



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

**OBSTETRİK NEDENLERE BAĞLI GELİŞEN POSTERİOR
REVERSİBLE ENSEFALOPATİ SENDROMU OLGULARININ
ERKEN SAPTANMASI, TEDAVİ YAKLAŞIMI, YÖNETİMİ VE
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nizamettin BOZBAY
UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR - 2019



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**OBSTETRİK NEDENLERE BAĞLI GELİŞEN POSTERİOR
REVERSİBLE ENSEFALOPATİ SENDROMU OLGULARININ
ERKEN SAPTANMASI, TEDAVİ YAKLAŞIMI, YÖNETİMİ VE
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Nizamettin BOZBAY
UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Elif AĞAÇAYAK

DİYARBAKIR 2019

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri, hekimlik sanatımın gelişmesinde katkıda bulunan, bilgi ve birikimlerini bizlerle duyarlılık ve özveriyle paylaşan, tez danışmanım ve klinik hocam Doç. Dr. Elif AĞAÇAYAK'a, öğretim görevlilerimiz sayın Prof. Dr. Talip GÜL'e, Prof. Dr. Ahmet YALINKAYA'ya, Doç. Dr. Mehmet Sıddık EVSEN'e, Doç. Dr. Senem Yaman TUNÇ'a, Dr. Öğr. Üyesi M. Sait İÇEN'e, Dr. Öğr. Üyesi Fatih Mehmet FINDIK'a, Dr. Öğr. Üyesi Nurullah PEKER'e olmak üzere tüm klinik hocalarıma hekimlik hayatımda bana verdikleri destek ve sağladıkları bilimsel katkılardan dolayı teşekkür ederim. Tezimin biyoistatistik bölümündeki özverili katkıları için Prof. Dr. Ömer SATICI hocama ve yardımcı tez danışmanım Nöroloji A.B.D.'dan Doç. Dr. Abdullah ACAR'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık sürecimin acı tatlı günlerini birlikte paylaştığım başta bilgi ve tecrübelerini sürekli bizlerle paylaşan Dr. Hıdır BUDAK ve eş kıdemim Dr. Hüseyin ALTAŞ olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, kliniklerde, polikliniklerde, doğumhane ve ameliyathanede beraber çalıştığım doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Oldukça zorlu ve sabır gerektiren eğitim sürecimin her aşamasında, yaşamımın her alanında bana sonsuz emeği geçen ve tereddütsüz her zaman, her koşulda yanımda olup bana destek olan matematik öğretmenim Veli YILMAZ'a ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim. Asistanlık hayatımda tanıştığım bu zorlu, yorucu süreçte her zaman yanımda olan ve tüm hayatımı zorluklarına rağmen güzelleştiren hayatımın her sürecince en büyük destekçim olan hayat arkadaşım, yoldaşım biricik eşim Özlem POLAT BOZBAY'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nizamettin BOZBAY

Diyarbakır-2019

ÖZET

Amaç: Amacımız obstetrik nedenlere bağlı gelişen posterior reversible ensefalopati sendromunun (PRES) görüntüleme yöntemleri kullanılarak kranial değişikliklerin erken saptanması ve yönetimini ele almaktır.

Materyal ve Metod: Çalışma kapsamında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde, Ocak 2010-Aralık 2017 tarihleri arasında 48 posterior reversible ensefalopati sendromu tanısı alan ve 37 normal kranial görüntüleme saptanan hastaların bilgileri değerlendirildi. Hastalar Grup-1 (Posterior reversible ensefalopati sendromu), Grup-2 (normal kranial görüntüleme) olarak sınıflandırıldı. Hastalara ait demografik veriler, fizik muayene bulguları, laboratuvar parametreleri, hastalara hastanemizde ve/veya öncesinde yapılan cerrahi müdahaleler, hastaneye yatış süresi, hastaların yoğun bakımda kalış süreleri, hastaların başka kliniğe transferi sağlanıp sağlanmadığı gibi bilgiler hastane arşiv dosyalarından ve elektronik arşiv veri tabanından temin edildi.

Bulgular: Kliniğimize 7 yıllık dönemde toplamda 274 şiddetli preeklampsi ve eklampsi tanısı alan gebe başvurmuştur. Bu hastalardan nörolojik semptom tarifleyen 94 hastaya ek görüntüleme yöntemleri istenmiştir. İntrakranial kanama+DIC olan 2 hastanın maternal ölümle sonuçlandığı görüldü. Bu çalışmaya ek görüntüleme yöntemlerine başvuru alan hastalardan 48 (% 56,47) hasta grup 1 olarak, 37 (%43,53) hasta grup 2 olarak adlandırıldı. Toplamda 85 hasta çalışmaya dahil edildi.

Grup 1 hastalarda ALT, PT, INR değerinin Grup 2 hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). PLT ve albumin değerinin Grup 1 hastalarda anlamlı olarak daha düşük olduğu izlendi ($p<0,05$).

Grup 1 hastaların hastanede kalma süreleri 8.44 gün, grup 2 hastaların 6.54 gün olduğu görülmektedir. Grup 1 hastalarda 32'sinin (%66,67) grup 2 hastalarda 20'sinin (%54,05) yoğun bakım ihtiyacı olduğu saptandı. Hastaların 56'sına (%65,88) kliniğimizde, 29'una (%34,22) dış merkezde ilk müdahalesinin yapıldığı tespit edildi.

Sonuç: Yaptığımız çalışmada Grup 1 ve Grup 2 hastaları karşılaştırıldığında laboratuvar parametreleri bakımından anlamlı bulunan değerlerdeki değişikliklerin

erken tespit edilip, erken müdahale edildiğinde prognoz üzerine olumlu etkili olacağı ve posterior reversible ensefalopati sendromunu öngörmeye hekime yol gösterici olacağını öngörmekteyiz ve maternal morbidite ve mortalitenin azaltılabileceğine katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, preeklampsi, posterior reversible ensefalopati sendromu



ABSTRACT

Objective: We aimed to evaluate the early detection means and management of cranial changes using imaging methods of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) developing related to obstetric causes.

Method and Material: In this study, the data of 48 patients diagnosed with posterior reversible encephalopathy syndrome and of 37 with normal cranial imaging were evaluated at Dicle University Medical Faculty Obstetrics and Gynecology Clinic between January 2010 and December 2017. The patients were classified as Group-1 (Posterior reversible encephalopathy syndrome) and Group-2 (normal cranial imaging). Such data as demographic data, physical examination findings, laboratory parameters any current or previous surgical interventions performed in our hospital or elsewhere, the length of hospital stay, length of stay in intensive care units and whether patients were transferred to another clinic were obtained from hospital archive files and electronic archive database.

Results: A total of 274 patients with severe preeclampsia and eclampsia were admitted to our clinic during this period of 7 years. Additional imaging modalities were asked from 94 patients who described neurological symptoms. Two patients with intracranial hemorrhage + DIC were seen to have ended up with maternal mortality. In this study, 48 patients (56.47%) diagnosed with posterior reversible encephalopathy syndrome were classified into group 1 and 37 patients (43.53%) with normal cranial imaging into group 2. A total of 85 patients were included in the study.

ALT, PT and INR values were significantly higher in Group 1 patients than Group 2 patients ($p < 0.05$). Platelet and albumin levels were significantly lower in Group 1 patients ($p < 0.05$). Group 1 patients were hospitalized for 8.44 days and group 2 patients for 6.54 days. It was detected that 32 patients (66.67%) in group 1 and 20 patients (54.05%) in group 2 needed intensive care. It was found that 56 (65.88%) of the patients had first intervention in our clinic and 29 (34.22%) of patients were performed in an external center.

Conclusion: In our study, when the Group 1 and Group 2 patients were compared, we found that values that were significant in terms of laboratory parameters could have a positive effect on prognosis if detected and intervened early and could be a predictive of posterior reversible encephalopathy syndrome for Physicians and we are of the opinion that this may contribute to the reduction of maternal morbidity and mortality.

Key Words: Hypertension, preeclampsia, posterior reversible encephalopathy syndrome



İÇİNDEKİLER

	<u>sayfalar</u>
ÖZET.....	I
ABSTRACT	III
İÇİNDEKİLER.....	V
TABLolar DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ETYOPATOGENEZ.....	2
2.2. EPİDEMİOLOJİ	5
2.3. SEMPTOMATOLOJİ.....	12
2.4. HİSTOPATOLOJİ.....	13
2.5. TEŞHİS.....	14
2.5.1. MRG Bulguları.....	14
2.5.2. Ek Tanı Prosedürleri.....	15
2.5.3. Ayırıcı Tanı.....	15
2.6. PROGNOZ.....	18
2.7. TEDAVİ.....	19
3. MATERYAL ve METOD	20
3.1. Hasta Seçimi.....	20
3.2. İstatistiksel İnceleme.....	21
3.3. Klinik İzlem.....	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ	40
7. KAYNAKLAR	41

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: PRES'te açıklanan komorbid koşulların prevalansı.....	6
Tablo 2: Preeklampsi tanı kriterleri.....	8
Tablo 3: Şiddetli özellik gösteren preeklampsi tanı kriterleri.....	8
Tablo 4: TTP, HÜS ve HELLP sendromunun karşılaştırılması.....	9
Tablo 5: PRES'in ayırıcı tanısı.....	16
Tablo 6: Gruplara göre normal spontan vajinal yolla ve sezaryan ile doğum gerçekleşme oranları.....	23
Tablo 7: Grupların laboratuvar parametrelerinin (tam kan, biyokimya ve koagülasyon) sonuçları.....	24
Tablo 8: Grupların demografik veriler karşılaştırılması.....	25
Tablo 9: Verilerin logistik regresyon analizinde AUC: %74,1.....	26
Tablo 10: Grupların hastanede yatış sürelerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 11: Grupların 3. Basamak yoğun bakım ihtiyacına göre karşılaştırılması.....	30
Tablo 12: Grupların ilk müdahalesi yapıldığı merkeze göre karşılaştırılması.....	30
Tablo 13: Grupların eklamptik nöbet olup olmadığına göre karşılaştırılması.....	31
Tablo 14: Hastaların yıllara göre dağılımı.....	32
Tablo 15: Hastaların transfer edildikleri kliniğe göre dağılımı.....	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) patofizyolojisinde rol alan mediatörlerin şematik çizimi.....	4
Şekil 2. Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) bulguları ve semptomlarının sıklığı.....	13
Şekil 3. Posterior reversible ensefalopati sendromunun manyetik rezonans görüntüleri.....	15
Şekil 4. Protrombin Zamanı ROC Curve eğrisi.....	27
Şekil 5. Albumin ROC Curve eğrisi.....	28
Şekil 6. Gravida ROC Curve eğrisi.....	29

KISALTMALAR DİZİNİ

ABY	: Akut böbrek yetmezliği
ACOG	: The American College of Obstetricians and Gynecologists
ADC	: Apparent diffusion coefficient
ADEM	: Akut demiyelizan ensefalomyelit
ALT	: Alanin amino transferaz
APTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
AST	: Aspartat amino transferaz
AUC	: Area Under the Curve
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CAM	: Selüler adezyon molekülü
CR	: Kreatinin
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DAG	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DIC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
EEG	: Elektroensefalografi
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
HCT	: Hematokrit
HGB	: Hemoglobin
IFN	: Interferon
ITP	: İmmün trombositopenik purpura
INR	: International Normalized Ratio
KBB	: Kulak burun ve boğaz
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
MAP	: Ortalama arter basıncı
MSS	: Merkezi sinir sistemi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NO	: Nitrik Oksit
NVYD	: Normal vajinal yolla doğum
OR	: Odds ratio

PLT	: Platelet
TNF	: Tümör nekroz faktörü
PRES	: Posterior reversible ensefalopati sendromu
PTT	: Protrombin zamanı
TTP	: Trombotik trombositopenik purpura
TRALI	: Transfusion related acute lung injury
WBC	: White blood cell
WHO	: World Health Organization
VEGF	: Vascular endothelial growht factor
VEMPs	: Vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller
YB	: Yoğun bakım

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES), magnetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) yardımcı görüntüleme yöntemleri kullanılarak beyindeki reversible değişikliklerin saptandığı radyolojik ve klinik bir tanıdır. PRES ilk olarak Hinchey ve ark. tarafından 1996 yılında [1] vaka serilerinde bir tanı olarak tanımlanmıştır. Bu sendromun klinik bulguları ve görüntüleme özellikleri çok değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenliklerin tanımlanması bazen zor olabilir. Bu nedenle tanının gecikmesi veya yanlış tanı nedeniyle PRES'in yönetimi gecikebilir. Görüntüleme bulgularının tanımlanması ve yorumlanmasındaki bu incelemenin amacı, tipik ve atipik BT ve MRG bulgularını tanımlamanın yanında, bu sendromun gelişmesine neden olabilecek durumların tespit edilmesi ve uygun müdahale ile düzeltilmesidir. PRES'in gelişmesinde altta yatan birçok sebep vardır. Bu sebeplerin başında hipertansiyon gelmektedir. Hipertansiyonun PRES ile sıkı bir ilişkisi olduğu birçok çalışma sonucunda tespit edilmiştir. Çalışmamızda kliniğimize başvuran hipertansif gebelerden PRES gelişen olguların saptanması ve yönetimi ele alınmıştır. Hipertansif durumlar dışında PRES, akut veya kronik böbrek yetmezliği, kan transfüzyonu, organ nakli, ilaç intoksikasyonu, enfeksiyon, otoimmün hastalıklar dahil olmak üzere çok çeşitli etyoloji ile ilişkilendirilebilir. Organ nakli, enfeksiyon, otoimmün bozukluk, immün baskılama gibi normo veya hipotansif hastalarda bu sendromun patolojik aktivasyonunun varlığı birçok teoriyi akla getirmiştir [2]. PRES'in en sık görülen klinik belirtileri baş ağrısı, bulantı, kusma konfüzyon, bilinç bulanıklığı, uykuya meyil, jeneralize ve fokal nöbetler kortikal körlük ve diğer görsel anormallikler ve geçici motor defisitleri gibi çok çeşitli olabilmektedir [3,4]. Ayrıca, tinnitus ve akut vertigo posterior serebral dolaşımın tipik otoregülasyon eksikliğinden dolayı diğer nörolojik semptom ve bulgulara eşlik edebilir [5,6]. Nörogörüntülemedeki ana bulgu, serebroposterior-daki beyaz cevher ödemidir. Sıklıkla serebrovasküler yetersizlikten dolayı parietal ve oksipital lobların simetrik tutulumu vardır. PRES'in 1996'daki 'vazojenik'

teoride tanımlanan ilk tanımlarından bu yana, birçok raporda bu hastalığın olası otoimmün etiyolojisi bildirilmiştir [7].

