

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. LÜTFİ KIRDAR KARTAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1. KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**PREEKLAMPTİK ANNE BEBEKLERİNDE KRONİK FETAL
STRESİN UMBİLİKAL KORDON KANI TSH, 17-HİDROKSİ
PROGESTERON VE NORMOBLAST DÜZEYLERİYLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ESRA CAN
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2010

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. LÜTFİ KIRDAR KARTAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1. KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**PREEKLAMPTİK ANNE BEBEKLERİNDE KRONİK FETAL
STRESİN UMBİLİKAL KORD TSH, 17-HİDROKSİ
PROGESTERON VE NORMOBLAST DÜZEYLERİYLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ESRA CAN

UZMANLIK TEZİ

KLİNİK ŞEFİ: DOÇ. DR. ORHAN ÜNAL
TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. OLUŞ APİ

İSTANBUL 2010

ÖNSÖZ

İhtisasım süresince iyi bir eğitim almam ve iyi bir hekim olabilmem için bana her konuda destek veren, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Klinik Şefim Sayın Orhan ÜNAL Hocam'a, ayrıca Sayın Cem Turan Hocam'a... Hocalarım Sayın Dr Sadullah Bulut ve Dr Birol Cengizoglu'na...

...Tüm eğitimim boyunca teorik ve pratik bilgilerini benimle paylaşan uzman abi ve ablalarım...

Benden bildiği hiçbirşeyi esirgemeyen, bilimsel bakış açısı kazanmama yardım eden, yolumu aydınlatan ve ileriye görmemi kolaylaştıran, hem uzmanım, hem tez danışmanım, hem ablam Sayın Dr Oluş Api'ye...

...Tez çalışmamı tamamlamamda büyük yardımları bulunan, birlikte uzun ve zorlu çalışma saatlerini paylaştığım tek tek tüm çalışma arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize, ayrıca tezimi oluşturma sürecindeki yoğun desteklerinden dolayı Dr Aybala Akıl ve Dr Sadullah Özkan'a...

...Tezime olan önemli katkılarından dolayı Biyokimya Klinik Şefi Dr Asuman Orçun'a ve büyük bir sabır ve özenle biyokimyasal analizleri gerçekleştiren Dr Şerif Ercan'a...

...Koşulsuz destek ve sevgilerini sürekli yanımda hissettiğim, varlıklarını hiçbirşeye değişmeyeceğim sevgili eşime, aileme ve bana yaşama sevinci veren kızım...

...teşekkür ederim.

ÖZET

Preeklampitik anne bebeklerinde kronik fetal stresin umbilikal kordon kanı TSH,17-hidroksi progesteron ve normoblast düzeyleriyle değerlendirilmesi

Amaç:

Gereç ve yöntem:.

Bulgular:

Sonuç:

Anahtar kelimeler:

ABSTRACT

Assesment of chronic fetal stress in infants born to preeclamptic women of via umbilical cord TSH, 17-hydroxyprosterone and normoblasts

Objective:

Methods:

Results:

Conclusion:

Key Words:

SİMGELER VE KISALTMALAR

GHH:	Gebeliğin hipertansif hastalıkları
İUGK:	İntrauterin gelişme kısıtlılığı
KVH:	Kardiyovasküler hastalık
KKY:	Konjestif kalp yetersizliği
VEGF:	Vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor)
PIGF:	Plasental büyüme faktörü (placental growth factor)
sFlt-1:	fms-benzeri tirozin kinaz I reseptörü
sEng:	Çözünür endoglin
ALT:	Alanin aminotransferaz
AST:	Aspartat aminotransferaz
LDH:	Laktik dehidrogenaz
BT:	Bilgisayarlı tomografi
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
AFİ:	Amniyon fluid indeksi
İV:	İntravenöz
DİK:	Disemine intravasküler koagülopati
AKS:	Akut koroner sendrom
ACOG:	Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (American College of Obstetrics and Gynecology)
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
MgSO ₄ :	Magnezyum sülfat

İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
Önsöz	i
Özet	ii
İngilizce Özet (Abstract)	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
İçindekiler.....	v
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Giriş	3
2.2. Normal gebelikte kan basıncı.....	3
2.3. Gebelikte hipertansif bozukluklar.....	4
2.4. Preeklampsinin epidemiyolojisi ve risk faktörleri.....	8
2.5. Preeklampsinin patogenezi ve patofizyolojisi.....	10
2.6. Preeklampsi tanısı.....	13
2.7. Preeklampsi tedavisi.....	15
2.8. Preeklampsi komplikasyonları.....	23
2.9. Preeklampsinin öngörülmesi ve önlenmesi.....	26
2.10. Rekürrens.....	27
2.11. Preeklampsi ve kardiyovasküler hastalık riski.....	27
2.12. Preeklampsi ve fetal kardiyovasküler hastalık riski.....	28
2.13. Kardiyak hasar belirteçleri.....	30
2.13.1. BNP (Beyin tipi natriüretik peptid).....	31
2.13.2. Kardiyak troponin I (cTnI).....	33
2.13.3. Homosistein	35
3. Gereç ve Yöntem	37
4. Bulgular	40
4.1. Hasta özellikleri.....	40
4.2. Umbilikal kord Nt pro-BNP ve homosistein seviyeleri.....	42
4.3. Umbilikal kord troponin seviyeleri.....	44
5. Tartışma	45
6. Sonuçlar	51
7. Kaynaklar	52

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsia tüm gebeliklerin %3-4 unu etkileyen ve genel olarak yılda elli binden fazla maternal olume neden olan kompleks bir hastalıktır (1) . Preeklampsia gebeliğin yirminci haftasından sonra başlar ve tansiyon yüksekliği ve proteinuri ile karakterizedir (2). Patofizyolojisi net bilinmemekle birlikte, oksidatif stres altındaki plasentadan salınan faktörlerin sistemik inflamatuvar cevaba yol açtığı bununda maternal ve fetal endotel disfonksiyona yol açarak preeklampsinin fetus ve anne üzerindeki klinik karakteristik özelliklerinin ortaya çıkmasında rol aldığı düşünülmektedir (3-4). Sitotrofoblastların anormal invazyonu ve plasentayı besleyen maternal uterin spiral arterlerin inkomplet remodelingi yüzünden plasentada oksidatif stres olmakta ve maternal ve fetal sirkulasyona bu maddelerin salinimiyle da endotel disfonksiyon aracılığıyla klinik sorunların oluştuğu savunulmuştur.

Preeklampsia plasental oksidatif stres ile ilişkili olup bunun sonucu olarak da farklı derecelerde maternal dolaylı olarak da fetal hasarlarla ilişkilidir. Anne üzerindeki etki yaygın endotel disfonksiyon sonucu bastıra artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili olup şiddeti arttıkça yaygın organ hasarına kadar geniş spektrumu etkilemektedir. Fetus üzerindeki temel etki ise, uteroplasental vasküler yetersizliğin bir sonucu olan yetersiz beslenmedir ve bu da büyüme kısıtlılığı ile sonuçlanır. Bu düşük ağırlıklı bebekler sadece akut problemlere sahip olmakla kalmaz, İUGK gelecekteki kardiyovasküler riskler şeklindeki uzun dönemli olumsuz sonuçlara da yol açar (5). Preeklampsinin yarattığı fetal stresi erken tanımak ve dolayısıyla önlem almak perinatal mortalite ve morbiditenin azaltılması birçok klinik çalışmanın temel amacı olmuştur.

Gelişmiş ülkelerde, preeklampsia ile ilişkili maternal mortalite oranları azaltıldığında, hastalık, intrauterin gelişme kısıtlılığı (İUGK), preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve perinatal ölüm gibi şekillerde primer olarak fetal iyilik halini etkilemektedir (6).

Tüm bu nedenlerle, preeklampsie bağlı fetal riskin şiddetini belirleyebilmek veya ağır hasar olmadan önceden tanıyabilmek için belirteçler bulunmaya çalışılmış, günümüze kadar yapılmış olan birçok araştırmaya rağmen halen hastalığın gelişimi öngörebilecek yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip belirteçler tespit edilememiştir.

Fetal distress tanısına götürebilecek en erken çalışmalar, her antenatal ziyaret yapılacak uterus fundusunun ve karın çevresinin ölçümü gibi fetal büyümenin kaba göstergesini olabilecek fiziksel muayeneden, ultrasonografi ve kardiyotokografi gibi makine bazlı yöntemlerle erken tanıya gidiye çalışılmıştır.

Bunların yanında tanıya gidebilecek biyokimyasal paraametrelerle de kantifiye edilmeye çalışılmış yapılan birçok çalışmada uteroplental hipoperfüzyona sekonder salınan stress hormonları ve bazı biyosimik belirteçler kullanılmıştır. Bu biyosimik belirteçlerden en çok kullanılanları genelde hormon bazlı olup en sık kullanılanlarından biride tiroid hormonlarıdır. Preeklampitik annelerin doğan bebeklerinde plasental T4 transferinin plasental hipoperfüzyon nedeniyle aksayacağını bununda bu infantlarda hipotiroksinemi düzeyinin daha ciddi seyredeceği tezi savunulmuştur. Diğer bir hormon ise kortizol yolağının öncüsü olan 17-OHP nun intrauterine stress belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Plasental hipoperfüzyona sekonder gelişen hipoksinin sonucu olarak artmış eritropoeizi ürünü olarak artan normoblastlarda fetal stres belirteci olabileceği savunulmuştur.

Bu çalışmada, preeklampitik annelerden doğan fetusların kordon kanlarında, preeklampsinin fetus üzerinde yarattığı etkisini daha önceki çalışmalarda fetal stres belirteçleri olarak belirtilen TSH, 17-OH-P ve normoblast düzeyleri ile ilişkisini tespit etmek ayrıca preklampsinin şiddetiyle bu belirteçlerin düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Giriş

Gebelikte hipertansif bozukluklar, dünyada matenal, fetal ve neonatal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Kan basıncı değerleri normalde ikinci trimesterde düşer ve gebelik öncesine göre yaklaşık 15 mmHg daha düşük düzeye erişir. Üçüncü trimesterde değerler gebelik öncesi düzeylerine döner veya bunları aşabilir. Yukarıdaki dalgalanmalar hem normotanif kadınlarda hem de daha önce hipertansif olanlarda veya gebeliğe özgü hipertansiyon gelişenlerde ortaya çıkar.

Gebelikte hipertaniyonun tek tip tanımı yoktur (2,668). Bununla birlikte, geçmişte, ikinci trimesterde kan basıncında başlangıca (ilk trimester ya da gebelik öncesi) göre artış olmasına dayanan tanım yerine, günümüzde artık mutlak kan basıncı değerlerine (sistolik kan basıncı 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı 90 mmHg) dayanan bir tanım tercih edilmektedir (669). Gebelikte hipertansiyon tanısı, iki farklı zamanda yapılan en az iki yüksek kan basıncı ölçümüne dayanmalıdır. Bununla birlikte, 24 saatlik kan basıncı değerlerinin proteinüri, miadından önce doğum, bebeğin doğum ağırlığı ve gebeliğin genel sonlanımının tahmin edilmesinde geleneksel ölçümlere üstün olduğu gösterilmiştir (670-672). Dolayısıyla, hem tanı hem de tedavi amaçları doğrultusunda, özellikle yüksek riskli hipertansif gebe kadınlarda veya diyabeti veya böbrek hasarı olanlarda ambulatuvar kan basıncının izlenmesi yararlı olabilir. Yakın zamana kadar, diyastolik kan basıncının Korotkoff faz IV (sesin boğulması) ile belirlenmesi tavsiye edilmekteydi. Faz IV ün, sıklıkla çok düşük değerlere işaret ettiği düşünülen faz V e (sesin kaybolması) göre, intraarteriyel diyastolik kan basıncına daha yakından karşılık geldiği belirtilmiştir (673). Bununla birlikte, faz IV ü saptamak daha zordur ve tekrarlanabilirliği sınırlıdır (674). Gebelikte kan basıncının ölçümü için artık Korotkoff faz V tavsiye edilmektedir (675,676). Ve faz IV, yalnızca Korotkoff seslerinin, manşon basıncı 0 mmHg ya yaklaşırken devam etmesi durumunda endikedir.

2.2. Normal Gebelikte Dolaşım

Gebelik esnasında birçok hemodinamik değişiklikler oluşmaktadır. Bu değişikliklerin amacı artan stresi azaltmak ve büyüyen fetus için iyi bir ortam hazırlamaktır. Gebelik esnasında kan basıncı ve dolaşımında ortaya çıkan adaptasyon mekanizmalarını şöyle sıralayabiliriz:

a) Hemodinamik değişiklikler: Normal gebelikte plazma ve ekstrasellüler sıvı volümü progresif olarak artar. Bu artış kardiyak debinin yükselmesi ile birlikte. Plazma, ekstrasellüler sıvı volümü ve kardiyak debinin artış nedeni, hormonal değişikliklerin oluşturduğu progresif vazodilatasyonu böbreklerden sodyum retansiyonu ile kompanse etmektedir (14). Bu progresif vazodilatasyonun başlıca nedenleri; plasentada oluşan arteriyovenöz şantlar, endotel hücrelerinden daha fazla miktarda vazodilatör prostaglandinlerin sentez edilmesi, yüksek seviyelerdeki progesteron ve östrojendir. Bu vazodilatör etkiler sonucunda dışarıdan verilen anjiyotensin-II'ye presör cevap progresif olarak azalır (15). Plazma atriyele natriüretik (ANF) düzeyleri ise normal kalır. ANF düzeylerinin normal kalması sıvı volümünün artmasına rağmen şantların volümün artmadığını gösterir.

b) Sodyum transportu : Normal gebelikte kan hücrelerindeki sodyum transportunda çeşitli değişiklikler olmaktadır. Başlıca değişiklikler eritrosit sodyum konsantrasyonunda azalma ve quabaine duyarlı sodyum akışında, sodyum pompası hız sabitesinde ve de sodyum transportunun maksimum hızında artıştır. Sodyum transportundaki artışı gösteren bu bulgulara quabaine benzeri faktörün plazma seviyelerinin yükselmesi eşlik eder. Uabaine benzeri faktörün membran Na-K-ATP ase pompasını inhibe ettiği düşünülmektedir. Olasılıkla plasentadan salgılanan bu faktör daha fazla pompa ünitesinin sentezlenmesine yol açmaktadır (16).

c) Renal Fonksiyon : Gebelikte böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon yaklaşık % 50 oranında artar. Bu artış gebeliğin sonunda görece olarak gebelik öncesi değerlere iner. Bunun yanı sıra intraglomerüler basınç, permeabilite ve böbreğin normal hemodinamik rezervinde herhangi bir değişiklik olmaz.

d) Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi: Normal gebelikte hem plazma renin, hem de anjiyotensinojen seviyeleri artar. Plazma renin aktivitesi ve konsantrasyonundaki yükselme %50 oranında östrojenin karaciğerden anjiyotensinojen yapımını artırmasına bağlıdır. Gebelikte anjiyotensinojen yaklaşık 6 kat artmaktadır. Plazma renin aktivitesini arttıran diğer faktörler ise; böbrekte oluşan hemodinamik değişiklikler ve plasentadan renin salgılanmasıdır. Renin prekürsörü olan prorenin gebeliğin başlangıcında overlerden, sonlarında ise utero-plasental üniteden aşırı miktarda salgılanmaktadır. Fakat proreninin fonksiyonu tam olarak anlaşılamamıştır.

Normal gebelikte aktif renin ve anjiyotensin-II'nin kan basıncı ve uterus kan akımının idamesinde önemi vardır. Endojen anjiyotensin II anjiyotensin konvertan enzim inhibitörleri ile bloke edildiğinde ortalama kan basıncının 78 mmHg'den 64 mmHg'ye düştüğü

gözlenmiştir. Ayrıca anjiyotensin-II, aldosteron ve 11-deoksikortikosteron sekresyonunu da arttırmaktadır.

e) Anjiyotensin ve aldosterona cevap verirlilik: Gebe kadınlar dışarıdan verilen anjiyotensin II nin pressör etkilerine rölatif olarak dirençlidirler. Bunun iki önemli sebebi vardır: 1) Dolaşımda yüksek seviyelerde anjiyotensin-II olması nedeniyle down regülasyon oluşmaktadır (17). 2) Endotelden salgılanan vazodilatör prostasiklin ve nitrik oksid anjiyotensin-II yi antagonize etmektedir. Ayrıca, plasentanın diğer organlara göre anjiyotensin-II ye daha az cevap verdiği ve bu nedenle uteroplental dolaşımı idame ettirdiği bilinmektedir. Gebelerde plazmada yüksek miktarda potent mineralokortikoidlerin bulunması potasyumun aleyhine elektrolit bozukluğu yapacağını düşündürmektedir. Fakat gebe kadınlar normokalemtir. Çünkü plazmada aldosteron antagonisti olarak etki gösteren progesteron artmaktadır.

f) Prostaglandin sentezi : Normal gebelikte anjiyotensin-II ye rezistansı sağlayan faktörlerden biri vazodilatör prostogalndinlerdir. Yapılan çalışmalarda gebelikte prostasiklin plazma seviyelerinin sürekli olarak arttığı fakat tromboksanın ise düştüğü tespit edilmiştir (18-19). Normal gebelerde prostoglandin sentez inhibitörleri (aspirin, indometazin) verilirse, anjiyotensine direnç ortadan kalkar ve plasentada vazokonstrüksiyon gelişir.

Sonuç olarak; normal gebelikte; periferik vazodilasyon ile birlikte kan basıncı düşmekte fakat volüm yüklenmesi ile kardiyak debi artmaktadır. Ayrıca renal kan akımı artmakta ve renin-aldosteron sistem aktive olmaktadır (Tablo)

Normal gebelik ve preeklampside oluşan değişiklikler			
Hemodinamik değişiklikler		Normal Gebelik	Preeklampsi
	Plasma volümü	Artar	Azalır
	Ekstrasellüler sıvı volümü	Artar	--
	Kardiyak debi	Artar	Azalır
	Periferik rezistans	Azalır	Artar
	Vasküler reaktivite	Azalır	Artar
	Uterus kan akımı	--	Azalır
Renal Fonksiyon			
	Kan akımı	Artar	Azalır

Hormonal değişiklikler	Glomerüler Filtrasyon	Artar	Azalıır
	Plasma ürik asit	Azalıır	Artar
	Sodyum atılımı	Değimez	--
	Anjiyotensinojen	Artar	--
	Plasma renin aktivitesi	Artar	Azalıır
	Anjiyotensin II	Artar	Azalıır
	Anjiyotensin II reseptör	Azalıır	Artar
	Aldosteron	Artar	Azalıır
	Mineralokortikoid reseptör	Artar	Azalıır
	Atriyel natriüretik reseptör	Değimez	Artar
	Endojen quabain faktör	Artar	Artar
	Plasma insulin	Artar	Artar

2.3. Gebelikte hipertansif bozukluklar

Gebeliğin hipertansif bozuklukları tüm gebeliklerin %8 kadarını etkiler ve tüm dünyada maternal ve neonatal ve morbidite ve mortalitenin temel nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Advers olayların çoğu, doğrudan gebelikte proteinüri ile birlikte yeni ortaya çıkan hipertansiyonla karakterize olan preeklampsi sendromu ile ilişkilidir. Ayrıca kronik hipertansiyonu olan kadınlarda da maternal ve neonatal morbidite ve mortalite görülebilir (6).

Gebelikte hipertansif bozukluklar şu şekilde sınıflandırılır:

Gestasyonel hipertansiyon, kronik hipertansiyon, kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi ve preeklampsi / eklampsi. Bu kategoriler, farklı epidemiyolojik ve patofizyolojik özellikler ve anne ve bebek için farklı riskler taşırlar.

2.3.1 Gestasyonel hipertansiyon

Proteinüri olmaksızın, gebeliğe bağlı hipertansiyondur. Anlamlı proteinüriyle (>300 mg/L veya 500mg/24 saat veya idrar çubuk testiyle 2+ veya daha fazla) ilişkili gestasyonel hipertansiyon preeklampsi olarak bilinir. Hipertansiyon gestasyonun 20. haftasından sonra gelişir ve çoğu vakada doğumdan sonra 42 gün içinde düzeir. Gestasyonel hipertansiyon yetersiz organ perfüzyonuyla tanımlanır. Bu oldukça geniş bir kategoridir ve gebelikten önce kan basıncı yüksek olan fakat kan basıncının gebeliğin erken dönemlerinde düşme eğilimi göstermesi ile gerçek tanısı maskelenen hastalarla, daha sonraki dönemlerde preeklampsiye uyan özelliklerin geliştiği hastaları da içerir. Ancak olguların çoğunda proteinüri hiç ortaya çıkmaz, süreç nispeten benigndir ve kan basıncı doğumdan sonra normale döner. Hipertansiyonun ‘gestasyonel’ olarak nitelendirilmesi için şu özelliklere sahip olması gerekir:

- Gebelikte ilk kez olmak üzere KB $\geq$ 140/90 mmHg olmalıdır
- Proteinüri olmamalıdır
- KB postpartum 12 haftada normale dönmelidir
- Son tanı sadece postpartum olarak konabilir.

