

HELLP SENDROMLU HASTALARDA TROMBOSİT SAYISININ UMBİLİKAL ARTER DOPPLER VE PERİNATAL MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ

Okan ÖZKAYA¹, Mekin SEZİK¹, Hülya Toyran SEZİK², Elif Gül YAPAR³

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta

² Isparta Doğum ve Çocuk Bakımevi Hastanesi, Isparta.

³ Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

ÖZET

Amaç: HELLP sendromlu hastalarda trombosit sayısı düşüklüğünün, umbilikal arter doppler inceleme sonuçlarına ve perinatal iyilik hali üzerine olan etkilerini belirlemek.

Gereç ve yöntemler: Toplam 72 HELLP sendromlu hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalar trombosit sayısı $\leq 100000/\mu L$ [Grup 1, (22 hasta)] ve trombosit sayısı $> 100000/\mu L$ olan [Grup 2 (50 hasta)] olarak ikiye ayrıldı. Umbilikal arter Doppler incelemesinde Sistol/Diastol (S/D) oranı ile diastolik akım yokluğu ve/veya ters akım (DAYTA) varlığı durumları araştırıldı. Takipte düzenli non-stres test (NST) yapıldı. İki grup umbilikal arter doppler incelemesinde S/D ≥ 5 ve DAYTA saptanması, non-reaktif NST sıklığı ve perinatal mortalite açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde Mann-Whitney U test, Ki-kare test ve Fisher test kullanıldı.

Bulgular: Gruplar arasında umbilikal arter doppler S/D ≥ 5 ve DAYTA varlığı, non reaktif NST ve perinatal mortalite açısından anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla; $p=0.36$, $p=0.72$, $p=0.66$, $p=0.88$). Düşük trombosit sayısının ($\leq 100000/\mu L$) perinatal mortaliteyi belirlemedeki sensitivite ve pozitif prediktif değeri düşük idi (sırası ile %35.7, %22.7).

Sonuç: HELLP sendromlu hastalarda ilk ölçülen trombosit sayısı ile NST sonuçları, umbilikal arter kan akımı bozukluğu ve perinatal mortalite arasında ilişki bulunmayabilir.

Anahtar kelimeler: doppler inceleme, perinatal mortalite, trombosit, umbilikal arter

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2009; Cilt: 6 Sayı: 2 Sayfa: 97- 102

SUMMARY

THE RELATION BETWEEN OF PLATELET COUNTS ON UMBİLİKAL ARTERY DOPPLER PARAMETERS AND PERİNATAL MORTALİTY İN HELLP SYNDROME

Objectives: To investigate the predictive value of platelet counts on umbilical artery Doppler investigations and perinatal well being in women with HELLP syndrome.

Material and methods: Seventy-two patients with HELLP syndrome were retrospectively included. Two groups regarding initial platelet counts were formed: $\leq 100000/\mu L$ (Group 1, $n=22$) and $> 100000/\mu L$ (group 2, $n=50$). Systole/diastole (S/D) ratio and presence of absent or reverse end-diastolic flow (AREDF) on umbilical artery Doppler velocimetry were recorded. Routine non-stress test (NST) were performed. The two groups were compared for umbilical arter Doppler results, non-reactive NST incidence, and perinatal mortality values, using Mann-Whitney U test, Chi-Square test, and Fisher's exact test.

Yazışma adresi: Doç. Dr. Okan Özkaya. 32040 Isparta.

Tel.: (0542) 326 59 00

e-posta: drokanozkaya@yahoo.com

Alındığı tarih: 18.10.2008, revizyon sonrası alınma: 08.02.2009, kabul tarihi:21.04.2009

Results: Groups were comparable considering umbilical artery S/D ≥ 5 ($p=0.36$) or presence of AREDF ($p=0.72$), non-reactive NST ($p=0.66$) and perinatal mortality incidences ($p=0.88$). Decreased platelet counts ($\leq 100000/\mu L$) had low sensitivity (35.7%) and positive predictive value (22.7%) for predicting subsequent perinatal mortality. **Conclusion:** Initial platelet values seem to be unrelated with NST results, umbilical artery blood flow parameters, and perinatal mortality in HELLP syndrome.