Bu çalışmada kliniğimize başvuran PRES tanısı alan ve gebeliğin diğer hipertansif hastalar karşılaştırılarak PRES'in erken tanısında bize yol gösterebilecek laboratuvar ve görüntüleme parametreleri kıyaslanarak PRES prevalansı, tedavi yaklaşımı, sonuçları ve gebeliğin diğer hipertansif hastalıkları ile PRES karşılaştırıldığında prognoza etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

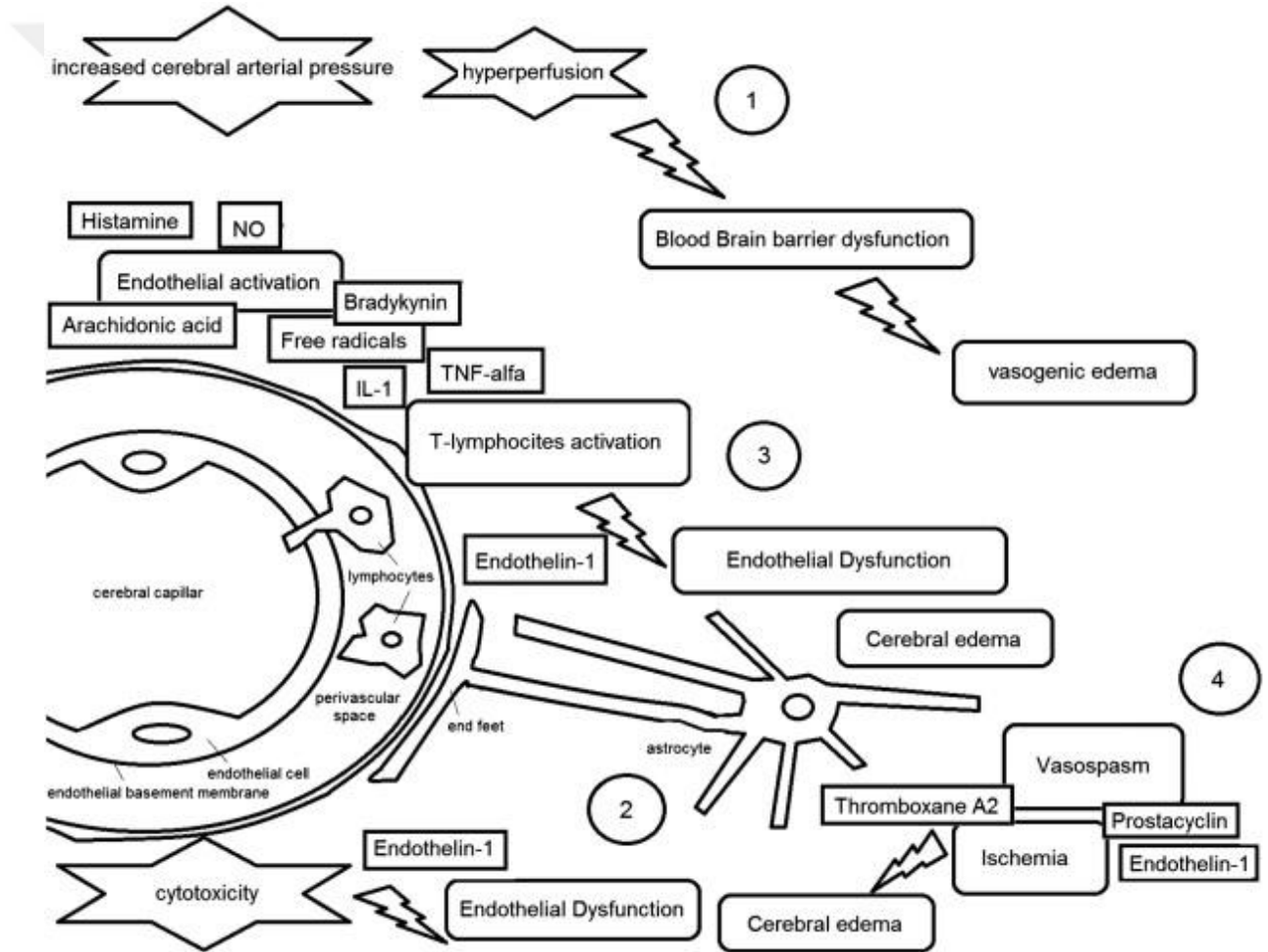
Bu başlık altında, PRES etyopatogenezi, epidemiyolojisi, semptomatolojisi, histopatolojisi, teşhisi, yönetimi ve sonuçlarından bahsedilecektir.

2.1. ETYOPATOGENEZ

PRES ile ilgili varsayılan patofizyoloji, sistemik kan basıncının artmasına yeterli cevap veremeyen serebral otoregülasyon sonucu beyin ödemi gelişmesidir. Serebral vasküler yetersizliği açıklayan dört teori öne sürülmüştür [8]. (Şekil 1) 1- “Vazojenik” teoriye göre, artmış sistemik kan basıncına karşı serebral otoregülasyonu yetersiz gelebilir ve bu da serebral ortalama arter basıncının (MAP) artmasına neden olabilir. Artmış kapiller hidrostatik basınç vazodilatasyona, hiperperfüzyona ve vazojenik ödeme neden olabilir. Artan serebral arter basıncı da fizyolojik bozulmaya yol açabilir. Kan-beyin bariyerini oluşturan beyin parankimi içindeki sıkı bağlantıların bozulmasına bağlı plazma ekstravaze olur ve beyin ödemine yol açar [9,10]. Birçok çalışma, posterior serebral dolaşımdaki damarların sempatik nöral inervasyonunun anterior serebral damarlardan daha az olmasından kaynaklı hipertansiyona bağlı hasara daha yatkın olduğunu vurgulamaktadır [11]. Vazojenik teori normo veya hipotansif seyreden hastalarda; otoimmün hastalık, septik şok ve malignite gibi hipertansiyon ile ilişkili olmayan durumları açıklamakta yetersiz kalmaktadır. 2- “Sitotoksik” teoriye göre, toksinler, kemokinler (endojen) veya kemoterapi, immünosüpresif,

immünomodülatör tedavi (eksojen) nedeniyle oluşan mediyatörler kan dolaşımında serbest kaldıktan sonra endotel disfonksiyonundan ve beyin ödeminden sorumlu olabilir. Hem endotoksinler (lipopolisakarit) hem de ekzotoksinler (gram-pozitif hücre duvarındaki peptidoglikan ve lipoteikoik asit), endotelin-1 salınımını teşvik eden endotel hasarına ve immün aktivasyona neden olabilir [12]. 3-“İmmünojenik” teori, immün sistemin T hücre aktivasyonu, sitokin salınımının ardından artmış endotel geçirgenliği ve vazojenik ödem oluşumunda rol aldığını vurgulamaktadır (Şekil 1) [8]. Histamin, serbest radikaller, nitrik oksit (NO), bradikinin ve araşidonik asit gibi mediatörlerin salınmasıyla endotel hücre aktivasyonu lokal immün sistem aktivasyonunun primer hareketlerini temsil eder [13]. Tüm bu değişiklikler, vazokonstriksiyon ve kan akışının azalmasına ve bunun sonucu hipoperfüzyon ile vasküler instabiliteye neden olur. Böylece kan-beyin bariyeri disfonksiyonu ortaya çıkar ve bu da beyin ödeme yol açar [14]. Enfeksiyona sekonder gelişen immün cevap, birkaç sistemik olayı içeren geniş ve karmaşık bir süreçtir. Tümör nekroz faktörü (TNF) -alfa, interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve interferon (IFN) γ gibi kemokinler, T-lenfosit aktivasyonuna yol açar ve ardından lökosit adezyonunu ve aktivasyonunu artırır [15]. Lökosit göçü, intraselüler adezyon molekü-1 (ICAM-1), P-selektin, E-selektin ve hücre yapışma molekülü ICAM -1 gibi yapışma moleküllerinin salınmasıyla artar [16]. TNF-alfa ve IL-1 gibi enflamatuvar sitokinlerin yanı sıra lökosit aktivasyonu, güçlü vazokonstriktör (endotelin-1 gibi) mRNA üretimini artırır ve endotel hücrelerinden salınımını uyarır. Endotel yüzey antijenlerinin yükselmesi ve endotelin-1 salınımı lokal vasküler tonusu etkileyerek vazospazm ve iskemiye yol açar [17]. Bu hipotez, kateter anjiyografi, MR anjiyografi ve serebral hipoperfüzyonu gösteren MR gibi perfüzyon görüntüleme içeren çalışmalarla desteklenmiştir [18,19]. 4-“Nöropeptid” teorisine göre, endotelin-1, prostasiklin ve tromboksan A2 gibi güçlü vazokonstriktörlerin salınımı, vazospazm ve iskemi sonrasında serebral ödeme yol açabilir [8]. Kan transfüzyonu sırasında veya sonrasında meydana gelen çeşitli PRES vakalarının izlenmesinden Zhen-Yu Zhao ve ark. [20], PRES'in patofizyolojisinin transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı ile benzer olabileceğini belirtmişlerdir. Akut akciğer hasarı klinik olarak herhangi bir kan ürününün transfüzyonu uygulandıktan hemen

sonra veya 6 saat içinde meydana gelen akut kardiyojenik olmayan akciğer hasarı olarak tanımlanmaktadır. Bu teoriye göre kronik ağır anemili veya diğer yatkın hastalarda vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) salınımı ile hücre sinyal aktivasyonu endotel geçirgenliğini artırır. Kan transfüzyonu bu nedenle nötrofilleri aktive eder ve vasküler endotelin disfonksiyonunu şiddetlendirir. Akut akciğer hasarı 'da etkilenen tek organ akciğer iken, PRES'te benzer mekanizma ile kan-beyin bariyerinin bozulması, beyinde kapiller kaçaklara neden olur ve bu da beyinde vazojenik ödem ile sonuçlanır. Alerjik bir reaksiyonun da bazı durumlarda PRES gelişimi ile ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır [20].



Şekil. 1. Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) patofizyolojisinde rol alan mediatörlerin şematik çizimi; [8] (Uptodate'den Ocak 2019 tarihinde alınmıştır)

Beyin ödemi ve PRES gelişimi ile yetersiz beyin otoregülasyonunu açıklayan en az dört teori öne sürülmüştür. “Vazojenik” (1) teorisine göre artan sistemik kan basıncı buna karşı serebral otoregülasyonun yetersiz olması kapiller hidrostatik basınç artması ve vazodilatasyon, kan-beyin bariyerinin bozulması, plazma ekstrasvazasyonuna sekonder beyin ödemi gelişir. “Sitotoksik” teoriye göre (2) ekzo/endo toksinler gibi toksinler ve sitotoksik veya immünosüpresif ajanlar endotel disfonksiyonundan sorumludur. Endotel hasarı, kemokinlerin (endotelin-1 gibi) salınması ve beyin ödeme yol açan immün aktivasyona aracılık eder. “İmmünojenik” teori (3) bağışıklık sistemi ile T-hücresi aktivasyonu, sitokinlerin serbest bırakılması ve daha sonra artan endotel geçirgenliğinin vazojenik ödeme yol açtığı vurgulanmaktadır. Histamin, serbest radikaller, nitrik oksit, bradikinin ve arazidonik asit gibi mediatörlerin serbest bırakılmasıyla endotel hücre aktivasyonu, kan-beyin bariyer fonksiyon bozukluğuna yol açarak beyin ödemi ile sonuçlanır. “Nöropeptid” teorisine göre (4) vazokonstriktörlerin salınımı örneğin prostasiklin, endotelin1 ve tromboksan A2 öncelikle vazospazm ve iskemi, daha sonraki dönemlerde serebral ödeme yol açar.

2.2. EPİDEMİOLOJİ

PRES insidansı bilinmemektedir, insidansı kadınlarda erkeklere göre orta derecede yüksektir. Erkek: kadın oranı 0,8: 1 [8]. Literatür bilgisine göre hastaların ortalama yaşı 44 olmasına rağmen 2 ile 90 arasında uzun bir yaş aralığında olan vaka bildirimleri mevcuttur [3]. PRES'te eşlik eden durumlar genellikle bildirilen klinik vakalarından oluşmaktadır. Hipertansiyon (% 53), böbrek hastalığı (% 45), malignite (% 32), diyaliz hastaları (% 21) ve transplantasyon (% 24) dahil olmak üzere birçok hastalıkta karşımıza çıkmaktadır (Tablo 1) [3] .

Tablo 1. PRES'te açıklanan komorbid koşulların prevalansı [3]

PRES' in eşlik ettiği komorbid durumlar	Prevalans%
Hipertansiyon	53
Akut veya kronik böbrek yetmezliği	45
Organ nakli	40
Malignite	32
Enfeksiyon	25
Diyaliz Hastaları	21
Otoimmün bozukluk	11
Eklampsi	11
İmmunosupresyon / kemoterapi	5

Hipertansif hastalıklar, gebeliklerde %5-10 oranında saptanan maternal ve perinatal morbidite ve mortaliteye sebep olabilen hastalıklardır. PRES'e en sık eşlik eden durumun hipertansiyon olmasından dolayı gebelik ile ilişkili olabilecek bu hastalıkların iyi bilinip ayırıcı tanıların iyi yapılması gerekir.

Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları

Hipertansiyon, gebeliklerde %5-10 oranında saptanan maternal ve perinatal morbidite ve mortaliteye sebep olabilen bir hastalıktır. Bu konuda geçmişten günümüze çok sayıda terminoloji belirlendi. National High Blood Pressure Education Program Working Group (NHBPEP) bu konuda toparlayıcı bir terminoloji sundu. Buna göre gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar 4 ana grupta toplandı [21].

I. Preeklampsi, eklampsi

II. Gestasyonel hipertansiyon

III. Kronik hipertansiyon

IV. Kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsi

I) Preeklampsi, Eklampsi

Preeklampsi daha önceden normotansif olduğu bilinen kadında genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan yeni başlangıçlı hipertansiyon (sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olması ve en az 4 saat ara ile 2 ölçüm elde edilmesi) ve proteinüri veya yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri olsun ya da olmasın organ disfonksiyonu bulgularının (trombositopeni, böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, pulmoner ödem ve siyanoz, baş ağrısı, görme bulanıklığı) olmasıdır (Tablo-2). %5 kadında postpartum dönemde de ortaya çıkabilir (genelde ilk 48 saat içerisinde) [22]. Genel popülasyonda ortalama insidans %6-7 olmakla beraber geçirilmiş preeklampsi öyküsü olanlarda risk artışı ile beraber insidans %18 olarak belirlenmiştir. İkiz gebelerde tek gebeliği olanlara kıyasla preeklampsinin şiddetinde de artış izlenmektedir. Yirminci gebelik haftasından önce preeklampsi ve eklampsi gelişme ihtimali nadirdir. Gelişmesi durumunda gestasyonel trofoblastik hastalıklar, çoğul gebelik ve hidrops fetalis gibi durumlar da düşünülmelidir [23]. Klinik spektrum hafif bulgulardan şiddetli özellik gösteren preeklampsi bulguları olan beyin, akciğer ve plasenta gibi organ ve dokularda ciddi mikroanjiopati bulgularına kadar değişebilmektedir. Şiddetli özellik gösteren preeklampsi özellikleri de Tablo 3'te özetlenmiştir [22].

Tablo 2: Preeklampsi tanı kriterleri [22].