2.3.2 Kronik hipertansiyon

Gebeliklerin % 1-5 inde görülen bir komplikasyondur ve gebelikten önce var olan veya 20. gestasyon haftasından önce gelişen, sıklıkla doğum sonrasında 42. günden daha uzun süre devam eden $> 140/90$ mmHg kan basıncı olarak tanımlar. Kronik hipertansiyon gebelikten önceki dönemde tanılanamamış olabilir. Kronik hipertansiyonu olan kadınlar, kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi (%25 risk), preterm eylem, fetal büyüme kısıtlılığı ya da ölüm, dekolman, konjestif kalp yetersizliği ve akut böbrek yetersizliği için artmış risk taşımaktadır (6). Kronik hipertansiyonun özellikleri şu şekildedir:

- Gebelik öncesi ya da 20. gestasyonel haftadan önce KB $\geq 140/90$ mmHg, gestasyonel trofoblastik hastalıkla ilişkili olmamalı
ya da
- Hipertansiyon gebeliğin 20. haftasından sonra tespit edilip postpartum 12. haftadan sonra da devam etmelidir.

2.3.3 Önceden var olan hipertansiyon ve buna eklenen proteinürili gestasyonel hipertansiyon:

Gestasyonun 20. haftasından sonra, önceden var olan hipertansiyona ek olarak, kan basıncında daha fazla artış ve 24 saatlik idrarda >3 g/gün protein atılımı saptanır. Daha önceki ‘‘ kronik hipertansiyon üzerine eklenen preeklampsi ‘‘ tanımına karşılık gelir.

2.3.4 Antenatal dönemde sınıflandırılmayan hipertansiyon: Önceki değerleri doğrulanmayan, 20. gestasyon haftasından sonraki kan basıncı ölçümleri temelinde belirlenen, sistemik belirtileri bulunan veya bulunmayan hipertansiyon. Bu koşullarda, oğum sonrası 42. günde yeniden değerlendirme yapılması gerekir. Hipertansiyon iyileşirse, bu durum, proteinürlü veya proteinürisiz gestasyonel olarak yeniden sınıflandırılmalıdır. Hipertansiyon düzelmezse, bu durum önceden var olan hipertansiyon olarak yeniden sınıflandırılmalıdır.

2.3.5 Preeklampsi

Preeklampsi tek başına veya kronik hipertansiyonun üzerine eklenmiş şekliyle ciddi maternal, fetal ve neonatal komplikasyonlarla seyredebilir (20). Gebeliklerin %3-5 inde gelişir. Genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ve daha sıklıkla da terme yakın dönemde, çoğu zaman ilk doğumunu yapanlarda görülür. Birden fazla sistemi tutan preeklampsi proteinüriyle seyreder. Protein atılımının >300 mg/24 saat, idrar protein/kreatin oranının >0.3 olmasıyla tanı konur. Preeklampsiye hızlı kilo alımı, ödem, pıhtılaşma ve karaciğer fonksiyon bozuklukları da eşlik edebilir (21). Preeklampsi klinik olarak hafif ve ciddi olmak üzere kendi içinde iki ayrı grupta değerlendirilir (22-23). Ciddi preeklampside kan basıncı diyastolik >110 mmHg, sistolik >160 mmHg olup genellikle gebeliğin 35.haftasından önce başlar. Baş ağrısı ve hiperrefleksi gibi nörolojik bulgular, görme bozuklukları, karın ağrısı, oligüri, protein atılımı >300 mg/gün olması yanında trombositopeni (<100.000), karaciğer fonksiyon bozukluğu (LDH ve AST de artma) ciddiyeti gösteren parametrelerdir. Hafif grupta ise tansiyon gebeliğin 34. haftasından sonra ortaya çıkar, diyastolik kan basıncı <100 mmHg olup nörolojik bulgulara rastlanmaz, karın ağrısı, oligüri yoktur. Glomerüler filtrasyon hızı ve karaciğer fonksiyon testleri normaldir ayrıca proteinüri hafif –orta düzeyde tespit edilir. Önceki preeklampsi tanımı içinde ödem de yer almasına karşın, bu bulgu spesifik değildir ve birçok normotansif gebe kadında da gözlenmektedir. Bu nedenle ödem artık preeklampsinin tanı kriterleri içinde yer almamaktadır. Benzer şekilde, gebe kadınların %25 kadarında görülen bir özellik olan sistolik kan basıncında 30 mmHg’lik ve/veya diyastolik kan basıncında 15 mmHg’lik artış şeklindeki önceki kriter de çok nonspesifik olduğu nedeniyle artık kullanılmamaktadır. Proteinüri preeklampsinin geç manifestasyonu olabileceğinden, klinisyenler de novo yüksek kan basıncına baş ağrısı, karın ağrısı, anormal laboratuvar testleri, özellikle düşük platelet sayısı ve anormal karaciğer enzimleri eşlik ettiğinde şüphelenmeli ve bu hastalar preeklampsi gibi tedavi edilmelidir (6).

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (American College of Obstetrics and Gynecology - ACOG), Ocak 2002’de yayınladığı bülteninde, ağır preeklampsisi tanısı için bazı kriterler belirlemiştir (Tablo 2.1) (12).

Tablo 2.1 Ağır preeklampsisi kriterleri (ACOG 2002)

1. En az 6 saatlik ara ile iki defa yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının 160 mmHg veya daha fazla, diyastolik kan basıncının ise 110 mmHg veya daha fazla olması
2. 24 saatlik idrarda 2 g veya daha fazla proteinürinin olması ya da dipstik ile 3 – 4 pozitif proteinürinin olması
3. Oligüri (≤ 400 ml/24 saat)
4. Serebral bozukluklar (mental değişiklik, baş ağrısı, görmede bulanıklık)
5. Devam eden epigastrik ağrı, bulantı veya kusma
6. Pulmoner ödem veya siyanoz
7. Trombositopeni (< 100.000)
8. İntrauterin büyüme kısıtlılığı
9. Serum kreatinin seviyesinde yükselme
10. Mikroanjyopatik hemolitik anemi

2.3.6 Eklampsisi

Preeklampsisiye konvülsiyonların eklenmesiyle gelişen eklampsisi hayatı tehdit eden oldukça tehlikeli bir tablodur ve anne mortalitesi yaklaşık %30 dur (Türkiye klinikleri 7). Gelişmiş ülkelerde agresif tedavi yöntemleriyle konvülsiyonların gelişimi önlenerek anne mortalitesi azaltılmaktadır (24-25). Eklampsisi genellikle başağrısı, görme bozukluğu, karın ağrısı gibi bulgularla geldiğini belli ederken konvülsiyon hiçbir belirti vermeden aniden gelişir (26). Bu nedenle şüpheli preeklampside gebe mutlaka hastaneye yatırılmalıdır. Eklampsisiye bağlı konvülsiyonlar doğum öncesi, doğum sırasında veya sonrası gibi doğumun çeşitli dönemlerinde görülebilir. Ayrıca geç postpartum eklampsisi diye adlandırılan ve sık olarak görülmeyen bir preeklampsisi şeklinde, doğumdan 48 saat sonra ile birkaç hafta sonra görülür (27).

2.3.7 HELLP Sendromu

“HELLP” sendromu, preeklampsili hastaların %5 inde görülür; hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği, düşük trombosit sayısı ile seyrederek ve hızla ilerleyerek hayatı tehdit eder. Bu durumdaki hastalar hastaneye yatırılmalıdır, hastalığın ilerlemeye devam etmesi durumunda

gebelik sonlandırılmalıdır. Komplikasyonları arasında dekolman plasenta (%7), akut renal yetmezlik (%2), pulmoner ödem (%6) ve subkapsüler karaciğer hematomu (%1) yer almaktadır.

HELLP sendromu tanı kriterleri Tablo 2.2’de verilmiştir.

Tablo 2.2. HELLP Sendromu Tanı Kriterleri (13)

- | |
|---|
| <p>1. Hemoliz:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Anormal periferik yayma -Artmış bilirubin >1,2 mg/dl -Artmış laktik dehidrogenaz >600 IU/L <p>2. Artmış karaciğer enzimleri</p> <ul style="list-style-type: none"> -SGOT yükselişi 72 IU/L veya daha fazla <p>3. Trombositopeni</p> <ul style="list-style-type: none"> -Trombosit sayısı <100,000/mm³ |
|---|

2.4 Preeklampsinin epidemiyolojisi ve risk faktörleri

Hipertansif hastalıklar gebeliklerin %8-10 nunu komplike eder ve maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebidir. Ağır preeklampsiye %1’den az, eklampsiye ise %0,1 oranında rastlanmaktadır. Bazı raporlara göre, eklampsi gelişmiş ülkelerde 1/2000, gelişmekte olan ülkelerde 1/100–1/1700 oranlarında gözlenmektedir (28). Hastalık, olguların %75 kadarında hafif ve %25 kadarında ise ağır seyretmektedir. Tüm preeklampsi vakalarının yaklaşık %10’u 34 haftanın altındaki gebeliklerde ortaya çıkmaktadır.

Gebelik; hipertansiyonu ortaya çıkaran etkenlerin başında gelir, mevcut hipertansiyonu ise olumsuz etkiler. Olayın oluşması için trofoblastik dokunun varlığı gerekli olup, fetus olması şart değildir.

Preeklampsi için birçok risk göstergeleri önerilmiştir. Bunlar anne yaşının <40 olması, daha önceden geçirilmiş preeklampsi, antifosfolipd antikor varlığı, obezite (vücut kitle indeksi <35 kg/m²), ailede preeklampsi hikayesinin (anne veya kızkardeşte) bulunması, çoğul gebelikler, ilk gebeliğin olması, gebelikler arsında >10 yıl gibi bir zaman aralığının olmasıdır. Bunlar içinde en önemli olduğu belirlen preeklampsinin geçirilmiş olması ve antiffosfolipd antikorlarının varlığıdır (29) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Preeklampsi gelişimi için risk faktörleri (6,30)**A. PREKONSEPSİYONEL VEYA KRONİK RİSK FAKTÖRLERİ****1. Partner ile ilişkili faktörler**

Nulliparite, primipar

Erken yaş gebelik, donör inseminasyonu

Parite (Hastaların üçte ikisi nullipardır.)

2. Maternal risk faktörleri

Preeklampsi öyküsü

Artmış anne yaşı

Gebelikler arası kısa intervaller

Aile öyküsü

Siyah ırk

Fiziksel inaktivite

Oosit implantasyonu

3. Altta yatan spesifik hastalıklar

Kronik hipertansiyon ve renal hastalık

Obezite, insülin direnci, düşük doğum ağırlığı

Gestasyonel diyabet, tip 1 diyabet

Protein C rezistansı(Faktör V Leiden), Protein S eksikliği

Antifosfolipid atak

Hiperhomosistinenemi

4. Dış Faktörler

Sigara

Stres, uygunsuz diyet

B. GEBELİK İLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

Çoklu gebelik

İdrar yolu enfeksiyonu

Yapısal konjenital anomaliler

Hidrops fetalis

Kromozom anomalileri (trisomi 13, triploidi)

Mol hidatiform

2.5 Preeklampsinin patogenezi ve patofizyolojisi

Son birkaç yılda yapılan çalışmalarda preeklampside hipertansiyonun patogenezi hakkında farklı mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bununla beraber çok sayıda genetik, immunolojik, çevresel faktörler de preeklampside patogenezinde rol oynamaktadır. Akla en yakın teoriler iki ayrı evrede toplanmıştır.

Evre 1: Plasenta perfüzyonunun azalması

Evre 2: Maternal klinik sendrom (31-32)

Plasentanın iskemisi veya hipoksisi sonucunda değişik plasental faktörler açığa çıkıp kan akımı ve kan basıncı üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır. Plasentadan en az iki anjiyogenik protein aşırı miktarlarda maternal dolaşıma geçer. Bunlardan biri plasental büyüme faktörü (PIGF) için reseptör olan eriyebilir(solübl) Fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) ve vasküler endotelyal büyüme faktörleridir (VEGF). Artmış maternal sFlt-1 seviyeleri serbest dolaşan PIGF ve VEGF konsantrasyonlarını azaltarak endotelyal disfonksiyona neden olurlar. İkinci anjiyogenik protein eriyebilir endoglinidir (sEng). Bu transformingbeta-1 faktörün endotelyal reseptörlere bağlanmasını bozar, böylece endotelyal nitrik oksit azalır (33-34). Klinik çalışmalar nitrik oksit yetersizliğinin preeklampside bildirilen generalize vazokonstriksiyon durumunu kötüleştirdiğini göstermektedir (35). Ayrıca anjiyotensin tip II reseptör otoantikoru (AT1-AA) ve tümör nekrotizan faktör (TNF) alfa yine plasentadan salınır vasküler endotelyumda yaygın disfonksiyon oluşturur. Bu disfonksiyon endotelin, reaktif oksijen ürünleri (ROS), tromboksan, 20-HETE gibi faktörlerin oluşumunun artması ve anjiyotensin II ye damar duyarlılığının artmasıyla kendini gösterir. Bunlara ek olarak yukarıda belirtildiği gibinitrik oksidin azalması yanında prostasiklin gibi vazodilatörler de preeklampside azalmaktadır. Vasküler fonksiyonlardaki bu değişimler yalnızca hipertansiyonla sınırlı kalmaz, özellikle erken başlamış preeklampsili olgularda multiorgan disfonksiyonuyla beraber seyreder. Doğum öncesi preeklampsisi anne ölümü ve perinatal morbiditenin en önemli nedeni olarak kalmaktadır. Gözlemsel ve vaka kontrollü çalışmalar preeklampitik hastaların ileride kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli olduklarını göstermektedir (36).

Preeklampside hipertansiyona ve vasküler disfonksiyona yol açan değişik endotelyal ve humoral faktörlerin önemi hakkında hala aydınlatılması gereken durumların olduğu dikkati çekmektedir.

Spiral arterlerin normal trofoblastik invazyonunun yetersizliğiyle kendini gösteren yüzeyel veya anormal plasentasyon preeklampsinin ayırıcı özelliğidir. Bu damarların genişlemesi veya şekil değiştirmesi bozulmuştur (37).Gebelikte görülen normal uteroplental damarsal değişimler preeklampsili olgularda görülmez. Bu bozukluk plasental kan akımının azalmasına, hipoksik uteroplental ortama ve bunun sonucunda çeşitli faktörlerin salınmasına neden olur, bunlar da annenin dolaşımına karışarak maternal klinik sendroma yol açarlar.

2.6 Preeklampsii tanısı

Geleneksel olarak preeklampsii, normotansif bir gebede 20. gebelik haftası sonrasında gelişen hipertansiyon, proteinüri ve ödem triyadı olarak tarif edilmiştir (38). Kan basıncı, preeklampsii tanısı için en önemli parametredir (38). En az iki ölçümde 140/90 mmHg üzerinde saptanan kan basınçları hipertansiyon tanısı için yeterlidir. Preeklampsii tanısı için yüksek kan basıncının proteinüri ve ödemle birlikte olması gerekir. Proteinüri tanısı için, rasgele idrar örneğinin dipstik analizinde 1+'ın üzerinde protein saptanmalıdır. Ancak mümkünse 24 saatlik idrar örneği alınmalıdır, çünkü gestasyonel hipertansiyonu olan kadınların %30 kadarının rastgele idrar örneğinde protein saptanmazken, 24 saatlik idrarda 300 mg proteinüri tespit edilebilir (39).

Preeklampsii'de görülebilecek diğer semptomlar, ödem, görme bozuklukları, baş ağrısı ve epigastrik bölge ya da sağ üst kadranda hassasiyettir.

Yeni ortaya çıkan hipertansiyonu olan tüm kadınlara, tam kan sayımı, serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST), serum kreatinin ve ürik asit ölçümleri yapılmalıdır. Ayrıca HELLP sendromundan şüphelenildiği takdirde periferik yayma yapılmalı ve serum laktik dehidrogenaz (LDH) ve indirekt bilirubin seviyeleri de ölçülmelidir. Preeklampsii ve HELLP sendromunun tanısı için kullanılan laboratuvar testleri, Tablo 2.4'te gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Preeklampsi ve HELLP sendromu tanısında kullanılan laboratuvar testleri (40-41)

Renal
Proteinüri >300 mg/24 saat
İdrar dipstik >1+
Protein/kreatinin oranı >0,3
Serum ürik asid >5,6 mg/dL
Serum kreatinin >1,2 mg/dL
Düşük platelet / koagülopati
Platelet sayısı <100.000/mm ³
Artmış PT ya da aPTT
Azalmış fibrinojen
Artmış d-dimer
Hemoliz
Anormal periferik yayma
İndirekt bilirubin >1,2 mg/dL
Laktat dehidrogenaz >600 U/L
Artmış karaciğer enzimleri
Serum AST >70 U/L

Gebeliğin hipertansif bozukluğu dışında başka bir problemi olmayan bir kadından yeni başlangıçlı tonik – klonik nöbetler şeklinde tanımlanan eklampsi, preeklampsinin önemli bir komplikasyonudur ve yüksek maternal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Farklı çalışmalarda santral sinir sistemi görüntüleme çalışmalarında farklı anomaliler tanımlanmıştır. Hem BT hem de MRG’de serebral ödem, fokal infaktlar, intrakraniyal hemoraji ve posterior lökoensefalopati gibi farklı anomaliler saptanmıştır (42). Ancak ne yazık ki günümüzde eklampsi için patognomik BT ya da MRG bulguları bulunmamaktadır. Ayrıca, serebral görüntüleme tanı ve tedavi için gerekmemektedir, fokal nörolojik defisitler, uzun süren koma ya da eklampsi için atipik bulguları olan kadınlarda uygulanabilir.

2.7 Preeklampsi tedavisi

Preeklampsi şüphesinde hasta hastaneye yatırılmalıdır. Hamilelik terme yakınsa gebe doğurtulur, hamileliğin bitmesine daha uzun zaman varsa antihipertansif tedavi başlanmalıdır. Eğer 24-48 saat süreyle kontrol edilemeyen ciddi hipertansiyon varlığı, pıhtılaşma ya da karaciğer fonksiyonlarıyla ilgili bozukluklar, renal fonksiyon bozuklukları, baş ağrısı, karın ağrısı ve hiperrefleksi gibi konvulsiyon öncesi görülen bulgular, fetüste gelişme geriliği ve bozuk fetal testlerin saptanması durumunda gebelik hangi evrede olursa olun sonlandırılmalıdır.

2.7.1 Preeklampsinin yönetiminde temel prensipler (44)

1. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonun kesin tedavisi doğumdur. Doğum dışındaki bütün tedavi ve yaklaşımlar semptomatiktir ve altta yatan patolojiye yönelik değildir.
2. Bu olayda iki hasta vardır: Anne ve fetus. Doğum tek kesin tedavi yöntemi olduğundan, her zaman anne açısından tercih edilecek tedavi yöntemidir. Ancak fetus açısından değerlendirdiğimizde, gebeliğin erken sonlandırılması her zaman fetusun yararına değildir. Dolayısıyla kesin tedavi olan doğumun zamanlamasına, anne ve fetusun çıkarları değerlendirilerek karar verilmelidir. Gebeliğin uzatılmasının anne açısından bir faydası yoktur, tek faydası fetüse yöneliktir. Ana hatlarıyla annenin tehlikede olduğu ‘Ağır preeklampşik’ gebelerde fetusu düşünmeden maternal endikasyonla gebelik sonlandırılmalıdır. ‘Hafif preeklampşik’ gebelerde ise, fetusu düşünerek, yakın takiple, gebeliğin miadına kadar devamına olanak sağlanabilir.
3. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon sistemik bir hastalıktır. Vücudun tüm organ ve sistemleri etkilenmiştir. Ağır gruptaki gebelerde anne hayatı ciddi tehlike altındadır. Bu durum, obstetrik bir acil durumdur ve gebeler yoğun bakım gerektiren, ciddi olarak hasta kişilerdir. Kesin tedavi doğum olmakla birlikte, doğumun kendisi hastanın genel sağlık durumunu düzeltmez. Dolayısıyla hastanın klinik ve laboratuvar durumunun tüm detayları ile ortaya konulması ve hemodinamik dengenin sağlanması gerekir.

2.7.2 Hafif preeklampside ekspektan tedavi

37 hafta ya da üzerinde hafif preeklampsi tanısı konduğunda hasta doğurtulmalıdır (38). 37 haftadan önce ise, ekspektan tedavi uygulayarak gebeliğin miada ulaşması hedef alınmalıdır. Olguların çoğunda hastanın hastaneye yatırılarak yakın takibe alınması gerekir. Takip sırasında haftada iki kez maternal ve fetal değerlendirme yapılmalıdır (38,43). Ayaktan takip

edilecek hastalarda, kan basıncının stabil olması, 24 saatlik proteinürinin 1000 mg ve daha az olması, trombositlerin 125.000 ve daha fazla olması, baş ağrısı, görme bozukluğu, epigastrik ağrı, bulantı – kusma gibi semptomların olmaması, hastanın uyumlu ve güvenilir olması esas koşuldur (38).

