

T. C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**GEBELİKLE İLİŞKİLİ HİPERTANSİF HASTALARDA UROTENSİN 2
KONSANTRASYONLARI VE BOZULMUŞ UMBİLİKAL VE UTERİN ARTER
DOPPLERİ İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Mehmet Kadri DEMİR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ertan ADALI

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

1.KISALTMALAR	3-4
2. ÖNSÖZ.....	5
3- ÖZET	6
4- SUMMARY	7
5- GİRİŞ VE AMAÇ.....	8-9
6. GENEL BİLGİLER.....	9-36
6.1.Preeklampsia	
6.1.1. Tanımlama	9-11
6.1.2. İnsidans	11
6.1.3. Etiyoloji	13-20
6.1.4. Patofizyoloji.....	20-23
6.1.5.Klinik ve Tanı	24-27
6.1.6. Tedavi	29
6.2.Urotensin-II.....	28-29
6.3 Dopler Ultrasonografi.....	30-36.
7- GEREÇ VE YÖNTEM.....	37-38
.....	
8- BULGULAR.....	39-45
9- TARTIŞMA	46-49
.....	
10- SONUÇ	50
11- KAYNAKLAR	51-58
12- ÖZGEÇMİŞ	59
13. ETİK KURUL KARARI	60-61

1.KISALTMALAR

β- hCG:	Beta Human Koryonik Gonadotropin
BOS:	Beyin Omirilik Sıvısı
BPD:	Biparyetal uzunluk
AC:	Abdominal Çevre
ALT:	Alanin aminotransferaz
AST:	Aspartat aminotransferaz
LDH:	Laktik Dehidrogenaz
IUGG:	İntra Uterin Gelişme Geriliği
Plt:	Trombosit
C3:	Kompleman-3
DKB:	Diastolik Kan Basıncı
DIC:	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
FL:	Femur Uzunluğu
MCA:	Orta Serebral Arter
Hb:	Hemoglobin
HLA:	İnsan Lökosit Antijen
HPL:	İnsan Plasental Laktojen
IgG:	İmmünglobulin-G
OKB:	Ortalama Kan Basıncı
RDS:	Respiratuvar Distres Sendromu
PET:	Preeklampsik
RI:	Residif İndeks
PI:	Pulsatif İndeks
SKB:	Sistolik Kan Basıncı
S/D:	Sistol/Diastol oranı
USG:	Ultrasonografi

UA:	Umblikal Arter
PGI2:	Prostasiklin
CD63:	Trombosit Yüzey Antajeni
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
VLDL:	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
PLGF:	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörünü
GPR14:	G Protein Reseptör-14

2. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mansur KAMACI başta olmak üzere Prof. Dr. Güler ŞAHİN, Yrd. Doç. Dr. Ali KOLUSARI, Yrd. Doç. Dr. Recep YILDIZHAN, Yrd. Doç. Dr. Mertihan KURDOĞLU hocalarıma, tezimin hazırlanmasının her aşamasında büyük özverili davranan, çalışmamda sabırla yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Ertan ADALI 'ya sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin yürütülme aşamasında ve istatistiki verilerinin değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Van YYÜ Tıp Fakültesi Bioistatistik Anabilim Dalından Doç. Dr. Sıddık KESKİN'e, klinikte birlikte çalıştığımız tüm asistan ve intörn arkadaşlarıma, klinik hemşireleri ve personeline teşekkür ederim.

Bu günlere gelmem ve yetişmemde emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim aileme sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Mehmet Kadri DEMİR

3.ÖZET

Preeklampsi, insan gebeliklerini komplike eden, daha çok primigravid gebelerde izlenen, geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülen, maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedenlerinden olan bir multisistem hastalığıdır.

Hastalığın gebeliğin hangi evresinde başladığı ve gidişi fetomaternal morbidite ile yakından ilişkilidir. Patolojik süreci başlatan ve dolayısıyla patolojiyi ortadan kaldıracak ya da bozulmuş olan dengeyi yerine koyacak definitif tedavi bilinmediğinden geçmiş tecrübelere dayanarak antikonvulsif ve antihipertansif tedavi; anne ve bebek hayatının tehlikeye girdiği durumlarda ise doğum, hastalığın tanımlanmasından günümüze uygulanan standart tedavi olmuştur. Tüm bu nedenlerle gebeliği preeklampsi ile komplike olacak gebeleri önceden tanıyabilmek için markerlar bulunmaya çalışılmış, günümüze kadar yapılmış olan birçok araştırmaya rağmen halen hastalığın gelişimi öngörebilecek yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip belirteçler tespit edilememiştir. Preeklampsi, patogenezi halen tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, plasental mikrodolaşımdaki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Maternal spiral arterlerin yetersiz trofoblastik invazyonu, düşük dirençli uteroplasental dolaşım gelişiminde başarısızlık oluşturarak yetersiz plasentasyona neden olmaktadır. Ayrıca preeklampsinin patogenezinde ve klinik tablonun oluşumunda yaygın vazokonstrüksiyona bağlı olarak gelişen artmış sistemik vasküler direncin de rol oynadığı bilinmektedir. Ü- II güçlü bir vazokonstriktördür. Preeklampsinin patogenezinde rol oynayabilir.

Bu çalışmadaki amacımız preeklampsili ve normal gebeler arasındaki U-II konsantrasyonlarını klinik bulgular ve perinatal sonuçlar eşliğinde karşılaştırmak ve preeklampsili hastalarda umbilikal ve uterin arter patolojik Doppler bulguları ile U-II seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

4.SUMMARY

Preeclampsia is multisystem disease that is one of the leading causes maternal and fetal mortality - morbidity and complicates human pregnancies. it is usually seen in primigravid pregnant and more frequently seen in developing and under-developed countries.

Presentation time of the disease in pregnancy and its course is so related with fetomaternal morbidity. Since it is unknown what is the initiating event of the pathological process there is no definitive treatment to eliminate pathology or replace the disordered balance. Based on past experiences from identifying the disease until today, anticonvulsive and antihypertensive treatment and delivery in cases of life-threatening situations for mother and baby has become a standard treatment. Because of all of these reasons attempts have been done to find markers which will predict pregnancies that would be complicated. But in spite of all researches no specific and sensitive markers have been found to date . Although pathogenesis of preeclampsia is not known clearly, it is considered that it is related with the changes in placental microcirculations. Insufficient trophoblastic invasion of maternal spiral arteries causes inadequate placentation and this causes failure in development of low resistance uteroplacental circulation. In addition, increased systemic vascular resistance which develops as a result of generalised vasoconstriction, is known to also play a role in the pathogenesis and clinical presentation of preeclampsia. Urotensin is a strong vasoconstrictor and can be associated with the pathogenesis of preeclampsia.

The aim of our study is comparing urotensin 2 concentrations with clinical findings and perinatal results in normal and preeclamptic patients, and to investigate the relationship between levels of urotensin 2 and pathological doppler findings in umbilical-uterine arteries in patients with preeclampsia.

5.GİRİŞ VE AMAÇLAR

Perinatoloji alanında çalışanların amacı, perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır. Bu nedenle yüksek riskli gebelerin yakın takibi ve gerektiğinde uygun tedavinin başlanması gereklidir. Preeklampsi insidansı ırk, bölge ve ülkelere göre değişmekle beraber, gebelerin yaklaşık %7-10'u civarındadır (1,2). Preeklampsi, ülkemizde ve dünyanın birçok yerinde perinatal ve maternal morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir (2,3). Fetal komplikasyonlar arasında intrauterin gelişme geriliği, prematür doğum, perinatal asfiksi sayılabilir. Preeklampsinin maternal komplikasyonları, plasenta dekolmanı, intrakraniyal kanama, karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliğinden, ölüme kadar değişebilir (1).

Uzun yıllardır yapılan birçok klinik, biyofiziksel ve biyokimyasal çalışmalara rağmen preeklampsinin etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu sebeple, preeklampsinin etkin bir tedavisi yoktur ve doğumun indüklenmesi tek tedavi seçeneğidir (4). Bununla birlikte hastalığın klinik bulguları ortaya çıkmadan, tedavi etmeye yönelik pek çok çalışma da mevcuttur (5). Preeklampsinin önlenmesi için çeşitli ilaç ve diyet uygulamaları yapılmışsa, da bunların da kesin faydaları ispatlanamamıştır (6).

Preeklampsi, patogenezi halen tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, plasental mikrodolaşımdaki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Maternal spiral arterlerin yetersiz trofoblastik invazyonu, düşük dirençli uteroplazental dolaşım gelişiminde başarısızlık oluşturarak yetersiz plasentasyona neden olmaktadır. Ayrıca preeklampsinin patogenezinde ve klinik tablonun oluşumunda yaygın vazokonstriksiyona bağlı olarak gelişen artmış sistemik vasküler direncin de rol oynadığı bilinmektedir(7). Ü-II güçlü bir vazokonstriktördür(8). Preeklampsinin patogenezinde rol oynayabilir.

Bu çalışmadaki amacımız preeklampsili ve normal gebeler arasındaki U-II konsantrasyonlarını klinik bulgular ve perinatal sonuçlar eşliğinde karşılaştırmak, ayrıca preeklampsili hastalarada patolojik umbilikal ve uterin arter Doppler bulguları ile U-II seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır

6.GENEL BİLGİLER

6.1.1. Tanımlama

Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkmaktadır. İstisna olarak trofoblastik hastalık ve çoğul gebelik durumunda 20. haftadan önce de ortaya çıkabilir. Gebelikte görülen hipertansiyon gebelik öncesinde var olan bir hadise olabileceği gibi gebeliğe sekonder gelişen bir durum da olabilir, veya geçici bir olay olarak karşımıza çıkabilir (9).

Gebelikte ortaya çıkan hipertansiyona, ödem ve proteinüri eklenirse bu duruma "preeklampsi" adı verilir (9).

Hipertansiyon; gebelik öncesi veya ilk trimesterdeki kan basıncına göre sistolik basıncın 30 mmHg, diastolik basıncın ise 15 mmHg'dan fazla yükselmesi veya en az 6 saat ara ile iki defa yapılan ölçümlerde kan basıncının 140/90 mmHg veya üzerinde olması durumudur.

Proteinüri; en az 6 saat ara ile alınan idrar örneğinde; iki veya daha fazla 1+ ya da 2+ proteinin çıkması durumunda ya da 24 saatlik idrarda 300 mg/L'den çok protein bulunması durumunda proteinürinin varlığından bahsedilir. Proteinürinin nedeni glomerül kapillerlerinin permeabilitesinde, özellikle albumin artışı olmasıdır. İdrarda kaybedilen proteinin % 50-60'ı albümindir. Proteinürinin artışı ve devamı anne ve bebek prognozu açısından kötü işarettir.

Ödem; preeklampsia gelişiminde ilk ortaya çıkan bulgudur. Ekstremiteler ve yüzde sıvı toplanması ile karakterizedir. Oniki saatlik yatak istirahatından sonra sadece pretibial ödem olması (+), tüm alt ekstremitelerde ödem olması (++), karın cildinde ve yüzde ödem olması (+++) ve anazarka tarzında ödem olması (+++++) ödem olarak adlandırılır. Beyin ve akciğerde ödem olması fatal olabilir.

Aşağıdaki bulgulardan herhangi birinin olması durumunda " ağır preeklampsia " tanısı konur(9).

- 1) En az 6 saatlik ara ile iki defa yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının 160 mmHg veya daha fazla, diastolik kan basıncının ise 110 mmHg veya daha fazla olması.
- 2) 24 saatlik idrarda 5g veya daha fazla proteinürinin olması ya da dipstik ile 3–4 pozitif proteinürinin olması.
- 3) Oligüri (≤ 400 ml/24 saat).
- 4) Serebral veya vizüel bozukluklar.
- 5) Devam eden epigastrik ağrı, bulantı veya kusma.
- 6) Pulmoner ödem veya siyanoz.
- 7) Trombositopeni.
- 8) Fetal büyüme geriliği.
- 9) Serum kreatinin seviyesinde yükselme.
- 10) Mikroanjiopatik hemolitik anemi (9).

Bazen preeklampsia tablosuna tonik-klonik tarzda konvulziyonlar eklenir ve bu klinik duruma "eklampsia" adı verilir. Eklampsideki konvulziyonlar serebral korteks kökenlidir. Yüzden ve üstten başlayarak, bütün çizgili kaslara yayılır. Tonik (kasılma) ve klonik (çarpınma) şeklindedir. Kronik hipertansiyon ise önceden varolan ve gebelikle beraber devam eden hipertansiyondur. Bazen de preeklampsia, annede varolan hipertansif hastalıklara veya predispozan faktörlere sekonder olarak ortaya çıkabilir. Bu durum "süperempoze preeklampsia"

olarak tanımlanır. HELLP Sendromu ise hemoliz (H), yükselmiş karaciğer enzimleri (EL) ve düşük trombosit sayısı (LP) ile karakterize bir sendromdur. Trombosit sayısı 100.000/mm³'ün altındadır (9).

