



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SLEYMANIYE KADIN DOĞUM VE ÇOCUK HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

PREEKLAMPSİ OLGULARININ HEMOGRAM
SONUÇLARINDAKİ İNFLAMASYON
BELİRTEÇLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE AĞIR
PREEKLAMPSİYİ ÖNGÖRDÜRMEDEKİ YERİ

DR. SELİN ÇETİNKAL

TEZ DANIŐMANI:
PROF. DR. FATMA FERDA VERİT ATMACA

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2017

TEŞEKKÜR

Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'ndeki uzmanlık eğitimim boyunca verimli çalışma ortamı sağlayan hastane yöneticilerimize, uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimlerini bana aktaran ve yetişmemde büyük emeği geçen değerli hocam, klinik şefim Prof. Dr. Fatma Ferda Verit Atmaca'ya teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta Op.Dr Hürkan Akyol olmak üzere tüm uzmanlarıma, beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, tüm ebe, hemşire ve diğer sağlık personeline teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu aşamada da beni hiç yalnız bırakmayan canım kardeşim Sena Özbeyli'ye teşekkür ederim.

Beni bu noktaya getiren, sabırla destekleyen ve haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim çok değerli aileme sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Çalışmam süresince öneri ve yardımlarını esirgemeyen, sıkıntılarımı paylaşan sevgili eşim Gökhan Çetinkal'a ve varlığını hayatta hiçbirşeye değişmeyeceğim ben tezimi yazarken beni sevgisiyle destekleyen minik oğlum Gökberk Çetinkal'a teşekkür ederim.

Dr. Selin Çetinkal

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. MATERYAL VE METOD	36
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKLAR	53

TABLO LİSTESİ

TABLO 1. Gebelikle ilgili hipertansiyonun tanı kriterleri.....	5
TABLO 2. Preeklampsinin ağırlığını gösteren belirteçler	8
TABLO 3.Preeklampsiyle ilişkili olması muhtemel genler	14
TABLO 4. Çalışma populasyonun demografik özelliklerine göre incelenmesi	39
TABLO 5A. Çalışma populasyonunun laboratuvar parametrelerinin preeklampsi ve kontrol grubu arasında incelenmesi	42
TABLO 5B. Çalışma populasyonunda NLR, PLR ve MLR oranlarının preeklampsi ve kontrol grubu arasında incelenmesi.....	42
TABLO 6A. Laboratuvar parametrelerinin preeklampsinin şiddetine göre gruplar arasında incelenmesi	44
TABLO 6B. NLR, PLR ve MLR oranlarının preeklampsinin şiddetine göre gruplar arasında incelenmesi	45
TABLO 7. İnflamatuar parametrelerin preeklampsi ve ağır preeklampsi ile korelasyon analizi.....	45
TABLO 8. Ağır preeklampsi varlığının bağımsız ön gördürücülerini gösteren multivaryant lojistik regresyon analizi.....	46

KISALTMALAR

ACOG	: Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
DES	: Dietilstilbestrol
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
ET-1	: Endotelin 1
EYK	: Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı
HCG	: Human Koryonik Gonodotropin
HPL	: Human Plasental Laktojen
IFN	: İnterferon
IUGG	: İnteruterin Gelişme Geriliği
IUMF	: İn Utero Mort Fetüs
İL	: İnterlökin
KVH	: Kardiyo Vasküler Hastalık
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MgSO4	: Magnezyum Sülfat
MLR	: Monosit Lenfosit Oranı
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
NHBPEPE	: Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı
NK	: Doğal Öldürücü Hücre
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı
NO	: Nitrik Oksit
PGD2	: Prostaglandin D2
PGE2	: Prostaglandin E2

PGF2	: Prostaglandin F2
PGI2	: Prostasiklin
PIGF	: Plasental Büyüme Faktörü
PLR	: Platelet Lenfoit Oranı
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği
ROC	: Receiver operating curve
sEng	: Çözünebilir Endoglin
sFlt-1	: Çözünebilir FMS Benzeri Tirozin Kinaz
TGF-β	: Transforming Growth Faktör
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör α
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TxA₂	: Tromboksan A2
VCAM	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülleri
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda gebeliğinde preeklampsi tanısı alan hastaların hemogram sonuçlarında inflamasyon markerlarından nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve monosit/lenfosit oranı (MLR) nın değerlendirilmesi ve ağır preeklampsi öngörüsündeki yerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: 77 ağır preeklampsi, 61 hafif preeklampsi olmak üzere toplam 138 preeklampsi ve 51 sağlıklı normotansif gebe olgusunun demografik verileri ve laboratuvar testleri retrospektif olarak değerlendirildi. Gruplar NLR, PLR ve MLR açısından incelendi.

Bulgular: Gruplar arasında yaş ve paritede fark bulunmadı. Preeklampsi grubunda gestasyonel yaş, doğum kilosunu ve APGAR skorları kontrol grubuna kıyasla düşüktü. ($p < 0,001$) NLR preeklampsi grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p = 0,03$), MLR ise anlamlı derecede düşük olarak bulundu ($p = 0,03$). PLR de ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca MLR ağır preeklampsi grubunda hafif preeklampsiye kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu ($p = 0,02$). MLR ağır preeklampsiyi tahmin etmede bağımsız öngördürücü olarak saptandı. (Odds oranı: 0.99; %95 GA: 0.77-1.000, $p = 0,004$).

Sonuç: NLR ve MLR preeklampsi varlığının gösterilmesinde bir parametre olarak kullanılabilir. Aynı zamanda MLR, preeklampsinin şiddetini belirlemede yol gösterici olabilir.

ABSTRACT

Objective: Our aim was to evaluate the levels of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR) and monocyte/lymphocyte ratio (MLR) at hemogram tests in patients whom diagnosed with preeclampsia during their pregnancies and their use in predicting the severity of preeclampsia.

Methods: Demographic data and laboratory tests of 138 pregnant women (77 pregnant with severe preeclampsia, 61 pregnant with mild preeclampsia) and 51 healthy, normotensive pregnant women were retrospectively analyzed. NLR, PLR and MLR were compared between the groups.

Results: Age and parity were similar in all the groups. Preeclamptic pregnant women had smaller gestation weeks, fetal birth weight and APGAR scores than that of normal pregnant women ($p < 0.001$). NLR was determined to be significantly high in the preeclamptic patients compared to the healthy pregnant patients ($p = 0.03$). On the other hand, MLR was lower in the patients with preeclampsia than in the control group ($p = 0.03$). But no significant differences was found among groups in PLR. Futhermore MLR was significantly lower in the severe preeclampsia group than in the mild preeclampsia group ($p = 0.02$). MLR was identified as an independent predictor for severe preeclampsia (odds ratio 0.99, 95% confidence interval 0.77–1.000 $p = 0.004$).

Conclusion: NLR and MLR may be clinical useful markers in predicting preeclampsia. Beside that MLR may be a usefool tool in determining the severity of preclampsia.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliği komplike eden hipertansif hastalıkların insidansı ırk, bölge ve ülkelere göre değişmekle beraber, gebelerin yaklaşık % 5-10'u civarındadır(1, 2)

Gebeliğin yol açtığı hipertansiyon genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkmaktadır. Bu duruma aykırı olarak çoğul gebelik, kronik böbrek yetmezliği, trombofilik hastalık gibi durumlarda 20. gebelik haftasından önce de gebeliğe bağlı hipertansiyon ortaya çıkabilmektedir.

Gebeliğe bağlı hipertansiyon ülkemizde ve dünyanın birçok yerinde perinatal ve maternal morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir(2, 3). Gelişmiş ülkelerde maternal mortalitede belirgin düşüşe rağmen hala gebelik sırasındaki ölümlerin en sık nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Gebeliğe bağlı hipertansiyon kanama ve enfeksiyonla birlikte maternal morbidite ve mortalitenin en sık rastlanan üç nedeninden biridir (4). Maternal komplikasyonlar plasenta dekolmanı, uterus kaybı, intrakraniyal kanama, karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliğinden, ölüme kadar değişebilir(1). Fetal komplikasyonlar arasında intrauterin gelişme geriliği, prematür doğum, perinatal asfiksi, intrauterin ölüm sayılabilir.

Uzun yıllardır yapılan birçok klinik, biyofiziksel ve biyokimyasal çalışmalara rağmen preeklampsinin etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bu sebeple, preeklampsinin etkin bir tedavisi yoktur ve gebeliğin sonlandırılması tek tedavi seçeneğidir(5). Bununla birlikte hastalığın klinik bulguları ortaya çıkmadan tedavi etmeye yönelik pek çok çalışma da mevcuttur(6). Preeklampsinin önlenmesi için çeşitli ilaç ve diyet uygulamaları yapılmıştır, ama bunların da kesin faydaları ispatlanamamıştır (2).

Preeklampsiyi açıklamak için birçok patolojik mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan biri gebenin bağışıklık sistemindeki değişikliklerin artmış inflamatuvar yanıtı neden olarak hatalı plasentasyona yol açması ve bunun sonucunda kapiller permeabilitede artış, mikrovasküler tromboz ve artmış vasküler tonusun meydana gelmesidir. İnflamasyon, gebe olmayan hastalarda görülen hipertansiyon patogenezinde, kardiyovasküler sistem hastalıklarının (KVH) başlangıcı ve progresyonunda rol oynar. Preeklampsinin gebe olmayan hastalarda ortaya çıkan KVH ile benzer yanlarının olması bize her iki hastalığın artmış sistemik

inflamasyona dayalı ortak bir patolojik sürece sahip olabileceğini düşündürmektedir(7).

Bu çalışma ile preeklampsi tanısı alan hastaların hemogram sonuçlarında inflamasyon parametrelerinin değerlendirilerek, ağır preeklampsi öngörüsündeki yerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

TANIMLAR

Kan Basıncı ölçümü : (8)

- Çan şeklindeki steteskop ile sesler dinlenilmelidir.
- Civalı tansiyon aletleri kullanılmalıdır.
- Kan basıncı gebe dinlendikten sonra oturur pozisyonda ölçülmeli ve kan basıncı ölçülen kol kalp seviyesinde olmalıdır.
- Tansiyon aletinin kılıfı gebenin koluna uygun büyüklükte olmalıdır. Küçük kılıflar kan basıncının fazla, büyük kılıflar ise daha düşük ölçülmesine yol açar. Kol çevresi 33 cm' ye kadar olanlarda standart boyut olan 13 x 23 cm'lik tansiyon aleti kılıfları uygundur. Ancak kol çevresi 33-41 cm arasında olan kişilerde 15 x 33 cm' lik, kol çevresi 41 cm' den geniş olanlar için ise 18 x 36 cm' lik tansiyon aleti kılıfları kullanılmalıdır.
- Basınç saniyede 2-3 mm Hg incek şekilde azaltılmalı ve ölçüm en az 30 saniye sürmelidir.
- V Korotkoff fazı (seslerin kaybolduğu nokta) diastolik kan basıncı ölçümü için kullanılmalıdır. Ancak bunun mümkün olmadığı hallerde Korotkoff faz IV (seslerin azaldığı nokta) kullanılabilir.
- Sistolik basınç ölçümü nabız palpasyonu ile birlikte yapılmalıdır.

Hipertansiyon tanımı:

Uygun şekilde ölçülen kan basıncında sistolik tansiyonun 140 mmHg veya diyastolik tansiyonun 90 mmHg yı geçmesi hipertansiyon olarak tanımlanır.

SINIFLAMA VE TANI KRİTERLERİ

Gebelikteki hipertansif bozuklukların sınıflaması, hastalığın prognozunun belirlenmesi, yükselmiş kan basıncının ve gebeliğin yönetimi, maternal ve fetal risklerin tespiti açısından önemlidir.

Gebelikte oluşan hipertansif patolojileri tanımlamak için literatürde birçok klasifikasyon yapılmıştır(9, 10) Son yirmi yıldır Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim

Programı (NHBPEP) Çalışma Grubunun (2000) terminoloji ve sınıflaması kullanılmaktadır. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği(ACOG) bunun güncellenmesi için 2013 yılında bir çalışma grubu görevlendirmiştir. Temel sınıflandırma değişmemiştir(4).

Dört tip hipertansif hastalık tanımlanmıştır:

- 1- Gestasyonel hipertansiyon
- 2- Preeklampsi ve eklampsi sendromu
- 3- Herhangi bir etiyojolojiye bağlı kronik hipertansiyon
- 4- Kronik hipertansiyon üzerine süperempoze preeklampsi

GESTASYONEL HİPERTANSİYON

Daha önce hipertansif olmadığı bilinen 20. gebelik haftasından sonra arteriyel kan basıncı değeri 140/90 mmHg veya üzerinde ölçülen ancak proteinüri ve preeklampsinin diğer semptomlarının saptanmadığı gebelere gestasyonel hipertansiyon tanısı konur. Postpartum en geç 12. haftada arteriyel kan basıncı normale dönerse geçici hipertansiyon olarak adlandırılır. Bu sınıflamaya göre bir gebenin preeklampsi olmadığına ancak postpartum olarak kesin karar verilebilir.

Epigastrik hassasiyet, trombositopeni gibi preeklampsinin diğer belirtileri gestasyonel hipertansiyona eşlik edebilir. Tansiyonun gebeliğin sonuna doğru yükselmesinin sürmesi fetüs için tehlikelidir çünkü eklampitik nöbetlerin %10' u proteinürisi olmayan gebelerde izlenmektedir. Belirgin veya artan proteinüri artmış fetal ve maternal risklerle ilişkilidir(11).

PREEKLAMPSİ VE EKLAMPSİ SENDROMU

Daha önceden hipertansif olmadığı bilinen 20. gebelik haftasında sonra arteriyel kan basıncı değerinin 140/90 ve üzerinde olduğu buna proteinüri ve/veya çoklu organ disfonksiyonunun eşlik ettiği gebelere preeklampsi tanısı konulur.(TABLO 1)

Çoklu organ tutulumunun kanıtı, trombositopeni, böbrek fonksiyon bozukluğu, hepatosellüler nekroz, karaciğer fonksiyon bozukluğu, merkezi sinir sistemi bozuklukları veya akciğer ödemidir. Trombositopeni trombosit sayısının <100000/mm³ nin altında olmasıdır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu serum transaminaz düzeylerinde (AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz) en az iki

kat artış olarak karşımıza çıkar. Böbrek hastalığı olmayanlarda serum kreatininin >1,1 mg/dl olması veya önceki değerin iki kat artışı böbrek fonksiyon bozukluğunun göstergesidir.

24 saatte üriner protein atılımının 300 mg dan fazla veya idrarda protein:kreatinin oranının 0,3 den büyük veya rastgele alınan bir idrar örneğinde persistan 30mg/dl (+1 dipstick) protein olması proteinüri olarak tanımlanmaktadır(4).

Bazen preeklamps tablosuna tonik-klonik tarzda konvulziyonlar eklenir, başka bir sebebe bağlanamayan 20.gebelik haftasından sonra ya da postpartum 48 saate kadar ve bazen daha uzun süre sonrasında gelişebilen bu tabloya eklampsi adı verilir. Eklampsideki konvulziyonlar grand mal tipindedir, serebral korteks kökenlidir.

TABLO 1. Gebelikle ilgili hipertansiyonun tanı kriterleri

Gestasyonel hipertansiyon	Önceden normotansif olan bir kadında 20. Gebelik haftasından sonra kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg
Preeklampsi	Hipertansiyona eşlik eden;
Proteinüri	≥ 300 mg/24 saat veya Protein/kreatinin oranı $\geq 0,3$ veya $\geq 1+$ dipstick
	veya
Trombositopeni	Trombosit $< 100000/$ mm ³
Böbrek yetmezliği	Serum kreatinin $> 1,1$ mg/dl, önceki değerin iki kat artışı
Karaciğer tutulumu	Serum transaminaz düzeylerinde iki kat artış
Serebral semptomlar	Baş ağrısı, görme bulanıklığı, konvülziyonlar
Akciğer ödemi	

KRONİK HİPERTANSİYON

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

KRONİK HİPERTANSİYONA SÜPEREMPOZE PREEKLAMPSİ

Kronik hipertansiyonu olan gebede 20.gebelik haftasından sonra başlayan proteinüri ve/veya çoklu organ disfonksiyonu gelişmesi durumunda süperempoze preeklampsi tanısı konulur. Süperempoze preeklampsi genellikle saf preeklampsiye göre gebeliğin daha erken döneminde gelişir. Süperempoze preeklampsi daha ağır olma eğilimindedir ve sıklıkla fetal büyüme kısıtlılığı eşlik etmektedir. Anne ve fetus açısından tek başına hipertansiyon ve preeklampsiye göre daha kötü bir prognoza sahiptir(12).

