

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk
Hastalıkları Hastanesi
Başhekim: Op. Dr. Doğan Cantekin

PREEKLAMPTİK GEBELERDE MAGNEZYUM SÜLFAT UYGULANMASININ KANAMA ZAMANI ÜZERİNE ETKİSİ

Klinik Şefi: Op. Dr. Vedat Dayıcioğlu

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Belgin DEVRANOĞLU

İstanbul - 1998

İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	1
II. GİRİŞ - AMAÇ	2
III. GENEL BİLGİLER	4
1) Gebelikte Hipertansiyon.....	4
2) Tanım ve Sınıflama	4
a) Kronik Hipertansiyon.....	5
b) Preeklampsi – Eklampsi	5
c) Kronik Hipertansiyon Zemininde GelişenPreeklampsi	5
d) Geçici Hipertansiyon	6
e)Sınıflandırılmayan	6
3) Preeklampside Epidemioloji	7
4) Preeklampside Etiyoloji ve Patogenez	7
a) Normal Gebelikte Koagülasyon Mekanizmaları	12
b) Preeklampside Koagülasyon Mekanizmaları	12
5) Tanı Metodları	16
a) Standart Antenatal Metodlar.....	16
b)Kan BasıncıTestleri	16
c)Biokimyasal Testler	17
d) Doppler USG	17
6) Magnezyum	17
a)Magnezyumun Özellikleri	
b) Magnezyumun Metabolizması	18
c) Magnezyumun Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri	20
- Enzim Sistemleri.....	20
- Sinir Sistemi	20
- Nöromüsküler Sistem	20
- KardiovaskülerSistem	21
d) Gebelik ve Magnezyum.....	21
e) Preeklampside Serum Magnezyum Düzeyi.	22

e) Preeklampside Serum Magnezyum Düzeyi.	22
f) Kanama Zamanı.....	22
g) MgSO ₄ Kanama Zamanı İlişkisi	23
h) Preeklampitik Gebelerde Magnezyum Sülfat Tedavisi	23
IV. MATERYAL METOD	25
V. BULGULAR.....	29
VI. TARTIŞMA	36
VII. ÖZET.....	43
VIII LİTERATÜR	45
IX. EK1.....	55

ÖNSÖZ

Dört senelik eğitimim süresince bana emeği geçen başta değerli hocam , klinik şefim Sn.Op.Dr.Vedat Dayıcioğlu olmak üzere hastanemiz şefleri başhekim Sn.Op.Dr.Doğan Cantekin'e Sn.Doç.Dr.Özay Oral'a , Sn.DoçDr.Umur Kuyumcuoğlu'na tüm şef muavinlerine , başasistanlar ve asistan arkadaşlarıma ; tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı Op.Dr.Karsel Ertekin'e ;

Gösterdikleri büyük özveri ve destek ile beni bugünlere getiren sevgili aileme teşekkürü borç bilirim.

Dr.BELGİN DEVRANOĞLU

GİRİŞ

Hipertansiyon, gebeliğin ağır komplikasyonlarından biridir. Gebelik ve hipertansiyon, günümüzün gelişen tüm medikal bilgi ve teknolojilerine rağmen hâlâ maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Etiyolojisi ne olursa olsun gebelikteki hipertansiyonun gerek anne ve gerekse bebek üzerindeki olumsuz etkileri, halen obstetrik, dahiliye ve pediatri gibi birçok ana bilim dalının bu konuyla ilgilenmelerine neden olmuştur (1). Genel bir tanımlama ile, generalize arteriolar vazospazmın yol açtığı endorgan hipoperfüzyonu sonucu multi organ hasarı ile kendini gösteren ve fetal maternal iyilik halini olumsuz yönde etkileyen patolojik bir süreçtir. Kan basıncı artışına ödem ve/veya proteinürinin eklenmesi preeklampsi, bu tabloya konvülsiyonların eşlik etmesi eklampsi olarak tanımlanır.

Preeklampsi ve eklampside doğum anne için her zaman uygun tedavi olmakla birlikte bebek için aynı durum geçerli değildir. Bu nedenle annenin iyilik durumu yakından izlenerek bebek dış dünyada yaşayabilir hale gelir gelmez, gebeliğin sonlandırılması gerekmektedir (2).

Ağır preeklampsi ve eklampsinin tedavisinde $MgSO_4$ tedavisinin yeri artık tartışılmamaktadır (1). Magnezyum, vücutta kalsiyum, sodyum ve potasyumdan sonra 4. sırada bulunan bir katyondur (3). $MgSO_4$ ATP transfer reaksiyonlarında yer alır ve kalsiyum etkilerini antagonize eder. Hasar alanına gelen trombositler burada plak oluşturarak hemostazı sağlarlar. Trombosit agregasyonu için hem ATP'ye hem de kalsiyuma gereksinim vardır. Magnezyumun prostocycline üretimini 4-5 kat arttırdığı bilinir. Prostocycline artışı ile beraber trombosit agregasyonu azalır.(4). Yapılan çalışmalar $MgSO_4$ 'ın trombosit sayısını etkilemeden trombosit fonksiyonlarını bozduğunu ve sonuç olarak trombosit

aggregasyonunu olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir, fakat bu etkinin hangi yolla olduğu tam bilinmemektedir (5,6).

Preeklampitik gebelerin bir kısmında zaten trombosit sayısında azalma ve fonksiyonlarında bozulma saptanmaktadır(1) .

Bu çalışmada ; hastanemizde izlenen , doğum eylemindeki preeklampitik olgularda , $MgSO_4$ tedavisinin “ kanama zamanı “ ve “ trombosit sayımı “ üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Gebelikte Hipertansiyon

Gebelikte veya erken postpartum dönemde 6 saat ara ile elde edilen iki, kan basıncının 140/90 mmHg'nin üzerinde bulunması gebelikte hipertansiyon olarak kabul edilmektedir .Sistolik kan basıncının 30 mmHg, diastolik kan basıncının 15 mmHg yükselmesi 6 saat veya daha uzun ara ile ölçülen iki tansiyon değerinde de aynı durumun görülmesi gebelikte hipertansiyon gelişebileceğinin bir ön belirteci olarak kabul edilebilir.(7).

Preeklampsi birçok belirti ve bulgunun toplandığı kompleks bir sendrom olarak kabul edilir. Esas bulgu hipertansiyondur. Diğer klasik bulgular ise ödem ve proteinüridir . Hipertansiyon etyolojisindeki farklılıklar, ödemin ve proteinürinin zaman zaman nonspesifik olmaları; terminolojiyi ve sınıflamayı güçleştirmektedir .Preeklampsi önceden normotansif olan bir kadında gebeliğin ikinci yarısında kan basıncının 140/90 mmHg veya üzerine yükselmesi , proteinüri (24 saatlik idrar örneğinde 300 mg'dan fazla veya gelişigüzel alınmış spot idrar numunesindeki yarı kantitatif reaksiyonun 3+ veya üzerinde olması) ve ödem bulunması ile karakterizedir(1,7).

Tanım ve Sınıflama

The comitee on terminology of the American Collage of Obsetetricians and Gynecologists (ACOG), 1986 yılında terminolojideki karışıklıkları gidermek için gebelikde görülen hipertansiyonu 5 gruba ayırmıştır.

1.Kronik Hipertansiyon

Gebelikten önce hipertansiyonu olan ve yirminci gebelik haftasından önce hipertansiyonun saptandığı ve postpartum 42. günden sonra devam eden hipertansiyon olguları bu gruba girer. ACOG terminoloji komitesi kan basıncının 140/90 mmHg'nin üzerinde saptanmasını hipertansiyon olarak kabul etmiştir.

Kronik hipertansiyon gebeliğin ikinci yarısına kadar görülmemişse tanı koymak zorlaşmaktadır. Çünkü hem normotansif hem de kronik hipertansif olgularda kan basıncı ikinci ve üçüncü trimesterin başlarına doğru genellikle düşmekte ve daha sonra tekrar yükselmektedir. Problemin preeklampsimi, yoksa kronik hipertansiyon nedeniyle mi olduğu karışmaktadır. Kronik hipertansiyonun birçok nedeni bulunmakla beraber %90 oranında altta yatan neden esansiyel hipertansiyondur. Hastalar genellikle 30 yaşın üzerinde, şişman ve multipar olup beraberinde diyabet, böbrek hastalığı gibi medikal problemleride vardır (8).

2. Preeklampsi - Eklampsi

Preeklampsi kan basıncı artışına ödem ve / veya proteinurinin eşlik ettiği olgulardır. Hipertansiyon tanısı için daha önce kan basıncı normal olan gebede 20'inci gebelik haftasından sonra, 6 saat ara ile elde edilen iki kan basıncı değerinin 140/90 mmHg veya üzerinde bulunması; ya da daha nadiren kullanılmakla beraber 20. gebelik haftasından önce ölçülen sistolik kan basıncı değerinden 30 mm/Hg veya daha fazla, diastolik kan basıncı değerinden 15 mmHg veya daha fazla, orta arteriyel basınç değerinden 20 mmHg veya daha fazla yükselme tespiti gerekmektedir. Bu tabloya konvülsiyonlar eşlik ederse, eklampsi olarak adlandırılır (4).

3. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi – Eklampsi:

Kronik hipertansiyon olgularında preeklampsi ve eklampsinin tabloya eklenmesidir . Gebelik öncesi mevcut olan kronik hipertansiyon, bazı hastalarda özellikle 24. haftadan sonra daha da ilerlemektedir. Kronik hipertansiyon tanısı konan hastaların gebelikleri süresince sistolik basıncın en az 30 mmHg, diastolik basıncın ise en az 15 mmHg artması ve bununla beraber proteinuri veya ödemin ortaya çıkmasıyla kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi tanısı konmaktadır. Genellikle bu olgular saf preeklampsiden daha erken ortaya çıkar ve kronik hipertansif gebelerin %15-30'unda gelişir (8).

4. Geçici Hipertansiyon

Gebelikte veya doğumdan sonra ilk 24 saat içinde ortaya çıkan, proteinürinin eşlik etmediği hipertansif olgulardır (4). Preeklampsinin diğer bulguları mevcut değildir, kronik hipertansiyon yoktur. Geçici hipertansiyon tanısı diğer olasılıklar ekarte edilerek konmaktadır. Perinatal sonuçlar, geçici hipertansiyon olgularında çoğunlukla iyi olmakta ve hipertansiyon 10 gün içerisinde normale dömektedir. Bu tanı retrospektif olarak konulmalıdır. Aksi takdirde preeklampsi ve eklampsinin tanısı gecikebilir ve ciddi olumsuzluklar meydana gelebilir.(4)

5. Sınıflandırılmayan

Sınıflama için yeterli bilgilerin elde edilemediği olgulardır. Gebelikte kan basıncı yüksekliği farklı nedenlerden dolayı oluşmaktadır. Dolayısıyla anneye ve fetusa etkisi farklıdır. Aynı şekilde maternal - fetal riskler, prognoz ve gebeliğin yönetimi farklılıklar gösterir. Gebelikteki hipertansiyon etyolojik olarak iki farklı gruba ayrılmaktadır. Birincisi, gebeliğin neden olduğu gebelikte ortaya çıkıp doğum ile geriye dönen hipertansiyon, ikincisi ise gebelikten önce

var olup gebeliğe eşlik eden kronik hipertansiyon. Bu sınıflama gebelik öncesi kan basıncının bilinmediği olgularda, gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonla, kronik hipertansiyon ayrımını yapamamaktadır (4).

Preeklampside Epidemiyoloji

Preeklampside erken teşhis önemlidir. Bunun için özellikle riskli gebelikler uygun aralıklarla ve dikkatli olarak takip edilmelidir. Predispozan faktörler şunlardır:

1. Primigravid kadınlarda 6-8 kat daha fazla görülür.
2. Böbrek hastalığı ve diabeti olan gebelerde risk artmıştır.
3. Annesi veya kızkardeşinde preeklampsi olan gebelerde risk sırasıyla % 20-25 ve %35-40 oranında artmıştır.
4. İkiz gebeliklerde risk 5 kat artmıştır.
5. Gestasyonel trofoblastik hastalarda risk 10 kat artmıştır.
6. Non-immun hidrops fetalisde risk 10 kat artmıştır.
7. Kronik hipertansiyonu olanların %15-30'unda preeklampsi görülür (9).

Preeklampsi temel olarak, bir ilk gebelik hastalığıdır. Preeklampsi olguların 2/3'ü nullipardır. Çok genç yaşlarda ve pariteye bağlı olmaksızın çok ileri yaşlardaki gebeliklerde, preeklampsiye daha sık rastlanır. Genel olarak 18 yaşın altı ve 35 yaşın üstündeki gebelikler risk grubu olarak kabul edilir (10).

Preeklampside Etyoloji ve Patogenez

Preeklampsinin etyolojisi halen kesinlik kazanmamıştır. Normal gelişen gebelikde kan hacmi, kardiyak debi artmakta ilk iki trimesterde periferik direnç azalmakta ve arteriyel kan basıncı bu dönemde değişmemektedir. Utero plasenter serebral, hepatik ve renal kan akımlarında da artış olmaktadır (11, 12,13). Normal gebelerde plazma hacmi %40 artarken preeklampsi gebelerde azalır. Hafif preeklampsi gebelerde normal gebelere göre %9, ağır

preeklamptiklerde ise %30-40 oranında bir azalma görülür. Preeklampside intravasküler hacim ekstravasküler alana kaçmakta hemokonsantrasyon gelişmektedir. Kan viskozitesi % 30 artar. Plazma hacim kaybıyla renal kan akımı bozulur. Glomerüler ve tübüler fonksiyonların aksaması sonucunda daha az sodyum itrah edilir. Sodyum kısıtlaması ve diüretik tedavisi bu hastalığın tedavisi ve önlenmesinde yararlı olmamaktadır. Hatta diüretik tedavisi hacim açlığını arttırarak zararlı olmaktadır. Hacim azalması preeklampsi sendromları gelişmeden ortaya çıkmaktadır (14). Intrauterin gelişme geriliği gösteren bebek doğuran hafif preeklamptik kadınlarda plazma hacmi azalmasının daha belirgin olduğu saptanmıştır. Bu generalize vasospazma sekonder gelişen bir durumdur. Preeklampside vazoaktif maddelere karşı gelişen refrakterlik kaybolmuştur. Gant, Angiotensin II infüzyonuna, preeklampsi geliştirecek grupta, artmış pressör cevap saptamıştır (15).

Gebelikte renin anjiotensin aldosteron sisteminin tüm öğeleri yükselmiş, ancak PGI_2 sayesinde damar cevabı azalmıştır. Preeklampside ise renin anjiotensin II ve aldosteron düzeyleri düşüktür. Buna sebep olarak Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi (RAAS) uyarısı olarak düşünülen PGI_2 ve iyonize kalsiyum düzeylerinde düşme gösterilmektedir. Ayrıca angiotensin II kan düzeyi düşük olmasına rağmen, preeklamptik gebelerde erken dönemlerde de saptanabilen trombosit angiotensin II reseptör seviyesinde artma sözkonusudur. Bu durum artmış presör cevaba neden olur(1,7).

