut çalışmaların genelde vaka sayıları çok azdır. Ayrıca preeklamapside oluşan vazospazma sekonder plasental perfüzyon %35-%50 arasında azalmaktadır. Artmış vasküler dirence bağlı utero-plasental yetersizlik ve buna bağlı fetüste akut ve kronik birçok komplikasyon oluşabilmektedir. Fetüsün maruz kaldığı bu hipoksi, intrauterin asfiksi yenidoğanda kalıcı hasar ve fetal ölümlerin önemli bir nedenidir [8, 124, 174].

Bu çalışmada preeklampitik anne bebeklerinde görülen komplikasyonların patolojisini aydınlatmak amacıyla preeklampitik anne bebeklerinde MPV değerleri ile yine bu bebeklerde asfiksiyi değerlendirmede bilinen en iyi yöntem olan kord kan gazı parametreleri ile neonatal morbiditeler arasındaki ilişkiyi incelendi.

Preeklampitik anne bebeklerinde sık görülen morbiditeler açısından bakıldığında, çalışmamızda en sık gözlenen komplikasyonlar arasında ENS, TTN ve GNS gözlenirken daha az sıklıkla ise RDS, İVK, BPD, NEK gözlenmiştir.

Çalışmamızda, her iki grup da doğum ağırlıklarına göre karşılaştırılmıştır. Gebelik haftası ≤ 29 hafta (P:0.033), 34-36 hafta (P: 0.015) olanların doğum ağırlıkları çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Bu durum preeklampsi açısından uteroplasental yetmezlik için kritik eşik olması önemlidir.

Gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) bebekler yüksek morbidite ve mortalite riski altındadır ve sonraki gebeliklerde tekrarlamaya eğilimindedir. SGA oranları çalışma grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca gebelik haftalarına göre ayrı ayrı incelendiğinde tüm haftalarda çalışma grubunda SGA oranları daha yüksek ve doğum ağırlıklarının ortalamasının da daha düşük olduğu görüldü. Ancak gebelik haftası ≥ 37 hafta olan bebeklerin SGA oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (P: 0,015). Bu durum preeklampitik anne bebeklerinde uteroplasental yetmezliğe bağlı IUGR sıklığının arttığını ve buna bağlı ilerleyen gebelik haftalarında SGA doğumların preeklampsiye sekonder daha sık rastlanabileceğini göstermiştir. Buchibinder ve ark. [175]'nin yaptığı çalışmada şiddetli preeklampsi (n = 45), şiddetli gestasyonel hipertansiyon (n = 24) ve normotansif kalan veya hafif gestasyonel hipertansiyon gelişen kadınlar (n = 467), doğum haftası < 35 hafta olanların oranı sırasıyla: % 36, % 25 ve % 8 olarak bulunmuştur ve bunlar arasında SGA bebeklerin doğum oranları sırasıyla % 11, % 21 ve % 7 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada şiddetli gestasyonel hipertansiyonu veya şiddetli preeklampsi olan hasta sayısının az olması, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini sınırlandırmıştır. Yine Jelin ve ark.[176] çalışması gibi pek çok çalışmada preeklampitik anne bebeklerinde SGA oranlarının daha yüksek ve doğum ağırlıklarının daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu durum ise çoğunlukla uteroplasental disfonksiyona bağlanmıştır. Ayrıca çalışma grubunda SGA tanısı alanlar ile kontrol grubundaki bebeklerin MPV değerlerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Gebelik haftalarına göre incelendiğinde MPV değerlerinin preeklampitik anne bebeklerinde ≤ 29 hafta olanlarda kontrol grubuna göre yüksek olduğu fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p:1.000). Diğer gebelik haftalarında SGA tanısı alan bebeklerde MPV değerleri benzer bulundu.

Preeklampitik anne bebekleri solunum sistemi komplikasyonları açısından incelendiğinde, bizim çalışmamızda çalışma ve kontrol grupları arasında TTN görülen hastaların oranları birbirine yakın bulunmuş olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. TTN genellikle term ve terme yakın yenidoğanlarda görülmekle birlikte nadiren de olsa küçük prematürelere de görülmektedir. Bizim çalışmamızda da hastalar gebelik haftalarına göre incelendiğinde çalışma grubundaki bebeklerde ≥ 37 hafta olanlarda TTN görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (P:0.001). Preeklampsinin TTN riskini arttırdığı bilinmektedir [177]. Köksal ve ark.[178] yaptığı çalışmada TTN tanılı 108 hastanın maternal risk faktörleri incelendiğinde preeklampsi n=31 (% 29), çoğul gebelik n=7(% 6), maternal diyabet n=5 (%5), uzamış travay n=4(% 4) hastada saptanmıştır. yine TTN ve MPV birlikteliğine baktığımızda, TTN olan bebeklerin MPV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmamıştır (p:0,196). TTN tanısı alan preeklampitik anne bebeklerindeki term ve preterm doğumlar ile MPV değerlerini incelediğimizde istatistiksel olarak yine anlamlı saptanmadı (p: 0.923). TTN tanısı alan preeklampitik annelerden doğan pretermiler ile TTN tanısı almayan preeklampitik annelerden doğan pretermilerin MPV değerlerini karşılaştırdığımızda gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

Çalışmamızda preeklampitik anne bebekleri RDS açısından incelendiğinde RDS görülen hastaların oranları çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gebelik haftalarına göre incelendiğinde de gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Preeklampsi prematüre doğum riskini arttırır, özellikle ağır preeklampsi vakalarında prematüre doğum riski daha yüksek olduğu için $< 34+0$ gebelik haftasındaki hastalara fetal akciğer matürasyonunu desteklemek amacıyla antenatal kortikosteroidler uygulanmalıdır. Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Yenidoğan Araştırma Ağı Enstitüsü'nün (the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network) 2003-2007 yılları arasında çok erken doğmuş (GA ≤ 28 hafta), 9575 bebekten oluşan bir kohort çalışmasında %93 oranında RDS insidansı bulunmuştur[158]. Başka bir çalışma, Kalay ve ark. [179], preeklampitik anne bebeklerinden doğan prematüre bebekler ile sağlıklı annelerden doğan prematüre bebekler iki gruba ayrılmış, sürfaktan ihtiyacına ve solunum desteğinin kapsamına

veya tipine göre de ağır RDS ve hafif RDS olarak gruplandırılmış ve RDS oranlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Jelin ve ark.[176]'larının yaptığı 21 yıllık retrospektif bir çalışmada, 32+0/7 ile 36+6/7 gebelik haftalarında dünyaya gelen 3580 bebek, preeklampsi nedeniyle prematüre doğanlar ile başka etiyolojiler nedeniyle prematüre doğanlar karşılaştırılmış, prematüre bebeklerde RDS sıklığının arttığı fakat preeklampsili kadınlardan doğan prematürelere ile diğer prematürelere RDS oranları (%19.8'e karşı %14.2) arasında bir fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda her iki grup karşılaştırıldığında RDS tanısı olan bebeklerde MPV değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Gebelik haftalarına göre incelendiğinde ise yine iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bizim çalışmamızın aksine çok yakın bir tarihte yapılan bir çalışmada Kurban ve ark.[180] preterm eylem ile MPV'nin azaldığı, Nötrofil-Lenfosit oranının arttığı tespit edilmiştir. Yine Selçuk S.N ve ark.'nın[181] yaptığı retrospektif bir çalışmada preeklampitik anne bebekleri ile kontrol gruptaki bebekler bakılmış, bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiş olup, RDS tanısı almış olanların MPV değerleri arasında bir fark saptanmamıştır.

