

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Şefi: Op.Dr. Vedat DAYICIOğLU

**GEBELİK NEDENLİ HİPERTANSİYON OLGULARINDA,
KONVULZİYON PROFİLAKSİSİ- TEDAVİSİNDE
“STANDART DOZDA” KULLANILAN MAGNEZYUM
SULFATIN, “OBESİTE” NEDENLİ KAN DÜZEY
FARKLILIKLARININ SONUÇLARI**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr.Mehmet KÜÇÜKBAŞ

İstanbul - 2000

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimdeki katkılarından dolayı Sayın Başhekimimiz ve klinik şefi Doç.Dr. Umur KUYUMCUOĞLU'na, Sayın klinik şefim Op.Dr. Vedat DAYICIOĞLU'na, hastanemiz klinik şefleri sayın DoçDr.Ateş KARATEKE'ye, sayın Doç. Dr. Özay ORAL'a, sayın Doç.Dr. Cem FIÇICIOĞLU'na yetişmemde emekleri bulunan tüm şef yardımcıları, tüm başasistanlarım ve asistan arkadaşlarıma şükranlarımı sunarım.

Dr.Mehmet KÜÇÜKBAŞ

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYAL VE METOD	23
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA VE SONUÇ	44
ÖZET	50
KAYNAKLAR	60

GİRİŞ ve AMAÇ

Preeklampsi: Gebeliğin 20.haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyona, ödem ve/veya proteinüri eklenmesi ile karakterize yüksek maternal ve fetal mortalite riskine sahip, etyoloji ve patogenezi tam olarak aydınlatılamamış bir durumdur. Tüm gebeliklerin %4-5'ini komplike eder (1).

Eklampsi: Preeklampsi tablosuna tonik ve klonik konvulziyonların eklenmesidir. Preeklampsinin eklampsiye geçiş sınırı önceden belirlenemez, bu nedenle olguların hastane izleminde olması büyük önem arzeder.

Preeklampsi ve eklampsi; kendine özgü patogeneze sahiptir. Bu yüzden konvulziyon profilaksisi ve tedavisinde; özellikle Amerika Birleşik Devletlerinde farmakolojik antikonvulzan ajanlar yerine, yaklaşık elli yıldır alınan başarılı klinik sonuçlar nedeni ile magnezyum sulfat kullanılmaktadır (2).

Magnezyum sulfat beyin korteksi üzerine spesifik antikonvulzan etkiye sahiptir (3). Toksik sınıra ulaşmadıkça anne ve bebek üzerinde zararlı etkisi olmamaktadır (4).

MgSO₄ tedavisinde intravenöz uygulama en yaygın kullanım alanı olmaktadır. Fakat doz kullanıma göre değişiklik göstermektedir. 4-6 g. Yükleme dozu 15-20 dakikada, ardından 1 g/saat, 2 g/saat, 3g/saat şeklinde farklı idame dozları uygulanmaktadır (5). Saatte 1 g. İdame dozunun eklampitik krizleri önlemede başarısının yetersiz olduğu yaygın olarak benimsenmiştir (5). Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastahıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde protokol, 4.5 g. intravenöz yükleme dozu, ardından saatte 1.8 g./saat intravenöz idame dozudur. "Standart" dozlarla yapılan tedavilerde hastaların vucut kütle indekslerindeki (BMI= kg/boym²) farklılığın kan Magnezyum seviyesinde farklılıklar yaratması beklenebilir. Farklı boy ve kilolardaki gebelerde "kan magnezyum seviyelerinin" de farklı farklı olabileceği görüşünden hareketle; bu farklılıkların; standart doz ile kullanageldiğimiz MgSO₄'ün, gebelik nedeni hipertansiyon olgularındaki konvulziyon profilaksi ve tedavisindeki etkinliği üzerine nasıl yansıtacağını araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

Gebelikte hipertansiyon insidansı % 5-10'dur. Gebelikte hipertansif hastalıklar 1972'de American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tarafından hazırlanan ve 1990'da National High Blood pressure Education program working Group tarafından kabul edilen sınıflama ile gruplandırılmıştır (6,7).

Tablo I: Gebelikte Hipertansiyon sınıflandırması

<p>A – Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon</p> <ol style="list-style-type: none">1- Proteinüri ve ödem eşlik etmez2- Proteinüri ve /veya patolojik ödemin eşlik ettiği, preeklampsi<ol style="list-style-type: none">a- Hafifb- Şiddetli3- Proteinüri ile birlikte ve/veya patolojik ödeme eşlik eden konvulziyonlar, eklampsi
<p><i>B- Gebeliğin arttırdığı hipertansiyon</i></p> <ol style="list-style-type: none">1- Superimpose preeklampsi2- Superimpose eklampsi
<p><i>C- Kronik hipertansiyon</i></p>
<p><i>D- Geçici hipertansiyon</i></p>

Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon

1- Tek başına (ödem ve proteinurinin eşlik etmediği) hipertansiyon

2- Preeklampsi:

a) Hafif

b) Ağır

Hipertansiyona proteinuri ve/veya patolojik ödemin eşlik etmesi ile karakterizedir. 20. gebelik haftasından önce ölçülen kan basıncı değerinin sistolik değerinde 30 mmHg, diastolik değerinde 15 mmHg veya daha fazla artış olması veya 20. gebelik haftasından sonraki dönemde 6 saat ara ile alınan iki kan basıncı değerininde 140/90 mmHg ve üzeri olması ile tanımlanır. Ortalama arteriyel kan basıncı değerinin 20 mmHg veya daha fazla artması da hipertansiyon olarak değerlendirilir.

$$\text{Ortalama arteriyel kan basıncı} = \frac{\text{Sistolik kan basıncı} + (2 \times \text{diastolik kan basıncı})}{3}$$

Proteinuri:

24 saatlik idrar örneğinde en az 0.3 g. veya herhangi bir idrar örneğinde 100mg/dl'den fazla protein olması ile belirlenir.

Ödem: Klinik olarak şişliklerle tanımlanır. Yüzü, ellerive bacakları kapsayacak tarzda yaygın olduğu zaman patolojiktir. Eklampatik gebelerin % 39'da ödem yoktur.

Hafif preeklampsi:

Gebelik hipertansiyonu ile beraber 24 saatte 5g.'ın altında proteinuri olması.

Ağır preeklampsi: Sistolik kan basıncının 160 mmHg ve üzerinde olması veya diastolik kan basıncının 110 mmHg ve üzerinde olması ve bu durumun yatak istirahatindeki hastada, 6 saat ara ile 2 kez aynı bulunması.

- Proteinurinin 24 saatte 5 g. veya üzerinde olması
- Oligüri olması:24 saatte 500 ml ve altında idrar çıkışı
- Serebral veya görsel bozulmaların objektif, subjektif tespiti (görmede bozukluk, baş ağrısı, retinal kanamalar).
- Epigastrik ağrı
- Pulmoner ödem ve siyanoz

3- Eklampsi :

Preeklampsik hastada tonik-klonik konvüzyonların görülmesidir. Preeklampsinin yönetiminde, eklampsik krizlerin profilaksisi temel amaçlardandır. Maternal mortalite ve morbidite, fetal mortalite ve morbidite eklampside önemli oranda artış gösterir (8). Sibai BM tarafından verilen eklampside majör maternal komplikasyon oranları: abruptio plasenta (%10), HELLP Sendromu (%11), Dissemine intravasküler koagülasyon (%6), Nörolojik defisit ve aspirasyon pnomoni (%7), pulmoner ödem (%5), kardiopulmoner arrest (%4), akut renal yetmezlik (%4), ölüm (%1) oranlarda bildirilmiştir. Eklampsinin doğum öncesi gelişimi anne ve fetus için artmış risk taşır, 32.gebelik haftası ve öncesinde gelişimi daha büyük tehlike arz eder (8).

İNSİDANS

Preeklampsi tüm gebeliklerin % 4-5'inde görülür (1). Nulliparite anlamlı olarak artmış preeklampsi riski içerir. Vakaların en az 3'de 2'si nullipardır. Annede ve kız kardeşinde preeklampsi öyküsü riski arttırır (12). Hastada esansiyel hipertansiyonun bulunması riski arttırır. Çoğul gebeliklerde ve molar gebeliklerde risk artmıştır (2). Çoğul gebeliklerde %14-20, kronik renal vasküler

hastalıklarda % 20-40, annede preeklampsi %26, kızkardeşte bulunması %37 (9) obezite siyah ırk düşük sosyo ekonomik düzey, immunolojik faktörler(10). Diabet de gebeliğin preeklampsi ile komplike olma oranı %20 olarak bildirilmiştir (11,12).

Hidatiform molde; 24. haftanın altında preeklampsi geliştiği bilinmektedir (12). Fetal hidrops da preeklampsi insidansını artırır. Polihidroamnios da artmış preeklampsi ile beraberdir (13).

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Preeklampsi; etiopatogenezi tam olarak açıklanamamakla beraber bazı hipotezler ve bunlarla ilgili yoğun çalışmalar mevcuttur. Preeklampsi genetik predispozisyona sahip multi sistem bozuklukları içine alan bir gebelik hastalığıdır (14). En sık renal, serebral, hepatik sistem ve pıhtılaşma sistemi bozuklukları, kan basıncı yükselmesine eşlik eder. Yetersiz trofoblast invazyonu nedeni ile oluşan vasküler hasar ve iskemi, fetusu da etkiler. Endotel kaynaklı olan prostasiklin ve nitrik oksit, kuvvetli vazodilatatörlerdir. Preeklampside sekonder trofoblastik invazyonun yetersiz olması nedeni ile desidual lenfoid dokuda artan serbest radikaller ve lipid proksidaz, siklooksigenaz enzimini etkileyerek. Prostrasiklin sentezini bozar buna bağlı olarak, prostasiklin - tromboksan A_2 dengesi, Tromboksan lehine bozulur. Oluşan serbest radikaller, endotelin aktivasyonunu sağlar ve vazokonstriksiyon yönünde oluşan denge intervillöz sahada perfüzyonun bozulmasına yol açar (16).

Ayrıca endotel hasarına bağlı olarak oluşan trombosit aktivasyonu; Agregasyon ve Tromboksan A_2 oluşumunu sitümüle ederek iskeminin şiddetini arttırmaktadır.

Plasental Vasküler Değişiklikler :

Normal gebelerde spiral arterler çap olarak artar (25). Endotel trofoblastlarca kaplanır. İnternal elastik tabaka ve media tabakasının düz kasının yerini hem trofoblastlar hem de fibrin içeren bir matriks alır. Bu değişiklikler spiral arterlerin desidual parçasında olur. Gebelik ilerledikçe myometriyum hatta radial arterlerin distal kısmına uzanır. Bazal arterler etkilenmez. Preeklampsili kadınların plasental damarlarında spiral arterlerin myometrial segmentleri normal intima düz kas bileşenlerini korur. Spiral arterlerin çapı normal gebeliklerin %40'ı kadardır. Bazı arterler akut atherosis denen patoloji gösterebilir. Etkilenen

damarlar nekrotiktir. Damar duvarlarını asıl bileşenlerinin yerini amorf birikim ve köpük hücreleri alır (26,27).

Plental yapıda sinsityotrofoblastlar anormaldir. Ölmüş veya dejenere olmuş hücre alanları içerir. Canlı görülen sinsityotrofoblastlarda da anormallikler vardır (28).

Endotelial Değişiklikler

Preeklampsinin patofizyolojik komponenti endotelial diskfonksiyon olarak bilinir. Glomeruler endotelial değişiklikler preeklampsideki durumu yansıtır. Yetersiz trofoblastik invazyon nedeni ile, serbest radikaller ve lipid peroksidlerin artması endotelde hasara sebep olur. Hasar görmüş endotelden salınan sellüler fibronektin, büyüme faktörleri, VCAM-I ve faktör 8 antijeni, klinik hastalık ortaya çıkmadan önce preeklampitik kadında artmıştır. Preeklampitik kadının endotel fonksiyonun bozulduğu invitro olarak gösterilmişlerdir. İntak vasküler endotel trombus oluşumuna dirençlidir. Aksi durum koagülasyona neden olur. Bu da trombositleri aktive eder ve koagülasyon artar, Tromboksan A₂ salınımı ile vasküler tonus artar. Prostosiklin potent vazodilatördür endotelden salınır. Preeklampside normal gebedekinden az üretilir. Eğer bütün prostaglandinlerin sentezini engelleyen potent ajanlar hamile kadına verilirse, Anjiotensin II'nin vazokonstriktör etkisine direnç kaybolur. Aspirin prostaglandin sentezi inhibitörü olarak kullanılırsa kontraktıl prostaglandinleri prostasiklinden daha fazla azaltır böylece Anjiotensin II sensitivitesi azalır (29, 30).

Nitrik oksit endotel tarafından üretilir. Salınımı çeşitli hormonlar, nörotransmitterler ve hidrodinamik yüzey gerilime bağlıdır ve oldukça labildir. Lokal vazodilatatördür ve trombosit agregasyonunu önler. Prostasiklin ile sinerjik olarak çalışır. Preeklampsideki artmış endotel hasarı ile nitrik oksid üretimi de azalır. Selligman ve arkadaşları 1994, ayrıca Curtis ve arkadaşları 1995, preeklampitik gebenin idrarında nitrik oksit miktarını azalmış olarak buldular (31).

Son görüşler nitrik oksitin gebeliğin endojen vazodilatörü olduğu yönündedir (32).

İmmünolojik Değişiklikler

Patogenetik rolü olduğu düşünülmektedir. Preeklampsinin ilk gebeliklerde görülme fazlalığı ve düşüklerin bile koruyucu etkisi; annenin fetal antijenlerle karşılaşmasının faydalı etkisini göstermektedir. Plasental desidial damarlardaki patolojik değişiklikler, akut immünolojik rejeksiyondaki vasküler değişikliklere benzer. Gebelikte maternal kana fetal antijenler geçer, eğer maternal antikorlarla fetal antijenlerin oluşturduğu immünkompleksler retikuloendotelial sistem tarafından uzaklaştırılmaz ise, vaskülit, koagülasyon aktivasyonu, glomeruler hasar oluşur. Trofoblastik dokunun arttığı antijen fazlasına neden olan durumlarda; (ikiz gebelik, mol gebelik, hidrops fetalis gibi) preeklampsi insidansının fazla olması dikkat çekicidir (33,34).

PATOFİZYOLOJİ

Kardiyovasküler Sistem Etkileri

Normal gebelikte kardiyak output %50 artar. Kan basıncı artmaz. Kan basıncı gebeliğin ilk yarısında artmıştır. Normal gebede total periferik resistans azalmıştır. Preeklampşik gebelikte kardiyak output normal veya hafif azalmıştır, kan basıncı artımından artmış periferik resistans sorumludur(35). Arteriollerde daralma mevcuttur. Retinal arteriollerdeki değişiklikler hastalığın ciddiyeti ile koreledir. Arter resistansı daha fazla humeral faktörlerle ilişkilidir. Endotelin I endotelden salınan çok kuvvetli bir vazo konstriktördür ve preeklampside artmıştır. Preeklampşiklerde, vazopressine, epinefrine, noroprefrine artmış yanıt olduğu gösterilmiştir. En göze çarpan durum preeklampside Anjiotensin II'ye

olan artmış hassasiyetin kan basıncındaki artıştan haftalar öncesi olduğunun gösterilmesidir (36).