HELLP SENDROMU

Sınıflandırmada ağır preeklampsinin bir varyantı ya da ayrı bir sınıf olarak da yer alan bir başlıktır. Hemoliz(H), yükselmiş karaciğer enzim düzeyleri(EL) ve düşük trombosit(LP) ile karakterize klinik sendromdur. Memphis gurubu bu sendromu ağır preeklampsi veya eklampsi olan kadınların neredeyse % 20 'sinde tespit etmişlerdir(13).Ayrıca yaklaşık olarak gebeliklerin %20–25'inde hipertansiyon olmadan da görülebilir. Mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek bir sendromdur. Trombositopeni (<100.000/mm³) en önemli bir bulgudur. Komplikasyonları arasında plasental ablasyon(%7), akut renal yetmezlik(%2), pulmoner ödem(%6) ve subkapsüler karaciğer hematomu (%1) yer almaktadır(14).

Tanı Kriterleri(13):

1. Hemoliz:

- Anormal periferik kan yayması
- Artmış bilirubin >1.2 mg/dl
- Artmış laktat dehidrogenaz (LDH) >600 IU/L

2. Artmış karaciğer enzimleri

- AST yükselişi 72 IU/L veya daha fazla
- LDH >600 IU/L

3. Trombositopeni

- Trombosit sayısı <100.000/mm³

PREEKLAMPSİ

Preeklampsia neredeyse tüm organ sistemlerini etkileyebilen gebeliğe özgü bir semptom olarak tanımlanmaktadır. Daha önceden hipertansif olmadığı bilinen 20. gebelik haftasında sonra arteriyel kan basıncı değerinin 140/90 ve üzerinde olduğu buna proteinüri ve/veya çoklu organ disfonksiyonunun eşlik ettiği gebelere preeklampsia tanısı konulur.

Proteinürinin görülmesi halen önemli bir tanı kriteridir. Proteinüri objektif bir kriterdir ve preeklampsia sendromunun belirleyen yaygın endotel kaçağını göstermektedir. Günümüzde preeklampsia sendromu olan bazı kadınlarda aşırı proteinürinin eşlik etmediği anlaşılmıştır. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği Çalışma grubu 2013 yılında çoklu organ tutulumunu gösteren tanısal kriterleri önermiştir.(TABLO 1)

TABLO 1’de listelenen belirteçler preeklampsia sendromunun ağırlığını sınıflamak için de kullanılır. Bu sınıflamada kullanılan kriterler TABLO 2’de gösterilmiştir. Diyastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg, sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg olması, baş ağrısı, görme bozukluğu, epigastrik ağrı, oligüri, konvülsiyon(eklampsia) varlığı, serum kreatinin düzeyinin artması ($> 1,1$ mg/dl), serum transaminaz yüksekliğinin belirgin artmış olması, trombositopeni varlığı ($<100.000/mm^3$), akciğer ödeminin olması ve belirgin intrauterin büyüme kısıtlılığının olması ağır preeklampsia varlığını gösteren belirteçlerdir(4).

Bazı semptomlar uyarıcı olarak kabul edilmelidir. Baş ağrısı ve skotom gibi görme bozuklukları eklampsia semptomlarının öncüsü olabilir. Epigastrik ağrı veya sağ üst kadranda ağrısına sıklıkla hepatosellüler nekroz, iskemi ve glisson kapsülünde gerilmeye neden olan ödem eşlik eder. Bu ağrı sıklıkla artmış hepatik transaminaz düzeyleri ile birlikte dir. Trombositopeni preeklampsinin ağırlaştığını gösteren karakteristik bir bulgudur. Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu yanısıra ağır vazospazmın indüklediği mikroanjyopatik hemolizi gösterir.

TABLO 2. Preeklampsinin ağırlığını gösteren belirteçler

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

İNSİDANS VE RİSK FAKTÖRLERİ

Preeklampsi sıklıkla genç ve nullipar gebeleri etkilerken yaşlı gebelerde kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi gelişme riski daha yüksektir. İnsidansı ırk, etnik köken, çevresel, sosyoekonomik ve hatta mevsimsel etkilere göre değişmekle birlikte nullipar popülasyonda %3-10 arasında bulunmuştur(15).Multiparlarda preeklampsi insidansı değişkendir fakat nulliparlardan daha azdır.

Risk Faktörleri (16)

1) PREKONSEPSİYONEL VE/VEYA KRONİK RİSK FAKTÖRLERİ

a. Partner ile ilişkilendirilen risk faktörleri

- Nulliparite / primipaternite
- Adolesan gebeliği
- Limitli sürede sperm maruziyeti
- Donor inseminasyonu / oosit donasyonu
- Başka bir kadında preeklampsi oluşturan erkek partner

b. Partner ile ilişkilendirilemeyen risk faktörleri

- Önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü

- Yaş >35

- Gebelikler arası süre

- Aile öyküsü

c. Özgeçmiş

- Kronik hipertansiyon ve renal hastalık

- Obezite, insülin rezistansı

- Düşük doğum ağırlığı

- Gestasyonel diabet, tip 1 diabet

- Faktör 5 mutasyonu, protein S eksikliği

- Antifosfolipit antikorları

- Hiperhomosisteinemi

- Orak hücreli anemi veya taşıyıcılığı

d. Eksojen faktörler

- Stres, işe bağlı psikososyal gerginlik

- İntrauterin DES maruziyeti

2) GEBELİĞE BAĞLI RİSK FAKTÖRLERİ

- Çoğul gebelik

- Yapısal konjenital anomaliler

- Hidrops fetalis

- Kromozomal anomaliler (trizomi 13)

- Hidatiform mol

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Preeklampsinin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ama trofoblastik dokunun varlığında ortaya çıkan bir sendromdur. Kesin tedavisinin gebeliğin sonlanması olması da bunu açıkça göstermektedir. Yine plasentasyonda defekt ya da hiperplasentasyon olan molar gebelik ve çoğul gebelik gibi durumlarda preeklampsi riski artmakta ve koryonik villusların bu olgularda normal gebeden fazla olması sorumlu tutulmaktadır(17). Myometriumdaki arterlerin trofoblastlar tarafından invazyonunda problem olan gebeliklerde azalmış plasental akım ve bunun sonucunda preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği (IUGG) gözlenmektedir(17). Preeklampsi etyolojisi hakkında yapılan yoğun araştırmalar sonucu kabul gören 4 tane hipotez mevcuttur:

- 1)Uterus duvarlarına anormal trofoblastik invazyonun olduğu plasenta implantasyonu
- 2)Maternal, paternal ve fetal dokular arasındaki immünolojik toleransın uyumsuz olması
- 3)Normal gebeliğin kardiyovasküler veya inflamatuvar değişikliklerine maternal uyum bozukluğu
- 4)Kalıtıma zemin hazırlayan genlerin yanısıra epigenetik etkileri içeren genetik faktörler

Anormal trofoblastik invazyon

Normal plasenta gelişiminde, ekstrasellüler trofoblastlar maternal spiral arterlerin kas tabakasını istila ederler (18). Spiral arterlerin bu şekilde yeniden yapılanması düşük dirençli, yüksek kapasiteli uteroplental damarlar haline dönüşmelerine olanak sağlar. Böylece gebelik öncesi boyutlarından yaklaşık 4-6 kat daha geniş boyuta ulaşan spiral arterler gelişen fetus ve plasenta için yeterli kan akımı sağlar (19). Trofoblastların spiral arterleri invazyonu çeşitli sitokinler, adezyon molekülleri, ekstrasellüler matriks proteinleri ve metalloproteinazların etkileri ile gerçekleşir(20).

Preeklampsi olgularında ise spiral arterlerin ortalama çapı, fizyolojik değişiklikler ile sağlanan çapın yarısından daha küçüktür(21). Preeklampside spiral arter duvarında yetersiz trofoblastik invazyon, damar çevresinde interstisyel dokuda

çok hücreli damara invaze olamamış trofoblastlarda artış, kalın duvarlı spiral arterler ve lümen içinde de tromboz ve aterom plakları gözlenir (22).

Yetersiz trofoblastik invazyonun nedeni bilinmemektedir. İnterstisyel trofoblastların invaziv karakter kazanmadan erken olgunlaşması yetersiz invazyona yol açabilir (23). Trofoblastların invaziv karakter kazanması integrinler, VE-cadherin, matriks metalloproteinazlar gibi adezyon moleküllerinin üretiminin artması ile ilişkilidir (24). Ayrıca çeşitli sitokinler de trofoblastların invaziv karakter kazanmasında rol alır. Örneğin TGF- β ve TNF- α , trofoblast invazyonunu engeller(25).

Yetersiz trofoblastik invazyon sonucu spiral arterlerde gerekli dilatasyonun oluşmaması, intervillöz mesafeye maternal kanın daha yüksek basınç ve hızla girmesine neden olur. Preeklampsi olgularında Doppler ultrasonografi ile maternal kanın intervillöz mesafeye hızlı fiskiye tarzında girdiği ve histopatolojik incelemelerde intervillöz mesafede göllenme, fibrin birikimi ve trombuslar olduğu saptanmıştır (26).

Erken preeklampitik değişikliklerin endotel hasarı, plazma içeriğinin damar duvarına eksudasyonu, myointimal hücrelerin proliferasyonu ve medial nekrozdan oluştuğu bildirilmiştir. İlk olarak myointimal hücrelerde ve daha sonra makrofajlarda lipid birikir. Bu lipid hücreler ve ilişkili bulgular ateroskleroz olarak tanımlanmıştır(27). Spiral arteriollerde daralma, ateroskleroz ve infarkt gibi vasküler lezyonların 34 haftadan önce preeklampsi gelişenlerin plasentasında daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

Normal gebeliklerde intervillöz mesafedeki maternal kan akımı değişkenlik gösterir, dalgalıdır. Preeklampsik olgularda ise spiral arterlerin özelliğinden ötürü dalgalı kan akımı daha da abartılıdır. İntervillöz mesafedeki abartılı dalgalı akım da iskemi-reperfüzyon tipi doku hasarına yol açar (28).

Sonuç olarak, spiral arter yapılanmasındaki problemler nedeni ile intervillöz mesafede ortaya çıkan hipoksi ve iskemi-reperfüzyon tipi hasar, plasentada oksidatif stres ve serbest radikallerin ortaya çıkmasına, sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımında bozukluğa ve lökosit ve makrofaj aktivasyonuna yol açarak preeklampsi tablosunun oluşmasına neden olabilir (28, 29).

Preeklampsinin bir plasenta oluşun sorunu olduğu ve plasental yatakta özellikle de spiral arterlerde yapılanma problemi olduğu açıktır. Ancak spiral arterlerin uteroplasental damarlara donuşumundeki problem, bir başka deyişle yetersiz trofoblastik invazyon maternal sendromun olaya katılmadığı izole fetal gelişim kısıtlılığı olgularında da gözlenmiştir (30).

İmmünolojik Faktörler

Preeklampside immün sistemin aktivasyonu söz konusudur. Nötrofil, monosit, makrofaj, NK hücreler, CD4+ ve CD8+ T hücreler aktive olmuştur (31). Gebelikte günde birkaç gram apoptotik trofoblastik hücre maternal dolaşıma bırakılmaktadır. Preeklampside ise plasentada ortaya çıkan hipoksi, inflamasyon veya oksidatif stres trofoblastlarda apoptosis yerine nekroz veya apo-nekroza yol açar (32). Maternal dolaşıma bırakılan nekrotik trofoblastlar makrofaj veya dendritik hücreler tarafından fagosite edilir ve bu hücreler TNF- α , IL-2 gibi sitokinler salgırlar. Ayrıca, nekrotik trofoblastlar endotel hücrelerini uyararak ICAM-1 ekspresyonunu ve monositlerin endotele adezyonlarını artırırlar (33). Nötrofil, monosit ve lenfositlerin de hiperaktivasyonuna yol açarak sistemik endotel disfonksiyonuna ve sonuç olarak preeklampsi tablosunun oluşmasına neden olabilirler (31).

Normal gebeliklerde T-helper 1 (Th1 / pro-inflamatuar T-helper) ve T-helper 2 (Th2 / süpresör T-helper) lenfosit dengesi Th2 lehinedir. Bu denge sitotoksik Th1 sitokinlerinin olumsuz etkilerini baskılayarak, fetal allografta yönelik maternal immün toleransın oluşmasına olanak sağlar. Preeklampside ise Th1 hücrelerin aktivasyonu Th2'lerden fazladır(31). Dolayısıyla Th1 / Th2 dengesi Th1 lehine değişir ve Th1 lenfositlerin salgıladıkları sitokin seviyeleri preeklampitik olguların plazmalarında yüksektir (34). Th1 lenfositlerin salgıladıkları sitokinler de plasenta oluşumu ve endotel fonksiyonları açısından olumsuzluklara neden olarak preeklampsi tablosunun ortaya çıkmasına neden olabilir.

Desidual lökositler ve spiral arterlerde göç durumunda olan sitotrofoblastik hücre grupları arasındaki doğru etkileşim normal trofoblast invazyonu ve gelişimi için esastır. Ancak değiştirilmiş, uygun olmayan immün yanıt sonucunda artmış desidual Th1 sitokinlerinin salınımı, proteolitik enzimler ve serbest radikallerin etkisi ile endovasküler sitotrofoblastik hücrelerin spiral arterlere invazyonu yetersiz gelişir(35).

Endotel hücre aktivasyonu

Kanıtlar ışığında, preeklampsi patogenezini derinlemesine anlayabilmek için, endotel hücre aktivasyonu temel nokta olarak gözükmektedir. Preeklampsi, fetoplasental hipoperfüzyonla sonuçlanan spiral arterlerin trofoblastik invazyonunun, immunolojik olarak yönlendirilen bir yetersizliğidir. Bunların sonucunda maternal dolaşıma faktör veya faktörlerin salınımı gerçekleşir. Olaylar zinciri iskemik değişikliklere veya herhangi bir uyarıya bağlı olarak salgılanan plasental faktörlere yanıt olarak başlar. Bu nedenle antianjiogenik ve metabolik faktörler ile diğer inflamatuvar aracılardan endotel hücre hasarına neden olduğu düşünülmektedir. TNF α (tümör nekroz faktör α) ve interlökin (İL) gibi sitokinler preeklampsiyle ilişkili oksidatif strese katkıda bulunabilir. Bu, lipid peroksidlerin oluşumuna yol açan reaktif oksijen türleri ve serbest oksijen radikalleriyle karakterizedir. Bunlar sırasıyla endotel hücre hasarına prostaglandin dengesinde bozulmaya yol açan toksik radikallerin oluşmasına yol açar.

Oksidatif stresin diğer sonuçları ateroskleroz, trombositopeni olarak ortaya çıkan mikrovasküler koagülasyonun aktivasyonu, ödem ve proteinüri ile kendini gösteren artmış kapiller geçirgenliktir. Endotel hücre fonksiyonunda yaygın değişiklikler sonucu, preeklampsi klinik sendromu ortaya çıkar. İntakt endotelin, antikoagulan özellikleri vardır ve vasküler düz kasların agonistlere yanıtını yumuşatır. Diğer yandan hasarlı bir endotel, koagülasyonu destekleyici yönde endotel hücrelerini aktive eder ve vazopressör ajanlara karşı duyarlılığı artırır.

Preeklampside, endotelial aktivasyonun sonraki kanıtları arasında, glomerüler kapiller endotel morfolojisindeki karakteristik değişiklikler, artmış kapiller permeabilite ve böylesi bir aktivite ile ilişkili maddelerin artmış kan düzeyleri sayılabilir (36). Preeklampsi, uteroplazental iskemi, endotelial disfonksiyon ve aktive olmuş koagülasyon ile karakterize multifaktöryel bir patolojidir.

Genetik Faktörler

Preeklampsi ile genetik faktörlerin ilişkili olabileceği düşüncesi, preeklampsi olgularının, annesi, kızı ve kız kardeşlerinde preeklampsi riskinin arttığı gözlemine dayanır (37, 38). Monozigotik ikizlerde, ikizlerin her ikisinde de preeklampsi gelişme oranı dizigotik ikizlere kıyasla daha yüksektir (39).

Anneye ait genler dışında, paternal genlerin de etkili olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Preeklampsi riski, fetal kromozom anomalileri (40), mol hidatiform (41) ve preeklampitik annelerden doğan babaların çocuklarında da artmış olarak bulunmuştur.

