**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

# 1. TRİMESTERDEKİ GEBELERDE HEMOGRAM PARAMETRELERİNDEN HESAPLANAN İNFLAMATUAR İNDEKSLERİN PREEKLAMPSİ ÖNGÖRÜSÜNDEKİ YERİ

**Dr. Ümmügülsüm KOÇ**

**( TIPTA UZMANLIK TEZİ )**

**İSTANBUL 2024**

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

# 1. TRİMESTERDEKİ GEBELERDE HEMOGRAM PARAMETRELERİNDEN HESAPLANAN İNFLAMATUAR İNDEKSLERİN PREEKLAMPSİ ÖNGÖRÜSÜNDEKİ YERİ

**Dr. Ümmügülsüm KOÇ**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Berna Aslan Çetin**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL 2024**

# 1.TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimiz boyunca bilgi ve deneyimleriyle eğitimimize ışık tutan, değerli hocam, eğitim sorumlumuz Doç. Dr. İbrahim POLAT'a,

Cerrahi ve klinik deneyimleriyle kendisine hayranlık duyduğum, klinikte yaşadığımız her zorlukta kapısını çaldığımız, asistanlık eğitimimizde pratik tecrübe kazanmamızı emeğine, fedakârlığına, sabrına ve özverisine borçlu olduğumuz bize ablalık yapan çok değerli hocam Doç. Dr. Berna ASLAN ÇETİN'e,

İnfertilite, IVF, menopoz konularında bizimle engin bilgilerini özveri ile paylaşan çok değerli hocam Doç. Dr. Burak YÜCEL'e, Kadın Hastalıkları ve Doğum alanında bilgi ve birikimlerini bizimle her zaman paylaşan, bize her zaman destek olan ve daha iyi olmamız için uğraşan, Doç. Dr. Barış KAYA, Doç. Dr. Hakan ERENEL, Doç. Dr. Semra YÜKSEL, Doç. Dr. Gülhan Güneş ELÇİ, tez konusu bulma sürecimde desteklerini esirgemeyen Dr. Selvi AYDIN ŞENEL, diğer tüm değerli uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimimin temelini atan, obstetriyi kendisinden öğrendiğim, riskli gebe takibini asistanlığımın erken yıllarından itibaren özgüvenle yapabilmemi sağlayan, üzerimdeki emeği büyük olan, bir hoca olarak öğrencilerle kurduğu pozitif ilişki ve örnekliği rehber edindiğim çok kıymetli hocam, idolüm Prof. Dr. Mehmet Serdar KÜTÜK'e

Asistanlığımın en zor ve yoğun yıllarında güleryüzünü ve esprilerini benden esirgemeyen, nöbetin en yorgun saatlerinde bile beni eğitmek için vaka yaptıran, iyi niyetinden asla şüphe etmediğim, kendisi farkında olmasa bile asistanlığımın en zor yıllarında benim için büyük bir manevi destek olan kıymetli abim Doç. Dr. Taha TAKMAZ'a

Zorlu uzmanlık yolculuğunda her zaman sırtımı dayadığım, bugüne gelmemin manevi destekleriyle mümkün olduğu çok değerli arkadaşlarım Dr. Norda ÜÇKARDEŞ KATARMİYAN ve Ebe Fatma YARAR'a

Bugünlere gelmemde büyük emek ve fedakârlık gösteren, böyle bir aileye sahip olduğum için her daim şükrettiğim, haklarını asla ödeyemeyeceğim canım babam Cafer KOÇ'a, canım annem Şerife KOÇ'a ve sevgili kardeşlerim Esra, Ayşe ve Hatice Zeynep KOÇ'a

Sonsuz teşekkür ediyorum.

# 2. İÇİNDEKİLER

1- TEŞEKKÜR.....i

2- İÇİNDEKİLER.....iii

3- KISALTMALAR.....iv

4- TABLOLAR.....vi

5- ÖZET.....vii

6- ABSTRACT.....ix

7-GİRİŞ VE AMAÇ.....1

8- GENEL BİLGİLER.....2

9-MATERYAL VE METOD.....23

10- BULGULAR.....26

11- TARTIŞMA.....37

12- SONUÇ.....41

13- KAYNAKLAR.....42

14- EKLER.....52

15- ÖZGEÇMİŞ.....63

# 3.KISALTMALAR

**ACOG:** Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Derneği

**AISI:** Sistemik İnflamasyon Toplam İndeksi

**ALT:** Alanin Transaminaz

**APGAR:** Activity And Muscle Tone, Pulse, Grimace Response, Appearance, Respiration

**AST:** Aspartat Transaminaz

**cGMP:** Siklik Guanozin Monofosfat

**COX:** Siklooksijenaz

**DİK:** Dissemine İntravasküler Koagülasyon

**ET:** Endotelin

**HBYS:** Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

**HELLP:** Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet

**HGB:** Hemoglobin

**ICAM:** Hücrelerarası Adeazyon Molekülü

**IFN:** İnterferon

**IL:** İnterlökin

**INR:** Uluslararası Normalleştirilmiş Oran

**IUGR:** Intrauterin Gelişme Geriliği

**LDH:** Laktat Dehidrogenaz

**MGSO4:** Magnezyum Sülfat

**MR:** Manyetik Rezonans

**NK :** Doğal Öldürücü Hücre

**NO :** Nitrik Oksit

**PAF:** Platelet aktive edici faktörler

**PG:** Prostaglandin

**PIGF:** Placental Growth Factor

**PLT:** Trombosit

**PPROM:** Preterm Prematür Membran Rüptürü

**PRES:** Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu

**RAS:** Renin Anjiotensin Sistemi

**sEng :** Çözünebilir Endoglin

**sFlt-1 :** Çözünebilir FMS Benzeri Tirozin Kinaz

**SII:** Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi

**SIRI:** Sistemik İnflamatuar Cevap İndeksi

**TİT:** Tam İdrar Tetkiki

**TGF-β :** Transforming Growth Faktör

**TNF-α :** Tümör Nekroz Faktör α

**TxA2 :** Tromboksan A2

**USG:** Ultrason

**VCAM:** Vasküler Hücre Adezyon Molekülü

**VEGF:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

**VKI :** Vücut Kitle İndeksi

# 4. TABLOLAR

**Tablo 1.** Gebelikte Hipertansif Bozukluklar

**Tablo 2.** Preeklampsi Tanı Kriterleri

**Tablo 3:** Preeklampsinin Şiddetini Gösteren Bulgular

**Tablo 4.** HELLP Sendromu Tanı Kriterleri

**Tablo 5.** Preeklampsi Risk Faktörleri

**Tablo 6.** Risk Faktörlerine Göre Aspirin Tedavisi Önerileri

**Tablo 7:** Demografik Verilerin ve Yenidoğan Sonuçlarının Preeklampsi ve Kontrol Grubu Arasında Karşılaştırılması

**Tablo 8:** 1. Trimesterdeki Hemogram Sonuçlarının Preeklampsi Ve Kontrol Grubu Arasında İncelenmesi

**Tablo 9:** Doğum Amaçlı Hastane Yatışındaki Laboratuvar Parametrelerinin Preeklampsi ve Kontrol Grubu Arasında Karşılaştırılması

**Tablo 10:** 1. Trimesterde SII, SIRI ve AISI Değerlerinin Preeklampsi ve Kontrol Grubu Arasında Karşılaştırılması

**Tablo 11:** Doğum Amaçlı Hastaneye Yatıştaki SII, SIRI ve AISI Değerlerinin Preeklampsi ve Kontrol Grubu Arasında Karşılaştırılması

**Tablo 12:** Demografik Verilerin ve Yenidoğan Sonuçlarının Şiddetli Preeklampsi ve Şiddetli Olmayan Preeklampsi Arasında İncelenmesi

**Tablo 13:** 1. Trimesterdeki Hemogram Sonuçlarının Şiddetli Preeklampsi ve Şiddetli Olmayan Preeklampsi Arasında İncelenmesi

**Tablo 14:** Doğum Amaçlı Hastane Yatışındaki Laboratuvar Parametrelerinin Şiddetli Preeklampsi ve Şiddetli Olmayan Preeklampsi Arasında İncelenmesi

**Tablo 15:** 1. Trimesterde SII, SIRI ve AISI Oranlarının Şiddetli Preeklampsi ve Şiddetli Olmayan Preeklampsi Arasında İncelenmesi

**Tablo 16:** Doğum Amaçlı Hastaneye Yatıştaki SII, SIRI ve AISI Oranlarının Şiddetli Preeklampsi ve Şiddetli Olmayan Preeklampsi Arasında İncelenmesi

# 5. ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda gebeliğinde preeklampsi tanısı alan hastaların 1. trimesterdeki hemogram sonuçlarından inflamasyon indeksleri olan sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII), sistemik inflamatuar cevap indeksi (SIRI) ve sistemik inflamasyon toplam indeksi (AISI) değerlendirilmiştir. Bu indekslerin gebeliğin erken dönemlerinde preeklampsi öngörüsündeki yerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1 Ocak 2022 - 1 Mayıs 2024 tarihleri arasında doğum yapmış olan 78 preeklampsi tanılı hasta ve 78 kontrol hastası olmak üzere toplam 156 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara preeklampsi tanısı konurken ACOG 2020 kriterlerine uyuldu. Hasta anamnez ve laboratuvar değerlerine Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) ve e-nabız sistemi üzerinden ulaşıldı.

Preeklampsi ve kontrol grubundaki hastaların 1. trimester hemogram sonuçlarından SII, SIRI ve AISI değerleri hesaplanıp karşılaştırıldı. Hastaların doğum için hastane yatışlarında alınan kanlarındaki hemogram parametrelerinden SII, SIRI ve AISI değerleri hesaplanıp kıyaslandı. Hastaneye başvurusunda inflamatuar tetkikleri etkileyecek komorbiditesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. (idrar yolu enfeksiyonu, erken membran rüptürü, gastroenterit, solunum yolu enfeksiyonu vs.)

**Bulgular:** Preeklampsi grubunda kontrol grubuna kıyasla parite, gestasyonel yaş, APGAR skorları ve fetal doğum ağırlığı anlamlı olarak düşük; kan basıncı ve vücut kitle indeksi(VKI) anlamlı olarak yüksek bulundu. Gruplar arasında yaş karşılaştırmasında anlamlı fark bulunmadı. Preeklampsi grubunda kontrol grubuna kıyasla, doğum amaçlı hastaneye yatıştaki laboratuar değerlerinde lenfosit sayısı anlamlı olarak düşük ($p=0,005$); üre ($p<0,001$), kreatinin ($p<0.001$) ve AST ($p=0.032$) değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı.

Preeklampsi ve kontrol grubu arasında 1. trimester hemogram

parametrelerinden hesaplanan SII, SIRI ve AISI değerlerinin karşılaştırmasında anlamlı fark saptanmadı. Doğum amaçlı hastane yatışındaki laboratuar parametlerinden hesaplanan SII değeri, preeklampsi grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.011); SIRI ve AISI değerlerinde ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

**Sonuç:** Preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre gebeliğin 1. trimesterindeki SII, SIRI ve AISI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Doğum amaçlı hastaneye yatışta alınan hemogramda ise SII değeri, preeklampsi grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0.011). Bu çalışma, 1. trimesterde bakılan SII, SIRI ve AISI değerlerinin preeklampsiyi öngörmeyi sağlamadığını; ancak preeklampsi için tetkik edilen hastalarda SII değerinin ek parametre olarak kullanabileceğini göstermektedir. Ayrıca ucuz ve kolay hesaplanabilmesi ve rutin tetkiklere ek tetkik gerektirmemesi nedeniyle yol gösterici, zaman kazandırıcı ve faydalı bir parametre olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik, preeklampsi, 1. trimester, hemogram, inflamasyon, SII, SIRI, AISI.

# 6. ABSTRACT

**Objective:** In our study, systemic immune-inflammation index (SII), systemic inflammatory response index (SIRI) and systemic inflammation total index (AISI) were evaluated from the hemogram results of patients diagnosed with preeclampsia during pregnancy in the first trimester. We aimed to determine the role of these indices in the prediction of preeclampsia in early pregnancy.

**Materials and Methods:** A total of 156 patients, including 78 patients diagnosed with preeclampsia and 78 control patients who gave birth between January 1, 2022 and May 1, 2024, at Başakşehir Çam and Sakura City Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic, were included in the study. The patients included in the study were evaluated retrospectively. ACOG 2020 criteria were followed when diagnosing preeclampsia. Patient anamnesis and laboratory values were accessed through the Hospital Information Management System (HBYS) and the system of "e-nabiz".

SII, SIRI and AISI values were calculated and compared from the first trimester hemogram results of the patients in the preeclampsia and control groups. SII, SIRI and AISI values were calculated and compared from the hemogram parameters of the patients' blood taken during hospitalization for delivery. Patients with comorbidities that would affect inflammatory tests at hospital admission were excluded. (urinary tract infection, premature rupture of membranes, gastroenteritis, respiratory tract infection, etc.)

**Results:** In the preeclampsia group compared to the control group; parity, gestational age, APGAR scores and fetal birth weight were significantly lower; while blood pressure and body mass index (BMI) were found to be significantly higher. No significant difference was found in age comparison between groups. In the preeclampsia group compared to the control group, the lymphocyte count was significantly lower ($p = 0.005$); urea ($p<0.001$), creatinine ($p<0.001$) and AST ($p=0.032$) values were found to be significantly higher in the laboratory values at hospitalization for delivery.

No significant difference was detected in the comparison of SII, SIRI and AISI values calculated from the 1st trimester hemogram parameters between the preeclampsia and control groups. The SII value calculated from laboratory parameters during hospitalization for delivery was found to be significantly higher in the preeclampsia group compared to the control group ($p = 0.011$); there was no statistically significant difference between the two groups in SIRI and AISI values.

**Conclusion:** There was no statistically significant difference in SII, SIRI and AISI values in the first trimester of pregnancy in the preeclampsia group compared to the control group. The SII value in the hemogram taken during hospitalization for delivery was found to be significantly higher in the preeclampsia group compared to the control group ($p = 0.011$). This study shows that SII, SIRI and AISI values measured in the first trimester do not predict preeclampsia, however
the SII value can be used as an additional parameter in patients examined for preeclampsia. In addition, we think that it is a guiding, time-saving and useful parameter because it is cheap and easy to calculate and does not require additional examinations to routine examinations.

**Keywords:** Pregnancy, preeclampsia, 1st trimester, hemogram, inflammation, SII, SIRI, AISI

# 7. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi, gebeliklerin %2 ila 8'ini etkileyen ciddi ve yaygın bir gebelik sorunudur. Ciddi maternal veya fetal komplikasyonlara sebep olabilir(1). 20. gebelik haftasından sonra son organ hasarı ile birlikte arteriyel kan basıncı 140/90 mmHg ve üzerinde olduğunda preeklampsi tanısı konur (2).

Maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin en sık nedenlerinden biri gebeliğe bağlı hipertansiyondur (3, 4). Fetal komplikasyonların başında prematür doğum, plasenta dekolmanı, intrauterin gelişme geriliği, intrauterin ölüm, perinatal asfiksi gelir. Maternal komplikasyonlar ise intrakraniyal kanama, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, histerektomi ve ölüm olarak sayılabilir (5). Erken dönemde preeklampsiyi öngörebilmek bu komplikasyonları azaltmamızı sağlayabilir.

Altta yatan kesin nedeni tam olarak tanımlanamamakla birlikte çalışmalar, maternal sistemik inflamasyonun preeklampsi ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. Artmış inflamatuar yanıt; plasentasyonda bozukluğa, bunun sonucunda kapiller permaeabilitede artış, mikrovasküler trombozis vevasküler tonusta artışa sebep olur(6,7). İnflamasyon, gebelik dışı hipertansiyonun patogenezinde ve kardiyovasküler sistem hastalıklarının başlangıcında ve ilerlemesinde rol oynar. Preeklampsi ile gebelik dışı hastalıklarda görülen kardiyovasküler sistem hastalıklarının arasında benzerlikler olduğundan, her iki hastalık da artmış sistemik inflamasyona bağlı benzer bir patolojik sürece sahip olabilir (8).

Sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII), sistemik inflamatuar cevap indeksi (SIRI) ve sistemik inflamasyon toplam indeksi (AISI) hemogram parametrelerinden hesaplanabilen laboratuvar markerlardır. Bu inflamasyon indeksleri preeklampsi öngörüsünde yardımcı olabilir. Bu çalışma, preeklampsi tanılı gebelerin ve sağlıklı gebelerin 1. trimester hemogram parametrelerinden hesaplanabilen inflamatuar indeks değerlerini kıyaslayarak gebeliğin erken dönemlerinde preeklampsi öngörüsünü araştırmayı amaçlamaktadır.

# 8. GENEL BİLGİLER

## 8.1. GEBELİKTE HİPERTANSİF BOZUKLUKLAR

### 8.1.1.Tanım ve Sınıflandırma

Hipertansif hastalıklar, gebe kadınların %5 ila 10' unda maternal ve fetal morbiditeye ve mortalite sebep olmaktadır(9). Dört tip hipertansif hastalık tanımlanmıştır:

**Tablo 1.** Gebelikte Hipertansif Bozukluklar

| |
|---|
| 1- Gestasyonel Hipertansiyon |
| 2- Kronik Hipertansiyon |
| 3- Preeklampsi ve eklampsi |
| 4- Kronik hipertansiyon üzerine süperempoze preeklampsi |

### 8.1.2. Gestasyonel Hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon, gebeliğin 20. haftasından sonra arteriyel kan basıncı 140/90 mmHg ve/veya üzerinde olan ve daha önce hipertansif olduğu bilinmeyen ancak proteinüri ve son organ hasarının saptanmadığı gebelerde tanımlanır (10, 11). Gestasyonel hipertansiyon tanılı gebelerde fetal ve maternal komplikasyon görülme riskinde artış gözlenmektedir (12).

### 8.1.3. Kronik Hipertansiyon

Kronik hipertansiyon, gebelikten önce veya 20. gebelik haftasından önce var olan ve gebelik sırasında devam eden tansiyon yüksekliği veya gebeliğin 20. haftasından sonra teşhis edilen ancak doğum sonrası 12. hafta sonrasında da devam eden kalıcı hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır.

### 8.1.4.Preeklampsi

Preeklampsi tüm gebelerin yaklaşık %2 ila 8'ini etkileyen multisistemik bir hastalıktır(13-16). Preeklampsi ve eklampsi az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde maternal ölümlerinin %10 ila 15'ine neden olmaktadır(17-20).

20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan yeni başlayan hipertansiyon ve hipertansiyonla birlikte proteinüri ya da proteinüri olmadan son organ hasarı gelişmesi preeklampsi olarak tanımlanmaktadır. Tablo 2'de preeklampside tanı kriterleri gösterilmiştir (14). Proteinüri preeklampsi için artık kesin bir tanı kriteri değildir.

**Tablo 2.** Preeklampsi Tanı Kriterleri

| |
|---|
| Hipertansiyon: Mutlak olması gerekir.<br>• Gebede ilk kez 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkmış,<br>• En az 2 defa ve 4 saat arayla ölçülen kan basıncında sistolik kan basıncının 140 mm/Hg üzerinde ölçülmesi ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg üzerinde ölçülmesi veya<br>• Bir ölçümde sistolik kan basıncı ≥160 mm/Hg veya diyastolik kan basıncının ≥110 mm Hg olması |
| Proteinüri:<br>• Dipstick idrarda +1 protein ve /veya üzeri olması (kalitatif ölçüm yapılamadığı durumlarda) veya<br>• 24 saatlik idrarda protein düzeyi 300 mg'dan fazla veya<br>• Spot idrarda protein kreatinin oranı 0.3 mg/dl'den fazla<br><br>Veya aşağıdakilerden birinin olması (proteinüri yokluğunda) |

| |
|---|
| Karaciğer bulguları:<br>• Karaciğer Transaminaz (AST, ALT) düzeylerinin normalin 2 katının üzerine çıkması<br>• İlaca yanıt vermeyen şiddetli sağ üst kadran veya epigastrik ağrı<br>Renal fonksiyonların bozulması:<br>• Kreatinin düzeyinin ≥ 1.1 mg/dl olması veya<br>• Altta yatan renal hastalık yokken serum kreatinin düzeyinin 2 kat artışı<br>Trombositopeni<br>• Hemogramda trombosit düzeyinin <100 $10^3$ / mikrolitre olması.<br>Akciğer ödemi<br>• Akciğer oskültasyonu veya akciğer grafisi<br>Nörolojik bulgular:<br>• Görsel Semptomlar (bulanık görme, skotom, diplopi vb.)<br>• Başka tanılarla açıklanamayan ve analjeziklere yanıtsız yeni başlayan baş ağrısı |
| AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz |

Preeklampsi; şiddetli olmayan ve şiddetli preeklampsi olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu sınıflama Tablo 3'te belirtilen kriterlere göre yapılmaktadır (14).

**Tablo 3:** Preeklampsinin Şiddetini Gösteren Bulgular

| | **Şiddetli olmayan** | **Şiddetli** |
|---|---|---|
| Diyastolik kan basıncı | <110 mmHg | ≥110mmHg |
| Sistolik kan basıncı | <160 mmHg | ≥160 mmHg |
| Proteinüri | neg/poz | neg/poz |
| Başağrısı | Yok | Var |
| Vizüel semptomlar | Yok | Var |
| Epigastrik ağrı | Yok | Var |
| KCFT yüksekliği | Minimal | Belirgin |
| Trombositopeni | Yok | Var |
| Kreatin | Normal | Yüksek |
| Pulmoner ödem | Yok | Var |
| Eklampsi | Yok | Var |

Kronik hipertansiyonu olan gebe kadınlarda gebeliğin 20. haftasından sonra proteinüri ve/veya uç organ hasarı gelişirse süperempoze preeklampsi tanısı konulur. Süperempoze preeklampsi sıklıkla preeklampsiye kıyasla daha küçük gebelik haftasında gelişir. Süperempoze preeklampsi daha şiddetli olma eğilimindedir ve sıklıkla intrauterin gelişme geriliğine yol açar. Anne ve fetüs için tek başına hipertansiyon ve preeklampsiden daha olumsuz bir prognoza sahiptir (20-22).

#### 8.1.4.1. HELLP Sendromu

Gebe kadınlarda hemoliz, yüksek karaciğer transaminaz seviyeleri ve düşük trombosit sayıları HELLP (hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri, düşük trombosit) sendromu olarak adlandırılır. HELLP sendromu, ağır preeklampsi formlarından biridir. HELLP sendromunun sık görülen bulgu ve semptomları; baş ağrısı, bulantı, kusma, sarılık, karın ağrısı ve vizüel değişikliklerdir. Maternal mortalite ve morbidite oranları artmıştır(23). Genellikle 3. trimesterde ortaya çıkabilmekle birlikte %30 oranında postpartum dönemde de görülebilir. HELLP sendromu tanısı konulan gebeler acilen tedavi edilmelidir. Doğum bilinen tek tedavidir.

HELLP sendromu için tanı kriterleri Tablo 4'te gösterilmiştir:

**Tablo 4.** HELLP Sendromu Tanı Kriterleri

| |
|---|
| • AST ve ALT düzeylerinin normalin üst sınırının 2 katından fazla yüksek olması<br>• Trombosit sayısının <100 $10^9$/L olması<br>• Serum LDH düzeyinin 600 IU/L veya daha yüksek olması |
| AST: Aspartat aminotransferaz ALT: Alanin aminotransferaz LDH: Laktat Dehidrogenaz |

### 8.1.4.2. Eklampsi

Altta yatan başka bir sebep olmaksızın preeklampsi tanısı konulan gebelerde yeni başlayan tonik-klonik, fokal ya da multifokal nöbetlere eklampsi denir (24-25). Eklampside genellikle ışığa hassasiyet, şiddetli baş ağrısı, bulanık görme ve bilinç bozuklukları gibi semptomlar mevcuttur; ancak bu belirtiler olmadan da ortaya çıkabilir. Bu durum doğumdan önce, doğum esnasında ve sonrasında oluşabilir. Bazı gebelerde, nöbet öncesi klasik preeklampsi belirtileri gözlenmeyebilir(26). Nadiren, şiddetli preeklampsi ve eklampside geçici körlük gelişebilir (27).

Eklampsi tedavisinde 4 ana basamak vardır. Maternal hipoksinin ve travmanın engellenmesi, şiddetli hipertansiyon tedavisi, tekrarlayan nöbetlerin önlenmesi, maternal stabilizasyon ardından yapılan fetal değerlendirme ile doğumun planlanmasıdır (28). Nöbet profilaksisi için magnezyum sülfat tercih edilir (29). Şiddetli özellikleri olmayan preeklampside MgSO4 profilaksisinin rutin kullanımı önerilmez (30).

Magnezyum sülfat tedavisinde optimum süre kesin değildir. MgSO4 sıklıkla postpartum 24 saat verilir (31). Şiddetli özellikleri olmayan preeklampsili hastalarda tedavi 12 saat sonra kesilebilir (32). Şiddetli preeklampsi veya eklampsi geçiren gebelerde, nöbet profilaksisi sıklıkla postpartum 24-48 saat sürdürülür.(33).

### 8.1.4.3.İnsidans ve Risk Faktörleri:

Preeklampsi, sıklıkla nullipar ve genç gebelerde izlenir. İleri yaşlı gebelerde preeklampsi gelişme riski, özellikle kronik hipertansiyon öyküsü olanlarda yüksektir. Preeklampsinin insidansı, etnik köken, ırk, sosyoekonomik durum ve çevresel etkenlere bağlı değişiklik göstermektedir.

Nullipar kadınlarda insidans genellikle %3 ila %10 arasında bulunmuştur (34-37). Nullipar kadınlara kıyasla multipar kadınlarda preeklampsi insidansı daha düşüktür.

Preeklampside risk faktörleri tablo 5'te gösterilmiştir:

**Tablo 5.** Preeklampsi risk faktörleri (126)

| |
|---|
| • Nulliparite |
| • >40 yaş veya <18 yaş |
| • Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü |
| • Ailede preeklampsi öyküsü |
| • Kronik hipertansiyon |
| • Kronik böbrek hastalığı |
| • Diabetes mellitus (pregestasyonel ve gestasyonel) |
| • Otoimmün hastalık (örneğin, antifosfolipid sendromu, sistemik lupus eritematozus) |
| • Vasküler hastalıklar |
| • Çoğul gebelik |
| • In vitro fertilizasyon |
| • Obezite |
| • Siyah ırk |
| • Hidrops fetalis |
| • Kötü kontrollü hipertiroidizm |
| • SGA'lı anne (düşük doğum ağırlıklı) |
| • Önceki gebelikte fetal gelişim kısıtlılığı, ablasyo plasenta veya fetal ölüm öyküsü |
| • Önceki gebelik normotansif ise uzun süreli gebelik aralığı; önceki gebelik preeklamptik ise gebelikler arası kısa bir aralığı olması |
| • Partnerle ilgili faktörler [yeni partner, sınırlı sperm maruziyeti (örn: önceden bariyer kontrasepsiyonun kullanımı)] |
| • Obstrüktif uyku apnesi |
| • Yüksek kan kurşun seviyesi |
| • Post-travmatik stres bozukluğu |

### 8.1.4.4.Etiyoloji ve Patogenez

Preeklampsinin etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte, trofoblastik dokuda meydana gelen bir sendrom olarak tanımlanır. Gebeliğin sonlanmasıyla kesin tedavi sağlanması, preeklampsinin gebelikle ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Plasentasyonda defekt ya da hiperplasentasyon gibi durumlar, molar gebelik ve çoğul gebelik gibi durumlar preeklampsi riskini artırabilir ve bu durumlarda normal gebelere kıyasla koryonik villusların fazla olması suçlanmaktadır (38-40). Trofoblastların myometriumdaki arterlere invazyonunda sorun olan gebeliklerde, plasental akımın azalması nedeniyle intrauterin gelişme geriliği (IUGR)

ve preeklampsi gözlenmektedir (41-43).

Preeklampsi etiyolojisi için kabul gören dört ana hipotez bulunmaktadır:

1. Anormal trofoblastik invazyon
2. Endotel hücre aktivasyonu
3. İmmünolojik faktörler
4. Genetik faktörler ve epigenetik etki

**8.1.4.4.1. Anormal Trofoblastik İnvazyon:** Normal plasenta gelişimi sırasında, ekstravillöz trofoblastlar spiral arterlerin musküler tabakasına invaze olurlar (44). Bu invazyon çeşitli sitokinler, ekstrasellüler matriks proteinleri, adezyon molekülleri ve metalloproteinazlar gibi faktörlerin etkisiyle gerçekleşir (45). Böylece spiral arterler direnci düşük ve kapasitesi yüksek uteroplasental damarlara dönüşür. Spiral arterler gebelik öncesindeki boyutlarından 4-6 kat daha büyük boyuta ulaşır, böylece plasenta ve fetuse yeterli kan akımını sağlar (46).

Preeklampside, spiral arter duvarında trofoblastik invazyonun yetersiz olduğu, interstisyel dokuda invazyon yapamamış trofoblastların arttığı, kalın duvarlı spiral arterler, aterom plakları ve tromboz izlenir. (47). Yetersiz trofoblastik invazyonun sebebi net olarak bilinmemektedir. Trofoblastların invaziv karakteri, integrinler, matriks metalloproteinazlar, VE-cadherin gibi adezyon moleküllerinin üretiminde artma ile gerçekleşir (48). Trofoblastların invaziv karakter kazanmasında çeşitli sitokinlerin rolü olduğu bilinmektedir. Örneğin, TNF-α ve TGF-β trofoblast invazyonunu engelleyebilir (49).

Trofoblastik invazyonun yeterli olmaması sonucu, spiral arterlerde yeterli genişlemenin olmaması, maternal kanın intervillöz mesafeye yüksek hız ve basınçla girişine neden olabilir. İntervillöz aralıktaki bu süreç iskemi-reperfüzyon tipinde doku hasarına sebep olabilir (50). İntervillöz aralıkta meydana gelen hipoksi ve iskemi-reperfüzyon tipi hasar nedeniyle plasentada oksidatif stres ve serbest radikaller ortaya çıkar, sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımında bozuk oluşur ve

lökosit ve makrofaj aktivasyonu olur. Tüm bu süreç preeklampsiye sebep olabilir (50, 51).

**8.1.4.4.2.Endotel Hücre Aktivasyonu:** Preeklampside oluşan maternal klinik semptomlara endotel disfonksiyonu neden olmaktadır (52). Endotel hücreleri; nitrit oksit, endotelin ve prostaglandin salarak damar duvarının tonusunu, lökosit ve trombositlerin adezyonunu ve permeabilitesini, damar yüzeyinin antitrombotik özelliğini sağlar. Preeklamdi hastalarının kanlarında fibronektin, faktör VIII antijen, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) vb. endotel hasarı göstergeleri izlenmiştir (53).

İnsan organizmasının neredeyse her yerinde endotel olması nedeniyle; sistemik bir hastalık olan preeklampsinin kliniği, endotel disfonksiyonuyla izah edilebilir. Örneğin glomerüler vasküler geçirgenliğin artması sonucu proteinüri, endotel bağımlı vasküler tonus regulasyonunun kaybolması ve vazokonstriksiyon sonucu hipertansiyon; koagulasyon mekanizmasının bozulması nedeniyle DİK; kapiller geçirgenlikte artış ile ödem, vazokonstriksiyon, hemokonsantrasyon ve iskemi sebebiyle karaciğer hasarı oluşabilir.

**8.1.4.4.3. İmmünolojik Faktörler:** Preeklampside immün sistem aktivasyonu önemli bir rol oynar. Makrofaj, nötrofil, monosit, CD4+, CD8+ T hücreleri ve NK hücreleri gibi hücreler aktive olmuştur (54). Gebelikte her gün apoptotik trofoblastik hücreler maternal dolaşıma salınır. Preeklampside ise plasentadaki hipoksi, oksidatif stres veya inflamasyon, trofoblastlarda apoptoz yerine nekroz veya apo-nekroza sebep olur (55). Makrofaj veya dendritik hücreler maternal dolaşıma salınan nekrotik trofoblastları fagosite eder ve IL-2, TNF-α vb. sitokin salarlar. Endotel hücreleri nekrotik trofoblastlar tarafından uyarır ve böylece ICAM-1 ekspresyonu ve monositlerin endotele adezyonları artar (56). Nötrofil, monosit ve lenfositlerin hiperaktivasyonu, sistemik endotel disfonksiyonuna yol açabilir ve bunun sonucunda preeklampsi tablosu gelişebilir (54).

