



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**PREEKLAMPTİK ANNE BEBEKLERİNDE
TROMBOSİT PARAMETRELERİNİN MORBİDİTE
VE MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berkay Yaşar DURMAZ

Antalya, 2025



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**PREEKLAMPTİK ANNE BEBEKLERİNDE
TROMBOSİT PARAMETRELERİNİN MORBİDİTE
VE MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berkay Yaşar DURMAZ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sema ARAYICI

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Öncelikle, tezimi hazırlarken göstermiş olduğu bilgi birikimi, sabrı ve yol göstericiliğiyle beni her adımda destekleyen tez danışmanım değerli Doç. Dr. Sema Arayıcı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Kendisi, tez sürecindeki yönlendirmeleri ve değerli katkılarıyla bu çalışmanın şekillenmesinde büyük rol oynamıştır.

Ayrıca, bana her daim anlayışla yaklaşan, moral ve motivasyon konusunda desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dt. Dilara Durmaz'a da teşekkürlerimi iletmek isterim. Yoğun çalışma tempomu paylaşarak her daim yanımda olması, bu zorlu ama keyifli süreci benim için daha kolay bir hale getirmiştir.

Tez süresi boyunca, birlikte sıkça bilgi alışverişi yaptığım, deneyim ve fikirlerini benimle paylaşarak zorluklara karşı dayanışma içinde olduğumuz sevgili eş kıdemlerime de teşekkür ederim.

Bu süreçte bana sonsuz sevgi ve destek sunan, her zaman arkamda duran, hayallerimi gerçekleştirebilmem için cesaret veren, her türlü zorlukta yanımda olan ve beni karşılıksız sevgiyle yetiştiren anne ve babama da ne kadar teşekkür etsem azdır.

Son olarak, stresli ve yorucu çalışma günlerinde bana neşe katan, sevgili dostum, kedim Royal'e de teşekkür etmek istiyorum.

Bu tez, tüm bu değerli insanların ve dostların desteği olmadan ortaya çıkamazdı. Her birine ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Berkay Yaşar DURMAZ

Haziran 2025, Antalya

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Preeklampsisi Tanımı ve Risk Faktörleri.....	3
2.1.1 Preeklampsisi Etiyoloji ve Patofizyolojisi	6
2.1.2 Preeklampsisi Klinik Bulguları.....	11
2.1.3 Preeklamptik Gebelerde Takip.....	14
2.2 Preeklampsinin Neonatal Sonuçları	16
2.3 Trombositler.....	16
2.3.1 Trombositler ve Hemostaz İlişkisi	20
2.3.2 Trombositler ve Enflamasyon İlişkisi.....	22
2.3.3 Ortalama Trombosit Hacmi (MPV, Mean Platelet Volume)	23
2.3.4 Trombosit Dağılım Genişliği (PDW, Platelet Distribution Width).....	24
2.3.5 Trombosit Kütle İndeksi (PMI, Platelet Mass Index)	24
2.3.6 Preeklampsisi ve Trombosit Parametreleri.....	25
2.4 Prematürite ve Komplikasyonları	26
2.4.1 Respiratuvar Distres Sendromu (RDS).....	27
2.4.2 Nekrotizan Enterokolit (NEK)	29
2.4.3 Germinal Matriks Kanaması (GMK) ve İntraventriküler Kanama (İVK)	32

2.4.4 Bronkopulmoner Displazi (BPD).....	33
2.4.5 Prematüre Retinopatisi (ROP).....	36
2.4.6 Patent Duktus Arteriozus (PDA).....	38
2.4.7 Yenidoğan Sepsisi	40
2.4.8 Hematolojik Komplikasyonlar	42
2.5 IUGR ve Uteroplasental Yetmezlik	43
2.5.1 IUGR ve Hematolojik Komplikasyonlar	45
3.GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1 Çalışmanın Amacı.....	47
3.2 Dahil edilme Kriterleri	47
3.3 Dışlama Kriterleri.....	47
3.4 Çalışma Değişkenlerinin Tanımlanması.....	48
3.5 İstatistiksel Analiz	50
4. BULGULAR	51
5.TARTIŞMA.....	64
6.SONUÇLAR.....	78
7.ÖZET.....	81
8.ABSTRACT	84
9.KAYNAKÇA	87
10.EKLER	111

KISALTMALAR

AAP	Amerikan Pediatri Akademisi (<i>American Academy of Pediatrics</i>)
ACOG	Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji (<i>The American College of Obstetricians and Gynecologists</i>)
AT1R	Anjiyotensin II Tip 1 Reseptörü
ATP	Adenozin Trifosfat
BPD	Bronkopulmoner Displazi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CPAP	Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı (<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>)
DİK	Dissemine İntravasküler Koagülasyon (Dissemine İntravascular Coagulation)
DF	Doku Faktörü
dNK	Desidual Doğal Öldürücü Hücre (<i>Decidual Natural Killer</i>)
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECMO	Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu
EDTA	Etilendiamintetraasetik Asit
ELBW	Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı (<i>Extremely Low Birth Weight</i>)
EMA	Avrupa İlaç Kurumu (<i>European Medicines Agency</i>)
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği (<i>European Society of Cardiology</i>)
ESH	Avrupa Hipertansiyon Derneği (<i>European Society of Cardiology</i>)
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (<i>Food and Drug Administration</i>)
GBS	Grup B Streptokoklar
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GMK	Germinal Matriks Kanaması
GHB	Gebeliğin Hipertansif Bozuklukları
GM-CSF	Granülosit Makrofaj-Koloni Stimüle Edici Faktör (<i>Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor</i>)

Gp	Glikoprotein
HELLP	<i>Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet</i>
HFNC	Nazal Yüksek Akış Kanül (<i>High Flow Nasal Cannula</i>)
HÜS	Hemolitik Üremik Sendrom
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Hormonu-1 (<i>Insulin-like Growth Factor-1</i>)
IL	İnterlökin
INSURE	<i>Intubation-Surfactant-Extubation</i>
İTP	İmmün Trombositopenik Purpura
İVK	İntraventriküler Kanama
IUGR	İntrauterin Fetal Büyüme Kısıtlılığı (<i>Intrauterine Growth Restriction</i>)
JAK	<i>Janus Thyrosine Kinase</i>
LBW	Düşük Doğum Ağırlığı (<i>Low Birth Weight</i>)
LISA	<i>Less Invasive Surfactant Administration</i>
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MPV	Ortalama Trombosit Hacmi (<i>Mean Platelet Volume</i>)
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NEK	Nekrotizan Enterokolit
NK	Doğal Öldürücü Hücre (<i>Natural Killer</i>)
NO	Nitrik Oksit
NSAID	Non-Steroid Anti Enflamatuvar İlaç
NST	Non-Stres Test
PDA	Patent Duktus Arteriozus
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (<i>Platelet-Derived Growth Factor</i>)
PDW	Platelet Dağılım Genişliği (<i>Platelet Distribution Width</i>)
PF-4	Platelet Faktör-4
PIGF	Plasental Büyüme Faktörü (<i>Placental Growth Factor</i>)
PMI	Trombosit Kütle İndeksi (<i>Platelet Mass Index</i>)
PPKMP	Peripartum Kardiyomiyopati

PRES	Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu
PVL	Periventriküler Lökomalazi
RDS	Respiratuvar Distres Sendromu
ROP	Prematüre Retinopatisi (<i>Retinopathy of Prematurity</i>)
sEng	Çözünür Endoglin (<i>Soluble Endoglin</i>)
sFlt-1	Çözünür fms Benzeri Tirozin Kinaz-1 (<i>Soluble fms-like tyrosine kinase-1</i>)
SGA	Gebelik Haftasına Göre Küçük Doğum Ağırlıklı (<i>Small for Gestational Age</i>)
STAT	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
TAR	<i>Thrombocytopenia with Absent Radius</i>
TGF- β	Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta (<i>Transforming Growth Factor-Beta</i>)
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü-Alfa (<i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>)
TPO	Trombopoietin
TTP	Trombotik Trombositopenik Purpura
VEGF	Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
VLBW	Çok Düşük Doğum Ağırlığı (<i>Very Low Birth Weight</i>)
vWf	von Willebrand Faktör

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Preeklampsi tanı kriterleri	5
Tablo 2. Trombositlerde bulunan ana salgı organelleri, salgıladıkları bazı maddeler ve fonksiyonları	19
Tablo 3. Modifiye Bell Kriterleri	31
Tablo 4. Volpe GMK-İVK sınıflaması	33
Tablo 5. BPD tanı kriterleri	34
Tablo 6. Gebelik Yaşına Göre İlk ROP Muayene Zamanları	38
Tablo 7. EMA sepsis skorlaması	42
Tablo 8. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin demografik verileri	52
Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin klinik özellikleri.....	53
Tablo 10. Çalışma grubu ve kontrol grubundaki bebeklerin demografik verileri .	54
Tablo 11. Kontrol grubu ve çalışma grubundaki bebeklerin ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarındaki hemogram parametreleri	56
Tablo 12. Çalışma grubundaki ve kontrol grubundaki bebeklerin ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarındaki hemogram parametrelerinin laboratuvar referans aralıklarına göre yüzdesel dağılımı.....	57
Tablo 13. Çalışma grubundaki bebekler ile kontrol grubundaki bebeklerin klinik özelliklerinin karşılaştırılması	58
Tablo 14. Çalışma grubundaki bebeklerin trombosit parametreleri ile invaziv ve non-invaziv mekanik ventilasyon süreleri, tam enteral beslenmeye geçiş süreleri ve hastanede kalış sürelerinin karşılaştırılması	59
Tablo 15. Çalışma grubundaki bebeklerin trombosit parametreleri ile morbidite ve mortalitelerinin karşılaştırılması.....	60
Tablo 16. Çalışma grubundaki bebekler arasında SGA olan ve olmayanların trombosit parametrelerinin karşılaştırılması.....	62
Tablo 17. Çalışma grubundaki bebekler arasında trombositopenisi olan ve olmayanların invaziv mekanik ventilasyon süreleri, non-invaziv mekanik ventilasyon süreleri, tam enteral beslenmeye geçiş süreleri ve hastane yatış sürelerinin karşılaştırılması	63
Tablo 18. Çalışma grubundaki bebekler arasında trombositopenisi olan ve olmayanların klinik özelliklerinin karşılaştırılması	63

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Preeklampsi patofizyolojisi	10
Şekil 2. RDS tedavisinde solunum desteği algoritması	29
Şekil 3. Pnömatosis intestinalis radyolojik görünümü	31
Şekil 4. ROP patofizyolojisi	37



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Prematürite, gebeliğin 37. haftasından önce doğum olarak tanımlanır. Bebek morbiditesi ve mortalitesinin önde gelen bir nedenidir (1, 2). Her yıl 15 milyon bebeğin erken doğduğu ve prematürite oranının dünya çapında %5 ile %18 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (1-3). Oranlar ülkelere göre değişmekle birlikte ortalama her 10 bebekten yaklaşık 1'i erken doğmaktadır. Düşük ve orta gelirli ülkelerdeki oran, yüksek gelirli ülkelere kıyasla yüksekliğini sürdürmektedir (2, 3). Çok sayıda sistematik inceleme ve meta-analiz, erken doğumun çeşitli, genetik olmayan risk faktörlerini değerlendirmiştir. Erken doğumların yaygın nedenleri arasında preeklampsisi veya eklampsisi bulunmaktadır (2).

Gebeliğin hipertansif bozuklukları (GHB) gebelikte en sık görülen tıbbi komplikasyonlardır. Maternal, fetal ve yenidoğan morbidite ve mortalitesinin ana nedenlerinden biridir (4, 5). Preeklampsisi gebeliğin yaygın ve önemli hipertansif bozukluklarından biridir (6, 7). Hipertansiyon, proteinüri ve ödem ile karakterize sistemik bir hastalıktır (4, 8). Gebelerin yaklaşık %2-8'inde görülmektedir. Etiyolojisi hala belirsizdir. Ancak en çok üzerinde durulan mekanizma gebeliğin erken haftalarında genetik ve immünolojik faktörlerin de etkili olduğu anormal plasantasyon ve ardından ikinci ve üçüncü trimesterde ortaya çıkan anti-anjiojenik faktörlerin artışı ile karakterize olan maternal sendromdur (9-11). Preeklampsinin fetüsü ve yenidoğanı etkileyen ana komplikasyonu utero-plasental iskemidir. Son yıllarda, preeklampsinin aynı zamanda proenflamatuvar bir durum olduğu bu nedenle sadece utero-plasental yetmezliğin değil, aynı zamanda ortaya çıkan sitokinlerin de yenidoğan komplikasyonlarından sorumlu olabileceği gösterilmiştir (10-12).

Preeklampsi gebelerde en sık görülen hematolojik bozukluklar, düşük trombosit sayısı ve yaygın intravasküler koagülopatidir. Trombositopeni şiddeti ile maternal morbidite arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır (12, 13). Bu durumun hem trombositlerin hasarlı endotele temas ederek pıhtılaşma sistemini aktive etmesi hem de hiperenflamasyona bağlı proenflamatuvar sitokinlerin salınımının artması sonucunda trombosit tüketiminin artması nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (14). Ayrıca, trombositopeni ile birlikte trombosit aktivasyonunun göstergeleri

olarak ortalama trombosit hacmi (MPV) ve platelet dağılım genişliğinde (PDW) artış, trombosit kütle indeksinde (PMI) ise azalma görölmektedir (15, 16).

Preeklampitik annelerde gözlenen proenflamatuvar durum ve ilişkili sitokin salınımının, fetüs ve yenidoğanda da benzer etkiler oluşturarak trombosit parametrelerinde değişikliklere yol açabileceği düşünölmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda preeklampitik anne bebeklerinde trombosit parametreleri ve morbidite ilişkisi incelenmiş ancak tüm trombosit parametrelerinin ve morbiditelerin toplu olarak incelendiği yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır (9, 17-19).

Bu çalışmada 32 haftadan küçük doğan preeklampitik anne bebekleri ile preeklampitik olmayan anne bebeklerinin trombosit parametrelerinin (trombosit sayısı, MPV, PDW, PMI) karşılaştırılması; aynı zamanda, bu parametrelerin morbidite ve mortalite ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Preeklampsi Tanımı ve Risk Faktörleri

Preeklampsi, gebelik süresince yükselen kan basıncı ile karakterize olan bir gebelik komplikasyonu olarak tanımlanmaktadır. Tahmini olarak tüm gebeliklerin %2 ila %8'inde görülmektedir. Dünya genelinde hem anne hem de bebek sağlığı üzerinde ciddi sorunlara yol açarak önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak kabul edilmektedir (11, 12, 20). Her yıl dünya çapında 70.000'den fazla anne ölümü ve 500.000'den fazla fetal ölümden sorumludur. Mortalitenin yanı sıra ciddi anne morbiditesi, anne yoğun bakım kabulleri, sezaryen doğum ve prematüritenin önde gelen bir nedenidir (11, 21-23). 20 haftalık gebelikten sonra yeni başlayan hipertansiyon ve proteinüri de dahil olmak üzere yeni başlangıçlı son organ hasarı olarak tanımlanmaktadır. Genellikle proteinüri eşlik etse de proteinüri yokluğunda da bazı kadınlarda hipertansiyon ve diğer preeklampsi belirtileri ve bulguları ortaya çıkabilmektedir (20). Bu karmaşık sürecin patofizyolojisi birden fazla organ sistemini içermektedir (12).

Hamileliğin hipertansif bozuklukları beş gruba ayrılmaktadır (20, 24);

1. Gestasyonel hipertansiyon
2. Preeklampsi
3. Eklampsi
4. Kronik hipertansiyon
5. Kronik hipertansiyonla birlikte preeklampsi

Preeklampsi tanısı 20. gebelik haftasından sonra başlayan hipertansiyon (sistolik ≥ 140 mmHg veya diastolik ≥ 90 mmHg) ve proteinüri (≥ 300 mg/gün) ile konulmaktadır (20). Bu tabloya başka neden saptanmayan nöbet eklenmesi durumunda eklampsi olarak tanımlanmaktadır. Gebelikten önce ya da gebeliğin 20. haftasından önce başlayan ya da ilk kez gebelikte fark edilen ve postpartum 12 haftadan uzun süre devam eden durum kronik hipertansiyon olarak kabul edilmektedir. Daha önce hipertansiyonu olan fakat proteinürisi olmayan ve gebeliğin 20. haftasından sonra proteinürisi başlayanlar kronik hipertansiyona eklenen preeklampsi olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca 20. gebelik haftasından önce hipertansiyonu ve proteinürisi olan gebelerde, kan basıncında ya da idrarda protein

atılımında ani artış veya diğer organ sistemlerinde etkilenme görülürse, yine kronik hipertansiyona eklenen preeklampsisi olarak kabul edilmektedir. Proteinüri olmadan, ilk kez gebelikte ortaya çıkan hipertansif hastalık ise gestasyonel hipertansiyon olarak adlandırılmaktadır. Tanısının kesinleşmesi için postpartum 12 hafta geçmesi gerekmektedir, bu sürede preeklampsisi gelişmez ve kan basıncı normal değerlere dönerse gestasyonel hipertansiyon tanısı doğrulanmaktadır (25).

Hipertansiyon ve proteinüri, preeklampsiyi teşhis etmek için klasik kriterler olarak kabul edilse de diğer klinik kriterler de tanı koymada önemlidir. Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Koleji (ACOG) proteinüri yokluğunda gestasyonel hipertansiyonu olan kadınlara trombositopeni, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, renal yetmezlik, pulmoner ödem gibi ciddi durumlardan herhangi biri varlığında preeklampsisi teşhisi konulmasını önermektedir (20).

Sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg veya diastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olması, trombositopeni, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ile birlikte başka tanıyla açıklanamayan tedaviye yanıtız, ciddi ve persistan sağ üst kadran ya da epigastrik ağrı, renal yetmezlik, pulmoner ödem, yeni başlangıçlı tedaviye yanıtız baş ağrısı ve görme bozukluğu şiddetli preeklampsisi bulgularıdır (20, 26, 27).

Eklampsisi, hastalığın daha şiddetli formudur. Epilepsi, serebral arteriyel iskemi ve enfarktüs, kafa içi kanama veya ilaç kullanımı gibi diğer nedenlerin yokluğunda yeni başlayan tonik-klonik, fokal veya multifokal nöbetlerle tanımlanır (20). Preeklampsisi bulguları ile birlikte hemoliz, trombositopeni ve karaciğer enzim düzeylerinde artış görülmesi HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet) sendromu olarak adlandırılır. Bu durumun patofizyolojisi preeklampsisi ile benzerdir ve preeklampsinin daha şiddetli bir varyantı olarak kabul edilmektedir (28, 29).

Preeklampsisi tanı kriterleri Tablo 1’de özetlenmiştir (20).

Tablo 1. Preeklampsia tanı kriterleri

Kan Basıncı
• Daha önce normal kan basıncına sahip bir kadında 20 haftalık gebelikten sonra en az 4 saat arayla iki kez yapılan ölçümde; Sistolik kan basıncının 140 mmHg veya daha fazla veya Diyastolik kan basıncının 90 mmHg veya daha fazla olması • Sistolik kan basıncı 160 mmHg veya daha fazla veya Diyastolik kan basıncı 110 mmHg veya daha fazla olması (Şiddetli hipertansiyon, zamanında antihipertansif tedavi için kısa bir zaman-dakikalar içinde doğrulanmalı)
ve Proteinüri
• 24 saatlik idrarda 300 mg veya daha fazla veya • 0,3 mg/dL veya daha fazla protein/kreatinin oranı veya • Dipstick ile 2+ proteinüri (sadece diğer nicel yöntemler mevcut değilse kullanılır)
veya proteinüri yokluğunda, aşağıdakilerden herhangi birinin yeni başlangıcı ile yeni başlayan hipertansiyon:
• Trombositopeni ($<100.000/mm^3$) • Böbrek yetmezliği: Başka bir renal hastalığın bulunmadığı durumda serum kreatinin konsantrasyonunun $>1,1$ mg/dL veya bazal düzeyin iki katına çıkması • Bozulmuş karaciğer fonksiyonu: Karaciğer transaminazlarının konsantrasyonlarının normalin iki katı konsantrasyona yükselmesi • Pulmoner ödem ○ Yeni başlangıçlı, ilaca yanıt vermeyen alternatif teşhisler veya görsel semptomlarla açıklanamayan baş ağrısı

Henüz etiyoloji ve patofizyolojisi net olarak belirlenmiş olmamakla birlikte birçok faktör preeklampsia gelişmesinde rol oynamaktadır. Bu risk faktörleri arasında nulliparite, çoğul gebelik, önceki gebelikte preeklampsia varlığı, kronik hipertansiyon, pregestasyonel diyabet, gestasyonel diyabet, trombofili, sistemik lupus eritematozus, gebelikte vücut kitle indeksinin otuzun üzerinde olması,

antifosfolipid antikor sendromu, anne yaşının otuz beş yaş ve üzerinde olması, böbrek hastalıkları, yardımcı üreme teknikleri ve obstrüktif uyku apnesi sayılmaktadır (5, 11, 20, 30, 31).

2.1.1 Preeklampsi Etiyoloji ve Patofizyolojisi

Preeklampsi etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte genetik ve immünolojik birçok faktörün rol oynadığı multisistemik bir hastalık olduğu bilinmektedir (11, 12, 32). Preeklampsi ile trombofili, enflamasyon, oksidatif stres ve renin-anjiotensin sisteminde yer alan gen varyantları arasında ilişki olduğu tanımlanmıştır (32-35). Son yıllarda yapılan çalışmalara dayanarak preeklampsinin patogenezi iki aşamadan oluşmakta olup bunlar anormal plasentasyon ve maternal sendromun gelişimidir (11, 36-38). Birinci aşamada ortaya çıkan plasental işlev bozukluğu için kesin kanıt olmamakla birlikte oksidatif stres, maternal-fetal arayüzdeki anormal doğal öldürücü (NK) hücreler ile genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, anormal plasentanın enflamasyon, endotel disfonksiyonu ve maternal sistemik hastalığa neden olan maternal dolaşımdaki toksik faktörlerin salınmasına yol açtığını destekleyen kanıtlar bulunmaktadır (11, 38). Preeklamptik plasentadaki yaygın patolojik bulgular arasında ateros, arterlerin ve arteriyollerin sklerotik daralması, fibrin birikimi ve enfarktüsler yer alır. Bu değişiklikler plasental hipoperfüzyon ve iskemi ile birlikte preeklampsinin şiddeti ile de ilişkilidir (38-40).

1. Anormal plasenta oluşumu: Normal plasenta oluşumu sırasında, sitotrofoblastlar maternal uterin spiral arterleri invaze ederek damar duvarlarının fibrinoid nekrozunu indükler ve fetüse beslenme sağlamak için fetal-maternal arayüzde vasküler sinüsler oluşturur. Bu spiral arter istilasını myometrium seviyesine kadar ilerler ve maternal spiral arteriyollerin yüksek kapasiteli ve düşük dirençli kan damarlarına yeniden modellenmesine yol açar (11, 38, 39). Spiral arterlerdeki bu dönüşüm, vazomotor değişikliklerden bağımsız olarak plasentaya kan akışını büyük ölçüde kolaylaştırır (11, 38, 41).

Spiral arter yeniden şekillenmesine aracılık eden moleküler mekanizmalar halen tartışılmaktadır. Preeklampside sitotrofoblastlar proliferatif epitel alt tipinden invaziv endotel alt tipine dönüşemez ve bu da spiral arterlerinin yeniden

modellenmesinde yetersizlikle sonuçlanır. Yetersiz spiral arteriyolar yeniden modellenme ise dar maternal damarlara, plasental hipoperfüzyon ve göreceli plasental iskemiye yol açar. Bu sık plasantasyon, preeklampsisi ve fetal ölüm, abrupsiyon, intrauterin fetal büyüme kısıtlılığı (IUGR), erken doğum ve erken membran rüptürü dahil olmak üzere diğer birçok olumsuz gebelik sonucunun gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Dar spiral arterler plasental kan akışında daha fazla bozulmaya yol açan, lümen içinde lipid yüklü makrofajların varlığı, arteriyel duvarın fibrinoid nekrozu ve mononükleer perivasküler infiltrat ile karakterize olan ateroza eğilimlidir (11, 42). Preeklampside, desiduaı besleyen maternal arterlerde de aterosklerotik değişiklikler gözlenmektedir. Histolojik olarak, normalde üçüncü trimester desidua damarları düz endotel ve medial düz kas kaybı ile karakterize iken, preeklamptik desiduada gevşek-ödemli endotel, medial hipertrofi ve düz kas modifikasyonlarının kaybı gözlenmektedir. Desidual vaskülopati olarak adlandırılan, akut aterotik lezyonlar, medial hipertrofi ve perivasküler lenfositlerle karakterize olan bu durum IUGR ve preeklampsisi dahil olmak üzere plasenta yetersizliği bozukluklarında sık görülen bir lezyondur (41, 43). Anormal uterin damar yapısı, artan gebelik yaşı ile birlikte fetüs ve plasentanın kan akışındaki ve metabolik talebindeki normal artışı karşılayamadığından, hamilelik ilerledikçe hipoperfüzyon daha belirgin hale gelir. Gebelik ilerledikçe gelişebilecek ateros, fibrinoid nekroz, tromboz, arteriyollerin sklerotik daralması ve plasental enfarktüs gibi vasküler lezyonların tümü her preeklampsili hastada bulunmasa da hastalığın erken başlangıcı ve şiddeti ile bu lezyonların kapsamı arasında korelasyon saptanmıştır (44, 45).

Epidemiyolojik çalışmalar, endometriyumun implantasyona hazırlanmak için stromal dönüşümü olan uterus desidualizasyonunun zayıf olmasının da preeklampsisi gelişimini etkileyebileceğini ileri sürmektedir. Koryonik villus örneklerinin transkripsiyonel profili, daha sonra şiddetli preeklampsisi ile komplike hale gelen gebeliklerde yetersiz veya kusurlu desidualizasyona işaret etmektedir. Bu durum bazal genetik anormallikler veya genetik modifikasyonlar olduğunu düşündürmektedir (46). Uterin desidualizasyon aşamalarında desiduada bulunan doğal öldürücü hücrelerin de (dNK) önemli rolleri bulunmaktadır. dNK hücreleri periferik NK hücreleri gibi sitolitik değildir, aksine sitokin salgılama yetenekleri

bulunmaktadır. Desiduada plasentasyon derinliğini, spiral arter yeniden şekillenmesini ve trofoblastik invazyonu düzenlemektedirler (11, 47, 48). Preeklampside fetal ve maternal anormalliklere ilişkin artan kanıtlar göz önüne alındığında, kusurlu plasentasyonun hem trofoblastı hem de desiduyu etkileyen faktörlerin birleşmesinin sonucu olduğu düşünülmektedir (11, 46, 49).

Endovasküler alanda bulunan trofoblastların oluşturmaları gereken tıkaçların yetersiz olması normalde 7 veya 8. gebelik haftalarında başlaması gereken villuslar arası akımın daha erken başlamasına ve ilk 12 hafta boyunca düşük oksijen konsantrasyonunda gelişmesi gereken embriyo ve plasentanın oksidatif stres altında kalmasına sebep olmaktadır. Hipoksi ve oksidatif stres sonucunda, genetik ve immünolojik nedenlerin de yardımı ile villöz hücrelerde nekroz ve yer yer apoptoz meydana gelir, bunun sonucunda ise plasental disfonksiyon gelişir. Preeklampsisi patogenezinin ilk evresi 14-18. gebelik haftaları arasında tamamlanmış olur ve bu dönem sessiz evre olarak adlandırılır (50, 51).

2. Maternal sendrom gelişimi: Çeşitli proanjiyojenik (vasküler endotelial büyüme faktörü [VEGF], plasental büyüme faktörü [PIGF]) ve antianjiyojenik faktörler (çözünür fms benzeri tirozin kinaz-1 [sFlt-1]) gelişmekte olan plasenta tarafından salınır ve bu faktörler arasındaki denge normal plasental gelişim için önemlidir. Preeklampsinin ikinci evresinde, ilk evresinde gerçekleşen durumlara bağlı ortaya çıkan plasental hipoperfüzyon ve iskemi plasentadan villöz aralığa ve dolayısı ile maternal dolaşıma birçok madde salgılanmasına ve bu dengenin bozulmasına neden olmaktadır. Bu maddelerden en önemlileri sFlt-1 ve çözünür endoglin (sEng) gibi antianjiyojenik faktörlerdir (12). sFlt-1, özellikle fenestralı endotelde (beyin, karaciğer, glomerül) endotel hücre fonksiyonunun önemli araçları olan VEGF ve PIGF'ne bağlanarak seviyelerini azaltır (12, 13, 51). Serumdaki sFlt-1/PIGF oranının ölçümü, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından, 23+0 ile 34+6 gebelik haftaları arasındaki tekil gebeliklerde, preeklampsisi şüphesi olan hastalarda tanının desteklenmesi veya dışlanması ve hipertansif gebelerde yüksek olumsuz gebelik sonuçları riskinin belirlenmesine yardımcı olmak amacıyla onaylanmıştır (52-54). sEng, normalde endotel hücrelerinin göçünü ve çoğalmasını indükleyen dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β) sinyal molekülüne bağlanan ve seviyelerini azaltan bir hücre

yüzeyi koreseptörüdür (12, 13, 51). Bu faktörler, maternal vasküler sisteminde endotel disfonksiyonu, vazokonstriktif durum, oksidatif stres ve çoklu organ sistemlerinin tutulumuna ve dolayısıyla preeklampsinin klinik özelliklerine katkıda bulunan mikroemboliye neden olan etkilerine aracılık etmektedir (12, 13, 55). Bunun sonucu olarak yaygın maternal vasküler enflamasyon, vasküler yaralanma ve endotel disfonksiyonuna neden olarak hipertansiyon, vazospazm, trombosit yapışması ve agregasyonu, proteinüri ve preeklampsinin diğer klinik belirtileri ortaya çıkmaktadır (56-58).

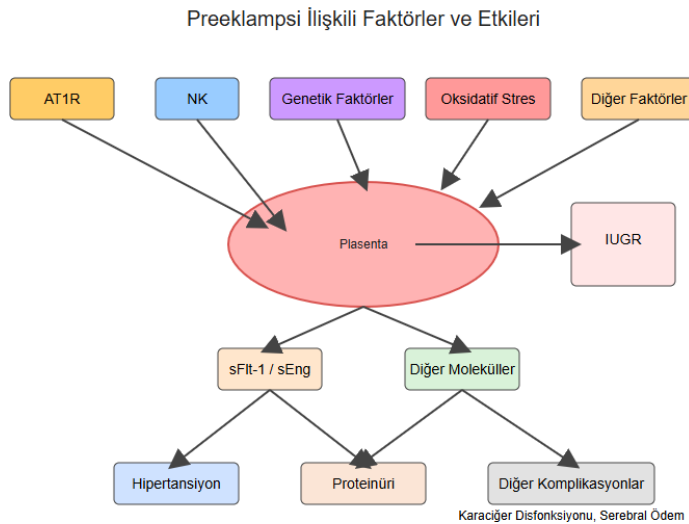
Endotel disfonksiyonuna ek olarak, immünolojik sapmalar preeklampsii patogeneğinde rol oynamaktadır. Normal gebelikte, T yardımcı hücreleri, proenflamatuvar sitokinleri, anjiyotensin II tip 1 reseptörü (AT1R) oto-antikorlarını, plasental reaktif oksijen türlerini ve endotelin-1'i nötralize etmeye yardımcı olan antienflamatuvar Th2 fenotipine doğru kaymaktadır (11, 12). Ancak preeklampside, T yardımcı hücreleri Th1 fenotipine doğru kayarak interlökin (IL)-12 ve IL-18 gibi proenflamatuvar sitokinlerin salınımını artırmakta, apoptoz ve azalmış trofoblast invazyonuna yol açan IL-10 düzeyini azaltmaktadır (59). Proenflamatuvar sitokinlerin salınmasına bağlı olarak hücrel immünitenin aktive olması sonucunda sitotoksik T hücreler ve NK hücrelerinin aktive olduğu düşünülmektedir (60). Preeklampsideki yüksek kompleman düzeyleri de kompleman sistem disregülasyonuna ve sFlt-1'de artışa neden olmaktadır (11). Ayrıca preeklampsili kadınlarda histokompatibilite kompleksi insan lökosit antijeni-G ve -E'de azalma saptanması immün sistem dengesizliğini düşündürmektedir (59).