Preeklampsi oluşumunda genetik faktörlerin etkili olduğu genel anlamda kabul görmekte birlikte, genetik geçiş paterni tartışmalıdır. Bunun yanısıra preeklampsi oluşumunu kolaylaştıran genetik alt yapının iki yada daha fazla maternal gen, çevresel faktörler ve fetal genler arasındaki karmaşık ilişki sonucu ortaya çıktığını savunan araştırmacılar da vardır (19). Kan basıncının düzenlenmesi, plasantasyon, spiral damarların yeniden yapılanması, oksidatif stres ve endotel hücre fonksiyonlarında rol alan pek çok gen preeklampsi oluşumundan sorumlu genler olarak düşünülebilir (38).

Aday genler

Preeklampsiyle ilişkili olabilecek yüzlerce gen çalışılmıştır. Preeklampsiyle pozitif ilişki olabilecek genler TABLO 3’de listelenmiştir(4). Preeklampsi sendromunun heterojenitesi ve özellikle karmaşık fenotipik bir etkileşime giren diğer genetik ve çevresel faktörler nedeniyle tek bir genin sorumlu olması beklenemez. Preeklampsi eğiliminin 18. Kromozomdaki fetal genler ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.(42)

TABLO 3.Preeklampsiyle ilişkili olması muhtemel genler

GEN	ETKİLENEN FONKSİYON
MTHFR	Metilen tetrahidrofolaz redüktaz
F5 (Leiden)	Faktör 5 leiden
AGT	Anjiotensinojen
HLA (Çeşitli)	İnsan lökosit antijeni
NOS3	Endotelial nitrik oksit
F2	Protrombin
ACE	Anjiotensinojen konverting enzim
CTLA4	Sitotoksik T lenfosit ile ilişkili protein
LPL	Lipoprotein lipaz
SERPINE1	Serin peptidaz inhibitörü

Beslenme faktörleri

Günde 85 mg dan az askorbik asit tüketen gebelerde preeklampsi sıklığının arttığını ve diyetle düşük kalsiyum alanların diyetine kalsiyum ilavesi yapıldığında perinatal mortaliteyi düzettiğini söyleyen çalışmalar mevcuttur. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği çalışma grubu(2013) antioksidan olarak C ve E vitamini takviyesinin yararı olmadığını bildirmiştir.

PATOGENEZ

Vazospazm

Preeklampsi-eklampsi patofizyolojisinin temeli vazospazmdır. Bu görüş ilk olarak Volhard (1918) tarafından; tırnak yataklarında, okuler fundi'de ve bulbar konjunktivada direk gözlemlere dayanılarak geliştirilmiştir ve çeşitli etkilenmiş organlardaki histolojik değişikliklerden yola çıkılarak geçerliliği öne sürülmüştür. Vasküler daralma kan akımına karşı dirence yol açar ve arteriyel hipertansiyon gelişmesine olanak sağlar.

Vazospazmın kendisinin de damar üzerine zarar verici bir etkisinin olduğu muhtemeldir. Bunun da ötesinde anjiotensin II, endotel hücrelerinde büzülmeye neden olur. Bu değişikliklerin endotel hücre hasarına yol açması olasıdır ve interendotelial hücre trombosit ve fibrinde dahil olmak üzere kan bileşenlerini sızdırmaya başlar ve subendotelial depolanma gerçekleşir. Tüm bu vasküler değişiklikler, çevre dokulardaki lokal hipoksi ile birlikte olası bir hemoraji, nekroz ve ağır preeklampside bazen görüldüğü gibi fibrin depolanmasına yol açmaktadır (4).

Artmış Pressör Cevaplar

Normal gebe kadın, infüze edilen vazopressörlerden etkilenmeyen bir yapı geliştirir. Yapılan araştırmalarda norepinefrin, anjiotensin II ve vazopressin kullanılarak erken preeklampsili kadınlarda pressörlere karşı artmış vasküler reaktivite tanımlanmıştır. Gant ve ark anjiotensin II'ye karşı artmış vasküler duyarlılığın gebeliğin indüklediği hipertansiyonun başlangıcından önce var olduğunu açıkça göstermişlerdir(4).

Prostaglandinler

Prostaglandin ve benzeri maddelerin hangi mekanizma ile gebelikte vasküler reaktiviteyi yönlendirdikleri tam olarak bilinmemektedir. Normal gebelikle karşılaştırıldığında preeklampside, prostasiklin ürünlerinin anlamlı düzeyde düştüğü ve tromboksan A2'nin anlamlı düzeyde arttığına dair kanıtlara rastlanmıştır(43). O halde preeklampitik kadınlarda tromboksan yükselmekte ve prostasiklin ve prostaglandin E2 düşmekte, sonuçta vazokonstriksiyon ve infüze edilen anjiyotensin II'ye duyarlılık gelişmektedir. Preeklampsi, bir prostaglandinin uygunsuz şekilde artan yıkımı ve üretimini, azalan sentezini veya salınımını ya da her iki durumun birlikteliğini takiben ortaya çıkabilir (4).

Nitrik Oksit

Endotel hücreleri tarafından L-arginin'den sentezlenmektedir. Gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların etyolojisinde yokluğunun veya azalmış konsantrasyonunun rol oynayabileceği güçlü bir vazodilatatördür. Nitrik oksitin geri çekilmesi bazı gebe hayvanlarda preeklampsiye benzer bir klinik tablonun gelişmesine neden olmaktadır. Nitrik oksit inhibisyonuyla ortalama arter basıncında artma, kalp hızında azalma olduğu ve bazı hayvanlarda gebeliğin indüklediği vazopressör duyarsızlığın geri döndüğü gösterilmiştir. Nitrik oksit insanda fetoplasental perfüzyonun karakteristiği olan düşük basınçlı vazodilate durumu koruyor gibi gözükmektedir. Nitrik oksit aynı zamanda fetal endotel tarafından da üretilmekte ve preeklampsi, diyabet ve enfeksiyona yanıt olarak artış göstermektedir.

Endotelinler

Endotelinler güçlü vazokonstriktördürler ve endotelin-1(ET-1) insan endoteli tarafından sentez edilen tek türleridir. Plazma endotelin-1 doğum eyleminde olan veya olmayan normotansif kadınlarda artar fakat preeklampitik kadınlarda çok daha yüksek seviyeler bildirilmiştir (31). Magnezyum sülfat (MgSO₄) ile tedavi edilen preeklampitik gebelerde ET-1 konsantrasyonları azalmıştır(44).

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

VEGF glikozillenmiş glikoproteindir ve endotelyal hücreler için seçici mitojeniktir. Vaskülogenezde ve mikrovasküler permeabilite kontrolünde önemlidir. VEGF insan plasentasında bulunmaktadır. VEGF'nin serum seviyeleri gebeliğin ilk

yarısında gebeliğin karakteristik özellikleri olan trofoblast ve uterin vasküler olaylarla eş zamanlı olarak yükselir. Preeklampsili kadınların serumlarında yüksek olduğu bildirilmiştir. Preeklampsili olan kadınlarda artmış uteroplental damar direncine paralel olarak VEGF’de artış tespit edilmiştir. Uteroplental kan akımını normale çevirmeye çalışan bir kompensatuar mekanizma olduğu düşünülmektedir (31).

Antianjiogenik Faktörler

Preeklampsia gelişecek gebelerin trofoblastik dokularında, maternal dolaşıma giren en az iki antianjiogenik faktör aşırı üretilir(45).

1-Solübl Fms-benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1)

Maternal serum sFlt-1 düzeylerindeki artış dolaşımdaki serbest plasental büyüme faktörü (PIGF) ve VEGF etkisiz hale getirerek ve azaltarak endotel fonksiyon bozukluğuna yol açar. sFlt-1 düzeyleri preeklampsia ortaya çıkmadan aylar önce maternal serumda artmaya başlar. İkinci trimesterdeki yüksek düzeyleri preeklampsia riskini ikiye katladığı gösterilmiştir.(46)

2-Solübl endoglin (sEng)

Endotel reseptörlerine bağlanarak çeşitli TGF- β (Transforming Growth Faktör beta) izotoplarını inhibe eder ve endotelde nitrik oksite bağlı vazodilatasyonun azalmasına neden olur. Klinik preeklampsinin gelişmesinden aylar önce serum düzeyleri artmaya başlar.(46, 47)

Çözünabilir formlar fetal dolaşım veya amniotik sıvıda artmaz ve maternal kandaki düzeyleri doğumdan sonra ortadan kalkar. Klinik araştırmalar preeklampsinin öngörülmesi ve tanısında antianjiogenik proteinlerin kullanımına odaklanmıştır.

Endotel Hücre Hasarı

Endotel hücreleri prostoglandin, nitrik oksit ve endotelin salınımı ile damar duvarının tonusunu, damar yüzeyinin antitrombotik özelliğini, lökosit ve trombositlerin adezyonunun düzenlenmesini ve permeabilitesini sağlarlar, ayrıca pekçok büyüme faktörü ve sitokin salınımı fonksiyonları da vardır (48). Preeklampitik gebelerin serumlarında fibronektin, faktör VIII antijen,

trombomodulin, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) gibi endotel hasar belirteçleri artmıştır. Preeklampitik olgularda anjiyotensin II' ye karşı vasküler duyarlılıkta ve endotelin üretiminde artış, prostosiklin üretiminde ise azalış saptanmıştır (49).

Endotel hücre hasarı preeklampsi tablosunda saptanan klinik bulguları açıklayabilir. Endotel bağımlı vasküler tonus kontrolünün kaybedilmesi ve vazokonstriksiyon hipertansiyona; glomerüler vasküler permeabilitenin artması proteinüriye; kapiller permeabilitenin artması üçüncü boşluğa sıvı kaybı, hemokonsantrasyon ve ödeme; koagülasyon mekanizmasının bozulması ise yaygın damar içi pıhtılaşmaya (DIC) neden olur. Ayrıca, vazokonstriksiyon ve iskemi karaciğer hasarına yol açar.(43)

Sonuç olarak, preeklampsi yaygın, jeneralize endotel hasarı sonucu ortaya çıkan sistemik bir hastalıktır. Endotel vücudun her yerinde bulunur ve dolayısıyla da preeklampsi multisistemik bir klinik tablo sergiler.

PATOFİZYOLOJİ

Kardiyovasküler Sistem

Preeklampsi, hipovolemi, hipertansiyon ve artmış sistemik vasküler rezistans ile karakterizedir. Hipovolemi vasokonstriksiyon, kapiller yataktan sıvı kaybı veya başka bir nedene bağlı olabilir. Kan akımının direkt ölçümü ile birçok organın perfüzyonunun azaldığı bilinmektedir. Yine preeklampitik gebelerde tedavi öncesi yapılan ölçümlerde normal sol ventrikül dolma basıncı, artmış sistemik vasküler rezistans ve hiperdinamik ventriküler fonksiyon bulunmuştur(50).

Seri ekokardiyografik çalışmalarda preeklampsi kadınlarda %40' ında ventrikül yeniden yapılanmasına diyastolik disfonksiyonun eşlik ettiği gösterilmiştir. Diyastolik disfonksiyon sık olmasına rağmen kadınların çoğunda klinik olarak kalp fonksiyonları normaldir. Preeklampitik gebelerde ventrikül fonksiyonlarını değerlendiren çalışmalarda kardiyak fonksiyon tüm gebelerde hiperdinamik olsa da dolum basınçlarının yüksek oranda intravenöz sıvı infüzyonlarına bağlı olduğu belirtilmiştir. Preeklampitik gebelerin azalmış intravasküler kompartmanları vasospazm nedeniyle dışarıdan verilen sıvı ile doldurulamayacağı için bu hastalara fazla sıvı verildiğinde normal olan sol ventrikül dolma basıncı ve buna bağlı

kardiyak output da artacaktır(4). Preeklampitik gebeler fazla sıvı kadar volüm kaybına da hassastırlar. Doğumdan birkaç saat sonra vazospazmın çözülmesi ile volüm artar ve hematokrit değeri düşer.

Santral Sinir Sistemi ve Beyin

Preeklampside beyine giden kan akımında ve serebral oksijen metabolizmasında herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen normal gebelere oranla serebral vasküler dirençte belirgin bir artış olmaktadır. Eklampsi nedeniyle ölen hastaların üçte birinde peteşiden geniş hematomlara kadar uzanan serebral kanamalar görülmüştür(51). Eklampitik konvülzyonlardan sonra ise hastaların %75'inde spesifik olmayan, geçici, anormal elektroensefalogram bulguları mevcuttur. Bu hastaların bilgisayarlı tomografi görüntülerinde ise subkortikal ödem ve kanama ile uyumlu olabilecek kortikal hipodens alanlar dikkati çekebilir. Oksipital lob veya yaygın beyin ödemi körlük, letarji ve konvülsiyon gibi semptomlar oluşturabilir. Beyin kan akımındaki otoregülasyon mekanizması serebral perfüzyon basıncındaki değişimlere rağmen göreceli olarak sabittir.

Preeklampsi sendromunun nörolojik belirtilerinden baş ağrısı ve skotomun oksipital lobları tutma eğilimi olan serebrovasküler hiperperfüzyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Konvülziyonlar ikinci olası belirtidir ve eklampsi için tanı koydurucudur. Üçüncü belirti körlük preeklampside nadirdir. Eklampitik konvülsiyon geçirenlerin %15 inde görülür. Son olarak yaygın beyin ödemi gelişebilir ve ölümcül supratentoryal fitiklaşmayla sonuçlanabilir.

Hematopoetik Sistem

Bütün preeklampitik gebelerde hematolojik bozukluk olması şart değildir. Görülen patolojiler şunlardır; trombositopeni, bazı pıhtılaşma faktörlerinin miktarında azalma, hemoliz.

Preeklampsi-eklampsi olgularında maternal trombositopeni görülmektedir. Belirgin trombositopeni trombosit sayısının $<100000\text{mm}^3$ olması olarak tanımlanır ve ağır hastalığı gösterir. Doğumdan sonra birkaç gün düşmeye devam eder. 3 -5 gün sonra normal seviyeye çıkar. Trombositopeninin her hastada derecesi farklıdır. Trombositopeninin etyolojisinde trombosit bağlayan antikorlar sorumlu tutulmuştur.

Trombositopeniye ek olarak çok sayıda trombosit değışiklikleri bildirilmiştir. Bu değışiklikler β -tromboglobulin ve faktör 4 üreten α degranülasyon artışı ile ilişkili trombosit aktivasyonu ve trombosit yıkımının artmasıdır.(4)

Koagülasyon sistemindeki değışiklikler preeklampside klinik olarak belirgin değildir. Von Willebrand faktörün aktivitesinin Faktör VIII aktivitesine oranı artmıştır. Antitrombin III, protein S ve C seviyesi ise azalmıştır(52).

Ağır preeklampsi ve eklampsi olgularının %7'sinde dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) görülmektedir. DİK'te intravasküler prokoagülanlarda azalma, fibrin yıkım ürünlerinde artma ve mikrotrombüslere bağlı son organ hasarı vardır. DİK'in preeklampside oluş mekanizmasında vazospazma bağlı endotel hasarı sorumlu tutulmaktadır. Yine vasküler fibronektinin preeklampside yüksek bulunması bu görüşü desteklemektedir(53). Hemolizin oluş mekanizması vazospazma bağlı endotelial yüzeyin bozulması, trombositlerin bu yüzeylere yapışması, fibrin birikimi ve sonuçta mikroanjiopatik hemolizin gerçekleşmesi şeklinde açıklanır. Ağır preeklampsili ve eklampsili hastaların eritrositlerinin morfolojisi incelendiğinde çekirdek yapılarındaki farklılığa göre şizosit ve ekinosit olarak isimlendirilen hücrelerde artış görülmüş, bu değışiklikler normal gebelerde gözlenmemiştir.

Böbrekler

Gebelik süresince üriner sistemde hem anatomik hemde fizyolojik değışiklikler olmaktadır. Bunlarla birlikte ekstraselüler volüm değışikliklerini de bilmek, böbrek fonksiyonlarını anlamak ve gebenin serolojik testlerini yorumlayabilmek açısından gereklidir.

Gebe kadının böbrek boyutunun yaklaşık 1 cm arttığı X-Ray ile tespit edilmektedir. Bu artış kaliksler, renal pelvisler ve ureterlerdeki belirgin dilatasyonla kendini göstermektedir(54). Gebelik sırasında renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon oranı artar. Fakat preeklampitik hastalarda normal gebelere kıyasla renal perfüzyon %20, glomerüler filtrasyon oranı %32 oranında azdır. Preeklampitik hastalardan alınan renal biyopsilerde hastalığa ait değışiklikler izlenebilir. Bu hastaların glomerüler kapiller endotelinde şişme ve bununla birlikte endotel hücrelerinin altında ve aralarında fibrinojen derivelinin depozitleri görülür. Bu yapıya Spargo tarafından "glomerüler kapiller endoteliyozis" adı verilmiştir(55). Preeklampitik nefropatide görülen morfolojik değışimlerin rezolüsyonu doğumdan 48

saat sonra başlamakta ve tam rezolüsyon sıklıkla pospartum 4-6. haftalarda olmaktadır. Rezolüsyonun pospartum 6. aya kadar devam ettiğini bildiren çalışmalar mevcuttur(56).