Preeklampitik anne bebeklerinde BPD oranları değerlendirildiğinde AR.Hansen ve ark. [182]'nin yaptığı çalışmada preeklampsinin bebeklerde BPD oranını arttırdığını saptamışlardır ve BPD'nin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi proanjyogenik ajanlarla önlenebileceğini öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda BPD tanısı alan bebekler sadece çalışma grubunda vardı (n=2 , ≤29 hafta). Çalışma grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında BPD olan bebeklerde MPV değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Gebelik haftalarına göre incelendiğinde ise yine iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p= 1.00). Preeklampsisi olan anne bebeklerinde görülen BPD oranları hakkında literatürde çok az çalışma vardır. 2011 ve 2012'de 24+0 ve 31+6 gebelik haftaları arasında doğan 308 bebeğin retrospektif kohort çalışması olan Wilmink ve ark. [183]'nin yaptığı çalışmada anjiyogenez düzensizliğinin preeklampsi patogeneğinde ve fetal akciğer gelişiminde rol oynadığına dair çok erken doğmuş yenidoğanlarda BPD gelişimi ile ilişkili olup olmadığını değerlendirilmiş ve 59 yenidoğanda, 27'sinde (%10.9) orta ila şiddetli olmak üzere BPD (%23.9) geliştiği saptanmıştır.

Nekrotizan enterokolit (NEK), ağırlıklı olarak prematüre yenidoğanları etkileyen, ciddi ve patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılmamış bir gastrointestinal

acillerdendir [163]. Preeklampitik anne bebeklerinde NEK oranları incelendiğinde, Çetinkaya ve ark. [2]'nin çalışmasında preeklampitik preterm anne bebekleri ile normotansif bir anneden doğan preterm anne bebekleri karşılaştırıldığında NEK oranının preeklampitik preterm bebeklerde arttığı gösterilmiştir. Fakat Jelin ve arkadaşlarının [176] çalışmasındaki gibi preeklampsisi ile NEK oranları arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Bizim çalışmamızda çalışma ve kontrol grupları arasındaki NEK oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.079). Preeklampside, plasental disfoksiyona sekonder fetal kan akımı yeniden düzenlenmesiyle gastrointestinal sisteme giden kan akımı azalabilir bu da intestinal mukozanın perfüzyon bozukluğu nedeniyle NEK görülme riski arttırdığı düşünülmektedir [184]. Bizim çalışmamızda NEK tanısı alan bebekler sadece çalışma grubunda vardı. Gebelik haftalarına göre incelendiğinde ise yine iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışma grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında NEK olan bebeklerde MPV değerleri açısından anlamlı fark yoktu. Barsak mukozasının sağlıklı olması yeterli perfüzyonla mümkündür. Ayrıca tüm hipoksik iskemik olaylar NEK patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Preeklampitik anne bebeklerinde görülen NEK özellikle kronik uteroplasental yetmezlik ve bozulmuş mezenter dolaşıma bağlı olarak intestinal iskemi gelişmektedir. Yapılan çalışmalarda belli süre devam eden hipoksik duruma tolerans gösterebilen splanknik dolaşım bu sürenin uzaması durumunda yeterli kan akımını sağlayamamakta ve barsak mukozasında kalıcı iskemik zedelenme geliştirmektedir [185].

Prematüre bebeklerdeki morbiditelerden biri de İVK'dır. Perlman ve ark.'nın yaptığı çalışmada [186] preeklampitik anne bebeklerinde İVK oranlarının azaldığı bulunmuş, mekanizması tam olarak bilinmese de annenin hipertansiyonunu önlemek için verilen antihipertansif ilaçlara ya da magnezyum sülfat infüzyonunun nöroprotektif etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür. Friedman ve ark. [180] yaptığı çalışmasında ise, ağır İVK (evre III ve IV) açısından bakıldığında preeklampitik anne bebekleri ile ve sağlıklı anne bebekleri arasında fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda çalışma grubunda İVK görülen bebeklerin oranı daha yüksek bulundu ve bu istatistiksel olarak da anlamlı saptandı (P:0.014). Kontrol grubundaki bebeklerde İVK saptanmadığı gibi gebelik haftalarına göre incelendiğinde de çalışma grubunda ≤ 29 hafta olanlarda İVK görülmesi istatistiksel olarak da anlamlı olduğu bulundu

(P:0.046). Ayrıca çalışma grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında İVK olan bebeklerde MPV değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Gebelik haftalarına göre incelendiğinde ise yine iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. İVK preterm doğumun önemli komplikasyonlarından biridir. Literatürde preeklampitik anne bebeklerinde görülen İVK ile ilgili çok az çalışma vardır. Bizim çalışmamızda preeklampitik anne bebeklerinde İVK görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş (p:0.014) olup, literatüre bu konuda katkı sağlayacak çalışmalardandır.

Çalışmamızda PDA açısından preeklampitik anne bebeklerine baktığımızda çalışma grubunda PDA görülen bebek sayısı daha fazla olduğu görüldü ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlıydı (P:0.001). Gebelik haftalarına göre incelendiğinde, ≤ 29 hafta ve 30-33 gebelik haftasında doğan bebeklerde çalışma grubunda PDA oranı belirgin derecede fazla bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (≤ 29 hafta P: 0.007, 30-33 hafta P:0.004). Diğer gebelik haftalarındaki bebeklerde çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. PDA görülen preeklampitik annelerden doğan bebekler ve kontrol grubu karşılaştırıldığında PDA olan bebeklerde MPV değerleri açısından anlamlı fark yoktu. Gebelik haftalarına göre incelendiğinde ise çalışma grubundaki bebeklerde ≤ 29 hafta olanların MPV değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu fakat bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır(p:0.480). Ting-An Yen ve ark. [187] çalışmasında maternal preeklampsili bebeklerin PDA insidansını normotansif anne bebeklerine göre daha düşük olduğu görülmüştür fakat Sinem ve ark. [181] yaptığı çalışmada preeklampitik anne bebekleri ile sağlıklı anne bebekleri arasında PDA görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olsa da 30-32 gestasyonel haftada doğan preeklampitik anne bebekleri ile aynı haftadaki sağlıklı anne bebekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik fark edilmiştir (p: 0.028). Literatürdeki çalışmalara baktığımızda preeklampitik anne bebeklerinde PDA oranlarını gösteren yok denecek kadar az çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamız da bu konuda bilgi verecek çalışmalardandır.

Prematüre bebeklerin retinalarında vaskülarizasyonun tamamlanmamasından dolayı ortaya çıkan ve körlüklere kadar gidebilen ROP, prematüre bebekler için ciddi komplikasyonlardan biridir [162, 188]. Türk Neonatoloji Derneği tarafından 2014 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada 32 gebelik haftası ve altındaki 11803 vakada ROP görülme oranı %35.6, ileri evre ROP sıklığı %6,5 olarak bulunmuştur.

Yu ve ark.[189]'nin yaptığı çalışmada gestasyonel hipertansiyon, erken veya geç preterm doğumlarda ROP ile anlamlı olarak ilişkili bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda, çalışma grubunda ROP görülen bebek sayısı daha fazla bulundu ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlı saptandı (P:0.006). Gebelik haftalarına göre incelendiğinde ise ≤ 29 gebelik haftasında doğan bebeklerde çalışma grubunda ROP oranı belirgin derecede fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlı idi (P: 0.008). Diğer gebelik haftalarındaki bebeklerde çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca çalışma grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ROP olan bebeklerde MPV değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Gebelik haftalarına göre incelendiğinde ise yine iki grup arasında MPV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Neonatal Sepsis, yeni doğan bebeklerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Zamanında ve geç preterm bebeklerde sepsis insidansı düşük olmasına rağmen, ciddi olumsuz sonuç potansiyeli büyüktür. Çok merkezli bir meta-analiz çalışmasında, tahmini yenidoğan sepsisi insidansı 1000 canlı doğumda 22'dir ve buna bağlı ölüm oranı % 11 - % 19'dur [166]. Başka bir çalışmada neonatal sepsisin geç preterm bebeklerde (34-36 hafta) görülme sıklığı zamanında doğan bebeklere göre daha yüksektir [190]. Bizim çalışmada çalışma ve kontrol grupları arasında ENS ve GNS görülen hastaların oranlarını incelediğimizde çalışma grubunda her iki hastalığında görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulundu (ENS P:0.001, GNS P:0.001). Gebelik haftalarına göre incelendiğinde çalışma grubundaki bebeklerde 34-36 hafta ve ≥ 37 hafta olan bebeklerdeki ENS oranı anlamlı yüksekti (p: 0.001). Yine gebelik haftalarına göre incelendiğinde çalışma grubundaki bebeklerde ≤ 29 hafta ve 30-33 hafta olan bebeklerdeki GNS oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (≤ 29 hafta p:0.007, 30-33 hafta p:0.020). Preeklampsiye bağlı komplikasyonlar arttıkça yenidoğan yoğun bakımda yatış süreleri uzamakta ve buna bağlı GNS riski artmaktadır. Yine yenidoğanlarda önemli komplikasyonlardan olan ENS ve MPV'yi karşılaştırdığımızda, MPV değerleri her iki grupta da birbirine yakın ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gebelik haftasına göre ENS saptanan bebeklerdeki MPV değerlerini incelediğimizde ise yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. GNS ve MPV'yi karşılaştırdığımızda ise, MPV değerleri her iki grupta da birbirine yakın ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gebelik haftasına göre