Preeklampsii vakalarının çoğu sporadik olmakla birlikte vakaların yaklaşık üçte birinde genetik faktörlerin hastalığa yatkınlıkta rol oynadığı düşünülmektedir (61, 62). Ailede birinci derece akrabalarda preeklampsii öyküsü olan kadınlarda preeklampsii riski 2-5 kat artmaktadır (62, 63). PAI-1 4G/5G polimorfizmi (resesif model) çalışmalarının meta-analizi, preeklampsii riski ile bir ilişki için güçlü ve tutarlı kanıtlar göstermiştir (64). sFlt-1 genleri kromozom 13'te taşınmaktadır ve bu kromozomun fazladan bir kopyasına sahip olan trizomi 13'lü fetüs taşıyan annelerde preeklampsii insidansı, diğer tüm trizomilere veya kontrol gebe hastalarına göre artmıştır (65).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda preeklampsi ile yüksek vücut kitle indeksi/obezite, in vitro fertilizasyon, önceden var olan hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek yetmezliği ve otoimmün hastalıklar gibi komorbid vasküler hastalıkların bulunması, enfeksiyonlar ve düşük kalsiyum alımı arasında ilişki saptanmıştır (66-69). Birden fazla çevresel, immünolojik ve genetik faktörün rol oynadığı anormal plasental gelişime bağlı olarak endotel disfonksiyonu ve sistemik enflamasyon ortaya çıkmaktadır. Endotel disfonksiyonu sonucu nitrik oksit ve prostasiklin gibi endotel türevli vazodilatörlerin üretimi azalırken endotelinler ve tromboksanlar gibi vazokonstriktörlerin üretimi artmaktadır. Bu durum vazospazma sebep olmaktadır. Maternal damarların vazopressör ajanlara duyarlılığının artması (özellikle anjiyotensin-II) ve endotelin gibi kuvvetli vazokonstriktörlerin düzeyinin artması da vazospazma katkıda bulunmaktadır (70). Endotel hücrelerinden zengin olan renal glomerüllerin de fonksiyonlarında bozulma görülmektedir. Tüm bu mekanizmaların sonucunda kan basıncı yükselir ve uç organ hasarı oluşmasına neden olur. Ayrıca mikrotrombüslerden yaygın damar içi pıhtılaşmaya (DİK, Dissemine İntravasküler Koagülasyon) kadar varabilen koagülasyon bozukluğu da uç organ hasarına katkıda bulunmaktadır (71).

Preeklampsi patofizyolojisi Şekil 1’de özetlenmiştir (72).

Şekil 1. Preeklampsi patofizyolojisi (72).



2.1.2 Preeklampsi Klinik Bulguları

Preeklampsi, tipik olarak yüksek tansiyon ve proteinüri bulgularıyla öne çıkan, çoklu organ sistemlerini etkileyen bir obstetrik sorundur. Klinik belirtiler değişkenlik gösterse de çoğunlukla belirgin şikayetlere rastlanmaz ve tanı genellikle düzenli gebelik kontrollerinde konur. Ağır seyreden olgularda ise baş ağrısı, görme sorunları, epigastrik ağrı, bulantı ve kusma gibi semptomlar ön plandadır. Preeklampsi vakalarının yaklaşık %10'unda ciddi maternal komplikasyonlar ortaya çıkarken, erken başlayan preeklampside bu oran %15'e kadar yükselebilmektedir (32).

Preeklampsi ile ilişkili en sık görülen kardiyovasküler komplikasyonlar hipertansiyon, kalp yetmezliği, peripartum kardiyomiyopati, pulmoner ödem ve gelecekteki yaşamda artan kardiyovasküler hastalık riskidir. Hipertansiyon kalp yetmezliği, böbrek fonksiyon bozukluğu veya beyin hasarı gibi diğer komplikasyonların gelişmesine katkıda bulunur. Tedavi gerektiren tansiyon üst sınır eşik değeri tartışmalıdır. Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology, ESC) ve Avrupa Hipertansiyon Derneği (European Society of Hypertension, ESH) gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ile birlikte kronik hipertansiyon, subklinik organ hasarı ile hipertansiyon ve gebelikte herhangi bir zamanda semptomatik hipertansiyon olması durumunda 140/90 mmHg kan basıncını tedavi başlanması için sınır olarak kabul etmektedir. Diğer tüm durumlarda ise sistolik kan basıncı için ≥ 150 mmHg ya da diastolik kan basıncı için ≥ 95 mmHg değeri tedavi sınırı olarak belirtilmiştir (13, 73). ACOG ise hafif gestasyonel hipertansiyon veya preeklampside sistolik 160 mmHg ya da diastolik 110 mmHg altındaki değerler için antihipertansif tedavi önermemektedir (20). Hipertansiyona bağlı olarak retinal hemorajiler, optik disk ödemi ve seröz retina dekolmanı görülebilmektedir. Retinal bulguların ilerlemesi sonucunda kalıcı körlük ortaya çıkabilmektedir (74).

Preeklampside maternal spiral arterlere yetersiz trofoblast istilası sonucu utero-plasental dolaşımda kan akışının düşük ve direncin yüksek olması antianjiyojenik bir duruma sebep olarak sistemik vazokonstrüksiyona yol açar. Bu durum maternal sol ventrikül konsantrik hipertrofisi ile birlikte hafif ile orta derecede izole sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna neden olmaktadır (13, 75,

76). Diyastolik fonksiyon anormallikleri pulmoner ödemin patogenezinde önemli bir rol oynamaktır. Esas olarak doğum sonrası erken dönemde hemodinamik değişiklikler sırasında hayatı tehdit eden sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (77). Sistolik fonksiyon ise genellikle korunmakla birlikte hipovolemi durumunda akut kalp yetmezliği de ortaya çıkabilmektedir. Spontan koroner arter diseksiyonu ile ilişkili miyokard enfarktüsü de preeklampside görülebilecek akut kalp yetmezliğinin nadir bir nedenidir (13, 75-77).

Peripartum kardiyomiyopati (PPKMP), Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından, daha önce bilinen yapısal kalp hastalığı olmayan bir kadında gebeliğin sonuna kadar veya doğum sonrası ilk dört ayda azalmış ejeksiyon fraksiyonuna (<45) sahip kardiyomiyopati olarak tanımlanmaktadır (78). Etiyopatogenezi halen tartışmalı olmakla birlikte yüksek sFlt-1 düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada PPKMP tanısı konulan kadınların %22'sinde preeklampsisi varlığı saptanmıştır (78, 79).

Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) ve inme preeklampside görülen nörolojik komplikasyonlardır. PRES ağırlıklı olarak beyin posteriorunda manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) veya bilgisayarlı tomografide (BT) gözlenen vazojenik serebral ödemin eşlik ettiği baş ağrısı, nöbet, görme bozuklukları ve diğer fokal nörolojik sorunlar gibi bir dizi klinik semptomla karakterizedir (80). PRES'in patofizyolojisi ile ilgili iki görüş bulunmaktadır. Bunlardan biri serebral hipertansiyona bağlı vazojenik ödem gelişimi iken diğeri ise dolaşımdaki toksinlerin neden olduğu endotel disfonksiyonudur (13, 80). PRES, hastaların çoğunda klinik belirti ve semptomların gerilemesine neden olan geri dönüşümlü bir sendrom olarak kabul edilir. Ancak bazı nörolojik sekellerin devam edebildiği ve uzun dönem takipte bu hastalarda kontrol gruplarına göre serebral beyaz cevher lezyonlarının önemli ölçüde daha sık saptandığı da bildirilmektedir (13, 81).

İnme ise morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir gebelik komplikasyonudur. Gebelikle ilişkili inme için en önemli risk faktörleri gebelikte görülen hipertansif bozukluklar, kronik hipertansiyon, pregestasyonel diyabet, sezaryen doğum, kalp hastalığı, trombofili ve migren tipi baş ağrıları olarak bildirilmektedir. Çalışmalar preeklampsili hastalarda komplike olmayan gebeliği

olan kadınlara göre inme riskinin %80 arttığını göstermektedir (80). Hemorajik ve iskemik inme sıklığı benzer oranlarda bildirilmekle birlikte serebral sinus trombozuna bağılı iskemik inme, gebelik ve lohusalık döneminde en sık görülen inme tipidir (82, 83). En sık görülen belirti ve bulguları şiddetli baş ağrısı, bilinç bozukluğu ve yüksek sistolik kan basıncıdır.

Preeklampsisi ile ilgili en yaygın görülen böbrek komplikasyonları böbrek yetmezliği, akut böbrek hasarı ve uzun dönemde son dönem böbrek hastalığı riskidir (84). Preeklampside görülen azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFR) glomerüllerde fibrin birikimi, endotel şişmesi ve kılcal boşluk kaybı gibi tipik histopatolojik değişikliklerle ilişkilidir. Bu durum preeklampsisi için patognomonik olan glomerüler endotelyoz olarak adlandırılır (13, 84). Preeklampsisi nadiren renal kortikal nekroza veya akut tübüler nekroza yol açarak hamilelikte akut böbrek yetmezliğine sebep olabilir (85). Hastaların çoğunda tam böbrek iyileşmesi gerçekleşir. Bununla birlikte, preeklampsisi ile komplike olan hamilelikten sonraki yaşamda mikroalbuminüri ve son dönem böbrek hastalığı riskinin arttığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (86).

Preeklampsisi ile yakın ilişkisi olan en önemli karaciğer anormallikleri ise karaciğer yetmezliği ve karaciğer rüptürüdür. Preeklampsisi, eklampsisi ve HELLP sendromu, gebelik sırasında karaciğer fonksiyon bozukluğunun ana nedenidir. Anormal biyokimyasal karaciğer testleri bu hastaların yaklaşık %20-30'unda meydana gelir (87). Kesin mekanizması bilinmemekle birlikte karaciğer hasarı hepatik mikrodolaşım bozukluğu ve hepatoselüler nekroza yol açan endotel disfonksiyonu ile ilgilidir. Ayrıca sFlt-1'in karaciğer fonksiyon bozukluğunun gelişimine katkısı olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (88, 89). Preeklampsinin en önemli hepatik komplikasyonlarından biri hepatik kanama ve karaciğer rüptürüdür. Çok yüksek maternal ve perinatal ölüm oranlarına sahiptir. Çok nadir ancak yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Patofizyolojisi iskemi, nekroz ve rüptüre yol açan endotelin ve anjiyotensin II gibi dolaşımdaki artmış vazopresör düzeyleri ve bunlara karşı artan duyarlılık nedeniyle ortaya çıkan vazokonstriksiyona bağlanmıştır (90). Klinik bulgular epigastrik sağ üst kadran ağrısı, hipovolemik şok ve kardiyovasküler kollapsı içerir. Hastaların büyük çoğunluğunda (yaklaşık %90) karın ağrısı ilk semptomdur (91).

Koagülopati preeklampside en sık görülen maternal komplikasyon olarak bildirilmektedir. En sık görülen koagülopatiler ise trombositopeni ve DİK'dir (92). Trombositopeni, $150.000/\text{mm}^3$ değerinin altındaki trombosit sayısı olarak tanımlanır ve üçüncü trimesterde tam kan sayımının anemiden sonraki en yaygın ikinci anormalliğidir (93). Preeklampsili kadınların %30-50'sinde trombositopeni saptanmaktadır. Şiddetli preeklampsi ve HELLP sendromunun tanı kriterlerinden biridir. Trombositopeni şiddeti ile maternal morbidite arasında önemli bir ilişki vardır. Endotel disfonksiyonu ve proenflamatuvar sitokinler nedeniyle artan trombosit aktivasyonu ve tüketimi ile ilgilidir. Genellikle doğumdan 6-11 gün sonra normalleşir (94). Preeklampitik kadınların %12-14'ünde DİK bildirilmiştir. DİK gelişim mekanizmaları tüketim koagülopatisi, karaciğer hasarı ve sistemik maternal enflamatuvar yanıttır (95). Preeklampsi olan kadınlarda doku faktörü plazma seviyelerinin, sağlıklı kontrollere göre belirgin şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (13, 95).

2.1.3 Preeklampitik Gebelerde Takip

Tüm gebelerin düzenli kontrollerinde, doğru teknikle uygulanan kan basıncı ölçümü ve proteinüri değerlendirmesi temel yaklaşımdır. Preeklampsi tanısının konması halinde, takip ve tedavi yöntemleri gebeliğin haftası ile mevcut klinik belirtiler ve bulgular doğrultusunda şekillenir. Hafif preeklampsi olgularında, otuz yedinci gebelik haftasını aşmış olgularda gebelik sonlandırılması önerilmektedir. Daha erken haftalardaki preeklampsi vakalarında ise anne ve fetus durumlarının stabil olması ve ciddi organ hasarı bulgularının bulunmaması halinde, şiddetli preeklampsi gelişimi açısından yakın takip gereklidir. Bu dönemde annenin düzenli olarak tansiyon ölçümleri, kilo izlemleri, kan sayımları, idrar analizleri ile karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri değerlendirilir. Ayrıca fetal sağlığı değerlendirmek ve büyüme geriliğini erken saptayabilmek için ultrasonografik izlemler, amniyotik sıvı miktarının kontrolü, biyofizik profil, doppler ultrasonografi ve non-stres test (NST) gibi yöntemler kullanılır (96). İzlemede IUGR, kontrol edilemeyen hipertansiyon, pulmoner ödem, DİK, epigastrik ağrı, görmede azalma veya bulanıklık, sürekli baş ağrısı ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonların ortaya çıkması acil doğum endikasyonudur. Şiddetli preeklampitik olgularda, 35 hafta ve üzerinde olan

gebeliklerde fetal akciğer matürasyonuna bakılmaksızın doğumun gerçekleştirilmesi önerilmektedir. 33 ile 35 hafta arasında olan gebeliklerde ise akciğer matürasyonunun tamamlanması için 35 haftaya kadar beklenebilmektedir. 32 haftadan düşük gebeliklerde ise maternal kortikosteroid uygulanması ile fetal akciğer matürasyonunun gerçekleşmesi beklenmelidir. Fetal maturasyonunun gerçekleşmesi için takip edilen gebeliklerde, magnezyum sülfat infüzyonları ve antihipertansif ajanlar uygulanabilir. Genel olarak 23 haftadan daha küçük olan gebelerde gebeliğin sonlandırılması önerilmektedir (25).

Düşük doz aspirin tedavisi preeklampsi riski taşıyan kadınlara 12 ile 16. gebelik haftaları arasında verildiğinde, preeklampsi sıklığını ve buna bağlı oluşacak olumsuz gebelik komplikasyonlarını yüzde 10 ile 20 oranında azalttığı gösterilmiştir (97). Bilinen trombofilik genetik mutasyonu olan gebelerde profilaktik olarak antikoagülan kullanımının şiddetli preeklampsi gelişimini önlediği öne sürülmekle birlikte eldeki veriler sınırlı olduğundan kullanımı için henüz net bir fikir birliği oluşmamıştır (98).

Preeklampsi geliştirme riski yüksek olan kadınlarda C ve E vitamini kullanımının preeklampsi riskini azaltabileceği öne sürülmüş ancak yapılan çalışmalarda preeklampsi gelişimi üzerine bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (99).

Vitamin D kullanımı ve omega-3 takviyelerinin de preeklampsi gelişimini önlediği ile ilgili çalışmalar mevcut olsa da kanıt düzeyi düşük olarak kabul edilmektedir. Kilo verme ve düzenli egzersiz yapma preeklampsi riskini etkilememekle birlikte obezitesi olan kadınlarda hamilelik öncesi kilo verilmesi, hamilelik ve genel sağlık açısından çeşitli faydaları olacağından dolayı önerilmektedir (100-102).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kalsiyum alımının az olduğu toplumlarda preeklampsi gelişimini azaltabileceği için günde 1500 mg elementer kalsiyum takviyesini önermektedir (103).

Preeklampsi ile komplike olan gebe kadınlarda sadece gebelik sürecinde değil uzun dönemde de kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır. Bu nedenle takibin gebelikten yıllar sonra da çok dikkatli bir şekilde devam etmesi önerilmektedir (13, 32).

2.2 Preeklampsinin Neonatal Sonuçları

Preeklampside en sık görülen fetal komplikasyonlar; prematürite, IUGR, intrauterin fetal ölüm, yenidoğan ölümü ve prematürite ile ilişkili komplikasyonlardır (13, 32). Fetüsü etkileyen komplikasyonların gelişiminde temel neden utero-plasental hipoperfüzyon ve intrauterin hipoksidir (104).

Hipoperfüzyona ikincil olarak fetal büyüme duraklar ve IUGR'a bağlı komplikasyonlar ortaya çıkar. Histolojik olarak incelendiğinde plasentanın üzerinde iskemik alanların görülmesi, enfarkt sahalarının olması veya uterus damarında akut ateroskleroz yapılarının gösterilmesi ile utero-plasental iskemi doğrulanabilir. Kan akımında ciddi düzeyde azalma olması durumunda ise fetal distres, çoklu organ yetmezlikleri ve hatta fetal ölüm görülebilir (25).

Preeklampsiye bağlı gerçekleşen prematür eylem preeklampsinin bir diğer önemli komplikasyonudur. Enflamatuvar sitokinlerin varlığı, oksidatif stres, plasental hipoperfüzyon prematür eylem gelişmesine katkıda bulunur. Preeklampitik gebeliklerden doğan bebeklerde prematürite ile ilişkili olarak birden çok komplikasyon gelişme riski artmaktadır (105).

2.3 Trombositler

Trombositler kemik iliğindeki öncü megakaryositik hücrelerden üretilen diskoid şekilli, küçük, çekirdeksiz hücre parçalarıdır. Ortalama çapları 2-5 mikrometre (μm) ve ortalama hücre hacimleri 6-10 fentolitre (fL) arasında değişmektedir. Kandaki normal düzeyleri $150.000\text{-}350.000/\text{mm}^3$ arasındadır. Çalışılan laboratuvarın referans aralıklarına göre normal aralıklar değişebilmekle birlikte, üst sınır olarak $450.000/\text{mm}^3$ değeri de kullanılabilir (106). Yaşam süreleri ise 7-10 gündür (107-109).

Trombositler ilk kez 1974 yılında Osler tarafından tanımlanmış olup, hasarlı bir damar duvarına adhezyon ve agregatlar oluşturma yeteneği ilk olarak 1881'de Bizzozero tarafından tanımlanmıştır (110, 111). Uzun süredir bilinen tromboz ve hemostaz sürecindeki kritik rollerinin yanı sıra, son yıllarda enflamasyon, ateroskleroz, antimikrobiyal konak savunması, tümör büyümesi ve metastaz gibi birçok patofizyolojik süreçte de önemli rolü olduğu bildirilmektedir (28, 112, 113).

Kemik iliğinde bulunan hematopoetik kök hücreler, önce megakaryoblastlara farklılaşmakta, oluşan megakaryoblastlar ise olgunlaşarak megakaryositleri oluşturmaktadır. Olgun megakaryositlerin sitoplazmasından parçalanmış bölümler trombosit olarak kan dolaşımına salınmaktadır. Trombopoietin (TPO), trombosit üretimini düzenleyen başlıca büyüme faktörüdür. TPO hücre içinde JAK (*janus tyrosine kinase*), STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*) ve MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) sinyal yollarını kullanarak trombosit üretimini düzenlemektedir (114). TPO dışında granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), IL-1, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve IL-6'nın da trombopoiez üzerine etkisi bulunmaktadır (115, 116).

Trombositlerin morfolojisi, çekirdeksiz olmalarına rağmen oldukça karmaşıktır. Elektron mikroskopisi ile yapılan incelemelere göre, trombosit yapısı üç ana bölgeye ayrılmaktadır. En dışta yer alan periferik bölge, trombositlerin diğer hücreler, dokular ve damar duvarı ile etkileşime girerek adezyon ve agregasyon süreçlerini gerçekleştirdiği alandır. Sitoplazmanın sol-jel matriksinden oluşan bölge, trombosit şekil değişikliği, kemotaksi ve hücre göçü sırasında biçim ve işlevselliğin sağlanmasında görev alan kasılma mekanizmasını içerir. Organel bölgesi ise belirgin granüller, elektron yoğun cisimler, mitokondriler, peroksizomlar ve lizozomların organize şekilde bulunduğu yapısal bölgedir (117).

Trombosit hücre membranı, fizyolojik koşullarda damar endotel yüzeyine spontan adezyonu engelleyen bir bariyer görevi görürken, trombosit aktivasyonu ve agregasyonu sırasında hücreler arası etkileşimlerin düzenlenmesinde temel bir rol oynar. Diğer kan hücrelerinden daha kalın bir glikokaliks yapısına sahiptir. Glikokaliks, trombositlerin dış kaplaması olarak dinamik bir yapıdadır ve çevreleyen ortamla ilk temasın gerçekleştiği yerdir (118). Glikokaliks tabakasının altında çift katmanlı lipit tabakası ve onun hemen altında trombosit submembran bölgesi bulunmaktadır. Çift katmanlı lipit tabakası pıhtılaşma süreçlerinde görev alırken, submembran tabakası ise trombositlerin aktivasyonu sırasında gerekli olan sinyal iletim süreçlerini düzenlemektedir (119, 120).

Trombosit içerisinde bulunan şeffaf, viskoz matris bölgesi sol-jel bölgesi olarak tanımlanmaktadır. Bu bölge mikrotübüller ve mikrofilamentler, rastgele

dağıtılmış glikojen, birkaç vezikül ile salgı organelleri içermektedir. Mikrotübüller trombositlerin diskoid şekillerini korumasında rol oynamaktadır. Bu bölgedeki aktin mikrofilamentleri, tüm organellerin askıda tutulduğu ve organelleri hem birbirinden hem de trombosit hücre zarından ayıran bir yapı olan sitoplazmik aktin filament iskeletini oluşturmaktadır. Trombosit aktivasyonunu takiben, sitoplazmik aktin sistemi, α -granülleri ve yoğun cisimleri trombosit merkezine hareket ettirerek içeriklerinin açık kanaliküler sistem yoluyla salgılanmasında görev almaktadır (121, 122).

Trombositlerde üç ana salgı organeli bulunmaktadır. Bunlar alfa granüller, yoğun granüller ve lizozomlardır. Alfa granüller, normal trombosit işlevselliği için gerekli olan çeşitli proteinler, kemokinler, sitokinler ve büyüme faktörleri içermektedir. von Willebrand faktör (vWf), p-selektin ve trombospondin bunlardan bazılarıdır. Trombosit başına sayıları 50-80 arasında değişir ve ortalama çapları 200-500 nanometre (nm) arasındadır. Yoğun granüller, hemostaz için gerekli olan ADP, serotonin, polifosfatlar, glutamat, histamin ve kalsiyum gibi küçük moleküller içerir. Trombosit başına sayıları 3-8 arasında değişmekle birlikte ortalama çapları 150 nm civarındadır (108). Lizozomlar ise trombosit içerisinde yıkımdan sorumlu ana maddeleri salgılayan yer olup asit fosfataz ve katepsin gibi glikohidrolazlar ve glikoproteinleri, glikolipidleri ve glikozaminoglikanları parçalayan enzimler içerir (117, 123). Trombositlerin bu biyoaktif mediatörleri depolama ve salma yeteneği, diğer hücrelerin işlevini düzenlemede önemli bir rol oynamalarını sağlamaktadır (107, 108).

Trombositlerde bulunan ana salgı organelleri Tablo 2’de gösterilmektedir.

Tablo 2. Trombositlerde bulunan ana salgı organelleri, salgıladıkları bazı maddeler ve fonksiyonları (108, 124).

	Alfa granül	Yoğun granül	Lizozomlar
Salgıladıkları ana maddeler	Platelet faktor 4 (PF-4), multimerin, fibrinojen, vWf, fibronektin, trombospondin, vitronektin, faktör 5-11, albümin, p-selektin, GMP33	Adenozin difosfat (ADP), kalsiyum, serotonin, GDP, magnezyum, Faktör-13, IL-8, IL-1, NAP-2, PF-4, ENA-78, TARC, glutamat, histamin	Asit fosfataz, katepsin
Fonksiyonları	Hemostaz, enflamasyon, anjiogenezis, konak savunması	Hemostaz, enflamasyon	Endozomal yıkım

Trombositler hemostazda ve trombozda önemli rolleri olan hücreler olmalarının yanında enflamatuvar ve immün yanıt, vasküler bütünlüğün korunması ve yara iyileşmesinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalar ateroskleroz, sepsis, hepatit, akut akciğer hasarı, transplantasyon reddi ve hatta kanserde de rol oynadıklarını göstermektedir (125, 126). Trombositler hasarlı bölgelerde birikmek için adezyon moleküllerini eksprese eder ve salgılar. Adezyon molekülleri, trombositlerin lökositlere ve granülositlere agregasyonunu destekler. Ayrıca trombositler; nötrofiller, monositler ve lenfositler için kemotaktik olan immün modülatörler salgırlar. Bu etkileşimlerin sonucunda daha fazla enflamasyonu tetikleyen trombosit-granülosit veya trombosit-lökosit agregatlarının oluşumuna neden olurlar. Ayrıca mikroorganizmaları fagosit edebildikleri ve pıhtı oluşumuyla birlikte bakterilerin yayılmasını engelledikleri için doğal bağışıklıkta da rol oynarlar (127, 128).

Trombosit hastalıkları trombositozlar, trombositopeniler ve trombosit fonksiyon bozuklukları olmak üzere üç gruba ayrılır. Trombositopeni tanımı periferik kandaki trombosit sayısının $150.000/\text{mm}^3$ değerinin altında olmasıdır. Konjenital veya edinsel olabilir. EDTA (etilendiamintetraasetik asit) maddesine

bağlı olarak görülen psödotrombositopeni tablosundan kemik iliğinde az üretime bağlı veya artan trombosit yıkımına ikincil birçok farklı durumda görülebilmektedir. Konjenital trombositopenilerden en sık görülenler Wiscott-Aldrich sendromu, Kasabach-Merritt sendromu ve TAR (*thrombocytopenia with absent radius*) sendromudur. Edinsel olarak ise en sık akut ve kronik immün trombositopenik purpura (İTP), hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve trombotik trombositopenik purpura (TTP) görülmektedir (129).

Trombosit sayısının $450.000/\text{mm}^3$ değerinin üstünde olması trombositoz olarak tanımlanmaktadır. $450.000-700.000/\text{mm}^3$ aralığındaki trombosit sayıları hafif, $700.000-900.000/\text{mm}^3$ arasındakiler orta, $900.000-1.000.000/\text{mm}^3$ arasındakiler şiddetli ve $1.000.000/\text{mm}^3$ üzerindeki değerler aşırı trombositoz olarak kabul edilir (130, 131). Etiyolojiye göre primer ve sekonder (reaktif) trombositoz olarak sınıflandırılmaktadır. En sık neden sekonder trombositozdur. Geçici trombositoz çocukluk çağında en sık bakteriyel/viral enfeksiyonlar ve enflamatuvar süreçler ile demir eksikliğinden kaynaklanmakla birlikte hemolitik anemi, doku hasarı, aspleni, maligniteler, otoimmün hastalıklar ve ilaçlara bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir (130).

Trombosit fonksiyon bozuklukları, trombositlerin normal sayıda bulunmasına rağmen işlevlerini yerine getirememesiyle karakterize bir durumdur. Bu bozukluklar genetik veya edinsel nedenlere bağlı olabilir. Bernard-Soulier sendromu, Glanzman sendromu, May-Hegglin anomalisi genetik nedenler arasında yer almaktadır. Edinsel nedenler ise ilaçlar, üremi, karaciğer hastalıkları, disproteinemiler veya otoimmün nedenler olarak sıralanmaktadır. Aynı zamanda sepsis, DİK ve mikroanjyopatik hastalıklara ikincil olarak da görülebilmektedir (132).

2.3.1 Trombositler ve Hemostaz İlişkisi

Hemostaz, kan kaybını önleyen fizyolojik bir mekanizmadır. Enflamatuvar ve vücut onarım süreçleri ile kanamanın durmasını, kanın damar içinde tutulmasını sağlar. Ayrıca tüm bunların yanında aşırı pıhtılaşmayı önleyebilen ve kanın akışkanlığını yeniden kazanmasını sağlayan sistemler de içermektedir. Kanın akışkanlığı ve pıhtılaşması arasındaki hassas dengeyi sağlayan mekanizma

hemostazdır (133). Trombositler, hemostaz sürecinin temel bileşenlerinden biridir. Hemostaz iki ana aşamadan oluşur bunlar primer hemostaz ve sekonder hemostazdır. Trombositler özellikle primer hemostazda doğrudan etkiliyken, sekonder hemostazda dolaylı olarak işlev görür. Birincil hemostaz vasküler hasar yerinde trombosit tıkaçının oluşma sürecidir. İkincil hemostaz pıhtılaşma sistemi reaksiyonlarını kapsayan fibrin oluşumudur. Pıhtılaşma yanıtının hasarlı bölge etrafında istenmeyen trombüs oluşturmalarını engelleyen, sistemik antikoagülan ve pıhtının çözünmesini sağlayan bazı öğeler de vardır (134, 135).

Primer hemostazın etkili olabilmesi için trombosit adhezyonu, granül sekresyonu ve trombosit agregasyonu basamaklarının gerçekleşmesi gerekmektedir. Damar hasarını izleyen ilk saniyeler içinde trombositler glikoprotein (Gp) Ia/IIa ve Gp VI kollajen reseptörleri ile endotel altında bulunan kollajen fibrillerine bağlanır. vWf, Gp Ib/IX ile kollajen lifleri arasında köprü oluşturarak adezyonu kolaylaştırır. Bu bağlanma trombositleri aktive eden sinyal gönderir. Adezyon aşamasını takiben hızla trombositler şekil değiştirerek diskoid formdan küre haline gelir ve psödopodlar oluşturur. Mikro fibrillerin kasılması trombosit içindeki granüllerden ADP, faktör Va, trombospondin, vWF, fibronektin, fibrinojen, heparinaz ve tromboksan A₂ (TXA₂) salınmasına rol açar. Trombosit membranında yer alan fosfolipaz C ve fosfolipaz A₂ adrenalin, kollajen ve trombin gibi agonistlerle aktive olarak hücre içi kalsiyum (Ca²⁺) artışı ile sonuçlanan bir dizi reaksiyona neden olur. Trombosit aktivasyonunda rol alan birçok süreç kalsiyuma bağımlıdır. Prostaglandin metabolizması ile ilgili olarak, araşidonik asitten siklooksijenaz enzimi etkisiyle TXA₂ oluşur. TXA₂ güçlü bir vazokonstriktördür. Plazmada yarı ömrü iki dakikadır ve yoğun granüllerden Ca²⁺ harekete geçirerek salınım reaksiyonunu stimüle eder. Bu süreçte görülen lokal vazospazm hasarlı bölgedeki kan akımını azaltarak kanamanın azalmasına ve pıhtılaşma için gerekli maddelerin birikimine yardımcı olur. Aktivasyondan sonra alfa granüllerinden vWF, fibronektin, trombospondin, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve PF-4 salgılanır. Yoğun granüllerden kalsiyum, serotonin, ADP salınırken, lizozomlardan ise endoglikozidazlar ve asit fosfataz plazmaya salınır. Tüm bu değişiklikler trombositlerin damar içinde kümelenmesi ve hasar üzerinde tıkaç oluşumu ile sonuçlanır (134).

Primer hemostaz sonrasında pıhtılaşma faktörlerinin de işin içine girdiği ve koagülasyon kaskadının çalıştığı ardışık reaksiyonlar dizisi ise sekonder hemostaz olarak adlandırılmaktadır. Endotel hasarı veya enflamasyon ile açığa çıkan doku faktörü (DF) veya kollajenin tetiklediği faktör XII ile koagülasyon sistemi tetiklenmekte ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu sağlanmaktadır. Pıhtılaşma, fibrinojenin trombin etkisiyle fibrine dönüşmesi ile tamamlanır (136).

Hemostazın gelişimi ve seyri tek bir faktöre bağlı değildir. Her sistem karşıt bir sistemle dengelenmiştir. Dengeli bir sistem, trombositlerin aktive olmalarının hızını ve boyutunu kontrol eder. Doğal gelişim süreci prokoagülanlar, antikoagülanlar ve diğer risk faktörlerinin etkisi arasında bir sinerjiye bağlıdır (134).