Key words: doppler investigations, platelet, perinatal mortality, umbilical artery

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2009; Vol: 6 Issue: 2 Pages: 97- 102

GİRİŞ

HELLP sendromu hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı ile seyreden ve ilk olarak Weinstein tarafından 1982 yılında tarif edilen ciddi bir obstetrik problemidir⁽¹⁾. HELLP sendromu multisistemik bir bozukluk olup, tüm gebeliklerde yaklaşık %0.17-0.85 oranında görülmektedir⁽²⁾. Etyopatogenezi halen tam olarak bilinmemektedir⁽²⁾. HELLP sendromu pre-eklampsi ve eklampsinin ağır formu olup bu grup hastalarda %4-10 oranında görülmektedir^(3,4). HELLP sendromu trombosit sayısına göre sınıflandırılabilir. Trombosit sayısı $<50.000/\mu L$ 1. sınıfı, $50.000-100.000/\mu L$ 2. sınıfı, $100.000-150.000/mL$ ise 3. sınıfı oluşturmaktadır⁽⁵⁾. Bu sınıflamaya Mississippi sınıflaması adı verilmektedir⁽²⁾. Trombosit sayısı ne kadar az olursa maternal komplikasyonlar ve mortalite oranları artmaktadır⁽⁶⁾. □

Normal gebeliklerde ikinci trimester başından itibaren trombosit sayı ve fonksiyonlarında değişiklikler başlamaktadır⁽⁷⁾. Gebelik haftası ilerledikçe trombosit sayısı düşer, trombosit agregasyon oranları ve ortalama trombosit hacmi artar⁽⁸⁻¹⁰⁾. Pre-eklamptik hastalarda trombosit sayısındaki azalma ve ortalama trombosit hacmindeki artış ise daha fazladır⁽¹⁰⁾. □

HELLP sendromlu hastalarda umbilikal arter Doppler (UAD) incelemeleri fetal iyilik hali değerlendirilmesi ve fetüsün takibi için yararlı olabilir. Beraberinde fetal büyüme geriliği (FBG) olan fetüslerde UAD incelemeleri doğum zamanlaması açısından da önem taşımaktadır⁽¹¹⁾. □

Çalışmamızdaki amacımız, HELLP sendromlu hastalarda trombosit sayısı düşüklüğünün, UAD inceleme sonuçlarına ve perinatal fetal iyilik hali üzerine olan etkilerini belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yatan ve takip esnasında HELLP sendromu tanısı konan 72 hasta retrospektif olarak incelendi. HELLP sendromu tanısı için preeklampsi bulgularının üzerine $LDH > 600$ U/L, $AST \geq 70$ U/L ve trombosit sayısı $< 150000/\mu L$ olması kabul edildi. Hastaların tamamına ilk gelişlerinde rutin fizik muayene ve obstetrik ultrasonografi, rutin biyokimya tetkikleri, tam idrar analizi, tam kan sayımı tetkikleri yapıldı. Hastalar başvurudaki trombosit değerine göre 2 gruba ayrıldı. Trombosit sayısı $\leq 100000/\mu L$ altındaki hastalar Grup 1 (22 hasta), trombosit sayısı $> 100000/\mu L$ olan hastalar Grup 2'yi (50 hasta) oluşturdu. Hastaların tamamına aynı ultrasonografi cihazlarıyla (Medison Sonace 8800 ve Kretz Technic Combison 420) umbilikal arterin fetüse giriş yerinden, farklı hekimler tarafından UAD incelemesi yapıldı. Doppler incelemesinde Sistol/Diastol (S/D) oranı ile diastolik akım yokluğu ve/veya ters akım (DAYTA) varlığı araştırıldı. Hastaların takiplerinde düzenli non-stres test (NST) yapıldı. Hastalardaki perinatal mortalite oranları belirlendi. Grup 1 ve 2 hastalar perinatal mortalite oranları, UAD incelemesinde $S/D \geq 5$ ve DAYTA olması durumları ve NST'nin non-reaktif olma olasılıkları açısından karşılaştırıldı. Ayrıca trombosit sayısının perinatal mortalite, UAD incelemesinde $S/D \geq 5$ ve DAYTA olması durumları ve NST'nin non-reaktif olma olasılığını belirleyebilmesindeki sensitivite, spesivite, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değeri (NPD) hesaplandı. İstatistiksel analizde Mann-Whitney U test, ki-kare test ve Fisher test kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 72 hastanın 22'sinde (%30.6) trombosit sayısı $\leq 100000/\mu\text{L}$ (Grup 1), geri kalan 50 (%69.4) hastada $>100000/\mu\text{L}$ idi. Grup 1 hastalardaki ortalama trombosit sayısı 68.3 ± 23.6 iken, grup 2 hastalarda 169.4 ± 47.5 idi. Çalışmaya alınan hastaların başvurudaki demografik özellikleri ile laboratuvar ve ultrasonografi bulguları Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I: Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar ve ultrasonografi bulguları*

