

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM
ANABİLİM DALI

GEBELİK TOKSİKOZLARINDA
IGF-1, IGFBP-1, IGFBP-3' ÜN
ETYOPATOGENEZ VE PROGNOZDAKİ ROLÜ

Dr. Hatice GÖRGÜ GÜRSOY

118899

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ
Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Metin İNGEÇ

Uzmanlık tezi
ERZURUM - 2002

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

GİRİŞ VE AMAÇ.....1

GENEL BİLGİLER.....3

GEREÇLER VE YÖNTEM..... 34

BULGULAR.....39

TARTIŞMA.....49

SONUÇ.....52

ÖZET.....54

SUMMARY.....55

KAYNAKLAR.....56

GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi; maternal hipertansiyon, ödem, proteinüri, vasküler zedelenme ve permeabilitede artış yüzeyel plasental invazyonla karakterize olan gebeliğin sık görülen bir hastalığıdır. (1,2)

Gebeliklerin yaklaşık olarak % 5 ile 10' unda görülmektedir ve sorumlu olan patolojik gelişimin klinik semptomlardan haftalar önce başladığına inanılmakla beraber semptomların belirginleşmesi genellikle 20. gebelik haftasından sonradır (2,3) Preeklampsi patogenezi net olarak tespit edilmemekle birlikte desidua içine sitotrofoblastların yüzeyel invazyonu (4,5) ve plasental hipoksi (6,7) sonucu gelişen endotelial hasar ve disfonksiyon en sık sorumlu tutulan sebeptir (8,9).

Başlıca maternal tehlike hastalığının derin serebral etkilerinden kaynaklanan eklampsi ve HELLP'e (Hemoliz (H), Elevated liver enzymes = EL, Low platelet count =LP) gidiştir (10). Fetuse giden kan miktarı azaldığından IUGR'ye (Intrauterin Growth Retardation) eğilim ve perinatal mortalite artar (11,12,13).

İnsulin-like Growth Factor Binding Protein-1 (IGFBP-1), hücrel proliferasyonu ve farklılaşmayı uyaran mitojenik bir polipeptittir (1). Maternal desiduadan sentez edilir ve lokal olarak İnsulin-like Growth Factor-1' in (IGF-1) aktivitesini inhibe eder yani trofoblast invazyonunu sınırlandırır (14). Preeklampitik hastalarda bu proteinin hızlı bir şekilde artış gösterdiği düşünülmektedir. Normotansif kadınlarla karşılaştırıldığında, preeklampsinin klinik belirtilerine sahip kadınlarda düşük serum IGF-1 ve yüksek serum IGFBP-1 konsantrasyonları tespit edilmiştir (15,16). Bu yüksek IGFBP-1 miktarı yeterince invazyon oluşmamasına, fetal büyümenin sınırlandırılmasına ve fetoplasental hipoksiye neden olur (17). Gittikçe artan hipoksi de IGFBP-1 artışına yol açar.

IGF-1, IGFBP-3, asit-labil glikoproteinden oluşan 3'lü kompleks gestasyonel yaşa bağlı olarak fetusun büyümesini sağlar. IGFBP-3'ün

aktivitesinin büyük bölümü büyüme hormonu tarafından düzenlenir (15). Maternal ve fetal IGFBP-1 düzeyleri doğum ağırlığıyla negatif korelasyon göstermektedir. İntrauterin gelişme geriliği veya preeklampsi ile komplike olan gebeliklerde daha yüksek konsantrasyonlarda maternal ve fetal IGFBP-1 saptanmıştır (18).

Çalışmamızın amacı preeklampsi etyopatogenezinde rolü olduğu düşünülen IGF-1, IGFBP-1, IGFBP-3' ün serum değerlerini sağlıklı gebelerle karşılaştırarak çalışma gruplarımızda yükselme olup olmadığını tespit etmek ve ayrıca hastalığın şiddeti arttıkça (hafif preeklampsi, şiddetli preeklampsi, eklampsi) ilgili hormonların kan seviyelerinde değişmelerin olup olmadığını kontrol etmektir. Bunlara göre tespit edilecek IGF-1 ve IGFBP-1 değerleri ile hastalığın prognozu hakkında fikir sahibi olup olunamayacağını değerlendirmektedir.

GENEL BİLGİLER

Gebeliğe bağlı hipertansiyon sadece insanlara özgü bir durumdur (11). Dünyada anne ölümlerinin en önde gelen üç sebebinden biridir. Gebelik sırasında akut veya kronik olarak ortaya çıkar (19). Buna bağlı olarak perinatal bebek mortalitesi 2 kat artmıştır (10).

Hipertansiyon, kan basıncının en az 140 mmHg olmasıdır. Eski tansiyon arteriyel değerlerinde 30 mmHg yükselmiş sistolik kan basıncı veya 15 mmHg yükselmiş diastolik kan basıncı da bu durumu tanımlar (21).

Sibai diastolik kan basıncında 15 mmHg'lık artışın çoğu normal gebede bulunabileceğini belirterek hipertansiyon tanısında kullanılmasını sakıncalı bulmuştur (22).

Hipertansiyon bir semptom olup farklı nedenlerle oluşur. Anne ve fetus üzerine olumsuz etkileri etyolojiye bağlı olarak farklılıklar gösterir. Bu nedenle gebelikte hipertansif bozuklukların sınıflaması; hastalığın prognozunu belirlenmesi, yükselmiş kan basıncının kontrolü, maternal ve fetal risklerin tespiti açısından son derece önemlidir. Sınıflamada bugün bile tam bir fikir birliğine varılamamıştır.

1986 yılında ACOG 'un (American Collage of Obstetricians and Gynecologist) önerdiği sınıflamayı modifiye eden Willams'ın klasifikasyonu şöyledir (11).

-Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon

Hipertansiyon gebeliğe bağlı olarak gelişir ve postpartum dönemde geriler.

1-Hipertansiyon proteinürisiz ve patolojik ödem yok (Geçici hipertansiyon ile eş anlamlıdır.)

2-Preeklampsi-proteinüri ile birlikte ve/veya patolojik ödem a)hafif b)şiddetli

3-Eklampsi. Proteinüri ile birlikte ve/veya patolojik ödeme eşlik eden konvülsiyonlar

-Gebeliğin arttırdığı hipertansiyon

Altta yatan hipertansiyon gebelik nedeniyle kötüleşir.

1-Superimpose preeklampsi

2-Superimpose eklampsi

-Kronik (Coincidental) hipertansiyon

Kronik hipertansiyon gebelikten önce de mevcuttur, gebelikten sonra da kalıcıdır (10,19)

1990 yılında A.C.O.G. "(Amerikan Kadın-Doğum Hekimleri Birliği) tarafından önerilen, " National Institutes of Health Working Group on High Blood Pressure "(Yüksek Kan Basıncıyla İlgili Sağlık Çalışmaları Ulusal – A.B.D.-Enstitüleri) tarafından onaylanan ve yaygın kullanım alanı olan gebelikteki hipertansiyon klasifikasyonu ise şöyledir: (21,23)

1-Gebelik öncesine ait herhangi bir etyolojili kronik hipertansiyon

2-Preeklampsi ve eklampsi

3-Preeklampsi veya eklampsinin eklendiği kronik hipertansiyon

4-Geçici hipertansiyon

5-Sınıflandırılmayan grup

Burada unutulmaması gereken bir nokta gebelikte görülen hipertansiyonun bir hastalık olarak değil bir sendrom olarak ele alınmasıdır.

Preeklampsi, Eklampsi ve HELLP

20. gebelik haftasının üstünde görülen hipertansiyon , proteinüri, ödem, yüksek seviyede vasküler hasar, permeabilite ve yüzeyel plasental invazyonla seyreden patolojiye preeklampsi, tabloya konvülsiyon ve/veya koma eklenmesi haline de eklampsi adı verilir (11,19).

Bu tablonun 20. gebelik haftasından önce görülmesi trofoblastik hastalık veya çoğul gebelik varlığında olabilir (10). Her iki tablo birden gebelik toksemisi olarak adlandırılır. Olayın oluşması için trofoblastik dokunun varlığı gerekli olup, fetus oluşması şart değildir. Ancak konsepsiyon materyalinin atılması ile tedavi edilebilen bir hastalıktır (24). Hamile kadınların yaklaşık %5 ile 10'unu etkilemesine karşın bu hastalığın etiyolojisi belirsizliğini

korumaktadır. Bu hastalıktan sorumlu tutularak incelenen maddeler bulunmasına karşılık bunların hiçbirisinin kesin bir etyolojik ajan olduğu belirlenememiştir (25).

Gebelik toksemileri; böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, karaciğer rüptürü, hemodinamik patolojiler ve solunum yetmezliği veya tekrarlayan konvulsiyonlarla maternal mortaliteye yol açabilir. Postpartum dönemde eklampsili hastaların çoğunda komplikasyon gelişmemişse doğumdan sonraki 6 hafta içinde elektroensefalografi (EEG) bulguları normale döner (26). Bu durumun şaşırtıcı bir varyantı olan HELLP sendromu ise hemoliz (H), karaciğer enzimlerinin yükselmesi (Elevated liver enzymes = EL) ve trombositopeni (Low platelet count =LP) ile karakterizedir (21).

Özellikle genç primigravidlerin hastalığıdır (27). Gebelik sırasında sigara içen ve daha önceden düşüklere olanlarda azaldığı bildirilmiştir (28,29,30).

Preeklampsia için Risk Faktörleri (19,25,31):

- 1-Primigravida olmak
- 2-Aile öyküsünde preeklampsia veya eklampsia varlığı
- 3-Önceden geçirilmiş preeklampsia veya eklampsia öyküsü
- 4-Maternal yaşın uç değerleri(20 yaşından genç veya 35 yaşının üstünde)
- 5-Hipertansif vasküler, otoimmün(Antifosfolipid antikor sendromu) veya renal hastalık varlığı
- 6-Diabetes mellitus
- 7-Çoğul gebelik
- 8-İmmün olmayan veya aloimmün fetal hidrops
- 9-Trisomi 13
- 10-Mol hidatiform
- 11-Düşük sosyoekonomik seviye
- 12-Yeterli yatak istirahati yapamayan kadınlarda (risk 2 kat fazladır)

Preeklampsinin Şiddetini Gösteren Parametreler (11,21):

Bozukluk	Hafif	Şiddetli
Sistolik kan basıncı	<110	>160 mmHg
Diastolik kan basıncı	<100 mmHg	>110 mmHg
Proteinüri	eserden 1+ kadar	2+ yada daha fazla
Baş ağrısı	yok	var
Görme bozukluğu	yok	var
Üst abdominal ağrı	yok	var
Epigastrik ağrı, bulantı veya kusma	yok	var
Oligüri(< 400 ml/24 saat)	yok	var
Serum kreatinin seviyesi	normal	yükselmiş
Trombositopeni	yok	var
Hiperbilürubinemi		
(mikroanjiopatik hemolitik anemi)	yok	var
Karaciğer enzim yüksekliği	minimal	belirgin
Fetal büyüme geriliği	yok	var
Pulmoner ödem ve siyanoz	yok	var

(Pre)Eklampsinin Riskleri (11):

Annede

Serebral hemoraji

Kortikal körlük

Retina dekolmanı

Hepatik rüptür

Dissemine intravasküler koagülasyon

Pulmoner ödem

Akut renal kortikal/tübüler nekroz

Ablasyo plasenta

Maternal ölüm

Fetüste

Intrauterin gelişme geriliği(IUGR)

Fetal asfiksi

Perinatal ölüm

(iatrojenik) prematürite

Oligohidramnios

Perinatal morbidite(RDS,intraventriküler

hemoraji, pulmoner displazi, nekrotizan

enterokolit, konvülsiyon)

Preeklampsinin Patogenezi:

Nedeni bilinmediği ve bu konuda bir çok teori ileri sürüldüğü için, preeklampsisi Chesley tarafından “ teoriler hastalığı ” olarak tanımlanmıştır (12). Bu teorilerin başlıcaları şunlardır:

Yabancı bir greft olarak (allogreft) olarak düşünülen gebeliğin “rejeksiyon fenomeni” veya dışlanması (blokan antikorların yetersiz üretimi), azalmış plasental kan akımı, vazospazm, değişmiş vasküler reaktivite, prostasiklin ve tromboksan arasındaki dengesizlik, su ve tuz retansiyonu ile birlikte azalmış glomerüler filtrasyon, azalmış intravasküler volüm, dissemine intravasküler koagülasyon, uterin kanlanmanın azalması, artmış santral sinir sistemi irritabilitesi, genetik faktörler, damar endotelinden kaynaklanan yapısal ve fonksiyonel bozukluklar, diyetle ilgili faktörler (10,12,19).

Birbiriyle iç içe geçmiş bu faktörlerin açıklanamayan bir şekilde endotel hasarına neden olduğu ve böylece preeklampsinin bu zeminde geliştiği düşünülmektedir (11).

Preeklampsinin en çok ilk gebeliklerde olması, multiparlarda yeni eşinden veya donör inseminasyonu sonucu gebe kalmasıyla oranın artması, immünolojik teoriyi destekleyen bulgulardır. Preeklampside plasental implantasyon bölgesindeki vasküler reaksiyonların; anne ve fetustan hangisine ait allogreft rejeksiyon olduğu bilinmemektedir (32,33).

Fetal antijenlere önceden maruz kalmanın preeklampsisi oluşumu açısından koruyucu etkisi olduğu gözlenmiştir. İlk gebelikte, farklı eşlerden olan gebeliklerde, gebelik öncesi bariyer yöntemleri ile korunulduğu durumlarda preeklampsinin sıklığı artarken; aynı eşten bir gebelik, düşük, gebelik öncesi seminal sıvı ile sık karşılaşma, kan transfüzyonu gibi durumlarda sıklık azalmaktadır (32).

Gebelik sırasında fetal antijenler maternal dolaşıma karışırlar. Maternal antikor cevabı yeterliyse, immün kompleksler retikuloendotelial sistem ile temizlenir ve hiçbir hasar oluşmaz. Antikor cevabı veya klirens mekanizması yeterli değilse oluşan patolojik immün kompleksler vaskülit, glomerüler hasar ve koagülasyon sisteminde hasarlara neden olacaktır. Trofoblastik dokunun arttığı ikiz gebelik, mol hidatiform ve hidropik plasentada preeklampsisi daha sık görülür, bu durumlarda fetal antijenin arttığı ve annenin de daha fazla antijene maruz kaldığı kabul edilir (32).

Chesley ve ark. hastalığın genetik temelini öne sürmüşlerdir. Bu araştırmacılar eklampsili kadınların kız çocuklarında, gelinlerine göre daha yüksek bir risk saptamışlar ve resesif bir genden bahsetmişlerdir (34). Bununla birlikte multifaktöriyel kalıtımın da gözardı edilmemesi gerektiği belirtilmektedir (12).

Bazı araştırmacılar ise fetal genotip üzerinde durmakta ve fetusun 13. kromozomundaki gen veya genlere bağlı olabileceğini öne sürmektedir (35).

HLA üzerinde yapılan çalışmalarda HLA-DR4'ün preeklampitiklerde yüksek sıklıkta olduğu bildirilmiştir (36).

Preeklampsia gelişimi vazoaktif ajanlara yanıt kaybı ve takiben vazokonstriksiyon oluşması ile ortaya çıkar. Artmış angiotensin II duyarlılığı gebeliğin indüklediği hipertansiyona neden olur (37). Normal gebe kadınlar angiotensin II nin vazokonstriktör etkilerine rezistandır. Gebe kadında diastolik basıncı 20 mmHg yükseltmek için gebe olmayanlara gerekenin 2,5 katı angiotensin II gerekir. Preeklampsia gelişecek hastalar angiotensin II ye olan duyarsızlıklarını hipertansiyon gelişmeden haftalar önce kaybederler (12).

Prostaglandin I₂ (PGI₂) ve tromboksan A₂ (TXA₂) preeklampsia ile en ilişkili eikosanoidlerdir. TXA₂ plateletlerdeki major siklooksijenaz (COX) ürünü olup vazokonstriksiyon ve platelet agregasyonunu sağlar. PGI₂ ters etkiye sahiptir. PGI₂ metabolitlerinin idrarda atımı azaldığı zaman hastalığın klinik bulguları ortaya çıkar (38). Preeklampside TXA₂ sentezi artar. TXA₂ metabolitlerinin idrarda atılımındaki artma hastalığın klinik gelişimini gösterir (39).