2.3.2 Trombositler ve Enflamasyon İlişkisi

Trombositler pıhtılaşma sisteminde bulunan görevlerinin yanı sıra enflamatuvar süreçlerde de görev almaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, enflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde trombositlerin önemli rolleri olduğunu göstermiştir (137).

Enflamasyon organizmanın enfeksiyon, doku hasarı veya yabancı maddelere karşı verdiği bir savunma mekanizmasıdır. Bu süreçte trombositler, endotel hücreleri, nötrofiller, monositler ve diğer bağışıklık hücreleri ile iletişim kurarak proenflamatuvar ve antienflamatuvar yanıtları şekillendirir. Trombositlerin yüzeyinde bulunan p-selektin, nötrofiller ve monositler gibi enflamatuvar hücrelerin adezyonunu kolaylaştırırken aynı zamanda enflamatuvar sitokinlerin salınmasında da rol oynamaktadır (128).

Trombositlerin enflamasyon sürecine olan katkıları, trombosit granüllerinde bulunan proenflamatuvar mediyatörlerin salınmasıyla daha da belirgin hale gelmektedir. Alfa granüller, VEGF ve PDGF gibi molekülleri serbest bırakarak enflamasyon ve yara iyileşmesini desteklerken, yoğun granüllerden salınan serotonin ve adenosin trifosfat (ATP) enflamatuvar hücrelerin aktivitesini artırır (138).

Trombositlerin enflamasyon sürecindeki etkileri, sepsis ve ateroskleroz gibi hastalıkların patofizyolojisinde kritik bir role sahiptir. Örneğin, sepsis sırasında

trombositler, endotel hücrelerinin disfonksiyonunu artırarak vasküler geçirgenliği bozabilir ve organ hasarına katkıda bulunabilir (139). Benzer şekilde, aterosklerozda trombositler, plak stabilitesinin bozulmasına neden olabilen proenflamatuvar mediyatörlerin salınımını tetikleyerek patogenez sürecine dahil olurlar (140, 141).

2.3.3 Ortalama Trombosit Hacmi (MPV, Mean Platelet Volume)

Ortalama trombosit hacmi (MPV), dolaşımda bulunan trombositlerin ortalama hacmini gösteren ve otomatik kan analizörleri tarafından ölçülen biyokimyasal bir parametredir. Testin yapıldığı ortama ve cihaza göre referans aralıkları değişmekle birlikte normal düzeyi 7.2-11.7 fL arasındadır. MPV trombosit fonksiyonu ile ilişkilidir ve çeşitli durumlarda trombosit sayısına göre daha hassas bir belirteç olarak kullanılabilmektedir (142, 143).

Fizyolojik koşullarda MPV, trombosit sayısı ile ters orantılıdır. Bu durum artan trombosit üretiminin trombosit ortalama hacminde azalmaya neden olduğu anlamına gelmektedir. Ayrıca MPV, trombosit aktivitesi ile ilişkilidir ve bundan dolayı trombosit aktivitesinin bir belirteci olarak kabul edilmektedir (144).

MPV değeri birçok nedene bağlı olarak artabilmektedir. Artmış MPV (>15fl) megakaryositlerin sitokinler tarafından belirgin aktivasyonu ile birlikte trombositlerin genellikle daha genç ve daha yüksek reaktiviteye sahip olduğuna işaret etmektedir (145, 146). Ayrıca büyük trombositlerin daha fazla granül içermesi, daha yüksek adezyon molekülü ekspresyonu göstermesi ve daha hızlı aktivasyona uğraması nedeniyle yüksek MPV'nin trombosit agregasyonu, TXA₂ ile β -tromboglobulin sentez ve salınımında artış ile ilişkili olarak pıhtı oluşum riskini artırdığı ileri sürülmektedir (145, 147-149).

Trombositopeni ile birlikte yüksek MPV değeri İTP, DİK, sepsis ve preeklampside görülürken, düşük MPV genellikle aplastik anemi hastalarında görülmektedir. Trombositozu olan hastalarda ise, yüksek MPV primer trombositozu düşündürürken, düşük MPV enfeksiyon, enflamasyon veya malignitede görülebilen reaktif bir trombositozu düşündürmektedir (143).

Son yıllarda yapılan çalışmalar MPV değerinin enflamasyon ile seyreden hastalıklar için tanısal bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Enflamasyonda başta IL-6 olmak üzere proenflamatuvar sitokinlerin artan konsantrasyonu trombosit salınımına yol açabilmektedir. Bu durum IL-6'nın hem TPO üretimini uyarması hem de megakaryositler üzerine doğrudan etki ederek çekirdeklerinin ploidisinde ve sitoplazma hacminde bir artışa sebep olmasıyla ilişkilidir (150). Enflamatuvar süreç ayrıca, muhtemelen prokoagülan ve proenflamatuvar faktörlerin hücre içi sentezi, granüllerin degranülasyonu nedeniyle büyük trombositlerin yüzdesinde artışla da ilişkilidir (151). Enflamasyon devam ettiğinde bu hücreler hızla enflamasyon bölgesine göç eder ve burada aktivasyona uğrayarak yıpranır. Bu durum kronik enflamasyonda MPV'de düşüşe sebep olmaktadır (145, 152).

Yüksek MPV'nin aynı zamanda ateroskleroz, miyokard iskemisi ve serebrovasküler olaylar gibi aterotrombotik bozukluklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (153)

2.3.4 Trombosit Dağılım Genişliği (PDW, Platelet Distribution Width)

Trombosit dağılım genişliği (PDW), trombosit hacimlerindeki yayılımı ölçen trombosit boyut heterojenliğinin göstergesidir. Trombosit aktivasyonu sırasında psödopodların oluşması, trombositin çap ve hacminin artmasıyla ortaya çıkan trombosit anizositozunu, dolayısıyla trombosit aktivasyonunu gösteren bir belirteçtir. Normal sınırlar, çalışmanın yapıldığı laboratuvara ve rakıma göre değişiklik gösterebilmekle birlikte 10-16 fL arasındadır (16, 154, 155).

PDW, genellikle trombosit yıkımında artış veya trombosit üretiminde azalma ile ortaya çıkan klinik durumların ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Megakaryosit farklılaşması ve trombopoez ile karakterize olan ve buna bağlı olarak trombosit boyutunu ve morfolojisini etkileyen bu durumlar arasında immün trombositopeni, esansiyel trombositopeni ve İTP gibi hastalıklar bulunmaktadır (155, 156).

2.3.5 Trombosit Kütle İndeksi (PMI, Platelet Mass Index)

Trombosit kütle indeksi (PMI) trombosit sayısı ve MPV'den türetilen bir trombosit aktivasyon belirtecidir. MPV değeri ile trombosit sayısının çarpımının bine bölünmesi sonucu PMI değeri bulunmaktadır. PMI birimi fL/nL olarak

kullanılmaktadır (157). Güncel yoğun bakım yaklaşımlarında trombosit transfüzyonu için PMI değerinin kullanılabileceği düşünülmektedir, özellikle PMI değeri <160 fL/nL olduğunda trombosit transfüzyonu yapılması önerilmektedir (157). Ayrıca yüksek PMI değerleri trombositin homeostatik işlevinin iyileşmesi ile ilişkilendirilmiştir (158, 159). Son yıllarda kullanımı artan bir trombosit parametresidir. MPV değerine kıyasla daha iyi bir enflamasyon belirtici olduğu düşünülmekte ve trombosit transfüzyon sınırları için kullanılabilmektedir (157, 160).

2.3.6 Preeklampsi ve Trombosit Parametreleri

Preeklampsi yalnızca annenin hemostatik süreçlerini değil, aynı zamanda fetüsün kan parametrelerini de etkileyebilir. Preeklampsik annelerin bebeklerinde trombosit parametrelerindeki değişimler intrauterin stres, hipoksi ve utero-plasental dolaşımdaki bozukluklarla ilişkilidir (161).

Preeklampsi, neonatal trombositopeni için önemli bir risk faktörüdür. Bu durumun nedeni net olarak anlaşılamamış olsa da fetal hipoksinin megakaryosit proliferasyonu üzerinde doğrudan baskılayıcı bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca utero-plasental damarlarda meydana gelen vazokonstriksiyon sonucunda bu damarlarda kan akışının yavaşladığı, bunun desidüel tromboza yol açtığı ve neticede trombosit tüketiminin bu bölgede artarak trombosit sayısında azalmaya neden olduğu düşünülmektedir (161, 162).

Preeklampsik annelerin bebeklerinde MPV değerlerinin artış gösterdiği gözlemlenmiştir. Trombosit hacmindeki bu artışın, artan trombosit tüketimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (162). Bunun yanı sıra, enflamatuvar süreçlerin yoğun olduğu durumlarda MPV değerinin yükseldiği bilinmektedir. Bu doğrultuda, preeklampsik anne bebeklerinde gözlenen MPV artışının bir diğer nedeninin enflamatuvar süreçlerin etkisi olduğu öne sürülmektedir (153).

Preeklampsi kliniği görülen annelerin bebeklerinde artış gösteren bir diğer trombosit parametresi ise PDW değeridir. Enflamatuvar süreçler sırasında trombositlerin daha geniş bir yüzey alanı elde etmek amacıyla şekil değiştirmeleri ve psödopotlar oluşturmaları, PDW değerindeki artışın temel nedeni olarak düşünülmektedir (154, 163).

Son yıllarda MPV değerine göre daha iyi bir enflamatuvar belirteç olduğu düşünülen PMI değerinin preeklampitik annelerde daha düşük olduğu gösterilmiştir ancak bu çalışmalar yenidoğanlar için sınırlıdır (164). Preeklampitik anne bebeklerinde PMI değerinde hangi yönde bir değişim beklenebileceği net olarak belirlenememiştir (162). Bunun yanında preeklampitik anne bebeklerinde görülebilen BPD (bronkopulmoner displazi), NEK (nekrotizan enterokolit), ROP (prematür retinopatisi), İVK (intraventriküler kanama) gibi morbiditeler ile düşük PMI değerinin korele olduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (160, 165).

2.4 Prematürite ve Komplikasyonları

Prematüre doğum, Dünya Sağlık Örgütü tarafından 37 gestasyonel haftayı tamamlamadan veya 259 günden önce meydana gelen canlı doğum olarak tanımlanmaktadır (166). Tanım aralığının geniş olması nedeniyle ortaya çıkacak farklılıkların daha kolay saptanması, yoğun bakım yaklaşımlarının belirlenmesi, mortalite ve morbidite risklerinin öngörülmesi açısından prematüre doğum haftalara göre alt gruplara ayrılmaktadır. Buna göre 20^{0/7}–27^{6/7} hafta arasında doğanlar ileri derecede erken prematüre, 28^{0/7}–31^{6/7} hafta arasında doğanlar çok erken prematüre, 32^{0/7}–33^{6/7} hafta arasında doğanlar orta derecede prematüre, 34^{0/7}–36^{6/7} hafta arasında doğanlar geç prematüre olarak adlandırılır. Diğer bir sınıflandırma ise doğum ağırlıklarına göre yapılmaktadır. Doğum ağırlığı 2500 gramın altında olan bebekler düşük doğum ağırlıklı (LBW, *low birth weight*), doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan bebekler çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW, *very low birth weight*), doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan bebekler ise aşırı düşük doğum ağırlıklı bebek (ELBW, *extremely low birth weight*) olarak adlandırılmaktadır (167).

Dünya genelinde her yıl 15 milyon bebeğin prematüre doğduğu ve prematüre doğum insidansının dünya genelinde %5-18 canlı doğum arasında değiştiği tahmin edilmektedir (1). Türkiye’de, çeşitli merkezlerden yayımlanan çalışmalarda insidans %10 ile %15 arasında bildirilirken Türkiye İstatistik Kurumu’nun 2021 yılında yayımladığı raporda bu oran %12 olarak bildirilmiştir (168).

Neonatoloji alanındaki gelişmeler ve doğum öncesi kortikosteroid uygulanması prematüre doğan bebeklerin prognozunu önemli ölçüde iyileştirmiş olmakla birlikte, prematüre doğum halen perinatal mortalitenin %75'ini ve uzun dönem morbiditenin yarısından fazlasını oluşturmaktadır (2, 169, 170). Mortalite ve morbidite sıklığı gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır (167).

Prematüre bebeklerde erken dönemde ısı dengesizliği, dehidratasyon, beslenme problemleri ve elektrolit dengesizlikleri gibi sorunların yanı sıra görülen komplikasyonlar respiratuvar distres sendromu (RDS), patent duktus arteriozus (PDA), erken/geç neonatal sepsis, premature apnesi, NEK, İVK, BPD, ROP ve periventriküler lökomalazi (PVL)'dir. Zamanında doğan bebekler ile karşılaştırıldığında prematüre bebeklerde özellikle nörolojik komplikasyonlara bağlı olarak ileri dönemde serebral palsy ve zihinsel engellilik, nöbet, azalmış bilişsel yetenek, bozulmuş dil gelişimi, görme ve işitme bozuklukları insidansı daha yüksektir. Aynı zamanda prematüre doğanlarda ileri yaşlarda insülin direnci ve diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve kronik böbrek hastalığı riskleri de yüksek bulunmuştur (167).

2.4.1 Respiratuvar Distres Sendromu (RDS)

Respiratuvar distres sendromu (RDS), prematüre doğan bebeklerde akciğer gelişiminin yetersizliği ve surfaktan eksikliği sonucu ortaya çıkan, ciddi bir solunum sorunu olarak tanımlanmaktadır. Surfaktan, alveollerin açık kalmasına yardım ederek yüzey gerilimini azaltan ve böylece gaz değişimini kolaylaştıran bir lipid-protein kompleksidir. Eksikliğinde yaygın atelektaziye ikincil ciddi solunum güçlüğü ortaya çıkmaktadır. Özellikle 37. gebelik haftasından önce dünyaya gelen prematüre bebeklerde sık görülen RDS, doğum haftasının azalmasıyla birlikte daha yüksek sıklıkla ortaya çıkmaktadır (171).

Respiratuvar distres sendromu açısından en önemli risk faktörü prematüre doğumdur. Buna ek olarak, maternal diyabet, erkek cinsiyet, çoğul gebelikler ve sezaryen doğum risk faktörleri arasındadır. Özellikle maternal diyabet varlığında, fetal akciğer gelişimi olumsuz etkilenerek surfaktan sentezi azalabilmektedir (171).

Respiratuvar distres sendromu, genellikle yaşamın ilk birkaç saatinde belirginleşen ve hızlı seyir izleyebilen bir tablodur. Sık rastlanan semptomlar;

takipne, burun kanadı solunumu, göğüs duvarı retraksiyonları, siyanoz ve solunum yetmezliği şeklinde sıralanabilir. Tanının doğrulanmasında, klinik bulguların yanı sıra radyolojik veriler de büyük önem taşır. Özellikle akciğer grafilerinde gözlenen “buzlu cam” görünümü, atelettazi ve akciğer sıvısının birikimi hakkında ipuçları sunmaktadır (171).

Respiratuvar distress sendromu tedavisinin temel hedefi, yeterli oksijen sağlanması ve alveollerin kararlılığının korunmasıdır. Bu doğrultuda eksik surfaktanın yerine konması, uygun solunum desteğinin sağlanması, erken doğum riski bulunan gebeliklerde antenatal kortikosteroid uygulanması ve diğer destekleyici yaklaşımlar başlıca tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (172).

Surfaktan eksikliği, RDS’nin en önemli patofizyolojik nedenidir. Bu nedenle, eksik olan surfaktanın yerine konması için ekzojen surfaktan tedavisi uygulanır. Surfaktan genellikle doğumdan sonraki ilk birkaç saat içinde endotrakeal tüp ya da ince bir kateter aracılığıyla doğrudan akciğerlere verilir. Alveoler yüzey gerilimini azaltarak alveollerin açık kalmasını sağlar ve gaz değişimini iyileştirir. Güncel olarak en sık kullanılan surfaktan verme yöntemleri INSURE (*Intubation-Surfactant-Extubation*) yöntemi ve LISA (*Less Invasive Surfactant Administration*) yöntemidir. RDS bulguları düzelmeyen ve oksijen ihtiyacı %40’tan daha fazla olan yenidoğanlara tekrarlayan dozlarda surfaktan tedavisi uygulanabilir (172-174).

Solunum desteği, RDS tedavisinin bir diğer temel bileşenidir ve bebeklerin yeterli oksijenlenme ve karbondioksit atılımını sağlamak için kullanılır. Sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP, *Continuous Positive Airway Pressure*) uygulaması hava yollarını açık tutarak alveollerin kapanmasını engeller. Hafif ve orta şiddetteki RDS vakalarında genellikle ilk tercihtir. Ciddi RDS vakalarında ise invaziv mekanik ventilasyon uygulaması gerekmektedir (172).

Prenatal dönemde uygulanan kortikosteroidler, erken doğum riski taşıyan gebelerde fetal akciğer olgunlaşmasını hızlandırarak RDS görülme olasılığını önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu tedavi yaklaşımı, surfaktan üretimini artırarak akciğer dokusunun daha erken dönemde yeterli olgunluğa erişmesine katkı sağlamaktadır (172).

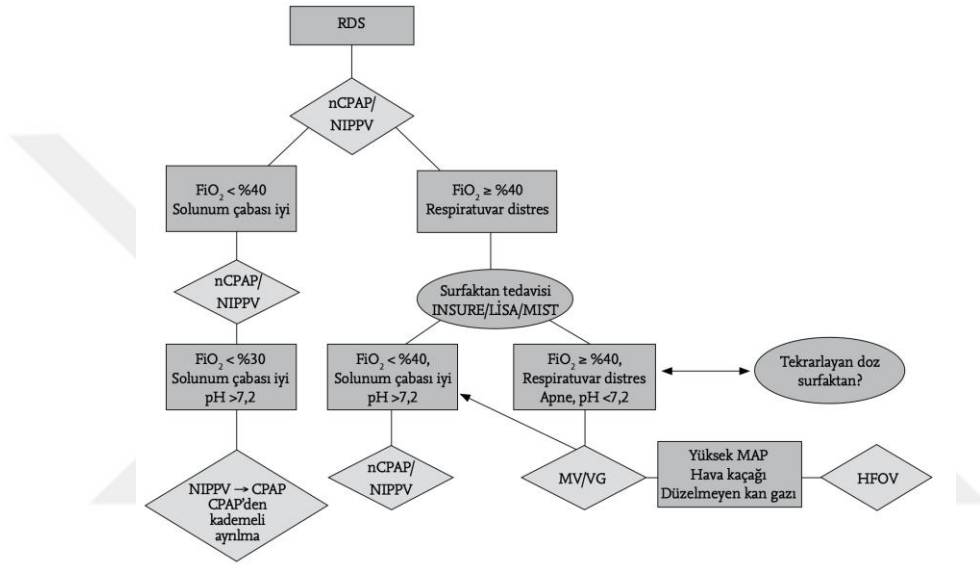
RDS tedavisinde sepsis ekarte edilene kadar profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Minimal enteral beslenmenin olabilecek en kısa sürede

başlanması, sıvı desteğinin hastanın kilosuna ve gestasyonel haftasına uygun olacak şekilde verilmesi de diğer destekleyici tedaviler arasındadır (175).

Modern RDS tedavileri, surfaktan uygulamaları ve solunum desteği yöntemleriyle bebeklerin yaşam şansını artırmıştır. Ancak ventilasyon stratejilerinin optimize edilmesi ve oksijen tedavisinin dikkatli yönetimi, komplikasyonların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir (172).

RDS tedavisinde solunum desteği algoritması Şekil 2’de gösterilmektedir.

Şekil 2. RDS tedavisinde solunum desteği algoritması (175).



2.4.2 Nekrotizan Enterokolit (NEK)

Nekrotizan enterokolit (NEK), sıklıkla prematüre bebeklerde görülen ve sindirim sisteminde şiddetli enflamasyon, iskemik doku hasarı ve nekroz ile karakterize, hayati risk taşıyan bir klinik tablodur (176).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerine kabul edilen bebeklerin yaklaşık %5’inde görülmekte olup, gebelik yaşının küçülmesiyle birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Özellikle 22-29 haftalık gebelik yaşında doğan bebeklerde NEK insidansı %9 düzeyine kadar çıkabilmekte; ayrıca tüm vakaların %70 ile %90’ını prematüre bebekler oluşturmaktadır (177).

Nekrotizan enterokolit gelişiminde çok sayıda etkenin etkileşimi söz konusudur. Prematüre bebeklerin bağırsak yapılarının henüz yeterince olgunlaşmaması, mukozal koruyucu bariyerin zayıflığı ve yetersiz immün yanıt,

hastalığın ortaya çıkışında belirleyici faktörler olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlik, özellikle belli bakteri türlerinin aşırı çoğalması, enflamasyona yol açarak epitel yüzeyinde hasara neden olabilir. Öte yandan, dolaşım yetersizliği sebebiyle bağırsak kan akımının azaldığı durumlarda ortaya çıkan hipoksi, epitel hücre ölümüne ve mukozal savunmanın daha da zayıflamasına neden olmaktadır (177).

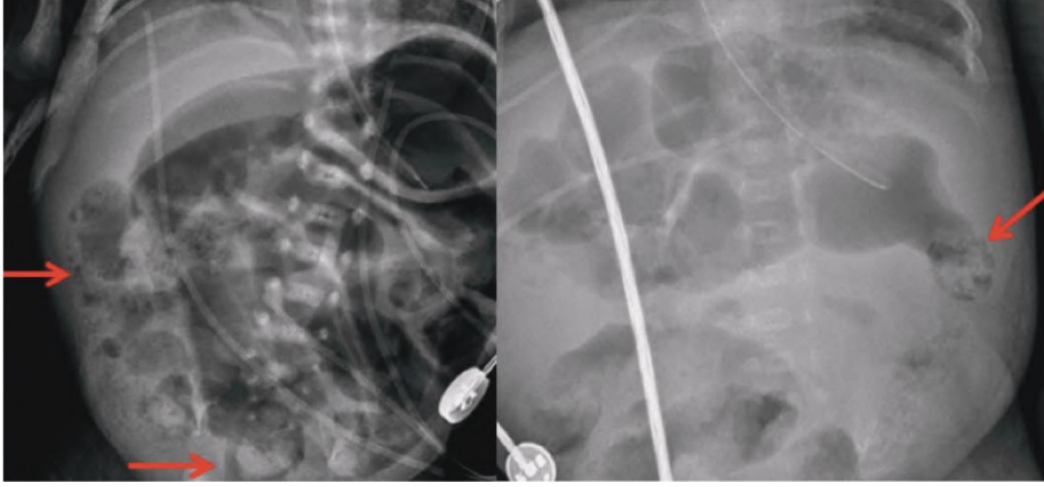
Nekrotizan enterokolit tablosunun ortaya çıkmasında, formül mama ile beslenme, hipoksi, hipotansiyon, asfiksi, IUGR, polisitemi, kan değişimi, umbilikal kateter kullanımı, erken membran rüptürü ve maternal kokain kullanımı gibi pek çok risk faktörü söz konusudur; bu etkenler, tüm gestasyonel yaş grupları için ortak risk oluşturur. Ayrıca PDA varlığı, çok düşük veya düşük doğum ağırlığı olan prematüre bebekler için başlıca risk faktörleri arasında yer alır. Geç prematüre ve matür bebeklerde ise konjenital kalp hastalıkları, kromozom anomalileri, sepsis, gastroşizis, süt protein alerjisi, hipotiroidi, diyare, maternal preeklampsi ve maternal diyabetin NEK gelişiminde rol aldığı bildirilmektedir (178).

Nekrotizan enterokolit, beslenme intoleransı, karın şişliği, kanlı dışkı ve enfeksiyon belirtileri gibi hastalığa özgü olmayan semptomlarla ortaya çıkmaktadır. Tanı ve sınıflama için modifiye Bell kriterleri kullanılır (Tablo 3). Bu sınıflandırma, hastalığın şiddetini klinik bulgular, laboratuvar sonuçları ve radyolojik görüntüleme temelinde evrelendirmektedir. Evre 1 (şüpheli NEK), abdominal distansiyon, beslenme intoleransı ve hafif sistemik bulgularla karakterizedir; radyolojide intestinal gaz dağılımında düzensizlik görülebilir. Evre 2 (kesin NEK), bağırsak seslerinin kaybolması, abdominal hassasiyet, palpabl bağırsak ansları, belirgin trombositopeni, portal vende gaz ve pnömatozis intestinalis gibi spesifik radyolojik bulgular içerir. Evre 3 (ileri NEK), intestinal perforasyon veya şok tablosu ile ilişkilidir ve cerrahi müdahale gerektirmektedir. Modifiye Bell kriterleri, erken tanı ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kritik rol oynamaktadır (178, 179).

Radyolojik olarak "pnömatozis intestinalis" karakteristik bir bulgusudur. Ağır vakalarda bağırsak perforasyonu görülebilir (177).

Şekil 3'te "pnömatozis intestinalis" radyolojik görünümü gösterilmektedir.

Şekil 3. Pnömatozis intestinalis radyolojik görünümü (178).



Nekrotizan enterokolit şüphesi ile izlenen olgularda enteral beslenme hızlıca kesilmelidir ve nazogastrik tüp ile dekompresyon yapılmalıdır. Ayrıca hastalığın oluşmasında bakterilerinde önemli bir rolü olmasından dolayı hem aerob hem anaerob etkinlikleri olan antibiyotik tedavileri tedaviye eklenmelidir (178, 180).

Tablo 3’te modifiye Bell Kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 3. Modifiye Bell Kriterleri (178).

EVRE		ABDOMİNAL BULGULAR	SİSTEMİK BULGULAR	RADYOLOJİK BULGULAR
ŞÜPHELİ NEK	IA	Distansiyon, kusma, dışkıda gizli kan	Apne, letarji, ısı düzensizliği	Normal, orta derecede intestinal dilatasyon
	IB	IA ile aynı bulgular ve dışkıda kan	IA ile aynı bulgular	IA ile aynı bulgular
KESİN NEK	IIA	Distansiyon, abdominal hassasiyet	IA ile aynı bulgular	İntestinal dilatasyon, pnömatozis intestinalis
	IIB	IIA ile aynı bulgular ve abdominal selülit, palpabl bağırsak ansı	Apne, letarji, ısı düzensizliği, metabolik asidoz, trombositopeni	Pnömatozis intestinalis, portal vende gaz, asit
İLERİ NEK	IIIA	IIB ile aynı bulgular ve yaygın peritonit veya sağ alt kadranda kitle	Ciddi apne, hipotansiyon, miks asidoz, koagülopati, nötropeni	Belirgin asit, portal vende gaz, pnömatozis intestinalis
	IIIB	IIIA ile aynı bulgular ve pnömoperitonyum	IIIA ile aynı bulgular	IIIA ile aynı bulgular ve pnömoperitonyum

2.4.3 Germinal Matriks Kanaması (GMK) ve İntraventriküler Kanama (İVK)

Germinal matriks kanaması (GMK) ve intraventriküler kanama (İVK), prematüre bebeklerde görülen nörogelişimsel morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Sıklığı gestasyon haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. Gebelik haftası <32 ve doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan prematüre bebeklerde insidans %5-10 olarak bildirilmektedir. Gestasyon haftası 26 haftadan küçük ve/veya doğum ağırlığı 500-750 gram olan prematüre bebeklerde ise insidans %45 düzeyine çıkmaktadır (181, 182).

Germinal matriks fetal beyinde 8-36. gestasyon haftaları arasında var olan, glial ve nöronal prekürsör hücreleri içeren, metabolizma hızı yüksek, damarlanmanın yoğun olduğu bir katmandır. Bu immatür ve fragil damar yatağı, otoregülasyonun immatürasyonu ile birlikte serebral kan akımında dalgalanmalara sebep olan anemi, hiperkarbi, asidoz, hipoglisemi, hipoksi, hızlı volüm ekspansiyonu ve ağırlı uyaranlara bağlı ani kan basıncı değişiklikleri gibi faktörlerin etkisiyle kolaylıkla kanayabilmektedir. Burada meydana gelen kanamalar endotelial tabakayı geçerek ventrikül içerisine ulaşabilmektedir (181, 182).

İntraventriküler kanamaya bağlı beyin hasarı, iki aşamalı bir süreçle kendini gösterir. İlk aşama, doğrudan kanamaya bağlı doku harabiyetini içerirken; ikinci aşamada enflamasyona bağlı beyaz cevher hasarı öne çıkar. İlk hasar, hemorajinin oluşturduğu kitle etkisi ve artan kafa içi basınç nedeniyle gerçekleşir. Bu dönemde kanamayla gelişen hidrosefali de hastalığın seyrine ek bir yük getirerek tabloyu ağırlaştırabilir. İkinci aşamada ise enflamasyon sebebiyle nöron ve glial hücre kayıplarının yanı sıra, oligodendrositlerin olgunlaşması ve üretimindeki aksamalar, beyaz madde ve serebellum üzerinde kalıcı hasara yol açmaktadır (182).

İntraventriküler kanamanın derecelendirilmesi, kanamanın dağılım alanına, beyaz madde tutulumuna ve ventriküllerdeki genişleme varlığına göre yapılmaktadır. Kanama tek taraflı seyredebileceği gibi, her iki hemisferde eş zamanlı ya da farklı aşamalarda da görülebilir. Tanısal değerlendirmede en sık kullanılan yöntem transkraniyal ultrasonografidir. Güncel yaklaşımlarda, kanamanın sınıflandırılması için Volpe sınıflandırmasından yararlanılmaktadır (183).

Volpe GMK-İVK sınıflaması Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Volpe GMK-İVK sınıflaması (183).

Evre	Transkraniyal ultrasonografi kesitindeki görünüm
Evre I	Kanama ventrikülün içine taşabilir ancak ventrikülün %10> kadarını doldurur
Evre II	Ventrikül alanının %10-50'sini dolduran kanama
Evre III	Ventrikül alanının >%50 kadarını dolduran kanama (posthemorajik ventriküler dilatasyon eşlik edebilir)
Periventriküler hemorajik enfarkt	Kanamının olduğu tarafta parankimal kanama (herhangi bir evreye eşlik edebilir)

İntraventriküler kanamada temel yaklaşım koruyucu önlemlere dayanır. Bu bağlamda en etkili yol prematüre doğumların önlenmesidir. Günümüzde antenatal steroid uygulamasının hem GMK-İVK sıklığını hem de uzun dönemde oluşabilecek nörolojik sekelleri azalttığı bilinmektedir. Ayrıca intrauterin transport, koryoamniyonit tedavisi ve tokolitik uygulanması GMK-İVK sıklığının azaltılmasında önemlidir. Ayrıca postnatal dönemde gecikmiş kord klempleneşi, prematüre resüsitasyonunun temel ilkelerine uyulması ve beyin kan akımındaki ani dalgalanmaların önlenmesine yönelik yaklaşımlar, GMK-İVK'yı önlemede temel yaklaşımlardır (182, 184). GMK-İVK ortaya çıktıktan sonra tedavisi destek tedavisi olup ilerlemesini önleyecek herhangi bir tedavi şekli bulunmamaktadır. Komplikasyonların erken tespit edilerek tedavi edilmesi ve uzun dönemde nörolojik gelişimsel açıdan destek sağlanması tedavinin temel ilkeleridir (182).

2.4.4 Bronkopulmoner Displazi (BPD)

Bronkopulmoner displazi (BPD), özellikle çok erken doğan prematüre bebeklerde alveoler ve pulmoner vasküler gelişimin erken doğum ve devamındaki süreçlerden olumsuz etkilenmesi sonucu ortaya çıkan kronik bir akciğer hastalığıdır. İlk olarak 1960'larda tanımlanan BPD, günümüzde de prematüre bebeklerin önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olmayı sürdürmektedir. Yenidoğan yoğun bakım uygulamalarındaki gelişmelere rağmen

BPD sıklığının istenen düzeyde azaltılamaması, hastalığın karmaşık etiyojisi ve multifaktöriyel yapısıyla ilişkilendirilmektedir (185).

Bronkopulmoner displazi patogeneğinde temel mekanizmalar, prematüre akciğerlerin yüksek oksijen basıncına ve ventilatör hasarına maruz kalmasıyla tetiklenen alveoler ve vasküler gelişim bozukluğudur (186). Artmış oksidatif stres ve enflamasyon, akciğer dokusunun yapısal olgunlaşmasını kesintiye uğratar ve bronşiyal düzeyde fibrotik değişikliklere yol açabilir (187).

