

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI DR.ZEKAI TAHİR BURAK
KADIN SAĞLIĞI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Başhekim: Op.Dr. Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU

PREEKLAMPSİDE NÖROKİNİN-B'NİN YERİ

UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan: Dr.Ebru Zülfikaroğlu

Danışman: Doç. Dr. Mustafa Uğur

ANKARA 2004

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	5
TARİHÇE VE TERMİNOLOJİ	6
TANIMLAMA	6
SINIFLANDIRMA	8
İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ	10
ETİYOLOJİ	12
PATOFİZYOLOJİ	22
KLİNİK	29
KOMPLİKASYONLAR	35
GEBELİK TAKİBİNDE KULLANILAN STANDART TESTLER	44
PREEKLAMPSİNİN ÖNLENMESİ	49
NÖROKİNİN-B	50
MATERYAL METOD	53
BULGULAR	55
TARTIŞMA	65
KAYNAKLAR	72

TEŞEKKÜR

Eğitimimiz süresince bilgi ve hoşgörüsü ile bizi destekleyen, hekimliğini daima örnek aldığımız değerli başhekimimiz Op Dr Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU'na,

İhtisas süresince her zaman bilgi ve becerisini bizlere aktaran ve tezimin hazırlanmasında destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Doç Dr Mustafa UĞUR'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bana bu sanatı ve ilmi öğrenmemde her zaman bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren tüm klinik şef ve şef muavinlerimize,

Birlikte çalıştığımız tüm uzman doktor ve asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her konuda yanımda olan eşim Op Dr Barış ZÜLFİKAROĞLU'na ve aileme sonsuz teşekkürler ederim.

Dr Ebru ZÜLFİKAROĞLU

GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi, genellikle nulliparlarda, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve buna eşlik eden proteinüri ve/veya ödem ile karakterizedir. Gebelik ve hipertansiyon, gebelikde %5-10 oranında en sık rastlanan hastalıklardan biridir(1). Sıklığının yanı sıra maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir(2, 3, 4).1987 ile 1990 yılları arasında ABD'de görülen 1450 maternal ölümün %18'i gebeliğin indüklediği hipertansiyona bağlıdır(5). 'lürkiye'de ise maternal kanamalar ile beraber hipertansif bozuklukların maternal mortalitenin büyük kısmını oluşturduğu belirtilmektedir (6).

Gebeliğin rutin takibi sırasında gelişebilecek preeklampsiyi belirleyecek bir tarama testi bulunmamaktadır. Bundan dolayı preeklampsi tanısı alan hastaların takip ve tedavisi günümüzde de önem kazanmaktadır.Yapılan çalışmalarda preeklampsinin etyolojisi halen netleşmemiştir. Son zamanlarda plasental yatakda defektif trofoblastik invazyon sonrası hipoperfüzyon ve plasental iskemi preeklampsinin fizyopatolojisinde önem kazanmıştır.

Preeklampsinin klinik tablosunun gebeliğin geç döneminde ortaya çıkmasına karşın buna neden olan fizyopatolojik değişiklikler oldukça erken dönemde başlamaktadır.Klinik tablo oluştuktan sonra hastalık progresif ilerlemekte ve uygulanan tedavi yöntemleri hastalığın şiddetini kısmen azaltmakta, ancak önleyememektedir.

Bu çalışmanın amacı; nörokinin-B (NKB)'nin preeklampsi patogeneğinde muhtemelen defektif trofoblastik invazyon sonrası gelişen plasental iskemiye cevap olarak, plasentadan maternal dolaşıma salınımı ile multisistem komplikasyonlarının oluşumunun önemini ortaya koymaktır. Buradan yola çıkarak, NKB'nin preeklampsi tanısında yeni bir marker olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmak istedik.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE VE TERMINOLOJİ

Mauriceau, 1964 yılında yazdığı kitabında, bazı gebelerde görülen konvulsiyonların doğum ile sona erdiğini ve doğumun bu hastalık için en iyi tedavi olduğunu belirtmiştir. 1800'lü yılların sonlarında bu tablonun fetal kaynaklı olduğu sanılan gebeliğe has bir toksine bağlı olduğu düşünülerek 'gebelik toksikozları' terimi kullanılmıştır. Sonraları fetusun olmadığı mol hidatiformda da preeklampsinin görülmesi ve doğumdan sonra tablonun gerilediğinin gözlenmesi ile preeklampsinin plasentaya bağlı olarak geliştiği öne sürülmüştür (9).

Tıbbi terminolojide gebelikte saptanan hipertansiyon için farklı isimler öne sürülmüştür. Alman terminolojisinde "Gestose" başlığı altında EPH (Edem, Protémurie, Hypertension) terimi kullanılmıştır. 1980'li yıllardan sonra modern obstetride, PIH(Pregnancy Induced Hypertension) terimi yaygın olarak kullanılmaktadır (9).

TANIMLAMA

Preeklampsi gebeliğin 20.haftasından sonra ortaya çıkan ,etyolojisi bilinmeyen, sıklıkla terme yakın ödem, kan basıncı değerlerinin 140/90mmHg ve üzerinde olması 0,3gr/L üzerinde proteinüri ile karakterize olan bir patolojidir. Trofoblastik hastalık ve çoğul gebelik durumlarında 20.haftadan önce ortaya çıkar. Tonik ve klonik konvulsiyonların eklenmesi durumunda oluşan tabloya da eklampsi denilmektedir. Preeklampsi yalnızca insanlara özgü olan ve konsepsiyon materyalinin atılması ile tedavi edilebilen bir hastalıktır.

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Birliği (ACOG) terminoloji komitesi gebelikte hipertansiyon tanısı için 6 saat ara ile elde edilen iki kan basıncı değerinin 140/90 mmHg veya üzerinde bulunması ya da 20.gebelik haftasından önce ölçülen kan basıncı değerinden sistolik 30mmHg veya daha fazla, diastolik 15mmHg veya daha fazla yükselme olmasını

gerekli görmektedir (10).

Ödem: 12 saatlik yatak istirahatine rağmen alt ekstremitelerde gode bırakan pretibial sıvı birikimi ya da haftada 1 kg fazla kilo alınmasıyla karakterize sıvı birikimi olarak belirlenir (11). Preeklampsi tanımlamasında ödemin yeri tartışmalıdır. Normal gebelerin %80'inde orta derecede ödem mevcuttur. Ayrıca yapılan bir çalışmada (12) eklampsili olguların %40'ında konvulsiyonların başlamasından önce ödem olmadığı bildirilmiştir. Bu yüzden de ödem kriterinin tanımdan çıkarılması savunulmaktadır. Ödem serum kollateral onkotik basıncın albuminüri sonucu düşmesi ve kapiller endotelial hücre kaybı sonucu permeabilitenin artmasıyla gelişir.

Proteinüri: 24 saatlik idrarda 0,3gr/L den ya da 6 saat ara ile alınmış iki idrar örneğinde 1gr/L daha fazla protein bulunmasıdır (11). Proteinüri miktarını bir çok faktör etkilemektedir (13). Bunlar;

1. Vajinal sekresyonlarla kontaminasyon,
2. Kan ya da bakteri ile temas ,
3. pH'nın 8'in üzerinde olması,
4. Egzersiz,
5. Dansitenin 1010'un altında ya da 1030'un üzerinde olması,
6. Postür.

Proteinüri glomerül hasarının göstergesidir. Hipertansif gebelerde spot idrarda dipstick testindeki proteinürinin 24 saatlik idrardaki protein oranı ile çok zayıf korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Bu yüzden proteinüri için belirleyici test 24 saatlik idrarda protein atılımının ölçülmesi olmalıdır (14).

SINIFLANDIRMA

Hastalığın gidişatı, prognozu ve tedavi planının oluşturulmasında sınıflandırmaların önemi şüphesiz ki büyüktür.

ACOG 1986 yılında terminolojideki karışıklıkları gidermek için gebelikte görülen hipertansiyonu 4 grupta toplamıştır (15).

1. Kronik hipertansiyon (H1)
2. Kronik H1' zemininde gelişen preeklampsi
3. Geçici HT
4. Preeklampsi

Bu klasifikasyon National High Blood Pressure Education Program(NHBPEP) tarafından da kabul edilmiştir (16).

NHBPEP 2000 yılında yayınladığı sınıflamaya göre sistolik kan basıncı 30mmHg veya diastolik kan basıncı 15mmHg üzerindeki artış kriter olarak alınmamaktadır. Ayrıca bu sınıflamanın klinik pratiğe daha uygun olduğu görülmüştür.

NHBPEP'ye göre gebelikte hipertansiyon sınıflandırılması (2000)

1. Kronik HT: Hipertansiyon gebelik öncesi dönemde oluşur veya 20. gebelik haftasından önce tanımlanır.

2. Preeklampsi-Eklampsi sendromu: Çoğunlukla 20. gebelik haftasından sonra kan basıncında artış (sistolik basınç >140 mmHg veya diastolik basınç >90mmHg) ve proteinürinin (>0,3 gr/24 saat veya spot idrarda >30mg /dl veya >+1) birlikteliği. Eklampsi: Preeklampsiye konvulsiyonların eklenmesi

3. Superimpoze preeklampsi:Gebelikten önce kronik hiper tansiyonu olanlarda preeklampsi gelişmesi.

Ağırlaşan kronik hipertansiyondan ayırımı zor olabilir.

4. Gestasyonel hipertansiyon:İlk defa gebeliğin ikinci döneminde tespit edilen kan basıncı artışı.

Kronik hipertansiyondan ayırımı ancak postpartum dönemde mümkündür.Bu form doğumdan sonra geriler, sonraki gebeliklerde tekrarlayabilir. Gebelikte hipertansiyon uluslararası çalışma grubu (The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy: ISSHP) 1988 yılında semptomlara dayalı olarak yeni bir sınıflama ileri sürmüşlerdir (17).

ISSHP'ye Göre Gebelikte Hipertansiyon Sınıflandırması

A.Gebelikte oluşan hipertansiyon ve /veya proteinüri 1.Gestasyonel hipertansiyon (Proteinüri olmaksızın)

2.Gestasyonel proteinüri (Hipertansiyon olmaksızın)

3.Preeklampsi (Proteinürinin eşlik ettiği hipertansiyon)

B.Kronik hipertansiyon ve böbrek hastalığı

1 .Proteinüri olmaksızın kronik hipertansiyon

2.Kronik böbrek hastalığı (Hipertansiyona proteinüri eşlik eder veya etmez) 3.Superimpoze preeklampsi ile birlikte kronik hipertansiyon

C.Sınıflandınlamayan hipertansiyon

1. Yirminci haftadan sonra ilk kez takibe alınan hastalarda saptanan hipertansiyon ve/veya proteinüri

2.Yukarda belirtildiği gibi ilk defa gebelik,doğum eylemi veya puerperium sırasında görülen ve yukarda tanımlanan A veya B kategorilerine sokmak için yeterli bilgi bulunamayan klinik durumlar

D.Eklampsi

Gebelik, doğum eylemi ve postpartum ilk 7 gün içerisinde epilepsi ve diğer konvülsiyon nedenlerine bağlı olmaksızın gelişen konvülsiyonlardır.

*Antenatal dönemde ,doğum eylemi sırasında veya puerperiumda oluşabilir.

Yorum:Birçok renal hastalıkta ,özellikle erken dönemlerinde ,proteinüri görülmeyebilir. *Yorum:Birçok vakada klinik özellikler esas alınarak progresif primer renal hastalık ile süperimpoze preeklampsi arasında ayırım yapılamayabilir.

Sibai, 1991 yılında kavram karışıklığını ortadan kaldırmak amacı ile gebeliğin indüklediği hipertansiyon grubundaki formların (preeklampsi, geçici hipertansiyon, süperimpoze preeklampsi ve eklampsi) hepsinin preeklampsi terimi ile ifade edilmesini teklif etmiştir. Bu tanımda yaygın kullanım alanı bulmuştur (18).

INSIDANS VE EPIDEMIOLOJİ

Preeklampsi gebelerin %2-10 'unda görülür, daha çok ilk gebelikleri etkiler(%85). Çoğul gebeliklerde %14-20, majör fetal anomali olanlarda %30, kronik hipertansiyon ve/veya böbrek hastalığı olanlarda bu oran %25 olmaktadır (19).

15 yaşın altındaki kadınlarda preeklampsi gelişme riski, 30-34 yaşındaki kadınlara göre 2,8 kez artmıştır. Benzer artmış risk 35 yaşın üzerindeki kadınlar için de bildirilmiştir (20).

Gelişmekte olan ülkelerde preeklampsi ve eklampsiye bağlı maternal mortalite %30'a kadar yükselmektedir.

'Türkiye'de gestasyonel hipertansif hastalık sıklığının %1,2-15 gibi geniş bir aralıkta

bulunduğu ve ortalama sıklığın %3,16 olarak hesaplandığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmaların genel insidansı yansıtmadı tartışmalı olabilir (6).

Eskenazi ve arkadaşları, nulliparlarda, daha önceki gebeliğinde preeklampsi geçirenlerde, vücut ağırlığı fazla olanlarda, gebelikte stresli işlerde çalışanlarda ve ailede hipertansiyon hikayesi olanlarda riski daha yüksek bulmuşlardır (21).

Siyah ırkta ve prenatal takiplerin olmadığı veya yetersiz olduğu, yalnız yaşayan ve sosyoekonomik düzeyi düşük hastalarda da daha sık rastlanmaktadır.

Chesley ve Cooper, eklampitik gebelerde kız kardeşler, kızlar ve kız torunlar arasında tek gen modeli ile açıkladıkları kalıtsal geçiş saptamışlardır (22).

Artmış trofoblast kitlesi de ağır preeklampsinin erken gelişmesine neden olmaktadır. Artmış trofoblast kitlesi ile seyreden gebelikler (23).

- oğul gebelik
- Nonimmun hidrops
- Fetus olduğu halde plasentanın hidropik dejenerasyonu
- Fetal triploidi

İkiz gebeliği olanlarda insidans %20'dir. Büyük ve hızlı büyüyen molar gebeliklerinde %70'inde görülmektedir. Beklenen gebelik haftasından daha önce, özellikle 24.haftadan önce ortaya çıkan vakalarda mol hidatiformdan şüphelenilmelidir. Polihidramnioslu gebeliklerde de daha sık görülmektedir.

Bazı hastalıklar da preeklampsiye predizpozandır. Diabetik gebelerde preeklampsi daha sık görülmekte ve insidans %50'ye kadar çıkmaktadır (24)

ETİYOLOJİ

Preeklampsi teorilerin hastalığı olarak bilinir.Yoğun çalışmalara rağmen oluşumundaki mekanizmalar baştan sona ortaya konulamamıştır.

Genetik faktörler

Ciddi preeklampsi ve eklampsi gelişmesi ailesel yatkınlığa bağlıdır. Ayrıca tek resesif gen veya inkomplet geçişli dominant geçişe bağlı olabilir. Geçiş fetal genotipe de bağlı olabilir. Multifaktoriyel kalıtım bir başka olasılıktır (25). Birçok çalışmada preeklampitik hastaların kız kardeşlerinde, kız çocuklarında, kız torunlarında preeklampsi sıklığının arttığı ancak gelinlerinde bu artışın görülmediği saptanmıştır. Bu bilgiler kalıtımın anne aracılığıyla olmasını göstermesi açısından önemlidir (22).

İmmünolojik faktörler

Preeklampside anormal plasentasyon ile ilgili hipoteze göre; spermden kaynaklanan yabancı fetal antijenlere karşı gelişen maternal immün yanıtın sonucu olarak, trofoblastların fizyolojik dilatasyonu indüklemesi ve spiral arterlerin yeniden şekillenmesi zaafa uğramıştır. Çoğul gebelikler ve mol hidatiformda preeklampsi prevalansı yüksektir. Buna artmış plasental dokuya bağlı olarak fetal antijen yükü ve trofoblast miktarının artışı sebep olabilir.