Criteria for the diagnosis of preeclampsia

Systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg on two occasions at least four hours apart after 20 weeks of gestation in a previously normotensive patient AND the new onset of one or more of the following*:
Proteinuria ≥ 0.3 g in a 24-hour urine specimen or protein/creatinine ratio ≥ 0.3 (mg/mg) (30 mg/mmol) in a random urine specimen or dipstick $\geq 1+$ if a quantitative measurement is unavailable
Platelet count $< 100,000/\text{microL}$
Serum creatinine > 1.1 mg/dL (97.2 micromol/L) or doubling of the creatinine concentration in the absence of other renal disease
Liver transaminases at least twice the upper limit of the normal concentrations for the local laboratory
Pulmonary edema
Cerebral or visual symptoms (eg, new-onset and persistent headaches not responding to usual doses of analgesics[†]; blurred vision, flashing lights or sparks, scotomata)

Uptodate'den Mart 2019 tarihinde alınmıştır.

Tablo 3: Şiddetli özellik gösteren preeklampsi tanı kriterleri [22].

In a patient with preeclampsia, the presence of one or more of the following indicates a diagnosis of "preeclampsia with severe features"

Severe blood pressure elevation:
Systolic blood pressure ≥ 160 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 110 mmHg on two occasions at least four hours apart while the patient is on bedrest (antihypertensive therapy may be initiated upon confirmation of severe hypertension, in which case criteria for severe blood pressure elevation can be satisfied without waiting until four hours have elapsed)
Symptoms of central nervous system dysfunction:
New-onset cerebral or visual disturbance, such as: - Photopsia, scotomata, cortical blindness, retinal vasospasm - Severe headache (ie, incapacitating, "the worst headache I've ever had") or headache that persists and progresses despite analgesic therapy - Altered mental status
Hepatic abnormality:
Severe persistent right upper quadrant or epigastric pain unresponsive to medication and not accounted for by an alternative diagnosis or serum transaminase concentration ≥ 2 times the upper limit of the normal range, or both
Thrombocytopenia:
$< 100,000$ platelets/microL
Renal abnormality:
Progressive renal insufficiency (serum creatinine > 1.1 mg/dL [97.2 micromol/L] or a doubling of the serum creatinine concentration in the absence of other renal disease)
Pulmonary edema

In contrast to older criteria, the 2013 criteria do not include proteinuria > 5 g/24 hours and fetal growth restriction as features of severe disease.

Uptodate'den Mart 2019 tarihinde alınmıştır.

Eklampsia ise; preeklampsia gelişmiş bir kadında yeni başlangıçlı generalize tonik-klonik nöbet veya koma gelişmesi durumudur. Preeklampsinin ciddi bir klinik spektrumudur. Şiddetli özellik gösteren preeklampsili hastaların %2-3'ünde hafif preeklampsili hastaların %0-0,6'sında görülür [24]. Eklampsia insidansı gelişmiş ülkelerde 10.000 canlı doğumda 1,5-10 [25, 26] arasında, gelişmekte olan ülkelere ise 10.000 canlı doğumda 6-157 arasında değişmektedir [27]. Çoğu hastada ilk nöbet öncesi uyarıcı semptomlar olabilmektedir. Hipertansiyon (%75), baş ağrısı (frontal veya oksipital lobda ağrı ve şiddetli ani başlangıçlı), vizüel semptomlar (skotom, kortikal körlük, diplopi, fotofobi, vizüel alan kaybı ... %27), sağ üst kadranda ağrı veya epigastrik ağrı (%25), asemptomatik (%25) olabilmektedir [28]. Ayırıcı tanıda; beyin tümörü, anevrizma rüptürü, trombotik trombositopenik purpura (TTP), hemolitik üremik sendrom (HÜS), serebral venöz tromboz düşünülmelidir (Tablo 4) [29].

Tablo 4: TTP, HÜS ve HELLP sendromunun karşılaştırılması[29]

Comparison of frequency of signs, symptoms, and laboratory findings in TTP, HUS, and HELLP

	TTP	HUS	HELLP	AFLP
Abdominal pain	++	++	++	++
Low ADAMT13 activity	+/++	-	-/+	?
Anemia	++	++	+	+
Elevated lactic dehydrogenase	++ very high values	++ very high values	++	+/++
Elevated transaminases	-/+	-/+	++	++
Fever	+	-	-	+
Headache or visual disturbance	++	-	++	-/+
Hypertension	+/++	++	++	-
Jaundice	-	-	+	+
Nausea and vomiting	++	++	++	++
Proteinuria	+ and hematuria	++	++	-
Thrombocytopenia	++	++	++	+
von Willebrand factor	++	++	-	?
Hypoglycemia	-	-	-/+	++

TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura; HUS: hemolytic uremic syndrome; HELLP: hemolysis, elevated liver function tests, low platelets; AFLP: acute fatty liver of pregnancy; +: prevalence of finding in affected patients.

Uptodate'den Mart 2019 tarihinde alınmıştır.

HELLP Sendromu

Hemoliz (**H**), karaciğer enzimlerinde yükselme (**Elevated Liver** enzim) ve trombosit sayısında azalma (**Low Platelet**) ile karakterize bir sendromdur [30]. Preeklampsinin şiddetli bir formunu temsil eder ancak hala bu ilişki tartışmalıdır. Çünkü HELLP sendromu olan hastaların %15-20 sinde hipertansiyon görülmemektedir [31]. Şiddetli özellik gösteren preeklampsi ve eklampsili kadınların %10-20 sinde ve tüm gebeliklerin %0,1-0,2 sinde HELLP sendromu görülür. En sık klinik prezentasyonu karın ağrısı, kırılganlık, sağ üst kadranda ağrısıdır. Bazen hastalarda bulantı, kusma, halsizlik gibi viral enfeksiyona benzer bulgular görülerek yanıltıcı olabilir [32].

Laboratuvar kriterleri;

Hemoliz bulguları

- Anormal periferik kan yayması (şistosit veya helmet hücreleri)
- Artmış bilirubin (>1.2 mg/dl)
- Serum haptoglobulin konsantrasyon düşüklüğü (≤ 25 mg/dl).

Artmış karaciğer enzimleri

- AST yükselişi 70 IU/L veya daha fazla (2 kat veya daha fazla artış).

Trombositopeni

- Trombosit sayısı $< 100.000 /\text{mm}^3$ [32].

Ayrıcı tanıda; gebeliğe bağlı akut yağlı karaciğer, gastroenterit, hepatit, apandisit, safra kesesi hastalıkları, immün trombositopeni (ITP), lupus atağı, antifosfolipit sendromu, hemolitik üremik sendrom (HÜS), trombotik trombositopenik purpura (TTP), pankreatit ve yağlı karaciğer hastalıkları mutlaka düşünülmeli ve hızlıca ayırım yapılmalıdır [33]. Çünkü bu hastalarda DİK (%21), ablasyo plasenta (%16), akut renal yetmezlik (%8), pulmoner ödem (%6), subkapsüler karaciğer hematomu (%1), retinal dekolman (%1) gelişebilmektedir [32].

Önceki gebeliklerinde HELLP sendromu geçiren kadınlar sonraki gebeliklerinde HELLP sendromu, preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon açısından risk altındadırlar [34].

II) Gestasyonel Hipertansiyon

Gebeliğin 20. Haftasından sonra görülen yeni başlangıçlı tansiyon yüksekliği (en az 4 saat ara ile ölçülmüş 2 değer sistolik ≥ 140 mmHg diastolik ≥ 90 mmHg) olması ve buna proteinüri veya organ disfonksiyonu bulgularının eşlik etmemesi ile karakterize bir klinik tanımdır. Postpartum 12. haftadan önce kan basıncı değerlerinin normale dönmesi beklenir. Gebelik esnasında en sık görülen hipertansif hastalıktır [22]. %10-50 hastada 1-5 hafta içerisinde preeklampsiye dönüşüm olabilmektedir [35]. Gestasyonel yaş tanı esnasında 34 haftadan küçük, 24 saatlik kan basıncı monitörizasyonunda ortalama sistolik basınç >135 mmHg ve serum ürik asit seviyesi $> 5,2$ mg/dl ise preeklampsiye progresyon artmış risk taşır [36].

III) Kronik Hipertansiyon

Genellikle gebeliğin 20. Haftasından önce tespit edilen doğumdan sonra 12.haftadan sonra da devam eden tansiyon yüksekliği (sistolik ≥ 140 mmHg diastolik ≥ 90 mmHg) durumudur. Proteinüri eşlik edebilir veya etmeyebilir. Genellikle güçlü bir aile hikayesi mevcuttur. Süperempoze preeklampsi, prematürite, intrauterin gelişme geriliği, dekolman plasenta gibi risklerde artış izlenmiştir [37].

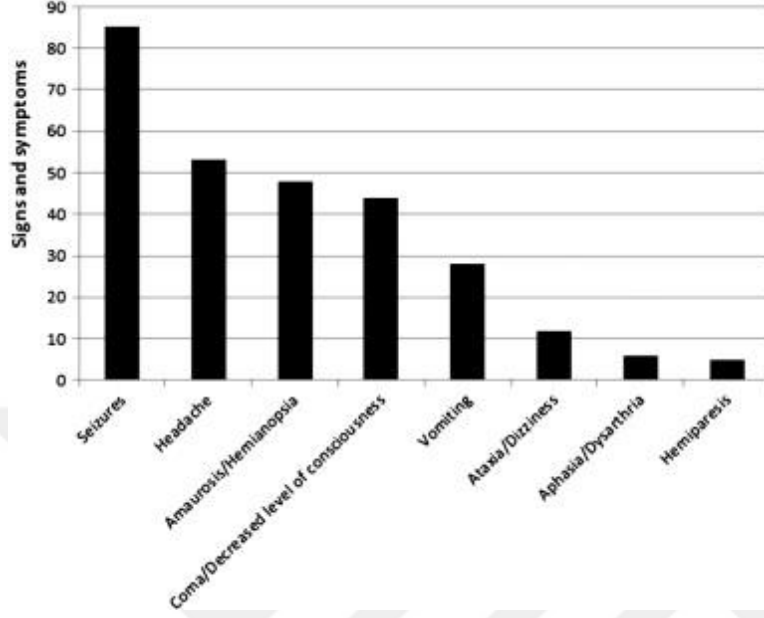
IV) Kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsi

Kronik hipertansiyonu olan bir kadında kan basıncı yüksekliğinin devam etmesi ile beraber buna proteinürinin eşlik etmesi veya preeklampsinin bulgularının ortaya çıkması ile karakterize bir durumdur [22].

2.3. SEMPTOMATOLOJİ

Klinik olarak PRES; nöbetler, baş ağrısı, kusma, nevroz, hemianopsi, koma, afazi, bilinç bulanıklığı, dizatri, ataksi, baş dönmesi, hemiparezi ve diğer çeşitli fokal nörolojik semptom ve bulgularla karakterizedir (Şekil 2) ,[38],[39]. En sık görülen semptomlar nöbetler, baş ağrısı ve görsel değişiklikler olmasına rağmen kulak burun boğaz (KBB) semptomları (vertigo gibi kulak çınlaması gibi) da sık bildirilir. Literatürde hiç işitme kaybı bildirilmemiştir, ancak bu durum daha ciddi nörolojik semptomlarla gizlenmiş olup erken evrelerde ortaya çıkabilir. Belirtiler genellikle ani bir başlangıçla kendini gösterir, ancak birkaç gün içinde de gelişebilirler [40,41]. Klinikte, en sık görülen belirtiler nöbetlerdir. Sendromun gelişimi ve takibi sırasında vakaların yaklaşık % 90'ında nöbet gelişir ve nöbetler genellikle jeneralize veya fokal tipten jeneralize nöbetlere doğru ilerleyerek hızla gelişir [42]. PRES tanısında semptomların hiçbirinin varlığı zorunlu değildir, hatta hipertansiyon da sendrom için şart değildir. Normal veya düşük tansiyonlu vakalar tanımlanmıştır; mutlak kan basıncı seviyesinden ziyade, önceki kan basıncının hızlı bir şekilde artmasının PRES geliştirme riskini daha çok artırdığı görülmektedir. Bilinç durumu çok değişkenlik gösterip, hafif bilinç bulanıklığından komaya kadar ilerleyebilir. Vizuel semptomlar bulanık görme, skotom, kortikal körlük, diplopi, fotofobi, vizuel alan kaybı, görsel halüsinasyonlar gibi çeşitli şekilde ortaya çıkmış olabilir [3].

Şekil. 2. PRES bulguları ve semptomlarının sıklığı (%) [39]. (Uptodate'den Ocak 2019 tarihinde alınmıştır)



Genellikle oftalmolojik bulgu yoktur; papilödem malign hipertansiyonun eşlik ettiği durumlar dışında oldukça nadir görülmektedir [8].

Semptomların çoğunluğu birkaç saat veya gün içerisinde geri dönebilmektedir. Semptomlar genellikle 3–8 gün içinde geri dönüşlü olabilse de [43], tanının gecikmesine, uygun tedavinin gecikmesine, beyin kanaması, iskemi gibi durumların gelişmesine bağlı olarak geri dönüşü olmayan nörolojik sekeller ve ölümle sonuçlanabilir [44].

2.4. HİSTOPATOLOJİ

Erken evrelerde yapılan otopsilerin çoğunda, reaktif astrositler, makrofajları ve lenfositleri çevreleyen vazojenik ödem tesbit edilmiştir [45,46]; damar duvarının fibrinoid nekrozu, mikroinfarktlar ve kanamalar hastalığın ilerleyen aşamalarında tanımlanmaktadır [47]. Genellikle tarif edilen lezyonlar posterior

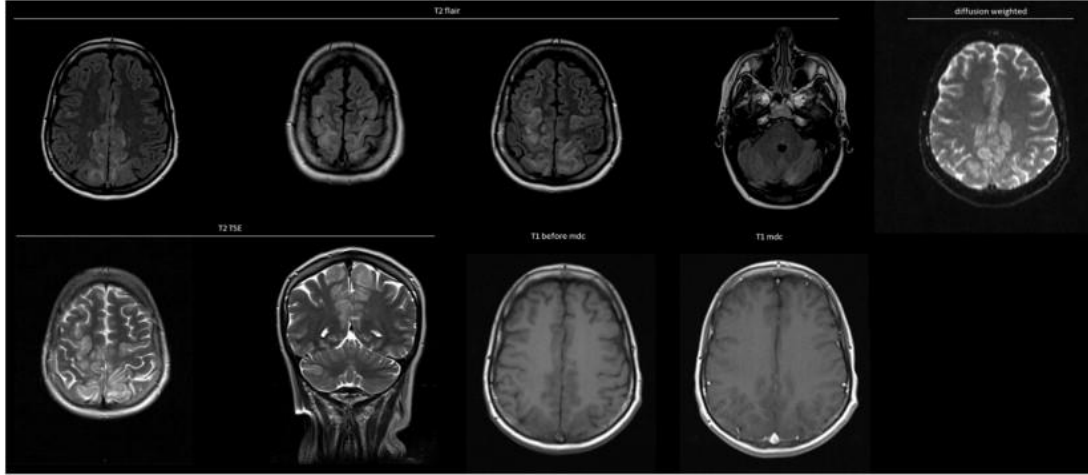
vasküler yapılarda ve serebral parankimde bilateral olarak bulunmuştur, ancak anterior dolaşımın tutulumu olduğu da saptanmıştır [48].