Sağlıklı gebeliklerde, T-helper 1 (Th1) ve T-helper 2 (Th2 ) dengesi

Th2 lehinedir. Th1 sitokinleri sitotoksiktir. Bu denge sayesinde sitotoksik etki baskılanır ve fetüse için maternal immün toleransın oluşması sağlanır. Preeklampside ise Th1 hücrelerin aktivasyonunun Th2'den fazla olması sebebiyle Th1 / Th2 dengesi Th1 lehine artar ve Th1 lenfositlerin salgıladığı sitokin seviyesi preeklamptik hastaların kan dolaşımında yükselir ve preeklampsi tablosunun ortaya çıkmasına katkıda bulunur (54, 57).

**8.1.4.4.4.Genetik Faktörler:** Preeklamptik gebelerin annesi, kızı ve kız kardeşlerinde preeklampsi riskinde artış izlenmiştir (58, 59). Preeklampsi gelişme oranı monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha yüksektir (60). Kan basıncının düzenlenmesi, spiral arterlerin yeniden yapılanması, oksidatif stress, plasentasyon ve endotel hücre işlevlerinde rol alan birçok gen, preeklampsi oluşumunda rol oynamaktadır (59).

Paternal genlerin de preeklampside etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Preeklampsi riski; mol hidatiform (61), fetal kromozom anomalileri (62) ve preeklampsili annelerden doğan babaların çocuklarında da yükselmiş olarak bulunmuştur.

Flt-1 ve çözünebilir fms benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1) genleri, 13. kromozomda bulunmaktadır. Fetüsün Trizomi 13'lü olduğu tespit edilen gebelerde preeklampsi görülme oranı, diğer trizomiler veya sağlıklı fetüse sahip gebelerle karşılaştırıldığında büyük ölçüde artmıştır (63). Ayrıca, bu hastalarda serumdaki sFlt-1'in PlGF'ye oranı anlamlı düzeyde artar, böylece preeklampsi riski artar (64).

Preeklampsi, gen-gen, gen-çevre ve çevresel faktörlerden etkilenir ve poligenik bir kalıtıma sahiptir. Preeklampsi gelişiminde 60'tan çok aday gen ve birkaç aday gen grubu bulunmuştur.

### 8.1.4.5.Patogenez

**8.1.4.5.1.Vazospazm:** Preeklampsi-eklampsi patofizyolojisinin temeli vazospazma dayanır. Vazospazm, kan akımına karşı dirence neden olur ve böylece

arteriyel hipertansiyon gelişir.

Anjiyotensin II'nin endotel hücrelerinde büzülmeye neden olduğu bilinmektedir. Böylece endotel hücre hasarı oluşur ve interendotelyal hücreler fibrin ve trombosit gibi kan bileşenlerini sızdırırır ve subendotelyal depolanma oluşur. Vazospazm ve kan akımında azalma sebebiyle çevre dokularda iskemi,sitotoksik ödem doku enfarktı oluşur. Bu süreç şiddetli olması hücresel iskemiye, geri dönüşümsüz hücre ölümüne sebep olabilir. Böylece preeklampsi sendromuna özgü son organ disfonksiyonlarına sebep olacaktır (65).

**8.1.4.5.2. Artmış Pressör Cevaplar:** Sağlıklı gebelerde, anjiyotensin-II (A-II) üretiminde artış ile reninanjiyotensin sisteminin (RAS) artmış regülasyonu vardır, ama vazopressör etkilerine duyarlılık azalır. Preeklampside ise kan dolaşımında daha düşük RAS bileşenleri, buna rağmen A-II'ye daha fazla duyarlılık ile ilişkili olduğu izlenmektedir (66).

**8.1.4.5.3. Prostaglandinler:** Preeklampside prostasiklin (PGI2) yapımında azalma olurken, Tromboksan A2 üretiminde artma olur (67, 68).

**8.1.4.5.4.Nitrik Oksit**: Endotel hücrelerinde L-arginin'den sentezlenen nitrik oksit cGMP'nin aktivasyonuyla kuvvetli bir vazodilatatör olarak görevi yapar. Gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların etyolojisinde nitrik oksit inhibisyonu önemli bir rol oynayabilir. Nitrik oksit inhibisyonuyla kan basıncında artış ve kalp hızında azalma olduğu gösterilmiştir. İnsanda fetoplasental perfüzyonun özelliği olan düşük basınçlı vazodilatasyon durumunu nitric oksit koruyor gibi görünmektedir.

**8.1.4.5.5.Endotelinler:** Preeklampsili kadınlarda kanda ET-1 seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuşturr. ET A'nın aktivasyonu vasküler kas hücrelerinde vazokonstriksiyona sebep olur, endotelyal hücrelerde ETB aktivasyonu PGI2 ve NO salınımını artırarak vazodilatasyona sebep olur bu sayede ET- 1 klirensini kolaylaştırır. Preeklampsi hastalarında ET-1 üretimi ve reseptör eylemleri arasında dengesizlik mevcuttur ve bu süreç vazokonstriksiyonla sonuçlanır **(**69).

**8.1.4.5.6.Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF):** VEGF, mikrovasküler permeabilite kontrolünde ve vaskülogenezde önemli bir rolü vardır ve hücreler için mitojenik etkiye sahiptir. VEGF, insan plasentasında bulunur ve gebeliğin ilk yarısında, trofoblast ve uterin vasküler olaylarla eşzamanlı olarak serum seviyeleri artar. Preeklamptik gebelerde, artmış uteroplasental damar direnciyle parallel olarak VEGF düzeylerinde bir artış izlenmiştir. Bu, uteroplasental kan akımını normalleştirmek için kompensatuar bir mekanizma olarak düşünülmektedir (70).

**8.1.4.5.7. Antianjiogenik Faktörler:** Preeklampsi gelişimi gösteren gebelerin trofoblastik dokularında, en az iki antianjiyogenik faktör aşırı miktarda üretilir.

**1- Solübl Fms-benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1):** sFlt1, VEGF reseptörü 1'in (VEGFR1) çözünür halidir. sFlt1, vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) ve plasental büyüme faktörünün (PlGF) reseptör bağlama alanına yapışır ve bunların hücre yüzeyindeki endotel reseptörleriyle etkileşimlerini engelleyerek proanjiyogenik etkilerini antagonize eder, bu sayede endotel disfonksiyonunu indükler. Maternal serumda sFlt-1 seviyelerinin yükselmeye başladığı preeklampsi belirtileri meydana gelmeden aylar önce gözlemlenmiştir. İkinci trimesterde sFlt-1 seviyelerinin yüksek düzeylere ulaşması, preeklampsi riskini ikiye katladığı belirtilmiştir (71).

**2-Solübl endoglin (sEng):** Endotel reseptörlerine bağlanır, farklı TGF-β (Transforming Growth Factor beta) izotoplarını inhibe eder; böylece endotelde nitrik oksite bağlı vazodilatasyon azalır. Preeklampsinin klinik bulgularından aylar önce serum seviyelerinde artış izlenir (72, 73). Bu çözünür formların seviyesi fetal dolaşımda veya amniyotik sıvıda yükselmez ve maternal kandaki düzeyleri doğum sonrası ortadan kalkarlar. Preeklampsiyi öngörmek için klinik çalışmalar antianjiyogenik proteinlerin kullanımına odaklanmıştır.

### 8.1.4.6.Patofizyoloji

**8.1.4.6.1. Kardiyovasküler:** Preeklampside, çoğunlukla 20. gebelik haftasına kadar belirgin bir kan basıncı yükselmesi gözlenmez ancak vazokonstriktif etkiler daha erken dönemde ortaya çıkabilir. Birçok araştırma, preeklampsili gebelerde ikinci trimesterde kan basıncı normal aralıkta olmasına rağmen sağlıklı gebelere kıyasla biraz daha yüksek olduğunu göstermektedir (74). Normal gebelikte vazodilatasyon meydana gelmekteyken, preeklampside periferik vasküler dirençte artış izlenir. Hipertansiyon preeklampside hafif olabilir ve genellikle doğum sonrası günlerde kan basıncı normalleşmekle birlikte bu süreç şiddetli vakalarda 2 ila 4 haftaya kadar sürebilir (75).

Preeklampside vazospazma ve damar içi volümde azalma nedeniyle preload azalır ve periferik vasküler dirençte artış nedeniyle afterload artar. Kalp bu değişikliklere uyum sağlar ancak mevcut bir kardiyak hastalık söz konusuysa dekompanse hale gelebilir (76-79). Vasküler geçirgenliğin artmasıyla damardan sıvı çıkışında artış olur ve plazma onkotik basıncı azalır ve bunun sonucunda preeklampsi hastalarında şiddetli bir belirti olan pulmoner ödem gelişebilir (80).

**8.1.4.6.2. Renal:** Preeklampside, glomerüler kapiller endotel hücreleri şişer ve bu patolojik değişiklikler glomerüler endotelyozis olarak isimlendirilir. Preeklampside renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı azalır ama glomerüler filtrasyon hızı renal kan akımına göre daha fazla azalır ve filtrasyon fraksiyonu düşer. Renal fonksiyonların gebelikte normalde %35 -%50 oranında artması nedeniyle preeklampsili hastalarda kreatinin seviyeleri gebelik için normalin üst sınırlarının (0,8 mg/dL) altında seyredebilir (81). Böbreklerdeki endotel hasarı ve vasküler geçirgenlikte artış sebebiyle preeklampsili hastaların idrarındaki protein fizyolojik sınırın üzerinde bulunabilir. Hiperürisemi preeklamsinin önemli bir bulgusudur. Preeklampside sodyum atılımı bozulabilir; hastalığın en ağır formlarından bazılarında ödem izlenmemiştir (82). Normal gebeliğe göre plazma hacmi daha düşüktür ve ekstraselüler boşluğa albümin kaçması nedeniyle hemokonsantrasyon olur. Ek olarak, pulmoner kapiller kama basıncı ve santral venöz basınç genellikle düşüktür. Renin-anjiyotensin sistemi baskılanır, atriyal natriüretik hormon plazma seviyelerinin arttığı

bildirilmektedir (83). Preeklampside akut tübüler nekroz, kortikal nekroz ve ciddi böbrek yetmezliği nadiren izlenir. Normal gebelikte idrarla kalsiyum atılımında artış görülür, bunun aksine preeklampsi hipokalsiüri ile ilişkilidir. Kalsitriolun serum seviyeleri azalır, paratiroid hormonunun kan seviyeleri artar (84)

**8.1.4.6.3. Hematolojik:** Preeklampside en sık görülen hematolojik bozukluk trombositopenidir. Mikroanjiopatik endotel hasarı sonucunda trombosit aktivasyonu meydana gelir; bunun sonucunda yaygın trombüsler oluşur ve trombositler tükenmeye başlar. Trombositopeni şiddetli hastalığın göstergesidir. Doğum gecikirse, trombositopeni derinleşmeye devam edebilir. Aşırı düşük trombosit sayıları annede kanama riskini artırır.

Kapiller permeabilitedeki artış ile damar dışına sıvı geçişi artar, hemokonsantrasyon olur. Bu nedenle mikroanjiyopatik hemoliz olursa hemotokrit hemolizle orantılı olarak azalmayabilir. Ancak hemoglobin yıkım ürünleri artar. Hemoliz için bilirubin, laktat dehidrogenaz (LDH), haptoglobin gibi dolaylı bulgulardan yararlanılabilir (85). Fibrin yıkım ürünlerinin kan dolaşımındaki düzeyleri de değişebilir ve plazma fibrinojen seviyeleri ise plasenta dekolmanı vb. bir durum eşlik etmediği sürece etkilenmez (86).

**8.1.4.6.4. Hepatik:** Preeklampsinin sebep olduğu karaciğer hasarı; serum enzim seviyelerindeki anormallikler (AST, ALT ve LDH), hafif hepatoselüler nekroz, karaciğer enzim düzeylerinde belirgin şekilde artış ve bazen subkapsüler kanama veya karaciğer rüptürünün meydana geldiği HELLP sendromuna varan geniş bir spektrum gösterir. HELLP sendromu, ciddi bir hastalık olup, ciddi maternal morbidite ile ilişkilidir (87). Koagülasyon faktörlerinin üretiminin bozulmasıyla, protrombin zamanı gibi değerlerde anormallik görülebilir.

**8.1.4.6.5. Nörolojik:** Merkezi sinir sistemi semptomları arasında bulanık görme, skotom, baş ağrısı ve nadiren kortikal körlük gibi görme bozuklukları vardır. Bazen fokal nörolojik bulgular da oluşabilir. Eklampsi, maternal ölümlerin hala önemli bir sebebidir.

Eklampside vaskülopati, mikroinfarktlar ve iskemik beyin hasarı, kanama ve peteşi, fibrinoid nekroz ve endotel hasarı vardır (88). Eklampsili kadınlar manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi görüntülemeleri ile değerlendirilmiştir. Çalışmaların çoğunda genellikle geçici olan anormallikler izlenmiştir. Bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde serebral ödem ve hemoraji ile uyumlu lezyonlar ve hipoksinin sebep olduğu lokalize ödemden kaynaklı hipodens alanlar tespit edilmiştir. Özellikle oksipital ve parietal hemisferlerdeki bu değişiklikler, eklampsili kadınlara özgü posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) olarak meydana gelebilir (89).

**8.1.4.6.6. Plasental ve Fetal:** Preeklampsili hastaların patolojik incelemelerinde sıklıkla perivasküler mononükleer hücre birikimi, lipid yüklü makrofajlar, fibrinoid nekroz ve trofoblastların yüzeyel invazyonu izlenmiştir (90). Sitotrofoblastların spiral arterlere yetersiz invazyonu sonucunda plasentada düşük dirençli yüksek akımı sağlayacak damar ağı yeterince gelişememesi nedeniyle plasental perfüzyon bozulur. Bunun sonucunda hipoksik ve iskemik ortam oluşabilir ve intrauterin gelişim geriliği ortaya çıkabilir (91). Bu süreç aynı zamanda oligohidramnios ve plasentanın dekolmanına da neden olabilir.

### 8.1.4.7. Öngörme

Preeklampsinin erken teşhisi için çok sayıda biyomarker araştırılmıştır. Ancak preeklampsinin öngörülmesi için bu biyomarkerlarda ideal duyarlılığa ulaşılamamıştır. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) preeklampside anamnez ve tansiyon ölçümü dışında tarama önermemektedir (92). Bazal karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı ve tam idrar tetkiki ilk vizitte bakılmalıdır. Tansiyon ölçümü her vizitte yapılmalıdır. sFLT1, sENG ve PIGF (plasental büyüme faktörü) gibi biyobelirteçler ise en umut verici tarama yöntemi olarak gözükmektedir. Doppler USG'de anormal bulgular preeklampsi riskinde 6 katta fazla artışla ilişkilidir (93-94).

#### 8.1.4.8. Önleme

Preeklampsi gelişimini engellemek ve insidansını azaltmak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Preeklampsinin etiyolojisi multifaktöriyel olması ve net olarak bilinmemesi sebebiyle tedaviler hastalığı önlemede yeterli değildir (95).

**8.1.4.8.1.Diyetin düzenlenmesi:** Gebelikte hipertansiyonu önlemede sodyum kısıtlayıcı diyetin etkili olmadığı ve kalsiyum eksikliği yoksa diyete kalsiyum eklemenin olumlu bir etkisi olmadığı klinik çalışmalarda ispatlanmıştır (96, 97).

**8.1.4.8.2.Antioksidan Tedavi:** Preeklampside plasentada oksidatif stres ve inflamasyon meydana gelmektedir. Randomize kontrollü çalışmalar güçlü antioksidanlardan olan E ve C vitamini verilen gebelerde plaseboya kıyasla preeklampside bir azalma olduğunu gösterememiştir. 2012'de yapılan bir meta-analizde ise D vitamini takviyesinin faydası gösterilememiştir (98).