34. gebelik haftası ya da üzerindeki bir gebede rüptüre membranlar, anormal fetal monitorizasyon, ilerleyen travay ya da fetal büyüme kısıtlılığı olması halinde doğum önerilir.

Hafif preeklampside doğum endikasyonları şunlardır (38):

- Gebelik haftası > 40 hafta ise
- Gebelik haftası > 37 hafta ise:
 - Bishop skoru > 5 ise
 - Fetal ağırlık 10. persentilin altında ise
 - Nonreaktif NST varlığı
- Gebelik haftası > 34. hafta ise
 - EMR varlığı
 - Vaginal kanama varlığı
 - Persiste baş ağrıları ya da vizüel semptomların varlığı
 - Epigastrik ağrı, bulantı, kusma varlığı
- Anormal biyofizik profil varlığı

2.7.3 Ağır preeklampside ekspektan tedavi

Ağır preeklampside hastaya yaklaşım için kritik sınır 34. haftadır. Bu gebelik haftasının üzerinde fetal akciğer maturasyonuna bakmaksızın doğum yaptırılır (38). Ancak, nonreaktif NST, rüptüre membranlar, travay ya da maternal distres durumlarında gestasyonel yaşa bakılmaksızın fetus doğurtulmalıdır.

34. gebelik haftasından önce ağır preeklampsi tanısı konan ancak durumu stabil ve fetal durumu da reaktif olup intrauterin gelişme kısıtlılığı bulunmayan hastalarda ekspektan tedavi yaklaşımı uygulanabilir. Ancak bu hastalar seçilmiş olmalı ve bu işlem tersiyer merkezlerde uygulanmalıdır. Bu hastalar hastaneye yatırılır ve maternal – fetal yönden yakından takip edilir (38).

Ağır preeklampitik olup ekspektan tedavi uygulanan hastalar, şu şartların gerçekleşmesi halinde doğurtulmalıdır (38):

- Nonreaktif fetal kalp durumu
- Kontrol edilemeyen kan basıncı

- 5 cm.den daha az AFI olacak şekilde oligohidramnios
- Ağır intrauterin büyüme kısıtlılığı
- Oligüri (<500 mL/24 saat)
- Serum kreatinin seviyesi en az 1,5 mg/dL
- Pulmoner ödem
- Nefes darlığı ya da göğüs ağrısı
- Persistan ve şiddetli baş ağrısı
- Sağ üst kadranda hassasiyet
- HELLP sendromu gelişimi

2.7.4 Ağır preeklampside yönetim

Ağır preeklampsia anne hayatını tehdit eden bir hastalıktır. Obstetrik acil bir durumdur ve gebeler yoğun bakım gerektiren, ciddi olarak hasta kişilerdir. Kesin tedavisi doğum olmakla birlikte, doğumun kendisi hastanın genel sağlık durumunu düzeltmez. Dolayısıyla hastanın klinik ve laboratuvar durumunun tüm detayları ile ortaya konulması ve hemodinamik dengenin sağlanması gerekir. Anne ve çocuk açısından olumlu sonuçların elde edilebilmesi için bu tip gebelerin bir ekip anlayışı içinde (kadın doğum ve anestezi hekimi v.b) ve uygun koşulların bulunduğu merkezlerde takipleri gerekmektedir.

Sıvı dengesinin sağlanması: Serum uygulanıyorsa, verilen miktar 100ml/saatten az olmalıdır. Aksi halde sıvı yüklenmesiyle pulmoner ödem riski artacaktır. Konvülsiyon profilaksisi için MgSO₄ uygulanması, ya da doğum eylemi esnasında oksitosin ile beraber MgSO₄ verilmesi asırı sıvı yüklenmesine yol açabilir. Bu nedenle damlalar otomatik kontrollü damla sayıcılar ile verilmeli ve gebenin hemodinamik durumu yakından takip edilmelidir. Plazma hacim genişleticilerinin yararı konusunda yeterli kanıt yoktur.

Antihipertansif tedavi: Antihipertansif tedavide amaç kan basıncının güvenli, kabul edilebilir sınırlarda (sistolik 160 mmHg'nın altında) tutulmasıdır. Bu aşamada uygulanan tedavi akut hipertansif tedavi olmalıdır. Hidralazin, labetalol ve sodyum nitroprusit; yüksemiş kan basıncının akut tedavisinde kullanılan parenteral antihipertansiflerdir, oral yolla etkili ilaç ise nifedipindir. Kan basıncı otomatik olarak monitorize edilmeli ve sıkı kontrol altında tutulmalıdır.

Konvulsiyon profilaksisi: Ağır preeklampsia olgularında baş ağrısı özellikle retroorbital ağrı, görme bozuklukları (bulanık görme ya da lekeli görme), karaciğer bölgesinde ağrı, şuur bulanıklığı, kan basıncında ani ya da kontrol altına alınamayan yükselmeler gibi belirtiler konvulsiyonun habercisi ya da ön belirtisi olarak kabul edilmeli ve bu hastalarda konvulsiyon profilaksisi yapılmalıdır. Antenatal dönemde $MgSO_4$ tedavisi haftalar boyunca sürecektir bir tedavi değildir ve genellikle 24 saatten fazla sürdürülmesinin anlamı yoktur. Eğer bu tedaviye ihtiyaç duyulacak koşullar devam ediyorsa kısa sürede doğum gerçekleştirilmelidir.

Kortikosteroid uygulaması: 34. gebelik haftasından önce respiratuar distress sıklığını azaltmak için maternal kortikosteroid uygulamasında yarar vardır (12 mg intramüsküler 12 saat arayla iki doz).

Doğumun gerçekleştirilmesi: Annenin durumu stabilize olduktan sonra doğum gerçekleştirilmelidir. Doğum şekline gestasyonel yaş, fetal prezentasyon, fetal distress varlığı ve serviksin durumuna göre karar verilir. Serviksin uygun olduğu durumlarda, çocuk kalp sesleri ve uterus aktivitesinin sürekli takibi ile, indüksiyon denenmelidir. Ağır preeklampsia bir sezaryen endikasyonu değildir. Ancak serviksin uygun olmadığı koşullarda doğum çoğunlukla sezaryen ile gerçekleşmektedir. Ağır preeklampşik gebeler, anestezi yaklaşım, özel bilgi birikimi ve deneyim gerektiren bir durumdur. Bu konuda deneyimli ve özelleşmiş anestezi doktorları tarafından uygulanmalıdır.

2.7.5 Preeklampsia tedavisinde kullanılan ilaçlar (38)

2.7.5.1 Antihipertansif ilaçlar

Antihipertansif tedavide amaç kan basıncının güvenli, kabul edilebilir sınırlarda (sistolik basınç 160 mmHg'nın, diyastolik basınç 110 mmHg'nın altında) tutulmasıdır. Hipertansiyon tedavisinde dikkat edilecek husus, maternal serebrovasküler hasarı ve konjestif kalp yetersizliğini önlemek ve ayrıca serebral perfüzyonu ve uteroplental kan akımını yeterli düzeyde tutmaktır. Kan basıncındaki ani yükselme (diyastolik basınç > 120 mmHg), intraserebral kanama, hipertansif ensefalopati, akut böbrek yetersizliği, konjestif kalp yetersizliği, ventriküler aritmi ve plasenta dekolmanına neden olabilir. Bu aşamada uygulanan tedavi akut hipertansif tedavi olmalıdır.

Preeklampşik hastalarda kullanılan antihipertansif ilaçlar, Tablo 2.5'te belirtilmiştir.

Tablo 2.5 Preeklampitik hastalarda kullanılan antihipertansif ilaçlar (38)

İlaç	Dozu	Etki başlangıç süresi	Etki süresi	İstenmeyen etkiler
Hidralazin	5-10 mg İV 20 dk	10-20 dakika	3-6 saat	Taşikardi, baş ağrısı, flushing
Labetolol	20-80 mg İV 10 dk	5-10 dakika	3-6 saat	Kusma, kalp bloğu
Na nitroprussid	0,25-10 mg/kg/dk iv	Hemen	1-2 dakika	Tiyosiyanat ve siyanid intoksikasyonu
Nitrogliserin	5-100 mg/dk iv	2-5 dakika	3-5 dakika	Methemoglobinemi, taşiflaksi
Nifedipin	10 mg po 30 dk	10-15 dakika	4-5 saat	Baş ağrısı, taşikardi, MgSO ₄ ile sinerjik etki
Klonidin	0,2 mg po sonra 0,1 mg po 1 saat	30 dakika	6-8 saat	Sersemlik, bradikardi, ortostatik hipotansiyon

2.7.5.2 Antikonvulsif ilaçlar

Preeklampsi tedavisinde kullanılan antikonvulsif ilaçlar Tablo 2.6’da gösterilmiştir.

Tablo 2.6 Preeklampsi tedavisinde kullanılan antikonvulsif ilaçlar (38)

İlaç	Yükleme dozu	Devam dozu	Tedavi düzeyi
Magnezyum sülfat	4-6 g İV 10-20 dk 10 g İM	2-3 g/saat infüzyon 5 g her 4 saatte	4-8 mEq/L
Fenitoin	1-1,5 g İV	250-500 mg 10-12 saatte bir oral veya İV	10-20 µg/ml
Diazepam		10 mg/saat İV infüzyon	

Magnezyum sülfat (MgSO₄): Magnezyum sülfat konvülsiyon profilaksisinde plasebo ve diğer ilaçlara (fenitoin) göre daha etkilidir. Magnezyum sülfatın periferik nöromusüler blok ve santral antikonvulsif etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Magnezyum terapötik düzeylerde endotel hücrelerinde prostasiklin yapımını artırır ve kalsiyuma karşı antagonistik etkiye sahiptir. İntravenöz bolus şeklinde uygulandığında geçici bir antihipertansif etkisi vardır. Ayrıca uteroplental arterlerde vazodilatatör etkisinin olduğu da bildirilmiştir (45).

Magnezyum tedavisi olguların çoğunda travay başlangıcında ya da sezaryenden önce başlamakta ve postpartum 24 saat devam etmektedir. Postpartum tedavinin süresi hastalığın şiddetine göre ayarlanmalıdır. Tedaviye intravenöz (İV) 4-6 g magnezyum sülfat yükleme dozu ile başlanır, bunu 1-3 g/saatlik idame dozu izler. MgSO₄'ın önerilen tedavi düzeyi 4,3-8,4mg/dl'dir.

Magnezyum tedavisi alan hastalar, magnezyum toksisitesinin belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir (45). Serum düzeyi 9 mg/dl'nin üzerinde olduğunda, Mg toksisitesi riski vardır. Magnezyum toksisitesi genellikle ilk olarak patellar refleks kaybı ve nefes darlığı ile ortaya çıkar. Sıcaklık hissi, kas zayıflığı, somnölans hali, konuşma güçlüğü Mg toksisitesinin erken semptomları olup, serum Mg düzeyi 9-12 mg/dl'de gözlenir. Serum magnezyum düzeyi 15-17 mg/dl olduğunda kas paralizisi, solunum durması, 30-35 mg/dl'de kalp durması gelişir. Bu nedenlerden ötürü MgSO₄ tedavisi, kan düzeylerinin kontrolü ile uygulanmalıdır.

Magnezyumun antidotu kalsiyum glukonattır ve magnezyum zehirlenmesi durumlarında uygulanır. İdrar miktarının 100ml/saatten az olduğu, patella refleksinin kaybolduğu ve solunum sayısının dakikada 12'nin altında olduğu durumlarda magnezyum tedavisine son verilmelidir (45).

Nöbet profilaksisi için ağır preeklampsik tüm kadınlara travay indüksiyonu esnasında MgSO₄ uygulanmalıdır. Ancak hafif preeklampsi için profilaksi tartışmalıdır. ACOG, ağır preeklampside magnezyum sülfatı önermektedir (43). Ancak ACOG, tüm hafif preeklampsi

olguları için magnezyum tedavisini önermemiştir. Magnezyum sülfat uygulamada nihai karar hastanın ve travayın durumuna ve hekimin görüşüne bağlı olarak verilmelidir.

2.7.6 Eklampsi tedavisi

Eklampsi, gebeliğin yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Maternal mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Beyin kanaması, pulmoner ödem, renal, hepatik ve solunum yetmezliği başlıca ölüm nedenleridir. Maternal ve fetal mortalite ve morbiditeyi en aza indirebilmek için acil tedavi gerektirir.

Maternal vital fonksiyonların desteklenmesi: İlk olarak hızlı bir şekilde yapılması gereken hastanın nöbet anında kendisine zarar vermesini önleyici tedbirlerin alınması ve solunum yolunun açık tutulmasıdır. Bu amaçla nöbet sırasında dilini ısırması için “airway”, tahta spatül veya sert kauçuk dişler arasına yerleştirilir. Kafa ve etraf travmalarını önleyici tedbirler alınır. Yeterli maternal oksijenizasyon sağlanır. Tükürük ve kusmukların havayollarına aspirasyonunu önlemek için yana yatırılır, ağızda biriken köpüklü ve kanlı salgılar sonda ile temizlenir, gerekirse nazotrakeal sonda ile aspirasyon yapılır. Ayrıca hastaya hemen bir damar yolu açılmalı ve kalıcı idrar sondası takılmalıdır.

Konvulsiyonların kontrol altına alınıp tekrarının önlenmesi: Konvulsiyonların durdurulması ve tekrarının önlenmesinde ilk tercih ilaç $MgSO_4$ 'dır. İntramüsküler enjeksiyonlar ağrılı ve %0,5 oranında abse oluşumuna neden olabileceğinden intravenöz yol tercih edilmelidir. Tekrarlayan ataklarda 2 gr bolus $MgSO_4$ yapılmalıdır. Mg tedavisine rağmen ataklar kontrol altına alınamıyorsa, diazem (10 mg İV) veya thiopentone (50mg İV) denenebilir ve son çare olarak genel anestezi ve entübasyon uygulanabilir.

Hipertansiyonun kontrol altında tutulması: Akut antihipertansif tedavi ile ağır hipertansiyonun kontrol altına alınması gerekir. Antihipertansif ilaç kullanımında ilaçlar arasında belirgin bir üstünlük gösterilememiştir. Seçim klinisyenin tecrübe ve klinik yatkınlığına bağlıdır.

Sıvı tedavisi: Plazma hacim genişleticilerin yararı konusunda yeterli kanıt yoktur. Kristalloidler, 85 ml/saat veya saatlik idrar miktarı en az 30 ml olacak şekilde verilmelidir.

Maternal hipoksinin düzeltilmesi: Maternal konvülsiyonların kontrolünden sonra arteryel kan gazlarına bakarak maternal hipoksemi ve/veya asideminin varlığı kontrol edilmelidir. Tekrarlayan konvülsiyonlar, aspirasyon, kullanılan antikonvülsif ilaçların solunum depresyonu yapıcı etkileri ile maternal hipoksemi ve/veya asidemi gelişebilir. Özellikle miyokard üzerine depresif etkiye sahip anestezi ilaçlarının kullanımından önce, maternal hipoksemi ve/veya asideminin düzeltilmesi gerekir.

Tetkikler: Eklampsi pek çok organ ve sistemi etkileyen bir hastalıktır. Hemoglobin, trombosit sayısı, transaminazlar, üre, kreatinin ve oksijen saturasyonu sık kontrol edilmelidir. Fokal nörolojik defisit veya uzun süreli koma olgularında beyin MRG ya da BT çekilmesinde yarar vardır.

Doğum: Eklampsinin kesin tedavisi doğumdur. Fetusun gelişimi için gebeliğin uzatılmasında yarar yoktur. Ancak öncelikle gebenin genel durumunun düzeltilmesi gerekir. Konvülsiyonlar ve hipertansiyon kontrol altına alınmalı, hipoksi düzeltilmelidir. Vajinal doğum tercih edilen doğum şeklidir. Ancak serviksin uygun olmadığı koşullarda genellikle sezaryen uygulanmaktadır. Doğum sonrası da en az 24 saat yoğun takip devam etmelidir. Eklampside tercih edilecek anestezi epidural anestezi olmalıdır ve bu konuda deneyimli anesteziistlerce uygulanmalıdır. Eklampsi maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenidir. Her zaman önlenabilir bir olgu değildir. Uygun şartlara sahip merkezlerde hospitalize edilerek, konvülsiyonların önlenmesi, kan basıncının kontrol altına alınması, hipoksinin önlenmesi ve uygun zamanda doğumun gerçekleştirilmesi ile en iyi yaklaşım sağlanabilir.

2.7.7 Postpartum yönetim

Preeklampsi doğumdan sonra düzelir. Ancak hastaların kan basıncı postpartum da yüksek kalabilir. Hastaneden taburcu olmadan önce karaciğer fonksiyon testleri ve platelet ölçümlerinin düştüğü görülmelidir. Ayrıca nöbetlerin çoğu ilk 24 saatte ve hemen hemen tümü ilk 48 saatte olmak üzere, üçte bir kadarı postpartum dönemde meydana gelir (38). Bu nedenle magnezyum sülfat profilaksisine postpartum 24 saat süreyle devam edilmelidir.

Postpartum dönemde persistan trombositopeni varlığında platelet sayısının normale gelmesi için deksametazon kullanımı (2 doz 10 mg İV 6 – 12 saatte bir, ardından 2 doz 5 mg İV 6 – 12 saatte bir) önerilmektedir (46). Bununla birlikte, 2004 yılında gerçekleştirilen bir Cochrane analizinde, kortikosteroid tedavisinin maternal mortalite ve plasenta dekolmanı,

pulmoner ödem ve karaciğer komplikasyonları gibi maternal sonuçları etkilemediği sonucuna varılmıştır (47). Daha yeni bir çalışma da, kortikosteroidlerin HELLP sendromunda platelet sayısını artırırken, maternal morbiditeyi iyileştirmede doğrudan etkili değildir (48).

Yüksek kan basıncı postpartum nifedipin ya da labetalol tedavisi ile kontrol altına alınabilir. Kronik hipertansiyon tanısı almış hastalar hariç kan basıncı postpartum 12 hafta içinde normale döner.

2.8 Preeklampsinin komplikasyonları

Preeklampsi tanısı konmaz ve tedavi edilmezse, birçok ciddi komplikasyon meydana gelebilir. Bu komplikasyonlar maternal ve fetal olarak iki gruba ayrılabilir.

2.8.1 Maternal komplikasyonlar

Eklampsi: Preeklampsi tablosuna tonik ve klonik konvülsiyonların eklenmesi olup, preeklampsi hastalarının % 1'inde oluşur. Konvülsiyonlar serebral korteks kökenlidir, santripedaldır. Yüzden ve üstten başlayarak bütün çizgili kaslara yayılır. Çizgili kasların istemsiz kasılmalarına solunum kasları ve diyaframın katılması ile solunum durur, anoksi gelişir. Çene kaslarının sürekli kasılması ile dil ısırılabilir, hatta bazen kopabilir. Gebelerde konvülsiyonlar genellikle öncü belirtiler sonrasında olabildiği gibi bazen de baş ağrısı, vizüel bozukluklar, ödem, proteinüri ve hipertansiyon gibi uyarıcı belirtiler olmadan aniden gelişebilir. Konvülsiyonlar gelişmeden önce görülebilen uyarıcı semptomlar arasında şiddetli ve sebat eden baş ağrısı, görmede bulanıklık, fotofobi, irritabilite, geçici mental değişiklikler, epigastrik ağrı, bulantı ve kusma bulunmaktadır. Eklampsi, % 0,5- 14 oranında mortaliteye yol açar, intraserebral hemoraji en sık rastlanan ölüm sebebidir. Perinatal mortalite % 10-28 oranında olup, kısmen prematürite ve fetal gelişme kısıtlılığına bağlıdır. Eklampsideki intrauterin ölümlerin çoğunluğu plasenta dekolmanına bağlıdır. Eklampsilerin % 50'si, çoğunluğu 3.trimesterde olmak üzere antepartum dönemde, % 25'i doğum esnasında, % 25'i erken lohusalıkta olur. Eklampsi sonrasında çoğunlukla tam iyileşme gerçekleşme birlikte, nadiren nöbetlerin çok şiddetli geçmesi sonrasında beyin hasarı oluşabilir. Araştırmalar, magnezyum sülfat tedavisinin eklampsi riskini yarı yarıya azalttığını ve anne ölüm oranlarını düşürdüğünü göstermiştir.