2.5. TEŞHİS

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG); klinik nörolojik semptom ve bulguların akut gelişimi ve arteriyel hipertansiyon ve / veya olası endotele toksik etkileri olan toksik ilişkili durumlar varlığında önemli tanısal test olarak kabul edilir [2]. En sık görülen semptomlar nöbetler, baş ağrısı ve görsel değişikliklerdir; başlangıçta genellikle ani belirtiler olmasına rağmen, birkaç gün içinde de gelişebilir. Akut hipertansiyon, vakaların çoğu ile ilişkilidir, ancak tanı için şart değildir.

2.5.1. MRG bulguları

Tipik MRG bulguları, oksipital ve parietal loblarda bulunan, difüzyon ağırlıklı görüntülemeyle netleşen subkortikal vazojenik ödemden kaynaklanan simetrik reversible T2 yüksek sinyal yoğunluğudur (Şekil 3) [49]. Lezyonların çoğu T1 ağırlıklı görüntülerde artmaz. Serebral iskemi gelişen vakalarda difüzyon kısıtlanması görülmektedir [3]. Sıvı ile zayıflatılmış inversiyon geri kazanımı görüntüleme, ek difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve görünür difüzyon katsayısı ile birlikte ince lezyonları tespit etme yeteneğini artırır. Harita görüntüleri vazojenik ödemi sitotoksik ödemden ayırmada yararlı olabilir; iskemik lezyonlar difüzyon ağırlıklı görüntülemeye (DWI) hiper-dens görünürken, PRES lezyonları hipo-dens görünmektedir [50]. Atipik görüntüler koyu gri cevherde veya frontal ve temporal loblarda bulunan hiper-dens alanlardır [51,52]. Diğer atipik görüntülerde: ödemin frontal loblara, ana serebral arterler arasına veya superior frontal sulkusa, bazal gangliona veya beyin sapı boyunca önemli ölçüde yayıldığını göstermektedir [49]. MRG bulguları genelde bilateral olup birkaç gün veya haftada reversible olabilirken, ancak kalıcı hasar, lezyon içine kanama ve tek taraflı lezyon da görülebilir [53]. Görüntüleme anormalliklerinin tam iyileşmesi, olguların% 72'sinde ortalama 6 haftalık takip süresi içinde olur [43].



Şekil. 3. Posterior reversible ensefalopati sendromunun manyetik rezonans görüntüleri, ağırlıklı olarak posterior ve paramedian parietal ve oksipital lobları içeren kortikal ve subkortikal artmış T2 sinyalinin birden fazla bölgesini gösterir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme elde edildi, difüzyon kısıtlaması gözlemlendi. Lezyonlar T1 ağırlıklı görüntülerde artmaz [49]. (Uptodate'den Ocak 2019 tarihinde alınmıştır)

2.5.2. Ek Tanı Prosedürleri

PRES şüphesi olan hastalarda, yukarıda açıklananlara ek olarak başka tanı prosedürleri sıklıkla gerçekleştirilir. PRES şüphesi olan hastalarda elektroensefalografi (EEG) çekilirse tipik olarak fokal keskin dalgaların varlığında ensefalopati varlığını gösterilebilir. BT çalışması, akut infarkt veya hemorajik inmeyi dışlamada yararlı olabilir [54]. Beyin biyopsisi yapıldığında yukarıda açıklanan ödem ve mikroanjiyopati görülebilir. Lomber ponksiyon muayenesinden elde edilen veriler literatürde yaygın değildir. Zhen-Yu Zhao ve diğ [20]. PRES'in ensefalit ile birlikte olabileceğini düşündüren bir vakada beyin omurilik sıvısında (BOS) pleositoz varlığını bildirmişlerdir.

2.5.3. Ayırıcı Tanı

Oldukça nadir olmasına rağmen PRES, çeşitli nörolojik, psikiyatrik ve oftalmolojik hastalıkların yanı sıra KBB kliniklerinde ayırıcı bir tanı olarak kabul edilir (Tablo 5) ve sıklıkla yanlış tanı konulur. Ensefalit, reversible

serebral vazokonstriksiyon sendromu (RCVS), posterior serebral inme, SVT, primer merkezi sinir sistemi (MSS) vaskülit gibi ciddi nörolojik durumlar ayırıcı tanı olarak dikkate alınması gereken hastalıklar grubunda yer alır [55,56]. Ayrıca PRES hastalarında kulak çınlaması ve baş dönmesi her zaman anterioinferior serebellar arter bölgesinin infarktları nedeniyle gelişen vestibüler disfonksiyondan ayırt edilmelidir [57]. PRES'in klinik tablosu spesifik değildir, erken dönemde MRG ile çoğu durumda doğru tanı konsa da, MRG'nin yanlış yorumlanması ile infarktüs, paraneoplastik demiyelinizan hastalıklar veya akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) tanıları atlanabilir. Hastalarda inme, özellikle baziller sendromlu bir posterior dolaşımli inmede; görme kaybı, bulantı ve ataksi olabilir. Hem PRES hem de posterior inmede bu semptomlar ortak olmasına rağmen posterior inmede genellikle nöbet görülmez. İki durum arasındaki ayrım oldukça önemlidir; iskemik inme kılavuzlarının hafif-orta şiddette hipertansiyon için tedavi önermediği göz önüne alındığında tedavide gecikmeyi önlemek doğru tanı için çok önemlidir [58]; eko düzlemsel DWI ve karşılık gelen ADC haritası, beyin enfarktüsü ile PRES arasında ayrım yapılmasına yardımcı olabilir, ancak sitotoksik ödem ile karakterize olan PRES vakaları, DWI'de hiper-dens ve enfarktüse benzer radyolojik görüntüler gösterebilir, bu vakalarda ADC'de karşılık gelen alan düşük sinyal görünümündedir [59].

Tablo 5. PRES'in ayırıcı tanısı.

Vasküler

Posterior dolaşımli inme

Sinüs ven trombozu

İntraserebral kanama

İntrakranial veya ekstrakranial vasküler stenoz

Primer MSS vaskülit

Reversible serebral vazokonstriksiyon sendromu

Bulaşıcı

Akut dissemine ensefalomyelit

Menenjit

Dejeneratif

Metabolik ensefalopati

Malign hipertansiyon

Pontine ensefalopati

Progresif multifokal lökoensefalopati

Creutzfeldt-Jakob hastalığı

Malignite-ilşkili

Kemoterapiye bağı demiyelinizan bozukluk

Paraneoplastik demiyelinizan bozukluk

Radyasyon nekrozu

Leptomeningeal hastalık

Gliomatozis serebri

Beyin metastazı

Beyin ödemi

Gebelikle İlişkili Serebrovasküler Olaylar

Gebelikle ilişkili serebrovasküler olaylar trombotik ve hemorajik olmak üzere 2 şekilde görülebilir. Gebe hastalarda meydana gelen fizyolojik değişimlerden dolayı bu durumların ortaya çıkma riski gebe olmayanlardan daha yüksektir. Önemli risk faktörleri: sezeryan doğum, gebelikle ilişkili hipertansif hastalıklar, postpartum enfeksiyon ve çoğul gebeliklerdir. Preeklampsi ve ilişkili hastalıklar gebelikte stroke etyolojisinde en sık görülen durumlardır ve bu hastalık grubuna bağlı en sık görülen durum ise PRES'dir [60]. Kliniğinde baş ağrısı, görme bozuklukları, bilinç bulanıklılığı ve generalize tonik klonik nöbetler görülebilir. TTP ve HÜS gibi hastalıklarda da mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopeniye bağlı koma, bilinç bulanıklılığı, nöbet, geçici iskemik atak, stroke, PRES ve baş ağrısı görülebilir.

Serebral venöz tromboz nadir ancak gebelerde nisbeten daha sık görülen bir durumdur ve en sık üçüncü trimester ve puerperium döneminde görülür [61]. Klinik bulguları: baş ağrısı, kusma, generalize veya tonik nöbetler, görme alanı bulguları, fokal nörolojik defisit ve bilinç kaybıdır. Genel yaklaşım etyolojiye yönelik uygun tedavilerdir. Multidisipliner yaklaşım ile tersiyer merkezlerde takip ve tedavi mortalite ve morbiditeleri azaltacaktır.

2.6. PROGNOZ

Çoğu PRES vakası erken tanı ve doğru bir tedavi ile hızlı düzelir ve semptomlarının çoğu birkaç saat veya gün içerisinde, genellikle de 3-8 gün içinde geri dönüşlü olabilsede; tanının gecikmesine bağlı olarak uygun tedavinin gecikmesi sonucu beyin kanaması, iskemi oluşabilir ve geri dönüşümsüz nörolojik defisitler ve hatta ölüm meydana gelebilir [44].

Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC)

Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Cemiyeti (International Society of Thrombosis & Hemostasis, ISTH) tarafından yapılan tanımlamada çeşitli nedenler sonucu ortaya çıkan spesifik bir odak

olmaksızın koagülasyon sisteminin aktive olması ile karakterize edinsel bir sendrom olarak tanımlanır [62]. Tüketim koagulopatisi veya defibrinasyon sendromu olarak adlandırılan DIC hastanelerde yatan hastalarda koagülopatinin en sık görülen sebeplerindendir. Pıhtılaşma faktörleri ve trombositlerin tüketilmesi sonucu meydana gelen kanama öncelikli görülen bulgu olmasına rağmen, mortalite ve morbiditenin asıl nedeni çoklu organ yetmezliğine neden olabilen mikrovasküler trombozistir [63]. Gebelikte görülen DIC prevalansı %0,03-0,35 arasında değişmektedir [64]. Gebelikte ilişkili DIC; ablasyo plasenta, postpartum hemoraji, preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu gibi hipertansif gebeliklere, gebeliğe bağlı akut yağlı karaciğer hastalığına, amniotik sıvı embolizmine ve gebelikte ilişkili sepsise bağlı gelişir ve mortalite ve morbidite oranı oldukça yüksektir. Peripartum hemoraji genç gebe kadınlarda en sık görülen DIC sebebidir. Etkin tedavi, mortalite ve morbiditelerin önlenmesi için etyoloji iyi araştırılmalı ve bu hastaların tersiyer merkezlerde tedavisinin devamı sağlanmalıdır [65].

2.7. TEDAVİ

PRES sendromunun agresif sonuçlarını ve nöksleri önlemek için yeterince uzun bir süre boyunca tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Birincisi ve en önemli aşama erken tanıdır. Erken tanı, etkili bir tedaviyi elde etmek için ilk ve en önemli adımdır. Tedavinin ana unsuru, asıl nedenin ortadan kaldırılmasıdır. Hipertansiyon tespit edildiği takdirde kan basıncının düşürülmesi zorunludur [8]. Genel hipertansif kriz kurallarına göre, PRES'teki hipertansiyon, kan basıncının kısmi bir azalmasını hedefleyerek yönetilmelidir; kan basıncındaki ani düşmelerden kaçınılmalıdır [66]. Akut tedaviyi ilgilendiren hususlar için %20'lik bir düşüş makul görünmektedir [8]. Hacim kontrolü, özellikle kronik diyaliz altındaki hastalarda meydana gelen PRES vakalarında kan basıncını yönetmede genellikle önemli bir faktördür; diyaliz tedavisi, seçilen vakalarda yeterli kan basıncının geri kazanılmasına yardımcı olabilir [67]. Feokromositomaya bağlı hipertansiyon durumunda, antihipertansif tedavi olarak nitroprussid ve fentolamin dikkate alınmalıdır [68]. Magnezyum sülfatın ayrıca feokromositoma için spesifik bir etkisi olduğu bilinmektedir [69]. Eklampsi veya preeklampsi teşhisi konulursa, magnezyum sülfat tedaviye ilave edilir [70,71]. Fetusun hızlı tahliye

edilmesi gerekli olabilir [8]. PRES'in nitrogliserinle tedavisinin tabloyu şiddetlendirdiği bildirilmiştir bu nedenle bu ilaçtan kaçınılması gerekir [72].Nöbetleri kontrol etmek için tercih edilen antiepileptik ajanlar, intravenöz benzodiazepinler gibi hızla yüklenebilen IV ajanlardır; ikinci sıra antikonvülsanlar fenobarbital ve fenitoin olabilir [7]. İntravenöz benzodiazepinlere ve fenobarbital / fenitoine rağmen nöbet aktivitesini sürdüren hastalarda, klinik nöbet aktivitesinin remisyonuna kadar titre edilmiş midazolam, propofol veya tiyopental dozlarının infüzyonu düşünülmelidir [18]. PRES hastalarında beyindeki iskemik ve ödematöz alanlar nöbetlere neden olacağı için direk antiepileptik tedavinin başlanması yanlış olmaz.

3. MATERİYAL ve METOD

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde, Ocak 2010-Aralık 2017 tarihleri arasında doğum yapan veya doğum yaptıktan sonra kliniğimize refere edilen, hipertansiyon zemininde gelişen nörolojik semptomları olan, görüntüleme yöntemleri ile tanıları desteklenen hastalar dahil edilmiştir. Çalışma kapsamında hastaların hepsine hastanemizde BT(Toshiba Japonya), 1,5 Tesla MR(Philips Hollanda) ve 3 Tesla MR(Philips Hollanda) görüntüleme yöntemlerinden herhangi biri kullanılarak 48 posterior reversible ensefalopati sendromu tanısı alan ve 37 normal kranial görüntüleme saptanan hastaların bilgileri değerlendirildi. Hastalar Grup-1 (posterior reversible ensefalopati sendromu) ve Grup-2 (normal görüntülemesi olan hastalar) olarak sınıflandırıldı. Hastalara ait demografik veriler (yaş, gravide, parite, gestasyonel haftaları), fizik muayene bulguları, nörolojik muayene bulguları, jinekolojik ve obstetrik öyküleri, doğum şekilleri, laboratuvar parametreleri (tam kan, biyokimya, koagülasyon parametreleri), hastalara hastanemizde ve/veya öncesinde yapılan cerrahi müdahaleler, hastaneye yatış süresi, hastaların yoğun bakımda kalış süreleri, hastaların başka kliniğe transferinin sağlanıp sağlanmadığı gibi bilgiler hasta arşiv dosyalarından ve hastanemizin elektronik arşiv veri tabanından temin edilmiştir. Çalışmamız retrospektif olup hastaların hepsi daha önce kliniğimizde yatan

hastalardan oluşmakta. Hastaya zarar verme ihtimali bulunan herhangi bir invaziv girişim olmadığı ve hasta haklarını zedeleyecek herhangi bir bilgi paylaşılmadığı için ve çalışmamızın insanların sağlığına yarar sağlayabilecek bilgiler sunacağından hasta onamlarına gerek duyulmadı. Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu üyeleri tarafından 16.03.2018 tarihinde 119 sayılı etik kuruldan onay alındı.

3.2. İstatistiksel İnceleme

Verilerin analizi için SPSS 21 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ile sunuldu. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığını anlamak için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Parametrik veriler için Student T testi, nonparametrik veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler için Ki-Kare (χ^2) testi kullanıldı. Hipotezler çift yönlü olup, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi.