Preklampsi insidansının konseptus öncesi uzun süre cinsel ilişkisi olan kadınlarda daha düşük olması immünolojik teoriyi desteklemektedir. Yapılan büyük serili bir çalışmada, tek paterniteli multigravidlerde gebeliğin indüklediği hipertansiyon insidansı %4,7 iken yeni paterniteli multigravidlerde %24 bulunmuştur. 12 aydan fazla cinsel ilişki sonrası gebe kalan primigravidlerde preeklampsi insidansı %11,9'den %3,3'e gerilemiştir (26). Bu sonuçlar gestasyonel hipertansiyonun primigraviditen çok primipaternite sorunu olduğunu ve konsepsiyon öncesi uzun süreli cinsel ilişkinin preeklampsiden koruyucu olabileceğini göstermektedir. Kondom ve diafragma gibi sperm ve seminal sıvıdan koruyucu bariyer yöntemlerini kullanan kadınlarda preeklampsi insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir

(27). Aynı partnerden daha önce bir gebelik olması, daha önceden düşük olması, aynı seminal sıvıya daha önceden maruz kalmak, önceden yapılmış kan transfüzyonu sonrası gebe kalmanın, lökosit immünizasyonu sonrası oluşan gebeliklerin ve akraba evliliklerinden olma gebeliklerin preeklampsi görülme insidansını azalttığı bildirilmektedir (28).

Preeklampsinin erken gelişiminde immun değişikliklerin rolü Bordeguet ve arkadaşları tarafından açıklanmıştır (29). Sonradan preeklampsi gelişen primigravid (n=16) bayanların, normotansif bayanlara (n=46) göre erken ikinci trimesterde daha az sayıda T-helper hücre oranına sahip oldukları gösterilmiştir. Bu da gebelikte az olan hücrel immun cevabı desteklemektedir.

Anne ile fetus arasındaki histokompatibilitenin artmış olması da önemlidir. Sitotrofoblastlarca ortaya konan histokompatibilite antijeni (HLA-G) muhtemelen plasentayı rezeksiyondan korumaktadır (30). İki çalışmada HLA-DR4 ile preeklampsi sıklığı arasında bağlantı bulunmuştur. Ayrıca bu hastaların gebeliğe bağlı hipertansiyon gelişen kardeşleri arasında da HLA-DR4 sıklığı da artmıştır (31).

Desidual hücrel immun yanıt trofoblastik invazyonu sınırlayabilmektedir. Böylece desidua temelde lenfoid bir doku olarak tanımlanabilir ve immun yeteneği de fetal yaşam için gereklidir (30).

Prospektif bir çalışmada preeklampşik hastalarda otoantikorlarda total olarak artış saptanmıştır (32). Bu antikorların büyük çoğunluğunu antifosfolipit (antifosfatidilgliserol, antifosfatidilinositol, antifosfatidikasit), antihiston ve antipolinükleotik antikorlar oluşturmaktadır. Antifosfolipit antikorlar Özellikle Ig-G tipleri arteriyel ve venöz tromboza yol açabilmektedir. Yüksek antikor düzeylerine sahip preeklampşik kadınların fetüslerinde intrauterin gelişme geriliği (IUGR) olduğu saptanmıştır. Dikkat edilmesi gereken bir durum hidralazin ve alfa metil dopanın antihiston antikorlarını uyararak lupus benzeri bir sendroma neden olabileceğidir (33).

Antikardiyolipin ve antifosfatidilgliserin antikorlarına karşı oluşan IgG ve IgM

antikorları, üçüncü trimesterdeki normal gebelerde %3, preeklampitik hastalarda %11 oranında saptanmıştır. Bu veriler preeklampitik hastalarda antifosfolipit antikorlarının rolünün sınırlı olduğunu göstermektedir (33).

Plasenta disfonksiyonu

Plasenta doğumdan veya gebeliğin sonlandırılmasından sonra kaybolan preeklampsi bulguları anahtar durumundadır. Page (1939) preeklampsili kadınların plasentalarının yetersiz kanlandığını göstermiştir (34). Gebelik uterin kan akımında 10 kat bir artışla beraberdir. Bu kanın %95'i intervillöz aralığa yönlendirilmekte ve miadındaki bir gebelikte intervillöz kan akımı 750ml/dk kadar yüksek olabilmektedir. Artan kan akımına uyum sağlamak için plasental yataktaki spiral arterler geniş ölçüde morfolojik değişikliklere uğramaya başlamaktadır (35,36).

Gebe olmayan uterustaki spiral arterlerin, uteroplental arterlere dönüşümü fizyolojik değişiklikler olarak adlandırılmaktadır(33). Gebelik boyunca plasentanın morfolojik değişiminde ekstravillöz trofoblastlar çok önemlidir, I.trimester sonlanmadan önce konseptusu çevreleyen sitotrofoblastik tabakadan ve anchoring villüslerden gelişen hücreler myometrium içlerine kadar uzanan bazal desidua boyunca göç ederler. Migratuar trofoblastların diğer bir özelliği, intervillöz sahayı besleyen arterlerde büyük bir değişime neden olmalarıdır. Plasental yataktaki bu küçük arterler, zamanla geniş, kıvrımlı sinüzoidal damarlara dönüşürler ve endotelyum trofoblastlar ile amorf matriks içeren fibrinle yer değiştirirler (37,38). Plasental yataktaki spiral arterlerin uteroplental arterlere dönüşümü iki basamakta meydana gelir. İkinci trimesterde ise endovasküler migrasyon, bu arterlerin myometrial segmentlerinin oluşumunu sağlar (35). Fizyolojik değişiklikler sayesinde vasküler dolaşımda düşük basınç yüksek akım sistemi oluşur (33).

Preeklampside fizyolojik değişikliklerin olmadığı veya desiduada damarlarla sınırlı kaldığı

kanıtlanmıştır. Preeklampside spiral arterlerdeki fizyolojik değişiklik yokluğu, ilk defa 1972'de Brosens ve arkadaşlarının histerektomi spesimenlerinde yaptıkları incelemelerde tespit edilmiştir(33). Uteroplasental arterlerin myometrial dallarının müküloelastik yapısının korunduğu halde vazomotor uyarılara yanıtızsız kaldığı gösterilmiştir (38). Plasentasyona karşı oluşan bu defektif maternal vasküler yanıt, uteroplasental arterlerin myometrial segmentlerinde endovasküler trofoblast migrasyonunun ikinci basamağını inhibe etmektedir (35). Trofoblastların penetrasyonlarının bozulması öncelikle hipoperfüzyon ve lokal hipoksiye yol açmakta, plasental endotelial fonksiyon kaybolmaktadır. Bu durum vazodilatör ve vazokonstrüktör maddelerin sentez oranlarını değiştirmektedir. Bunu takiben vazospazm ve vazokonstrüktörlere duyarlılıkta artış olmaktadır. Preeklampsi durumunda 2 aşamalı model olduğu düşünülmektedir. Birinci aşamada yukarıda bahsedilen spiral arterlere yetersiz trofoblast invazyonu oluşudur (39,40). İkinci aşamada ise plasentadan anne dolaşımına bilinmeyen faktörlerin salgılanmasıyla multisistem komplikasyonların olmasıdır. İnsan plasentası çok miktarda önemli moleküller üretir. Normal gebelikte bu moleküllerin dengede olması gerekir. Preeklampside dengenin bozulması ve bu değişikliklerin belirlenmesi plasenta disfonksiyonunun göstergesi olması söz konusu olabilir. Bu moleküllerden biri CRF'dir(Corticotropin Releasing Factor). CRF normalde hipotalamustan salgılanarak, hipofizden ACTH/melanosit stimüle edici hormon peptidlerinin salgılanmasını sağlar. CRF'nin gebelikte plasentadan da salgılandığı gösterilmiştir, seviyesi de gestasyonel hipertansiyonda 3 kat fazla bulunmuştur (41). Fakat kanda ve plasentada CRF nötralize etmekte etkili olan CRF binding protein saptanması, gebelik hipertansiyonunda katkı sağlamadığını düşündürür (42). Yine de preeklampside CRF'nin farklı çalıştığını destekleyen bulgular mevcuttur (43).

Bozulmuş trofoblast invazyonunun gebeliğin 10-12.haftalarında gerilememesi durumunda plasental nörokinin B (NKB)'nin maternal dolaşıma salgılandığı düşünülmektedir. Preeklampside üçüncü trimesterde plazmada aşırı yüksek NKB seviyelerinin bulunması

trofoblast invazyonunun yetersizliğini gösterebilir (44). Gebelikte plasentada NKB salgılanmasının periferik nörokinin (NK) reseptörlerini aktive ettiği ve gebelik sırasında görülen bazı hemodinamik adaptasyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir (44).

Vasküler sistemde NK 3 reseptörlerinin aktive edilmesinin portal vende güçlü kontraksiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (45). Bu aktivasyon ayrıca mezenterik yatakların vazokonstrüksiyonuna (46) ve kalp hızının artmasına (47) neden olur. Ayrıca karaciğere kan akımını azalması lipit peroksitler gibi toksik metabolik ürünlerin birikmesine neden olur ve endotel hücre hasarına, disfonksiyonuna katkıda bulunur. Daha şiddetli vakalarda, NKB miktarı çevresel NK1 reseptörlerini uyararak için yeterli olabilir, örneğin trombositlerde bulunan reseptörlerin (48), nötrofillerin (49) ve serebral kan damarlarının üzerindeki reseptörlerin (50) aktivasyonu preeklampsi komplikasyonlarına daha fazla katkıda bulunur. Preeklampside plasentadan salgılanan NKB direkt olarak uteroplental yataktaki kan damarlarını etkileyebilir. Ayrıca NKB'nin plasenta trofoblastlarından vazoaaktif adrenomedüllin ekspresyonunu regüle ettiği gösterilmiştir (51). Adrenomedüllin salgılanması da preeklampsi patogeneğinde yer almıştır (52).

Endotelial Disfonksiyon

Endotel tek kat epitelyal hücrelerinden oluşur, kan ile doğrudan temasta olup fiziksel ve metabolik bir bariyer görevi görmektedir. Endotel kapiller transportu regüle eder, çeşitli uyaranlara karşı damar düz kaslarının cevabını modüle eder. Vasküler fonksiyonun devamı için endotel hücreleri fibronektin, heparin sülfat, growth promoting factor (GPF) gibi büyük moleküllü maddelerin ve prostasiklin, nitrik oksit, trombosit aktive edici faktör (PAF veya 1'AF) ve endotelin gibi küçük moleküllü maddelerin sentezini yapar (33).

NO (nitrik oksit) nonesansiyel aminoasit olan L-argininden nitrik oksit sentazla (NOS) üretilir. Normal gebelikte hemodinamik adaptasyona NO üretimi artışı eşlik etmektedir. NO

endotel hücrelerinde üretilir ve vasküler düz kas gevşemesi için siklik guanidin monofosfat yolunu kullanır (53). Ayrıca tromboksan gibi vazokonstriktör ajanları inhibe edip (54), prostasiklin gibi vazodilatatör ajanları uyarır (55). NO aracılı vazodilatasyonun, hemolizle anne dolaşımına hemoglobin salınması yoluyla inhibe edilmesi, preeklampside görülen vazokonstriksiyonun ilk düşünülen nedeniydi (56). Plasental NO salınımı inhibitörlerinin NO salınımı üzerindeki etkilerinin, submaksimal 1'xA2 konsantrasyonlarıyla vasküler kontraksiyon sırasında vasküler perfuzyon basıncını artırmak suretiyle yaptıkları sonradan bulunmuştur. Bu NO'nun vazokonstriksiyona cevabını azaltabileceği, NO salgısının ve fonksiyonunun bozulmasının sonucunda preeklampside görülen plasental kan akımının azalmasına yol açacağı anlamına gelir (57). Ayrıca sıçanlara gebelik sırasında NO sentezi inhibitörü infüzyonu ile hipertansiyon, fetal gelişme geriliği ve preeklampsiye benzer semptomlara yol açtığı gözlemlendi (58). İnsan çalışmalarında preeklamptik kadınların hem serum hem de idrarında NO 'in majör metaboliti nitrit ve nitrata bakıldı ve bunların normal gebelerden düşük olduğu gözlemlendi (59). Bunların sonucunda preeklampside NO sisteminin disfonksiyonunun, NO eksikliğine ve aşırı peroksinitrite yol açtığı düşünüldü. Sıçanlarda indüklenen NOS inhibisyonu tedavisinin (60) ve normal gebelikli ve preeklamptik kadınların L-arginin ve NO donörleriyle tedavisinin kan basıncını önemli ölçüde düşürdüğü gözlemlendi (61).

Buna rağmen ciddi preeklampside NO üretiminin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (62). Bu artışın vazokonstriksiyonun artışına karşı kan akımını sağlamak ve trombosit birikimini kısıtlamak için dengeleyici mekanizma olduğu düşünülüyor. Hastalar arasında NO metabolitleri açısından görülen farklılıklardan sorumlu olduğu düşünülen bazı faktörler bulunmaktadır; bunlardan diyet, ilaçlar, idrarla atım farklılıklarıdır (63). NO preeklampsi gelişimindeki rolünün primer ya da sekonder olduğu tam açık değildir. Ayrıca farklı gestasyonel hipertansif gruplarda farklı NO seviyeleri bulunmuştur (64). Garmendia ve ark. 1997 yılında yaptıkları çalışmada, erkek fetus taşıyan kadınlarda, kız fetus taşıyan

kadınlara göre NO seviyesi anlamlı olarak düşük bulunmuştur (65).

Endotelial hücre; dolasımsal faktörler:

Preklampsi hakkındaki bilgilerimizin bu hastalığa eşlik eden hipertansiyona aşırı ilgi gösterilmesi nedeniyle engellendiğine inanılmaktadır. Bir çok çalışma, preeklampsili kadınlarda görülen patolojik, fizyopatolojik değişimlerin artmış kan basıncına sekonder olmadığını ve perinatal sonucun kan basıncı artışının derecesiyle tam orantılı olmadığını göstermiştir. Eklampsi nedeniyle ölmüş kadınlarda yapılan nekropsi sonuçları; fizyopatolojinin artmış kan basıncından çok, organ kanlanması azalmasıyla açıklanmaktadır. Ayrıca preeklampside böbreklerde gözlenen morfolojik değişikliklere diğer hipertansif bozukluklarda rastlanmamaktadır. Koagülasyon zinciri aktivasyonu, presor ajanlara duyarlılığın artması, plazma hacminin azalması ve böbrek proksimal tübüler fonksiyon bozukluğu gibi fizyopatolojik değişiklikler, kan basıncı artışından daha önce ortaya çıkmaktadır (67). Preeklampsinin fizyopatolojisi daha iyi anlaşıldıkça, bunun ışığında daha başarılı tedavi esastarı oluşturulabilecektir (66).

Endotel hücre hasarı vazodilatör ajanların üretimini azaltıp, vazokonstrüktör ajanların üretimini artırmakta, endojen antikoagülantan sentezini bozmakta ve prokoagülant üretimini artırmaktadır. Bu nedenlerden dolayı endotelial hücrelerin preeklampsi patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (68).

Vasküler endotelin kan ve dokular arasında ki son derece özgün, metabolik olarak aktif bir yüzey olduğu bilinmektedir. Son yıllarda fonksiyonel bir endotelin, vasküler tonusun ve trombozistansın sağlanmasında, ayrıca enflamatuar yanıtta çok önemli rol oynadığı kabul edilmiştir (69).

Bir zamanlar preeklampsi için patognomonik olarak kabul edilen, glomerüler endolelyozis endotel hücrelerini içermektedir. Bu lezyon, preeklampsi kadınlann %80'inde bulunan ve hücre içi inklüzyonları olan glomerüler hücrelerini içermektedir. Bu lezyonun diğer hipertansiyon türlerinde görülmemesi ve doğumdan hemen sonra

tamamen geçmesi gerçeği bu morfolojik değişikliğin hipertansiyon veya hipoperfüzyona sekonder olarak gelişme ihtimalini azaltmaktadır (70). Ayrıca Campbell ve arkadaşları, albumine bağlanan boya olan Evans mavisinin normal gebe kadınlarda kıyaslandığında, preeklamptiklerde daha hızla kaybolduğunu göstermişlerdir. Böylece damar geçirgenliğinde artışa yol açan endotel hücre bozukluğuna dair kesin bulgular açıklamışlardır (71).

Preklampside endotel hücre rolünü belirlemede, endotel hücre markerleri çalışmalarından çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Friedman ve arkadaşları, preeklamptiklerde plazmada hücresel fibronektin, Von-Willebrand faktörü, doku plazminojen aktivatörü(t-PA) ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) değerlendiren prospektif vaka kontrollü çalışma yapmışlardır ve bu dört markerin de preeklampsi grubunda yükseldiğini göstermişlerdir (72).