Preeklampsideki endotelial hücre hasarı vazodilatatör PGlerin üretiminde bir eksikliğe sebep olur. (özellikle PGI₂) Artmış TXA₂/PGI₂ oranı seçici platelet yıkımının sebebi olabilir ve buna bazen mikroanjiopatik hemoliz ve azalmış uteroplasental kan akımı (spiral arter trombozu ve plasental enfark ile birlikte) eşlik edebilir (40).

Bundan başka preeklampside görülebilecek mekanizmalar artmış fosfolipaz A₂, lipoprotein veya lipid peroksidaz aktiviteleridir. Plazma fosfolipaz tip2 seviyeleri hafif preeklampsi hastalarında benzer olup ciddi preeklampsi hastalarında artmıştır (41).

Anne endotelinin kompleks jeneralize disfonksiyonu preeklampsiyi açıklayacak bir ifadedir. Daha sonra preeklampsia gelişecek hastaların 1. trimestirde alınan serum örneğinde kontrol grubundaki normotansif hastalara göre fibroblastlarda daha çok mitojenik etki ve kültüre edilen endotelial hücrelerde daha çok sitotoksik etki görülmüştür (11). Bunu destekleyen bulgular; artmış faktör 8 ilişkili antijen (Fviii.Rag), total fibronektin (tFN),

sellüler fibronektin (cFN), trombomodulin, GH aktivitesi, total plasminojen (tPA) ve plazminojen aktivatör-inhibitör denge bozukluğu ve PGI₂/TXA₂ balansı bozukluğudur (42).

Nitrik oksit (NO) gebeliğin major vazodilatatörüdür. Bu maddenin platelet agregasyonu inhibitörü olduğu düşünülürse, spiral arterlerin uteroplazental arterlere dönüşünde yetersizlikler ve azalmış NO salınımına bağlı vazokonstriksiyon, platelet aktivasyonu ve TXA₂ salınımı sonucunda; uteroplazental perfüzyonun tehlikeye girdiği gebeliklerde, PGI₂ sentezi uteroplazental sirkülasyonda kurtarıcı bir mekanizma olabilir. Bu duruma göre IUGR ve/veya fetal ölümle sonuçlanan ağır preeklampsilerde uteroplazental PGI₂ sentezinde eksiklik olup koruma mekanizması bulunmamaktadır (40).

Preeklampsinin karakteristik lezyonları olan glomeruler endoteliozis, plasental yataktaki ultrastrüktürel değişiklikler ve uterin arterdeki değişiklikler endotelial hücre hasarının morfolojik kanıtlarıdır (43). Friedman ve arkadaşları preeklampsi ile komplike olan gebeliklerde tek başına IUGR si olanlardan daha yüksek plazma cFN (sellüler fibronektin) konsantrasyonları saptamışlardır. Sonuçta EC (endotelial hücre) etkilenmesi IUGR de uteroplazental dolaşımda sınırlıyken, preeklampside sistemiktir (44).

Maternal plazma Endotelin-1(ET-1) seviyesi preeklampside yüksek bulunmuştur. Özellikle HELLP' te daha yüksektir. Bu da endotelial hücre hasarının bir göstergesidir (45).

Sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında gebeliğe bağlı hipertansiyon ve IUGR de trombosit yarı ömrü belirgin olarak düşük bulunmuştur. Trombosit yarı ömrü hiperürisemi ve F-VIII Rag/FVIII e arasında önemli bir korelasyon bulunmuştur. Trombositopeni tanı konmuş preeklampside görülen en sık laboratuvar anormalliğidir (11).

Son yıllarda trofoblastik hipoperfüzyon ve endotelial hücre harabiyeti hastalığının patogenezi açıklamada önem kazanmıştır. Preeklampsinin

gelişmesinde erken patofizyolojik olayın plasental hipoperfüzyon olduğu iddia edilmektedir (11).

Sibai'ye göre normal prezentasyon için gerekli trofoblast invazyonu maternal immün cevap ile fetal genotip arasındaki denge ile düzenlenmektedir. Maternal ve fetal faktörlere bağlı olarak bu dengede oluşan bozukluk sonucu preeklampsisi gelişmektedir (46).

Gebelikleri daha sonra IUGR ile komplike olan kadınlar, kardiyak outputta azalma, sol atrium çapında önce artma, daha sonra da azalma ile karakterizedir. Hacim adaptasyonu yetersizdir. Dolaşımsal adaptasyonun erken işaretleri (implantasyondan kısa bir süre sonra) olan bu özellikler implantasyonda veya ondan hemen sonra uteroplakental yetmezliğin bir trofoblast bozukluğu olduğunu gösterir (47).

Preeklampside anormal bir plasantasyon olabilir (48). Preeklampşik ve normal gebeler arasındaki en erken bilinen ayırıcı fark 20. gebelik haftasında plasental yataktaki spiral arteriollerde görülür. Histolojik çalışmalar desidual damar lezyonlarının rejekte edilmiş böbreklerin damarlarında gözlenen lezyonlara benzediğini göstermektedir. Bu değişiklikler plasental perfüzyonda azalma ve sonuçta IUGR'ye yolaçmaktadır.

İlk trimestirde plasantasyonla birlikte anne ile embriyo arasında karşılıklı immunolojik tolerans gelişmesi ile sistemik ve lokal olarak uteroplakental yatakta yapısal değişiklikler oluşur. Bu yapısal değişiklikler spiral arteriyollerde trofoblastların endovasküler invazyonu ile oluşur ve uteroplakental yatağı düşük rezistanslı, düşük basınçlı ve yüksek akımlı hale getirir (11). Normal gebelikteki bu trofoblastların indüklediği vasküler değişiklikler myometrial tabakanın iç 1/3 ünde yer alan spiral arteriollerde de meydana gelir. Spiral arteriyollerin endotelial trofoblast migrasyonu 2 evrede oluşur. İlk trimesterde yalnızca desidual segmentteki endovasküler invazyon , ikinci trimesterde ise iç myometrial tabakaya endovasküler invazyon gerçekleşir (49). Normal gebelerde spiral arteriollerin trofoblastlarca invazyonu sonucu damar duvarında mükül ve elastik komponent kaybı olur. Preeklampside ise spiral

arterlerde meydana gelen fizyolojik değişiklikler bu arterlerin desidual bölümleri için geçerlidir. Myometrial segmentler anatomik olarak sağlam kalır ve dilate olmazlar. Spiral arterlere adrenerjik sinir iletimi sağlam kalır (50).

İlginç olan normal gebelerde bu damarlarda trofoblastik hücreler (fetal orjinli) maternal kan ile direkt bağlantı kurarlar. Halbuki preeklampşik gebelerde trofoblastik hücreler invazyonda başarısızlık gösterip, muskulo-elastik elementleri kalan ve böylece vazokonstrüksiyon yapabilen daha küçük çaplı damarlanmaya yolaçarlar. Etkilenen damarlar genellikle uterusun spiral arterlerinin terminal segmentleri olup vazodilatasyon yapamamaları nedeniyle plasental kan akımında azalmaya yol açarlar (11).

Preeklampside ayrıca spiral arterin myometrial segmentinde akut aterosiz (fibroid materyal ve bitişik köpük hücre invazyonu) gelişir. Akut aterosiz plasentaya özgü bir nekrotizan anjiopatidir, malign hipertansiyonda görülen lezyona benzer. Damar duvarının fibrinoid nekrozu, hasarlı duvarlarda lipid ve lipofajların varlığı ve damar çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Olağan yeri spiral arterlerin plasentaya yakın segmentleridir. Bu lezyon damar obliterasyonuna ilerleyerek plasentanın infarkt bölgelerine uyar (12).

Bu iki durum normal gebelikteki durumun aksine vasküler rezistans alanı oluşturur. Fetus gebeliğin erken döneminden itibaren zayıf bir intervillöz kan akımına maruz kalır; bu IUGR veya ölü doğuma sebep olur (12).

Plasental invazyonda rol oynayan moleküller (48):

Ekstrasellüler matriks proteinleri (fibronektin, vitronektin)

Hücre adezyon molekülleri (integrin)

Plazminojen aktivatör

Metalloproteinazlar (kollegenaz)

Sitokinler (IL-1, TNF, CSF)

IGFBP-1, IGF-1

VEGF (vasküler endotelial growth faktör)

IGF-1, IGFBP-1, IGBP-3, GH ve İnsülin' in Preeklampsia Prognozu ve Etyopatogenezindeki Rolü

İnsülinin metabolik etkilerine benzer etkilere sahip bir peptid olan insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) preeklampsia gelişiminden sorumlu tutulan insülin benzeri büyüme faktörü ailesinin üyeleridir (6,15).

Hamile olmayan kadınlarda glukoz intoleransı ile esansiyel hipertansiyon arasındaki ilişki konusunda yapılan buluşlar, preeklampsinin etyolojisi konusunda umut vadeden bir dizi araştırmaya esin kaynağı olmuştur (51). Sendrom X denilen bu ilişkide yüksek kan basıncı gelişimi hiperinsülinemi ve başka metabolik anormalliklerle ilişkilidir. Benzer şekilde hamile kadınlarda yapılan çalışmalarda insülin ve insülin benzeri büyüme faktörlerindeki ve bağlayıcı proteinlerdeki bozukluklar preeklampsinin gelişmesinden sorumlu tutulmuştur. Epidemiyolojik araştırmalar gestasyonel ve pregestasyonel diyabetli kadınların glukoz intoleransı bulunmayanlardan daha yüksek bir preeklampsia insidansına sahip olduğunu (52) ve preeklampsili hastalarda hiperinsülinemi gelişmesinin daha muhtemel olduğunu ortaya koymuştur (53). Birçok araştırmacı preeklampsili kadınlarda hiperinsülinemiye ve yüksek insülin direncine dair kanıt saptarken diğerleri böyle bir bulguya ulaşamadı ve bu araştırmacılar bazı vakalarda preeklampitik kadınların insüline karşı daha duyarlı olduğunu buldu (54, 55, 56).

IGF'ler küçük polipeptitlerdir. IGF-1 70 aminoasitten oluşur. Yapısı insülininkine benzer şekilde üç sülfür-sülfür köprüsü içeren bir polipeptid zinciridir. IGF-1 'in kodu 12. kromozomdadır. Yapım yeri hepatik hücrelerdir ve üretimi GH (Growth Hormon) ve nutrisyonel faktörlerce kontrol edilir (57). IGF'ler dolaşımda spesifik proteinlere (IGFBP) bağlı olarak taşınırlar. Bugün için 10 adet bağlayıcı protein izole edilmiştir (58). Bunlardan IGFBP-1, IGF-1' in sirkülasyondan ekstrasellüler alana transferinden sorumlu iken IGFBP-3 sirkülasyondaki IGF-1' in büyük bir kısmını bağlar ve bir IGF-1 rezervuarı olarak görev yapar (1,4) IGFBP' ler, insülin benzeri büyüme faktörlerini bağlayıp, hedef dokularda IGF biyoyararlanımını büyük ölçüde sınırlar,

endokrin ve parakrin düzeylerde IGF'lerin etkilerini düzenlerler (59). IGFBP-1 ve IGFBP-3' ün IGF' den bağımsız rollerinin de olduğu tespit edilmiştir. Bu iki IGFBP' ler hücre yüzeyine bağlanarak hücrenin motilitesini ve sellüler mitozunu etkiler (60).

IGF-1 reseptörü insülin reseptörüne çok benzerdir ve bazı çapraz bağlanmalar mümkündür; IGF-1 insülin reseptörüne bağlanabildiği gibi tam tersi de mümkündür. IGF'lerin etkisi GH etkileriyle yakından ilişkilidir (61). Yüksek GH düzeyleri IGFBP-3 düzeyinde artışa yol açar (62). GH hepatik ya da lokal IGF-1 üretimini indükler.

Hepatik kaynaklı IGF-1 over fonksiyon sürdürülmesinde rol oynayabilir (63). IGF-1 hücrelere aminoasit ve glukoz alınımını arttırarak, glikojen ve protein sentezini stimüle ederek, protein ve karbonhidrat metabolizmaları üzerinde akut anabolik etki gösterir. IGF-1' in aynı zamanda hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve apoptoz üzerinde uzun vadeli etkileri vardır. IGF-1 birçok hücre çeşidi için potent bir mitojendir ve mitojenik etkisini DNA sentezini arttırarak gösterir (4). IGF-1 düzeyleri yaşla birlikte değişir, doğumdan puberteye kadar artar ve daha sonra yaşlandıkça azalır (64,65)

Bu proteinlerin, menstrüel siklus sırasında endometriumun gelişiminde ve implantasyon sürecinde major bir role sahip olduğu saptanmıştır. Büyüme faktörlerinin endometrium üzerine siklik etkileri mitojenik ve antiapoptik özellikleri, bu faktörlerin endometriumun gelişiminde, farklılaşmasında, apoptoz inhibisyonunda ve hatta angiogenez üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir. IGFBP-1 , sekretuar fazın orta-geç evrelerinde, desidua varlığında tespit edilebilen, gebe olmayan endometriumun major proteindir. IGF bağlayıcı özelliğinin yanısıra trofoblast integrin ligandı olarak kullanılması IGFBP-1' in endometrium gelişiminde ve de trofoblast-desidua etkileşiminde önemli birtakım rollerinin olduğunu düşündürmektedir. Erken gebelikte desidua-trofoblast etkileşiminde ayrıca preeklampsi ya da implantasyon bozukluklarında IGF ve IGFBP-1' in aktiviteleriyle ilgili kesin verilere ancak ileri araştırmalar sonucunda ulaşılabilecektir (60).

Implantasyon sırasında embriyo ve uterus arasındaki karmaşık ilişki resiprokal epitelyal-mezenkimal etkileşimlere bağlıdır. Fonksiyonel bir maternal-fetal temas yüzeyinin varlığı önemlidir. Plasental trofoblastlarda ve fetal membranlarda 6. haftadan itibaren IGF-1 ve 2 bulunmaktadır (62).

Normotansif kadınlarla karşılaştırıldığında, preeklampsinin klinik belirtilerine sahip kadınlarda düşük serum IGF-1 ve yüksek serum IGFBP-1 konsantrasyonları tespit edilmiştir (15,16). IGFBP-1 serin fosforilasyonu geçirerek IGF-1'e olan affinitesini 6 ila 8 kat artırır. İn vitro çalışmaların gösterdiğine göre , yüksek IGFBP-1 miktarının trofoblast invazyonunu inhibe etme potansiyeli vardır. Yapılan bir çalışmada 16-24 haftalık gestasyona varan bir erken preklampsi ve IUGR de anne IGFBP-1 düzeyleri artmakta, bu durum trofoblast büyüme ve invazyonunu etkilemektedir (1). IGFBP-1'in 2. ve 3. trimesterlerde pik yaptığı ve seviyelerin aşağı yukarı gestasyonun 33. haftasından sonra azaldığı bilinmektedir (66).

Maternal ve fetal IGFBP-1 düzeyleri doğum ağırlığıyla negatif korelasyon göstermektedir, intrauterin gelişme geriliği veya preeklampsi ile komplike olan gebeliklerde daha yüksek konsantrasyonlarda maternal ve fetal IGFBP-1 saptanmıştır (18). Ancak yakın zamanda yapılan bir çalışmada bu bilgi doğrulanamamıştır (16). Ne doğum ağırlığı ne de doğum ağırlığının normalize edilmiş bir ölçütü o gebeliğin desiduasından salgılanan IGF-1, prolaktin ya da IGFBP-1 ile korelasyon göstermemiştir (67,68). Fizyolojik şartlarda, IGF-1'in %75 kadarı dolaşımda, IGFBP-3 ve asit labil glikoproteinden oluşan yüksek moleküler kütleli (150-kDa) bir kompleks olarak dolaşmaktadır. %24' ü diğer IGFBP' lere bağlıdır ve kalan %1' i de serbest IGF-1 olarak dolaşmaktadır (15,69) Doğum ağırlığı maternal ve fetal serum IGF-1 ve IGFBP-3 konsantrasyonları ile pozitif olarak ve maternal-fetal serum IGFBP-1 düzeyleri ile negatif ilişkilidir (6,15,70) Yüksek GH düzeyleri IGFBP-3 düzeyinde artış ile beraberdir (62).