Proteinüri, en azından belli bir derecede preeklampsi tanısını doğrular. Proteinüri geç gelişebilir ve bazı gebeler proteinüri ortaya çıkmadan önce doğum yapabilir veya eklampitik konvülziyon geçirebilirler. İdrarda protein belirlenmesi için optimum yöntem hala belirlenmemiştir. Dipstick protein ölçümleri idrar konsantrasyonuna bağlı olduğundan yalancı pozitif ve negatiflikler fazladır.24 saatlik idrarda 300 mg protein olması eşik değerdir. İdrarda protein:kreatinin oranının belirlenmesi 24 saatlik idrar ölçümünün yerini alabilir(57).

Karaciğer

Serumda karaciğer enzimlerinin yükselmesinin muhtemel sebebi, karaciğer lobüllerinin periferinde görülen periportal hemorajik nekrozlar şeklindeki lezyonlardır. Bu lezyonlardan ve kapsülden olan kanamalar subkapsüler hematomlara neden olabilmektedir. Karaciğer kapsülü altından olan kanama o kadar ciddi boyutta olabilir ki kapsül rüptüre olup hayatı tehdit edici intraperitoneal kanamaya sebep olabilir(58). Semptomatik tutulum ağır hastalığın bulgusu olarak kabul edilir. Tipik olarak orta ve ciddi derecede sağ üst kadranda veya epigastrik hassasiyet vardır.

Plasenta

Preeklampsi olgularında uteroplental kan akımı azalmaktadır. Normal gebelikte trofoblastların invazyonu ile spiral arterler dilate, rezistansı düşük damarlara çevrilirler. Preeklampside trofoblast invazyonu defektiftir. Preeklampitik hastaların uteroplental yapılarında meydana gelen belirgin histolojik değişiklikler hastalık için patognomoniktir ve akut arteroz olarak adlandırılır. Bu değişiklikler; endotel hücre hasarı, bazal membran bütünlüğünün bozulması, platelet depositleri, mural trombüs, fibrinoid nekroz, intimal hücre proliferasyonu ve myointimal hiperplazi, düz kas hücre hiperplazisi, düz kas hücrelerinde ve myointimal geniş yağ nekrozları, damar lümeninde daralmaya neden olan vazospazmla birlikte düz kas hücresi proliferasyonu gibi mikroskobik bulguları içermektedir.

Endokrin sistem

Normal gebelikte renin, anjiotensin ve aldosteron artarken preeklampitiklerde gebe olmayan kadınlardaki düzeye kadar iner. Normal gebelerde anjiotensin ve aldosterona karşı direnç varken preeklampitikler ise hassastır. Preeklampsidede norepinefrinin pressör etkilerine duyarlılık ve üriner katekolamin atılımında artış vardır. Bu olgularda vasodilatator etkili PGE2 ve PGI2 (prostasiklin) miktarı azalmış, vazokonstriktor etkili PGF2 miktarı artmıştır(36).

Human koryonik gonadotropin (HCG) seviyesi ağır preeklampsisi olgularında normal gebelere göre yüksek, hafif preeklampsisi hastalarında ise aynı olduğu daha önceki çalışmalarda görülmüştür(59). Daha sonra Said ve arkadaşları yaptıkları araştırmada normal gebeler ile karşılaştırıldığında preeklampitik gebelerde beta HCG değerini daha yüksek bulmuşlardır; hafif ve ağır preeklampsisi arasında ise fark bulamamışlardır. Yine preeklampsidede human plasental laktojen hormon (HPL) konsantrasyonu azalmış, atriyal natriüretik peptid ise yüksek bulunmuştur.

Preeklampsidede tiroid stimulan hormon (TSH) seviyelerinin arttığı, total T3 ve total T4 seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca TSH artışı preeklampsinin şiddetini belirlemede yardımcı gibi gözükmektedir. Preeklampsinin indüklediği tiroid fonksiyon testleri değişikliklerinin hastalığa sekonder hipotalamus-hipofiz-tiroid aksındaki fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

ÖNGÖRME VE ÖNLEME

ÖNGÖRME

Plasental Perfüzyon/Vasküler Dirençle İlişkili Testler

Provokatif Basınç Testleri:

-Anjiotensin infüzyon testi: Bu testte diyastolik kan basıncında 20 mm Hg artış oluşana kadar anjiotensin 2 infüzyonu yapılır. 8 ng/kg/dk' dan az infüzyona gerek duyan kadınlar preeklampsisi için risk altındadır. %20-40 arasında pozitif prediktif değeri vardır. Zaman alıcı ve komplike olması uygulama açısından güçlük oluşturur. Klinik pratikte kullanımının yeri günümüzde yoktur.

-Roll-over testi: Sol yan pozisyonda yatırılan 28-32 haftalık gebeler daha sonra sırt üstü yatırıp diastolik kan basınçları ölçülür. Bu manevra ile 20 mm Hg ve daha fazla yükselme pozitif kabul edilir. Pozitif test bulgusu olan kadınların çoğu sonradan gebeliğe bağlı hipertansiyon geliştirmişlerdir. Sensitivite %0-90, spesifite %24-91, negatif prediktif değer %85-90 bulunmuştur. Preeklampsi gelişen kadınlarda ise pozitif prediktif değer %33'tür. Roll-over testi basit olmakla beraber prediktivitesi düşük bir testtir.

-İzometrik egzersiz testi: Aynı prensiple bir el topunu sıkarak yapılır.

Uterin Arter Doppler Velosimetrisi:

Doppler ultrasonografide artmış uterin arter kan akım hızının belirlenmesi birinci ve ikinci trimesterde preeklampsi için bir öngörü testi olarak görev yapar. Artmış akım direnci diastolik bir çentik artışıyla kendini gösteren anormal bir dalga formuna neden olur. Bunlar preeklampside değil intrauterin büyüme kısıtlılığında değerlidir(ACOG 2013 çalışma grubu). Bazı araştırmalarda erken başlangıçlı preeklampsi için umut vadetmektedir(60).

Böbrek Fonksiyon Bozukluğu İle İlişkili Testler

Serum Ürik Asit Düzeyi:

Preeklampside renal damarlarda vazospazm ve glomerüler fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak maternal kanda ürik asit arttığı, ancak maternal ve fetal komplikasyonların ağırlığını göstermede iyi bir prognostik faktör olmadığı gösterilmiştir.

Mikroalbuminüri :

Duyarlılığı %7 ile 90, özgüllüğü %29 ile 97 arasında değişmektedir. Yakın zamanda yapılmış çalışmalarda idrar albümin:kreatinin oranının anlamlı olabileceği ileri sürülmüştür(57).

Endotel Fonksiyon Bozukluğu Ve Oksidatif Stresle İlişkili Testler

Fibronektin Düzeyi :

Fibronektin endotelin bazal tabakasında bulunan ve endotel hasarı ile miktarı artan bir maddedir. Preeklampsi patogeneğinde endotel hasarına bağlı olarak yükseldiği düşünülmektedir(53).

Plazma Antitrombin III Düzeyi:

Antitrombin III serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olup karaciğerde sentezlenir. Trombine bağlanarak trombinin fibrinojen üzerine etki etmesini engeller. Ayrıca faktör X ve XII'yi inhibe ederek antikoagülan etki oluşturur. Yapılan çalışmalarda preeklampitik gebelerde antitrombin III düzeyinin belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak bu düşüş hastalığın ağırlığının belirlenmesinde önemlidir ve geç bir bulgudur. Bu yüzden erken tanı testi olarak kullanımı uygun değildir.

Oksidatif Stres:

Gebelik, plasental mitokondriyal aktivitenin, özellikle süperoksit anyonları olmak üzere reaktif oksijen türlerinin arttığı bir durumdur. Preeklampsi ise bu reaktif oksijen ürünlerinde aşırı artışın olduğu bir durumdur (61). Oksidatif stress markırları arasında malonilaldehid, demir, trigliseridler, serbest yağ asitleri, lipoproteinler vardır.

ÖNLEME

Preeklampsi gelişmesini önlemek ve insidansını azaltmak için birçok klinik çalışma yapılmıştır. Ancak hastalığın etyolojisinin multifaktöriyel olması ve tam olarak bilinmemesi nedeniyle yapılan tedavilerin hiçbiri hastalığı önlemede tam olarak etkili değildir (62). Diyetin düzenlenmesi, düşük doz aspirin tedavisi ve antioksidanlar preeklampsiyi önlemeye yönelik girişimlerdir.

Diyetin Düzenlenmesi

Preeklampsiyi önlemede bilinen en eski yöntem sodyum kısıtlamasıdır. Ancak yapılan randomize kontrollü klinik çalışmalarda sodyum kısıtlayıcı diyetin, gebelikte görülen hipertansiyonu önlemede etkisiz olduğu gösterilmiştir(63). İlk kez Belizan (1989) diyetle kalsiyum alımında azlığın gebeliğe bağlı hipertansif hastalık gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir. Preeklampside hiperparatiroidizm gelişmesi ile iyonize kalsiyumun artarak düz kaslarda kasılmaya ve bunun da kan basıncında artmaya yol açtığı gösterilmiştir. Diyetle verilen kalsiyum ile hiperparatiroidinin

önlendiği düşünölmektedir. Bucher (1996) preeklampsinin önlenmesinde kalsiyumun etkili olduğunu göstermiştir. Ancak Levin ve ark.(1997), 4589 sağlıklı nullipar hastayı kapsayan çalışmada diyetle günde 2 gr kalsiyum ve plasebo vermiş, verilen kalsiyumun gebelikte görölen hipertansif hastalıkların hiçbirinin engellemediğini göstermişlerdir. Patrelli ve arkadaşları(2012) yüksek riskli gebelerde artmış kalsiyum alımının preeklampsi riskini azalttığını bildirmişlerdir(64). Tüm bu çalışmalar bir araya getirildiğinde gebelerde kalsiyum eksikliği yoksa diyete kalsiyum eklenmesinin olumlu etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır(4).

Diyetle balık yağı kapsöllerini verilerek dışardan esansiyel yağ asidi verilmiş ve prostoglandinlerin dengesini prostosiklin yönüne çekmek amaçlanmış ancak etkili olduğu gösterilememiştir.

Antioksidan Tedavi

Preeklampside oksidatif strese maruz kalınmaktadır. Yapılan çalışmalarda E vitamini ve C vitamini verilmesinin endotel hücre aktivasyonunu azaltarak preeklampsi insidansında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca preeklampsi gelişen kadınlarda bu iki vitaminin plazma düzeylerinin azaldığı bulunmuştur(65). Ayrıca yakın zamanda yapılan randomize kontrollü çalışmaların hiçbirinde vitamin E ve C verilen gebelerde plasebo ile karşılaştırıldığında preeklampsinin azaldığı gösterilememiştir. De-Regil ve arkadaşlarının 2012'de yaptıkları metaanalizde D vitamin desteğinin yararı da gösterilememiştir(66).

Düşük Doz Aspirin

Aspirin düşük dozlarda trombositlerde tromboksan A2 sentezini selektif olarak baskılamakta ve bu etkisini siklooksijenazı irreversibl inhibe ederek yapmaktadır. Günlük 50-150 mg aspirin desteğinin preeklampsiyi önlemede etkili(67) ve etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar vardır(68). Vainio ve ark. (2002) aspirin kullanımının preeklampsi ve gebelik hipertansiyonu insidansını anlamlı olarak azalttığını göstermişlerdir. Özellikle 37. gebelik haftası öncesi preeklampsi görölme insidansı belirgin olarak azalmıştır(67).

Yapılan çalışmalarda düşük risk grubunda olan hastalarda düşük doz aspirin kullanımı preeklampsiyi önlemede etkisiz bulunmuş, ancak yüksek riskli hastalarda etkili olduğu ve bu hasta grubunda kullanılabileceği belirtilmiştir. Yapılan

metaanaliz ve derlemelerde antitrombosit ilaç alan gebelerde süperempoze preeklampsi, preterm doğum ve olumsuz gebelik sonuçlarının %10 oranında azaldığı ve düşük doz aspirinin ağır preeklampside yararlı olduğu bildirilmiştir. ACOG 2013 çalışma grubu yüksek riskli hastalarda preeklampsinin önlenmesi için düşük doz aspirin kullanılmasını önermektedir(4).

Düşük Doz Aspirin İle Heparinin Birlikte Kullanılması

Erken başlangıçlı ağır preeklampsi ve düşük ağırlıklı bebek doğurma öyküsü olanlarda düşük moleküler ağırlıklı heparin ve düşük doz aspirinin birlikte kullanımının gebelik sonuçlarına etkisi araştırılmıştır. Ve düşük moleküler ağırlıklı heparin ve düşük doz aspirinin birlikte kullanıldığı gebelerde gebelik sonuçlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir.(69)Günümüzde bu gözlemsel verilere dayanarak öneride bulunmak olanaklı değildir.

YÖNETİM

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonun kesin tedavisi doğumdur. Doğum dışındaki bütün tedavi ve yaklaşımlar semptomatiktir ve altta yatan patolojiye yönelik değildir. Doğum her zaman anne açısından tercih edilecek bir tedavi yöntemidir. Ancak, fetus açısından değerlendirdiğimizde, gebeliğin erken sonlandırılması her zaman fetusun yararına değildir. Dolayısıyla kesin tedavi olan doğumun zamanlamasına, anne ve fetusun çıkarları değerlendirilerek karar verilmelidir. Gebeliğin uzatılmasının anne açısından bir faydası yoktur, tek faydası fetüse yöneliktir. Ana hatlarıyla anne ve fetusun tehlikede olduğu ‘Ağır preeklampşik’ gebelerde maternal endikasyonla gebelik sonlandırılmalıdır. ‘Hafif preeklampşik’ gebelerde ise, fetusu düşünerek, yakın takiple, gebeliğin miadına kadar devamına olanak sağlanabilir.

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon sistemik bir hastalıktır. Vücudun tüm organ ve sistemleri etkilenmiştir. Ağır gruptaki gebelerde anne hayatı ciddi tehlike altındadır. Bu durum, obstetrik acil bir durumdur ve yoğun bakım gerektiren, ciddi sorunları beraberinde getirir. Kesin tedavi doğum olmakla birlikte, doğumun kendisi hastanın genel sağlık durumunu düzeltmez. Dolayısıyla hastanın klinik ve laboratuvar durumunun tüm detayları ile ortaya konulması ve hemodinamik dengenin sağlanması gerekir.

Hafif Preeklampsia Yönetimi

Ağır olmayan hipertansiyonu olan gebelerin çoğu ayaktan izlenebilir. Günün büyük kısmında sedanter aktivite önerilir. Riskli durumlar ve görülebilecek belirtiler öğretilir. Takipler 3-4 gün aralarla olacak şekilde sıklaştırılır. Yeni başlayan hipertansiyonu olan gebelerde, persistan veya kötüleşen hipertansiyonu olanlarda yada proteinüri gelişimi varsa hastaneye yatış düşünülmelidir. Uygulanacak sistematik değerlendirme şunları içermelidir:

-Preeklampsik semptom gelişimi ve hızlı kilo alımı gibi bulgular dikkatli bir şekilde günlük olarak gözden geçirilmeli.

-Günlük tartı izlemi yapılmalı

-En az 2 günde bir proteinüri veya idrar protein:kreatinin bakılmalı

- Daha önceki tansiyon ölçümleri yüksek değilse 4 saat aralıklarda tansiyon takibi yapılmalı

-Kreatinin, karaciğer transaminazları ve trombosit sayısını içeren hematolojik tetkikleri yapılmalı

-Fetusun büyüklüğü, iyilik hali ve amniyotik sıvı volümü klinik veya sonografik olarak değerlendirilmelidir.

Günün büyük kısmında fiziksel aktivite kısıtlaması yararlı olabilir ancak mutlak yatak istirahati gerekli değildir.(ACOG çalışma grubu 2013)

Diyet yeterli kaloriyi içermelidir sodyum ve sıvı alımı kısıtlanmamalıdır.

Bu izlemin amacı kötüleşen preeklampsinin erken dönemde belirlenmesi, doğum zamanlamasını içeren bir eylem planının yapılmasıdır. Bu gözlemlerden herhangi biri ağır preeklampsia tanısına yol açıyorsa daha ileri bir yönetim gerekmektedir.