SINIFLANDIRMA

Sınıflandırma ortaya çıkan klinik tablolara göre yapılır

Gebelikte Hipertansiyon Sınıflandırması (10):

A. Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon

1) Proteinüri ve patolojik düzeyde ödem olmaksızın sadece hipertansiyon

2) Preeklampsi (proteinüri ve/veya patolojik ödem ile birlikte)

a) Hafif

b) Ağır

3) Eklampsi

B. Kronik hipertansiyon

C. Kronik hipertansiyonun süperempoze olması

1) Süperempoze preeklampsi

2) Süperempoze eklampsi

6.1.2. İNSİDANS

Preeklampsi insidansı ırk, bölge ve ülkelere göre değişmekle beraber, gebelerin yaklaşık % 7-10'u civarındadır (1,2). Ağır preeklampsiye % 1'den az, eklampsiye ise % 0,1 oranında rastlanmaktadır. Eklampsi insidansı gelişmiş ülkelerde 1:2000, gelişmekte olan ülkelerde ise 1:100–1:1700 olarak bildirilmiştir(11).

RİSK FAKTÖRLERİ

Her ne kadar insidansta coğrafi ve ırksal farklılıklar bildirilse de, farklı popülasyonlardaki preeklampsinin gelişiminde pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Aşağıdaki hallerde preeklampsisi insidansı artmaktadır (12).

- 1) Önceki gebeliklerde preeklampsisi.
- 2) Ailesinde preeklampsisi-eklampsisi hikayesi.
- 3) Nulliparite.
- 4) Siyah ırk.
- 5) Çoğul gebelik.
- 6) Obezite.
- 7) Polihiramnios.
- 8) Molar gebelik.
- 9) Diabetes mellitus.
- 10) Kronik hipertansiyon.
- 11) Renal hastalık.
- 12) Genç yaş.
- 13) Düşük sosyoekonomik yapı.
- 14) Non immun fetal hidrops.
- 15) Bağ dokusu hastalıkları.
- 16) Kalıtım

Gebeliğe bağlı hipertansiyon öncelikle nulliparaların hastalığıdır (12). Siyah ırktan olmanın hastalık için bir risk faktörü oluşturduğu pek çok yayında belirtilmiştir. Preeklampsisi ve eklampside ailesel yatkınlık da mevcut olabilir. Bu nedenle ailede preeklampsisi hikayesi oluşu

önemlidir ve riski 6 kat artırdığı ifade edilmektedir. Resesif geçişli tek gen mutasyonu sonucu ya da parsiyel penetrasyon gösteren dominant bir gene bağlı olabileceği gibi multifaktöryel olabilir (13). Preeklampsiye neden olabileceği belirtilen diğer risk faktörleri olarak şunlar belirtilmektedir: Triploidi, erkek fetus, sakrokoksigeal teratom, hipertiroidizm, barier kontrasepsiyon yöntemleri, yardımcı üreme teknikleri, idrar yolları enfeksiyonları, hiperemezis, epilepsi, migren (14). Bunların preeklampsi ile birlikteliği tam olarak kanıtlanmamıştır.

6.1.3. ETYOLOJİ

Preeklampsinin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ama trofoblastik dokunun varlığında ortaya çıkan bir sendromdur. Kesin tedavisinin gebeliğin sonlanması ile olması da bunu açıkça göstermektedir. Yine plasentasyonda defekt ya da hiperplasentasyon olan molar gebelik ve çoğul gebelik gibi durumlarda preeklampsi riski artmakta ve koryonik villusların bu olgularda normal gebeden fazla olması sorumlu tutulmaktadır (13,15). Myometriumdaki arterlerin trofoblastlar tarafından invazyonunda problem olan gebeliklerde azalmış plasental akım ve bunun sonucunda preeklampsi ve IUGG gözlenmektedir. Preeklampsi etyolojisi hakkında yapılan yoğun araştırmalar sonucu kabul gören 4 tane hipotez mevcuttur:

I. Uteroplasental iskemi: Preeklampside normal gebeliğe göre uteroplasental kan akımında belirgin azalma gözlenmektedir ve fizyopatolojik değişikliklerin bu iskemi tarafından başlatıldığı ileri sürülmektedir(2,16). Plasental iskeminin bir sonucu olarak trofoblastların aşırı migrasyonu ve sınırın dışına çıkışı, muhtemelen bu endotelyal hücre disfonksiyonuna sebep olmaktadır.

II. VLDL ve albuminin toksisite önleyici aktivitesi: Gebelikte artan enerji ihtiyacını karşılayabilmek için nonesterifiye yağ asitleri mobilize olur. Albumin konsantrasyonu düşük olan kadında adipoz dokudan fazladan nonesterifiye yağ asitlerinin karaciğere transportu albuminin antitoksik aktivitesini azaltır.

III. İmmun nedenler: Desidual lökositler ile sitotrofoblast hücreleri arasındaki etkileşim normal trofoblast invazyonu ve gelişimi için gereklidir. Bu immün maladaptasyon spiral arterlerin endovasküler sitotrofoblast hücreleri tarafından yüzeysel invazyonuna ve artmış desidual sitokinlerin, proteolitik enzimlerin ve serbest radikallerinin sebep olduğu endotelial hücre disfonksiyonuna yol açar. Preeklampside görülen lezyonların nedeninin immunolojik olduğu ileri sürülmüştür (16,17). Preeklampitik ve eklampitik hastaların plasenta, böbrek, glomerul ve karaciğer Kupffer hücrelerinde IgG ve C3'den oluşan immün kompleksler saptanmıştır (18). HLA-A ve HLA-B antijenleri için homozigot olan gebelerde şiddetli preeklampsisi daha sık görülmektedir. Anne ve fetus arasındaki artmış HLA uyumsuzluğu ve azalmış immün cevap sorumludur (16).

IV. Genetik yatkınlık: Preeklampsisi ve eklampsinin gelişimi bir resesif gene veya tam olmayan penetransa sahip dominant bir gene bağlı olabilir. Penetrans fetal genotipe bağlı olabilir. Cooper ve Liston hastalığın genetik temelini öne sürmüşlerdir(18). Bu araştırmacılar eklampsili kadınların kız çocuklarında gelinlerine göre daha yüksek risk saptamışlar ve resesif bir genden bahsetmişlerdir. Bununla birlikte multifaktöryel kalıtımın da göz ardı edilmemesi gerektiği belirtilmektedir.

6.1.4. PATOFİZYOLOJİ

Preeklampsisi, kökeninin maternal ve plasental olduğu bilenen, heterojen sebeplerin araya girdiği bir multisistem hastalığıdır. Daha çok genç primigravidlerde görülür. Her ne kadar önceden mevcut olan esansiyel hipertansiyon, mikrovasküler hastalıklar endokrinolojik ve koagülatif bozukluklar preeklampsinin gelişmesine bir zemin hazırlasa da preeklampsisi farklı bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Preeklampsisi için açık tanısal test olmaması, başlangıcının ve gidişinin tahmin edilememesi bu sahada araştırmaların yapılmasını zorlaştırmıştır. Spiral

arterlerdeki yüzeysel endovasküler sitotrofoblast invazyonu ve endotelial hücre disfonksiyonu, etyolojisinin halen bilinmemesinin yanında preeklampsinin iki anahtar mekanizması olarak belirtilmektedir (19).

Hastalık, plasental ve spiral arterlerin bozulmuş ekstravillöz trofoblast invazyonu ile başlar ve vasküler dilatasyonun olmaması, plasental perfüzyonun yeniden düzenlenmesinde başarısızlıkla sonuçlanır. Normal olarak, fetal trofoblastik hücreler bazal arterlerden yükselen, myometriumu uterusun desidual bölgesine kadar penetre eden spiral arterlerin endotelini, internal elastik laminasını, muskuloelastik media tabakasını işgal eder (20). Vasküler değişiklikler intervillöz aralıktan myometrium üçte birlik iç kısma kadar uzanır. Genellikle bu işlem 20 haftalık gestasyonda tamamlanır. Büyüyen fetusun ihtiyaçlarını karşılamak için elastik musküler arterler çaplarını 4–6 kat arttırıp, yüksek akımlı düşük resistans sistemine geçerler. Preeklampside bu olaylar gerçekleşmez, meydana gelen patolojik durum "akut arteroz" olarak adlandırılır(19).

Bunun yanı sıra, aktive olmuş trombositler, endotel proliferasyonuna neden olan, artmış miktarlardaki PLGF üretirler. Nötrofillerde, muhtemelen endotelin ile aktive olurlar ve lizozomal enzim elastazı serbest bırakırlar. Diğer anormallikler vazoaktif peptitlerin anormal yıkımına bağlı olarak, dolaşan prostasiklinin azalması ve tromboksan, endotelin-1, fibronektin ve trombomodulinin seviyelerinin artmasını içerir (19).

Vasokonstriktörler ve vasodilatatörler arası dengesizlik vazokonstrüksiyon lehinedir. İnsülin düzeyleri artar ve insüline hücrel kalsiyum yanıtı değişir ki bunlar gebeliğin normal insülin rezistansının artmasına neden olur (19).

Bir başka teoriye göre, lokal antijen bloke edici faktörlerin yetersizliği nedeniyle fetusa karşı oluşan maternal immun yanıtların, plasentanın hasarlanmasına sebep olduğu, immunolojik uyumsuzluk durumudur. Sonuçta, iki antijen olarak farklı dokular arası doğal tolerans hasar

görür. Dolaşımdaki lupus antikoagülan, antifosfolipid ve antiendotelial hücre antikorların bu olaya daha da katkıda bulunabilirler (19).

Gebeliğin erken haftalarında sitotrofoblast hücreleri dallanan villuslara doğru göç etmeye başlarlar ve sinsityotrofoblastlara doğru trofoblast kabuğunu penetre ederek sitotrofoblast kolonlarını oluştururlar. Trofoblast hücreleri desiduaya doğru migrasyona devam ederler ve plasental yatak altındaki myometriumda kolonize olmaya başlarlar. Sitotrofoblast hücre kolonları spiral arterlere ulaştığında trofoblast hücreleri lümen içine yerleşerek intraluminal tıkaçı oluştururlar. Endovasküler trofoblast hücreleri spiral arterlerin endotel hücrelerinin yerine geçer ve media tabakasını invaze ederler. Böylece medianın elastik, müsküler ve nöral yapıları hasara uğrarlar. Endovasküler sitotrofoblast hücrelerinin normal adezyon reseptör fenotiplerini değiştirdikleri ve böylece yerine geçtikleri endotel hücrelerini taklit ettikleri gösterilmiştir. Bu taklitteki başarısızlık preeklampsi ile ilişkili olabilir(20).

Gebelik maternal kardiovasküler fizyolojide belirgin değişiklikler yaratır. Sistemik vasküler direnç azalmıştır, nabız basıncının genişlemesi ile birlikte kan basıncında düşme vardır. Kan hacmi artmıştır. Kardiak debi, atım hızı ve atım hacmiyle yükselir. Bu değişiklikler gebeliğin steroid hormonlarına bağlıdır ve bu değişiklikler ilk trimesterde, plasental yatakta hemodinamik değişiklikler oluşmadan önce başlar. Uterus dolaşımı iki komponente sahiptir; myometrium ve plasental yatağa olan kan akımı. Bunlar ayrı kontroller altındadır(20).

Myometriumda olan kan akımı, gebeliğin çoğunda az çok otoregülasyon ile kontrol altındadır. Fakat plasental akım normal gebelikte pasif özelliktedir. Normal gebelikte uteroplazental yatağa olan kan akımı artışı sonucu olarak uterin akımda belirgin artış olur. Bu, vasküler yataktaki basınç gradientinin azalması ve belli bir noktaya kadar vasküler resistanstaki azalma ile olur (21).

Vasküler resistanstaki azalma, ikinci trimesterde düşük rezistanslı bir arteriovenöz şant halini alan derin uterus damarlarındaki fiziksel değişikliklere bağlanmaktadır. Uteroplasental damarsal yatakta masif genişleme vardır. Bu da plasenta büyüdükçe plasental yatağa eklenen damar sayısında artma ile birliktedir. İnsan gebeliğinde uterus kan akımı termde 700 ml/dk. (total kardiak debinin %10'u) olarak tahmin edilmektedir. Bunun da % 80' i plasental yatağın derin kısımlarına gitmektedir. Bu akım uterus ağırlığı ve onun komponentleri ile ilişkilidir ve gebelik süresince sabit kalmaktadır. Ayrıca bu akım oksijen tüketimi ile de ilişkilidir (22).

Damar sayısının artmasına ilaveten damar karakterinde de oldukça farklı değişiklikler olur. Spiral arterler uteroplasental arterlere dönüşürler. Bu yaklaşık olarak 12. haftada başlar ve yaklaşık 18 ve 20. gebelik haftalarında maksimuma ulaşır. Bundan sonra plasental invazyonun ikinci kısmı olan trofoblast tabakalarının ilerleyişi başlar (23,24). Bu oluşan damarlar görüntü ya da işlev olarak arterlere benzemezler. Sitotrofoblastların damar lümenine ve damar duvarına invazyonu ile damarın kas tabakasında dejenerasyonlar gözlenir. Arterler oldukça sıkı spiral konfigürasyonlarını kaybederler, düzleşirler ve masif bir dilatasyon olur. Trofoblastlar, myometrial segmente ulaşmak için spiral arterler boyunca ilerler ve sonuçta bahsedilen vasküler değişiklikler gelişir (23).