	Grup 1 (n=22)	Grup 2 (n=50)	P
Yaş (yıl)	27.8 ± 5.9	28.6 ± 6.7	0.6
Gravida	2.8 ± 2.1	2.4 ± 1.7	0.4
Parite	1.2 ± 1.4	1.1 ± 1.5	0.6
Ultrasonografide			
tahmini fetal kilo (g)	1779 ± 870	1535 ± 635	0.3
Sistolik kan basıncı (mmHg)	150.4 ± 13.9	151.8 ± 16.1	0.8
Diastolik kan basıncı (mmHg)	98.6 ± 8.9	97.2 ± 10.5	0.4
Hemoglobin (g/dl)	12.6 ± 1.6	13.1 ± 2.1	0.1
Hematokrit (%)	38.6 ± 7.2	39.4 ± 5.2	0.1
Fibrinojen (gr/L)	478 ± 135.4	453.6 ± 116.1	0.6
AST (U/L)	154.6 ± 148.6	83.2 ± 124.8	0.002
ALT (U/L)	120.2 ± 105.8	58.9 ± 85.4	0.001
Sodyum (mmol/L)	137.7 ± 4.6	138.9 ± 3.9	0.3
Potasyum (mmol/L)	4.35 ± 0.4	4.35 ± 0.5	0.8
Kalsiyum (mmol/L)	8.2 ± 1.01	8.5 ± 0.7	0.4
Protrombin Zamanı (sn)	12.2 ± 1.05	11.9 ± 1.08	0.3
Aktive parsiyel			
tromboplastin zamanı (sn)	34.9 ± 4.6	34.09 ± 4.6	0.5
24 saatlik idrar protein (g)	4.2 ± 0.2	2.1 ± 1.6	0.1
Serum protein (g/dl)	5.62 ± 0.9	6.2 ± 0.7	0.04
Serum Albumin (g/dl)	2.72 ± 0.3	3.05 ± 0.5	0.05
Serum Kreatinin (mg/dl)	1.03 ± 0.6	0.9 ± 0.4	0.8

*Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Grup 1'deki hastalarda intrauterin fetal kayıp oranı %22.7 (5), abortus öyküsü %22.7 (5), kronik hipertansiyon öyküsü %9.1 (2), antihipertansif ve/veya magnesium sülfat tedavisi oranı %68.2 (15) idi. Magnesium sülfat başlanmasında epigastrik ağrı, baş

ağrısı olması gibi eklampsi şüphesi uyandıran bulgular göz önüne alındı. Grup 1 hastalarda sezaryen ile doğum oranı %81.8 (18 hasta) olup bunlardan sadece birinde (%4.5) obstetrik endikasyon ile sezaryen uygulanmıştı. Grup 1 hastaların 11'i (%50) kız, 11'i (%50) erkek fetüs sahibiydi. Hastaların hiçbirinde takipte eklampsi gelişmemişti. Grup 1 hastaların 3'ü (%13.6) 36. gebelik haftasından sonra doğururken, geri kalanlarda doğum 36. haftadan önce gerçekleşti.

Grup 2'deki hastalarda intrauterin fetal kayıp oranı %18⁽⁹⁾, abortus öyküsü %10 (5), kronik hipertansiyon öyküsü %4 (2), antihipertansif ve/veya magnesium sülfat tedavisi oranı %66 (33) idi. Grup 1 hastalarda sezaryen ile doğum oranı %68 (34 hasta) olup, bunlardan 3'ünde (%6) obstetrik endikasyon ile sezaryen yapılmıştı. Grup 2 hastaların 24'ü (%48) kız, 26'sı (%52) erkek fetüs sahibiydi. Hastaların ikisinde (%4) takipte eklampsi gelişti. Grup 2 hastaların 5'i (%10) 36. gebelik haftasından sonra doğururken, geri kalanlarda doğum 36. haftadan önce gerçekleşti. Gruplar arasında yukarıdaki özellikler açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Çalışmada gruplar arasında UAD S/D ≥ 5 ve DAYTA olması, NST'nin non-reaktif olma durumu ve perinatal mortalite açısından da anlamlı farklılık saptanmadı (sırası ile $p=0.36$, $p=0.72$, $p=0.66$ ve $p=0.88$).