Hafif preeklampside antihipertansif tedavilerin yararı yapılan çalışmaların hiçbirisinde gösterilememiştir. Antihipertansif tedavilerin fetal büyümeyi olumsuz şekilde etkileyebileceğini öne süren çalışmalar da mevcuttur(4, 70).

Hastaneye yattıktan sonra düzelmeyen ve ağırlaşan preeklampside hem anne hem de fetus sağlığı için doğum önerilir. Doğum indüksiyonu ile vajinal doğum

önerilmektedir. Doğum induksiyonuna yönelik girişimler başarısız olduğunda ağır olgular için sezeryan endikedir.

Ağır Preeklampsi Yönetimi

Ağır preeklampsi tanısı konulan 23 hafta altındaki gebelerde sağ kalan yenidoğan olmadığı için gebeliğin sonlandırılması önerilmektedir.24-34 gebelik haftası arası ağır preeklampside izlem yönetiminin riskine oranla yararının daha yüksek olduğunu doğrulayan çalışmalar yetersizdir. Ancak izlem yönetiminin 34 hafta altında mantıklı bir yaklaşım olduğu Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği tarafından desteklenmektedir(4).

Ağır preeklampsi bulguları varlığında maternal ve fetal izlem hastaneye yatırılarak yapılmalıdır.34 hafta altında fetal akciğer matürasyonunu artırmak için glikokortikoid verilmeli, hipertansiyon kontrol altına alınmaya çalışılmalıdır. Ağır preeklampside konvülsiyon riski yüksek olduğundan MgSO₄ profilaksisi verilmelidir. MgSO₄ uygulamasında 100 ml iv sıvı içerisinde 4 gr magnezyum sülfat yükleme dozunu takiben 100 ml iv sıvı içerisinde 2 gr/saat ten 24 saat süreyle idame doz verilir. Bazı kaynaklar idame dozu 1 gr/saat olarak önermektedir. Vital bulgular ve idrar çıkışı yakından takip edilir. Maternal ve fetal değerlendirme günlük olarak yapılır. Böbrek fonksiyonları ve HELLP sendromu için seri laboratuvar tetkikleri yapılır. Ağır preeklampsi belirti ve bulgularının persiste etmesi veya ilerlemesi, eklampsi, akciğer ödemi, HELLP sendromu gelişmesi, ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu, dekolman , fetal iyilik halinin bozulması durumunda doğum kararı alınır.

Eklampsi Yönetimi

Eklampsi rejiminin ilkeleri şunlardır:(71)

-Yükleme dozunda MgSO₄ verilerek konvülsiyonlar kontrol altına alınır.Bunu magnezyumun sürekli infüzyonu izler.

-Kan basıncını kontrol altına almak için aralıklı olarak antihipertansif ilaç uygulanır.

- Belirgin akciğer ödemi yoksa diüretiklerden kaçınılmalı, aşırı sıvı kaybı olmadığı sürece intravenöz sıvı kısıtlaması uygulanmalı ve hiperozmotik ajanlardan kaçınılmalıdır.

-Preeklampsinin gerilemesi için fetüs doğurtulmalıdır.

Şiddetli Hipertansiyonun Kontrolü

Antihipertansif tedavide amaç, kan basıncının güvenli, kabul edilebilir sınırlarda (sistolik 160 mmHg'nın, diastolik 110 mmHg'nın altında) tutulmasıdır. Hipertansiyon tedavisinde dikkat edilecek husus, maternal serebrovasküler hasarı ve konjestif kalp yetmezliğini önlemek ve ayrıca serebral perfüzyonu ve uteroplental kan akımını yeterli düzeyde tutmaktır. Kan basıncındaki ani yükselme (diastolik > 120 mmHg), intraserebral kanama, hipertansif ensefalopati, akut böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, ventriküler aritmi ve plasenta dekolmanına neden olabilir. Bu aşamada uygulanan tedavi akut antihipertansif tedavi olmalıdır. En sık kullanılan üç ilaç, hidralazin ,labetolol ve nifedipindir.

Hidralazin:

İntravenöz 5 mg lık başlangıç dozu uygulanır ve istenilen yanıt elde edilene kadar 15-20 dk arayla 5-10 mg dozlar verilir. Toplam doz 30 mg ile sınırlıdır. Ve hedef diyastolik basıncı 90 ila 110 mmHg'a düşürmektir.

Labetolol:

Başlangıç dozu olarak 20mg intravenöz bolus dozu ile başlanır.10 dk içinde etkinlik sağlanamazsa 40mg labetolol verilir. Daha sonra toplam doz 220 mg aşmamak şartıyla istenen yanıtı ulaşıncaya kadar her 10 dakikada bir 80 mg verilebilir.

Nifedipin:

Gerektiğinde 30 dakikada bir tekrarlanmak üzere oral olarak 10 mg başlangıç dozu önerilmektedir. Dilatı kullanımını artık önerilmemektedir.

- Diüretikler kan basıncını düşürmek için kullanılmamalıdır.

- MgSO4 antihipertansif tedavi amacıyla kullanılmamalıdır.

-Laktatlı ringer solüsyonu saatte 60ml hızla ve 125ml/saat aşmamak koşuluyla verilir. Akciğer ve beyin ödemi riski nedeniyle fazla sıvı vermekten kaçınılmalıdır.

UZUN DÖNEM SONUÇLAR

Gebeliğin neden olduğu hipertansiyonun doğumdan sonra 12 hafta içerisinde düzelmesi gerekmektedir. Hipertansiyonun bu süreden daha uzun olması kronik hipertansiyon olduğunu düşündürür.

Preeklampsili gebelerde kardiyovasküler hastalık için uzun dönem riskleri değerlendiren sistematik derleme ve metaanalizler yaşamın daha sonraki dönemlerinde hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, inme, venöz tromboemboli riskinin arttığını göstermiştir. Lykke ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yaklaşık 15 yıllık bir izlem sonrası kronik hipertansiyon insidansının anlamlı bir şekilde gestasyonel hipertansiyonlu kadınlarda 5,2 kat, hafif preeklampside sonra 3,5 kat, ağır preeklampside sonra 6,4 kat arttığını göstermişlerdir. Önemli olarak bu araştırmacılar tip2 diyabet riskinde de 3,5 kat gibi anlamlı bir artış bildirmişlerdir(72).

Preeklampsi gelişecek böbrek hasarının da bir belirteci olabilir. Norveçte 40 yıllık kayıtları inceleyen bir çalışmada böbrek yetmezliği riskinin preeklampsi olan kadınlarda 4 kat arttığı bildirilmiştir. Tekrarlayan preeklampsili kadınların daha yüksek bir riske sahip olduğu belirtilmiştir(73).

Eklamptik konvülziyon geçiren kadınlarda ortaya çıkan beyin beyaz cevher lezyonlarının uzun süre kaldığı saptanmıştır(74). Bu kadınlarda kognitif bozuklukların olduğu, uzun süreli dikkatin bozulduğu ve görmeye bağlı yaşam kalitesinin daha düşük olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.

İNFLAMASYON

İnflamasyon, organizmanın endojen veya ekzojen uyarılara karşı başlattığı, yaşamın devamı için gerekli fakat spesifik olmayan yanıtıdır. Bu yanıtın biyolojik amacı, uyarının neden olduğu hücre sel yaralanmayı tamir etmek, hücre ve yabancı cisim atıklarını temizlemek, bakteri ve/veya uyarıyı sınırlandırarak organizma üzerine olan zararlı etkileri engellemektir. İnflamasyonun tetiklenmesi gerek enfeksiyöz (gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler, virüs, mantar, parazit vb.) gerekse enfeksiyöz olmayan (travma, yanık, yabancı cisim, iskemi, pankreatit vb.) birçok farklı mekanizma ile olabilir(75).

Sistemik bir şekilde inflamasyon sırasında gelişen fizyopatolojik olayları şöyle sıralanabilir:

1. Vasküler damar yatağındaki çap değişiklikleri sonucu kan akımının artması,
2. Mikrosirkülasyondaki yapısal değişiklikler sonucu plazma proteinlerinin ve lökositlerin dolaşımdan ayrılması,
3. Lökositlerin, mikrosirkülasyonun olduğu yere göçü ve orada çoğalması,
4. Kompleman, pıhtılaşma, kontakt aktivasyon sistemi ve kimyasal mediatörlerin aktivasyonu.

Vasküler yataktaki değişiklikler yaralanmanın şiddetine göre değişmekle beraber önce vazokonstriksiyon ardından da vazodilatasyon ile kan akımı artar. Bu da kızarıklık ve ısı artışına neden olur. Sirkülasyondaki yavaşlama ile mikropiller yatakta permeabilite artışı ve proteinden zengin sıvıların ekstravasküler dokulara geçmesi sağlanır. Sıvı kaybı, damar yatağındaki vizkoziteyi artırır ve staz gelişir. Bu sırada lökositlerin damar dışına çıkmasını kolaylaştırır.

İnflamasyonun en önemli bulgusu proteinden zengin eksudanın artmış vasküler permeabilite nedeniyle interstisyel alana geçmesi ve ödemin gelişmesidir.

Vasküler permeabilite artışı şu şekilde açıklanabilir:(76)

-Venüllerdeki endotelial boşluklar vazoaaktif maddelerin (histamin, bradikinin, lökotrienler, substans P ve diğer mediatörler) agonistik uyarıları sonucu kontrakte olurlar. Böylece endotel aralıkları genişler ve transfer mümkün olur.

-Endotel iskeletinin yeniden yapılanması (sitoskeletal reorganizasyon, endotelial retraksiyon): Sitokinlerin (IL-1, TNF, IFN) ve hipoksinin endotel hücreleri üzerindeki etkisi sonucunda yeniden yapılanma başlar ve bu organizasyon sırasında endotel hücreleri birbirinden ayrılır.

-Artmış transitozis: Bazı uyarılar örneğin vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) endotel hücreleri arasındaki kanalların çapını ve sayısını artırarak etkili olur.

-Direkt endotel hasarı: Şiddetli yanık, litik bakteriyel infeksiyonlar sırasında gözlenebilir.

-Lökosit bağımlı endotel hasarı: İnflamasyonun erken dönemlerinde lökositler endotele yapışır ve buradan da olayın olduğu alana göç ederler. Bu yapışma sırasında lökositlerden salınan toksik oksijen türevleri ve proteolitik enzimler endotel hasarına neden olabilir.

-Yeni oluşan damar yatağından kaçaklar olabilir. Tamir sırasında endotel hücrelerinin proliferasyonu sonucu yeni damarlar meydana gelir (anjyogenezis). Endotel hücrelerinin değişimi tamamlanana ve interselüler bileşkeler tekrar meydana gelene kadar damar yatağından kaçaklar olabilir.

ENDOTELİN İNFLAMASYONDA ROLÜ

Endotel hücreleri aktif olarak koagülasyon sisteminde, vazomotor tonusun ayarlanmasında, vasküler permeabilitede, anjyogenezis ile vaskülarizasyonun artmasında, adezyon moleküllerinin ekspresyonu ile lökositlerin yaralanmanın olduğu bölgeye gelmesinde ve inflamasyonda önemli görevleri üstlenirler(77). Ayrıca da birçok biyoaktif maddenin (arasidonik asit metabolitleri, nitrik oksit, endotelin peptidler, platelet aktivite edici faktör vb.) yapım ve yıkımında da görev alırlar. Bu nedenlerden dolayı inflamasyonda önemli bir görev üstlenirler.

LÖKOSİT FONKSİYONLARI

Vücudumuzun yabancı cisim ve bakterilere karşı savunma mekanizmasında en basit fakat en etkin olanı dolaşımda bulunan fagositik hücrelerdir. İnflamasyon sırasında en önemli basamak lökositlerin (polimorfonükleer nötrofil) yaralanmanın olduğu yere transferidir (78). Bu önemli fonksiyonlarını yapabilmeleri için; damar lümeni içerisinde lökositlerin endotele yaklaşması (marjinyasyon, yuvarlanma ve adezyonu), damar dışına çıkmaları için endoteli geçmeleri (diapedez) ve yaralanmanın olduğu yere doğru bağ dokusu içinde ilerlemesi (kemotaksi) gereklidir. Sadece nötrofiller değil diğer hücreler de (monosit, lenfosit, eozinofil ve bazofiller) bu yolu kullanırlar. Lökositlerin herhangi bir uyararla aktivasyonu bu hücrelerden inflamasyonda önemli rol alan mediatörlerin salgısına neden olur.

İNFLAMASYONUN KİMYASAL MEDIATÖRLERİ

İnflamasyon sırasında birçok mediatör açığa çıkmaktadır. Bunlar ya plazmada ya da hücrelerde bulunurlar. Plazma kökenli olanlar aktive edilecekleri zamanı bekleyen ürünlerden oluşur (kompleman, kontakt aktivasyon ve pıhtılaşma sistemi). Hücrede

bulunanlar ise ya intraselüler granüllerde depolanır (histamin, serotonin, lizozomal enzimler) veya yeni sentez edilirler (prostaglandinler, lökotrienler, PAF, sitokinler, nitrik oksit). Salgılanmaları için uyarıya ihtiyaç vardır. Mediatörlerin majör hücrel kaynağı; trombositler, nötrofiller, monosit, makrofaj, mast hücreleri ve mezankimal hücrelerdir (endotel, düz kas, fibroblast ve epitel). Birçoğu biyolojik aktivitelerini göstermede hedef hücrelerdeki özel reseptörleri kullanırlar. Bazıları ise lizozomal proteaz gibi kendileri doğrudan enzimatik aktiviteye sahiptir. Bir kimyasal mediatör diğerlerini hedef hücreler yolu ile salgılatırabilir. Bazılarının etkileri inflamasyonu şiddetlendirirken bazıları buna karşı zıt etki oluşturabilir. Bir veya birden çok hücreyi etkileyebildikleri gibi farklı hücrelerde farklı farklı etkiler de gösterebilirler. Genelde yaşam süreleri çok kısadır. Organizmada ya çabuk yıkılırlar (araşidonik asit metabolitleri), ya enzimler ile inaktive edilirler (kininaz bradikininini inaktive eder) veya inhibe edilirler (kompleman inhibitörleri).

Vazoaktif Aminler

Histamin: Zengin olarak mast hücrelerinde ve damar yatağına komşu bağ dokuda bulunur. Buna ek olarak bazofil ve trombositlerde de vardır. Arteriollerde dilatasyon ve venüllerde permeabilite artışına neden olur. Etkilerini H₁ reseptörleri aracılığı ile gösterirler. İnflamasyonun başlangıcında vasküler permeabiliteyi arttıran en önemli mediatördür.

Serotonin: Trombositlerde ve enterokromaffin hücrelerinde bulunur. Trombositlerin kollajen, trombin, ADP, antijen-antikor kompleksi ile reaksiyona girmesi salgıyı başlatır. Histamin gibi permeabiliteyi artırır.

Plazma proteazları

Kompleman, kinin, pıhtılaşma sistemlerinden oluşur.

Kompleman sistemi: Büyük bölümü plazmada inaktif olarak bulunan 20 proteinden oluşur. Klasik ve alternatif yol olmak üzere 2 ana yol ile aktive olur. Meydana gelen anafilatoksinler (C3A, C5A, C4A), vasküler permeabilite artışı, lökosit aktivasyonu, adezyonu, kemotaksis ve opsonizasyondan sorumludurlar.

Kinin sistem: Plazmada bulunan kininojenlerden spesifik proteaz olan kallikrein ile vazoaktif peptidler meydana gelir. Bunlardan bradikinin en potent olanıdır.

Vasküler permeabiliteyi artırır. Arteriyel sistemde damar dilatasyonu yapar, ağrı mediatörüdür. Düz kaslarda kasılmaya neden olur.

Pıhtılaşma sistemi: Özellikle Hageman faktörün aktivasyonu önemli rol oynar. İntrensek ve ekstrinsek mekanizmalar ile meydana gelen iki spesifik komponent nedeniyle pıhtılaşma sistemi inflamasyon ile yakından ilişkilidir. Trombin uyarımı ile fibrinojenden fibrin meydana gelir. Açığa çıkan fibrinopeptidler aynı zamanda artmış vasküler permeabilite ve lökosit kemotaksisinden sorumludur. Trombin ayrıca artmış lökosit adezyonu, fibroblast proliferasyonuna neden olur. Pıhtılaşma sisteminde rol alan diğer önemli ürün ise faktör Xa'dır. Bu ise hücre proteaz reseptör 1'e bağlanarak inflamasyon mediatörü olarak görev yapar. Permeabilite artışına neden olur. Yine pıhtılaşma sonucunda aktive olan fibrinolitik sistem sayesinde plazmin açığa çıkar bu da birçok mediatörü tetikler.