GNS saptanan bebeklerdeki MPV değerlerini incelediğimizde ise yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Preeklampside anne ve yenidoğan hematolojik olarak sık etkilendiğini gösteren pek çok çalışma mevcuttur [191, 192]. Bizim çalışmamızda MPV, PLT, MPV/PLT, MCHC, MPV değerleri çalışma grubu ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. RDW/SD (P:0.009) ve RDW/CV (P:0.014) değerleri gebelik haftalarına göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Buna karşılık WBC çalışma grubunda daha düşük HGB, HCT, MCV, RDW değerleri ise daha yüksek bulunmuştur. Yine HCT değerinin çalışma grubunda ≥ 37 hafta olan bebeklerde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır (P:0.047). Fetal dönemde utero-plasental kan akımının azalmasına sekonder HCT'de yükselmenin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Özellikle plasental yetmezlik sonucu oluşan kronik hipoksemiye yanıt olarak hemoglobin değerlerinin yükselmesi kompensatuvar bir durum olup ve hipoksemi nedeniyle EPO üretimindeki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir [191]. Ayrıca HCT değerinin >37 gebelik haftasında daha yüksek çıkması preeklampsiye bağlı inutero hipoksi ve polistemi açısından risk oluşturmaktadır. Ayrıca preeklamptik anne bebeklerinde beyaz küre değerlerinin düştüğü görülmektedir. Bizim çalışmamızda çalışma ve kontrol grubunun beyaz küre sayılarına baktığımızda çalışma grubunda WBC değeri gebelik haftalarına göre incelendiğinde kontrol grubuna göre düşük bulunmuş olsa da bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (P:0.064). Park ve ark [193] çalışmasında özellikle çok düşük ağırlıklı preeklamptik anne bebeklerinde beyaz küre düşüklüğünün %80'lere çıktığı gözlenmiştir. Preeklamptik anne bebeklerindeki bu beyaz küre düşüklüğünün sebebi tam olarak bilinmese de yapımın azalması, yıkımın artması özellikle plasental yetmezliğin sebep olduğu düşünülmektedir [193].

Ayrıca bir diğer sık görülen hematolojik sorun trombositopenidir. Literatürde preeklamptik annelerden doğan bebeklerde farklı derecelerde trombositopeni geliştiği bildirilmiştir ancak sıklıkla 7-10 gün içerisinde düzelmesi preeklampsi tablosuna sebep olan nedenlerin trombositopeni etiolojisinde yer alabileceğini düşündürmektedir [194, 195]. Preeklamptik gebelerdeki MPV değerlerini inceleyen pek çok sayıda çalışma mevcuttur [196, 197]. Fakat preeklamptik anne bebeklerindeki MPV değerlerini inceleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur ve bizim çalışmamız da

bu çalışmalardan biridir. Bizim çalışmamızda çalışma grubu ve kontrol grubundaki MPV değerlerini incelediğimizde gruplar arasında çalışma grubunda MPV değerleri hafif düzeyde daha yüksek bulunmuş olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (P:0.706). Akcan ve ark.[6] yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara benzer sonuçlar tespit edilmiş olup, MPV değerlerinin preeklampatik anne bebeklerinde anlamlı olarak arttığı fakat istatistiksel olarak bu durumun anlamlı olmadığı saptanmıştır (p:0.052).

Fetal asfiksiden geçen bebeklerin daha mortal seyrettiği ve bu bebeklerde görülen morbidite risklerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Fetal pH, fetal hipoksiyi saptamada yaygın olarak kullanılsa da fetal asfiksiyi değerlendirirken bilinen en iyi yöntem kord kan gazı incelemesidir [124, 133]. Bizim çalışmamızdaki çalışma grubu ve kontrol grubundaki bebeklerin kord kan gazları incelendiğinde hiperkarbinin göstergesi PCo2 değerinin istatistiksel olarak anlamlı yükselmediği (p:0.810), hipoksi göstergelerinden olan PO2(p:0.048)'nin değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu ama fetal asfiksi tanı kriterlerine uygun oksijen düşüklüğü (<50mmHg) olmadığı görülmüştür. Ayrıca yine doku hipoksisi göstergesi olan laktat değeri her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.123) fakat gebelik haftasına göre incelediğimizde 34-36 haftada çalışma grubunda laktat değerleri belirgin yüksek bulunmuş olup bu durum istatistiksel olarak da anlamlıydı(p:0.012). Bu durum preeklampsi ve doku hipoksisi açısından anlamlıydı. PH (p:0.850), bikarbonat(p:0.772) ve baz eksisi(p:0.580) değerlerinin karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Bu bebeklerin değerlendirilmesinde asfiksiyi düşündürür anlamlı semptom/bulgu olmaması nedeniyle fetal asfiksi düşünmedik.

Çalışmanın kısıtlılıkları değerlendirildiğinde; çalışma ve kontrol grubundaki hastaları benzer özelliklerde sahip olsa da özellikle erken gebelik haftalarında doğan preeklampatik anne bebeklerinde görülen bazı hastalıkların (BPD, NEK, ROP gibi) kontrol grubunda gözlenmemiş olması istatistiksel olarak her iki grubu karşılaştırma konusunda çalışmayı etkilemiştir. Ayrıca bu bebeklerin değerlendirilmesinde takip süresinin kısıtlılığı nedeniyle ilerleyen aşamada uzun dönem morbiditeler üzerine etkiler bilinmemektedir.

Bu çalışmanın sonucunda, preeklampitik anne bebeklerinde hematolojik parametrelerin (özellikle WBC, HGB, HCT, MCV, RDW) ve doğum ağırlıklarının etkilendiğini, MPV değerleri arasında anlamlı farklılığın olmadığı bulundu. Preeklampitik anne bebekleri ve kontrol grubundaki bebekler karşılaştırıldığında ENS, GNS, BPD, NEK, İVK, ROP ve PDA gibi morbiditelerin preeklampitik anne bebeklerinde daha yüksek oranda bulunmasına karşın, MPV değerlerinin bu morbiditeler ile belirgin farklılık göstermediği görüldü. Kord kan gazı parametrelerinde ve doğum sonrası bebekler incelendiğinde anlamlı asfiksi göstergesi görülmediği gibi bu çalışmada morbiditeler üzerine etkisinin olmadığı düşünüldü. Literatürde preeklampitik anne bebeklerinde MPV değerlerinin incelendiği çok az çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların bazılarında bebeklerde preeklampsinin maternal erken tanısında MPV parametresinin kullanılabileceğini gösteren sonuçlar bulunmuş olsa da aksini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmada, preeklampitik anne bebeklerinde MPV parametresinin artmadığı ve bu durumun neonatal morbiditeler üzerine anlamlı bir etki oluşturmadığı görüldü. Bizim çalışmamızın bu konu ile ilgili yeni çalışmaların yapılmasına öncülük edebileceği düşünüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Preeklampitik anne bebeklerinin doğum ağırlıklarının daha az ve SGA oranlarının daha fazla bulunduğu, özellikle ≤ 29 gebelik haftası altında ve 34-36 gebelik haftası arasındaki bebeklerde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.
2. Preeklampitik anne bebeklerinde kontrol grubuna göre RDS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.
3. Preeklampitik anne bebeklerinde özellikle ≥ 37 hafta bebeklerde TTN sıklığının kontrol grubundaki bebeklere göre istatistiksel anlamlılık yaratacak düzeyde artmış olduğu saptandı.
4. Preeklampitik anne bebeklerinden 4 bebekte (2 tanesi ≤ 29 hafta olmak üzere) İVK saptanırken, kontrol grubunda İVK saptanmadı.
5. Gebelik haftalarına göre her iki grup incelendiğinde PDA oranları preeklampitik anne bebeklerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Preeklampitik anne bebeklerinde özellikle ≤ 29 hafta ve 30-33 hafta olanlarda hemodinamik olarak anlamlı PDA saptanmıştır.
6. Gebelik haftalarına göre her iki grup incelendiğinde hem GNS hem de ENS oranları preeklampitik anne bebeklerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Ayrıca preeklampitik anne bebeklerinde >34 gebelik haftasında doğanlarda ENS oranları kontrol grubuna göre daha yüksek oranda olmasına karşın, GNS özellikle ≤ 29 hafta ve 30-33 hafta olan bebeklerde daha yüksek oranda saptandı.
7. Preeklampitik anne bebeklerinden ≤ 29 hafta 2 bebekte NEK izlendi, kontrol grubunda NEK saptanmadı. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturdu.
8. Preeklampitik anne bebeklerinden ≤ 29 hafta 3 bebekte ROP izlendi, kontrol grubunda ROP saptanmadı. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturdu.