İlave risk faktörleri arasında IUGR, annede preeklampsi, postnatal dönemde gelişen sepsis veya diğer sistemik enfeksiyonlar yer alır. Bu faktörler, enflamasyon ve oksidatif stres yükünü artırarak BPD gelişimini hızlandırabilir (188).

Bronkopulmoner displazi tanısı klinik ve radyolojik kriterlere dayanmaktadır. İlk günlerdeki klinik tablonun şiddetinden bağımsız olarak (RDS veya diğer solunum yetmezliği etmenleri bulunsun ya da bulunmasın), gebelik yaşı <32 hafta olan olgularda post-menstrüel 36. haftada veya taburculuğun bu tarihten daha erken gerçekleşmesi durumunda taburculuk anında bebeğin oksijen gereksinimi esas alınarak hafif, orta veya ağır şeklinde sınıflandırılmaktadır (186, 189).

BPD tanı kriterleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. BPD tanı kriterleri (189).

	<32 Hafta	>32 hafta
Değerlendirme zamanı	Post-menstrüel 36 gebelik haftasında veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	Postnatal >28 gün-<56 gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28 gün $\geq$ %21 O ² gereksinimi ve Post-menstrüel 36 haftada veya taburculuk sırasında ek O ² gereksinimi olmaması	En az 28 gün $\geq$ %21 gereksinimi ve postnatal 56 günde veya taburculuk sırasında ek O ² gereksinimi olmaması
Orta BPD	Post-menstrüel 36 hafta veya taburculuk sırasında <%30 ek O ² gereksinimi olması	Postnatal 56 gün veya taburculuk sırasında <30 ek O ² gereksiniminin olması
Ağır BPD	Post-menstrüel 36 hafta veya taburculuk sırasında $\geq$ 30 O ² gereksinimi ve/veya pozitif basınç gereksinimi olması	Postnatal 56 gün veya taburculuk sırasında $\geq$ 30 ek O ² gereksinimi ve/veya pozitif basınç gereksinimi olması

Günümüz rehberlerine göre BPD tanısı post-menstrüel 36. gebelik haftasında konulmakla birlikte, BPD ile ilgili pek çok müdahale, söz konusu tanı haftasından daha önce uygulanmakta ve böylelikle hastalığın ortaya çıkma sıklığını ve riskini azaltma potansiyeli taşımaktadır. Bu nedenle güncel uygulamalarda, tedaviden ziyade koruyucu önlemlerin benimsenmesi ön planda tutulmaktadır (189).

Bronkopulmoner displazi tedavisinde öncelikli hedef, prematüre bebeğin akciğer hasarını mümkün olduğunca azaltarak uzun dönemde olabildiğince iyi bir solunum fonksiyonuna kavuşmasını sağlamaktır. Bu amaçla güncel uygulamalar, “koruyucu ventilasyon” adıyla anılan stratejileri öne çıkarmaktadır. Özellikle mümkün olan en düşük ventilatör basıncı ve oksijen konsantrasyonu kullanılarak invaziv mekanik ventilasyon süresini asgari düzeye indirmek, önemli bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Ayrıca CPAP veya yüksek akış nazal kanül (HFNC, *High Flow Nasal Cannula*) gibi invaziv olmayan yöntemlerin yaygınlaşması ve erken dönemde surfaktan uygulaması, BPD oranlarını bir miktar düşürebilmektedir. Öte yandan, yetersiz beslenmenin akciğer gelişimi üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle, yüksek kalorili ve protein açısından zengin diyet planları, tedavinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir (185, 188).

İlaç tedavileri, BPD gelişimini ya da hastalığın ilerlemesini engellemek üzere farklı mekanizmaları hedef alır. Özellikle düşük doz sistemik veya inhaler kortikosteroidler, enflamasyonu sınırlama potansiyeli taşır; ancak uzun dönemde nörogelişimsel yan etkileri göz önünde bulundurularak dikkatle kullanılmalıdır. Bronkodilatör ajanlar bazen solunum iş yükünü hafifletmek için kullanılır; ancak rutin ve uzun süreli uygulamanın faydaları halen tartışılmaktadır. Diüretikler, akciğer ödemi hafifletme amacıyla kullanılabilirle birlikte yan etkileri ve elektrolit dengesizlikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Son yıllarda ise mezenkimal kök hücre bazlı yaklaşımlar ve rejeneratif tıp uygulamaları, hasar gören akciğer dokusunu onarma potansiyeliyle araştırmacıların ilgisini çekmektedir (185, 188).

Uzun dönem takipte, BPD ile izlenen bebeklerin solunumsal fonksiyonları yanında büyüme, nörogelişim ve kardiyak fonksiyonları da düzenli olarak değerlendirilmelidir. Erken dönemde uygulanan koruyucu önlemlerin, yoğun

bakım süresini ve hastalığın ağırlığını azalttığı, özellikle de çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerde olumlu etkiler sağlayabileceği bildirilmiştir. Evde oksijen tedavisi gerektiren olgularda, aile eğitimi ve multidisipliner iş birliği önem kazanmaktadır. Gelecekte, yenilikçi moleküler tedavi yaklaşımları ve hücre sel onarım yöntemlerinin rutin uygulamaya girmesiyle BPD seyri ve prognozunda daha fazla iyileşme beklenmektedir (190, 191).

2.4.5 Prematüre Retinopatisi (ROP)

Prematüre retinopatisi (ROP), düşük doğum ağırlıklı ve erken doğmuş bebeklerde görülen, retinanın damarlanma sürecinin tamamlanamaması sonucu ortaya çıkan vasküler-proliferatif bir hastalıktır (192).

Prematüre retinopatisine ilişkin ilk tanımlama 1940'lı yıllarda “retrolental fibroplazi” adı altında yapılmıştır. Bu dönemde yenidoğan bakımındaki teknolojik iyileşmeler, düşük doğum ağırlıklı ve aşırı prematüre bebeklerin yaşama şansını artırmış, ancak yüksek konsantrasyonda oksijen kullanılması retrolental fibroplazi vakalarında belirgin bir artışa yol açmıştır. 1950'li yıllara gelindiğinde ise oksijen tedavisi ile hastalığın oluşumu arasındaki ilişki büyük ölçüde aydınlatılmıştır. Teknolojik ilerlemeler, yenidoğan yoğun bakım koşullarının iyileşmesi ve oksijen kullanımının daha kontrollü hale gelmesi, ROP sıklığını kısmen azaltmış olsa da halen prematüre bebeklerde önlenebilir körlüğün en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (192, 193).

Retina damarlarının gelişimi 15-18. gebelik haftalarında başlar; damarlanma, optik diskten periferik doğru ilerler. Nazal retinadaki vaskülarizasyon genellikle 36. gebelik haftasında, temporal retinadaki ise 40. haftada tamamlanır. Dolayısıyla prematüre bebeklerde, doğum anında retina damarlarının henüz tam anlamıyla gelişmemiş olması nedeniyle gebelik yaşına bağlı olarak genişliği değişen periferik avasküler alanlar gözlenir. Tüm vaskülarizasyonun tamamlanması, post-menstrüel 48-52. haftaya kadar uzayabilmektedir (194, 195).

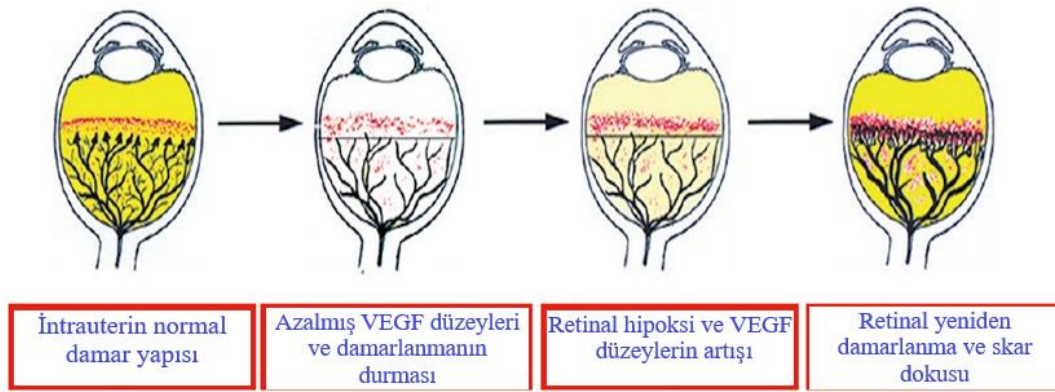
Prematüre retinopatisinde patogenezi henüz tam anlamıyla aydınlatılamamış olmakla birlikte, iki evrede ortaya çıktığı görüşü ileri sürülmektedir. İntrauterin ortamda başlayan retinal damarların gelişimi prematüre bebeklerde hiperoksi, asfiksi, hipotermi, asidoz, E vitamini eksikliği, enfeksiyon ve enflamasyon gibi bir

etken nedeniyle kesintiye uğrar. Erken dönemde gerçekleşen gelişim duraklama aşaması ‘‘prefaz’’ olarak tanımlanmaktadır (195-197).

Prematüre retinopatisinin erken dönemi olarak kabul edilen Faz 1’de, yüksek oksijen düzeylerinin etkisiyle VEGF ve eritropoietinin (EPO) baskılanması ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1, *Insulin-like Growth Factor-1*) düzeylerindeki düşüş, retinal damar oluşumunu bozmaktadır. Ayrıca, artan serbest oksijen radikalleri ve oksidatif stres, endotel hücrelerinde apoptoza yol açmaktadır (196, 198). Bu evre süresince retina büyümesini sürdürmekle birlikte yetersiz vaskülarizasyon nedeniyle oksijen ihtiyacını tam anlamıyla karşılayamaz ve hipoksiye maruz kalır; böylece faz 2 aşamasına geçilmiş olur. ROP gelişiminin bu ikinci fazında, hipoksik retina dokusu VEGF ve EPO gibi mediyatörlerin üretimini artırır. Aynı zamanda IGF-1 seviyelerinin, postnatal dönemde belirli bir eşik değerini aşmasıyla VEGF aracılı anjiyogenez tetiklenir. Bu süreçte retina üzerinde anormal damar kümelenmeleri ve hızla kalınlaşan bir ‘‘sırt’’ dokusu meydana gelir. Hafif olgularda bu doku regrese olurken, progresyon gösterenlerde bu hat üzerinden vitreus içine damarların düzensiz büyümesi retina yapısında bozulmaya, traksiyon ve dekolmana neden olabilmektedir (198-200).

ROP patofizyolojisi Şekil 4’te gösterilmiştir.

Şekil 4. ROP patofizyolojisi (201).



Erken tarama programları ile, prematüre bebeklerin zamanında değerlendirilmesi ve hastalığın erken dönemlerinde lazer fotokoagülasyon ve anti-VEGF ajanların uygulanması, ROP’un ilerlemesini engellemeye yönelik temel stratejiler arasında yer almaktadır (192).

Gebelik haftasına ve postmenstrüel haftaya göre ilk ROP muayenesi zamanı değişkenlik göstermektedir. Gebelik haftası 27 hafta ve daha büyük olan

yenidoğanlarda ilk muayene kronolojik yaşa göre postnatal 4 haftalık olduğunda yapılmalıdır. 27 haftadan küçük prematürelerde ise ilk muayene post-menstrüel 31 haftalık olduğunda yapılmalıdır (193).

Gebelik yaşına göre ilk ROP muayene zamanları Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. Gebelik Yaşına Göre İlk ROP Muayene Zamanları (193).

GEBELİK HAFTASI	İLK MUAYENE ZAMANI(POSTMENTRÜEL)	İLK MUAYENE ZAMANI (KRONOLOJİK)
22*	31	9
23*	31	8
24*	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4
32**	36	4
*Gebelik haftası 25 haftanın altında olan bebeklerde post-menstrüel 31 hafta beklenmeden postnatal 6 hafta tamamlandığında ilk muayene yapılabilir.		
**Gebelik haftası 32 hafta üzerinde olan yenidoğanlarda ilk muayene postnatal 4 hafta tamamlandığında yapılır.		

2.4.6 Patent Duktus Arteriozus (PDA)

Patent duktus arteriozus (PDA), fetüsün dolaşımında temel bir göreve sahip olan duktus arteriozusun, doğumdan sonra açık kalması sonucu ortaya çıkan kardiyovasküler bir anormallik olarak tanımlanır. Yenidoğan döneminde akciğerlerin devreye girmesiyle birlikte duktus arteriozusun fizyolojik olarak kapanması beklenir. Özellikle prematüre bebeklerde, bu kanal kendiliğinden kapanmayarak sistemik ve pulmoner dolaşımı olumsuz etkiler. PDA’nın patogenezi ve yönetimi, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde halen tartışmalı ve güncel araştırmaların odağında yer alan konular arasındadır (202).

Birden fazla etken, PDA gelişiminde rol oynamaktadır. Özellikle prematüre bebeklerdeki doku olgunlaşmasının yetersizliği, prostaglandin E2 varlığının artması ve düşük oksijen saturasyonu gibi unsurların, duktus arteriozusun

fizyolojik olarak kapanmasını geciktirebileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca, duktus arteriyozusun kas tabakasının doğum sonrası dönemde yeterli düzeyde kasılamaması ve endotel düzeyinde ortaya çıkan yapısal değişiklikler de açıklığın devamına katkıda bulunmaktadır. Bu süreçte enflamatuvar mediyatörler, sitokinler ve prostaglandinler, damar yatağının direnç mekanizmalarında önemli bir rol üstlenmektedir. Hemodinamik açıdan belirgin bir PDA, pulmoner kan akışını artırırken sistemik dolaşımı azaltarak doku perfüzyonunu olumsuz etkiler ve başta solunum sistemi olmak üzere çeşitli organlarda ciddi işlev bozukluklarına yol açabilir (203).

Klinik olarak PDA olasılığını işaret eden başlıca bulgular arasında solunum sıkıntısının belirginleşmesi, beslenme güçlükleri ve metabolik dengesizlikler bulunmaktadır. Fizik muayenede klasik olarak “sürekli üfürüm” (sistolodiyastolik) duyulabilmekle birlikte, bu bulgu her prematüre bebekte açık biçimde saptanamayabilir. Erken dönemde aşırı pulmoner kanlanma sonucunda oluşan akciğer ödemi, solunum destek gereksiniminin artmasına neden olur. Sistemik perfüzyonun azalması ise böbrek, bağırsak ve beyin gibi kritik organlarda fonksiyon bozukluklarına yol açabilir. Özellikle İVK ve NEK gibi prematüreye özgü komplikasyonlarda PDA’nın varlığı belirgin bir risk etmeni olarak değerlendirilmektedir (204).

Tanıda kullanılan ekokardiyografi (EKO), duktus arteriyozusun açıklığını, çapını, kan akımının yönünü ve sistemik dolaşımdaki etkilerini ayrıntılı biçimde ortaya koymaktadır. Bunun yanı sıra floroskopi veya doppler incelemeleri, duktus arteriyozusun fizyolojik ya da patolojik özelliklerinin değerlendirilmesine imkan tanımaktadır. Bazı olgularda duktus arteriyozus açık olmasına rağmen hemodinamik açıdan önemsiz kalabilir ve bu tür durumlarda müdahale gerekmebilir. Öte yandan, dolaşım dengesini bozan “hemodinamik olarak anlamlı” bir PDA, önemli morbidite riskleri barındırdığından tedavi kararının titizlikle alınması zorunludur (205).

Patent duktus arteriozus tedavisi, konservatif yaklaşım, farmakolojik tedavi ve cerrahiden oluşmaktadır. Konservatif yaklaşımda kalp yetmezliği bulguları yakından takip edilir ve bu kapsamda sıvı kısıtlaması ile diüretik kullanımı öne çıkar. Farmakolojik tedavi seçenekleri arasında, prostaglandin sentezini

baskılayarak duktus arteriyozusun daralmasına yardımcı olan indometazin veya ibuprofen gibi non-steroid anti enflamatuvar ilaç (NSAID) grubu ajanlar yer alır. Son dönemde, intravenöz veya enteral uygulanan parasetamol de bir alternatif olarak değerlendirilmektedir. İlaç tedavisine yanıt alınamayan ya da klinik tablonun hızla ilerlediği vakalarda, cerrahi ligasyon veya kateter aracılı kapama prosedürleri gündeme gelebilir. Bununla birlikte, ligasyonun kendine has riskleri olabildiğinden, özellikle prematüre bebeklerde her olguya özgü durum göz önünde bulundurularak tedavi planlaması yapılması büyük önem taşır (206).

2.4.7 Yenidoğan Sepsisi

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında görülen invaziv enfeksiyonları kapsayan ve yenidoğan ölümlerinin başlıca sebepleri arasında yer alan bir klinik tablodur. Neonatal dönemde sepsis “erken başlangıçlı”, “geç başlangıçlı” ve “çok geç başlangıçlı” olmak üzere üç farklı başlıkta incelenir (207, 208).

Erken başlangıçlı sepsiste, hastalık belirtileri doğumdan sonraki ilk 72 saat içinde ortaya çıkar. En sık karşılaşılan etkenler grup B streptokoklar (GBS) ve *Escherichia coli* bakterileridir. Maternal kaynaklı enfeksiyonlar, erken membran rüptürü ve annenin genital florasındaki kolonizasyon başlıca risk faktörlerini oluşturur. Prematüre bebekler, bağışıklık sistemlerinin henüz tam olgunlaşmaması nedeniyle bu patojenlere karşı daha duyarlıdır ve hastalık tablosu daha ağır seyredebilir. Klinik bulguların çoğunlukla özgül olmaması (beslenme güçlüğü, apne, takipne, hipotermi, metabolik asidoz vb.) tanıyı geciktirebilir ve bu gecikme sepsise bağlı mortalite ile morbiditeyi yükseltir (208, 209).

Geç başlangıçlı sepsis, 72 saatten sonra ortaya çıkan ve sıklıkla hastane kaynaklı etkenlerle ilişkilendirilen bir tabloyu tanımlar. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde uzun süre kalmak zorunda olan ve kateter, entübasyon gibi invaziv girişimlere maruz kalan bebeklerde risk artmaktadır. Bu gruptaki başlıca patojenler arasında *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi dirençli bakteriler bulunur. Bu tür etkenlerin çoklu ilaç dirençli profillere sahip olması, uygun antimikrobiyal tedavinin belirlenmesini güçleştirir (210).

Çok geç başlangıçlı sepsis ise, yaşamın 30. gününden taburcu olana kadar geçen sürede tanı konulan sepsisi ifade eder. Uzun süreli bakım ve tıbbi müdahaleler (örneğin evde kullanılan beslenme kateterleri, kalıcı santral hatlar) veya kronik hastalıklar sebebiyle bağışıklık sistemi baskılanmış olan bebeklerde bu tablo daha sık görülür. Çok geç başlangıçlı sepsiste, geç başlangıçlı sepsisteki gibi hastane veya çevre kaynaklı dirençli bakteriler veya mantar etkenleri rol oynar (207, 208).

Yenidoğan sepsisinin tanısında altın standart yöntem kan kültürüdür. Fakat kültür sonuçları alınana dek ciddi klinik kötüleşme yaşanabildiğinden, tanı genellikle klinik bulgular ve destekleyici biyokimyasal belirteçlere (CRP, prokalsitonin vb.) dayanır. Bu göstergeler, tek başına kesin tanı koydurmamakla birlikte, hızlı karar verme sürecinde yol gösterici olabilir. Moleküler yöntemler (PCR temelli tanı testleri gibi) hızlı ve spesifik sonuçlar sunmalarına rağmen henüz her hastanede yaygın olarak bulunmaz ve maliyet açısından da değerlendirilmeleri gerekir (211, 212). Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ve etkenin saptandığı durum kanıtlanmış sepsis olarak adlandırılırken, klinik ve laboratuvar bulgularının sepsisle uyumlu olduğu ancak etkenin saptanamadığı durum ise klinik sepsis olarak adlandırılmaktadır (213).

Günümüzde güncel olarak birçok parametrenin değerlendirildiği birden fazla sepsis skorlama sistemi tanı koymak için kullanılmaktadır. Güncel olarak sıklıkla kullanılan *European Medicines Agency* (EMA) tarafından geliştirilen sepsis skorlama sistemi Tablo 7’de gösterilmiştir (213).

Tablo 7. EMA sepsis skorlaması (213).

EMA Sepsis Skorlaması Klinik Bulgular	
Ateş veya hipotermi	Apne, takipne veya artmış oksijen ve ventilasyon ihtiyacı
Bradikardi, taşikardi veya ritim bozuklukları, oligüri, hipotansiyon veya bozulmuş periferik perfüzyon	Emmede azalma, abdominal distansiyon
Peteşi, sklerem	Letarji, irritabilite, hipotonisite
Laboratuvar Bulguları	
Lökosit sayısı: 4000/mm ³ altında olması veya 20.000/mm ³ üstünde olması	
İmmatür/total nötrofil oranı: 0.2 değerinin üzerinde olması	
Trombosit sayısı: 100.000/mm ³ değerinin altında olması	
CRP değeri: 15mg/L üzerinde olması, Prokalsitonin 2ng/mL üzerinde olması	
Hiperglisemi veya hipoglisemi olması	
Metabolik asidoz	
6 klinik kategoriden en az ikisinde ve 6 laboratuvar kategorisinde en az ikisinde pozitiflik olması klinik sepsis olarak tanımlanmaktadır.	
<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	

Erken başlangıçlı sepsisin ampirik tedavisinde, ampisilin ya da penisilin G ile bir aminoglikozit (gentamisin) kullanılmalıdır. Bununla birlikte menenjit saptanması veya şüphesinde ampisiline ek olarak sefotaksim kullanılması önerilmektedir. Klinik sepsis tanısı konulan olgularda tedavinin süresi yaklaşık 7-10 gün, kanıtlanmış sepsiste ise 10 gündür. Toplum kaynaklı geç başlangıçlı sepsiste ise tedavi 7-10 gün süreyle ampisilin ve gentamisin ya da ampisilin ve sefotaksim kombinasyonudur. Menenjit varlığında ise ampisilin ve sefotaksim kullanımı öncelikle tercih edilmelidir. Hastane kökenli geç başlangıçlı sepsiste, vankomisin ile birlikte amikasin veya gram negatif patojen şüphesi varsa (ya da hastalık fulminan seyrediyorsa), vankomisinle üçüncü kuşak sefalosporin grubu antibiyotiklerin birlikte uygulanması önerilir. Geç başlangıçlı sepsiste tedavi süresi genellikle 10-14 gündür (213).

2.4.8 Hematolojik Komplikasyonlar

Yenidoğan anemisi, hemoglobin veya hematokrit konsantrasyonunun, postnatal yaşa göre ortalamanın 2 standart sapma altında olması ile tanımlanır (214). Prematüre bebeklerde en sık görülen hematolojik komplikasyondur. Bebeklik döneminde görülen fizyolojik anemiden daha derindir ve daha erken

ortaya çıkar. Gestasyon haftası azaldıkça görülme sıklığı artmaktadır. Çeşitli nedenler bu duruma katkıda bulunur. Yaşamın ilk birkaç haftasında önemli bir neden, birçok laboratuvar testi için örnek alınmasına bağlı kan kaybıdır. Eritropoietik yanıtın da suboptimal olması üretimin yetersiz kalmasına sebep olur. Eritrosit ömrünün kısa olması (yetişkinlerdeki gibi 120 gün yerine yaklaşık 40-60 gün) ve büyümenin hızlı olması eritropoeze olan talebi artırmaktadır. Aynı zamanda prematüre bebeklerde eşlik eden hastalıklar da anemi etiyolojisinde rol oynamaktadır (215, 216).

Nötropeni, yaş için ortalama değerin 2 standart sapmadan daha az veya alternatif olarak, yaş tanımlı bir popülasyon için yüzde 5'in altında bir absolu nötrofil sayısı olarak tanımlanır (217, 218). Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan tüm hastaların %6-8'inde görülebilir (217, 219, 220). Nötropeni insidansı, doğum ağırlığı 2500 gram üzerinde olan matür bebeklerde %3, doğum ağırlığı 2500 gram altında olan bebeklerde %13 ve doğum ağırlığı 1000 gram altında olanlarda ise %38 olarak bildirilmektedir (221). Prematüre bebeklerde görülen nötropenin sebebi halen tam olarak aydınlatılmış olmamakla birlikte granülositlerin fonksiyonlarının tam olarak gelişmemesi ana neden olarak düşünülmektedir (217, 221). Hipertansif veya preeklampatik annelerden doğan bebeklerde, sepsis ve ciddi hastalık durumu ile veya idiyopatik olarak da görülebilmektedir. Genellikle yaşamın ilk haftasından sonra düzelme eğilimindedir. 7-10 günden uzun devam etmesi durumunda etiyolojinin araştırılması gerekmektedir (222). Trombositopeni ($<150.000/mm^3$) özellikle prematüre ve hasta yenidoğanlarda en sık görülen hematolojik sorunlardan biridir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören bebeklerin %25'inde görülmektedir (223). Prematüre bebeklerde ilk 72 saatte görülen azalmış trombosit üretimine ikincil gelişen erken trombositopeninin en sık nedeni IUGR ve/veya maternal hipertansiyondur. 72 saatten sonra görülen trombositopenide ise etiyoloji genellikle sepsis ve NEK olarak görülmektedir (223, 224).

2.5 IUGR ve Uteroplasental Yetmezlik

İntrauterin fetal büyüme kısıtlılığı çeşitli olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkilendirilen yaygın bir gebelik komplikasyonudur. Perinatal mortalite ve

morbiditenin ikinci önde gelen nedenidir (225). Ultrasonografik ölçümlere göre 10. persentilden daha az tahmini bir fetal ağırlık veya fetal karın çevresi ile genetik ve biyolojik büyüme potansiyeline ulaşamayan fetüs olarak tanımlanmaktadır (226, 227). Etiyolojisi multifaktöriyel olmakla birlikte en sık neden plasental yetmezliktir (227, 228).

Gebeliğin erken haftalarında etkilenen fetüste, genellikle hem vücut ağırlığında hem de baş çevresinde büyüme kısıtlılığı meydana gelmesi simetrik IUGR olarak adlandırılır. Bu tabloya sıklıkla kromozom anomalileri veya konjenital enfeksiyonlar neden olmaktadır. Etkilenme gebeliğin ikinci trimesterinin sonunda ya da üçüncü trimesterde gerçekleşirse, baş çevresi ve beyin gelişimi büyük ölçüde korunurken vücut ağırlığında büyüme kısıtlılığı görülür. Bu durum ise asimetrik IUGR olarak tanımlanır ve çoğunlukla plasental yetmezliklerle ilişkilidir (229).

Plasental yetmezlik dışında maternal, plasental ve fetal birçok sebep IUGR etiyojisinde rol oynamaktadır.

Maternal Nedenler: Uterusta görülen malformasyonlar, maternal malnütrisyon, malabsorpsiyonla seyreden hastalıklar, gebelikler arasında yeterli sürenin bulunmaması, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, diyabet, romatolojik ve bazı sistemik hastalıklar ile annenin alkol, madde kullanımı ve sigara maruziyeti, IUGR gelişiminde etkili olan başlıca risk faktörleri arasında yer almaktadır (229, 230).

Plasental Nedenler: Anormal plasentasyon nedeniyle oluşan yetersiz plasental perfüzyon (plasental yetmezlik), IUGR ile en sık ilişkilendirilen patolojilerden biridir. IUGR, belirli plasental bozukluklarla, örneğin plasenta dekolmanı, enfarkt, hemanjiom, koryoanjiom ve sirkumvallat yapı ile ilişkilendirilmektedir. Bunun yanı sıra, umbilikal kord anomalileri, özellikle velamentöz veya marjinal kord insersiyonu, IUGR gelişimiyle bağlantılı olduğu düşünülen diğer faktörlerdir. Ancak, plasenta akreata ve plasenta previa gibi bazı diğer plasental patolojilerin IUGR ile ilişkisi net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Tüm gebeliklerin yaklaşık %1'inde tek umbilikal arter saptanmaktadır. Fetüste herhangi bir ek yapısal ya da kromozomal anomali bulunmasa bile, tek umbilikal

arter varlığının IUGR ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra bu durumun aksini belirten çalışmalar da bulunmaktadır (230).

Fetal Nedenler: IUGR bazı kromozomal anomalilerle ilişkilidir. Örneğin, Trizomi 13 veya Trizomi 18 tanısı alan fetüslerin en az %50'sinde IUGR görülmektedir. Ayrıca, koryonik villus örnekleme sırasında tespit edilen sınırlı plasental mozaisizm de IUGR ile ilişkilendirilmiştir. Bunun yanı sıra, kromozomal veya genetik anomalisi bulunmayan, ancak konjenital kalp hastalığı gibi yapısal malformasyonları olan fetüsler de IUGR açısından artmış risk taşımaktadır. Ayrıca, gastroşizis vakalarının yaklaşık %25'inde IUGR gözlenmektedir (230).

Preeklamptik olgularda yetersiz ve uygunsuz plasenta oluşumu, IUGR gelişimine zemin hazırlayan birçok patolojik sürece neden olabilmektedir. Bu durum, intervillöz aralıkta kan akımının düzensizleşmesi, villus yapılarının harabiyeti ve atrofisi, plasentada iskemik alanlar ve enfarktlarla sonuçlanan kanama ve trombüs oluşumu gibi faktörlerle ilişkilidir. Sonuç olarak, utero-plasental kan akımının bozulması ve ablasyo plasenta gelişimi, IUGR riskini artırmaktadır (231).

İntrauterin fetal büyüme kısıtlılığı ve prematüritenin sıklıkla bir arada görülmesi nedeniyle, komplikasyonları da birliktelik göstermektedir. Ancak prematürite komplikasyonlarından bazıları (RDS, BPD, NEK, ROP) hem prematürelerde hem de IUGR olan bebeklerde daha sık ve şiddetli olarak seyrederken, bazılarının (İVK, PVL) IUGR durumunda artış göstermediği bildirilmektedir. Mortalite oranlarının da IUGR olan bebeklerde arttığı bilinmektedir (231).

2.5.1 IUGR ve Hematolojik Komplikasyonlar

İntrauterin fetal büyüme kısıtlılığı olan bebeklerde, gelişimi haftasına göre normal olan bebeklere göre hematolojik morbidite ve komplikasyon oranlarında artış görülmektedir. IUGR'da sıklıkla hemokonsantrasyon ve hiperviskozite gözlenir. Hipoksiye bağlı olarak hematokrit değerlerinde ve çekirdekli eritrosit sayısında artış meydana gelir. Ancak, plasental yetmezliğin derecesi ve bunun sonucunda biriken metabolik ürünlerin miktarına bağlı olarak bu durumun tam tersi, yani kan elemanlarında azalma da görülebilir. Özellikle ağır hipoksi durumlarında tüm kan elemanlarının sayısında düşüş ortaya çıkar. Hafif ve kronik hipoksemi

vakalarında ise fetal adaptasyon mekanizmaları devreye girer; bu süreçte EPO düzeylerinde artışa bağlı olarak polisitemi gelişebilir. Ancak, plasental yetmezlik çok şiddetli hale geldiğinde EPO direnci ortaya çıkabilir ve bu durum fetal anemi ile sonuçlanabilir (232).

İntrauterin fetal büyüme kısıtlılığı nedeniyle izlenen bebeklerin yaklaşık yarısında nötropeni görülmektedir. Bu durum özellikle gebeliğe bağlı hipertansiyonu veya preeklampsisi olan annelerin bebeklerinde sık görülmektedir, ancak bu durumun mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Genellikle dirençli değildir ve birkaç gün içinde nötrofil düzeylerinde artış gözlenir (233, 234).

İntrauterin fetal büyüme kısıtlılığı olan yenidoğanlarda plasental yetmezlik, defektif endotel ve intraplasental trombosit aktivasyonu sonucunda trombositopeni meydana gelebilmektedir. Ayrıca intrauterin besin ve oksijen miktarında azalma olmasına bağlı eritroid progenitör hücrelerindeki artışa ikincil olarak megakaryopoezin baskılanması da bu duruma katkıda bulunmaktadır (235).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 1 Ocak 2018-31 Aralık 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde gebelik haftası ≤ 32 hafta ve doğum ağırlığı ≤ 1500 gram olan prematüre bebeklerin değerlendirildiği retrospektif bir kohort çalışmadır. Bu tez çalışması Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilerek KAEK-500 sayı ve 21.07.2023 tarihli etik kurul onayı almıştır.