3.3. Klinik İzlem

Bu çalışma kapsamına alınan ve değerlendirilen hastalar hastanemize başvurmuş veya dış merkezlerden 3. Basamak olması nedeniyle hastanemize refere edilen hastalardan oluşmaktadır. Daha öncesinde tamamen sağlıklı bireyler olan ancak gebelik sürecinde altta yatan etyolojilerin tetiklemesi sonucu PRES gelişen hastalar ile görüntüleme sonucu normal olan hastaların hastanede yatışları süresince gelişen komplikasyonları ve normal klinik süreçleri bu süreçteki muayeneleri ve tedavileri değerlendirildi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların hepsi magnezyum sülfat (Biofarma ilaç sanayi) tedavisi almıştır. Hastaların bir kısmı magnezyum sülfat tedavisi alırken konvülsan nöbetleri geçirmiştir. Çalışmamızda dirençli hipertansiyonu olan hastalara intravenöz antihipertansif perlinganit(Melusin) verilmiştir. Yaklaşım olarak, ortalama arteriyel kan basıncı ilk 1-2 saat içinde %20-25 oranında azaltılması ya da diyastolik kan basıncı 100 mmHg'a düşürülmesi

hedeflenmişti. Hafif hipertansiyonu olan hastalarda oral antihipertansifler metildopa (İbrahim Etem Ulugay), norvasc(Pfizer), adalat crono (Bayer) kullanıldı. Çalışmamıza HELP sendromu eşlik eden hastalarımızın tedavilerine dekort (Deva) eklendi. Ayrıca eklampatik nöbet geçiren hastalarımıza nöroloji uzman hekim tarafından antiepileptik keppra (levetirasetam), (Ucb pharma) yükleme ve idame tedavisi başlandı. Çalışmamızda nörogörüntülemelerle PRES konulan hastaların klinik duruma göre antiödem mannitol (İbrahim Etem Ulugay) başlanmıştır. Bizim merkezimizde intravenöz labetolol, hidralazin ve nikardipin olmadığından kardiyoloji konsültasyonu istenip, kardiyoloji önerisi ile genelde perliganit (Melusin) verilmiştir.

4.BULGULAR

Bu çalışmada D.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde 7 yıllık dönemde hipertansif riskli gebelerde nörolojik semptom tarifleyen 94 hastaya ek görüntüleme yöntemleri istendi. Ek görüntüleme yöntemlerine başvuru alan hastaların 48'inin (%51,06) Posterior reversible ensefalopati sendromu(PRES), 37'sinin (%39,36) normal kranial görüntülemeye sahip hastalar, 5'inin (%5,32) SVT, 2'sinin (%2,13) Posterior reversible ensefalopati sendromu + intrakranial hemoraji, 2'sinin (%2,13) intrakranial kanama ve klinik takip sırasında dissemine intravasküler koagülopati (DIC) geliştiği tespit edildi. İntrakranial kanama + DIC olan 2 hastanın maternal ölümle sonuçlandığı kayıtlarda saptandı. Bu çalışmaya ek görüntüleme yöntemlerine başvuru alan hastalardan sadece PRES tanısı alan 48 (%56,47) hasta ve normal kranial görüntüleme rapor edilen 37 (% 43,53) hasta dahil edildi.

Tablo 6: Gruplara göre normal spontan vajinal yolla ve sezaryan ile doğum gerçekleşme oranları

	PRES	%	NGOH	%	p
NSVY	9	18,75	12	32,43	p=0,14
Sezaryan	39	81,25	25	67,57	
Toplam	48	100	37	100	

NSVY: Normal spontan vajinal yolla, PRES: Posterior reversible ensefalopati sendromu, NGOH: Normal görüntüleme olan hastalar

Ki-Kare Test

Gruplar doğum şekli açısından karşılaştırıldığında Grup 1 (Posterior reversible ensefalopati sendromu) hastaların 9'unun (%18,75) normal vajinal doğum, 39'unun (%81,25) ise sezaryen ile doğumunun gerçekleştirildiği görülmüştür. Grup 2 (Normal kranial görüntüleme) hastaların 12'sinin (%32,43) normal spontan vajinal yolla doğum, 25'inin (%67,57) ise sezaryen ile doğumunun gerçekleştirildiği görüldü. İki grup arasındaki sezaryan ve NSVY karşılaştırıldığında fark olup olmadığını araştırmak için çalışma yapılmıştır. Sezaryan ve NSVY'nin PRES ile normal görüntüleme olan hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığı izlendi.

Tablo 7: Grupların laboratuvar parametreleri (tam kan, biyokimya ve koagulasyon) sonuçları

		N	Ortalama± SD (min.-max)	p
Htc(%)	PRES	48	34,86±5,454 (21,45-45,44)	0,223
	NGOH	37	36,16±5,536 (20,40-45,36)	
Hb(g/dL)	PRES	48	11,44±1,916(7,45-15,59)	0,223
	NGOH	37	11,989±2,132(6,71-16,30)	
Plt(K/uL)	PRES	48	144335±97715(24200-385000)	0,027
	NGOH	37	202721±124637(28600-466000)	
ALBUMİN	PRES	48	1,85±0,27(1,24-2,49)	0,007
	NGOH	37	2,12±0,49(1,37-4,00)	
AST	PRES	48	269,25±429,08(14-1892)	0,134
	NGOH	37	181,73±473,42(15-2432)	
ALT	PRES	48	178,82±332,62(6-1788)	0,056
	NGOH	37	95,24±186,26(6-871)	
LDH	PRES	48	865,27±662,76(261-2929)	0,283
	NGOH	37	732,30±526,00(210-1995)	
Üre	PRES	48	34,48±28,36(2-178)	0,417
	NGOH	37	28,12±17,74(12-120)	
Kreatinin	PRES	48	1,11±1,17(0,39-6,93)	0,121
	NGOH	37	0,82±0,70(0,48-4,86)	
GLUKOZ	PRES	48	134,13±66,76(63-424)	0,680
	NGOH	37	166,59±120,349(58-689)	
INR	PRES	48	1,01±0,14(0,84-1,76)	0,001
	NGOH	37	0,92±0,15(0,67-1,40)	
PTZ	PRES	48	12,95±2,50(10,00-25,00)	0,001
	NGOH	37	11,66±2,50(9,00-15,00)	
PROTEİNÜRİ	PRES	48	2,50±1,22(0-4)	0,284
	NGOH	37	2,73±1,36(0-4)	

Htc: Hemotokrit, Hb: Hemoglobin, Plt: Platelet, AST: Asparta aminotrasferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktatdehidrogenaz, INR: International Normalized Ratio, PTZ: Protrombin zamanı, , PRES: Posterior reversible ensefalopati sendromu, NGOH: Normal görüntüleme olan hastalar, SD: Standart sapma
Student's t testi

Grup 1 hastalar grup 2 hastalar ile kıyaslandığında AST, ALT, LDH, INR, PT, INR, Üre ve Cr değerlerinin Grup 1 hastalarda Grup 2 hastalara göre daha yüksek olduğu ve bu değerlerden ALT, PT, INR değerlerinin Grup 1 hastalarda daha yüksek seyretmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). HTC, HB, PLT, Glukoz, Albumin, değerlerinin Grup 1 hastalarında Grup 2 hastalarına göre daha düşük olduğu saptandı ve PLT ile Albumin değerlerinin Grup 1 hastalardaki bu düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Tablo 8: Grupların demografik veriler karşılaştırılması

Grup İstatistikleri				p
	Görüntüleme	N	Ortalama± SD	
Gebelik haftası	NGOH	37	34,65(4,008)	p=0,01
	PRES	48	32,31(4,168)	
Yaş	NGOH	37	32,27(7,922)	p=0,001
	PRES	48	27,42(5,682)	
Gravida	NGOH	37	3,14(2,740)	p=0,002
	PRES	48	1,73(1,284)	
Parite	NGOH	37	1,86(2,594)	p=0,007
	PRES	48	0,56(1,201)	

NGOH: Normal görüntüleme olan hastalar, PRES: Posterior reversible ensefalopati sendromunun, SD: Standart sapma

Student's t testi,

Grupların demografik özellikler (yaş, gravide, parite, gestasyonel haftası) açısından kıyaslandığında Grup 1 hastaların yaş ortalaması $27,42\pm5,68$ olup, grup 2

hastaların yaş ortalaması $32,27 \pm 7,92$ olarak tespit edildi. Grup 1 hastaların gravide ortalaması $1,73 \pm 1,284$ iken, Grup 2 hastaların gravide ortalaması $3,14 \pm 2,74$ idi. Grup 1 hastaların parite ortalaması $0,56 \pm 1,201$, Grup 2 hastaların parite ortalaması $1,86 \pm 2,59$ olarak bulundu. Grup 1 hastaların gestasyonel haftalarının ortalaması $32,31 \pm 4,16$, Grup 2 hastaların gestasyonel haftası ortalamasının $34,65 \pm 4,00$ olduğu saptandı. İki grup arasında dört parametre de anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Bu çalışma sonucuna göre grup 1'in daha genç hastalar olduğu, gravide ve paritelerinin daha küçük olduğu ve daha erken gestasyonel haftalarda meydana geldiği saptandı.

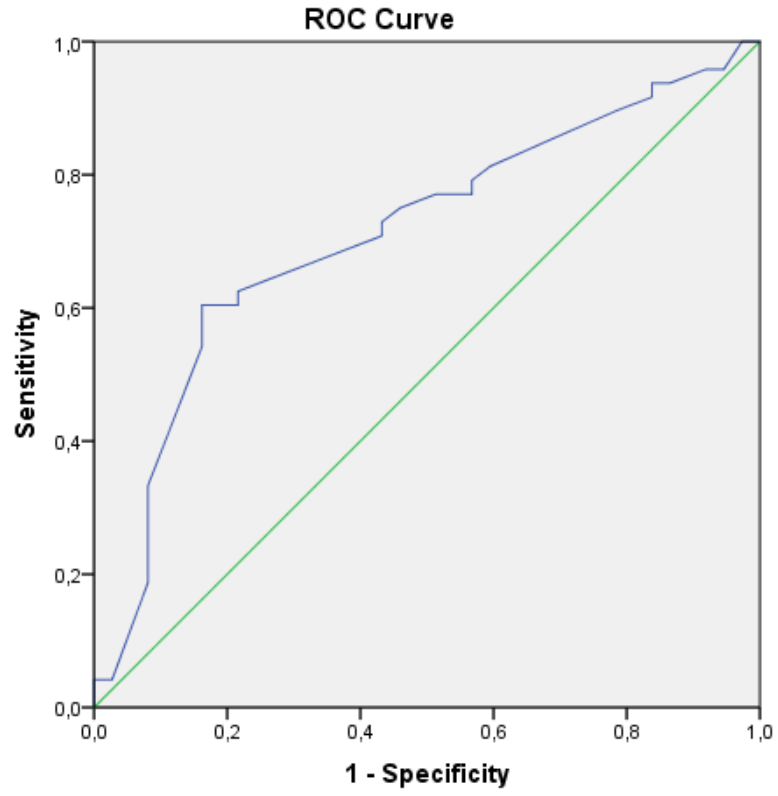
Tablo 9: Verilerin logistik regrasyon analizinde AUC: %74,1

	%95 Güven Aralığı		OR	p
	Lower	Upper		
PTZ	0,381	0,882	0,579	0,011
Albumin	1,021	1,780	1,348	0,035
Gravida	1,254	26,521	5,768	0,024

OR: Odds Ratio PTZ: Protrombin Zamanı
Logistik Regrasyon Analizi

PRES'in meydana gelmede etki eden risk faktörleri alındığında aday prediktörler (PTZ, albumin, gravida) belirlendi. Bu 3 parametre ile yapılan lojistik regresyon analizinde Area Under Curve (AUC): %74,1 olarak tesbit edildi. Bu prediktörlere ait; p değeri, OR ve %95 güven aralığı tablo 9'da verilmiştir.

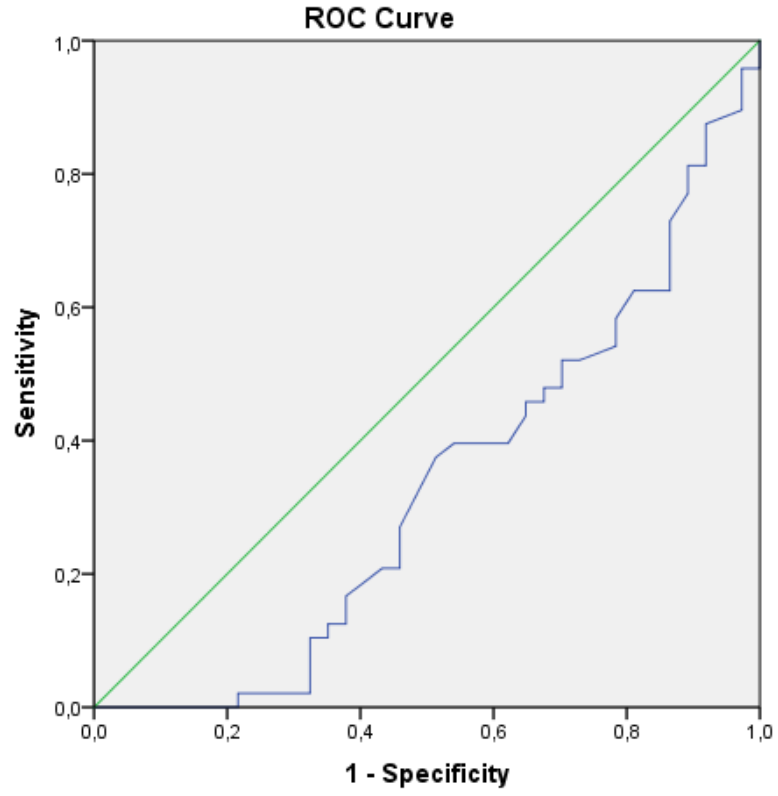
Şekil 4: Protrombin Zamanı ROC Curve eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

ROC: Receiver Operating Characteristics

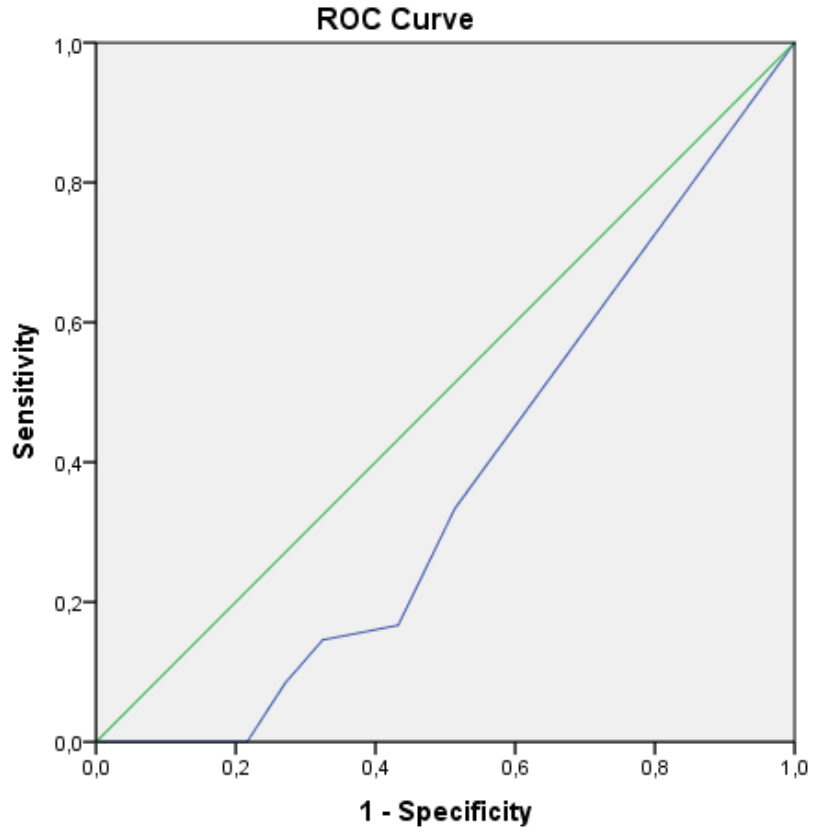
Şekil 5: Albumin ROC Curve eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

ROC: Receiver Operating Characteristics

Şekil 6: Gravida ROC Curve eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

ROC: Receiver Operating Characteristics

Tablo 10: Hastaların hastanede yatış sürelerinin karşılaştırılması

	Hastanede yatış süresi(gün)	
	Ortalama± SD (min.-max)	
PRES	8,44±5,70(2-25)	p=0,07
NGOH	6,54 ±3,85(2-20)	
Total	7,61±5,04(2-25)	

NGOH: Normal görüntüleme olan hastalar, PRES: Posterior reversible ensefalopati

sendromunun, SD: Standart sapma

Student's t testi

Hastaların hastanede kalma süreleri değerlendirildiğinde Grup 1 hastaların ortalamasının 8.44 ± 5.70 gün, Grup 2 hastaların ortalamasının 6.54 ± 3.85 gün olduğu görülmektedir. Gruplar hastanede yatış süreleri açısından karşılaştırıldı. İki grup arasında anlamlı fark olmadığı saptandı. ($p=0,07$).