Sonuçta plasental yatak damarlanması gebeliğin başındaki spiral arterlerden çok kıvrımlı venlere benzer. Bu damarlar desidua tabakası içinde yaygın olarak dağılırlar. Bu sırada muskuloelastik yapılarını kaybederler ve sonuçta sistemik vazoregülatuar bileşenlere ve basınç değişikliklerine yanıt özelliklerini kaybederler. Uterin arter istmus seviyesinde dallanır, bu dallar myometriuma girmeden önce arkuat ağ olarak korpusa ve servikse doğru yol alırlar, myometriuma giren dallar (radial arterler) plasental yatağa yaklaşırlar. Normal gebeliğin basınca bağlı olumlu pasif damarsal değişiklikleri myometrium ve desidual tabakaların bileşimindeki bazı radial arterleri de etkiler. Bu bileşime yakın, bazal arter ağı myometrial-desidual bileşimin

kanlanmasını sağlar. Spiral arterler de plasental yatağın kendisinin kanlanmasını sağlar. Trofoblast invazyonunda ve damar transformasyonundaki yetersizlikler, preeklampsi ve plasental kaynaklı intrauterin gelişme geriliğinin patofizyolojisinin altında yatan gerçektir (23,25). Trofoblast göçü tamamen başarısızlığa uğrayabilir ya da desidual-myometrial kesişim noktasında duraklayabilir. Fizyolojik vasküler transformasyonların eksikliği sonucu plasentanın her iki tarafında kardiyovasküler fonksiyonlar ciddi olarak etkilenir. Bunların çoğu doppler velosimetri ile saptanabilir. Hemodinamide kötüleşme, süregelen plasental yatak hasarı ve infarktı sonucu oluşur ki, bu hasar ve infarkt preeklampsi/IUGG için patognomonik gibi görünmektedir (26).

Plasentalaşma sonucunda, maternal uteroplasental ve fetal umblikal plasental dolaşım aralarında temas oluşur. Perfüzyondaki uyumlu düzen sonucu her iki dolaşım arasındaki oksijen ve besin alışverişi ve artık maddelerin uzaklaştırılması sağlanmış olur. Her iki dolaşımın da bu alışverişin kontrolünde payı var gibi gözükmektedir. Eğer embolizasyon ile maternal uteroplasental akım azaltılacak olursa, fetal umblikal akımda bir azalma meydana gelir (27). Bu durumda fetus hayati önem taşıyan organlara öncelik verilmek üzere kardiyak outputun dağılımını yeniden düzenler. Bunu aksine, fetal ölümden sonra açıkça görülebileceği gibi, fetal umblikal dolaşım uteroplasental perfüzyonu etkileyebilir. Kardiyak debi ve plazma volümü arttıkça, uterin kan akımındaki artışa paralel olarak fetal dolaşım hızı da artmaktadır. Perfüzyon dengesinin nasıl sağlandığı açık değildir, ama vazoaaktif prostaglandinler arasındaki dengesizlik, toksik vazokonstriktörlerin oluşumu ya da bunların her ikisinin olaya katılımı ve benzer biçimde erken gebelikte açıklanan bu moleküllerdeki belirgin uyumsuzlukların da önemi de tam anlaşılamamıştır (28).

Preeklampsinin başlıca olaylarından biri gelişen hipertansiyondur. Kan basıncını etkileyen iki faktör kardiyak output ve periferik damar direncidir. Normal gebelerde kardiyak output 1. trimesterde gebe olmayan kadınların % 30-50'si kadar artar, sonra artış durur ve gebeliğin sonuna

kadar aynı seviyede kalır. Oysa preeklampitik hastalarda bu artış durmaz ve gebeliğin sonuna kadar devam eder. Yine normal gebelerde periferik damar direnci % 25 azalırken preeklampitiklerde artar. Bu artış preeklampside görülen yüksek tansiyonun ana nedeni olarak gösterilmektedir Artmış vasküler dirence; angiotensin II, katekolaminler, vasopressin gibi endojen hormonlara karşı damar seviyesindeki değişikliklerin neden olabileceği düşünülmektedir. Normal gebelerde angiotensin II'ye bir direnç oluşurken preeklampitiklerde tersine artmış bir hassasiyet mevcuttur. Bu artmış hassasiyet 17. haftadan başlayarak ortaya çıkabilmektedir. Böylelikle preeklampsisi gelişme riski olanların, hastalık klinik olarak aşikar hale gelmeden, 8–12 hafta öncesinden bilinebileceği belirtilmektedir. Angiotensin II'nin damar direncine yaptığı etki muhtemelen damar endotelinde sentezlenen prostaglandinler üzerinden olmaktadır. İndometazin ve aspirin gibi inhibitörlerin kullanımıyla damar duvarının angiotensin II'ye verdiği cevap azaltılabilmektedir(28).

Normal gebelerde hem prostasiklin hem de tromboksan A₂'de artış gözlenir. Fakat denge prostasiklin lehinedir. Damar endoteli tarafından üretilen prostasiklin potent bir vazodilatör ve anti-platelet agregan bir maddedir. Plateletler ve trofoblastlar tarafından üretilen tromboksan A₂ ise vazokonstriktör ve platelet agregatör olarak görev yapar. Preeklampitik hastalarda tromboksan A₂/prostasiklin oranı artar. Bunun nedeni olarak preeklampitik hastalarda hasar görmüş endotel hücrelerinden prostasiklin üretiminin azalması sonucu platelet aktivasyonunun artması ve tromboksan A₂'nin salınmasına neden olması gösterilmektedir. Böylelikle artmış tromboksan A₂/prostasiklin oranı ortaya çıkar. Bu da vasküler tonus artışına ve yükselmiş vasküler basınca neden olur (28).

Normal gebelerde toplam kan hacmi 2.trimesterin sonunda %50 oranında artmıştır. Bu artışın nedeni artmış eritrositlerden çok, artmış plazma volümü nedeniyledir. Bu da fizyolojik anemiye sebep olur. Preeklampitiklerde kan hacmindeki toplam artış ancak %16 seviyelerinde

kalmaktadır. Bunun neden olduğu hemokonsantrasyon perfüzyonu bozmaktadır. Ancak bu hastalarda artmış damar tonusu ve vazospazm nedeniyle akut bir kanama olmazsa intravasküler kompartmandaki eksiklik sorun yaratmaz. Klinik olarak preeklampsinin şiddeti artıkça hemokonsantrasyon oranının arttığı görülür (28).

Preeklampitik hastalardaki endotel hasarı mikroangiopatik hemoliz nedeniyle olabilir. Preeklampside görülen trombositopeni, alyuvarların parçalanması, artmış fibrinonektin, azalmış antitrombin III ve alfa2-antiplasmin seviyeleri, endotel hasarı, bunu izleyen pıhtılaşma ve fibrinolizin sonucu olarak ortaya çıkabilirler (29). Bu faktörlerin seviyelerindeki değişiklikler preeklampsinin tanınmasında ve özellikle kronik hipertansiyondan ayrımında önem taşımaktadır (29).

MORFOLOJİK VE FONKSİYONEL ORGAN DEĞİŞİKLİKLERİ

A) Kardiyovasküler sistem:

Preeklampsi hipovolemi, hipertansiyon ve artmış sistemik vasküler rezistans ile karakterizedir (29). Hipovolemi vasokonstriksiyon, kapiller yataktan sıvı kaybı veya başka bir nedene bağlı olabilir. Kan akımının direkt ölçümü ile birçok organın perfüzyonunun azaldığı bilinmektedir. Yine preeklampitik gebelerde tedavi öncesi yapılan ölçümlerde normal sol ventrikül dolma basıncı, artmış sistemik vasküler rezistans ve hiperdinamik ventriküler fonksiyon bulunmuştur (30). Preeklampitik gebelerin azalmış intravasküler kompartmanları vazospazm nedeniyle dışarıdan verilen sıvı ile doldurulamaz. Bu hastalara fazla sıvı verildiğinde normal olan sol ventrikül dolma basıncı ve buna bağlı kardiyak output da artacaktır. Preeklampitik gebeler fazla sıvı kadar volüm kaybına da hassastırlar. Doğumdan birkaç saat sonra vazospazmın çözülmesi ile volüm artar ve hematokrit değeri düşer (30).

B) Santral sinir sistemi ve beyin:

Preeklampside beyine giden kan akımında ve serebral oksijen metabolizmasında herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen normal gebelere oranla serebral vasküler dirençte belirgin bir artış olmaktadır. Eklampsi nedeniyle ölen hastaların üçte birinde peteşiden geniş hematomlara kadar uzanan serebral kanamalar görülmüştür. Eklamptik konvülzyonlardan sonra ise hastaların %75'inde spesifik olmayan, geçici, anormal elektroensefalogram bulguları mevcuttur (31). Bu hastaların bilgisayarlı tomografi görüntülerinde ise lokal ödem ve kanama ile uyumlu olabilecek kortikal hipodens alanlar dikkati çekebilir.

C) Hematopoetik sistem:

Bütün preeklamptik gebelerde hematolojik bozukluk olması şart değildir. Görülen patolojiler şunlardır; trombositopeni, bazı pıhtılaşma faktörlerinin miktarında azalma, hemoliz. Preeklampsi-eklampsi olgularında maternal trombositopeni görülebilmektedir. Doğumdan birkaç gün sonra normal seviyeye çıkar. Trombositopeninin her hastada derecesi farklıdır. Trombositopeninin etyolojisinde trombosit bağlayan antikorlar sorumlu tutulmuştur (32). Koagülasyon sistemindeki değişiklikler preeklampside klinik olarak belirgin değildir. Von Willebrand faktörün aktivitesinin Faktör VIII aktivitesine oranı artmıştır. Antitrombin III seviyesi ise azalmıştır (33). Ağır preeklampsi ve eklampsi olgularının %7'sinde DIC görülmektedir. DIC'te intravasküler prokoagülanlarda azalma, fibrin yıkım ürünlerinde artma ve mikrotrombüslere bağlı son organ hasarı vardır(34). DIC'in preeklampside oluş mekanizmasında vazospazma bağlı endotel hasarı sorumlu tutulmaktadır. Yine vasküler fibronektinin preeklampside yüksek bulunması bu görüşü desteklemektedir (35).

Hemolizin oluş mekanizması vazospazma bağlı endotelial yüzeyin bozulması, trombositlerin bu yüzeylere yapışması, fibrin birikimi ve sonuçta mikroanjiopatik hemolizin gerçekleşmesi şeklinde açıklanır. Ağır preeklampsili ve eklampsili hastaların eritrositlerinin

morfolojisi incelendiğinde değişiklikler görülmüştür, bu değişiklikler normal gebelerde gözlenmemiştir (35).

D) Böbrekler:

Gebelik sırasında renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon oranı artar. Fakat preeklampitik hastalarda normal gebelere kıyasla renal perfüzyon % 20, glomerüler filtrasyon oranı % 32 oranında azdır. Preeklampitik hastalardan alınan renal biyopsilerde hastalığa ait değişiklikler izlenebilir. Bu hastaların glomerüler kapiller endotelinde şişme ve bununla birlikte endotel hücrelerinin altında ve aralarında fibrinojen derivelerinin depozitleri görülür. Bu yapıya Spargo tarafından glomerüler kapiller endoteliyozis adı verilmiştir (36). Glomerüler değişiklikler ancak postpartum haftalar sonra normale dönebilmektedir.

E) Karaciğer:

Preeklampsisi ile birlikte görülen hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük platelet sayısı ile karakterize bir durum olan HELLP sendromu tariflenmiştir. Serumda karaciğer enzimlerinin yükselmesinin muhtemel sebebi, karaciğer lobüllerinin periferinde görülen periportal hemorajik nekrozlar şeklindeki lezyonlardır. Bu lezyonlardan ve kapsülden olan kanamalar subkapsüler hematomlara neden olabilmektedir. Karaciğer kapsülü altından olan kanama o kadar ciddi boyutta olabilir ki kapsül rüptüre olup hayatı tehdit edici intraperitoneal kanamaya sebep olabilir (36).

F) Plasenta :

Preeklampsisi olgularında uteroplazental kan akımı azalmaktadır. Normal gebelikte trofoblastların invazyonu ile spiral arterler dilate, rezistansı düşük damarlara çevrilirler. Preeklampside trofoblast invazyonu defektiftir. Preeklampitik hastaların uteroplazental yapılarında meydana gelen belirgin histolojik değişiklikler hastalık için patognomoniktir ve akut

arteroz olarak adlandırılır. Bu değişiklikler; endotel hücre hasarı, bazal membran bütünlüğünün bozulması, platelet depositleri, mural trombus, fibrinoid nekroz, intimal hücre proliferasyonu ve myointimal hiperplazi, düz kas hücre hiperplazisi, düz kas hücrelerinde ve myointimal geniş yağ nekrozları, damar lümeninde daralmaya neden olan vazospazmla birlikte düz kas hücresi proliferasyonu gibi mikroskobik bulguları içermektedir (36).

G) Endokrin sistem:

Normal gebelikte renin, anjiotensin ve aldosteron artarken preeklamptiklerde gebe olmayan kadınlardaki düzeye kadar iner. Normal gebelerde anjiotensin ve aldosterona karşı direnç varken preeklamptikler ise hassastır (37).

Preeklampside norepinefrinin pressör etkilerine duyarlılık ve üriner katekolamin atılımında artış vardır (16,38). Bu olgularda vasodilatatör etkili PGE2 ve PGI2 miktarı azalmış, vazokonstriktör etkili PGF2 miktarı artmıştır (37).