Venöz kanda katekolamin düzeyleri preeklampside artmış, azalmış veya değişmemiş olabilir. Arteryal düzeyleri ve idrar konsantrasyonları artmıştır. Kan basıncı yükselmesinde önemli olan katekolaminlerin mutlak kan düzeyleri değil , PGI_2 eksikliğine bağlı olarak vasküler pressör cevapta artmadır(15).

Günümüzde preeklampsi etyolojisinde yoğunluk genetik ve immunolojik temelde toplanmaktadır. Bazı yazarlar maternal genotipe bağlı HLA-DR4 ile ilişkili (16) veya ilişkisiz (17) tek genli resesif geçişin sözkonusu olabileceğini, bazıları, fetal 13'üncü kromozomdaki genlere bağlı olabileceğini, iddia etmişlerdir (18). İlk gebeliklerde daha sık ortaya çıkması, partner değişikliği ve uzun süreli benzer

kontrasepsiyonun kullanılması gibi antijenik uyarıdan uzak kalma sonrasında insidansın artışı immunolojik yaklaşımı haklı kılmaktadır (19,20,21,22,23). Yapılan çalışmalarda preeklampsî geliştirecek gebelerde, ikinci trimesterin erken dönemlerinde dahi T-helper hücre azlığı dikkat çekmiştir. Kanda C₃-C₄ düzeyleri düşmüştür. İmmun sistemin aktivasyon göstergelerinden, organizmada hücre büyümesi ve farklılaşmasının kontrolünü sağlayan, pıhtılaşma sisteminde ve endotel hücre fonksiyonlarında görev alan bir sitokin olan TNF- α (tümör nekrosis faktör - alfa) düzeyleri hem kanda hem de amnios sıvısında yüksek düzeylerdeydi. Antifosfolipid antikoru pozitif olan gebelerde preeklampsî sıklığının arttığı ifade edilmektedir. Daha çok abortus ve fetal gelişme gerilikleriyle ilişkili olan bu immünolojik tabloda, daha geç dönemlerde, örneğin 34. hafta civarında preeklampsî gelişebilmektedir (24,25).

Preeklampşik kadınlarda yapılan çalışmalar fetal allografla, maternal dokular arasındaki karşılıklı immunolojik toleransın bozulmuş olduğunu gösterir. Bu immunolojik intolerans, özellikle 2. trimesterde gelişen sekonder trofoblastik dalganın olmamasına sebep olmaktadır. Sonuç olarak myometrial segment spiral arterlerin musküler tabakası ve bu tabakanın sempatik innervasyonu tahrip edilememektedir. Böylece yüksek akımlı düşük dirençli ve düşük basınçlı olduğu tanımlanan utero-plasental dolaşım sağlanamamaktadır. (26,27,28). Preeklampside plasenter yatağa özgü nötrofil aktivasyonu sonucu vasküler hasara sebep olacak elastaz ve proteazlar salgılanır. Nötrofil aktivasyonu muhtemelen immunolojik mekanizmalar ile başlatılır (28,29,30,31).

Preeklampşik gebelerde TxA₂/PGI₂ oranı vazokonstriktör ve agregan etkili TxA₂ lehine bozulmuştur (13,32,33). Bu iki PG fraksiyonu arasındaki dengesizlik preeklampşik gebeliğin çok erken dönemlerinde de var olduğundan kimi yazarlar trofoblastik invazyon dalgasının defektif olmasından bu durumu sorumlu tutarlar. Bu dengesizliğin esas sonucu spiral arterlerde ateros ve endovasküler trombozdur (32,33,38).

Preeklampsinin patolojisinde endotel hasarı önemli bir yer tutmaktadır. Gebe olmayan kişilerde preeklampsie benzer bozukluklar oluşturan trombohemolitik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom da, endotel hasarı sonucu oluşan hastalıklardır. Glomerüler damarlar, fetal umbilikal arterler, plasenta ve çeşitli organ arterlerinin endotel hücrelerinde değişik çalışmalarla

gösterilmiş belirgin hücre harabiyeti, artmış hücre içi inklüzyon cisimcikleri hücre içi vakuolüzyonlar, mitokondrilerde belirgin şişme ve bozulmuş hücreler arası ilişki saptanmıştır. Preeklampside yapılan çeşitli organ biopsilerinde mitokondrilerde iki katına kadar büyüme, santral çatlama ve bozulma saptanmıştır(34).

Endotel hücre fonksiyonları bozulmuştur. Bozulan fonksiyonlardan en önemlileri , vasküler tonusun ayarlanması ve damar için pıhtılaşmanın inhibisyonudur. Hasar görmüş endotelde potent birer vazodilatör olan PGI₂ ve EDRF (endothelium derived relaxing factor) üretimi olmaz.(35).

Endotel aynı zamanda güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin de yapar. 21 aminoasitten meydana gelen bu peptit, endotel hasarı sonucu kana yüksek oranlarda geçmekte, düz kas hücrelerinde, hücre içi kalsiyum düzeylerinde artışa sebep olmaktadır. Preeklampside hastalığın şiddeti ile korele olarak maternal serum endotelin seviyesi artmıştır (36). Preeklampside endotelin erken dönemde değil , klinik belirtiler başladıktan sonra yükselmeye başlamaktadır (37)

Trombosit agregasyonu ve zedelenmesi sonucu açığa çıkan serotonin endotel hücrelerinde S1 serotoninergik reseptörler aracılığıyla PGI ve EDRF sentezini uyarır ve vazodilatasyona sebep olur. Vasküler zedelenmede serotonin S2 serotoninergik reseptörlerle etkileşerek kontraksiyona neden olur. Serotonin tek başına preeklampsisi nedeni değildir (23, 30, 40, 27,41, 42, 43, 44).

Birden çok doymamış bağ içiren bazı yağ asitleri oksijenli ortamda bir lipid metabolizma yolu olan lipid peroksidasyonla parçalanmaktadır. Bu reaksiyon sonucunda serbest radikaller oluşmaktadır. Bu reaksiyon organizmada antioksidan adı verilen bir sistemle kontrol edilmektedir. E vitamini ve C vitamini doğal antioksidanlardır. Düşük oksijen basınçlı ortamlarda betakaroten de antioksidan aktivite gösterir. Antioksidanlar ya reaksiyonu yavaşlatarak, ya da durdurarak etki gösterirler.

Normal gebelikte lipid peroksidasyonu artmıştır. Bu belki artmış hücre turnoverinin ya da antioksidan sisteminin azalmış temizlik etkisine bağlıdır. Uzamış iskemi ve immün yanıtla nötrofil aktivasyonu olur. Preeklampside artmış nötrofil makrofaj ve T hücre aktivasyonu ile kanda malonil aldehit superoksit ve

hidrojen peroksit gibi serbest radikal oksidasyon ürünleri yükselir . Bunun yanında ağır preeklamp tiklerde daha belirgin olarak vitamin E düzeyleri de düşmüştür. Salgılanan bu oksijen radikalleri ve lipid peroksidazları endotel fizyolojisini bozmakta ve süperoksit anyonlar EDRF'yi süratle inaktive etmektedirler. Serbest radikal oksidasyon ürünleri preeklampsi kliniği başlamadan önce kanda yükselmektedirler.Lipid peroksidazlar, sikloksijenazı aktive etmekte ve endotelde oluşan PGI_2 sentezini bozmaktadır. Dolayısıyla preeklampside, artmış lipid peroksidazlar nedeniyle trombositlerden oluşan TxA_2 lehine denge değişmektedir ve bunun sonucunda intervillöz boşlukta perfüzyon bozulmaktadır(35).

Kallikrein böbrek dahil olmak üzere çeşitli dokularda üretilen bir peptidazdır. Kininojenden dekaeptid yapısındaki kininleri oluştururlar. (bradikinin - kallidin). Kininler potent vazodilatatörlerdir. Renal kallikrein kinin sistemi lokal hormonal mekanizma ile renal kan akımı ve sodyum ekskresyonunu düzenler. Renal kallikrein renal kortekste yapılır ve idrarla atılır.Üriner kallikrein düzeyi ilk trimesterde maksimum düzeydedir. Daha sonra progresif olarak azalır. Üriner kallikrein preeklampside aynı iniş çıkışları göstermesine rağmen bu kadınlarda gebeliğin erken dönemlerinde dahi düzeyleri oldukça düşük bulunmuştur. Amniotik sıvı düzeyleri de düşüktür . Kallikrein sayesinde üretilen bradikinin, vazodilatatör prostoglandinlerin sentezini uyarır. Bradikinin, norepinefrin, sempatik uyarı ve anjiotensin II'ye olan vazokonstriktif cevabı baskılar. Kallikrein kinin sisteminde aktivite azalması PGI_2 eksikliğine bağlı vazokonstriktör cevabı arttırarak preeklampsi patogenizine katkıda bulunmaktadır.(38)

Gebelikte göreceli kan şekeri düşüklüğüne rağmen artan östrojen ve progesteronun, pankreas beta hücrelerinde, hiperplaziye sebep olması sonucu insulin seviyeleri yüksektir. Ancak HPL artışı ile kendisinden beklenen fizyolojik aktiviteyi gösterememekte ve insulin direnci oluşmaktadır. Hiperinsulinemi sempatik sinir sistemi aktivasyonu yaparak, norepinefrin salgılanmasına, böbrek

tubuluslarından daha fazla sodyum reabsorpsiyonuna yol açmakta ve damar permeabilitesini arttırmaktadır. Sonuç olarak kardiyak output ve kan basıncı yükselmektedir. Preeklampsideki fizyopatolojisini aydınlatmak için daha ayrıntılı araştırmalar gerekmektedir.(45).

Preeklampsinin fizyopatolojisinde esas olay vazospazmdir. Vazospazm nedeniyle beyin, böbrek, karaciğer,göz ve plasentada önemli hasarlar meydana gelir.(63,64,65,66).

Normal Gebelikte Koagülasyon Mekanizmaları

Normal gebelikte faktör 13 dışındaki tüm koagülasyon faktörleri artar. Böylece gebelikte pıhtılaşmaya eğilim ortaya çıkar.

AT III (antirombin III) karaciğerden sentez edilir, plazmada bulunur, inhibitör bir proteindir. Trombin ve faktör 10 - 12'yi inhibe etmektedir. Weinen ve Brand (46) normal ve hipertansif gebelerde antitrombin III seviyelerini incelemişler ve preeklampside anlamlı bir şekilde düştüğünü normal gebelerde ise herhangi bir değişiklik olmadığını veya arttığını göstermişlerdir. Normal gebelikte artmış pıhtılaşmaya yatkınlık AT III artışıyla da dengede tutulmaya çalışılır. Gebelikte trombin - AT III konsantrasyonu artmıştır (47). ATIII trombin aktivitesini, trombin ile 1:1 molekül kompleksi oluşturarak nötralize eder (46).

Beta tromboglobülin trombositlere spesifik bir proteindir. Trombosit agregasyonu ile miktarı artar. Trombosit yapım ve yıkım artışının bir belirticidir. Normotansif gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde arttığı gösterilmiştir (48).

Fibronektin düzeyleri, normal gebelikde, gebe olmayanlara göre hafifçe yükselmiştir. Preeklampside ise fibronektin miktarındaki artış çok daha fazladır. Fibronektin hemostaz ve pıhtı stabilizasyonunda rol oynar. (49).

Preeklampside Koagülasyon Mekanizmaları :

Preeklampitik hastalarda trombosit ömrü anlamlı olarak kısalmıştır. Trombositopeni urik asit yükselmesi ile korelasyon gösterir ve proteinüri başlamadan 3 hafta önce saptanabilmektedir. Trombositopeninin sebepleri arasında, endotel yaralanması, immünolojik faktörler rol oynamaktadır.

Trombositopeni;

1. İzole ,
2. DIC (Dissemine intravasküler koagülasyon) veya
3. Hemolizle beraber olabilir.

Trombositopeninin ağırlığı ($<100.000/\text{mm}^3$) maternal ve fetal morbidite ve mortalite de önemli rol oynar. Trombosit sayısının $100.000/\text{ml}$ 'nin altına inmesi ağır trombositopeni olarak kabul edilir. Bu durumda gebelik sonlandırılmalıdır. Aksi takdirde trombosit sayısı azalmaya devam eder, aşırı miktarda kan kayıpları oluşur, intrakranial kanama gelişebilir.

Trombositopeni, hemoliz ve karaciğer fonksiyonlarının bozulması ile ortaya çıkan HELLP (Hemoliz, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet) sendromu, prognozu kötü, fatal seyredebilen bir klinik tablodur. HELLP sendromu gelişen hastaların mutlaka yoğun bakım ünitelerinde takibi gerekmektedir. HELLP sendromu preeklampsi- eklampside %10 oranında görülür ve genellikle 36. gebelik haftasından önce ortaya çıkar.(50,51,52).

Trombosit sayısı gözönüne alınarak, HELLP klasifikasyonu yapılmaktadır.

Klas I: Trombosit $< 50.000/\text{mm}^3$

Klas II: Trombosit $= 50.000 - 100.000/\text{mm}^3$

Klas III: Trombosit $> 100.000/\text{mm}^3$

Klasifikasyonun amacı, prognozu belirlemektir. Klas I olgular, post partum dönemde daha geç normale dönerken diğerleri daha çabuk iyileşmektedir. (53).

Koagülasyon faktörlerindeki değişiklikler, preeklampsi - eklampsi etyopatogenezinde, endotel hücre hasarına bağlı olarak gelişen sekonder bir

olaydır. Koagülasyon faktörlerinin preeklampside ön plana çıkışlarında başlıca rol oynayan etkenler şunlardır:

- 1) AT III seviyesinde azalma.
- 2) Aktif protein C/alfa-1-antitripsin seviye artışı.
- 3) Fibronektin artışı.
- 4) Bioaktif faktör VIII/Faktör VIII oranında azalma
- 5) Trombomodulin artışı

Preeklampsia konusunda endotel hücresi başlı başına çok önemli olaylar zincirinin başlangıç noktası olarak göze çarpmaktadır. Oluşan endotel hasarı, PGI_2 azalması, çıplak kollagen ile trombositlerin teması trombositleri aktiflemektedir. Preeklampsik hastalarda, trombosit adhezyon, agregasyon ve sekresyon fonksiyonları kolaylaşmıştır. Bunun, trombosit membranındaki kolesterol/fosfolipid oranının kolesterol lehine değişmesi sonucunda olduğu düşünülmektedir. Intakt damar endoteli trombus oluşumuna dirençlidir. Bu olay endotel hücreleri tarafından aktive edilen ve dolaşımdaki potent bir antikoagülan faktör olan protein C aracılığı ile sağlanır. Hasar sonucunda çıplak kalmış kollagene trombositler yapışır. Doku ve trombosit tromboplastinini ile etkileşen koagülasyon faktörleri aktiflenir. Ayrıca kontakt aktivasyonla intersek koagülasyonda başlar. Ağır preeklampsiklerini %20'si laboratuvar bulgusu olarak prokoagülan tüketimi bulgusu gösterir. Kalıtsal protein C eksikliğinde tromboembolizm gözlenmektedir. Ayrıca endotelden salgılanan prostasiklin ve EDRF(endotelin driven releasing factor)aracılığı ile trombosit agregasyonu engellenir ve vazodilatasyon sağlanır(35).