Hematolojik Sistem Etkileri

Normal gebelikteki hiperkoagulabilite durumu preeklampside artmış olarak karşımıza çıkar. Pıhtılaşma faktörlerinin artımı ve azalmış fibrinojen miktarı mevcuttur. Koagulasyon ile oluşan fibrinin plazmin ile yıkımı sonucu fibrin yıkım ürünleri oluşur ki bu durum, fibrinolizisin önemli göstergesidir. Ağır preeklampside faktör 8 antijen aktivitesi, artmış trombin yapımı hakkında fikir verir. Hafif formlarda sadece pıhtılaşma sisteminin aktivasyonunun hassas belirteçleri vardır. Trombosit sayısının azalması buna örnektir. Fakat bu durum sadece seri trombosit ölçümlerinde erken fark edilebilir. Fibrin yıkım ürünlerinin artması Dissemine intravasküler koagulasyon (DIC) belirteçidir. Preeklampside oluşan DIC sendromu bunun primer patojenik faktör olabileceğini düşündürür. Koagulasyon sisteminin aktivasyonu, intravasküler koagulan maddelerin azalması, fibrin yıkım ürünlerinin artması, mikrotrombüsler oluşması ve buna bağlı multi organ hasarı şeklinde tablo ortaya çıkar. DIC'in birçok ilerlemiş formunda fibrinojen ve trombosit miktarı spontan kanamalara neden olacak kadar azalmıştır. DIC tanısı koyduracak koagulasyon anormallikleri preeklampsi ve eklampside %10 oranında görülür. Preeklampsilerin çoğunda prokoagulan seviyeleri normaldir. Buda primer patojen faktörün başka olacağını düşündürür. Koagulasyon primerden ziyade sekonder patolojik durum olabilir. Preeklampsinin hematolojik olumsuz değişiklikleri, preeklampsinin şideti, seyri, mortalitesi açısından önemlidir(37).

Böbreklerdeki Etkiler

Preeklampsi ve eklampsideki patolojik renal değişiklikler diğer hipertansif veya renal hastalıklardan farklıdır. Glomeruler, tubuler, arterioler değişiklikleri içinde en karakteristik olanı glomeruler lezyonlardır. Benzer bulgular belirgin

preeklampsi olmadan gelişen dekolmanda da görülür. Preeklampsideki “glomeruler endoteliozis” ve azalmış renal plazma akımı, azalmış glomerular filtrasyon hızı (GFR) ve proteinüri ile kendisini gösterir. GFR'nin azalması, azalmış sodyum atılımı ve artmış su tutulumu ile beraber, ödemi oluşturur. Protein kaçağının neden olduğu onkotik basınçta azalma bu mekanizmayı tamamlar (38).

Protein Kaçağı

Glomeruler değişiklikler sonrası oluşan büyük molekül ağırlıklı proteinlere karşı permeabilitenin artmasına bağlıdır. Albuminüri, hemoglobinüri, transferrinüri gelişimine neden olur. Proteinüri miktarı farklı zamanlarda artıp azalabilir, bu durumun idrar kreatinin oranı ve artan vazospazma bağlı olduğu düşünülmektedir. Glomeruler tubuler tutulum sonucu serum kreatinini nadiren anormal bulunur, bulunması renal tutulumun ciddi olduğunu gösterir. Ürik asit klirensinin azalması ve ürik asidin kan seviyesinin artması önemli bir belirteçtir. 24 saatte 400 ml'den az idrar çıkışı intravasküler volümün acilen değerlendirilmesini gerektirir (7).

Renin Anjiotensin Aldesteron Sistemi

Normal gebelikte kan basıncı ve volümün kontrolünde önemli bir mekanizmadır.

Gebelikte anjiotensinojen, plazma renin aktivitesi, plazma renin konsantrasyonu, Anjiotensin II konsantrasyonu artmaktadır. Preeklampside Anjiotensin II'nin vazokonstriktör etkisi, Aldesteron sekresyonu, su ve sodyum tutucu etkisi artar. Myometrium ve korion renin sentezleyebilir. Preeklampside renin konsantrasyonunun ve aktivitesinin azaldığı ve anjiotensin II'nin arttığı söylenmektedir (39).

Atrial Natriüretik Peptit

Atrial gerilmeye primer yanıt olarak oluşan bir peptiddir. İnvasküler volumu çeşitli mekanizmalarla düzenler. Sodyum atılımını artırır. Preeklampsideki azalmış plazma volümünün, azalmış ANP oluşturması beklenirken, ANP artar. Bu artış klinik hastalık oluşmadan öncedir. Situmulusu kesin belli değildir. Azalmış plazma volumlü preeklampitik kadınlardaki artmış ANP ve azalmış renin bulunmasının sebebi, azalmış plazma volümünün gerçekte daralmış vasküler kompartman nedeni ile relatif olarak artmış algılanması sebebi ile olacağı ileri sürülmüştür (40).

Santral Sinir Sistemi Etkileri

Bilgisayarlı tomografi ile önemli orandaki preeklampitik hastada serebral ödem tespit edilmiştir. Ciddi baş ağrısı, görme bozuklukları, hiperrefleksi, nörolojik etkilenmeye bağlıdır. Eklampsi ise konvüzyonların gelişmesidir. Sebebi bilinmemekle beraber serebral perfüzyonda otoregulasyonun bozulması ve oluşan vazospazmın eklampsiyi tetiklediği öne sürülmüştür (41).

Küçük serebral kanama olanları, mikroinfarktlar, tromboz, serebral ödem, eklampside rol oynayabilir.

Karaciğere Etkiler

Eklampsiden ölen hastaların %60'ında gross lezyonlar görülür. Kalan 1/3 hastada ise mikroskobik olarak anormallikler vardır. Sheehan ve Lynch iki değişik hepatik lezyon tarif etti (42).

Birincisi, hepatik sellüler kolonlara olan kanama ile uyumlu stromal hepatosit dejenerasyonu ve dislokasyonu. Bu değişiklik arterioler vazodilatasyona sekonder olan kanama olarak yorumlanır.

İkincisi, hepatik infarktüs bulguları: Sinüzoidlere yakın başlayan ve portal damarlara dek uzanan irili ufaklı enfarktüs alanları görülür, yaygın vazospazma sekonderdir. Hemorojik değişiklik %66, nekrotik değişiklik %40 oranında eklampitik kadınlarda görülür. Bu değişimler preeklampatiklerin % 50'sinde mevcuttur (42).

LABORATUAR BULGULARI

Hemokonsantrasyona bağlı olarak hemoglobin ve hematokrit yükselmiş olabilir veya daha ciddi olgularda hemolize sekonder anemi olabilir. Trombositopeni genellikle vardır. Artmış fibrin yıkım ürünleri ve azalmış koagülasyon faktörleri bulunabilir, ürik asit genellikle 6 mg/dl üzerine çıkmıştır. Serum kreatinini ciddi preeklampsiler dışında normaldir. Hastaların %10'unda hepatik anormallikler olmasına rağmen genellikle billurubin 5 mg/dl ve SGOT 70 IU altındadır. Alkalen fosfataz 2-3- kat artmış olabilir. Laktik dehidrogenaz hemolize bağlı olarak yüksek bulunabilir. Kan glukozu ve diğer elektrolitler genellikle normaldir.

24 saatlik idrarda 5 g/lt ve üzeri proteinüri ciddidir. Proteinürik preeklampsili hastalarda intrauterin gelişme kısıtlılığı ve perinatal mortalite belirgin olarak artmıştır.

Hafif ve ağır preeklampsi ayırımında kullanılacak objektif ve subjektif kriterler vardır.

Tablo II: Hafif ve Ağır Preeklampside ayırım kriterleri

Bulgular	Hafif Preeklampsi	Ağır Preeklampsi
Diastolik kan basıncı	< 100 mmHg	> 110 mmHg
Proteinüri	5 g↓ / 24 saat	5g↑ / 24 saat
Baş ağrısı	Yok	Var
Görme bozukluğu	Yok	Var
Epigastrik ağrı	Yok	Var
Oligüri	Yok	< 400 cc/24 saat
Konvulziyon	Yok	Var
Serum kreatinin	Normal	Yükselmiş
Trombositopeni	Yok	Var
Hiperbilirubinemi	Yok	Var
Karaciğer enzim yüksekliği	Minimal	Belirgin
Fetal büyüme geriliği	Yok	Var
Pulmoner ödem	Yok	Var

HELLP Sendromu

Preeklampitik hastaların %2-12'sinde görülür. Beyazlarda ve multiparlarda daha sıktır. Ağır preeklampsinin hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombositopeni ile komplike olmuş formudur (24).

Hemoliz

Anormal periferik kan yayması, 600 IU/L'den yüksek Laktik dehidrogenaz, 1-2 mg/dl veya daha yüksek bilirubin ile tanınabilir.

Yüksek Karaciğer Enzimleri

SGOT, SGPT'nin 70 IU/L'den yüksek olması

Düşük trombosit sayısı

100.000 ml'den daha az trombosit sayısı.

Olguların %70'inde antepartum, %30'unda postpartum gelişir. Postpartum gelişen olgularda, klinik; bir iki saatten bir haftaya kadar uzanan geniş bir zaman dilimi içinde gelişebilir. Ama çoğunlukla 48 saat içinde gelişir.

Olguların %20'sinde hipertansiyon bulunmazken, %30'unda ise hafif hipertansiyon vardır. Olguların %90'ında bulantı, kusma ve birkaç günden beri olan halsizlik, epigastrik veya sağ üst kadran ağrısı mevcuttur.

HELLP sendromu; maternal ve perinatal sonuçları olumsuz etkiler. Akut renal yetmezlik, rüptüre karaciğer hematomu, dissemine intravasküler koagulapati maternal ölüm nedeni olabilir (19).

Şiddetli preeklamsi, HELLP sendromu, eklampside yaklaşım; erken tanı, hospitalizasyon ve stabilizasyon, antikonvulzif ve antihipertansif tedavinin verilmesi ve gebeliğin sonlandırılması şeklinde olmalıdır (20,21,22,23).

EKLAMPSİ

Eklampsi, preeklamsi tablosuna tonik ve klonik konvulzyonların eklenmesidir. Konvulzyonlar serebral korteks kökenlidir, santripedaldir. Yüzden ve üst vücut yarısından başlayarak bütün çizgili adalelere yayılır. Tonik (kasılma), klonik (çırpınma) şeklindedir. Çizgili adalelerin irade dışı kasılmalarına solunum adaleleri ve diafragmanın katılması ile solunum durur anoksi gelişir. Eklampsi öncesinde görülen karaciğer kapsülünün gerilemesine bağlı epigastrik, hipokondrial ağrı, hallüsinasyon (aura) safhası eklampsi habercisidir, eklampside; aura safhası diğer grandmal tipi epilepsilerdekinden

farklı olarak yoktur yada çok kısa sürelidir. Çene adalelerinin devamlı kasılması ile dil ısırılabilir, hatta kopabilir.

Sibai 1977-1998 yılları arasında 399 eklamptik gebede yaptığı çalışmada major maternal komplikasyon oranlarını şu şekilde bulmuştur (8).

- Abruptio plasenta (%10)
- HELLP Sendromu (%11)
- Dissemine intravaskuler koagulopati (%6)
- Nörolojik defisit ve aspirasyon pnömonisi (%7)
- Pulmoner ödem (%5)
- Kardio pulmoner arrest (%4)
- Akut renal yetmezlik (%4)
- Ölüm (%1) (2 hastada antepartum başlayan eklampsi durumu mevcut idi)

Sayılan komplikasyonları ile eklampsi yüksek maternal mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir. Doğum öncesi eklampside risk çok yüksek iken; 32.gebelik haftası ve öncesi gelişen eklampside anne ve fetus birlikte artan morbidite ve mortalite riski taşır (8).

Preeklampsinin Önlenmesi

Düşük doz aspirin, kalsiyum (Ca) alımı, oral magnezyum alımı konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Sibai'nin 1997'de yaptığı meta analizde düşük doz aspirinin yararının olmadığı görülmüştür (3).

Makrides'in 2000 yılındaki 2637 preeklamptik kadında yaptığı çalışmada oral magnezyum alımının faydası olmadığı gösterilmiştir (43,44).

Günde 2g Ca alımının hipertansiyonu hafif düşürdüğü, erken doğum oranını azalttığı gösterilmiştir. Fakat preeklampsiyi azalttığı görülmemiştir. (45).

OBESİTE

Obesitenin tanımlanması güçtür. Etiyolojisi multifaktöriyeldir. Basit bir gastrointestinal sistem hastalığı değildir. Uluslararası sağlık ve beslenme çalışmaları 1960 ve 1991 yılları arasında fazla kilo alımının korkutucu miktarlarda arttığını gösterdi. Amerika'da erişkinlerin 1/3'ü fazla kiloludur. Obez hastada diabet, hipertansiyon, gut, felç, uyku apnesi, düzensiz menstrüasyon obstetrik komplikasyonlar ve kanser riski artmıştır (7).

Obesitenin Tanımı

En yaygın kullanılan sınıflandırma; vücut kütle indeksi "BMI" ile belirlenenidir. Vücut ağırlığının boy için olan standart ağırlıkla karşılaştırılmasıdır. Kilo/Boy m^2 olarak hesaplanır. 1985'deki ulusal sağlık konsensusu panelinde obesite BMI'nın 85. persentilden yüksek olması olarak tarif edildi; 20-29 yaş arası kadınlar için BMI'in 27.3'ün üzerinde olmasıdır. Bu tanımlamaya göre Amerika'daki genç erişkinlerin % 40'ı obezdır (7).

Obesitenin Gebelik Üzerine Etkileri

Belirgin obesite hem gebe hem fetus için büyük tehlikedir. Obesite için standart tanımlama olmadığı için çeşitli klasifikasyonlar kullanıldı. Calandra ve arkadaşları 1981'de 95. persentilden yukarı olan kadınlarda kronik hipertansiyon riskinin 10 kat, gestasyonel diabet riskinin % 17 arttığını saptadılar. Garbaciak ve arkadaşları 1985'te morbid obesiteyi ideal kilodan % 150 fazla olarak tanımladı. Bunlarda kronik hipertansiyon riskini 10 kat artmış, gestasyonel diabet riskinin %10 arttığını buldular. Beklendiği gibi her iki çalışmada da obez gebelerin infantları büyüktü. Johnson ve arkadaşları 1987'de 587 obez gebenin sonuçlarını bildirdi; hipertansiyon, diabet, post term gebelik riskini artmış olarak buldular. Bu faktörler daha sık oksitosin infüzyonu ve beraberinde artmış sezeryan insidansı yaratmıştı. Wolfe ve arkadaşları 1989'da BMI'i 90 persentilden büyük gebelerde sonografik görüntülemenin güçlüğüne bildirdi. Waller ve arkadaşları 1994'te oldukça obez kadınlarda (BMI>31) nöral tüp defekti ve diğer anomaliler

açısından 2 kat artmış risk bildirdiler. Mikhail ve arkadaşları nondiyabetik obez Afrikan Amerikalı gebelerde, kardiak anomali riskini 6 kat artmış olarak bildirdi. Obez kadınların gebelik süresince kronik hipertansiyon ve diabet gibi medikal komplikasyonları daha fazla taşıdığı, multifetal gebelik insidansının % 7 arttığı, primer sezeryan oranının 3 kat arttığı bulundu. En sık sezeryan sebebi sefalopelvik uygunsuzluk idi (7).