Daha önceleri plasental protein 12 denilen IGFBP-1 maternal desiduanın önemli bir ürünüdür ve üretilen toplam proteinin ortalama %0,1'ini

oluşturmaktadır (71). Gebeliğin erken dönemlerinde sentezi dramatik olarak artar ve predesidualize ve desidualize endometrium tarafından sentezlenir (72). Dolaşımdaki IGFBP-1 hamile olmayan kadınlarda esas olarak karaciğerden üretilirken (burada konsantrasyonlar insülin tarafından negatif şekilde düzenlenir) hamile kadınlarda muhtemelen hem karaciğerden hem de desiduada üretilmektedir. Diğer insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinlerin çoğu gibi IGFBP-1 de peptidlerinin faaliyetlerini düzenler, ancak bağımsız etkileri de bulunmaktadır (4). IGFBP-1 endometrial stromal hücrelerce geç sekretuar fazda ve desiduada üretilir ve IGFBP menstrüel siklus boyunca IGF-1'in etkilerini modüle eder (62,73)

IGFBP-1 sentezinin uyarıcıları arasında glukokortikoidler, progesteron ve siklik adenosin monofosfatın aktivatörleri yer alırken, inhibitörleri arasında insülin, insülin benzeri büyüme faktörleri ve interlekin-1beta (IL-1BETA) bulunmaktadır (72). Şiddetli preeklampside; plasenta tarafından yüksek seviyede progesteron üretimi yapılması ve bu kadınların dolaşımlarında yüksek seviyelerde interlekin-1 reseptörü antagonisti bulunması, hastalarda gözlemlenen yüksek IGFBP-1 seviyelerine katkı sağlıyor olabilir (74).

1996 yılında Irwin ve ark. yaptığı bir çalışmada, invitro IGFBP-1' in, desidualize olmuş endometrial, stromal çoklu tabakalar içine, sitotrofoblastların invazyonunu inhibe ettiğini ortaya konmuştur (14).

Preeklampsi gelişen komplike gebeliklerde, ikinci trimesterde ve üçüncü trimesterin başlarında, serum IGFBP-1 seviyelerinin normal gebeliklerde saptanan IGFBP-1 seviyelerinden 6 kat , termde ise normalden 2 kat fazla olduğu saptanmıştır. IGFBP-1 seviyelerindeki bu artışı preeklampside genel olarak izlenen hepatik kökenli proteinlerin nonspesifik artışı ile açıklanamaz olduğunu, çünkü diğer bir hepatik kökenli protein olan IGFBP-3 seviyelerinin normal seyrettiğini preeklampsi açısından iyi bir marker olarak kabul görmemesi gerektiğini öne sürmüşlerdir (6,75).

Patoloji:

Beyin: Postmortem tespit edilen başlıca serebral lezyonlar ödem, hiperemi, fokal anemi, trombozis ve hemorajidir. Hemoraji peteşiden gross hemorajiye kadar değişebilir. Kompüterize tomografi ile yapılan çalışmalarda tespit edilen en sık bulgu hipodens kortikal alanlardır. Bu bulgular otopsilerdeki peteşiyal hemoraji ve infarkt alanları ile uyumludur (20). Eklampitik ataktan sonra hastaların %75'inde EEG' de nonspesifik anormallikler gösterir. Postpartum 6-8 haftada normale döner (12).

Göz: Retinal arteriyollerde vazospazm preeklampitiklerin yaklaşık %70'inde bulunur. Ayrıca optik diskte hafif ödem, disk kenarlarında belirgin kayıp, şiddetli vakalarda retinada eksuda gözlenebilir. Ciddi retinal dekolman ve körlük olabilir (12). Preeklampitik hastalarda optik fundusun incelenmesi retinopatinin erken tespitine ve retinal hasarın önlenmesine olanak sağlar.

Pulmoner sistem: Şiddetli preeklampsi veya eklampside pulmoner ödem gelişebilir. Gastrik içeriğin aspirasyonu eklampsi atağının en korkulan komplikasyonlarından biridir. Aspirasyon, "patchy pneumonitis" ten "adult respiratory distress syndrome"una dek değişen pnömoni tiplerine neden olabilir (12).

Kardiyovasküler sistem: Preeklampsili hastalarda plazma volümü azalmıştır. Azalmış volümün nedeni bilinmediği için tedavi tartışmalıdır. Hipertansiyonun, hipoperfüze olan uterustan salınan pressör maddeleri veya kompensatuar olarak salınan katekolaminleri takiben ortaya çıktığı düşünülmektedir. Diğer bir teori ise azalmış volümün vazokonstrüksiyona sekonder olduğudur (12).

Karaciğer: Karaciğer lobüllerinin periferinde periportal hemorajik nekrozlar gözlenir. Bu muhtemelen serum karaciğer enzimlerindeki yükselmenin sebebidir. Karaciğer hasarına trombositopeni eşlik edebilir (10). Şiddetli vakalarda hepatik infarktlar gözlenebilir. Sağ kalp yetmezliğinde görülene benzer kronik pasif konjesyon ve hepatik rüptür oluşturabilecek kadar ilerleyebilen subkapsüler hemoraji görülebilir (11,12,76).

Böbrek: Preeklampsinin karakteristik lezyonu glomeruloendoteliozistir. Glomerüler perfüzyon ve filtrasyon hızının azalmasına neden olan bir glomerülokapiller endotelyum şişmesidir. Glomerüllerde IgG, IgM ve kompleman birikimi olur Bu durum immunolojik mekanizmayı açıklayabilir. Seri renal biopsilerle bu renal patolojik değişikliklerin postpartum 6 haftada tam olarak normale döndüğü gösterilmiştir (12). Böbrekteki değişikliklerle glomerüler perfüzyon ve glomerüler filtrasyon oranları düşer ve proteinüri oluşur. Proteinüri; renal perfüzyonun şiddeti ve kötü fetal sonuç ile ilişkilidir. Nadiren akut tübüler nekroza bağlı akut böbrek yetmezliği ve ayrıca azotemi, anüri ile karakterize renal kortikal nekroz gelişebilir (11).

Plasenta: Uteroplasental arterlerde belirgin lipid yüklü köpük hücreleri vardır. Bu lezyon akut aterosklerozis olarak adlandırılır. Kılınç ve ark. yaptıkları bir çalışmada, hipertansiyonlu gebelerde en sık gözlenen plasental patolojiler; hyalin depozisyonu, desidüit, kronik infarktüs ve villitis olarak tespit etmişlerdir. (77).

Tanı:

Hipertansiyon: Vazospazm ve hiperdinamik sirkülasyon sonucu oluşur. Tansiyon ölçerken hasta oturur pozisyonda olup manşon takılı kol kalp hizasında olmalıdır. Diastolik basıncı ölçmede kullanılan korotkof sesi önemli olup, faz 5(K5) sesin kaybolması, faz 4(K4) ise sesin azalması olup, rutinde K5 kullanılmaktadır. K5 in ayırdedilemediği nadir durumlarda K4 kullanılır. Hasta en az 10 dakika dinlendirilmeden ölçüm yapılmamalıdır (78).

Proteinüri: Glomerül hasarı sonucu oluşur. Belirgin proteinüri denilebilmesi için 24 saatlik idrarda 0,3 gr dan fazla veya dipstik ile +2 (güvenilir değildir) proteinürinin saptanması lazımdır. Preeklampsinin proteinürisiz de olabileceği unutulmamalıdır. Geniş eklamptik hasta serisinde hastaların %13 ünde proteinüri olmadığı saptanmıştır (79). Ayrıca vaginal sekresyonun veya amniotik sıvının kontaminasyonu, üriner sistem enfeksiyonları ve

dehidratasyon yalancı pozitif, dilüsyon ise yalancı negatif sonuç doğurur. İdrar pH'ı, postür ve egzersiz ile de farklı sonuçlar ortaya çıkabilir (31).

Ödem: Serum kolloid onkotik basıncının albüminüri sonucu düşmesi ve kapiller endotelial hücre bütünlüğünün kaybı sonucu permeabilitenin artmasına bağlı olarak gelişir. Bu olaylar sonucunda intravasküler aralıktan ekstravasküler aralığa doğru sıvı geçişi olur ve ödem ortaya çıkar. Yüzü, elleri ve bacakları kapsayacak tarzda yaygınlaştığı zaman patolojiktir. Hızlı kilo alımı (haftada 2-2,5 kg= 4 lb) preeklampsinin ilk belirtisi olabilir (25,31). Belirgin ödem preeklampitik olmayan birçok hastada bulunabildiği gibi eklampitik hastaların %40 ında da ödem yoktur (22).

Preeklampsili Hastada Laboratuvar İncelemeleri:

Tam kan sayımı, periferik kan yayması, trombosit sayısı , fibrinojen, protrombin zamanı, parsiyel protrombin zamanı, serum elektrolitleri, BUN ve kreatinin düzeyleri, SGOT, SGPT, kan grubu ve kross, idrar analizi (protein ve mikroskopi), 24 saatlik idrarda total protein ve kreatinin klirensi, serum ürik asit seviyesi kontrol edilmelidir (19).

Renal fonksiyon testleri:

1-ürik asit: 5 mg/dl üzerindeki değerler gebelikte normal değildir. Preeklampsi de renal plazma akımındaki azalmanın sonucu olarak ürik asidin tübüler sekresyonu azalır. Bu test preeklampsiyi komplike olmamış kronik hipertansiyondan ayırdetmeye yardımcı olur. Serum ürik asit seviyesi, preeklampsili çoğu hastada, hastalığın ağırlığıyla koreledir. Bununla beraber seviyeler perinatal sonuçla ilişkili değildir (80).

2-BUN ve kreatinin: Gebelikte BUN un 10 mg/dl den, kreatinin 1 mg/dl'den yüksek olması patolojiktir (11).

Karaciğer Fonksiyon Testleri:

Şiddetli preeklampside hepatik ödeme ve iskemiye bağlı olarak SGOT ve SGPT seviyelerinde hafif, HELLP' te ise şiddetli yükselmeler görülür (12).

Koagülasyon Testleri:

Preeklampsi-eklampsili hastaların bir çoğunda koagülasyon testleri normaldir. Bazılarında ise izole trombositopeniden, mikroanjiopatik hemolitik anemiden, dissemine intravasküler koagülasyona(DIC) kadar değişen anormallikler bulunabilir. Trombositopeni en sık görülen durumdur. Hastaların %15-20'sinde 150.000/ml'den az bir sayıda bulunur. PT, aPTT ve fibrinojen genellikle normaldir. Düşük fibrinojen düzeyleri genellikle plasental dekolman veya fetal ölümle birliktedir (12).

Hastalığın klinik olarak ortaya çıkmasından uzun süre önce trombosit sayımında azalma saptanabilir (81).

Doppler Bulguları:

Uterin ve umbilikal arterden yapılan doppler çalışmaları; perfüzyonda azalma, plasental iskemi ve fetüste intrauterin tehlike yaratan artmış direnci, açık şekilde göstermiştir (82). Uterin arter doppler bulgusu normal, ancak umbilikal arter bulgusu anormal olan olgularda IUGR, trombositopeni, fetal distrese bağlı sezaryan ve erken doğum oranında artma gözlenmiştir. Umbilikal arter doppler bulgusu normal, uterin arter bulgusu anormal olan olgularda ise;fetal prognozun daha iyi olmasına karşılık maternal semptomların (baş ağrısı, oligüri, kan basıncı yüksekliği gibi) daha belirgin olduğu saptanmıştır. Hem uterin hem de umbilikal arter doppler bulgusunun patolojik olması maternal ve fetal prognozun iyi olmadığını gösterir (11).

Erken Tanı:

Hastalığı belirleme ve önleme, yalnızca patofizyolojinin bilinmesini değil erken tanı metodlarının varlığını gerektirir. İdeal tanı testi; erken gebelikte kolayca uygulanabilir, basit, tekrarlanabilir, yüksek sensivite ve yüksek pozitif predüktif değerlikli aynı zamanda non-invaziv olmalıdır. Günümüzde bu kriterleri karşılayan bir test yoktur (11).

İdeal bir tanı testi olmamasına rağmen erken tanıda kullanılan testler şunlardır:

1-Supin Pressör Testi (Roll-Over Testi): Bu test ilk defa Gant ve ark. tarafından tarif edilmiştir. 28-32. gebelik haftalarında yapılır. Hasta önce sol tarafına, daha sonrada sırtüstü yatırılıp kan basıncı ölçülür. Diastolik basınçta en az 20 mmHg'lık bir artma preeklampsinin gelişeceğini göstergesidir. Ancak bu testin de yüksek insidansta yalancı pozitif sonuçları vardır (11).

2-2. Trimestirde Kan Basıncında Yükselme: Ortalama arteriyel kan basıncının

$$\text{MAP} = \frac{\text{sistolik basınc} + (2 \cdot \text{diastolik basınc})}{3}$$

2. trimestirde 90 mmHg dan büyük olması %61-71 sensivite ve % 62-74 spesifiteye sahiptir (11).

3-Angiotensin II İnfüzyon Testi: 18-24. gebelik haftalarında uygulanan bir testtir. Preeklampsi gelişecek gebeler angiotensin II infüzyonunun vazopressör etkisine normal gebeler gibi refrakter değildir (12). Pratikte bu testin uygulanmasının nispeten zor olması ve yüksek oranda yalancı pozitif sonuçlar vermesi klinik yararlanımını kısıtlamaktadır.

4-Kallikrein/Kreatinin Oranı: 13-20. gebelik haftaları arasında idrarda kallikrein oranının düşmesi esasına dayanır. Bu oranın 200' ün altına düşmesi % 91 oranında belirleyicidir.

5-Doppler USG: (18-26 hafta) Yapılan çalışmalarda uterin arterde rezistans artışının preeklampsili ve IUGR gösteren kadınlarda myometriyuma trofoblast migrasyonunun azalması ve spiral arterlerin yetersiz fizyolojik değişimi ile ilişkili bulunmuştur. Riskli gebeliklerde preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliğinin önceden belirlenmesinde uterin arter doppler değerlerine bakıldığında en iyi sonuç RI (rezistans indeks) ile erken diastolik çentiğin birlikte kullanılmasıyla elde edilmiştir (48).

6-Diğer Tarama Testleri: Plazma fibronektin seviyesi,atrial natriüretik faktör. Üriner kalsiyum atılımı, maternal serum human koryonik gonodotropin seviyesi, trombosit-kalsiyum metabolizması,vazopressine karşı trombosit

kalsiyum cevabında değişiklik, ortalama trombosit volümü, plazma homosistein konsantrasyonu (11).

Preeklampsinin Önlenmesi:

Preeklampsi'nin insidansını azaltmak ya da önlemek için pek çok klinik çeşitli yöntemler bildirilmiştir. Hastalığın etyolojisi bilinmediğinden hastalığı tedavi etmek ya da önlemek için patofizyolojik anormallikleri düzeltmeye yönelik çalışmalar yapılmıştır. Fakat bugüne kadar hiçbirinin hastalığı önlemede tam etkili olduğu gösterilememiştir.

Kalori kısıtlaması ile birlikte proteinden zengin, tuzdan fakir diyetin preeklampsi gelişimini önlediği ileri sürülmüştür (11,12).

Ca alınımlı maternal kan basıncı ve preeklampsi- eklampsi insidansı arasında ters bir ilişki olduğu epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (83). Ca'un kan basıncını düşürücü etkisinin plazma renin aktivitesi ve paratroid hormondaki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca gebelikte Ca suplementasyonunun angiotensin II' ye vasküler sensitiviteyi azalttığı gösterilmiştir (84).

A.B.D.'de Ca alınımlının desteklenmesinin preeklampsiyi önlemede yararları ve yan etkilerini değerlendirmek için çok merkezli büyük bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada 20. gebelik haftasından önce 4500 den fazla sağlıklı nullipar kadın incelenmiştir. Çalışmanın sonuçları Ca ve plasebo verilen kadınlarda preeklampsi ya da gestasyonel hipertansiyon insidansı açısından fark gösterilememiştir. Ek olarak gebelik boyunca Ca desteğinin maternal kan basıncına hiçbir etkisi olmadığı belirtilmiştir (11).