Endotel hücre hasarında, başta prostasiklinler olmak üzere vazodilatör ajanların üretimi azalır. Antikoagülan aktivite azalır. Aynı zamanda endotelden salınan vazokonstriktör maddeler ve bu maddelere karşı duyarlılık artışı saptanır. Endotelin 21 aa'den meydana gelen bu tip güçlü bir vazokonstriktör maddedir. Endotel hasarı sonucu kanda yüksek oranda bulunur. Hücre içi kalsiyum oranlarında artışa sebep olur.Preeklampside hastalığın şiddeti ile orantılı olarak maternal serum endotelin seviyesi artmıştır.(36) Preeklampside klinik belirtiler başladıktan sonra yükselir.(37).Trombotik - trombositopenik purpura hemolitik üremik sendrom, ateroskleroz gibi durumlarda da preeklampside olduğu gibi endotel hasarı meydana gelir (53,54).

Preeklamptiklerde, koagülasyon sisteminin aktivasyonunun birer göstergesi olan fibrinojen ve fibrin parçalanma ürünleri incelenmiş ve çeşitli sonuçlar alınmıştır. Fibrinojen düzeyinde düşme, fibrin parçalanma ürünlerinde artış, hastalığın oldukça geç ve kötü evrelerinde, yani yaygın damar içi pıhtılaşması başlamadan hemen önce görülmektedir (56,57). Koagülasyon sistemi aktivasyonunun en hassas belirteci antitrombin III aktivitesinin azalmış olmasıdır (58).

Weinen ve Brandt hipertansif gebelerde AT III seviyelerini incelemişler ve preeklampside anlamlı bir şekilde düştüğünü ancak kronik hipertansiflerde herhangi bir değişiklik olmadığını göstermişlerdir (46,58). Heparin ATIII'ün trombin ile reaksiyonunu 1000 kat artırır. Kalıtsal ya da edinsel AT III eksikliği sendromları mevcuttur. Otozomal resesif geçişli AT III eksikliğinde özellikle 20 yaşından önce atipik yerleşimli ve tekrarlayan venöz trombozlar görülmektedir (46,58).

Preeklampsie geliştirecek bazı gebelerde klinik belirtiler başlamadan 10 hafta önce bile AT III aktivitesinde düşme saptanabilmektedir. AT III aktivitesi, preeklampsinin ağırlaşması ve remisyonuyla oldukça uyumlu oynamalar göstermektedir (46).

Damar endotelinin, trombositlere karşı direnci endotel tabakasındaki yerel ve doğal antikoagulanlarla olmaktadır. Bu tablodaki esas antikoagulan maddeler trombomodulin (TM) ve heparan sulfat-prostosiklin - antitrombin III (HSPG-AT III) kompleksidir. Plasenta normalde HSPG-AT III ,antikoagulan sistemini içermez. Ancak TM sistemi trombosit adhezyon ve koagülasyonunu inhibe eder.Preeklampitik gebelerin plasentalarında TM sisteminin de bulunmadığı gösterilmiştir. Böylece plasentada trombozlar meydana gelmektedir. Thrombomodulin, faktör V aktivasyonu yaparak prokoagulan etkinlik gösteren bir maddedir(59,60).

Preeklamptiklerde biokimyasal olarak fibronektin ve faktör-VIII antijen artışı tipiktir. Yapılan geniş çalışmalarda preeklampsie gelişecek vakaların %90'ında daha hipertansiyon çıkmadan fibronektin seviyesinin yükseldiği; bunların %76'sında ise yaklaşık 1 ay aradan sonra yükselmeye başladığı bulunmuştur. Fibronektin hücre göçü, hücre farklılaşması, hemostaz, pıhtı stabilizasyonu, yara iyileşmesi gibi biyolojik fonksiyonlarda rol alır. Preeklampsie dışında renal

hastalıklar, diabet, koagülasyon bozuklukları, kan transfüzyonları, artan membran rüptürü ve korioamnionitlerde fibronektin düzeyleri yüksek saptanabilir (61).

Fibronektin düzeyleri, normal gebelikte gebe olmayanlara göre hafifçe yükselmiştir. Preeklampside bu düzeyin üzerinde artışlar olur. Preeklampsideki fibronektin yüksekliği, uteroplasental damar yatağındaki, böbrek ve karaciğerdeki, endotel hücre hasarına ve hepatositler tarafından artmış üretimine bağlıdır. Kronik hipertansiyon endotel hücre hasarına sebep olmadığı için kronik hipertansif gebelerde fibronektin yükselmez (49).

Normalde faktör VIII ilişkili antijen (FV IIIrag), faktör VIII C oranı (F VIII rag/FVIIIIC) 1'dir. Bu oranın artışı preeklampsinin ağırlığı, hiperüriseminin derecesi plasental enfarktler kötü perinatal gelecek ve gelişme geriliği ile karakterizedir. FVIIIrag'ın artışı ürik asit ve kan basıncı artışı ile paralellik gösterir(62).

Preeklamptik gebelerde TxA_2/PGI_2 oranı vazokonstriktör ve agregan etkili TxA_2 lehine bozulmuştur. PG'ler lokal hormonlardır. Doku çalışmalarında PGI_2 'nin tüm dokularda yapımının azalmış olduğu gösterilmiştir (22). Her iki maddede arasındaki eşit metabolizmasının bir ürünüdür ve siklooksijenaz enziminin katalizlediği bir dizi reaksiyon sonucu ortaya çıkar. Preeklampside TxA_2 lehine değişen dengeler sonucu hem direk etkiyle vazokonstriksiyon hemde indirek etkiyle vazokonstriktör ajanlara artmış duyarlılık söz konusu olur. Asetil salisilat gibi ilaçlarla, siklooksijenaz enzim inhibisyonu yapılarak bu olumsuz etkiler ortadan kaldırılmaya çalışılır.(30)

Her ne kadar angiotensin II ile korelasyon göstermiyorsa da PGI_2 eksikliği saptanması (erken gebelik dahil) preeklampsinin önceden belirleyici bir bulgusu olabilir. Walsh preeklamptik gebelerin plasentalarında TxA_2 üretimini, normal gebelerden 3 kat fazla saptamıştır. TxA_2 plasentadan geçmez ve fetal kanda da yüksek olarak saptanmıştır (30).

Tanı Metotları

Günümüzde kabul gören tanı metotları dört ana başlık altında incelenebilir.

I. Standart Antenatal Metotlar

- İkinci trimester ortalama arter basıncı (67,68,69,70)
- Proteinüri(67,70)

II. Kan Basıncı Testleri

- İzometrik egzersiz testi (67,71)
- Roll over testi (67,71)
- Angiotensin II infüzyon testi (72)
- Kotekolamin vazopressin infüzyon testi (72)

III: Biokimyasal testler

- Ürik asit tayini (47,67)
- Serum demir konsantrasyonu tayini (70)
- İdrarda albumin tayini (67,74)
- İdrarda Ca/Kreatinin tayini (43,67)
- Antitrombin III tayini (67,73)
- Human korionikgonadotropin (HCG) Human plasental laktojen (HP) ve α tayini.(74)
- Plazma nötrofil elastaz tayini.(75)
- Faktör VIII ilişkili antigen (FVIII rag)/Faktör VIII C oranı.(62)
- Trombosit sayısı.(62)
- Hemogloblin düzeyi ve hematokrit.(62)
- B-thromboglobulin(76)
- Otoantikorlar(77)

FP

IV. Doppler USG(78)

Magnezyum

Magnezyumun Özellikleri

Doğada MgCO_3 , dolomit $\text{CaMg}(\text{CO})$ ve birçok silikatlarda bulunur. Bileşikler ve iyon halinde daima +2 değerliklidir. İyonları renksizdir. Sülfat, klorür, nitratları kolay çözünür; hidroksitleri kolay çözünmez. Magnezyum sülfürleri su ile tam hidrolize uğrarlar, ancak Mg^{++} ile S^{--} iyonları sulu çözeltilerde birbirlerine etki etmezler. Magnezyum tuzlarının tadı acıdır (79).

Magnezyum Metabolizması

Magnezyum en az 100 yıldan beri insan organizmasının bilinen elementlerindendir. 1859'da Oliver Wandell Holmer tarafından insanlardaki element listesi verildiği zaman magnezyum belirtilmişti. Kandaki magnezyum miktarı yaklaşık 100 yıl sonra ölçülebilmektedir. Magnezyum insan organizmasında Na, K, Ca'dan sonra 4. pozitif yüklü iyondur .(79)

Erişkinlerdeki magnezyum miktarı 2.1-2.8 gr veya zayıf kişilerde 4.3 mgr/kg olduğu bilinmektedir. Serum magnezyum değerlerinin (1.7 - 2.8 mgr/dl, 1.4 - 2.3 mEq/L, 0.7 - 1.2 mmol/L) arasında olduğu bildirilmiştir. Yenidoğandaki konsantrasyonu düşüktür. Daha sonra süratle yükselir. Vücudun total magnezyumunun yarısı kemiklerde kompleks tuzlar şeklindedir. Geriye kalanı yumuşak dokuda, özellikle karaciğer ve iskelet kasında 20 mEq/L, beyin ve

böbreklerde 15-17 mEq/L, eritrositlerde 6 mEq/L konsantrasyonlarda bulunur. Hücre içi ve hücre dışı magnezyum yoğunlukları birbirinden bağımsız düzen içindedir. Yani birindeki azalma diğerindeki azalmayı göstermez. Hücre içindeki magnezyum plazmadakinin 4-5 katıdır. Plazma düzeyine bakılarak hücre magnezyumu hakkında karar vermek güçtür. Esas fonksiyon da hücre magnezyumuna aittir. Eritrositte magnezyum tayini bu konuda daha iyi fikir verir . Magnezyum yumuşak doku hücrelerinde potasyumdan sonra ikinci sırada yer alan iyonudur. Magnezyumun küçük bir kısmı vücut sıvılarında bulunur ve hücrelere sıvının giriş ve çıkışı arasında ozmoz yolu ile taşınır. Organizmadaki asit-baz dengesinin regülasyonunda rol oynar. Magnezyum vücut sıvılarında en fazla iyonik formdadır. Ancak serum magnezyumunun %35'i proteinlere bağlanmış olarak dolaşır. Bu iyon serum proteinleri ile yaklaşık olarak kalsiyumdakine benzer şekilde reaksiyona girer. Her iki iyonda proteinlere hemen hemen aynı oranda bağlanır. Serebrospinal sıvıdaki magnezyum düzeyi serumdakinden oldukça yüksektir (2.4 - 3.0 mEq/L).(79)

ABD ulusal araştırma komitesi erişkin insan ihtiyacını günde 350 mgr olarak belirlemiştir. Gebelikte ve laktasyonda bu ihtiyaç artar ve günde 450 mgr'a kadar yükselir. Magnezyum gıda maddelerinde genellikle bolca bulunur. Yeşil bitkiler büyük oranda magnezyum içerirler. Normal bir diyetin insan organizması için yeterli magnezyum sağladığı bilinmektedir(79).

Magnezyum tuzları kalsiyumda olduğu gibi sıklıkla çözünmezler ve absorpsiyonları oldukça düşüktür. Ancak ince barsağın üst seviyelerinde pH asidik olduğu için absorpsiyonu daha iyi olmaktadır. Magnezyum tuzlarının absorpsiyonunda , kalsiyumdaki gibi barsak mukozasının aktif transportunun söz konusu olduğu bilinmektedir. Böylece herhangi birisinin fazla miktarda alınımı diğerinin absorpsiyonunu engellemektedir(79).

Uzun süre magnezyumdan fakir diyet ile beslenen kişilerin diyetine magnezyum ilave edilirse, önemli miktarda magnezyumun kemiklerde tutulduğu ve depolandığı gözlenmiştir.Kemikler vücudun kalsiyum gibi rezerv bir magnezyum deposudur. Bu bulgular magnezyumdaki küçük oranlardaki

ihtiyaçların kalsiyumda olduğu gibi mobilize olmak suretiyle dengelendiği doğrultusundadır. Bu çalışmalara dayanarak, insanlarda magnezyum ihtiyaının büyük değişiklikler göstermediği sanılmaktadır(79).

Magnezyum tuzları feçes ve idrar ile atılırlar. Feesteki magnezyum , absorpsiyon güçlüğü nedeniyle absorbe olamayan magnezyum ile safra ile kalın barsak epitelinden atıldığı sanılan magnezyumun toplamından oluşur. Gebelik süresince , bilhassa gebeliğin son iki ayında plasenta yoluyla , laktasyon devresinde ise sütle magnezyumun kayba uğradığı görülmüştür. Normalde magnezyumun büyük kısmı (%70-80 oranında) gaita ile , kalanı (%20-30 oranında) ise idrar yoluyla atılır.Erişkinlerde idrarla magnezyum atılımı 60-120 mg/gün arasındadır. Bu günlük kaybın yaklaşık 1/3' kadardır. Yapılan çalışmalarda kadınların diyetinde 260 mg magnezyum varsa idrar ile yaklaşık 96.2 mg magnezyum atılmaktadır.(79)

Potasyumun aksine magnezyum sodyum gibi böbrekler tarafından iyi korunur. Hipomagnezemi halinde böbrekler tarafından atılan magnezyum miktarı günde 1 mEq'a kadar düşürülür. Bu nedenle idrardaki miktarı magnezyum eksikliğinin indeksi olarak kullanılabilir. Böbrekler tarafından atılan magnezyum miktarı aldosteron kontrolü altındadır. Hiperaldosteronemi ve diüretikler atılımı arttırır. Köpeklerde parathormon uygulaması ile ilk üç gün içerisinde idrarla magnezyum atılımı artmış, daha sonraki günlerde ise herhangi bir etkisi görülmemiştir .(79)

Magnezyum glomerüllerden filtre edilmekte ve tubuluslardan reabsorbe olmaktadır. Reabsorbe olan miktar bilinmemektedir. Potasyumda olduğu gibi tubuluslardan da ekskrete olabileceği konusunda bazı bulgular vardır.(79)

Magnezyumun Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri

Enzim Sistemleri: Bu konuda mekanizması yeterince anlaşılmamıştır. Fakat pek çok enzim sistemi ile yakından ilişkilidir. Tiamin pirofosfat gerektiren tüm enzimler için bir ko-faktör görevi yapar. Ko-karboksilaz ve Ko-enzim-A'nın

aktivatörüdür. Hücre membranında bulunan transport sistemlerini etkiler. $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pompası için enerji sağlayan ATP'azın aktivatörüdür (79,80)

Sinir Sistemi: Sinir sistemi üzerinde magnezyumun bazı etkileri kalsiyuma benzer, magnezyum azalması S.S.S.'de irritabilite, dezoryantasyon ve konvülsiyonların oluşmasına neden olur (81,82)Magnezyumun antikonvülsan etkisi kısmen beyinde glutamat NMDA reseptörlerini bloke etmesine bağlıdır.(95)

Nöromüsküler Sistem: Magnezyum iskelet kası üzerinde direkt depresan etkiye sahiptir. Ekstrasellüler sıvıda magnezyumun 1.5 mEq/L'den daha az olması asetil kolin serbestleşmesinde artışla sonuçlanır ve tetaniye neden olabilecek kas eksitabilitesi artışı görülür. Aşağıdaki denklemdé, magnezyum oranındaki bir azalma tetani ile sonuçlanır. (80)

$$\frac{\text{Ca}+\text{Mg}+\text{H}/\text{Na}+\text{K}}$$

Bu ifade tetani hakkında bilinen bazı gerçekleri pekiştirmektedir. Magnezyum artışı motor sinir impulslarına cevap olarak asetilkolin serbestleşmesinde azalmaya neden olur. Asetilkoline karşı motor plağın hassasiyetini azaltır ve motor plağın potansiyel ampitüdünü azaltarak sinir-kas iletim depresyonu yapar (83).