Normal endotelin, koagülasyon sisteminin çok önemli komponenti olduğu bildirilmiştir (73). Yaygın damar hasarı ile ilgili olan geniş fibrin birikimi koagülasyon sisteminin aktivasyonunu göstermektedir. Fakat preeklampsi komplikasyonu olarak DIC gelişmediği sürece rutin koagülasyon testleri genelde normal çıkar (74). Ama preeklamptiklerde koagülasyon bozukluğunun hassas göstercileri (faktörS antijeninin, faktör 8 aktivitesine oranının değişmesi; trombosit sayısının azalması ve plazma beta tromboglobülünün seviyelerinin artması), hastalığın klinik belirtilerinin ortaya çıkmasından birkaç hafta önce gözlenmektedir (75). Gene preeklampside görülen en önemli patofizyolojik bozukluklardan biri de, anjiotensin 2 gibi vazopressor ajanlara karşı hassasiyetinin artmasıdır (69).

Mc Carthy ve arkadaşları, myografik teknik kullanarak gerçekleştirdikleri çalışmada, sağlıklı gebe olmayan kadınlarda, normotansif gebe kadınlarda ve preeklamptik kadınlarda subkutan rezistans arterleri incelemişlerdir. Gebe olmayan sağlıklı kadınlar ve normotansif gebe kadınların arterlerinin Ach(asetil kolin) ve nitroprusside benzer yanıtlar verdiğini gösterdiler (76).

Damar tonusunun normal ve anormal modülasyonu içinde endotele bağlı gevşemeden

sorumlu olan ajanlar da incelenmiştir. Endotele bağılı yanıtlar ile ilgili bilgiler arttıkça, endotelden NO salınımının tüm endotele bağılı gevşemeden sorumlu olamayacağı anlaşıldı. NO tanımlanmadan uzun süre önce, Ach'nın düz kaslarda hiperpolarizasyona neden olduğu biliniyordu, bu yanıtın endotele bağımlılığı, Bolton ve arkadaşları tarafından yine domuzların mezenterik arterlerinde gösterilmiştir. Bu gözlem daha sonra içinde sınırlı sayıda insan damarlarının da olduğu, birçok türün damarlarında tekrarlanmıştır. Bu modellerin çoğunda hiperpolarizasyon ve buna eşlik eden gevşeme, prostaglandin ve NO inhibitörlerine dirençlidir. Bu bulgular endotel kaynaklı diğer faktörlerin varlığını göstermektedir. Endotel kaynaklı hiperpolarizasyon faktörü(EDHF) adı verilen bu faktörün farmakolojik yapısı belirlenmemekle beraber endojen konnobiyonit olabileceği ileri sürülmektedir (77).

Ashworth ve arkadaşları, siklooksijenaz ve NOS(Nitrik oksit sentaz) enzimleriyle bloklanmaya rağmen, çeşitli damar yataklarında dirençli arterlerin endotele bağılı vazodilatörlere duyarlı olmaya devam ettiği gösterilmiş ve bu bulgu EDHF gibi ek aracının varlığını göstermektedir. Bu nedenle EDHF gebelikle endotele bağılı yanıtlara aracılık ettiği ve preeklampside EDHF salınımının azalması muhtemeldir (78).

Preeklampside dolaşan faktörler

Preeklampside endotelial değişikliklerin, bir veya daha fazla dolaşan faktörlerden sonuçlandığı iddia edilmiştir. Plasentanın çıkışıyla hastalığın iyileşme süreci, bu faktörlerin üretim merkezinin kanlanması bozulmuş plasenta olduğunu düşündürmektedir. Dolaşan faktörler hipotezi ilk olarak, normal gebe kadınlardan ve preeklampitik kadınlardan, doğumdan önce veya sonra alınan serum veya plazma örneklerinin kültüre edilen endotel hücrelerinin fonksiyonu üzerindeki etkilerini karşılaştıran bir sıra in vitro çalışmada incelenmiştir. Çalışmalar hücre davranışlarında ve metabolik süreçteki çeşitli değişiklikleri gösterse de sonuçlandırıcı değildi. Daha yakın zamanlarda bir sıra ex vivo çalışmada rezistans arterlerde endotel hücrelerinin fonksiyonu üzerinde bir veya daha fazla dolaşan faktörün etkilerini

göstermiştir. Ayrıca invitro hücre kültürü deneylerinden farklı olarak preeklampitik hastaların plazmasında normal gebelerden alınan plazmanın damar fonksiyonu üzerindeki etkilerinin, exvivo çalışmaların sonuçlarında uyuşma olmadığı görülmüştür (69).

Oksidatif Stres Ve Lipidler

Dislipidemi, preeklampside sık karşılaşılan bir olgudur ve trigliseridler, yağ asitleri ve düşük yoğunluklu lipoprotein(LDL) kolesterolün artışı ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) azalmasıyla beraberdir. Bu değişiklikler preeklampsi semptomlarının ortaya çıkışından önce görülebilir. Damarlarda ateros bulgularına rastlanması da dislipideminin preeklampsideki rolünü desteklemektedir (79).

Preeklampside oksidatif stresin ve lipit peroksidaz, malondialdehit ve izopentanlar gibi prooksidatif metabolitlerin artmasına dair bulgular mevcuttur. Lipit peroksidlerin plasenta konsantrasyonunun ve üretiminin belirgin olarak artmasına bağlı olarak, plazma seviyeleri de artmıştır. Lipit peroksidler vasküler tonus regülasyonunu etkileyebilmekte ve daha yüksek miktarlarda geçici olarak prostasiklin üretimini durdurup tromboksan A2 üretimini artırabilmektedir (79).

Lipit metabolizması ve transportunda rolü olduğu düşünülen genler araştırılmıştır. Bu araştırmalarda daha çok toplumlar arasında farklılık saptanması nedeniyle kesin sonuç alınamadı. Preeklampside rolü olduğu düşünülen gen araştırmalarında, belirlenen altı apolipoproteinler (Apo L proteinler) ailesi ile polimorfizm ilişkisine ilgi gösterilmiştir (79).

Plasenta önemli ölçüde bu proteinleri eksprese etmektedir. LDL ve HDL arasındaki dengesizliğin hem kardiovasküler hastalığa hem de preeklampsiye yol açan risk faktörü olduğu düşünülmektedir (79).

Wang ve arkadaşları, preeklampitik kadınlarda prostasiklin ile tromboksan arasındaki dengesizliği göstermişler ve ciddi preeklampside lipit peroksid düzeyleri önemli derecede yükselirken E vitamininin azaldığını doğrulamışlardır. Bu araştırmacılar E vitamini ve

lipit peroksit arasındaki dengesizliğin, prostasiklin üretiminde azalmaya ve endotel hücre hasarına yol açtığını ileri sürmüşlerdir. Ciddi preeklampside trombosit membran bozukluğu, tromboksanın aşırı salınışı ile saptanabilir (80).

Vazodilatör ve vazokonstriktör maddeler arasındaki dengesizlik, vasküler duyarlılıkta artışa, sistemik rezistansın yükselmesine, plazma hacminin azalmasına, düşük kardiyak outputa, endotel hücre hasarı ve tromboza neden olabilir. E vitamini, hücre membranının lipit yapısına katılır ve biyolojik membranları oksidatif etkilere karşı korur (80).

Bu nedenle preeklampside E vitamini eksikliğinin çok önemli olduğu düşünülmektedir. Preeklampşik kadınların plasental dokularında, tromboksan ve lipit peroksit fazla miktarlarda bulunurken prostasiklin düzeyleri düşüktür (81). Plasentanın tromboksan ve lipit peroksit üretim artışının olası mekanizmaların incelemek için çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda lipit peroksidaz anne ve fetüste vasküler rezistansı ve tromboksan sentezini önemli ölçüde artırdığı saptanmıştır. Arkasından verilen aspirinin gelişen vazokonstriksiyonu bloke ettiği ve tromboksan /prostasiklin oranını azalttığı gösterilmiştir. Bu bilgiler lipit peroksidin, tromboksan sentezini stimüle ederek plasental vazokonstriksiyona yol açtığını göstermektedir (81).

Glutasyon peroksidaz lipit peroksidi daha az zararlı metabolitlerine dönüştüren önemli bir antioksidandır. Glutasyon peroksidaz aktivitesinin preeklampşik kadınlarda oldukça azalmış olduğu tespit edilmiştir. Glutasyon peroksidaz inhibitörü ile inkübe edilen normal plasentada lipit peroksit ve tromboksan üretiminde artış olması bu hipotezi destekler niteliktedir (81).

Lipit peroksidin dejeneratif değişikliklerin sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu şu an için bilinmemektedir. Oksijen serbest radikallerinin iskemik doku hasarı sonucu arttığı görülmüştür. Bu nedenle preeklampşik kadınlarda lipit peroksit düzeylerindeki artış plasental iskeminin sonucu olabilir (33).

PREEKLAMPSİDE MATERNAL PATOFİZYOLOJİ

Hemodinami ve kan hacmi:

Normal gebelikte plazma hacminin %40 oranında arttığı düşünülürse kan basıncının düşmesi için sistemik direncin azalması gerekmektedir.

Preeklampsinin hemodinamik karakterini açıklamak için 2 teorik model bulunmaktadır.

1. Klasik model: Azalmış plazma hacmi ,vazokonstrüksiyon ,plasenta ve böbreklerin hipoperfüzyonu mevcuttur.

2. Hiperdinamik model: Kardiyak output artışı ve kompensatuar vazodilasyon savunulmaktadır.

Uzun zamandır preeklamptik hastalarda plazma hacminin azaldığı bilinmektedir. Bu bilgiye kanıt olabilecek ilk gözlem preeklamptik kadınlardaki hematokrit ölçümleridir (82). Daha sonra Evans mavisini ile yapılan çalışmalarda bu doğrulanmıştır (83). Brown ve arkadaşları tarafından 1992 yılında yapılan çalışmaya göre preeklamptik kadınlarda plazma hacmindeki azalmanın kontrol grubuna göre %80'den fazla olduğu tesbit edilmiştir. Plazma hacmindeki azalmanın kapiller geçirgenlikte artışa bağlı olarak ekstraselüler sıvının interstisyel boşluğa geçişi sonucunda olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada intrauterin gelişme geriliğinin derecesi ile düşük maternal plazma hacmi arasındaki bağlantı tespit edilmiştir (84).

Preeklampside vazokonstrüksiyon modeli birçok çalışma ile desteklenmiştir. Normal gebelikte anjiyotensin II'ye karşı rölatif olarak bir direnç söz konusudur. Bu direnç gebeliğin 8 .haftasından itibaren tespit edilebilir ve ikinci trimesterde maksimumdur. Preeklamptiklerde anjiyotensin II'ye karşı gelişmesi beklenen direnç azalmıştır. Bu nedenle anjiyotensin II uyarısına bağlı gelişen presör cevap çok daha fazladır. Preeklamptiklerde anjiyotensin II reseptör sayısında artış olabilir (85),

McCartney ve arkadaşlarının 1993 yılında yaptıkları çalışmada, preeklamptik hastalarda

cilt altı ve myometrial rezistans arterlerinin endotele bağımlı relaksasyonunda bozukluk olduğu saptanmıştır (76).

1988 yılında Wallenburg, preeklampside preload azalmasına cevap olarak kardiyak outputun da azalacağını savunmuştur (86).1950 'de Hamilton ve 1980 yılında Beneditti, preeklampside kardiyak output'un normal gebelikten daha fazla arttığını savunmuşlardır (87). Ancak 1999 yılında Kenny ve Baker, bu artışın patofizyoloj işinden çok hidralazin gibi antihipertansif ilaçlar ve kolloid sıvılar ile hidrasyon tedavisine bağılı olduğu ortaya çıkarılmıştır (83).

Easterling ve arkadaşlarının 1990 yılında 179 hastalık prospektif çalışma ile preeklampsinin hiperdinamik hastalık olduğunu savunmuşlardır. Bu çalışmada preeklampside hemodinaminin artmış kardiyak output ve kompensatuar vazodilatasyon ile karakterize olduğu sonucuna varılmıştır (88).

Preklampsinin hemodinamik karakterleri henüz tam olarak bilinmemekte ve bu konu hala tartışılmaktadır. Bir çok çalışma, plazma hacminin azalması, vazokonstrüksiyon ve hipoperfuzyonu desteklemektedir (83)

Koagülasyon sistemi

Preeklampsi nedeniyle ölen hastaların organ nekroskopsisinde, mikrosirkülatuar fibrin depozitler ve trombus formasyonları saptanmıştır. Bu gözlemler araştırmacıları hipertansif gebelerde koagülasyon sisteminin etkilerini incelemeye yöneltmiştir (83).

Trombositlerin preeklampsi patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Normal gebe kadınlarda gebelik süresince periferik trombosit sayılarında önemli değişiklikler olmaz (89). Preeklampsi ise trombositopeni ile karakterizedir. Trombositopeni preeklampsinin ön habercisi olabilir. Ayrıca preeklampside normal gebeliklerle kıyaslandığında, trombosit hacmi artmıştır (90). Trombositopenin etyolojisi ile ilgili olarak, immun mekanizmaların rolü üzerinde durulmaktadır. Burrows ve ark., 1987 yılında yaptıkları çalışmada preeklamptik hastalarda normal gebelere göre trombosit sayıları %50 azalırken trombosit ile ilgili IgG'nin %35 oranında arttığı bildirilmiştir (91).Leduc ve arkadaşlarının 1992

yılında yaptıkları çalışmada trombositopeninin saptanmadığı hastalarda önemli bir pıhtılaşma bozukluğunun olmadığı gösterilmiştir. Trombosit sayısının 100.000/mm³ üzerinde olan preeklampatik hastalarda koagülasyon profilinin etkilenmeyeceği düşünülebilir (92).

Preeklampside trombosit aktivasyonunu gösteren trombosit granül proteini beta-tromboglobülin düzeyleri artmıştır (93).

Normal gebelikte pıhtılaşma faktörlerinin konsantrasyonu ve yüksek molekül ağırlıklı fibrinojen düzeyleri artmıştır. Preeklampside koagülasyon testleri genellikle normal olmakla birlikte daha hassas testlerle yapılan çalışmalarda hiperkoagülasyon durumu gözlenmektedir (93).

Trombin etkisi ile fibrinojenden fibrin üretimi sırasında, fibrinopeptid A kan düzeyleri trombin aktivitesinin derecesini yansıtır. Artmış fibrinopeptid konsantrasyonları trombozun önemli bir göstergesidir. Normal gebelikte fibrinopeptid A düzeyleri değişmez veya hafif artmışken, preeklampside yüksektir ve bu yükselme hastalığın klinik ağırlığı ile doğru orantılıdır (83).

Antitrombin III, karaciğerde üretilir ve koagülasyon inhibitörüdür. Tromboembolik olaylarda, dissemine intravasküler koagülasyonda (DIC) ve cerrahiden sonra trombin üretimi artar. Trombin antitrombin III'e bağlandığı için bu durumlarda serum düzeyi azdır. Preeklampside, antitrombin III düzeyi azalır ve bu değişim gebeliğin 13.haftasından itibaren gözlenebilir (94).

Protein C karaciğerde üretilir ve trombin ile etkileşim sonucu aktive olur. Aktive faktör V ve VIII'i inhibe ederek, fibrinolizi uyarır. Normal gebelikte protein C miktarı değişmez. Preeklampside protein C düzeyi azalmıştır. Aktive protein C rezistansının faktör V mutasyonu sonucu oluştuğu ve gebelik döneminde gelişen trombozdan sorumlu olduğu saptanmıştır (83). Ayrıca HELLP sendromunun faktör V R 006 Q mutasyonu ile bağlantılı olduğu iddia edilmiştir (95).

Protein S, protein C'nin kofaktörü olarak çalışır. Gebelikte protein S miktarındaki

azalma konjenital protein S eksikliğindeki azalma kadardır. Preeklampside ise protein S düzeyleri çok daha düşük seyretmektedir. Geniş kapsamlı retrospektif bir çalışmada erken başlayan ve ciddi seyreden preeklampsi vakalarında hastaların %25'inde protein S eksikliğinin mevcut olduğu saptanmıştır (83).

Preeklampside fibrin depozitleri görülür. Normal gebelikle karşılaştırıldığında plazminojen konsantrasyonu ve fibrinojen düzeyleri azalmıştır. Doku tipi plazminojen aktivatör düzeyleri yükselmiştir ve buna paralel olarak fibrin yıkım ürünleri artmıştır (83).

Preeklampside fibrinolitik sistem değişikliklerinin hastalık süreci ile ilgisi tam olarak bilinmemektedir.