3.1 Çalışmanın Amacı

Bu çalışmada preeklampitik anneden doğan, doğum haftası ≤ 32 hafta ve doğum ağırlığı ≤ 1500 gram olan prematüre bebeklerin trombosit parametrelerinin (trombosit sayısı, MPV, PDW, PMI) prematürite morbiditeleri (RDS, BPD, ROP, NEK, İVK, ENS, GNS) ve mortalite ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

3.2 Dahil edilme Kriterleri

- 32 gebelik haftasından önce doğan ve 1500 gramın altında olan tüm bebekler

3.3 Dışlama Kriterleri

- İlk 24 saat içerisinde hemogram değerleri olmayan bebekler
- Dış merkezde doğmuş olup hastanemize sevk edilen bebekler
- Postnatal 5. gün ve öncesinde exitus olan bebekler
- Majör konjenital anomali, genetik hastalığı olan bebekler
- Annesinde İTP olan bebekler
- Neonatal alloimmün trombositopeni ile takip edilen bebekler

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine 1 Ocak 2018-31 Aralık 2022 tarihleri arasında yatırılan gebelik haftası ≤ 32 hafta ve doğum ağırlığı ≤ 1500 gram olan prematüre bebeklerin dosyaları hastane veri tabanından (MIAMED) tarandı. Çalışmaya dahil edilen bebekler, annesinde preeklampsi tanısı

olup olmamasına göre çalışma grubu (preeklampitik anneden doğan bebekler) ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrıldı.

Kaydedilen demografik veriler; anne yaşı, gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli, preeklampsi, gestasyonel/pregestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diyabet olup olmadığı, 1 ve 5. Dakika APGAR skorları, antenatal steroid uygulanıp uygulanmadığı idi. Klinik veriler olarak; surfaktan uygulaması, erken ve/veya geç neonatal sepsis, RDS, PDA, İVK, BPD, NEK, ROP, invaziv solunum destek süresi, non-invaziv solunum destek süresi, tam enteral beslenmeye geçiş süresi, hastanede kalış süresi ve mortalite olup olmadığı kaydedildi. Postnatal alınan ilk hemogramdan elde edilen hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit değerleri ile trombosit parametreleri olan MPV, PDW ve PMI değerleri laboratuvar verileri olarak kaydedildi.

Tüm veriler hasta dosyalarından retrospektif tarama yapılarak elde edildi ve hasta veri kayıt formuna kaydedildi. Veri kayıt formu ekte sunulmuştur (Ek 1).

3.4 Çalışma Değişkenlerinin Tanımlanması

Preeklampsi: 20. gebelik haftasından sonra başlayan hipertansiyon (sistolik ≥ 140 mmHg veya diastolik ≥ 90 mmHg) ve proteinüri (≥ 300 mg/gün) ile takip edilen gebelikler ve ACOG tarafından oluşturulan ve Tablo1’de verilen preeklampsi tanı kriterlerine uyan gebelikler preeklampitik gebelikler olarak kabul edildi (20).

Gestasyon haftası: Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalı tarafından annenin son adet tarihi (Nagele formülü; son adet tarihi+ yedi gün- üç ay), ve/veya ultrasonografik bulgulara göre belirlendi (236).

Doğum ağırlığı: Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan bebeğin doğumdan hemen sonraki ilk tartı değeri kullanılmıştır.

SGA (Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı, *small for gestational age*): Fenton büyüme eğrisine göre gestasyon haftasına göre doğum ağırlığı 10 persentilin altında olan bebekler SGA kabul edildi (237).

AGA (Gebelik haftasına uygun doğum ağırlıklı, *appropriate for gestational age*): Fenton büyüme eğrisine göre gestasyon haftasına göre doğum ağırlığı 10-90 persentil arasında olan bebekler AGA kabul edildi (237).

LGA (Gebelik haftasına göre büyük doğum ağırlıklı, *large for gestational age*): Fenton büyüme eğrisine göre gestasyon haftasına göre doğum ağırlığı 90 persentilin üzerinde olan bebekler LGA kabul edildi (237).

APGAR skorlaması: Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) tarafından oluşturulan genişletilmiş APGAR skorlaması dikkate alınarak skorlama yapıldı (238).

Respiratuvar Distres Sendromu: Doğum sonrası erken dönemde surfaktan eksikliği ve akciğer immatüritesine bağlı olarak inlemeli solunum, taşikardi, takipne, siyanoz gibi bulguların eşlik ettiği hastalarda klinik ve akciğer grafisi bulguları ile tanı konuldu (239).

Prematüre Retinopatisi: Sınıflama için ICROP-3 çalışması baz alınmış olup her hastada zon bağımsız olacak şekilde ROP varlığı (en ağır evre) ve tedavi gereksinimi varlığı kaydedildi (240).

Nekrotizan Enterokolit: Sınıflaması için Modifiye Bell kriterleri kullanıldı (241).

İntraventriküler Kanama: VOLPE sınıflaması kullanılmış olup evresi yazıldı (242).

Bronkopulmoner Displazi: BPD sınıflaması için Jobe AH ve Bancari E.'nin 2001 Ulusal Sağlık Enstitüleri Çalışığında önerdikleri ve günümüzde en yaygın kullanılan tanım ve sınıflaması baz alındı. Buna göre her hasta için hafif, orta ve ağır olacak şekilde üç grup belirlendi (243).

Erken ve Geç Neonatal Sepsis: Postnatal 72 saat ve öncesinde gelişen sepsis erken neonatal sepsis, sonrasında gelişenler geç neonatal sepsis olarak tanımlandı. Ayrıca kültür üremesi olanlar kanıtlanmış sepsis, kültür üremesi olmayanlar klinik sepsis olarak tanımlandı (213).

Trombosit Kütle İndeksi: Trombosit kütle indeksi (PMI) için, (ortalama trombosit hacmi (MPV) x trombosit sayısı) /1000 formülü kullanılmıştır ve birimi fL/nL olarak gösterilmiştir (244).

3.5 İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS 23.0 programı kullanılarak yapılmıştır:

- Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, median değerleri ile sunulmuştur.
- Normallik varsayımı Shapiro's Wilk Testi ile histogram, q-q plot, çarpıklık ve basıklık değerleri incelenerek kontrol edilmiştir.
- İki grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde veriler normal dağılıma uyduğu durumda Independent Samples t test (Bağımsız İki Örneklem t Testi), uymadığı durumda Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır.
- Kategorik veriler arasında bulunan ilişkiler, beklenen değeri 5'ten küçük hücre oranı %20'den düşük olduğunda Pearson's Chi-Square, %20'den büyük olduğunda Fisher's Exact Test kullanılmıştır.
- Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisi araştırıldığında Spearman'ın korelasyon testi kullanıldı. Korelasyon katsayısı (r) 0,3'ten küçük ise zayıf ilişki, 0,3-0,6 arasında ise orta düzeyde ilişki, 0,6-0,8 arasında ise iyi ilişki, 0,8'den büyük ise mükemmel ilişki olarak değerlendirildi.
- P değerinin .05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Ocak 2018-Aralık 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan, gebelik haftası ≤ 32 hafta ve doğum ağırlığı ≤ 1500 gram olan, dahil edilme kriterlerini karşılayan 185 bebek çalışmaya alınmıştır. Dahil edilen bebeklerden 66'sı çalışma grubunda, 119'u ise kontrol grubundadır.

Bebeklerin tümü gebelik haftalarına göre incelendiğinde ortanca gebelik haftası 28,1 (26,3-29,5) hafta, doğum ağırlıkları ortalamaları ise 1020 ± 268 gram olarak saptanmıştır.

Bebeklerin gestasyon haftasına göre doğum ağırlıkları değerlendirildiğinde 37 bebek SGA (%20), 135 bebek AGA (%73), 13 bebek ise LGA (%7) olarak doğmuştu.

Annelerin yaş ortalamaları 30,7 ($\pm 5,98$) olarak bulundu. 66 (%35,7) annede preeklampsi tanısı, 18 (%9,7) annede ise gestasyonel diyabet tanısı mevcuttu.

Antenatal steroid 109 (%58,9) gebeye doğumdan önce tam kür, 51 (%27,6) gebeye eksik kür uygulanmıştı. 25 (%13,5) gebeye ise antenatal steroid uygulanmamıştı.

Bebeklerin 90'ı (%48,6) erkek, 95'i (%51,4) kızdı. Doğum şekilleri açısından değerlendirildiğinde 171 (%92,4) bebek sezaryen ile 14 (%7,6) bebek vajinal yol ile doğmuştu.

Bebeklerin doğumda 1. dakikadaki APGAR skorları ortanca değeri 6 (5-7), 5. dakikadaki APGAR skorları ortanca değeri ise 8 (6-8) idi.

Hastalara ait demografik veriler Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin demografik verileri

	<i>n (%)</i> , <i>mean (± SS)</i> veya <i>median (IQR)</i>
Gestasyon haftası	28,1 (26,3-29,5)
Doğum ağırlığı (gram)	1020,5 (± 268)
Cinsiyet (erkek)	90 (%48,6)
Doğum şekli (C/S)	171 (%92,4)
APGAR 1. dakika	6 (5-7)
APGAR 5. dakika	8 (6-8)
SGA	37 (%20)
Anne yaşı (yıl)	30,7 (± 5,98)
Preeklamps	66 (%35,7)
Annede diyabet varlığı	18 (%9,7)
Antenatal steroid	160 (%86,5)

SGA: Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı , **C/S:** Sezaryen

Bebeklerin 140'ına (%75,6) RDS tanısıyla surfaktan tedavisi uygulanmıştı.

Bebeklerin 84'ü (%45,4) medikal PDA kapama tedavisi almış, 7'si (%3,8) cerrahi olarak kapatılmıştı.

Bebeklerin 20'sinde (%10,8) evre 2 ve üzerinde İVK saptanmıştı.

Bebeklerin 51'i (%27,6) orta veya ağır BPD tanısı almıştır.

Bebeklerin 18'i (%9,7) tedavi gerektirecek şekilde ROP tanısı almıştır.

Bebeklerin 14'ü (%7,5) ENS tanısı alırken, 54'ü (%29,1) GNS tanısı almıştır. ENS tanısı konulan bebeklerin 7'sinde (%50) kültür pozitifliği mevcuttu. GNS tanısı konulan bebeklerin 43'ünde (%79) kültür pozitifliği mevcuttu.

Bebeklerin tam enteral beslenmeye geçiş süreleri ortalama değerleri 10 (7-15) gün olarak saptandı.

Bebeklerin invaziv mekanik ventilasyonda kalış süreleri ortalama değerleri 4 (1-10) gün, non-invaziv mekanik ventilasyonda kalış süreleri ortalama değerleri ise 11 (3-27) gün olarak saptandı.

Bebeklerin hastanede kalış süreleri ortalama değeri 56 (34-80) gün olarak saptandı.

Mortalite oranı ise %16,2 (n=30) idi.

Çalışmaya dahil edilen bebeklerin klinik özellikleri Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin klinik özellikleri

	<i>n</i> (%), median (IQR)
RDS	140 (%75,6)
PDA (tedavi gerektiren)	91 (%49,2)
İVK (evre 2 ve üzeri)	20 (%10,8)
BPD (orta ve üzeri)	51 (%27,6)
NEK (cerrahi veya klinik)	27 (%14,6)
ROP (tedavi gerektiren)	18 (%9,7)
ENS	14 (%7,5)
ENS (kültür pozitif)	7 (%50)
GNS	54 (%29,1)
GNS (kültür pozitif)	43 (%79)
Tam enteral beslenmeye geçiş süresi (gün)	10 (7-15)
İnvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	4 (1-10)
Non-invaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	11 (3-27)
Hastanede kalış süresi (gün)	56 (34-80)
Mortalite	30 (%16,2)

RDS: Respiratuvar distres sendromu, **PDA:** Patent duktus arteriozus, **İVK:** İntraventriküler kanama, **BPD:** Bronkopulmoner displazi, **NEK:** Nekrotizan enterokolit **ROP:** Prematüre retinopatisi, **ENS:** Erken neonatal sepsis, **GNS:** Geç neonatal sepsis

Çalışmaya dahil edilen bebekler annede preeklampsi varlığına göre gruplara ayrıldığında, annesinde preeklampsi olan bebeklerin bulunduğu 66 (%35,6) bebek çalışma grubunda, annesinde preeklampsi olmayan 119 (%64,3) bebek ise kontrol grubunda değerlendirildi.

Çalışma grubundaki bebeklerin doğum haftaları ortanca değeri 29 (26,8-30) hafta, kontrol grubundaki bebeklerin ise 28 (26,2-29,1) hafta idi. İki grup arasında doğum haftaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışma grubundaki bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları 1005 ($\pm$ 263) gram, kontrol grubundaki bebeklerin ise 1029 ($\pm$ 271) gram olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışma grubundaki bebeklerin 28'i (%42,4) erkek, 38'i (%57,6) kız, kontrol grubundaki bebeklerin ise 62'si (%52) erkek, 57'si (%48) kızdı. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışma grubundaki bebeklerin 66'sı (%100) sezaryen ile doğmuştu. Kontrol grubundaki bebeklerin ise 105'i (%88,2) sezaryen ile doğmuş olup, doğum şekli açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,002$).

Çalışma grubundaki bebeklerin annelerinin 57'sine (%86,3) en az bir doz, 35'ine (%53) tam doz antenatal steroid yapılmış olup; kontrol grubundaki bebeklerin annelerinin ise 103'üne (%86) en az bir doz, 74'üne (%62,1) ise tam doz uygulanmıştı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışma grubundaki bebeklerin 19'u (%28,8), kontrol grubundaki bebeklerin ise 18'i (%15,1) SGA idi. SGA oranı çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı ($p=0,022$).

Çalışma grubundaki bebeklerin 1. dakika APGAR skorları ortanca değerleri 6 (5-7), kontrol grubundaki bebeklerin ise 5 (4-7) idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. 5. dakika APGAR skorları değerlendirildiğinde çalışma grubunda ortanca değerleri 8 (6-8), kontrol grubunda ise 8 (6-8) olarak görülmüş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışma grubundaki 8 (%12,1) bebeğin annesinde gestasyonel diyabet mevcut iken, kontrol grubunda 10 (%8,4) bebeğin annesinde gestasyonel diyabet tanısı vardı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışma grubundaki bebeklerin annelerinin yaş ortalamaları 31,6 ($\pm 5,8$) yıl, kontrol grubundaki bebeklerin annelerinin ise 30,23 ($\pm 5,9$) yıl olarak görülmüş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Gruplardaki bebeklerin demografik verileri Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Çalışma grubu ve kontrol grubundaki bebeklerin demografik verileri

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
	n (%), mean (± SS) veya median (IQR)		
Gestasyon haftası (hafta)	29 (26,8-30)	28 (26,2-29,1)	0,062
Doğum ağırlığı (gram)	1005 (± 263)	1029,2 (± 271)	0.559
Cinsiyet (erkek)	28 (%42,4)	62 (%52)	0.134
Doğum şekli (C/S)	66 (%100)	105 (%88,2)	0.002
APGAR 1. Dakika	6 (4-7)	5 (5-7)	0,089
APGAR 5. Dakika	8 (6-8)	8 (6-8)	0,071
SGA	19 (%28,8)	18 (%15,1)	0.022
Anne yaşı (yıl)	31,6 (± 5,8)	30,23 (± 5,9)	0.126
Annede gestasyonel diyabet varlığı	8 (%12,1)	10 (%8,4)	0,414
Antenatal steroid (en az bir kür)	57 (%86,3)	103 (%86)	0,971
Antenatal steroid (tam kür)	35 (%53)	74 (%62,1)	0,225

SGA: Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı, **C/S:** Sezaryen

Çalışma grubundaki bebeklerin ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarındaki ortalama hemoglobin değerleri 16,6 gr/dL (15,1-18) olup, kontrol grubunda ise 15,2 gr/dL (13,8-17,4) idi. Çalışma grubundaki bebeklerin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde hemoglobin değerlerinin daha yüksek olduğu saptandı (p=0,03).

Çalışma grubundaki bebeklerin ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarındaki ortalama beyaz küre sayıları 5475/mm³ (4427-8140) olup, kontrol grubunda ise 8230/mm³ (5460-12820) idi. Çalışma grubundaki bebeklerin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde beyaz küre sayılarının daha düşük olduğu saptandı (p=0,001).

Çalışma grubundaki bebeklerin ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarındaki ortalama absolu nötrofil sayısı değerleri 1750/mm³ (717-2967) olup, kontrol grubunda ise 2520/mm³ (1370-6320) idi. Çalışma grubundaki bebeklerin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde absolu nötrofil sayılarının daha düşük olduğu saptandı (p=0,001).

Çalışma grubundaki bebeklerin ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarındaki ortalama lenfosit sayısı değerleri 2715/mm³ (2025-3485) olup, kontrol grubunda ise 3800/mm³ (2785-4940) idi. Çalışma grubundaki bebeklerin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde lenfosit sayılarının daha düşük olduğu saptandı (p=0,001).

Çalışma grubundaki bebeklerin ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarındaki ortalama trombosit sayısı değerleri 196439/mm³ (± 64611) olup, kontrol grubunda ise 225319/mm³ (± 78815) idi. Çalışma grubundaki bebeklerin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde trombosit sayılarının daha düşük olduğu saptandı (p=0,012).

Çalışma grubundaki bebeklerin ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarındaki ortalama MPV değerleri 10,2 fL (± 0,9) olup, kontrol grubunda ise 10 fL (± 0,9) idi. Her iki grup arasında MPV değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,282).

Çalışma grubundaki bebeklerin ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarındaki ortalama PDW değerleri 11,7 fL (10,4-13,3) olup, kontrol grubunda ise 11 fL (10-

12,6) idi. Çalışma grubundaki bebeklerin kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde PDW değerlerinin daha yüksek olduğu saptandı (p=0,049).

Çalışma grubundaki bebeklerin ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarındaki ortalama PMI değerleri 2056 fL/nL (± 601) olup, kontrol grubunda ise 2275 fL/nL (± 694) idi. Çalışma grubundaki bebeklerin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde PMI değerlerinin daha düşük olduğu saptandı (p=0,038).

Kontrol grubu ve çalışma grubundaki bebeklerin ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarındaki hemogram parametreleri Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Kontrol grubu ve çalışma grubundaki bebeklerin ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarındaki hemogram parametreleri

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
	mean (± SS) veya median (IQR)		
Hemoglobin (gr/dL)	16,6 (15,1-18)	15,2 (13,8-17,4)	0.003
Beyaz küre sayısı (/mm ³)	5475 (4427-8140)	8230 (5460-12820)	0.001
Absolu nötrofil sayısı (/mm ³)	1750 (717-2967)	2520 (1370-6320)	0,001
Lenfosit sayısı (/mm ³)	2715 (2025-3485)	3800 (2785-4940)	0,001
Trombosit Sayısı (/mm ³)	196439 (± 64611)	225319 (± 78815)	0.012
MPV (fL)	10,2 (± 0,9)	10 (± 0,9)	0,282
PDW (fL)	11,7 (10,4-13,3)	11 (10-12,6)	0,049
PMI (fL/nL)	2056 (± 601)	2275 (± 694)	0,038

MPV: Ortalama trombosit hacmi, **PDW:** Trombosit dağılım genişliği, **PMI:** Trombosit kütle indeksi

Çalışma grubundaki bebeklerin 18’inde (%27,3), kontrol grubundaki bebeklerin ise 16’sında (%13,4) ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarında trombositopeni mevcuttu. Çalışma grubundaki bebeklerde istatistiksel olarak trombositopeni görülme sıklığı daha yüksek idi (p=0,002).

Çalışma grubundaki bebeklerin 2’sinde (%3), kontrol grubundaki bebeklerin de 2’sinde (%1,7) ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarında MPV değerinde yükseklik; çalışma grubundaki bebeklerin 1’inde (%1,5), kontrol grubundaki bebeklerin ise 2’sinde (%1,6) MPV değerinde düşüklük mevcut idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışma grubundaki bebeklerin 5’inde (%7,6), kontrol grubundaki bebeklerin 3’ünde (%2,5) ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarında PDW değerinde yükseklik; çalışma grubundaki bebeklerin 11’inde (%16,6), kontrol grubundaki bebeklerin ise 28’inde (%23,5) PDW değerinde düşüklük mevcut idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışma grubundaki bebeklerin 11'inde (%16,7), kontrol grubundaki bebeklerin ise 10'unda (%8,4) ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarında lökopeni mevcuttu. Çalışma grubundaki bebeklerde istatistiksel olarak lökopeni görülme sıklığı daha yüksek idi ($p=0,049$).

Çalışma grubundaki bebeklerin 49'unda (%74,2), kontrol grubundaki bebeklerin ise 63'ünde (%52,9) ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarında nötropeni mevcuttu. Çalışma grubundaki bebeklerde istatistiksel olarak nötropeni görülme sıklığı daha yüksek idi ($p=0,005$).

Çalışma grubundaki bebeklerin 44'ünde (%66,3), kontrol grubundaki bebeklerin ise 33'ünde (%27,7) ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarında lenfopeni mevcuttu. Çalışma grubundaki bebeklerde istatistiksel olarak lenfopeni görülme sıklığı daha yüksek idi ($p=0,001$).

Çalışma grubundaki ve kontrol grubundaki bebeklerin ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarındaki hemogram parametrelerinin laboratuvar referans aralıklarına göre yüzdesel dağılımları Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Çalışma grubundaki ve kontrol grubundaki bebeklerin ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarındaki hemogram parametrelerinin laboratuvar referans aralıklarına göre yüzdesel dağılımı

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p
	n (%)		
Trombositopeni ($<150.000/\text{mm}^3$)	18 (%27,3)	16 (%13,4)	0,002
Yüksek MPV değeri ($>11,6 \text{ fL}$)	2 (%3)	2 (%1,7)	0,508
Yüksek PDW değeri ($>16,1 \text{ fL}$)	5 (%7,6)	3 (%2,5)	0,089
Düşük MPV değeri ($<7,2 \text{ fL}$)	1 (%1,5)	2 (%1,6)	0,777
Düşük PDW değeri ($<10 \text{ fL}$)	11 (%16,6)	28 (%23,5)	0,241
Lökopeni ($<4500/\text{mm}^3$)	11 (%16,7)	10 (%8,4)	0,049
Nötropeni ($<1000/\text{mm}^3$)	49 (%74,2)	63 (%52,9)	0,005
Lenfopeni ($<3000/\text{mm}^3$)	44 (%66,3)	33 (%27,7)	0,001

MPV: Ortalama trombosit hacmi, **PDW:** Trombosit dağılım genişliği

Çalışma grubundaki bebeklerin 48'i (%72,7), kontrol grubundaki bebeklerin ise 92'si (%77,3) surfaktan tedavisi almıştı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışma grubundaki bebekler ile kontrol grubundaki bebekler arasında PDA, İVK, BPD, NEK ve tedavi gerektiren ROP sıklığı açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışma grubundaki bebekler ile kontrol grubundaki bebekler arasında ENS ve GNS sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışma grubundaki bebekler ile kontrol grubundaki bebekler arasında tam enteral beslenmeye geçiş süresi, invaziv mekanik ventilasyon süresi, non-invaziv mekanik ventilasyon süresi ve hastanede kalış süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışma grubundaki bebekler ile kontrol grubundaki bebekler arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışma grubundaki bebekler ile kontrol grubundaki bebeklerin klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. Çalışma grubundaki bebekler ile kontrol grubundaki bebeklerin klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
	n (%), median (IQR)		
RDS	48 (%72,7)	92 (%77,3)	0,592
PDA (tedavi gerektiren)	27 (40,2)	64 (%53,7)	0,09
İVK (evre 2 ve üzeri)	4 (%6,1)	16 (%13,1)	0,121
BPD (orta ve ağır)	16 (%24,2)	35 (%29,4)	0,451
NEK (evre 2 ve üzeri)	11 (%16,6)	16 (%13,4)	0,552
ROP (tedavi gerektiren)	5 (%7,5)	13 (%12,2)	0,076
ENS	6 (%9,1)	8 (%6,7)	0,112
GNS	20 (%30,3)	34 (%28,5)	0,879
Tam enteral beslenmeye geçiş süresi (gün)	11 (8-14,25)	10 (7-15)	0,493
İnvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	3,5 (1-7)	5 (1-11)	0,258
Non-invaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	7,5 (1,75-23,5)	14 (4-28)	0,775
Hastanede kalış süresi (gün)	47,5 (31,7-76,5)	60 (34-89)	0,297
Mortalite	11 (%16,7)	19 (%15,9)	0,901

RDS: Respiratuvar distres sendromu, **PDA:** Patent duktus arteriozus, **İVK:** İntraventriküler kanama, **BPD:** Bronkopulmoner displazi, **NEK:** Nekrotizan enterokolit **ROP:** Prematüre retinopatisi, **ENS:** Erken neonatal sepsis, **GNS:** Geç neonatal sepsis

Çalışma grubundaki bebekler için trombosit parametreleri ile invaziv ve non-invaziv mekanik ventilasyon süreleri, tam enteral beslenmeye geçiş süreleri ve hastanede kalış süreleri karşılaştırıldığında trombosit sayıları ile non-invaziv

mekanik ventilasyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf ilişki saptandı ($r=-0,27$).

Çalışma grubundaki bebeklerin trombosit sayıları, MPV, PDW ve PMI değerleri ile invaziv mekanik ventilasyon süreleri, non-invaziv mekanik ventilasyon süreleri, tam enteral beslenmeye geçiş süreleri ve hastanede kalış süreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki kurulamadı.

Çalışma grubundaki bebeklerin trombosit parametreleri ile invaziv ve non-invaziv mekanik ventilasyon süreleri, tam enteral beslenmeye geçiş süreleri ve hastanede kalış sürelerinin karşılaştırılması Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. Çalışma grubundaki bebeklerin trombosit parametreleri ile invaziv ve non-invaziv mekanik ventilasyon süreleri, tam enteral beslenmeye geçiş süreleri ve hastanede kalış sürelerinin karşılaştırılması

Çalışma grubu		Trombosit sayısı	MPV değeri	PDW değeri	PMI değeri
İnvaziv mekanik ventilasyon süresi	r	-0,005	0,109	0,025	0,022
	p	0,967	0,404	0,849	0,868
Non-invaziv mekanik ventilasyon süresi	r	-0,27	0,224	0,04	-0,207
	p	0,028	0,083	0,76	0,109
Tam enteral beslenmeye geçiş süresi	r	-0,102	-0,02	0,142	-0,009
	p	0,416	0,879	0,274	0,944
Hastanede kalış süresi	r	-0,146	0,155	0,01	-0,085
	p	0,242	0,234	0,938	0,513

MPV: Ortalama trombosit hacmi, **PDW:** Trombosit dağılım genişliği, **PMI:** Trombosit kütle indeksi, **r:** Pearson korelasyon katsayısı

Çalışma grubundaki bebeklerin trombosit parametreleri ile morbiditeleri ve mortalite oranları karşılaştırıldığında; PDA, BPD, NEK, ENS, GNS, tedavi gerektiren ROP ve mortalite ile trombosit parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Çalışma grubunda İVK görülen bebeklerde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek PMI değerleri saptandı ($p=0,025$).

Çalışma grubundaki bebeklerin trombosit parametreleri ile morbidite ve mortalitelerinin karşılaştırılması Tablo 15'te verilmiştir

Tablo 15. Çalışma grubundaki bebeklerin trombosit parametreleri ile morbidite ve mortalitelerinin karşılaştırılması

Çalışma grubu	Trombosit sayısı	MPV değeri	PDW değeri	PMI değeri
	<i>mean (± SS) veya median (IQR)</i>			
PDA (yok)	190282 (± 63932)	10,2 (± 1)	12,6 (± 2,5)	1977 (± 620)
PDA (tedavi gerektiren)	205333 (± 65754)	10,1 (± 0,7)	11,5 (± 1,7)	2177 (± 562)
P	0,356	0,771	0,066	0,206
İVK (yok veya evre 1)	194112 (± 61690)	10,2 (± 0,9)	12,2 (± 2,3)	2013 (± 575)
İVK (evre 2 ve üzeri)	232500 (± 105932)	10,2 (± 0,1)	11 (± 0,5)	2880 (± 579)
P	0,252	0,986	0,372	0,025
BPD (yok)	199700 (± 64526)	10,1 (± 0,9)	12,1 (± 2,4)	2057 (± 630)
BPD (orta ve üzeri)	186250 (± 65900)	10,3 (± 0,8)	12,3 (± 1,7)	2052 (± 499)
P	0,473	0,622	0,786	0,978
NEK (yok)	196630 (± 65900)	10,2 (± 0,9)	12,2 (± 2,4)	2049 (± 621)
NEK (cerrahi veya klinik)	196818 (± 60646)	10,1 (± 0,9)	11,6 (± 1,4)	2092 (± 495)
P	0,983	0,686	0,441	0,845
ROP (tedavi gerektirmeyen)	201943 (± 62104)	10,2 (± 0,9)	12,3 (± 2,4)	2068 (± 616)
ROP (tedavi gerektiren)	174000 (± 72248)	10,3 (± 0,8)	11,5 (± 1,2)	1991 (± 543)
P	0,164	0,671	0,169	0,714
ENS (yok)	190000 (15000-238000)	10,2 (9,4-10,9)	11,8 (10,5-13,5)	1938 (1524-2413)
ENS (var)	227000 (183000-270000)	10,4 (10-11,2)	11,2 (9,6-12,6)	2347 (1892-2700)
P	0,087	0,546	0,168	0,07
GNS (yok)	193461 (± 73519)	10,3 (± 0,9)	12,2 (± 2,7)	2020 (± 741)
GNS (var)	198375 (± 59017)	10,1 (± 0,9)	12,1 (± 1,9)	2081 (± 490)
P	0,765	0,565	0,839	0,699
Mortalite (yok)	182000 (144000-233000)	10,2 (9,4-10,9)	11,7 (10,5-13,5)	1948 (1512-2347)
	233000 (183000-255000)	10,3 (10,1-11)	11,7 (10,5-13,3)	2246 (1919-2736)
P	0,141	0,841	0,892	0,082

RDS: Respiratuvar distres sendromu, **PDA:** Patent duktus arteriozus, **İVK:** İntraventriküler kanama, **BPD:** Bronkopulmoner displazi, **NEK:** Nekrotizan enterokolit, **ROP:** Prematüre retinopatisi, **ENS:** Erken neonatal sepsis, **GNS:** Geç neonatal sepsis, **MPV:** Ortalama trombosit hacmi, **PDW:** Trombosit dağılım genişliği **PMI:** Trombosit kütle indeksi

Çalışma grubundaki SGA olan bebeklerin ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarındaki ortalama trombosit sayısı değerleri $161421/\text{mm}^3 (\pm 41611)$, SGA olmayanların ise $210595/\text{mm}^3 (\pm 67145)$ idi. SGA bebeklerin trombosit sayıları SGA olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük saptandı ($p=0,004$).