9. Preeklampitik anne bebeklerinde kontrol grubuna göre hemoglobin, hematokrit ve RDW değerlerinin daha yüksek, beyaz küre değerlerinin ise daha düşük olduğu bulunmuştur.
10. MPV değeri gebelik haftalarına göre incelendiğinde, preeklampitik anne bebeklerinde tüm gebelik haftalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olsa da bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi.
11. Preeklampitik anne bebekleri ve kontrol grubu bebeklerindeki kord kan gazı parametreleri değerlendirildiğinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir.
12. Her iki gruptaki bebekler SGA olup olmamasına göre karşılaştırıldığında MPV değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı.
13. Çalışmamızda MPV değerleri ile TTN, ENS, GNS, RDS, BPD, PDA, İVK, NEK ve ROP'u içeren morbiditeler açısından her iki grup karşılaştırıldığında, preeklampitik anne bebeklerinde daha sık belirlediğimiz bu morbiditelerin üzerinde belirgin değişiklik oluşturmadığı görülmüştür.

KAYNAKÇA

1. Boriboonhirunsarn, D., *Incidence of superimposed preeclampsia among pregnant Asian women with chronic hypertension*. 2017.
2. Çetinkaya, M., H. Özkan, and N. Köksal, *Maternal preeclampsia is associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants*. 2012.
3. Kahramaner, Z., et al., *Homocysteine levels and its association with intraventricular hemorrhage in preterm infants born to preeclamptic mothers*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2013. **26**(18): p. 1833-1837.
4. Özkan, H., M. Çetinkaya, and N. Köksal, *Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants exposed to preeclampsia*. 2012.
5. Cetinkaya, M., et al., *Early left ventricular diastolic dysfunction in premature infants born to preeclamptic mothers*. 2011.
6. Akcan, A., et al., *Mean platelet volumes in babies of preeclamptic mothers*. Blood coagulation & fibrinolysis, 2011. **22**(4): p. 285-287.
7. Catarino, C., et al., *Inflammatory disturbances in preeclampsia: relationship between maternal and umbilical cord blood*. Journal of pregnancy, 2012. **2012**.
8. Cunningham, F.G., *Hypertensive disorders in pregnancy*. Williams obstetrics, 2005.
9. Dymara-Konopka, W., M. Laskowska, and J. Oleszczuk, *Preeclampsia - Current Management and Future Approach*. Curr Pharm Biotechnol, 2018. **19**(10): p. 786-796.
10. Brown, M.A., et al., *The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice*. Pregnancy Hypertens, 2018. **13**: p. 291-310.
11. SÜRÜCÜ, R., et al., *Preeklampitik ve Normal Gebelerde Fetal Hemogram Değerleri*. Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology, 2005. **15**(5): p. 225-229.
12. Thorp, J.A. and R.S. Rushing, *Umbilical cord blood gas analysis*. Obstetrics and gynecology clinics of North America, 1999. **26**(4): p. 695-709.
13. Goldaber, K.G., et al., *Pathologic fetal acidemia*. Obstetrics and gynecology, 1991. **78**(6): p. 1103-1107.
14. Andres, R.L., et al., *Association between umbilical blood gas parameters and neonatal morbidity and death in neonates with pathologic fetal acidemia*. American journal of obstetrics and gynecology, 1999. **181**(4): p. 867-871.

15. Low, J.A., B.G. Lindsay, and E.J. Derrick, *Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications*. American journal of obstetrics and gynecology, 1997. **177**(6): p. 1391-1394.
16. BENİAN, A., et al., *DOĞUMDA BAKILAN UMBİLİKAL KORDON KAN GAZI DEĞERLERİNİN ÖNEMİ*. Cerrahpaşa Tıp Dergisi. **33**(4).
17. Missfelder-Lobos, H., et al., *Platelet changes and subsequent development of pre-eclampsia and fetal growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler screening*. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2002. **19**(5): p. 443-448.
18. Ceyhan, T., et al., *The effect of pre-eclampsia on complete blood count, platelet count and mean platelet volume*. Ann Hematol, 2006. **85**(5): p. 320-2.
19. Pritchard, J.A. and R.H. Adams, *Erythrocyte production and destruction during pregnancy*. Obstetrical & Gynecological Survey, 1960. **15**(4): p. 484-486.
20. Longo, L.D., *Fetal–Neonatal Growth and Metabolism*, in *The Rise of Fetal and Neonatal Physiology*. 2013, Springer. p. 183-206.
21. Brown, M.A., J. Wang, and J.A. Whitworth, *The renin-angiotensin-aldosterone system in pre-eclampsia*. Clin Exp Hypertens, 1997. **19**(5-6): p. 713-26.
22. Ku, D.-H.W., et al., *Circulating levels of inflammatory cytokines (IL-1 β and TNF- α), resistance to activated protein C, thrombin and fibrin generation in uncomplicated pregnancies*. Thrombosis and haemostasis, 2003. **90**(12): p. 1074-1079.
23. Deutsch, V.R. and A. Tomer, *Megakaryocyte development and platelet production*. British Journal of Haematology, 2006. **134**(5): p. 453-466.
24. Brecher, G. and E.P. Cronkite, *Morphology and enumeration of human blood platelets*. Journal of Applied Physiology, 1950. **3**(6): p. 365-377.
25. David Bessman, J., L.J. Williams, and P. Ridgway Gilmer Jr, *Mean platelet volume. The inverse relation of platelet size and count in normal subjects, and an artifact of other particles*. American journal of clinical pathology, 1981. **76**(3): p. 289-293.
26. Yuri Gasparyan, A., et al., *Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation?* Current pharmaceutical design, 2011. **17**(1): p. 47-58.
27. Levy, J.H., et al., *Fibrinogen and hemostasis: a primary hemostatic target for the management of acquired bleeding*. Anesthesia & Analgesia, 2012. **114**(2): p. 261-274.
28. Smyth, S., et al., *Platelet functions beyond hemostasis*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2009. **7**(11): p. 1759-1766.