Tablo 11: Grupların 3. Basamak yoğun bakım yatışlarına göre karşılaştırılması

YB yatışı	PRES	%	NGOH	%	p
Var	32	66,7	20	54,1	p=0,23
Yok	16	33,3	17	45,9	
Toplam	48	100	37	100	

NGOH: Normal görüntüleme olan hastalar, PRES: Posterior reversible ensefalopati sendromunun, YB: Yoğun bakım

Ki-Kare testi

Hastalar 3. Basamak yoğun bakım yatışlarına göre değerlendirildiğinde Grup 1 hastaların 32'sinin (%66,7), Grup 2 hastaların 20'sinin (%54,1) yoğun bakım ihtiyacı olduğu saptanmıştır. Bu tabloda görüldüğü gibi iki grup arasında yoğun bakım ihtiyacı açısından araştırıldı. İki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. ($p=0,23$)

Tablo 12: Grupların ilk müdahalenin yapıldığı merkeze göre karşılaştırılması

	PRES	%	NGOH	%
D.Ü.T.F	32	66,7	24	65,9
Dış Merkez	16	33,3	13	34,1
Toplam	48	100	37	100

NGOH: Normal görüntüleme olan hastalar, PRES: Posterior reversible ensefalopati sendromunun, D.Ü.T.F: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hastalara dış merkezde mi müdahalede bulunulduğu yoksa 3. Basamak sağlık kuruluşu olan kliniğimiz de mi müdahalede bulunulduğuna göre hastalar kıyaslandığında; hastaların 56'sına (%65,9) kliniğimiz olan D.Ü.T.F kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde, 29'unun ise dış merkezde müdahalesinin yapıldığı görüldü. Kliniğimizde ilk müdahalesi yapılan hastaların 32'sinin (%57,1), dış merkezde ilk müdahalesi yapılan hastaların 16'sının (%55,2) PRES tanısı aldığı saptanmıştır.

Tablo 13: Grupların eklamptik nöbet geçirme durumlarına göre karşılaştırılması

EKLAMPTİK NÖBET	PRES	%	NGOH	%	p
YOK	6	12,5	1	2,7	P=0,10
VAR	42	87,5	36	97,3	
Toplam	48	100	37	100	

NGOH: Normal görüntüleme olan hastalar, PRES: Posterior reversible ensefalopati sendromunun

Ki-Kare testi

İki grup arasında eklamptik nöbet olup olmadığı açısından anlamlı fark olup olmadığını araştırmak için Ki-Kare testi uygulandı. İki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.(p=0,10)

Tablo 14: Hastaların başvuru yıllarına göre dağılımı

YIL	Hasta sayısı (%)
2010	12 (%14,12)
2011	18 (%21,18)
2012	13(%15,28)
2013	18 (%21,18)
2014	9 (%10,59)
2015	6 (%7,06)
2016	6 (%7,06)
2017	3 (%3,53)
TOTAL	85 (%100)

Tablo 15: Hastaların transfer edildikleri kliniğe göre dağılımı

Transfer edilen klinik	Hasta sayısı (%)
Bizim kliniğimizde	60(%70,59)
Nöroloji YB	6 (%7,06)
Dahiliye YB	4(%4,71)
Reaminasyon	14(%16,47)
Acil YB	1 (%1,17)
Toplam	85 (%100)

YB: Yoğun bakım

Yukarıda da belirtildiği üzere iyileşme sürecindeki önemli basamaklardan biri de hastanın uygun klinik transferinin sağlanmasıdır. Bu hastalar tespit edilir edilmez tedavilerinde gecikmeye mahal vermeden 3. Basamak yoğun bakım şartlarının olduğu uygun bir tersiyer merkeze sevklerinin hemen yapılması gerekmektedir.

5. TARTIŞMA

Amacımız PRES'i tanımlamamıza yardımcı olabilecek bulguları erken saptamak ve PRES'in oluşmasını engellemek veya oluşuktan sonra PRES'e bağlı gelişebilecek komplikasyonları engellemek için bize yol gösterici demografik ve laboratuvar verileri saptayıp maternal morbitite ve mortalitenin önüne geçmektir. Çalışmamızın sonucunda genç hastalar, küçük gravida, küçük parite ve erken gebelik haftalarında gebeliğe bağlı hipertansiyon gelişen hastalarda PRES gelişme riski daha yüksek bulundu. Ayrıca labotatuvar bulgularında ALT, PT, INR değerlerinin yüksek olması PLT ve albumin değerlerinin düşük olması PRES açısından yüksek risk oluşturduğu çalışmamızda tespit edildi. Çalışmanın sonucunda hastaların erken teşhisin ve doğru tedavinin bu olgularda tam iyileşme sağladığını klinik çalışmamızda saptadık. Literatüre baktığımızda PRES ile ilgili çalışmaların yeterince olmadığı ve PRES'in patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamadığı görülmüştür. Bu nedenle bu tezin literatüre ciddi katkı sunacağını düşünmekteyiz.

Literatürde PRES tanısı almış yayınlar artmasına rağmen halen insidansı tam olarak bilinmemektedir. Eklampsi olguları ile PRES arasındaki ilişki ilk olarak 1996'da Hinchey ve ark. tarafından bildirilmiştir. Ancak tüm olgulardan görüntüleme yöntemleri istenmediği için halen eklampsi gelişen hastalardaki PRES sıklığı bilinmemektedir. Eklampsi insidansı gelişmiş ülkelerde 2000-3000 doğumda birdir [79]. Literatürde eklampsi gelişen hastalarda, primer santral sinir sistemi hasarının PRES olduğunu bildiren yayınlar giderek artmaktadır [79,81]. Mayo Klinikte yapılan bir çalışmaya göre eklampsi tanısı alan ve görüntüleme yöntemi istenen tüm hastalara klinik ve radyolojik olarak PRES tanısı konulmuştur [79]. Ekawa ve ark. sadece klinik olarak PRES şüphelenilen gebe kadınlardan değil, ciddi preeklampsi tanısı olan asemptomatik gebelerden de MR istenmesini önermişler ve MR'da serebral ödem saptandığı takdirde, eklampsi krizi ve nörolojik semptomlar gelişmeden acil doğum gereklidir sonucuna ulaşmışlardır [78]. Geç postpartum eklampsi, preeklampsili kadınlarda görüldüğü gibi normotansif komplikasyonsuz postpartum kadınlarda da görülebilir. Chames ve ark. çok merkezli çalışmalarında geç postpartum eklampsili hastaların sadece % 22 inde preeklampsi bulgularının olduğunu saptamıştır [94]. Lubarsky ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada

ise konvülsiyon öncesi preeklampsi tanısı olan kadınların oranını %56 olarak bildirilmişlerdir. 2005 yılında Striano ve arkadaşlarının çalışmalarında konvulziyon geçiren 3000 olgu, retrospektif incelenmiş, 8 PRES olgusu saptanmıştır. Bu olguların 5'inin eklampsili, 2'sinin ise postpartum eklampsi tanılı olduğu görülmüş [93]. Ülkemizden Demirtaş ve arkadaşları 2005 deki çalışmalarında 39 eklampsili gebenin 18'inde PRES tespit etmişlerdir [94]. Çalışmamızda 274 hipertansiyolu gebede 48 (%19,43) hastanın PRES olduğu tespit edildi. Bu hastalardan 78'inin eklamtik nöbet geçirdiği ve eklampsili gebelerin 42(53,84)'si PRES olduğu saptandı. 6 hastanın ise eklamtik nöbet geçirdiği ancak kranial görüntülemeye herhangi bir patolojiye raslanmadığı görüldü. Çalışmamızdaki veriler literatür ile karşılaştırıldığında PRES insidansının daha yüksek olduğunu görmekteyiz. Bunun da bölgedeki tek tesiyer merkez olduğumuzda riskli gebelerin hastanemize refere edildiği için insidansın yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda hipertansiyona ek olarak klinik bulgu (şiddetli baş ağrısı şikayeti olan, vizuel semptomları olan, konvülsiyon geçiren) hastalarda ek görüntüleme yöntemlerine başvuruldu. Hastaların hepsine görüntüleme yöntemine başvurulmaya ihtiyaç duyulmadı. Ek görüntüleme yöntemlerini hastaların sağlık maliyetlerini artıracığı ve radyasyon dozu yüksek olduğundan hastaların gereksiz radyasyona maruz kalmaması için hastaların hepsine kranial görüntüleme yapılmadı. Hastaların tümünde ek görüntüleme yöntemlerine başvurulmadığı için gebe, preeklampsi veya eklamtik nöbet geçiren hastalardaki PRES hastalarının kesin insidansını bizim çalışmamız için söylemek mümkün değildir.

PRES'in oluşmasında iki olası hipotez öne sürülmüştür. Birincisi, akut artmış kan basıncı sonucu oluşan vazospazmdır. Akut hipertansiyon atakları sonrası sempatik sistem uyarımı ile serebral vazokonstriksiyona bağlı iskemi ve sitotoksik ödem olduğu düşünülmektedir [73-75]. İkincisiyse otoregülasyonun kaybı hipotezidir. Difüzyon görüntülerle desteklenen bu hipotezdeyse ani arteriyel kan basıncı artışı sonucu beyni korumak amacıyla oluşan arterioller vazokonstriksiyon; otoregülasyonun kaybı sonucu sürdürülemez arterioller dilatasyonun geliştiği ve endotelial disfonksiyona neden olduğu kabul edilmektedir. Bu durumda plazma ve eritrositler intrasellüler alandan ekstrasellüler alana geçer ve kan-beyin bariyeri bozularak vazojenik ödem oluşur [74]. Posterior serebral arteriyel dolaşımın daha

zayıf sempatik innervasyona sahip olması nedeniyle lezyonların parietooksipital bölgede daha çok görüldüğü düşünülmektedir. Çalışmalarda normal gebelikte maternal dolaşımda artan vazoanjiogenik growth faktör ve sitokinlerin kan beyin bariyerini aşmadığı ancak, preeklampitik hastalarda bu bariyerin permeabilitesinde artış olduğu ve bu artışa bağlı olarak eklampsideki nörolojik komplikasyonların geliştiği bildirilmiştir [80,82,83]. PRES'in BT ve MR bulguları posterior alanda, özellikle beyaz cevherde reversibl serebral ödemle karakterizedir [84]. Serebral ödemin patofizyolojik mekanizması; artan kan basıncına bağlı artmış serebral kan akımı ve mikrovasküler genişleme sonrası otheregölasyonun bozulması ve plazmanın damar dışına kaçmasıdır [84]. Yapılan son çalışmalara göre hipertansiyon ve eklampsinin sebep olduğu hiperperfüzyondan farklı bir mekanizma daha mevcuttur. Bu yeni hipotez, direkt gelişen vasküler endotel hasarına bağlı kan beyin bariyerinin yıkılmasıdır ki bu hastalara hipertansiyon eşlik etmeyebilir [85]. Bu mekanizma sonucu gelişen PRES sendromunda görüntüleme yöntemlerinde hipoperfüzyon saptanmaktadır. Eklampitik nöbetlerin kan basıncında minimal artışlarla da gelişebileceği ve nöbet etyolojisinde hipertansiyonun tek faktör olmadığı, endotel disfonksiyonunun da rol aldığı belirtilmiştir [79]. Ciddi preeklampsisi vakalarında konvülsiyonlar gelişmeden önce PRES saptanmış ve bu sendromun eklampitik nöbetlerin sonucu değil öncüsü olduğu sonucuna varılmıştır [78,79]. Çalışmamızda 48 PRES olgusundan 42 (%87,5) olgunun konvülsiyon geçirdiği, 6 (12,5) olgunun ise konvülsiyon geçirmeden PRES olduğu saptanmıştır. Bu verilerimiz literatürdeki çalışmalarla paralel sonuçlar göstermektedir. Yine preeklampitik ve eklampitik gebelerde gelişen PRES olgularındaki kan basıncı, gebe olmayan vakalarda gelişen PRES olgularındaki kan basıncından daha düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda olguların hepsi obstetrik nedenlere bağlı gelişen PRES olgularından oluştuğundan böyle karşılaştırmadan bahsedemiyoruz. Hipertansiyon ve kortikal körlük ile başvuran hastada ilk akla gelmesi gereken tanılar serebrovasküler hemoraji, eklampsisi ve PRES'tir. PRES sendromu gözlenen gebelerde unutulmaması gereken ve semptomları karıştırılan en önemli ayırıcı tanı, sinüs ven trombozudur [77]. Çalışmamızda da ek görüntüleme yöntemine başvuran 94 hastanın 5'i SVT, 2'si intrakranial hemoraji, 2'si intrakranial kanama olduğu tespit edilmiştir. Burada da ayırıcı tanının ne kadar önem arzettiği anlaşılmaktadır. Sendromun ciddiyeti ve

sonuçlarına bakıldığında klinik semptomların dikkatlice göz önünde bulundurulmasının ve erken tanının ne kadar önemli olduğu anlaşılmaktadır. Preeklampside saptanan göz bulguları hipertansif retinopati, eksüdatif retina dekolmanı ve kortikal körlüktür. PRES'e eşlik eden vizüel anormallikler hemianopsi, aura, görsel halüsinasyonlar ve kortikal körlüktür [77]. Kortikal körlüğün sebebi vazojenik ödemdir ve ödemin rezolüsyonu ile semptomlar tamamen kaybolmaktadır [86]. Literatürde başka bir çalışmada oküler şikayeti olan hastaların % 45'inde, PRES tedavisinin başlamasından sonra görsel semptomların hızlı bir şekilde çözülmesi nedeniyle resmi bir görme keskinliği testi veya görme alanı analizi ile resmi bir oftalmolojiye danışılmamış. Görme keskinliği veya görme alanı analizi olmayan kişilerde hastalar, hastaneye yatışlarını izleyen 1 gün veya daha kısa sürede görme semptomlarının tam olarak iyileştiğini bildirmiş [98]. Çalışmamıza dahil edilen kliniğimizdeki hastaların hepsinin takiplerinde oküler semptomlarının tam iyileştiği görüldü ve ek bir oftalmolojik muayeneye gerek duyulmadı. Bunu da kliniğimizin tersiyer merkez olmasından kaynaklı, kortikal körlük teşhis ve yönetimindeki erken müdahaleye bağlı olduğunu düşünmekteyiz. PRES sendromunda özellikle posterior beyin bölgelerinin neden öncelikli tutulduğu anlaşılamamıştır. İntrakranial arterlerde sempatik innervasyonda bölgesel heterojenite mevcuttur. Anterior dolaşım daha iyi sempatik innervasyona sahip olduğu için, daha iyi otoregülasyona sahiptir ve bu nedenle posterior loba göre daha az tutulduğu düşünülmektedir [77].