ANTİ KONVULZAN TEDAVİ

Magnezyum Sülfatın Farmakokinetiği :

Gebelik nedenli hipertansiyon olgularında magnezyum sülfatın yaklaşık 50 yılı aşan kullanımının sonuçları değerlendirildiğinde, etkinliği ve güvenilirliği görülmekte farmakolojik etkinliği bilinmektedir (4,46). Chesley 1979'da 3 normal, 3 preeklampatik ve 3 gebe olmayan kadında Sukroz ve Magnezyumun dağılımını araştırdı. Hastalara 3g IV ve 10 gr intramüsküler Magnezyum sulfat verildi. Ortalama pik değer 60.dakikada 4.5 mEq/lt bulundu. 4 saat sonra kümülatif renal atılım enjekte edilen dozun % 38-53'ü kadardı. Plazma düzeyinin ölçümü sonucunda başlangıç dozunun oligürik hastalarda bile güvenli olduğunu gösterdi (46), fakat tekrarlayan dozlar güvenli olmayabilir. Parantral uygulama sonrasında Magnezyum düzeylerinin; "volüm dağılımı" ve "renal atılıma" bağlı olduğu görülmüştür (46). Çalışmada sukroz normal gebe olmayan hastalarda ~2 saatte stabilleşmiştir. Gebelerde ise 4 saat sonunda yavaşça artmıştır. Sebebi sukrozun fetus ve amnion sıvısında dengeye ulaşamamasıdır. Magnezyumda stabilite 3-4 saatte sağlanmıştır. Magnezyumun plazma düzeyi ile beraber renal klerensinin paralel olarak arttığı görülmüştür. Plazma Magnezyum'un % 20-35'i proteine bağlıdır ve ultrafiltre edilmez. Bu nedenle ekstravasküler sıvıda plazmadan belirgin olarak düşüktür. Brand ve arkadaşları köpeklerde radyoaktif magnezyum alımını çalışmış organdan organa farklılıklar bulmuşlardır. Kalp, böbrek, karaciğer ve pankreasta en yüksek bulunmuştur. Kemiklerde tutulan magnezyumun çok labil olduğu görülmüştür. Magnezyum'un ne kadarının fetus ve amnion sıvısına geçtiği bilinmez; Magnezyum parenteral verildiğinde fetal ve maternal kanın dengeye gelmesi 2-3saat içinde olur. Amnion sıvısındaki magnezyum yavaş artar, nedeni fetal idrar olabilir. İnfüze edilen magnezyumun insanda infüzyon başladıktan 90 dakika sonra % 47-50 oranında hücrelere ve kemiklere gittiği görülmüştür. Maksimal magnezyum seviyesinin oluşması IM

enjeksiyon sonrası en erken 90-120 dakika olarak bulunmuştur. Magnezyum 'un geniş bir havuzda hızlı dağılımı tampon etkidir. Birikimi ve toksik konsantrasyonu önler.

Prichard, Chesley ve arkadaşları; farklı dozda parenteral verilen Magnezyum 'un plazma düzeylerini karşılaştırmışlar ve eklamptik ve ciddi preeklamptik çoğu oligürik olan hastalarda Magnezyum'u büyük dozlarda bile (önlemler alınıp, izlem yapıldığında) güvenli bulmuşlardır. Total verilen dozun % 38-53'ünün 4 saat içinde atıldığı saptanmıştır. 4 saat sonra aynı miktar verildiğinde ilk dozun yarısından fazlasının hala vucutta olduğu gösterilmiştir. Eğer böyle residu ve kümülatif miktarlar her 4 saat sonrasında vucutta kalırsa tekrarlayan dozların plazmada toksik düzeylere ulaşabileceği düşünülmüş fakat böyle olmadığı gösterilmiştir. Plazma Magnezyum düzeyi arttıkça renal klirensinde arttığı tespit edilmiştir. Eğer hastada ciddi renal bozukluk varsa tekrarlayan magnezyum dozları toksisite yapabilir. Fakat derin tendon reflexlerinde kaybolma her zaman solunum depresyonundan öncedir (46).

Magnezyum Sulfatın Etki Mekanizmaları ve Antikonvulzif Terapi

MgSO₄ eklampside fenitoin ve diazepam göre daha etkilidir (52,53). Konvulziyon esnasında hasta MgSO₄ almıyorsa IV 4 g MgSO₄ verilebilir ve idame tedaviye devam edilebilir. Magnezyum hem profilaksi, hem tedavide etkili bir ilaçtır. Yeni doğanda serebral palsy oranını azalttığı bilinmektedir (50). Magnezyumun etkisini nasıl gösterdiği konusunda bazı bilgilerimiz vardır. En önemli etkilerinden biri magnezyumun serebral damarlarda potent vazodilatatör olmasıdır. Beyin kan akımını artırır. Magnezyum invivo ve invitro olarak prostasiklini artırır, prostasiklin potent bir vazodilatatördür (59).

Magnezyum, kalsiyum ile yarışarak kalsiyumun hücreye girişini önleyerek endoteli korur iskemik hasarın oluşmasını önler.

Aynı zamanda magnezyum bir anti konvulzan olabilir. Kompetitif olarak G glutamat N-Metil-D-aspartat reseptörünü antoganize eder. Bu reseptör epileptojeniktir (59).

Bir kez atak durdurulunca magnezyum seviyesi belirlenip $MgSO_4$ tedavisi ona göre ayarlanmalıdır. Çoğu kez ataklar 1-2 dk'da spontan durur. Birinci amaç farmakolojik tedaviden önce hava yolunun açık tutulması yönünde olmalıdır.

MgSO₄'ın Toksik Etkileri :

Membran etkisinden dolayıdır. Nöromuskuler ve kardiak iletim sistemini bloke eder ve yavaşlatır. Düz kas kontraktilesini azaltır. Santral sinir sistemi irritabilitesini azaltır. Sonuç antikonvulzan etki azalmış myometrial ve myokardial kontraktile, solunum baskılanması ve kardiak ileti bozukluklarıdır. Derin tendon reflexlerindeki azalma korkulan etkilerinden önce başlar. Derin tendon reflexlerinin kaybolduğu kan seviyesi 10 mEq/lit'nin üzerindedir.

Magnezyum kullanımında iki temel yöntem vardır. Prichard 2-4 g IV yükleme dozu sonrası 10 g IM olarak verilmesini önermiştir. İlk doz renal fonksiyon hakkında bilgi olmadan güvenle verilebilir. Ardından 4 saatte bir 5 g IM verilmesi gerekmektedir. Fakat tekrarlayan dozlar oligürik hastalarda güvenli olmaz (46).

IM uygulama ağırlı olduğu için IV uygulama önerilmiş ve yaygın kabul görmüştür. 2-4 gr IV yüklemeyi takiben saatlik 1-2 g idame IV infüzyon ile uygulanmaktadır. Hız hastanın renal fonksiyonlarına göre ayarlanır. Saatlik 1 g idame dozunun her hasta için yeterli olmayacağı, 1 g'ın altındaki dozların konvulziyonları önlemede etkili olmadığı gösterilmiştir (60). Aynı şekilde bazı hastalarda özellikle ilk saatler için 3 g idame tedavisinin verilebileceği ve bunun kriz önlemede seçilmiş hasta gruplarında gerekli olduğu sibi tarafından söylenmiştir(5).

MgSO₄ tedavisinde doz aşımı, ve toksik etki görülmesi durumunda infuzyon durdurularak, % 10'luk kalsiyum glukonat 10 ml 3 dakika içinde verilmelidir.

Başarılı veya başarısız sonuçlanan Magnezyum tedavilerinde magnezyum seviyelerini karşılaştıran çalışmalar çok az ve yetersizdir. Magnezyum mutlak bir anti konvulzan değildir. Bazı hastalarda çok yüksek seviyelerde bile konvulziyon görülmüştür (47).

Güney Afrika'da 1998'de 822 preeklampatik kadında E.J.Coetsee ve arkadaşlarının yaptıkları magnezyum sulfatın plasebo ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmada, magnezyum alan grupta %0.3, plasebo alan grupta % 3.2 eklampsi gelişmiştir. Magnezyum sulfatın eklampsi oluşma ve tekrarlama oranını azalttığı kanıtlanmıştır (48).

Magnezyum Sulfat'ın Fetal Neonatal Etkileri

Fetus ve yeni doğan için güvenli bir antikonvulzandır. Yeni doğanda kümülatif etkisi görülmemektedir. 118 infantta yapılan bir çalışmada (49), ortalama Magnezyum seviyesi 3-7 mEq/lt bulunmuş ve Apgar skoru ile ilişkisi bulunmamıştır. Fetusa faydaları ileri sürülmektedir. Vaka kontrollü iki çalışmada serebral palsy oranının azaldığı görülmüştür (50,51).

Fenitoin

Fetusa etkileri tam olarak bilinmeyen etkili bir anti konvulzan ajandır. Sınırlı çalışmada belirgin yan etki saptanmamıştır. Fenitoin-MgSO₄'ın karşılaştırılmasında MgSO₄'ın kesin üstünlüğü gösterilmiştir. MgSO₄'ın verilemediği renal yetmezlikli hastada ve Myastenia gravisli hastalarda güvenle verilebilir (52).

Antihipertansif Tedavi

Yüksek tansiyonu düşürmenin atak riskini azalttığı yönünde bulgular yoktur. Tedavi intrakranial kanama riski olan hastalara verilmelidir. Diastolik kan basıncı 105 mmHg'den yüksekse antihipertansif tedavi verilmelidir. Uterin perfüzyonun optimal olması için diastolik kan basıncının 95-100 mmHg değerinde tutulması idealdir.

En çok tercih edilen ajan hidralazindir. Direkt vazodilatör etkiye sahiptir. 2 avantajı vardır. Vazodilatasyon reflex olarak kardiyak atımı arttırarak uterus kan akımını arttırır. Diğer avantajı kardiyak outputdaki artış hipotansif etkisini baskılar. Yan etkileri baş ağrısı ve epigastrik ağrıdır. Etki süresi 10-20 dk.'da başlar, 20 dk.'da pik yapar ve 3-8 saat devam eder.

Nifedipin

Ca kanal blokörüdür. 10 mg oral alımı takiben 30 dk. Sonra belirgin etki gösterir. MgSO₄ ile birlikte kullanımda ciddi hipotansiyon oluşabilir.

Labetolol

Alfa ve Beta adernerjik antagonist etkiye sahiptir. En son tercih edilen ilaçlardandır.

Alfametildopa

Etkisi 4-6 saat sonra başladığı için acil durumlarda kullanımı sınırlıdır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde, Şubat 2000-Ağustos 2000 tarihleri arasında doğumhane preeklampsi yoğun bakım ünitesinde yatırılan toplam 200 hastada yapıldı. Bu tarihler arasında hastanemize yatırılan gebelik nedenli hipertansiyon olgularından MgSO₄ başlanılmış olan olguların tümü araştırma kapsamına alındı.

Magnezyum sülfat tedavisinde uygulanan protokol;

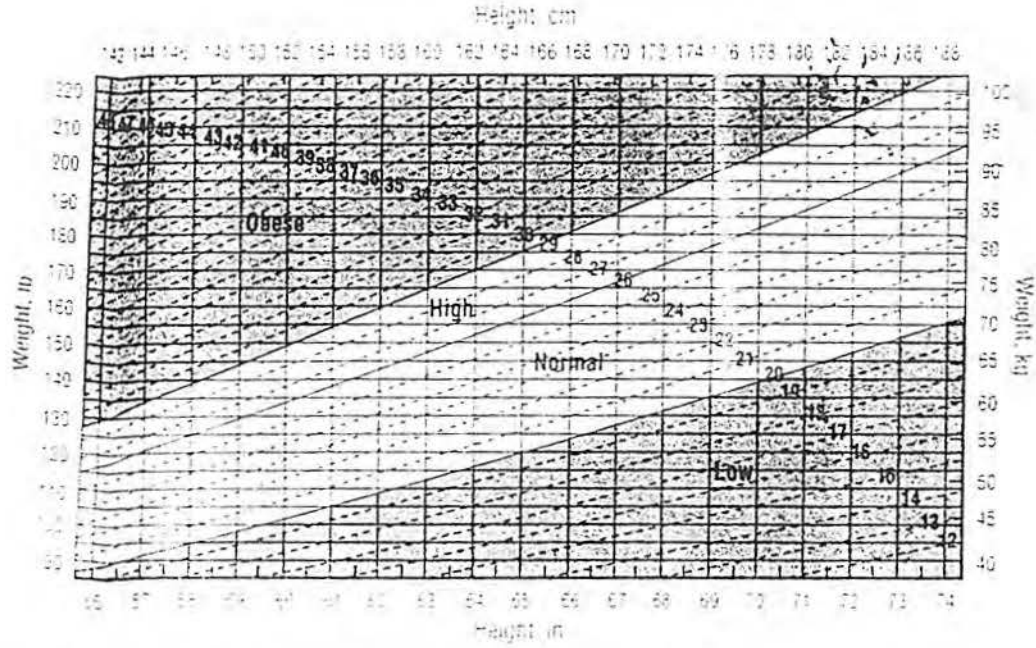
Ağır preeklampsi ve eklampside 4.5 gr IV. Yükleme takiben 1.8 gr/saat IV. idame dozudur.

Hafif preeklampsili olgularda ise hasta doğum eylemine girince MgSO₄ başlanması şeklindedir.

MgSO₄ başlanan tüm hastalarda tedavi postpartum 24 saat devam ettirilmiştir. Fakat hastaların klinik seyrine, böbrek fonksiyonları; saatlik diürez, üre, kreatinin değerlerine göre yaklaşılmış olup tedavi süresi uzatılan veya daha kısa süre tutulan hastalar olmuştur. Böbrek fonksiyonlarında yetmezlik olan üre, kreatinin değerleri yüksek olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Farklı boy ve kilolardaki hastalara aynı dozda MgSO₄ verilmesinin kan magnezyum seviyelerinde anlamlı farklar yaratıp yaratmadığı eğer fark varsa bu farkın konvulziyon insidansına olan etkisini anlayabilmek amacı ile yapılan bu çalışmada hastaların gruplandırılması amacı ile Body Mass Index (BMI) kullanılmıştır.