HELLP sendromu: HELLP ismi, bazı kelimelerin kısaltmasından oluşmaktadır:

- H** – hemoliz
- EL** – yükselmiş karaciğer enzimleri (elevated liver enzymes)
- LP** – düşük platelet sayısı (low platelet)

Hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, trombosit sayısında azalma ile kendini gösteren bir sendromdur. Tüm gebeliklerin %0,1-0,6'sında oluşur. Hemoliz, anormal periferik yayma, plazma laktik dehidrogenaz seviyesinde artma (>600 U/l) ve bilirubin seviyesinde artma ($>1,2$ mg/dl) ile kolayca saptanabilir. Trombositopeni, trombosit sayımı ile kolayca anlaşılabilir ($<100.000/cc$). Hepatik hasar muhtemelen hipoperfüzyon ve hepatik hipoksi ile ilgili olup serum aminotransferaz seviyesinde artma (>70 U/l) ve yine laktik dehidrogenaz konsantrasyonunda yükselme (>600 U/l) ile belirlenebilir. Küçük hepatik damarlardaki mikrovasküler trombozis, ayrıca hepatik doku nekrozuna neden olur ve dolayısıyla karaciger enzimlerinin kandaki konsantrasyonlarının yükselmesine katkıda bulunur.

En yaygın klinik semptomlar kırıklık, keyifsizlik, epigastrik ağrı ve sağ üst kadranda hassasiyettir. Komplikasyonlar % 13-65 oranında görülüp en sık rastlananlar dissemine intravasküler koagülopati (DİK), ablasyo plasenta, akut renal yetmezlik ve pulmoner ödemdir. HELLP ile karışabilen hastalıklar arasında gebelikte akut karaciğer yağlanması, apandisit, diabetes insipitus, safra kesesi hastalıkları, gastroenterit, glomerülonefrit, hemolitik üremik sendrom, hepatik ensefalopati, hiperemezis gravidarum, idiyopatik trombositopeni, böbrek taşları, peptik ülser, pyelonefrit, sistemik lupus eritematozus, trombotik trombositopenik purpura ve viral hepatittir.

HELLP sendromu en az eklampsi kadar tehlikelidir ve daha sık görülmektedir. Tek tedavisi mümkün olduğu kadar çabuk bebeğin doğurtulmasıdır. Bebek için en önemli problem prematür doğumdur.

Serebral hemoraji: Serebral hemoraji, beyne kan akımının bozulmasından ve yeterli oksijenasyon sağlanamamasından kaynaklanır. Preeklampsinin nadir bir komplikasyonudur. Diyastolik basıncın 110 mmHg'dan fazla olduğu olgularda intraserebral hemoraji riskinin arttığı önceki çalışmalarda gösterildiğinden, antihipertansif tedavinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Kalp yetmezliği ve pulmoner ödem: Şiddetli preeklampsilerde sol ventrikül yetmezliği olabilir. Pulmoner kapiller wedge basınç yaklaşık 20-25 mmHg olduğunda saf kardiyojenik pulmoner ödem kendini gösterir. Bu hastalarda sık rastlanan düşük kolloid onkotik basınç

veya artmış kapiller permeabilite, pulmoner ödemin daha erken oluşmasına neden olur. Uzamış oksitosin infüzyonu ile dengesiz ve yanlış sıvı tedavisi de pulmoner ödem oluşumunu kolaylaştırır.

Böbrek yetmezliği: Böbreklerin yetersiz perfüzyonuna bağlı akut tübüler nekroz ve daha uzun süren renal iskemi de glomerül hasarı ve kortikal ödemle sonuçlanabilir. Renal vazokonstriksiyon ve hipovolemi, şiddetli preeklampside sık görülür. Akut kortikal nekroz, akut tübüler nekroz gibi reversibl bir lezyon değildir.

Karaciğer hasarı: Hepatik iskemi sonucu subkapsüler hematom oluşup hemoraji aşırı olabilir ve nadiren hepatik rüptürle sonuçlanabilir.

Dissemine intravasküler koagülopati: Şiddetli preeklampsilerde görülebilen dekolman plasenta olgularında, tromboplastin gibi prokoagülanların salınımına bağlı olarak akut koagülopati oluşabilir.

2.8.2 Fetal komplikasyonlar

Preeklampsinin fetal komplikasyonları arasında büyüme kısıtlılığı, prematürite, düşük doğum ağırlığı ve ölü doğum bulunmaktadır. Ayrıca, hipertansif gebeliğin fetusu erişkin hayatında kardiyovasküler olaylar için risk altına soktuğu ile ilgili kanıtlar bulunmaktadır (49).

Preeklampside gözlenen mikrovasküler bozukluk nedeniyle plasental perfüzyonda azalma ve sonuçta intrauterin gelişme kısıtlılığı ortaya çıkabilir. Preeklampsi büyüme kısıtlılığı riskinde artma ile ilişkili olmakla birlikte, preeklampitik kadınların yaklaşık yarısının bebekleri gestasyonel yaşı ile uyumlu ağırlıktadır ve hatta gestasyonel yaşa göre büyük de olabilirler.

Yapılan bir araştırmada; diyastolik kan basıncının >95 mmHg olması durumunda fetal mortalitenin 4 kat arttığı saptanmıştır. Hipertansiyonun belirgin proteinüri ile birlikte olması ise bu oranı 7 kat arttırmaktadır. Yine şiddetli preeklampitiklerde sık rastlanan plasenta dekolmanı da perinatal mortalite oranını artıran nedenlerden biridir. Ayrıca kullanılan antihipertansif ilaçlar da perfüzyon basıncında aşırı düşme sonucu fetusu yetersiz kanlanma riskiyle karşı karşıya bırakmaktadır. Böylece preeklampsinin kendisi kadar preeklampsi için uygulanan değişik tedavi rejimleri de perinatal mortalitenin artmasından sorumlu olmaktadır.

2.9 Preeklampsinin öngörülmesi ve önlenmesi

Bazı klinik çalışmalarda, gebeliğin erken dönemlerinde yüksek plazma homosistein seviyelerinin saptanması, preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliğinin görülme olasılığını arttırmıştır (50). Gebeliğin 22-24. haftalarında uterus arterinin Doppler incelenmesinde anormal velosite, yüksek direnç indeksi ve erken diyastolik çentiklenmenin görülmesi preeklampsi için ikinci trimesterdeki risk göstergeleridir (51). Daha yeni çalışmalarda ise serum sFlt-1, sEng ve PIGF nin birlikte bakılmasının preeklampsi tanısını öngörme olasılığını arttırdığı ileri sürülmüştür (52).

Preeklampsinin önlenmesiyle ilgili birçok öneriler ileri sürülmüştür (53-54). Düşük riskli gebelerde kalsiyum alımının faydası görülmemekle beraber yüksek riskli gebelerde ciddi yan etkilerin (fetal ölüm) azaldığı tespit edilmiştir. Diyetle tuz kısıtlamasının preeklampsi önlemede rolü gösterilememiştir. Düşük doz aspirinin düşük riskli nulliplarlarda preeklampsi sıklığına etkisi bulunamamıştır. Yüksek riskli kadınlarda ise düşük doz aspirinin preeklampsi, erken doğum ve perinatal ölümü yaklaşık %10 azalttığı saptanmıştır. Antioksidan C ve E vitaminlerinin verilmesiyle gerek düşük gerekse yüksek riskli gebelerde faydası görülmemiştir. Folik asit kullanımı ise nöral tüp defekti, olası diğer doğumsal anomaliler ve kardiyovasküler defektler için tüm gebelerde önerilmektedir.

2.10 Rekürrens

Önceki gebeliğinde preeklampsi geçiren kadınlarda preeklampsinin rekürrens riski, termde yaklaşık olarak %10 civarındadır. Bir kadında ağır preeklampsi gelişirse (HELLP sendromu ve/veya eklampsi de dahil), sonraki gebeliğinde preeklampsi gelişimi riski %20 civarındadır (55). Preeklampsi gebeliğin ne kadar erken döneminde ortaya çıkarsa rekürrens riski o kadar artar.

2.11 Fetal Stres

Fetal distres kısaca, fetusun stres altında olmasıdır (56). Perinatal mortalite ve morbiditenin azaltılması için fetal distres semptomlarının erken tanınması zorunludur. Fetal distres kronik veya akut olabilir. İyi bir monitorizasyon ile tüm doğum hastalarının en az %20' sinde fetal distres saptanabilir (57).

2.11.1 Akut Fetal Distres

Travay başında, ortasında veya kronik plasenta yetersizliği zemininde aniden gelişir.

Fetusa oksijen akışını daraltarak akut fetal distrese yol açan nedenler (58).

1) Anneye ait nedenler:

- a) Uterin hipertoni (tetanik kontraksiyonlar, aşırı oksitosin kullanımı)
- b) Azalmış uterin kan akımı (akut kalp yetersizliği, hipotansiyon, şok)
- c) Azalmış kan oksijenasyonu (hipoksi, hiperkapni).

2) Plasenta ve eklerine ait nedenler:

- a) Plasenta dekolmanı
- b) Plasenta previa
- c) Kordon kompresyonu (düğüm, prolapsus, dolanma)
- d) Plazental yedeklerin yetersizliği (postmatürite, plasentanın erken yaşlanması)
- e) Vasa previa rüptürü

Akut stress belirteçlerinden belli başlıcaları umbilikal kordon kan gazları analizi, Apgar skoru ve fetal kalp hızı görüntülemesidir.

i)APGAR SKORLAMASI Her yenidoğan bebekte doğar doğmaz klinik değerlendirme yapılmalıdır. Bu değerlendirmenin amacı;

1- Acil girişim veya özel bakım gerektiren bir durum olup olmadığının belirlenmesi,

2- Majör veya minör bir anatomik anomali varlığının saptanması,

3- Daha sonraki muayeneye esas oluşturacak bulguların kaydedilmesidir

1952 yılında Virginia APGAR tarafından geliştirilen Apgar skoru, yenidoğan bebeğin klinik durumunun çabuk bir şekilde değerlendirilmesini sağlayan bir yöntemdir (59-61).

PARAMETRE

PARAMETRE	PUAN		
	0	1	2
Kalp ritmi	Kalp sesleri yok	<100/dk	>100/dk
Solunum	Yok	Yüzeyel, düzensiz	Düzenli Kuvvetli
Kas Tonusu	Genel hipotoni	Ekstremitelerde hafif fleksiyon	Hareketli,ekstremiteler fleksiyonda
Refleks irritabilite	Yok	Yüzde hafif mimik	Hareket,ağlama,öksürük
Deri rengi	Siyanoze veya soluk	Ekstremiteler siyanoze,gövde pembe	Ekstremiteler ve gövde pembe

8-10 puan arası; bebeğin iyi durumda olduğunu,

4-7 puan arası; bebeğin tehlikede olduğunu,

0-4 puan arası; bebeğin durumunun çok ağır ol

Apgar skorlaması doğumu takiben 1, 5. ve nadendirilir. Bu skor doğumda bebeğin ne kadar yeniden canlandırılmaya gereksinim duyduğu ve yeniden canlandırma çabalarına nasıl yanıt verdiği hakkında oldukça doğru retrospektif bir fikir verir. Beş objektif bulgudan oluşan 10 puan bebeğin durumunun mükemmel olduğunu gösterir, fakat bebeklerin çoğunda değişik derecelerde akrosiyanoz gözlemlendiği için 10 tam puan nadiren verilir. **1. dakika Apgar skoru;** genellikle umbilikal kanın pH asfiksini ve yardımcı solunum gereksiniminin bir göstergesidir (62). **Beşinci dakika Apgar skoru;** yenidoğan dönemindeki ölümlerin ve ileriki nörolojik gelişimin değerlendirilmesi açısından, birinciye göre daha doğru bir fikir verir. Skorlamadaki komponentlerden kas tonusu, deri rengi ve refleks irritabilite fizyolojik maturasyona bağlıdır. Maternal sedasyon veya analjezi yenidoğanın kas tonusu ve refleks irritabilitesini azaltabilir (60) 1. ve 5. dakika Apgar skoru düşüklüğü, bebeğin resüsitasyona gereksinim duyduğunun en iyi kanıtıdır. Düşük bir skor her ne kadar hipoksinin bulgusu olsada, diğer faktörlerden de etkilenmiş olabilir. Apgar skorunun tek başına nörolojik zedelenmelere neden olduğunu söyleyebilmek için 10. dakika Apgar skorunun 0-3 olmasının yanısıra, erken prenatal konvulziyon ve uzamış hipotoni olması gerekir. Yinede bunlardan biri tek başına ağır veya uzun seyirli asfiksi oluştuğuna dair yeterli bulgu olamaz.

ii) UMBİLİKAL KORDON KAN GAZLARI TAYİNİ

Umbilikal kordon kan pH ve asit-baz dengesi neonatal iyilik halinin objektif göstergesidir. Umbilikal kanda metabolik asidoz yoksa intrapartum asfiksi olası değildir.

Umbilikal arter kanında hidrojen iyonunun artması ve pH'ın 7.20 olması asidemi olarak kabul edilir. Yapılan çalışmalara göre, 7.10–7.19 arasındaki pH değerlerinde, bebeklerin %83'ü canlı ve aktiftir. Klinik olarak etkin asidemi 7,0'ın altındaki pH değerlerinde görülür..

Normal Umbilikal Arter kan gazı Değerleri:

pH $7,24 \pm 0,07$

PO₂ (mmHg) $17,9 \pm 6,9$

PCO₂ (mmHg) $56,3 \pm 8,6$

Bikarbonat (HCO₃) (mEq/L) $24,1 \pm 2,2$

Base excess (BE) (mmol/L) $-3,6 \pm 2,7$

2.11.2 Kronik Fetal Distres

Kronik fetal distres, büyüme ve gelişmeyi etkileyen subletal fetal bozukluk dönemini tanımlamaktadır (56).

Plasental, fetal, maternal nedenleri vardır.

1. Anneye ait nedenler (63-64)

- a. Diyet (besin alım yetersizliği, enflamatuvar barsak hastalıkları, pankreatit, geniş barsak rezeksiyonu).
- b. Hipoksi (astma, kistik fibrozis, siyanotik kalp hastalıkları, bronşektazi, kifoskolyoz, yüksek rakımlı bölgelerde yaşama).
- c. Vasküler bozukluklar (preeklampsi, kronik hipertansiyon, kollajen vasküler hastalık, diabetes mellitus).
- d. Renal hastalıklar (glomerulonefritler, arteriolar nefroskleroz)
- e. Hematolojik hastalıklar (orak hücreli anemi, diğer hemoglobinopatiler)
- f. Uterus anomalileri
- g. Çevresel nedenler (sigara, alkol, eroin, kokain, antikonvulsif ilaçlar, antimetabolitler)

2. Fetusa ait nedenler

- a. Çoğul gebelikler
- b. İkizler arasında transfüzyon sendromu
- c. Konjenital enfeksiyonlar (CMV, rubella, HSV, sifiliz, toksoplazma)

- d. Kromozomal anomaliler (13, 18, 21 Trizomiler, Turner sendromu, delesyonlar)
- e. Konjenital anomaliler (Mikrosefali, anensefali, kardiyovasküler defektler, gastrointestinal ve genitoüriner anomaliler, iskelet displazileri).

3. Plasentaya ait nedenler

- a. Anormal kordon insersiyonu (Valemantoz insersiyon)
- b. Placenta dekolmanı
- c. Placenta previa
- d. Placental infarktlar
- e. Placenta sirkum vallata
- f. Koryoanjiyoma

Kronik fetal distress tanısına götürebilecek en erken çalışmalar, her antenatal ziyaret yapılacak uterus fundusunun ve karın çevresinin ölçümüdür. Bunlar fetal büyümenin kabaca göstergesidir. Ultrasonografi ile yapılan ölçümler geride seyreden fetal büyümeyi daha doğru olarak saptayabilir. Ultrasonografik inceleme ile biparietal çap, baş çevresi, femur uzunluğu, fetal karın çevresi gibi parametreler ölçülerek erken dönemden itibaren fetal gelişim izlenebilir. Fetal vücut hareketleri, fetus sağlığının bir belirtisi olarak değerlendirilmektedir. Kardiyotokografi ile fetal kalp ritm değişimleri izlenir.

Oksijen transferi yetersizleşmişse traselerde hipoksinin ağırlık derecesini tespit etmek çok kolaylaşmıştır. Klinikte kronik placenta yetersizliği ikinci trimestrede başlamışsa, fetus organlarında “simetrik” bir gelişme geriliği vardır. Bu gruba genetik yapısı nedeniyle küçük ve sağlıklı çocuklar da girer. Placenta yetersizliği üçüncü trimestrede başlamışsa, doğan çocuklarda orantısız “asimetrik” gelişme geriliği vardır (65).

Bunların yanında yapılan birçok çalışmada uteroplacental hipoperfüzyona sekonder salınan stress hormonları ve bazı biyoşimik belirteçler kullanılmıştır.

2.12 TİROİD BEZİ VE FONKSİYONLARI

Tiroid bezi embriyolojik olarak dördüncü faringeal keseden gelişen, larenksin hemen altında, trakeanın onunde her iki yanda yerleşmiş olan 20-30 gram ağırlığında bir iç salgı bezidir.

Kısmen sternokleidomastoid kası altında yerleşen sol ve sağdaki iki lob kolaylıkla palpe edilebilir. Bu loblar krikoid kıkırdağın tam altında istmus aracılığıyla birleşirler Tiroid bezi, çok sayıda 150-300 mikron capındaki kapalı folikullerden oluşur. Follikullerin icini dolduran kolloid denen madde, follikulleri çevreleyen kubik epiteloid hucrelerce salgılanır. Koloidin başlıca maddesi, molekulu icinde tiroid hormonlarını da tutan büyük bir glikoprotein yani tiroglobulindir. Salgı follikulere gectikten sonra vucutta fonksiyon yapabilmesi icin once

follikul epitelinden kana absorbe edilmesi gerekir. Tiroid bezi, dakikada kendi ağırlığının yaklaşık beş katı kadar kan akımına sahiptir. Tiroid bezi vucut metabolizması hızı üzerinde büyük etkisi olan iki önemli hormonu salgılar: Tiroksin (T4) ve Triiyodotironin (T3). Tiroid bezi aynı zamanda kalsiyum metabolizması için önemli olan Kalsitonin hormonunu da salgılamaktadır.

TİROİD HORMONLARININ FİZYOLOJİSİ

T4, T3 ile birlikte tiroid dokusundan salgılanan, vücudun karbonhidrat, yağ, protein metabolizmasını düzenleyen bir hormondur (66). T4 kanda dolaşan tiroid hormonlarının %95'ini oluşturur. Vucuttaki bütün T4, tiroid bezi tarafından sentezlenir ve salınır. T4 inaktif prohormon olup etkisini T3'e dönüşerek gösterir. Periferik dokuda metabolize olan T4'un %40-50'si T3'e dönüşür. T4'un %20'si ise organik şekilde gaitayla itrah edilir. T4'un yarı omru 6-8 gün iken ; turnover hızı 10 gündür. T3 ise tiroid hormonlarını hücrelerde aktif olan formudur. T4'ten yaklaşık 4-5 kat daha etkilidir. T3'un ancak %20'si tiroid bezinden sentezlenirken büyük 22 kısmı tiroid bezi dışında T4'un 5 no'lu C atomundaki iyodun deiyodinizasyon ile oluşmaktadır (67,68).

T3, T4'e göre kanda çok daha az bulunur. Yarılanma omru ise yaklaşık 1 gündür(47). T3 ve T4'un tiroid bezinde oluşum basamakları şöyledir:

- 1-Tiroglobulin sentezi.
- 2-İyodun tiroid tarafından plazmadan aktif transportla alınımı.
- 3-İyot iyonunun oksidasyonu ve organifikasyonu: İyod tiroglobulindeki tirozine bağlanır ve iyodotirozinler (MIT-DIT) oluşur.
- 4-Mono ve di iyodinize tirozinlerin birleşerek, tiroglobulin molekulunun bir parçası olan tironinleri oluşturması (coupling).
- 5-İyodotirozin ve tironinlerin tiroglobuline bağlı olarak kolloid içine salınımı.
- 6-Kolloid endositozu.
- 7-Tiroglobulin proteolizisi ile T3 ve T4 serbestleşmesi.
- 8-T3 ve T4'un kana salınımı.

Tiroid hormonlarını salgılanması TSH tarafından düzenlenmektedir. Tirotropin olarak da bilinen TSH, hipofiz ön lobundan salgılanan, glikoprotein yapısında bir hormondur. En önemli görevi tiroid hormonu yapımını uyarmasıdır. TSH salgılanması hipotalamik bir hormon olan tirotropin releasing hormon (TRH) tarafından uyarılır; T3 ve T4 tarafından negatif feedback ile inhibe edilir (69).