Karaciğer

Gebelikte fizyolojik hemodilüsyona bağlı olarak dolaşımdaki karaciğer enzimlerinin düzeyi gebe olmayanlara göre daha düşük olabilir. Geniş kapsamlı bir çalışmada normal gebeliklerde karaciğer fonksiyon testlerinin rutin kullanılan referans değerlere göre %20 daha düşük olduğu saptanmıştır (96). Bu çalışmada oluşturulan gebelik referanslarına göre preeklampsi hastaların %54'ünde karaciğer fonksiyon testlerinin anormal olması ile proteinüride artış, düşük trombosit değerleri ve maternal komplikasyonlar arasında doğrudan bağlantı olduğu saptanmıştır (96).

Preeklampsi hastaların karaciğerleri histopatolojik olarak incelendiğinde periportal fibrin depozitleri, hemoraji ve hepatoselüler nekroz görülmüştür. Segmental hepatik vazospazm, fibrin depozitlerinin oluşmasına neden olan lokalize koagulopatiye neden olur. Endotel ve hepatosit hasarına bağlı olarak hemoraji gelişir (97).

Preeklampside karaciğer hasarı geri dönüşümlü olan subkapsüler kanama ve intrahepatik hemorajiden; Glisson kapsülü rüptürü, akut intraabdominal kanama ve anne ölümüne kadar değişen spektrumda olabilir (98).

Çeşitli görüşlere göre artan vazospazm sonucu ciddi karaciğer tutulumunun son basamağını HELLP sendromu oluşturur (102).

Belirgin karaciğer komplikasyonları açısından en yüksek risk preeklampsinin HELLP sendromu veya koagülasyon bozukluklarıyla ilişkili olduğu durumlarda görülüyor. Preeklampsideki anne ölümlerinin yaklaşık %20'si karaciğer komplikasyonları nedeniyle olur (100).

Böbrek

Böbrek fonksiyonları preeklampside 2 aşamada zarar görür. İlk aşamada tubuler fonksiyonlar bozulur (101). Ürik asit atılımı artmış tubuler geri alım ve azalmış renal atılım nedeniyle azalarak preeklampside normalden yüksek plazma seviyesiyle seyrederek (102). Plazma ürik asit seviyeleri hastalığın şiddeti ile doğru orantılıdır (103). Normal gebe kadınlarda ortalama ürik asit seviyeleri 3,8 mg/dl; preeklampside 6,7mg/dl ve şiddetli hastalıkta ise 9.0 mg/dl seviyelerine ulaşır (104).

İleriki aşamalarda glomerüler filtrasyon etkilenerek proteinüriye yol açar (101). Proteinüri miktarı ve artış derecesi, maternal ve perinatal sonuçları gösterme açısından yetersiz bulunmuştur (105).

Albumin, transferrin ve gama globulin gibi orta ağırlıklı proteinlerin selektif kaybı söz konusudur. Bu olay dolaşımdaki plazma proteinlerinin miktarını azaltır. Dolayısıyla plazma onkotik basıncı düşerek yaygın ödem oluşur.

Preeklampitik hastaların renal biopsilerinde glomerüler endoteliyozis şeklinde lezyon hastalık için karakteristik, fakat patognomonik değildir (106). Işık mikroskopu ile glomerüler endotelyal hücrelerde şişme ve subendotelyal fibrinoid depozitler oluşarak kapiller damar lümeninin tıkanmasına neden olur (67). Glomerüler endotelyozis varlığı, hastalığın prognozunu kötü olacağını gösterir. Bu lezyonlar doğumdan sonra spontan geriler (83). Fokal segmental glomerüleskleroza benzer olan fokal glomerüler fibroz preeklampitik kadınların böbrek biopsilerinde ya da patoloji örneklerinde nadir rastlanan bir bulgu değildir. Bu bulgu fokal segmental glomerüler sklerozdan farklı olarak iyi prognoza işaret eder (106).

Preeklampitik hastalarda doğumda hemoraji ile birlikte gelen hemodinamik değişiklikler akut tubuler nekroz için risk faktörü olmaktadır. Eğer preeklampsi abruptio plasenta ile komplike olursa irreversibl akut kortikal nekroz gelişebilmektedir (107).

Santral sinir sistemi

Preeklampside beyinde bulunan en sık bulgu ödemdir, muhtemelen vasküler otoregülatör disfonksiyon nedeniyle olur (108). Preeklampsinin oluşturduğu en önemli serebral hasar, eklampitik konvülsiyonlardır. Eklampsinin patofizyoljisini açıklamak için 2 model sunulmuştur. Birinci modele göre, eklampsi fokal serebral vazospazm ve hipoperfüzyon sonucu gelişir. Komplike olmayan eklampside, nörolojik sekel gelişmemesi vazospazmın konvülsiyonların nedeni olduğunu destekler. Postpartum eklampside olduğu gibi hemoraji ve tromboz nedeniyle oluşan konvülsiyonlarda sıklıkla önemli kortikal hasar oluşur (83).

İkinci modelde ise hipertansiyon serebral otoregülasyonu bozarak intrakranial arterler üzerinde fazla baskıya neden olur. Bu da endotel hasarına yol açarak interstisyel aralığa sıvı geçirir ve serebral ödeme neden olur (83).

Eklampsili kadınlarda yapılan postmortem çalışmalar serebral hemoraji, peteşiler, fibrinoid nekroz, mikroinfarktlar ve vasküler hasar varlığını göstermişlerdir (109).

Eklampitik hastalarda yapılan serebral anjiyografi, intrakranial damarlarda yaygın spazm olduğunu göstermiştir. Transkranyal doppler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, tekfoton bilgisayarlı tomografisi (SPEC1) ile yapılan çalışmalarda eklampitik hastalarda serebral arteriyel spazmın özellikle parietal ve oksipital loblarda olmak üzere serebral iskemi ve ödeme neden olduğu saptanmıştır (107).

Körlük, eklampsinin nadir bir komplikasyonudur. Retinal veya kortikal sebeplere dayalıdır. Retinal körlük, retina dekolmanı veya retinal vasküler tromboza bağlıdır.

Kortikal körlük ise oksipital korteksdeki peteşiyal hemoraji ve fokal ödeme bağlıdır. Bu lezyonların serebral vazospazm kökenli ve geçici olduğuna inanılmaktadır (110).

Covan ve arkadaşları eklampsi nedeniyle ölen kadınların otopsi örnekleri dizisinde 110 kadından %35'in de ölüme sebebiyet verecek büyüklükte serebral hemoraji saptamışlardır (111).

KLİNİK

Kan basıncı 140/90 mmHg olan, yirmi haftanın üzerindeki hastalara gebeliğin indüklediği hipertansiyon tanısı konulur. Ayrıca gebe hastalarda önceki değerlerine göre, altı saat ara ile yapılan en az iki ölçümde sistolik kan basıncında 30 mmHg'lık ve diyastolik kan basıncında 15 mmHg'lık artış olmasının gebeliğin indüklediği hipertansiyon tanısı için gerekli olduğu ileri sürülmüştür (110). Bu kriterlerin pratik klinikte çok değerli olmadığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, gebeliğin indüklediği hipertansiyon gelişen hastaların sadece %30'unda 15 mmHg'lık diyastolik basınç artışı saptanmıştır (112). Sistolik ve diyastolik kan basınçlarındaki değişiklikler fizyolojik veya patolojik olabilir; diğer taraftan bu aynı yapılabilmek her zaman kolay olmamaktadır (112).

Gebeliğin indüklediği hipertansiyon klinik olarak üç gruba ayrılır:

1. '1'ek başına hipertansiyon
2. Preeklampsi
3. Eklampsi

Preeklampsi tanısı, gebeliğin yirminci haftasından sonra hipertansiyona proteinürinin eşlik etmesiyle konulur. Ek olarak ödem görülebilir veya görülmez. Eklampsi, gebeliğin

indüklediği veya ağırlaştırdığı hipertansiyona konvülsiyonların eşlik etmesidir. Preeklampsi, çok nadir durumlarda gebeliğin yirminci haftasından önce görülür. Bu durumlar mol hidatiform ve molar dejenerasyondur. Preeklampsinin nullipar kadınlarda, çoğul gebeliklerde, fetal hidrops durumlarında daha sık görüldüğü, adölesanlarda ve 35 yaş üstü hastalarda ciddi seyirli olduğu ileri sürülmüştür (113).

Koinsidental hipertansiyon da gebelikte ağırlaşarak süperimpoze preeklampsi oluşumuna yol açabilir. Gebeliğin ağırlaştırdığı hipertansiyon kronik esansiyel hipertansiyonu, diyabet ve böbrek hastalığı gibi vasküler hastalığı olan multipar hastalarda daha yaygındır.

Bu kısımda yukarıda açıklanan klinik durumlar tek tek incelenecektir.

Preeklampsi

Preeklampsi tanısı koyabilmek için gebeliğin indüklediği hipertansiyona proteinin ve/veya yaygın ödemin eşlik etmesi gerekir. Preeklampside rastlanan ödem patolojiktir ve özellikle elleri ve yüzü tutar.

Proteinüri preeklampsinin önemli bir bulgusudur. Proteinüri yokluğunda preeklampsi tanısından şüphe duymak gerekir (113). Proteinüri tanısı için 24 saatlik idrarda 300 mg ve üstü protein veya 6 saat aralıklarla alınan spot idrar örneklerinde en az iki defa 30 mg/dl (+1) ve üstünde protein saptanmalıdır. Gün içinde proteinüri düzeyleri çok değişiklik göstereceğinden rastgele tek idrar örneği alınması proteinin tanısı koymak için yetersizdir (110).

Bir çok çalışmada, preeklampside proteinürinin glomerüler lezyonlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Proteinüri ve glomerüler lezyonlar hastalığın geç döneminde ortaya çıkar (110). Proteinüri ve hipertansiyon kombinasyonu gebelik boyunca perinatal morbidite ve mortalite riskini oldukça artırır (114). Diyastolik kan basıncı 95 mmHg olduğunda fetal ölüm oranlarının üç kat arttığı saptanmıştır. Ciddileşen hipertansiyona proteinüri eklenmesinin prognozu daha da kötüleştirdiği görülmüştür. Hipertansiyon olmadan

sadece proteinüri varlığı fetal ölüm oranlarını daha az etkilemektedir (115).

Gebeliğin ikinci yansından itibaren yükselen kan basıncının özellikle bebek açısından daha tehlikeli olduğu belirtilmektedir. Proteinüri hastalığın daha geç döneminde ortaya çıkmaktadır. Örneğin, bir çalışmada eklampitik nöbetlerin %10'unun proteinüri gelişmeden meydana geldiği görülmüştür (113). Patofizyolojik ve epidemiyolojik açıdan, preeklampsi için hipertansiyon en önemli bulgudur ve kan basıncı artışı anne ve bebek için önemli bir risk olabilmektedir. Proteinüri ise kötüleşen hipertansif hastalığın habercisidir,

Ciddi preeklampside, Tablo-1'de verilen bulgular mevcuttur. Bu normal olmayan bulguların artması gebeliği sonlandıracak kadar ciddi olabilir. Hafif ve ciddi preeklampsi arasında ayırım yapmak kolay değildir ve hafif olan hızla ciddi forma dönüşebilmektedir (110).

Kan basıncı tek başına hastalığın ağırlığını göstermekte yetersizdir. Örneğin zayıf bir adölesanda kan basıncı 140/85 mmHg civarında iken tabloya konvülsiyonlar eşlik edebilir. Fakat pek çok kadında 180/120 mmHg kan basıncında eklampsi nöbeti gelişmez. Şiddetli baş ağrıları ve görme bozuklukları eklampsi nöbetlerinin ciddi habercileri olabilir (110).

Proteinürinin miktarı, hastalığın ciddiyetini göstermesi açısından önemli bir belirteçdir. Devamlı surette +2 proteinüri veya 24 saatlik idrarda 4 gramın üstündeki değerler ciddi preeklampsiye işaret edebilir. Ağır böbrek tutulumunda, glomerüler filtrasyon bozularak plazma kreatinin seviyeleri yükselmektedir.

Tablo-1: Hafif ve Ciddi Preeklampsi Ayırımında Kullanılan Kriterler (ACOG, 1996)

Bulgular	Hafif Preeklampsi	Ciddi Preeklampsi
Diyastolik kan basıncı	<110mmHg	>110 mmHg
Sistolik kan basıncı	< 160-180 mmHg	> 160- 180 mmHg
Proteinüri	Eser ve +1	Kalıcı olarak +2 ve üstü >5g/24 saat
Baş ağrısı	Yok	Var
Görme bozuklukları	Yok	Var
Batında üst kadran ağrısı	Yok	Var
Oligüri (500 ml/24 saat)	Yok	Var
Konvülsiyon	Yok	Var
Serum kreatinin	Normal	Yüksek
Trombositopeni	Yok	Var
Hiperbilirubinemi	Yok	Var
Karaciğer enzimlerinde yükselme	Minimal	Belirgin
Intrauterin gelişme geriliği	Yok	Belirgin
oligohidramniyos		
Pulmoner ödem	Yok	Var

Epigastrik veya sağ üst kadran ağrısı, Glisson kapsülünü etkileyen hepatosellüler nekroz, ödem ve iskemi sonucunda ortaya çıkabilir. Karakteristik ağrıya sıklıkla karaciğer enzimlerinde yükselme eşlik eder ve bu durumda gebeliğin sonlandırılması gerekir. Ağrı, karaciğer enfarktüsü, hemoraji, rüptür ve subkapsüler hematom olacağının güçlü bir işareti olabilir. Karaciğer rüptürü nadir görülür ve daha çok yaşlı, multipar ve hipertansif kadınlarda görülmektedir (110).

Trombositopeni hastalığın kötüye gidişinin önemli bir göstergesi olabilir ve ciddi vazospazmın neden olduğu mikroanjiyopatik hemoliz sonucu gelişir. Hemoliz bulguları olan hemoglobinemi, hemoglobüri veya hiperbilirubinemi de ciddi preeklampside yer alan parametrelerdir.

Ciddi preeklampsiye eşlik eden faktörlerden diğerleri, özellikle gebeliğin ağırlaştırdığı hipertansif hastalarda görülen kardiyak yetmezlik, pulmoner ödem ve intrauterin gelişme geriliğidir.

İhmal edilmiş veya birden ağırlaşan hastalarda eklampsi gelişebilir. Nöbetler grand mal tipinde olup doğumdan önce, doğum sırasında veya sonrasında gelişebilir. Özellikle ilk gebelikte olmak üzere konvülsiyonlar postpartum 48. saate kadar görülebilir; hatta literatürde doğum sonrası onuncu güne kadar nöbet gelişebileceğini belirten yayınlar mevcuttur (116).

Koinsidental (Kronik) Hipertansiyon

Bütün kronik hipertansif hastalıkların süperimpoze preeklampsi ve eklampsiye ilerleme potansiyeli mevcuttur. Daha önce muayene edilmeyen hastalarda bu hastalıkların tanısını koymak zor olabilir. Koinsidental hipertansiyon tanısı koymak için şu şartlar gereklidir:

1. Gebelik öncesi kan basıncı değerleri 140/90 mmHg'nin üstünde olmalıdır.
2. Gebeliğin 20. haftasından önceki kan basıncı değerleri 140/90 mmHg'nin üstünde olmalıdır.
3. Hipertansiyon doğumdan sonra da devam etmelidir.

Anamnezde ailede hipertansiyon hikayesi, multiparite, önceki gebeliklerinde de hipertansif hastalığın mevcudiyeti. koinsidental hipertansiyon tanısında yardımcı faktörlerdir.

Gebelikte, kronik hipertansiyonun bir çok nedeni olabilir. Esansiyel hipertansiyon bu nedenlerin %90'ını oluşturmaktadır. Diğer nedenler şöyle sıralanmıştır:

Preeklampsi ile İlişkili Kronik Hipertansif Hastalıklar

1. Esansiyel hipertansiyon
2. Arteriyel hastalıklar;
 - A. Renovasküler hipertansiyon
 - B. Aorta koarktasyonu
3. Endokrin hastalıklar:
 - A. Diyabet
 - B. Primer aldosteronizm
 - C. Tirotoksikoz
 - D. Cushing sendromu
 - E. Feokromasitoma
4. Glomerulonefritler (akut ve kronik)
5. Renal hipertansiyon
 - A. Kronik glomerülonefrit
 - B. Diyabetik nefropati
 - C. Kronik böbrek yetmezliği
6. Bağ dokusu hastalıkları
 - A. Lupus eritematozis
 - B. Skleroderma
 - C. Periarteritis nodoza
7. Polikistik böbrek hastalığı

Kronik hipertansiyon, gebeliğin erken dönemlerinde kardiyak yetmezliğe veya serebrovasküler olaylara neden olabilir. Kronik hipertansif hastalığın bir başka sonucu da böbrek hasarı olabilir. Fakat genç kadınlarda hipertansiyon daha çok böbrek parankim

hastalığı sonucu gelişir (110). Kronik hipertansiyonun olası riskleri gebeliğin ağırlaştırdığı hipertansiyonun gelişmesi, plasenta dekolmanı olasılığının artması, intrauterin gelişme geriliğinin ve fetal ölümlerin daha çok görülmesidir.