Beta-human koryonik gonadotropin seviyesi ağır preeklampsi olgularında normal gebelere göre yüksek, hafif preeklampsi hastalarında ise aynı olduğu daha önceki çalışmalarda görülmüştür (39). normal gebeler ile karşılaştırıldığında preeklamptik gebelerde beta hCG değerini daha yüksek bulmuşlardır; hafif ve ağır preeklampsi arasında ise fark bulamamışlardır(39).

Yine preeklampside HPL konsantrasyonu azalmış, atriyal natriüretik peptid ise yüksek bulunmuştur (40).

LABORATUAR TESTLERİ

Preeklampsinin taranmasında ve risk altındakilerin tespiti için bugüne kadar çeşitli testler önerilmiştir. Fakat yeteri kadar doğru ve basit bir test henüz geliştirilmemiştir.

Gebelikte anjiotensin II reseptörlerinde olması gereken fizyolojik azalmanın preeklampatiklerde olmayışı, vazopressine artmış bir platelet kalsiyum cevabının oluşu, CD 63 gibi çeşitli platelet yüzey antijenlerinin ekspresyonunda artış çeşitli çalışmalarda kullanılabileceği belirtilen testlerdir (41). Fakat yeteri kadar kullanışlı değildir. Onüç ve 20. haftalar arasında azalmış üriner kallekrein/kreatinin oranının preeklampsisi için prediktif olduğu ifade edilmiştir. Nominal 200'ün altındaki değerlerde pozitif prediktif değer % 91 ve negatif prediktif değer % 99 olarak belirtilmiştir. Diğer bazı yayınlarda ise idrar albümin/kreatinin ve kalsiyum/kreatinin oranlarının tarama testi olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (42).

Son zamanlarda doppler ölçümlerinin preeklampsinin varlığını ve şiddetini göstermede etkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (42).

Diğer tarama testleri şunlardır: plazma fibonektin seviyesi, atrial natriüretik faktör, üriner kalsiyum ekskresyonu, maternal serum kalsiyum metabolizması, vazopressine karşı trombosit kalsiyum cevabında değişiklik, ortalama trombosit volümü, eritrosit yağ asitleri, plazma homosistein konsantrasyonu gibi diğer tarama testleri ile araştırmalar yapılmıştır (43).

6.1.5.KLİNİK VE TANI

Oturur pozisyonda, sağ koldan, kalp hizasında yapılacak kan basıncı ölçümünde sistolik basıncın >140 mmHg ve diastolik basıncın >90 mmHg olması preeklampsinin ana olayı olan vazospazmın göstergesidir.

Erken preeklampside proteinüri minimaldir. Fakat hastalık ilerledikçe proteinürinin artması fetal morbidite ve mortalitenin de artacağını en güvenilir kanıttır.

Ödem, preeklampsinin erken bulgularından biri olmakla beraber yeteri kadar spesifik olmadığından yanıltıcı olabilir. Bir haftada 2 kg'dan fazla olan kilo artışları preeklampsisi için uyarıcı niteliktedir. Buna rağmen normal gebeliklerin birçoğunda % 35'inde ödem görülür. Yine

hızlı kilo artışı olan gebelerin çoğunluğu preeklampsi geliştirmeyebilir. Diğer yandan bu bulguların olmadığı hastalarda preeklampsi görülebilir. Bu nedenle 12 saat istirahat sonrası yüzü ve tüm vücudu kaplayan genel bir ödem ancak patolojik olarak kabul edilmektedir.

Artmış derin tendon refleksleri bir eklampsi atağının habercisi olabileceği gibi normal gebelerde de bulunabilir. Yine, hiperrefleksi olmadan nöbet de gözlenebilir.

Retinal arterlerin spazmı hastaların % 85’inde görülür. Segmental arteriolar spazm ya da jeneralize bir darlık şeklinde kendini gösterir. Oksipital kortekste ve retinadaki damarlardaki vazospazm, iskemi veya kanama nedeniyle görmeyle ilgili bulanık görme, çift görme, körlük gibi semptomlar ortaya çıkabilir.

Azalmış serebral perfüzyon nedeniyle baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, uyuklama, bilinçte değişiklikler meydana gelebilir ve bunlar yaklaşan bir eklamptik krizin habercisi olabilir.

Ödem ve kanamaya bağlı olarak Glisson kapsülündeki gerilme bulantı, kusma, epigastrik ağrı ve hematemezise neden olabilir. Ciddi preeklampside hepatik rüptür görülebilir.

Renal arter vazospazmına bağlı olarak oligüri, anüri, hematüri meydana gelebilir. Renal fonksiyonları değerlendirmek için kreatin klirensi bakılması glomerular filtrasyon hakkında iyi fikir verir. Preeklampsinin şiddeti arttıkça kreatinin klirensi azalır. Yine serum ürik asit, serum kreatin ve BUN seviyeleri preeklampsiyi göstermede önemli testlerdir (43).

Karaciğer fonksiyon testlerini değerlendirmede serum AST, ALT, LDH kullanılabilir. Preeklampsinin şiddetindeki artışla birlikte hemokonsantrasyon ve hipoalbuminemi gelişir. Serum fibrinojen seviyesi, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı genellikle normaldir. Fibrinojen yıkım ürünleri artmıştır.

Trombositopeni mevcuttur. Özellikle $< 100.000/mm^3$ ’den küçük platelet değerlerinde HELLP açısından dikkatli olunmalıdır. İntravasküler hemoliz ve bunun sonucu olarak artmış bilirubin, LDH, AST değerleri de yine HELLP açısından anlamlıdır (43).

Tanı koymak için yapılabilecek testler:**Roll-over testi (supin pressör testi):**

28–32. haftalar arasındaki bir gebenin lateral pozisyonundan supin pozisyona getirildikten 5 dakika sonra ölçülen diastolik kan basıncında > 20 mmHg'dan fazla artış olması pozitif roll-over test olarak kabul edilir. Fakat yüksek yalancı pozitif değerleri ve sensitivite-spesifitesi yetersiz olması nedeniyle klinikte pek kullanılmamaktadır (43).

Anjiotensin II testi:

Preeklampsi gelişecek gebeler anjiotensin II infüzyonunun vazopressör etkisine normal gebeler gibi refrakter değildir. Ancak bu testte yüksek oranda yalancı pozitif sonuçlar vermesi ve uygulama zorluğu nedeniyle klinikte kullanımı kısıtlıdır (43).

Doppler bulguları:

Uterin ve umbilikal damarlardan yapılan doppler çalışmaları perfüzyonda azalma, plasentada iskemi ve fetusta intrauterin tehlike yaratan artmış direnci açık şekilde göstermektedir (44). Uterin arter doppler bulgusu normal, ancak umbilikal arter bulgusu anormal olan olgularda İUGG, trombositopeni, fetal distrese bağlı sezaryen ve erken doğum oranında artma gözlenmiştir. Umbilikal arter doppler bulgusu normal, uterin arter bulgusu anormal olan olgularda ise; fetal prognoz 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 (44).

MATERNAL VE FETAL KOMPLİKASYONLAR

Preeklampsi ve eklampsi, perinatal morbidite ve mortalitede belirgin derecede artışa neden olan obstetrik bir olgudur. Preeklampsiklerde % 5-14 arasında olan perinatal mortalite, eklampsiklerde % 13-37,9 arasında değişmektedir (9).

Preeklampside karşılaşılabilecek başlıca komplikasyonlar hem anneyi hem de bebeği etkileyebilir . Komplikasyonların sıklığı; hastalığın şiddeti, hastalığın başladığı gebelik haftası ve beraberindeki diğer medikal problemlerin varlığı ile ilgilidir. Preeklampside maternal mortalite çok nadir olmasına karşın (16), eklampside bu oran %0–17.5 arasında değişmektedir (9, 16, 44).

Aşağıda preeklampsinin anne ve fetusta neden olabileceği komplikasyonlar gösterilmektedir:

Serebral kanama	IUGG
Kortikal körlük	Fetal asfiksi
Retinal ayrılma	Perinatal ölüm
Hepatik rüptür	İatrojenik prematürite
DIC	Oligohidramnios
Maternal ölüm	Nekrotizan enterokolit
Pulmoner ödem	RDS
Akut renal kortikal ya da tübüler nekroz	Bronkopulmoner displazi
Ablatio plasenta	

Preeklampside artmış fetal morbiditeye rağmen tansiyondaki yükseklik ile perinatal sonuç arasında doğru orantı yoktur. IUGG oranı, erken ortaya çıkan preeklampside artmaktadır. Antihipertansif kullanımında ise perfüzyon basıncındaki düşme nedeniyle fetusa yetersiz kan akımı riski söz konusudur. Preeklampsisi; yüksek perinatal mortaliteye sebep olurken aynı zamanda prematüriteye ve ablasyo plasentaya yol açarak da bu oranı arttırır. Kontrol altına

alınamayan preeklampsinin tek tedavisi gebelik haftasına bakılmaksızın gebeliğin sonlandırılmasıdır (9).

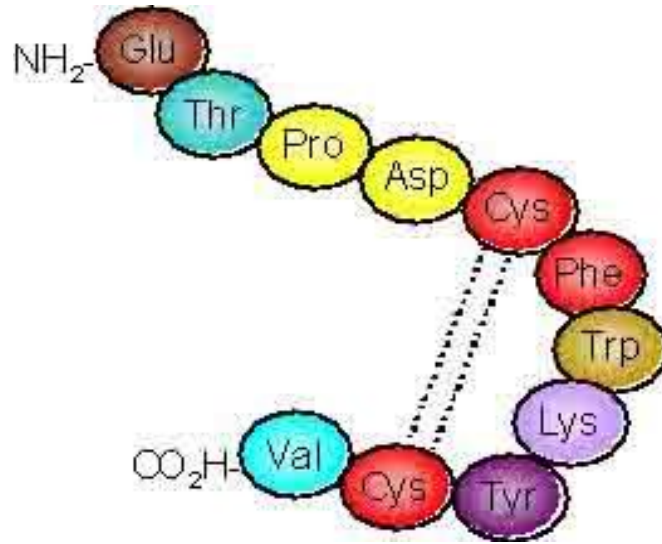
6.2. UROTENSİN 2

Ürotensin ilk olarak Bern ve meslektaşları tarafından 1967’de biyolojik olarak karakterize edilen bir peptiddir ve ilk başta kayabalığının ürohipofizinden izole edilmiştir (ürohipofiz yalnızca balıklarda bulunan nörosekretuar bir organdır) (8,45,46). Resim 1’ de görüldüğü gibi Ürotensin II (U-II), 130 aminoasitlik bir prekürsör peptid, daha büyük preproürotensin II’den (PP U-II) ayrılan 11 aminoasitlik yeni olarak klonlanmış bir siklik peptiddir (45). PP U-II’i kodlayan mesajcı RNA, beyin, hipofiz, kalp, böbrek, adrenal gland, plasenta ve kolon mukozası gibi, değişik dokularda mevcut olduğu gösterilmişti (47). U-II peptidleri plazmada proteazlar aracılığıyla indirgenir. U-II moleküllerinin, bağlı bir formda veya daha büyük bir prekürsör formda ya da her iki formda dolaşımda bulunmakta, bunlar antikorlar aracılığıyla tanımlanmamaktadır (48). U-II tespiti için radyoimmünanalizlerin gelişimini takiben 5 ± 1 fmol/mL’lik seviyeleri sağlıklı bireylerden alınan plazmada ölçüldü. Bu seviyeler, relatif olarak düşüktür, U-II’nin baskın bir şekilde dolaşan bir hormon olmadığını göstermektedir. Bunlar, her nasılsa, çoğunlukla parakrin/otokrin bir tarzda etki gösteren endotelin-1 dolaşım seviyeleriyle benzerdir ve endotelyum-kaynaklı bir mediatör olarak fonksiyon gösteren U-II ile uyumludur (46).

Bu peptid ailesinin spesifik ve önemli fizyolojik etkileri vardır. Birkaç çalışma, bu peptid ailesinin, kardiyovasküler fonksiyonun (pato)fizyolojik kontrolünde yer aldığını ortaya çıkardı. Bununla birlikte, bu nörohormon multipl organ sistemleri hedefleyebilir ve birkaç alternatif fizyolojik rolle (ozmoregülasyon, metabolik etkiler, vs.) hizmet verebilir (46-49).

U-II bugüne kadar tespit edilen en güçlü vazokonstriktördür, yine de U-II'nin direkt vazokonstriktör etkisine ilaveten indirekt bir vazodilatatör etkisi vardır (8,45,46,47,48,49). U-II'nin, GPR14 adlı reseptörle birleşik bir G-proteini yoluyla kardiyak ve arteriyel damarların düz kasları üzerinde vazokonstriktör bir etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bazı otörler, U-II'nin arteriyel selektif bir spazmojen olduğunu varsaymaktadır, bununla birlikte venler üzerindeki vazokonstriktör etkileri de bildirilmektedir (46).

Resim 1



Ürotensin II

6.3. DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

Standart sonografik incelemeye Doppler ile elde edilen bilgilerin eklenmesiyle birlikte obstetrik ve jinekolojide daha önceden araştırılamayan pek çok fizyolojik parametre değerlendirilebilmektedir (50).