BMI = kg/ boy m² (Quetelet's Index) şeklindedir.



Şekil 1: BMI kategori şeması

Bir gebede bu indeks ile çıkan sonuç gerçek BMI'yi değildir. MgSO₄'ün fetusa ve amnion sıvısına geçtiği bilindiği ve burada BMI'in sadece MgSO₄ verilen hastalarda gruplandırılma yapılabilmesi amacıyla kullanılması ve sadece hastalar arasındaki farklılığın objektif bir göstergesi olmasından başka kullanım amacı yoktur.

Hastaların boy ve kiloları ölçüldü ve her hasta için doğum öncesi ve doğum sonrası BMI'leri hesaplandı.

BMI = Kg/Boy m² (Quetelet's index) formülü ile hesaplandıktan sonra 4 grup oluşturuldu. Grupların oluşturulması, Magnezyum seviyelerinin kıyaslamasında kullanıldı.

Standart doz ile magnezyum tedavisi uygulanan hastaların, 2. saat, 6. saat ve sonrasında her 6 saatte bir yapılan seri ölçümlerle magnezyum seviyeleri belirlendi.

Tablo III: BMI gruplarının oluşturulması

Gruplar	BMI aralıkları
Grup I	23 ve altında olanlar
Grup II	24-29 arasında olanlar
Grup III	30-35 arasında olanlar
Grup IV	36 ve üzeri olanlar

Doğum öncesi MgSO₄ tedavisi alan 141 hastadan bir tanesinde kreatinin değerlerinin yüksek seyretmesi, iki hastada saatlik diürezin 30 cc'nin altında olması nedeniyle çalışmadan çıkartıldı. Doğum sonrası grupta aynı üç hasta çalışmaya alınmadı. Doğum öncesi grupta toplam 138, doğum sonrası grupta toplam 185 hasta çalışmaya dahil edildi.

İstatistik Metodlar :

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 7.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, Fisher's exact Ki-kare testi ; niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis Varyans Analizi, student's t-testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 200 hastaya ait genel karakteristik özellikler Tablo IV'de gösterilmektedir.

Tablo IV: Genel karakteristik özellikler

Özellikler	Ortalama	Dağılım
Maternal yaş	27,3 ± 6,50	15-48 yaş arası
Gebelik haftası	35,4 ± 4,37	22-42 hafta arası
Gebelerin kiloları	80,5 ± 27,6	44-134 kilo arası

Hastaların 59 tanesi hafif preeklampitik, 126 tanesi ağır preeklampitik, HELLP ve 15 tanesi eklampitik hasta tanısı almıştı (Tablo V). Doğum öncesi toplam 141 hasta MgSO₄ tedavisi aldı. Geri kalan hafif preeklampitik 59 hasta doğum sonrası MgSO₄ tedavisine ihtiyaç duydu. Doğum öncesi MgSO₄ verilen 141 hastadan 9 tanesinde doğum sonrasında tedaviye gerek olmadığına karar verilerek tedavi stoplandı. Doğum öncesi MgSO₄ alan 3 hasta böbrek fonksiyonlarının yetersiz olması nedeniyle doğum sonrası tedavi almadı, doğum sonrası MgSO₄ tedavisi alan hasta sayısı 188 idi.

Doğum öncesi MgSO₄ tedavisi alan 141 hastadan 1 tanesinde kreatinin değerlerinin yüksek seyretmesi, iki hastada saatlik diürezin 30 cc'nin altında olması nedeniyle çalışmadan çıkartıldı. Doğum sonrası grupta aynı üç hasta çalışmaya alınmadı. Doğum öncesi grupta toplam 138, doğum sonrası grupta toplam 185 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların ortalama saatlik diürezleri, üre ve kreatinin değerleri normal idi.

Doğum öncesi dönemde MgSO₄ başlanan ve tedavisi postpartum 24 saat devam ettirilen tercih edilen protokole uygun hastaların toplam sayısı 132 idi. 59 olguda MgSO₄ hasta doğum eylemine girince değil, postpartum başlanmıştı.

Tablo V : Hastaların ağırlık derecesine göre gruplandırılması

Tanı	Hasta Sayısı	Yüzdesi
Hafif preeklampsi	59	% 29,5
Ağır Preeklampsi	126	% 63
Eklampsi	15	% 7,5
TOPLAM	200	% 100

Eklamptik olan 15 hastadan 3 tanesi eklampsi krizi esnasında hastaneye getirildi, 7 tanesi eklampsi tanısı ile bir başka merkezden sevk edilen hasta idi. 5 tanesi ise preeklampsi bulgusu taşımayan ve hastanede konvulziyon geçirerek kendisini belli eden hasta idi.

Sonuç olarak, eklamptik gruptaki hastalardan hiçbiri $MGSO_4$ tedavisi alan hasta değildi, hepsine konvulziyon sonrası $MGSO_4$ tedavisi verildi.

200 gebeye ait maternal ve fetal klinik özelliklerin dağılımı. Tablo VI'da gösterilmiştir.

Tablo VI. Maternal ve Fetal klinik özellikler

Klinik Özellikler	Sayısı	Oranı %
HELLP Sendromu	38	% 19
İnuteromort fetus	14	% 7
İkiz gebelik	10	% 5
Nulli parite	87	% 43,5
Multiparite	113	%56,5
İlk bulgu eklampsi olan	15	%7,5
İntrauterin gelişme geriliği	27	%14
Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi gören fetus	66	% 33
Doğum sonrası fetal ölüm	25	% 12,5
Maternal Mortalite	0	0

Doğum öncesi MgSO₄ tedavisi uygulanan ve çalışmaya dahil edilen 138 hastanın BMI'larına göre dağılımı Tablo VII'de gösterilmiştir.

Tablo VII: BMI grupları ve hastaların dağılımı

Gruplar	Hasta Sayısı	Oranı %
Grup I	4	% 2,9
Grup II	47	% 34,1
Grup III	48	% 34,8
Grup IV	39	% 28,3
Toplam	138	% 100

Doğum öncesi MgSO₄ tedavisi alma süreleri açısından kıyaslandığında, Tablo VIII gruplara göre dağılımı göstermektedir.

Tablo VIII: Grupların ortalama MgSO₄ tedavisi alma süreleri (saat).,

Gruplar	Ortalama MgSO₄ alma süresi (saat olarak)	Hasta Sayısı
Grup I	26,7 ± 35,58	4
Grup II	12,6 ± 11,75	47
Grup III	17,3 ± 15,02	48
Grup IV	13,2 ± 16,95	39
Toplam	14,8 ± 15,49	138

Grupların arasında MgSO₄ tedavisi alma süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p>0.05).

Doğum öncesi dönemde, tüm hastalar açısından ortalama MgSO₄ tedavisi alma süresi 14,8 ± 15,48 saat olarak bulundu.

Doğum öncesi MgSO₄ tedavisi olan hastaların, ölçülen saatlerdeki Magnezyum seviyelerinin (mg/dl) ortalamaları, saatlere göre ve her grup için ayrı olarak belirtilmiştir.

Tablo IX'da gruplar için saatlere göre, ölçülen magnezyum seviyelerinin mg/dl cinsinden ortalama ve standart sapmaları görülmektedir.

Tablo IX: Grupların saatlere göre ortalama magnezyum seviyelerinin dağılımı.

Saatler	Grup I mg/dl	Grup II mg/dl	Grup III mg/dl	Grup IV mg/dl	p
2.saat	5,97 ± 1,73	4,90 ± 0,80	4,35 ± 0,66	3,88 ± 0,70	p<0,001
6.saat	5,86 ± 1,85	5,37 ± 0,78	4,86 ± 0,70	4,29 ± 0,77	p<0,001
12.saat	6,80 ± 1,69	6,12 ± 1,05	5,23 ± 0,78	4,42 ± 0,85	p<0,001
18 saat	5,60	5,96 ± 0,84	5,44 ± 0,79	4,66 ± 0,96	p<0,05
24.saat	5,6	5,92 ± 0,83	5,21 ± 1,04	5,33 ± 1,07	p>0,05
30.saat	5,3	5,76 ± 0,67	5,46 ± 0,98	5,63 ± 1,34	p>0,05
36.saat	4,8	5,56 ± 1,17	5,62 ± 1,38	8,15 ± 2,61	p>0,05
42.saat	4,9	5,80	6,35 ± 0,83	5,75 ± 0,91	p>0,05
48.saat	5,7		6,33 ± 1,09	6,25 ± 0,60	p>0,05
54.saat	5,6		6,20 ± 1,69	6,55 ± 0,49	p>0,05
60.saat			4,10	6,70 ± 0,14	p>0,05
66.saat			4,7	6,8 ± 0,14	
72.saat				6,8 ± 0,14	
78.saat				6,4	

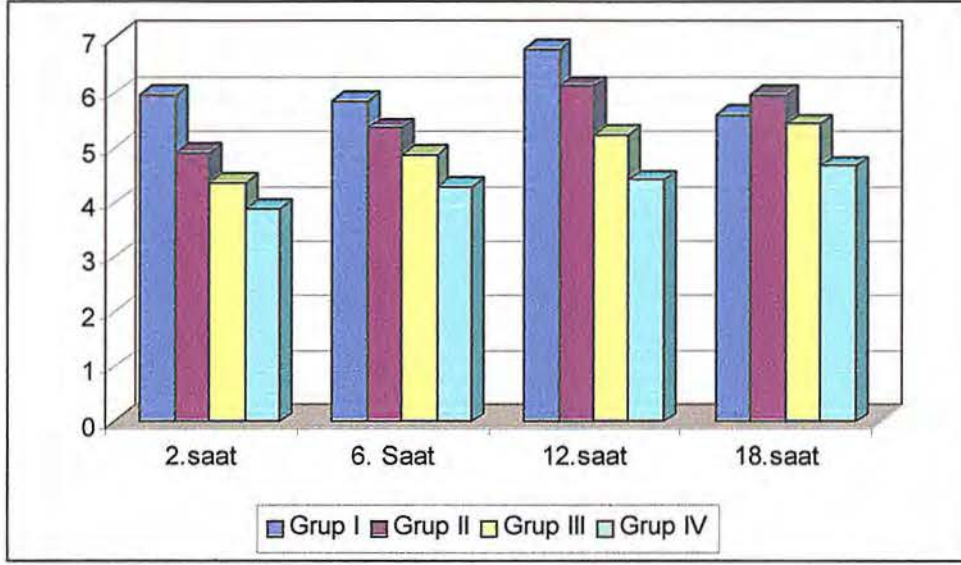
Dört grubun ölçülen magnezyum seviyeleri ortalamaları her saat için genel olarak kıyasladığımızda, grupların ortalama seviyeleri arasında 2.saat $p<0,001$, 6. saat $p<0,001$, 12. saat $p<0,001$ ve 18 saat $p<0,05$ bulundu. Gruplar arasında 2.saat, 6. saat, 12. saat, 18. saatlerde ortalama magnezyum seviyeleri açısından fark vardır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Devam eden saatler arasında fark yoktur. Farkı yaratan grubu bulmak için yapılan Mann-Whitney U testi ile gruplar 2'şerli olarak kendi aralarında karşılaştırılmıştır.

Tablo X: Saatlere göre magnezyum seviyelerinin gruplara arası karşılaştırılması

Gruplar	2 saat	6.saat	12. saat	18.saat
Grup I-IV	$p<0,05$	$p>0,05$	$p<0,05$	$p>0,05$
Grup II-III	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$	$p>0,05$
Grup II-IV	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
Grup I-III	$p<0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

Grup I ve II karşılaştırıldığında tüm saatlerdeki ortalama magnezyum seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Anlamlı farkın kaynaklandığı değerler II.grup ve IV. Grup arasındaki magnezyum seviyelerinde yoğunlaşmaktadır.I., II., III. ve IV. gruba ait farkı yaratan saatlerdeki ortalama magnezyum seviyeleri aşağıdaki grafikte görülmektedir.



Şekil 2: Grup I, I, III ve IV'e ait farkın mevcut olduğu ilk 18 saatteki ortalama magnezyum seviyeleri

Şekil II'de görüldüğü gibi obez gruplarda magnezyum seviyeleri ilk 18 saat için düşük olarak gözlenmiştir.

Doğum sonrası Magnezyum sulfat tedavisi uygulanan 185 hastanın gruplara göre dağılımı. Tablo XI'de görülmektedir.

Tablo XI: BMI grupları ve hastaların dağılımı

Gruplar	Hasta Sayısı	Oranı %
Grup I	23	% 12
Grup II	86	% 46,5
Grup III	47	% 26,5
Grup IV	29	% 15
Toplam	185	% 100

Tablo XII'de gruplar için saatlere göre, ölçülen magnezyum seviyelerinin mg/dl cinsinden ortalama ve standart sapmaları görülmektedir.

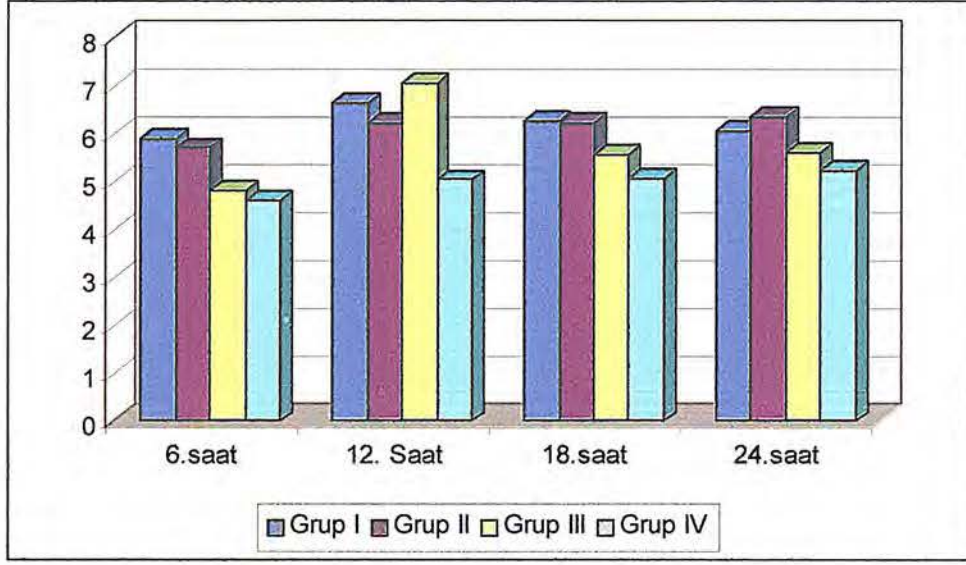
Tablo XII: Grupların saatlere göre ortalama magnezyum seviyelerinin dağılımı.