TSH tiroid fonksiyonlarının tüm basamaklarını hızlandırmakta olup, tiroid hücrelerinde büyümeye ve fonksiyonel kapasitede artışa yol açmaktadır. TSH etkisini, hücre membranı reseptörlerine bağlanarak adenil siklaz aktivitesini arttırmak yoluyla gösterir. Bu enzim ATP'den siklik-AMP oluşumunu uyarır. Bu sırada oluşan enerji iyodurum hücre içine aktif taşınmasında kullanılır. Siklik-AMP ve 3'-5- AMP hormonların etkisini ayarlarlar. Tiroid hormonları etkilerini intraselluler T3'un spesifik bir nukleer reseptöre bağlanarak gösterirler. T3 reseptörleri ilgili genlerin regulator

elementlerine bağlanarak spesifik m-RNA sentezini ve buna bağlı protein sentezini düzenlerler. Hipofiz on lobunda ve beyinde intraselluler T3 ihtiyacı T4'den elde edilirken; kalp, iskelet kası gibi dokularda ise T3 plazmadan alınır. T3 hücre içinde en aktif tiroid hormonu olmasına rağmen; serum T4 konsantrasyonu TSH ile daha iyi korelasyon gösterir.

TİROİD HORMONLARINI KANDA TAŞINMASI

Tiroid hormonları kan dolaşımında proteinlere bağlanarak taşınır. Plazmada T4'un %99.9'u, T3'un ise %99.7'si proteinlere bağlanarak taşınır. Kanda pek az miktarda bulunan ve proteinlere bağlı olmayan serbest T3 ve T4 (FT3 ve FT4) , bunların proteinlere bağlı olanlarıyla dinamik denge halindedir. Bu proteinler; tiroksin bağlayan globulin (TBG), tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA) ve albumindir (70). TBG bir alfa globulindir. TBG T4'e T3'ten daha sıkı bağlanır. TBG'nin ancak %30'u doymuş durumdadır. TBG miktarının azalıp çoğalması tiroid hormon miktarını etkiler, fakat serbest hormon miktarı değişmeden kalır. Tiroid bezinin TBG miktarındaki değişmelere rağmen, serbest tiroid hormon miktarını sabit tutma özelliği 'serbest tiroid hormonu hipotezi' olarak adlandırılır. T4'un % 60'ı TBG'ye, %30'u TBPA'ne, %10'una yakın kısmı albumine bağlanırken sadece %0.03'u serbest olarak kanda dolaşır(48,50). T3'un ise %70'i TBG'ne, %30'una yakın kısmı albumine bağlanırken, %0.3'u serbest olarak kanda dolaşır. T3, TBPA'ne hiç bağlanmaz.

TİROİD HORMONLARININ FONKSİYONLARI

Tiroid hormonlarını vucutta iki önemli etkisi bulunmaktadır.:

- 1)Tüm metabolizma hızının artırılması
- 2)Cocuklarda buyumenin stimulasyonu.

Tiroid hormonları beyin, retina, dalak, testis ve akciğer gibi birkaç doku dışında vücudun tüm dokularında metabolik aktiviteyi artırır. Çok miktarda hormon salgılandığında metabolizma hızı normalin 60-100 katı kadar yukselebilir. Aynı zamanda protein katabolizma hızı da artmakla beraber protein sentez hızı da artar. Genlerde buyume hızlanır, me

ntal işlevler uyarılır ve birçok iç salgı bezlerinin aktivitesi artar. Tiroid hormonlarının önemli bir etkisi, fetal yaşamda ve postnatal dönemin ilk birkaç yılında beynin büyüme ve gelişmesini sağlamasıdır. Eğer 24 fetusta yeteri kadar tiroid hormonu salgılanmazsa, beynin gelişmesi hem doğumdan önce hem de doğumdan sonra geri kalır. Doğum sonrası en kısa zamanda tiroid tedavisi uygulanmazsa çocuk omur boyu mental retarde kalabilir.

TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

Tiroid işlevini yansıtan spesifik tek bir test yoktur. Bu nedenle pek çok test geliştirilmiştir.

TSH, Serum total T4, serum total T3 ve free T4, free T3 yoğunluklarının ölçülmesi tiroid işlevlerinin değerlendirilmesinde uygulanması gereken ilk testlerdir. Serum total tiroksin (TT4) konsantrasyonları, TBG'ne bağlı olan T4'u ve serbest ve biyolojik aktif olan free T4 (FT4)'u; total T3 (TT3) ise TBG'ne bağlı T3'U ve az miktardaki FT3'u içerir (71).

Tiroid hormonlarının serum total yoğunlukları tiroid işlevleri dışında taşıyıcı protein farksiyonundaki değişikliklerden de etkilendiği için tiroid hormonlarının direkt serbest formlarının (örn; FT4) ölçülmesi tercih edilmelidir. Primer tiroid bozukluklarından ileri gelen TT3 ve TT4 değişmelerini, TBG değişikliklerinden ayırmak ancak TBG değerini saptamakla mümkündür. TBG miktarının azalıp çoğalması tiroid hormon miktarını etkiler, fakat serbest hormon miktarı değişmeden kalır. Kendi başına bir tiroid testi olmayan triiodotironin uptake (T3U), serum TBG konsantrasyonunun indirekt olarak tahmini için en uygun testtir. T3U, TBG'nin işgal edilmemiş bağlama bölgelerini ölçmek yoluyla tiroid hormonlarıyla TBG'nin doygunluk derecesini gösterir. Serbest tiroksin indeksi (FT4) ise serumda serbest tiroksin konsantrasyonunun gerçek miktarıyla ilişkilidir.

PLASENTA VE TİROİD FONKSİYONLARI

HCG, TSH benzer yapıda olan glikoprotein yapıda bir hormondur ve plasentadan bol miktarda salgılanır. HCG'nin TSH reseptörlerine bağlanma kapasitesi vardır ancak zayıf bir uyarıcı etkisi söz konusudur. Normal gebelikte artmış HCG düzeyleri 10. haftada bile tiroid hormonlarında minimal bir değişiklik yapar. 8-10. haftalarda hafif ve geçici serum FT4 miktarında artma ve TSH düşüşü görülür. Trofoblastik hastalıklardaki yüksek HCG seviyeleri ise hipertiroidizme neden olabilir. Placenta TRH benzer yapıda hormon sentezler fakat bunun fizyolojik önemi bilinmemektedir. TSH, T3 ve T4 çok düşük oranda plasentadan geçer. Placenta'nın, T3 ve T4'u inaktif metabolitine çeviren 3-iodotironin deiodinaz aktivitesi yüksektir. Bu enzim maternal T3 ve T4'un fetusa geçmesini engeller. Bu nedenle maternal ve fetal tiroid hormonları birbirlerinden bağımsızdır. Maternal tiroid hormonlarının eksikliği veya fazlalığı minimal olarak fetusu etkiler. Graves hastalığındaki maternal TSH-reseptör antikorları plasentadan geçerek fetal tiroidi uyabilir. Aynı şekilde maternal otoimmün

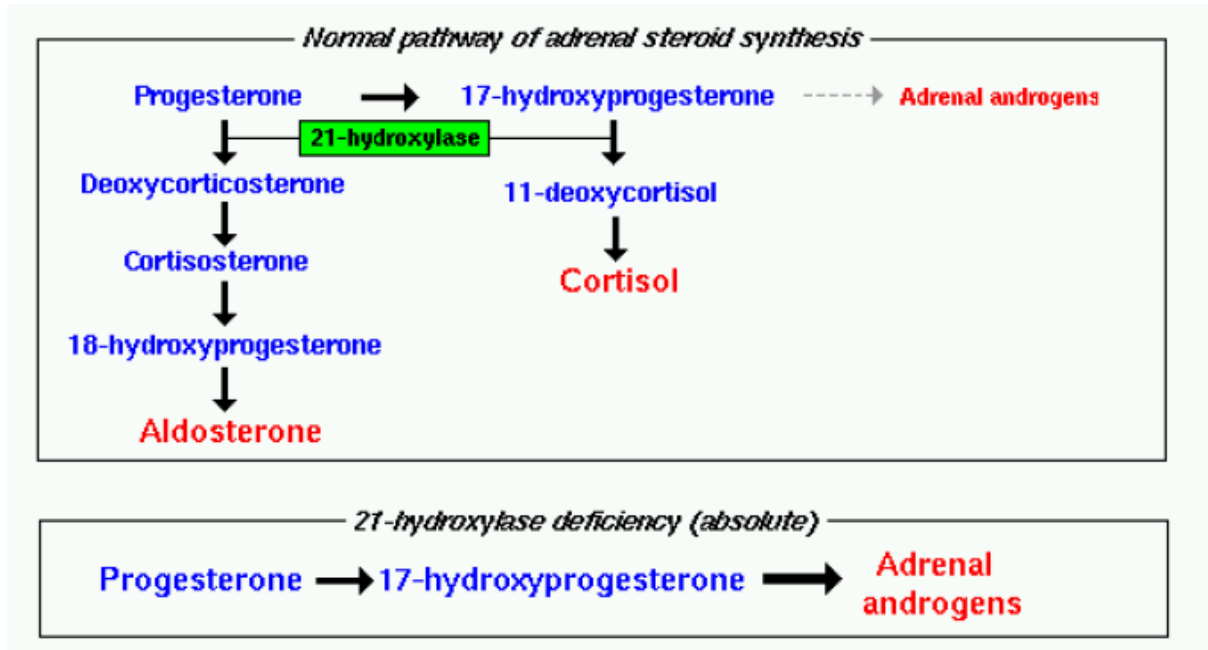
tiroiditte antitiroid antikorları plasentadan geçerek fetal hipotiroidiye neden olabilir. Maternal tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisinde kullanılan ilaçlar plasentayı rahatlıkla geçer ve fetusu etkilerler (72).

FETAL TİROİD FİZYOLOJİSİ

Fetal tiroid fonksiyonu ilk trimesterin sonunda başlar. Bundan önce, normal fetal beyin gelişiminin maternal kaynaklı T4 ve transselüler olarak T4'ten oluşmuş T3'e bağlıdır. T4; 5-8 haftalık gebelikten itibaren görülebilir. 11. Hafta itibarıyla konsantrasyonu maternal dolaşımdakinin 100 kat daha fazlasıdır. Bu safhada, maternal hipotiroidi fetal beyin gelişimi üzerinde ters etkilere neden olabilir. Fetal FT4 ve TT4 erişkin düzeylerine gebeliğin 36. haftasında ulaşır. Fetal TSH erişkin TSH düzeyinden daha yüksektir ve fetal T3 ise düşüktür. Relatif olarak yüksek T4 düzeyleri fetal beyinde intrasellüler olarak T3'e dönüşümüne yol açar. Fetal tiroid disfonksiyonu meydana gelirse, maternal kaynaklı T4 normal nörolojik gelişim için gereklidir. Plasental perfüzyon çalışmaları normal term gebelikte, çok az (0.008 %) maternal T4'un fetusa geçtiğini göstermiştir. Ne var ki, T4'un plasental deiyodinizasyonunun inhibisyonu bu transferi 2700 kat artırır ve böylece fetal düzeyler maternal konsantrasyonların 30%'una ulaşırlar. Fetal tiroid disfonksiyonu ile komplike gebelikte, deiyonidaz III inhibe edilir ve bu fetusa ek olarak T4 transferine yol açarak, fetal periferik T4 deiyodinizasyonu azaltırken fetal beyinde T3'un intrasellüler aktivasyonunu artırır. Böylece sürekli hasardan kaçınılmış olur. Özetle; 10 haftalık fetusta tiroid folikülleri ve T4 sentezi saptanmıştır. 10. haftadan itibaren fetal serum TSH, T4 ve TBG seviyelerinde progresif bir artış görülür. Fetal serum T3 düzeyleri 25. haftada saptanır. Total ve serbest T4 seviyesi 36. haftada erişkin düzeylere ulaşır. Termde fetal serum T3 düzeyleri erişkin düzeylerinin yarısı kadardır. Fetal serum T4 düzeyleri giderek artarken fetal serum TSH düzeylerinin de artması fetusta tiroid bezi-hipofiz arasındaki negatif feedback mekanizmasının henüz olgunlaşmamasına bağlıdır. Doğumdan sonra 30. dakikada serum TSH hızla artarak peak yapar ve 24. saatte de T3 ve T4 hormonları peak yapar (73).

2.13.2 17-HİDROKSİPROGESTERONE

1992 yılında 17-hidroksiprogesteron (17-OH) düzeyine bakılarak konjenital adrenal hiperplazi hastalığı ile ilgili tarama testi kullanılmaya başlanılmıştır. Doğum sonrasındaki fizyolojik 17-OH düzeyleri tanımlanmıştır (74-77). Preterm infantlarda başlangıçta term infantlara göre daha fazla olması gerçekten de bunlarda konjenital adrenal hiperplazi olacağı anlamına gelmez. Yine de intrauterine strese sekonder hipotalamik hipofiz adrenal korteks aksinin uyarılmasına sekonder fetal steroid sentezinin uyarılmasına bağlanmıştır. Artmış postnatal kortizol seviyeleri preeklampatik veya amniyotik enfeksiyona sekonder doğan prematur infantların karakteristigidir (78-82). Bu mekanizmalardan yola çıkılarak kortizol yolağının öncüsü olan 17-OHP'nin intrauterine stress belirtici olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Gelişmiş ülkelerde preterm doğum insidansı %5-10 arasında değişmekte olup 2 homojen grup arasında (preklampsi ve amniyon sıvı enfeksiyonu) eşit olarak dağılmaktadır. Bakterinin amniyon sıvıya bulaşması ve plasentaya uzanması strese yol açarak erken doğuma neden olur. Bu fetuslar genelde iyi beslenmekte olup otopsi raporlarında fetusun bu strese granulopoietik cevap ve bronşla ilişkili lenfoid doku oluşturarak reaksiyon verdikleri saptanmıştır (83-85). Preeklampatik anne bebeklerinde ise kronik fetal stres bebeklerde amniyotik enfekte bebeklere göre daha zayıf ve prematur doğdukları tespit edilmiştir (86-88).



2.13.3 Normoblastlar

Fetal Hematopoez

Embriyo ve fetusta kan yapımı mezoblastik, hepatik ve miyeloid olmak üzere üç ayrı evreye ayrılır. Mezoblastik evre, gebeliğin 14. gününde embriyonal mezenkimal dokudan oluşan kan hücrelerinin vitellus kesesinde görülmesiyle başlar. Kan adacıklarının dış kısımlarında damarlar oluşurken, bu adacıklarının ortasında ilk kan hücreleri olan hemasiyoblastlar ortaya çıkar. Embriyoda ilk görülen kan hücreleri kırmızı seri hücreleridir. Bunlar primitive megaloblastik hücrelerdir. Bu primitif hücreler iri çekirdekli ve hipokrom hücreler bunlardan oluşur. Bu tür hematopoez yaklaşık olarak 6 hafta sürer. Gebeliğin 7. haftasından başlayarak eritrosit yapımı normoblastik eritropoez ile olur. Onuncu gebelik haftasında kan yapımının % 90'ı normoblastiktir (89). Gebeliğin ikinci ayının sonunda kan yapımı karaciğere geçer. üçüncü ve dördüncü aylarda karaciğer kan yapımının ana organıdır ve % 50 oranında eritroid serinin yapıldığı yerdir. Fetusta kan yapımı dalak, timus ve lenf bezlerinde de görülür. Beşinci fetal aydan sonra karaciğerde eritrosit yapımı giderek azalır, ancak doğuma kadar tamamıyla kaybolmayabilir. Miyeloid evre dördüncü ve beşinci gebelik aylarında başlar. Doğuma kadar miyeloid ilik dokusu artmaya devam eder. Gebeliğin son 3 ayında kemik iliği kan yapımının ana organıdır. Gebeliğin son günlerinde fetusta kan yapımı erişkine kıyasla üç veya beş kez daha hızlıdır ve kemik iliği tümüyle kırmızı ilik ile doludur.

Bazen çeşitli faktörler kemik iliğini uyarak, çok fazla miktarda eritrosit yapımına neden olur. Bu koşullarda, üretimi durdurmuş olan iliklerde yeniden hücre yapımı olduğu gibi, aktif ilik de hiperplaziye olarak normalden çok daha fazla eritrosit üretir (90). Erken gebelik dönemlerinde, mezoblastik evrede, eritropoetin kan yapımı üzerine etkili değildir. Hepatik ve miyeloid evrelerde hematopoeze etkisi belirgin olarak ortaya çıkar. Fetal eritropoez üzerine maternal faktörlerin etkisi azdır. Eritropoez fetusun kontrolü altındadır.

2.1.2. Alyuvarların Gelişmesi

Kemik iliğinde bulunan pek çok *plüripotent hemopoetik stem hücre*den (çok yonlu potansiyele sahip hemopoetik kök hücre), her tip kan hücresi gelişebilir. Bu hücreler kişinin yaşamı boyunca kan hücresi üretirler, fakat sayıları yaşla azalır. Kök hücreler tek yonlu, *ünipotent* stem hücreye dönüşerek alyuvar ya da akyuvar gibi belirli tip hücrelerin gelişmesine neden olurlar. Bu hücrelere çoğu kez *yönlendirilmiş hücre* adı verilir. Bununla beraber bu unipotent hücreler morfolojik görünimleri bakımından ayırt edilemezler. Gerçekte, pluripotent hücreler gibi geniş lenfositlere benzeyen bir görünümü vardır. Eritrositler seriyeye ait belirlenebilen ilk hücre *proeritroblast*tir. Uzun süreli uyarı ile stem hücrelerden çok sayıda bu hücreler oluşur. Proeritroblastlar bir kere oluştuktan sonra,

bircok kez bolunerek 8-16 tane olgun alyuvar meydana getirirler. Proeritroblastlardan oluşan ilk kuşak, bazik boyalarla boyandığı icin *bazofil eritroblast* adını alır; bu evredeki hucrede cok az hemoglobin sentezi olur. Bundan sonraki evre olan *polikromatofil eritroblastlar*, yeteri kadar kırmızı hemoglobin oluştuğu icin polikromatofilik görünumludur. Daha sonraki bolunmelerde buyuk miktarda hemoglobin sentezinden dolayı kırmızıya boyanan hucrelere *ortokromatik eritroblast* denir. Sonunda bu hucrelerin sitoplazması % 34 oranında hemoglobinle dolduktan sonar nukleusları cok kucuk bir hacme yoğunlaşır ve hucreden atılır. Aynı zamanda endoplazmik retikulum reabsorbe olur. Bu evredeki hucrelere, golgi organı kalıntısı, mitokondri ve pek az oteki endoplazmik organalleri iceren az miktarda bazofilik materyel taşıdığı icin *retikulosit* adı verilir. Retikulosit doneminde hucreler (membran porlarından sıkışarak) diyapedez ile kan kapillelerine gecerler.¹¹ Retikulositlerde kalmış olan bazofilik materyel normal olarak bir iki gun icinde kaybolur, boylece *olgun eritrositler* meydana gelir. Retikulositlerin omurleri cok kısa olduğundan kanın butun alyuvarları icindeki konsantrasyonları % 1'den daha azdır. Olgun eritrosit 8 mm capında, cekirdeksiz, diskoid şekilli ve mikro dolaşımda başarıyla bir taraftan diğer tarafa gecebilmek icin oldukca esnek, katlanabilir yapıdadır; eritrositte membran butunluğu hucre ici ATP yapımıyla devam ettirilir. Ortalama eritrosit yaşam suresi 100-120 gundur (91).

Eritrosit Gelişiminde Eritropoetinin Etkisi

Eritrosit yapımının fizyolojik duzenleyicisi glikoprotein yapısında bir hormon olan EPO (eritropoetin), bobrekte peritubuler kapillerde ortucu hucreler tarafından salınır. Normal şahıslarda, tum eritropoetinin % 90-95'i bobrekte yapılır. Cok az miktarda EPO hepatositler tarafından yapılır. Dolaşımda EPO 6-9 saatlik yarı omre sahiptir. EPO ilik eritroid prekursorleri duzeyindeki spesifik reseptorlere bağlanarak aktivite gosterir. Eritropoetinin kemik iliğinde hemopoetik kok hucrelerden proeritroblastların uretimini stimule ettiği belirlenmiştir. Hızlı hucre uretimi, şahıs duşuk oksijen basıncında kaldığı surece ya da yeteri kadar eritrosit yapılp, dokulara yeterli miktarda oksijen taşınıncaya kadar devam eder; bu değere ulaşıldığında eritropoeitin yapım hızı, gerekli sayıda fakat fazla olmamak uzere, eritrosit uretimini surdurecek duzeye iner.