DOPPLER ETKİSİ

Doppler etkisi, verici ve alıcı kaynaklar arası hareket eden bir objeye bağlı olarak meydana gelen akustik veya ultrasonik dalganın frekansındaki değişimdir. Doppler etkisi ilk kez 1842 de Avustralyalı fizikçi Johann Christian Doppler tarafından tanımlanmıştır. Bu araştırmacı ses kaynağına doğru gidildikçe ses frekansında artma, ses kaynağından uzaklaştıkça azalma olduğunu gözlemiştir. Yüksek frekanslı bir ses dalgası hareket eden bir cisme çevrildiğinde geri yansıyan ses dalgası, emilen ses dalgasından farklı bir frekansa sahip olacaktır. Buna Doppler kayması (Doppler shift) denmektedir ve bunun miktarı aşağıdaki formülle hesaplanmaktadır.

$$F_d = 2 F_o V \cos\theta / C$$

F_d : Doppler Shift frekansı; F_o : Orijinal Frekans (3-5mHz)

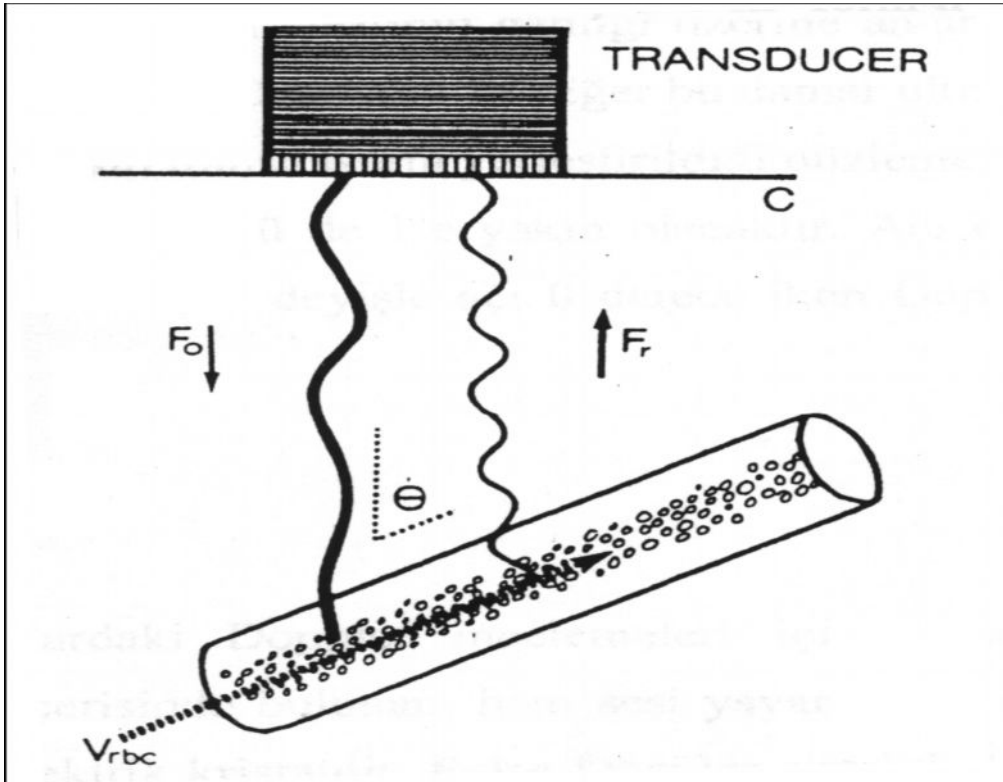
V : Hareket halindeki objenin hızı (damar içi kan hücrelerinin hızı)

$\cos\theta$: Ses kaynağı ile incelenmekte olan kan damarları arasındaki geliş açısı

C : Ses dalgasının yumuşak dokudaki hızı

Klinikte verici ve alıcı kaynaklar sabittir. Bu yüzden uzaklık değişimi hedefin hareket etmesiyle sağlanır. Kan akımı çalışmalarında ise bu hedef damarlarda hareket eden kandır. Eritrositler ultrasonik ışık yansıtan bir rol oynamaktadır. Kan akımı ultrason demedi yönünde hareket etmelidir. Eğer kan akımı ultrason demedine dikey olursa, tarayıcının gönderdiği ses dalgaları arasında fark olmayacaktır. Doppler sinyalinin büyüklüğü şunlar belirler:

1. **Kan akım hızı** : Hız artınca Doppler frekansı da artar.
2. **Ultrason frekansı** : Yüksek ultrason frekansları, Doppler frekanslarını da arttırır. Düşük ultrason frekansları daha iyi penetrasyon gücüne sahiptir. Akıma karşı duyarlılık yada daha iyi penetrasyon arasındaki denge sağlanacak şekilde bir frekans seçilmelidir.
3. **İnsonasyon açısı** : Doppler ultrason demedi kan akımına paralelleştikçe Doppler frekansı da artar. (Kan akım yönü ile Doppler demedi arasındaki açı azalmaktadır.) Bu Doppler kullanımında en önemli noktadır.(Şekil-1) (50).



Şekil 1 : Doppler etkisinin şematik olarak gösterilmesi (51)

CİHAZLAR

Kan akımının değerlendirilmesi için çeşitli Doppler teknikleri oluşturulmuştur. Bu teknikler şunlardır:

1. Sürekli dalga Doppler (Continuous wave Doppler = CW)
2. Değişken dalga Doppler (Pulsed wave Doppler = PW)
3. Renkli Doppler sonografi

1-) Sürekli Dalga Doppler (CW): Ucuz ve kolay kullanımlı olan en basit Doppler enstrümanlarıdır. Bu sistemde transdüser iki eleman içerir. Birincisi, sürekli ultrasound ışını yayan ışın kaynağı, diğeri ise geriye dönen ekoları toplayan elemandır. Önceden görüntüleme gerekmeksizin transdüser yönü ayarlanır ve incelenecek damar için spesifik olan sinyal alınarak damarın yeri saptanır. Işının yolu üzerindeki tüm hareketli hedeflerden gelen sinyaller kaydedilir. Bu yöntemin eksikliği hedefin lokalizasyonunun tam belirlenememesidir. Ancak dalga karakteristikleri ile hangi damarın incelendiği tahmin edilebilir.

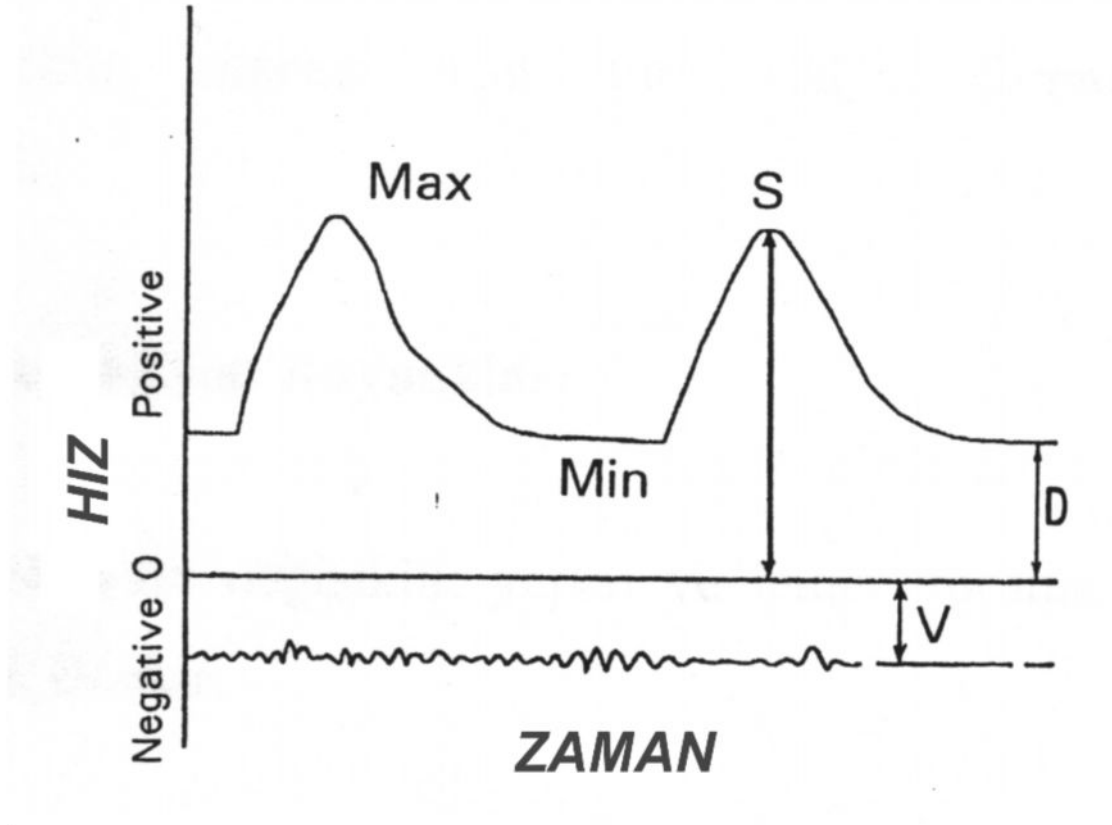
2-) Değişken Dalga Doppler (PW): Bu yöntemle ultrasound ışını tek bir transdüserden yayılır. Yani aynı transdüser hem verici hem alıcı olarak kullanılır. Bu yöntemin sürekli dalga Dopplere üstünlüğü speşyal hedef organların hız yorumunu yapabilmesidir. Ayrıca saptanan bir çoğu simultane olarak real-time görüntüleme yapar. Bu sayede Doppler akımı aldığımız damarın aynı anda görüntüsünü de sağlar.

3-) Renkli Doppler Sonografi: Renkli Doppler görüntüler hareket eden kanın ortalama hızlarını renkli görüntüye dönüştürmektedir ve bu renk transdüser ile ilişkili olarak kan akım yönünü yansıtmaktadır. Renkli Doppler teknolojisi geniş görüntüleme alanının simültane olarak incelenmesine ve ilgilenilen alandaki tüm damarlarda hareketli damarın görüntülenmesine olanak tanımaktadır. Bu yolla, renkli Doppler görüntüler spektral dalga formu için yapılacak

örneklemenin en iyi bölgeden yapılması için bir harita bilgisi oluşturmaktadır. Renk değişikliği yapılabilmeyle birlikte, transdüsera doğru yaklaşan akım kırmızı, transdüserden uzaklaşan akım ise mavi renkte görünmektedir.

Doppler Dalga Formunun Analizi

Obstetrikte maternal ve fetal sirkülasyonda klinik olarak belirgin değişikliklerin en iyi şekilde Doppler sonografi ile araştırılması kompleks ve tartışmalı bir konudur. İncelenen damarlar yanlış ölçümlere neden olacak kadar küçük oldukları ve açı düzelmesini zorlaştıracak kadar büküntülü seyir gösterdiklerinden diastol ile birlikte sistoldeki hızların değerlendirilmesinde pek çok araştırmacı tarafından 3 indeks kullanılmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2 : Doppler indeksleri (52).

Max = Sistolde maksimum hızın tepe değeri (S)

Min = Diastolde minimum hızın tepe değeri (D)

V = Venöz hız (sabit)

S/D = Sistolik / Diastolik oranı

Rezistans indeksi (RI) = $S - D / S$

Pulsatilite indeksi (PI) = $S - D / \text{Ortalama velosite}$

Akım Hızı Dalga Şekillerini Etkileyen Faktörler

Doppler dalga formlarında değişiklik yapan ve hatalı yoruma yol açan bazı durumlar vardır.

Bunlar:

1-) Gebelik yaşı: Doppler dalga formunu etkileyen temel fizyolojik parametre, invazyon ilerledikçe umbilikal arterde diastolik akım hızında progresif artış oluşmasıdır. Dalga formundaki bu değişiklikler Doppler indeksi ölçümlerine yansır. Terme yaklaştıkça S/D, RI, PI azalırken , normal diastol sonu akımı gösteren D/A oranı gittikçe artar (53). Maulik ve arkadaşları 1989 yılında komplikasyonsuz 308 tekil gebeliği incelemiş ve gebelik yaşı ile ortaya çıkan bu anlamlı değişiklikleri bildirmişlerdir (54) .

2-) Fetal Solunum: Fetal solunum, kardiyak outputu uzatarak sistolik ve diastolik değerleri etkiler. Bu nedenle dalga ölçümü yaparken fetüsün tamamen solunumsuz olduğu “fetal apne” dönemi tercih edilmelidir (53).

3-) Fetal Kalp Hızı: Yapılan bir çok çalışma kalp hızının indeksler üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin varlığını ortaya koymuştur (55). Eğer kalp hızı bradikardik ise diastolik faz uzamakta, diastol sonu hız azalmakta ve bu değişiklikler sistol /diastol oranı, rezistans indeksi ve pulsatilite indeksinde artışa yol açmaktadır. Fetal taşikardide ise buna zıt değişikliklerin Doppler indekslerinde %15–18 arasında değişiklik oluşturduğunun bilinmesine rağmen fetal kalp hızında

düzeltilmeler yapılmasının indekslerin diagnostik yeterliliği üzerine etkisi henüz gösterilmiş değildir (53).

4-) **Doppler incelemelerinin yapıldığı umbilikal kord bölgesi:** Umbilikal arter sistol / diastol oranı, örnekleme yapılan kord bölgesine göre değişiklik göstermektedir. Kordun fetal abdomendeki insersiyon bölgesinde en yüksek rezistans elde edilirken, kordun plasental ucunda en düşük rezistans saptanmaktadır. Kordda örnekleme yapılması için en çok tercih edilen bölge, plasentaya yakın bölge veya kordun serbest dalgalanan bölgesidir. İndekslerin doğruluğundan emin olmak için kordonun iki farklı yerinden ölçüm yapılması hata olasılığını azaltacaktır (56).