Kardiyovasküler Sistem: Plazmada magnezyumun artması kardiyovasküler sistem üzerine hiperkalemiye görülenlere benzer etkiler yapar. P-R ve QRS aralığı uzaması, yüksek T dalgaları, atrioventriküler bloğun çeşitli dereceleri veya prematüre ventriküler kontraksiyonlar bu etkiler arasındadır. Kalp ileti sistemi üzerine yavaşlatıcı etkisi 3-4 mmol'de başlar. Aynı zamanda periferik dilatasyon sebebiyle hipotansiyona eğilim vardır. Arter basıncını düşürücü etkisi hem direkt hem de gangliyon blokajı yoluylaadır. 15-22 mMol'de kalp diyastolde durur.(84)

Gebelik ve Magnezyum

Gebelik seyri boyunca serum magnezyumu düşük, eritrosit magnezyum düzeyi ise yüksek olarak bulunmuştur. Serum magnezyum düzeyinin gebeliğin

ilerlemesi ile birlikte sürekli olarak düşmesi, fizyolojik faktörlerle açıklanmaktadır. Bu , gebelik süresince plazma volümünün artması ve fetusun artan magnezyum ihtiyacı ile izah edilmiştir. Buna rağmen gebelik seyri boyunca plazma hacim değişikliği dikkate alınarak yapılan gözlemlerde serum magnezyum miktarı artmaktadır. Gebelikte serum magnezyumunun düşmesi bu dönemde tiroidin stimülasyonu ile ilgili olabilir(83).

Walach, arkadaşları ve diğer bazı yazarlar hipertiroidilerde hipomagnezemi saptamışlardır. Erken lohusalık döneminde serum magnezyumunun hızla yükselmesi, mevcut tiroid hiperfonksiyonunun gerilemesi veya uterus kas hücrelerinin parçalanması ile serbet kalan magnezyumun seruma geçmesi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Buna benzer olarak Winkler hücre yıkımının söz konusu olduğu korpus karsinomunda radium ışınlamasından sonra serum magnezyum düzeyinde artma saptamıştır. Doğum sırasında serum magnezyumu ile eritrosit magnezyumu en düşük değerine ulaşır. Lohusalıkta ise serum magnezyum düzeyi üçüncü günde, eritrosit magnezyum düzeyi ise birinci günde en yüksek seviyededir.(83)

Preeklampside Serum Magnezyum Düzeyi

Gebelik toksikozunda serum magnezyum düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir. Normal gebelerde de serum magnezyumunun düşük olması nedeniyle yapılan araştırmalar sonucu iki gruptaki düşüklük arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Böylece bu bulgunun gebelik toksikozunun etiyolojisinde anlamlı olmadığı kabul edilmektedir (85).

Serum magnezyum düzeyinin azalmasının fizyolojik gestasyonel hipervolemiye ve fetusun artan ihtiyacına bağlı olduğu belirlenmiştir .

30 yıldan daha uzun süredir preeklampitik ve eklampitik gebelerin tedavisinde magnezyum iyonundan yararlanılmaktadır. Magnezyum tek başına

veya morfin, fenobarbital, eter, paraldehit, veratrum deriveleri, apregolin ve uritensin ile çeşitli kombinasyonlar şeklinde kullanılır.(81)

Magnezyum yeterli dozda santral sinir sisteminde depresan etki gösterir. Magnezyumun hem periferik, hem de santral etkisi vardır. Magnezyum tedavisinin etkisi çeşitli otoriteler tarafından vazodilatasyon ve buna bağlı geçici kan basıncı düşmesi, serebal ödemin azalması ve idrar akımının artması şeklinde bildirilmiştir(81).

Kanama Zamanı:

Trombositle ilgili hemorajik hastalıkların değerlendirilmesinde kanama zamanı sık olarak kullanılan diagnostik bir testtir. Kanama zamanı trombosit fonksiyonunu değerlendirmede kullanılır. Kanama zamanı damar fonksiyonu ve trombositlere bağlıdır. Trombositler hasar alanında hemastatik tıkaç oluşturarak primer defans meydana getirirler(87).

Trombosit agregasyonu için hem ATP hem de kalsiyum gereklidir. Kanama zamanı ve trombosit sayımı birlikte damar ve trombosit fonksiyonları hakkında en güvenilir sonucu verirler(87).

Kanama zamanı için standart bir yöntem oluşturmak zordur. Standartlaştırma ancak iğnenin modeli, büyüklüğü ya da deliğin derinliğine uygulanabilir. Cilt ısısı dahi sonuçları değiştirebilir. Bu zorlukların bir kısmı otomatik araçların kullanımı ile aşılmıştır(87).

Genelde kanama zamanı için 2 metod kullanılır. Ivy metodu ve Duke metodu. Kanama zamanının tayini için en sık Ivy ve arkadaşları tarafından tarif edilen metod kullanılır. Bu metod Mielle ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiştir (86). Operasyon süresince kanama ihtimalinin değerlendirilmesinde bu metod kullanılabilir Duke metodunda kulak memesi veya parmakta 3 mm 'lik kesi yapılır.15saniyede bir yaraya dokunmadan filtre kağıdı ile kan emilir .Kanamanın durduğu an kanama zamanı olarak kabul edilir. (87).

Ivy metodu daha karmaşık olmasına rağmen daha duyarlı olduğu için Duke metodundan daha çok tercih edilir. Duke metodu ile gösterilemeyen anormallikleri Ivy metodu ile göstermek mümkündür. Normal değerler Duke metodu için

ortalama 1-3 dakika, Ivy metodu için 7 dakikadır. 9 dakikayı geçen sonuçlar kesin olarak anormal kabul edilir (63).

MgSO₄ Kanama Zamanı İlişkisi

MgSO₄ divalan (çift etkili) bir katyondur. Adenozin trifosfat reaksiyonlarında yer alır ve kalsiyum etkilerini antagonize eder. Trombosit agregasyonu için hem adenozin trifosfata hem de kalsiyuma ihtiyaç vardır. Vasküler hasar alanına gelen trombositler adenozin trifosfat ve kalsiyumunda yardımı ile hemastotik plak oluşturarak hemostazı sağlarlar. Daha önceki çalışmalarda magnezyum iyonlarının, trombosit agregasyonunu engellediği gösterilmiştir (6,88) MgSO₄ kalsiyumunun etkilerini antagonize etmekle birlikte trombosit sayısını etkilemeden trombosit fonksiyonlarını ne şekilde etkilediği tam olarak açıklık kazanmamıştır (5,6,88).

Preeklampitik Gebelerde Magnezyum Sülfat Tedavisi

MgSO₄ gebelikde hem anne hem de fetus için güvenli ve etkili bir ilaçtır. MgSO₄ 'ün yayılım hacmi çok geniştir, ekstraselüler sıvıya geçerek kemik ve hücrelere girer, MgSO₄ proteilere bağlanmadan dolaşır ve büyük bir kısmı idrarla atılır. Normal renal fonksiyonu olan hastalarda yarılanma ömrü 4 saattir. Magnezyum nöromüsküler veya kardiyak iletim sistemini yavaşlatır, veya bloke eder, düz kas kontraktilesini ve merkezi sinir sisteminin iritabilitesini azaltır. Bu etkiler sonucu anti konvülzan etki oluşurken bazı istenmeyen yan etkiler de meydana gelir. Örneğin uterusun ve myokardın kontraktilesi azalır, respiratuar depresyon görülür ve kardiyak iletim bozulur. Bu belirtiler magnezyumun değişik kan seviyelerinde ortaya çıkar. Antikonvülzan etki 4-6 mEq/L, EKG değişiklikleri 5-10 m Eq/L, derin tendon refleksi kaybı 10 m Eq/L, respiratuar paraliz 15 m Eq/L, genel anestezi 15 m Eq/L, kardiyak arrest >25 m Eq/L'de görülür (11). Bununla birlikte magnezyum kan seviyesi 12mEq/L üzerine çıkarsa fatal seyredebilir. Serum magnezyum seviyesi 10mEq/L iken bile tam kalp bloğu meydana gelebilir. Magnezyum intoksikasyonuna bağlı neonatal depresyon yayınlanmamıştır(89).

MgSO₄ dozajı: MgSO₄ için kullanılan iki ayrı rejim vardır.

1. İntravenöz ve intramusküler magnezyumun kombine kullanımı(Pritchard yöntemi): 2-4 gram MgSO₄ intravenöz puşe ve 10 gram MgSO₄ intramusküler yükleme tedavisini takiben her 4 saatde bir 5 gr MgSO₄ intramusküler idame olarak uygulanır. İntravenöz form magnezyum sulfatın etkisi hemen başlar ve etki süresi 30 dakikadır. İntramusküler formun etkisi 1 saatde başlar ve 3-4 saat devam eder. İntravenöz olarak verilen magnezyum seviyesi düşmeye başlarken intramusküler verilen magnezyum absorbe olur ve böylece serum magnezyum seviyesi sabit kalır. Bundan sonra her 4 saatte bir 5 gram MgSO₄ intramusküler olarak verilir. Eğer saatlik idrar 40 ml'nin altına inerse serum magnezyum seviyelerine bakılarak doz azaltılmalıdır.

2. İntravenöz magnezyumun sürekli kullanımı(Zuspan yöntemi):Yüksek doz MgSO₄'ın intramusküler uygulanması ağrılı olduğu için sürekli intravenöz infüzyon önerenler vardır. Bolus tarzında 4-6 gram intravenöz MgSO₄ 10-15 dakikada verildikten sonra idame doz 2 gram/saat olarak ayarlanır.

Eğer kan magnezyum seviyesi çok fazla yükselirse %10'luk solusyon içerisinde 10 ml kalsiyum glukonat intravenöz yoldan 3 dakika içerisinde verilmelidir (11,89,90).

MATERYAL METOD

Ocak 1996 ve Ocak 1998 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesine başvuran, hospitalize edilen doğum eylemindeki gebeler içerisinde preeklampsi tanısı alan ve magnezyum sülfat tedavisi yapılan 70 olgunun kanama zamanı ve trombosit sayımları prospektif olarak araştırıldı.

Değerlendirmeye alınan gebelerin anamnezleri (soy geçmiş, öz geçmiş ve doğum öyküleri) alındıktan sonra , rutin fizik ve obstetrik muayeneleri yapıldı ve bu bilgiler hasta takip dosyasına kaydedildi.

Hemogram, tam idrar tahlili,karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri , elektrolitler,total bilirübin, direkt bilirübin, alkalen fosfataz değerlerine hastanemiz biokimya laboratuvarında bakıldı.

Yukarıdaki rutin laboratuvar tetkikleri dışında tüm hastalarda magnezyum sülfat başlamadan önce ve başladıktan iki saat sonra kanama zamanı , trombosit sayısı ve serum magnezyum değerlerine bakıldı.

Hastaların takipleri sırasında kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması veya daha önceki tansiyon değerlerinin bilinmesi durumunda sistolik

basıncın 30 mmHg/diastolik basıncın 15 mmHg artması hipertansiyon olarak kabul edilmiştir. Sistolik ve diastolik kan basınçlarını belirlemek için Korotkoff'un birinci ve beşinci oskültasyon sesleri kullanılmıştır. Sesin ilk duyulduğu an birinci Korotkof sesi olarak, sesin tamamen kaybolduğu an ise beşinci Korotkof sesi olarak kabul edilir.

15 dakikalık istirahat sonrası kan basıncı yüksek bulunan hastalar kesin yatak istirahati ve yakın tansiyon takibine alınmışlardır. 6 saat sonra kan basıncının halen yüksek çıkması halinde hipertansif olarak değerlendirilmişlerdir. Yapılan spot idrar tahlillerinde 3+ veya 300 mg/dl üzerinde proteinüri gözlenen ve/veya ödemin mevcut olduğu olgular ACOG'nin terminoloji komitesinin verdiği kriterlere göre preeklampsi olarak kabul edilmiştir.

Hikayesinde trombosit ve kanama zamanı bozukluğu olanlar, aspirin alanlar veya 30 gün içinde kanama zamanını uzattığı bilinen başka bir ilaç kullananlar, karaciğer hastalığı, trombositopenisi, başlangıçta kanama zamanı uzun olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Tüm gebelerin kan basınçları civalı sfingomanometre ile ölçüldü. Olgularımızın kan basınçları standardizasyon amacı ile Amerikan Kalp Birliği'nin (AHA) 1987 yılında önerdiği protokole göre aşağıdaki şekilde ölçülmüştür.

1. Hasta en az 5 dakika dinlendirilerek, anksiyetesinin olmaması sağlandı..
2. Hasta oturur pozisyondayken tansiyon ölçüldü, kol bir masa üzerine konup alttan desteklendi.
3. Tansiyon aleti kalp hizasında tutuldu.
4. Ölçümler aynı koldan yapıldı.
5. Ölçülen kola uygun bir kılıf seçildi. Genişliği kolun çevresinin %40'ı kadar olacak şekilde ve üst kolun %80'ini içine alacak şekilde ayarlandı.
6. Sistolik basıncın daha doğru ölçülebilmesi için radyal nabızda bakıldı. Şişirme anında radyal nabızın kaybolduğu nokta sistolik basınç olarak değerlendirildi.