**8.1.4.8.3.Aspirin:** Aspirin preeklampsi profilaksisi için önerilen tek ilaçtır. Aspirin, seçici olmayan ve geri dönüşümsüz bir COX (siklooksijenaz) inhibitörü olan non-steroid anti-enflamatuar ilaçtır. Araşidonik asidin tromboksan ve prostasiklinlere dönüşümünü inhibe ederek antitrombotik ve anti-enflamatuar etki gösterir (99). Ek olarak COX-1 enzimini inhibe e der ve böylece sFLT-1'in hipoksi ile indüklenen aşırı ekspresyonunu engeller (100).

Preeklampsi profilaksisinde en faydalı etki aspirinin 16. gebelik haftasında başlanmasıyla izlenir (101). ACOG, 12-28. gebelik haftalarında başlayıp doğuma kadar devam edecek şekilde preeklampsi riski fazla olan gebelerde profilaktik aspirin kullanımını önermektedir (102). Birden fazla gebelikte preeklampsi geçirmiş olan ve preeklampsi nedeniyle 34 haftanın altında doğum yapmış olan gebeler yüksek riskli gebelerdir. Bir araştırmada preeklampsi riskinin aspirin profilaksisi ile %18 oranında azaldığı gösterilmiştir (103).

**Tablo 6.** Risk Faktörlerine Göre Aspirin Tedavisi Önerileri (10)

| RİSK | RİSK FAKTÖRLERİ | ÖNERİ |
|---|---|---|
| YÜKSEK | Geçmişte Preeklampsi Öyküsü<br>Kronik Hipertansiyon<br>Tip 1 veya 2 Diyabet<br>Çoğul gebelik<br>Kronik Böbrek Yetmezliği<br>Otoimmün Hastalıklar | Bir veya daha fazla varsa düşük doz aspirin önerilir. |
| ORTA | Nulliparite<br>Obezite (VKİ >30)<br>Yaş (>35)<br>Ailede Preeklampsi Öyküsü<br>Coğrafi faktörler (Afro- Amerikan, düşük sosyoekonomik durum)<br>Özgeçmişinde SGA bebek, düşük doğum ağırlıklı bebek, önceki gebeliklerde olumsuz durumlar olması | Birden fazla varsa düşük doz aspirin önerilir. |
| DÜŞÜK | Terme ulaşmış sağlıklı doğum öyküsü | Düşük doz aspirin önerilmez. |

## 8.2.İNFLAMASYON

İnflamasyon, organizmanın eksojen ya da endojen uyaranlara verdiği nonspesifik cevaptır. Bu cevap ile, uyaranın sebep olduğu hücresel hasarı onarılır, hücresel ve yabancı cisim atıklarını temizlenir ve uyaranı sınırlandırarak organizma üzerindeki zararlı etkileri önlenir. İnflamasyona, enfeksiyöz (gram-pozitif ve gram negatif bakteriler, virüsler, mantarlar, parazitler vb) veya enfeksiyöz olmayan (yabancı cisim, travma, pankreatit, yanık, iskemi, vb) birçok farklı mekanizma neden olabilir (104).

İnflamasyon sürecindeki patofizyolojik olaylar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1. Kan akımının damar yatağındaki çap değişiklikleri sonucunda artması,

2. Lökositlerin ve plazma proteinlerinin kan dolaşımından ayrılması,
3. Lökositlerin mikrosirkülasyon bölgesine migrasyonu ve burada çoğalması,
4. Kompleman, koagülasyon, kontakt aktivasyon sistemi ve kimyasal aracıların aktivasyonu.

Damar yatağındaki değişiklikler yaralanmanın şiddetine göre değişmekle birlikte, vazokonstriksiyon ve sonrasında vazodilatasyon ile kan akışı artar. Bu durum kızarıklık ve ısı artışına neden olur. Dolaşımın yavaşlaması ile mikrokapiller yatakta geçirgenlik artar ve proteinden zengin sıvılar ekstravasküler dokulara geçer. Sıvı kaybı vasküler yataktaki viskoziteyi artırır ve staz gelişir. Böylece lökositlerin damar dışına çıkışı kolaylaştırır.

İnflamasyonun en önemli bulgusu, vasküler permeabilite artışıyla proteinden zengin eksudanın interstisyel boşluğa geçmesi ve ödem gelişmesidir.
Artan vasküler geçirgenlik şu şekilde açıklanabilir (105):

- Vazoaktif maddelerin (lökotrienler, histamin, bradikinin, P maddesi ve diğer mediatörler) agonistik uyarımı sonucu venüllerdeki endotelyal boşluklar kasılır. Böylece endotelyal boşluklar genişler ve transfer mümkün hale gelir.
- Endotel iskeletinin yeniden yapılandırılması (hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi, endotel retraksiyonu): Hipoksinin ve sitokinlerin (TNF, IL-1, IFN) endotel hücrelerindeki etkisiyle yeniden yapılanma başlar ve bu sırada endotel hücreleri birbirinden ayrılır.
- Artan transitozis: Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) vb. bazı uyaranlar, endotel hücreleri arasındaki kanalların çapını ve sayısını artırarak etki eder.
- Doğrudan endotel hasarı: Ciddi yanıklar, litik bakteriyel enfeksiyonlar sırasında görülebilir.
- Lökosite bağlı endotel hasarı: İnflamasyonun erken evrelerinde lökositler endotele yapışır ve olay bölgesine göç eder. Bu sırada proteolitik enzimler ve lökositlerden salınan toksik oksijen türevleri endotel hasarına sebep olabilir.
- Yeni oluşan damar yatağından sızıntılar meydana gelebilir. Onarım sırasında endotel hücrelerinin çoğalması (anjiyogenez) sonucu yeni damarlar oluşur.

Endotel hücre replasmanı tamamlanıncaya ve hücreler arası bağlantılar yeniden sağlanıncaya kadar damar yatağından sızıntılar meydana gelebilir.

### 8.2.1.Lökosit Fonksiyonları

Vücudumuzun yabancı etkili savunma mekanizması dolaşımdaki fagositik hücrelerdir. Lökositlerin (polimorfonükleer nötrofiller) yaralanma bölgesine migrasyonu inflamasyon sırasında en önemli adımdır (106). Bu işlevleri yerine getirmek için lökositlerin damar lümeni içinde endotele yaklaşması (marjinasyon, yuvarlanma ve yapışma), endoteli geçerek damardan çıkması (diapedez) ve bağ dokusu içinde yaralanma bölgesine doğru hareket etmesi (kemotaksis) gerekir. Nötrofillerin yanı sıra diğer hücreler de (lenfositler, monositler, bazofiller ve eozinofiller ) bu yolu kullanır. Lökositlerin herhangi bir uyaran tarafından aktive edilmesi, bu hücrelerden inflamasyonda önemli rol oynayan mediatörlerin salgılanmasına neden olur.

### 8.2.2.Endotelin İnflamasyonda Rolü

Endotel hücreleri vazomotor tonusun düzenlenmesinde, koagülasyon sisteminde, vasküler geçirgenlikte, anjiyogenezde ve artmış vaskülarizasyonda, adezyon moleküllerinin ekspresyonu yoluyla yaralanma bölgesine lökosit alımında ve inflamasyonda aktif olarak yer almaktadır (107). Ayrıca birçok biyoaktif maddenin (araşidonik asit metabolitleri, endotelin peptidleri, trombosit aktive edici faktör, nitrik oksit vb) üretimi ve yıkımında rol oynarlar. Bu nedenlerle, enflamasyonda önemli bir rolü vardır.

### 8.2.3. İnflamasyonun Kimyasal Mediatörleri

İnflamasyon sırasında pekçok aracı madde salınır. Plazma kökenli olanlar aktivasyonlarını bekleyen ürünlerden oluşur (kompleman, koagülasyon sistemi ve kontakt aktivasyon). Hücrelerde bulunanlar hücre içi granüllerde depolanır (serotonin, histamin, lizozomal enzimler) veya yeni sentezlenir (lökotrienler,

prostaglandinler, sitokinler, PAF, nitrik oksit). Mediyatörlerin başlıca hücresel kaynakları trombositler, monositler, nötrofiller, mast hücreleri, makrofajlar, ve mezenkimal hücrelerdir (endotel, düz kas, fibroblastlar ve epitel). Birçoğu biyolojik aktivitelerini göstermek için hedef hücreler üzerindeki özelleşmiş reseptörleri kullanmaktadır. Bazılarında, lizozomal proteazlar gibi doğrudan enzimatik aktivite vardır. Bir kimyasal aracı, hedef hücreler aracılığıyla diğerlerini salgılayabilir; bunlardan bazıları enflamasyonu şiddetlendirirken diğerleri tam tersi etkiye sahip olabilir. Bir veya daha fazla hücreyi etkileyebilir veya farklı hücreler üzerinde farklı etkilere sahip olabilirler. Genellikle çok kısa ömürlüdürler. Organizmada ya hızla parçalanırlar (araşidonik asit metabolitleri), ya enzimler tarafından etkisiz hale getirilirler (kininaz bradikinin'i etkisiz hale getirir) ya da inhibe edilirler (kompleman inhibitörleri) (108).

#### 8.2.3.1.Vazoaktif Aminler:

**Histamin:** İnflamasyonun başlangıcında damar geçirgenliğini artıran en önemli mediatördür. Damar yatağına komşu mast hücreleri ve bağ dokusunda zengindir. Bazofillerde ve trombositlerde de bulunur. Arteriyollerin dilatasyonuna ve venüllerin permeabilitesinin artmasına neden olurlar ve etkilerini H1 reseptörleri aracılığıyla gösterirler (109).

**Serotonin:** Enterokromaffin hücrelerinde ve rombositlerde bulunur. Trombositlerin kollajen, trombin, antijen-antikor kompleksi ve ADP ile reaksiyonu salgılanmasını başlatır. Histamin gibi geçirgenliği artırır (110).

#### 8.2.3.2.Plazma proteazları:

Kompleman, kinin ve koagülasyon sistemlerinden oluşur.

**Kompleman sistemi:** Çoğu plazmada inaktif olan 20 proteini içerir. Klasik ve alternatif yol olarak 2 ana yolla aktifleşir. Anafilatoksinler (C3A, C5A, C4A) artmış vasküler permeabilite, lökosit aktivasyonu, adezyon, kemotaksis ve opsonizasyondan sorumludur.

**Kinin sistemi:** Vazoaktif peptitler, spesifik proteaz kallikrein tarafından plazmadaki kininojenlerden oluşturulur. Bunlar arasında bradikinin en güçlü olanıdır. Vasküler geçirgenliği artırır. Arteriyel sistemde vasküler dilatasyona neden olur ve ağrı aracısıdır. Düz kaslarda kontraksiyona neden olur (111).

**Koagülasyon sistemi:** Özellikle Hageman faktörünün aktivasyonu önemli rol oynar. Koagülasyon sistemi, intrinsik ve ekstrinsik mekanizmalarla ortaya çıkan iki spesifik bileşen nedeniyle inflamasyonla yakından ilişkilidir. Fibrin, trombin stimülasyonu ile fibrinojenden meydana gelir. Salınan fibrinopeptidler de vasküler geçirgenliğin ve lökosit kemotaksisinin artmasından sorumludur. Trombin ayrıca lökosit adezyonunun ve fibroblast proliferasyonunun artmasına da neden olur. Faktör Xa, koagülasyon sisteminde bulunan bir diğer önemli üründür. Bu, hücre proteaz reseptörü 1'e bağlanarak bir inflamasyon aracı olarak görev yapar. Geçirgenliğin artmasına neden olur. Yine pıhtılaşma sonucu aktive olan fibrinolitik sistem tarafından plazmin salınır ve bu da birçok mediatörü tetikler (112).

**8.2.3.3.Platelet aktive edici faktörler (PAF)**: Biyoaktif fosfolipid türevli mediatördür. PAF bazofiller, nötrofiller, monositler, makrofajlar, mast ve endotel hücreleri tarafından sentezlenir. Düşük dozlarda vazodilatasyona neden olur. Histamine göre venüllerde geçirgenliği artırıcı etkisi 100 kat daha fazladır. Lökositlerin endotelyal adezyonunu, kemotaksisini, degranülasyonunu ve oksidatif reaksiyonunu artırır (113).

**8.2.3.4. Araşidonik asit metabolitleri(eikazonoidler):** Siklooksijenaz yolu aracılığıyla tromboksan A2 (TxA2), prostasiklin (PGI2), PGD2, PGE2, PGF2 üretilir. Bu metabolitler inflamasyonda ateş ve ağrı gelişiminde rol oynar. Lökotaksinler lipooksijenaz yolu ile oluşurlar ve inflamasyonda önemli rol oynarlar (114).

**8.2.3.5.Sitokinler:** Protein veya polipeptit moleküllerdir. İnflamasyon esnasında uyarana karşı başlatılan immün yanıtın bir parçası olarak hareket ederler. Lenfositlerden, makrofajlardan, epitelyal, endotelyal ve bağ dokusu hücrelerinden sentezlenir ve salgılanırlar. Otokrin, parakrin ve endokrin etkilere sahip olabilirler. Bir uyaranla karşılaşıldığında, organizmadaki tüm sitokin ağı aktive olur. Birinin

aktivasyonu hepsini tetikler bu sayede aşırı düzeyde salgılanırlar. Böylece proinflamatuar sitokinler (IFN-γ, IL-6, TNF, IL-1, IL-12, vb.), zıt etkili antiinflamatuar sitokinler (IL-10) ve çözünebilir proinflamatuar sitokin inhibitörleri salınır (115). Sitokinler en önemli etkilerini inflamasyonda endotel, lökositler, fibroblastlar ve akut faz reaktanları üzerinde gösterirler. Endotel aktivasyonunu ve endotel adezyon moleküllerinin sentezini artırmanın yanı sıra büyüme faktörlerinin, birçok kimyasal mediatörün, nitrik oksitin ve eikazonoidlerin salınımını artırırlar. TNF ayrıca nötrofillerin eylemlerinde artışa sebep olur; böylece proteolitik enzim salınımı ile hücre hasarına sebep olabilir.

**8.2.3.6.Nitrik oksit (NO)**: Endotel kaynaklı bir vazorelaksasyon faktörü olarak tanımlanmıştır. Nitrik oksit sadece endotel hücreleri tarafından değil, makrofajlar ve spesifik nöronlar tarafından da salgılanır. Nitrik oksitin inflamatuar süreçlerdeki rolü önemlidir. Nitrik oksit inflamasyonda trombosit agregasyonunu ve adezyonunu ve mast hücresine bağlı inflamasyonu baskılar. Lökosit agregasyonunu düzenler. Normal koşullar altında nitrik oksit üretiminin engellenmesi, postkapiller venüllerde lökosit yuvarlanmasını ve adezyonunu kolaylaştırır. NO ayrıca enfeksiyona karşı koruyucu yanıtta da rol oynar (116).

**8.2.3.7.Serbest radikaller:** Hidrojen peroksit (H2O2), süperoksit anyonu (O2) ve hidroksil radikalleri (OH-) başlıca türlerdir ve hücre içinde meydana gelir. Reaktif nitrojen türevlerini nitrik oksit ile birleşerek oluştururlar. Küçük miktarlarda ekstraselüler salınımları kemotaksise, sitokinlerin ve endotelyal lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonuna sebep olur. Vasküler geçirgenliğin artması, endotel hücre hasarı ve antiproteazların inaktivasyonu hücre hasarına neden olur(117).