5-) **Hematokrit düzeyi:** Rh sensitize gebeliklerde hematokritin azalmasıyla fetal kan akış hızında bir artış olacaktır.

6-) **Kan viskozitesi:** Hayvan çalışmaları, kan viskozitesindeki artışın kardiyak atımın azalışı ve periferik rezistansın artışına bağlı olduğunu göstermekle beraber, bunun tersi bulgular da vardır. Bununla beraber., kan viskozitesi ile umbilikal arter akıma karşı direnç arasında belirgin bir bağlantı kuramamışlardır. Ölçüm, doğum sonrası umbilikal kordon kanından yapılmıştır(57) .

7-) **İki gözlemci ve aynı gözlemcinin iki ölçümü arasındaki farklar:** Bu durum bir çok çalışma grubu tarafından incelenmiştir. Bir çalışmada sürekli dalga Doppleri kullanıldığında ölçülen değerlerde farklı iki gözlemci arasında %10- 14 , aynı gözlemcinin ölçümlerinde ise %5- 9 arası farklılık olduğu saptanmıştır (57).

8-) **Annenin pozisyonu:** Doppler incelemesi esnasında anne hafif lateral ve yarı sırt üstü pozisyonda yatırılmalıdır. Bu pozisyon, vena kavanın basısına bağlı hipotansiyon sendromu riskini minimuma indirmektedir (58).

UTEROPLASENTAL DOLAŞIM

Gebelik maternal kardiovasküler fizyolojide belirgin değişiklikler yaratır. Sistemik vasküler direnç azalmıştır, nabız basıncında genişleme ile birlikte kan basıncında düşme vardır. Kan hacmi artmıştır. Kardiak debi, atım hızı ve atım hacmi ile birlikte yükselir. Bu değişiklikler ilk trimestirde, plasental yatağın hemodinamik değişiklikleri oluşmadan önce başlamıştır(51).

Uterus dolaşımı iki komponente sahiptir; myometriuma ve plasental yatağa olan kan akımı. Normal gebelikte, uteroplazental yatağa olan kan akımı artışı sonucu olarak uterin akımda belirgin bir artış olur. Bunu sağlayabilmek için spiral arterlerin fizyolojik değişimi gerekir. Mikroskopik olarak birkaç yüz plasental yatak biyopsisi, yedi sezeryan histerektomi örneği ve intakt ikinci trimestir uterus örneğini mikroskopik olarak incelemişlerdir (57). Bazal arterlerde değişiklik olmamasına rağmen, spiral arterlerin sitotrofoblastik hücreler tarafından istila edildiğini ve uteroplazental arterlere dönüşmüş olduğu gözlenmiştir. Bu arterlerde lümen dilate olup, müküler dokunun tamamen kaybolduğu, endotelyal tabaka, mural trombüs ve fibrinoid depolanmanın olmadığı gözlenmiştir (57).

Spiral arterlerin uteroplazental arterlere dönüşümü, “fizyolojik değişiklik” olarak adlandırılmaktadır. Bu değişim iki aşamada meydana gelir; birinci trofoblastik dalga invazyonu, birinci trimestirde spiral arterlerin desidual segmentlerini, ikinci trofoblastik dalga ise miyometrial segmentleri değiştirmektedir (57). Bunun sonucunda, spiral arterlerin çapı artar ve intervillöz mesafede akım direnci azaltılarak fetomaternal alışveriş arttırılmaktadır.

İnvazyon penetrasyonu ve damar transformasyonundaki yetersizlikler, preeklampsi ve plasental kaynaklı intrauterin gelişme geriliğinin patofizyolojisinin altında yatan gerçektir (51,59,60).

7. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, prospektif bir çalışma olarak planlandı. Bu çalışmaya Ocak 2008- Haziran 2008 tarihleri arasında YYÜ Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvurmuş, 29-38 gebelik haftaları arasında olan, preeklampsisi tanısı almış 40 tekiz gebe kadın ve kontrol grubu olarak herhangi medikal ve obstetrik problemi olmayan normotansif 27 sağlıklı tekiz gebe dahil edildi. Preeklampitik hasta grubu olarak en az 6 saat aralıklarla iki kez veya daha çok ölçülen kan basıncı 140/90 mmHg veya üzerinde bulunan, porsiyon idrarda proteinürisi > 300 mg/dl veya dipstik ile 1(+) veya daha yüksek olan, 1(+) veya daha fazla ödemi olan gebeler çalışmaya dahil edildi.

Preeklampitik ve kontrol grubundaki gebelerin hiçbirinde çoğul gebelik, tiroid glantla ilgili bir hastalık, tiroidle ilgili operasyon öyküsü, rekürren kolestaz, diabetes mellitus, renal hastalık olmayıp, tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç kullanımı yoktu ve hastaların hepsi çalışma hakkında bilgilendirilerek onayları alındı.

Her iki grupta kan örnekleri doğum eyleminin başlangıcında veya sezaryen operasyonundan önce alındı. Alınan kanlarda sırası ile hemogram, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin, ürik asit) ölçümleri yapıldı.

Biokimyasal parametrelerden üre ve ürik asit enzimatik test ile; kreatinin Jaffe yöntemi ile; AST, ALT, kinetik yöntemi ile ölçüldü. Urotensin- 2 ölçümünü ise alınan venöz kan Vac/kep marka sodyum citrate lı aprotininli tüplere konuldu. Kanlar Nüve marka santrifüj aletinde 3000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serumlar epandoflar içinde çalışmanın yapılacağı güne kadar -80 derecede muhafaza edildi. Mikroeliza yöntemi ile TRİTUROS (Türkiye) marka cihazla çalışıldı.

Ölçümler tüm hastalar doğum öncesi rutin obstetrik USG incelemeye alındı. Ultrasonografik değerlendirmede; obstetrik ölçümler ESAOTE S.P.A (İtalya) cihazlarıyla tek kişi tarafından yapıldı. Obstetrik USG ile BPD, FL ve AC değerleri ölçülerek gebelik haftası hesaplandı. Gebelik yaşı tayininde son adet tarihi, obstetrik muayene ve ultrasonografik bulgular esas olarak alındı. Doppler akımı çalışmaları da aynı marka USG cihazında aynı seansta ölçüldü. Olguların doğum şekilleri, doğum haftaları; yenidoğanların, doğum kiloları, cinsiyetleri, apgar skorları araştırma formuna kaydedildi. Tüm biokimyasal, hormonal ve obstetrik sonuçlar preeklampitik ve normal gebeler arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ayrıca preeklampitik gebeler kendi içinde doğum haftası ve preeklampsi şiddeti açısından subgruplara ayrılarak yenidoğan kilosu, doğum haftası, plazma ürik asit seviyesi açısından değerlendirildi.

İstatistik analiz

Üzerinde durulan özellikler için tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart hata olarak ifade edilmiştir. Bu özellikler bakımından gruplar arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla ANOVA testi yapılmıştır. Ayrıca bu özellikler arasındaki ilişkiyi belirlemede Pearson korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Yapılan istatistik karşılaştırmalarda; anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmış ve hesaplamalar SPSS istatistik paket programında yürütülmüştür.

8. BULGULAR

Ocak 2008- Haziran 2008 tarihleri arasında YYÜ Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvurmuş, 29–38 gebelik haftaları arasında olan, ağır preeklampsi tanısı almış 20 tekiz gebe kadın, hafif preeklampsi tanısı almış 20 tekiz gebe kadın ve kontrol grubu olarak herhangi medikal ve obstetrik problemi olmayan normotansif 27 sağlıklı tekiz gebe dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri Tablo 1 de izlenmektedir.

Kliniğimize başvuran ağır preeklampsili hastaların yaş ortalaması 29.95 (± 2.00), hafif preeklampsili hastaların yaş ortalaması 27.1 (± 2.14), kontrol grubunu oluşturan olguların yaş ortalaması 27.22 (± 1.3)’idi. Her üç grup arasında yaş bakımından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Ağır preeklampsi, hafif preeklampsi ve kontrol grubu arasında gravida, parite, abortus ve yaşayan bebek açısından; istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Çalışmanın SKB olarak karşılaştırmasında; ağır preeklampsi grubunda ortalama SKB 180.50mm/Hg (± 4.44), hafif preeklampsi grubunda ortalama SKB 156.00mm/Hg (± 1.97) ve kontrol grubu ortalama SKB 117.04mm/Hg (± 1.67) olup, gruplar karşılaştırıldığında SKB istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Çalışmanın DKB olarak karşılaştırmasında; ağır preeklampsi grubunda ortalama DKB 105.50mm/Hg (± 2.35), hafif preeklampsi grubunda ortalama DKB 95.00mm/Hg (± 1.36) ve kontrol grubu ortalama DKB 73.70mm/Hg (± 1.61) olup, gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ortalama DKB anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Yapılan çalışmada; ağır preeklampsi, hafif preeklampsi ve kontrol gruplarında arasında apgar skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 1. Hastaların Sosyo-Demografik Görünümü

	Hafif Preeklampsi		Ağır Preeklampsi		Kontrol Grubu	
	Ortalama	Standart hata	Ortalama	Standart hata	Ortalama	Standart hata
Yaş, yıl	27,10	2,14	29,95	2,00	27,22	1,30
Gravidite	3,70	,73	3,65	,61	3,44	,51
Parite	2,70	,72	2,55	,61	2,11	,47
Abortus	,05	,05	,15	,08	,56	,20
Yaşayan bebek sayısı	2,45	,69	2,35	,59	1,96	,44
Sistolik kan basıncı, mm/Hg	156,00	1,97 ^a	180,50	4,44 ^a	117,04	1,67 ^a
Diastolik kan basıncı, mm/Hg	95,00	1,36 ^a	105,50	2,35 ^a	73,70	1,61 ^a
Ortalama kan basıncı, mmHg	115,10	1,41 ^a	130,20	2,83 ^a	87,74	1,47 ^a
Vucut kitle indeksi, kg/m²	27,11	,24 ^b	25,85	,33 ^c	27,11	,24 ^b

^a Guruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Açıklaması bulgulara sunulmaktadır.

^b Kontrol grubu ve ağır preeklampsi grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

^c Ağır ve hafif preeklampsi grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çalışmanın OKB olarak karşılaştırmasında; ağır preeklampsisi grubunda ortalama OKB 130.20mm/Hg (± 2.83), hafif preeklampsisi grubunda ortalama OKB 115.10mm/Hg (± 141) ve kontrol grubu ortalama OKB 87.74mm/Hg (± 1.61) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak OKB anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Bu çalışmada ağır preeklampsisi grubunun VKİ ortalama 25.89 (± 0.33), kontrol grubunun VKİ ortalama 27,1150 (± 0.24) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Ayrıca, ağır preeklampsisi grubunun VKİ ortalama 25.89 (± 0.33), hafif preeklampsisi grubunun VKİ ortalama 27.40 (± 0.28) olarak bulundu buda istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$).

Çalışmaya katılan hastaların gebelik haftaları doğum kiloları apgar skorları ve doppler indeksleri ile labaratuvar değerleri Tablo 2 de izlenmektedir. Bebek kilosu açısından yapılan karşılaştırmada ağır preeklampsili grubun ortalama 2045.00gr (± 165.67) kontrol grubunun ortalama bebek kilosu 3081.48gr (± 139.29) bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p > 0.05$). Bebek kilosu, ağır preeklampsili grubun ortalama 2045 gr (± 165.67), hafif preeklampsili grubun ortalama 2625 gr (± 167.63) idi. Yapılan karşılaştırmada iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p > 0.05$).

Hastaların gebelik haftası açısından yapılan karşılaştırmada; hafif preeklampsisi grubu gebelik haftası ortalaması 33.3 (± 0.79), ağır preeklampsisi grubunda ortalama gebelik haftası 34.65(± 0.70) ve kontrol grubu gebelik haftası ortalaması ise 35.78 (± 0.53) bulundu. Gruplarda gebelik haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Ağır preeklampsili olgularda umbilikal arter PI ortalama 1.03 (± 0.06), hafif preeklampsili olgularda umbilikal arter PI ortalama 1.05 (± 0.06), kontrol grubu umbilikal arter PI ortalama 0.91 (± 0.05) olup, ağır preeklampsisi, hafif preeklampsisi ve kontrol grubu arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Ağır preeklampsili olgularda umblikal arter RI ortalama 0.68 (± 0.02), hafif preeklampsili olgularda umblikal arter RI ortalama 0.66 (± 0.03), kontrol grubu umblikal arter RI ortalama 0.64 (± 0.04) olup, ağır preeklampsisi, hafif preeklampsisi ve kontrol grubu arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Ağır preeklampsisi olgularda uterin arter PI ortalama 1.02 (± 0.09), hafif preeklampsili olgularda uterin arter PI ortalama 1.22 (± 0.10), kontrol grubu uterin arter PI ortalama 1.03 (± 0.07) olup, ağır preeklampsisi, hafif preeklampsisi ve kontrol grubu arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Ağır preeklampsisi olgularda uterin arter RI ortalama 0.72 (± 0.04), hafif preeklampsili olgularda uterin arter RI ortalama 0.74 (± 0.04), kontrol grubu uterin arter RI ortalama 0.66 (± 0.03) olup, ağır preeklampsisi, hafif preeklampsisi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Ağır preeklampsisi, hafif preeklampsisi ve kontrol grubu açısından yapılan çalışmada; umblikal arter PI ve RI, uterin arter PI ve RI Tablo-2 de sunulduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemektedir ($p > 0.05$).