Araşidonik asit metabolitleri: Araşidonik asit metabolitlerine eikazonoidler denir ve iki majör enzim aracılığı ile sentezlenirler. Siklooksijenaz yolu ile prostasiklin (PGI₂), tromboksan A₂ (TxA₂), PGE₂, PGD₂, PGF_{2a} meydana gelir. Bunlar inflamasyonda ağrı ve ateş gelişiminde de rol oynarlar. Lipooksijenaz yolu ile lökotaksinler oluşur ve inflamasyonda önemli görevleri üstlenirler.

Platelet aktive edici faktörler (PAF): Biyoaktif fosfolipid kaynaklı mediatördür. Bazofil, nötrofil, monosit, makrofaj, mast ve endotel hücrelerinden PAF sentezi yapılır. Düşük dozlarda vazodilatasyon yapar. Venüllerde permeabiliteyi artırıcı etkisi histamine göre 100 kat daha potenttir. Lökositlerin endotel adezyonu, kemotaksis, degranülasyon ve oksidatif reaksiyonu artırır. Buna ek olarak inflamasyonun bilinen kardinal bulgularında görev yapar.

Sitokinler: Protein veya polipeptid yapıda moleküllerdir. Kendilerinin hiçbir intrinsek ve enzimatik aktivitesi olmadığı halde inflamasyon sırasında uyarana karşı (bakteri, yabancı cisim vs.) başlatılmış immün cevabın bir parçası olarak görev alırlar. Bu şekilde hedef hücrelerdeki spesifik reseptörlere bağlanır ve hücre davranışını değiştirirler. Kök hücrelerinden, özellikle lenfosit, makrofaj, endotel, epitel ve bağ dokusu hücrelerinde sentezlenir ve salgılanırlar. Otokrin, parakrin, endokrin etkileri olabilir.

Uyaran ile karşılaşıldığında organizmadaki tüm sitokin ağı harekete geçer. Sadece birinin aktivasyonu hepsini tetikler ve aşırı düzeylerde salgılanır. Böylelikle

proinflamatuvar sitokinler (TNF, IL-1, IL-12, IFN- γ , IL-6 vb.), bunlarla zıt etkileri olan antiinflamatuvar sitokinler (IL-10) ve çözümlü haldeki proinflamatuvar sitokin inhibitörleri salınır. Bu proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki denge ne tarafa doğru değişirse inflamasyonun gidişi de o yönde olur(79).

Sitokinler inflamasyondaki en önemli etkilerini endotel, lökosit, fibroblast ve akut faz reaktanları üzerine gösterirler. Endotel aktivasyonu ve endotelyal adezyon moleküllerinin sentezini arttırmalarının yanında, birçok kimyasal mediatörün, büyüme faktörlerinin, eikazonoidlerin, ve nitrik oksit salımını arttırırlar. Trombojenisiteye neden olurlar. TNF aynı zamanda nötrofillerin etkilerini arttırır ve proteolitik enzim deşarjı ile hücre hasarına neden olabilir.

Nitrik oksit (NO): Başlangıçta endotel kaynaklı damar gevşeten faktör diye tanımlanmıştır. Aslında çözümlü bir gaz olan nitrik oksit sadece endotel hücrelerinden değil makrofajlar ve spesifik nöronlardan da salgılanır. İnflamatuvar olaylarda nitrik oksit önemli görev yapar. Nitrik oksit inflamasyonda trombosit agregasyon ve adezyonunu ayrıca mast hücre bağımlı inflamasyonu baskılar. Lökosit toplanmasını, regüle eder. Normal şartlarda nitrik oksit üretiminin bloke edilmesi lökositlerin postkapiller venüllerdeki yuvarlanmalarını ve adezyonlarını kolaylaştırır. NO aynı zamanda enfeksiyona karşı vücudu koruma cevabında da rol alır.

Serbest radikaller: Süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalleri (OH^-) majör tipler olup hücre içinde üretilirler ve nitrik oksit ile birleşerek reaktif nitrojen türevleri meydana gelir. Bunların ekstraselüler olarak az miktarlarda salınımı kemotaksis, sitokin ve endotel lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonuna neden olur. Aşırı salınımı ise vücut için zararlıdır. Endotel hücre hasarı ve vasküler permeabilite artışı, antiproteazların inaktivasyonu hücrelerin yaralanmasına neden olur.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Eylül 2010- Eylül 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'ne preeklampsi tanısıyla yatışı yapılan ve doğum yapan 138 kadın vaka grubu olarak, 2017 senesinde hastanemizde doğum yapmış gebeliğinde herhangi bir komplikasyon gelişmemiş, gebelik süresince ve sonrasında hipertansiyon hastalığı olmayan 51 kadın kontrol grubu olarak dahil edildi. Çalışma öncesinde hastane etik kuruluna başvurulurak ilaç dışı klinik araştırma izni alındı.

Çalışmaya dahil edilen preeklampsi grubu hafif preeklampsi (61 hasta) ve ağır preeklampsi (77 hasta) olarak iki gruba ayrıldı. Bu ayrım Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği çalışma grubunun (2013) ağır preeklampsi kriterlerine göre yapıldı. Preeklampsinin ağırlığını gösteren belirteçler TABLO 2'de gösterilmiştir. Bu kriterler; (4)

- Diyastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg, sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg olması
- Baş ağrısı, görme bozukluğu, epigastrik ağrı, oligüri, konvülsiyon(eklampsi) varlığı
- Serum kreatinin düzeyinin artması ($> 1,1$ mg/dl)
- Serum transaminaz yüksekliğinin belirgin artmış olması
- Trombositopeni varlığı ($< 100.000/mm^3$)
- Akciğer ödeminin olması
- Belirgin intrauterin büyüme kısıtlılığının olmasıdır.

20. gebelik haftasından küçük gebeler, kronik hipertansiyon varlığı, kronik sistemik hastalığı olan gebeler, çoğul gebelik, maternal enfeksiyon varlığı, koryoamnionit gelişen gebeler, maternal inflamatuvar hastalığı olan gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara ait bilgiler dosyalarının retrospektif olarak taranmasıyla elde edildi. Gebelik yaşı tayininde son adet tarihi, obstetrik muayene ve ultrasonografik bulgular esas olarak alındı. Her hasta için yaş, parite, doğum haftası ve doğum şekli incelendi. Perinatal sonuçların değerlendirilmesi için doğum ağırlıkları, 0. ve 5.

Dakika APGAR skorları kaydedildi.Hastaların kan ve idrar örneklerinde hemogram, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin) ve tam idrar tetkiki ölçümleri belirlendi. Kortikosteroid ve MgSO4 tedavilerinin laboratuvar parametrelerini etkilemesinin önüne geçmek için hastaneye yatıştaki ilk laboratuvar sonuçları değerlendirmeye alındı.

İstatistiksel Analiz:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 21 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılım analizi Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, standart sapma) yanısıra devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametreler ikili gruplarda student t testi, üçlü gruplarda Oneway ANOVA testi ile değerlendirildi.Normal dağılım göstermeyen devamlı değişkenler ikili gruplarda Mann Whitney U testi, üçlü gruplarda Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi.Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. İnflamatuvar parametrelerin preeklampsi ve eklampsi ile korelasyonunu göstermek amacıyla Spearman korelasyon analizi yapıldı. İnflamatuvar parametrelerin ağır preeklampsi öngörüsündeki yerini belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 189 vaka, önce preeklampsi (138 hasta) ve kontrol grubu (51 sağlıklı gebe) olacak şekilde iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Daha sonra ağır preeklampsi grubu (77 hasta) , hafif preeklampsi grubu (61 hasta) ve kontrol grubu (51 sağlıklı gebe) olarak üç grup arasında incelendi.

Preeklampsi ve kontrol grubu arasındaki demografik verilerin karşılaştırılması TABLO 4' de gösterilmiştir. Araştırmada değerlendirilen preeklampsi grubunun yaş ortalaması $30,6\pm 6,8$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması $30,1\pm 5,1$ idi. İki grup arasında yaş ortalamalarında istatistiksel olarak fark saptanmadı.($p=0,57$)

Preeklampsi grubunun %55 i, kontrol grubunun ise % 99 u multipar gebelerden oluşuyordu.Üç grup arasında paritede istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.($p=0,06$)

Preeklampsi grubunda ortalama sistolik kan basıncı $155,2\pm 25,3$ mmHg iken kontrol grubunun ortalama sistolik kan basıncı $110,5\pm 24,6$ mmHg olarak bulundu.

Preeklampsi grubunda ortalama diyastolik kan basıncı $105,1\pm 18,2$ mmHg kontrol grubunun ortalama diyastolik kan basıncı ise $70\pm 14,3$ mmHg idi.

İki gruplar arasında ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.($p<0,001$)

Doğumdaki gestasyonel yaş gruplara göre değerlendirildiğinde preeklampsi grubunda ortalama gestasyonel yaş $34,9\pm 3,1$ hafta olarak bulundu.Kontrol grubunun gestasyonel yaş ortalaması ise $38\pm 0,9$ hafta idi. Gruplar arasında doğumdaki ortalama gestasyonel yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark vardı.($p<0,001$)

Preeklampsi grubunu oluşturan 138 hastanın 130 u sezeryanla doğum yapmıştı ve bu grupta sezeryan oranı %94,2 olarak hesaplandı. Kontrol grubunda ise sezeryan oranı %35,2 idi. Üç grup arasında sezeryan oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.($p<0,001$)

Preeklampsi grubunda hastaların %77 si preeklampsi endikasyonu, %9,6 sı fetal distress endikasyonu, %2,2 si dekoman plasenta nedeniyle sezeryan olmuştu.138 preeklampsi hastasının 2 tanesinin in utero mort

fetüs (IUMF) tanısıyla yatışı yapılmış ve sezeryana alınmıştı. IUMF oranı %1,5 olarak hesaplandı.

Çalışmamızda yenidoğanların doğum anındaki ortalama gestasyonel haftası preeklampsi grubunda 34,9±3,1 hafta iken kontrol grubundaki yenidoğanlar ortalama 38±0,9 gestasyonel haftaya sahipti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.(p<0,001)

Preeklampsi grubunda ortalama doğum kilosu 2375,1±849,2gr, kontrol grubunda ortalama doğum kilosu ise 3218,9±417,3 gr olarak bulundu. İki grup ortalama doğum kilosu açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.(p<0,001)

Preeklampsi grubunda 1. dakika APGAR skoru ortalama 6,6±1,6 iken kontrol grubunun 1. dakika APGAR skoru 8,2±0,9 idi.

5. dakika APGAR skoru iki grup arasında karşılaştırıldığında preeklampsi grubunda ortalama 7,9±1,4 ve kontrol grubunda ise ortalama 9±0,8 idi.

İki grup arasında 1. ve 5. Dakika APGAR skorlarında istatistiksel anlamlı fark bulundu.(p<0,001)

TABLO 4. Çalışma popülasyonunun demografik özelliklerine göre incelenmesi

	Preeklampsi (n=138)	Kontrol (n=51)	p değeri
Yaş	30,6±6,8	30,0±5,1	0,57
Parite	2,2±1,5	2,6±0,7	0,06
Sistolik kan basıncı	155,2±25,3	110,5±24,6	<0,001
Diyastolik kan basıncı	105,1±18,2	70±14,3	<0,001
Gestasyonel yaş	34,9±3,1	38±0,9	<0,001
Doğum kilosu	2375,1±849,2	3218,9±417,3	<0,001
APGAR-1. dakika	6,6±1,6	8,2±0,9	<0,001
APGAR-5. dakika	7,9±1,4	9±0,8	<0,001
Doğum şekli (C/S)	130(%94,2)	18(%35,2)	<0,001

Çalışma gruplarının hastaneye ilk yatışta alınan hemogram, biyokimya ve tam idrar tetkikleri değerlendirildi. Bu laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması TABLO 5A' da gösterilmiştir.

Preeklampsi grubunda hemoglobin değeri ortalama $11,4 \pm 3,1$ gr/dl, kontrol grubunda ise $11,7 \pm 2,3$ gr/dl olarak bulundu. İki grup arasında ortalama hemoglobin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (p=0,63)

Preeklampsi grubunda trombosit sayısı ortalama $205 \pm 67,7 \times 10^3/\text{mm}^3$, kontrol grubunda ise $223,1 \pm 67,7 \times 10^3/\text{mm}^3$ idi. İki grup arasında trombosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0,1)

Preeklampsi grubunda lökosit sayısı ortalama $10,1 \pm 3,2/\text{mm}^3$, kontrol grubunda ise $8,5 \pm 1,9/\text{mm}^3$ idi. İki grup arasında ortalama lökosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. (p=0,03)

Preeklampsi grubunda nötrofil sayısı ortalama $4783 \pm 3135/\text{mm}^3$, kontrol grubunda ise $3520 \pm 1080/\text{mm}^3$ idi. Gruplar arasında ortalama nötrofil sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. (p=0,005)

Preeklampsi grubunda lenfosit sayısı ortalama $2037 \pm 743/\text{mm}^3$, kontrol grubunda lenfosit sayısı $1978 \pm 536/\text{mm}^3$ olarak bulundu. İki grup arasında ortalama lenfosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (p=0,6)

Preeklampsi grubunda monosit sayısı ortalama $595 \pm 242/\text{mm}^3$, kontrol grubunda monosit sayısı $836 \pm 105/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Gruplar arasında ortalama monosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. (p=0,01)

Preeklampsi grubunda eosinofil sayısı ortalama $85 \pm 78/\text{mm}^3$, kontrol grubunda eosinofil sayısı $128 \pm 88/\text{mm}^3$ olarak bulundu. Gruplar arasında ortalama eosinofil sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. (p=0,01)

Preeklampsi grubunda bazofil sayısı ortalama $30 \pm 87/\text{mm}^3$, kontrol grubunda bazofil sayısı $20 \pm 13/\text{mm}^3$ idi. İki grup arasında ortalama bazofil sayısı açısından anlamlı fark yoktu. (p=0,43)

Preeklampsi grubunda MPV ortalama $10,8 \pm 1,2/\text{fL}$, kontrol grubunda MPV ortalama $10,6 \pm 1,02/\text{fL}$ idi. Gruplar arasında ortalama MPV değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (p=0,25)

Biyokimya parametreleri değerlendirildiğinde preeklampsi grubunda üre değeri ortalama $22,2\pm 8,9$ mg/dl iken, kontrol grubunda ise bu değer $15,2\pm 15,1$ mg/dl idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. ($p<0,001$)

Preeklampsi grubunda kreatinin değeri ortalama $0,67\pm 0,32$ mg/dl iken, kontrol grubunda ortalama $0,45\pm 0,1$ mg/dl idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. ($p<0,001$)

Preeklampsi grubunda AST ve ALT değerleri ortalama 31,7 ve 18,4 UI/L iken kontrol grubunda ise bu değerler ortalama 16,9 ve 10,5 UI/L idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ($p<0,001$ ve $p=0,01$)

Albumin değeri açısından karşılaştırıldığında preeklampsi grubunda ortalama $2,93\pm 0,5$ g/dl iken kontrol grubunun albumin değeri ortalama $3,3\pm 0,17$ g/dl idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. ($p<0,001$)

Tam idrar tetkikinde preeklampsi grubunun %80,4 ünde proteinüri saptandı. Kontrol grubunda ise proteinüri saptanmadı. Gruplar arasında proteinüri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ($p<0,001$)

Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve monosit/lenfosit oranı (MLR) preeklampsi ve kontrol grubu arasında değerlendirildi. NLR, PLR ve MLR nin iki grup arasındaki karşılaştırılması TABLO 5B’de gösterilmiştir.