Saatler	Grup I mg/dl	Grup II mg/dl	Grup III mg/dl	Grup IV mg/dl
6.saat	5,89 ± 0,98	5,71 ± 1,12	4,82 ± 0,87	4,61 ± 1,12
12.saat	6,64 ± 1,78	6,23 ± 1,14	7,06 ± 1,16	5,04 ± 1,30
18 saat	6,28 ± 1,07	6,23 ± 1,07	5,57 ± 0,88	5,06 ± 1,0
24.saat	6,06 ± 1,78	6,36 ± 1,31	5,6 ± 0,98	5,24 ± 1,17
30.saat	4,55 ± 0,77	6,04 ± 0,98	6,7 ± 1,81	5,46 ± 0,71
36.saat	6,4	6,12 ± 0,74	4,1	
42.saat	6,8	8,9 ± 0,65		

Sonuçlar değerlendirildiğinde saatlere göre gruplara arasında magnezyum seviyeleri karşılaştırılmıştır, sonuçlar aşağıdadır;

Tablo XIII: Saatlere göre magnezyum seviyelerinin gruplara arası karşılaştırılması

Gruplar	6. saat	12.saat	18. saat	24.saat
Grup I-II	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Grup I-III	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05
Grup I-IV	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05
Grup II-III	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Grup II-IV	p<0,001	p<0,05	p<0,05	p<0,05



Şekil 3: Grup I, II, III ve IV'e ait farkın mevcut olduğu ilk 24 saatteki ortalama magnezyum seviyeleri

Sonuçlar değerlendirildiğinde;

Grup I ve II arasında; tüm saatlerdeki ortalama magnezyum seviyeleri karşılaştırıldığında $p > 0,05$ bulunmuş ve aralarında seviyeler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Grup I ve III arasında; 6, 12, 18 saatlerde Magnezyum seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. 3 grubun magnezyum seviyeleri ilk 18 saat daha düşük bulunmuştur.

Grup I ve IV arasında; 6, 12 ve 18 saatlerde magnezyum seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. 4 grupta magnezyum seviyeleri ilk 18 saat daha düşük bulunmuştur.

Grup II ve III arasında; 6, 12, 18, 24 saatlerde $p < 0,05$ olup, 3 grupta magnezyum seviyeleri ilk 24 saatte daha düşük bulunmuştur. Seviyeler arasında fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Grup II ve grup IV arasında; IV. grubun ortalama magnezyum seviyeleri ilk 24 saatte 2 gruptan daha düşük bulunmuştur. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Grup III ve grup IV arasında; tüm saatler için $p > 0,005$ olarak bulunmuştur. Magnezyum seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur.

Sonuçlar bize göstermiştir ki; doğum öncesi ve doğum sonrası tüm gruplar için magnezyum seviyeleri arasındaki fark ilk 24 saatte vardır. İlk 24 saatten sonra hiçbir BMI grubunun magnezyum seviyesi ortalaması diğerine oranla istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermemektedir. İlk 24 saatte BMI yüksek olan gruplarda magnezyum seviyeleri daha düşük seyretmiştir. Bu fark, 4 ve 2 grup arasında hem doğum öncesi seviyeler, hem doğum sonrası seviyelerde en belirgin olarak gözlenmiştir.

EKLAMPTİK KONVULZİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

a) *Doğum öncesi dönem*

Doğum öncesi dönemde 200 hastanın toplam 141 tanesi $MgSO_4$ tedavisi almıştı ve bunların 15 tanesi eklampsi sonrası $MgSO_4$ tedavisi başlanan hastaydı. $MgSO_4$ tedavisi sonrasında 200 hastadan hiçbirinde doğum öncesi ve doğum esnasında konvulziyon gözlenmedi. Hastaların konvulziyon sayıları ve dağılımı aşağıda gösterilmiştir.

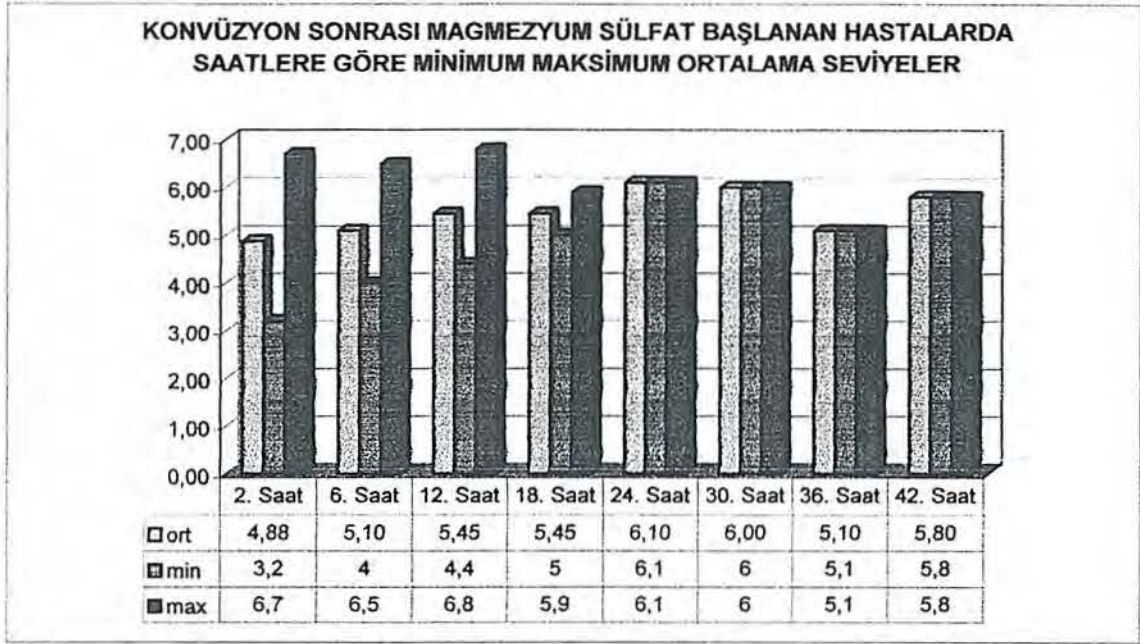
Tablo XIV : Doğum öncesi konvulzyonların değerlendirilmesi

Konvulziyon sayısı	Hasta sayısı	Oranı (%)	MgSO ₄ Tedavisi alan	DÖ. Dönemde MgSO ₄ Ted. Sonrası Konvulziyon Durumu
1 kez	11	% 5,5	almıyor	Konvulziyon gözlenmedi
2 kez	1	% 0,5	almıyor	Konvulziyon gözlenmedi
3 kez	3	% 1,5	almıyor	Konvulziyon gözlenmedi



Şekil 4: MgSO₄ tedavisi başlanan 15 eklampitik hastada MgSO₄ tedavisi sonrası durumu

Konvulziyon geçiren ve MgSO₄ tedavisi başlanan 15 hastaya ait magnezyum seviyelerinin, ortalama değerleri minimum değerleri ve maksimum değerleri grafik 5 ile beraber sunulmuştur.



Şekil 5: Konvulziyon sonrası magnezyum sulfat seviyeleri

Doğum öncesi eklampsi görülen ve MgSO₄ başlanan 15 hastanın magnezyum seviyelerinin saatlere göre dağılımı şekil 5’de görülmektedir. En düşük magnezyum seviyesinin 3,2 mg/dl, en yüksek magnezyum seviyesinin 6.8 mg/dl olduğu görülmektedir ve bu değerler hastalarda konvulziyon tekrarını önlemiştir.

Tercih edilen protokole uyan 132 hastadan 15 tanesi eklampsi ilk bulgu olan hasta idi. Diğer 117 hasta ağır preeklampsi, HELLP Sendromu nedeniyle MgSO₄ ile konvulziyon profilaksisi yapılan hasta idi. Her iki grupta ve diğer hafif preeklampsi nedeniyle izlenen grupta doğum öncesi ve doğum esnası dönemde konvulziyon gözlenmedi.

b) Doğum sonrası dönem için konvulziyonların değerlendirilmesi:

Doğum sonrası dönemde 200 hastadan 9 tanesi konvulziyon geçirdi, 9 hastadan 4 tanesi doğum öncesi dönemde magnezyum sulfat tedavisi almıyordu. Doğum öncesi dönemde MgSO₄ tedavisi alan ve konvulziyon geçiren toplam 5 hasta oldu. 4 tanesi 1’kez, 1 tanesi 2’kez konvulziyon geçirdi.

Tablo XV: Doğum sonrası dönemde konvulziyonlarının değerlendirilmesi.

Konvulziyon sayısı	Hasta sayısı	Oranı (%)	MgSO ₄ Tedavisi alanlar	MgSO ₄ Tedavisi almayanlar
1 kez olan	8	% 4	4	4
2 kez olan	1	% 0,5	1	0
0 kez olan	191	% 95,5	188	0

Bu beş hasta da MgSO₄ doğum öncesi dönemde doğru protokole uygun olarak, hastanemiz protokolüne uygun dozda başlanıp, postpartum en az 24 saat devam etmişti.

Magnezyum sulfatın doğru protokolle uygulandığı, ağır preeklampsi ve HELLP sendromu tanıları alan 117 hastadan sadece 1 tanesinde postpartum konvulziyon gözlemlendi (oranı % 0.8).

Eklampsi tanısıyla MgSO₄ başlanan 15 hastadan 4 tanesinde postpartum dönemde tekrar konvülziyon gelişti. Konvülziyon tekrarı önlenemeyen olgu oranı % 26 olarak karşımıza çıktı. Bu olguların 1 tanesinde 2 kez konvülziyon görüldü.

Tablo XVI: Protokole tam uyan 132 olguda MgSO₄ tedavisi ve konvülziyonların dağılımı

Hasta Grubu	Hasta Sayısı	MgSO ₄ tedavisinde Konvulziyon	Oran
Eklampsi	15	4	% 26
Ağır Preeklampsi, HELLP	117	1	% 0.8

Magnezyum sulfat tedavisi alırken konvulziyon geçiren toplam 5 hasta ve konvulziyon bitiminde alınan kan magnezyum seviyeleri aşağıda verilmiştir.

1. Hasta→ 3.0 mg/dl (BMI: 24)
2. Hasta→ 3.9 mg/dl (BMI: 34)
3. Hasta→ 4.8 mg/dl (BMI: 28)
4. Hasta→ 5.4 mg/dl (BMI: 23)
5. Hasta→ 5.2 mg/dl (BMI: 25)

1. hastada kan seviyesinin BMI grubuna göre düşük olduğu (3mg/dl) görüldü. Konvulziyon, sezeryan sonrası 10 dakikada gelişmişti ve operasyon bitiminde anestezi tarafından spontan solunumun hızlı geri dönmesi amacıyla Ca-glukonat yapıldığı önerildi.

MgSO₄ tedavisi alan ve konvulziyon görülen 5 hastanın ortak olan bazı özellikleri dikkat çekiciydi. Bu özellikler; hepsinin gebeliği sezeryan operasyonu ile termine edilmişti ve daha önemlisi, 3 hastada post operatif 1 saatte, 1 hastada post operatif 10 dakikada, yalnız 1 hastada post operatif 10. saatte konvulziyon görülmüştü. 5 eklampsi vakasının 4 tanesi post operatif 1. saatte olmuştu, 5 eklampsi vakasının 4 tanesi doğum öncesi eklampsi grubuna dahil olan hasta idi. Aynı 5 hastanın 4 tanesi HELLP sendromu idi.

Magnezyum sulfat tedavisi almayan ve doğum sonrası konvulziyon geçiren 4 hasta oldu. Bu hastalardan 3 tanesinde terminasyon normal vajinal doğumla gerçekleştirildi. 1 tanesi sezeryan operasyonu ile termine edildi. Bu hastada da konvulziyon, operasyon sonrası 1. saat içinde gelişti. Hasta HELLP sendromlu idi. Gelişen en geç konvulziyon bir lohusa da post partum 31 saatte gözlemlendi. Hasta hastaneye doğum sonrası 31. saatte eklampsi nedeniyle getirilmişti. Hastanın HELLP tablosunda olduğu tespit edildi. Magnezyum Sülfat tedavisi başlandı. Konvülziyon tekrarı görülmedi.

200 hastadan hiçbirinde magnezyum toksisitesine bağılı komplikasyon gözlenmedi. Derin tendon reflexlerinin kaybolması, magnezyum seviyesinin 8,5 mg/dl'nin üzerinde bulunması hallerinde magnezyum tedavisi stoplandı. Doğum öncesi dönemde magnezyum seviyesi 8,5 mg/dl ve üzeri bulunan hasta olmadı. Doğum sonrası dönemde magnezyum seviyeleri 8,5 mg/dl ve üzerinde ölçülen 7 hasta oldu. Magnezyum seviyeleri. Doğum sonrası ortalama 18 saatte 8,5 mg/dl ve üzerinde bulundu. Bu hastaların iki tanesi BMI grup I, 5 tanesi BMI grup II hastalardı, böbrek fonksiyonları normal idi.

Maternal 2 tane ciddi preeklampsi komplikasyonu görüldü. HELLP tablosunda olan bir hasta sectio/sezeryan ile terminasyon sonrası 4. günde şiddetli oksipital başağrısı ve görme bozukluğu tarif ediyordu. Yapılan bilgisayarlı tomografide subaraknoid kanama tespit edildi ve tedavisi için bir başka merkeze nakledildi. Diğer bir hasta ağır HELLP tablosunda idi ve normal doğum sonrası böbrek fonksiyonlarının bozulması nedeni ile bir başka merkeze sevk edildi. Bu iki hastada eklampitik değildi ve her ikisi de şifa buldular.

Hastaların klinik özellikleri arasındaki farklılıkların dağılımı ve bunlar arasındaki ilişkileri incelemek amacıyla bir takım analizlere daha baş vuruldu.

Kan basıncı ve konvulziyon ilişkisini inceledik: 200 hastanın klinik izlemleri sırasında kaydedilen en yüksek sistolik kan basınçları ve en yüksek diastolik kan basınçları her hasta için belirlendi ve kan basıncı yüksekliği ile eklampsi arasında istatistiksel anlamlılık arandı.

Tablo XVII: Kan basınçlarına göre dağılım

Kan Basınçları	Eklampitik Hastalar	Preeklampitik Hastalar	p değeri
Maksimum Sistolik Kan Basıncı Ortalamaları (mmHg)	170,6 ± 15,33 (n=15)	175,3 ± 19,7 (n=185)	p>0,05
Maksimum Diastolik Kan Basıncı Ortalamaları (mmHg)	106,6 ± 9,75 (n=15)	109,8 ± 151,1 (n=185)	p>0,05

Maksimum sistolik ve maksimum diastolik kan basınçları ortalamaları arasında, eklampatik ve eklampatik olmayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemektedir.

BMI grubu ile konvulziyon ilişkisi:

Tablo XVIII: BMI grubu ile konvulzyonların dağılımı.

BMI grupları	Hasta Sayısı	Eklampsi
I	4	1
II	47	10
III	48	3
IV	39	1
Toplam	138	15

BMI grubu ile yapılan karşılaştırmada $p < 0,05$ bulunmuştur. BMI grubu ile eklampsi arasında istatistiksel açıdan fark vardır. Farkı yaratan grup II'dir. 2. grupta konvulziyon görülme sıklığı en fazladır.