Çalışmada düşük trombosit sayısının UAD S/D ≥ 5 ve DAYTA olması, non-reaktif NST sıklığı ve perinatal mortaliteyi belirlemedeki sensitivite, spesivite, PPD ve NPD'yi Tablo II'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Preeklampsi gebelikte kan basıncının yükselmesi ve proteinüri ile seyreden, sıklıkla fetal büyüme geriliğine (FBG) yol açan önemli bir gebelik sorunudur^(1,12,13). Preeklampsiye konvülzyonların eşlik etmesi eklampsi olarak adlandırılmaktadır. Preeklampsi ve eklampsi

Tablo II: Trombosit sayısının $\leq 100000/\mu\text{L}$ olmasının Doppler, perinatal mortalite ve non-reaktif NST durumunu belirleyebilmesindeki elde edilen değerler.

	UA S/D ≥ 5	UA DAYTA	Non-reaktif NST	Perinatal mortalite
Sensitivite	%25.8	%34.8	%34.4	%35.7
Spesivite	%34.1	%71.4	%72.5	%70.7
PPD	%36.4	%36.4	%50	%22.7
NPD	%54	%70	%58	%82

UA= Umbilikal arter

hastaların %4-10'unda hemoliz, karaciğer enzimlerinde artış ve düşük trombosit sayısı ile giden ve maternal ve perinatal mortaliteye neden olan HELLP sendromu gelişebilmektedir^(3,4,14,15). Doppler incelemeleri dolaylı olarak kan akım değişikliklerini ve uteroplantal dolaşımı gösterebilen girişimsel olmayan bir metottur^(10,16). Anormal Doppler sonuçları ve umbilikal arterde DAYTA olması kötü perinatal sonuçlar ile ilişkilidir⁽¹⁷⁾. Erken gebelik haftalarında spiral arterlerdeki fizyolojik değişikliklerin olmaması sonucunda uterin arter direnci artmaktadır. Bu da preeklampsi, FBG, plasenta dekolmanı ve fetal kayıpla ilişkili olabilmektedir⁽¹⁶⁾. □

HELLP sendromunda maternal morbidite ve mortalite üzerine etkili faktörlerden biri trombositopenidir⁽⁶⁾. Martin ve arkadaşları trombosit sayısına göre HELLP sendromunu sınıf 1, 2 ve 3 olarak adlandırmışlardır. Çalışmasında trombosit sayısının <100000/μL olduğu 1 ve 2. sınıfta maternal mortalite daha yüksek bulunmuştur⁽⁶⁾. Biz mevcut çalışmamızda, Martin sınıflamasındaki gibi, sınıf 1 ve 2 olan hastalar ile trombosit sayısı >100000/μL olan HELLP sendromlu hastaları inceledik. Düşük trombosit sayısının UAD S/D oranlarının artışı ve DAYTA saptanmasının, perinatal mortalite ve NST üzerine olan etkilerini değerlendirdik. Çalışmamızda trombosit sayısı ile Doppler sonuçları, NST ve perinatal mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Yine trombosit sayı azlığının kötü Doppler sonuçlarını, non-reaktif NST'yi ve perinatal mortaliteyi belirlemede oldukça düşük sensitivite, spesivite, PPD ve NPD'e sahip olduğunu belirledik. □

UAD incelemesinde DAYTA mevcudiyetinde neonatal mortalite ve serbral palsy oranları atmaktadır⁽¹⁸⁾. UAD'nin anormal olmasına neden olabilecek patolojiler de dolaylı olarak neonatal mortalite ve morbidite üzerine etkili olabilirler. Biz çalışmamızda, bu hipotezden yola çıkarak, trombosit sayı azlığının UAD sonuçları ve neonatal mortalite üzerine olumsuz etkisi olabileceğini varsaydık. Fakat çalışmamızda trombositopeni Doppler sonuçları veya perinatal ölüm arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. □

Maternal kan parametreleri ile anormal UAD sonuçları arasındaki ilişkiler, literatürde fazla araştırılmamıştır. Bununla beraber Baschat ve arkadaşları⁽¹⁹⁾ 67 umbilikal arter akımı normal, 48 DAYTA olan hastadaki neonatal trombosit sayısı, hemoglobin, hematokrit sayılarını anlamlı olarak farklı bulmuşlardır. UAD incelemesi anormal olan