Preeklampsi grubunda NLR ortalaması $4,77\pm 3,15$ iken kontrol grubunda bu değer $3,52\pm 1,07$ olarak bulundu. İki grup arasında NLR de istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. ($p=0,03$)

Preeklampsi grubunda PLR ortalaması $0,11\pm 0,05$ bulundu. Kontrol grubunda ise bu değer $0,11\pm 0,03$ idi. İki grup arasında PLR de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p=0,51$)

Preeklampsi grubunda MLR ortalaması $0,32\pm 0,18$ iken kontrol grubunda MLR ortalaması $0,42\pm 0,45$ olarak bulundu. İki grup arasında MLR de istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. ($p=0,03$)

TABLO 5A. Çalışma popülasyonunun laboratuvar parametrelerinin preeklampsi ve kontrol grubu arasında incelenmesi

	Preeklampsi (n=138)	Kontrol (n=51)	p değeri
Hemoglobin (gr/dL)	11,4±3,1	11,7±2,3	0,63
Trombosit (10 ³ /mm ³)	205±67,7	223,1±67,7	0,1
Lökosit (/mm ³)	10,1±3,2	8,5±1,9	0,03
Nötrofil (/mm ³)	4783±3135	3520±1079	0,005
Lenfosit (/mm ³)	2037±743	1978±536	0,6
Monosit(/mm ³)	595±242	836±105	0,01
Eozinofil (/mm ³)	85±78	128±88	0,01
Bazofil (/mm ³)	30±87	20±13	0,43
MPV (fL)	10,8±1,2	10,6±1,02	0,25
Üre (mg/dL)	22,2±8,9	15,2±15,1	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	0,67±0,32	0,45±0,1	<0.001
Albumin (g/dl)	2,93±0,5	3,3±0,17	<0,001
AST (UI/L)	31,7±31,0	16,9±3,8	0.001
ALT (UI/L)	18,4±22,5	10,5±3,8	0,01
Proteinüri	111(% 80,4)	0(%0)	<0,001

TABLO 5B. Çalışma popülasyonunda NLR, PLR ve MLR oranlarının preeklampsi ve kontrol grubu arasında incelenmesi

	Preeklampsi (n=138)	Kontrol (n=51)	p değeri
NLR	4,77±3,15	3,52±1,07	0,03
PLR	0,11±0,05	0,11±0,03	0,51
MLR	0,32±0,18	0,42±0,45	0,03

Daha sonra laboratuvar parametreleri hafif, ağır ve kontrol grubu olmak üzere üç grup arasında değerlendirildi. Ayrıca ağır ve hafif preeklampsi grubu kendi arasında ikili grup olarak karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonuçları TABLO 6A'da gösterilmiştir.

Gruplar arasındaki bu değerlendirmeler sonucunda hemoglobin, lenfosit, bazofil ve MPV değerlerinde hem üç grup arasındaki değerlendirmede hemde hafif ve ağır preeklampsinin ikili karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Lökosit, nötrofil, monosit ve eosinofil değerlerinde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.($p<0,05$) Ancak hafif ve ağır preeklampsinin ikili karşılaştırılmasında bu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Üç grup arasında yapılan değerlendirmede biyokimyasal parametrelerden üre, kreatinin, AST ve ALT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.($p<0,001$) Aynı zamanda bu parametreler hafif ve ağır preeklampsinin ikili karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı farka sahipti.($p=0,02$)

NLR, PLR ve MLR değerleri ağır preeklampsi, hafif preeklampsi ve kontrol grupları arasında değerlendirildiğinde elde edilen sonuçlar TABLO 6B' de gösterilmiştir. Üç grup arasında NLR ve MLR de istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.($p=0,02$ ve $p=0,03$) Ancak PLR de üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.($p=0,69$)

Ağır ve hafif preeklampsi grubunu kendi arasında ikili grup olarak karşılaştırdığımızda MLR de istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. ($p=0,02$) NLR ve PLR de ise istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı.($p=0,98$ ve $p=0,61$)

TABLO 6A. Laboratuvar parametrelerinin preeklampsinin şiddetine göre gruplar arasında incelenmesi

	Hafif preeklampsi (n=61)	Ağır preeklampsi (n=77)	Kontrol (n=51)	p değeri	p ¹
Hemoglobin (gr/dL)	11,6±2,1	11,2±4,1	11,7±2,3	0,13	0,46
Lökosit (/mm ³)	9,4±2,5	10,6±3,7	8,5±1,9	0,02	0,83
Nötrofil (/mm ³)	4780±3260	4790±3055	3520±1080	0,02	0,99
Lenfosit (/mm ³)	1904±640	2143±806	1978±536	0,11	0,11
Monosit(/mm ³)	610±215	583±262	836±1050	0,04	0,96
Eozinofil (/mm ³)	82±75	88±128	128±88	0,04	0,92
Bazofil (/mm ³)	24±37	35±111	20±13	0,51	0,67
MPV (fL)	10,9±1,3	10,8±1,2	10,6±1,02	0,43	0,82
Üre (mg/dL)	19,6±7,1	24,4±9,7	15,2±15,1	<0,001	0,02
Kreatinin (mg/dL)	0,61±0,16	0,72±0,41	0,45±0,1	<0,001	0,04
Albumin (g/dl)	2,96±0,5	2,91±0,4	3,3±0,17	<0,001	0,76
AST (UI/L)	24,9±13,8	37,1±38,9	16,9±3,8	<0,001	0,02
ALT (UI/L)	13,6±7,9	22,1±28,9	10,5±3,8	0,002	0,02

p¹:Ağır ve hafif preeklampsi grupları arasında p değeri

TABLO 6B. NLR, PLR ve MLR oranlarının preeklampsinin şiddetine göre gruplar arasında incelenmesi

	Hafif preeklampsi (n=61)	Ağır preeklampsi (n=77)	Kontrol (n=51)	p değeri	p ¹
NLR	4,77±3,20	4,78±3,05	3,52±1,07	0,02	0,98
PLR	0,11±0,04	0,10±0,05	0,11±0,03	0,69	0,61
MLR	0,36±0,22	0,29±0,15	0,42±0,45	0,03	0,02

p¹: Ağır ve hafif preeklampsi grupları arasında p değeri

TABLO 7. İnflamatuar parametrelerin preeklampsi ve ağır preeklampsi ile korelasyon analizi

		Preeklampsi	Ağır preeklampsi
NLR	r değeri	0,38	0,26
	p değeri	0,002	0,08
MLR	r değeri	-0,46	-0,55
	p değeri	0,003	0,002

NLR ve MLR nin preeklampsi ve ağır preeklampsi ile korelasyonunu göstermek için yapılan spearman korelasyon analizi sonuçları TABLO 7' de gösterilmiştir. Yapılan analizde NLR ile preeklampsi ve ağır preeklampsi arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır. MLR ile preeklampsi ve ağır preeklampsi arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır.

Ağır preeklapsinin bağımsız ngrdrclerini tespit etmek için yapılan multivaryant lojistik regresyon analizi TABLO 8’de gösterilmektedir. NLR, MLR, PLR ile yapılan analizde MLR preeklampsi gelişimi için bağımsız öngördürücü olarak tespit edilmiştir.

TABLO 8. Ağır preeklampsi varlığının bağımsız n grdrclerini gösteren multivaryant lojistik regresyon analizi

	Multivaryant lojistik regresyon analizi	
	Odds oranı (95 %GA)	P değeri
NLR	1.17 (0.98-1.41)	0.09
MLR	0.99 (0.77-1.000)	0.004
PLR	0.99 (0.89-1.005)	0.27

5. TARTIŞMA

Çalışmamız MLR nin NLR ile birlikte preeklampsi gelişme riskini öngördüğünü göstermektedir. Ayrıca MLR nin NLR den farklı olarak ağır preeklampsi gelişme riskini öngördüğünü gösteren ilk çalışmadır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular MLR nin ağır preeklampsi gelişme riskini NLR den daha iyi bir şekilde belirlediğini göstermiştir. Çalışmamızda MLR ağır preeklampsi gelişimi için bağımsız öngördürücü olarak tespit edilmiştir.

Preeklampsi, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde halen maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden birisidir. Her hastalıkta olduğu gibi hastalığın öngörülmesi ve önlenmesinin hastalığın tedavisinden çok daha ucuz ve etkin olduğu düşüncesiyle preeklampsinin ortaya çıkmasına yol açan faktörler araştırılmış ve günümüzde de araştırılmaya devam edilmektedir.

Preeklampsinin gelişiminde iki aşama olduğu düşünülmektedir. Birinci aşama plasentasyonun yetersiz olması, ikinci aşama ise sistemik inflamatuvar yanıtı aktive eden proinflamatuvar faktörlerin hastalıklı plasentadan salınması ve bunun preeklampsi bulgularının oluşmasına neden olmasıdır.(80) Bu sistemik ve kuvvetli inflamatuvar yanıtın yaygın endotelial disfonksiyona ve buna bağlı olarak ciddi bir vazokonstriksiyon ve uç organ hasarına neden olduğu varsayılmaktadır(81). Bir diğer mekanizma ise nötrofil ve lenfositlerin hiperaktivasyonu ve immünolojik yanıtına bağlı olarak inflamatuvar sitokinlerin ve otoantikorların salınarak endotelial disfonksiyona neden olmasıdır(82).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada sağlıklı bir gebede monosit, makrofaj ve NK hücrelerinin lokal immün yanıtla anjiogenez, spiral arter yeniden yapılanması ve trofoblast gelişimini indükleyerek plasental gelişime katkıda bulunduğu gösterilmiştir(83). Başka bir çalışmada sistemik inflamatuvar yanıtı bağli olarak uyarılan monosit ve makrofajların desiduaı invaze ettikleri gösterilmiştir. Bu durumun spiral arterleri etkileyerek aterosise neden olduğu ve plasental kan akımını bozarak eklampsi gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmüştür(84).

Yakın zamanda sistemik inflamatuvar yanıtı belirlemek için hemogramdan elde edilen NLR, PLR ve MLR gibi hematolojik parametrelerin kardiyovasküler, onkolojik ve metabolik hastalıklarda hastalığın varlığını ve şiddetini belirlemedeki

yeri gösterilmiştir. (85-89) NLR ve PLR nin özellikle koroner arter hastalarında ve akut koroner sendromlarda mortalite öngördürücüsü olduğu belirlenmiştir(90).Yine yakın zamanda yapılmış çalışmalarda bu sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin preeklampsinin varlığı ve şiddetini öngördürebileceği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmaların sonuçlarında oldukça tartışmalı bulgular olduğu görülmektedir(91-93).

Konuyla ilgili ilk çalışma Oylumlu ve ark. tarafından yapılmış ve NLR ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığının (EYK) preeklampsi varlığının öngördürmedeki yeri araştırılmıştır(94). Bu çalışmada NLR ve EYK nin preeklampsi gelişimini bağımsız olarak öngördüğü gösterilmiştir. NLR ve EYK arasında kuvvetli bir pozitif korelasyon mevcuttur. NLR için yapılan ROC analizinde preeklampsiyi göstermede yüksek bir eğri altında kalan alan değeri bulunmuştur. Bu durum NLR nin yüksek bir duyarlılık ve özgüllükle preeklampsiyi belirlediğini düşündürse de çalışmaya katılan hasta sayısının az olması ve preeklampitik hastaların hastalığın şiddetine göre sınıflandırılmaması çalışmayı kısıtlamaktadır.

Benzer bir çalışma da Çakmak ve ark. tarafından yapılmış ve EYK, NLR ve pentraksin -3 düzeylerinin preeklampsi varlığını kuvvetli bir şekilde öngördürdüğü gösterilmiştir(95). Bu çalışmada diğer sistemik enflamatuvar yanıt belirteçleri ve bunların ağır preeklampsiyi göstermedeki yeri değerlendirilmemiştir. EYK, NLR ve pentraksin-3 arasında kuvvetli bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bu çalışmada da Oylumlu ve ark. çalışmasına benzer şekilde NLR nin ROC analizinde preeklampsinin varlığını göstermede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak bizim çalışmamıza kıyasla toplam preeklampitik hasta sayısı, ağır preeklampitik hasta sayısı ve kontrol grubu sayısının daha düşük olduğu görülmektedir. NLR nin hafif preeklampsiyi ağır preeklampsiden ayırd ettirmesiyle ilgili bir analiz yapılmamıştır.

Yavuzcan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada PLR ve NLR nin ağır preeklampsiyi göstermedeki yeri araştırılmıştır(92). Bu çalışmada PLR nin ağır preeklampsi varlığını belirlemede kontrol gruplarına kıyasla anlamlı bir farklılık içermediği gösterilmiştir. Ancak bizim çalışmamızdan farklı olarak NLR nin ağır preeklampsi varlığı için belirleyici olduğu tespit edilmiştir. Mevcut çalışmada ağır preeklampsi grubundaki hasta sayısının bizim çalışmamızdaki ağır preeklampsi grubunun yarısından az olduğu, çalışmanın hafif preeklampsi hasta grubu içermediği,

kontrol grubu içerisinde ise tamamen sağlıklı gebe olmayan kadınların olduğu görülmektedir. Hasta sayısı ve hasta gruplarının seçimi arasındaki farklılıktan kaynaklı olarak NLR preeklampsinin ağırlığını öngördürüyor gibi görülmektedir. Sonuçlar bu gözle değerlendirildiğinde daha tartışmalı hale gelmektedir.

Yücel ve ark. ile Serin ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda NLR ve PLR nin preeklampsi ve preeklampsi ciddiyetini göstermedeki yeri incelenmiştir(96, 97). Her iki çalışmadaki hasta grupları içerisinde bizim çalışmamıza benzer şekilde hafif preeklampsi grubunun da olduğu görülmektedir. Yücel ve ark. çalışmasında NLR için gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiş. PLR nin ise ağır preeklampsi grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Fakat NLR ve PLR nin ağır preeklampsiyi hafif preeklampside ayırt etmedeki yerini belirlemek için yapılmış ROC analizinde her iki inflamatuvar parametrenin ağır preeklampsiyi ayırt etmediği görülmüştür. Benzer bulgular bizim çalışmamızda da mevcuttur. Serin ve ark. çalışmasında ise NLR nin proteinüri, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Her ne kadar çalışma gruplarımız benzer gibi gözükse de mevcut çalışmada NLR nin preeklampsi varlığını veya ağır preeklampsiyi hafif olandan ayırt etmedeki yerini göstermeye yönelik herhangi bir analiz yapılmamıştır. Her iki araştırmanın preeklampsi hasta grubu sayısının çalışmamızdaki hasta sayısına kıyasla daha az olması ve farklı parametrelere bakılmış olması çalışmamızı diğer iki araştırmadan ayıştırmaktadır.

Sağlıklı gebeliklerde aynı yaş grubundaki sağlıklı kadın popülasyonuna göre inflamatuvar sürecin arttığı bilinen bir gerçektir. Normal bir gebelikteki proinflamatuvar durumun indüklenmesinde immün sistemin önemli komponentlerinden biri olan monositlerin çok önemli rolü mevcuttur. Sağlıklı gebeliği olan kadınlarda dolaşımdaki klasik tip monosit sayısı azalırken, non klasik ve intermediate tip monosit sayısı artmaktadır. Preeklampsi de ise indüklenmiş inflamatuvar sürece bağlı olarak klasik tip monosit sayısında ciddi bir düşüş, intermediate tip monosit sayı ve fonksiyonunda ise artış meydana gelmektedir. Aynı zamanda intermediate tip monositlerin preeklampsi hastalarında yüksek oranda desiduayı infiltre ettiği düşünüldüğünde, bu monosit tipinin preeklampsi patogeneğinde önemli bir rol oynadığı varsayılmaktadır.(84,98,99) Çalışmamızda monosit sayısını ağır ve hafif preeklampsi grubunda kontrol grubuna kıyasla daha

düşük bulduk. Çalışmamızdaki bu bulguyu normalde periferik dolaşımında sayıca ağırlıklı olan klasik tip monositlerin preeklampside ciddi oranda düşerken, periferik dolaşımında daha az oranda bulunan ve preeklamptik hastalarda esas monosit tipini oluşturan intermediate subtipinin matürasyonundaki gecikme nedeniyle aynı oranda yükselmemesine bağlıyoruz.

Literatürde MLR oranının preeklamptik hastalarda hastalığın varlığını veya şiddetini öngördüğünü gösteren herhangi bir yayına rastlanılmamıştır. Literatürdeki yayınlara bakıldığında pek çok tartışmalı sonuca rağmen en önemli inflamatuvar biobelirteç NLR gibi gözükse de MLR çalışmamızda hem preeklampsi varlığını hem de hastalığın şiddetini NLR den daha iyi ayırt ettiriyor gibi görülmektedir. Bu sonuçlar çalışmamızı literatürden ayıran en önemli özelliğidir.

Klinik açıdan bakıldığında preeklampsiyi önceden tanıma, önleme ve yönetimi konusunda araştırmacıların çalışmaları devam edecektir. Sonuçta preeklampsi özellikle de ağır preeklampsi kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkilidir. Preeklamptik gebeler daha erken gestasyonel haftalarda doğum yapmakta ve daha düşük ağırlıklı bebekler doğurmaktadırlar. Düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların mekanik ventilasyon ve yoğun bakım ihtiyacının daha fazla olduğu bilinmektedir. Her ne kadar preeklampsi vakalarında ideal doğum şekli olarak vajinal doğum önerilse de preeklampsinin ağırlığı nedeniyle ortaya çıkan acil durum duygusu ve fetusun iyilik hali ile ilgili kaygılar yüksek sezeryan oranlarını karşımıza çıkarmaktadır.