# 9. MATERYAL VE METOD

## 9.1. Çalışmanın Tasarımı

Katılımcılar, T.C. Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'nda 1 Ocak 2022 – 1 Mayıs 2024 tarihleri arasında doğum yapmış hastalar arasından seçildi. Çalışmaya vaka grubu için 78 preeklampsi hastası ve kontrol grubu için sağlık geçmişi ve sosyodemografik özellikleri vaka grubu ile benzer 78 hasta dahil edildi. Çalışmamız retrospektik bir vaka-kontrol çalışmasıdır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri (yaş, gravida, parite, abortus), laboratuvar verileri [tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), böbrek fonksiyon testleri (kreatinin, üre, spot idrarda protein/kreatinin oranı)], vücut kitle indeksi, gestasyonel yaş, fetal doğum ağırlığı, yenidoğan 1. ve 5. dakika APGAR puanları, maternal sistolik ve diyastolik kan basıncı, komorbidite durumu hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) ve e-nabız sisteminden tarandı. Yenidoğanların APGAR puanları pediatri doktorları tarafından hesaplanmıştır. Kontrol hasta grubunda APGAR parametrelerini etkileyebileceği için fetal distress nedeniyle sezaryen doğuma alınan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma grubundaki hastaların 1. trimesterdaki ve doğum amaçlı hastaneye yatışlarındaki maternal tam kan sayımı sonuçlarına Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) ve e-nabız sisteminden ulaşıldı. Tam kan sayımı parametreleri üzerinden 78 preeklampsi tanılı hasta ve 78 kontrol grubu hastası için;

1. SII (Systemic Immune-Inflammatory Index) = Sistemik immün – inflamasyon indeksi: Platelet sayısı x Nötrofil sayısı / Lenfosit sayısı
2. SIRI (Systemic Inflammatory Response Index) = Sistemik inflamatuar cevap indeksi: Monosit sayısı x Nötrofil sayısı / Lenfosit sayısı
3. AISI (Aggregate Index of Systemic Inflammation) = Sistemik inflamasyon toplam indeksi: Platelet x Monosit x Nötrofil sayısı / Lenfosit sayısı

indeksleri hesaplandı ve karşılaştırıldı. Daha sonra preeklampsi hastaları kendi içinde 40 şiddetli preeklampsi ve 38 şiddetli olmayan preeklampsi hastası olarak 2 alt gruba ayrıldı. Bu iki alt grup arasında da yukarıda bahsedilen inflamatuar indeksler hesaplandı ve karşılaştırıldı.

Hastaların hastane başvurularındaki muayene sistem kayıtları incelenerek, inflamatuar parametreleri etkileyebilecek herhangi bir enfeksiyon, ek hastalık, ilaç kullanımı vb durumu olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Etik Kurulu onayından sonra başlanmışdı. Olgulara ait veriler hastane işletim sistemi (HBYS) ve e-nabız sisteminden tarandı.

### 9.2.Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Tanı Kriterleri

Çalışmada vaka grubundaki preeklampsi hastaları; 2020 yılı haziran ayında yayınlanan ACOG gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi bültenindeki kriterlere göre belirlenmiştir(14). Gebelikte 20. gebelik haftasından sonra meydana gelen önceden normotansif olan hastada yeni başlayan hipertansiyon (Sistolik kan basıncı≥140 mm/Hg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥90 mm/Hg) ve hipertansiyona eşlik eden proteinüri ya da proteinüri olmaksızın son organ hasarı olması durumunda preeklampsi tanısı konulmuştur. Tanı konulurken Tablo 2'de yer alan kriterler kullanılmıştır.

### 9.3.Çalışmaya Dahil Edilme Ve Edilmeme Kriterleri

**Dahil Edilme Kriterleri:** Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1 Ocak 2022 – 1 Mayıs 2024 tarihleri arasında doğum yapan, 18-45 yaş arasındaki, laboratuvar ve klinik değerlendirme sonucu preeklampsi tanısı konan kadınlar

**Dışlama Kriterleri:** 18 yaşından küçük gebeler, 45 yaşından büyük gebeler, çoğul gebelikler, fetal anomaliler, diyabet, kronik hipertansiyon, renal, otoimmun hastalık gibi ek hastalığı olan gebeler, trombosit sayısını ve karaciğer fonksiyon testlerini etkileyebilecek ilaç kullanan ya da hastalığı olan gebeler, tetkik alındığı sırada solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu vb inflamatuar parametreleri etkileyebilecek patolojileri olan gebeler, fetal sıkıntı nedeniyle sezaryene alınan gebeler

### 9.4. Örneklem Hesabı Ve İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın örneklem büyüklüğünün hesabı için G-Power for MacOS 3,1 paket programı kullanılmıştır. Tip 1 yanılma düzeyi (Alfa değeri) 0,05, etki büyüklüğü 0,4, %95 güven aralığı baz alınarak çalışmanın %80 güçte olması için gerekli örneklem büyüklüğü toplam 156 hasta olarak hesaplanmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde standart sapma, ortalama, medyan en düşük, en yüksek, oran ve frekans değerleri kullanılmıştır. Kolmogorov simirnov test ile değişkenlerin dağılımı ölçüldü. Bağımsız örneklem t test nicel bağımsız verilerin analizinde kullanıldı. Ki-kare testi nitel bağımsız verilerin analizinde kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizler iki yönlü yapılmıştır ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tez sahibi ve tez danışmanı, çalışma sürecinde katkı sağlayan bilim insanları arasında bilimsel süreci olumsuz etkileyecek maddi ve manevi herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını beyan eder.

# 10. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 156 hasta, preeklampsi tanılı gebelerden oluşan vaka grubu (n=78) ve sağlıklı gebelerden olulan kontrol grubu (n=78) olarak ikiye ayrılarak değerlendirildi. Daha sonra preeklampsi grubu; şiddetli preeklampsi (n=40) ve şiddetli olmayan preeklampsi (n=38) olarak iki alt grup arasında incelendi.

Preeklampsi ve kontrol grubu arasındaki demografik verilerin ve yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 7'de gösterilmiştir:

**Tablo 7:** Demografik Verilerin ve Yenidoğan Sonuçlarının Preeklampsi ve Kontrol Grubu Arasında Karşılaştırılması

| | Preeklampsi (n=78) | Kontrol (n=78) | p değeri |
|---|---|---|---|
| Yaş | 29.06 ± 6.3 | 28.2 ± 5.3 | 0.361 |
| Gravide | 2.3 ±1.6 | 2.9 ± 1.6 | 0.013 |
| Parite | 0.8 ± 1.1 | 1.2 ± 1 | 0.01 |
| Gestasyonel yaş | 37 ± 3 | 39 ± 1 | <0.001 |
| Sistolik kan basıncı | 157.8 ± 13 | 113.5 ± 9.2 | <0.001 |
| Diyastolik kan basıncı | 93.2 ± 10.1 | 70.3 ± 7.3 | <0.001 |
| APGAR- 1. dakika | 7.1 ± 1.5 | 7.7 ± 0.7 | 0.005 |
| APGAR- 5. dakika | 8.5 ± 1.5 | 8.9 ± 0.5 | 0.03 |
| Fetal doğum ağırlığı | 2761 ± 735.9 | 3257.9 ± 367.6 | <0.001 |
| Vücut kitle indeksi | 31.4 ± 5.2 | 29.5 ± 4.2 | 0.01 |

Preeklampsi grubunun yaş ortalaması 29,0 ± 6,3 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 28,2 ± 5,3 idi. Yaş ortalamalarında iki grup arasında istatitiksel olarak fark saptanmadı. (p=0,36)

Preeklampsi grubunda parite 0.8 ± 1.1 iken kontrol grubunda 1.2 ± 1 idi. Parite, preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. (p=0,01)

Preeklampsi grubunda ortalama sistolik kan basıncı 157.8 ± 13.0 mmHg iken kontrol grubunda ise113.5 ± 9.2 mmHg idi. Preeklampsi grubunda ortalama diyastolik kan basıncı 93.2 ± 10.1 mmHg kontrol grubunda ise 70.3 ± 7.3 mmHg idi. İki grup arasında ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. ($p<0,001$)

Preeklampsi grubunda doğumdaki ortalama gestasyonel yaş 37 ± 3 hafta olarak bulundu.Kontrol grubunda ise 39 ± 1 hafta idi. Doğumdaki ortalama gestasyonel yaş, preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. ($p<0,001$)

Preeklampsi grubunda ortalama fetal doğum ağırlığı 2761 ± 735.9 gr, kontrol grubunda ise 3257.9 ± 367.6 gr idi. Fetal doğum ağırlığı, preeklampsi grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. ($p<0,001$)

Preeklampsi grubunda 1. dakika APGAR skoru ortalama 7.1 ± 1.5 iken kontrol grubunda ise 7.7 ± 0.7 idi. 1. Dakika APGAR skoru, preeklampsi grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. ($p=0,005$)

5. dakika APGAR skoru iki grup arasında karşılaştırıldığında preeklampsi grubunda ortalama 8.5 ± 1.5 iken kontrol grubunda ortalama 8.9 ± 0.5 idi. 5. Dakika APGAR skoru preeklampsi grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. ($p=0,03$)

Preeklampsi grubunda vücut kitle indeksi ortalama 31.4 ± 5.2 iken kontrol grubunda 29.5 ± 4.2 idi. Vücut kitle indeksi, preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p=0,01$)

Çalışma hastalarının 1. trimesterdeki hemogram sonuçlarının preeklampsi ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması Tablo 8'de gösterilmiştir:

**Tablo 8:** 1. Trimesterdeki Hemogram Sonuçlarının Preeklampsi ve Kontrol Grubu Arasında Karşılaştırılması

| | Preeklampsi (n=78) | Kontrol (n=78) | p değeri |
|---|---|---|---|
| Hemoglobin (gr/dL) | 12 ± 1.3 | 12.1 ± 1.2 | 0.538 |
| Trombosit (x10⁹/L) | 273 ± 59.7 | 262.7 ± 58.3 | 0.275 |
| Lökosit (x10⁹/L) | 8.7 ± 2.0 | 8.7 ± 1.8 | 0.984 |
| Nötrofil (x10⁹/L) | 5.9 ± 1.6 | 5.9 ± 1.6 | 0.896 |
| Lenfosit (x10⁹/L) | 2.0 ± 0.5 | 2.0 ± 0.6 | 0.895 |
| Monosit(x10⁹/L) | 0.57 ± 0.16 | 0.52 ± 0.15 | 0.079 |
| Bazofil (x10⁹/L) | 0.04 ± 0.07 | 0.02 ± 0.01 | 0.138 |
| Eozinofil (x10⁹/L) | 0.1 ± 0.06 | 0.1 ± 0.1 | 0.069 |

Preeklampsi grubunda hemoglobin değeri ortalama 12 ± 1.3 gr/dl, kontrol grubunda ise 12.1 ± 1.2 gr/dl olarak bulundu. Ortalama hemoglobin değerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (p=0,53 )

Preeklampsi grubunda trombosit sayısı ortalama 273 ± 59.7 x10⁹ /L, kontrol grubunda ise 262.7 ± 58.3 x10⁹/L idi. Trombosit sayısında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( p=0,27)

Preeklampsi grubunda lökosit sayısı ortalama 8.7 ± 2 x10⁹/L, kontrol grubunda ise 8.7 ± 1.8 x10⁹/L idi. Lökosit sayısında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. ( p=0,98 )

Preeklampsi grubunda nötrofil sayısı ortalama 5.9 ± 1.6 x10⁹/L, kontrol grubunda ise 5.9 ± 1.6 x10⁹/L idi. Nötrofil sayısında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0,89)

Preeklampsi grubunda lenfosit sayısı ortalama 2.0 ± 0.5 x10⁹/L, kontrol grubunda ise 2.0 ± 0.6 x10⁹/L olarak bulundu. Lenfosit sayısında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (p=0,89)

Preeklampsi grubunda monosit sayısı ortalama 0.57 ± 0.16 x10⁹/L, kontrol grubunda ise 0.52 ± 0.15 x10⁹/L olarak saptandı. Monosit sayısında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (p=0,07)

Preeklampsi grubunda bazofil sayısı ortalama 0.04 ± 0.07 x10⁹/L, kontrol grubunda ise 0.02 ± 0.01 x10⁹/L idi. İki grup arasında ortalama bazofil sayısında anlamlı fark bulunmadı. (p=0,13)

Preeklampsi grubunda eozinofil sayısı ortalama 0.1 ± 0.06 x10⁹/L, kontrol grubunda ise 0.1 ± 0.1 x10⁹/L olarak bulundu. Gruplar arasında ortalama eozinofil sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (p=0,06)

Çalışma hastalarının doğum amaçlı hastane yatışlarındaki laboratuvar parametrelerinin preeklampsi ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması Tablo 9'da gösterilmiştir:

**Tablo 9:** Doğum Amaçlı Hastane Yatışındaki Laboratuvar Parametrelerinin Preeklampsi ve Kontrol Grubu Arasında Karşılaştırılması

| | Preeklampsi (n=78) | Kontrol (n=78) | p değeri |
|---|---|---|---|
| Hemoglobin (gr/dL) | 11.2 ± 1.5 | 11.4 ± 1.3 | 0.482 |
| Trombosit (x10⁹/L) | 240 ± 71.9 | 238 ± 63.4 | 0.856 |
| Lökosit (x10⁹/L) | 10.8 ± 2.8 | 11.3 ± 2.8 | 0.352 |
| Nötrofil (x10⁹/L) | 8.2 ± 2.9 | 8.2 ± 2.6 | 0.892 |
| Lenfosit (x10⁹/L) | 1.9 ± 0.6 | 2.1 ± 0.5 | 0.005 |
| Monosit (x10⁹/L) | 0.7 ± 0.5 | 0.7 ± 0.2 | 0.655 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Üre (mg/dL) | 20.5 ± 7.5 | 15.2 ± 4.6 | <0.001 |
| Kreatinin (mg/dL) | 0.62 ± 0.14 | 0.53 ± 0.09 | <0.001 |
| AST (UI/L) | 23,7 ± 10,6 | 20.6 ± 7.1 | 0.032 |
| ALT (UI/L) | 14 ± 11,3 | 11.2 ± 5 | 0.052 |
| AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz | | | |

Preeklampsi grubunda hemoglobin değeri ortalama 11.2 ± 1.5 gr/dl, kontrol grubunda ise 11.4 ± 1.3 gr/dl olarak bulundu. Hemoglobin değerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (p=0,48)

Preeklampsi grubunda trombosit sayısı ortalama 240 ± 71.9/L , kontrol grubunda ise 238 ± 63.4 x10⁹/L idi. Trombosit sayısında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı .(p=0,85)

Preeklampsi grubunda lökosit sayısı ortalama 10.8 ± 2.8 x10⁹/L, kontrol grubunda ise 11.3 ± 2.8 x10⁹/L idi. Lökosit sayısında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. (p=0,35)

Preeklampsi grubunda nötrofil sayısı ortalama 8.2 ± 2.9 x10⁹/L, kontrol grubunda ise 8.2 ± 2.6 x10⁹/L idi. Nötrofil sayısında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0,89)

Preeklampsi grubunda lenfosit sayısı ortalama 1.9 ± 0.6 x10⁹/L, kontrol grubunda ise 2.1 ± 0.5 x10⁹/L olarak bulundu. Lenfosit sayısı, preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. (p=0,005)

Preeklampsi grubunda monosit sayısı ortalama 0.7 ± 0.5 x10⁹/L, kontrol grubunda ise 0.7 ± 0.2 x10⁹/L olarak saptandı. Monosit sayısında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. (p=0,65)

Preeklampsi grubunda üre değeri ortalama 20.5 ± 7.5 mg/dL, kontrol grubunda ise 15.2 ± 4.6 mg/dL idi. Preeklampsi grubunda üre değeri anlamlı olarak yüksek bulundu. (p<0,001)

Preeklampsi grubunda kreatinin değeri ortalama 0.62 ± 0.14 mg/dL, kontrol grubunda ise 0.53 ± 0.09 mg/dL idi. Preeklampsi grubunda ortalama kreatinin değeri anlamlı olarak yüksek bulundu. (p<0,001)

Preeklampsi grubunda AST değeri ortalama 23,7 ± 10,6 UI/L, kontrol grubunda ise 20.6 ± 7.1 UI/L idi. Preeklampsi grubunda ortalama AST değeri anlamlı olarak yüksek bulundu. (p=0,032)

Preeklampsi grubunda ALT değeri ortalama 14 ± 11,3 UI/L, kontrol grubunda ise 11.2 ± 5 UI/L idi. İki grup arasında ortalama ALT değerinde anlamlı fark yoktu. (p=0,052)

Çalışma hastalarının 1. trimester ve doğum amaçlı hastane yatışlarındaki SII, SIRI ve AISI değerlerinin preeklampsi ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması Tablo 10 ve Tablo 11'de gösterilmiştir:

**Tablo 10:** 1. Trimesterdeki SII, SIRI ve AISI Değerlerinin Preeklampsi ve Kontrol Grubu Arasında Karşılaştırılması

| | Preeklampsi (n=78) | Kontrol (n=78) | p değeri |
|---|---|---|---|
| SII | 822.2 ± 326.4 | 848,5 ± 517.9 | 0.705 |
| SIRI | 1.7 ± 0.8 | 1.7 ± 1.4 | 0.893 |
| AISI | 474.4 ± 235 | 455.4 ± 352.9 | 0.693 |
| SII: Sistemik immün- inflamasyon indeksi<br>SIRI: Sistemik inflamatuar cevap indeksi<br>AISI: Sistemik inflamasyon toplam indeksi | | | |

Preeklampsi grubunda 1. trimesterdeki SII değeri ortalama 822.2 ± 326.4, kontrol grubunda ise 848,5 ± 517.9 idi. İki grup arasında ortalama SII değeri açısından anlamlı fark yoktu. (p=0.7)

Preeklampsi grubunda 1. trimestereki SIRI değeri ortalama 1.7 ± 0.8, kontrol grubunda ise 1.7 ± 1.4 idi. İki grup arasında ortalama SIRI değeri açısından anlamlı fark yoktu. (p=0,89)

Preeklampsi grubunda 1. trimesterdeki AISI değeri ortalama 474.4 ± 235, kontrol grubunda ise 455.4 ± 352.9 idi. İki grup arasında ortalama AISI değeri açısından anlamlı fark yoktu. (p=0,69)

**Tablo 11:** Doğum Amaçlı Hastaneye Yatıştaki SII, SIRI ve AISI Değerlerinin Preeklampsi ve Kontrol Grubu Arasında Karşılaştırılması

| | Preeklampsi (n=78) | Kontrol (n=78) | p değeri |
|---|---|---|---|
| SII | 1223.7 ± 961.9 | 920.9 ± 381.3 | 0.011 |
| SIRI | 3.2 ± 2.9 | 2.9 ± 1.6 | 0.38 |
| AISI | 860.6 ± 1121.2 | 711.5 ± 393 | 0.269 |
| SII: Sistemik immün- inflamasyon indeksi<br>SIRI: Sistemik inflamatuar cevap indeksi<br>AISI: Sistemik inflamasyon toplam indeksi | | | |

Preeklampsi grubunda doğum amaçlı hastane yatıştaki SII değeri ortalama 1223.7 ± 961.9, kontrol grubunda ise 920.9 ± 381.3 idi. Ortalama SII değeri preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu. (p=0.01)

Preeklampsi grubunda doğum amaçlı hastane yatışındaki SIRI değeri ortalama 3.2 ± 2.9, kontrol grubunda ise 2.9 ± 1.6 idi. İki grup arasında ortalama SIRI değerinde anlamlı fark yoktu. (p=0,38)

Preeklampsi grubunda doğum amaçlı hastane yatışındaki AISI değeri ortalama 860.6 ± 1121.2, kontrol grubunda ise 711.5 ± 393 idi. İki grup arasında ortalama AISI değerinde anlamlı fark yoktu. (p=0,26)

Preeklampsi grubundaki hastalar 2020 yılında yayınlanan ACOG gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi bültenindeki kriterlere göre şiddetli (n=40) ve şiddetli olmayan (n=38) preeklampsi olarak iki alt gruba ayrıldı(14). Demografik veriler ve laboratuar parametreleri bu iki alt grup arasında kıyaslandı.

Şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampsi gruplarında demografik verilerin ve yenidoğan sonuçlarının kıyaslanması Tablo 12'de gösterilmiştir:

**Tablo 12:** Demografik Verilerin ve Yenidoğan Sonuçlarının Şiddetli Preeklampsi ve Şiddetli Olmayan Preeklampsi Arasında İncelenmesi

| | Şiddetli Preeklampsi (n=40) | Şiddetli Olmayan Preeklampsi (n=38) | p değeri |
|---|---|---|---|
| Yaş | 29.9 ± 6.2 | 28.1 ± 6.5 | 0.225 |
| Gravida | 2.4 ± 1.6 | 2.2 ±1.6 | 0.576 |
| Parite | 0.9 ± 1.2 | 0.6 ± 1.0 | 0.269 |
| Gestasyonel yaş | 35.9 ± 3.7 | 38.2 ± 1.3 | 0.001 |
| Sistolik kan basıncı | 163 ± 13.6 | 152.4 ± 9.9 | <0.001 |
| Diyastolik kan basıncı | 96.6 ± 10.7 | 89.6 ± 8.1 | 0.002 |
| APGAR- 1. dakika | 6.9± 2 | 7.3 ± 0.7 | 0.193 |
| APGAR- 5. dakika | 8.2 ± 2 | 8.7 ± 0.4 | 0.137 |
| Fetal doğum ağırlığı | 2469.3 ± 806.6 | 3068.1 ± 502.4 | <0.001 |
| Vücut-kitle indeksi | 30.9 ± 5.2 | 32 ± 5.1 | 0.362 |

Şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampsi grupları arasında yaş, gravide, parite, APGAR 1. dakika, APGAR 5. dakika ve vücut kitle indeksi karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampsi hastaları arasında gestasyonel yaş ($p=0,001$), sistolik kan basıncı ($p<0,001$), diyastolik kan basıncı ($p=0,002$) ve fetal doğum ağırlığı ($p<0,001$) karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu.

**Tablo 13:** 1.Trimesterdeki Hemogram Sonuçlarının Şiddetli Preeklampsi ve Şiddetli Olmayan Preeklampsi Arasında İncelenmesi

| | Şiddetli Preeklampsi (n=40) | Şiddetli Olmayan Preeklampsi (n=38) | p değeri |
|---|---|---|---|
| Hemoglobin (gr/dL) | 12 ± 1.3 | 12 ± 1.3 | 0.89 |
| Trombosit (x10⁹/L) | 273.7± 54.7 | 272.3 ± 65.2 | 0.916 |
| Lökosit (x10⁹/L) | 8.8 ± 2.2 | 8.6 ± 1.8 | 0.763 |
| Nötrofil (x10⁹/L) | 6.1 ± 1.8 | 5.8 ± 1.4 | 0.551 |
| Lenfosit (x10⁹/L) | 2 ± 0.6 | 2.1 ± 0.5 | 0.806 |
| Monosit (x10⁹/L) | 0.5 ± 0.1 | 0.5 ± 0.1 | 0.99 |
| Bazofil (x10⁹/L) | 0.02 ± 0.02 | 0.05 ± 0.1 | 0.14 |
| Eozinofil (x10⁹/L) | 0.09 ± 0.06 | 0.1 ± 0.07 | 0.361 |

Şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampsi hastaları arasında 1. trimester hemogram sonuçlarındaki hemoglobin, trombosit, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, bazofil ve eozinofil değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 14:** Doğum Amaçlı Hastane Yatışındaki Laboratuvar Parametrelerinin Şiddetli Preeklampsi ve Şiddetli Olmayan Preeklampsi Arasında İncelenmesi

| | Şiddetli Preeklampsi (n=40) | Şiddetli Olmayan Preeklampsi (n=38) | p değeri |
|---|---|---|---|
| Hemoglobin (gr/dL) | 11.4 ± 1.6 | 11 ± 1.5 | 0.294 |
| Trombosit (x10⁹/L) | 239.8 ± 74.3 | 240.2 ± 70.3 | 0.976 |
| Lökosit (x10⁹/L) | 11.3 ± 3 | 10.3 ± 2.6 | 0.128 |
| Nötrofil (x10⁹/L) | 8.8 ± 3.2 | 7.5 ± 2.6 | 0.068 |
| Lenfosit (x10⁹/L) | 1.8 ± 0.8 | 1.9 ± 0.4 | 0.645 |
| Monosit (x10⁹/L) | 0.6 ± 0.2 | 0.8 ± 0.7 | 0.079 |
| Üre (mg/dL) | 21.4 ± 7.9 | 19.5 ± 7 | 0.267 |
| Kreatinin (mg/dL) | 0.64 ± 0.17 | 0.59 ± 0.1 | 0.201 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| AST (UI/L) | 25.1 ± 12.6 | 22.2 ± 7.8 | 0.233 |
| ALT (UI/L) | 15.5 ± 13.5 | 12.4 ± 8.3 | 0.235 |
| Proteinüri (mg/g) | 3366.8 ± 4238.2 | 1253.2 ± 1425.6 | 0.005 |

Şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampsi hastaları arasında doğum amaçlı hastaneye yatışlarındaki laboratuar parametrelerinde hemoglobin, trombosit, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, üre, kreatinin, AST ve ALT değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampsi hastaları arasında doğum amaçlı hastaneye yatışlarındaki alınan spot idrar örneğinde protein/kreatinin oranında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu. (p=0.005)

**Tablo 15:** 1. Trimesterdeki SII, SIRI Ve AISI Değerlerinin Şiddetli Preeklampsi ve Şiddetli Olmayan Preeklampsi Arasında İncelenmesi

| | Şiddetli Preeklampsi (n=40) | Şiddetli Olmayan Preeklampsi (n=38) | p değeri |
|---|---|---|---|
| SII | 856.9 ± 366.3 | 785.6 ± 278.5 | 0.339 |
| SIRI | 1.8 ± 0.8 | 1.6 ± 0.7 | 0.480 |
| AISI | 489.2 ± 239.4 | 458.7 ± 232.4 | 0.569 |
| SII: Sistemik immün- inflamasyon indeksi<br>SIRI: Sistemik inflamatuar cevap indeksi<br>AISI: Sistemik inflamasyon toplam indeksi | | | |

**Tablo 16:** Doğum Amaçlı Hastane Yatışındaki SII, SIRI ve AISI Değerlerinin Şiddetli Preeklampsi ve Şiddetli Olmayan Preeklampsi Arasında İncelenmesi

| | Şiddetli Preeklampsi (n=40) | Şiddetli Olmayan Preeklampsi (n=38) | p değeri |
|---|---|---|---|
| SII | 1396.9 ± 1120.4 | 1120.4 ± 177.1 | 0.103 |
| SIRI | 3 ± 1.7 | 3.5 ± 3.8 | 0.384 |
| AISI | 745.5 ± 541.1 | 981.8 ± 1509.3 | 0.356 |
| SII: Sistemik immün- inflamasyon indeksi<br>SIRI: Sistemik inflamatuar cevap indeksi<br>AISI: Sistemik inflamasyon toplam indeksi | | | |

Şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampsi hastaları arasında 1. trimesterdeki ve doğum amaçlı hastaneye yatışlarındaki SII, SIRI ve AISI değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

# 11.TARTIŞMA

Preeklampsi, dünya genelinde maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindendir. Erken tanı ve tedavi preeklampside görülebilecek ciddi komplikasyonların önüne geçebilmektedir. Preeklampsinin doğum haricinde bir tedavisi olmadığından, yapılan çalışmalar erken tanı ve preeklampsinin önlenmesine yöneliktir. Preeklampsinin multifaktoriyel patofizyolojisi nedeniyle erken tanı ve tedavi için henüz kesinleşmiş bir veri mevcut değildir.

Normal bir gebeliğin gelişimi sırasında başarılı bir semi-allogreft reaksiyonu meydana gelir. Maternal (maternal-fetal arayüz) ve sistemik bağışıklığın uygun inflamatuar durumu, blastosit implantasyonunu indükler, bu da sonuç olarak trofoblast hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve infiltrasyonunu tetikler ve plasental büyüme ve gelişmeyi destekler(118). Preeklampsili hastalarda, anormal maternal immün toleransın aşırı aktif inflamatuar yanıta sebep olduğu gözlenir. Buna göre nötrofiller; inflamatuar hücreleri aktive etmek için çeşitli inflamatuar sitokinler salabilir, bu da oksidatif strese ve endotelyal hasara yol açarak preeklampsinin ilerlemesine yol açabilir. Bu nedenle literatürde nötrofil, lenfosit ve monosit sayıları ve oranları ayrıntılı olarak araştırılmıştır(119-121). Son çalışmalar SII'nın inflamasyonun iyi bir belirteci ve birçok hastalığın tanı ve prognozunu öngörmeye yardımcı olan yararlı bir oran olduğunu bildirmiştir (122,123). SII ile ilgili literatürde birçok preeklampsi çalışması olmasına rağmen SIRI ve AISI için sınırlı sayıda çalışma mevcuttu.

Çalışmamızda, 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıktığı bilinen preeklampsinin, gebeliğin 1. trimesterinde öngörülebilirliği araştırılmıştır. Bu amaçla 78 preeklampsi ve 78 kontrol hastası arasında 1. trimester hemogram parametrelerinden hesaplanan inflamatuar indeksler olan SII, SIRI ve AISI incelenmiştir. Çalışmamızda bu üç parametre için de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca hastaların doğum için hastaneye yatışlarında alınan kanlarındaki hemogram parametrelerinden SII , SIRI ve AISI değerleri hesaplanmış olup; SIRI ve AISI arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır; ancak preeklampsi ve kontrol grubu arasında SII değeri anlamlı olarak farklı bulunmuştur

(p=0,11). Bu çalışma, SII değerinin preeklampsi tanısı koymada ek parametre olarak kullanabileceğini göstermektedir. Ancak çalışmamıza göre SII, SIRI ve AISI preeklampsiyi 1. trimesterde öngörmemizi sağlamamaktadır.

Sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII), sistemik inflamasyonu ve insan vücudundaki lokal immün yanıtı yansıtabilen iyi bir indeks olarak kabul edilmiştir(124-126). Nötrofil, lenfosit ve trombosit olmak üzere üç tip inflamatör hücreyi entegre eder ve nötrofil sayısı x trombosit sayısı / lenfosit sayısı ile hesaplanır. Kolorektal kanser(124), serviks kanseri(125), hepatoselüler kanser(126), akciğer kanseri(127), özofagus kanseri(128), epitelyal over kanseri gibi çeşitli tümörlerde ve kardiyovaküler olaylarda(129) yüksek prognostik değerlere sahip olduğu çeşitli çalışmalarla doğrulanmıştır.

Yüksek SII, hipertansiyonun olumsuz sonuçları ve endoteldeki olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir(130). Gebeliğin erken dönemindeki yüksek SII seviyeleri, düşük yapma riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir(131). SII'nın PPROM grubunda önemli ölçüde daha yüksek olduğu ve olumsuz gebelik sonuçlarının tespitinde etkili olabileceği gösterilmiştir (132). IUGR grubunun SII değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (133) Tekrarlayan düşük yapan ve ilk kez düşük yapan hastaların olduğu grupta SII ve SIRI kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur(134).

Akdulum ve ark. 2023 yılında yayınladığı araştırmada preeklampsili kişilerde ilk trimesterde ölçülen SII'nın anlamlı derecede düşük olduğunu ve sonuç olarak ilk trimesterde ölçülen SII değerinin preeklampsi öngörüsünde kullanılabileceğini saptadı (%60 spesifite, %40 sensitivite) (135). Ancak çalışmada vaka sayısının sınırlı olduğu(n=30), sensitivite ve spesifitenin düşük olduğu görülmektedir. Daha büyük vaka grubuyla yapılan çalışmamızda(n=78), 1. trimesterde ölçülen SII değerini preeklampsiyi öngörmesi açısından anlamlı bulmadık. Bu çalışmadan farklı olarak hastalarımızı şiddetli olmayan preeklampsi ve şiddetli preeklampsi olarak alt gruplara ayırdığımızda da 1. trimesterdeki SII değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Kapci ve ark. acil servise başvuran ve preeklampsi tanısı alan hastalarla çalışma yaptı ve bu çalışmaya göre nötrofil ve lenfositlerdeki artış ve trombosit düzeyinde azalmanın hastaların preeklampsiye ilerlediğini gösterdiğini ortaya koydu. Ek olarak SII'da azalmanın preeklampsiye gidişi göstermede önemli olduğunu ortaya koydu (sensitivite + spesifite= 1.45) (136). Biz ise çalışmamızda bu çalışmanın aksine preeklampsi grubunda kontrol grubuna kıyasla SII değerinin yüksek olmasını anlamlı bulduk. Hastaları şiddetli preeklampsi(n=40) ve şiddetli olmayan preeklampsi(n=38) olarak alt gruplara ayırdığımızda ise doğum amaçlı yatışlarında bakılan SII değerlerinde anlamlı fark bulmadık. 40 preeklampsi hastasıyla yapılan bu çalışmaya kıyasla 78 preeklampsi hastası ile çalışmış olmamız araştırmamızı daha kuvvetli kılmaktadır.