31 gebe, UAD incelemesi normal olan 29 gebe ve 16 gebe olmayan hastada trombosit sayısı, hacmi ve agregasyon oranının araştırıldığı bir çalışmada UAD anormal olan hastaların 12 (%38.7)'sinde preeklampsi ve/veya FBG gelişmiştir. UAD normal gebelerde takip ve gebelik sonuçları normal bulunmuştur. Gruplar arasında trombosit sayısı ve agregasyon oranı açısından fark bulunmamıştır. Bununla beraber anormal UAD'li olan gebelerde trombosit hacminin arttığı saptanmıştır⁽¹³⁾. Hacim olarak iri olan trombositler fazla tromboksan üretimi ve daha yoğun olmaları nedeni ile, küçük trombositlere göre daha kolay agregasyon olmaktadır⁽²⁰⁾. Anormal UAD olan hastalarda preeklampsi riskinin fazla olması bu bilgi ile açıklanabilir. □

Rychel ve arkadaşları⁽²¹⁾ trombosit sayısı ile karaciğer enzim değişiklikleri arasındaki ilişkiyi HELLP sendromlu hastalarda incelemişlerdir ve trombosit sayısı ile aspartat aminotransferaz (AST) seviyesi arasında negatif bir ilişki olduğunu saptamışlardır. Ancak, çalışmada postpartum dönemde karaciğer enzim seviyesindeki artışın trombositopeninin düzelmesinden önce gerçekleştiği bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da trombosit sayısı <100000/μL olanlarda AST ve alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerinin yüksek olduğu bulundu. Bu durum HELLP sendromunun ciddiyetinin artışı ile açıklanabilir. □

Uterin arterde bilateral çentiklenme ile trombosit hacim artışı arasında anlamlı ilişki olduğu bilinmektedir⁽¹⁰⁾. Uterin arterdeki yüksek rezistans nedeniyle uterin arter Dopplerinde çentiklenme olmakta ve bu da preeklampsi ve eklampsi ile ilişkili olabilmektedir⁽¹⁰⁾. Lees ve arkadaşları⁽¹⁰⁾ bilateral uterin arter çentiklenmesi olan 23 gebe ile olmayan 24 gebeyi karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada ortalama gebelikleri 26 haftalık olan hastalar arasında çentiklenme olan gebelerde trombosit hacminin anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak, çalışmada kötü gebelik sonuçları ile trombosit hacmi arasında bir ilişki olmadığı saptanmamıştır. □

UAD incelemesinde S/D oranının >5 olmasının fetal ve maternal açıdan önemi 50 kadını içeren bir çalışmada araştırılmıştır⁽¹¹⁾. S/D >5 olan grupta FGR olasılığının anlamlı olarak arttığı bulunmuştur. Ancak, annenin kan basıncı, idrar proteini, hemoglobin, hematokrit, AST ve trombosit sayıları arasında anlamlı ilişki olmadığı bulunmuştur. Bu sonuçlar bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir. □

UAD incelemesinin fetal açıdan, hem prenatal

hem de postnatal iyilik halinin değerlendirilmesinde önemli olduğu bilinmektedir⁽¹⁴⁾. Trombosit sayısı ile UAD ilişkisi çok araştırılmamış olmakla beraber Doppler sonuçları ile trombosit sayısı arasında anlamlı ilişki olmadığı belirtilmektedir^(11,13). Ancak preeklampsi/ eklampsi ve HELLP sendromunda anne mortalite ve morbiditesi açısından trombosit sayısı önemlidir. □