Antitrombotik ajanlardan aspirin; prostaglandinlerin sentezini, siklooksijenazı irreversible olarak asetilleyip inaktive ederek inhibe eder. İn vitro trombosit siklooksijenazı vasküler endotelial siklooksijenaza göre çok düşük doz aspirinle (<80 mg) inhibe olabilmektedir. Bu nedenle düşük doz aspirinle tedavi PGI₂ ve TXA₂ arasındaki dengeyi değiştirebilir. Ayrıca

dipyridamol, heparin preeklampsinin önlenmesinde önerilen antitrombotik ilaçlardır (11)

Sibai ve grubu 13-26 haftalık gebeliklerde randomize olarak 2985 sağlıklı nulliparı seçtikleri çokmerkezli bir çalışma yayınlamışlardır; 1485 kadına 60 mg aspirin ve 1500 kadına plasebo verilmiştir. Aspirinle tedavi edilen hastalarda preeklampsi insidansında %26 düşüş görülürken bununla birlikte doğumdaki ortalama gestasyonel yaş, doğum ağırlığı ya da fetal büyüme geriliği ve ya preterm doğumda bir değişiklik olmamıştır. Bu da aspirin tedavisi ile perinatal sonuçların fazla etkilenmediğine dikkat çekmiştir. Ayrıca aspirin alan kadınlarda ablatio plasenta insidansını (%0,7) plasebo alanlara oranla (%0,1) belirgin olarak yüksek olduğunu belirtmişlerdir (67).

Son zamanlarda, geçirilmiş preeklampsi, eklampsi, kronik hipertansiyon, sınıf B-F diabet veya çoğul gebelik gibi yüksek riskli gebe kadınlarda tamamlanan geniş bir çok merkezli klinik çalışma günde 60 mg aspirin ya da eşdeğeri bir plasebo ile randomize edilmiştir. Bu deneme Amerika'da 11 merkezde yürütülmüş ve çalışmanın sonuçları göstermiştir ki, düşük doz aspirinin preeklampsi insidansında hiçbir belirgin azaltıcı etkisi yoktur (85).

E vitamini, balık yağı gibi antioksidanlar, magnezyum, çinko gibi elementler potansiyel önleyici ajan olarak önerilmelerine karşılık bu konuda yeni çalışmalara gereksinim vardır (11).

Protein alımı, nitrojen dengesi sıfırlayacak şekilde ayarlanmalıdır. (Günde 1 gr/kg protein) Maternal anksiyete hasta bilgilendirilerek azaltılmalıdır. Ayrıca tüm gebeler günde 1,5 saat yan yatış pozisyonunda dinlendirilmelidir. Bu uterin ve renal kan akışını artırarak endojen katekolaminleri düşürür (25).

Eklampsi

Eklampsi gebe bir kadında preeklampsi bulgu ve semptomlarına konvülsiyonların ve komanın eklenmesidir (11). Dikkat edilmesi gereken bir nokta, proteinürisi olmayan ve kan basıncı değerleri 140/90 mmHg'nin altında olan hastaların bile %20 sinde eklampsi görülebileceğidir (25). Rapor edilen eklampsi insidansları 1/100 ile 1/3448 gebelik oranında değişmektedir (28).

Adelusi sonraki gebeliklerde nüks oranını %10,3 olarak bildirmiştir (89). Sibai ve arkadaşları 223 eklampsili kadının bir sonraki gebeliğinde eklampsi geliştirme riskini %1,9 olarak rapor etmişlerdir (86).

Eklamptik konvülsiyonların gelişiminde serebral vasospazmın en önemli rolü oynadığı düşünülmektedir (87). Özellikle 37. haftadan önce antepartum gelişen eklampside maternal ve perinatal mortalite daha kötüdür (79).

Bazı klinik göstergeler, konvülsiyonlar gelişmeden önce uyarıcı semptomlar şeklinde görülebilir. Bunlar şiddetli ve sebat eden baş ağrısı, görmede bulanıklık, fotofobi, irritabilite, geçici mental değişiklikler, epigastrik ağrı, bulantı ve kusmadır. Dikkat edilmesi gereken nokta bu semptomların sadece %50 hastada görüldüğüdür (79).

Serebral vasospazmın tedavisinde geniş olarak çalışılan ve dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri olan nimodipinin, eklampsi ile birlikte olan serebral vasospazmın tedavisinde kullanışlı olduğu rapor edilmiştir (29).

Sibai tek bir enstitüde tedavi edilen 254 eklampsi vakasının sonuçlarını gözden geçirmiş 263 total doğum arasında (9 adet ikiz) 16 ölü doğum ve 15 neonatal ölüm saptamıştır (%11,8 perinatal mortalite) (79).

Lopez-Llera ilk eklampsi epizodunda yaşayan kadınların 1 / 4'ünün ikinci atakta yaşamlarını sürdüremediğini bildirmişlerdir. Nüks eklamptik hastalar artmış santral sinir sistemi komplikasyonları ve Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC) riskine sahiptirler (29).

Çok nadir olarak konvülsiyonlar durduktan sonra doğum başlamaz ve hastanın oryantasyonu normale döner. "Intercurrent eklampsi " olarak bilinen bu durum tansiyon arteriyelin düşmesi ve proteinürinin normale dönmesi ile birkaç gün veya daha fazla sürebilir (88).

Rapor edilen maternal mortalite oranı %1 ile %14 arasında değişmektedir. Eklampsiden ölen kadınların kan basıncı yaşayanlarınkinden önemli bir ölçüde yüksek seyretmiştir

HELLP Sendromu

1982 de Weinstein tarafından yayınlanan ve şiddetli preeklampsi-eklampsi olgularının %4-12 sinde hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, trombosit sayısında azalma ile kendini gösteren bir sendromdur. Hastalığın karakteristiği mikroanjiopatik hemolitik anemi ve lokal trombosit agregasyonudur (90).

Hemoliz anormal periferik kan formülü (şistosit varlığı), plazma laktik dehidrogenaz seviyesinde artma (>600 U/l) ve bilürubin seviyesinde artma ile(> 1,2 mg/dl) kolayca teşhis edilebilir. Ayrıca haptoglobulin seviyesinin azalması da tanıyı koymada yardımcı olur. Küçük hepatik damarlardaki mikrovasküler trombozis hepatik doku nekrozuna ve dolayısıyla karaciğer enzimlerinin kan konsantrasyonlarının yükselmesine katkıda bulunur (91).

Son zamanlarda plazmadaki glutathion-S-transferaz-alfa enziminin hepatosellüler hasarın belirlenmesinde aminotransferazdan daha erken ve çok daha hassas bir İndikatör olduğu belirlenmiştir (25,91)

HELLP Sendromunda İnsidans (11):

<u>Klinik semptomlar (%)</u>		<u>Komplikasyonlar (%)</u>	
Kırıklık, keyifsizlik	90-95	DİC	20-38
Bulantı, kusma	36-50	Ablatio plasenta	6-20
Epigastrik ağrı	65-90	Akut renal yetmezlik	7-8
Palpasyonda sağ üst		Pulmoner ödem	4-7
kadranda hassasiyet	80		
Baş ağrısı	31	Vitreus kanaması/retinal dekolman	0,9
Sarılık	5	Şiddetli hepatik komplikasyonlar	0,9
Hipertansiyon	80	İntraabd. Kanama nedeniyle laparotomi	2
Vizüel bozukluklar	6	Plevral efüzyon	6
		ARDS	1
		Serebral ödem	1
		Kan ürünlerinin transfüzyonu	55

Tedavi:

Tanı konulduktan sonra kesin tedavi gebeliğin sonlandırılmasıdır. Gebelerin preeklampsinin şiddetine ve gebelik haftasına bakılmaksızın doğurtulması annenin yararına olmakla birlikte fetus için her zaman geçerli değildir (10). Şiddetli preeklampsi'de doğumun bir an önce yaptırılma zorunluluğu %40 lık bir prematürite oranı yaratmaktadır (21).

Preeklampsideki temel patoloji doku perfüzyonunun azalmasıdır. Antihipertansif tedavi gibi semptomlara yönelik tedavi bu semptomları maskeleyebilir bile temel fizyopatoloji üzerine etkili değildir. Klinik olarak preeklampsisi bulguları oluştuğunda uteroplakental kan akımının %50 oranında azaldığı ve klinik bulgulardan daha önce plazma hacmi, vasküler reaktivite ve renal fonksiyon bozukluklarının mevcut olduğu gösterilmiştir. Yani klinik olarak preeklampsisi tanısı konduğunda organizmada patolojik süreç yerleşmiştir. Bu temel prensipler çerçevesinde tedavi yöntemleri şu şekilde özetlenebilir.

Hafif preeklampsili termdeki olgularda gebelik sonlandırılmalıdır. Preterm hafif preeklampsili hastalar aşağıdaki parametrelere bakılarak takip edilebilir (10):

1-Baş ağrısı, görme bozuklukları, epigastrik ağrı (Ciddi preeklampsilerde hepatik sinüzoidlerde fazla miktarda fibrin-fibrinojen depolanması kan akımını tıkayıp hepatik kapsüler distansiyona neden olmakta ve üst epigastrik ağrı yapmaktadır.)

2-Günlük ağırlık ölçümü.

3-Günaşırı proteinüri takibi.

4-Geceleri kan basıncı yükselmesi gözlenmiyorsa, gece dışında her dört saatte bir kan basıncı ölçümü.

5-Plazma kreatinin, hematokrit, platelet, serum karaciğer enzimlerinin ölçülmesi.

6-Seri ultrasonografilerle fetal büyüklük ve amniyotik sıvı volümündeki değişikliklerin değerlendirilmesi.

Preeklampsili Hastalarda Doğum Endikasyonları (12):

- Diastolik kan basıncının 24 saatlik zamanda 100 mmHg'dan yüksek seyretmesi veya 110 mmHg'dan yüksek olduğunun kanıtlanması
- Yükselen serum kreatinini
- Persistan veya ciddi baş ağrısı
- Epigastrik ağrı
- Anormal karaciğer fonksiyon testleri
- Trombositopeni
- HELLP sendromu
- Eklampsi
- Pulmoner ödem
- Anormal NST (Non-stres Test)
- Haftalık USG muayenelerinde büyümeyen SGA (Small Gestational Age) fetus

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOĞUMANTASYON MERKEZİ**

Fizyopatoloji ve klinik tablo 28-32. haftalarda şiddetlendiği için bu dönemde daha sıkı bir takip gerekir. Eğer doppler ultrasonografide anormallik,

ürük asit, proteinüri, fibronektin değerlerinde artma mevcutsa , diastolik kan basıncı artıyorsa, bu şartlarda hasta hospitalize edilir. Prognoz kötüye gitmedikçe veya IUGR veya oligohidramnios gelişmediği sürece terme kadar beklenir. Terme ulaşan olgularda indüksiyon ile vajinal doğum sağlanır.

Şiddetli olgularda fetal veya neonatal komplikasyonlar daha ziyade IUGR ve prematüredir. Ancak anne ciddi morbidite ve mortaliteye sahiptir. Uygulanacak tedavi ve yaklaşım önce annenin ve daha sonra fetüsün sağlığını göz önünde bulundurmalıdır. Maternal ölümler hastalığın şiddetinin tahmin edilemediği ve doğumun geciktirildiği durumlarda olabilir (25). Şiddetli olgularda uygulanacak tek tedavi doğumun sağlanmasıdır. Fetus USG ve NST ile değerlendirilir. Diğer obstetrik komplikasyonlar olmadıkça fetus vajinal yoldan doğurtulmaya çalışılmalıdır. Böylece birçok fizyolojik anomaliye eklenecek olan sezaryan stresi önlenir. Ancak beklenen sürede (8-12 saatlik oksitosin infüzyonuna rağmen) doğum gerçekleşmezse sezaryen yapılmalıdır.

Eklamptik nöbetlerin önlenmesi için profilaktik antikonvülsif tedavi uygulanmalıdır. Bu amaçla MgSO₄ (Magnezyum sülfat) verilebilir. MgSO₄ tedavisi alan preeklamptik kadınlarda eklampsi insidansı %0,15-0,3 iken, MgSO₄ tedavisi almayan kadınlarda %1,2 dir.

Önerilen MgSO₄ rejimleri:

Pritchonds'un rejimi:

Yükleme dozu: 4 gr İ.V.+ 10 gr İM

İdame dozu: 5 gr İM / 4 saat

Zuspan's rejimi:

Yükleme dozu: 4 gr İ.V.

İdame dozu: 1-2 gr İ.V./saat

Sibai's i.v. rejimi:

Yükleme dozu: 6 gr İ.V.

İdame dozu: 2-3 gr İ.V./saat

Tedavinin travay sırasında ve postpartum 24-48 saatte sürdürülmesi gereklidir. Çünkü bu dönemlerde eklamptik nöbet geçirme riski çok yüksektir. Eklampsi insidansının %25 nin postpartum olduğu gözlenmiştir. Serumda

normal magnezyum yoğunluğu 4-7 mEq/lt olmalıdır. Yoğunluk 7 mEq/lt üstüne çıkarsa toksisite işaretleri belirir. Magnezyumun 7-10 mEq/lt konsantrasyonlarında patella refleksi kaybolur. 10-15 mEq/lt de solunum depresyonu ve daha sonra da respiratuar arrest ortaya çıkar. 30 mEq/lt ye ulaşınca kardiyak arrest gelişir. Tedavide antidot olarak kalsiyum glukonat verilir. Ayrıca Fenitoinin eklampsi ve preeklampside efektif bir antikonvülzan olduğu ispatlanmıştır (11).

Eklampsi tedavisinde uygulanması gereken genel prensipler şunlardır (4):

- 1- Konvülziyonların kontrol altına alınması
- 2- Hipoksi ve asidozun düzeltilmesi
- 3- Kan basıncının kontrol altına alınması
- 4- Konvülziyonların kontrolünden sonra doğumun gerçekleştirilmesi

Eklampitik nöbetler hem annede hem fetüste belirgin metabolik travma oluşturur. Bu dönemde anestezi ve büyük cerrahi girişim uygulanması anne ve bebek için kötü olabilir. Bunun için yaklaşık 3-6 saatlik ara verildikten sonra bebeği doğurtmak için müdahale edilir. Genellikle nöbetten sonra anne reaktif olup, oryantasyon gösterince yeterli iyileşmenin sağlandığı kabul edilir. Bu stabilizasyon döneminde yoğun klinik gözlem gerekir (21).

Tipik bir konvülziyon epizodu, ağız çevresindeki yüz çekilmeleriyle başlar. Daha sonra vücut, generalize tonik kontraksiyonlar sonucu 15-20 sn. rigid olarak kalır. Aniden fasiyel kaslar ve tüm vücut kasları hızlı şekilde kasılıp gevşer ve bu durum ortalama 1 dakika sürer. Konvülziyon sırasında, diyaframın da fixe kalmasından dolayı solunum durur. Fakat genelde solunum hemen düzelir, sık ve derin şekilde (eğer konvülziyon tekrarlamazsa) sürer (92).

Akut konvülziyon epizodu sırasında, maternal zedelenme (dilini ısırması için dişler arasına airway yerleştirilir, etraf ve kafa travmalarını önleyici tedbirler alınır) ve aspirasyon pnömonisi önlenmeli, hava yolunun açık olup olmadığı değerlendirilip, devamlılığı sağlanmalı böylece maternal

oksijenizasyon devam ettirilmelidir. Tükürük ya da kusmukların hava yollarına aspirasyonunu önlemek için hasta yan yatırılır, ağızda biriken köpüklü ve kanlı salgılar aspire edilir. Ayrıca hemen bir damar yolu açılır ve daimi sonda takılır. Oda mümkünse karanlık ve sessiz olmalıdır. Maternal hipoksemi ve asidemi tekrarlayan konvülsiyonlara, antikonvülsif ajanların solunumu deprese edici etkisine veya aspirasyona bağlı olabilir (12).

4-7 mEq/lt arasında seyreden maternal serum MgSO₄ düzeyleri teröpatik olarak kabul edilir. MgSO₄ tedavisi sırasında idrar çıkışı 30 ml/saat'in altındaysa Mg intoksikasyonu yönünden dikkatli olunmalıdır. Eğer MgSO₄ toksisitesinden şüphelenilirse infüzyon hemen sonlandırılmalı, oksijen verilmeli ve serum düzeylerine bakılmalıdır. Eğer MgSO₄ intoksikasyonu kesinleşirse, 10 cc %10 kalsiyum glukonat i.v. verilmelidir. (total 1 gr). Kalsiyum nöromusküler kavşakta, Mg' u tamamen inhibe eder, fakat bu etki geçicidir. Mg intoksikasyon semptomları devam eder, Mg kan düzeyleri yüksek kalır ise ve eğer solunum depresyonu gelişirse acil resüsitasyon (entübasyon ve yardımcı ventilasyon) uygulanmalıdır (92).