BMI grupları ile HELLP arasındaki karşılaştırmada:

Tablo XIX: BMI grupları ile HELLP Sendromu dağılımı

BMI grupları	HELLP Yok	HELLP Var	Toplam
Grup I	1 (%25)	3 (% 75)	4 (%100)
Grup II	35(%74,5)	12 (%25,5)	47 (%100)
Grup III	40 (%83,3)	8 (%16,7)	48 (%100)
Grup IV	34 (%87,7)	5 (%12,8)	39 (%100)
Toplam	110 (%79,77)	28 (% 20,3)	138 (% 100)

Karşılaştırma doğum öncesi magnezyum olan 138 hastanın BMI'ları ile yapılmıştır ve $p<0,05$ bulunmuştur. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. I. grupta HELLP oranı daha fazladır. Fakat ayrıntılı analizde farkın grup IV'te HELLP oranının düşüklüğünden kaynaklandığı anlaşılmıştır.

BMI grupları ile IUGR arasındaki karşılaştırma:

Tablo XX: BMI grupları ile IUGR arasındaki karşılaştırma

BMI grupları	IUGR Yok	IUGR Var	Toplam
Grup I	2 (%50)	2 (% 50)	4 (%100)
Grup II	41(%87,2)	6 (%12,8)	47 (%100)
Grup III	37(%77,1)	11(%22,9)	48 (%100)
Grup IV	37 (%94,6)	2 (%5,1)	39 (%100)
Toplam	117 (%84,4)	21 (% 15,2)	138 (% 100)

Karşılaştırma doğum öncesi magnezyum alan 138 hastanın BMI'ları ile yapılmıştır ve $p<0,05$ bulunmuştur, aralarında istatistik açıdan anlamlı fark vardır. I. grupta IUGR oranı daha fazladır. Fakat ayrıntılı analize istatistiksel farkı yaratan IV. grupta IUGR'ın anlamlı olarak düşük olmasıdır.

BMI grupları ile fetusun yeni doğan yoğun bakıma ihtiyacı arasındaki karşılaştırma:

Tablo XXI: BMI grupları ile fetusun yeni doğan yoğun bakıma ihtiyacı arasındaki dağılım

BMI grupları	YDYB ünitesine alınmayan	YDYB ünitesine alınan	Toplam
Grup I	2 (%50)	2 (% 50)	4 (%100)
Grup II	26(%55,3)	21 (%44,7)	47 (%100)
Grup III	28 (%58)	20(%41,7)	48 (%100)
Grup IV	33 (%84,6)	6 (%15,4)	39 (%100)
Toplam	89 (%64,5)	49 (% 35,5)	138 (% 100)

Karşılaştırma doğum öncesi magnezyum tedavisi alan 138 hastanın BMI değerleri ile yapılmıştır, $p < 0,05$ olarak bulunmuştur. I. grupta YDYBÜ ihtiyaç en fazla bulunmuştur. Fakat ayrıntılı analizde farklı yaratan durumun IV. grupta YDYBÜ ihtiyacının az olmasından kaynaklandığı anlaşılmıştır.

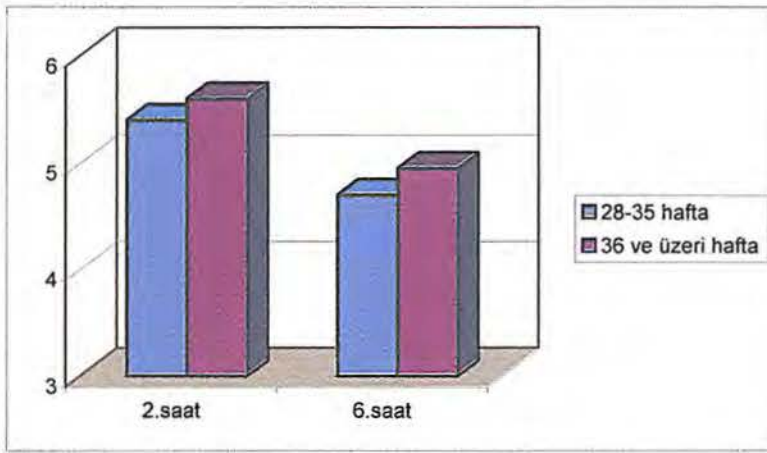
BMI grupları ile fetal klinik seyir arasındaki karşılaştırma:

Tablo XXII: BMI grupları ile fetal klinik seyir arasındaki dağılım

BMI grupları	Fetal Şifa	Doğum sonrası ölüm	Toplam
Grup I	3 (%75)	1(% 25)	4 (%100)
Grup II	38(%80,9)	9 (%19,1)	47 (%100)
Grup III	40 (%83,3)	8 (%16,7)	48 (%100)
Grup IV	35 (%89,7)	4(%10,3)	39 (%100)
Toplam	116 (%84,1)	22 (% 15,9)	138 (% 100)

Karşılaştırma doğum öncesi MgSO₄ tedavisi alan 138 hastanın BMI'leri kullanılarak yapılmıştır, p>0,05 bulunmuştur. Doğum sonrası fetal ölüm açısından gruplar arasında fark yoktur.

Aynı BMI grubunda olan fakat farklı gebelik haftalarına sahip olan hastalarda magnezyum seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olup olmadığını araştırdık. BMI'sı 26 olan grubu bu amaçla kullandık. Hastaları 28-35, 36 hafta ve üzeri olmak üzere iki gruba ayırdık. 2. ve 6. saat ortalama magnezyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05).



Şekil 6 : Aynı BMI grubuna ait (26) 28-35 ve 36 üzeri gebelik haftalarındaki hastalarda 2. ve 6. saatlere ait ortalama magnezyum seviyelerinin karşılaştırılması.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Preeklampsi gebeliği komplike eden morbidite ve mortaliteyi hem anne hem fetus açısından arttıran en ciddi durumdur. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Patogenez de en çok suçlanan durum endotelial hücre hasarıdır. Endotelial disfonksiyonun serbest radikallerin oluşturduğu hasara bağlı olduğu bilinmektedir. Endotelial diskfonksiyona sekonder olarak azalan prostasiklin ve nitrikoksit ve artan tromboksan ve endotelin preeklampsideki vazopressör hakimiyeti oluşturur. Eklampsi ve preeklampside vazospazm ve artmış pressör hakimiyeti vardır. Eklampsinin muhtemel sebebi vazospazma bağlı beyin kan akımının azalmasıdır. Preeklampsinin önlenmesine yönelik yapılan çalışmalar şu an için preeklampsinin tedavi edilemeyeceğini göstermiştir. Oral magnezyum verilmesi gibi, denenen bir çok ajan başarısız kalmıştır (43). Preeklampsinin önlenememesine rağmen komplikasyonlardan kaçınabilmek için uygulanan bir takım tedavi yöntemleri mevcuttur. Eklampsinin önlenmesi bunların başında gelir. Eklampsinin önlenmesi amacıyla yaklaşık 50 yıl önce kullanılmaya başlanan ve hala günümüzde ilk seçenek olan ajan magnezyum sulfattır. Diğer yaygın kullanılan ajanlar diezepam, fenitoin'dir. Fakat bu ajanların eklampsiyi önlemede magnezyum sulfat kadar etkili olmadığı gösterilmiştir(56). Michael J. ve arkadaşlarının 1995'de yaptıkları randomize çalışmada, 1089 preeklampitik gebeye fenitoin ile, 1049 preeklampitik gebeye magnezyum sulfat ile eklampsi profilaksisi yapılmıştır. Fenitoin olan grupta 10 hastada eklampsi gözlenmiştir. Magnezyum sulfat alan grupta eklampsi gözlenmemiştir (55). Çalışmada magnezyum sulfatın üstünlüğü görülmüştür.

Patrick F.W. ve arkadaşlarının 1996'da yaptıkları meta analizde magnezyum sulfatın, fenitoin ve diazepam göre eklampsiyi ve rekürrensleri önlemede üstün olduğu kanıtlanmıştır. Bu meta analizde 1743 eklampik ve 2390 preeklampik hastayı içeren 9 randomize çalışma değerlendirilmiştir (56)

MgSO₄ tedavisinde tercih ettiğimiz protokol: Ağır preeklampsi, eklampsi, HELLP olgularında hemen MgSO₄ tedavisi başlanması ve tedavinin postpartum 24 saat devam ettirilmesi şeklindedir. Hafif preeklampsili olgularda hasta doğum eylemine girince MgSO₄ tedavisi başlanması ve bu tedavinin postpartum 24 saat devam ettirilmesidir. Hastanemizde uygulanan doz standart olup 4.5 gr. IV yüklemeyi takiben, 1.8 gr./saat IV idame dozudur. Doğum öncesi MgSO₄ tedavisi uygulanan ve çalışmaya alınan 138 hastadan 132 tanesinde bu protokole tam olarak uyulmuş olup buna rağmen MgSO₄ tedavisi altında 5 hastada konvulziyon gözlenmiştir. Bu 132 hastanın klinik durumları incelendiğinde; 15 tanesinin eklampsi ilk bulgu olan ve eklampsi sonrası MgSO₄ başlanan hastalar olduğu kalan 117 hastanın ağır preeklampsi veya HELLP tablosundaki hastalar olduğu görülmüştür. Konvulziyon oranlarını bu klinik özelliklere göre incelediğimizde 15 eklampsi vakasında MgSO₄ tedavisine rağmen tekrar konvulziyon görülen olgu sayısı 4 idi (%26). 117 ağır preeklampsi ve HELLP vakasında MgSO₄ profilaksisine rağmen konvulziyon 1 hastada görüldü (% 0.8).

Post partum görülen 9 eklampsi vakasından 4 tanesinde ise MgSO₄ tedavisi konvulziyon sonrası başlandı. 4 hastadan 3 tanesi hastanede izlem altında olan hasta idi. 1 hasta postpartum eklampsi tanısı ile yatırılan hasta idi.

Robertson ve Redman (1993): Şuna dikkat çekti. Vazokonstrüksiyon ve azalmış plazma volumu sonucu azalmış perfüzyon böbrek, karaciğer ve beyindeki disfonksiyonun orijinidir. Kontrollü plazma ekspansiyonu, oksijen taşınması ve tüketimini arttırmıştır. Gelecekte bu çalışmalıdır (58). Çalışmamızda gördüğümüz MgSO₄ tedavisi alan ve sezeryan operasyonu sonrası post operatif 1. saatte konvulziyon geçiren hastalar (MgSO₄ tedavisi altında konvulziyon geçiren 5 hastanın 4 tanesi) buradaki tanıma uyuyor, operasyona bağlı hipovoleminin artması ve post operatif uyanma döneminde spontan solumunun yeterli olmaması nedeniyle artmış hipoksi, preeklampside var olan vazospazm ve azalmış plazma volümüne bağlı hipoksiyi daha da arttırdığı için, magnezyum almasına rağmen 5 hasta konvulziyon geçirmiş olabilir mi?

Magnezyum sulfatın yükleme dozu ve idame dozu ne olmalıdır ve hangi kan seviyesinde koruyucudur. Her hastaya aynı standart dozun verilmesi doğrudur. Sorularına yanıt bulmak için yapılan bu çalışmada şunu gördük:

Aynı dozu alan farklı kilolara sahip hastalarda magnezyum kan seviyeleri farklı bulunmuştur. Oluşturulan gruplardan obez grupların magnezyum seviyeleri daha düşük seyretmiştir. Hastaların aynı dozu almaları doğru değildir.

Grup IV'e giren 134 kilo olan gebenin kan magnezyum seviyeleri 2. saatte: 2,7 mg/dl, 6. saatte 3.8 mg/dl, 12. saatte 4.1 mg/dl, 18. saatte 4.1 mg/dl, 24. saatte 4.1 mg/dl olarak ölçülürken.

53 kilo olan ve grup II'ye giren bir hastada magnezyum seviyesi 8.5 mg/dl olabilmektedir.

BMI yüksek olan gruplarda kan magnezyum seviyelerinin düşük olduğu görülmüştür. Fakat magnezyum tedavisi alırken konvulziyon geliştiren 5 hastanın 4 tanesinin BMI Grup II'de olduğu görüldü. Bu durum konvulziyonların direkt magnezyum seviyesine bağlı olmadığını gösterdi. Bu durumu kanıtlayan bulguları şöyle sıralayabiliriz.

Doğum öncesi eklampsi görülen ve magnezyum başlanan 15 hastanın kan seviyeleri incelendiğinde seviyeleri 3.2 mg/dl, 4 mg/dl, 4.4 mg/dl olan hastalar şanslı oldukları için mi yoksa, magnezyum bu seviyelerde etkili olduğu için mi konvulziyon tekrarı gelişmedi sorusuna yanıtı $MgSO_4$ tedavisi alan ve konvulziyon geçiren hastaların kan seviyelerinde aramak gerekmektedir.

Magnezyum sülfat tedavisi alırken konvulziyon geçiren 5 hastanın kan Magnezyum seviyeleri incelendiğinde; 3.0 mg/dl seviyesinde konvulziyon oluşması beklenebilir, fakat 5.4 mg/dl gibi bir seviyede konvulziyon oluşması ve hatta literatür de bildirilen çok daha yüksek seviyelerde konvulziyonların görülmesi (55), bize şunu gösterdi. $MgSO_4 \rightarrow$ konvulziyonların oluşma sıklığını ve tekrarlama sıklığını azaltır fakat bunu sağlayan terapötik seviyesi kesin olarak belli değildir.

Burada akla gelen soru operasyondan sonraki 1. saat içinde 5 hastadan 4 tanesinin konvulziyon geçirmesi post operatif dönemde yetersiz solunuma ve hipoksiye bağlıdır, yine 4 tanesinin doğum öncesi eklemptik olması ve aynı zamanda HELLP olması daha mı ön planda ve 3 hastanın magnezyum seviyesinin 4.8 mg/dl ve altında olması sebep olabilir mi ?

Bu şartların hepsinin birlikte olması eklampsiyi oluşturmak için yeterli olmuştur. Sebep tek başına Magnezyum seviyesi düşüklüğü olsaydı, doğum öncesi eklampsi görülen 15 hastadan magnezyum seviyesi 3.2 mg/dl, 4mg/dl olan hastalarda konvulziyon tekrarı beklenirdi, fakat olmadığı görüldü. Aksi olarak doğum sonrası MgSO₄ tedavisi alırken konvulziyon görülen 5 hastadan magnezyum seviyesi 5.4 mg/dl olanda konvulziyon görülmeyebilirdi, fakat görüldü.

Magnezyumun konvulzyonları önleyen kan seviyesinin ne olacağı sorusunun cevabını vermek ise mümkün değildir. Magnezyum sulfat tedavisi alan ve konvulziyon geçiren 5 hastanın kan seviyeleri incelendiğinde;

3.9 mg/dl, 4.8 mg/dl, 3.0 mg/dl, 5.4 mg/dl, 5.2 mg/dl değerleri görülmüştür, koruyucu kan seviyesi 5.4 mg/dl'nin üzeri olabilir mi sorusunu kendimize sordüğümüzda,

Vern L, Katz, Richard Farmer ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları ve eklampsinin doğal gelişiminin evrelerini karakterize etmeyi amaçladıkları çalışmalarında, 53 eklemptik hastanın 28 tanesinde ante partum kriz gözlenmiştir. Bunlardan 23 tanesi evde kriz geçirmiştir. 19 tanesinde kriz intrapartum gözlenmiştir. Bu hastaların 8 tanesi kriz anında magnezyum sulfat tedavisi alan hasta idi ve kriz sonrası alınan kan magnezyum seviyeleri 7 hastada önerilen terapötik seviyede bulundu. 4.7 ile 6.2 mg/dl arasında seviyelere sahiptiler (54).