Sonuç olarak, Doppler bulguları preeklampsi ve HELLP gelişecek gebelerde erken haftalarda patolojik bulgular verebilmektedir. Trombosit sayısı düşüşü ise klinik tablonun sonucu ortaya çıkan sekonder bir bulgudur. Daha geniş serili prospektif çalışmalarda, trombosit sayısına göre sınıf 1, 2, 3 ve trombosit sayısı normal sınırlarda olan gebelerdeki Doppler sonuçları ve perinatal sonuçların beraber değerlendirildiği çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. □ Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, □ and low platelet count: a severe consequence of hypertension □ in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982; 142: 159- □ 67.
2. □ Mihiu D, Costin N, Mihiu CM, Seicean A, Ciortea R. HELLP □ syndrome - a multisystemic disorder. J Gastrointestin Liver □ Dis 2007; 16: 419- 24.
3. □ Aliefendioglu D, Yurdakok M, Oran O, Erdem G, Tekinalp □ G, Onderoglu L. Neonatal morbidity and mortality associated □ with maternal HELLP syndrome. Turk J Pediatr 2000; 42: □ 308- 11.
4. □ Carpani G, Bozzo M, Ferrazzi E, D'Amato B, Pizzotti D, □ Radaelli T, et al. The evaluation of maternal parameters at □ diagnosis may predict HELLP syndrome severity. J Matern □ Fetal Neonatal Med 2003; 133: 147- 51.
5. □ Martin JN Jr, Blake PG, Lowry SL, Perry KG Jr, Files JC, □ Morrison JC. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia □ with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and □ low platelet count: how rapid is postpartum recovery? Obstet □ Gynecol 1990; 76: 737- 41.
6. □ Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone □ DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative □ analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, □ and low platelet count) syndrome classification. Am J Obstet □ Gynecol 1999; 180: 1373- 84.
7. □ Zemel MB, Zemel PC, Berry S, Norman G, Kowalczyk C, □ Sokol RJ, et al. Altered platelet calcium metabolism as an □ early predictor of increased peripheral vascular resistance and □ preeclampsia in urban black women. N Engl J Med 1990; □ 323: 434- 8.
8. □ Ahmed Y, van Iddekinge B, Paul C, Sullivan HF, Elder MG. □ Retrospective analysis of platelet numbers and volumes in □ normal pregnancy and in pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol □ 1993; 100: 216- 20.
9. □ Norris LA, Sheppard BL, Bonnar J. Increased whole blood □ platelet aggregation in normal pregnancy can be prevented in □ vitro by aspirin and dazmegrel (UK38485). Br J Obstet Gynaecol □ 1992; 99: 253- 7.
10. □ Lees CC, Brown AS, Harrington KF, Beacon HJ, Martin JF, □ Campbell S. A cross-sectional study of platelet volume in □ healthy normotensive women with bilateral uterine artery □ notches. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 10: 277- 81.
11. □ Bush KD, O'Brien JM, Barton JR. The utility of umbilical □ artery Doppler investigation in women with the HELLP □ (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. □ Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 1087- 9.
12. □ Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition □ of the hypertensive disorders of pregnancy. Am J Obstet □ Gynecol 1988; 158: 892- 8.
13. □ Missfelder-Lobos H, Teran E, Lees C, Albaiges G, Nicolaides □ KH. Platelet changes and subsequent development of pre-□ eclampsia and fetal growth restriction in women with abnormal □ uterine artery Doppler screening. Ultrasound Obstet Gynecol □ 2002; 19: 443- 8.
14. □ Landi B, Tranquilli AL. HELLP syndrome and placental □ inflammatory pathology. Minerva Ginecol 2008; 60: 389-98.
15. □ Rathi U, Bapat M, Rathi P, Abraham P. Effect of liver disease □ on maternal and fetal outcome--a prospective study. Indian □ J Gastroenterol 2007; 26: 59- 63.
16. □ Delle Chiaie L, Gramellini D, Piantelli G, Manotti C, Fieni □ S, Vadora E. Doppler velocimetry and thrombophilic screening □ at middle trimester of gestation: preliminary data. Eur J Obstet □ Gynecol Reprod Biol 2001; 99: 38- 46.
17. □ Tannirandorn Y, Phaosavasdi S. Significance of an absent or □ reversed end-diastolic flow velocity in Doppler umbilical artery □ waveforms. J Med Assoc Thai 1994; 77: 81- 6.
18. □ Spinillo A, Montanari L, Bergante C, Gaia G, Chiara A, Fazzi □ E. Prognostic value of umbilical artery Doppler studies in □ unselected preterm deliveries. Obstet Gynecol 2005; 105: 613- □ 20.
19. □ Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, □ Harman CR. Absent umbilical artery end-diastolic velocity in □ growth-restricted fetuses: a risk factor for neonatal thrombocytopenia. □ Obstet Gynecol 2000; 96: 162- 6.
20. □ Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, Rushin CA, Valeri □ CR. Size dependent platelet subpopulations: relationship of □ platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function.

Br J Haematol 1982; 50: 509- 19.
21. Rychel V, Williams KP. Correlation of platelet count changes

with liver cell destruction in HELLP syndrome. Hypertens
Pregnancy 2003; 22: 57- 62.