29. Hasanoğlu E, D.R. and B.A. (ed). *Hemorajik ve trombotik hastalıklar*. Temel Pediatri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010: 1000-1014, 2010: p. 1000-1014
30. Hoffmann, J., *Reference range of mean platelet volume*. Thrombosis research, 2011. **129**(4): p. 534-535.
31. Varol, E., *Normal range of mean platelet volume in healthy subjects*. Thrombosis research, 2011. **128**(5): p. 496.
32. Kumar R, K.W., *Congenital thrombocytopenia: Clinical manifestations, laboratory abnormalities, and molecular defects of a heterogeneous group of conditions*. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013; 27:465. Table used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved. 2013.
33. Arslan, E., T. Yakar, and İ. Yavaşoğlu, *The effect of smoking on mean platelet volume and lipid profile in young male subjects*. The Anatolian Journal of Cardiology, 2008. **8**(6): p. 422-425.
34. Canpolat, F.E., et al., *Mean platelet volume in neonatal respiratory distress syndrome*. Pediatrics International, 2009. **51**(2): p. 314-316.
35. Saleh, A., et al., *Markers for endothelial injury, clotting and platelet activation in preeclampsia*. Archives of gynecology and obstetrics, 1992. **251**(3): p. 105-110.
36. Monteith, C., et al., *Early onset preeclampsia is associated with an elevated mean platelet volume (MPV) and a greater rise in MPV from time of booking compared with pregnant controls: results of the CAPE study*. J Perinat Med, 2018. **46**(9): p. 1010-1015.
37. Howarth, S., et al., *Platelet indices during normal pregnancy and pre-eclampsia*. British journal of biomedical science, 1999. **56**(1): p. 20.
38. Sachan, R., et al., *Role of platelet count and mean platelet volume and red cell distribution width in the prediction of preeclampsia in early pregnancy*. J Family Med Prim Care, 2021. **10**(2): p. 838-843.
39. Järemo, P., et al., *The use of platelet density and volume measurements to estimate the severity of pre-eclampsia*. European journal of clinical investigation, 2000. **30**(12): p. 1113-1118.
40. Dundar, O., et al., *Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of pre-eclampsia*. Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis, 2008. **28**(11): p. 1052-1056.
41. Jakobsen, C., et al., *Platelet function in preeclampsia—a systematic review and meta-analysis*. Platelets, 2019. **30**(5): p. 549-562.

42. AlSheeha, M.A., et al., *Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia*. Vasc Health Risk Manag, 2016. **12**: p. 477-480.
43. YÜCEDAĞ, M., et al., *Preeklampitik ve normotensiv gebe kadınlar arasında serum adrenomedullin düzeylerinin kıyaslanması*. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2020. **34**(2): p. 85-91.
44. DEMİR, E. and L. YILDIZ, *PREEKLAMSI-EKLAMSİLİ HASTALARDA N-TELOPEPTİDLER (NTx) VE GLİKOZAMİNOGLİKAN (GAG) DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ*.
45. Espinoza, J., et al., *Gestational Hypertension and Preeclampsia*. OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, 2020. **135**(6): p. E237-E260.
46. Payne, B., L.A. Magee, and P. von Dadelszen, *Assessment, surveillance and prognosis in pre-eclampsia*. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology, 2011. **25**(4): p. 449-462.
47. Tranquilli, A., et al., *The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP*. Pregnancy hypertension, 2014. **4**(2): p. 97-104.
48. Cunningham, F., et al., *Willams obstetrics 21th edition*. 2001, New York: McGraw-Hill.
49. Stepan, H., et al., *Pre-eclampsia as a 'three stage problem': A workshop report*. Placenta (Eastbourne), 2004. **25**(6): p. 585-587.
50. Sibai, B.M., *Chronic hypertension in pregnancy*. Obstetrics & Gynecology, 2002. **100**(2): p. 369-377.
51. Sibai, B.M., et al., *Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension*. New England Journal of Medicine, 1998. **339**(10): p. 667-671.
52. Preeclampsia, G.H., *ACOG practice bulletin number 222*. Obstet Gynecol, 2020. **135**(6): p. e237-e260.
53. Abalos, E., et al., *Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2013. **170**(1): p. 1-7.
54. Hutcheon, J.A., S. Lisonkova, and K. Joseph, *Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy*. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology, 2011. **25**(4): p. 391-403.
55. Lisonkova, S., et al., *Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia*. Obstetrics & Gynecology, 2014. **124**(4): p. 771-781.

56. Sibai, B.M., A. El-Nazer, and A. Gonzalez-Ruiz, *Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis*. American journal of obstetrics and gynecology, 1986. **155**(5): p. 1011-1016.
57. van Rijn, B.B., et al., *Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia*. American journal of obstetrics and gynecology, 2006. **195**(3): p. 723-728.
58. Gaugler-Senden, I.P., et al., *Severe, very early onset preeclampsia: subsequent pregnancies and future parental cardiovascular health*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2008. **140**(2): p. 171-177.
59. Roberts, J.M., et al., *Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness*. Hypertension, 2021. **77**(5): p. 1430-1441.
60. Lisonkova, S. and K. Joseph, *Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease*. American journal of obstetrics and gynecology, 2013. **209**(6): p. 544. e1-544. e12.
61. Harmon, Q.E., et al., *Risk of fetal death with preeclampsia*. Obstetrics and gynecology, 2015. **125**(3): p. 628.
62. Mifsud, W. and N.J. Sebire, *Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction*. Fetal diagnosis and therapy, 2014. **36**(2): p. 117-128.
63. Valensise, H., et al., *Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease*. Hypertension, 2008. **52**(5): p. 873-880.
64. Roberts, J.M. and C.W. Redman, *Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension*. The Lancet, 1993. **341**(8858): p. 1447-1451.
65. 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.
66. Myatt, L., *Role of placenta in preeclampsia*. Endocrine, 2002. **19**(1): p. 103-111.
67. Myatt, L. and R.P. Webster, *Vascular biology of preeclampsia*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2009. **7**(3): p. 375-384.
68. Maynard, S.E. and S.A. Karumanchi. *Angiogenic factors and preeclampsia*. in *Seminars in nephrology*. 2011. Elsevier.
69. Zhou, Y., C.H. Damsky, and S.J. Fisher, *Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome?* The Journal of clinical investigation, 1997. **99**(9): p. 2152-2164.

70. Meekins, J., et al., *A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1994. **101**(8): p. 669-674.
71. Brosens, I., et al., *The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation*. American journal of obstetrics and gynecology, 2011. **204**(3): p. 193-201.
72. Huppertz, B., *Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis*. Hypertension, 2008. **51**(4): p. 970-975.
73. Cross, J.C., Z. Werb, and S.J. Fisher, *Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle*. Science, 1994. **266**(5190): p. 1508-1518.
74. Lim, K.-H., et al., *Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia*. The American journal of pathology, 1997. **151**(6): p. 1809.
75. Dekker, G.A., *Risk factors for preeclampsia*. Clinical obstetrics and gynecology, 1999. **42**(3): p. 422.
76. Mastrobattista, J.M., et al., *The rate of severe preeclampsia is increased in triplet as compared to twin gestations*. American journal of perinatology, 1997. **14**(05): p. 263-265.
77. Palmer, S.K., et al., *Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado*. American journal of obstetrics and gynecology, 1999. **180**(5): p. 1161-1168.
78. Garrido-Gomez, T., et al., *Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2017. **114**(40): p. E8468-E8477.
79. Rabaglino, M.B. and K.P. Conrad, *Evidence for shared molecular pathways of dysregulated decidualization in preeclampsia and endometrial disorders revealed by microarray data integration*. The FASEB Journal, 2019. **33**(11): p. 11682-11695.
80. Giannakou, K., E. Evangelou, and S.I. Papatheodorou, *Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies*. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2018. **51**(6): p. 720-730.
81. Masoudian, P., et al., *Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis*. American journal of obstetrics and gynecology, 2016. **214**(3): p. 328-339.
82. Gleicher, N., *Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature*. American journal of obstetrics and gynecology, 2007. **196**(1): p. 5. e1-5. e7.