Preeklampsinin neden olduğu, utero plasental hipoperfüzyona sonucu fetüse yetersiz kan desteğine neden olarak fetuste büyüme geriliğine ve kronik hipoksiye yol açar (92). İntrauterin büyüme geriliği ve fetal distress gibi hipoksik durumlarda normoblast sayısının arttığı gösterilmiştir (93-94).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Ağustos 2009 ve Aralık 2009 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Dr Lütü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne preeklampsisi tanısı ile interne edilen, 26-40. gebelik haftası arasındaki ardışık gebelerin alınması planlanmıştır. Çalışma protokolü yerel etik komite tarafından onaylanmış ve katılan her hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Preeklampsisi ile komplike olan gebelikler, en az iki ayrı ölçümde sistolik kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg ve diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olması ve proteinüri varlığı (> 300 mg / 24 saat ya da spot idrar tahlilinde 2+ ve üzeri) şeklinde tanımlanmıştır. Kan basıncı ACOG 2002 Klinik Uygulama Kılavuzu'nda (12) belirtildiği gibi 10 dakika veya daha fazla dinlenme periyodunu takiben oturur pozisyonda ölçülmüş, sistolik basınç Korotkoff 1. oskültasyon sesi, diastolik kan basıncı Korotkoff 5. oskültasyon sesi esas alınarak değerlendirilmiştir. 10 dakikalık dinlenmeden sonra kan basıncı yüksek olan gebeler, dinlenmeye alınarak 6 saat sonra tekrar kan basınçları ölçülmüş ve kan basıncı $140/90$ mmHg ve üstünde olan gebeler hipertansif olarak kabul edilmiş, yapılan spot idrar analizinde 1+ ve üzeri protein saptanan gebeler preeklampsisi tanısı konularak çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm gebelerden spot idrar tahlili istenerek enfeksiyon bulgusu olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ağır preeklampitik tüm gebeler, Parkland protokolüne göre magnezyum sülfat ile eklampsi profilaksi tedavisi almıştır (95).

Hafif ve ağır preeklampsisi olgularının belirlenebilmesi için ACOG 2002 Klinik Uygulama Kılavuzu'nda belirtilmiş olan kriterler kullanılmıştır. Kontrol grubuna ise benzer şekilde, aynı gebelik haftaları arasında başvuran ve kliniğe interne edilen komplikasyonsuz gebeler alınmıştır. Normal kan basıncına sahip olan (gestasyonel hipertansiyon ya da preeklampsisi bulgusu taşımamalı), 37 – 41. gebelik haftaları arasında doğumu gerçekleştiren (postterm gebelik olmamalı), travay süresinin primigravid hastalar için 18 saatten ve multigravid hastalar için 12 saatten kısa olduğu, diyabet, koryonik ya da başka enfeksiyon, metabolik, endokrin, nutrisyonel ya da hemorajik komplikasyonlar gibi belirgin tıbbi komplikasyonu olmayan, oligo ya da polihidramnios ve İUGK (tahmini fetal ağırlık < 10 . persentil ve umbilikal arter Doppler PI $> \%95$ persentil ve/veya oligohidramnios) olmayan gebeler ise komplikasyonsuz gebelik olarak kabul edilmiştir.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri şu şekilde tanımlanmıştır:

1. Kronik hipertansiyon, diabetes mellitus, antifosfolipid antikor sendromu, karaciğer veya böbrek hastalığı öyküsü, daha önceden tromboemboli öyküsü ve trombofili hastalığı, çoğul gebelik olan hastalar,
2. Fetal konjenital malformasyon, kromozom anomalisi, intrauterin enfeksiyon olan hastalar,
3. Trombosit sayısı ve karaciğer enzimlerini etkileyecek bilinen bir hastalığı olan hastalar.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların ayrıntılı anamnezleri alınmış ve obstetrik bilgileri kaydedilmiştir. Hastalar hastaneye başvurdıklarında, tam kan sayımı, biyokimyasal analiz, stikle idrar testi çalışılmıştır. Umblikal kan örnekleri, doğum esnasında umblikal arter klemplendikten hemen sonra umblikal arterden alınmıştır. Örnekler, 17OHP ve tiroid fonksiyon testleri troponin I için kuru tüpe aktarıldıktan sonra, 2500 g.'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Serum ve plazma örnekleri ayrılarak dondurulduktan sonra, -80°C'de saklanmıştır. Örnekler, Dr Lutfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışılmıştır.

I) 17-OH progesteron : Enzim-bağılı immünosorbent yöntemi ile manuel olarak çalışıldı ve ELx50 yıkama cihazı ile ELx800 mikropate okuyucu cihazı ile ölçüldü.

II)Tiroid Hormon seviyeleri Siemens ADVIA Centaur XP adlı cihaz ile ;TSH: Sandviç kemilüminometrik immünölçüm yöntemi, FT3:Yarışmalı kemilüminometrik immünölçüm yöntemi , FT4: Yarışmalı kemilüminometrik immünölçüm yöntemi ile ölçüldü.

III) Lipid Paneli: Roche Hitachi Moduler DP cihazı ile Trigliserid, total kolesterol ve HDL-kolesterol: Enzimatik kolorimetrik yöntem ile LDL-kolesterol ve VLDL-kolesterol: Friedwald denklemi($VLDL = TG/5$ LDL-kolesterol=TK-(HDL+VLDL) ile hesaplandı.

IV) Normoblast yüzdesi: Kordon kanından hazırlanan yayma havada kurutulduktan sonra 3 dakika May Grünwald ile boyandıktan sonra distile su ile kalan boya artıkları giderildikten sonra 8 dakika Giemsa ile boyandıktan sonra kalan boya artıkları su ile temizlendikten sonra havada kurutulan preperat immersiyon objektifi ile 100 lük büyütmede değerlendirildi. Perferik yaymada normoblast yüzdesi değerlendirildi

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi için, olgulardan elde edilen sayısal veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarılmıştır. The Statistical Package for Social Scienses (SPSS) 16.0 (Chicago, IL, USA) kullanılarak tanımlayıcı ve analitik istatistikler gerçekleştirilmiştir.

Üç grup arasındaki sayısal değişkenler arasındaki farkın anlamlılığı, çalışma parametrelerinin normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda parametrik bir test olan Oneway-ANOVA testi ile, normal dağılıma uygunluk göstermediği durumlarda ise aynı testin non-parametrik karşılığı olan Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiştir. Gruplara ait parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında fark bulunduğu takdirde, ileri analizi için ise Tukey HSD Posthoc testi uygulanmıştır. Kruskal-Wallis testinde gruplar arasında anlamlı fark tespit edildiği durumda, farkın nereden kaynaklandığını test etmek amacıyla gruplar arası ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney-U testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ eşik değer olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Hasta özellikleri

Çalışma süresince kliniğimize başvuran hafif ve ağır tüm preeklampitik gebeler (n=40) ile, preeklampitik olmayan komplikasyonsuz tüm gebeler ise kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır (n=35). Çalışma grubu da hafif preeklampitik grup (n=12) ve ağır preeklampitik grup (n=28) olarak 2 alt gruba ayrılmıştır.

Çalışma grubunda toplam 75 hasta yer almıştır; bu hastaların 35'ü (% 46.6) kontrol grubunu, 12'si (% 16) hafif PE grubunu, 28'i (%37,3) ise ağır PE grubunu oluşturmaktaydı. Çalışma ve kontrol grubunun anne yaşı, doğumda gebelik haftası (gestasyonel yaş), bebeğin doğum ağırlığı ile annenin VKİ'si (Vücut Kitle İndeksi) değerleri açısından karşılaştırılmasına dair veriler Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

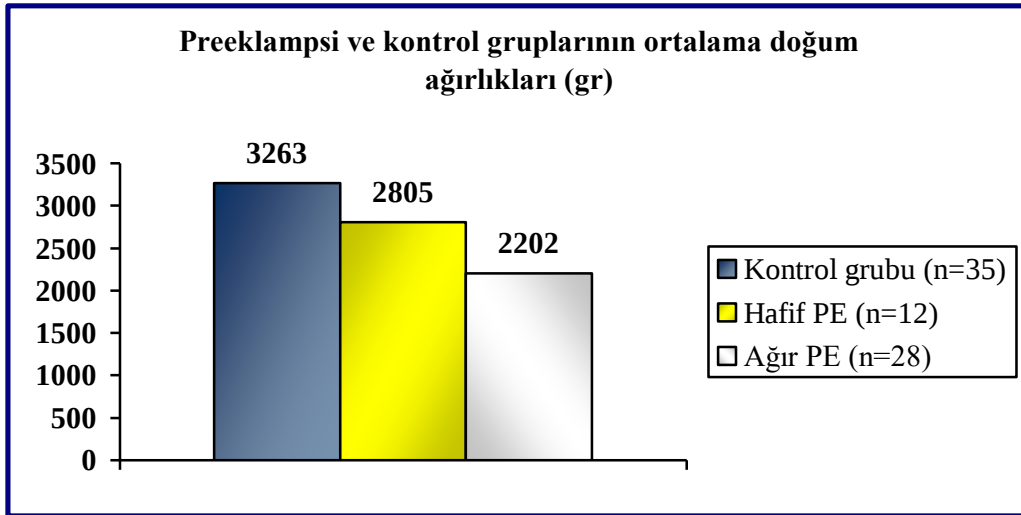
Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların demografik ve başlangıç özellikleri

Özellik	Kontrol (n=35)	Hafif PE (n=12)	Ağır PE (n=28)	p
Yaş (yıl)	27,18 ± 6,2	29,83 ± 5,7	26,75 ± 5,3	0,206
Gestasyonel yaş (hafta)	38,52 ± 1,8	37,08 ± 1,9	34,96 ± 3,7	0,001
Doğum ağırlığı (g)	3243 ± 551	2805 ± 458	2215 ± 833	0,001
Anne VKİ (kg/cm ²)	28,32 ± 3	31,5 ± 5,4	30,19 ± 3,9	0,08

*Tüm değerler ortalama ± standart sapma (SS) olarak verilmiştir.

Çalışma ve kontrol grupları incelendiğinde, ortalama anne yaşı ve vücut kitle indeksi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur (her iki grup için p= 0,001).

Ağır preeklampsi grubundaki hastalar, bekleneneği gibi daha düşük ortalama gestasyonel yaşa sahipti (medyan gestasyonel yaş, kontrol grubu= 38,52 ± 1,8, hafif PE grubu = 37,08 ± 1,9, ağır PE grubu= 34,96 ± 3,7, p= 0,001). Ayrıca ağır preeklampitik gebelerden doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları da diğer gruplardan anlamlı olarak düşüktü.



Şekil 4.1. Çalışma gruplarındaki bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları (gr)
(p= 0,001)

Hastaların biyosimik karakteristikleri

a) Annelerin: Çalışma ve kontrol grupları incelendiğinde, ortalama anne hemoglobin, hematokrit, akuvar ve platelet sayısı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Her eklampsi grubunda kontrole kıyasla bekleneceği gibi daha yüksek LDH, SGOT, SGPT ve ürik asit düzeylerine sahipti (p<0.001).

Tablo Çalışma ve Hasta Gruplarının Anne kanı biyosimik karakteristikleri.

Değişken	Kontrol(n=35)	Hafif PE(n=12)	Ağır PE(n=28)
Anne Hg	11±1.48	11.35±1.31	12.04±1.39
Anne Htc	35.58±4	34.6±3.04	36±3.9
Anne Lökosit	11480±248	11135±2806	11200±400
Anne Platelet	235±75	204±48	203±78
Anne LDH	412±122 ^a	518±124 ^b	687±401 ^b
Anne ürik asid	3.9±0.89 ^a	5.5±1.102 ^b	5.8±1.43 ^b
Anne SGOT	19.4±7 ^a	29.5±38.7	44.8±49.9 ^b
Anne SGPT	10.46±4.7 ^a	24±39.5	28.7±31.2 ^b

^a P<0.001 vs Hafif ve Ağır PE ^b P<0.001 vs Kontrol; PE:Preeklampsi,

a)Fetal kord kanı: Çalışma ve kontrol grupları incelendiğinde, fetus ortalama ortalama platelet, akyuvar, kan gazı kalsiyum, sodyum, klor değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenirken($p<0.001$), hemoglobin, hematokrit, potasyum ve ph değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo)

Table Çalışma ve Hasta Gruplarının Fetal Kord Kanı Değerleri

Değişken	Kontrol(n=35)	Hafif PE(n=12)	Ağır PE(n=28)
Fetal Hg	16.3±1.62	15.2±1.96	15.4±1.58
Fetal Htc	47.3±9.8	46.06±6.2	46.7±4.8
Fetal Lökosit	13480±4200 ^a	10465±2972	9800±4470 ^b
Fetal platelet	249±79 ^a	212±72	169±102 ^b
Fetal ph	7.29±0.8	7.28±0.9	7.3±0.6
Sodyum	129±3.1 ^a	134.5±2.3 ^b	134±4.7 ^b
Potasyum	4.72±0.94	4.41±0.7	4.62±1.31
Kalsiyum	1.03±0.83 ^a	1.15±0.9 ^b	1.14±0.14 ^b
Klor	106±2.89 ^a	103±4.02	104±5.4

^a P<0.001 vs Hafif ve Ağır PE ^b P<0.001 vs Kontrol, ^c P<0.05 vs Hafif ve Ağır PE ^d P<0.05 vs Kontrol ; PE:Preeklampsi,

Çalışma ve kontrol grupları annede sigara kullanımı, mekonyumlu bebek doğumu, klinik olarak koryoamniyonit varlığı, bebekte intrauterin gelişme kısıtlılığı (İUGK) varlığı ve kardiyotokografi ile monitorizasyonda fetal deselerasyon varlığı parametreleri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. Ayrıca, çalışma ya da kontrol gruplarındaki hastaların hiçbirinde fetal ya da maternal taşikardi ve maternal ateş tespit edilmemiştir.

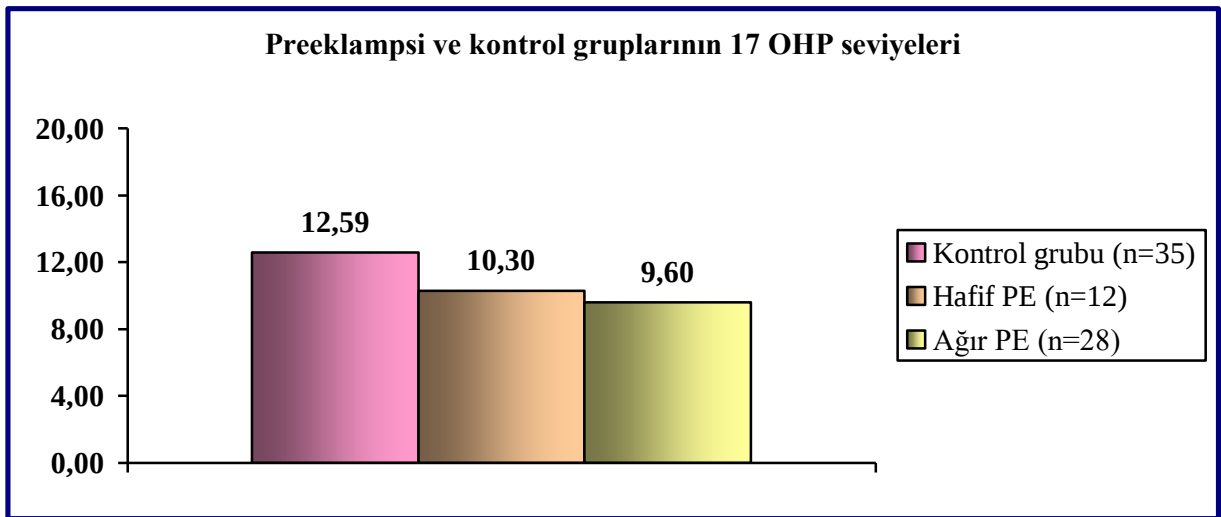
4.2 Umbilikal kord 17OHP seviyeleri

Umbilikal kord ortalama 17 OHP seviyeleri Tablo 4.2’de verilmiştir.

Değişken	Kontrol(n=35)	Hafif PE(n=12)	Ağır PE(n=28)
17 OHP	12.59±4.65	10.3±6.05	9.6±5.24 ^b

^a P<0.05 vs Kontrol ; PE:Preeklamps, 17OHP (17 hidrokspirogesterone).

Umbilikal kord 17 OHP seviyeleri, hafif preeklampstiklerde kontrollere göre daha düşük saptanmış, ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşamazken, ağır preeklampstik hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak daha düşüktür [Kontrol grubu= 12.59±4.65 (n=35); hafif PE= 10.3±6.05 (n=12, p= 0,24), ağır PE= 9.6±5.24 (n=28, p= 0,019)] (Tablo 4.2, Şekil 4.2). Ayrıca, ağır PE grubunda ortalama 17 OHP seviyeleri, hafif PE grubundan daha düşük saptanmış olarak saptanmış, ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0.827).



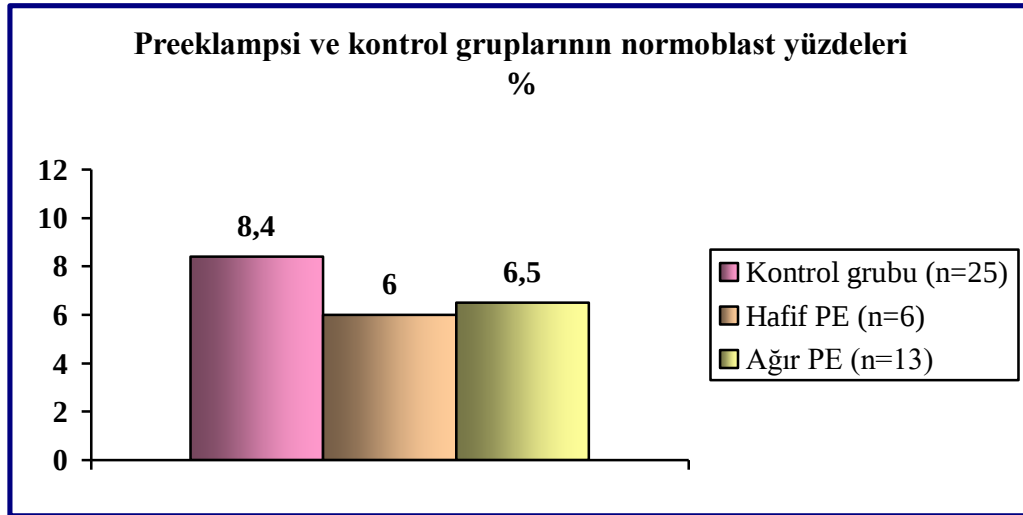
Şekil 4.2. Çalışma gruplarındaki hastaların ortalama umbilikal kord 17OHP seviyeleri (pg/mL) (p= 0,001)

4.3. Umbilikal kord normoblast yüzdeleri

Umbilikal kord normoblast yüzdeleri arasında preeklampatik kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Preeklampatik alt grub analizinde yine benzer şekilde; hafif preeklampatik grupla kontrol grubu arasında ve ağır ve hafif preeklampatik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır [(Normoblast yüzdesi, Kontrol grubu= 8.4 ± 8.67 (n=25); hafif PE= 6 ± 5.05 (n=6, kontrol grubuna göre $p= 0,715$), ağır PE= 6.46 ± 6.06 (n=13), kontrol grubuna göre $p= 0,738$, hafif PE grubuna göre $p= 0,831$)]. (Tablo 4.2).

Değişken	Kontrol(n=25)	Hafif PE(n=6)	Ağır PE(n=13)
Normoblast	8.4 ± 8.67	6 ± 5.05	6.46 ± 6.06

PE:Preeklampsi, 17OHP (17 hidroksiprogesterone).



Şekil 4.3. Çalışma gruplarındaki hastaların ortalama umbilikal kord normoblast yüzdeleri ($p>0.05$).

4.3. Umbilikal kord tiroid fonksiyon testleri

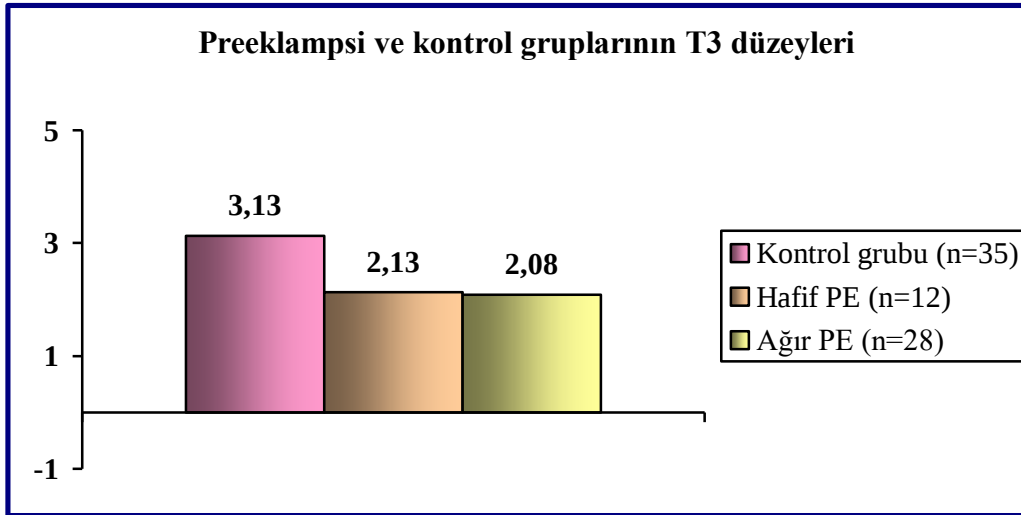
Umbilikal kord tiroid fonksiyon testleri kıyaslandığında T4 VE TSH seviyeleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa saptanmazken(T4 için;p=0.093, TSH için;0,74) T3 seviyeleri preeklampitik grupta kontrol grubuna anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0.007)

Tablo

Değişken	Kontrol(n=35)	Hafif PE(n=12)	Ağır PE(n=28)
T3	3.13±2.82 ^a	2.13±0.24 ^b	2.08±0.41 ^b
T4	12.7±1.87	12.13±1.77	11.5±2.35 ^b
TSH	6.28±3.24	6.91±6.11	6.24±3.02

^a P<0.05 vs Hafif ve Ağır PE ^b P<0.05 vs Kontrol ; PE:Preeklampsi, 17OHP (17 hidroksiprogesterone).