Gebeliğin Ağırlaştırdığı Hipertansiyon (Süperimpoze preeklampsi)

Önceden var olan kronik hipertansiyon özellikle gebeliğin 24. haftasından sonra daha da ciddileşebilir. Bu duruma proteinüri ve ödem de eklenerek süperimpoze preeklampsi olarak tanımlanan klinik tablo ortaya çıkmaktadır.

Sıklıkla süperimpoze preeklampsi kendiliğinden gelişen preeklampsiye göre gebeliğin daha erken döneminde ortaya çıkar ve daha ciddi seyirlidir. İntrauterin gelişme geriliği süperimpoze preeklampsiye daha sık eşlik eder. Tanı koymak için önceden bulunan kronik hipertansiyonun varlığı kanıtlanmalıdır (110).

KOMPLİKASYONLAR

Maternal Komplikasyonlar

Gebelikteki hipertansif hastalıklarda bakım ve tedavi ile prognoz çoğu kez düzelir. Bazen çeşitli sistemik fonksiyon bozuklukları morbidite oranını artırır. Özellikle ağır hipertansiyon nedeniyle kardiyopulmoner yetmezlik, pulmoner ödem, subkapsüler karaciğer hematomu, akut böbrek yetmezliği gelişebileceği gibi yüksek oranlarda plasenta dekolmanı ve koagülopati riski bulunduğu belirtilmektedir (117). Pulmoner ödemin nedenleri iyatrojenik sıvı yüklemesi ve eklampside görülen mide içeriğinin aspirasyonudur (6).

Kan basıncındaki ani artışlar, beyin kan akımında otheregülasyonu bozar ve serebral ödem, kanama, enfarktüs, kafa içi basıncında artış, hipertansif ensefalopati ve komaya neden olabilir.

Ağır olgularda, retina dekolmanı veya oksipital lob patolojilerine bağlı görme bozuklukları görülür, daha nadir görülen körlük ise birinci haftanın sonunda kendiliğinden

düzelir (6).

Preeklamp tiklerde %2-12 oranında HELLP sendromu geliştiği bilinmektedir (118). Preeklampside görülen izole trombositopeni oranı %4-16 olup doğum sonrası ilk dört gün içinde düzeldiği bildirilmiştir (110).

Preeklamp tiklerde oligüri ve azotemi ile karakterize olan böbrek yetmezliğinin doğumdan sonra diyalize gerek duyulmaksızın bir hafta içinde düzeldiği bilinmektedir (6).

Ancak Sibai, akut böbrek yetmezliği gelişen hastaların yaklaşık %50'sinde diyaliz ihtiyacı doğduğunu bildirmiştir (119). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ağır preeklampsi ve eklampsi olgularında %50-75 oranında göz bulgusu, %30-45 hepatik, %32-62 böbrek fonksiyon bozukluğu, %12-15 plasenta dekolmanı, %10 aspirasyon pnömonisi, %5-66 serebral kanama, %3-16 akut böbrek yetmezliği, %3-8 oranında disemine intravasküler koagülopati saptanmıştır (6).

Gebelikteki hipertansif hastalıklarda maternal mortalite oranını bölgesel, sosyoekonomik ve tıbbi yaklaşım farklılıkları yakından etkilemektedir. Dünya literatüründe eklampsiye bağlı maternal mortalite oranı %0-4 arasında bildirilmektedir. Türkiye'de bu oranın üstünde mortalite bildiren yayınlar da mevcuttur (6).

Diyastolik kan basıncı değerlerinin 120 mmHg'nın üzerinde olması, serebral kanama, ağır ventrikül aritmisi, plasenta dekolmanı ve disemine intravasküler koagülopati gibi komplikasyonlara yol açarak maternal mortaliteyi artırmaktadır. Akut böbrek yetmezliğinde %10, pulmoner ödemde %11, kronik böbrek yetmezliğinde %50'ye yakın mortalite görülmektedir (6). Plasenta dekolmanında %21, hepatik hematoma rüptüründe %30 ve HELLP sendromunda %0-24 arasında maternal mortalite gözlenmiştir (117).

Tablo-2: Türkiye'de Bazı Merkezlerde Maternal Mortalite ve Gebelikteki Hipertansif Hastalıklara Bağlı Maternal Mortalite (A= Toplam Maternal Mortalite; B=Gebeliğin Hipertansif Hastalığına Bağlı Maternal Mortalite) (6)

Hastane	Yıllar	Doğur	A	B	B/ A (%)
İstanbul Tıp Fak.	1956-84	10529*	58	19	32,7
Zeynep Kamil Hast.	1961-87	400.58	218	50	22,9
Samsun Doğumevi	1980-90	68.022	76	13	17,1
Zekai Tahir Burak H.	1982-91	214.33:	129	32	24,8
Kayseri Doğumevi	1983-88	38.080	92	26	28,0
Cerrahpaşa Tıp Fak.	1985-91	24.148	7	6	84,7
SSK Bakırköy H.	1987-91	90.619	11	6	54,5

Tablo-3 : Türkiye'de Bazı Merkezlerde Gebelikteki Hipertansif Hastalıklarda (GHH) Maternal Mortalite (*GHH = Gebelikteki Hipertansif Hastalıklar) (Erden, 1993)

Hastane	Yıllar	Doğum	GHH*	GHH*/doğum (%)	Mortalite (%)
Hacettepe Ü	1968-79	19.254	756	3.9	0.52
ÇukurovaÜ	1980-85	6.852	572	8.3	2.90
Anadolu U	1980-86	3.032	155	5.1	0.64
Dicle U	1985-89	3.255	492	151	5.20
Süleymaniye Doğumevi	1987-91	50.855	653	12	1.20

Türkiye'de yapılan araştırmalara göre gebelikteki hipertansif hastalıklara bağlı anne ölümü tüm anne ölümlerinin %25'ini oluşturmakla beraber, çok farklı sonuçlar da

yayınlanmıştır (Tablo 2). Gebelikteki hipertansif hastalıklara bağlı maternal mortalite oranı ise %0.5-5.2 arasında değişmektedir (Tablo 3). Bu olguların yaklaşık %50' sinin serebral kanama, %25'inin kardiyopulmoner nedenler, diğerlerinin de böbrek yetmezliği, koagülopati ve sepsis ile kaybedildikleri belirtilmiştir (6).

Türkiye'de hafif preeklampsiyi inceleyen çalışmalarda, hiçbir vakada anne ölümü gözlenmemiştir. Eklampitik olgularda ise %0-14.6 arasında maternal mortalite görülmektedir (120,121).

HELLP sendromu

Preeklampside karaciğer tutulumu ciddi seyirli olabilir. Buna hemoliz ve trombositopeni eşlik edebilir. Hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve trombositopeniden oluşan klinik tabloya HELLP sendromu adı verilir (Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets kelimelerinin baş harfleri alınarak HELLP sendromu adı verilmiştir). Bu sendromun ciddi preeklampsi ve eklampsi vakalarının %20'sinde geliştiği gözlenmiştir (122).

HELLP sendromunun laboratuvar bulguları ve ciddi sağ üst kadranda ağrısı bir arada olan kadınların görüntüleme çalışmalarında %40 oranında subkapsüler hematoma tespit edilmiştir (110). Audibert ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda HELLP sendromlu hastaların %7'sinde plasenta dekolmanı, %2'sinde akut böbrek yetmezliği, %6'sında pulmoner ödem, %1'inde subkapsüler hematoma tespit edilmiştir (123). Otuzdört haftanın altında HELLP sendromu gelişen hastalarda, sezaryen oranlarının %70'e ulaştığı belirtilmektedir (83). HELLP sendromu gelişen hastalarda, bir sonraki gebelikte tekrarlama oranları hakkında farklı bilgiler mevcuttur. Bir çalışmada bu oran %3 (124) iken diğerinde %27 gibi yüksek değerde bulunmuştur (125). Her iki çalışmada da preeklampsi, erken doğum eylemi, intrauterin gelişme geriliği, plasenta dekolmanı ve sezaryen insidanslarında yükselme tespit edilmiştir.

HELLP sendromu uzun süredir bilinen bir klinik tablo olmasına rağmen ilk defa 1982'de Weinstein tarafından adlandırılmıştır (83). Klinik tanısı, hastaların takibi ve tedavisinde kesin kriterlerin olmayışı sorun yaratmıştır. 1990'da Sibai, HELLP sendromu tanısı için kesin kriterler öne sürmüştür. Bu kriterler (23): Hemoliz (karakteristik periferik kan yayması ve serum laktat dehidrogenaz seviyesinin 600 IU/1'nin üstünde olması), serum aspartat aminotransferaz düzeylerinin 70 IU/1'nin üstünde olması, trombosit sayısının 100000/mm³'ün altında olmasıdır. Bu üç kriterin hepsi gerçekleştiğinde komplet HELLP sendromu, ikisi mevcut olduğunda ise parsiyel HELLP sendromu tanımı kullanılmıştır. Bu sınıflandırmaya "Tennessee Complete-incomplete System" adı verilmiştir. Parsiyel HELLP sendromunun anne ve bebek prognozu üstündeki etkileri tartışmalıdır. Komplet HELLP sendromu gelişen hastalarda, maternal komplikasyonların özellikle disemine intravasküler koagülasyonun sık (%15) görüldüğü kaydedilmiştir (123).

Martin ve arkadaşları ise HELLP sendromunu trombosit sayılarına göre üç risk grubuna ayırmıştır (126). Buna göre trombosit sayısı 50000/mm³ ve altında ise sınıf 1, 50000-100000/mm³ arası sınıf 2, 100000-150000/mm³ arası sınıf 3 HELLP sendromu olarak tanımlanmıştır. Bu sistem "Mississippi Üçlü Sınıflandırma Sistemi" olarak bilinmektedir. Trombosit sayısının 50000/mm³ ve altında olduğu sınıf 1 HELLP sendromunun %50 morbiditeye sahip olduğu tespit edilmiştir (127).

Eklampsi

Eklampsi, gebeliğin indüklediği veya ağırlaştırdığı hipertansiyon durumlarında, yaygın tonik-klonik konvülsiyonlar ile karakterizedir. Konvülsiyonlar olmadan gelişen komaya da eklampsi denmiş ancak bunun doğru olmadığı ve komanın daha çok ciddi preeklampsi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Eklampsi oldukça yüksek mortaliteye sahip olması nedeniyle ciddi preeklampsinin önemli bir komplikasyonudur. Eklampsi gelişen anne ve bebeklerini ciddi sonuçlar bekler. Eklampsi doğum öncesi, sonrası ve doğum anında ortaya çıkabilir; buna göre de antepartum, intrapartum ve postpartum eklampsi olarak sınıflandırılır.

Eklampsi gebeliğin son döneminde daha sık görülür. Doğum sonrası gelişen konvülsiyonlar ilk 24 saat içinde görülür. Bu sürenin 10 güne kadar uzayabileceğini belirten yayınlar da mevcuttur (116).

Baş ağrısı, görme bozuklukları, epigastrik veya karında sağ üst kadranda ağrısı bilinen çok önemli klasik öncü semptomlardır.

Konvülsif hareketler sıklıkla ağız çevresinde fasial seyirmeler olarak başlar. Birkaç saniye sonra yaygın kas kontraksiyonlarına bağlı olarak bütün vücutta sertlik oluşur. Yüz ifadesinde bozulma, gözlerde protrüzyon, kollarda fleksiyon, ellerde yumruk hali ve bacaklarda ekstansiyon meydana gelir. Bu sırada bütün kaslarda tonik kontraksiyon hali mevcuttur. Bu faz 15-20 saniye kadar sürer. Daha sonra, aniden sırasıyla çene ve göz kapaklarında şiddetli açılıp kapanma hareketleri, ardarda yüz ve vücut kaslarında kısa aralıklarla kontraksiyon ve gevşeme hareketleri oluşur. Güçlü kas hareketleri nedeniyle hasta yataktan düşebilir veya tedbir alınmazsa şiddetli çene hareketleri ile dilini ısırabilir. Sıklıkla ağızdan köpüklü, kanlı bir akıntının geldiği ve yüzün kızarmış olduğu görülür. Kasların kontraksiyon ve gevşemesinden oluşan bu faz yaklaşık bir dakika sürer. Daha sonra kas hareketleri sıklık ve süre olarak gittikçe azalır, hasta hareketsiz bir şekilde yatar. Nöbet boyunca diafragma fikse kaldığından solunum durur. Bu dönemin ölümle sonlanması çok nadirdir. Solunum durmasının arkasından derin ve uzun bir nefes alma ile hastanın solunum hareketleri geri döner. Daha sonra koma hali görülür. Hasta geçirdiği nöbeti, konvülsiyon öncesi ve sonrası dönemi hatırlayamaz (110).

İlk konvülsiyonu diğerleri izler; bunların sayısı hafif vakalarda 1-2 iken tedavi edilmeyen ve ciddi seyirli olanlarda yüzlere ulaşabilir. Nadiren konvülsiyonlar çok sık aralıklarla birbirlerini takip eder. Bu durumda hastada uzamış ve devamlı bir nöbet hali geliştiği sanılabilir.

Konvülsiyon sonrası gelişen komanın süresi değişkendir. Eğer konvülsiyonlar sık değilse, geçirdiği ataktan sonra bilinç hali zamanla geri döner. Çok ciddi vakalarda bir

konvülsiyondan diğerine geçen sürede hasta hep komadadır ve bu vakalar ölümlerle sonuçlanabilir. Ardışık konvülsiyonlardan sonra ölümlerin sık görülmesine rağmen nadir durumlarda tek bir konvülsiyonu izleyen koma da ölümcül olabilir.

Eklamptik bir nöbeti takip eden solunum, sık aralıklı ve horultuludur. Hiperkarbiye bağlı gelişen laktik asidemi ve hipoksi etkisi ile solunum sıklığı 50/dakika'yı bulabilir. Ciddi vakalarda siyanoz görülebilir. 39°C ve üzerindeki ateş çok önemli bir belirtidir çünkü santral sinir sisteminde kanama sonucu meydana gelebilir (110).

Proteinüri sıklıkla mevcuttur ve belirgin düzeydedir. İdrar çıkışı genelde azalmıştır ve bazen anüri gelişebilir. Hemoglobüri sıklıkla görülür fakat hemoglobinemi nadirdir. Eklamptik hastaların hemen hepsinde ödemin değişik dereceleri mevcuttur.

Antepartum eklampsi gelişen hastalarda konvülsiyonlan takiben kısa süre içinde doğum eylemi gelişip gebelik sonlanabilir. Eğer nöbet doğum eylemi sırasında gelişirse kontraksiyonların sıklığı ve şiddeti artarak doğum süresi kısalabilir. Konvülsiyonların neden olduğu maternal hipoksemi ve laktik asidoz, nöbeti takiben fetal bradikardiye yol açabilir. Bradikardi 3-5 dakika içinde iyileşir; eğer 10 dakikadan uzun sürüyorsa, hızlı doğum eylemi veya plasenta dekolmanı akla gelmelidir (110).

Eklamptik nöbetleri takiben pulmoner ödem gelişmesi çok önemli prognostik bir işarettir. Pulmoner ödemin en az iki nedeni olabilir:

- 1- Konvülsiyon sırasında mide içeriğinin inhalasyonu ile aspirasyon pnömonisi gelişmiş olabilir.
- 2- Ciddi hipertansiyon ve aşırı sıvı tedavisi sonucu kalp yetmezliğine bağlı gelişebilir.

Bazı kadınlarda şiddetli beyin kanamasına bağlı olarak, konvülsiyon sırasında veya akabinde ölüm görülebilir. Hemipleji ise subgaleal kanamalara bağlı olabilir. Beyin kanamaları daha çok yaşlı ve kronik hipertansiyonu olan hastalarda görülür. Koma ve değişen düzeylerdeki bilinç kaybı konvülsiyon sonrası gelişebileceği gibi

konvülsiyonlar olmadan da preeklampitik hastalarda görülebilir ve bu durum gelişen beyin ödemine bağlıdır (110).