Literatürde bir case çalışmasında 23 yaşında sağlıklı bir kadın doğumdan 10 hafta sonra baş ağrısı ve mide bulantısı şikayeti ile başvurmuş. İki gün sonra tonik-klonik nöbet geçirmiş. Beyin MRG çekilmiş. PRES'in tipik odakları saptanmış [99]. Başka bir case çalışmasında postpartum erken dönemde preeklampsinin bir komplikasyonu olarak PRES olan 30 yaşında bir kadın olgu sunulmuş [100]. Burada da görüldüğü gibi PRES çok farklı şekilde karşımıza çıkabilmekte. Çalışmamızda hastaların hepsi postpartum tanı konuldu. "Hastalara antenatal araştırılmış olsaydı daha fazla PRES tanısı alınabilir miydi?" "O zaman bazı hastalar iyileşmiş olabilir mi?" soruları da ortaya çıkmıştır.

PRES olgularında vazojenik ödemden iskemik toksik ödemden ayırmada difüzyon ağırlıklı görüntüleme kullanılmaktadır [87]. PRES sendromunda MR’da difüzyon anormalliği olmadan inferoposterior, posterior, temporal ve oksipital lob korteksinde FLAIR ve T2 görüntülerde hiperintens, T1 görüntülerde hipointens karakterde simetrik ödem alanları saptanır. BT görüntülemesinde ise serebral beyaz cevherde ödem hipodens alanlar olarak saptanır. Demirtaş ve ark. PRES olgularını görüntüleme ve patofizyolojiye göre üç gruba ayırmışlardır [87]. Birinci grup hipertansiyona bağlı oksipital lob yerleşimli; ikinci grup normotansif, endotel hasarına bağlı oksipital lob yerleşimli; üçüncü grup üremi gibi metabolik nedenlere bağlı endotel hasarının rol oynadığı simetrik bazal ganglion tutulumlu olgulardır. Çalışmamız obstetrik nedenlere bağlı PRES olgularını incelediği için olguların hepsi hipertansif zeminde olup birinci gruba uymaktadır. PRES’te erken teşhis ve tedavi çok önemlidir, aksi halde geri dönüşümsüz beyin hasarı, kronik epilepsi, hatta ölüm gelişebilir [76,88]. Kliniğimize başvuran hastalardan 2’si PRES zemininde kranial kanama alanları mevcut idi. Bu hastaların takiplerinde DIC gelişmiştir ve DIC sonucu ölüm meydana gelmiştir. Bu olguların fark edildiği gibi üçüncü basamak bir merkeze sevk edilip ve uzman hekimlerce tetkik ve tedavilerin düzenlenmesi maternal mortaliteyi azalttığını düşünmekteyiz. Bu da erken teşhis ve tedavinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Preeklampsiye bağlı gelişen PRES’te temel tedavi kan basıncının düzeltilmesidir [76]. Yaklaşım olarak, ortalama arteriyel kan basıncı ilk 1-2 saat içinde % 20-25 oranında azaltılmalı ya da diyastolik kan basıncı 100 mmHg’a düşürülmelidir. Antihipertansif tedavi olarak intravenöz labetolol, hidralazin veya nikardipin gibi kalsiyum kanal blokerleri önerilmektedir [80]. Bizim merkezimizde intravenöz labetolol, hidralazin ve nikardipin olmadığından kardiyoloji konsültasyonu istenip, kardiyoloji önerisi ile genelde perliganit (Melusin) verilmiştir. Hafif hipertansiyonu olan hastalarda oral antihipertansifler metildopa (İbrahim Etem Ulugay), norvasc (Pfizer), adalat crono (Bayer) kullanıldı. Ancak bu hastalarda olası organ fonksiyon bozuklukları ve serebral infarkt gelişme riski nedeni ile kan basıncı hızlı düşürülmemelidir [89]. MgSO₄, eklampsi ve PRES’te kan-beyin bariyerini koruyarak ve serebral ödemden sınırlayarak antikonvülsan etkilidir [83]. Magnezyum sülfat, Ca⁺⁺-Mg⁺⁺ metabolizmasını düzelterek ve kas gevşemesini sağlayarak nöbetleri durdurmaktadır. Oysaki PRES 'te nöbetleri oluşmasına neden

olan olaylar serebral iskemik ve ödemli alanlar varlığıdır. Ancak bazen PRES meydana geldikten sonra nöbetlerin önlenmesinde MgSO₄ yetersiz kalmaktadır [87]. Tedaviye antiödem, antiepileptik, antihipertansif ilaçlar da eklenmelidir. Bilinci etkilememesi nedeniyle son yıllarda konvülsiyonların kontrolü amacıyla özellikle fenitoin kullanımı artmaktadır. Vazojenik ödemin şiddetine bağlı olmaksızın beyin derin yapılarının etkilenebildiği ve reversibl bir sendrom olasılığı yanında fatal da olabilen PRES’da erken tanı ve uygun tedavinin hastalığın gidişatında belirleyici olduğu ifade edilmektedir [95,96]. PRES’da tansiyon stabil tutulup konvülsiyonlar engellenince tablo süratle düzeltilebilmektedir. Reversibl adını da bu özelliğinden almaktadır [97]. Literatürde doğum öncesi dönemden itibaren MgSO₄ tedavisi alırken postpartum 30. Saatte gelişen konvülsiyonlar sonrası tanı konulan PRES olgusu sunulmuştur [90]. Tedavide MgSO₄’ın yetersiz kalma nedeni PRES sendromunda nöbetlerin serebral iskemik ve ödemli alanlara bağlı gelişmesidir. Hastaların bir kısmı magnezyum sülfat tedavisi alırken konvülsan nöbetleri geçirmiştir. Tedaviye antiödem ve antiepileptik ilaçlar eklenmesi gerekebilir [87]. Çalışmamızda nörogörüntülemelerle PRES konulan hastaların klinik duruma göre antiödem manitol (İbrahim Etem Ulugay) başlanmıştır. Ayrıca eklamptik nöbet geçiren hastalarımıza nöroloji uzman hekim tarafından antiepileptik keppra (Ucb pharma) yükleme ve idame tedavisi başlandı. Çalışmamızda PRES hastalarına rutin antiepileptik tedavi başlanmadı sadece eklamptik nöbet geçiren hastalara başlandı. HELLP sendromu için deksametazon ve fetal akciğer olgunluğunu sağlamak için betametazon verilen hastalarda santral sinir sistemi fonksiyonlarının daha hızlı normaleştiği gösterilmiştir [91]. Ayrıca steroid serebral ödem tedavisinde de kullanılmaktadır. Tüm bu bulgular ışığında PRES tedavisinde MgSO₄ ve antihipertansif tedavilere potansiyel faydaları için glikokortikoid eklenmesi de tartışılmaktadır [89]. PRES gelişen miada yakın gebelerde kan basıncının düzeltilmesi, olası konvülsiyonların önlenmesi, hava yolu ve solunum için gerekli önlemlerin alınması sonrası en kısa sürede doğum önerilmektedir [79]. Pre-postpartum dönemde görme kaybı gelişen hastalarda konvülsiyon eşlik etmese de PRES olasılığı akla gelmeli ve görüntüleme yöntemleri istenmelidir [77]. Görüntülemelerde patolojik bulguların kaybolduğu kontrol grafilerle teyit edilmeli,

sendromun tekrarlama olasılığı da akılda tutulmalıdır [89]. Sıklıkla preeklampsi zemininde gelişen PRES sendromunu tanımak zor olabilir.

Preeklampsili hastalarda sıra dışı nörolojik bulguların varlığında PRES akla getirilmeli, erken teşhisi ve tedavisi ile sekel gelişimi önlenmelidir. Tanıda kranial görüntüleme önemlidir. Bütün bu bilgiler ışığında böyle riskli gebeliklerin tespit edildiği andan itibaren en kısa süre içerisinde multidisipliner yaklaşımın ve 3. basamak yoğun bakım şartlarını olduğu bir merkeze transferinin sağlanması önemlidir. Çalışmamızda hastalarımızın 56'sına (%65,9) D.Ü.T.F'de 29'una ise dış merkezde ilk müdahale yapılmıştır. Kliniğimizde ilk müdahalesi yapılan hastaların 32'sinin (%57,1) dış merkezde ilk müdahalesi yapılan hastaların 16'sının(%55,2) PRES tanısı aldığı saptanmıştır. Bu hastaların maternal mortalitelerini azaltmak için 3.basamak yoğun bakım ünitesi olan tersiyer merkezde takip ve tedavisinin yapılması çok önemlidir. Çalışmamızda hastalar yoğun bakım yatışlarına göre değerlendirildiğinde Grup 1 hastaların 32'sinin (%66,7), Grup 2 hastaların 20'sinin (%54,1) yoğun bakım yatışı olmuştur. Merkezimizin tersiyer bir merkez olması ve klinikte de 2. basamak yoğun bakım ünitesinin olması nedeniyle yakın takibi tarafımızca sağlanabildiği için ve 3. basamak yoğun bakım transferinin hastane içi sağlanması olanaklarının olmasından kaynaklı 3. basamak yoğun bakım yatış oranı daha düşük bulunmuştur. PRES hastalarının hastanede kalış süreleri de daha uzun sürmektedir. Çalışmamızda hastaların hastanede kalma süreleri değerlendirildiğinde PRES hastalarının yatış ortalamasının 8.44 ± 5.70 gün olduğu saptanmıştır. PRES olgularında multidisipliner yaklaşım önemli ve hayat kurtarıcıdır bu nedenle hastaların tespit edildiği andan düzelinceye kadar bir tersiyer merkezler takip ve tedavisi gereklidir.

Çalışmamız obstetrik hastalarda gelişen PRES sendromunun prognoz ve tedavi yöntemleri açısından literatüre ciddi katkı sunmakta olup bazı konularda limitasyonlarımız bulunmaktadır. Sadece obstetrik olarak hipertansiyon zemininde gelişen hastaların çalışmaya dahil edilmesi ve jinekolojik vakaların çalışma dışı bırakılması PRES'in gerçek insidansı hakkında bilgi verememize sebep olmuştur. Bu konuda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

PRES'in erken teşhisi ve tedavisi oldukça önemlidir. Erken teşhis ve tedavi edilmediği takdirde kalıcı beyin hasarı, kronik epilepsi gibi ciddi nörolojik sekellere neden olabilir. PRES tedavisinde kan basıncının düzeltilmesi tedavinin ana basamağıdır. Bu hastalarda olası organ fonksiyon bozuklukları ve serebral infarkt gelişme riski nedeni ile kan basıncının hızlı düşürülmesinden kaçınılmalıdır. PRES öyküsü bulunan farklı etiyolojilere sahip hasta gruplarında, ender görülmesine rağmen, takipler sırasında yeni klinik ve radyolojik bulguların saptanması durumunda rekürrens olasılığı da daima göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalarda tanı aşamasında dikkatli olunmalı, etiyolojik faktörlerin tümü değerlendirilmeli, semptomların geri dönüşümlü olduğu ve görüntüleme sırasında saptanan lezyonların takip eden grafilerde kaybolduğunun teyit edilmesi gerektiği bilinmelidir. Birçok etiyolojik neden olmasına rağmen, kadın doğum branşında özellikle preeklampsi semptomları olan hastalarda ek ve sıra dışı nörolojik semptomlar ortaya çıktığı zaman bu sendrom akla getirilmeli ve erken tanı ve tedavilerle kalıcı sekellerin önüne geçilmelidir. Çok çeşitli klinik tablolarla ortaya çıkabilen PRES 'in posterior reversible ensefalopati diye tanımlanmasının asıl sebebi posterior tutulumdur. Doğum öncesi, sırası ve sonrası dönemde görülen mental durum ve görme bozukluklarında preeklampsi ve ya eklampsi olsun ya da olmasın PRES' ten şüphelenmek ve araştırmak gerekir. Erken tanı ve tedavi her zaman olduğu gibi burada da hayat kurtarıcıdır. PRES tanısı alan hastaların yatış süresince uygun klinik takipleri yapıldığında tam iyileşmenin sağlandığı görüldü. Hastaların kliniğinin düzelmesinde teşhisinin doğru konulması ve erken, uygun tedavinin başlanması en önemli ve hayati role sahiptir. Bu iyileşme sürecinde önemli basamaklardan biri de hastaların uygun kliniğe transferinin sağlanmasıdır.