Ağır preeklampsili grubun ortalama urotensin-2 maternal plazma konsantrasyonu 0.95ng/ml (± 0.24), hafif preeklampsili grubun ortalama urotensin-2 maternal plazma konsantrasyonu 0.94ng/ml (± 0.13) ve kontrol grubunun ortalama urotensin-2 maternal plazma konsantrasyonu 0.80ng/ml (± 0.09) bulundu.

Hipertansif gebe grubu ile kontrol gebe grubu arasında nümerik değerler açısından fark olmasına karşın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo-2 de görüldüğü gibi AST açısından yapılan çalışma karşılaştırıldığında ağır preeklampsisi, hafif preeklampsisi ve kontrol grubu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Çalışmamızda; ALT açısından bulunan değerlerin karşılaştırılmasında; ağır preeklampsi grubu ile kontrol grubu değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Aynı şekilde ağır preeklampsi ve hafif preeklampsi grupları arasından ALT açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Yaptığımız bu çalışmada Hb açısından yapılan karşılaştırmada; ağır preeklampsi, hafif preeklampsi ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Trombosit sayısı açısından yapılan karşılaştırmada; ağır preeklampsi hastalarda ortalama trombosit sayısı 149.450 (± 22.37) kontrol grubu ortalama 244.930 (± 14.03) olarak bulunması istatistiksel olarak anlamlıdır ($p>0.05$). Ağır preeklampsi ve hafif preeklampsi grubu trombosit sayısı açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p>0.05$).

Preeklampsik hastalarda uterin arterde Doppler USG’de diastolik akımda çentik olan hastalar ($n=14$) ile uterin arterde diastolik çentik olmayan hastalar arasında urotensin II düzeyleri açısından istatistiksel bir ilişki bulunmadı (Tablo 3).

Preeklampsili hastaların Urotensin II seviyeleri ve OKB arasında herhangi bir korrelasyon saptanmamıştır.

Tablo 2. Çalışma ve Kontrol Grubu Sonuçları

	Hafif Preeklampsi		Ağır Preeklampsi		Kontrol Grubu	
	Ortalama	Standart hata	Ortalama	Standart hata	Ortalama	Standart hata
Gebelik yaşı, hafta	33,30	,79	34,65	,70	35,78	,53 ^a
Bebek kilosu, gr	2625,00	167,63	2045,00	165,67 ^c	3081,48	139,29 ^b
Apgar skoru	6,05	,51	6,05	,51	7,11	,23
Umbilikal arter PI	1,05	,07	1,03	,06	,91	,05
Umbilikal arte RI	,66	,03	,68	,02	,64	,04
Uterin arter PI	1,22	,10	1,02	,09	1,03	,07
Uterin arter RI	,74	,04	,72	,04	,66	,03
Urotensin-2, ng/ml	,94	,13	,95	,24	,80	,09
AST, IU/L	26,20	2,24	440,30	285,43	24,04	1,64
ALT, IU/L	14,05	1,01	276,20	139,79 ^c	17,59	1,47 ^b
Hb, g/dl	11,30	,49	11,80	,37	11,30	,31
Trombosit, (bin)/μL	238,05	24,58	149,45	22,37 ^c	244,93	14,03 ^b

^a Kontrol gurubu hafif preeklampsi gurubundan istatistiksel olarak anlamlıdır.

^b Kontrol grubu ve ağır preeklampsi gurubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

^c Ağır ve hafif preeklampsi gurupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 3. Preeklampitik hastalarada uterin arter diastolik çentik olanlar ve olmayanlar arasındaki Urotensin II seviyeleri

	Preeklampsi Grubu				
	Çentik yok n=26		Çentik var n=14		
	Ortalama	Standart hata	Ortalama	Standart hata	p
Urotensin-II2, ng/ml	,84	,31	,95	,14	>0,05

9. TARTIŞMA

Preeklampsi, genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan, artan kan basıncına ödem ve proteinürinin eşlik ettiği klinik tablodur. Günümüzde halen maternal mortalite, erken ve geç dönemde oluşan maternal morbidite, perinatal mortalite, erken doğum, intrauterin büyüme geriliği gibi komplikasyonların önde gelen sebeplerinden birisidir. İnsan gebeliğinin nedeni halen bilinmeyen bir multisistem hastalığıdır. Sistemik vasküler direnç artışı, trombosit agregasyonunda artış, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ve endotel disfonksiyonunun görüldüğü plasentasyona karşı gelişen anormal cevap ile karakterizedir (61). Koagülopatiler ve intrauterin fetal büyüme sınırlaması sıklıkla gözlenmektedir (62-63). Preeklampsinin etiyoloji çok tartışılan bir konudur fakat genellikle sitotrofoblast hücreleri (63) tarafından spiral arterlerin anormal invazyonu ve bundan dolayı plasental disfonksiyonla birlikte arteriyel vazokonstriksiyondan kaynaklandığı düşünülen multisistem hastalığı olarak kabul edilmektedir.

Preeklampsinin arteriyel vazospazmla ilişkili olduğu bilinmesine rağmen altta yatan mekanizma açık değildir. U-II bugüne kadar saptanan en güçlü endojen vazokonstriktördür. Biz U-II'nin preeklampsinin patogenezinde rol oynayabileceği hipotezi ile bu çalışmayı yapmayı amaçladık.

Düz kasların tonusu, hem bir otokrin hem de parakrin bir tarzda vazoaaktif ajanların bir etkileşimi mekanizmasıyla elde edilmektedir. U-II'nin bu mekanizmaya önemli bir katkısının olduğu söylenmiştir ve böbreği içeren değişik dokularda Ürotensin-II ve onun reseptörü GPR14 birlikte bulunması ve bunun üriner ekskresyonunun gösterilmesi, bu ajanının otokrin ve parakrin etkilerini akla getirmektedir (48). Preeklampsiye benzer endotelial disfonksiyon olan hastalıklarda, vazoaaktif ajanların etkileri ile salınımindaki hem lokal hem de sistemik değişiklikler bu ajanlar arasındaki dengenin bozulmasına yol açar, bu yüzden hastalığın patogenezinde primer ya da sekonder bir role işaret edilmektedir. Ürotensin-II, arterler ve

venlerde direkt vazokonstriktör etkisi olan sistemik ve vazoaaktif bir ajandır (8,45,46,47,48). Ong ve ark. yaptıkları bir çalışmada U-II' nin metabolik sendrom (hipertansiyon, insulin resistansı, hiperglisemi ve inflamasyon) ile ilişkili olduğunu gösteren bir çalışma yayınlamışlardır (52). Şiddetli preeklampsisi hikayesi olan hastaların ileride metabolik sendromun karakteristik özelliklerini gösterdikleri bilinmektedir(64). Yine preeklampsinin sistemik inflamasyon ve insülin resistansı ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur(65).

Cowley ve ark.(66) 10 hastalı preeklampsisi ve kontrol grundan oluaşn iki grup üzerinde yaptıkları bir pilot çalışmada, maternal kan ve BOS ile fetal umbilikal venden elde edilen kanlarda urotensin-II (U-II) konsantrasyonlarını ölçülmüş. Bu çalışmada kontrol grubundaki hastaların plazma ve BOS örneği ile preeklamptik grubundaki hastaların BOS örneğindeki U-II seviyeleri analiz tespit sınırlarının altında ölçülmüştür. Gruplar arasında, maternal plazma ya da BOS' da veya umbilikal ven U-II konsantrasyonlarında farklılık bulunmamıştır. Bununla birlikte, preeklampsisi grubundaki hastaların eşleştirilen plazmayla karşılaştırıldığında kord U-II konsantrasyonlarında küçük (~%40) fakat anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Preeklampsisi grubunda kord U-II konsantrasyonları ile gebelik süresi arasında zayıf fakat anlamlı negatif bir korelasyon ($r=-0.4$, $P=0.049$) tespit edilmiştir. Ek olarak, bütün topluluk için plazma ile BOS($r^2=+0.57$, $P=0.0009$, $s=16$), plazma ile kord ($r^2=+0.43$, $P=0.0031$, $s=18$) ve BOS ile kord U-II ($r^2=+0.32$, $P=0.022$, $s=16$) konsantrasyonları arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır(66). Bu çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında preeklampsili hastalarda plazma veya BOS, U-II konsantrasyonlarında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Umbilikal kord U-II konsantrasyonları preeklampsisi grubunda önemsenmeyecek kadar yüksek bulunmuştu, fakat bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte, preeklampsisi grubunda umbilikal kord U-II konsantrasyonları eşleştirilmiş maternal plazmadan daha yüksekti. Başından sonuna kadar, üç sıvı kompartımanında U-II ölçümleri arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiş. Her

iki grupta kesin U-II değerlerinde geniş bir varyasyon tespit edilmiştir(66). Cowley ve ark. yaptıkları bu çalışmada zet olarak, önemli derecede artmış OAB'ye rağmen, normotansif biriyle karşılaştırıldığında, bir preeklampsi popülasyonunda plazma, BOS veya umblikal kord U-II konsantrasyonlarındaki herhangi bir farklılık saptanmamıştır(66).

Balat ve ark. (67) tarafından yapılan bir çalışmada, preeklampsi-eklampsi tanısı almış 30 hasta ile 30 kontrol grubundan oluşan altmış denek çalışmaya alınmış. Prospektif bu çalışmada, önceki bir hipertansif hastalığı ve/veya preeklampsi ya da eklampsi öyküsü olmayan, gebeliğin 28.'haftasından sonra artmış kan basıncı olan preeklamptik ve eklamptik gebelerde, vazoaaktif bir peptid olan U-II'nin hastalığın patofizyolojisindeki rolünü değerlendirmek amaçlanmıştır(67). Bu çalışmada preeklampsi-eklampsi ve kontrol grubundaki U-II seviyeleri, sırasıyla, $10.11 (\pm 5.94)$ ve $3.93 \pm (1.73)$ pg/mL ($P < 0.00001$). Balat ve ark. (67) U-II'nin artmış plazma seviyeleri, preeklampsi-eklampsinin patogenezinde bir rol oynayabileceğini çalışma sonuçları ile öne sürmüşler. Çalışmamızda; ağır preeklampsi, hafif preeklampsi ve kontrol gurubu arasında U-II seviyeleri yönünden nümerik değer olarak fark olmasına karşın ististiksel olarak gruplar karşılaştırıldığında anlamlılık saptanmadı.

Affolter ve ark. (68); sistemik U-II infüzyonunun hemodinamik etkilerini araştırmak için tasarladıkları bir çalışmalarında normal plazma değerlerinin 100-katı olan plazma seviyelerine ulaşmak için U-II infüzyonlarının verildikleri gönüllülerin santral ve periferik kan basınçlarında herhangi bir değişiklik gözlenmemiş. Sonuç olarak U-II'nin insanlarda vasküler tons veya kan basıncının kısa dönem regülasyonunda olası bir fizyolojik rolünün olmadığı kararna varmışlardır. Yine Wilkinson ve ark. (69), U-II infüzyonuyla ulaşılan dolaşımdaki yüksek U-II seviyelerinin lokal veya sistemik hemodinamik herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Sonuç olarak U-II'nin vasküler tonsn resglasyonuna katılmadığını bildirmişlerdir. Yukarıda bahsedilen her iki çalışmada sağlıklı deneklerde yapılmıştır. Araştırıcılar bu sonuçları sağlıklı

bireylerde, kendi normal fonksiyonlarını gösterebilen ‘sağlıklı’ endotelyumun varlığıyla açıklamışlardır. Preeklampsi gibi endotelial disfonksiyon durumunda, U-II sekresyonunda artış, vazodilatatör ajanların salınımıyla birlikte vazokonstriksiyona katkıda bulunup hipertansiyona neden olabilir (46). Watanabe ve ark. bir çalışmada; hipertansiyonu ve aterosklerozu saptanmış olan hastalarda U-II’nin hipertansiyonun progresyonunda rol oynadığını endotelial disfonksiyonla yakından ilişkisi ile ortaya koymuşlardır (70).

Çalışmamızda ALT ağır ve hafif preeklampsi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek çıkmasına rağmen, AST seviyesinde gruplar arasında istatistiksel bir anlamlılık bulamadık. Bu da bizim çalışma grubumuzun küçüklüğü nedeniyle olabilir.

Çalışmamızda her iki grubun umbilikal arter PI ve RI, uterin arter PI ve RI indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Normal gebelikte uterin arter kan akımındaki direnç gebelik ilerledikçe düşmesi ile uterusu olan kan akımı artışı gerçekleşirken; ancak preeklampsi hastalarda sistemik vazokonstriksiyona bağlı olarak vasküler dirençte azalma olmaya bilir. Son trimesterde uterin arterlerde yüksek direnç göstergesi olan uterin arter erken diastolik çentik olması, anormal uterin arter Doppler USG bulgusu olarak kabul edilmektedir (71).

Çalışmamızda uterin arter Dopplerinde çentik olan ve olmayan hastaların plazma U-II seviyeleri arasında da herhangi bir istatistiksel farkın saptanmaması nedeniyle U-II’nin preeklampsi ve eklampsinin etyopatogenizinde rol oynamadığını düşünürken konuya ilişkin daha kapsamlı çalışmalara gereksinim olabilir.