83. Loke, Y. and A. King, *Immunology of implantation*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2000. **14**(5): p. 827-837.
84. Santner-Nanan, B., et al., *Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia*. The Journal of Immunology, 2009. **183**(11): p. 7023-7030.
85. Zhou, C.C., et al., *Autoantibody from women with preeclampsia induces soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production via angiotensin type 1 receptor and calcineurin/nuclear factor of activated T-cells signaling*. Hypertension, 2008. **51**(4): p. 1010-1019.
86. Lachmeijer, A.M., et al., *Searching for preeclampsia genes: the current position*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2002. **105**(2): p. 94-113.
87. Mogren, I., et al., *Familial occurrence of preeclampsia*. Epidemiology, 1999: p. 518-522.
88. Cincotta, R. and S. Brennecke, *Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 1998. **60**(1): p. 23-27.
89. Esplin, M.S., et al., *Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia*. New England Journal of Medicine, 2001. **344**(12): p. 867-872.
90. Cnattingius, S., et al., *Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation of preeclampsia: a population-based Swedish cohort study*. American journal of medical genetics Part A, 2004. **130**(4): p. 365-371.
91. Skjærven, R., et al., *Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort*. Bmj, 2005. **331**(7521): p. 877.
92. Duckitt, K. and D. Harrington, *Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies*. Bmj, 2005. **330**(7491): p. 565.
93. Lie, R.T., et al., *Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study*. Bmj, 1998. **316**(7141): p. 1343.
94. Moses, E.K., et al., *A genome scan in families from Australia and New Zealand confirms the presence of a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia, on chromosome 2*. The American Journal of Human Genetics, 2000. **67**(6): p. 1581-1585.
95. Redman, C.W., G.P. Sacks, and I.L. Sargent, *Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy*. American journal of obstetrics and gynecology, 1999. **180**(2): p. 499-506.

96. Roberts, J.M., R.N. Taylor, and A. Goldfien, *Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia*. American journal of hypertension, 1991. **4**(8): p. 700-708.
97. Karrar, S. and P.L. Hong, *Preeclampsia*. 2021.
98. 2020, G.H.a.P.O.G., *Gestational Hypertension and Preeclampsia*. *Obstet Gynecol* 2020. 2020(Obstet Gynecol 2020 135:e237.): p. 135.
99. Debbink, M.P., et al., *Racial and Ethnic Inequities in Cesarean Birth and Maternal Morbidity in a Low-Risk, Nulliparous Cohort*. *Obstetrics & Gynecology*, 2022. **139**(1): p. 73-82.
100. Cunningham, F.G. and M.D. Lindheimer, *Hypertension in pregnancy*. New England journal of medicine, 1992. **326**(14): p. 927-932.
101. Murata, T., et al., *Gallbladder wall thickening in a woman with postpartum preeclampsia: A case report*. *Case Reports in Women's Health*, 2022. **33**: p. e00370.
102. Walters, B.N., *Preeclamptic angina—a pathognomonic symptom of preeclampsia*. *Hypertension in pregnancy*, 2011. **30**(2): p. 117-124.
103. Lynch, T.A. and S.C. Dexter, *Alcoholic Pancreatitis Masquerading as Preeclampsia*. *Obstetrics & Gynecology*, 2015. **126**(6): p. 1276-1278.
104. Basavarajappa, D.H., et al., *Neuroradiological perspectives of severe preeclampsia and eclampsia spectrum—Correlation from posterior reversible encephalopathy syndrome*. *Pregnancy hypertension*, 2020. **20**: p. 119-123.
105. Shah, A., K. Rajamani, and J. Whitty, *Eclampsia: a neurological perspective*. *Journal of the neurological sciences*, 2008. **271**(1-2): p. 158-167.
106. Zeeman, G.G. *Neurologic complications of pre-eclampsia*. in *Seminars in perinatology*. 2009. Elsevier.
107. Zunker, P., et al., *Cerebral hemodynamics in pre-eclampsia/eclampsia syndrome*. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 1995. **6**(6): p. 411-415.
108. Mayama, M., et al., *Incidence of posterior reversible encephalopathy syndrome in eclamptic and patients with preeclampsia with neurologic symptoms*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2016. **215**(2): p. 239. e1-239. e5.
109. Errera, M.-H., R.P. Kohly, and L. da Cruz, *Pregnancy-associated retinal diseases and their management*. *Survey of ophthalmology*, 2013. **58**(2): p. 127-142.

110. Carpenter, F., H.L. Kava, and D. Plotkin, *The development of total blindness as a complication of pregnancy*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1953. **66**(3): p. 641-647.
111. Crovetto, F., et al., *Stroke during pregnancy and pre-eclampsia*. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 2013. **25**(6): p. 425-432.
112. Martin, J.N., et al., *Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure*. Obstetrics & Gynecology, 2005. **105**(2): p. 246-254.
113. Cantu-Brito, C., et al., *Cerebrovascular complications during pregnancy and postpartum: clinical and prognosis observations in 240 Hispanic women*. European journal of neurology, 2011. **18**(6): p. 819-825.
114. Richards, A., D. Graham, and R. Bullock, *Clinicopathological study of neurological complications due to hypertensive disorders of pregnancy*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1988. **51**(3): p. 416-421.
115. Vaught, A.J., et al., *Acute cardiac effects of severe pre-eclampsia*. Journal of the American College of Cardiology, 2018. **72**(1): p. 1-11.
116. Millman, A.L., et al., *Oxygen saturation as a predictor of adverse maternal outcomes in women with preeclampsia*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2011. **33**(7): p. 705-714.
117. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *ACOG Committee Opinion number 313, September 2005. The importance of preconception care in the continuum of women's health care*. Obstetrics and gynecology, 2005. **106**(3): p. 665-666.
118. Dvorak, H.F., *Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy*. Journal of clinical oncology, 2002. **20**(21): p. 4368-4380.
119. Practice, A.C.o.O., *Practice bulletin# 33: diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia*. Obstetrics & Gynecology, 2002. **99**(1): p. 159-167.
120. Burrows, R.F., et al., *A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia*. Obstetrics and gynecology, 1987. **70**(3 Pt 1): p. 334-338.
121. Heilmann, L., et al., *Hemoconcentration and pre-eclampsia*. Archives of gynecology, 1981. **231**(1): p. 7-21.
122. Çelik, H., et al., *Yüksek riskli gebeliklerden doğan bebekler*. İçinde: Yurdakök M, Deren Ö, Yiğit Ş, Özyüncü Ö, Korkmaz A (ed). Prenatal Pediatri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2012: p. 33-48.
123. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *Fetal and neonatal neurologic injury*. ACOG technical bulletin, 1992. **163**.

124. Shah, P., et al., *Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy*. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2004. **89**(2): p. F152-F155.
125. Killion, M.M., *Correct Use of the Apgar Score*. MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing, 2016. **41**(2): p. 123.
126. Low, J.A., C. Panagiotopoulos, and E.J. Derrick, *Newborn complications after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in the term fetus*. American journal of obstetrics and gynecology, 1994. **170**(4): p. 1081-1087.
127. Tuuli, M.G., et al., *Umbilical cord arterial lactate compared with pH for predicting neonatal morbidity at term*. Obstetrics and gynecology, 2014. **124**(4): p. 756.
128. Subramaniam, R.N., *Routine measurements of cord arterial blood lactate levels in infants delivering at term and prediction of neonatal outcome*. The Medical Journal of Malaysia, 2016: p. 131-133.
129. Low, J.A., *Determining the contribution of asphyxia to brain damage in the neonate*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2004. **30**(4): p. 276-286.
130. Chauhan, S.P., et al., *Neonatal organ dysfunction among newborns at gestational age ≥ 34 weeks and umbilical arterial pH < 7.00* . The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2005. **17**(4): p. 261-268.
131. Sheikh, M., et al., *Umbilical blood gas analysis in preeclamptic versus healthy pregnancies with preterm birth*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016. **29**(15): p. 2549-54.
132. Demir, Ö., et al., *Cord blood gas results of pregnancies complicated by preeclampsia and the relationship of these results with the amount of proteinuria*. J Obstet Gynaecol Res, 2021. **47**(4): p. 1322-1329.
133. Practice, A.C.o.O., *ACOG Committee Opinion No. 348, November 2006: Umbilical cord blood gas and acid-base analysis*. Obstetrics and gynecology, 2006. **108**(5): p. 1319-1322.
134. De Paco, C., et al., *Umbilical cord blood acid-base and gas analysis after early versus delayed cord clamping in neonates at term*. Archives of gynecology and obstetrics, 2011. **283**(5): p. 1011-1014.
135. Glass, H.C., *Hypoxic-ischemic encephalopathy and other neonatal encephalopathies*. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, 2018. **24**(1): p. 57-71.
136. Lista, G., et al., *Cardiovascular and respiratory status in mechanically ventilated asphyxiated term infants: comparison between hypothermic and control group*. learning disabilities, 2004. **1**: p. 3.