MgSO₄ etkisinin tam mekanizması bilinmemektedir. Periferik etki göstererek nöromusküler kavşakta salınan asetilkolin miktarını azaltır. Santral etki yaptığını gösterir belirtiler çok azdır. Diğer etkileri IV yükleme sırasında geçici hafif hipotansiyon, aktif travayda uterin aktivitede geçici hafif azalma, prematür travayda tokolitik etki ve depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticilerin potansiyelizasyonudur. MgSO₄ ın fetal kalp atımı varyabilitesi üzerine etkileri önceden bilinemez (12).

Magnezyum sülfat antihipertansif bir ilaç değildir. Buna rağmen kan basıncının stabilize olmasında da rol oynar. Ayrıca trombosit agregasyonunu azaltır ve uterin kan akımını arttırarak fetusu korur (25).

Serebral vasospazmın tedavisinde geniş olarak çalışılan ve dihidropiridin kalsiyum kanal blokleri olan nimodipinin, eklampsi ile birlikte olan serebral vasospazmın tedavisinde kullanışlı olduğu rapor edilmiştir (94).

Maternal hipoksemi ve asidemi konvülsiyondan hemen sonra fetal kalp atımı değişikliklerine neden olabilir. Bu tip değişiklikler fetal bradikardi, geç deselerasyonlar, azalmış beat to beat variabilite ve kompanse edici taşikardiyi içerir (95,96) Genellikle konvülsiyonun bitiminden 3-5 dk sonra maternal hipoksi ve asidozun düzeltilmesiyle kendiliğinden geriler. Hasta bu bulgulara dayandırılarak acil sezaryana alınmamalıdır. Özellikle de annenin durumu stabilize edilmeden bu tür bir yaklaşım hem annede hem bebekte zarara neden olabilir (12). Bununla birlikte eğer asfiksi bulguları uzarsa uterin tetani veya ablatio plasenta düşünülmelidir (88,96,). Ablatio plasenta en sık görülen komplikasyondur (21).

Doğumu indüklemek veya hızlandırmak için verilen oksitosin infüzyonu, MgSO₄ infüzyonu ile beraber verilebilir. MgSO₄ , plasentayı geçer ve anne ile fetuste aynı orandadır (25). Doğumda anneye verilen MgSO₄ ' ın neonatal yan etkileri hipotansiyon, hipotoni, solunum depresyonu, letarji ve azalmış emme refleksidir. Fakat genellikle apgar skorlaması iyidir (25) Eğer Mg toksisitesinden şüphe edilirse kalsiyum glukonat yenidoğana da verilebilir. Yeni doğanda 48 saatte vücuttan atılır (97).

Bazı nörologlar postpartum dönemde eklampsili hastaların çoğu için uzun süreli antikonvülsan tedavi reçete etmektedirler. Bu tedavi mantıklı değildir. Çünkü hastaların bir çoğu doğumdan sonraki 6 hafta içinde normal EEG' ye sahip olmaktadır (26).

Şiddetli eklamptik hastalar ve HELLP sendromlular, sıvı yüklenmesi ile oluşan pulmoner ödem ve doğum esnasında kan kaybından dolayı yüksek risk altındadırlar. İdrar çıkışı saat başı monitörize edilmeli ve sıvı uygulaması 150 ml/saat'i geçmemelidir. Eğer hastada oligüri gelişirse (4 saatte 100 ml' nin altında idrar çıkışı) uygulanan sıvı miktarı ve MgSO₄ dozu tekrar ayarlanmalıdır. Pulmoner ödem, uzun koma hali, hipertermi ve belirgin oligüri prognozu kötüleştirir. Kalp yetmezliği ve akciğer ödemi dışında diüretikler verilmez. Çünkü diüretikler, preeklampsi patofizyolojisinde yeralan azalmış intravasküler volümü iyice azaltacak ve fizyolojik dengenin daha da bozulmasına neden olacaktır (10,21).

Antihipertansif ajanlar rutin olarak verilmez. Düşük kan basıncının eklampsiyi önlediği söylene de bu hipotez tam olarak doğrulanmamıştır. Antihipertansif tedavi diastolik kan basıncı 110 mmHg ve daha yüksek devam ettiğinde uygulanır. Böylece hipertansiyonun oluşturabileceği intrakraniyal kanama gibi komplikasyonlar azaltılır. En yaygın ve güvenilir olarak kullanılan ajan hidralazindir (12). Ancak ülkemizde bulunmamaktadır. Alternatif tedavi olarak alfa-metil dopa, klonidin, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri gibi ilaçlar da kullanılabilir.

Eğer doğum sonrasında hala şiddetli tansiyon atakları oluyorsa, kan basıncı oral nifedipin ile kontrol altına alınabilir. Nifedipin uygulamasına ilaveten preeklampsinin tedavisi için postpartum küretaj bazı obstetrisyenler tarafından uygulanmaktadır. Postpartum küretajın nifedipin kadar etkili olduğu gösterilmiştir. (89,98).

Şiddetli hipertansiyonun önlenmesindeki amaç serebral otonöregülasyonu bozmadan, takip edilecek maternal serobrovasküler olayları, gelişebilecek konjestif kalp yetmezliğini, serobrovasküler perfüzyonu ve uteroplental kan akımını etkilemeden önlemektir. İdeal olarak sistolik kan basıncı 140-150 mmHg ve diastolik kan basıncı 90-100 mmHg değerlerinde tutulmalıdır (92).

Yapılan bir araştırmada; diastolik kan basıncının >95 mmHg olması durumunda fetal mortalitenin 4 kat arttığı saptanmıştır (25). Hipertansiyonun belirgin proteinüri ile birlikte olması ise bu oranı 7 kat artırmaktadır.

34 haftalıktan erken doğumlarda maternal preeklampsinin neonatal sonuçlara koruyucu etkisi olduğuna inanılır. Bu koruyucu etkenin nedeni olarak preeklampitik annelerin fetuslarının inutero strese maruz kaldıkları bu yüzden matürasyonlarının hızlandığı ve diğer preterm infantlardan daha iyi prognoza sahip olduğu düşünülmektedir. Fakat yapılan çeşitli çalışmalarda anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. 34 haftanın altındaki bebeklerde, amniyosentezle pulmoner matüriteye bakılır. Doğum 48 saat geciktirilebilecekse akciğer gelişimi için glukokortikoidler verilir (25).

Doppler USG fetusun iyilik halini tayin etmede indirek araç haline gelmiştir. Enddiastolik akımın yokluğu veya tersine dönüşümün; düşük doğum ağırlığı veya fetus ölümünün habercisi olduğu ortaya çıkmıştır. Torress ve arkadaşları retrospektif olarak anormal umblikal arter velositometre ve fetal sonuçlar arasındaki ilişkiyi 172 hipertansif gebe kadında araştırmışlardır. Çalışmalarında enddiastolik akım yokluğunun gebelerin %100 ünde düşük doğum ağırlığını ve %66,6 da fetal ölümü önceden haber vermekte olduğunu bildirmişlerdir (99).



GEREÇLER VE YÖNTEM

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aziziye Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Kliniği'ne 01-03-2002 ile 01-09-2002 tarihleri arasında başvuran toplam 80 gebe kadın dahil edildi. Hasta grubu 60 gebeden oluşmaktaydı. Bunlardan 20'si hafif preeklampsili, 20'si şiddetli preeklampsili, 20'si de eklampsili hastalardı. Eklampsili grubundaki hastaların 3'ünde HELLP sendromu tespit edildi. Kontrol grubu ise 20 sağlıklı gebeden oluşmaktaydı. Hafif preeklampsili grubun yaşları 22-40, şiddetli preeklampsili grubun yaşları 18-40, eklampsili grubun yaşları 17-38, kontrol grubunun ise 20-37 arasında idi. Hafif preeklampsili grubun gestasyonel yaşları 32-41, şiddetli preeklampsili grubun gestasyonel yaşları 32-40, eklampsili grubun gestasyonel yaşları 32-40, kontrol grubunun ise 34-40 arasında idi. Hasta grupları maternal yaş, parite ve BMI açısından benzer olarak seçildi. Ayrıca tüm olgular yüksek rakımlı bir bölge olan yöremizde (1869 m.) yaşamaktaydı. Çalışmaya aldığımız olguların gestasyonel haftaları, son adet tarihine ve/veya 1. trimester USG kontrollerine göre hesaplandı. Gestasyonel yaşı 32-41. haftalar arasında olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hafif preeklampsii tanısı, 6 saat ara ile bakılan en az iki ayrı kontrolde kan basıncının 140/90 mmHg veya daha fazla olması ile yada eski tansiyonuna göre sistolik kan basıncının 30 mmHg' dan, diastolik kan basıncının 15 mmHg' dan yüksek tespit edilmesi ile ve proteinürinin 24 saatlik idrarda 300 mg/dl' nin üzeri veya dipstick ile +2' nin üzerinde bulunmasıyla konuldu. Şiddetli preeklampsii tanısı ise diastolik kan basıncının 110 mmHg' dan yüksek olmasıyla beraber proteinürinin dipstick ile +3 ve daha yüksek olması yada 24 saatlik idrarda 5 gr' ın üzerinde tespit edilmesiyle kondu. Ayrıca başağrısı, görme bozuklukları, üst abdominal ağrı, oligüri (<30 ml/saat), hiperbilüribinemi, yüksek serum kreatinini (>0.8 mg/dl), trombositopeni (<150.000 mm³), serum AST ve ALT' de yükselme ve bariz fetal büyüme geriliği de şiddetli preeklampsii kriterleri olarak kullanıldı. Preeklampsii olgu kriterlerine konvülsiyon eklenen vakalar eklampsii olarak tanımlandı.

Olgular sessiz bir odada 15 dakika dinlendirildi. Daha sonra en az 6 saat ara ile iki kan basıncı ölçümü yapıldı. Hasta oturur pozisyonda iken, sağ koldan ve kol kalp hizasında olacak şekilde 4. korotkof fazı kullanılarak kan basıncı ölçümleri yapıldı. MAP (Mean Arterial Blood Pressure) değeri aşağıdaki ölçüm ile hesaplandı (17).

$$\text{MAP} : \frac{\text{Sistolik Kan Basıncı} + (2 \cdot \text{Diastolik Kan Basıncı})}{3}$$

3

Daha önce kronik hipertansiyon hikayesi olan, Diabet mellitus ,renal hastalık öyküsü olan, metabolik ve diğer endokrin hastalığı olan, çoğul gebeliği olan, erken doğum tehditi hikayesi olan, travayda olan gebeler, dexametazon ve MgSO4 gibi herhangi bir medikal tedavi alan gebeler ve çalışmaya girmeyi kabul etmeyenler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan gebe kadınlarla birebir, genel durumu müsait olmayanların birinci derece yakınları ile görüşülerek çalışma hakkında bilgi verildi. Bu çalışma ile ilgili olarak etik kurula başvuruldu. Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun 08-03-2002 tarihinde yapılan 31 oturum sayılı toplantısının 2 nolu kararıyla onaylandı.

Çalışmaya alınan olguların hepsi tansiyon takibi, transaminazlar, LDH, BUN, kreatinin, ürik asit, kan şekeri, hemoglobin, beyaz küre, trombosit, ürogram, USG ile değerlendirildi

Hemogram tetkiki (Hb, BK, Htc, Plt) hematoloji laboratuvarında Coulter STKS cihazında EDTA'lı tüpte isotom solüsyonu ile, ürogram tetkiki ise biyokimya laboratuvarında IRIS 500 adlı cihazda reflektometrik olarak çalıştırıldı. ALT, AST, LDH, AKŞ, BUN, kreatinin ve ürik asit biyokimya laboratuvarında Mega Otoanalizatöründe Dyasis kitleri ile ölçüldü.

IGF VE IGFBP lerin seviyeleri BMI ve yaşa bağlı olarak değişim gösterdiğinden çalışmaya alınan olguların boy ve kilo ölçümleri Selix Salute

adlı tartı ve boy aletiyle yapıldı. BMI' lerini hesaplamada aşağıdaki formül kullanıldı:

$$\text{BMI} = \text{Kg} / \text{Boy}^2$$

Postpartum plasental ağırlık ve infant ağırlığı Detecto Doctors-USA adlı tartı aleti ile ölçüldü. Ayrıca infantların 1., 5. ve 10. dakikada apgar skorları değerlendirildi. Apgar skorunun değerlendirilmesinde aşağıdaki tablo kullanıldı.

Infant apgar skorlaması			
Bulgu	0	1	2
Dakikada kalp atımı	yok	<100	>100
Solunum	yok	yavaş ve düzensiz	iyi, ağlıyor
Adale tonusu	yok	Ekstremitelerde hafif fleksiyon	aktif
Refleks	hiç yok	yüz buruşturma	ağlıyor ve öksürüyor
Renk	Mavi veya soluk	vücut pembe ekstremiteler mavi	tamamen pembe

IGF-1, IGFBP-1, IGFBP-3, GH ve insülin seviyeleri, travay anında oluşan uterus aktivitesinden etkilenebilecek artışlardan kaçınmak için doğumdan önce ve herhangi bir tedavi başlanmadan (MgSO₄ veya betametazon), IGFBP-1 seviyelerinde gece oluşan pikler de gözönüne alınarak, gündüz saatlerinde 07 ila 16 arası ön koldan biyokimya tüplerine 10 cc venöz kan örnekleri alındı. 3000 devirde 5 dakika 25°C' de santrifüj edildikten sonra 4 'er adet 1 cclik ephandoff tüplerine serumlar paylaştırıldı ve ilerde yapılacak analize kadar -70 °C' de depolandı.

Tüm çalışmalar, hasta ve kontrol grubu örneklerini bilmeyen kişiler tarafından yapıldı. Serumlar ilgili laboratuarda çalışılacağı gün -70 °C' deki dipfrizden çıkarılarak oda ısısında çözündürüldü. Hemolizli ve lipemik serumlara analiz yapılmadı.

IGF-1, İmmunoradyometrik Assey yöntemi ile değerlendirildi. (IRMA, DSL-2800 ACTIVE, USA). Değerler ng/ml olarak elde edildi. Minimum tespit limiti 2.06 ng/mL, ölçümüçi ve ölçümlerarası değişkenlikleri sırasıyla %3.9 ve %3.8 idi.

IGFBP-1 İmmunoradyometrik Assey yöntemi ile değerlendirildi (IRMA DSL-7800 ACTIVE, USA). Değerler ng/ml olarak elde edildi. Minimum tespit limiti 0.33 ng/mL, ölçümüçi ve ölçümlerarası değişkenlikleri sırasıyla %4.6 ve % 6.0 idi.

IGFBP-3 İmmunoradyometrik Assey yöntemi ile değerlendirildi (IRMA DSL-6600 ACTIVE, USA) Değerler ng/ml olarak elde edildi. Minimum tespit limiti 0.5 ng/mL, ölçümüçi ve ölçümlerarası değişkenlikleri sırasıyla %3.2 ve %0.5 idi.

GF konsantrasyonları, immunometrik Assey yöntemi ile İmmulayt cihazında aynı adlı kit ile ölçüldü. Değerler uIU/ml olarak elde edildi. Minimum tespit limiti 0.01 ng/mL, ölçümüçi ve ölçümlerarası değişkenlikleri sırasıyla %6.0 ve %6.2 idi.

İnsulin konsantrasyonları, immunometrik Assey yöntemi ile İmmulayt cihazında aynı adlı kit ile ölçüldü. Değerler uIU/ml olarak elde edildi. Minimum tespit limiti 2 µIU/mL idi.

Tüm örnekler aynı anda çalışıldı. Çalışma dizaynı, üretici firmanın önerdiği şekilde yapıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme "SPSS 10.0 for windows" paket programında yapıldı. Çalışma sonucunda elde edilen tüm değerlerin gruplar arası farkının saptanmasında non-parametrik testlerden Kruskal Wallis testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Anlamlılık düzeyleri ise aşağıdaki şekilde sembolize edildi.