Çalışma grubundaki SGA olan bebeklerin ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarındaki MPV, PDW ve PMI değerleri ile SGA olmayan bebekler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışma grubundaki bebekler arasında SGA olan ve olmayanların trombosit parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 16’da verilmiştir

Tablo 16. Çalışma grubundaki bebekler arasında SGA olan ve olmayanların trombosit parametrelerinin karşılaştırılması

Çalışma grubu	Trombosit sayısı	MPV değeri	PDW değeri	PMI değeri
	<i>mean ($\pm$ SS)</i>			
SGA (n=19)	161421 (± 41611)	10,7 ($\pm 0,7$)	12,5 ($\pm 1,9$)	1850 (± 452)
SGA (yok) (n=47)	210595 (± 67145)	10,2 ($\pm 0,9$)	12 ($\pm 2,3$)	2123 (± 632)
p	0,004	0,598	0,056	0,128

SGA: Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı, **MPV:** Ortalama trombosit hacmi **PDW:** Trombosit dağılım genişliği, **PMI:** Trombosit kütle indeksi

Çalışma grubundaki bebekler arasında trombositopenisi olanlar ve olmayanların invaziv mekanik ventilasyon süresi, non-invaziv mekanik ventilasyon süresi, tam enteral beslenmeye geçiş süresi ve hastane yatış süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışma grubundaki bebekler arasında trombositopenisi olan ve olmayanların invaziv mekanik ventilasyon süreleri, non-invaziv mekanik ventilasyon süreleri, tam enteral beslenmeye geçiş süreleri ve hastane yatış sürelerinin karşılaştırılması Tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17. Çalışma grubundaki bebekler arasında trombositopenisi olan ve olmayanların invaziv mekanik ventilasyon süreleri, non-invaziv mekanik ventilasyon süreleri, tam enteral beslenmeye geçiş süreleri ve hastane yatış sürelerinin karşılaştırılması

Çalışma grubu	İnvaziv mekanik ventilasyon süresi	Non-invaziv mekanik ventilasyon süresi	Tam enteral beslenmeye geçiş süresi	Hastane yatış süresi
	<i>median (IQR)</i>			
Trombositopeni (var) (n=18)	4,5 (1-7,5)	8,5 (3,5-40)	11,5 (7,25-14)	52,5 (34-77)
Trombositopeni (yok) (n=48)	3,3 (1-5,2)	6,5 (1-20)	10,5 (9,5-16,5)	47,5 (27-81)
P	0,052	0,177	0,260	0,629

Çalışma grubundaki bebekler arasında trombositopenisi olan ve olmayanların klinik özellikleri karşılaştırıldığında gruplar arasında RDS, PDA, İVK, BPD, NEK, ENS, GNS, tedavi gerektiren ROP ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tablo 18. Çalışma grubundaki bebekler arasında trombositopenisi olan ve olmayanların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Çalışma grubu	Trombositopeni (var) (n=18)	Trombositopeni (yok) (n=48)	p
	n (%)		
RDS	11 (%61,1)	37 (%77)	0,194
PDA (tedavi gerektiren)	6 (%33,3)	21 (%43,7)	0,443
İVK (evre 2 ve üzeri)	1 (%5,5)	3 (%6,2)	0,916
BPD (orta ve ağır)	6 (%33,3)	10 (%20,8)	0,291
NEK (evre 2 ve üzeri)	4 (%22,2)	7 (%14,5)	0,458
ROP (tedavi gerektiren)	2 (%11,1)	3 (%6,5)	0,068
ENS	1 (%5,5)	5 (%10,4)	0,102
GNS	5 (%27,7)	15 (%31,2)	0,412
Mortalite	2 (%11)	9 (%18,7)	0,212

RDS: Respiratuvar distres sendromu, **PDA:** Patent duktus arteriozus, **İVK:** İntraventriküler kanama, **BPD:** Bronkopulmoner displazi, **NEK:** Nekrotizan enterokolit **ROP:** Prematüre retinopatisi, **ENS:** Erken neonatal sepsis, **GNS:** Geç neonatal sepsis

5.TARTIŞMA

Preeklampsi, gebelikte hipertansiyon, proteinüri ve organ disfonksiyonu ile seyreden; prematüre doğuma yol açarak hem kendi komplikasyonları hem de prematürelikle ilişkili riskleri artıran ciddi bir obstetrik durumdur. Çalışmamız, prematüre bebeklerde maternal preeklampsinin hematolojik sistem ve yenidoğan morbidite-mortalitesi üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçlamaktadır.

Preeklampside anormal plasantasyon nedeniyle oluşan yetersiz plasental perfüzyon plasental yetmezliğe yol açarak fetal beslenme yetersizliği ve IUGR'a sebep olmaktadır. Literatürde yapılan çalışmalarda Sibai ve ark. ile Baschar ve ark.'nın (245, 246) yaptıkları çalışmalarda preeklampside SGA sıklığının arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda mevcut çalışmaların bulgularını destekler şekilde preeklampitik anne bebeklerinde SGA sıklığının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artmış olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde Nakimuli ve ark.'nın (247) 2020 yılında 2431 yenidoğan üzerinde, gebelik haftası gözetmeksizin yaptıkları bir çalışmada maternal preeklampsi ile takip edilen gebeliklerden doğan bebeklerin daha düşük doğum ağırlığına sahip oldukları gösterilmiştir. Xiong ve ark.'nın (248) 97.270 yenidoğan üzerinde yaptıkları çalışmada da, özellikle 32. gebelik haftasından küçük doğan preeklampitik anne bebeklerinin istatistiksel olarak daha düşük doğum ağırlıkları ile doğdukları gösterilmiştir. Tüm bunların yanında Uğurlu ve ark.'nın (249) yaptıkları bir çalışmada ise maternal bakım kalitesinin yüksek olduğu popülasyonlarda, erken tanı ve yönetim stratejileri ile preeklampitik anne bebeklerinde büyüme geriliği riskinin azaltılabileceği belirtilmektedir. Çalışmamızda her iki grup arasında doğum ağırlıkları açısından anlamlı bir farklılık görülmemiş olup bunun nedeni olarak gelişen maternal bakım stratejileri ve perinatal gebelik takiplerinin düzenli yapılması olabileceği gibi düşük doğum ağırlığının preeklampsi dışında başka birçok faktörle de ilişkili olabileceği düşünüldü.

Preeklampsi ile takip edilen gebeliklerde maternal ve fetal komplikasyon risklerinin artması nedeniyle sezaryen doğum oranları, normal gebeliklere kıyasla belirgin şekilde daha yüksektir. Pasokpuckdee ve ark.'nın (250) 2023 yılında yaptıkları bir çalışmada preeklampsi ile takip edilen gebelerin daha sık sezaryen yol ile doğum yaptıkları gösterilmiştir. Ülkemizde Kumru ve ark.'nın (251) yaptıkları

çalışmada da benzer şekilde ağır preeklampsi ile takip edilen gebeliklerin, olmayanlara göre daha sıklıkla sezaryen yol ile doğum yaptıkları gösterilmiştir. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olacak şekilde sezaryen doğum yöntemi preeklampitik anne bebeklerinde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla bulunmuştur.

Preeklampitik annelerden doğan yenidoğanların, intrauterin hipoksi ve intrauterin stres gibi etkenlere bağlı olarak APGAR skorlarının anlamlı derecede daha düşük olduğu bilinmektedir. Tian ve ark.'nın (252) 185.687 canlı doğumu içeren çalışmasında preeklampitik anne bebeklerinin 1. ve 5. dakika APGAR skorlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Demirel ve ark.'nın (253) da çalışmalarında preeklampitik anne bebeklerinin 1 ve 5. dakikadaki APGAR skorları değerlerinin preeklampitik olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ise literatürden farklı olarak gruplar arasında APGAR skorları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durum preeklampsinin etkilerinin heterojen olması, perinatal gebelik takiplerinin yapılarak fetal iyilik haline göre doğum kararının zamanında alınması, uygun merkezde doğum ve güncel yenidoğan canlandırma programlarının etkin uygulanması ile açıklanabilir.

Preeklampsinin fetal cinsiyet ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar mevcut olmakla birlikte, bu ilişkiyi doğrulamayan ve cinsiyetin preeklampsi gelişiminde belirleyici bir faktör olmadığını savunan araştırmalar da bulunmaktadır. Elsmen ve ark.'nın (254) 1.158.276 yenidoğan üzerinde yaptıkları bir çalışmada erkek cinsiyetin tüm gestasyon haftalarında preeklampsi gelişimi için daha yüksek risk taşıdığını gösterse de aynı çalışmada tabakalı örnekleme 32 gebelik haftasından önce bu riskin kız cinsiyet için daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çalışmadan farklı olarak, Beyan ve ark.'nın (255) 3.900 preeklampitik gebe üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, fetal cinsiyetin preeklampsi gelişiminde anlamlı bir etkisinin olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Yapılan çalışmalarda cinsiyet ve preeklampsi arasında ilişkinin varlığı kesin olarak ortaya konulamamıştır. Çalışmamızda iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Yang ve ark.'nın 2022 (256) yılında yayımladıkları bir derlemede gestasyonel diyabet varlığının preeklampsi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu

bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise preeklampsisi ile gestasyonel diyabet varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış olup bunun nedeni çalışmamızın retrospektif yapısı ve gebelerin glisemik kontrolleri, eşlik eden obezite gibi komorbiditeler açısından verilerimizin yeterli olmaması ile açıklanabilir. Mevcut ilişkiyi incelemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Respiratuvar distres sendromu (RDS), prematüre bebeklerde solunum sıkıntısının en sık nedenidir. Sıklığı gestasyon haftasıyla ters orantılıdır. Türk Neonatoloji Derneği (TND)'nin 2016-2017 yılları arasında yürüttüğü çalışmaya göre 32 hafta altı 3490 prematüre bebekte RDS sıklığı %70,3 olarak bulunmuştur (175). Çalışmamızda tüm hasta popülasyonu incelendiğinde RDS görülme sıklığı %75,6 olarak bulunarak literatür ile benzer bir sonuç elde edilmiştir. Gruplar açısından değerlendirildiğinde çalışma ve kontrol gruplarımız arasında RDS sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde yapılan çalışmalarda preeklampsinin RDS sıklığını hafifçe artırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (257). Bu durumun plasental dolaşımında artan anti-anjiyojenik faktörlerin fetal akciğerlerin alveoler ve vasküler gelişimini olumsuz etkilemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızda gruplar arasında fark bulunmamasının nedeni olarak örneklemimizin görece küçük olması, aynı zamanda ileri preterm ve aşırı düşük doğum ağırlıklı bebek sayımızın yetersiz olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Fetal yaşamda açık olması gereken duktus arteriosus fizyolojik olarak doğumdan sonraki ilk 72 saatte kapanmalıdır. Prematüre bebeklerde bu kapanma gecikebilir veya hiç olmayabilir. Sung ve ark.'nın (258) yaptıkları bir çalışmada 28 gebelik haftasından küçük doğan prematüre bebeklerde PDA görülme sıklığı %60-70 arasında olduğu gösterilmiştir. TND'nin PDA rehberinde ise otuz haftadan küçük doğup, RDS nedeniyle tedavi alan bebeklerde PDA sıklığı %65 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise tüm hasta popülasyonu incelendiğinde tedavi gerektiren PDA sıklığı %49,2 olarak bulunmuştur. Gruplar açısından karşılaştırıldığında çalışma ve kontrol gruplarımız arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde preeklampsisi ve PDA arasındaki ilişki henüz net değildir ve bu ilişkiyi araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (259). Bu

nedenle, preeklampsi ve PDA arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Pande ve ark.'nın (260) 2023 yılında yayımladıkları bir derlemede 32 hafta ve altında doğan bebeklerde evre 2 ve üzerinde İVK sıklığı %12,1 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda tüm hasta popülasyonu incelendiğinde evre 2 ve üzerinde İVK görülme sıklığı %10,8 olarak bulunmuş olup sonuçlarımız literatür ile uyumludur. İVK ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi ele alan literatürdeki çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, mevcut veriler çelişkili sonuçlar içermektedir. Shah ve ark. ile Morsing ve ark. (261, 262) tarafından yürütülen çalışmalarda, preeklampsi varlığının preterm yenidoğanlarda İVK insidansını ve kanama şiddetini azaltabileceğine yönelik bulgulara ulaşılmıştır. Bu çalışmalarda, maternal preeklampsiye bağlı olarak uygulanan antenatal kortikosteroid ve magnezyum sülfat tedavilerinin nöroprotektif etkilerinin veya fetal adaptif mekanizmaların rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Ancak Duramaz ve ark.'nın (4) gerçekleştirdiği çalışmalarında, preeklampsi ile İVK arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olup, bu durum patofizyolojik bağlantıya dair mekanizmaların heterojenitesine veya çalışma popülasyonlarındaki farklılıklara bağlanmıştır. Çalışmamızda gruplar arasında İVK arasında bir ilişki kurulamamıştır. Mevcut ilişkinin net olarak ortaya konulması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Bronkopulmoner displazi (BPD), özellikle çok erken doğan prematüre bebeklerde alveoler ve pulmoner vasküler gelişimin erken doğum ve devamındaki süreçlerden olumsuz etkilenmesi sonucu ortaya çıkan kronik bir akciğer hastalığıdır. Jiangsu Eyaleti Yenidoğan Çalışma Grubu tarafından 2022 yılında yayımlanan bir derlemede, 17 merkezden 32 gebelik haftasından küçük toplam 2603 bebek çalışmaya dahil edilmiş olup orta ağırlıkta BPD insidansı %36,9, ağır BPD insidansı ise %8,6 olarak bulunmuştur (263). Çalışmamızda tüm hasta popülasyonu incelendiğinde orta veya ağır BPD ile izlenen hastaların sıklığı %27,6 olarak bulunmuş olup sonuçlarımız literatür ile uyumludur. Süleyman ve ark.'nın (264) yaptıkları bir çalışmada preeklampsinin BPD gelişimi için bir risk faktörü olmadığı sonucuna ulaşmışlardır. Aynı şekilde Vora ve ark.'nın (265) 2025 yılında yaptıkları bir diğer çalışmada da preeklampsi ile BPD arasında bir ilişki

kurulamamıştır. Çalışmamızda gruplar arasında BPD açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamış olup sonuçlarımız literatür ile uyumludur.

Nekrotizan enterokolit (NEK), sıklıkla prematüre bebeklerde görülen ve sindirim sisteminde şiddetli enflamasyon, iskemik doku hasarı ve nekroz ile karakterize, hayati risk taşıyan bir klinik tablo olarak kabul edilmektedir. Türk Neonatoloji Derneği'nin verilerine göre prematüre bebeklerde NEK sıklığı %3-15 arasında gösterilmektedir (178). Çalışmamızda tüm hasta popülasyonunda evre 2 ve üzeri NEK sıklığı %14,6 olarak bulunmuştur. Sonuçlarımız literatürdeki bulgular ile benzerlik göstermektedir. Çetinkaya ve ark.'nın (266) yaptıkları bir çalışmada NEK gelişimi için preeklampsinin tek başına bir risk faktörü olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Benzer şekilde Perger ve ark.'nın (267) yaptıkları bir diğer çalışmada da preeklampsinin NEK gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Çalışmamızda preeklampsi varlığı ile NEK gelişimi arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonucun olası nedenleri arasında; kısıtlı örneklem büyüklüğü, çok düşük doğum ağırlıklı ve ileri derecede prematüre bebek sayısının sınırlı olması yer alabilir. Söz konusu faktörler, preeklampsinin NEK üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmek için gereken istatistiksel gücü azaltmış ve heterojen klinik tabloların yorumlanmasını kısıtlamış olabilir.

Prematüre retinopatisi (ROP), düşük doğum ağırlıklı ve erken doğmuş bebeklerde görülen, retinanın damarlanma sürecinin tamamlanamaması sonucu ortaya çıkan vasküler-proliferatif bir hastalıktır. Baş ve ark.'nın (268) 2017 yılında ülkemizde yaptıkları TR-ROP çalışmasında 32 gebelik haftasından küçük bebeklerde ileri evre ROP sıklığı %8,9 olarak bulunmuştur. Garcia ve ark.'nın (269) 2024 yılında yayımladıkları bir derlemede 32 gebelik haftasından küçük bebeklerde tedavi gerektiren ROP sıklığı ise %7,5 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda tüm hasta popülasyonu incelendiğinde tedavi gerektiren ROP sıklığı ise %9,7 olarak sonuçlanmıştır. Çalışmamızda mevcut sonuçlar literatür ile paralellik göstermektedir. Çalışmamızda, preeklampsi ile ROP gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu, son yıllarda yayımlanan çok merkezli gözlemsel çalışmalarla da paralellik göstermektedir. Örneğin Rashidian ve ark.'nın (270) 2025 yılında yayımladıkları bir derlemede preeklampsinin ROP

gelişimi üzerindeki etkisinin halen tartışmalı olduğu, bazı çalışmalarda koruyucu bir etki gösterilirken bazılarında hiçbir anlamlı ilişki bulunmadığı belirtilmiştir. Benzer şekilde Bektaş ve ark.'nın (271) ileri prematüre bebekler üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada ROP ile ilişkili esas belirleyici faktörlerin; gestasyon yaşı, doğum ağırlığı ve enflamatuvar parametreler olduğu, preeklampsinin bağımsız bir risk faktörü olarak öne çıkmadığı bildirilmiştir. Dolayısıyla çalışmamızda preeklampitik annelerin bebeklerinde ROP insidansının farklılık göstermemesi, literatürdeki bulgularla uyumludur. Bu sonuçlar, preeklampsinin ROP gelişimi üzerindeki etkisinin tek başına belirleyici olmayabileceğini ve ROP'un multifaktöriyel bir patogenezele geliştiğini düşündürmektedir.

Yenidoğan sepsisi, yenidoğan döneminde ortaya çıkan ve sistemik enfeksiyon bulgularıyla seyreden ciddi bir klinik tablodur. Erken neonatal sepsis genellikle doğumdan sonraki ilk 72 saat içinde ortaya çıkar ve sıklıkla vertikal geçişle (intrapartum/perinatal) bulaşan ajanlara bağlıdır; geç neonatal sepsis ise 72 saatten sonra gelişir ve daha çok nozokomiyal ya da çevresel kaynaklı enfeksiyonlarla ilişkilidir. Odabaşı ve ark.'nın (272) yaptıkları bir çalışmada ülkemizde 1500 gram altında doğan bebeklerde geç başlangıçlı sepsis sıklığı %15-25 arasındadır. Çalışmamızda tüm hasta popülasyonu değerlendirildiğinde, geç başlangıçlı sepsis oranı %29,1 olarak bulunmuş olup, bu oran literatür ile genel olarak uyumlu fakat hafif yüksek düzeydedir. Okumura ve ark.'nın (273) 2024 yılında yaptıkları bir çalışmada 32 haftanın altında doğan prematüre bebeklerde erken başlangıçlı sepsis vaka sıklığı %2,2 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda tüm hasta popülasyonu incelendiğinde erken başlangıçlı sepsis sıklığı %7,5 olarak bulunmuş olup özellikle erken sepsis oranımız literatürden daha yüksektir. Merkezimizin bölgedeki üçüncü basamak bir sağlık kurumu olması ve yüksek riskli, komplikasyonlu gebeliklerin takip edilmesi, erken başlangıçlı sepsis oranımızın literatür ortalamalarına göre daha yüksek bulunmasında etkili olabilir. Ayrıca, ileri düzey obstetrik girişimlerin ve acil doğumların sık uygulanması da erken sepsis gelişimini tetikleyebilecek klinik koşullar yaratmaktadır.

Khabbache ve ark. 2021 yılında yaptıkları, 31 hafta altındaki 682 prematüre bebeği değerlendirdikleri bir çalışmada 28 hafta altındaki bebeklerin ortanca invaziv mekanik ventilasyon süreleri 6 (1-18,5) gün, ortanca non-invaziv mekanik

ventilasyon sürelerini ise 41 (28-56) gün; 28-31 hafta arasındaki bebekler için ortanca invaziv mekanik ventilasyon sürelerini 1 (0-3) gün, ortanca non-invaziv mekanik ventilasyon sürelerini ise 17 (7-30) gün olarak bulunmuştur. Çalışmamızda tüm hasta popülasyonu incelendiğinde bebeklerin ortanca invaziv mekanik ventilasyonda kalma süreleri 4 (1-10) gün olarak literatür ile uyumlu bulunurken, ortanca non-invaziv mekanik ventilasyonda kalma süreleri 11 (3-27) gün ile literatürden daha kısa saptanmıştır. Bu durum hasta sayımızın kısıtlı olması ve nispeten daha büyük gebelik haftası ve doğum ağırlıklarına sahip olmaları ile açıklanabilir. Çalışmamızda preeklampitik ve kontrol grubu arasında non-invaziv ve invaziv mekanik ventilasyon süreleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Literatürde bu konuyu araştıran çalışma sayısı oldukça kısıtlı olarak görülmekle birlikte Paul ve ark.'nın (274) yaptıkları bir çalışmada preeklampsi ile mekanik ventilasyon gereksinimi arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Öte yandan, Çetinkaya ve ark.'nın (275) gerçekleştirdiği bir çalışmada, preeklampitik gebelikten doğan prematüre bebeklerde mekanik ventilasyon ve oksijen desteği süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu bildirilmiştir. Literatürde, preeklampsinin ventilasyon süresini etkilediğine dair farklı görüşler bulunmaktadır. Bu konu hakkında daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Manuck ve ark.'nın (276) 115.502 yenidoğan üzerinde yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında, 23 haftalık doğan bebeklerde mortalite %44,2, 31 haftalık doğan bebeklerde ise %1 olarak bulunmuştur. Bajva ve ark.'nın (277) 3083 prematüre üzerinde yaptıkları bir diğer çalışmada ise 32 gebelik haftasından önce doğan bebeklerde genel mortalite oranı %19 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda tüm hasta popülasyonu incelendiğinde bebeklerin mortalite oranı %16,2 olarak bulunmuştur. Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri tabakalı örneklem yapılmamış olmasıdır ancak genel olarak mortalite oranlarımızın literatür ile benzerlik gösterdiği sonucuna ulaşılabilir. Gruplar arası değerlendirmede ise preeklampsi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Morsing ve ark.'nın (261) yaptıkları bir çalışmada preeklampsinin mortaliteyi azaltabileceği öne sürülmüş olup, aksine Paul ve ark.'nın (278) yaptıkları başka bir çalışmada ise preeklampsinin tek başına mortalite için anlamlı bir risk faktörü olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. İlgili ilişkinin daha net bir biçimde ortaya konulabilmesi için, daha

büyük örneklem gruplarıyla ve prospektif tasarımla gerçekleştirilecek ileri düzey çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Preeklampsinin prematüre doğum üzerindeki bilinen etkileri göz önüne alındığında, literatürde bu gruptaki yenidoğanlarda artmış morbidite ve mortalite oranlarının bildirildiği dikkat çekmektedir (279). Ancak çalışmamızda, preeklampitik annelerden doğan bebekler ile kontrol grubundaki bebekler arasında morbidite oranları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Elde ettiğimiz bu bulgular, merkezimizde yürütülen perinatal takiplerin özenli biçimde sürdürülmesi ve doğum kararlarının zamanında verilmesi ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca, hasta sayımızın nispeten sınırlı olması ve özellikle 28 hafta altı gestasyon yaşına ve 1000 gram altı doğum ağırlığına sahip, yüksek riskli bebeklerin azlığı da istatistiksel güç üzerinde etkili olmuş olabilir. Öte yandan, preeklampsinin fetüs üzerindeki etkilerinin, prematüritenin doğrudan neden olduğu komplikasyonlarla örtüşmesi, gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ortaya çıkmamasına yol açmış olabilir. Bu nedenle, elde edilen sonuçların daha geniş popülasyonlara genellenebilmesi için çok merkezli, daha büyük örneklem gruplarına sahip ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Preeklampitik annelerden doğan prematüre bebeklerde, utero-plasental yetmezlik ve artmış enflamatuvar yanıt gibi etkenlere bağlı olarak gelişen trombositopeni sık karşılaşılan bir hematolojik bozukluktur (280). Bayoumi ve ark.'nın (281) 211 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada preeklampitik anne bebeklerinde trombositopeni sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Sürücü ve ark.'nın (282) ülkemizde yaptıkları çalışmada da preeklampitik anne bebeklerinin kord kanlarında trombosit sayılarının belirgin şekilde daha düşük olduğunu göstermiştir. Preeklampitik annelerin bebeklerinde artan trombositopeni sıklığı, TPO üretiminde azalma veya periferik trombosit tüketiminin artması ile açıklanabilir (283). Ayrıca preeklampsi ile ilişkili maternal enflamasyon ve oksidatif stresin, fetal hematopoietik kök hücrelerin proliferasyonunu baskılayabileceği görüşü yaygın olarak kabul görmektedir. Maternal dolaşımda artan pro-enflamatuvar sitokinler ve anti-anjiyojenik faktörler (sFlt-1), plasental bariyeri geçerek fetal hematopoezis üzerinde direkt inhibitör etki gösterebilir (284). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak preeklampitik anne bebeklerinde

trombosit sayısı, preeklampitik olmayan anne bebeklerine göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulunmuştur. Aynı zamanda çalışma grubumuzda trombositopeni sıklığı da kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde daha fazladır.

Preeklampitik annelerin bebeklerinde MPV değerlerinin artış gösterdiği bazı çalışmalar da gösterilmiştir. Trombosit hacmindeki bu artışın, artan trombosit tüketimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (162). Bunun yanı sıra, enflamatuvar süreçlerin yoğun olduğu durumlarda MPV değerinin yükseldiği bilinmektedir. Bu doğrultuda, preeklampitik anne bebeklerinde gözlenen MPV artışının bir diğer nedeninin enflamatuvar süreçlerin etkisi olduğu öne sürülmektedir (153). Selçuk ve ark.'nın (285) 2021 yılında ülkemizde 147 yenidoğan üzerinde yaptıkları çalışmada preeklampitik annelerin bebeklerinde anlamlı olacak şekilde daha yüksek MPV değerleri olduğunu gösterilmiştir. Ancak Akcan ve ark.'nın (286) yaptıkları çalışmada ise preeklampitik annelerin bebeklerinde preeklampsi olmayan gruba göre MPV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda ise preeklampitik annelerden doğan bebeklerde ortalama MPV değerleri $10,2 (\pm 0,9)$ fL olarak bulunmuş olup, preeklampsi olmayan gruba göre daha yüksek değerde olsa da istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir. MPV değeri trombosit üretim hızı ve periferik tüketim arasındaki dengeyi yansıtmaktadır. Ayrıca preeklampitik annelerin bebeklerinde kronik hipoksi, kemik iliğinde immatür trombosit üretimini artırabilmektedir. Ancak aynı zamanda, mikrovasküler hasar nedeniyle artmış trombosit tüketimi MPV değerini stabilize etmektedir (287). Bu dinamik denge çalışmamızda MPV'nin neden kontrol grubu ile benzer çıktığını açıklayabilir. Ayrıca çalışmamızda, yalnızca 32 gebelik haftasından küçük prematüre bebeklerin dahil edilmesi nedeniyle geç başlangıçlı preeklampsi vakaları bulunmamaktadır. Erken başlangıçlı preeklampsi vakalarında plasental yetmezlik ve fetal hipoksi daha ön plandayken, geç başlangıçlı preeklampsi vakalarında endotel disfonksiyonu bulguları daha ön plandadır (288). Bu nedenle çalışmamızda MPV değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamış olabilir. Literatürde preeklampitik anne bebeklerinde MPV değerlerini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur, kesin bir sonuca varmak için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Preeklampitik annelerden doğan yenidoğanlarda PDW değerlerinde artış gözlemlendiğine dair çeşitli çalışmalar mevcuttur; ancak bu konudaki literatür verisi henüz sınırlıdır. Wu ve ark.'nın (289) yaptıkları bir çalışmada preeklampitik annelerde daha yüksek PDW değerlerinin görüldüğü sonucuna ulaşılmıştır. Benzer şekilde, Aliabad ve ark. (290) da preeklampitik annelerden doğan bebeklerde PDW değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda preeklampitik anne bebeklerinde PDW değeri ortanca değerleri 11,7 fL (10,4-13,3) olarak bulunmuştur ve preeklampitik olmayan annelerin bebeklerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. Bu artışın, enflamatuvar süreçler sırasında trombositlerin daha geniş yüzey alanı kazanmak amacıyla şekil değiştirmesi ve psödopod formasyonları oluşturması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Sonuç olarak, çalışmamızda PDW değerlerinin preeklampitik anne bebeklerinde daha yüksek olduğu literatürle uyumlu biçimde saptanmıştır.

Çalışmamızda preeklampitik anne bebeklerinde ortalama PMI değeri 2056 fL/nL (± 601) olarak bulunmuş olup, preeklampitik olmayan anne bebeklerine göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktür. Literatürde PMI değerinin preeklampitik annelerde azaldığını gösteren az sayıda çalışma mevcuttur. Taşın ve ark.'nın (291) 290 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada preeklampitik gebelerin PMI değerlerinin istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu sonucuna ulaşmıştır. PMI değerinin artışı ile enflamatuvar süreçler arasında kuvvetli bir ilişki olduğu da son yıllarda iyi bilinmektedir (292). Ancak özellikle yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda düşük olabileceği de gösterilmiştir (160, 165, 291). Literatürde preeklampitik anne bebeklerinde görülebilen BPD, NEK, ROP, İVK gibi enflamatuvar süreçlerin de ön planda olduğu morbiditeler ile düşük PMI değerinin korele olduğu birkaç çalışma mevcuttur (160, 165). Okur ve ark.'nın (17) 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada prematüre bebeklerde düşük PMI değeri ile BPD, NEK, ROP ve İVK arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Aynı zamanda Sheeha ve ark.'nın (164) 2016 yılında preeklampitik anneler üzerinde yaptıkları bir çalışmada düşük PMI değerlerinin görüldüğünü göstermişlerdir. Çalışmamızda PMI değeri ile yenidoğan morbiditeleri (PDA, İVK, BPD, NEK, ROP, ENS, GNS) ve mortalitesi arasındaki ilişkiye bakıldığında ise yalnızca yüksek PMI değeri ile İVK arasında istatistiksel bir ilişki kurulmuştur.

Bulgularımızda 32 gebelik haftasından küçük preeklampitik anne bebeklerinde düşük PMI değerleri saptanmasına rağmen, bu parametrenin morbidite (İVK) ile ilişkisi ters yöndedir. Çalışmamızda preeklampitik anne bebeklerinde düşük PMI değerleri, plasental yetmezlik ve intrauterin kronik hipoksiye bağlı trombositopeni ile ilişkili olabilir. Ancak preeklampitik grupta yüksek PMI ile İVK sıklığı arasındaki ilişki, artmış trombosit aktivasyonu veya reaktif trombositozun mikrodamar hasarına yol açabileceği ile açıklanabilir. Yüksek PMI'nin İVK ile ilişkisi, trombosit disfonksiyonunun veya hiperkoagülabilitateye ikincil gelişen vasküler kırılabilirliğin bir göstergesi olabilir. Bu bulgular, PMI'nın preeklampitik yenidoğanlarda hem trombositopeni hem de trombosit dinamiklerindeki değişimler açısından çift yönlü bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. İlişkinin patofizyolojisini aydınlatmak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Preeklampitik annelerden doğan yenidoğanlarda hemoglobin düzeylerinde artış gözlenmiş olup bu durum intrauterin hipoksiye verilen fizyolojik bir yanıt olarak değerlendirilmektedir. Preeklampsie bağlı utero-plasental perfüzyonun azalması, fetüste kronik hipoksiyi tetikleyerek eritropoietin salınımını artırır ve bu da fetal eritropoezde artışa yol açarak hemoglobin seviyelerinin yükselmesine neden olur (293). Khosravi ve ark.'nın (292) 2024 yılında yaptıkları bir çalışmada gestasyonel hipertansiyon ile izlenen annelerin bebeklerinde hemoglobinin değerlerinin olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda preeklampitik annelerin bebeklerinin ortanca hemoglobin değerleri 16,6 gr/dL (15,1-18) olarak bulunmuş olup, preeklampitik olmayan anne bebeklerine göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksektir. Çalışmamızda literatür ile benzer sonuçlar mevcuttur.

Preeklampitik gebeliklerden doğan yenidoğanlarda, lökopeni ve nötropeni gibi hematolojik anormalliklerin gelişebileceği bilinmektedir. Bu durumun temelinde intrauterin enflamatuvar stres, kemik iliği baskılanması ve preeklampsie bağlı plasental yetmezlik gibi mekanizmaların yer aldığı düşünülmektedir (294). Aliabad ve ark.'nın (295) 2022 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada, preeklampitik annelerden doğan bebeklerin nötrofil ve toplam beyaz küre sayılarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, çalışmamızda da preeklampitik annelerin bebeklerinde beyaz küre sayısının ortanca

değeri 5475/mm³ (4427–8140), nötrofil sayısı ise 1750/mm³ (717–2967) olarak saptanmış olup, bu değerler kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Preeklampsiye bağlı plasental yetmezliğin oluşturduğu fetal hipoksi ve oksidatif stresin, kemik iliğinde hematopoetik aktiviteyi baskılayarak özellikle nötrofil ve lenfosit öncüllerinin apoptozunu artırabileceği düşünülmektedir (161). Çalışmamızda lenfosit sayılarının ortanca değeri 2715/mm³ (2025–3485) olarak belirlenmiş olup, bu değer de kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Her ne kadar literatürde lenfosit sayılarıyla ilgili veri sınırlı olsa da lenfopeninin de lökopeni ve nötropeniyle benzer patofizyolojik süreçlerden kaynaklandığı varsayılabilir.