137. Polglase, G.R., T. Ong, and N.H. Hillman, *Cardiovascular alterations and multiorgan dysfunction after birth asphyxia*. Clinics in perinatology, 2016. **43**(3): p. 469-483.
138. Oliveira, V., et al., *Therapeutic hypothermia in mild neonatal encephalopathy: a national survey of practice in the UK*. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2018. **103**(4): p. F388-F390.
139. Widness, J.A., A.F. Philipps, and G.K. Clemons, *Erythropoietin levels and erythropoiesis at birth in infants with Potter syndrome*. The Journal of pediatrics, 1990. **117**(1): p. 155-158.
140. Ødegård, R.A., et al., *Preeclampsia and fetal growth*. Obstetrics & Gynecology, 2000. **96**(6): p. 950-955.
141. Davies, E.L., J.S. Bell, and S. Bhattacharya, *Preeclampsia and preterm delivery: A population-based case-control study*. Hypertension in pregnancy, 2016. **35**(4): p. 510-519.
142. Saigal, S. and L.W. Doyle, *An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood*. The Lancet, 2008. **371**(9608): p. 261-269.
143. Barron, W.M. and M.D. Lindheimer, *Medical disorders during pregnancy*. 2000: Mosby Incorporated.
144. Fanaroff, A.A., et al., *Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants*. American journal of obstetrics and gynecology, 2007. **196**(2): p. 147. e1-147. e8.
145. Boulet, S.L., et al., *Fetal growth risk curves: defining levels of fetal growth restriction by neonatal death risk*. American journal of obstetrics and gynecology, 2006. **195**(6): p. 1571-1577.
146. Resnik, R., *Intrauterine growth restriction*. Obstetrics & Gynecology, 2002. **99**(3): p. 490-496.
147. Bryan, S. and P. Hindmarsh, *Normal and abnormal fetal growth*. Hormone Research in Paediatrics, 2006. **65**(Suppl. 3): p. 19-27.
148. Lunde, A., et al., *Genetic and environmental influences on birth weight, birth length, head circumference, and gestational age by use of population-based parent-offspring data*. American journal of epidemiology, 2007. **165**(7): p. 734-741.
149. Kılavuzu, M.S., *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*. Ankara, Tuna Matbaacılık, 2009: p. 8-11.
150. Chan, P.Y., et al., *The long-term effects of prematurity and intrauterine growth restriction on cardiovascular, renal, and metabolic function*. International journal of pediatrics, 2009. **2010**.

151. Longo, S., et al., *Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR)*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2013. **26**(3): p. 222-225.
152. Alhassen, Z., et al., *Recent advances in pathophysiology and management of transient tachypnea of newborn*. Journal of Perinatology, 2021. **41**(1): p. 6-16.
153. Bose, C.L., C.E. Dammann, and M.M. Laughon, *Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate*. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2008. **93**(6): p. F455-F461.
154. Clyman, R.I., et al., *Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: the roles of postnatal constriction, hypoxia, and gestation*. Pediatric research, 1999. **45**(1): p. 19-29.
155. Hamrick, S.E. and G. Hansmann, *Patent ductus arteriosus of the preterm infant*. Pediatrics, 2010. **125**(5): p. 1020-1030.
156. Ballabh, P., *Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease*. Pediatric research, 2010. **67**(1): p. 1-8.
157. Owens, R., *Intraventricular hemorrhage in the premature neonate*. Neonatal Network, 2005. **24**(3): p. 55-71.
158. Stoll, B.J., et al., *Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network*. Pediatrics, 2010. **126**(3): p. 443-456.
159. Hellström, A., et al., *IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(7): p. 3413-3416.
160. Smith, L.E., *IGF-I and retinopathy of prematurity in the preterm infant*. Neonatology, 2005. **88**(3): p. 237-244.
161. Prematurity, I.C.f.t.C.o.R.o., *The international classification of retinopathy of prematurity revisited*. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960), 2005. **123**(7): p. 991-999.
162. Olitsky, S., D. Hug, and L. Smith, *Disorders of the retina and vitreous*. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders Co, 2007: p. 2598-605.
163. Neu, J. and W.A. Walker, *Necrotizing enterocolitis*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(3): p. 255-264.
164. Christensen, R.D., et al., *Necrotizing enterocolitis in term infants*. Clinics in perinatology, 2013. **40**(1): p. 69-78.
165. Henderson, G., M.Y. Anthony, and W. McGuire, *Formula milk versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants*. Cochrane database of systematic reviews, 2007(4).

166. Fleischmann-Struzek, C., et al., *The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review*. The Lancet Respiratory Medicine, 2018. **6**(3): p. 223-230.
167. Stoll, B.J., et al., *Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002–2003*. The Pediatric infectious disease journal, 2005. **24**(7): p. 635-639.
168. Aguilar Huamán, H., *Sepsis neonatal en recién nacidos menores de 36 semanas atendidos en el servicio de neonatología del Hospital Regional de Cajamarca enero-diciembre 2018*. 2019.
169. Puopolo, K.M., et al., *Management of neonates born at ≥ 35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis*. Pediatrics, 2018. **142**(6).
170. Book, R., *American Academy of Pediatrics. Group B streptococcal infections. In: Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2018. p.762. 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases, 32nd Edition [Paperback]*.
171. Longás, A.F., J.I. Labarta, and E. Mayayo, *Children born small for gestational age: multidisciplinary approach*. Pediatric endocrinology reviews: PER, 2009. **6**: p. 324-325.
172. Sweet, D.G., et al., *European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome-2016 update*. Neonatology, 2017. **111**(2): p. 107-125.
173. The fetus and the neonatal infant. In: Kliegman RM, S.B., St.Geme JW, , B.R.e.N.T.o.P.t.e. Schor N, and Philadelphia: Elsevier Saunders, *The fetus and the neonatal infant. In: Kliegman RM, Stanton B, St.Geme JW, Schor N, Behrman R (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (19th ed). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011: 532-648. 2011.*
174. MacDonald, H.M., et al., *Neonatal asphyxia. I. Relationship of obstetric and neonatal complications to neonatal mortality in 38,405 consecutive deliveries*. J Pediatr, 1980. **96**(5): p. 898-902.
175. Buchbinder, A., et al., *Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia*. American journal of obstetrics and gynecology, 2002. **186**(1): p. 66-71.
176. Jelin, A.C., et al., *Preterm preeclampsia: 32 to 37 weeks gestation*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2012. **25**(11): p. 2198-2201.

177. Tarcan, A., et al., *Uzamiş yenidoğanın geçici takipnesinde risk faktörleri*. Türkiye Klinikleri J Pediatr, 2004. **13**: p. 224-225.
178. Köksal, N., Y. Bayram, and O. Durmaz, *Geçici takipneli yenidoğan olgularının irdelenmesi*. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2002. **28**(1): p. 9-12.
179. Kalay, S., et al., *The role of VEGF and its soluble receptor VEGFR-1 in preterm newborns of preeclamptic mothers with RDS*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2013. **26**(10): p. 978-983.
180. Kurban, Y., et al., *Investigation of neutrophil/lymphocyte ratio and mean platelet volume in patients diagnosed with preterm labor*. Paediatric respiratory reviews, 2021. **40**: p. 39-43.
181. Selçuk, S.N., *Preeklampsisi Olan Annelerin Bebeklerinde Ortalama Trombosit Hacmi Değerleri ve Morbiditeler ile İlişkisi*. 2014.
182. Hansen, A.R., et al., *Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia*. The Journal of pediatrics, 2010. **156**(4): p. 532-536.
183. Wilmink, F.A., et al., *Preeclampsia and risk of developing bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates*. Pregnancy hypertension, 2019. **15**: p. 57-63.
184. Simchen, M.J., et al., *Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants*. American journal of perinatology, 2000. **17**(04): p. 187-192.
185. Lloyd, J.R., *The etiology of gastrointestinal perforations in the newborn*. Journal of pediatric surgery, 1969. **4**(1): p. 77-84.
186. Perlman, J.M., R.C. Risser, and J.B. Gee, *Pregnancy-induced hypertension and reduced intraventricular hemorrhage in preterm infants*. Pediatric neurology, 1997. **17**(1): p. 29-33.
187. Yen, T.-A., et al., *Preeclampsia and the risk of bronchopulmonary dysplasia in VLBW infants: a population based study*. PloS one, 2013. **8**(9): p. e75168.
188. Sapienza, P., et al., *Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life*. The Journal of clinical investigation, 2010. **120**(9): p. 3022-3032.
189. Yu, X.D., et al., *Preeclampsia and retinopathy of prematurity in preterm births*. Pediatrics, 2012. **130**(1): p. e101-e107.
190. Cohen-Wolkowicz, M., et al., *Early and late onset sepsis in late preterm infants*. The Pediatric infectious disease journal, 2009. **28**(12): p. 1052.