Sibai ve arkadaşlarının 1984 yılında preeklampsi ve eklampside magnezyum sulfatın elektroensefalografik bulgulara olan etkilerini anlamak için yapılan çalışmalarında; magnezyum sulfat tedavisi uygulanan 14 preeklampsi,

36 eklemptik hasta incelendi. Eklemptik hastalardan 27 tanesinde preeklamptik hastalardan 7 tanesinde anormal elektroansefalografik bulgu tespit edildi ve bu hastaların magnezyum seviyeleri 4.5-11 mg/dl arasında idi. Postpartum elektroansefalogram esnasında 2 kadın klinik eklamptik konvulziyon geliştirdi. Bunların magnezyum seviyeleri 9.6 ve 11 mg/dl idi (62).

Sonuç şudur ki eğer magnezyum kriz aktivitesini baskılıyorsa mekanizma EEG modifikasyonundan farklı olarak magnezyum sulfatın eklamptik ataklara olan direk etkisidir. Terapötik seviyelerinde anormal elektroansefalogram bulgularının olması bunu açıklar (62).

Sibai 1998'de 120 hastada yaptığı çalışmada 4 gr IV yüklemeyi takiben saatlik 1-3 gr IV idame dozu vermiştir ve 178 randomize magnezyum seviyesi almıştır. Örnekler 2-48 saat arası değişen zamanlarda alınmıştır. İdame dozu saatlik 1g olan 115 hastadan sadece 2 tanesinde seviye (4.8-8.4 mg/dl) önerilen düzeyde idi. 2g idame dozu alan 45 hastadan 23'ünde önerilen seviye ye ulaşabilmişti (4.8-8.4 mg /dl) (60).

3g idame dozu alan tüm hastalarda önerilen seviyelerde idi. Bu alışma sonucunda idame dozu 1g'dan 2gr'a çıkarıldı. Sibai 6gr. yükleme dozu, 2g saatlik idame dozu önermektedir (60).

Magnezyum seviyesi 4-8 mg/dl arasında tutulmalıdır (60).

Çalışmamızda ulaştığımız nokta; farklı boy ve kilolardaki hastalarda standart doz ile yapılan MgSO₄ tedavilerinde hastaların kan mg seviyelerinin farklı olduğu, BMI yüksek olan gruplarda seviyelerin düşük seyrettiği bulunmuştur. Fakat konvulziyonların BMI yüksek olan gruplarda artmadığı görölmüştür. Konvülziyonların direk mg seviyesinden çok hastanın kliniği ile ilgili olduğunu bulduk.

- Magnezyum tedavisi öncesi eklampsi varlığında,
- HELLP sendromu varlığında,

- Sezeryan operasyonu sonrası, özellikle post operatif 1. saat içerisindeki hasta grubunda arttığını tespit ettik. Bu özellikleri birlikte taşıyan hastalarda tedaviye rağmen konvulziyon oranı %26 idi.

Bu klinik özellikleri taşımayan hastalarda doğru protokol ile profilaksiye rağmen eklampsi oranını % 0.8 olarak bulduk.

Bizim çalışmamızın ve diğer çalışmaların sonucu magnezyum sulfat'ın eklampsi oluşmasını, tekrarlamasını mutlak önlemediğini fakat oranını azalttığını göstermiştir.

Günümüzde en güvenli, en etkin antikonvulzan ajandır. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda güvenle kullanılabilir. Kan seviyelerinin ve derin tendon reflekslerinin takibi ile toksik seviyeye ulaşılmadığı görülmüştür. Çalışmamızda 200 olgudan hiç birinde magnezyum toksisitesine bağlı komplikasyon gelişmedi, derin tendon reflexlerinin kaybı tüm toksik etkilerden önce geliştiği için takipte güvenle kullanılabilir. Magnezyumun fetal toksik etkisi gösterilmemiştir. Hem preeklampsi hemde erken doğum tehditi nedeniyle magnezyum tedavisi uygulanan hastaların yeni doğanlarında serebral palsy oranının azaldığı görülmüştür(50).

Sayılan bütün özellikleriyle magnezyum sulfat günümüzde eklampsinin en yaygın kullanılan ve ilk seçenek olan ilacıdır. Eklampsinin profilaksisinde, tekrarını önlemede ve eklemptik krizlere müdahalede daha başarılı bir ajan bulanana kadar öyle olmak zorundadır. Terapötik dozda konvulziyon görülmesi etkin olmadığını göstermez bunun en iyi kanıtı E.J Coetze ve arkadaşlarının güney Afrika'da 822 hastada randomize kontröllü magnezyum sulfat ile plaseboyu karşılaştırdıkları çalışmalarında magnezyum sulfat alan grupta eklampsi %0.3 olarak bulunmuştur. Plasebo alan grupta eklampsi %3.2 olarak bulunmuştur. Magnezyumun eklampsi gelişmesini önlemlili ölçüde azalttığını kanıtlamışlardır (48).

ÖZET

Preeklampsinin etiyoloji ve patogenizi konusundaki mevcut bilgilerimiz preeklampsinin önlenmesi için yeterli değildir. Önlemeye yönelik çabalar günümüzde sonuç vermemektedir (3,43,44,45). Eklampsi, preeklampsinin mortalite ve morbiditesini arttıran en ciddi komplikasyonlarından. Önlenmesinde değişik antikonvulzan ajanlar kullanılmaktadır. Fakat en başarılı sonuçlar tam bir antikonvulzan olmayan $MgSO_4$ ile alınmıştır. Yapılan plasebo kontrollü çalışmalar, metaanalizler, karşılaştırmalı çalışmalar, bunu kanıtlamıştır. Magnezyum eklampsinin önlenmesinde 50 yıldır kullanılan güvenilirliği bilinen etkinliği kanıtlanmış bir ajandır. Terapötik seviyesi Pithrichard tarafından 4,2-8,4 mg/dl olarak bildirilmiştir. Fakat bizim çalışmamızda ve yapılan diğer çalışmalarda bu seviyelerde de konvulziyonlar görülmüştür (60-62).

Sibai'nin önerdiği doz 6 gr intravenöz yüklemeyi takiben 2gr/ saat idame dozudur ve ideal kan seviyesini 4-8 mg/dl olarak bildirmiştir.

Bizim çalışmamızda 4,5 gr intravenöz yükleme dozunu takiben saatlik 1.8 gr/saat idame dozu uyguladık. BMI kullanılarak hastaları 4 gruba ayırdık. Seri ölçümlerde alınan kan magnezyum seviyelerini gruplar arasında kıyasladık ve standart doz tedavide grupların ortalama magnezyum seviyeleri arasında anlamlı farkın olduğunu gösterdik. BMI yüksek olan gruplarda magnezyum seviyelerinin daha düşük kaldığını tespit ettik. Fakat konvulziyonların BMI yüksek olan gruplarda daha fazla gelişmediğini gözledik. Bu bize şunu düşündürdü; konvulziyonların gelişimi kan magnezyum seviyesine direk bağımlı değildir. Gelişen konvulziyonlardan üç tanesi önerilen terapötik seviyede gözlemlendi.

$MgSO_4$ tedavisinde tercih ettiğimiz protokol: Ağır preeklampsi, eklampsi, HELLP olgularında hemen $MgSO_4$ tedavisi başlanması ve tedavinin postpartum 24 saat devam ettirilmesi şeklindedir. Hafif preeklampsili olgularda hasta doğum eylemine girince $MgSO_4$ tedavisi başlanması ve bu tedavinin postpartum 24 saat

devam ettirilmesidir. Hastanemizde uygulanan doz standart olup 4.5 gr. IV yüklemeyi takiben, 1.8 gr./saat IV idame dozudur. Doğum öncesi MgSO₄ tedavisi uygulanan ve çalışmaya alınan 138 hastadan 132 tanesinde bu protokole tam olarak uyulmuş olup buna rağmen MgSO₄ tedavisi altında 5 hastada konvulziyon gözlenmiştir.

Bu 5 hastanın ortak özellikleri; 5'ide sezeryan olmuştu. 4 tanesi HELLP sendromu idi, 4 tanesi eklampsi tanısı almış hasta idi ve bu 4 hastada eklampsi postoperatif 1. saat içinde gelişmişti. 5 hastadan yalnızca 2 tanesi önerilen koruyucu seviyenin altında magnezyum seviyesine sahipti. Seviyeleri 3-3.9 mg/dl idi. Belirtilen ortak klinik özellikler konvulziyonların gelişiminde temel neden olmuş olabilir. BMI yüksek olan gruplarda magnezyum seviyeleri düşük bulunmasına rağmen magnezyum tedavisi altında konvulziyon görülen 5 hastadan 4 tanesi BMI grup II'de bulunmuştur ve 3 hastada önerilen terapötik seviyede konvulziyon görülmüştür. Konvulziyonların gelişiminin magnezyum seviyesine direkt bağlı olmadığı görülmüştür.

Klinik durumun konvulziyon oranı ile bağlantılı olduğu ve klinik ağırlaştıkça oranın arttığı gözlenmiştir.

Eklampsi tanısı ile gelen 15 hastadan 4 tanesinde MgSO₄ tedavisine rağmen konvulziyon tekrarı % 26 oranında görüldü.

Ağır preeklampsi, HELLP sendromu tanularıyla MgSO₄ profilaksisi uygulanan 117 olgudan 1 tanesi (% 0.8) konvulziyon geliştirdi

Magnezyumun hangi kan seviyesinde koruyucu olduğu konusunda ile ilgili literatüre bakıldığında;

Sibai'nin eklampstik hastalarda elektroansefolografik bulguları araştırdığı çalışmasında magnezyum alan ve konvulziyon görülen 2 hasta olmuştur. Kan seviyeleri 9 mg/dl ve 11 mg/dl bulunmuştur (62).

Vern L. Ve arkadaşlarının 53 eklampstik hasta ile yaptıkları çalışmalarında 8 hasta magnezyum tedavisi alırken konvulziyon geçirmiştir ve bunların 7 tanesi önerilen koruyucu kan seviyesine sahip hastalar olarak bildirilmiştir, kan magnezyum seviyeleri 4.7-6.2 mg/dl arasında bulunmuştur (54).

Bu sonuçlar magnezyumun etkili olmadığını düşündürmemelidir. E.J. Coetze ve arkadaşlarının Güney Afrikada 1991 yılında 822 preeklampitik gebede yaptıkları, randomize kontrollü çalışmalarında, MgSO₄ ve plaseboyu karşılaştırdıklarında magnezyum alan grupta %0.3, plasebo alan grupta %3.2 oranında konvulziyon görülmüştür (48).

Magnezyum eklampsiyi mutlak önleyen bir ilaç değildir. Eklampsinin oluşma ve tekrarlama oranını azalttığı kesindir.

Magnezyum sulfatın; gebelik nedenli hipertansiyon olgularında seçilebilecek diğer antikonvulzan ajanlardan daha etkili ve güvenli olması. En çok ve en yaygın kullanılan ilk seçenek konvulzan olmasının nedenidir.

KISALTMALAR

BMI : Vücut kütle İndeksi

MgSO₄ : Magnezyum Sulfat

DIC : Dissemine intravasküler koagülasyon

GFR : Glomeruler filtrasyon hızı

ANP : Antrial Natriüretik Peptid

IUGR : İnter Uterin Gelişme Geriliği

YDYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

Mg : Magnezyum

IV : İntervenöz

İM : İnteraskuler

HELLP sendromu: Hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, trombosit sayısında azalma.

HASTA TAKİP FORMU

HASTA ADI :
PROTOKOL NO :
YAŞ :
GP :
GEBELİK HAFTASI : SAT: USG:
YATIŞ TANISI :
YATIŞ TARİHİ :
ÖDEM :
BOY : KİLO: BMI:D.Öncesi:
D.Sonrası :
BAŞ AĞRISI : GÖRME BOZUKLUĞU:
EPİGASTRİK HAS. :

LABORATUAR DEĞERLERİ DOĞUM ÖNCESİ

ÜRE : KREATİNİN: ALT :
AST : LDH: T. PROTEİN :
ALBÜMİN : T.BİLİRUBİN: D. BİLİRUBİN:
Na : K: Cl :
Hgb : Htc: Plt :
İDRARDA PROTEİN:

LABORATUAR DEĞERLERİ DOĞUM SONRASI

ÜRE : KREATİNİN: ALT :
AST : LDH: T. PROTEİN :
ALBÜMİN : T.BİLİRUBİN: D. BİLİRUBİN:
Na : K: Cl :
Hgb : Htc: Plt :
İDRARDA PROTEİN:

TANSİYON :

MAX :

MİN :

SAATLİK ORTALAMA DİÜREZ :

TEDAVİ ÖNCESİ SERUM MAGNEZYUM DÜZEYİ :

DOĞUM ÖNCESİ SERUM MAGNEZYUM DÜZEYLERİ :

2. SAAT: 6. SAAT: 12. SAAT:

18. SAAT: 24. SAAT: 30. SAAT:

SONRAKİ DEĞERLER :

DOĞUM ÖNCESİ MAGNEZYUM ALMA SÜRESİ :

GEBELİĞİN SEYRİ :

SONLANDIRMA ŞEKLİ :

DOĞUM SONRASI KİLO :

POST PARTUM MAGNEZYUM DÜZEYLERİ :

HEMEN : 6. SAAT : 12.SAAT :

18. SAAT : 24. SAAT : 30. SAAT :

SONRAKİ DEĞERLER:

DOĞUM SONRASI MAGNEZYUM ALMA SÜRESİ :

DOĞUM ÖNCESİ KONVULZİYON SAYISI VE ZAMANI :

DOĞUM SONRASI KONVULZİYON SAYISI VE ZAMANI :

ALDIĞI ANTİHIPERTANSİF AJAN :

MATERNAL KLİNİK SEYİR :

HELLP SENDROMU :

FETAL APGAR SKORU :

FETAL KİLO :

FETUSUN KLİNİK SEYRİ :