Hsieh ve ark.'nın (296) 2023 yılında 32 gebelik haftasından önce doğan prematüre yenidoğanlarda yaptıkları bir çalışmada trombositopeni ile İVK, NEK, ENS ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna varmışlardır. Ayrıca aynı çalışmada yüksek MPV değeri ile İVK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulmuştur. Go ve ark.'nın (18) 2020 yılında 1501 yenidoğan üzerinde yaptıkları bir diğer çalışmada trombosit sayısı düşüklüğü ile sepsis ve İVK arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde bir ilişki bulunmuştur, aynı çalışmada şiddetli trombositopeni varlığının mortalite riskini 4 kat artırdığı ve yüksek MPV değeri ile sepsis ve BPD arasında ilişki olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Çalışmamızda preeklampitik anne bebeklerinde trombosit parametreleri ile (trombosit sayısı, MPV, PDW, PMI) yenidoğan morbiditeleri (PDA, İVK, BPD, NEK, ROP, ENS, GNS) ve mortalitesi arasında bir ilişki olup olmadığı incelenmiş, PMI değerinin yüksekliği ile İVK arasında kurulan ilişki dışında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Çalışma grubundaki hastalar trombositopenisi olanlar ve olmayanlar olarak gruplara ayrılarak incelendiğinde ise benzer şekilde morbiditeler ve mortalite açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu durum örneklem sayımızın nispeten küçük olması, prematüreliliğin morbidite ve mortalite üzerindeki etkilerinin daha kuvvetli olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda preeklampitik anne bebeklerinde trombosit parametreleri (trombosit sayısı, MPV, PDW, PMI) ile invaziv/non-invaziv mekanik ventilasyon süreleri, tam enteral beslenmeye geçiş süresi ve hastanede kalış süresi arasındaki

ilişkiler değerlendirilmiştir. Analiz sonuçlarında, non-invaziv mekanik ventilasyon süresi ile trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde zayıf negatif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu, trombositopenisi olan prematüre bebeklerde non-invaziv ventilasyon ihtiyacı süresinin daha uzun sürebileceğini düşündürmektedir. Ulusoy ve ark.'nın (297) 2013 yılında 3515 yenidoğan üzerinde yaptıkları bir çalışmada mekanik ventilasyon ihtiyacı ile trombositopeni şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda bulduğumuz korelasyon literatür ile örtüşmektedir. Trombositopeninin, pulmoner immatürite veya enflamatuvar süreçlerle ilişkili olarak ventilasyon gereksinimini artırabileceği düşünülebilir. Ancak MPV ile non-invaziv ventilasyon süresi arasındaki sınırda anlamlı pozitif eğilim ($r = 0,224$; $p = 0,083$), trombosit aktivasyonunun pulmoner adaptasyon üzerindeki olası rolüne işaret etmekle birlikte, bu ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı çok kısıtlıdır ve klinik önemini netleştirmek için daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnvaziv mekanik ventilasyon süresi, tam enteral beslenmeye geçiş süresi ve hastanede kalış süresi ile trombosit parametreleri arasında ise anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir. Bu sonuçlar, trombosit parametrelerinin bu klinik sonuçlar üzerinde doğrudan bir etkisinin olmadığını veya etkilerinin gestasyonel yaş veya diğer perinatal faktörler tarafından maskelendiğini düşündürmektedir. Çalışmamızın önemli bir sınırlılığı, tek merkezli olması ve nispeten küçük örneklem büyüklüğüdür. Ayrıca, trombositopeninin altta yatan nedenleri (enfeksiyon, hipoksi, immünolojik faktörler) gibi karıştırıcı değişkenlerin detaylı analiz edilmemiş olması, bulguların yorumunu kısıtlamaktadır. Bununla birlikte, non-invaziv ventilasyon ile trombosit sayısı arasındaki negatif korelasyon, klinikte trombositopenisi olan prematüre bebeklerin ventilasyon gereksinimleri açısından yakından izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Fustolo ve ark.'nın (298) 2016 yılında gerçekleştirdikleri 660 yenidoğanı kapsayan çalışmalarında, SGA olarak doğan bebeklerde trombositopeni sıklığının, AGA olarak doğanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır. Benzer şekilde Christensen ve ark.'nın (246) 2016 yılında 2891 yenidoğan üzerinde yaptıkları bir başka çalışmada SGA olan yenidoğanların istatistiksel olarak daha yüksek trombositopeni oranına sahip

olduklarını göstermişlerdir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, preeklampitik anne bebeklerinde SGA olarak değerlendirilenlerin istatistiksel olarak daha düşük trombosit sayısına sahip oldukları sonucuna ulaşılmıştır. Bununla birlikte MPV, PDW ve PMI ile SGA arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Bu sonuç, bu parametrelerin preeklampitik gebeliklerde trombosit kinetiğini yeterince yansıtmıyor olabileceğini ya da fetal hemostatik mekanizmaların farklı düzenleyici yollarla etkilendiğini düşündürmektedir.

Preeklampitik anne bebeklerinde morbidite ve mortalitenin multifaktöriyel patogenezi (gelişmemiş immün sistem, organ gelişim eksikliği, hipoksik-iskemik hasar), trombosit parametrelerinin etkisini gölgeleyebilir. Örneğin sepsis veya İVK gelişiminde trombositopeni veya trombosit disfonksiyonu birincil patojenik faktör olmaktan ziyade, altta yatan sistemik enflamasyon veya hipoksinin bir sonucu olabilir. Bu durum, trombosit parametrelerinin morbidite ve mortalite ile nedensel ilişkisini değil, ikincil bir yansıma olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda, preeklampitik anne bebeklerinde genel olarak hemogram parametrelerinin literatürle uyumlu şekilde değiştiği gösterilmiştir. Ancak preeklampsin varlığı ile morbidite arasında anlamlı ilişki saptanmamış olması, hastalığın neonatal sonuçlara etkisinin multifaktöriyel mekanizmalarla veya çalışma grubunun heterojen yapısıyla ilişkili olabileceğini, ayrıca preeklampsiden ziyade prematüreliliğin morbiditeler üzerinde daha baskın olabileceğini düşündürmektedir. Trombosit parametrelerinin mortalite/morbidite ile ilişkisinin bulunmaması ise bu parametrelerin tek başına prognostik belirteç olarak yetersiz kalabileceğini, klinik değerlendirmelerde daha kapsamlı biyobelirteçlere ihtiyaç olduğunu ortaya koymuştur. Elde edilen veriler, preeklampitik gebeliklerde erken doğum yönetimi ve yenidoğan takibi için literatürü destekler niteliktedir. Çalışma, preeklampsinin neonatal etkilerinin anlaşılmasına katkı sağlamakla birlikte, morbiditeyi öngörmede yeni parametrelerin araştırılması gerekliliğini vurgulayarak ileri çalışmalara yol gösterici olabilir.

6.SONUÇLAR

1. Çalışmaya 32 gebelik haftasından küçük ve 1500 gramdan daha düşük doğum ağırlığına sahip olmak şartı ile dahil edilme kriterlerini karşılayan 66'sı (%35) preeklampitik anne bebeği (çalışma grubu), 119'u (%65) preeklampitik olmayan anne bebeği (kontrol grubu) olacak şekilde toplam 185 yenidoğan bebek alınmıştır.

2. Çalışmaya dahil edilen tüm bebeklerin ortalama gestasyonel haftaları 28,1 (26,3-29,5) hafta, ortalama doğum ağırlıkları 1020,5 ($\pm$ 268) gram olarak görülmüş olup 37 (%20) bebek SGA olarak değerlendirilmiştir.

3. Bebeklerin 90 (%48,6) tanesi erkek cinsiyete sahipti ve bebeklerin 171 (%92,4) tanesi sezaryen yol ile doğmuştur.

4. Bebeklerin 1. dakikadaki ve 5. dakikadaki APGAR skorları ortanca değerleri sırası ile 6 (5-7), 8 (6-8) olarak kaydedilmiştir.

5. Olguların maternal özellikleri incelendiğinde, anne yaşları ortalaması 30,7 ($\pm$ 5,98) yıl olarak bulunmuş olup annesinde diyabet olan olguların sayısı 18 (%9,7) olarak görülmüştür.

6. Antenatal steroid uygulanan bebek sayısı ise 160 (%86,5) olarak bulunmuştur.

7. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin morbidite ve mortalite oranları incelendiğinde ise 140 (%75,6) bebekte RDS, 91 (%49,2) bebekte tedavi gerektiren PDA, 20 (%10,8) bebekte ise evre 2 ve üzerinde İVK saptanmıştır.

8. 51 (%27,6) bebekte orta ve ağır BPD, 27 (%14,6) bebekte cerrahi veya klinik NEK, 18 (%9,7) bebekte ise tedavi gerektirecek düzeyde ROP görülmüştür.

9. Tüm olgular sepsis açısından incelendiğinde 14 (%7,5) bebekte ENS, 54 (%29,1) bebekte GNS saptanmıştır.

10. Bebeklerin tam enteral beslenmeye geçiş ortanca değerleri 10 (7-15) gün, invaziv mekanik ventilasyonda kalma süreleri ortanca değerleri 4 (1-10) gün, non-invaziv mekanik ventilasyonda kalma süreleri ortanca değerleri 11 (3-27) gün ve hastanede kalış süreleri ortanca değerleri ise 56 (34-80) gün olarak bulunmuştur.

11. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin genel mortalite sayısı ve oranı ise 30 (%16,2) olarak görülmektedir.

12. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında demografik veriler karşılaştırıldığında gestasyon haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet, APGAR skorları, anne yaşı, annede diyabet varlığı ve antenatal steroid kullanımı arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

13. Sezaryen yol ile doğum, çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek, ayrıca SGA doğum oranı yine çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptanmıştır.

14. Çalışma grubu ile kontrol grubundaki bebeklerin ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarındaki hemogram parametreleri incelendiğinde çalışma grubundaki bebeklerde beyaz küre sayıları, nötrofil sayıları ve lenfosit sayıları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulunmuştur.

15. Çalışma grubundaki bebeklerin ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarındaki trombosit sayısı değerleri ve PMI değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulunmuştur. Aynı zamanda PDW ve hemoglobin değerleri incelendiğinde ise çalışma grubundaki bebeklerde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek PDW ve hemoglobin değerleri görülmüştür.

16. Gruplar arasında MPV değerleri incelendiğinde ise iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

17. Gruplar trombositopeni sıklığı açısından incelendiğinde ise çalışma grubunda trombositopeni sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla bulunmuştur.

18. Çalışma grubundaki bebeklerin ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarındaki hemoglobin parametreleri incelendiğinde 18 (%27,3) bebekte trombositopeni, 2 (%3) bebekte yüksek MPV değeri, 5 (%7,6) bebekte yüksek PDW değeri, 11 (%16,7) bebekte lökopeni, 49 (%74,2) bebekte nötropeni ve 44 (%66,3) bebekte lenfopeni görülmüş olup çalışma grubundaki bebeklerde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde trombositopeni, lökopeni, nötropeni ve lenfopeni sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Yüksek ve düşük MPV, PDW değerleri ile ilgili ise istatistiksel anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

19. Çalışma grubundaki bebekler ile kontrol grubundaki bebekler morbiditeler (PDA, İVK, BPD, NEK, ROP, ENS, GNS), klinik özellikler (tam enteral beslenmeye geçiş süreleri, invaziv ve non-invaziv mekanik ventilasyonda kalma süreleri ve hastanede kalış süreleri) ve mortalite açısından karşılaştırılmış olup tüm değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır.

20. Çalışma grubundaki bebeklerin ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarındaki trombosit parametreleri (trombosit sayısı, MPV, PDW, PMI) ile invaziv-non invaziv mekanik ventilasyonda kalma süreleri, tam enteral beslenmeye geçiş süreleri ve hastanede kalış süreleri karşılaştırılmış olup trombosit sayısı ile non-invaziv mekanik ventilasyon süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve zayıf negatif yönde bir korelasyon olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

21. Çalışma grubundaki bebeklerin ilk 24 saat içerisinde alınan kanlarındaki trombosit parametreleri (trombosit sayısı, MPV, PDW, PMI) ile morbidite (PDA, İVK, BPD, NEK, ROP, ENS, GNS) ve mortaliteleri karşılaştırıldığında ise PMI değeri düşüklüğü ile İVK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna varılmış olup, diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır.

22. Çalışma grubundaki bebekler arasında SGA olan bebeklerin trombosit sayıları ortalama değeri istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır. MPV, PDW ve PMI değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

23. Çalışma grubundaki bebeklerde trombositopenisi olan ve olmayan bebekler arasında invaziv mekanik ventilasyon, non-invaziv mekanik ventilasyon, tam enteral beslenmeye geçiş ve hastaneye yatış süreleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.

24. Çalışma grubundaki bebeklerde trombositopenisi olan ve olmayan bebekler arasında morbidite (PDA, İVK, BPD, NEK, ROP, ENS, GNS) ve mortalite açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.

7.ÖZET

Preeklampitik Anne Bebeklerinde Trombosit Parametrelerinin Morbidite ve Mortalite ile İlişkisi

Prematüre doğumlar yenidoğan morbidite ve mortalitesinin en önemli belirleyicisidir. 32 gebelik haftasından önce doğan bebekler prematüritenin olası etkilerinin en fazla görüldüğü hasta grubudur. Preeklampsi ise hem maternal sistem üzerinde hem de yenidoğan üzerinde sistemik enflamasyon ile etkilerini gösteren anne ve bebek için ciddi morbidite ve mortalite nedeni olarak görülmektedir. Sistemik enflamatuvar olaylar sırasında trombosit parametrelerindeki değişimler son yıllarda iyi bilinmektedir ve literatürde preeklampitik anneler üzerinde trombosit parametrelerinin nasıl değiştiği ile ilgili çalışma sayısı yeterli düzeydedir. Ancak özellikle erken prematüre olarak doğan preeklampitik anne bebeklerinde tüm trombosit parametrelerini inceleyen ve bunların morbidite ve mortalite ile olan olası ilişkisini ortaya koyan çalışma sayısı kısıtlıdır.

Bu çalışma, preeklampitik annelerden doğan erken prematüre bebeklerin hematolojik parametrelerini, morbidite ve mortalite sonuçlarını, preeklampitik olmayan annelerin bebekleriyle karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçlamıştır. Aynı zamanda ikincil amaç olarak ise prematüre doğum kaynaklı morbidite ve mortalite sıklıkları, trombosit parametrelerinin morbidite ve mortalite üzerine etkilerini incelemeyi amaçlamaktadır. 1 Ocak 2018-31 Aralık 2022 tarihleri arasında hastanemizde doğan bebeklerin dosyaları, hastane elektronik veri sistemi üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir.

Bebeklerin 66'sı (%35) preeklampitik anne bebeği (çalışma grubu), 119'u (%65) ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışma grubundaki bebeklerin ortalama gestasyonel yaşı 28,1 (26,3-29,5) hafta, doğum ağırlığı 1020,5 ±268 gram olarak kaydedilirken, kontrol grubunda benzer demografik özellikler gözlenmiştir. Gruplar arasında anne yaşı, antenatal steroid kullanımı, APGAR skorları ve diğer temel parametreler açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak çalışma grubunda sezaryen doğum oranı (%92,4) ve SGA sıklığı (%27,3), kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Çalışma grubunda ilk 24 saatte alınan kan örneklerinde beyaz küre, nötrofil ve lenfosit sayıları kontrol grubuna göre anlamlı

düşük saptanmıştır. Trombositopeni sıklığı çalışma grubunda belirgin şekilde artmışken, trombosit sayısı ve PMI değeri düşük, PDW ve hemoglobin değeri ise yüksek bulunmuştur. MPV değerleri gruplar arasında benzerdir. PMI düşüklüğü ile İVK insidansı arasında anlamlı ilişki dışında, trombosit indeksleri ile diğer morbiditeler veya mortalite arasında bağlantı tespit edilememiştir. En sık görülen morbiditeler RDS (%75,6), tedavi gerektiren PDA (%49,2), orta veya ağır BPD (%27,6) olarak kaydedilmiştir. Sepsis açısından ENS (%7,5) ve GNS (%29,1) sıklığı belirlenmiş, mortalite oranı %16,2 olarak hesaplanmıştır. Çalışma ve kontrol grubu arasında morbidite (PDA, İVK, BPD, NEK, ROP, sepsis), mortalite, ventilasyon süreleri, hastanede kalış veya tam enteral beslenmeye geçiş süreleri açısından istatistiksel farklılık izlenmemiştir. Ancak çalışma grubunda trombosit sayısı ile non-invaziv ventilasyon süresi arasında zayıf negatif korelasyon dikkat çekmiştir. Bebeklerin tam enteral beslenmeye geçiş süresi ortanca değeri 10 (7-15) gün, invaziv mekanik ventilasyon süresi 4 (1-10) gün, non-invaziv ventilasyon süresi 11 (3-27) gün ve hastanede kalış süresi 56 (34-80) gün olarak kaydedilmiştir. Bu parametreler arasında gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Çalışma grubundaki bebekler arasında SGA olarak doğan bebeklerin ise istatistiksel olarak daha düşük trombosit sayısına sahip oldukları saptanmıştır.

Sonuç olarak bu çalışma, preeklampitik annelerden doğan erken prematüre bebeklerde belirgin hematolojik değişiklikler (lökopeni, nötropeni, trombositopeni, düşük PMI, yüksek hemoglobin, PDW) olduğunu ortaya koymuştur. Ancak bu değişikliklerin morbidite ve mortalite ile doğrudan ilişkili olmadığı sonucuna ve preeklampitik annelerin erken prematüre bebekleri ile preeklampitik olmayan annelerin bebekleri arasında morbidite ve mortaliteler arasında anlamlı fark olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Çalışma, erken prematüre yenidoğanlarda hematolojik parametrelerin izleminin önemini vurgularken, klinik sonuçları iyileştirmek için multidisipliner yaklaşımların gerekliliğini ortaya koymaktadır. Retrospektif tasarım, veri toplama sürecindeki potansiyel eksiklikler ve tek merkezli olması nedeniyle çalışmadaki sonuçların genellenebilirliği kısıtlı olabilir. Ayrıca, küçük örneklem büyüklüğü ve heterojen klinik özellikler, istatistiksel anlamlılığı etkilemiş olabilir. İleride prospektif çalışmalarla, daha geniş kohortlarda

preeklampsinin yenidoğan üzerindeki uzun dönem yenidoğan morbiditeleri üzerine etkileri ve hematolojik parametrelerin dinamik deęişimleri incelenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Erken prematüre, preeklampsi, hematolojik, morbidite



8.ABSTRACT

The Association of Platelet Parameters with Morbidity and Mortality in Infants of Preeclamptic Mothers

Preterm birth is the leading determinant of neonatal morbidity and mortality. Infants born before 32 weeks of gestation represent a high-risk group in which the adverse effects of prematurity are most pronounced. Preeclampsia, characterized by systemic inflammation, is a major cause of both maternal and neonatal morbidity and mortality. Changes in platelet parameters during systemic inflammatory responses have been well-documented in recent years, and there is a substantial body of literature exploring how these parameters are altered in preeclamptic mothers. However, there is a limited number of studies that comprehensively evaluate all platelet indices in preterm neonates born to preeclamptic mothers and examine their possible associations with morbidity and mortality.

This study aimed to compare hematologic parameters, morbidity, and mortality outcomes of early preterm infants born to preeclamptic mothers with those of infants born to non-preeclamptic mothers. A secondary aim was to investigate the frequency of morbidity and mortality related to prematurity, the impact of platelet indices on these outcomes, and various demographic characteristics of early preterm neonates.

Medical records of infants born at our hospital between January 1, 2018, and December 31, 2022, were retrospectively reviewed via the hospital's electronic data system. Among the infants included, 66 (35%) were born to preeclamptic mothers (study group), while 119 (65%) comprised the control group. The mean gestational age in the study group was 28.1 weeks (range: 26.3–29.5), and the mean birth weight was 1020.5 ± 268 grams. The control group had comparable demographic characteristics. No significant differences were observed between the groups regarding maternal age, antenatal steroid administration, APGAR scores, or other basic parameters. However, the rate of cesarean delivery (92.4%) and the incidence of small for gestational age (SGA) infants (27.3%) were significantly higher in the study group.

Within the first 24 hours of life, the study group exhibited significantly lower white blood cell, neutrophil, and lymphocyte counts compared to the control group. The frequency of thrombocytopenia was notably higher in the study group, with lower platelet counts and platelet mass index (PMI), but higher platelet distribution width (PDW) and hemoglobin levels. Mean platelet volume (MPV) was similar between the groups. Apart from a significant association between low PMI and the incidence of intraventricular hemorrhage (IVH), no significant relationship was found between platelet indices and other morbidities or mortality. The most common morbidities were respiratory distress syndrome (RDS) (75.6%), hemodynamically significant patent ductus arteriosus (PDA) requiring treatment (49.2%), and moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia (BPD) (27.6%). Early-onset sepsis (EOS) and late-onset sepsis (LOS) were observed in 7.5% and 29.1% of cases, respectively, with an overall mortality rate of 16.2%.

There were no statistically significant differences between the study and control groups in terms of morbidity (PDA, IVH, BPD, necrotizing enterocolitis [NEC], retinopathy of prematurity [ROP], sepsis), mortality, duration of mechanical ventilation, length of hospital stay, or time to achieve full enteral feeding. However, a weak negative correlation was noted between platelet count and the duration of non-invasive ventilation in the study group. The median time to full enteral feeding was 10 days (range: 7–15), invasive mechanical ventilation duration was 4 days (range: 1–10), non-invasive ventilation duration was 11 days (range: 3–27), and median length of hospital stay was 56 days (range: 34–80). No significant differences were found between the groups for these parameters. Notably, among the study group, infants born SGA had significantly lower platelet counts.

This study demonstrates that early preterm infants born to preeclamptic mothers exhibit distinct hematologic alterations, including leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, low PMI, and elevated hemoglobin and PDW levels. However, these changes were not found to be directly associated with neonatal morbidity or mortality, and no significant differences in morbidity or mortality outcomes were observed between infants born to preeclamptic and non-preeclamptic mothers. These findings emphasize the importance of monitoring hematologic parameters in

early preterm neonates and suggest the need for multidisciplinary approaches to improve clinical outcomes. The study's retrospective design, potential limitations in data collection, single-center setting, small sample size, and heterogeneous clinical characteristics may affect the generalizability and statistical power of the findings. Future prospective studies involving larger cohorts are needed to further investigate the long-term neurodevelopmental outcomes of infants born to preeclamptic mothers and the dynamic changes in their hematologic profiles.

Keywords: Early preterm, preeclampsia, hematological, morbidity



9.KAYNAKÇA

1. Mitrogiannis I, Evangelou E, Efthymiou A, Kanavos T, Birbas E, Makrydimas G, et al. Risk factors for preterm birth: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMC Medicine*. 2023;21(1):494.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
3. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol*. 2017;41(7):387-91.
4. Bursal Duramaz B, Bilgin L, Salihoglu Ö, Ertaş K, Hatipoğlu S. *Marmara Medical Journal*. 2017;30(1):8-13.
5. Fatemeh T, Marziyeh G, Nayereh G, Anahita G, Samira T. Maternal and perinatal outcome in nulliparous women complicated with pregnancy hypertension. *J Pak Med Assoc*. 2010;60(9):707-10.
6. Mouna K, Doddagowda SM, Junjegowda K, Krishnamurthy L. Changes in Haematological Parameters in Newborns Born to Preeclamptic Mothers - A Case Control Study in a Rural Hospital. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(7):Ec26-ec9.
7. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367(9516):1066-74.
8. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2005;105(2):402-10.
9. Selçuk SN, Yurdakök M, Yiğit Ş. Mean platelet volume (MPV) and neonatal outcomes of infants born to mothers with preeclampsia. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2021;18(1):712-6.
10. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(5):416-41.
11. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094-112.
12. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(14):1690-702.
13. Pankiewicz K, Szczerba E, Maciejewski T, Fijałkowska A. Non-obstetric complications in preeclampsia. *Prz Menopauzalny*. 2019;18(2):99-109.

14. de Boer K, ten Cate JW, Sturk A, Borm JJ, Treffers PE. Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160(1):95-100.
15. Udeh PI, Olumodeji AM, Kuye-Kuku TO, Orekoya OO, Ayanbode O, Fabamwo AO. Evaluating mean platelet volume and platelet distribution width as predictors of early-onset pre-eclampsia: a prospective cohort study. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2024;10(1):5.
16. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia.* 2010;14(1):28-32.
17. Okur N, Buyuktiryaki M, Uras N, Oncel MY, Ertekin O, Canpolat FE, et al. Platelet mass index in very preterm infants: can it be used as a parameter for neonatal morbidities? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(19):3218-22.
18. Go H, Ohto H, Nollet KE, Takano S, Kashiwabara N, Chishiki M, et al. Using Platelet Parameters to Anticipate Morbidity and Mortality Among Preterm Neonates: A Retrospective Study. *Front Pediatr.* 2020;8:90.
19. Wang X, Ma Y, Wang S, Dong W, Lei X. Platelet is the early predictor of bronchopulmonary dysplasia in very premature infants: an observational cohort study. *BMC Pulm Med.* 2022;22(1):109.
20. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):1.
21. Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, Ahn SY, Wang M, Makela SM, et al. Maternal mortality for 181 countries, 1980-2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. *Lancet.* 2010;375(9726):1609-23.
22. Wanderer JP, Leffert LR, Mhyre JM, Kuklina EV, Callaghan WM, Bateman BT. Epidemiology of obstetric-related ICU admissions in Maryland: 1999-2008*. *Crit Care Med.* 2013;41(8):1844-52.
23. Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol.* 2009;113(6):1299-306.
24. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Williams Obstetrics 23rd Edition McGraw Hill. New York. 2010;2010.
25. Selçuk S, Yurdakök M. Preeklampstik anne bebekleri. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi.* 2015;58:110-22.
26. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(1):S1-s22.

27. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté AM, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet*. 2011;377(9761):219-27.
28. Engelman B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(1):34-45.
29. Sutton ALM, Harper LM, Tita ATN. Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(2):333-47.
30. Conde-Agudelo A, Belizán JM. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *Bjog*. 2000;107(1):75-83.
31. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *Bmj*. 2016;353:i1753.
32. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016;387(10022):999-1011.
33. Williams PJ, Broughton Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(4):405-17.
34. Rana S, Karumanchi SA, Lindheimer MD. Angiogenic factors in diagnosis, management, and research in preeclampsia. *Hypertension*. 2014;63(2):198-202.
35. Jebbink J, Wolters A, Fernando F, Afink G, van der Post J, Ris-Stalpers C. Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome - a review. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(12):1960-9.
36. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(8):466-80.
37. Romero R, Chaiworapongsa T. Preeclampsia: a link between trophoblast dysregulation and an antiangiogenic state. *J Clin Invest*. 2013;123(7):2775-7.
38. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):275-89.
39. Cindrova-Davies T, Sferruzzi-Perri AN. Human placental development and function. *Semin Cell Dev Biol*. 2022;131:66-77.
40. Hecht JL, Zsengeller ZK, Spiel M, Karumanchi SA, Rosen S. Revisiting decidual vasculopathy. *Placenta*. 2016;42:37-43.

41. Stanek J. Histological Features of Shallow Placental Implantation Unify Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia. *Pediatr Dev Pathol*. 2019;22(2):112-22.
42. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest*. 1997;99(9):2152-64.
43. Stevens D, Al-Nasiry S, Bulten J, Spaanderman M. Decidual vasculopathy in preeclampsia: lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome. *Placenta*. 2013;34(9):805-9.
44. Salafia CM, Pezzullo JC, Ghidini A, Lopèz-Zeno JA, Whittington SS. Clinical correlations of patterns of placental pathology in preterm pre-eclampsia. *Placenta*. 1998;19(1):67-72.
45. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2000;356(9237):1260-5.
46. Garrido-Gomez T, Dominguez F, Quiñonero A, Diaz-Gimeno P, Kapidzic M, Gormley M, et al. Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(40):E8468-e77.
47. Moffett A, Colucci F. Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface. *J Clin Invest*. 2014;124(5):1872-9.
48. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(9):656-63.
49. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod*. 2003;69(1):1-7.
50. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol*. 2000;157(6):2111-22.
51. El-Sayed AAF. Preeclampsia: A review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017;56(5):593-8.
52. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374(1):13-22.
53. Bian X, Biswas A, Huang X, Lee KJ, Li TK, Masuyama H, et al. Short-Term Prediction of Adverse Outcomes Using the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine

Kinase 1)/PLGF (Placental Growth Factor) Ratio in Asian Women With Suspected Preeclampsia. *Hypertension*. 2019;74(1):164-72.

54. DEN220027. US Food and Drug Administration (FDA) approval letter.18 hwafigcdpDp.

55. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(6):1102-13.

56. Makris A, Thornton C, Thompson J, Thomson S, Martin R, Ogle R, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int*. 2007;71(10):977-84.

57. Yinon Y, Nevo O, Xu J, Many A, Rolfo A, Todros T, et al. Severe intrauterine growth restriction pregnancies have increased placental endoglin levels: hypoxic regulation via transforming growth factor-beta 3. *Am J Pathol*. 2008;172(1):77-85.

58. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011;31(1):33-46.

59. Malik A, Jee B, Gupta SK. Preeclampsia: Disease biology and burden, its management strategies with reference to India. *Pregnancy Hypertens*. 2019;15:23-31.

60. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med*. 2007;28(2):192-209.

61. Cnattingius S, Reilly M, Pawitan Y, Lichtenstein P. Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation of preeclampsia: a population-based Swedish cohort study. *Am J Med Genet A*. 2004;130a(4):365-71.

62. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Rønning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *Bmj*. 2005;331(7521):877.

63. Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(3 Pt 2):965-72.

64. Giannakou K, Evangelou E, Papatheodorou SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(6):720-30.

65. Tuohy JF, James DK. Pre-eclampsia and trisomy 13. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99(11):891-4.

66. Paré E, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim KH. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol.* 2014;124(4):763-70.
67. Chih HJ, Elias FTS, Gaudet L, Velez MP. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):449.
68. Levine RJ, Qian C, Maynard SE, Yu KF, Epstein FH, Karumanchi SA. Serum sFlt1 concentration during preeclampsia and mid trimester blood pressure in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(4):1034-41.
69. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1):7-22.
70. Burke SD, Zsengellér ZK, Khankin EV, Lo AS, Rajakumar A, DuPont JJ, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 promotes angiotensin II sensitivity in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2016;126(7):2561-74.
71. Eastabrook G, Brown M, Sargent I. The origins and end-organ consequence of pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(4):435-47.
72. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: The Role of Angiogenic Factors in Its Pathogenesis. *Physiology.* 2009;24(3):147-58.
73. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018;39(34):3165-241.
74. Prado RSd, Figueiredo EL, Magalhães TVB. Retinal detachment in preeclampsia. *Arquivos brasileiros de cardiologia.* 2002;79:185-6.
75. Orabona R, Sciatti E, Prefumo F, Vizzardi E, Bonadei I, Valcamonico A, et al. Pre-eclampsia and heart failure: a close relationship. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(3):297-301.
76. Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiovascular implications in preeclampsia: an overview. *Circulation.* 2014;130(8):703-14.
77. Vaught AJ, Kovell LC, Szymanski LM, Mayer SA, Seifert SM, Vaidya D, et al. Acute Cardiac Effects of Severe Pre-Eclampsia. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(1):1-11.
78. Arany Z, Elkayam U. Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation.* 2016;133(14):1397-409.