7. Kılıf yavaş yavaş boşaltıldı ve saniyede 2-3 mmHg düşürüldü.
8. Ölçüm iki kez tekrarlandı.
9. Odanın gürültüsüz olması sağlandı.
10. Uygun ekipman kullanıldı.
11. Hastanın son 10 dakika içinde sigara içmemiş olması sağlandı.

Yukarıdaki protokole göre kan basıncı değerleri alındıktan sonra

ortalama arteryal basınç (O.A.B.)=sistolik + 2 diastolik kan basıncı / 3

olarak hesaplandı.

Tansiyon değeri 140/90 mmHg ve üzerinde , proteinürisi 300 mg/dl ve üzerinde , ödemi olan doğum eylemindeki hastalara 4.5 gr magnezyum sülfat IV bolus tarzında 10-15 dakikada gidecek şekilde verildi. Daha sonra 1.5 gr/saat IV şeklinde magnezyum sulfatın idame tedavisine geçildi. Magnezyum sülfat verilmeden önce verildikten 2 saat sonra tekrar kanama zamanı serum magnezyum seviyesi ve trombosit sayısına bakıldı. Saatlik diürez, tendon refleksi takibi yanında kan basıncı ölçümü yapıldı.

Kanama zamanına bakmak için esas olarak IVY yöntemi alındı.Tansiyon aletinin basıncı 40 mmHg'ya kadar çıkarıldı ve tüm deney boyunca basınç sabit tutuldu. Tansiyon aleti hastanın kol dirsek üstünden bağlandı. Kalp hizasında alttan desteklendi ve deri gerilerek dirsek altından volar bölge alkolle temizlendi.Bu bölgede deri üzerinde lansetle 3 mm derinliğinde 2 adet delik açıldı. Deliğin dik açıyla olmasına ve yüzeysel venlere isabet etmemesine dikkat edildi. Daha sonra filtre kağıdı ile kan her 30 saniyede bir kurutuldu. Bu işleme kanama duruncaya kadar devam edildi. Her hastada bu işlem 2 kere tekrarlandı ve kanama zamanı ortalaması alındı. Kanama zamanı ortalama değeri 1-9 dakika olarak kabul edilerek bunun üzerindeki değerler anormal olarak değerlendirildi

Magnezyum seviyesine bakmak için kan kuru tüpe alınarak hastanemiz biokimya laboratuvarında santrifüje edildikten sonra Johnson and Johnson

Clinical Diagnostic Ektaham 750 XRC Analyser cihazı kullanılarak bakıldı. Magnezyum seviyesinin tayininde Xylidyl Blue I metodu kullanılmıştır. Bu methoda magnezyum alkali ortamda Xylidyl Blue I ile birleştğinde , maksimal absorbanşı 515 nm'de morumsu kırmızı renkte , suda çözülebilen şelat oluşturma özelliğinden faydalanılmıştır. Oluşan renk şiddeti direkt olarak magnezyum konsantrasyonu ile orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür. Renk şiddeti yaklaşık 30 dakika stabildir. Bu testte kullanılan reaktif olan GEDTA (glycol-ether-diamine-N,N,N,N-tetraacetic acid) sadece magnezyum ile reaksiyona girdiği için kalsiyum, demir, bakır inorganik fosfor , amonyak ve proteinlerin sonucu etkileyebilmeleri mümkün olamamaktadır. Magnezyum için normal değerler serumda 1.8-2.9 mg/dl olarak kabul edilmiştir.

Hemogram ve trombosit sayısı Coulter Electronics Limited /İngiltere firmasının Coulter Maxm marka kan sayım cihazı ve solüsyonları kullanılarak bakıldı.

Tam idrar tahlili Bayer/ Almanya firmasının Clintek 200 marka idrar tahlili cihazında , aynı firmanın multistix stikleri skalasına göre bakıldı.

Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri , Kaine Instruments Corporation / Finlandiya firmasının Optima Otoanalyser cihazı ve kitleri kullanılarak yapıldı.

Çalışmanın istatistiksel analizleri Student t testi kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplam, doğum eyleminde 70 preeklampitik olgu çalışma kapsamına alındı. Ortalama anne yaşı 25.52 ± 5.46 (18-42), olguların ortalama paritesi 1.18 ± 1.51 (0-6) ve ortalama gestasyonel yaş 32.71 ± 4.16 (25-43) hafta olarak tesbit edildi (Tablo:1).

	N	ORTALAMA
YAŞ (YIL)	18-42	25.52 ± 5.46
GESTASYONEL YAŞ (HAFTA)	25-43	32.71 ± 4.16
PARİTE	0-6	1.18 ± 1.51

TABLO 1: OLGULARIN YAŞ, GESTASYONEL YAŞ VE PARİTELERİ

70 olguyu yaş gruplarına göre değerlendirdiğimiz zaman ; 20 yaş ve altı 12 olgu (%17.1) , 21 – 35 yaş arası 52 olgu (%74.2) ve 35 yaş üzeri 6 olgu (%8.5) tesbit edildi.(Tablo:2).

ANNE YAŞI	VAKA SAYISI	O.A.B.	STD.
20 YAŞ ALTI	12 (%17.1)	123.5	± 15.95
20-35 YAŞ	52 (% 74.2)	125.55	± 13.88
35 YAŞ ÜZERİ	6 (%8.5)	143.66	± 22.50

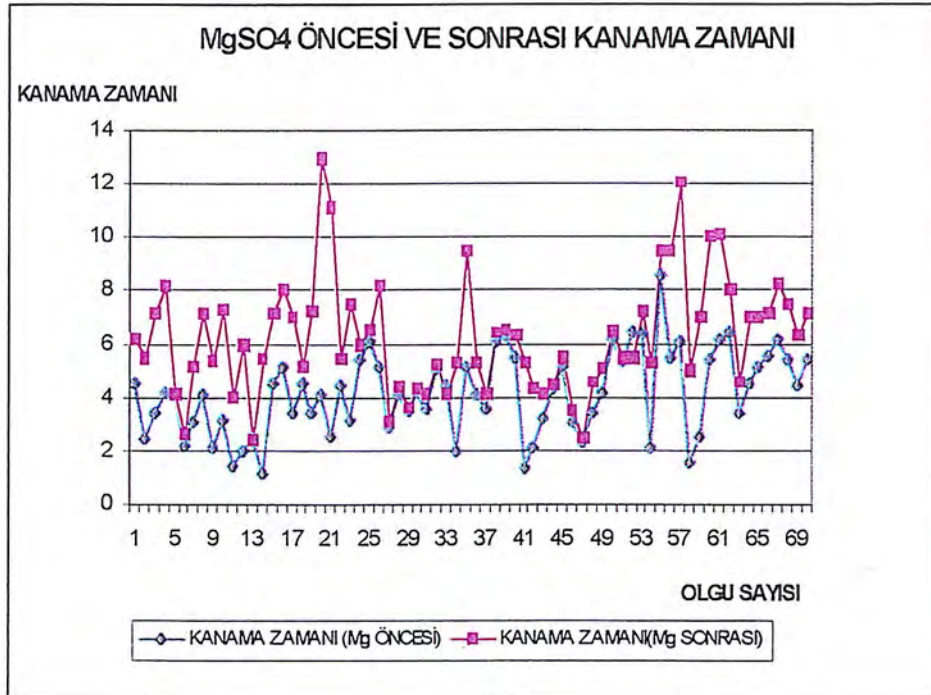
TABLO 2: ORTALAMA TANSİYON ARTERİYAL. İLE YAŞ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Tüm olgulara doğum eyleminde gebelik ve preeklampsi tanısıyla magnezyum sülfat infüzyonuna başlandı.Magnezyum sülfat başlanmadan önce yapılan kanama zamanı kontrolünde , anormal kanama zamanı tesbit edilen ve çalışma kapsamından çıkarılan olgu olmadı.

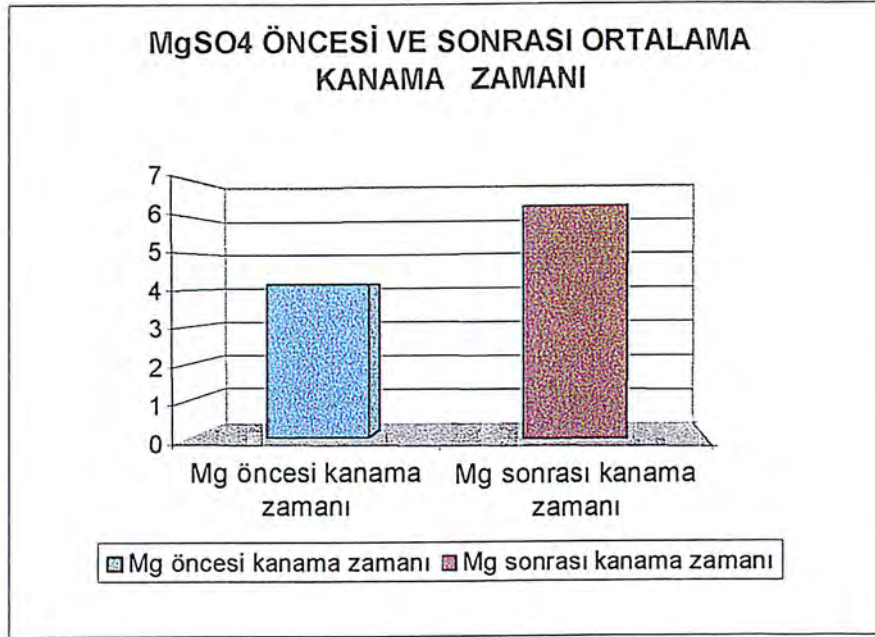
Olguların başlangıç ortalama kanama zamanı (magnezyum sülfat uygulanmadan önce) 4.16 ± 1.53 dakika (1.15-8.55)olarak tesbit edildi . Magnezyum sülfat uygulanmasından iki saat sonra ölçülen ortalama kanama zamanı 6.22 ± 2.16 (2.4-12) dakika olarak bulundu. Başlangıç ve iki saat sonra ölçülen kanama zamanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). (Grafik 1)(Tablo: 3)

	KANAMA ZAMANI (DAKİKA)
MAGNEZYUM SÜLFAT ÖNCESİ	4.16 ± 1.53
MAGNEZYUM SÜLFAT SONRASI	6.22 ± 2.16
ANLAMLILIK	P<0.001

Tablo 3: OLGULARIN MAGNEZYUM SÜLFAT ÖNCESİ VE SONRASI KANAMA ZAMANI DEĞERLERİ.



Grafik:1



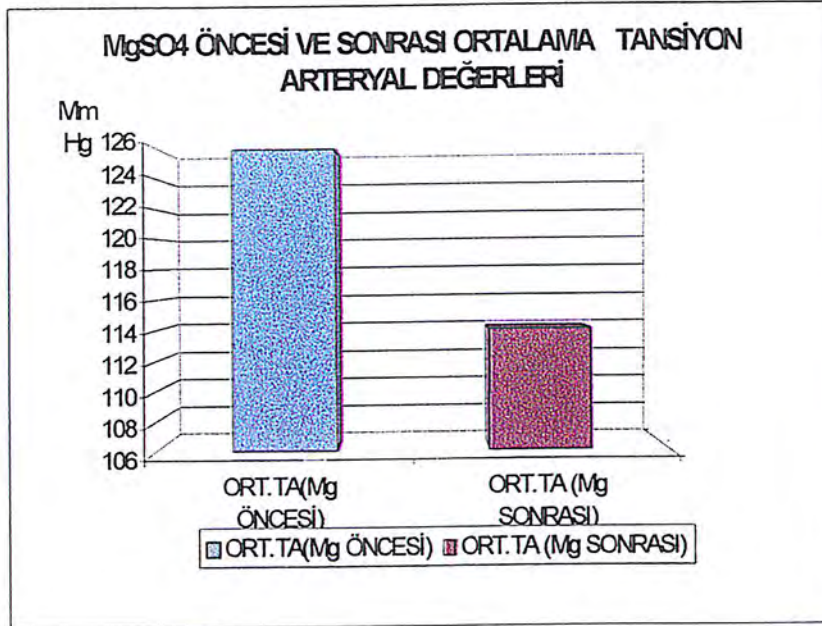
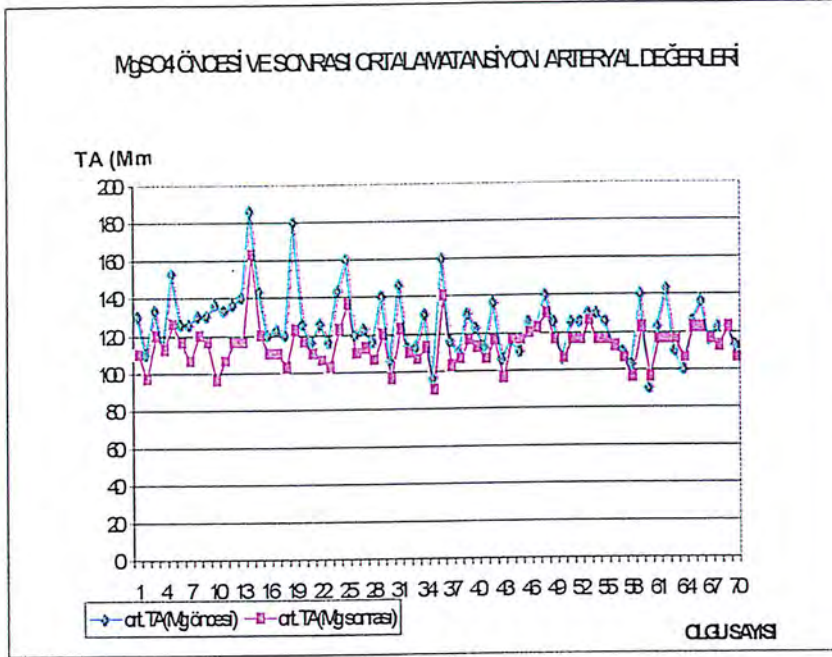
Grafik:1

Çalışma kapsamına dahil olguların başlangıç ortalama arteriyel basınçları 125.8 ± 16.9 mmHg , magnezyum sülfat uygulanmasından iki saat sonra ölçülen ortalama arteriyel basınç 113.9 ± 11.20 mmHg olarak tesbit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). (Grafik 2) (Tablo 4).