$P < 0,05$	*
$P < 0,01$	**
$P < 0,001$	***
$P > 0,05$	NS (Not significant)



BULGULAR

Çalışmaya aldığımız 60 kişilik hasta grubu ve 20 kişilik kontrol grubunun demografik karakteristikleri tablo-1' de görülmektedir. Hafif preeklampitik olguların yaş ortalaması $32,3 \pm 6,25$ yıl, gestasyonel yaş ortalaması $36,5 \pm 2,56$ hafta, parite ortalaması $1,7 \pm 1,59$, şiddetli preeklampitik olguların yaş ortalaması $31,1 \pm 5,45$ yıl, gestasyonel yaş ortalaması $36,05 \pm 3,37$ hafta, parite ortalaması $1,6 \pm 1,14$, eklampitik olguların ise yaş ortalaması $31,05 \pm 5,94$ yıl, gestasyonel yaş ortalaması $35,95 \pm 3,26$ hafta, parite ortalaması $1,8 \pm 2,3$ idi. Kontrol gebe grubumuzda ise yaş ortalaması $31,35 \pm 4,6$ yıl, gestasyonel yaş ortalaması $36,8 \pm 1,93$ hafta, parite ortalaması ise $1,6 \pm 1,35$ idi.

Çalışmaya aldığımız olgular; maternal yaş, gestasyonel yaş ve parite açısından incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).

MAP değerleri incelendiğinde hafif preeklampitik grubun ortalaması $108,18 \pm 2,69$ mmHg, şiddetli preeklampitik grubun ortalaması $127,13 \pm 12,04$ mmHg, eklampsili grubun değerlerinin ortalaması $135,97 \pm 8,17$ mmHg, normal gebelerin ise $81,79 \pm 5,56$ mmHg idi.

MAP değerleri kontrol grubuna göre diğer gruplarda ileri derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$). Ayrıca hafif, şiddetli ve eklampsili hasta gruplarında istatistiki açıdan anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0,001$).

Hafif preeklampitik grubun BMI ortalaması $30,9 \pm 3,39$ kg/m², şiddetli preeklampitik grubun ortalaması $31,18 \pm 5,93$ kg/m², eklampsili grubun ortalaması $29,89 \pm 3,17$ kg/m², normal gruptaki gebelerin ortalaması ise $29,10 \pm 4,47$ kg/m² olarak tespit edildi.

BMI değerleri açısından tüm gruplar arasında farklılık gözlemlenmedi ($p > 0,05$).

Tablo 1: Çalışma gruplarının demografik karakteristikleri

Gruplar					
	Hafif preeklampsi (n=20)	Şiddetli preeklampsi (n=20)	Eklampsi (n=20)	Normal gebeler (n=20)	P değerleri
yaş(yıl)	32,30±6,25	31,1±5,45	31,05±5,94	31,35±4,60	NS
Gestas yaş(hafta)	36,50±2,56	36,05±3,37	35,95±3,26	36,8±1,93	NS
BMI(kg/m²)	30,90±3,39	31,18±5,93	29,89±3,17	29,10±4,47	NS
Parite	1,7±1,59	1,6±1,14	1,8±2,30	1,6±1,35	NS
Bebek ağırlığı(gr)	2822,5±705,14	2402,5±822,78	2105±638,23	3052,5±488,95	+ NS ++ <0,05 +++<0,01 ++++<0,001
Plasental ağırlık(gr)	510,5±117,98	442,5±115,66	374±62,86	531±88,19	* <0,05 ** <0,01 *** <0,001
MAP(mmHg)	108,18±2,69	127,13±12,04	135,97±8,17	81,79±5,56	<0,001

NS, Not significant.

- + Hafif – şiddetli preeklampsi grupları arasındaki p oranı
- ++ Hafif preeklampsi – kontrol grubu arasındaki p oranı
- +++ Şiddetli preeklampsili – kontrol grubu arasındaki p oranı
- ++++ Eklampsi grubu ile diğer gruplar arasındaki p oranı
- * Hafif preeklampsili - kontrol grubu, şiddetli preeklampsili - kontrol grubu, hafif-şiddetli preeklampsi grubu arasındaki p oranı
- ** Şiddetli preeklampsili - kontrol grubu arasındaki p oranı
- *** Eklampsili - kontrol grubu, eklampsili-diğer gruplar arasındaki p oranı

Hafif preeklampitik grubun bebek ağırlığı ortalaması $2822,5 \pm 705,14$ gr, plasental ağırlık ortalaması $510,5 \pm 117,98$ gr, şiddetli preeklampitik grubun bebek ağırlığı ortalaması $2402,5 \pm 822,78$ gr, plasental ağırlık ortalaması $442,5 \pm 115,66$ gr, eklampsili grubun bebek ağırlığı ortalaması $2105 \pm 638,23$ gr, plasental ağırlık ortalaması $374 \pm 62,86$ gr, kontrol grubunun ise ortalama bebek ağırlığı $3052,5 \pm 488,95$ gr, plasental ağırlık ortalaması $531 \pm 88,19$ gr idi.

Bebek ağırlıkları açısından incelendiğinde kontrol grubuna göre hafif, şiddetli preeklampsisi ve eklampsisi grubundaki ağırlıklar düşük tespit edildi ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$). Çalışma grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında ise hafif-şiddetli preeklampsisi gruplarında doğan bebeklerin ağırlıkları yaklaşık birbirine eşitti ($p > 0,05$) Eklampsisi grubundan doğan bebeklerin ağırlıkları hafif ve şiddetli preeklampsili gruptan doğan bebek ağırlıklarından anlamlı derecede düşüktü ($p < 0,001$)

Plasental ağırlıklar incelendiğinde kontrol grubu ile hafif-şiddetli preeklampsisi ve eklampsisi grubu karşılaştırıldığında kontrol grubundaki plasentalar anlamlı derecede ağır idi ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$). Aynı zamanda hafif ve şiddetli preeklampsisi grubu arasında, hafif preeklampsisi ile eklampsisi grubu arasında , şiddetli preeklampsisi ile eklampsisi grubu arasında da istatistiki açıdan plasental ağırlıklar farklı idi ($p < 0,05$, $p < 0,001$, $p < 0,001$).

Bebek ağırlığı ve plasental ağırlık arasında tüm gruplarda pozitif korelasyon mevcuttu. Kontrol grubunda diğer gruplara göre bebek ve plasental ağırlık anlamlı derecede yüksek olup hastalık şiddeti arttıkça plasental ve bebek ağırlığının azaldığı gözlemlendi.

Bebeklerin postpartum 1., 5., 10. dakikada değerlendirilen apgar skorlarının ortalamaları sırasıyla hafif preeklampitik anneden doğan grupta $8,21 \pm 1,75$, $9,11 \pm 0,96$, $9,5 \pm 0,61$, şiddetli preeklampitik anneden doğan grupta $7,61 \pm 1,91$, $9 \pm 0,79$, $8,94 \pm 1,02$, eklampitik anneden doğan grupta $7,4 \pm 1,88$, $9,06 \pm 1,03$, $9,2 \pm 0,86$, kontrol grubundaki annelerden

doğan bebeklerin apgar skorlarının ortalaması ise sırasıyla $8,3 \pm 1,26$, $9,15 \pm 0,74$, $9,6 \pm 0,59$ idi. Bu bulgular tablo 2'de gösterilmiştir.

Bebeklerin 1. 5. ve 10. dakika apgar değerlendirilmesinde sadece 10. dakika değerleri açısından şiddetli preeklampsi ve eklampsili grup arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0,05$). Diğer gruplar arasında ve kontrol grubuna oranla 1. 5. ve 10. dakika apgar skorlarında anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0,05$).

Tablo 2: Bebeklerin 1. 5. ve 10. dakikadaki apgar skorları

Apgar skorları	1. dakika	5. dakika	10. dakika
Hafif preeklampsi	$8,21 \pm 1,75$	$9,11 \pm 0,96$	$9,5 \pm 0,61$
Şiddetli preeklampsi	$7,61 \pm 1,91$	$9 \pm 0,79$	$8,94 \pm 1,02$
Eklampsi	$7,4 \pm 1,88$	$9,06 \pm 1,03$	$9,2 \pm 0,86$
Normal gebeler	$8,3 \pm 1,26$	$9,15 \pm 0,74$	$9,6 \pm 0,59$

Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar değerlendirmesi

	Hafif preeklampsi	şiddetli preeklampsi	Eklampsi	Normal gebeler
SGOT	36,75±18,58	40±17,21	274,25±278,46	20,55±7,41
SGPT	26,15±17,98	31,80±19,01	390,15±498,68	17,65±4,98
LDH	636,85±172,33	839,05±298,77	2065,15±1344,48	467,6±102,57
Ürik asit(mmol/l)	6,52±1,15	8,17±1,38	10,6±3,13	4,49±1,20
hemoglobin	13,21±1,43	12,61±1,81	13,59±1,63	12,69±1,24
trombosit	251,35±82,63	257,35±109,17	157,05±111,57	289,6±76,50
AKş	86,65±13,91	90,20±11,67	92,45±10,26	93,35±11,55

Hematolojik ve biyokimyasal parametreler incelendiğinde; hemoglobin ve AKş değerleri hem hasta gruplarıyla kontrol grubu arasında hem de hasta gruplarının kendi aralarında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$)

Trombositopeni açısından değerlendirme yapıldığında kontrol grubuna göre hafif preeklampsi grubunda ve hafif ile şiddetli preeklampsili gruplar arasında fark gözlenmezken ($p>0,05$) şiddetli preeklampsili grupta kontrol grubuna göre trombositopeni belirgindi ($p<0,05$). Eklampsi grubunun kontrol grubu, hafif ve şiddetli preeklampsili gruplarla karşılaştırılmasında anlamlı olarak çok daha düşük trombositopeni tespit edildi ($p<0,01$).

Maternal SGOT, SGPT değerlerine bakıldığında hafif preeklampsili grup ile şiddetli preeklampsili grup arasında fark gözlenmedi ($p>0,05$) SGOT değerlerinde diğer tüm gruplar arası yapılan karşılaştırmalarda hastalığın şiddeti arttıkça serum seviyelerinin anlamlı derecede yükseldiği görüldü

($p<0,001$) Yine SGPT değerlerine baktığımızda tüm hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,001$). Eklampsili grup, hafif ve şiddetli preeklampsili grup ile karşılaştırıldığında SGPT değeri anlamlı derecede yükselmiş idi ($p<0,001$).

LDH ve ürik asit hasta gruplarında kontrol grubuna göre ileri derecede yüksek olarak tespit edildi ($p<0,001$). Hasta grupları da kendi aralarında anlamlı farklılık gösteriyordu (hafif-şiddetli preeklampsili $p<0,01$, hafif preeklampsili-eklampsili $p<0,001$, şiddetli preeklampsili-eklampsili $p<0,001$).

Tüm hematolojik ve biyokimyasal değerlerin grup içi ortalamaları ve standart deviasyonları tablo-3 te gösterilmiştir.



Tablo 4: IGF-1, IGFBP-1, IGFBP-3, İnsülin ve Growth Hormon düzeylerinin grup içi ortalama değerleri, standart deviasyonları ve p değerleri

	HAFİF PREEKLAM	ŞİDDETLİ PREEKLAM	EKLAMPSİ	NORMAL GEBELER	P değerleri
IGF-1	569,16 ± 233,09	560,63 ± 279,13	395,72 ± 242,86	802,21 ± 131,90	♦ NS ♦♦ <0,01 ♦♦♦ <0,001
IGFBP-1	263,41 ± 119,83	318,55 ± 105,42	468,99 ± 155,41	249,37 ± 110,37	■ NS ■ ■ <0,01 ■ ■ ■ <0,001
IGFBP-3	6397,06 ± 1784,9	6066,4 ± 2054,7	6319,85 ± 2704,2	6929,05 ± 1224,14	NS
İNSÜLİN	16,77 ± 17,61	11,33 ± 8,16	13,07 ± 9,51	12,81 ± 9,97	NS
GROWTH	0,69 ± 0,85	1,39 ± 2,52	2,01 ± 3,16	0,68 ± 0,55	NS

- ♦ NS, Not significant. Hafif-şiddetli preeklampsili gruplar arasındaki değer
- ♦♦ Hafif preeklampsili - kontrol grubu, şiddetli preeklampsili - kontrol grubu arasındaki p değeri
- ♦♦♦ Hafif preeklampsili-eklampsili, şiddetli preeklampsili-eklampsili, eklampsili – kontrol grubu arasındaki p değeri
- NS, Not significant Hafif preeklampsili –kontrol grubu, hafif – şiddetli preeklampsili grubu arasındaki p değeri
- ■ Şiddetli preeklampsili – kontrol grubu arasındaki p değeri
- ■ ■ Eklampsili-kontrol grubu, hafif preeklampsili-eklampsili, şiddetli preeklampsili-eklampsili grup arasındaki p değeri

Maternal plazma insülin düzeyleri hafif preeklampitik grupta $16,77 \pm 17,61$ uIU/ml, şiddetli preeklampitik grupta $11,33 \pm 8,16$ uIU/ml, eklampsili grupta $13,07 \pm 9,51$ uIU/ml, kontrol grubunda ise ortalama $12,81 \pm 9,97$ uIU/ml idi.

Maternal growth hormon plazma düzeyleri hafif preeklampitik grupta $0,69 \pm 0,85$ uIU/ml, şiddetli preeklampitik grupta $1,39 \pm 2,52$ uIU/ml, eklampsili grupta $2,01 \pm 3,16$ uIU/ml, kontrol grubunda ise ortalama $0,68 \pm 0,55$ uIU/ml idi.

IGFBP-3 plazma düzeyleri hafif preeklampitik grupta $6397,06 \pm 1784,9$, şiddetli preeklampitik grupta $6066,4 \pm 2054,7$, eklampsili grupta $6319,85 \pm 2704,2$, kontrol grubunda ise $6929,05 \pm 1224,14$ olarak bulundu.

Maternal plazma insülin, growth hormon ve IGFBP-3 düzeyleri kontrol edildiğinde, tüm gruplar arasındaki karşılaştırmada anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).

IGF-1 düzeyleri, hafif preeklampitik grupta $569,16 \pm 233,09$, şiddetli preeklampitik grupta $560,63 \pm 279,13$, eklampsili grupta $395,72 \pm 242,86$, kontrol grubunda ise ortalama $802,21 \pm 131,90$ olarak tespit edildi.

IGF-1 seviyeleri karşılaştırıldığında hafif, şiddetli preeklampsili grup ve eklampsili gruplardaki tespit edilen değerler kontrol grubuna göre ileri derecede düşüktü ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) Hafif ve şiddetli preeklampsili gruplar arasında IGF-1 seviyeleri benzerdi ($p > 0,05$) Eklampsili grubuna göre hafif ve şiddetli preeklampsili gruplarında ölçülen IGF-1 seviyeleri ise anlamlı derecede düşüktü ($p < 0,001$)

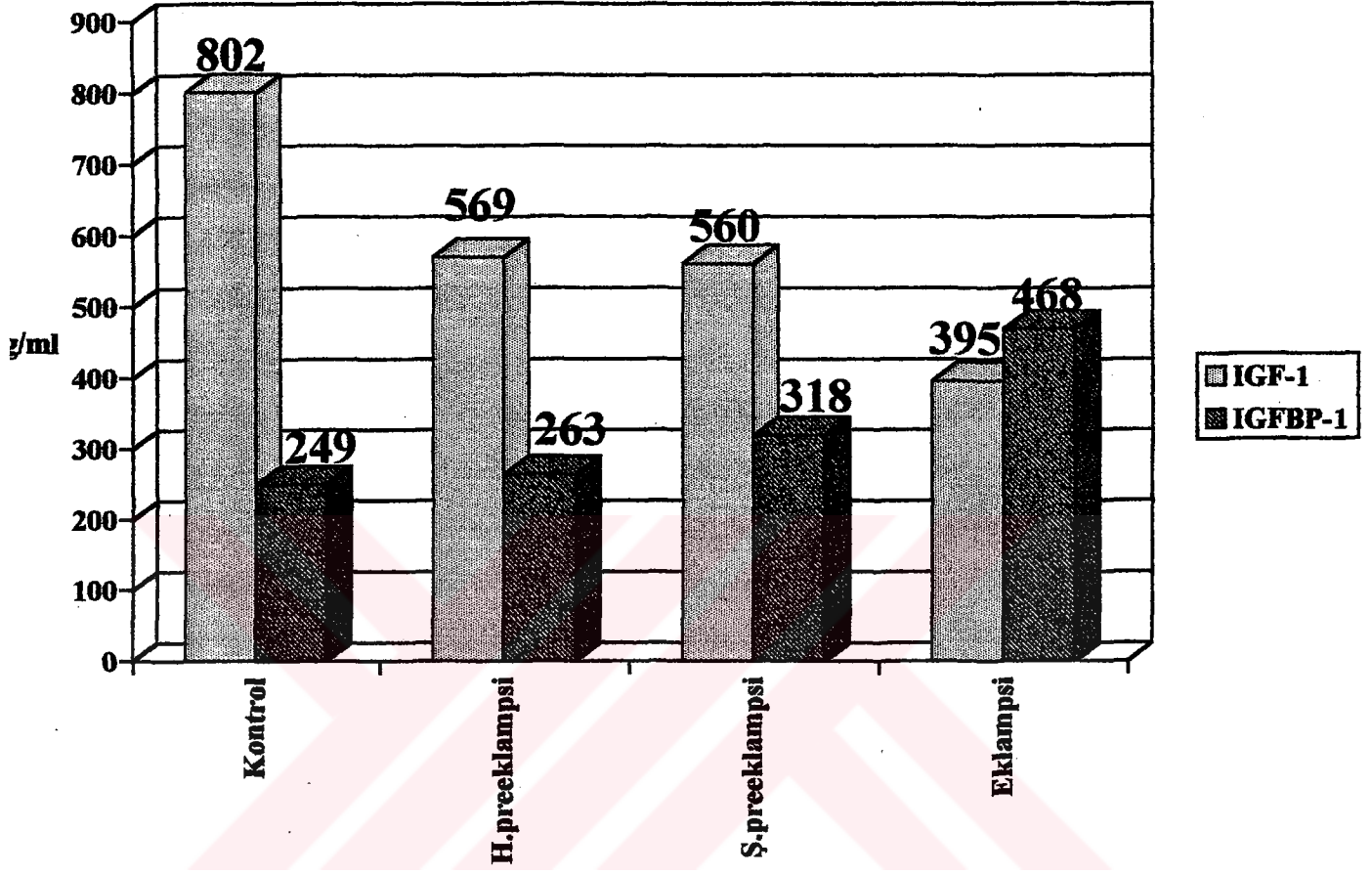
IGFBP-1 düzeyleri, hafif preeklampitik grupta $263,41 \pm 119,83$, şiddetli preeklampitik grupta $318,55 \pm 105,42$, eklampsili grupta $468,99 \pm 155,41$, kontrol grubunda ise ortalama $249,37 \pm 110,37$ olarak ölçüldü.