7. KAYNAKLAR

1. J. Hinchey, C. Chaves, B. Appignani, *et al.* A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome N Engl J Med, 334 (1996), pp. 494-500
2. T.G. Liman, G. Bohner, P.U. Heuschmann, *et al.* The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: The retrospective Berlin PRES study J Neurol, 259 (2012), pp. 155-164
3. V.H. Lee, E.F. Wijdicks, E.M. Manno, *et al.* Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome Arch Neurol, 65 (2008), pp. 205-210
4. S.O. Casey, R.C. Sampaio, E. Michel, *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome AJNR Am J Neuroradiol, 21 (2000), pp. 1199-1206
5. A.F. Ryan, E.M. Keithley, J.P. Harris Autoimmune inner ear disorders Curr Opin Neurol, 14 (2001), pp. 35-40
6. R. Bovo, A. Ciorba, A. Martini Vertigo and autoimmunity Eur Arch Otorhinolaryngol, 267 (2010), pp. 13-19
7. C. Roth, A. Ferbert The posterior reversible encephalopathy syndrome: What's certain, What's new? Pract Neurol, 11 (2011), pp. 136-144
8. S.K. Feske Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review Semin Neurol, 31 (2011), pp. 202-215
9. E.T. MacKenzie, S. Strandgaard, D.I. Graham, *et al.* Effects of acutely induced hypertension in cats on pial arteriolar caliber, local cerebral blood flow, and the blood-brain barrier Circ Res, 39 (1976), pp. 33-41
10. H.A. Hansson, B. Johansson, C. Blomstrand Ultrastructural studies on cerebrovascular permeability in acute hypertension Acta Neuropathol, 32 (1975), pp. 187-198
11. R.B. Schwartz, R.V. Mulkern, Jolesz, *et al.* Diffusion-weighted MR imaging in hypertensive encephalopathy: clues to pathogenesis AJNR Am J Neuroradiol, 19 (1998), pp. 859-862

12. W.S. Bartynski, J.F. Boardman, Z.R. Zeigler, *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock *AJNR Am J Neuroradiol*, 27 (2006), pp. 2179-2190
13. A. Baethmann, K. MaierHauff, O. Kempfski, *et al.* Mediators of brain edema and secondary brain damage *Crit Care Med*, 16 (1988), pp. 972-978
14. E.F. Wijdicks Neurotoxicity of immunosuppressive drugs *Liver Transpl*, 7 (2001), pp. 937-942
15. J.L. Ferrara Pathogenesis of acute graft-versus-host disease: cytokines and cellular effectors *J Hematother Stem Cell Res*, 9 (2000), pp. 299-306
16. D. Stanimirovic, K. Satoh Inflammatory mediators of cerebral endothelium: a role in ischemic brain inflammation *Brain Pathol*, 10 (2000), pp. 113-126
17. I. Narushima, T. Kita, K. Kubo, *et al.* Highly enhanced permeability of blood-brain barrier induced by repeated administration of endothelin-1 in dogs and rats *Pharmacol Toxicol*, 92 (2003), pp. 21-26
18. S. Legriel, F. Pico, E. Azoulay Understanding posterior reversible encephalopathy syndrome *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine Volume 1* (2011), pp. 631-653
19. F.S. Eichler, P. Wang, R.J. Wityk, *et al.* Diffuse metabolic abnormalities in reversible posterior leukoencephalopathy syndrome *AJNR Am J Neuroradiol*, 23 (2002), pp. 833-837
20. Z.Y. Zhao, F. He, P.H. Gao, J.Z. Bi Blood transfusion-related posterior reversible encephalopathy syndrome *J Neurol Sci*, 342 (2014), pp. 124-126
21. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 183 (2000), pp. 1- 22.
22. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 122 (2013), pp. 1122.
23. Villar MA, Siba BM. Clinical significance of elevated mean arterial blood pressure in second trimester and threshold increase in systolic or diastolic

- pressure during third trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 160 (1989), pp. 419-423.
24. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 190 (2004), pp. 1520.
 25. Douglas KA, Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ* (1994), 309:1395.
 26. Jaatinen N, Ekholm E. Eclampsia in Finland; 2006 to 2010. *Acta Obstet Gynecol Scand* 95 (2016), pp. 787.
 27. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 158 (1988), pp. 80.
 28. Chuan FS, Charles BG, Boyle RK, *et al.* Population pharmacokinetics of magnesium in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 185 (2001), pp. 593.
 29. Stella CL, Dacus J, Guzman E, *et al.* The diagnostic dilemma of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the obstetric triage and emergency department: lessons from 4 tertiary hospitals. *Am J Obstet Gynecol* 200 (2009), pp. 381.
 30. Stone JH. HELLP syndrome: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *JAMA* 280 (1998), pp. 559.
 31. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon, *et al.* Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 155 (1986), pp. 501.
 32. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, *et al.* Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 169 (1993), pp. 1000.
 33. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 103 (2004), pp. 981.
 34. Van Oostwaard MF, Langenveld J, Schuit E, *et al.* Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 212 (2015), pp. 624.

35. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, *et al.* Does gestational hypertension become preeclampsia? *Br J Obstet Gynaecol* 105 (1998), pp. 1177.
36. Melamed N, Ray JG, Hladunewich M, *et al.* Gestational hypertension and preeclampsia: are they the same disease? *J Obstet Gynaecol Can* (2014), pp. 36-64.
37. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, *et al.* Williams Obstetrics. 21th edition Connecticut, the McGraw- Hill (2001); pp. 567- 609.
38. W.S. Bartynski Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features *AJNR Am J Neuroradiol*, 29 (2008), pp. 1036-1042
39. S. Datar, T. Singh, A.A. Rabinstein, *et al.* Long-term risk of seizures and epilepsy in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome *Epilepsia*, 56 (2015), pp. 564-568
40. J.E. Fugate, D.O. Claassen, H.J. Cloft, *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings *Mayo Clin Proc*, 85 (2010), pp. 427-432
41. D.J. Covarrubias, P.H. Luetmer, N.G. Campeau Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images *AJNR Am J Neuroradiol*, 23 (2002), pp. 1038-1048
42. O.S. Kozak, E.F. Wijdicks, E.M. Manno, *et al.* Status epilepticus as initial manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome *Neurology*, 69 (2007), pp. 894-897
43. C. Roth, A. Ferbert Posterior reversible encephalopathy syndrome: long-term follow-up *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81 (2010), pp. 773-777
44. B.R. Graham, G.B. Pylypchuk Posterior reversible encephalopathy syndrome in an adult patient undergoing peritoneal dialysis: a case report and literature review *BMC Nephrol*, 15 (2014), p. 10
45. W.S. Bartynski, Z. Zeigler, M.P. Spearman, *et al.* Etiology of cortical and white matter lesions in cyclosporin-A and FK-506 neurotoxicity *AJNR Am J Neuroradiol*, 22 (2001), pp. 1901-1914
46. S.E. Wilson, P.C. de Groen, A.J. Aksamit, *et al.* Cyclosporin A-induced reversible cortical blindness *J Clin Neuroophthalmol*, 8 (1988), pp. 215-220

47. R.D. Adams, H.M. Vander Eecken Vascular diseases of the brain *Annu Rev Med*, 4 (1953), pp. 213-252
48. E.M. Chester, D.P. Agamanolis, B.Q. Banker, *et al.* Hypertensive encephalopathy: a clinicopathologic study of 20 cases *Nerology*, 28 (1978), pp. 928-939
49. K.J. Ahn, W.J. You, S.L. Jeong, *et al.* Atypical manifestations of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: findings on diffusion imaging and ADC mapping *Neuroradiol*, 46 (2004), pp. 978-983
50. S. Koch, A. Rabinstein, S. Falcone, A. Forteza Diffusion-weighted imaging shows cytotoxic and vasogenic edema in eclampsia *AJNR Am J Neuroradiol*, 22 (2001), pp. 1068-1070
51. T. Shimono, Y. Miki, H. Toyoda, *et al.* MR imaging with quantitative diffusion mapping of tacrolimus-induced neurotoxicity in organ transplant patients *Eur Radiol*, 13 (2003), pp. 986-993
52. P.W. Schaefer, F.S. Buonanno, R.G. Gonzalez, *et al.* Diffusion-weighted imaging discriminates between cytotoxic and vasogenic edema in a patient with eclampsia *Stroke*, 28 (1997), pp. 1082-1085
53. H. Ay, F.S. Buonanno, P.W. Schaefer, *et al.* Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI *Neurol*, 51 (1998), pp. 1369-1376
54. R.B. Schwartz, K.M. Jones, P. Kalina, *et al.* Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases *AJR Am J Roentgenol*, 159 (1992), pp. 379-383
55. S. Rege, S.J. Hodgkinson Immune dysregulation and autoimmunity in bipolar disorder: synthesis of the evidence and its clinical application *Aust N Z J Psychiatry*, 47 (2013), pp. 1136-1151
56. E. Fazzi, M. Cattalini, S. Orcesi, *et al.* Aicardi-Goutieres syndrome, a rare neurological disease in children: a new autoimmune disorder? *Autoimmun Rev*, 12 (Feb 2013), pp. 506-509
57. A. Greco, A. Gallo, M. Fusconi, *et al.* Cogan's syndrome: an autoimmune inner ear disease *Autoimmun Rev*, 12 (2013), pp. 396-400

58. D.A. Calhoun, S. Oparil Treatment of hypertensive crisis N Engl J Med, 323 (1990), pp. 1177-1183
59. S.O. Casey, R.C. Sampaio, E. Michel, *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions AJNR Am J Neuroradiol, 21 (2000), pp. 1199-1206
60. Kittner SJ, Stern BJ, Feaser BR, *et al.* Pregnancy and the risk of stroke. N Engl J Med 335(1996), pp. 768.
61. Jeng JS, Tang SC, Yip PK. Incidence and etiologies of stroke during pregnancy and puerperium as evidenced in Taiwanese women. Cerebrovasc Dis 18(2004), pp. 290.
62. Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E, *et al.* Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. Crit Care Med. 32(2004), pp. 2416.
63. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med 92(1999), pp. 341: 586.
64. Callaghan WM, Creanga AA, Kuklina EV. Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in the United States. Obstet Gynecol 120(2012), pp. 1029.
65. Başaranoğlu S, Evsen MS, Ağaayak E, *et al.* Evaluation of obstetrical patients with disseminated intravascular coagulopathy – tertiary center experience. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 29:18, 2929-2933.
66. J.D. Blumenfeld, J.H. Laragh Management of hypertensive crises: the scientific basis for treatment decisions Am J Hypertens, 14 (2001), pp. 1154-1167.
67. I. Girisgen, A. Tosun, F. Sonmez, *et al.* Recurrent and atypical posterior reversible encephalopathy syndrome in a child with peritoneal dialysis Turk J Pediatr, 52 (2010), pp. 416-419.
68. M.F. James, L. Cronje Pheochromocytoma crisis: the use of magnesium sulfate Anesth Analg, 99 (2004), pp. 680-686.

69. M.F.M. James Magnesium: An emerging drug in anaesthesia Br J Anaesth, 103 (2009), pp. 465-467.
70. D. Altman, G. Carroli, L. Duley, *et al.* Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial Lancet, 359 (2002), pp. 1877-1890.
71. M.J. Lucas, K.J. Leveno, F.G. Cunningham A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia N Engl J Med, 333 (1995), pp. 201-205.
72. J.A. O'Riordan Pheochromocytomas and anesthesia Int Anesthesiol Clin, 35 (1997), pp. 99-127.
73. Stott VL, Hurrell MA, Anderson TJ. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a misnomer reviewed. 35(2005), pp. 83-90.
74. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. Lancet 356(2000),pp. 411--417.
75. Rangi PS, Partridge WJ, Newlands ES, *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome: a possible late interaction between cytotoxic agents and general anesthesia. Neuroradiology 47(2005), pp. 586.
76. Thakur R, Sharma BR, Yuan T, *et al.* Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome in a preeclamptic woman. Case Report Obstet Gynecol (2013), 783536, 10.1155/2013/783536. Epub 2013 Feb 20.
77. Ural UM, Balik G, Sentürk S, Ustüner *et al.* Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in a Postpartum Preeclamptic Woman without Seizure. Case Report Obstet Gynecol (2014), 657903, 10.1155/2014/657903.
78. Ekawa Y, Shiota M, Tobiume T, *et al.* Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome accompanying eclampsia: correct diagnosis using pre-operative MRI. Tohoku J Exp Med (2012), 226(1):55-8.
79. Wagner SJ, Acquah LA, Lindell EP, *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome and eclampsia: pressing the case for more aggressive blood pressure control. Mayo Clin Proc (2011), 86(9):851-6.

80. Brewer J, Owens MY, Wallace K, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* (2013), 208(6):468.e1-6.
81. Staykov D, Schwab S. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Nervenarzt* (2012), 83(8):1013-20.
82. Amburgey OA, Chapman AC, May V, et al. Plasma from preeclamptic women increases blood-brain barrier permeability: role of vascular endothelial growth factor signaling. *Hypertension* (2010), 56(5):1003-8.
83. Euser AG, Cipolla MJ. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: a brief review. *Stroke* (2009), 40(4):1169-75.
84. Loureiro R, Leite CC, Kahhale S, et al. Diffusion imaging may predict reversible brain lesions in eclampsia and severe preeclampsia: initial experience. *Am J Obstet Gynecol* (2003), 189(5):1350-5.
85. McKinney AM, Short J, Truwit CL, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* (2007), 189(4):904-12.
86. Do DV, Rismondo V, Nguyen QD. Reversible cortical blindness in preeclampsia. *Am J Ophthalmol* (2002), 134(6):916-8.
87. Demirtaş O, Gelal F, Vidinli BD, et al. Cranial MR imaging with clinical correlation in preeclampsia and eclampsia. *Diagn Interv Radiol* (2005), 11(4):189-94.
88. Akgün N, Karaman M, Başığit S, et al. AA. Posterior reversible encephalopathy: 2 olgu sunumu. *İstanbul Tıp Dergisi* (2010), 2:82-85.
89. Günyeli İ, Erdemoğlu E, Güney M, et al. Yirmi altı haftalık gebelikte preeklampsiye sekonder posterior reversible encephalopati (PRES): Bir olgu sunumu. *JOPP Dergi* (2012), 4:80-84.
90. Aygün BK, Baykuş Y, Berilgen S, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in severe preeclampsia: case report and literature review. *J Turk Ger Gynecol Assoc* (2010), 11(4):216-9.
91. Keiser SD, Owens MY, Parrish MR, et al. HELLP syndrome with and without eclampsia. *Am J Perinatol* (2011), 28(3):187-94.

92. ChamesMC, Livingston JC, Ivester TS, et aL. Late postpartum eclampsia: A preventable disease Am J Obstet Gynecol (2002), 186: 1174-7.
93. Striano P, Striano S, Tortora F et aL. Clinical spect-rum and critical care management of Posterior Rever-sible Encephalopathy Syndrome (PRES). Med Sci Monit (2005), 11: 549-55.
94. Demirtaş Ö, Gelal F, Vidinli B, et aL. Preeklampsi ve Eklampside Kranial MR Görüntüleme ve Klinik Korelasyon. Diag Interv Radiol (2005) 11: 189-94.
95. Artunes NK, Smail TN, George D et aL. Posterior leucoencephalopathy syndrome may not be reversib-le. Pediatr. Neurol. (1999), 20: 241-3.
96. 96.Servillo G, strino P, strino S, et aL. Posterior rever-sible encephalopathy syndrome (PRES) in critical obstetric patients. İntensive Care Med. (2003), 29: 2323-6.
97. Uwatoko T, Toyoda K, Hirai Y et aL. Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome in a post-partum woman without eclampsia. Intem Med (2003), 42 (11): 1139-43.
98. Lifson N, Pasgual A, Salloum G, Alpert S Ophthalmic Manifestations of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Neuroophthalmology (2018), 43(3):180-184.
10.1080/01658107.2018.1506938.
99. Kaori Masai, Yayoi Ueda, Hiromichi Naito, et al. Atypical case of posterior reversible encephalopathy syndrome related to late onset postpartum eclampsia Medicine (Baltimore) (2019), 98(16): 15187
100. Verhaegen J, Peeters F, Debois P, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome as a complication of pre-eclampsia in the early postpartum period. Case Rep. (2019),12(7): 228954, 10.1136/2018-228954.