	ORTALAMA ARTERİYAL BASINÇ (mmHg)
MAGNEZYUM SÜLFAT ÖNCESİ	125.8 ± 16.9
MAGNEZYUM SÜLFAT SONRASI	113.9 ± 11.20
ANLAMLILIK	$P < 0.001$

Tablo 4 : OLGULARIN MAGNEZYUM SÜLFAT ÖNCESİ VE SONRASI ORTALAMA ARTERİYAL BASINÇ DEĞERLERİ

Grafik.2



Grafik:2

Olgularımızın başlangıç ortalama kan magnezyum değerleri 2.46 ± 0.69 (1-4.1 mg/dl) , magnezyum sülfat uygulanmasından sonra ortalama kan magnezyum değeri 5.66 ± 1.44 (2.5-8.9) olarak bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). (Tablo 5)

	KAN MAGNEZYUM SEVİYESİ (mg/dl)
MAGNEZYUM SÜLFAT ÖNCESİ	2.46 ± 0.69
MAGNEZYUM SÜLFAT SONRASI	5.66 ± 1.44
ANLAMLILIK	$P < 0.001$

Tablo 5: OLGULARIN MAGNEZYUM SÜLFAT ÖNCESİ VE SONRASI KAN MAGNEZYUM SEVİYELERİ

Olgularımızın başlangıç ortalama trombosit sayısı $241342.9 \pm 61357.3 / \text{mm}^3$ ve magnezyum sülfat uygulamasından iki saat sonra elde edilen ortalama trombosit sayısı $232071 \pm 61414.3 / \text{mm}^3$ olarak bulundu. Aradaki fark istatistiki olarak anlamsız bulundu. (Tablo:6).

	TROMBOSİT SAYISI ($10^3/\text{mm}^3$)
MAGNEZYUM SÜLFAT ÖNCESİ	241342 ± 61357
MAGNEZYUM SÜLFAT SONRASI	232071 ± 61444
ANLAMLILIK	$P < 0.5$

Tablo 6 :OLGULARIN MAGNEZYUM SÜLFAT ÖNCESİ VE SONRASI TROMBOSİT SAYISI.

Olgularımızdan 7 tanesinde (%10) magnezyum sülfat verildikten sonra kanama zamanı 9 dakikanın üzerinde bulundu.Üç olguda 9.45 dakika , iki olguda 10 dakika , bir olguda 11.15 dakika bir olguda da 12 dakika olarak bulunmuştur.Bu olguların trombosit değerleri 160.000/ mm³ ile 250 000 mm³ arasında idi .Olguların ikisi sezeryan ile bir tanesi vakum ekstraksiyonu ile , diğer dört tanesi ise normal olarak doğum yaptı.Hastaların hiçbirisinde hemorajik komplikasyon gelişmedi.

TARTIŞMA

Gebelerin yaklaşık % 2-10'unda görülen preeklampsi anne ve bebek morbidite ve mortalitesinin en önemli sebeplerinden biridir. Preeklampsi; fizyopatolojisini aydınlatmak için çalışmalar günümüzde yoğun olarak devam etmektedir.

Bugün preeklampsinin tedavisinde en sık kullanılan ilaç magnezyum sülfattır. Biz kliniğimizde eylemde preeklampsi tanısı almış tüm gebelere $MgSO_4$ uygulamaktayız. Preeklampsinin semptomlarını hafifletmek ve eklampsinin gelişmesini engellemek amacı ile kullanılan magnezyum sülfat plasentayı geçerek anne ile aynı oranda fetüste de bulunmaktadır. Fetüste de yüksek oranda bulunması yan etkilerinin sadece anneyi değil fetüsünde aynı oranda etkileyeceğini gösterir. Hem anne hem de fetüs için tamamen zararsız bir ilaç olmamakla beraber preeklamptik ve eklamptik gebelerin tedavisinde magnezyum sülfatın yeri artık tartışmasızdır. Bununla beraber vücut fonksiyonları üzerine etkileri henüz yeterince incelenmemiştir.

Bizim bu çalışmadaki amacımız magnezyum sülfatın , trombosit fonksiyonlarının göstergesi olarak kullanılan kanama zamanı üzerine etkisini araştırmaktır.

Hemostazla ilgili rahatsızlıkların değerlendirilmesinde şu testler kullanılabilir : 1-Kanama zamanının ölçülmesi, 2-Trombosit sayılması, 3-Pıhtı büzüşmesinin saptanması, 4-Protombin zamanı ve 5-Parsiyel tromboplastin zamanının ölçülmesi.Bu testler damarsal bozukluklar ,trombosit ve pıhtılaşma fazı anomalilerini ortaya çıkarır

Kanama zamanı trombositlerin trombus meydana getirme konusunda etkili olup olmadıklarını gösterir. Bunun ölçümünde daha çok Ivy yöntemi tercih edilir. Normalde kanamanın 9 dakikadan daha önce durması , yani kanama zamanının 9 dakikadan kısa olması gerekir. Şiddetli trombositopeni, trombositlerle ilgili fonksiyon bozukluğu sendromları, damar kusurları, Von Wlibrand faktör eksikliği ve Ehler - Danlos sendromu kanama zamanının uzamasına yol açar. Trombosit agregasyon bozukluğu kanama zamanında uzamaya sebep olur (63).

Kanama zamanı için standart bir yöntem oluşturmak zordur.İğnenin çapı , deliğin derinliği , büyüklüğü , lokalizasyonu ve yönü kanama zamanını etkiler.Aspirin veya nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar kanama zamanını uzatır.

Başlangıçta kanama zamanı ve trombosit sayısı normal olan 70 olgu üzerinde yaptığımız bu çalışmada , bolus tarzında magnezyum sülfat uygulandıktan sonra kanama zamanının belirgin olarak uzadığını gördük.Bizim çalışmamızda başlangıç ortalama kanama zamanı 4.16 ± 1.53 dakika magnezyum sülfat uygulandıktan iki saat sonra ise 6.22 ± 2.16 olarak bulundu aradaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak bulunmuştur($p<0.001$).

Literatürde bu konuda yapılan çalışmalara baktığımız zaman Fuentes ve arkadaşlarının 1992de Florida'da yaptıkları 26 vakalık bir çalışmada , bizim çalışmamızdan farklı olarak saatte 1.5 gr yerine magnezyum sülfatı 2 gr/saat olarak uygulamışlar.Çalışmalarında magnezyum sülfat uygulamasından 2 saat sonra kanama zamanının anlamlı olarak uzadığını tesbit etmişlerdir.Bu sonuç bizim çalışmamızla uyumluluk göstermektedir(5).

Fuentes ve arkadaşları magnezyum sülfat uygulamasının trombosit sayısı üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını tesbit etmişlerdir. Magnezyum sülfat uygulamasından önce trombosit sayısını $252000 \pm 71000 / \text{mm}^3$, magnezyum sülfat uygulamasından sonra $240000 \pm 68000 / \text{mm}^3$ olarak tesbit etmişlerdir. Bu fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Bizde kendi çalışmamızda magnezyum öncesi trombosit sayısını $241342 \pm 61357 / \text{mm}^3$, magnezyum sülfat sonrası $232071 \pm 61414 / \text{mm}^3$ olarak bulduk aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı(5).

Fuentes ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ; başlangıç ortalama arteriyel basıncı $96 \pm 15 \text{ mmHg}$ dan $90 \pm 13 \text{ mmHg}$ ya düşmüştür. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Biz bu değerleri çalışmamızda magnezyum sülfat öncesi $125.8 \pm 16.9 \text{ mmHg}$, magnezyum sülfat sonrası $113.9 \pm 11.20 \text{ mmHg}$ olarak bulduk. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı($p < 0.01$). Bizim hem başlangıç hem de magnezyum sülfat uygulamasından sonraki ortalama arter basıncı değerlerimiz Fuentes ve arkadaşlarının belirttiklerinden daha yüksekti. Bunun nedeni biz çalışmamıza sadece preeklampitik gebeleri alırken onların hem preeklampitik hem de tansiyonları normal olan erken doğum tehdidi ihtimali taşıyan hastaları çalışmaya almalarına bağladık(5).

Ravn ve arkadaşları 1996 'da Kardiyoloji kliniğinde sağlıklı gönüllüler üzerinde magnezyum sülfatın trombosit fonksiyonları üzerine etkilerini invitro olarak araştırmak için bu çalışmayı yapmışlar. 14 olguluk bu çalışmada magnezyum sülfatı bizden farklı bolus tarzında 8 gr magnezyum sülfatı 15 dakikada gidecek şekilde vermişler. İdame dozu olarak 3 gr/ saat magnezyum sülfat uygulamışlar. Ravn ve arkadaşları bizim çalışmamızda olduğu gibi kanama zamanını başlangıç kanama zamanına göre anlamlı derecede uzadığını tesbit etmişlerdir(6).

Leisure ve arkadaşlarının 1996 yılında Chicago Ilionis üniversitesinde yaptıkları çalışmada kanama zamanını bizimde çalışmamızda kullandığımız Ivy yöntemi ile değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında preeklampitik dokuz

hastaya magnezyum sülfat vermişler ve kanama zamanının magnezyum sülfat uygulamasından sonra başlangıç kanama zamanına göre anlamlı olarak uzadığını tesbit etmişlerdir. Bu çalışmalarında 3 olguyu kontrol grubu olarak kullanmışlar magnezyum sülfat uygulamamışlardır. Bu üç olguda kanama zamanında uzama tesbit etmemişlerdir(88).

Kelton ve arkadaşlarının 1985 yılında yaptıkları 26 vakalılık bir çalışmada , preeklampside trombosit fonksiyonlarını değerlendirmişlerdir. Trombosit fonksiyonlarını değerlendirirken trombosit sayısına , protrombin zamanına ve kanama zamanına bakmışlardır. Çalışmalarına dahil olan 26 olgunun dokuzunda trombositopeni tesbit etmişlerdir. Trombositopeni tesbit edilen dokuz olgunun 5' inde ve trombositopenisi olmayan 16 olgunun dördünde de kanama zamanının uzadığını bulmuşlardır. Kanama zamanı uzamış olguların hepsinde doğumdan beş gün sonra kanama zamanının normale döndüğünü tesbit etmişlerdir. Bu olguların hangisinde magnezyum sülfat kullanıldığı belirtilmemiştir. Kelton ve arkadaşları bu çalışmanın sonucu olarak preeklamptik gebelerde trombosit sayısının azalmasına bağlı olarak kanama zamanının uzayabileceğini , fakat bunun yanı sıra trombosit sayısında herhangi bir azalma olmadan trombosit fonksiyonlarında da bozulmalar meydana gelebileceğini belirtmişlerdir. Trombosit fonksiyon bozukluğunun nedeninin preeklampsiye mi yoksa kullanılan ilaçlara mı bağlı olduğunu belirtmemişlerdir. Çalışmalarında magnezyum sülfat alanları ve almayanları ayırmadıkları için trombosit fonksiyon bozukluğunun magnezyum sülfata bağlı olup olmadığı belli değildir. Biz kendi çalışmamızda trombosit sayısı ve kanama zamanı normal olan preeklamptik gebeleri çalışma kapsamına aldığımız için kanama zamanındaki uzamayı magnezyum sülfat kullanımına bağladık(91)

Scardo ve arkadaşları 1995 yılında magnezyum sülfatın preeklamptik hastalarda hemodinamik etkilerine bakmışlar ve sistemik vasküler direnci düşürdüğünü (hipotansif etki) ve kardiyak indeksi artırdığını bulmuşlardır. Biz çalışmamızda hemodinamik etkilerden sadece magnezyum sülfat öncesi ve sonrası ortalama arter basıncına baktık. Scardo ve arkadaşlarının yaptıkları

çalışmada olduğu gibi ortalama arter basıncının magnezyum sülfatın hipotansif etkisi ile (antikonvulsif etkisi için kullanılmasına rağmen) belirgin şekilde düştüğünü tesbit ettik(92).

1995 yılında Handwerker ve arkadaşları preeklampatik gebelerde magnezyum sülfat infüzyonundan sonra serum magnezyum seviyesine bakmışlardır. Serum magnezyum seviyelerinde infüzyondan sonra % 100 'ün üzerinde bir artış tesbit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da magnezyum sülfat uygulamasından sonra serum magnezyum seviyesinde anlamlı bir artış tesbit edilmiştir(93).

Kanama zamanı trombosit fonksiyonlarını göstermek amacı ile en sık kullanılan testlerden biridir. Kanama zamanının uzaması trombosit sayısının azalması ile yakından ilişkilidir. Biz yaptığımız çalışmada ve literatürde yapılan çalışmalarda magnezyum sülfat alan hastalarda trombosit sayısında her hangi bir azalma olmamasına rağmen kanama zamanında anlamlı bir uzama tesbit edilmiştir. Kanama zamanındaki bu uzama magnezyum sülfatın trombosit fonksiyonları üzerine etkisi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Magnezyum sülfatın kanama zamanını uzatmasının nedeni trombositler üzerindeki antiagregan özelliğine bağlanmaktadır(5,6,88).

Watson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada magnezyum sülfatın bu antiagregan etkisi, güçlü bir trombosit agregasyon inhibitörü olan prostasiklin seviyesindeki artışla ilgili olabileceği bildirilmektedir(94).

Trombosit agregasyonu için hem ATP hem de kalsiyum gereklidir, magnezyum sülfatın bunlar üzerine etkisini gösteren her hangi bir çalışma yoktur.

Magnezyum sülfatın trombosit sayısını etkilemeden trombosit fonksiyonlarını ne şekilde bozduğunu göstermek için daha detaylı çalışmalara gerek vardır.

Bununla birlikte biz 70 hastamızın sadece 7 tanesinde magnezyum sülfat verilmesini takiben kanama zamanını 9 dakikanın üzerinde bulduk. Bu hastalarımızın hiçbirisinde hemorajik komplikasyon görmedik. Bu bizim

Çalışmamıza trombosit sayısı normalden düşük olan gebeleri dahil etmememize bağlı olabilir.Bu nedenle trombosit sayısının düşük olduğu olgularda kanama zamanındaki uzama hemorajik komplikasyonları ortaya çıkarabilir.

Preeklampsi teşhisi konulup magnezyum sülfat tedavisi alan hastalara her hangi bir cerrahi girişim (epidural anestezi , epizyotomi , sezeryan sectio) uygulanacaksa , bu olgularda kanama zamanının uzamasına bağlı olarak çıkabilecek komplikasyonların engellenebilmesi için gerekli tedbirlerin alınması yararlı olabilir.

SONUÇ

Magnezyum sülfat preeklampsinin tedavisinde ve eklampsinin engellenmesinde yaklaşık yetmiş yıldır kullanılmaktadır. Magnezyum sülfat myonöral kavşaktaki aktiviteyi düşürür, santral sinir sistemi ve periferik etkileri sonucunda konvülsiyonları önler. Ortalama arteryal basıncı düşürmesine rağmen, antihipertansif bir ilaç değildir. Magnezyum bugün için bilinen ilaçlar arasında fetusa en düşük düzeyde zarar vererek anneye faydası en fazla olan ilaçtır.