79. Damp JA, Arany Z, Fett JD, Blauwet L, Elkayam U. Imbalanced Angiogenesis in Peripartum Cardiomyopathy (PPCM). *Circ J*. 2018;82(10):2689.
80. McDermott M, Miller EC, Rundek T, Hurn PD, Bushnell CD. Preeclampsia: Association With Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Stroke. *Stroke*. 2018;49(3):524-30.
81. Postma IR, Slager S, Kremer HP, de Groot JC, Zeeman GG. Long-term consequences of the posterior reversible encephalopathy syndrome in eclampsia and preeclampsia: a review of the obstetric and nonobstetric literature. *Obstet Gynecol Surv*. 2014;69(5):287-300.
82. Crovetto F, Somigliana E, Peguero A, Figueras F. Stroke during pregnancy and pre-eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013;25(6):425-32.
83. Martin JN, Jr., Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol*. 2005;105(2):246-54.
84. Gonzalez Suarez ML, Kattah A, Grande JP, Garovic V. Renal Disorders in Pregnancy: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(1):119-30.
85. van der Graaf AM, Toering TJ, Faas MM, Lely AT. From preeclampsia to renal disease: a role of angiogenic factors and the renin-angiotensin aldosterone system? *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27 Suppl 3:iii51-7.
86. McDonald SD, Han Z, Walsh MW, Gerstein HC, Devereaux PJ. Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(6):1026-39.
87. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(4):933-45.
88. Perronne L, Dohan A, Bazeries P, Guerrache Y, Fohlen A, Rousset P, et al. Hepatic involvement in HELLP syndrome: an update with emphasis on imaging features. *Abdom Imaging*. 2015;40(7):2839-49.
89. Oe Y, Ko M, Fushima T, Sato E, Karumanchi SA, Sato H, et al. Hepatic dysfunction and thrombocytopenia induced by excess sFlt1 in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Sci Rep*. 2018;8(1):102.
90. Escobar Vidarte MF, Montes D, Pérez A, Loaiza-Osorio S, José Nieto Calvache A. Hepatic rupture associated with preeclampsia, report of three cases and literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(16):2767-73.
91. Guo Q, Yang Z, Guo J, Zhang L, Gao L, Zhou B, et al. Hepatic infarction induced by HELLP syndrome: a case report and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):191.

92. Nankali A, Malek-Khosravi S, Zangeneh M, Rezaei M, Hemati Z, Kohzadi M. Maternal complications associated with severe preeclampsia. *J Obstet Gynaecol India*. 2013;63(2):112-5.
93. Han L, Liu X, Li H, Zou J, Yang Z, Han J, et al. Blood coagulation parameters and platelet indices: changes in normal and preeclamptic pregnancies and predictive values for preeclampsia. *PLoS One*. 2014;9(12):e114488.
94. Jodkowska A, Martynowicz H, Kaczmarek-Wdowiak B, Mazur G. Thrombocytopenia in pregnancy - pathogenesis and diagnostic approach. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015;69:1215-21.
95. Erez O, Mastrolia SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4):452-63.
96. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237-e60.
97. Benigni A, Gregorini G, Frusca T, Chiabrando C, Ballerini S, Valcamonico A, et al. Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. *N Engl J Med*. 1989;321(6):357-62.
98. Areia AL, Fonseca E, Areia M, Moura P. Low-molecular-weight heparin plus aspirin versus aspirin alone in pregnant women with hereditary thrombophilia to improve live birth rate: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(1):81-6.
99. Villar J, Purwar M, Merialdi M, Zavaleta N, Thi Nhu Ngoc N, Anthony J, et al. World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *Bjog*. 2009;116(6):780-8.
100. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(1):Cd008873.
101. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):Cd003402.
102. Kasawara KT, do Nascimento SL, Costa ML, Surita FG, e Silva JL. Exercise and physical activity in the prevention of pre-eclampsia: systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(10):1147-57.

103. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah Á N, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):Cd001059.

104. Odegård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol*. 2000;96(6):950-5.

105. An H, Jin M, Li Z, Zhang L, Li H, Zhang Y, et al. Impact of gestational hypertension and pre-eclampsia on preterm birth in China: a large prospective cohort study. *BMJ Open*. 2022;12(9):e058068.

106. Rokkam VR, Killeen RB, Kotagiri R. Secondary Thrombocytosis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

107. Josefsson EC, Vainchenker W, James C. Regulation of Platelet Production and Life Span: Role of Bcl-xL and Potential Implications for Human Platelet Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20).

108. Gremmel T, Frelinger AL, 3rd, Michelson AD. Platelet Physiology. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(3):191-204.

109. Gremmel T, Frelinger AL, 3rd, Michelson AD. Platelet Physiology. *Semin Thromb Hemost*. 2024;50(8):1173-86.

110. de Gaetano G, Cerletti C. Platelet adhesion and aggregation and fibrin formation in flowing blood: a historical contribution by Giulio Bizzozzero. *Platelets*. 2002;13(2):85-9.

111. Hou Y, Carrim N, Wang Y, Gallant RC, Marshall A, Ni H. Platelets in hemostasis and thrombosis: Novel mechanisms of fibrinogen-independent platelet aggregation and fibronectin-mediated protein wave of hemostasis. *J Biomed Res*. 2015;29(6):437-44.

112. Lindemann S, Krämer B, Seizer P, Gawaz M. Platelets, inflammation and atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. 2007;5(S01):203-11.

113. Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(2):123-34.

114. Kaushansky K. Thrombopoietin, the Primary Regulator of Platelet Production: From Mythos to Logos, a Thirty-Year Journey. *Biomolecules*. 2024;14(4).

115. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011;17(1):47-58.

116. Yalçın KS, Tahtacı G, Balçık ÖŞ. İnflamasyonda trombositlerin rolü. *Dicle Tıp Dergisi*. 2012;39(3):455-7.
117. White JG. Platelet structure. *Platelets*, 3rd ed. San Diego: Elsevier/Academic Press; 2013. p. 117-44.
118. White JG, Escolar G. Current concepts of platelet membrane response to surface activation. *Platelets*. 1993;4(4):175-89.
119. White JG. The submembrane filaments of blood platelets. *Am J Pathol*. 1969;56(2):267-77.
120. Kunicki TJ. Platelet glycoprotein antigens and immune receptors. *Prog Clin Biol Res*. 1988;283:87-123.
121. Escolar G, Krumwiede M, White JG. Organization of the actin cytoskeleton of resting and activated platelets in suspension. *Am J Pathol*. 1986;123(1):86-94.
122. White JG. Fine structural alterations induced in platelets by adenosine diphosphate. *Blood*. 1968;31(5):604-22.
123. White JG. Tubular elements in platelet granules. *Blood*. 1968;32(1):148-56.
124. Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, Morrell CN, Hoffman MR, Arepally GM, et al. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(11):1759-66.
125. Bakogiannis C, Sachse M, Stamatelopoulos K, Stellos K. Platelet-derived chemokines in inflammation and atherosclerosis. *Cytokine*. 2019;122:154157.
126. Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):125.
127. Elzey BD, Tian J, Jensen RJ, Swanson AK, Lees JR, Lentz SR, et al. Platelet-mediated modulation of adaptive immunity. A communication link between innate and adaptive immune compartments. *Immunity*. 2003;19(1):9-19.
128. Semple JW, Italiano JE, Jr., Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(4):264-74.
129. Lee EJ, Lee AI. Thrombocytopenia. *Prim Care*. 2016;43(4):543-57.
130. Babacan A, Şenol FF. Thrombocytosis in children. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2023;69(6):e20230020.
131. Stockklauser C, Duffert CM, Cario H, Knöfler R, Streif W, Kulozik AE. Thrombocytosis in children and adolescents-classification, diagnostic approach, and clinical management. *Ann Hematol*. 2021;100(7):1647-65.

132. Smyth S, McEver R, Weyrich A, Morrell C, Hoffman M, Arepally G, et al. Platelet functions beyond hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(11):1759-66.
133. Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. Current concepts of hemostasis: implications for therapy. *Anesthesiology*. 2004;100(3):722-30.
134. McMichael M. Primary hemostasis. *Journal of veterinary emergency and critical care*. 2005;15(1):1-8.
135. Reyes Gil M. Chapter 91 - Overview of the Coagulation System. In: Shaz BH, Hillyer CD, Reyes Gil M, editors. *Transfusion Medicine and Hemostasis (Third Edition)*; Elsevier; 2019. p. 559-64.
136. Schenone M, Furie BC, Furie B. The blood coagulation cascade. *Curr Opin Hematol*. 2004;11(4):272-7.
137. Nurden AT, Nurden P, Sanchez M, Andia I, Anitua E. Platelets and wound healing. *Front Biosci*. 2008;13:3532-48.
138. Kaplan ZS, Jackson SP. The role of platelets in atherothrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:51-61.
139. Dewitte A, Lepreux S, Villeneuve J, Rigothier C, Combe C, Ouattara A, et al. Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critically [corrected] ill patients? *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):115.
140. Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets: signaling cells in the immune continuum. *Trends Immunol*. 2004;25(9):489-95.
141. Anastasia VP, Varvara AO, Vasily NS, Alexandra AM, Elizaveta MP, nbsp, et al. Platelet Implication in Atherosclerosis Pathogenesis. *Journal of Angiotherapy*. 2024;8(1).
142. Paulus JM. Platelet size in man. *Blood*. 1975;46(3):321-36.
143. Leader A, Pereg D, Lishner M. Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. *Ann Med*. 2012;44(8):805-16.
144. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemona H, Dymicka-Piekarska V. Mean platelet volume (MPV): new perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions. *Mediators of inflammation*. 2019;2019.
145. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemona H, Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:9213074.

146. Burstein SA, Downs T, Friese P, Lynam S, Anderson S, Henthorn J, et al. Thrombocytopoiesis in Normal and Sublethally Irradiated Dogs: Response to Human Interleukin-6. *Blood*. 1992;80(2):420-8.
147. Br  kkan SK, Mathiesen EB, Nj  lstad I, Wilsgaard T, St  rmer J, Hansen JB. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Troms   study. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2010;8(1):157-62.
148. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):148-56.
149. Wagner DD, Burger PC. Platelets in inflammation and thrombosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(12):2131-7.
150. Senchenkova EY, Komoto S, Russell J, Almeida-Paula LD, Yan L-S, Zhang S, et al. Interleukin-6 Mediates the Platelet Abnormalities and Thrombogenesis Associated with Experimental Colitis. *The American Journal of Pathology*. 2013;183(1):173-81.
151. Schwertz H, K  ster S, Kahr WH, Michetti N, Kraemer BF, Weitz DA, et al. Anucleate platelets generate progeny. *Blood*. 2010;115(18):3801-9.
152. Aydin M, Cetin Ilhan B, Elmas TS, Cokunlu Y, Eren I. Evaluation of mean platelet volume and platelet count in patients with schizophrenia. *Family Practice and Palliative Care*. 2018;3(2):102-7.
153.   enel E, Acar B, Demir E. Mean Platelet Volume: A Reliable Marker of Inflammation in Recurrent Aphthous Stomatitis and Beh  et Disease? *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(6):468-70.
154. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*. 2010;14(1):28.
155. Izzì B, Gialluisi A, Gianfagna F, Orlandi S, De Curtis A, Magnacca S, et al. Platelet Distribution Width Is Associated with P-Selectin Dependent Platelet Function: Results from the Moli-Family Cohort Study. *Cells*. 2021;10(10).
156. Borkataky S, Jain R, Gupta R, Singh S, Krishan G, Gupta K, et al. Role of platelet volume indices in the differential diagnosis of thrombocytopenia: a simple and inexpensive method. *Hematology*. 2009;14(3):182-6.
157. Zisk JL, Mackley A, Clearly G, Chang E, Christensen RD, Paul DA. Transfusing neonates based on platelet count vs. platelet mass: A randomized feasibility-pilot study. *Platelets*. 2014;25(7):513-6.

158. Chegondi M, Vijayakumar N, Billa RD, Badheka A, Karam O. Performance of Platelet Mass Index as a Marker of Severity for Sepsis and Septic Shock in Children. *J Pediatr Intensive Care*. 2023;12(3):228-34.
159. Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H. Platelet indices are novel predictors of hospital mortality in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2014;29(5):885.e1-6.
160. Okur N, Buyuktiryaki M, Uras N, Oncel MY, Ertekin O, Canpolat FE, et al. Platelet mass index in very preterm infants: can it be used as a parameter for neonatal morbidities? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(19):3218-22.
161. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy*. 2011;2011:214365.
162. Akcan AB, Oygucu SE, Ozel D, Oygür N. Mean platelet volumes in babies of preeclamptic mothers. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(4):285-7.
163. Karateke A, Kurt RK, Baloglu A. Relation of platelet distribution width (PDW) and platelet crit (PCT) to preeclampsia. *Ginekologia polska*. 2015;86(5).
164. AlSheeha MA, Alaboudi RS, Alghasham MA, Iqbal J, Adam I. Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:477-80.
165. Korkmaz L, Baştuğ O, Özdemir A, Korkut S, Karaca Ç, Akın MA, et al. Platelet mass index can be a reliable marker in predicting the prognosis of retinopathy of prematurity in very preterm infants. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(5):455-63.
166. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
167. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenar AG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(4):374.e1-9.
168. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Dogum-Istatistikleri-2021-45547>.
169. Atasay B, Okulu E, Akin İM, ÇAndir O, Arsan S, TÜRmen T. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2010;4(1):30-5.
170. Ege E, KoÇOĞLu D, AriÖZ DÜZgÜN A, Akın B, AltuntuĞ K. Spontan preterm doğum sıklığı ve ilişkili faktörler. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*. 2009;6(3):197-205.
171. Yadav S, Lee B, Kamity R. Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

172. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432-50.
173. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration: best practices and unanswered questions. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(2):228-34.
174. Karadag A, Ozdemir R, Degirmencioglu H, Uras N, Dilmen U, Bilgili G, et al. Comparison of Three Different Administration Positions for Intratracheal Beractant in Preterm Newborns with Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Neonatol*. 2016;57(2):105-12.
175. Özkan H, Erdeve Ö, Kutman HGK. Turkish Neonatal Society guideline on the management of respiratory distress syndrome and surfactant treatment. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53(Suppl 1):S45-s54.
176. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):255-64.
177. Duchon J, Barbican ME, Denning PW. Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2021;48(2):229-50.
178. Ergenekon E, Tayman C, Özkan H. Turkish Neonatal Society Necrotizing Enterocolitis Diagnosis, Treatment and Prevention Guidelines. *Turk Arch Pediatr*. 2021;56(5):513-24.
179. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33(1):179-201.
180. Wertheimer F, Arcinue R, Niklas V. Necrotizing Enterocolitis: Enhancing Awareness for the General Practitioner. *Pediatr Rev*. 2019;40(10):517-27.
181. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res*. 2010;67(1):1-8.
182. Çizmeci MN, Akın MA, Özek E. Turkish Neonatal Society Guideline on the Diagnosis and Management of Germinal Matrix Hemorrhage-Intraventricular Hemorrhage and Related Complications. *Turk Arch Pediatr*. 2021;56(5):499-512.
183. Volpe JJ. Neurology of the newborn. *Major Probl Clin Pediatr*. 1981;22:1-648.
184. McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol*. 2008;35(4):777-92, vii.

185. Baker CD, Alvira CM. Disrupted lung development and bronchopulmonary dysplasia: opportunities for lung repair and regeneration. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(3):306-14.
186. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):78.
187. Dumpa V, Bhandari V. Surfactant, steroids and non-invasive ventilation in the prevention of BPD. *Semin Perinatol*. 2018;42(7):444-52.
188. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(6):751-9.
189. Arsan S, Korkmaz A, Oğuz S. Turkish Neonatal Society guideline on prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53(Suppl 1):S138-s50.
190. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):Cd001145.
191. Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Respiratory Phenotypes for Preterm Infants, Children, and Adults: Bronchopulmonary Dysplasia and More. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(5):530-8.
192. Fierson WM. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2018;142(6).
193. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. 2013;74 Suppl 1(Suppl 1):35-49.
194. Hong EH, Shin YU, Cho H. Retinopathy of prematurity: a review of epidemiology and current treatment strategies. *Clin Exp Pediatr*. 2022;65(3):115-26.
195. GC M. - Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine diseases of the fetus and. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(6).
196. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013;382(9902):1445-57.
197. Lee J, Dammann O. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(1):26-9.
198. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engström E, Hård AL, Niklasson A, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I

measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(12):1711-8.

199. Smith LE. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate*. 2005;88(3):237-44.

200. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, Kurimoto M, Kiryu J, Kita M, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2005;353(8):782-92.

201. Strube YNJ, Wright KW. Pathophysiology of retinopathy of prematurity. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2022;36(3):239-42.

202. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, Porras D, Shelton EL, Reese J, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*. 2020;146(5).

203. Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J Perinatol*. 2006;26 Suppl 1:S14-8; discussion S22-3.

204. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol*. 2010;30(4):241-52.

205. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*. 2010;125(5):1020-30.

206. Clyman RI. Patent ductus arteriosus in preterm infant. *Evidence-Based Handbook Of Neonatology* 2011. p. 201-17.

207. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770-80.

208. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of Neonates Born at ≥ 35 0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6).

209. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):21-47.

210. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(3):F257-63.

211. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(6):523-8.

212. Jordan JA. Molecular diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010;37(2):411-9.

213. Satar M, Arısoy AE, Çelik İ H. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections-diagnosis and treatment. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53(Suppl 1):S88-s100.
214. Aher S, Malwatkar K, Kadam S. Neonatal anemia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008;13(4):239-47.
215. Luchtman-Jones L, Schwartz A, Wilson D. The blood and hematopoietic system. eds Fanaroff AA, Martin RJ St Louis, MO: Mosby. 2002:1183-254.
216. Stockman JA, 3rd, Graeber JE, Clark DA, McClellan K, Garcia JF, Kavey RE. Anemia of prematurity: determinants of the erythropoietin response. *J Pediatr.* 1984;105(5):786-92.
217. Nittala S, Subbarao GC, Maheshwari A. Evaluation of neutropenia and neutrophilia in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(Suppl 5):100-3.
218. Mouzinho A, Rosenfeld CR, Sánchez PJ, Risser R. Revised reference ranges for circulating neutrophils in very-low-birth-weight neonates. *Pediatrics.* 1994;94(1):76-82.
219. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol.* 2008;28(4):275-81.
220. Gessler P, Lüders R, König S, Haas N, Lasch P, Kachel W. Neonatal neutropenia in low birthweight premature infants. *Am J Perinatol.* 1995;12(1):34-8.
221. Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Stoddard RA, Lambert DK. Low blood neutrophil concentrations among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital health-care system. *J Perinatol.* 2006;26(11):682-7.
222. Funke A, Berner R, Traichel B, Schmeisser D, Leititis JU, Niemeyer CM. Frequency, natural course, and outcome of neonatal neutropenia. *Pediatrics.* 2000;106(1 Pt 1):45-51.
223. Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008;13(4):256-64.
224. Murray NA, Howarth LJ, McCloy MP, Letsky EA, Roberts IA. Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. *Transfus Med.* 2002;12(1):35-41.
225. Yang L, Feng L, Huang L, Li X, Qiu W, Yang K, et al. Maternal Factors for Intrauterine Growth Retardation: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Reprod Sci.* 2023;30(6):1737-45.

226. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020;47(1):81-98.
227. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2s):S855-s68.
228. Lees CC, Romero R, Stampalija T, Dall'Asta A, DeVore GA, Prefumo F, et al. Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(3):366-78.
229. Bryan SM, Hindmarsh PC. Normal and abnormal fetal growth. *Horm Res.* 2006;65 Suppl 3:19-27.
230. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol.* 2019;133(2):e97-e109.
231. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(2):481-7.
232. Teramo KA, Widness JA. Increased fetal plasma and amniotic fluid erythropoietin concentrations: markers of intrauterine hypoxia. *Neonatology.* 2009;95(2):105-16.
233. Tsao PN, Teng RJ, Tang JR, Yau KI. Granulocyte colony-stimulating factor in the cord blood of premature neonates born to mothers with pregnancy-induced hypertension. *J Pediatr.* 1999;135(1):56-9.
234. Güner S, Yiğit S, Cetin M, Kirazli S, Yurdakök M, Korkmaz A, et al. Evaluation of serum granulocyte colony stimulating factor levels in infants of preeclamptic mothers. *Turk J Pediatr.* 2007;49(1):55-60.
235. Karapati E, Valsami S, Sokou R, Pouliakis A, Tsaousi M, Sulaj A, et al. Hemostatic Profile of Intrauterine Growth-Restricted Neonates: Assessment with the Use of NATEM Assay in Cord Blood Samples. *Diagnostics.* 2024;14(2):178.
236. Nägele FC, Naegele FK. Erfahrungen und Abhandlungen aus dem Gebiete der Krankheiten des weiblichen Geschlechtes: nebst Grundzügen einer Methodenlehre der Geburtshülfe: Loeffler; 1812.
237. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics.* 2013;13(1):59.
238. FETUS AAOPCO, NEWBORN, OBSTETRICIANS ACO, PRACTICE GCOO, Watterberg KL, Aucott S, et al. The Apgar Score. *Pediatrics.* 2015;136(4):819-22.

239. Yadav S, Lee B. Neonatal Respiratory Distress Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.

240. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. Ophthalmology. 2021;128(10):e51-e68.

241. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. Ann Surg. 1978;187(1):1-7.

242. Valdez Sandoval P, Hernández Rosales P, Quiñones Hernández DG, Chavana Naranjo EA, García Navarro V. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: diagnosis, classification, and treatment options. Childs Nerv Syst. 2019;35(6):917-27.

243. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(7):1723-9.

244. İlhan O, Bor M. Platelet mass index and prediction of severity of transient tachypnea of the newborn. Pediatr Int. 2019;61(7):697-705.

245. Baschat AA. Fetal growth restriction - from observation to intervention. J Perinat Med. 2010;38(3):239-46.

246. Christensen RD, Baer VL, Henry E, Snow GL, Butler A, Sola-Visner MC. Thrombocytopenia in Small-for-Gestational-Age Infants. Pediatrics. 2015;136(2):e361-70.

247. Nakimuli A, Starling JE, Nakubulwa S, Namagembe I, Sekikubo M, Nakabembe E, et al. Relative impact of pre-eclampsia on birth weight in a low resource setting: A prospective cohort study. Pregnancy Hypertens. 2020;21:1-6.

248. Xiong X, Demianczuk NN, Saunders LD, Wang FL, Fraser WD. Impact of preeclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age. Am J Epidemiol. 2002;155(3):203-9.

249. Uğurlu M, Yavan T. Preeklampsi, Maternal ve Fetal Etkileri, Yönetimi, Önlenmesine Yönelik Girişimler ve Hemşirenin Rolü. Zeynep Kamil Tıp Bülteni. 2019;50(2):75-81.

250. Pasokpuckdee K, Boriboonhirunsarn D. Incidence of Preeclampsia and Cesarean Section Rate According to the Robson Classification. Cureus. 2023;15(12):e49845.

251. Kumru P, Kartal Ö, Köse G, Aka N, Büyükoğlu B. The Evaluation Of Cases With Preeclampsia, Eclampsia And HELLP Syndrome In Our Clinic. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2005;15(2):72 - 80.
252. Tian T, Wang L, Ye R, Liu J, Ren A. Maternal hypertension, preeclampsia, and risk of neonatal respiratory disorders in a large-prospective cohort study. *Pregnancy Hypertens*. 2020;19:131-7.
253. Demirel F, Sarıbrahim Astepe B. Preeklamptik Gebelerin Hemogram Parametreleri ve Gebelik Seyirlerinin Normal Gebelerle Karşılaştırılması. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2022;9(3):238-42.
254. Elsmén E, Källén K, Marsál K, Hellström-Westas L. Fetal gender and gestational-age-related incidence of pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(11):1285-91.
255. Beyan E, Akan Ö. Preeklamptik hastaların maternal ve neonatal sonuçlarının değerlendirilmesi: Üçüncü basamak bir hastanenin dört yıllık deneyimi. 2019.
256. Yang Y, Wu N. Gestational Diabetes Mellitus and Preeclampsia: Correlation and Influencing Factors. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:831297.
257. Wen YH, Yang HI, Chou HC, Chen CY, Hsieh WS, Tsou KI, et al. Association of Maternal Preeclampsia with Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Very-Low-Birth-Weight Infants. *Sci Rep*. 2019;9(1):13212.
258. Sung SI, Chang YS, Kim J, Choi JH, Ahn SY, Park WS. Natural evolution of ductus arteriosus with noninterventional conservative management in extremely preterm infants born at 23-28 weeks of gestation. *PLOS ONE*. 2019;14(2):e0212256.
259. Lee JA, Sohn JA, Oh S, Choi BM. Perinatal risk factors of symptomatic preterm patent ductus arteriosus and secondary ligation. *Pediatr Neonatol*. 2020;61(4):439-46.
260. Pande GS, Vagha JD. A Review of the Occurrence of Intraventricular Hemorrhage in Preterm Newborns and its Future Neurodevelopmental Consequences. *Cureus*. 2023;15(11):e48968.
261. Morsing E, Maršál K, Ley D. Reduced Prevalence of Severe Intraventricular Hemorrhage in Very Preterm Infants Delivered after Maternal Preeclampsia. *Neonatology*. 2018;114(3):205-11.
262. Shah DM, Shenai JP, Vaughn WK. Neonatal outcome of premature infants of mothers with preeclampsia. *J Perinatol*. 1995;15(4):264-7.

263. [Risk factors for moderate/severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with a gestational age of <32 weeks: a multicenter retrospective analysis]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2022;24(10):1104-10.
264. Soliman N, Chaput K, Alshaikh B, Yusuf K. Preeclampsia and the Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants Less Than 32 Weeks' Gestation. *Am J Perinatol*. 2017;34(6):585-92.
265. Vora N, Raju M, Jackson I, Mallett L, Samson S, Malhotra S, et al. Maternal pre-eclampsia as a risk factor for developing bronchopulmonary dysplasia in neonates. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2025;77(2):111-6.
266. Cetinkaya M, Ozkan H, Koksall N. Maternal preeclampsia is associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2012;88(11):893-8.
267. Perger L, Mukhopadhyay D, Komidar L, Wiggins-Dohlvik K, Uddin MN, Beeram M. Maternal pre-eclampsia as a risk factor for necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(13):2098-103.
268. Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, Hirfanoglu İ M, Tunc T. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(12):1711-6.
269. García H, Villasis-Keever MA, Zavala-Vargas G, Bravo-Ortiz JC, Pérez-Méndez A, Escamilla-Núñez A. Global Prevalence and Severity of Retinopathy of Prematurity over the Last Four Decades (1985-2021): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Med Res*. 2024;55(2):102967.
270. Rashidian P, Karami S, Salehi SA. A review on retinopathy of prematurity. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2024;13(4):201-12.
271. Bektaş FM, Güçlü ES, Şimşek H, Akçali M. The relationship between inflammatory markers and retinopathy of prematurity in extremely premature infants. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2025;263(1):69-76.
272. Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal Sepsis. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2020;54(2):142-58.
273. Okumura MC, Aragon DC, Carvalheiro CG, Quintana SM, Mussi-Pinhata MM. High Incidence Rates of Early-onset Bacterial Sepsis in Infants Born in Two Brazilian Maternities: A 15-Year Retrospective Analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2024;43(3):271-7.
274. Paul DA, Kepler J, Leef KH, Siscione A, Palmer C, Stefano JL. Effect of Preeclampsia on Mortality, Intraventricular Hemorrhage, and Need For Mechanical

Ventilation in Very Low-Birth-Weight Infants. *Am J Perinatol*. 1998;15(06):381-6.

275. Çetinkaya M, Hilal Ö, Nilgün K, Zuhale K, and Özgür T. Neonatal outcomes of premature infants born to preeclamptic mothers. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2010;23(5):425-30.

276. Manuck TA, Rice MM, Bailit JL, Grobman WA, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(1):103.e1-.e14.

277. Bajwa NM, Berner M, Worley S, Pfister RE. Population based age stratified morbidities of premature infants in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13212.

278. Paul DA, Kepler J, Leef KH, Siscione A, Palmer C, Stefano JL. Effect of preeclampsia on mortality, intraventricular hemorrhage, and need for mechanical ventilation in very low-birth-weight infants. *Am J Perinatol*. 1998;15(6):381-6.

279. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal Preeclampsia and Neonatal Outcomes. *Journal of Pregnancy*. 2011;2011(1):214365.

280. Pereira J, Rabiço-Costa D, Marques M, Moita R, Ferreras C, Flôr-de-Lima F, et al. Maternal Early-onset Preeclampsia Places Preterm Infants at Risk of Thrombocytopenia Requiring Platelet Transfusions. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2025;47(4).

281. Bayoumi MAA, Ali AAH, Hamad SG, Ali AAM, Elmalik EE, Elkalaf MMIR, et al. Effect of Maternal Preeclampsia on Hematological Profile of Newborns in Qatar. *BioMed Research International*. 2020;2020(1):7953289.

282. R, Şahin G, Zeteroğlu Ş, Üstün Y, Üstün Y, Kamacı M, et al. Fetal Blood Count Levels In Preeclamptic And Normal Pregnancies. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2005;15(5):225 - 9.

283. Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, George EM, Granger JP. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;208(3):224-33.

284. Wu J-l, Jia J, He M-z, Zeng Y, Zhang J-y, Shi E-j, et al. Placental Origins of Preeclampsia: Potential Therapeutic Targets. *Current Medical Science*. 2019;39(2):190-5.

285. SELÇUK SN, YURDAKÖK M, YİĞİT Ş. Mean platelet volume (MPV) and neonatal outcomes of infants born to mothers with preeclampsia. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2021;18(1):712-6.

286. Akcan AB, Oygucu SE, Özel D, Oygür N. Preeklampitik Anne Bebeklerinde Ortalama Trombosit Hacimleri. *Güncel Pediatri*. 2009;7(3):53-6.
287. Sola-Visner M. Platelets in the neonatal period: developmental differences in platelet production, function, and hemostasis and the potential impact of therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:506-11.
288. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631-44.
289. Wu J, Zhang J, Yang J, Zheng TQ, Chen YM. Association between platelet indices and risk of preeclampsia in pregnant women. *J Obstet Gynaecol*. 2022;42(7):2764-70.
290. Miri Aliabad G, Dahmardeh F. Hematological Parameters in Newborns of Mothers with and Without Preeclampsia. *Med Surg Nurs J*. 2022;11(1):e128840.
291. Kadioğlu N, Taşın C, Çiftçi RS, Coskun A, Aytan H. The role of platelet mass index in the prediction of preeclampsia full. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2022;39(1):221-5.
292. Galijašević M, Dervišević A, Fajkić A, Avdagić N, Suljević D. Platelet Mass Index and Other Platelet Parameters in the Assessment of Inflammatory Bowel Diseases Activity. *Curr Health Sci J*. 2021;47(4):566-74.
293. Teramo KA, Widness JA, Clemons GK, Voutilainen P, McKinlay S, Schwartz R. Amniotic fluid erythropoietin correlates with umbilical plasma erythropoietin in normal and abnormal pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1987;69(5):710-6.
294. Sultana DM, Akhter DQS, Yeasmin DN, Abira DM. Cord Blood Total WBC Count and Neutrophil Count Changes in Newborn of Preeclamptic Mother. *Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences*. 2022.
295. Aliabad GM, Dahmardeh F. Hematological Parameters in Newborns of Mothers with and Without Preeclampsia. *Medical-Surgical Nursing Journal*. 2022;11(1):1-5.
296. Hsieh PY, Hsu KH, Chiang MC, Hsu JF, Chu SM, Lien R. Platelet parameters and the association with morbidity and mortality in Preterm Infants. *Pediatr Neonatol*. 2023;64(1):68-74.
297. Ulusoy E, Tüfekçi Ö, Duman N, Kumral A, İrken G, Ören H. Thrombocytopenia in neonates: causes and outcomes. *Annals of Hematology*. 2013;92(7):961-7.
298. Fustolo-Gunnink SF, Vlug RD, Smits-Wintjens VE, Heckman EJ, Te Pas AB, Fijnvandraat K, et al. Early-Onset Thrombocytopenia in Small-For-

Gestational-Age Neonates: A Retrospective Cohort Study. PLoS One. 2016;11(5):e0154853.



10.EKLER

Ek 1: Veri kayıt formu

Preeklampitik Anne Bebeklerinde Trombosit Parametrelerinin Morbidite ile İlişkisi		
Hasta no:		
DT:/...../.....	Cinsiyet:	
Gestasyon haftası:	Doğum ağırlığı:	
Doğum şekli:	SGA:	AGA : LGA:
APGAR:	Anne yaşı:	
Preeklampsi/Eklampsi:	Gestasyonel/pregestasyonel hipertansiyon:	
Gestasyonel DM:	Antenatal steroid (yok/tam kür/eksik):	
İLK 24 SAATTE: Hb:	WBC:	PLT:
MPV:	PDW:	PMI:
Surfaktan:	RDS:	ENS:
PDA: Klinik:	cerrahi:	Parasetamol/ibufen):
Entübasyon süresi (Gün):	nCPAP/nIPPV süre(gün):	
İVK(Evre):	BPD (hafif/orta/ağır):	
NEK klinik:	cerrahi:	TEB geçiş süresi (gün):
GNS:	ROP (evre):	tedavi:
Mortalite (gün):	Hastanede kalış süresi (gün):	