Maziashvili ve ark. 2023 yılında yayınladığı makalede preeklampsi grubu (n=63) ile kontrol grubunun SII değerlerini hasta yaşlarına bakmaksızın karşılaştırdığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmadıklarını saptadı. Ancak 26-35 yaş arası preeklampsi hastalarında SII düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (137). Bizim çalışmamızda ise yaşlarına bakılmaksızın preeklampsi grubunda kontrol grubuna kıyasla hastaların doğum amaçlı yatışlarında alınan kanlarındaki SII değerleri anlamlı olarak yüksekti. Çalışmamızda vaka sayımızın (n=78) daha fazla olması çalışmamızı daha güçlü kılmaktadır.

Sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI); periferik monosit, nötrofil ve lenfosit sayımlarının (monosit sayısı x nötrofil sayısı /lenfosit sayısı) kompozisyon oranına dayanan yeni bir prognostik belirteçtir. Yapılan çalışmalarda SIRI'nin kanser, romatoid artrit, hiperürisemi, büyük arter tıkanıklığı için mekanik trombektomi ve intraserebral kanamada bağımsız bir prognostik gösterge olduğu bulunmuştur(138).

Sistemik inflamasyon toplam indeksi(AISI); periferik monosit, nötrofil, platelet ve lenfosit sayımlarıyla ( platelet x monosit sayısı x nötrofil sayısı /lenfosit sayısı) hesaplanan inflamatuar bir belirteçtir. Yüksek AISI düzeyleri, hipertansiyona bağlı artan kardiyovasküler mortalite riskiyle önemli ölçüde ilişkilidir.

Hipertansiyonlu hastalarda yüksek AISI değerleri kötü prognoz için erken uyarı parametresi olarak kullanılabilir(139).

Seyhanli ve ark. 2024'te yaptığı çalışmada şiddetli olmayan preeklampsi (n=63) grubunda kontrol grubuna kıyasla, 1. trimesterde ölçülen SIRI değerini (%56.2 sensitivite, %55.6 spesifite) ve AISI değerini (%55.2 sensitivite, %55 spesifite) anlamlı olarak yüksek buldu, şiddetli preeklampsi (n=42) ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulmadı(140). Seyhanli ve ark çalışmasının düşük sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu izlenmektedir. Biz ise çalışmamızda 1. trimesterde SIRI ve AISI değerleri için preeklampsi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulmadığımız gibi şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampsi alt grupları arasında da anlamlı fark bulmadık.

Literatürü taradığımız kadarıyla preeklampsi tanısında SIRI ve AISI değerlerinin anlamlılığı için mevcut çalışma yoktu. Çalışmamızda doğum amaçlı yatan hastalarda bakılan SIRI ve AISI değerlerini kıyasladığımızda preeklampsi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığını saptadık; ek olarak şiddetli preeklampsi ve şiddetli olmayan preeklampsi alt grupları arasında da anlamlı fark olmadığını saptayarak daha önce çalışma yapılmamış olan bu konuda literature katkıda bulunduğumuzu düşünüyoruz.

# 12. SONUÇ

Çalışmamızdaki amaç gebelikte ciddi mortalite ve morbidite nedeni olan preeklampsinin erken tanı ve risk değerlendirmesi ile mortalite ve morbidite oranlarını azaltabilmektir. Farklı çalışmalarda gebeliğin 1. trimesterinde bakılan SII, SIRI ve AISI için preeklampsi öngörüsünde istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunsa da bizim çalışmamızı da içeren birçok çalışmada anlamlı çıkmaması bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Çalışmamızda hastaların doğum amaçlı yatışlarındaki alınan kanlarında preeklampsi grubunda SII değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı gelmiştir. SII, SIRI ve AISI değerleri şiddetli preeklampsi ve şiddetli olmayan preeklampsi altgrupları arasında hem 1. trimesterde hem de doğum amaçlı yatışta alınan kanlarda kıyaslanmış ancak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızın tek merkezli bir çalışma olması ve retrospektif olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Çalışmamızın güçlülüğü ise preeklampsi ve kontrol hastalarının hem ilk trimester hem doğum amaçlı hastane yatışlarındaki kan sonuçlarının değerlendirilmiş olması ve literatürde taradığımız kadarıyla preeklampsi tanısında SIRI ve AISI'nın yerini araştıran ilk çalışma olmasıdır. Ek olarak preeklampsi hastalarının doğum öncesi alınan kanlarında sistemik immun inflamatuar indeksin (SII) anlamlı olarak farklı olması, SII'nın preeklampsi tanısında yardımcı parametre olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ayrıca ucuz ve kolay hesaplanabilmesi ve rutin tetkiklere ek tetkik gerektirmemesi nedeniyle yol gösterici, zaman kazandırıcı ve faydalı bir parametre olduğunu düşünmekteyiz.

# 13.KAYNAKLAR


1. Wong, T. Y., Groen, H., Faas, M. M., & Van Pampus, M. G. (2013). Clinical risk factors for gestational hypertensive disorders in pregnant women at high risk for developing preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, *3*(4), 248-253.
2. Obstetricians ACo, G. (2013). Hypertension in pregnancy. Report of the American college of obstetricians and gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstet gynecol*, *122*(5), 1122.
3. SAĞOL, S., & ÖZKINAY, E. (2000). Preeklampsi etyopatogenezinde lipid peroksidasyonu. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*, *10*(1), 7-15.
4. Stamilio, D. M., Sehdev, H. M., Morgan, M. A., Propert, K., & Macones, G. A. (2000). Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia?. *American journal of obstetrics and gynecology*, *182*(3), 589-594.
5. Hebisch, G. (2003). Hypertension and pregnancy. *Praxis*, *92*(50), 2137-2143.
6. Cornelius, D. C. (2018). Preeclampsia: from inflammation to immunoregulation. *Clinical medicine insights: Blood disorders*, *11*, 1179545X17752325.
7. Lokki, A. I., Heikkinen-Eloranta, J. K., & Laivuori, H. (2018). The immunogenetic conundrum of preeclampsia. *Frontiers in immunology*, *9*, 410892.
8. Belo, L., Santos-Silva, A., Quintanilha, A., & Rebelo, I. (2008). Similarities between pre-eclampsia and atherosclerosis: a protective effect of physical exercise?. *Current medicinal chemistry*, *15*(22), 2223-2229.
9. Sjónsdóttir, L., Arngrimsson, R., Geirsson, R. T., Slgvaldason, H., & Slgfússon, N. (1995). Death rates from ischemic heart disease in women with a history of hypertension in pregnancy. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, *74*(10), 772-776.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2020). Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin, number 222. *Obstet Gynecol*, *135*(6), e237-e260.
11. *Cunningham FG, editör. Williams obstetrics. 24th edition. New York:McGraw Hill Medical; 2014. 1 s.*
12. Saudan, P., Brown, M. A., Buddle, M. L., & Jones, M. (1998). Does gestational hypertension become pre-eclampsia?. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *105*(11), 1177-1184.
13. Algeri, P., Ornaghi, S., Bernasconi, D. P., Cappellini, F., Signorini, S., Brambilla, P., ... & Vergani, P. (2014). Feto-maternal correlation of PTX3, sFlt-1 and PlGF in physiological and pre-eclamptic pregnancies. *Hypertension in Pregnancy*, *33*(3), 360-370.
14. ACOG Committee on Obstetric Practice. (2002). Practice bulletin# 33: diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, *99*(1), 159-167.
15. Lain, K. Y., & Roberts, J. M. (2002). Contemporary concepts of the pathogenesis and management

of preeclampsia. *Jama*, *287*(24), 3183-3186.

16. Trogstad, L., Magnus, P., & Stoltenberg, C. (2011). Pre-eclampsia: Risk factors and causal models. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, *25*(3), 329-342.
17. Tranquilli, A. L. (2013). Introduction to ISSHP new classification of preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, *3*(2), 58-59.
18. Valensise, H., Vasapollo, B., Gagliardi, G., & Novelli, G. P. (2008). Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension*, *52*(5), 873-880.
19. Murphy, D. J., & Stirrat, G. M. (2000). Mortality and morbidity associated with early-onset preeclampsia. *Hypertension in pregnancy*, *19*(2), 221-231.
20. Ness, R. B., & Sibai, B. M. (2006). Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, *195*(1), 40-49.
21. Sibai, B., Dekker, G., & Kupferminc, M. (2005). Pre-eclampsia. *The Lancet*, *365*(9461), 785-799.
22. Roberts Jm, M. (2004). Pregnancy related hypertansion.(In): Creasy RK, Resnik R., eds. *Maternal–Fetal Medicine*, *5*, 859-99.
23. Barton, J. R., & Sibai, B. M. (2004). Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clinics in perinatology*, *31*(4), 807-833.
24. Espinoza, J., Vidaeff, A., Pettker, C. M., & Simhan, H. (2019). ACOG practice bulletin no. 202: gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*, *133*(1), e1-25.
25. Wagner, S. J., Acquah, L. A., Lindell, E. P., Craici, I. M., Wingo, M. T., Rose, C. H., ... & Garovic, V. D. (2011, September). Posterior reversible encephalopathy syndrome and eclampsia: pressing the case for more aggressive blood pressure control. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 86, No. 9, pp. 851-856). Elsevier.
26. Noraihan, M. N., Sharda, P., & Jammal, A. B. (2005). Report of 50 cases of eclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, *31*(4), 302-309.
27. Cunningham, F. G., Fernandez, C. O., & Hernandez, C. (1995). Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, *172*(4), 1291-1298.
28. "Eclampsia - UpToDate". (İnternet) Available: https://www.uptodate.com/contents/eclampsia
29. Sibai, B. M. (2005). Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, *105*(2), 402-410.
30. Livingston, J. C., Livingston, L. W., Ramsey, R., Mabie, B. C., & Sibai, B. M. (2003). Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*, *101*(2), 217-220.
31. Sibai, B. M. (2004). Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *American journal of obstetrics and gynecology*, *190*(6), 1520-1526.
32. Ehrenberg, H. M., & Mercer, B. M. (2006). Abbreviated postpartum magnesium sulfate therapy for women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*, *108*(4), 833-838.

33. Norwitz, E. R. (2022). Preeclampsia: intrapartum and postpartum management and long-term prognosis. UpToDate. *UpToDate [Internet]*.
34. Sibai, B., Dekker, G., & Kupferminc, M. (2005). Pre-eclampsia. *The Lancet*, *365*(9461), 785-799.
35. SELİM, H. Ş., GÜNGÖR, H., & ŞENGÜL, M. (2021). Gebelik ve hipertansiyon.
36. Duckitt, K., & Harrington, D. (2005). Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *Bmj*, *330*(7491), 565.
37. Bartsch, E., Medcalf, K. E., Park, A. L., & Ray, J. G. (2016). Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *Bmj*, *353*.
38. Sibai, B. M., El-Nazer, A., & Gonzalez-Ruiz, A. (1986). Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *American journal of obstetrics and gynecology*, *155*(5), 1011-1016.
39. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG PracticeBulletin, Number 222. Obstet Gynecol 2020; 135(6): 237-260.
40. A., ... & US Preventive Services Task Force. (2017). Screening for preeclampsia: US preventive services task force recommendation statement. *Jama*, *317*(16), 1661-1667.
41. Saito, S., Shiozaki, A., Nakashima, A., Sakai, M., & Sasaki, Y. (2007). The role of the immune system in preeclampsia. *Molecular aspects of medicine*, *28*(2), 192-209.
42. Zhang, J., Zeisler, J., Hatch, M. C., & Berkowitz, G. (1997). Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. *Epidemiologic reviews*, *19*(2), 218-232.
43. Kaufmann, P., Black, S., & Huppertz, B. (2003). Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biology of reproduction*, *69*(1), 1-7.
44. Granger, J. P., Alexander, B. T., Llinas, M. T., Bennett, W. A., & Khalil, R. A. (2002). Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation*, *9*(3), 147-160.
45. Lam, C., Lim, K. H., & Karumanchi, S. A. (2005). Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension*, *46*(5), 1077-1085.
46. Wilson, M. L., Goodwin, T. M., Pan, V. L., & Ingles, S. A. (2003). Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstetrical & gynecological survey*, *58*(1), 39-66.
47. Madazli, R., Budak, E., Calay, Z., & Aksu, M. F. (2000). Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in pre-eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *107*(4), 514-518.
48. Isaka, K., Usuda, S., Ito, H., Sagawa, Y., Nakamura, H., Nishi, H., ... & Takayama, M. (2003). Expression and activity of matrix metalloproteinase 2 and 9 in human trophoblasts. *Placenta*, *24*(1), 53-64.
49. Reister, F., Frank, H. G., Kingdom, J. C., Heyl, W., Kaufmann, P., Rath, W., & Huppertz, B. (2001). Macrophage-induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of

preeclamptic women. *Laboratory investigation*, *81*(8), 1143-1152.

50. BURTON, G. J., & HUNG, T. H. (2003). Hypoxia-reoxygenation; a potential source of placental oxidative stress in normal pregnancy and preeclampsia. *Fetal and Maternal Medicine Review*, *14*(2), 97-117.
51. Madazli, R., Aydin, S., Uludag, S., Vildan, O., & Tolun, N. (2003). Maternal plasma levels of cytokines in normal and preeclamptic pregnancies and their relationship with diastolic blood pressure and fibronectin levels. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, *82*(9), 797-802.
52. Roberts, J. M., Taylor, R. N., Musci, T. J., Rodgers, G. M., Hubel, C. A., & McLaughlin, M. K. (1989). Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *American journal of obstetrics and gynecology*, *161*(5), 1200-1204.
53. Sibai, B., Dekker, G., & Kupferminc, M. (2005). Pre-eclampsia. *The Lancet*, *365*(9461), 785-799.
54. Saito, S., Shiozaki, A., Nakashima, A., Sakai, M., & Sasaki, Y. (2007). The role of the immune system in preeclampsia. *Molecular aspects of medicine*, *28*(2), 192-209.
55. Huppertz, B., Kingdom, J., Caniggia, I., Desoye, G., Black, S., Korr, H., & Kaufmann, P. (2003). Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation. *Placenta*, *24*(2-3), 181-190.
56. Chen, Q., Stone, P. R., McCowan, L. M., & Chamley, L. W. (2006). Phagocytosis of necrotic but not apoptotic trophoblasts induces endothelial cell activation. *Hypertension*, *47*(1), 116-121.
57. Saftlas, A. F., Beydoun, H., & Triche, E. (2005). Immunogenetic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*, *106*(1), 162-172.
58. Mogren, I., Högberg, U., Winkvist, A., & Stenlund, H. (1999). Familial occurrence of preeclampsia. *Epidemiology*, *10*(5), 518-522.
59. Pridjian, G., & Puschett, J. B. (2002). Preeclampsia. Part 1: clinical and pathophysiologic considerations. *Obstetrical & gynecological survey*, *57*(9), 598-618.
60. Salonen Ros, H., Lichtenstein, P., Lipworth, L., & Cnattingius, S. (2000). Genetic effects on the liability of developing pre-eclampsia and gestational hypertension. *American journal of medical genetics*, *91*(4), 256-260.
61. Goldstein, D. P., & Berkowitz, R. S. (1994). Current management of complete and partial molar pregnancy. *The Journal of reproductive medicine*, *39*(3), 139-146.
62. Boyd, P., Lindenbaum, R., & Redman, C. (1987). Pre-eclampsia and trisomy 13: a possible association. *The Lancet*, *330*(8556), 425-427.
63. TUOHY, J. F., & JAMES, D. K. (1992). Pre-eclampsia and trisomy 13. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *99*(11), 891-894.
64. Bdolah, Y., Palomaki, G. E., Yaron, Y., Bdolah-Abram, T., Goldman, M., Levine, R. J., ... & Karumanchi, S. A. (2006). Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. *American journal of obstetrics and gynecology*, *194*(1), 239-245.
65. Zeeman, G. G. (2009, June). Neurologic complications of pre-eclampsia. In *Seminars in perinatology* (Vol. 33, No. 3, pp. 166-172). WB Saunders.
66. Chase, V. L., McBride, C. A., Badger, G., Morris, E. A., & Bernstein, I. M. (2017). 934:

Association of pre-pregnancy and longitudinal change in angiotensin-II with preterm preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, *216*(1), S530.

67. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY, Chapter 40: Hypertensive Disorders William's Obstetrics. 25th Edition ed, 2020: 710-745.
68. Goulopoulou, S., & Davidge, S. T. (2015). Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia. *Trends in molecular medicine*, *21*(2), 88-97.
69. Goulopoulou, S., & Davidge, S. T. (2015). Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia. *Trends in molecular medicine*, *21*(2), 88-97.
70. Saito, S., Shiozaki, A., Nakashima, A., Sakai, M., & Sasaki, Y. (2007). The role of the immune system in preeclampsia. *Molecular aspects of medicine*, *28*(2), 192-209.
71. Haggerty, C. L., Seifert, M. E., Tang, G., Olsen, J., Bass, D. C., Karumanchi, S. A., & Ness, R. B. (2012). Second trimester anti-angiogenic proteins and preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, *2*(2), 158-163.
72. Haggerty, C. L., Seifert, M. E., Tang, G., Olsen, J., Bass, D. C., Karumanchi, S. A., & Ness, R. B. (2012). Second trimester anti-angiogenic proteins and preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, *2*(2), 158-163.
73. Levine, R. J., Lam, C., Qian, C., Yu, K. F., Maynard, S. E., Sachs, B. P., ... & Karumanchi, S. A. (2006). Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, *355*(10), 992-1005.
74. Kyle, P. M., Clark, S. J., Buckley, D., Kissane, J., Coats, A. J. S., De Swiet, M., & Redman, C. W. G. (1993). Second trimester ambulatory blood pressure in nulliparous pregnancy: a useful screening test for pre-eclampsia?. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *100*(10), 914-919.
75. Ferrazzani, S., De Carolis, S., Pomini, F., Testa, A. C., Mastromarino, C., & Caruso, A. (1994). The duration of hypertension in the puerperium of preeclamptic women: relationship with renal impairment and week of delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*, *171*(2), 506-512.
76. Mills, J. L., DerSimonian, R., Raymond, E., Morrow, J. D., Roberts II, L. J., Clemens, J. D., ... & Levine, R. J. (1999). Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia: a multicenter prospective study. *Jama*, *282*(4), 356-362.
77. Baylis, C., Beinder, E., Sütö, T., & August, P. (1998, March). Recent insights into the roles of nitric oxide and renin-angiotensin in the pathophysiology of preeclamptic pregnancy. In *Seminars in nephrology* (Vol. 18, No. 2, pp. 208-230).
78. Roberts, J. M. (1998, March). Endothelial dysfunction in preeclampsia. In *Seminars in reproductive endocrinology* (Vol. 16, No. 01, pp. 5-15). Copyright© 1998 by Thieme Medical Publishers, Inc..
79. Lang, R. M., Pridjian, G., Feldman, T., Neumann, A., Lindheimer, M., & Borow, K. M. (1991). Left ventricular mechanics in preeclampsia. *American Heart Journal*, *121*(6), 1768-1775.
80. Benedetti, T. J., Kates, R., & Williams, V. (1985). Hemodynamic observations in severe preeclampsia complicated by pulmonary edema. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *152*(3), 330-334.

81. Pertuiset, N., & Grünfeld, J. P. (1994). 6 Acute renal failure in pregnancy. *Baillière's clinical obstetrics and gynaecology*, *8*(2), 333-351.
82. Seely, E. W., Wood, R. J., Brown, E. M., & Graves, S. W. (1992). Lower serum ionized calcium and abnormal calciotropic hormone levels in preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *74*(6), 1436-1440.
83. Brown, M. A., Gallery, E. D., Ross, M. R., & Esber, R. P. (1988). Sodium excretion in normal and hypertensive pregnancy: a prospective study. *American journal of obstetrics and gynecology*, *159*(2), 297-307.
84. Castro, L. C., Hobel, C. J., & Gornbein, J. (1994). Plasma levels of atrial natriuretic peptide in normal and hyprtensive pregnancies: A meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, *171*(6), 1642-1651.
85. Martin Jr, J. N., Blake, P. G., Perry Jr, K. G., McCaul, J. F., Hess, L. W., & Martin, R. W. (1991). The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *American journal of obstetrics and gynecology*, *164*(6), 1500-1513.
86. Lockwood, C. J., & Peters, J. H. (1990). Increased plasma levels of ED1+ cellular fibronectin precede the clinical signs of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, *162*(2), 358-362.
87. Weinstein, L. (1982). Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, *142*(2), 159-167.
88. Richards, A. M. A. N. D. A., Graham, D. A. V. I. D., & Bullock, R. O. S. S. (1988). Clinicopathological study of neurological complications due to hypertensive disorders of pregnancy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *51*(3), 416-421.
89. Hinchey, J., Chaves, C., Appignani, B., Breen, J., Pao, L., Wang, A., ... & Caplan, L. R. (1996). A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *New England Journal of Medicine*, *334*(8), 494-500.
90. Fisher, S. J. (2015). Why is placentation abnormal in preeclampsia?. *American journal of obstetrics and gynecology*, *213*(4), S115-S122.
91. Kwiatkowski, S., Dołęgowska, B., Kwiatkowska, E., Rzepka, R., Marczuk, N., Loj, B., & Torbè, A. (2017). Maternal endothelial damage as a disorder shared by early preeclampsia, late preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Journal of perinatal medicine*, *45*(7), 793-802.
92. ACOG, *ACOG practice bulletin no. 202 summary: gestational hypertension and preeclampsia.* Obstetrics and Gynecology, 2019. 1(6): p. 211-214. Grill, S.,
93. Rusterholz, C., Zanetti-Dällenbach, R., Tercanli, S., Holzgreve, W., Hahn, S., & Lapaire, O. (2009). Potential markers of preeclampsia–a review. *Reproductive biology and endocrinology*, *7*, 1-14.
94. Chien, P. F., Arnott, N., Gordon, A., Owen, P., & Khan, K. S. (2000). How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *107*(2), 196-208.

95. Dekker, G., & Sibai, B. (2001). Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *The lancet*, *357*(9251), 209-215.
96. Knuist, M., Bonsel, G. J., Zondervan, H. A., & Treffers, P. E. (1998). Low sodium diet and pregnancy-induced hypertension: a multi-centre randomised controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *105*(4), 430-434.
97. Cunningham, F., et al., Williams Obstetrics, 24e. 2014: Mcgraw-hill.
98. De-Regil, L. M., Palacios, C., Lombardo, L. K., & Peña-Rosas, J. P. (2016). Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane database of systematic reviews*, (1).
99. Atallah, A., Lecarpentier, E., Goffinet, F., Doret-Dion, M., Gaucherand, P., & Tsatsaris, V. (2017). Aspirin for prevention of preeclampsia. *Drugs*, *77*, 1819-1831.
100. Li, C.,Raikwar, N. S., Santillan, M. K., Santillan, D. A., & Thomas, C. P. (2015). Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1. *Placenta*, *36*(4), 446-453.
101. Roberge, S., Bujold, E., & Nicolaides, K. H. (2018). Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, *218*(3), 287-293.
102. Espinoza, J., Vidaeff, A., Pettker, C. M., & Simhan, H. (2019). Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*, *133*(1), E1-E25.
103. 103. Duley, L., Meher, S., Hunter, K. E., Seidler, A. L., & Askie, L. M. (2019). Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane database of systematic reviews*, (10).
104. Cotran, R. S., Kumar, V., & Collins, T. (1999). Robbins pathologic basis of disease 6th ed. *Philadelphia, Pa: Saunders*, 1019-20.
105. Feng, D., Nagy, J. A., Hipp, J., Dvorak, H. F., & Dvorak, A. M. (1996). Vesiculo-vacuolar organelles and the regulation of venule permeability to macromolecules by vascular permeability factor, histamine, and serotonin. *The Journal of experimental medicine*, *183*(5), 1981-1986.
106. Jaeschke, H., & Smith, C. W. (1997). Mechanisms of neutrophil-induced parenchymal cell injury. *Journal of leukocyte biology*, *61*(6), 647-653.
107. Lampugnani, M. G., & Dejana, E. (1997). Interendothelial junctions: structure, signalling and functional roles. *Current opinion in cell biology*, *9*(5), 674-682.
108. Abdulkhaleq, L. A., Assi, M. A., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y. H., & Hezmee, M. N. M. (2018). The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Veterinary world*, *11*(5), 627.
109. Gilfillan, A. M., & Metcalfe, D. (Eds.). (2011). *Mast cell biology: contemporary and emerging topics* (Vol. 716). Springer Science & Business Media.
110. Weissmann, G. (Ed.). (2013). *Mediators of inflammation*. Springer Science & Business Media.
111. Journal of Allergy and Clinical Immunology, ISSN: 0091-6749, Vol: 103, Issue: 3, Page: S378-S381
112. Esmon, C. T. (2005). The interactions between inflammation and coagulation. *British journal of haematology*, *131*(4), 417-430.

113. Barnes PJ Pathophysiology of allergic inflammation. in: 4th ed. Allergy: principles and practice. Mosby, St Louis(Mo)1993: 255-256
114. Bailey, J. M. (Ed.). (2013). *Prostaglandins, Leukotrienes, Lipoxins, and PAF: mechanism of action, molecular biology, and clinical applications*. Springer Science & Business Media.
115. Schlag, G., & Redl, H. (1996). Mediators of injury and inflammation. *World journal of surgery*, *20*, 406-410.
116. Sharma, J. N., Al-Omran, A., & Parvathy, S. S. (2007). Role of nitric oxide in inflammatory diseases. *Inflammopharmacology*, *15*, 252-259.
117. Winrow, V. R., Winyard, P. G., Morris, C. J., & Blake, D. R. (1993). Free radicals in inflammation: second messengers and mediators of tissue destruction. *British medical bulletin*, *49*(3), 506-522.
118. Şen Selim H, Güngör H, Şengül M. Gebelik ve Hipertansiyon. Klinik Tıp Bilimleri Dergisi 2021; 9(1): 41-48
119. Preeclampsia: Pathogenesis - UpToDate Internet . cited 2022 Jul 18 . Available from: https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-pathogenesis?search=preeklampsi&topicRef=6814&source=see_link
120. Kang, Q., Li, W., Yu, N., Fan, L., Zhang, Y., Sha, M., ... & Chen, S. (2020). Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in preeclampsia: A meta-analysis including 3982 patients. *Pregnancy hypertension*, *20*, 111-118.
121. Panwar, M., Kumari, A., Arora, R., Singh, V., & Bansiwal, R. (2019). Raised neutrophil lymphocyte ratio and serum beta hCG level in early second trimester of pregnancy as predictors for development and severity of preeclampsia. *Drug discoveries & therapeutics*, *13*(1), 34-37.
122. Gogoi, P., Sinha, P., Gupta, B., Firmal, P., & Rajaram, S. (2019). Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in pre-eclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, *144*(1), 16-20.
123. Liu, X., Guan, G., Cui, X., Liu, Y., Liu, Y., & Luo, F. (2021). Systemic immune-inflammation index (SII) can be an early indicator for predicting the severity of acute pancreatitis: a retrospective study. *International journal of general medicine*, 9483-9489.
124. Chen, J. H., Zhai, E. T., Yuan, Y. J., Wu, K. M., Xu, J. B., Peng, J. J., ... & Cai, S. R. (2017). Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*, *23*(34), 6261.
125. Huang, H., Liu, Q., Zhu, L., Zhang, Y., Lu, X., Wu, Y., & Liu, L. (2019). Prognostic value of preop erative systemic immune-inflammation index in patients with cervical cancer. *Scientific reports*, *9*(1), 3284.
126. Fu, H., Zheng, J., Cai, J., Zeng, K., Yao, J., Chen, L., ... & Yang, Y. (2018). Systemic immune-inflammation index (SII) is useful to predict survival outcomes in patients after liver transplantation for hepatocellular carcinoma within Hangzhou criteria. *Cellular Physiology and Biochemistry*, *47*(1), 293-301.
127. Hong, X., Cui, B., Wang, M., Yang, Z., Wang, L., & Xu, Q. (2015). Systemic immune-inflammation index, based on platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio, is useful for

predicting prognosis in small cell lung cancer. *The Tohoku journal of experimental medicine*, *236*(4), 297-304

128. Geng, Y., Shao, Y., Zhu, D., Zheng, X., Zhou, Q., Zhou, W., ... & Jiang, J. (2016). Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Scientific reports*, *6*(1), 39482.
129. Fani, L., van der Willik, K. D., Bos, D., Leening, M. J., Koudstaal, P. J., Rizopoulos, D., ... & Ikram, M. K. (2020). The association of innate and adaptive immunity, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular disease in the Rotterdam Study: a prospective cohort study. *PLoS medicine*, *17*(5), e1003115.
130. Çırakoğlu, Ö. F., & Yılmaz, A. S. (2021). Systemic immune-inflammation index is associated with increased carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *Clinical and Experimental Hypertension*, *43*(6), 565-571.
131. Turgut, E., Yildirim, M., Sakcak, B., Ayhan, S. G., Tekin, O. M., & Sahin, D. (2022). Predicting miscarriage using systemic immune-inflammation index. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, *48*(3), 587-592.
132. Tanacan, A., Uyanik, E., Unal, C., & Beksac, M. S. (2020). A cut-off value for systemic immune-inflammation index in the prediction of adverse neonatal outcomes in preterm premature rupture of the membranes. *Journal of obstetrics and gynaecology research*, *46*(8), 1333-1341.
133. Firatligil, F. B., Sucu, S. T., Tuncdemir, S., Saglam, E., Dereli, M. L., Ozkan, S., Reis, Y. A., Yucel, K. Y., Celen, S., & Caglar, A. T. (2024). Evaluation of systemic immune-inflammation index for predicting late-onset fetal growth restriction. *Archives of gynecology and obstetrics*, 10.1007/s00404-024-07453-x. Advance online publication. https://doi.org/10.1007/s00404-024-07453-x
134. Agaoglu, Z., Tanacan, A., Ipek, G., Peker, A., Ozturk Agaoglu, M., & Sahin, D. (2024). Systemic Inflammation Response Index and Systemic Immune-inflammation Index for Prediction of Pregnancy Loss: a Case–control Study. *Reproductive Sciences*, 1-8.
135. Akdulum, M. F. C., Demirdağ, E., Arık, S. İ., Safarova, S., Erdem, M., Bozkurt, N., & Erdem, A. (2023). Is the First-Trimester Systemic Immune-Inflammation Index Associated With Preeclampsia?. *Cureus*, *15*(8).
136. Kapci, M., Sener, K., Cakir, A., Altug, E., Guven, R., & Avci, A. (2024). Prognostic value of systemic immune-inflammation index in the diagnosis of preeclampsia. *Heliyon*, *10*(6).
137. Maziashvili, G., Juliana, K., Kanimozhi, V. S. S. P., Javakhishvili, G., Gurabanidze, V., Gagua, T., ... & Lomouri, K. (2023). The use of systemic inflammatory markers from routine blood tests in predicting preeclampsia and the impact of age on marker levels. *Cureus*, *15*(3).
138. Dang, H., Mao, W., Wang, S., Sha, J., Lu, M., Cong, L., ... & Li, H. (2023). Systemic inflammation response index as a prognostic predictor in patients with acute ischemic stroke: a propensity score matching analysis. *Frontiers in Neurology*, *13*, 1049241.
139. Xiu, J., Lin, X., Chen, Q., Yu, P., Lu, J., Yang, Y., ... & Chen, L. (2023). The aggregate index of systemic inflammation (AISI): A novel predictor for hypertension. *Frontiers in Cardiovascular*

*Medicine*, *10*, 1163900.

140. Seyhanli, Z., Bayraktar, B., Baysoz, O. B., Karabay, G., Sucu, S. T., Ulusoy, C. O., ... & Iskender, C. T. (2024). The role of first trimester serum inflammatory indexes (NLR, PLR, MLR, SII, SIRI, and PIV) and the β-hCG to PAPP-A ratio in predicting preeclampsia. *Journal of Reproductive Immunology*, *162*, 104190.