Preeklampitik ve eklemptik gebelerde magnezyum sülfat tedavisinin yeri artık tartışılmamaktadır. Ancak magnezyumun vucut fonksiyonları üzerine etkileri yeterince bilinmemektedir.

Bu çalışmanın sonuçları magnezyum sülfatın kanama zamanını uzattığını göstermektedir. Preeklampitik gebelerin bir kısmında trombosit sayısı azalmakta ve trombosit fonksiyonlarında bozulmalar görülmektedir. Bu tip hastalara magnezyum sülfat verilmesi trombosit fonksiyonlarındaki bozulmayı daha da derinleştirebilir. Bu konu ile ilgili veriler yetersiz olmakla birlikte bizim çalışmamızın sonucuna göre magnezyum sülfat tedavisi başlanacak preeklampitik gebelerde hemorajik komplikasyonları önlemek amacı ile cerrahi girişim öncesinde kanama zamanının değerlendirilmesinin yararlı olacağı kanısındayız.

ÖZET

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniklerine başvuran ve preeklampsi tanısı alarak hospitalize edilen olgular arasından rastgele seçilen doğum eylemindeki 70 olgu çalışma kapsamına alınmıştır. Çalışmanın amacı magnezyum sülfatın kanama zamanı üzerine etkisini araştırmak idi. Trombosit fonksiyonlarını gösteren en önemli testlerden biri olan kanama zamanı hemorajik hastalıkların değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılır. Bu çalışma magnezyum sülfatın kanama zamanına etkisi olduğu hipotezini irdelemek amacı ile yapıldı.

Çalışma grubunu tansiyonu 140/90 mmHg üzerinde bulunan , proteinüri spot idrarda 300 mg/dl üzerinde olan ve ödemi bulunan preeklampsi teşhisi konularak hospitalize edilen ve magnezyum sülfat tedavisi başlanacak olan 70 olgu oluşturdu. Trombosit veya pıhtılaşma bozukluğu olan , aspirin kullanan , son 30 gün içerisinde kanama zamanını uzattığı bilinen herhangi bir ilaç kullanmış olan , karaciğer hastalığı bulunan , trombositopenisi olan ve başlangıçta kanama zamanı uzun olanlar çalışma kapsamına alınmadı.

Trombosit sayısına , magnezyum seviyesine , kanama zamanına ve ortalama kan basıncına , magnezyum sülfat infüzyonundan önce ve infüzyondan 2 saat sonra bakıldı. Magnezyum sülfat başlangıçta 4.5 gr intravenöz bolus tarzında 10-15 dakikada verilecek şekilde enjekte edildi ve idame dozu 1.5 gr/ saat olarak ayarlandı. Kanama zamanına Ivy yöntemine göre bakıldı. Elde edilen veriler student t testi ile analiz edildi.

Magnezyum sülfat infüzyonundan önce kanama zamanı 4.16 ± 1.53 infüzyondan iki saat sonra kanama zamanı 6.22 ± 2.16 dakika olarak bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p < 0.001$). Başlangıç ortalama arteriyel basınç 125.8 ± 16.9 mmHg idi magnezyum sülfat verilmesinden iki saat

sonra 113.9+11.2mmHg olarak tespit edildi.Fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (p<0.001) Olgularımız başlangıç ortakamakan magnezyum değerleri 2.46+0.69 magnezyum sülfat uygulanmasından sonra ortalama kan magnezyum değeri 5.66+1.44 olarak bulunmuş olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır(p<0.001).Olgularımız başlangıç ortalama trombosit sayısı 241.342.9+62357.3/ mm³ ve magnezyum sülfat uygulanmasından iki saat sonra elde edilen ortalama trombosit sayısı 232.071+61414.3/ mm³ olarak bulundu Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı.

Preeklampitik gebelerin bir kısmında trombosit sayısı azalmakta ve trombosit fonksiyonlarında bozulmalar görülmektedir.Bu tip hastalara magnezyum sülfatın verilmesi trombosit fonksiyonlarındaki bozulmayı daha da derinleştirebilir.Magnezyum sülfat tedavisi alan hastalar cerrahi girişimler öncesinde kanama zamanı açısından değerlendirilmelidir.

LİTERATÜR

1. Worley R.J: Pregnancy - induced hypertenson.(In) Danforth D, Scott J. (eds):Obstetrics and Gynecology JP Lipincott Campany Philadelphia.1986;446- 465,
2. Sibai BM , Liphitz J. Anderson GD , Dilts JPV Reassessment of intravenous magnesium sulfate therapy in preeclampsia. American J.Obstet Gynecol.1981; 57:199-202.
3. Burch GE, Giles TD: The importance of magnesium deficiency in cardiovascular disease, Am Heart J. 1977; 649-657.
4. Şen C., Madazlı R. Ocak V. Gebelikde Hipertansiyon. Tanım ve Sınıflama. Perinatoloji dergisi. 1993; 1: 1 : 7-10.
5. Fuentes A., Rojas A ., Porter K.B.,Saviello G., Brien W.The effect of magnesium sulphate on bleeding time in pregnancy.American J. Obstet Gynecol1995;Oct.173(4) : 1246-1249.
6. Ravn HB , Vissinger H , Kristansen SD., Wennmalm A., Thygeson K, Husted SE., Magnesium inhibits platelet activity – an infusion study in healthy volunteers.Thromb Haemost 1996 Jun.75(6):939-944.
7. CuninghamF.G: Common complication of pregnancy.PC Mac Donald, KJ Leveno, NF Gant, LC Gilstrap (eds.) Williams Obstetrics. Appleton & Lange USA. 1993; 763-818 ,
8. Sibai BM: Hypertensive Disease. In: Gleicher N (ed): Principles and Practice of Medical Therapy Pregnancy, Appleton and Lange, Connecticut; 2 nd end. 1992; 845.

9. Sibai BM. Hypertension in pregnancy. Clin Obstet Gynecol; 1992; 35: 315.
10. Burrows - RF: Keltun - JG. Perinatal thrombocytopenia. Clin. Perinatol.5: 1986; 446-465.
11. Roberts JM. Pregnancy related hypertension.(In):Creasy RK.,ResnikR.(eds).Maternal Fetal Medicine. Principles and Practice. Saunders Philadelphia, 1994; 804 - 843.
12. Sibai BM, et al: Maternal plasma level of endothelin is increased in preeclampsia. Am J. Obstet Gynecol, 1991; 165: 7247.
13. Fleischer A, et al: Uterine artery doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. Am J.Obstet. Gynecol, 1986; 154: 806-13.
14. Chesley LC.Plasma and red cell volumes during pregnancy. Am. J. obstet Gynecol 1972; 112: 440-8.
15. Gant NF., Chandra, Wertley RJ. A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension of pregnancy. Am. J. obstet Gynecol 1974;120. 1-6.
16. Kilpatrick DC, Liston WA, Gibson F, Livingstone. Association between susceptibility to preeclampsia within families and HLA DR4 Lancet 1989; 55: 1063-5.
17. Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. Br. J. Obstet Gynaecol 1986; 93: 898-908.
18. Byod PA, Lindenbaum RH, Redman CWG. Preeclampsia and trisomy 13 A possible association - Lancet 1987; 2: 425-7.

19. Robillard PY, Hulse TC, Alexander GR, Kenan A, de Caunes F, Papiernik E. Paternity pattern and risk of preeclampsia in the last pregnancy in nulliparae. *J& Reprad Immunol* 1993; 21: 1-12.
20. Sibai BM. Immunologic aspects of preeclampsia. *Clinical Obst. Gynecology*, 1991; 4-1: 27-34.
21. Feeney JG, Scott JS, Preeclampsia and changed paternity. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1980; 11: 35.
22. Arngrimsson R., Byoensson S., Genetic and familial predisposition to eclampsia and preeclampsia in a definite population. *Br. J. Obstet. Gynecol* 1990; 97: 762 - 767.
23. Lewis PJ., Prostocycline in pregnancy. *Br. Med. J.* 1980; 280: 1581-82.
24. Kup Ferminc Md., Peacemen AM., Wington TR., Rhenberg KA., Socol ML. Tumor necrosis factor α elevated in plasma and amniotic fluid patients with severe preeclampsia. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1994; 170: 1752-9.
25. Schiff E., Friedman SA., Baumann P., Sibai BM., Romero R. Tumor necrosis factor α in pregnancies associated with preeclampsia or small for gestational age newborns. *Am. J. Obstet Gynecol* 1994; 170: 1224-9.
26. Bower SJ., Campbell S., Doppler velocimetry of the uterine arteries a screening test in pregnancy. in: Chervenak FA., Isaacson GC., Campbell S. (eds). *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* Little, Brawn and Company Boston, 1993; 579-585.
27. Schulman H., Fleisher A., et al: Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by doppler ultrasound. *Am. J. Obstet Gynecol*, 1986; 155: 1031-6.
28. Lewis PJ. Prostocycline in pregnancy. *Br. med. J.* 1980; 280: 1581-82.

29. Remuzzi E. Reduced umbilical and placental vascular prostacyclin in severe preeclampsia. *Prostaglandin*, 1980, 20: 1/5.
30. Walsh SW. Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am. J. Obstet Gynecol*, 1980; 280: 1581-82.
31. Fitzgerald DJ., Rucki W., Murray M., Mayo G. Tromboxane A₂ synthesis in pregnancy induced hypertension - *Lancet*, 1990; 335: 751-754.
32. Maki N., Magness RR., Miyaura S., Gant W. Johnston JM. Platelet activating factor. - Acetyl hydrolase activity in normotensive and hypertensive pregnancies. *Am. J. obstet Gynecol* 1993; 168: 50-4.
33. Cameron AD. et al: Doppler wave forms in the fetal aorta and umbilical artery in patients with hypertension in pregnancy. *Am. J. obstet Gynecol*, 1988; 339: 345.
34. Shanklin DR., Sibai BM. Ultrastructural aspects of preeclampsia: I. Placental bed and uterine boundary vessels. *Am. J. Obstet Gynecol* 1989; 161: 735-41.
35. Pinto A., Sorrentina R., Sorrentino P., Gueritore T., Miranda L., Biundi A., Murtirelli P. Endothelial derived relaxing factor released by endothelial cells of human umbilical vessels and its impairment in pregnancy induced hypertension. *Am J. Obstet Gynecol* 1991; 164: 507-13.
36. Nova A., Sibai BM., Barton JR., Mercer BM., Mitchell MD. Maternal plasma level of endothelin is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 724-7.
37. Sagen N., Haram K., Nilsen ST. Serum urate as a predictor of fetal outcome in severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 71.
38. Bodzenta A., Thomden JM., Paller L. Prostacyclin like and kallikrein activity of amniotic fluid in preeclampsia. *Br. J. Obstet Gynaecol* 1981; 88: 1217-22.

39. Kovatz S., Arber I., Korzets Z., Rathaur M., Ben-Aderet N., Bernheim J. Urinary kallikrein in normal pregnancy with hypertension and toxemia Nephron 1985; 40: 48-51.
40. Fried G., Samuelson U. Endothelin and neuropeptide are vasoconstrictors in human uterine blood vessels. Am J. Obstet Gynecol, 1991; 164: 1330-6.
41. Kraayenbrink AA., et al: Endothelial vasoactive mediators in preeclampsia Am. J. Obstet Gynecol, 1993; 169: 160-5.
42. Katz VL., et al: The natural history of thrombocytopenia associated with preeclampsia. Am. J. Obstet Gynecol, 1990; 163: 1142-3.
43. Barton JR., Hiett AK., Conover WB. The use of nifedipine during the postpartum period in patient with severe preeclampsia. Am J. Obstet Gynecol, 1990; 162: 782-792.
44. Fay RA., et al: Platelets and uric acid in the prediction of preeclampsia. Am. J. obstet Gynecol, 1985; 152: 1038-9.
45. Sowers JR., Stadley PR., Jacober S., Niyog T., Simpson L. Postpartum abnormalities of carbohydrate and cellular calcium metabolism in pregnancy induced hypertension. Am J. Hypertens 1993; 6: 302-7.
46. Weinen CP., Brandt J. Plasma antitrombin III activity. An aid to the diagnosis of preeclampsia. Am. J. Obstet Gynecol; 1982; 142: 275.
47. De Boer K., Ten Cate JW., Sturk A., Borm JJ. Treffers PE. Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancy. Am. J. Obstet Gynecol 1989; 160: 95-100.

48. Socol MC., Weiner CP., Louis G. et al: Platelet activation in preeclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol; 1988; 181: 494.
49. Chesley LC., Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of preeclampsia and eclampsia .Am.J. Gynecol 1989 ; 150 :90-95
50. Matin JN Jr., Blake PG., Perry KG Jr., et al. Natural history of HELLP syndrome: Patterns of disease progression and regression. Am J. Obstet. Gynecol 1991 164: 1500-12.
51. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count: Severe consequence of hypertension in pregnancy. Am. J. Obstet Gynecol 1982; 142: 159.
52. Wallenbur HCS., et al: Low dose aspirin prevents pregnancy - induced hypertension and preeclampsia in angiotensin - sensitive primigravidae. Lancet 1986; 1:1.
53. Limpson - PJ. What's that platelet wunt?: A case of pseudo thrombocytopenia in an obstetric patient (letter). Anesthesiology. 1994; 80: 478.
54. Fischer – J., Dietl – J., Goelz - R. Fetal and maternal thrombocytopenia (letter; comment). N.Engl - J. Med. 1994; 330: 940-1.
55. Sarret PM., Lindsay DC., Poole - Wilson PA., Collins P. Hypotesis: Inhibition of endothelium relaxing factor by heamoglobin in the pathogenesis of preeclampsia. Lancet 1990; 336: 1030-2.
56. Pritchard JA., Cunningham FG., Mason RA. Coagulation changes in eclampsia. Their frequency and pathogenesis. Am J obstet Gyecol 1976; 124: 855-64.

57. Wodzicki AM, Coopland AT. Coagulation and the hypertensive disease of pregnancy. *Am. J. Obstet Gynecol* 1977; 129: 393-6.
58. Weiner CP, Brand J. Plasma antithrombin III activity: An aid in the diagnosis of preeclampsia eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 142: 275-81.
59. Laborrere CA., Faulk WP. Microvascular perturbations in human allograft S: Analogies in preeclamptic placentae. *Am. J. Reprod Immunol* 1992; 27: 109-116.
60. Labarrere CA., Faulk WP. Fetal stem vessels endothelial changes in placentae from normal and abnormal pregnancies. *Am. J. Reprod Immunol* 1992; 27: 97-100.
61. Stubbs TM., Lazarchick J., Horger EO. Plasma fibronectin levels in preeclampsia: A possible biochemical marker for vascular endothelial damage. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 885-7.
62. Dekker GA. Prediction of preeclampsia. *Perinatoloji dergisi* 1994; 2: 1: 15-8.
63. Berkow . Kanamalı hastalıklar.Konu:96, The merck manual Pekus , Merc & Co.Inc. USA , 1982, 844-845 ,
64. Sibai BM., Taslimi MM., Cl Nazer A., Amon E., Merbie BC., Ryan GM. Maternal perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in severe preeclampsia eclampsia. *Am. J. obstet Gynecol* 1986; 155: 501-9.
65. Köseoğlu G., Alpay E., Turhanoğlu B., Ünsür V. Gebelerde ürik asid değerleri. *ZKTB* 1990; 22: 2: 805-8.