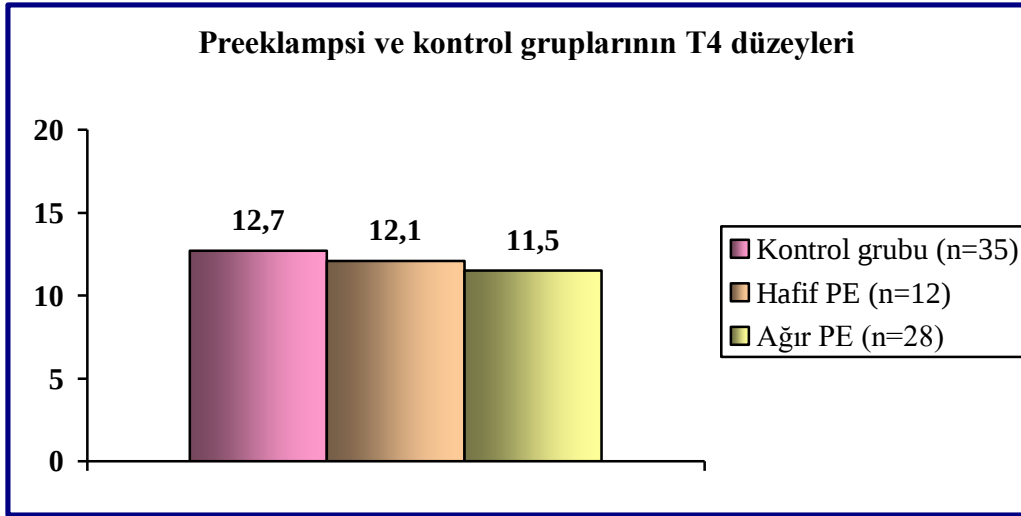
a)T3 seviyeleri: Umbilikal kord T3 seviyeleri, preeklampitik hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0.004) (Tablo 4.2). Hafif preeklampitik grupla kontrol grubu arasında benzer şekilde anlamlı fark saptanmışken (p=0.03), ağır ve hafif preeklampitik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.677).



Şekil 4.3. Çalışma gruplarındaki hastaların ortalama umbilikal kord T3 düzeyleri

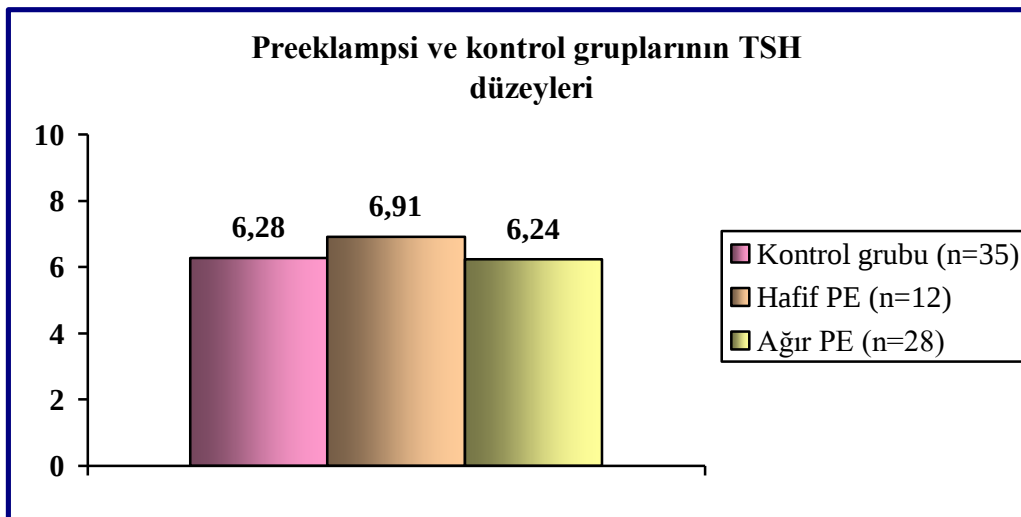
a)T4 seviyeleri: Umbilikal kord T4 seviyeleri için kontrol grubu ile preeklampitik gruplar arasında preeklampitik gruplarda rakamsal olarak düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.09). Hafif preeklampitik grupla kontrol grubu arasında

benzer şekilde istatistiksel fark yokken ($p=0.35$), ağır preeklampitik grupla kontrol grubu arasında ise anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.03$). Ancak ağır ve hafif preeklampitik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.56$).



Şekil 4.3. Çalışma gruplarındaki hastaların ortalama umbilikal kord T4 düzeyleri

a)TSH seviyeleri: Umbilikal kord TSH seviyeleri için kontrol grubu ile preeklampitik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.74$). Preeklampitik alt grub analizinde yine benzer şekilde; hafif preeklampitik grupla kontrol grubu arasında ve ağır ve hafif preeklampitik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır [(TSH seviyesi, Kontrol grubu= 6.28 ± 3.24 ($n=35$); hafif PE= 6.91 ± 6.11 ($n=12$, kontrol grubuna göre $p= 0,432$), ağır PE= 6.24 ± 3.02 ($n=28$), kontrol grubuna göre $p= 0,564$, hafif PE grubuna göre $p= 0,564$)].



Şekil 4.3. Çalışma gruplarındaki hastaların ortalama umbilikal kord T4 düzeyleri

5.Tartışma

Çalışmamızda preeklampitik annelerden doğan fetusların kord kanlarında, preeklampsinin fetus üzerinde yaratabileceği kronik stres etkisini daha önceki çalışmalarda kronik fetal stres belirteçleri olarak belirtilen TSH, 17-OH-P ve normoblast düzeyleri ile olan ilişkisi ayrıca preeklampsinin şiddetiyle bu belirteçlerin düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını araştırılmıştır. Diğer çalışmaların aksine kronik stres belirteci olarak kullanılan 17 OHP ve normoblast yüzdesi değerlerinde kontrol grubu ve preeklampsi grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmazken, 17 OHP seviyeleri açısından diğer çalışmaların aksine ağır preeklampsi ile kontrol grubu kıyaslandığında daha düşük 17 OHP seviyeleri anlamlı saptanmıştır ($p<0.05$). Diğer bir stres belirteci olarak kullanılan normoblast yüzdesi düzeyi ise yine diğer çalışmaların aksine preeklampitik grupta daha düşük saptanmış fakat istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Çalışmamızdaki diğer bir önemli tespit ise kord kanı T3 düzeylerinin eklampitik grupta daha düşük saptanması, alt grup analizinde eklampsi şiddeti arttıkça T3 düzeylerinin tedrici olarak azaldığını saptamamızdır ($p<0.05$).

Preeklampsi tüm gebeliklerin %3-4 unu etkileyen ve genel olarak yılda elli binden fazla maternal olume neden olan kompleks bir hastalıktır (96). Etiyopatogenezi net bilinmemekle birlikte, oksidatif stress altındaki plasentadan salınan faktorlerin sistemik inflamatuvar cevaba yol açtığı bunun da maternal ve fetal endotel disfonksiyona yol açarak preeklampsinin fetus ve anne üzerindeki klinik karakteristik özelliklerinin ortaya çıkmasında rol aldığı düşünülmektedir (97-98). Sitotrofoblastların anormal invazyonu ve plasentayı besleyen maternal uterin spiral arterlerin inkomplet remodelingi yüzünden plasentada oksidatif stres olmakta ve maternal ve fetal sirkulasyona bu maddelerin salinimiyle da endotel disfonksiyon aracılığıyla klinik sorunların oluştugu savunulmuştur. Günümüzde, preeklampsi patofizyolojisinin temelinde yaygın endotel hücre disfonksiyonunun bulunduğu kabul edilmektedir (99-100). Son zamanlarda elde edilen deliller, lipid peroksidasyonu ve antioksidan savunma arasındaki dengesizliğin, preeklampside endotel hücre disfonksiyonuna yol açabileceği sürülmüş, artmış olan oksidan sistemin vücutta birtakım sitokinlerin üretime yol açacağı bunun da dolaylı olarak da defans sistemi dediğimiz birtakım hormonal ve biyokimyasal ürünlerin üretime yol açtığı savunulmuştur.

Preeklampsinin neden olduğu komplikasyonlar fetal ve maternal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Anne ölümlerinin %14' ü ve fetal veya bebek ölümlerinin %18' inden sorumlu olduğu bildirilmiştir (101-102).

Bu kadar yüksek risk arz eden klinik durumun önceden tayin edilmesi, mortaliteyi ve

morbiditeyi en aza indirmek için ideal olan tarama testleri (basit, invazif olmayan, hızlı sonuç elde edilebilen, ucuz, yüksek sensitivite ve prediktif değeri olan yaygın olarak kullanılan) birçok araştırmada kullanılmıştır.

Çalışmamızda kullandığımız stres belirteçlerinden birisi olan 17 OHP fizyolojik rolü henüz net olarak gösterilememiş kortizol sentez yolağında prekürsör bir moleküldür. Literatürde fetal stres belirteci olarak CRH, kortizol ve DHEA-S düzeyleri incelenmiş preeklampitik annelerin bebeklerinin kord kanlarında sağlıklı anne bebeklerinkine göre anlamlı yüksek bulunmuştur (103-104).

Çalışmamızın bir kolu olan fetal kord kanı 17 OHP seviyelerinin araştırıldığı çalışmamız bildiğimiz kadarıyla literatürdeki ilk çalışma olup beklenin aksine preeklampitik grupta anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tam aksine ağır eklampatik grupta sayısal olarak en düşük değerler saptanmıştır. Ersch ve arkadaşlarının preeklampitik anne ve amniyon sıvı enfeksiyonuna sekonder nedenli prematur infantlarda yaptığı çalışmada akut stres belirteçleri olarak bakılan parametrelerde (fetal ph, Apgar Skoru ve baz açığında) değişiklik saptanmazken, kronik stres belirteçleri olan doğum ağırlığı ve 17 OHP düzeyinde belirgin yükseklik saptanmış, 17 OHP için verilen referans aralığın üst zonunda preeklampitik anne bebekleri yer almıştır (105).

Kortizol seviyesinin akut bir belirteç olduğu birçok olaydan etkilenebileceği düşünülerek 17 OHP nin kronik stres belirteci olarak kullanılabileceği yorumlanamıştır. 17 OHP seviyesinin referans aralığının net belirlenemesi, fetal immaturitenin ve veya düşük doğum ağırlığının 17 OHP düzeyinde ne gibi değişiklikler yapacağı net bilinmemektedir. Ayrıca yazarlar 17 OHP düzeyinin kronik bir stres belirteci olarak kullanılabileceğini akut bir stres olan amniyon sıvı enfeksiyonu karşılaştırmalı grup olarak savunmuşlardır. Bizim çalışmamız ise preeklampsisi ciddiyeti ile 17 OHP düzeylerinin kıyaslandığı bir çalışma olup akut ve kronik stresin kıyaslandığı değil iki kronik stres grubunun kıyaslandığı bir çalışmadır. Çalışmamızda bir stres belirteci olarak saptanamaması karmaşık kortizol sentez yolağının fetal kord kanı aracılığıyla saptanan 17 OHP düzeylerinin maternal ve plasental ve fetal kortizol düzeylerinden ne düzeyde etkileneceği net bilinmemesi ve dolayısıyla fetomaternal adaptasyon sürecinin nasıl cevap verebileceği ile yorumlanabilir. Ayrıca bizim çalışmamızın aksine infantların çoğunluğunun immatur olması (<%10 persantil) elde edilen farklılığın nedeni olabilir.

Çalışmamızda kullandığımız diğer stres belirteci ise fetal kord kanı normoblast düzeyidir. Preeklampside normoblast düzeylerinin bir stres belirteci olarak kullanılması düşüncesi preeklampsinin neden olduğu uteroplasental hipoperfüzyona sekonder fetusta

büyüme geriliği ve kronik hipoksi sonucu fetomaternal adaptasyon mekanizmasıyla artmış eritropoietin ve buna paralel olarak artan eirtroblastların artmasıdır (106).

Preeklampsinin neden olduğu, utero plasental hipoperfüzyona sonucu fetüse yetersiz kan desteğine neden olarak fetuste büyüme geriliğine ve kronik hipoksiye yol açar (92).

İntrauterin büyüme geriliği ve fetal distress gibi hipoksik durumlarda normoblast sayısının arttığı gösterilmiştir (93).

Saraçoğlu ve ark. artmış normoblast sayısının akut ve kronik fetal asfikside bir belirteç olduğunu ayrıca 14 normoblast/100 lölosit değerinin fetal asfiksiyi belirlemede kestirim değeri olarak belirtmişlerdir (107). Baschat ve arkadaşları ise artmış normoblast sayısının ve devam eden yüksek normoblast sayısının intrauterin büyüme geriliğinde perinatal komplikasyonlarla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (94).

Birçok çalışmada preeklampitik hastaların infantlarının kord kanında normal gebelerinkine göre artmış normoblast olduğu gösterilmiştir. Ghosh ve ark. neonatal normoblast seviyesi ile kronik antepartum asfiksi ve gebelik ile ilişkili hipertansiyon ve intrauterin büyüme geriliği varlığı arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Diğer bir çalışmada ise preeklampitik annelerin yenidoğanlarında artmış normoblast seviyesi olduğunu ve bunların anormal Doppler bulgularıyla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (108). Daha ötesi fetal normoblastların maternal kanda tespit edildikleri rapor edilmiştir. Bununla birlikte bu normoblastların tüm gebeliklerde gözükmesi ortak bir konsensus oluşturamamıştır (109). Aali ve ark. ise yaptığı çalışmada preeklampiti anne bebeklerinde yüksek normoblast seviyesi saptamışlar fakat normoblast yüksekliğinin asıl nedeninin preeklampsi ve fetal büyüme geriliği varlığında anlamlı olduğu belirtmişlerdir (110). Hasta popülasyonlarının preeklampsi grubunda %22 oranında IUGR ve %36 oranında düşük doğum ağırlığı saptamışlar ve bu grupta belirgin normoblast yüksekliği tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise yukarıda belirtilenlerin aksine fetal kord kanı normoblast yüzdeleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır, bu kadar yüksek oranda düşük doğum ağırlığı tespit edilmemiş ve IUGR a ise hiç rastlanılmamıştır. Preeklampsi alt grup analizinde ise preeklampsi ciddiyeti ile normoblast yüzdeleri arasında da ilişki bulunmamıştır. Normoblast seviyesinin preeklampsi ciddiyetinden ziyade fetal statü ile ilişkili olabileceği düşünülmüş, çalışma grubumuzda intrauterin büyüme geriliği olan fetusların olmamasıyla açıklanmıştır. Çalışmamızdaki en önemli kısıtlılığımız hasta sayımızın az olmasıdır. Bununla birlikte fetal statüyü (kronik hipoksi, eritropoietin seviyesi gibi) belirtecek daha kantitatif yöntemler kullanılmaması diğer önemli bir kısıtlılığımızdır. Preeklampitik yöntem tedavilerimizle gebelere erken müdahalemiz preeklampsinin neden olabileceği komplikasyonları ve bununla birlikte fetusa neden olabilecek

stres belirteçlerini ortadan kaldırdığını düşünmekteyiz. Yukarıda belirten çalışmaların aksine daha az fetomaternal komplikasyonla karşılaşmamız kullandığımız bu stres belirteçlerinin anlamlı olmaması sonucunu doğurmuştur.

Çalışmamızda kullandığımız diğer bir belirteç ise fetal kord kanı tiroid fonksiyon düzeyleridir. Preeklampitik annelerin doğan bebeklerinde plasental tiroid transferinin plasental hipoperfüzyon nedeniyle aksayacağını bununda bu infantlarda hipotiroksinemi düzeyinin daha ciddi seyredeceği tezi savunulmuştur.

Fetal tiroksin (T4) konsantrasyonunun büyük bir kısmı tiroid bezinden, diğer kısmı ise anneden plasenta aracılığıyla transfer olur (111). Doğum sonrası ilk haftalarda preterm infantlarda term infantlara göre daha düşük T4 seviyesi vardır (112,113). Yine de bu dönemde geçici hipotiroksineminin fetusa zararlı olup olmayacağı tartışma söz konusudur. Bazı çalışmalarda geçici hipotiroksinemi ile büyüme geriliği arasında ilişki olduğu saptanmıştır (114-117). Bununla birlikte tiroid replasman tedavisinin neonatal morbidite veya gelişmeye katkısı gösterilememiştir (118-122).

Fetter ve ark . yaptığı çalışmada preklampitik annelerin doğan bebeklerinde sağlıklı annelerin preterm infantlarına göre kord kanında plasental yetersizliğe bağlı daha düşük T4 ve TSH düzeyleri saptamışlardır (123). Doğum sonrasında ise T4 ve TSH düzeylerinde tedrici artış saptamışlar bununda hipotalamo hipofizer aksın sağlam olduğunu işareti olarak yorumlamışlardır. Daha da ötesi fetal statusu kötü olan infantlarda bunun daha da ağır olduğunu belirten araştırmacılar hormonal düşüklüğün fetal kompensasyonun bir sonucu bir nevi düşük T3 normal TSH sendromu benzeri bir durum olduğunu belirtmişlerdir fakat çalışmalarındaki T3 seviyeleri arasındaki benzerlik hakkında yorum yapmamışlardır. Belet ve ark. ise preeklampsinin yol açtığı fetoplasental T4 transferinin bozulması sonucu preklampitik anne bebeklerinin kord kanında daha düşük T3 ve T4 düzeyleri saptamıştır (124). Doğum sonrası artan TSH düzeyinin ise yine intakt olan hipotalamo hipofizer aksın kanıtı olduğunu savunmuşlardır. Narin ve ark. ise yukarıdaki çalışmaların aksine fetal kandan yaptığı çalışmalarda preklampitik annelerin infantlarında T4 ve TSH düzeylerini normal saptarken, yüksek T3 seviyesi ve tiroid bezlerinde büyüme saptamışlardır (125). Bizim çalışmamızda ise umbilikal kord T4 ve TSH seviyeleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa saptanmazken, T3 seviyeleri preklampitik grupta kontrol grubuna anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Alt grup analizinde ağır preklampitik grupta hafif preklampsiye göre daha düşük T3 seviyeleri saptanmıştır. Çalışmamızda saptadığımız T4 ve TSH normalken düşük T3 seviyelerine rastlanılması preeklampsinin yarattığı strese fetusun adaptasyon cevabı olarak

olarak yorumlanmış, düşük T3 sendromu ile uyumlu olduğu düşünülmüştü. Birçok kritik hastalık durumuna düşük sT3 sendromunun eşlik ettiği bilinmektedir.

Düşük sT3 sendromu, düşük sT4 ve yüksek TSH düzeyleri ile karakterize olan gerçek hipotiroidizmden farklıdır ve TSH değerleri beklenen pituiter tiroid aksı reaktivitesini göstermez. Düşük sT3 sendromunun patofizyolojisinde hem santral hem de periferel değişikliklerin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (126-129). Başlıca patofizyolojik mekanizma, periferel dokularda sT4'ün sT3'e çevrilmesinden sorumlu 5'-monodeiyonidaz I ve II (D1 ve D2) enzimlerinin aktivitelerindeki azalmadır (130). Sitokinlerin düşük T3 sendromunun gelişmesinde etkili oldukları gösterilmiştir. İnterlökin 6 (IL6), tümör nekrozis factor- α ve nükleer factor (NF) kappa β aktivasyonunun düşük sT3 sendromundaki potansiyel rollerine dikkat çekilmiştir (131-132). Önerilen diğer mekanizmalar; bozulmuş nükleer bağlanma, tiroid hormonlarının dağılımında kayma ve proteinlere bağlanmada değişikliklerdir . Ayrıca düşük sT3 sendromunun, santral hipotiroidizmin bir formu olarak ortaya çıkabileceği de ileri sürülmüştür. Doğum sonrası tiroid fonksiyon testlerinin değişimini takip etmemiz ve düşük T3 sendromundan sorumlu tutulan 5'-monodeiyonidaz I ve II (D1 ve D2) enzim ve sitokin aktivitelerini kantifiye etmemiz çalışmamızın en büyük kısıtlılığı olsa da preeklampside sitokinlerin rolünün önemini gösteren, preeklamptik gebelerde serbest radikaller ile antioksidan sistemler arasındaki denengenin bozulduğu, özellikle yoğun miktarlarda plasental dokuda olmak üzere tüm dokuda kontrol edilemeyen sitokin aracılıklı lipid peroksidasyonun meydana geldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (133-137).