191. Kush, M.L., et al., *Sustained hematological consequences in the first week of neonatal life secondary to placental dysfunction*. Early human development, 2006. **82**(1): p. 67-72.
192. Bhattacharya, S. and D.M. Campbell, *The incidence of severe complications of preeclampsia*. Hypertension in pregnancy, 2005. **24**(2): p. 181-190.
193. Park, Y.H., et al., *Effect of early postnatal neutropenia in very low birth weight infants born to mothers with pregnancy-induced hypertension*. Korean journal of pediatrics, 2012. **55**(12): p. 462.
194. Sola-Visner, M., H. Sallmon, and R. Brown. *New insights into the mechanisms of nonimmune thrombocytopenia in neonates*. in *Seminars in perinatology*. 2009. Elsevier.
195. Murray, N.A. and I.A. Roberts, *Circulating megakaryocytes and their progenitors in early thrombocytopenia in preterm neonates*. Pediatric research, 1996. **40**(1): p. 112-119.
196. Powe, C.E., R.J. Levine, and S.A. Karumanchi, *Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease*. Circulation, 2011. **123**(24): p. 2856-2869.
197. Mannaerts, D., et al., *Are neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and/or mean platelet volume (MPV) clinically useful as predictive parameters for preeclampsia?* J Matern Fetal Neonatal Med, 2019. **32**(9): p. 1412-1419.

EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAM BELGESİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

GÜVENDİRİLMİŞ AÇIK ADI		Pnöklampri olan ameliyat beselelerinde kovid kan gazı ve ortalamı trombositi hacmi değerlerinin morbiditeler üzerine etkisi		
KARŞI ARAŞTIRMAYI PLANLAYAN KURUM		2021/15 düzenleme		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBU Gülhane Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ	Aşağı Eğlence, Emrah Mah. Gen. Dr. Teyfik Sağlam Caddesi No:11, 06010 Keçiören/Ankara		
	TELEFON	03123041286		
	FAKS	03123041288		
	E-POSTA	gulhane_kark@sbsu.edu.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/AD/SOYAD	PROF.DR. BELMA SAYGILI KARAGÖL		
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	YENİ DOĞAN		
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	GEAM YENİ DOĞAN		
	VARSA İZAH SORUMLU UNVANI/AD/SOYADI	-		
	DESTEKLEYİCİ	-		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/AD/SOYADI (DİRTAK vs gibi faaliyetlerde destek istenir)	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ	-		
	ARAŞTIRMAYI FAZİYE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
Güvenesi ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>		
İn vitro/in vivo/insan çalışmaları ile ilgili performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>		
Diğer ilaç çalışmaları	<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYI KATILAN MERKEZLER	TEN MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	YULUSAL <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanı
 Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Bülent ÜNAY
 İmza: ()

Not: Etik kurul belgesi, imzaya yer ayrılmış her sayfaya istenmektedir.

EK 3: GÖNÜLLÜ ONAM BELGESİ

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın Adı : Preeklampsi olan annelerin bebeklerinde kord kan gazı ve ortalama trombosit hacmi değerlerinin morbiditeler üzerine etkisi

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Patogenezi tam olarak çözülememiş bir gebelik komplikasyonu olan preeklampsi, hem maternal hem de neonatal morbiditelere ve mortaliteye yol açmaktadır. Patogenezi açıklamaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır ve yapılmaktadır. Fetal ve neonatal komplikasyonlara sebep olarak, preeklampside utero-plasental yetersizlik gösterilmektedir ancak hastalığın etyolojisi ve patogeneziyle ilgili oluşan merak, preeklampstik anne bebeklerinin de daha detaylı değerlendirilmesine yönlendirmektedir.

Bu tez çalışmasında amaç, maternal açıdan sistemik enflamatuvar komponenti olan Preeklampsi bulgularının fetus ve yenidoğanlarda da oluşup oluşmadığını göstermek, ayrıca bu bebeklerde hastanemizde rutinde bakılan bakılan kord kan gazı parametreleri ile, yine bu bebeklerde tam kan sayımındaki ortalama trombosit hacmi değerlerinin yenidoğan dönemindeki morbiditeler üzerine etkilerini araştırmaktır.

Bu çalışma sayesinde preeklampstik annelerde yükselen ortalama trombosit hacmi değerlerinin bu annelerin bebeklerinde de yüksek seyredip seyrenmediğini ve bu değerlerin olası morbiditeler üzerine etkisi olup olmadığı değerlendirilecektir.

Aynı zamanda kord kan gazı değerleri ile bu bebeklerin asfiksiden geçip geçmemesi ve bu durumun yine yenidoğan morbiditeleri üzerine etkisine bakılacaktır.

NEREDE-NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Hastanemizde rutin olarak bakılan kord kan gazı ve riskli gebelikler sonrasında rutinde bakılan 6 saat tam kan sayımı için alınan numuneler değerlendirilecektir. Başka bir işlem veya tedavi yapılmayacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak özel bir sorumluluğumuz yoktur.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısını tahmini 100 çocuk hasta olacaktır.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu çalışmada yer almanız için öngörülen süre hastanede taburcu olmanıza kadar ve yenidoğan polikliniğinde takip süreniz tamamlanana kadar (postnatal 28gün/ prematüre bebekler için dâhil edilmiş hali ile postnatal 28gün)

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCAĞI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanılan sakıncalı olduğu ilaç ve besinler yoktur.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Size herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorunuzda 05350280793 no.lu telefondan Dr. Nur Özdem ÖZDOĞAN'a başvurabilirsiniz.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın Adı : Preeklampsi olan annelerin bebeklerinde kord kan gazı ve ortalama trombosit hacmi değerlerinin morbiditeler üzerine etkisi

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödenilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı destekleyen özel bir kurum veya ilaç firması yoktur.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almamız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinizle bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, size ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın idarecileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin etkili olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmektedir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlamadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermeye için bana yeterli zaman tanıdı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gizden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırmaya yürütücüsüne yetki veriyor ve size konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın Adı : Preeklampsi olan annelerin bebeklerinde kord kan gazı ve ortalama trombosit hacmi değerlerinin morbiditeler üzerine etkisi

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİSİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİHİ		
AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİHİ		
RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİHİ		

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Nur Özlem ÖZDOĞAN

Doğum yeri ve tarihi: .

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Bekâr

İletişim adresi: Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Etlik/Keçiören/Ankara

E mail:

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

- Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi- Manisa (2009-2015)
- Manisa Fatih Anadolu Lisesi- Manisa (2004-2008)
- Manisa Gazi İlköğretim Okulu – Manisa (2001-2004)
- Gördes Cumhuriyet İlköğretim Okulu – Manisa/Gördes (1999-2001)
- Hüseyin Köycü İlköğretim Okulu- Erzurum/Şenkaya (1998-1999)

III- Unvanları

- Tıp doktoru (2015)

IV- Mesleki Deneyimi

- Edirne Meriç İlçe Devlet Hastanesi (2015-2016)
- Samandağ İlçe Sağlık Müdürlüğü (2016-2018)
- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD (2018-2022)

V- Diğer Bilgiler

- Acil Hekimliği Temel Eğitim Kursu (Aralık 2015)
- Evlilik Öncesi Muayene ve Danışmanlık Eğitimi(Eylül 2017)
- Neonatal resüsitasyon kursu (Ekim 2018)
- Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlığı (Şubat 2019)
- Çocuklarda ileri yaşam desteği kursu (Aralık 2019)