10. SONUÇ

Çalışmamızda normal sağlıklı gebeler ile hafif ve şidetli preeklampitik hastaların plazma U-II konsantrasyonları arasında nümerik fark olmasına karşın istatistiksel anlamlılık saptanamadı. Bu çalışma grubumuzun küçük olması nedeniyle olabilir. Umbilikal ve uterin arter Doppler USG’inde çentik bulgusu olan ve olmayan preeklampitik hastalar ile normal Doppler USG bulgusu olan gebelerin maternal plazma U-II seviyeleri arasında fark saptanmadı. Preeklampsinin ve eklampsinin etiyolojisi ve patofizyolojisinin aydınlatılması konusunda geniş hasta grupları ile yapılan daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

11. KAYNAKLAR :

1. Mikhail MS, Anyaegbunam A, Garfinkel D, Palan PR, Basu J, Romney SL. Preeclampsia and antioxidant nutrients: Decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, α -tocopherol and betacarotene in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:150-7.
2. Sağol S, Özkınay E. Preeklampsi etyopatogenezinde lipid peroksidasyonu. *Türkiye Klinikleri Jinekolojik Obstetrik Dergisi* 2000; 10:7-15.
3. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, Propert K, Macones GA. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia ? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:589-94.
4. Sibai BM. Hypertension in pregnancy. In *Problem Pregnancies*: Gabbe SG, Niebly JN, Simpson L (eds), Normal and. Churchill Livingstone, New York 1996, pp 935-987.
5. Şen C, Yayla M. Preeklampside maternal mortalite ve morbidite. *Perinatoloji Dergisi* 1999; 3:217-30.
6. Witlin AG, Sibai BM. Hypertension in pregnancy: Current concepts of preeclampsia. *Annu Rev Med* 1997; 48:115-27
7. Miller DA. Hypertansiyon in pregnancy. In: Mishel DR. Goodwin M, Brenner PF, eds. *Management of common problems in obstetrics and gynecology*. fourth edition. Blackwell publishing, Los Angeles: 2002:112-119
8. Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Orphan receptor ligand human urotensin II: receptor localization in human tissues and comparison of vasoconstrictor responses with endothelin 1. *Br J Pharmacol* 2000; 13: 441–6.

9. Miller DA. Hypertension in Pregnancy. In: Mishell DR, Goddwin M, Brenner PF, eds. Management of common problems in obstetrics and gynecology. Fourth edition. Blackwell publishing, Los Angeles: 2002: 112-9
10. Alexander JM, Bloom SL, McIntire DD, Leveno KJ. Severe preeclampsia and the very low birth weight infant: is induction of labor harmful? *Obstet Gynecol.* 1999 Apr;93(4):485-8.
11. Douglas KA, Redman CWG. Eclampsia in the United Kingdom. *Br Med J* 1994;309:1395-98.
12. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, Catalano PM, Morris CD. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. *Obstet Gynecol* 2000 95:24-8.
13. Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynecol* 1986, 93:898-903.
14. Abi-Said D, Annegers JF, Combs-Cantrell D, Suki R, Frankowski RF, Willmore LJ. *J Clin Epidemiol.* 1997 Apr;50(4):419-23. Case-control study of the risk factors for preeclampsia. *Am J Epidemiol.* 1995; 142: 437-41.
15. Piering WF, Garancis JG, Becker CG, Beres JA, Lemann J Jr. Preeclampsia related to a functioning extruterine placenta: report of a case a 25-year followup. *Am J Kidney Dis.* 1993;21:310-3.
16. Dennis EJ, McFarland KF, Hester LL. The Preeclampsia-eclampsia Syndrome. In *Obstetrics and Gynecology* (4th ed) Danforth DN (ed): Harper and Row, Philadelphia 1982, pp 455-474.
17. Vazquez-Escobosa C, Perez-Medina R, Gomez-Estrada H. Circulating Immune Complexes in Hypertensive Disease of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983, 62:45-7.

18. Cooper Dw, Liston WA. Genetic control of severe preeclampsia. *J med Genet* 1979;16:409-416
19. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I.. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynecol.* 1986;93:1049-59.
20. Zhou Y, damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrofoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome. *J Clin Invest* 1997;99:2152-64.
21. Shanklin DR, Sibai BM. Ultrastructural aspects of preeclampsia. I. Placental bed and uterine boundary vessels. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161: 735-41.
22. Greiss FC Jr. Practical applications of placental vascular control. *Ala J Med Sci* 1982;19:30-7.
23. Sheppard BL, Bonnar J. The ultrastructure of the arterial supply of the human placenta in early and late pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974;81:497-511.
24. Robertson WB, Brosens I, Dixon HG. Uteroplacental vascular pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1975;5:47-65.
25. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endotelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Nov;161 (5):1200-4.
26. Clapp JF, McLaughlin MK, Larrow R, et al. The uterine hemodynamic response to repetitive unilateral vascular embolization in the pregnant ewe. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:309-18.
27. Walsh SW, Parisi VM. The role of arachidonic acid metabolites in preeclampsia. *Semin Perinatol* 1986;10:334-55.
28. Stubbs TM, Lazachick J, Horger EO. Plasma fibronectin levels in preeclampsia: a possible biochemical marker for vascular endothelial damage. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:885-7.

29. Cotton DB, Lee W, Huhta JC, Dorman KF.. hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158,523-29
30. Cotton DB, Gonik B, Dorman KF. Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: acute effects of intravenous magnesium sulfate. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148,152-3.
31. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Lewis JA, Anderson GD. Neurological findings and future outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;152:184-92.
32. Samuels P, Main EK, Tomaski A, Mennuti MT, Gabbe SG, Cines DB. *Am J Obstet Gynecol.* 1987 Jul;157(1):109-13.
33. Weiner CP, Brandt J. Plasma antitrombin III activity: An aid the diagnosis of preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142,275-7.
34. Bell WR. Disseminated intravascular coagulation. *Johns Hopkins Med J* 1980;146,189.
35. Saleh AA, Bottoms SF, Welch RA, Ali AM, Mariona FG, Mammen EF. Preeclampsia, delivery and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157,331-6.
36. Spargo B, Mc Cartney CP, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy: current therapy. *Obstet Gynecol.* 1991;77:171-5.
37. Goodman RP, Killam AP, Brash AR, Brash RA. Prostacyclin production during pregnancy: Comparison of production during normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:817-22.
38. Davison JM, Lindheimer MD: Hypertension in pregnancy. In: Sciarra *Gynecology and Obstetrics.* Sciarra JJ (ed) The Williams Byrd Pres, Philadelphia 1987, Vol 3 Chap 5, pp 127-52
39. Muller F, Savey L, Le Fiblec B, Bussi res L, Ndayizamba G, Colau JC, Giraudet P. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Jul;175(1):37-40.

40. Hirai N, Yanahira T. Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159,27-9.
41. Janes SL, Goodall AH. *Clin Sci (Lond)*. 1994 Jun;86(6):731-9.
42. Baker PN, Hackett GA. The use of urinary albumin –creatinine ratios and calcium-creatinine ratios as screening tests for pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol*. 1994; 9:745-9.
43. Rajkovic A, Mahomed K, Malinow MR, Sorenson TK, Woelk GB, Williams MA. *Obstet Gynecol*. 1999 Sep;94(3):355-60.
44. Benson RC::: Current Medical Diagnosis and Treatment. In *Gynecology and Obstetric* Krupp MA, Chatton MJ(eds) Lange Medical Publications, Los Altos 1975, pp 453-455.
45. Affolter J, Webb DJ. Urotensin II: a new mediator in cardiopulmonary regulation? *Lancet* 2001;358:774–5.
46. Maguire JJ, Davenport AP. Is urotensin II the new endothelin? *Br J Pharmacol* 2002; 137:579–88.
47. Totsune K, Takahashi K, Arihata Z. Role of urotensin II in patients on dialysis. *Lancet* 2001; 358: 810–1.
48. Matsushita M, Shichiri M, Imai T, Iwashina M, Tanaka H, Takasu N, Hirata Y. Co-expression of Urotensin II and its receptor (GPR14) in human cardiovascular and renal tissues. *J Hypertension* 2001;19:2185–90.
49. Douglas SA, Ohlstein EH. Human urotensin II, the most potent mammalian vasoconstrictor identified to date, as a therapeutic target for the management of cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2000;10:229–37.
50. Holt SC, Levi SC, Lyons EA, Lindsay DJ, Ballard G, Dashefsky SM. Kadın Pelvisinin Normal Anatomisi. In: Callen PW, (ed).Çeviri editörü: Güner H. *Obstetrik ve Jinekolojide Ultrasonografi* 3. Baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık; 1997 630-51

51. Fleischer AC, Manning FA, Jeantyp, RomeroR(Eds): Sonography in Obstetrics and Gynecology. Principles and Practice, Fifth Edition, Prentice-Hall International Inc, Appleton and Lange, Conneticut, 1996; 399-401
- 52.Ong KL, Wong LY, Cheung BM. The role of urotensin II in the metabolic syndrome. Peptides. 2008 May;29(5):859-67.
53. Platt LD . Obstetrics and Gynecol. Clinics of North America, 1991; 18 (4): 853-7.
54. Maulik D, Yarlagadda AP, Youngblood JP. Components of Variability of Umbilical Arterial Doppler Velocimetry. A Prospective Analysis. Am J Obstet Gynecol 1989; 160:1406-9.
55. Yarlagadda AP, Willoughby L, Maulik D. Effect of Fetal Heart Rate on Umbilical Arterial Doppler Indices. J. Ultrasound Med 1989; 8: 215-8.
56. Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R. Sonography in Obstetrics and Gynecology. Principles and Practice, Fifth Edition, Prentice-Hall International Inc, Appleton and Lange, Conneticut, 1996; : 411-13
57. Nicolaides KH, Rizzo G, Hecher K. Placental and Fetal Doppler, The Parthenon Publishing Group, London 2000; Chapter3.71-104.
58. Schulman H, Fleischer A, Stern W. Umbilical Velocity Wave Ratios in Human Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1984 ; 148: 985-7.
- 59.Thompson RS, Trudinger BJ, Cook JM. Doppler Ultrasound Waveform Indices: S/D Ratio, PI and RI. Br J Obstet Gynaecol, 1988; 95: 589-91.
60. Devedo LD, Gardner P, Dear C. The Significance of Increasing Umbilical Artery Systolic-Diastolic Ratios in Third Trimester Pregnancy. Obstet and Gynecol 1992; 80: 684-90.

- 61.Kaya E. Gebelik hipertansiyon preeklampsi-eklampsi. Mternal Fetal Tıp ve perinatoloji Çalışma Grubu.(Ed.) Beksas MS, Demir n. Koç A(Koordinatör). OBSTETRİK: Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji. Ankara: Medikal Network, 2001: 661-675
62. Mushambi MC, Halligan AW, Williamson K. Recent developments in the pathophysiology and management of pre-eclampsia. Br J Anaesth 1996; 76: 133–48.
63. Merviel P, Carbillon L, Challier JC, Rabreau M, Beaufils M, Uzan S.. Pathophysiology of preeclampsia: links with implantation disorders. Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol 2004; 115: 134–47.
- 64.Drobny J. Metabolic syndrome and the risk of preeclampsia. Bratisl Lek Listy 2009;110:401-3.
- 65.Soonthornpun K, Soonthornpun S, Wannaro P, Setasuban W, Thamprasit A. Insulin resistance in women with a history of severe pre-eclampsia. JObstet Gynaecol Res. 2009 Feb;35(1):55-9.
- 66.Cowley E, Thompson JP, Sharpe P, Waugh J, Ali N, Lambert DG.. Effects of pre-eclampsia on maternal plasma, cerebrospinal fluid, and umbilical cord urotensin II concentrations: a pilot study. Br J Anaesth. 2005;95:495-9.
67. Balat A, Pakir IH, Gok F, Anarat R,Sahinoz S. Urotensin-II levels in children with minimal change nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2005; 20:42-45
68. Affolter JT, Newby DE,Wilkinson IB, Winter MJ,Balment BJ,Webb DJ. No effect on central or peripheral blood pressure of systemi urotensin II infusion in humans. Br J Clin Pharmacol 2002;54:617–21
- 69.Wilkinson IB, Affolter JT, Haas SL, Pellegrini MP, Boydy J, Winter MJ, Balman RJ, Webb DJ. High plasma concentrations of human urotensin II do not alter local or systemic hemodynamics in man. Cardiovasc Res 2002; 53:341–7.

70. Watanabe T, Arita S, Shiraishi Y, Suguro T, Sakai T, Hongo S, Miyazaki A. . Human urotensin II promotes hypertension and atherosclerotic cardiovascular diseases. *Curr Med Chem* 2009; 16:550-63.

71.Brar HS, Platt LD. Reverse end-diastolic flow velocity on umbilical artery velocimetry in high-risk pregnancies: an ominous finding with adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:559–561.

12.ÖZGEÇMİŞ

01/05/1972 yılında Batman ilinin Gercüş ilçesinin çiçekli köyünde doğdum ilk, orta ve lise eğitimimi Mardin de tamamladım . Üniversite eğitimimi Ulu Dağ Tıp Fakültesi de gördüm 2001-2004 yılları arasında Mardin de pratisyen hekim olarak çalıştım. Halen yüzüncü yıl ünüversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalın da araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.