Kaynaklar

1. Duley L. Pre-eclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. Br Med Bull. 2003;67:161–176.
2. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet. 2002;77:67–75 .
3. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. Science. 2005;308:1592–1594.
4. Roberts JM, Redman CWG. Preeclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. Lancet. 1993;341:1447–1451.
5. Barker DJ. Fetal origins of cardiovascular disease. Ann Med 1999;31(suppl 1):3–6.

6. Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, Lindheimer MD, National Heart Lung and Blood Institute. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2003;22(2):109-27.
7. .
8. .
9. .
10. .
11. .
12. .
13. .
14. Goldberg CA, Schrier RW: Hypertension in pregnancy. *Semin Nephrol* 11:576, 1991.
15. Ito M, akamura T, Yashimura T, Koyama H, Okamura H. The blood pressure to infusion of angiotensin-II during normal pregnancy: Relation to plasma angiotensin-II concentration, serum progesterone level, and mean platelet volume. *Am J Obstet Gynecol*; 166:1249, 1992.
16. Kaplan , NM: *Clinical Hypertension*. Sixth Edition 1994, s .343.
17. Baker PN, Broughton P F, Symonds EM: Longitudinal study of platelet angiotensin-II binding in human pregnancy. *Clin Sci*;82:337, 1992.
18. (Wang Y, Walsh SW, Guo J, Zhang J: Maternal levels of prostacyclin, thromboxan, vitamin E ,and lipid peroxides throughout normal pregnancy. *Am. J. Obstet.Gynecol*: 165:1690,1991-
19. Friedman SA:Preeclampsia: a review of the role of prostoglandins *Obstet Gynecol*.71:122,1988.
20. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens* 2008;2:484-94.
21. -Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183 (1):S1-22.
22. Karumanchi SA, Lindheimer MD. Preeclampsia and the kidney: footprints in the urine. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Apr;196(4):287-8.
23. Menzies J, Magee LA, Macnab YC, Ansermino JM, Li J, Douglas MJ, Gruslin A, Kyle P, Lee SK, Moore MP, Moutquin JM, Smith GN, Walker JJ, Walley KR, Russell JA, von Dadelszen P. Current CHS and NHBPEP criteria for severe preeclampsia do not uniformly predict adverse maternal or perinatal outcomes. *Hypertens Pregnancy*. 2007;26(4):447-62.

24. Cunningham FG, Leveno KL, Bloom SL, Gilstrap LC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics, 22nd ed. New York, New York: McGraw-Hill Co, 2005: 1237.
25. Witlin AG, Saade GR, Mattar F, Sibai BM. Risk factors for abruptio placentae and eclampsia: analysis of 445 consecutively managed women with severe preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(6 Pt 1):1322-9.
26. Zeeman GG, Vollaard ES, Alexander JM, McIntire DD, Cunningham FG "Delta preeclampsia"2- a hypertensive encephalopathy in normotensive women *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:S140
27. Hirshfeld-Cytron J, Lam C, Karumanchi SA, Lindheimer M. Late postpartum eclampsia: examples and review. *Obstet Gynecol Surv.* 2006;61(7):471-80.Review.
28. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(6):1520-6.
29. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C, de Swiet M, Fletcher G, Jokinen M, Murphy D, Nelson-Piercy C, Osgood V, Robson S, Shennan A, Tuffnell A, Twaddle S, Waugh J. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ.* 2005;330(7491):576-80.
30. Cunningham FG, Gant NR, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Haulth JC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics. Pp. 567-619 21st Edition, McGraw-Hill, Connecticut, 2001
31. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension* 2005; 46:1243-9
32. Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI working group on research hypertension during pregnancy. *Hypertension* 2003; 41:437-45)
33. Lindheimer MD, Umans JG. Explaining and predicting in preeclampsia. *N Eng J Med* 2006;355:1056-8
34. Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA. Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Ann Rec Med* 2007; 59:61-78
35. Lowe DT. Nitric oxide dysfunction in the pathophysiology of preeclampsia. *Nitric oxide* 2000; 4(4):441-58.
36. Jonsdottir LS, Arngrimsson R, Geirsson RT, Sigvaldason H, Sigfusson N. Death rates from ischemic heart disease in women with a history of hypertension in pregnancy 1995 *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74(910):772-6
37. McMaster MT, Zhou Y, Fisher SJ. Abnormal placentation and syndrome of preeclampsia. *Semin Nephrol* 2004; 24:540-7).

38. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 39. Bölüm 2. Basım, Güneş Kitabevi, İstanbul, 2006
39. Waugh JJ, Clark TJ, Divakaran TG, Khan KS, Kilby MD. Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;103(4):769-77.
40. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004;103:981-91.
41. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(1):S1-S22.
42. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol*. Feb 2005;105(2):402-10.
43. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia, ACOG practice bulletin. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2002; 67-75
44. Madazlı R. Gebelik ve hipertansiyon/ preeklampsia yönetimi. *Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Klavuzları*, s 573-579, Güneş Kitabevi, İstanbul, 2005.
45. . Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(6):1520-6.
46. Martin JN Jr, Perry KG Jr, Blake PG, May WA, Moore A, Robinette L. Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(5):1011-7.
47. Matchaba P, Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD002076.
48. Svenningsen R, Morken NH, Kahn JA: Corticosteroids in the treatment of HELLP-syndrome? *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006, 126:2253-2256.
49. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335(7627):974.
50. Hogg B, Tamura T, Johnston K, Dubard M, Goldenberg r. Second trimester plasma homocysteine levels and pregnancy induced hypertension, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:805-9).

51. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C, et al. The preeclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of preeclampsia in the community. *BMJ* 2005; 330:576-80
52. Widmer M, Villar J, Benigni A, Conde-Agudelo A, Karumanchi SA, Lindheimer MD. Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors. *Obstet Gynecol* 2007; 109:168-80
53. Duley L, Henderson-Smith D, Meher S. Altered dietary salt for preventing preeclampsia, and its complications. *Cochrane Database Sys Rev* 2005
54. Askie LM, Duley L, Henderson-Smith D, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia: meta analysis of individual patient data. *Lancet* 2007; 369:1765-6
55. Sullivan CA, Magann EF, Perry KG Jr, Roberts WE, Blake PG, Martin JN Jr. The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(4):940-3.
56. Beischer NA, Mackay EV, Colditz P. *Obstetrics and the newborn: an illustrated textbook: Fetal Distress*. London, WB Saunders, 434, 1997.
57. Martin L. Pernoll & Eduardo Herrera. *A lange medical book Current Diagnosis* 24:617, 1994).
58. Quilligan JE, Zuspan FE. Current therapy in obstetrics and gynecology. In: Lawrence DD, eds. *Antepartum fetal surveillance*. Philadelphia: Saunders: 1995; 405-409.
59. Can G: Yenidoğanın Değerlendirilmesi. Neyzi O, Ertuğrul T (Eds.) *Pediyatri*. 3. Baskı. Cilt 1, İstanbul: Tayt Ofset, 1993: 344- 346.
60. Şenses DA: Yenidoğan Bebeğin Değerlendirilmesi. Kınışçi H, Gökşin E (Eds.). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Melisa Matbaacılık, 1996: 214-219. 22.
61. Solakoğlu D, Tuzcu M: Apgar Skorunun Doğru ve Yanlış Kullanımı. *Literatür Pediyatri Eki* 1997; 153: 6-7. 74
62. Morgan GE, Mikhail SM: *Clinical Anesthesiology*. 2nd ed. Stamford: Appleton & Lange, 1996: 705-725.
63. Martin L. Pernoll & Eduardo Herrera. *A lange medical book Current Diagnosis* 24:617, 1994.
64. Sexton M, Hebel JR. A clinical trial of change in maternal smoking and its effect on birth weight. *JAMA* 251: 94, 1984.)

65. Quilligan JE, Zuspan FE. Current therapy in obstetrics and gynecology. In: Lawrence DD, eds. Antepartum fetal surveillance. Philadelphia: Saunders: 1995; 405-409
66. Vural S, Cetin ET, Tuzlacı U, Tağ T: Klinik Teşhiste Labotatuvar. Nurettin Uycan Cilt ve Basım Sanayi AŞ, İstanbul 1986, ss 116-127.).
67. Burrow GN: The Thyroid Gland in Pregnancy. In Friedman EA (Cons Ed):Volume 3 in the Serious Major Problems in Obstetrics and Gynecology. WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto 1972, pp 1-30.
68. Sencer E, Molvalılar Ş: Tiroid Hastalıkları (Tanı ve tedavisinde yeni gelişmeler). Bayark Matbaacılık, İstanbul 1988, ss 1-31.
69. Brent GA: the molecular basis of thyroid hormone action. N Engl J Med 1993;331:847
70. Oppenheimer JH: Role of plasma proteins in the binding distribution and metabolism of the thyroid hormones. N Eng J Med 1968;278:1153-1162
71. Mestman JH: Endocrine Diseases in Pregnancy. In Sciarra JJ(ed): Sciarra Gynecology and Obstetrics. The William Byrd Pres, Philadelphia 1987, Vol 3,Chap 23, pp 8-14..
72. Roti E, Gnudi A, Braveverman LE. The placental transport synthesis and metabolism of hormones and drugs which affect thyroid function. Endocrine Rev 1983;4:131.
73. Thorpe-Beeston JG, Nicholaides KH, McGregor AM. Fetal Thyroid function. Thyroid 1992;2:207.
74. Gruneiro-Papendieck L, Prieto L, Chiesa A, Bengolea S, Bossi G, Bergada C. Neonatal screening program for congenital adrenal hyperplasia: adjustments to the recall protocol. Horm Res. 2001;55:271-7.
75. Linder N, Davidovitch N, Kogan A, Barzilai A, Kuint J, Mazkeret R. Longitudinal measurements of 17alpha-hydroxyprogesterone in premature infants during the first three month of life. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999;81:175-8.
76. Nordenstrom A, Wedell A, Hagenfeldt L, Marcus C, Larsson A. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: 17-hydroxyprogesterone levels and CYP21 genotypes in preterm infants. Pediatrics. 2001;108:E68.
77. Torresani T, Grueters A, Scherz R, Burckhardt JJ, Harras A, Zachmann M. Improving the efficacy of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia by adjusting the cut-off level of 17alpha-hydroxyprogesterone to gestational age. Screening. 1994;3:77-84.
78. Challis JR, Smith SK. Fetal endocrine signals and preterm labor. Biol Neonate. 2001;79:163-7.

79. Falkenberg ER, Davis RO, DuBard M, Parker CR Jr. Effects of maternal infections on fetal adrenal steroid production. *Endocr Res.* 1999;25:239–49.
80. Goland RS, Tropper PJ, Warren WB, Stark RI, Jozak SM, Conwell IM. Concentrations of corticotrophin-releasing hormone in the umbilical-cord blood of pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Reprod Fertil Dev.* 1995;7: 1227–30.
81. Hanna CE, Jett PL, Laird MR, Mandel SH, LaFranchi SH, Reynolds JW. Corticosteroid binding globulin, total serum cortisol, and stress in extremely low-birth-weight infants. *Am J Perinatol.* 1997;14:201–4.
82. Pike IL. Maternal stress and fetal responses: Evolutionary perspectives on preterm delivery. *Am J Hum Biol.* 2005; 17:55–65.
83. Hebisch G. Cytokine levels in five different fluid compartments during amniotic fluid infection and labour. *Adv Exp Med Biol.* 1997;43:87–90.
84. Stallmach T, Karolyi L. Augmentation of fetal granulopoiesis with chorioamnionitis during the second trimester of gestation. *Hum Pathol.* 1994;25:244–7.
85. Ersch J, Tschernig T, Stallmach T. Frequency and potential cause of bronchus-associated lymphoid tissue in fetal lungs. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16:295–8.
86. Hiett AK, Brown HL, Britton KA. Outcome of infants delivered between 24 and 28 weeks of gestation in women with severe pre-eclampsia. *J Matern Fetal Med.* 2001;10:301.
87. Stallmach T, Karolyi L, Lichtlen P, Maurer M, Hebisch G, Joller H. Fetuses from preeclamptic mothers show reduced hepatic erythropoiesis. *Pediatr Res.* 1998;43:349–54.
88. Stallmach T, Hebisch G, Orban P, Lu X. Aberrant positioning of trophoblast and lymphocytes in the feto-maternal interface with pre-eclampsia. *Virchows Arch.* 1999;434: 207–11.
89. Gedikoğlu G, Ağaoğlu L. Kan hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici.* Cilt 2. 2.B. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 1993. s.347-63.
90. Guyton A. Tıbbi fizyoloji, cev. Gokhan N, Cavuşoğlu H. Cilt 1. 3.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1989. s.59-71).
91. Adamson JW, Logo DL. cev. Kılınç Y. Anemiler ve polisitemiler. In: Brunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison iç hastalıkları prensipleri, cev. ed. Sağlık Y.* Cilt 1. 15.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004. s.348-53.)

92. Cunningham FG, Leveno KJ, Blomm SL et al. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Williams Obstetrics, 22nd edn. New York: McGraw-Hill, 2005; 761–800.
93. Ghosh B, Mittal S, Kumar S, Dadhwal V. Prediction of perinatal asphyxia with nucleated red blood cells in cord blood of newborns. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 81: 267–271.
94. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Harman CR. Neonatal nucleated red blood cell count and postpartum complications in growth restricted fetuses. *J Perinat Med* 2003; 31: 323–329.
95. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1984;1;148(7):951-63.
96. Duley L. Pre-eclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. *Br Med Bull.* 2003;67:161–176.
97. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science.* 2005;308:1592–1594.
98. Roberts JM, Redman CWG. Preeclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet.* 1993;341:1447–1451
99. Mikhail MS, Anyaegbunam A, Garfinkel D, Palan PR, Basu J, Romney SL. Preeclampsia and antioxidant nutrients: decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, alpha-tocopherol, and beta-carotene in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(1):150-7
100. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(5):1200-4.
101. Duvekot JJ, Peeters LLH: adaptasyon için gebelik hemodinamik Anne. *Obstet Gynecol Gözetim* 1994, 49: S1-S14
102. Montan SSNSN: Hipertansiyon Gebelikte - fetal ve bebek sonuç. *Hipertansiyon B6 gebelik* 1987: 337-348.
103. (Goland RS, Tropper PJ, Warren WB, Stark RI, Jozak SM, Conwell IM. Concentrations of corticotrophin-releasing hormone in the umbilical-cord blood of pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Reprod Fertil Dev.* 1995;7(5):1227-30). –
104. Tropper PJ, Warren WB, Jozak SM, Conwell IM, Stark RI, Goland RS. Corticotropin releasing hormone concentrations in umbilical cord blood of preterm fetuses. *J Dev Physiol.* 1992;18(2):81-5

105. Ersch J, Beinder E, Stallmach T, Bucher HU, Torresani T. 17-Hydroxyprogesterone in premature infants as a marker of intrauterine stress. *J Perinat Med.* 2008;36(2):157-60
106. Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12-16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997 ;9(2):94-100.
107. Saracoglu F, Sahin I, Eser E, Gol K, Turkkani B. Nucleated red blood cells as a marker in acute and chronic fetal asphyxia. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 71: 113–118.
108. Axt-Flidner R, Wrobel M, Hendrik HJ et al. Nucleated red blood cell count and Doppler ultrasound in low- and high-risk pregnancies. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000; 27: 85– 88.
109. Mavrou A, Kolialexi A, Antsaklis A, Korantzis A, Metaxotou C. Identification of fetal nucleated red blood cells in the maternal circulation during pregnancy using anti-hemoglobinepsilon antibody. *Fetal Diagn Ther* 2003; 18: 309–313.
110. Aali BS, Malekpour R, Sedig F, Safa A. Comparison of maternal and cord blood nucleated red blood cell count between pre-eclamptic and healthy women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007;33(3):274-8.
111. Vulsma T, Gons MH, De Vijlder JJM. Maternal–fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989; 321: 13–6
112. Kok JH, Hart G, Endert E, Koppe JG, De Vijlder JJM. Normal ranges of T4-screening values in low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1983; 58: 190–4
113. Jacobson BB, Peitersen B, Hummer L. Serum concentration of thyrotropin, thyroid hormones and thyroid binding proteins during acute and recovery state of idiopathic respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 257–64
114. De Vries LS, Heckmatt JZ, Burrin JM, Dubowitz LMS, Dubowitz V. Low serum thyroxine concentrations and neural maturation in preterm infants. *Arch Dis Child* 1986; 61: 862–6
115. Bongers-Schokking JJ, Colon EJ, Hoogland RA, De Groot CJ, Van den Brande JL. Somatosensory evoked potentials in neonates with primary congenital hypothyroidism during the first week of therapy. *Pediatr Res* 1991; 30: 34–9

116. Meyer WJ, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Van den Brande JL. Transient hypothyroxinemia associated with developmental delay in very preterm infants. *Arch Dis Child* 1992; 67: 944–7
117. Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorentz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med* 1996; 334: 821–7
118. Schonberger W, Grimm W, Emmrich P, Gempp W. Reduction of mortality rate in premature infants by substitution of thyroid hormones. *Eur J Pediatr* 1981; 135: 245–53
119. Chowdry P, Scanion JW, Auerbach R, Abbassi V. Results of controlled double-blind study of thyroid replacement in very low-birth-weight premature infants with hypothyroxinemia. *Pediatrics* 1984; 73: 301–5
120. Eggermont E, Vanderschueren-Lodeweyckx M, De Nayer P, Jaeken J, De Vlieger H, Eeckels R, et al. The thyroid system function in preterm infants of postmenstrual age of 31 weeks or less: evidence for a “transient lazy thyroid system”. *Helv Paediatr Acta* 1984; 39: 209–22
121. Amato M, Pasquier S, Caraso A, Von Muralt G. Postnatal thyroxine administration for idiopathic respiratory distress syndrome in preterm infants. *Hormone Res* 1988; 29: 27–30
122. Van Wassenae AG, Kok JH, De Vijlder JJM, Brie’t JM, Smit BJ, Tamminga P, et al. Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 week’s gestational age. *N Engl J Med* 1997; 336: 21–6
123. Fetter WP, Waals-Van de Wal CM, Van Eyck J, Samson G, Bongers-Schokking JJ. Thyroid hormone concentrations in preterm infants born to pre-eclamptic women with placental insufficiency. *Acta Paediatr.* 1998 ;87(2):186-90.
124. Belet N, Imdat H, Yanik F, Küçüködük S. Thyroid function tests in preterm infants born to preeclamptic mothers with placental insufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003 ;16(8):1131-5.
125. Narin N, Kurtoglu S, Başbuğ M, Caksen H, Kafali M, Durak AC, Genç E, Narin F. Thyroid function tests in the newborn infants of preeclamptic women. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999 ;12(1):69-73
126. 1. Chopra IJ. Clinical review 86: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:329-34

127. De Groot LJ. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:151-64
128. Mciver B, Gorman CA. Euthyroid sick syndrome: an overview . *Thyroid* 1997;7:125-32
129. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the 'euthyroid sick syndrome'. *Endocr Rev* 1982;3:164-217.
130. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev* 2002;23:38-89.
131. Boelen A, Platvoet-Ter Schiphorst MC, Wiersinga WM. Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3'-triiodothyronine in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1695-9
132. Nagaya T, Fujieda M, Otsuka G, Yang JP, Okamoto T, Seo H. A potential role of activated NF- κ B in the pathogenesis of euthyroid sick syndrome. *J Clin Invest* 2000;106:393-402.
133. 5. Tsukimori K, Maeda H, Ishida K, Nagata H, Koyonagi H, Nakano H. The superoxide generation of neutrophils in normal and preeclamptic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81:536-40.
134. Walsh SW, Wang Y. Trophoblast and placental villous core production of lipid peroxides, thromboxane, and prostacyclin in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1888-93.
135. Wang Y, Walsh SW, Kay HH. Placental lipid peroxides and thromboxane are increased and prostacyclin is decreased in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:946-9.
136. Davidge ST, Hubel CA, Brayden RD, Capeless EC, McLaughlin MK. Serum antioxidant activity in uncomplicated and preeclamptic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1992; 79:897-901.
137. Wir JJ. Lipid peroxidation in preeclamptic and eclamptic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Repro Biol* 1996;64:51-4.