Nöbetler sonrasında veya preeklampside spontan olarak körlük gelişebilir. Nedenleri retinal dekolman veya oksipital lob iskemi ve enfarktüsü olabilir. Fakat prognoz olumlu olup normal görme işlevi bir hafta içinde kazanılır (110).

Nadir olarak eklampsiyi psikoz takip eder ve hasta saldırganlaşabilir. Bu durum genellikle 1-2 hafta içinde düzelir ve sekel bırakmaz. Bu hastalarda klorpromazin veya haloperidol tedavisinin başarılı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (110). Epilepsi, ensefalit, menenjit, beyin tümörü, serebral damar anevrizması ve konversif bozukluklar eklampsi ayıncı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklardır (110).

Eklampsi sonrası uzun dönemde maternal prognoz incelendiğinde, % 14-23 oranında kronik hipertansiyon gelişme oranı bulunmuştur. Eklamptiklerin sonraki gebeliklerinde hipertansiyon gelişme oranı % 12-51 ve eklampsi tekrarlama oranı %0-21 arasında tespit edilmiştir (110).

Fetal Morbidite ve Mortalite

Preeklampside infantlar için perinatal morbidite ve mortalite oranları normal gebeliğe göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Fetal prognozu kötü yönde etkileyen başlıca nedenler: Plasental yetmezlik, plasenta dekolman ve prematüritedir(6).

Son yıllarda tıbbi bakım ve tedavinin iyileşmesi ile perinatal sonuçlarda olumlu gelişmeler olmuştur. Antepartum ve intrapartum fetal iyilik halinin değerlendirme metotlarındaki ilerlemelerin buna katkısı büyüktür. Ayrıca neonatal bakım ünitelerinin gelişimi prematür bebeklerin tedavi olanaklarını artırmıştır.

Bir çalışmada gestasyonel hipertansiyon vakalarının %5'inde prematürite, %23'ünde düşük doğum ağırlığı tespit edilmiştir. Bu oranlar normal popülasyonun iki katıdır (6).

Hipertansif annelerin bebeklerinde gelişme geriliği, mikrosefali, lökopeni, nötropeni, düşük Apgar skorları, gecikmiş adaptasyon, patent duktus arteriozis, hipotoni ve

gastrointestinal hipomotilite tespit edilmiştir. Son üç belirtinin anneye verilen antihipertansif ve antikonvülzan tedaviden kaynaklandığı düşünülmektedir (6). İlginç olarak, derin trombositopeni saptanan preeklampitik gebelerin fetal trombosit sayımı normal kalmaktadır (134).

28. gebelik haftasından önce hipertansiyon saptanan olgularda perinatal prognoz kötü seyretmektedir. 'Türkiye'de 28. haftanın altındaki olgularda perinatal mortalite hızlarının %100'e ulaştığını bildiren yayınlar mevcuttur (6).

Diastolik kan basıncının 95 mmHg ve üstündeki değerlerinde fetüs mortalitesinin üç kat arttığı bildirilmiştir (115). Diyastolik kan basıncındaki ani artışlar plasenta dekolmanına yol açarak fetal mortaliteyi artırabilir. Hipertansiyona proteinürinin eşlik etmesinin intrauterin gelişme geriliğini beş kat, fetal mortaliteyi dört kat artırdığı bildirilmektedir (114). Maternal hepatik rüptür, akut pulmoner ödem, akut böbrek yetmezliği ve HELLP sendromu fetal mortalitesi çok yüksek olan diğer durumlardır. HELLP sendromunda 'Türkiye'de perinatal mortalite hızının %31.5-66 arasında değiştiği bildirilmiştir (6).

Kronik hipertansiyonda gelişme geriliği riski % 10-15 iken, süperimpoze olgularda % 19-43 arasında seyretmektedir (114). Kronik hipertansiyonda perinatal mortalitenin binde 0,32, süperimpoze preeklampside ise binde 2.9-32 arasında olduğu belirtilmektedir (114,23). Türkiye'de Şen'in çalışmalarında bu oranlar %12.5 ve %28.5'tir (129).

İntrauterin gelişme geriliği oranları gestasyonel hipertansiyonda %18, preeklampside %52 olarak tespit edilmiştir (114). 'Türkiye'de ise hafif preeklampside %7-20, ağır preeklampside % 18-50 olarak saptanmıştır (6).

GEBELİK TAKİBİNDE KULLANILAN STANDART TESTLER

Hastalığı belirleme ve önleme yalnızca patofizyolojinin bilinmesini değil, erken tanı metodlarının varlığını gerektirir.

Maternal kilo artışının takibi, kan basıncı ölçümü ve idrar tahlili, gebelik takibindeki hastalara rutin uygulanan testlerdir. İkinci trimesterde diyastolik kan basıncı ölçümü, preeklampsi prediktivitesi açısından incelenmiştir. Kan basıncı gebelik süresince normal olan kadınların büyük çoğunluğunda 20. haftadan önce diyastolik kan basıncı 75 mmHg ve altında seyretmektedir. Orta trimesterde preeklampsi için cut-off değeri olarak hesaplanan 80-85 mmHg'nm pozitif prediktif değerinin düşük olduğu saptanmıştır (130). Ayrıca ikinci trimesterde ortalama arteriyel kan basıncının da preeklampsi prediktivitesinde çok zayıf değere sahip olduğu görülmüştür (130).

Pek çok çalışma mikroalbuminüri saptamanın sonradan gelişecek preeklampsiyi öngörmede yetersiz olduğunu göstermektedir (130).

1985 ile 1998 Arasında Preeklampsi Öngörüsünde Kullanılabileceği İleri

Sürülen Metotlar (132)

1. Gebelik takibinde kullanılan standart testler

Kan basıncı ölçümü ve idrar tahlili

2. Biyofizik testler

İzometrik egzersiz ve *roll-over* testi

3. Biyokimyasal testler ve belirteçler

Anjiyotensin II duyarlılığı; plazma hacmi, hemoglobin

konsantrasyonu, hematokrit; ürik asit

Pıhtılaşma faktörleri ve trombositler

Human chorionic gonadotropin (hCG) ve maternal serum a-feto protein

İdrarla atılan kalsiyum

İdrarda prostasiklin metabolitleri

İdrarda kallikrein / kreatinin oranı

4. Doppler ultrasonografi metotları

Uterin arteriyel kan akımı dalga formu ve renkli Doppler görüntülemesi

Biyofizik Testler

Degani ve arkadaşları, İzometrik egzersiz sırasında ölçülen diastolik kan basıncının damar reaktivitesini yansıtarak, preeklampsi öngörüsünde rol alabileceğini ileri sürmüşlerdir (131). Bu konu ile ilgili bütün çalışmalarda, ikinci trimesterde yapılan izometrik egzersizlere diastolik basınç yanıtı ile sonradan gelişecek gestasyonel hipertansiyon arasında güçlü bir ilişki bulunduğu tespit edilmiştir. Fakat prediktif sensitivite ve spesifitenin bir çok çalışmada değişkenlik göstermesi, izometrik egzersiz testinin tarama testi olarak kullanımını engellemektedir (132),

Gant ve arkadaşları 1973 yılında, anjiyotensin II' ye duyarlılık gösteren normotensif kadınların, sol lateral recumbent pozisyonda 5 dakika yatırılıp daha sonra supine (sırt üstü) pozisyona döndürmek ile diastolik kan basınçlarında 20 mmHg'lık artış olduğunu saptamışlardır. Gebeliğin 28-32. haftaları arasında bu testin uygulanması ile preeklampsinin öngörülebileceği iddia edilmiştir. Testin uygulama kolaylığı da popüler olmasını sağlamıştır. İlk çalışmalar testin prediktivitesinin yüksek olduğunu gösterirken (133) sonraki çalışmalar bunu doğrulamamıştır (130),

Biyokimyasal Testler ve Belirteçler

Preeklampsi öngörüsünde değeri olabileceği iddia edilmiş başlıca biyokimyasal testler ve belirteçlere maddeler halinde kısaca değinilecektir.

Anjiyotensin II duyarlılığı

1973'de Gant ve arkadaşları, gebeliğin ikinci trimesterinde anjiyotensin II infüzyonu yapıldığında, preeklampsi gelişecek hastalarda, anjiyotensin uyarısına normal gebelikte varolan direncin preeklampsi gelişecek hastalarda azaldığını ve kan basıncının daha fazla yükseldiğini tespit etmişlerdir (133). Anjiyotensin II infüzyon testi invaziv bir işlem olup, A-2'nin infüzyonu ve sonrasında diastolik kan basıncı ölçümünü gerektirir (134). Testin pozitif ya da negatif olduğu 20 mmHg'lik artış sağlayacak A-2 miktarına bağlıdır. Testin preeklampsiyi saptamaktaki prediktif değeri bir çok çalışmada değişkenlik gösterir. Ayrıca zaman ve uygulama olarak bu test pratik değildir. Bu nedenlerle tarama testi olarak kabul görmemiştir (132).

Plazma hacmi, hemogloblin konsantrasyonu, hematokrit

Pek çok çalışma preeklampside plazma hacminin azaldığını göstermiştir (132). Plazma hacmindeki azalmanın göstergesi olarak hemogloblin konsantrasyonu ve hematokrit kullanılabilir. Büyük serili retrospektif bir çalışmada, gebelerde ilk vizitteki hemogloblin konsantrasyonu ile daha sonra gelişen hipertansif hastalık insidansı arasında çok güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır (135). Hemogloblin konsantrasyonu ve hematokrit ölçümü kolay ve ucuz yöntemlerdir.

Ürik asit

Serum ürik asit seviyesindeki yükselmenin, gestasyonel hipertansiyon şiddeti ve perinatal sonuçlar arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (136). Yapılan bazı çalışmalara göre (130) normotensif gebelerde serum ürik asit düzeylerindeki yükselme preeklampsiyi öngörür. Son çalışmalar, gebeliğin 24. haftasında yükselen serum ürik asit değerlerinin, preeklampsi öngörüsünde değersiz olduğunu göstermiştir(130).

Pıhtılaşma faktörleri ve trombositler

Gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıklarda, pıhtılaşma faktörlerinin ve trombosit aktivasyonunun değiştiği bilinmektedir. Pıhtılaşma faktörleri ile yapılan çalışmalarda,

preeklampsi öngörüsünde yerlerinin olmadığı gözlenmiştir (132).

Trombositlerle yapılan çalışmalarda ikinci trimester trombosit sayısının preeklampsi açısından öngörücü özelliği olmadığı tespit edilmiştir (137). Yapılan iki çalışmada preeklampitik kadınlarda trombosit içinde serbest kalsiyum konsantrasyonlarında artma olduğu görülmüştür. Bu gözlem başka çalışmalarla kanıtlanamamıştır (132). Ayrıca bazal hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarında, sonradan preeklampsi gelişen hastalar ile gelişmeyenler arasında da bir fark saptanamamıştır (132).

Normal seyreden gebeliklerde birinci trimesterden itibaren, anjiyotensin II'yi bağlayan trombositlerde azalma olduğu bilinmektedir. Bu azalmaya paralel olarak anjiyotensin II infüzyonuna presör yanıt azalır (85). Preeklampitik hastalarda anjiyotensin II'yi bağlayan trombosit sayılarında önemli derecede artma olduğu saptanmıştır (85). Küçük serili bir çalışmada anjiyotensin II bağlı trombosit sayılarındaki artışın erken dönemde hastanın risk altında olduğu görülmüştür (85). Bu konuda henüz yeterli çalışma mevcut değildir.

Koriyonik Gonadotropin (hCG) ve Maternal serum a-fetoprotein (MSAFP)

Orta trimesterde yükselen maternal hCG ve serum alfa-fetoprotein düzeyleri, yapı olarak normal fetüse sahip preeklampitik kadınlarda görülmüştür (132). Daha sonra ikinci trimesterde bu testler kullanılarak preeklampsi gelişecek hastaların tespitinin olabilirliği araştırılmıştır. Araştırmaların büyük çoğunluğunda, bu testlerin preeklampsi öngörüsünde düşük sensitivite ve spesifiteye sahip oldukları saptanmıştır (132).

Endotelial Aktivasyonun Belirteçleri

Endotelial hücre hasan preeklampsinin erken dönem özelliklerindedir (67). Fibronektin, von Willebrand faktörü, doku plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivatör inhibitörü, trombomodülin, endotelin ve laminin gibi endotelden salınan proteinlerin preeklampitik hastalarda plazma seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiştir (136).

Preeklampsi öngörüsünde kullanılmak üzere en çok fibronektin üzerinde durulmuştur.

Pek çok çalışmada fibronektinin preeklampsi öngörüsünde sensitivitesi ortalama %59, spesifitesi ortalama %75 olarak tespit edilmiştir (132). Sonuçta, birinci ve ikinci trimesterdeki yüksek fibronektin düzeyleri preeklampsi gelişebileceğini gösterebilmekte, ancak prediktif değeri zayıf kalmaktadır.

İdrarla atılan kalsiyum

Normotensif gebelerde, idrarla kalsiyum atılımı artarken preeklampşik hastalarda azaldığı tespit edilmiştir . Yapılan bir araştırmada 24-34'üncü gestasyonel haftalar arasında idrarda (kalsiyum / kreatinin) oranına bakılarak daha sonra gelişebilecek preeklampsinin öngörülebileceği savunulmuştur (138). Fakat bu bulgular sonraki araştırmalarda doğrulanmamıştır (132).

İdrarda (kallikrein / kreatinin) oranı

Birçok çalışmada hipertansif gebelerde , normotensif kontrollere göre idrarla kallikrein atılımında azalma saptanmıştır. Yapılan araştırmalarda 16-20. gestasyonel haftalar arasında idrarda inaktif (kallikrein / kreatinin) oranları araştırılmış ve belirli cutt-off değerlerde, testin preeklampsiyi öngörmeye yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu saptanmıştır. Bu testin basit ve ucuz olduğu belirtilmektedir ancak daha ileri araştırmalara gerek duyulmaktadır (132).

Doppler Ultrasonografi Metotları

İlk defa Campbell ve arkadaşları 1983'de, preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği olan hastalarda, kan akımına karşı uterin arteriyel dirençte azalma olduğunu tespit etmişlerdir (71). Normalde gebeliğin 20. haftasından önce tamamlanması beklenen spiral arterlerin miyometriyal invazyonunun preeklampside defektif olduğunun gösterilmesinden sonra gebelikteki hipertansif bozuklukların erken safhada Doppler ultrasonografi metodu ile tahmin edilip edilemeyeceği sorusu gündeme gelmiştir. Yapılan araştırmalarda, 18-24. haftalarda uterin arter renkli Doppler çalışmalarının tarama testi olarak olabirliği araştırılmıştır. Sebati eden bilateral diastolik çentik varlığının, ileride proteinürili preeklampsi

gelişmesi için ortalama %77 sensitivite ve %94 spesifiteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu yüksek spesifiteye bağlı olarak, 20-24. haftalarda normal uterin arter Doppler trasesi gözlenen bir gebeliğin çok düşük riskli olarak ele alınabileceği saptanmıştır (132). Riskli gebeliklerde preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliğinin önceden belirlenmesinde uterin arter doppler değerlerine bakıldığında en iyi sonuç RI (rezistans indeksi) ile erken diastolik çentiğin birlikte kullanılmasıyla elde edilmiştir (134).

Umbilikal arter Doppler çalışmalarının ise gelişecek hipertansif bozuklukları tahmin etmede yararlı olmadığı gösterilmiştir (139).

PREEKLAMPSİNİN ÖNLENMESİ

Preeklampsinin yönetiminde asıl amaç hastalığı erken evrede tanımak ve iyileştirmek veya en azından fetal olgunluk sağlanana kadar ilerlemesini yavaşlatmaktır.

Preeklampsiyi önlemek için önerilen yatak istirahatinin faydası gözlenmemiştir.

Kalsiyum desteğinin (günde 1-2 g/gün) gebelik süresince kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir. Mekanizma ise preeklampside fizyolojik hiperparatiroidizm olduğu ve serbest iyonize kalsiyumda artma ile düz kaslarda kasılmaya neden olarak kan basıncının arttığı şeklindedir. Dışardan kalsiyum verilmesiyle bu hiperparatiroidi durumu ortadan kaldırılmaktadır.