IGFBP-1 serum seviyelerinde; hafif preeklampsili grup ile şiddetli preeklampsili grupta, eklampsili gruba göre anlamlı derecede yükseklik gözlemlendi. ($p<0,001$). Ayrıca şiddetli preeklampsili grup ve eklampsili grubunda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,01$, $p<0,001$). Ancak hafif ile şiddetli preeklampsili grup arasında ve hafif preeklampsili grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmedi ($p>0,05$).

Çalışma ve kontrol gruplarında ölçülen IGF-1, IGFBP-1 seviyelerindeki değişim grafik-1’de görülmektedir.



Grafik 1: IGF-1, IGFBP-1 seviyelerinin çalışma ve kontrol gruplarındaki değişimi.



TARTIŞMA

İnsülin-like growth faktörler ve onların bağlayıcı proteinlerinin hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptozunun regülasyonunda önemli rolleri vardır (4)

Hamile olmayan kadınlarda glukoz intoleransı ile esansiyel hipertansiyon arasındaki ilişki konusunda yapılan buluşlar, preeklampsinin etyolojisi konusunda umut vadeden bir dizi araştırmaya esin kaynağı olmuştur (51). Gebelerde yapılan çalışmalarda insülin ve insülin benzeri büyüme faktörlerindeki ve bağlayıcı proteinlerdeki bozukluklar preeklampsinin gelişmesinden sorumlu tutulmuştur. Epidemiyolojik araştırmalar gestasyonel ve pregestasyonel diyabetli kadınların glukoz intoleransı bulunmayanlardan daha yüksek bir preeklampsin insidansına sahip olduğunu (52) ve preeklampsili hastalarda hiperinsülinemi gelişmesinin daha muhtemel olduğunu ortaya koymuştur (53).

Grobman ise 2001' de yaptığı çalışmada preeklampsili hastalarda kontrollere göre serum insülin seviyesinde önemli bir farklılık olmadığını bildirmiştir (54).

Bartha ve ark' nın üçüncü trimesterde preeklampsili ve gestasyonel hipertansiyonlu hastalarda yaptıkları değerlendirmelerde serum insülin seviyelerinde bir değişiklik tespit etmezlerken diğer çalışmaların aksine IGF-1 seviyelerinde kontrol grubuna göre hafif bir yükselme tespit etmişlerdir (93).

Bizim çalışmamızda ise insülin rezistansı kontrol edilmemiş olup serum insülin seviyeleri tüm gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).

IGF, iki epitelin birleşmesini başlatıcı molekül olarak görülmektedir. Bu olayda aksayan bir durum preeklampsie yol açmaktadır. Preeklampside plasentada generalize hipoksi ve sitotrofoblastların uterin desiduaya zayıf implantasyonu sözkonusudur. Sitotrofoblastların zayıf implantasyonu, trofoblast adhezyon moleküllerinin anormalliğinden ve/veya daha derin

invazyonu engelleyen yüksek seviyelerdeki desidual IGFBP-1' den kaynaklanıyor olabilir (62).

Guidice ve ark 1997' de yaptıkları bir çalışmada, preeklampsisi gelişen komplike gebeliklerde, ikinci trimestirde ve üçüncü trimestirin başlarında, serum IGFBP-1 seviyelerini normal gebeliklerde saptanan IGFBP-1 seviyelerinden 6 kat fazla saptamışlardır. Bu çalışmada ayrıca kontrol grubuyla preeklampsisi gelişen gebelikler kıyaslandığında dolaşımda tespit edilen hepatik kökenli IGF-1 seviyeleri kontrol grubunun yarısı kadar bulunmuştur. Maternal diastolik kan basıncı, aspartat transkarbamilaz ve IGFBP-1 arasında açıkça bir korelasyon tespit edilmiş ve bu nedenle IGFBP-1'in preeklampsisi şiddetini ve hepatik tutulumu gösterdiği düşünülmüştür. Guidice ve ark yaptıkları bu çalışmada kontrol grubuyla kıyaslandığında ciddi preeklampsisi ile seyreden gebeliklerde desidual-plasental aralıkta çok daha yüksek oranlarda immunoreaktif IGFBP-1 tespit edilmiştir ki desidual-plasental aralıktaki yüksek IGFBP-1 seviyelerinin desidual kökeni henüz tam olarak açıklanamamasına rağmen bu duruma preeklampside sıklıkla izlenen yüzeyel implantasyona neden olduğu düşünülmektedir (6).

Guidice ve ark.'nın şiddetli preeklampsilerle ilgili yaptığı çalışmada normal gebelerle karşılaştırıldıklarında IGF-1 düzeylerinde düşme ve IGFBP-1 seviyelerinde yükselme tespit etmişlerdir (6).

Than ve ark. 1984' de (16), Lino ve ark 1986' da (75) terme ulaşan gebeliklerde IGFBP-1 seviyelerinin normalden 2 kat fazla olduğunu saptamışlardır.

1996 yılında Irwin ve ark. yaptığı bir çalışmada, invitro IGFBP-1' in, desidualize olmuş endometrial, stromal tabakalar içine, sitotrofoblastların invazyonunu inhibe ettiğini ortaya konmuştur (14).

Chard' in 1994' de yaptığı bir çalışmada 16-24 haftalık gestasyona varan bir erken preklampsisi ve IUGR de anne IGFBP-1 düzeylerinin arttığını, bu durumun trofoblast büyüme ve invazyonunu etkilediğini belirtilmiştir (1).

Groot ve ark' nın 1996' da yaptıkları çalışmada IGFBP-1 ikinci trimester serum konsantrasyonunu değiştirdiğini ancak paradoks olarak daha sonra preeklampsi gelişen kadınların serum seviyelerinin dūřuk olduğunu bildirmişlerdir. (20)

Grobman ve ark.' nın 2001 yılında yaptıkları bir çalışmada kontrollerle karşılaştırıldıklarında henüz preeklampsinin klinik belirtileri ortaya çıkmadan önce ikinci trimesterin ikinci yarısında IGF-1 seviyelerinde yükselme tespit ederken IGFBP-1 seviyelerini değişmemiş olarak bildirmişlerdir. Ancak üçüncü trimesterinde preeklampsi gelişen bu hastalarda IGF-1 seviyelerinde dūřme, IGFBP-1 seviyelerinde yükselme tespit etmişlerdir (54).

Bizim çalışmamızda ise şiddetli preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre IGF-1 seviyesinde belirgin dūřme, IGFBP-1 seviyesinde belirgin yükselme tespit edildi. Ancak hafif preeklampsi grubunda IGF-1' deki dūřme istatistiksel olarak anlamlı iken IGFBP-1' deki yükselme anlamlı değildi. Literatür taramamızda eklampsili hastalarda IGF-1 ve IGFBP-1 kan seviyelerindeki değişimlerin çalışılmadığını gördük. Bunun üzerine çalışma düzenimize dahil ettiğimiz eklampsili hastalardaki değerlendirmede hem kontrol grubuna göre hem de diğer gruplara göre IGF-1 ve IGFBP-1 seviyelerinde anlamlı değişiklikler tespit ettik ve bu parametrelerin ileri derecede bozulmasının preeklampsili hastalarda eklampsi gelişimini şüphelendirmesi açısından potansiyel bir marker olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aziziye Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Mart 2002- Eylül 2002 tarihleri arasında tedavi gören, gestasyonel yaşı 32-40 haftalar arasında olan, 20 hafif preeklampsili, 20 şiddetli preeklampsili, 20 eklampsili ve kontrol grubu olarak ta 20 sağlıklı gebe olan gruplar üzerinde yapılan çalışma sonucunda;

— Hastalığın şiddeti arttıkça, MAP değerleri yükselmekte, bebek ağırlığı ve plasental ağırlıklar azalmaktadır.

— Apgar değerlendirmelerinde 1. 5. ve 10. dakika incelemelerinde yalnızca şiddetli preeklampsili ve eklampsili grup arasındaki 10. dakikadaki değerlendirme anlamlıyken ($p<0,05$) diğer gruplar arasında ve kontrol grubuna göre karşılaştırmalarda anlamlı fark gözlenmedi.

— Hemogloblin, AKŞ, insülin, growth hormon ve IGFBP-3 değerleri tüm gruplarda benzerdi.

— En düşük trombosit seviyeleri eklampsi grubunda tespit edildi. Şiddetli preeklampsi grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında trombositopeni daha az belirginken, hafif preeklampsili grupta anlamlı trombositopeni tespit edilmedi ($p>0,05$).

— Hastalığın şiddeti arttıkça, maternal SGOT, SGPT, LDH ve ürik asit değerleri de yükselmekteydi.

— Preeklampsili hastalarda hastalığın şiddeti arttıkça IGF-1 seviyesinin düştüğü IGFBP-1 seviyesinin ise ters orantılı olarak yükseldiği tespit edildi.

— IGF-1' deki azalma hafif-şiddetli preeklampsi, eklampsi gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak tespit edilirken ($p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,001$) gruplar arası değerlendirmede eklampsi grubundaki hastaların IGF-1 değerleri hafif ve şiddetli preeklampsili hastaların değerlerinden anlamlı derecede düşüktü

($p<0,001$). Ancak hafif ve şiddetli preeklampsili gruplar arasında IGF-1 seviyeleri benzerdi ($p>0,05$).

— IGFBP-1 seviyeleri kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında hafif preeklampsili gruptaki serum seviyesindeki tespit edilen yükselme önemsiz iken ($p>0,05$) şiddetli ve eklampsili grupta anlamlı yükselmeler tespit edildi ($p<0,01$, $p<0,001$). Hafif ile şiddetli preeklampsili gruplarda IGFBP-1 düzeyleri arasında fark yok iken ($p>0,05$) eklampsili grubundaki yükselme hafif ve şiddetli preeklampsili grubuna göre oldukça fazlaydı ($p<0,001$).

Buna göre sağlıklı gebeler ile karşılaştırıldığında preeklampsili hastalarda IGF-1 seviyeleri düşerken IGFBP-1 seviyeleri artar. Preeklampsili tanısı konulan hastalarda klinik takip sırasında IGF-1 seviyelerinin belirgin olarak düşmesi, IGFBP-1 seviyelerinin ise belirgin olarak yükselmesi, hastanın prognozunun kötüleştiği yönünde eklampsiiye doğru gidiş hakkında bilgi verebilirken, hafif ve şiddetli preeklampsii ayrımında kullanılamaz olduğunu düşündürdü.

ÖZET

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aziziye Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Kliniği'ne 01-03-2002 ile 01-09-2002 tarihleri arasında başvuran 20 sağlıklı gebe, 20 hafif preeklampsili, 20 şiddetli preeklampsili, 20 eklampsili hasta çalışma kapsamına alındı. Eklampsili hastaların 3'ünde HELLP sendromu tespit edildi.

Tüm hastalar sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümü, kan şekeri, BUN, kreatinin, ürik asit, karaciğer enzimleri, hemoglobin, beyaz küre ve trombosit sayımı, USG ölçümleri ile değerlendirildi. Travayda olmayan hastalardan serum IGF-1, IGFBP-1, IGFBP-3, GH ve insülin düzeylerinin ölçümü için 07°-16° saatleri arasında venöz kan örnekleri alınıp, 3000 devirde 5 dakika 25° C de serumları ayrıldıktan sonra ileri bir tarihte hepsi beraber çalışılmak üzere -70° C' de dipfrizde depolandı.

Gruplar arasında maternal yaş, gestasyonel yaş, parite, BMI farklılığı yoktu. MAP değerleri çalışma gruplarında kontrol grubuna göre yüksek idi ($p<0,001$). Hemoglobin, AKŞ, insülin, growth hormon, IGFBP-3 değerleri tüm gruplarda benzerken eklampsi grubunda trombosit seviyesi diğerlerine göre çok daha düşük tespit edildi.

IGF-1 seviyeleri çalışma gruplarında kontrol grubuna göre düşük tespit edilirken eklampsili grupta diğer gruplara göre daha bariz bir düşme görüldü ($p<0,001$).

IGFBP-1 seviyeleri ise hafif preeklampsili grup hariç diğer çalışma gruplarında yüksek olarak gözlendi ve eklampsi grubundaki yükselme diğer gruplara göre oldukça belirgindi ($p<0,001$).

Sonuçta preeklampsili hastalarda IGF-1 seviyelerinde düşme, IGFBP-1 seviyelerinde yükselme gözlenmiştir. Preeklampsili hastalarda klinik takip sırasında IGF-1 seviyesinde belirgin düşme ve IGFBP-1 seviyesinde belirgin yükselmeye eklampsiye gidiş hakkında bilgi verebilecekleri düşünülmektedir.

SUMMARY

Twenty healthy pregnant, 20 pregnant with mild preeclampsia, 20 pregnant with severe preeclampsia, 20 pregnant with eclampsia were included in this study between March 2002-September 2002 at the Atatürk University Medical Faculty, Gynecology and Obstetrics Clinic.

HELLP syndrome was established in three patient with eclampsia.

The all pregnant women were evaluated with blood pressure, blood glucose, BUN, creatinine, uric acid, enzymes of liver, haemoglobine levels, white blood cells and platelets counts and ultrasonography. It was obtained venous blood samples between 07⁰⁰ and 16⁰⁰ for the measure of serum IGF-1, IGFBP-1, IGFBP-3, GH, insulin in all pregnant women except women in delivery. The whole blood was centrifuged at 3000 g for 5 min. at 25°C. The separated sera were stored at -70° C until assayed.

There was not any difference between groups on maternal age, gestational age, parity and BMI. MAP values in pregnant women with preeclampsia and eclampsia was higher than control group ($p < 0,001$). On account of haemoglobine, fasting blood glucose, insulin, GH, IGFBP-3 it was statistically significant between all groups.

IGF-1 values in the groups with mild preeclampsia, severe preeclampsia and eclampsia was lower than control group. But the decrease of IGF-1 in the group with eclampsia was prominent ($p < 0,001$).

IGFBP-1 values in the groups with severe preeclampsia and eclampsia was higher than control group. The increase of IGFBP-1 in the group of the eclampsia was higher than other groups ($p < 0,001$).

As a conclusion we found that IGF-1 values was decreased, but IGFBP-1 was increased in pregnant women with preeclampsia. The increased IGFBP-1 and decreased IGF-1 values may give us knowledge about course to eclampsia.