HASTA PROTOKOLLERİ

Hasta No	Hasta Adı	Protokol	Hasta No	Hasta Adı	Protokol
1	E.D	2293	28	S.S	6943
2	H.A.	9245	29	M.Ö	3779
3	K.G	10067	30	N.Ö	5130
4	Ş.B	9019	31	E.A	8291
5	D.Ç	8296	32	G.D	6009
6	N.A	8473	33	M.Ç	6013
7	A.K	8103	34	G.K	7211
8	K.S	8107	35	S.G	7274
9	R.A	7204	36	A.Ç	7076
10	D.Ç.T	6419	37	F.D	7261
11	S.G	3389	38	M.A	7175
12	N.S	6597	39	F.U	8117
13	N.A	7174	40	F.U	8444
14	A.A	7565	41	H.P	8738
15	E.Y	5186	42	A.E	8724
16	Z.E	9839	43	M.Ç	10128
17	F.K	8311	44	G.A	9313
18	G.Ö	9176	45	Ü.P	9412
19	N.Ç	10172	46	Ş.K	5882
20	A.Ö	10676	47	D.K	4022
21	A.G	7887	48	Ç.T	8022
22	N.A	2513	49	G.K	5524
23	F.B	3697	50	S.Y	8850
24	S.A	8135	51	G.A	11061
25	H.A	6609	52	S.G	9492
26	N.I	6537	53	Y.B	6206
27	E.K	5685	54	F.Y	3454

55	S.A	10253	84	H.C	7139
56	S.Ş	5054	85	Y.Ş	7150
57	F.K	10055	86	E.P	4667
58	F.A	7014	87	F.B	4753
59	M.Ş	6982	88	E.A	5964
60	A.A	10398	89	R.A	5950
61	R.K	5014	90	F.K	4934
62	A.K	10614	91	S.K	6551
63	H.D	12861	92	S.E	4058
64	H.T	12518	93	Ş.V	6906
65	A.V	12386	94	Z.B	6228
66	E.K	8188	95	S.E	3566
67	K.G	7222	96	H.Ü	7468
68	N.A	7534	97	A.E	6176
69	F.D	3524	98	A.G	7831
70	B.K	10933	99	G.D	5270
71	N.A	12332	100	Z.G	10295
72	G.G	12967	101	S.D	10011
73	Z.B	6937	102	P.Y	10577
74	D.P	5740	103	M.K	6455
75	F.Y	12378	104	S.S	9304
76	G.K.	13076	105	H.Ö	9215
77	L.G	12991	106	K.B	8830
78	Ö.A	10193	107	H.B	8437
79	F.Ü	13192	108	H.İ	8348
80	Y.E	6487	109	M.Ö	10396
81	Ş.İ	5449	110	R.D	
82	N.C	6530	111	Z.S	8588
83	B.T	4016	112	M.K	8604

113	Z.G	9875	142	E.G	5967
114	Y.A.Ç	4456	143	Z.Y	4067
115	M.K	8009	144	A.C	6484
116	S.Ç	3267	145	N.A	5420
117	H.D	3556	146	M.K	9555
118	S.B	3555	147	Ş.A	8383
119	H.T	2874	148	N.K	8000
120	M.A	11112	149	S.K	9024
121	N.B	11048	150	C.Y	9068
122	S.İ	10341	151	Y.L	8933
123	A.D	3790	152	A.P	10586
124	N.A	5152	153	Z.Ç	10092
125	F.Ö	7738	154	H.G	10646
126	H.D	7382	155	G.A	2893
127	G.T	3232	156	T.D	3309
128	M.K	3177	157	G.A	8613
129	E.D	5971	158	A.Ö	9022
130	S.U	7661	159	G.G	10761
131	C.Ç	7806	160	S.K	9080
132	Ö.Y	7878	161	R.T	7897
133	I.H	8168	162	H.A	8023
134	A.K	4606	163	N.Ç	8177
135	S.Ö	5026	164	G.Z	8131
136	S.Ç	4602	165	F.A	11151
137	E.E	8229	166	N.K	10842
138	M.K	8127	167	B.D	10733
139	H.D	7455	168	A.Ö	10745
140	F.K	4693	169	L.Ö	4215
141	H.A	3330	170	G.E	7277

171	F.A	7933	188	S.G	3710
172	S.K	3039	189	Y.G	3140
173	S.B	7190	190	R.A	5202
174	S.Ç	4050	191	E.A	5505
175	F.Y	5403	192	G.K	5121
176	H.P	10702	193	G.Y	6663
177	E.B	11238	194	F.S	5144
178	S.G.	5765	195	H.B	3311
179	D.Ç	8624	196	A.B	3397
180	Z.Y	9104	197	H.Ö	6883
181	S.K	7712	198	H.Y	9598
182	E.D	3302	199	A.G	9439
183	Y.T	7730	200	S.E	13135
184	H.A	4209			
185	S.G	7672			
186	L.P	4231			
187	A.M	4049			

KAYNAKLAR

- 1 – Van Wilk MS, Kublickiene K, Boer K, Van Bavel E: Vasculer function in preeklampsia; *Candiovasc Res.* 47(1): 38-48, 2000.
- 2 – Mc.Combs J: Treatment of preeklampsia and eklampsia; *Clin Pharm.* 11(3):236-45, 1992.
- 3 – Lewis R, Sibai B: Recent advances in the management of preeklampsia; *J.Matern Fetal Med.*; 6(1):6-15, 1997.
- 4- Sibai BM: Magnesium sulphate is the ideal anticonvulsant in preeklampsia eklampsia; *Am.J. Obstet Gynecol* 162(5): 1141-5, 1990.
- 5- Sibai BM, Lipshitz J: Reassessment of intravenous MgSO₄ therapy in preeklampsia- eklampsia. *Obstet Gynecol* 57(2): 99-102; 1981.
- 6- Working Group on High Blood pressure in pregnancy (Gifford RW, August P, Chesley LC, et all): National High Blood pressure Education program working Group repert on High Blood pressure in pregnancy. *Am J. Obstet Gynecol* 163: 1691,1990.
- 7- Cuningham G: Obesity. In (ed): Mac Donald C., Williams Obstetrics. Appleton and lange. 1194-1246, 1167-69, 1997.
- 8- Mattor F, Sibai BM: eklampsia VIII. Risk factors for maternal morbidity: *Am J.Obstet Gynecol* 182 (2): 307, 2000.
- 9- Chesley LC, Coopre DW: Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single-genecontrol of preeklampsia an eklampsia in the descendants of eklamptik women; *Br. J. Obstet Gynaecol* 93: 898, 1986.
- 10- Johnson N., Modley J., Hammond MG.: HLA status of the fetus born to African women with eklampsia, *Clin exp. Hypertens pregnancy.* 139:311, 1990.

- 11- Robert SJM., Perloff DL.; Hypertension and the obstetrican- gynecologist. *Am J. Obstet Gynecol* 127: 316; 1977.
- 12- Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz GS: Risk factors for severe preeclampsia, *Am J. Obstet Gynecol.* 83 (3): 357-61, 1994.
- 13- Jeffocata NA, Scott JS: Some observation on the plasental factor in pregnancy toxemia; *Am J. Obstet Gynecol.* 77:475, 1959.
- 14- Brown MA; The physiology of preeclampsia; *Clin Exp pharmacol physiol.* 22 (11): 781-91,1995.
- 15- Berheim J; Hypertension in pregnancy. *Nephron* 76(3):254-63, 1997.
- 16- Vinatier D., Monnier JC.; Pre-eclampsia; Physiology and immunological aspects, *Eur J. Obstet Gynecol Reprog Biol* 61(2): 85-99, 1995.
- 17-Fournier A, Fievet P, el Esper I., el Esper N., Walliant P, Goundry J: Hypertension and pregnancy. Diagnosis, physiopathology and treatment; *Schweir Med Wochenschr* 25; 125(47):2273-98, 1995.
- 18- Sibai BM, Anderson GD.Hypertension in: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds obstetrics: Normal and problem pregnancies Churcill Livingstore. 993-1055, 1991.
- 19- Sibai BM, Taslimi MM, el-Nezer A., Amon E., Mabie BC., Ryan GM: Maternal-perinatal out come associated with th syndrome of hemolysis, elevated Liver enzymes, and Low platelets in severe preeclampsia-eclampsia; *Am J.Obstet Gynecol.* 155(3):501-9, 1986
- 20- Walker JJ: Severe pre-eclampsia and eclampsia; *Baillieres Best pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 14(1): 57-71; 2000.

- 21- Katz VL, Farmer R, Kuller JA: Preeclampsia into eclampsia : Toward a new paradigm; Am J.Obstet Gynecol 182 (6): 1389-1996; 2000.
- 22- Sibai BM., Taslimi M., Abdella TN.: Brooks TF, Spinnato JA, anderson GD; Maternal and perinatal outcome of conservative management of severe preeclampsia in mid trimester : Am J.Obstet Gynecol ; 152(1):32-7, 1985.
- 23- Sibai BM., Frangieh AY.: Management of severe preeclampsia; Curr Opin Obstet Gynecol. 8 (2):110-3,1996.
- 24- Sibai BM. The Hellp Syndrome AM.J. Obstet. Gynecol. 162: 311-316,1990.
- 25- Ramsey EM, Harris HWS.: Comparison of uteroplacental vascularite and circulation in the rhesus monkey and man. Contribution in the embryology Na 261 Carnegie Institution of Washington 38:59, 1996.
- 26- Bronses IA, Robertson Wb, Dixon HG: The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. Obstet Gynecol Annu 1: 171; 1972.
- 27- Zeek Pm, Assali NS: Vasculer changes in the desidua associated with eclempptogenic toxemia Am.J.Clin Pathol. 20: 1099, 1950.
- 28 – Jones CJP., Fox H: An ultrastructurel and ultra histochemical Study of the human placenta in maternal preeclampsia placenta.1:61,1980.
- 29- Busolino F, Banedetto C, Massobrio M, Camussi G: Maternal vasculer prostocyclin activity in preeclampsia. Lancet 2: 702
- 30- Everet RB, Worlwy RC, Mc Donald PC et al: Effect of prostaglandin synthetase inhibitors on prosser response to Angiotensin II in human pregnancy; J.Clin. Endocrinol Metab. 46: 1007, 1978.
- 31- Seligman SP, Buyon JP, et al: The role of the nitrik oxide in the pathogenesis of preeclampsia: Am J. Obstet Gynecol. 171: 1944, 1994.

- 32- Curtis NE, Gude NM, King RG, Marriot PJ: Nitric oxide Metabolites in normal human pregnancy and preeclampsia; *Hypertens pregnancy*. 14: 339, 1995.
- 33- Toyler RN: Review : Immunobiology of preeclampsia. *An J. Reprod Immunol*. 37: 79, 1997.
- 34- Redman CWG: Treatment of hypertension in pregnancy; *Kidney Int*. 18:267, 1980.
- 35- Easterling TR, Banedetti TJ, Schmucker BC, Millard SP: Maternal hemodynamics in normal and preeclampsia pregnancies : A longitudinal study. *Obstet Gynecol*. 76:1061, 1990.
- 36- Gant NF, Daley GL, Chant S: A study of Angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J.Clin Invest*. 52:2682, 1973.
- 37-Pritchard JA, Cuningham FG, Mason RA: Coagulation changes in eclampsia their frequency and pathogenesis, *Am J. Obstet Gynecol*. 124:855,1976.
- 38- Chesley LC: Hypertensive disorders in pregnancy. Newyork, Appleton Century Crofts,1978.
- 39- Brown Ma, Zammit VC, Mitar DA, Whitworth JA: Renin aldesteron Relationships in pregnancy-induced hypertension.*Am J. Hypertens*. 5:366, 1992.
- 40- Malee MP, Malee KM, Azuma SD, et all: Increases plazma ANP Concentration antedate clinical evidence of preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol Metob*. 74: 1095, 1992.
- 41- Yamaguchi K, Fukuuchi Y. et all: Recovery of decresed cerebral blood flow detected by the xenon/CT CBF method in a patient with eclampsia. *Keio J.Med*. 49(1): A71-4, 2000.

- 42- Shoehan HL, Lynch JB: Pathology of toxemia in pregnancy London churchill Livingstore, 1973.
- 43- Makrides M, Crowther CA: Magnezyum supplementation in pregnancy: Cochrane Database Syst Rev, 2000.
- 44- Nortwitz ER, Repke JT: Preeclampsia prevention and management: J.Soc. Gynecol Investing. 7(1):21-36, 2000.
- 45- Levine RJ, Sibai BM, Curet LB, et al: Trial of calcium to prevent preeclampsia: N.Engl.J.Med. 337: 69, 1997.
- 46- Lean C. Chesley: Parenteral magnesium sulfat and the distribution, plazma levels and excretion of magnesium: Am J. Obstet Gynecol. 133:1, 1979.
- 47- Chesley LC, Tepper I: Plazma levels of magnesium attained in magnesium sulphate therapy for preeclampsia and eclamsia: Surg Clin North am. 37:357, 1957.
- 48- E.J.Coetze et al: A Randomised controlled trial of intravenoz magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe preeclampsia. British Journal of Obstetrics an Gynaecology. 105: 300-303,1998.
- 49- Pritchard JA, Store SR: Clinical and laboratory observations on eclampsia. Am J. Obstet Gynecol. 99: 754,1967.
- 50- Spinillo et all: Preeclampsia, pretem delivery and infant cerebral palsy : Eur J.Obstet Gynecol Reprod Biol. (2):151-5,1998.
- 51- Rause DJ, Hauth Jc et al: The feasibility of a randomized clinical perinatal trial: Maternal magnesium sulphate for the prevention of cerebral palsy: Am J. Obstet Gynecol. 175(3P+1):701-5, 1996.

- 52- Duley L, Henderson-Smart D: Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia: Cochrane Database Syst. Rev.(2): CD000128, 2000.
- 53- Duley L, Henderson-Smart D: Magnesium sulfate versus diazepam for eclampsia: Cochrane Database Syst. Rev.(2): CD000127, 2000.
- 54- Vern, L, Katz Richard farmer et al: Preeclampsia Toward a new paradigm: Am J Obstet Gynecol. 182:1389-96,2000.
- 55- Lucas, Michael J, et al: A Comparison of magnesium sulphate with phenytoin for the prevention of eclampsia; The new England Journal of Medicine: 333-201-205,1995.
- 56- Patrick F.W, Chien et al: Magnesium sulphate in the treatment of eclampsia and preeclampsia: an overview of the evidence from randomised trials: British Journal of Obstet Gynecology 133, 1088-1091,1996.
- 57- Lelia D, Richard J: Magnesium sulphate for preeclampsia and eclampsia the evidence so far: British Journal of Obstet Gynecology: 101 : 565-567,1994.
- 58- Roberts J.M, Redman CW. G: Preeclampsia thore than preopnancy-induced hypertension Lancet. 341: 1447-1451,1993.
- 59- James M. Roberts MD: The new England journal of medicine magnesium for preeclampsia and eclampsia : 333:250-5,1995.
- 60- Sibai, Andrea G, Witlin: Magnesium sulphate therapy in preeclampsia and eclampsia: Am J Obstet Gynecol 92 (5): 883-889,1998.
- 61- Pritchard JA: Standardized treatment of 154 Consecutive Cases of eclampsia: Am J Obstet Gynecol 123:543,1975.
- 62- Sibai BM, Spinnata JA et al: Effect of magnesium sulphate on electroencephalographic findings in preeclampsia-eclampsia: Obstet Gynecol 64:261-6,1984.