66. Baloğlu A., Şengün Hl., Soy K., kara L. Gebeliğin indüklediği hipertansiyonlu gebelerde, fetal ve neonatal verilerin irdelenmesi. ZKTB 1990; 22: 2: 571-7.
67. Dekker GA., Sibai BM. Early detection of preclampsia. Am J. Obstet Gynecol, 1991; 165: 160-172.
68. Page EW., Cristiansen R. The impact of mean aterial pressure in the middle trimester upon the outcome of pregnancy. Am J. Obstet Gynecol, 1976; 125: 06 741-746.
69. Villar MA., Sibai BM. Clinical significance feleated mean arterial blood pressure in second trimester and treshold increase in systolic or diastolic blood pressure during third trimester. Am J. Obstet Gynecol, 1989; 160: 419-23.
70. Pircon RA., et al: Antepartum testing in the hypertansive patient: When to begin. Am J. Obstet Gynecol, 1991; 164: 1563-70.
71. Marshall G., Nevman R. Roll over test. Am J. Obstet Gynecol, 1977; 127: 623.
72. Morris JA., et al: Vascular reactivity to anjiotensin II infusion during gestation. Am J. obstet Gynecol, 1978; 130: 379.
73. Gant NF., et al: A clinical test useful for predicting development of acute hypertension in pregnancy. Am J. Obstet Gynecol, 1974; 120: 1-7.
74. Gül T., Erden AC., Kaya H., Özel Baykal U. Preeklampsi ve eklampside hPL düzeyleri. Jinekoloji Obstetrik Dergisi 1993; 7: 1: 28-30.
75. Dekker GA. Pathophysiology of preeclampsia. Perinatoloji Dergisi 1994. 2: 1; 13-4.
76. O'Brian WF. Predicting preeclampsia. Obstet Gynecol 1990; 755: 445-52.

77. Taylo KB., Thomas HC. Gastrointestinal and liver disease. In: Stites DP, Stobo JD, Wells JV ed. Basic and clinical immunology. Appleton & Lange Lebanon 1987; 25: 461.
78. Bower S., Bewley S., Champbell S. Improved prediction of preeclampsia by two stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch color doppler imaging. Obstet Gynecol. 1993; 82: 78-83.
79. Wacker W., Wallee B. Magnesium metabolism. The new Eng. J. of Med. 1958; 259: 475-481.
80. Hyde T., Draisey T. Priciples of Chemical pathology. Butter Wortho and Co. Ltd. 1974; 271-275.
81. Hall D. Serum magnesium in pregnancy. Obstet and Gynecol. 1957; 9: 158-162.
82. Halsted F., Ronoghy H., Mansour H., Amirhakemi G. Zinc deficiency in man. Am J. of Med 1972. 53: 277.
83. Peach M, Cations: Calsium, Magnesium, barium, Lithium and Ammonium. "The Pharmacological Basis of Therapeutics" Goodman LS, Gilman A, 1976; 787-791.
84. Orten J., Neuhaus O. Human Biochemistry 1975; 538-548.
85. Wacker, W., Lear, A.A.: Magnesium Metabolism. New Eng J. Med.1992. 278: 658-712 and 772.
86. Ivy AC ., Nelson D ., Buchet D. The standardization of certain factors in the cutaneosus'venostasis' bleeding time technique.J Lab Clin Med 1941;26:1812-4

87. Mielke CH., Kaneshire MM.,Maher IA., et al.The standardized normal Ivy bleeding time and its prolongation by aspirin.Blood 1969;34:204-15.
88. Marketa Kyneal –Leisure ,MD., and Luis A., Cibils , M.D.Increased bleeding time after magnesium sulfate infusion .Am.J.Obstet.Gynecol.1996.175:1293-1294.
89. Cunningham F.G, Hypertensive disorders in pregnancy.PC MacDonald , KJ Leveno , NF Gant , LC Gilstrap(eds.)Williams Obstetrics.Appleton and Lange USA . 1993 ; 763-818
90. Sibai BM., Usta IM. Preeclampsia . JT . Queenan , JC. Hobbins . Protocols for high risk pregnancies .Black well Sicience USA, 1996 , 505-516.
91. John G., Kelton MD., David JS., Hunter, MB., Apeter B., Neane MD.Platelet function defect in preeclampsia.Obstetrics and Gynecol.1985; 65:107-109.
92. Scardo JA.,Hogg BB.,Mewman RB.Favorable hemodynamic effects of magnesium sulfate in preeclampsia .Am. J. Obstet. Oct.1995;173(4):1249-53.
93. Handwerker SM., Altura BT.,Chi DS., Altura BM. Serum ionized magnesium levels during intravenous magnesium sulfate therapy of preeclamptic women.Acta Obstet. Gynecol scand (Denmark) , Aug 1995 , 74 (7) :517-519.
94. Watson KV., Maden CF., Ogburn PL., Jacob HS. Magnesium sulfate rationale for its use in preeclampsia .Proc Natl Acad Sci USA. 1986 ; 83 :1078-88.
95. Kayaalp O.Magnezyum Sülfat Tıbbi Farmakoloji Kitabı.Mentes Kitabevi..1990;1448.

EK-I

No.	Adı Soyadı	Prot. No.	Yaş	G.P.	MgSO ₄ Öncesi Tombosit Sayısı	MgSO ₄ SonrakıT ombosit Sayısı	MgSO ₄ Öncesi kanama zamanı	MgSO ₄ sonrası kanama zamanı	MgSO ₄ Öncesi Mg Kan seviyesi	MgSO ₄ Sonrası Mg Kan seviyesi
1	K.D.	18863	20	G ₃ P ₂	307.000	310.000	5.15	9.45	3.53	5.4
2	B.Y.	9657	18	G ₁ P ₀	173.000	160.000	4.15	5.30	2.7	4.2
3	M.I.	18648	26	G ₂ P ₂	232.000	205.000	3.50	4.10	2.4	5.4
4	H.K.	14410	24	G ₁ P ₀	184.000	200.000	6.10	6.30	1.7	4.55
5	E.M.	17035	32	G ₃ P ₀	256.000	203.000	6.30	6.55	3.7	5.9
6	Ş.A.	11812	26	G ₃ P ₂	249.000	204.000	5.50	6.30	3.8	5.5
7	F.K.	11821	22	G ₁ P ₀	238.000	283.000	1.40	5.30	1.9	3.2
8	Ş.Ç.	11781	26	G ₃ P ₁	244.000	285.000	2.15	4.30	1.7	4.8
9	H.K.	11630	22	G ₁ P ₀	250.000	260.000	3.25 ---	4.10	1.8	5.27
10	Ş.K	11450	31	G ₁ P ₀	287.000	275.000	4.30	4.45	1.5	3.5
11	E.D.	11040	21	G ₁ P ₀	195.000	174.000	5.15	5.50	1.07	5.35
12	F.Ö.	14003	36	G ₅ P ₅	188.000	160.000	3.10	3.48	2.1	4.8
13	T.M.	11934	27	G ₂ P ₁	253.000	225.000	2.35	2.45	1.9	4.1
14	H.S.	11769	28	G ₄ P ₂	231.000	201.000	3.15	4.50	4.6	5.7
15	M.D.	16903	23	G ₁ P ₀	285.000	290.000	4.20	5.10	2.4	6.4
16	F.S.	15410	25	G ₂ P ₁	189.000	200.000	6.15	6.45	1.9	4.9
17	A.K.	28041	25	G ₂ P ₀	228.000	227.000	5.35	5.50	2.3	5.6
18	I.Y.	23336	22	G ₁ P ₀	228.000	220.000	6.45	5.50	1.6	6.1
19	R.K.	24330	42	G ₇ P ₆	228.000	220.000	6.40	7.20	2.3	5.9
20	R.Ç.	23938	35	G ₈ P ₅	230.000	240.000	2.15	5.3	2.1	6.3
21	G.Ö.	22110	20	G ₁ P ₀	204.000	198.000	8.55	9.45	1.6	6.2
22	S.Ş.	22097	24	G ₁ P ₀	240.000	230.000	5.48	9.45	1.5	4.3
23	Z.K.	22188	22	G ₁ P ₀	220.000	230.000	6.10	12.0	2.4	5.8
24	G.Ö.	22110	20	G ₁ P ₀	250.000	265.000	1.55	5.0	8.0	6.2
25	S.Ş.	22187	19	G ₁ P ₀	288.000	290.000	2.55	7.0	2.1	5.7
26	Z.K.	23670	21	G ₁ P ₀	240.000	250.000	5.40	10.0	2.5	8.2
27	G.Ö.	23874	20	G ₁ P ₀	237.000	233.000	6.15	10.10	1.8	7.4
28	N.C.	23819	28	G ₆ P ₂	271.000	251.000	6.45	8.0	2.4	5.8
29	H.Ü.	21977	22	G ₂ P ₁	245.000	240.000	3.45	4.50	1.5	5.6
30	N.Y.	21930	32	G ₂ P ₁	310.000	255.000	4.5	7.0	1.6	6.8
31	N.S.	21749	23	G ₄ P ₄	360.000	355.000	5.15	7.0	3.1	5.6
32	N.S.	21777	21	G ₁ P ₀	251.000	269.000	5.55	7.15	1.6	4.9
33	N.I.	22600	25	G ₃ P ₁	292.000	295.000	6.15	8.25	2.2	4.5
34	G.D.	22554	28	G ₄ P ₂	227.000	220.000	5.45	7.45	3.1	5.3

No.	Adı Soyadı	Prot. No.	Yaş	G.P.	MgSO ₄ Öncesi Tombosit Sayısı	MgSO ₄ SonrakıT ombosit Sayısı	MgSO ₄ Öncesi kanama zamanı	MgSO ₄ sonrası kanama zamanı	MgSO ₄ Öncesi Mg Kan seviyesi	MgSO ₄ Sonrası Mg Kan seviyesi
35	G.K.	22210	26	G ₂ P ₁	222.000	225.000	4.45	6.30	2.6	7.8
36	H.A.	22528	23	G ₂ P ₁	230.00	218.000	5.40	7.15	2.9	4.6
37	F.Ö.	6899	27	G ₄ P ₃	164.000	178.000	4.5	6.2	2.1	4.5
38	M.Ö	4132	21	G ₁ P ₀	205.000	206.000	2.5	5.5	2.1	4.1
39	L.A	315	21	G ₃ P ₂	120.000	130.000	3.4	7.15	1.7	4.1
40	A.Ç	6552	22	G ₂ P ₀	532.000	505.000	4.2	8.18	3.1	4.8
41	N.K.	6340	26	G ₁ P ₀	263.000	200.000	4.1	4.15	3.97	6.1
42	M.B.	6566	26	G ₁ P ₀	206.000	230.000	2.25	2.58	1.7	2.5
43	G.E.	8197	19	G ₁ P ₀	170.000	175.000	3.1	5.18	3.0	5.0
44	S.A.	9942	25	G ₇ P ₄	410.000	400.000	4.1	7.15	4.0	8.0
45	G.G.	9844	25	G ₁ P ₀	219.000	230.000	2.15	5.35	3.0	7.0
46	F.M.	9916	24	G ₃ P ₂	250.000	230.000	3.15	7.30	4.0	7.0
47	G.E.	9917	37	G ₂ P ₁	219.000	230.000	1.45	4.0	4.0	6.0
48	M.A.	7334	38	G ₂ P ₁	164.000	160.000	2.0	6.0	1.5	5.5
49	F.Ş.	7380	18	G ₁ P ₀	231.000	230.000	2.50	2.40	3.0	6.0
50	R.K.	7386	21	G ₅ P ₄	217.000	210.000	1.15	5.45	4.0	6.0
51	A.M.	6997	18	G ₁ P ₀	214.000	225.000	4.5	7.15	3.69	4.6
52	N.K.	7019	21	G ₁ P ₀	170.000	168.000	5.15	8.0	3.0	3.9
53	M.T.	9619	24	G ₁ P ₀	188.000	170.000	3.40	7.0	3.4	5.5
54	N.Y.	9510	29	G ₇ P ₃	313.000	340.000	4.50	5.18	2.5	4.6
55	B.A.	6851	35	G ₉ P ₆	200.000	190.000	4.15	7.18	6.1	6.9
56	A.B.	17.035	20	G ₁ P ₀	208.000	190.000	2.55	5.13	4.35	6.7
57	N.B.	16.957	34	G ₄ P ₂	285.000	250.000	4.44	11.15	3.0	4.56
58	M.D.	16.903	23	G ₁ P ₀	285.000	262.000	3.15	5.40	4.3	5.0
59	F.S.	17.325	38	G ₃ P ₂	176.000	160.000	5.45	7.45	4.5	5.1
60	F.K.	18.025	28	G ₅ P ₁	246.000	183.000	6.12	6.0	4.73	5.1
61	N.U.	17753	21	G ₂ P ₁	267.000	248.000	5.15	6.50	6.2	6.2
62	M.K.	19328	34	G ₄ P ₂	202.000	118.000	2.85	8.18	3.5	5.2
63	S.K.	19869	27	G ₂ P ₁	266.000	250.000	4.15	3.10	2.85	3.10

No.	Adı Soyadı	Prot. No.	Yaş	G.P.	MgSO ₄ Öncesi Tombosit Sayısı	MgSO ₄ SonraksıT ombosit Sayısı	MgSO ₄ Öncesi kanama zamanı	MgSO ₄ sonrası kanama zamanı	MgSO ₄ Öncesi Mg Kan seviyesi	MgSO ₄ Sonrası Mg Kan seviyesi
64	F.Ö.	19900	21	G ₂ P ₁	237.000	235.000	4.15	4.40	3.4	4.5
65	N.T.	18911	20	G ₂ P ₁	239.000	220.000	3.50	3.55	4.0	5.1
66	A.K.	18918	19	G ₂ P ₀	293.000	280.000	4.20	4.30	3.5	4.0
67	Y.S.	21244	28	G ₅ P ₃	224.000	236.000	3.55	4.10	3.4	6.8
68	G.Ş.	21572	29	G ₃ P ₂	276.000	270.000	5.10	5.20	2.5	6.1
69	R.K.	21415	22	G ₁ P ₀	266.000	270.000	4.45	4.15	4.1	6.8
70	K.D.	18863	20	G ₃ P ₂	307.000	310.000	2.0	5.30	3.53	5.4