KAYNAKLAR

- 1- Chard T. Insulin like growth factors and their binding proteins in normal abnormal human fetal growth. *Grow Regul* 1994;4:91-7.
- 2- Guidice LC, de Zegner F, Garkosky SE. et. al. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1548-55.
- 3-Spencer JAD, Chang TC, Jones J. et al. Third trimester fetal growth and umbilical venous blood concentrations of IGF-1, IGFBP-1 and growth hormone at term. *Arch Dis Child* 1995;73:87-90.
- 4-Jones JI, Clemmons D.R. Insulin-like growth factor and their binding proteins: Biological actions. *Endocrinol Rev* 1995;16:3-34.
- 5-Holmes R, Montemagno R, Jones J. et al. Fetal and maternal plasma Insulin-like growth factors and binding proteins:in pregnancies

- 9- Han VKM, Bassett N, Walton J. et. al. The expresssion of insulin-like growth factor (IGF-1) and IGF-binding protein (IGFBP) genes in the human placenta and membranes: Evidence for IGF-IGFBP interactions at the feto-maternal interface. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:2680-93.
- 10- Kışnişçi HA, Gökşin E, Durukan T. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1996. Gebelikte Hipertansiyon Preeklampsi-Eklampsi. Bölüm 3, sayfa:1647-51. Güneş Kitabevi.
- 11- Özkınay E, Kazandı M. Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji. 2001. Preeklampsi Obstetrik. Beksaç MS, Demir N, Koç A. et al. Bölüm 22, sayfa:625-75. Medical Network.
- 12- Willams CM, Sibai BM. Çeviri Çağdaş Obstetrik ve Jinekolojik Teşhis ve Tedavi.1994. Gebelikte Hipertansif Durumlar. Bölüm 18 ,sayfa 462-80. Barış Kitabevi.
- 13- Martin TR, Tupper WRC. The management of severe toksema in patients at less than 36 weeks gestation. Obstet Gynecol 1979;54:602-10.
- 14- Irwin JC, Martina NA, Giudice LC. et. al. IGFBP-1 binds to cytotrophoblast alfa5beta1 integrin and inhibits cytotrophoblast invasion into decidual multilayers(abstract 69). In:Proceedings of the Forty-third Annual Meeting ofthe Society for Gynecologic Investigation;1996 Mar20-23 Philadelphia:The Society 1996.
- 15- Halhalı A, Bourges H, Carrillo A. et. al. Lower circulating insülin-like growth factor-1 and 1,25-dihydroxyvitamin D levels in preclampsia. Rev Invest Clin 1995;47:259-66.

- 16-Than GN, Csaba IF, Szabo DG. et al. Serum levels of placental-specific tissue protein 12 (PP12) in pregnancy complicated by preeclampsia, diabetes, or twins. Arch Gynecol. 1984;236:41-.
- 17- Krampf E, Kametas NA, McAuliffe F. et al. Maternal serum insulin-like growth factor binding protein-1 in pregnancy at high altitude. Obstet and Gynecol 2002;9:594-8.
- 18- Heffner LJ, Benoit LA, Clemmons DR. et al. The secretion of insulin-like growth factor-1, prolactin and insulin-like growth factor binding protein-1 by the decidua as predictors of human fetal growth. Growth Horm IGF Res 1998;8:33-8.
- 19- Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF. et. al. Williams Obstetrics. 19th ed 1993; Hypertensive disorders in Pregnancy. pp763-819. Appleton and Lange,
- 20- de Groot CJM, O'Brien TJ, Taylor RN. Biochemical evidence of impaired trophoblastic invasion of decidual stroma in women destined to have preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1996;175:24-9.
- 21- Scoot JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. Çeviri Danforth Obstetrik ve Jinekoloji.1997. Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları. Bölüm 22, sayfa:351-65. J.B. Lippincott Company, Yüce yayım AŞ.
- 22- Sibai BM. Pitfalls in diagnosis and management of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1988;159:1-5.
- 23- National High Blood Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy: Consensus Report. Am J Obstet Gynecol 1990;163:1689-712.

- 24- Zuspan FP, Qulligan EJ. Çeviri Obstetrik ve Jinekoloji Çağdaş Tedavi.1995. Preeklampsi: Akut Hipertansiyon Bölüm 3, sayfa:340-44. Atlas Kitapçılık.
- 25- Grunewald C. Biochemical prediction of preeclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 1997;76:104-7.
- 26- Redman CWG. Eclampsia still kills. Br Med Clin Res Ed 1988;296:1209-15.
- 27- Sibai BM, Gordon T, Thom E. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women : A prospective.multicenter study. Am J Obstet Gynecol 1995;172:642-8.
- 28- Saftlas AF, Olson DR, Franks AL. et al. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States 1979-1986 Am Obstet Gynecol 1990;163:460-7.
- 29- Lopez-Llera MM. Recurrent eclampsia:Clinical data, morbidity and pathogenic considerations. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993;50:39-45.
- 30- Seidman DS, Ever-Hadani P, Stevenson DK. et al. The effect of abortion on the incidence of preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1989;33:109-17.
- 31- Quneenan JT, Hobbins JC. Çeviri Yüksek Riskli Gebeliklerde Tanı ve Tedavi Protokolleri. 1998. Preeklampsi. Bölüm 5 ,sayfa:505-16. Atlas Kitapçılık .
- 32- Roberts JM. Pregnancy-Related Hypertension. 3 th ed 1994; Maternal fetal medicine principles and Practice. pp. 804-43. WB Saunders Company.

- 33- Redman CWG. The fetal allograft. *Fetal Medicine Review*. 1990;2:21-7.
- 34- Chesley LC, Annitto JE, Cosgrove RA. The familial factor in toxemia of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1968;32:303-9.
- 35- Body PA, Lindenbaum RH, Redman C. Preeclampsia and trisomy 13: a possible association. *Lancet* 1987;2:425-33.
- 36- Patrick DCK, Gibson F, Liston WA. et al. Association between susceptibility to preeclampsia within families and HLA-DR4. *Lancet*. 1989;2:1063-72.
- 37- Gant NF, Daley GI, Chand S. et al. A study of angiotensin-II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 1973;52:2682-95.
- 38- FitzGerald DJ, Entman SS, Mulloy K. et al. Decreased prostacyclin biosynthesis preceding the clinical manifestation of pregnancy-induced hypertension. *Circulation* 1987;75:956-63.
- 39- FitzGerald DJ, Rocki W, Murray R. et al. Tromboxane A2 synthesis in pregnancy-induced hypertension. *Lancet*. 1990;335:751-4.
- 40- Zeeman GG, Dekker GA. Pathogenesis of preeclampsia : A hypothesis. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:317-21.
- 41- Lim KH, Rice GE, De Groot CRM. et al. Plasma type II phospholipase A2 levels are elevated in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:998-1002.
- 42- Hsu CD, Iriye B, Johnson TRB. et al. Elevated circulating thrombomodulin in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:148-54.

- 43- Shanklin DR, Sibai BM. Ultrastructural aspect of preeclampsia. Placental bed and uterin boundary vessels. Am J Obstet Gynecol 1989;161:735-41.
- 44- Friedman SA, De Groot CJM, Taylar RN. et al. Plasma cellular fibronectin as a measure of endothelial involvement in preeclampsia intrauterin growth retardion. Am J Obstet Gynecol 1994;170:838-42.
- 45- Nova A, Sibai BM, Barton JR. et al. Maternal plasma level of endothelin is increased in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1991;165:724-7.
- 46- Sibai BM. Immunological aspects of preeclampsia. Clinic Obstet Gynecol 1991;34:27-34.
- 47- Duvekot JJ., Peeters LLH. Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy. Obstet Gynecol Surv 1994;49:1-9.
- 48- Sağol S, Ozkinay E, Öztekin N. et al. The comparison of uterine artery Doppler velocimetry with the histopatology of the placental bed. Am J Obstet Gynecol 1999;39:324-9.
- 49- Khong TY, DeWolf F, Robertson WB. et al. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small for gestational age infants. Br Obstet Gynecol 1986;93:1049-59.
- 50- Haram K, Bjorge L, Guttu K. Pathophysiology and clinical manifestations in pre-eclampsia. Tidsskr Nor Laegeforen 2000;120;1426-31.
- 51- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R. et al. Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med 1987;17: 350-7.

- 52- Sermer M, Naylor CD, Farine D. et al. The Toronto tri-hospital gestational diabetes project: A preliminary review. *Diabetes Care* 1998;174:1032-7.
- 53- Fuh MT, Yin CS, Pei D. et al. Resistance to insulin-mediated glucose uptake and hipreinsulinemia in women who had preeclampsia during pregnancy. *Am J Hypertens* 1995;8:768-71.
- 54- Grobman WA, Kazer RR. Serum insulin, insulin-like growth factor-1, and insulin-like growth factor binding protein-1 Women who develop preeclampsia. *Obstet and Gynecol* 2001;97:521-6.
- 55-Roberts RN, Henfiksen JE, Hadden DR. Insulin sensivity in preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1998:1095-100.
- 56- Caruso A, Ferrazzani S, DeCarolis S. et al. Gestational hypertension but not preeclampsia is associated with the insulin resistance syndrome characteristics. *Hum Reprod* 1997;14:219-3.
- 57-Rabasa-Lhoret R, Bringers J. Facteurs de croissance (IGFs), hormone de croissance et ovaire (données actuelles). *J Ob Gyn* 1994;2:265-75.
- 58- Lighten AD, Moore GE, Winston RML. et al. Routine addition of human insulin-like growth factor-1 ligand could benefit clinical in vitro fertilization culture. *Hum Reprod* 1998;13:3144-50.
- 59- Rosenfeld RG, Lamson G, Pham H. et al. Insulin-like growth factor binding proteins. *Recent Prog Horm Res* 1990;46:99-159.
- 60- Giudice LC, Mark SP, Irwin JC. Paracrine actions of insulin-like growth factors and IGF binding protein-1 in non-pregnant human endometrium and the decidual-trophoblast interface. *Journal of Reproductive Immunology* 1998;39:133-48.

- 61-Hull KL, Harvey S. Growth hormone: role in female reproduction. *J Endocrinol* 2001;168:1-23.
- 62- Vatten LJ, Odegard RA, Nilsen ST. et al. Relationship of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding proteins in umbilical cord plasma to preeclampsia and infant birth weight. *Obstet and Gynecol* 2002;99:85-90.
- 63-Adashi EY, Thorner MO, Jaffe RB. The somatotrophic axis and the reproductive process in health disease (editorial) *Fertil Steril* 1994;61:1014-5.
- 64-Gomez RA, Mouror B, Fostier A. et al. Growth hormone receptors in ovary and liver during gametogenesis in female rainbow trout. *J Reprod Fertil* 1999;115:275-85.
- 65-Gong JG, Bramley TA, Webb R. et al. The effect of recombinant bovine somatotropine on ovarian function in heifers: follicular populations and peripherals hormones. *Biol Reprod* 1991;45:941-9.
- 66-Rutanen EM, Bohn H, Seppala M. Radioimmunoassey of plasental protein 12: levels in amniotic fluid, cord blood, and serum of healthy adults, pregnant women, and patients with trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:4603-9.
- 67-Howell RJS, Perry LA, Choglay NS. Placental protein 12 (pp12) : a new test for the prediction of the small-for-gestational age infant. *Br J Obstet Gynecol* 1985;92:1141-4.
- 68-Verhaege J, van Bree R, van Herck E. C-peptide, insulin like growth factors I binding protein 1 in umbilical cord serum: correlation with birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:89-97.

- 69- Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S. Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. *Endocrine Reviews* 1997;18:801-31.
- 70-Lassarre C, Hardouin S, Daffos F. et. al. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res.* 1991;29:219-25.
- 71- Rutanen EM, Koistinen R, Wahlstrom T. et. al. Placental protein 12(PP12) in the human endometrium: tissue concentration in relation to histology and serum levels of PP12, progesterone and oestradiol *Br J Obstet Gynecol* 1984;91:377-81.
- 72- Rutanen EM. IGFBP-1 *Semin Reprod Med* 1992;10:154-63.
- 73-Corleta H, Capp E, Strowitzki T. Cycle modulation of insulin-like growth factor-binding protein 1 in human endometrium. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:1387-91.
- 74- Greer IA, Lyal F, Perera T. et al. Increased concentrations of cytokines interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in plasma of women with pre-eclampsia : a mechanisms for endothelial dysfunction? *Obstet Gynecol* 1994;84:937-40.
- 75- Lino K, Sjoberg J, Seppala M. Elevated circulating levels of a decidual protein, placental protein 12, in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1986;12:58-60.
- 76-Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF. et. al. *Willams Obstetric* ed. 20.1997. Hypertensive disorders in Pregnancy. pp.693-743. Appleton and Lange

- 77- Kılınç N, Yaldız M, Bayhan G. et al. Comparison of histopathological findings in placenta in high risk pregnancies with fetomaternal results 1998.
- 78- Shennan AG, Halligan A. et al. Lack of reproducibility in pregnancy of korotkoff phase IV as measured by mercury sphgmomanometry. Lancet 1996; 347:139-42.
- 79- Sibai BM. Eclampsia. VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 1990;163:1049-55.
- 80- Sibai BM, Anderson GD, McCubbin JH. Eclampsia. II. Clinical significance of laboratory findings. Obstet Gynecol 1998;59:153-8.
- 81- Redman CWG, Bonnar J, Beilin L. Early platelet consumption in preeclampsia. BMJ 1978;1:467-71.
- 82- Talbert DG. Uterine flow velocity waveform shape as an indicator of maternal and placental development failure mechanism: a model-based synthesizing approach. Ultrasound Obstet Gynecol 1995;6:261-7.
- 83- Reddy U, Witter F. Çeviri Johns Hopkins Obstetrik ve Jinekoloji. 2000. Gebelikte Hipertansif Hastalıklar. Bölüm 8, sayfa:97-106. Atlas kitapçılık.
- 84- Belizan JM, Villar J, Repke J. The relationship between calcium intake and pregnancy-induced hypertension: Up-to-date evidence. Am J Obstet Gynecol 1988;158:898-903.
- 85- Haddad B, Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. Ann Med 1999;31:246-52.

- 86- Sibai BM, Sarinoğlu G, Mercer BM. Eclampsia VII pregnancy outcome after eclampsia and long- term prognosis Am J Obstet Gynecol 1992;166:1757-63.
- 87- Tromer BL, Homer D, Mikhael MA. Cerebral vasospasm and eclampsia. Stroke 1988;19:326-30.
- 88- Lieberman JR. What is intercurrent eclampsia? Am J Obstet Gynecol 1992;167:1481-5.
- 89- Adelusi B, Ojengbede OA. Reproductive performance after eclampsia. Int J Gynecol Obstet 1986;24:183-8.
- 90- Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982;142:159-66.
- 91- Steegers EAP, Mulder TPJ, Bisseling JGA. et al. Glutathione S-transferase alpha as marker for hepatocellular damage in preeclampsia and HELLP syndrome (Letter) Lancet 1995;345:1571-7.
- 92- Sibai BM, Broinstein SJ, Barton JR. Management of the eclamptic patient. J Mat Fetal Med 1992;1:313-7.
- 93- Bartha LJ, Romero-Carmona R, Torrejon-Cardoso R. et. al. Insulin, insulin-like growth factor-1, and insulin resistance in women with pregnancy-induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 2002;187:735-40.
- 94- Belford MA, Carpenter RJ, Kirshon B. et. al. The use of nimodipine in a patient with eclampsia: Color flow doppler demonstration of retinal artery relaxation. Am J Obstet Gynecol 1993;169:204-10.

- 95- Boehm FH, Growdon JH. Jr. The effect of eclamptic convulsions on the fetal heart rate. Am J Obstet Gynecol 1974;120:851-8.
- 96- Paul RH, Koh KS, Bernstein SG. Changes in fetal heart rate and uterine contraction pattern associated with eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1978;130:165-73.
- 97- Mabie WC, Gonzalez AR, Sibai BM. et al. A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. Obstet Gynecol 1987;70:328-34.
- 98- Magann EF, Bass D, Chauhan SP. et. al. Accelerated recovery from severe pre-eclampsia : uterin curettage versus nifedipine. J Soc Gynecol Investig 1994;1:210-8.
- 99- Torres PJ, Gratacos E, Alonso PL. Umbilical artery doppler ultrasound predicts low brithweigth and fetal death in hypertensive pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand 1995;74:352-5.

PC. YÜKSEKÖĞRETİM BÖLÜMÜ
DOKÜMANTASYON MERKEZİ