Preeklampsi tanısıyla izlem yapılan bir gebede MLR gibi bir laboratuvar parametresiyle ağırlaşacak preeklampsiyi erken dönemde belirleyebilmek doğum zamanlamasını ve intrapartum yönetimi de içeren bir eylem planı oluşturmamızı sağlayabilir. Bu şekilde bir doğum planlamasıyla gerekli tedbirleri alarak maternal sonuçlar iyileştirebiliriz. Böylece preeklamptik bir gebede gelişebilecek olası bir eklampsi krizini önleyebiliriz. Ağır preeklamptik kadınlarda rastlanan serebral hemorajilerin ve karaciğer rüptürü ile sonuçlanabilen subkapsüler hematomların önüne geçebiliriz. Ağırlaşan preeklampsi ve eklampsi olgularında sıklıkla izlenen DİK, HELLP sendromu gibi ölümcül komplikasyonları azaltabiliriz. Doğru zamanda yapılan doğru müdahalelerle maternal ve perinatal sonuçları iyileştirebilir ve yüksek olan acil sezeryan oranları azaltabiliriz.

Tüm gebelerin antenatal bakım almalarının sağlanması, riskli olguların tespiti ve gerekli tedbirlerin alınması, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin sayısının ve etkinliğinin artırılması maternal morbidite, perinatal mortalite ve morbiditenin azaltılmasına önemli oranda katkıda bulunacaktır.



6. SONUÇ

Çalışmamız MLR nin preeklampsi varlığını ve şiddetini öngördüdüğüünü gösteren ilk çalışmadır. MLR de literatürde daha önce preeklampsi varlığı ve şiddetini gösterdiği belirlenmiş olan NLR ve PLR gibi önemli bir inflamatuvar biyobelirteç olabilir. Bu tip basit ve hızlı hesaplanabilen parametrelerle hastalığın varlığı ve şiddetini tespit etmek preeklapsinin beraberinde getirdiği maternal mortalite ve morbiditeyi azaltmada yol gösterici, zaman kazandırıcı ve daha az maliyetli olacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. Hebisch, G., Hypertension and pregnancy. Praxis, 2003. 92(50): p. 2137-2143.
2. SAĞOL, S. and E. ÖZKINAY, Preeklampsi Etyopatogenezinde Lipid Peroksidasyonu. Turkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics, 2000. 10(1): p. 7-15.
3. Stamilio, D.M., et al., Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? American journal of obstetrics and gynecology, 2000. 182(3): p. 589-594.
4. Cunningham, F., et al., Williams Obstetrics, 24e. 2014: Mcgraw-hill.
5. BM., S., New Developments in Preeclampsia. . Clinical Obstetrics and Gynecology, 2005. 48.2: 371
6. Şen, C. and M. Yayla, Preeklampside maternal mortalite ve morbidite. Perinatoloji Dergisi, 1999. 7: p. 217-32.
7. Belo, L., et al., Similarities between pre-eclampsia and atherosclerosis: a protective effect of physical exercise? Current medicinal chemistry, 2008. 15(22): p. 2223-2229.
8. Milne, F., et al., The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. Bmj, 2005. 330(7491): p. 576-580.
9. Practice, A.C.o.O., ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 2002. 77(1): p. 67.
10. Roberts, J.M., et al., Summary of the NHLBI working group on research on hypertension during pregnancy. Hypertension, 2003. 41(3): p. 437-445.
11. Chesley, L.C., Diagnosis of preeclampsia. 1985, LWW.
12. Roberts Jm, M., Pregnancy related hypertension.(In): Creasy RK, Resnik R., eds. Maternal–Fetal Medicine, 2004. 5: p. 859-99.
13. Sibai, B.M., et al., Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). American journal of obstetrics and gynecology, 1993. 169(4): p. 1000-1006.
14. Isler, C.M., et al., Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. American journal of obstetrics and gynecology, 1999. 181(4): p. 924-928.
15. Sibai, B., G. Dekker, and M. Kupferminc, Pre-eclampsia. The Lancet, 2005. 365(9461): p. 785-799.

16. GA, D., Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol*, 1999. 42:422-435.
17. Kaufmann, P., S. Black, and B. Huppertz, Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biology of reproduction*, 2003. 69(1): p. 1-7.
18. Granger, J.P., et al., Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation*, 2002. 9(3): p. 147-160.
19. Wilson, M.L., et al., Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstetrical & gynecological survey*, 2003. 58(1): p. 39-66.
20. Lam, C., K.-H. Lim, and S.A. Karumanchi, Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension*, 2005. 46(5): p. 1077-1085.
21. Genbacev, O., et al., Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science*, 1997. 277(5332): p. 1669-1672.
22. Madazli, R., et al., Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in pre-eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2000. 107(4): p. 514-518.
23. Pijnenborg, R., et al., The pattern of interstitial trophoblastic invasion of the myometrium in early human pregnancy. *Placenta*, 1981. 2(4): p. 303-315.
24. Isaka, K., et al., Expression and activity of matrix metalloproteinase 2 and 9 in human trophoblasts. *Placenta*, 2003. 24(1): p. 53-64.
25. Reister, F., et al., Macrophage-induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women. *Laboratory investigation*, 2001. 81(8): p. 1143-1152.
26. Jauniaux, E., B. Ramsay, and S. Campbell, Ultrasonographic investigation of placental morphologic characteristics and size during the second trimester of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1994. 170(1): p. 130-137.
27. Staff, A.C., et al., Preeclampsia and uteroplacental acute atherosclerosis: immune and inflammatory factors. *Journal of reproductive immunology*, 2014. 101: p. 120-126.
28. Burton, G.J. and T.-h. Hung, Hypoxia-reoxygenation; a potential source of placental oxidative stress in normal pregnancy and preeclampsia. *Fetal and Maternal Medicine Review*, 2003. 14(2): p. 97-117.
29. Madazli, R., et al., Maternal plasma levels of cytokines in normal and preeclamptic pregnancies and their relationship with diastolic blood pressure and fibronectin levels. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 2003. 82(9): p. 797-802.
30. Pijnenborg, R., L. Vercruyse, and M. Hanssens, The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta*, 2006. 27(9): p. 939-958.

31. Saito, S., et al., The role of the immune system in preeclampsia. *Molecular aspects of medicine*, 2007. 28(2): p. 192-209.
32. Huppertz, B., et al., Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation. *Placenta*, 2003. 24(2-3): p. 181-190.
33. Chen, Q., et al., Phagocytosis of necrotic but not apoptotic trophoblasts induces endothelial cell activation. *Hypertension*, 2006. 47(1): p. 116-121.
34. Saftlas, A.F., H. Beydoun, and E. Triche, Immunogenetic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*, 2005. 106(1): p. 162-172.
35. Dekker, G. and P. Robillard, Preeclampsia: a couple's disease with maternal and fetal manifestations. *Current pharmaceutical design*, 2005. 11(6): p. 699-710.
36. 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.
37. Mogren, I., et al., Familial occurrence of preeclampsia. *Epidemiology*, 1999. 10(5): p. 518-522.
38. Pridjian, G. and J.B. Puschett, Preeclampsia. Part 1: clinical and pathophysiologic considerations. *Obstetrical & gynecological survey*, 2002. 57(9): p. 598-618.
39. Salonen Ros, H., et al., Genetic effects on the liability of developing pre-eclampsia and gestational hypertension. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2000. 91(4): p. 256-260.
40. Boyd, P., R. Lindenbaum, and C. Redman, Pre-eclampsia and trisomy 13: a possible association. *The Lancet*, 1987. 330(8556): p. 425-427.
41. Goldstein, D. and R. Berkowitz, Current management of complete and partial molar pregnancy. *The Journal of reproductive medicine*, 1994. 39(3): p. 139-146.
42. Majander, K.K., et al., A follow-up linkage study of Finnish pre-eclampsia families identifies a new fetal susceptibility locus on chromosome 18. *European Journal of Human Genetics*, 2013. 21(9): p. 1024-1026.
43. Brennan, L.J., J.S. Morton, and S.T. Davidge, Vascular dysfunction in preeclampsia. *Microcirculation*, 2014. 21(1): p. 4-14.
44. Sağsöz, N. and T. Küçüközkan, The Effect of Treatment on Endothelin-1 Concentration and Mean Arterial Pressure in Preeclampsia and Eclampsia. *Hypertension in pregnancy*, 2003. 22(2): p. 185-191.
45. Rana, S., S.A. Karumanchi, and M.D. Lindheimer, Angiogenic factors in diagnosis, management, and research in preeclampsia. *Hypertension*, 2014. 63(2): p. 198-202.

46. Haggerty, C.L., et al., Second trimester anti-angiogenic proteins and preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, 2012. 2(2): p. 158-163.
47. Levine, R.J., et al., Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, 2006. 355(10): p. 992-1005.
48. Poston, L., Endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Pharmacological reports*, 2006. 58: p. 69.
49. Mills, J.L., et al., Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia: a multicenter prospective study. *Jama*, 1999. 282(4): p. 356-362.
50. Madazlı, R., Gebelik ve hipertansiyon/preeklampsi yönetimi. *Maternal-fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Kılavuzları*, 2005: p. 73-79.
51. Zeeman, G., M. Hatab, and D. Twickler, Increased large-vessel cerebral blood flow in severe preeclampsia by magnetic resonance (MR) evaluation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2003. 189(6): p. S68.
52. Sen, C., et al., The value of antithrombin-III and fibronectin in hypertensive disorders of pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine-Official Journal of the WAPM*, 1994. 22(1): p. 29-38.
53. Zehua, W., X. Guirong, and Z. Ying, The predictive value of plasma fibronectin concentration on fetal growth retardation at earlier stage of the third trimester. *Journal of Huazhong University of Science and Technology--Medical Sciences--*, 2001. 21(3): p. 253-255.
54. Selcuk, N.Y., et al., Changes in frequency and etiology of acute renal failure in pregnancy (1980–1997). *Renal failure*, 1998. 20(3): p. 513-517.
55. Spargo, B., C. Mc Cartney, and R. Winemiller, Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy: current therapy. *Obstet Gynecol*, 1991. 77(2): p. 171-5.
56. Cunningham, F.G., Hypertensive disorders in pregnancy. *Williams obstetrics*, 2001: p. 567-618.
57. Ethridge, J. and B. Mercer, 629: Can preeclampsia be preliminarily diagnosed or excluded when the urine protein: creatinine ratio (TPCR) is < 300 mg/g? *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2013. 208(1): p. S267.
58. Rosen, S.A., et al., Spontaneous subcapsular liver hematoma associated with pregnancy. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2003. 127(12): p. 1639-1640.
59. Muller, F., et al., Maternal serum human chorionic gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1996. 175(1): p. 37-40.

60. Herraiz, I., et al., Predictive value of sequential models of uterine artery Doppler in pregnancies at high risk for pre-eclampsia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 2012. 40(1): p. 68-74.
61. Myatt, L. and X. Cui, Oxidative stress in the placenta. *Histochemistry and cell biology*, 2004. 122(4): p. 369-382.
62. Dekker, G. and B. Sibai, Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *The Lancet*, 2001. 357(9251): p. 209-215.
63. Knuist, M., et al., Low sodium diet and pregnancy-induced hypertension: a multi-centre randomised controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1998. 105(4): p. 430-434.
64. Patrelli, T.S., et al., Calcium supplementation and prevention of preeclampsia: a meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2012. 25(12): p. 2570-2574.
65. Poston, L., M. Rajmakers, and F. Kelly, Vitamin E in preeclampsia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2004. 1031(1): p. 242-248.
66. De-Regil, L.M., et al., Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *The Cochrane Library*, 2012.
67. Vainio, M., et al., Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2002. 109(2): p. 161-167.
68. Ebrashy, A., et al., Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14-16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *Croatian medical journal*, 2005. 46(5).
69. de Vries, J.I., et al., Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2012. 10(1): p. 64-72.
70. Wide-Swensson, D.H., et al., Calcium channel blockade (isradipine) in treatment of hypertension in pregnancy: a randomized placebo-controlled study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1995. 173(3): p. 872-878.
71. Chesley, L.C., *Hypertension disorders in pregnancy*. 1978.
72. Lykke, J.A., et al., Vascular associated gene variants in patients with preeclampsia: results from the Danish National Birth Cohort. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 2012. 91(9): p. 1053-1060.
73. Vikse, B.E., et al., Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *New England Journal of Medicine*, 2008. 359(8): p. 800-809.

74. Aukes, A.M., et al., Brain lesions several years after eclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2009. 200(5): p. 504. e1-504. e5.
75. Cotran, R., V. Kumar, and T. Collins, *Robinson pathologic basis of disease 6th Ed*, Philadelphia. 1999, W. B Saunders company.
76. Feng, D., et al., Vesiculo-vacuolar organelles and the regulation of venule permeability to macromolecules by vascular permeability factor, histamine, and serotonin. *Journal of Experimental Medicine*, 1996. 183(5): p. 1981-1986.
77. Lampugnani, M.G. and E. Dejana, Interendothelial junctions: structure, signalling and functional roles. *Current opinion in cell biology*, 1997. 9(5): p. 674-682.
78. Jaeschke, H. and C.W. Smith, Mechanisms of neutrophil-induced parenchymal cell injury. *Journal of leukocyte biology*, 1997. 61(6): p. 647-653.
79. Schlag, G. and H. Redl, Mediators of injury and inflammation. *World journal of surgery*, 1996. 20(4): p. 406-410.
80. Redman, C. and I. Sargent, Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta*, 2009. 30: p. 38-42.
81. Powe, C.E., R.J. Levine, and S.A. Karumanchi, Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium. *Circulation*, 2011. 123(24): p. 2856-2869.
82. Laresgoiti-Servitje, E., N. Gómez-López, and D.M. Olson, An immunological insight into the origins of pre-eclampsia. *Human reproduction update*, 2010. 16(5): p. 510-524.
83. Svensson-Arvelund, J., et al., The placenta in toxicology. Part II: systemic and local immune adaptations in pregnancy. *Toxicologic pathology*, 2014. 42(2): p. 327-338.
84. Faas, M.M., F. Spaans, and P. De Vos, Monocytes and macrophages in pregnancy and pre-eclampsia. *Frontiers in immunology*, 2014. 5.
85. Zhang, W.-w., et al., Preoperative platelet/lymphocyte ratio is a superior prognostic factor compared to other systemic inflammatory response markers in ovarian cancer patients. *Tumor Biology*, 2015. 36(11): p. 8831-8837.
86. Seçkin, K.D., et al., The utility of tumor markers and neutrophil lymphocyte ratio in patients with an intraoperative diagnosis of mucinous borderline ovarian tumor. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2016. 196: p. 60-63.
87. Seçkin, K.D., et al., Neutrophil Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume; which one is More Predictive in the Diagnosis of Pelvic Inflammatory Disease? *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine*, 2016. 21(3).
88. Yue, S., et al., Use of the monocyte-to-lymphocyte ratio to predict diabetic retinopathy. *International journal of environmental research and public health*, 2015. 12(8): p. 10009-10019.

89. Kocas, C., et al., Platelet-to-lymphocyte ratio predicts contrast-induced nephropathy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Angiology*, 2015. 66(10): p. 964-968.
90. Sari, I., et al., Relation of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio with coronary artery disease severity in patients undergoing coronary angiography. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*, 2015. 73(12): p. 1310-1316.
91. Kurtoglu, E., et al., May ratio of neutrophil to lymphocyte be useful in predicting the risk of developing preeclampsia? A pilot study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2015. 28(1): p. 97-99.
92. Yavuzcan, A., et al., Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. *Ginekologia polska*, 2014. 85(3).
93. Kirbas, A., et al., Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic marker of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2014. 180: p. 12-15.
94. Oylumlu, M., et al., New inflammatory markers in pre-eclampsia: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio. *Clinical and Experimental Hypertension*, 2014. 36(7): p. 503-507.
95. Cakmak, H.A., et al., Assessment of relationships between novel inflammatory markers and presence and severity of preeclampsia: Epicardial fat thickness, pentraxin-3, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Hypertension in Pregnancy*, 2017: p. 1-7.
96. Serin, S., et al., Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, 2016. 6(1): p. 22-25.
97. Yücel, B. and B. Ustun, Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width and plateletcrit in preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, 2017. 7: p. 29-32.
98. Melgert, B.N., et al., Pregnancy and preeclampsia affect monocyte subsets in humans and rats. *PLoS One*, 2012. 7(9): p. e45229.
99. Faas, M. and P. de Vos, Maternal monocytes in pregnancy and preeclampsia in humans and in rats. *Journal of reproductive immunology*, 2017. 119: p. 91-97.
100. Backes, C.H., et al., Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *Journal of pregnancy*, 2011. 2011.