Villar ve Repke'nin yaptığı bir çalışmada, kalsiyum takviyesi yapılan grupla plasebo verilen grup arasında gebeliğe bağlı hipertansiyon insidansı arasında bir farklılık saptanmamıştır(140).Büyük olasılıkla; kalsiyum takviyesi, az kalsiyum alımı olan kadınlarda (gebe olmayan kadınlarla kıyaslanabilir) kan basıncını az miktarda düşürecektir fakat gerçek hastalık sürecini engellemeyecektir.

Düşük doz aspirin tedavisi (60-100 mg) ile ilgili çok iyi sonuçlar bildirilmektedir. Düşük doz aspirinin selektif olarak maternal trombosit TxA2'yi suprese ettiği, vasküler PGI2 ile etkileştiği gösterilmiştir. Yenidoğan üzerine yan etkilerine de rastlanmamıştır. Schiff ve arkadaşları, düşük doz aspirinin gebeliğe bağlı hafif hipertansiyon olgularında klinik gidişi ve perinatal sonuçla etkilemediğini göstermişlerdir. Ayrıca, düşük doz aspirinin tedavi edici olmadığı fakat engelleyici bir ajan olduğunu ortaya koymuş ve etkili olabilmesi için preeklampsinin klinik belirtilerinin ortaya çıkmasından haftalar önce başlanması gerektiğini belirtmişlerdir (141).

E vitamini ve balıkyağı gibi antioksidanlar potansiyel önleyici ajan olarak önerilmelerine karşılık bu konuda yeni çalışmalara gereksinim vardır (134).

NÖROKİNİN-B (NKB)

Preeklampside Dolaşımsal Faktör Olarak NKB'nin Rolü

Page ve arkadaşları 2000 yılında plasental bir peptid olan NKB'yi tanımlamış ve NKB'nin preeklampsi semptomlarının gelişimi ve spesifik tedavisinde bir marker olarak göstermişlerdir(43). NKB, taşikininler olarak nitelendirilen bir nöropeptid ailesine aittir. Bunlardan en önce bulunana ve en çok bilineni, substans P (SP), diğeri ise nörokinin A (NKA)'dır. Bunlar NK1, NK2, NK3 olmak üzere üç adet nörokinin reseptörünü aktive etmektedirler. Reseptörlere afiniteleri şöyle sıralanmaktadır:

NK1:SP>NKA>NKB

NK2:NKA>NKB>SP

NK3:NKB>NKA>SP

Bury ve Mashford'un 1977 yılında SP ve NKA'nın her ikisi de hipotansif etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak NKB, ratlarda hepatic portal venlerde kontraksiyona neden olurken (Mastrangelo ve arkadaşları 1987), mezenterik yatakta venokonstriksiyon (D'Orleans-Juste ve

ark. 1991) ve kalp atım hızında artışa (Thompson ve ark. 1998) yol açmaktadır. Bunların hepsi NKB'ye ait hipertansif etkilerdir.

İnsan plasentasının NKB gen dizili, klonlarken aminoasit sekuensleri ortaya konmuştur. NKB mRNA ekspresyonun insan plasentasının en dış tabakasından, sınıtyotrofoblastlardan salgılandığı ve böylece maternal dolaşıma katılmak üzere en uygun konumda yerleştiği gözlenmiştir (142).

Erken trofoblast oluşumunda NKB'nin fizyolojik rolü vardır. NKB, trofoblastik invazyon geliştiğçe, uterin spiral arterlerin genişlemesini sağlayarak plasental perfüzyonun önemli bir regülatörü olduğu gösterilmiştir. Deneysel olarak yüksek doz NKB'nin dişi ratlara infüzyonu sonucu, NKB'nin bu hemodinamik olaylarda etkili olduğu ortaya konmuştur (34). Bu bilgiler ışığında, vasküler değişikliklerle NKB'nin, anne kan basıncını arttırdığı, karaciğer ve mezenterik yatlardan uterus ve plasentaya şant oluşumunu sağladığı saptanmıştır. NKB infüzyonunu takiben rat uterus ağırlığında %37 oranında bir artış olması da bunu ispatlamaktadır.

Preeklampsi gelişiminde, eğer gebeliğin ilk trimesteri sonrası defektif trofoblastlar kendilerini yenileyemezse, plasenta giderek artan miktarlarda maternal kan dolaşımına NKB salgılamaya başlayacaktır. Trofoblastların tam olmayan invazyonu sonucu uterin spiral arterler yetersiz kalarak genişleyememektedir ve böylece plasentaya çok az miktara kan geçişi olmaktadır (142). Birçok normal gebelikde bu tam olmayan trofoblast invazyonu kendini yenileyebilirken, bu sırada maternal kanda bir miktar NKB artışı gözlenebilir. Maternal kanda artan NKB düzeyleri maternal HT ve daha sonra da böbrekler ve karaciğerde de hasara yol açmaktadır. En yüksek NKB düzeylerine ulaşınca, trombositlerdeki NK1 reseptörleri etkilenerek en sonunda trombositopeni gelişmektedir. NK1 reseptörlerinin aktivasyonu sonucu nötrofil ve monositlerin uyarılması ile inflamasyon ve preeklampsiye bağlı endotelial disfonksiyon oluşmaktadır.

Dolaşımdaki yüksek NKB düzeyleri preeklampsinin serebral komplikasyonlarından da sorumlu olabilir çünkü SP'nin yüksek vasküler konsantrasyonu endoteldeki NK1 reseptörleri

aracılığıyla serebral kan damarlarını genişlettiği gösterilmiştir.

Plasentadan NKB sekresyonunun fizyolojik mekanizmasını anlayabilmek için NK reseptörlerinin ekspresyonu üzerine ilgi artmıştır. Bir grup yazarlar öncelikle insan plasentasından üç temel NK reseptör ekspresyonunu incelemişler ve daha sonra her üç reseptör için ve ayrıca plasentadan klonlanan dördüncü bir NK4 reseptörünün de hem plasentadan hem de gebe olmayan uterusdan salınımı üzerine çalışma yapmışlardır.

Page ve arkadaşlarının histokimyasal çalışmalarının sonuçlarına göre, plasenta ile uterus NK1 ve NK2 reseptörü içerirken, sadece uterusda NK3 reseptörünün çok az miktarda ekspresyonu bulunmuştur. NK4 reseptörü ise hiçbir yerde bulunamamıştır. Kaldı ki Sarau ve arkadaşlarının 2000 yılındaki çalışmasında da insan organizmasında NK4 reseptörü tespit edilememiştir.

MATERYAL VE METOD

Aralık 2003-Ağustos 2004 tarihleri arasında perinatoloji kliniğimize başvuran ve preeklampsi gelişen 22 gebe kadın çalışma kapsamına alındı. Aynı dönem içinde gebelik yaşı, gravidite, parite ve maternal yaş yönünden istatistiksel olarak farklılık göstermeyen 22 gebe kadından da kontrol grubu oluşturuldu.

Preeklampsi kriterleri; 6 saat ara ile en az iki kere ölçülen kan basıncının >140/90 mmHg seviyelerinde seyretmesi ve spot idrar analiziyle >100mg/dl olan ya da 24 saatlik idrar toplanmasıyla >300gr/dl proteinüri varlığıyla belirlendi. Preeklampitik hasta grubundaki gebelerin hiçbirinin anamnezinde hipertansiyon, böbrek hastalığı veya sistemik hastalık öyküsü yoktu. Hasta seçiminde, 24. gebelik haftasından sonra hipertansiyonu gelişen hastalar çalışma grubuna alındı. Kontrol grubu hastaları da hipertansiyon, proteinüri veya ödem olmayan, sistemik hastalık öyküsü bulunmayan gebelerden oluşturuldu. Tüm hastaların doğumdan hemen önce kan örnekleri alınırken, doğum sırasında plasenta ayrılmadan önce umbilikal venden kan örnekleri alındı. Bu çalışma Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu tarafından onaylandı ve her gebe kadından bilgilendirme formu alındı. Alınan tüm kan örneklerinden serum sentrifüjle ayrıldı ve ölçüm için kullanılmadan önce -20°C'de saklandı. Bu çalışmada Phoenix Pharmaceuticals International Immunoassay kit kullanılarak enzim linked immunsorbent assay tekniği ile serumda Nörokinin-B yoğunluğunun kantitatif ölçümü çift ölçümle çalışıldı. Bu kit ile 0-100ng/ml arasındaki dozlar tespit edilebildi.

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS(Statistical program for social sciences) for Windows 9,0 paket program kullanılarak yapıldı. Değerlendirmelerde Student-t testi, Mann Whitney-U testi, Khi-kare(chi-square) testi, Fisher Exact testi uygulandı. Değişkenler arasındaki ilişkileri incelemek amacıyla kontrol ve preeklampsi grubundaki değişkenlerin sırasıyla Maternal NKB ve Plasental NKB ile korelasyon analizleri yapıldı. Bunun için

Spearman Rank korelasyon analizi kullanıldı. Çıkan korelasyon katsayısına (r) göre ilişkinin yönüne ve gücüne ve significant değerine (s) göre de ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olup olmadığına karar verildi.

Serum NKB düzeyinin eşik değerini saptamada ROC analizi uygulandı. En küçük anlamlılık sınırı 0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Çalışma grubundaki hastaların maternal yaş, gestasyonel yaş, gravida, kilo, boy, gebelikte alınan kilo gibi demografik verilerinin ortalama ve ortlamadan sapma değerleri Tablo-4'de sunulmuştur. Maternal yaş ortalaması kontrol grubunda 25.27 ± 0.93 , preeklampsi grubunda 25.59 ± 1.44 olarak bulundu. Yapılan Student-t testi sonucunda ($p > 0.05$) preeklampsi ve kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görülür iken gestasyonel yaş ortalaması kontrol grubunda 36.14 ± 0.56 , preeklampsi grubunda 36.14 ± 0.56 olarak bulundu ve yapılan Student-t testi sonucunda ($p > 0.05$) preeklampsi ve kontrol grubu arasında gestasyonel yaş açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (Tablo-4).

Gravidite, boy, kilo ve gebelikte alınan kilo değişkenleri için yapılan Student-t testleri sonucunda ($p > 0.05$) preeklampsi ve kontrol grupları arasında bu değişkenler için anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir (Tablo-4).

Tablo 4. Preeklampsi ve Kontrol Gruplarında Demografik Bilgilere İlişkin Tanımlayıcı Değerler ve Karşılaştırma Sonuçları

	PREKLAMPSİ (n=22)	KONTROL (n=22)	P
	X±SD	X±SD	
Yaş	25.59 ± 1.44	25.27 ± 0.93	>0.05
Gestasyonel Yaş	36.14 ± 0.56	36.41 ± 0.5	>0.05
Gravidite	2.05 ± 0.34	2.14 ± 0.3	>0.05
Kilo (kg)	69.64 ± 1.73	69.86 ± 2.11	>0.05
Boy (cm)	159.18 ± 1.35	162.55 ± 1.21	>0.05
Gebelikte Alınan Kilo	10.36 ± 0.68	12.36 ± 0.9	>0.05

Kontrol ve preeklampsi gruplarında kan basınçları ve bazı biyokimyasal parametrelere ilişkin tanımlayıcı değerleri ve karşılaştırma sonuçları Tablo-5'de sunulmuştur.

Tablo 5. Preeklampsi ve Kontrol Gruplarında Kan Basınçları ve Bazı Biyokimyasal Parametrelere İlişkin tanımlayıcı Değerler ve Karşılaştırma Sonuçları.

	PREKLAMPSİ (n=22)	KONTROL (n=22)	P
	X±SD	X±SD	
SistolikTA (mmHg)	160.45±3.7	109.09±1.73	<0.05
DiyastolikTA (mmHg)	104.55±2.61	72.73±2.65	<0.05
Hb (mg/dl)	12.18±0.41	12.31±0.31	>0.05
Htc (%)	36.41±1.01	33.73±0.82	<0.05
Tromb (x10 ³)	207.09±18.61	213.82±11.75	>0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.55±0.04	0.44±0.03	<0.05
AKŞ (mg/dl)	83.77±3.78	90.68±2.8	>0.05
AST (u/l)	33.64±6.01	23.64±0.91	>0.05
ALT (u/l)	21.09±3.45	14.23±1.06	>0.05

SistolikTA değişkeninin ortalaması kontrol grubunda 109.09±1.73, preeklampsi grubunda bu değişkenin ortalaması 160.45±3.7 olarak bulundu. DiyastolikTA değişkeninin ortalaması kontrol grubunda 72.73±2.65, preeklampsi grubunda bu değişkenin ortalaması 104.55±2.61 olarak bulundu. Ve yapılan Student-t testi sonucunda (p<0.05) her iki değişken için de istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu saptandı (Tablo-5).

Hematolojik parametrelere bakıldığında, Hb değişkeninin ortalaması kontrol grubunda 12.31 ± 0.31 , preeklampsi grubunda 12.18 ± 0.41 olarak bulundu. Yapılan Student-t testi sonucunda ($p > 0.05$) preeklampsi ve kontrol grubu arasında Hb açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görülürken, Htc değişkeninin ortalaması kontrol grubunda 33.73 ± 0.821 , preeklampsi grubunda 36.41 ± 1.01 olarak tespit edilmiş olup, yapılan Student-t testi sonucunda ($p < 0.05$) preeklampsi ve kontrol grubu arasında Htc açısından anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür (Tablo-5).

Kreatinin değişkeninin ortalaması kontrol grubunda 0.44 ± 0.03 , preeklampsi grubunda 0.55 ± 0.04 olarak bulundu. Yapılan Student-t testi sonucunda ($p < 0.05$) preeklampsi ve kontrol grubu arasında kreatinin açısından anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür (Tablo-5).

Ortalama trombosit sayısı kontrol grubunda 213.82 ± 11.75 ($\times 10^3$), preeklampsi grubunda 207.09 ± 18.61 ($\times 10^3$) olduğu, yine ortalama açlık kan şekeri (AKŞ) seviyesi kontrol grubunda 90.68 ± 2.8 (mg/dl), preeklampsi grubunda 83.77 ± 3.78 (mg/dl) olarak saptandığı ve her iki grupta bu farkın da istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p > 0.05$) (Student-t testi) (Tablo-5).

Ortalama AST seviyesi kontrol grubunda 23.64 ± 0.91 (u/l), preeklampsi grubunda 33.64 ± 6.01 (u/l) olarak saptandı. Ortalama ALT seviyesi ise kontrol grubunda 14.23 ± 1.06 (u/l), preeklampsi grubunda 21.09 ± 3.45 olarak bulundu. Her iki grupta da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P > 0.05$) (Student-t testi) (Tablo-5).

Tablo-6'da preeklampsi ve kontrol gruplarında yenidoğana ait parametrelere ilişkin tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları verilmiştir.

Tablo-6. Preeklampsi ve Kontrol Gruplarında Yenidoğana Ait Parametrelere İlişkin Tanımlayıcı Değerler ve Karşılaştırma Sonuçları.

	PREKLAMPSİ (n=22)	KONTROL (n=22)	P
	X±SD	X±SD	
Doğum Ağırlığı (gr)	2584.55±145.84	3130.91±116.7	<0.05
Apgar 1	6.73±0.15	6.95±0.05	>0.05
Apgar 5	8.82±0.08	8.95±0.05	>0.05

Kontrol grubu hastalarında bebek doğum ağırlığı ortalaması 3130.91±116.7 olarak preeklampsi hastalarında ise bebek doğum ağırlığı ortalaması 2584.55±145.84 olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında bebek doğum ağırlığı açısından anlamlı bir farklılık olduğu da yapılan Student-t testi sonucunda ($p<0.05$) görülmüştür(Tablo-6).

Her iki gruptaki yenidoğanların 1. ve 5. dakika apgar skorları değerlendirildiğinde; 1.dakika apgar skoru ortalaması kontrol grubunda 6.95±0.05, preeklamptik grupta 6.73±0.15; 5.dakika skoru kontrol grubunda 8.95±0.05, preeklamptik grupta 8.82±0.08 olarak saptandı. Her iki grubun 1. ve 5. dakika apgar skorları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0.05$) (Student-t test) (Tablo-6).

Tablo 7. Preeklampsi ve Kontrol Gruplarında Maternal ve Plasental NKB (ng/ml) Tanımlayıcı Değerleri ve Karşılaştırma Sonuçları.

	PREKLAMPSİ (n=22)	KONTROL (n=22)	P
	X±SD	X±SD	
Maternal NKB	0.70±0.21	0.43±0.09	>0.05
Plasental NKB	3.32±3.13	0.14±0.05	<0.05

Maternal NKB değişkenleri için ortalamalar kontrol grubunda 0.43±0.09 ng/ml iken, preeklampsi grubunda 0.70±0.21 olarak saptandı ve yapılan student-t testine göre (p>0.05) kontrol ve preeklampsi grupları arasında bu iki değişken açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü(Tablo-7) .

Plasental NKB düzeyi kontrol grubunda 0.14±0.05 ng/ml olarak saptanırken, preeklampsi grubunda 3.32±3.13 olarak bulundu. Bu sonuçlara göre, plasental NKB düzeyi, preeklampsi grubunda istatistiksel olarak anlamlıydı (Student-t testi) (Tablo-7).

Tablo 8. Preeklampsi ve Kontrol Gruplarında Doğum Şekline Göre Dağılımlar ve Karşılaştırma Sonuçları

DOGUM ŞEKLİ	PREKLAMPSİ (n=22)	KONTROL (n=22)	P
c/s	16 (%36.4)	10 (%22.7)	>0.05
NDK	6 (%13.6)	12 (%27.3)	>0.05

Elimizdeki verileri doğum şekline göre incelediğimizde, kontrol grubunda 10 gebenin (%22.7) sezeryanla ve 12 gebenin (%27.3) vaginal yolla doğumunun gerçekleştiği ve preeklampatik grupta 16 gebenin (%36.4) sezeryanla ve 6 gebenin (%13.6) vaginal yolla doğumunun gerçekleştiği görüldü. Her iki grup arasında doğum şekli açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo-8).

Tablo-9'da Maternal NKB ile diğer değişkenler arasındaki ilişkiler kontrol ve preeklampsi grupları için ayrı ayrı incelenmiştir.

Tablo 9. Preeklampsi ve Kontrol Gruplarında Demografik Bilgiler ,Bazı Biyokimyasal Parametreler ve Maternal NKB Düzeyi Arasındaki İlişki

	Preeklampsi	Kontrol
Yaş	$r = -0,129$	$r = 0,165$
Gravidite	$r = 0,243$	$r = 0,324$
Gestasyonel Yaş	$r = -0,199$	$r = 0,07$
Kilo (kg)	$r = -0,066$	$r = -0,208$
Boy (cm)	$r = 0,203$	$r = 0,001$
Gebelikte Alınan Kilo	$r = -0,122$	$r = -0,056$
Diyastolik TA (mmHg)	$r = 0,162$	$r = 0,019$
Sistolik TA (mmHg)	$r = 0,284$	$r = 0,092$
BUN (mg/dl)	$r = 0,338$	$r = -0,022$
Kreatinin (mg/dl)	$r = 0,194$	$r = -0,107$

Trombosit	r =0,075	r =0,153
Hb (mg/dl)	r =-0,085	r =0,546*
Htc %	r =0,033	r =0,266
AKŞ (mg/dl)	r =-0,283	r =0,131
AST (u/l)	r = 0,29	r =-0,49
ALT (u/l)	r =0,339	r =-0,489*
Doğum		
Ağırlığı (gr)	r =0,048	r =0,036
Apgar 1	r =-0,024	r =0,327
Apgar 5	r =-0,056	r =0,327
Plasental NKB	r =0,427*	r =0,346

* : P<0.05 anlamlılık düzeyini göstermektedir.

Preeklampsi grubunda Maternal NKB ile Plasental NKB değişkeni arasında istatistiksel açıdan pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Maternal NKB ile diğer değişkenler arasında ilişki gözlenmemiştir (Tablo-9).

Kontrol grubunda ise Maternal NKB ile AL1' arasında negatif yönde istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir. Maternal NKB ile AS1' arasında da negatif yönde ve yine Maternal NKB ile Hb arasında da pozitif yönlü istatistiksel açıdan anlamlı ilişkiler olduğu görülmektedir (Tablo-9).

Tablo-10'da Plasental NKB ile diğer değişkenler arasında ilişkiler istatistiksel açıdan kontrol ve preeklampsi grupları için ayrı ayrı incelenmiştir.

Tablo 10. Preeklampsi ve Kontrol Gruplarında Demografik Bilgiler, Bazı Biyokimyasal Parametreler ve Plasental NKB Düzeyi Arasındaki İlişki

	Preeklampsi	Kontrol
Yaş	$r = -0,073$	$r = -0,259$
Gravidite	$r = -0,046$	$r = 0,062$
Gest. Yaş	$r = 0,028$	$r = -0,012$
Kilo (kg)	$r = -0,135$	$r = -0,212$
Boy (cm)	$r = 0,13$	$r = -0,149$
Gebelikte Alınan Kilo	$r = 0,23$	$r = -0,161$
Diyastolik TA (mmHg)	$r = 0,345$	$r = -0,021$
Sistolik TA (mmHg)	$r = 0,265$	$r = 0,041$
BUN (mg/dl)	$r = 0,53^*$	$r = -0,156$
Kreatinin (mg/dl)	$r = 0,27$	$r = -0,288$
Trombosit	$r = -0,108$	$r = -0,011$
Hb (mg/dl)	$r = 0,191$	$r = 0,068$
Htc %	$r = 0,274$	$r = -0,016$
AKŞ (mg/dl)	$r = -0,17$	$r = 0,08$
AST (u/l)	$r = 0,405$	$r = -0,345$
ALT (u/l)	$r = 0,275$	$r = -0,091$

Doğum		
Ağırlığı (gr)	$r = 0,286$	$r = -0,099$
Apgar 1	$r = 0,449^*$	$r = 0,155$
Apgar 5	$r = 0,446^*$	$r = 0,155$
Maternal NKB	$r = 0,427^*$	$r = 0,346$

* : $P < 0,05$ anlamlılık düzeyini göstermektedir.

Preeklampsi hastaları için Plasental NKB ile Apgar1 ve Apgar5 değişkenleri arasında pozitif yönlü istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Yine preeklampsi hastaları için Plasental NKB ile BUN değişkeni arasında pozitif yönde bir ilişki görülmüştür (Tablo-10).

Maternal NKB ile Plasental NKB arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu Tablo-9'da görülmüştü. Aynı ilişki katsayısı ve significance değerini Tablo-10'da da görüyoruz. Yani Plasental NKB ile Maternal NKB arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki vardır. Buradan özetle preeklampsi hastalarında Maternal NKB değişkeni ile Plasental NKB değişkeni aynı yönde ilişkili olarak değişim gösterirken kontrol grubu hastalarında bu durum söz konusu değildir diyebiliriz. Kontrol grubu hastalarında Plasental NKB değişkeni ile diğer değişkenler arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (Tablo-10).

Tablo-11'de preeklampsi grubundaki hastalar ciddi preeklampsi (n=8) ve hafif preeklampsi (n=14) olarak iki gruba ayrılarak Maternal NKB ve Plasental NKB düzeyleri incelenmiştir.

Tablo 11. Ciddi Preeklampsi ve Hafif Preeklampsi Gruplarında Maternal NKB ve Plasental NKB (ng/ml) Tanımlayıcı Değerleri ve Karşılaştırma Sonuçları.

	Ciddi Preeklampsi (n=8)	Hafif Preeklampsi (n=14)	P
	X±SD	X±SD	
Maternal NKB	2.102 ± 0.59	0.463 ± 0.08	<0.05
Plasental NKB	0.442 ± 0.13	1.001± 1.86	>0.05

Ciddi preeklampsi grubundaki hastalar hafif preeklampsi grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında Maternal NKB düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik gözlenmiştir (P<0.05) (Student-t testi). Plasental NKB düzeyinde ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir P>0.05) (Student-t testi) (Tablo 11).

TARTIŞMA

Halen günümüzde, preeklampsinin belirtileri gelişmeden önce tanısını koyduran bir test veya preeklampsinin önlenmesi için alternatif bir yaklaşımı bulunamamıştır. Preeklampside gelişen hipertansiyon ve eklampsiye bağlı gelişen konvülsiyonlara yönelik semptomatik tedavi yaklaşımları uygulansa da altta yatan asıl nedeni ortadan kaldıracak primer tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır.

Preeklampsinin gelişiminde temel olarak iki basamaklı bir model kabul edilmektedir. Birinci basamakta hipoperfüzyon ve iskemik yatak oluşumuyla sonuçlanan defektif trofoblastik invazyon gelişirken, ikinci basamakta ise, plasentadan maternal kana multisistem komplikasyonlara yol açan bazı faktörler salgılanmaktadır (142). Bilinmeyen bu faktörlerin keşfedilmesi ile preeklampsinin tanı ve tedavisinde yeni aşamalar kaydedilecektir.

NKB, taşıkinin ailesinden vazopressör etkili bir nöropeptiddir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, NKB'nin plasentadan salgılanmasının gösterilmesi üzerine preeklampsinin olası bir etkeni olabileceği düşünülerek dikkatleri üzerine çekmiştir (43). Bu çalışmamızda, hem preeklampitik hem de normal gebelerden doğumdan hemen önce maternal kan ve doğum sırasında umbilikal venden kan örneği alarak, preeklampsi ile NKB arasındaki ilişki irdelenmektedir.

Plasenta, preeklampsinin patolojisinde önemli bir yer tutmaktadır(168). Preeklampsi eğer uterusda plasenta mevcutsa gelişir ve hastalığın tek tedavisi fetus ve plasentanın doğumu ile mümkündür. Preeklampside anormal plasentasyon ve plasentaya anormal spiral arter modifikasyonu gelişir. Plasentadan dolaşıma salınan bazı faktörlerin endotelial hücre aktivasyonu ve endotelial bağımlı vazodilatasyonu tetiklediği düşünülmektedir. Dolaşan faktörlere olan maternal yanıtlar, preeklampsinin kliniğini oluşturmaktadır.

Birçok çalışmada, preeklampsinin bu patogenezi destekleyen sonuçlar alınmıştır. NKB de plasentadan salgılanan ve dolaşımda saptanan faktörlerden biridir. NKB yapı olarak NKA ve

substans P'ye benzeyen bir taşıyıcıdır. Taşıyıcılar genelde sinir dokusunda sınırlı kalırlar ve düz kasların hızlı kontraksiyonu yanında vazodilatasyon, nörojenik inflamasyon ve ağrı transferinden sorumludurlar. NKB köpeklerde NK3 reseptörleri üzerinden portal venlerde kontraksiyon, mezenterik venlerde daralma ve kalp atım hızında artışa neden olurlar. Elimizdeki verilerde insan ve rat plasentasında NKB mRNA varlığı gösterilmiştir (143).

Bizim çalışmamızda, preeklampsi grubunda plasental NKB düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($P<0.05$) ve bu sonuçlara göre NKB'nin plasentadan salgılandığını göstermiş olduk.

Günümüzde, preeklampsinin semptomlarını kontrol altında tutabilmek için temel iki tedavi yöntemi uygulanmakta olup bunlar antihipertansif ve antikonvülzan ilaçlardır. Her iki ilaç grubunun amacı da mümkün olduğunca gebeliği güvenli hale getirerek, preeklampsinin maternal risk faktörlerini azaltmaktır. Gebelikte antihipertansiflerin kullanımının artmasıyla, preeklampsiye bağlı gelişen serebral ve hepatic lezyonların oluşum sıklığı azalmıştır.

Preeklampside hipertansiyonun tedavisi ile bazı kazançlar elde edilse de preeklampsinin tek komponenti hipertansiyon değildir. 1994 yılında, Douglas ve Redman'ın İngiltere'de yapılan geniş tabanlı çalışmasında eklampitik konvülsiyonların sıklığının 4.9/10000 gebelikte geliştiği ortaya konmuştur (144). Bu çalışmanın sonuçlarına göre birçok önemli ve ilginç konu ön plana çıkmıştır. Eklampsi olgularının %11'inde hipertansiyon veya proteinüri gelişmediği, %10'unda proteinüri varken hipertansiyon olmadığı gözlenmiştir. Bu bulgulara göre, eklampsi veya preeklampsinin diğer semptomlarının gelişme sıklığı yüksek kan basıncı ile orantılı değildir. O halde tedavide antihipertansifler dışında başka bir tedavi şekline yönelmelidir.

Halen uygulanmakta olan tedavi şekillerinin preeklampsinin altta yatan patofizyolojisini değiştirmedeği gibi perinatal morbidite ve mortalite üzerine de çok fazla etkisi yoktur. Aspirin(Heyborne 2000) dahil bazı farmakolojik denemeler hayal kırıklığı ile sonuçlanmıştır. Maternal fetal monitorizasyonun sürekli yapıldığı iyi bir gebelik yanında yatak istirahati ve mümkün olan en erken zamanda doğumun planlanması gibi yaklaşımlar preeklampsi

tedavisinin temel prensiplerini oluşturmaktadır.

Page ve arkadaşlarına göre, hipertansiyon gibi semptomlar hastalığın nedenine sekonder gelişmektedir ve sadece bir klinik prezentasyon olarak değerlendirilmelidir (79). Aslında antihipertansif ilaçlar kan basıncını gizleyerek, hastalığın kontrol altına girdiği izlenimi verip preeklampsiyi maskeleymektedir. Eğer preeklampsinin semptomlarının gelişmesine neden olan plasental faktör bulunabilirse, sadece semptomların değil altda yatan nedenin de tek bir ilaçla tedavisi mümkün olacaktır. Preeklampsi semptomlarının gelişimindeki altda yatan nedenlerin anlaşılmasıyla, preeklampsinin önlenmesi ve tedavisinde NK antagonistinin kullanımı gibi yenilikler gelişebilir.

Bu düşüncelerin ışığında, 2000 yılında Page ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 3.trimester preeklampitik gebelerde normotensif gebelere göre maternal NKB düzeyini anlamlı olarak yüksek bulmuş ve dişi ratlara NKB infüzyonu sonrası kan basıncında orta dereceli yükselme gözlemiştir (44). Bunun üzerine Page şunları öne sürmüştür;

- Preeklampside plazma NKB düzeyi yükselmiştir.
- NKB düzeyindeki artış plasentadan salınımına bağlı olarak gelişmiştir. Bu da anne portal ven ve mezenterik yatakda daralma ile karaciğer ve mezenterden uteroplazental ünite kan akımına yol açmaktadır.
- NKB maternal kalp hızını artırarak, maternal kan basıncını artırır ve uteroplazental ünitenin perfüzyonunu sağlamış olur.
- NKB preeklampside sorumlu dolaşımdaki faktördür. NKB preeklampsiye yol açan gerçek bir prediktif markerdir. NKB'nin klinik uygulamalarda rutin olarak yerini alabilmesi için bazı spesifik immunoassay projeler üzerine çalışmalar devam etmektedir.

Histokimyasal çalışmalarda, Page ve arkadaşları(34), NKB'nin plasentanın dış sinsityotrofoblast tabakasından eksprese edildiğini ve preeklampsi ve gebeliğe bağlı hipertansiyonda serum NKB düzeyinin yükseldiğini göstermişlerdir.

Bunun üzerine Sakamoto ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları çalışmada, normotensif

gebelerde çeşitli gebelik haftalarında, maternal kanda ve umbilikal kord kanında NKB düzeyinin değişimlerini incelemişler ve sonuçta maternal kanda NKB konsantrasyonunun gebelik ilerledikçe artıp ve doğumdan hemen sonra düştüğünü ispatlayarak, NKB'nin plasentadan salgılandığını göstermişlerdir(145).

Page ve arkadaşlarının çalışmasında ise, normotensif gebelerden gebelik boyunca alınan maternal kanda, serum NKB düzeyinin sadece doğum sırasında bir miktar yükseldiğini ortaya koymuşlardır. Bu bilgiler göstermiştir ki; maternal kan dolaşımındaki NKB plasental hacim arttıkça artmaktadır ve plasentada NKB lokal olarak üretilmektedir. Ayrıca NKB, preeklampside diğer vazoaaktif ajanlarla parakrin bir mekanizma oluşturup fetoplasental hemodinamiyi düzenlemektedir (44).

Bizim çalışmamızda, preeklampitik gebelerde NKB düzeyi doğum öncesi alınan maternal kanda doğum sırasında alınan umbilikal ven kan örneğinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Buna göre de NKB'nin fetal dolaşıma yüksek oranda geçtiğini ve fetusda de fizyolojik etkilere neden olduğunu söyleyebiliriz. Page ve arkadaşlarının preeklampitik hasta grubunda eş zamanlı maternal ve kord kanının incelemesinde, kord kanında NKB konsantrasyonu maternal kanın 1/3'ü kadar tespit edilmiştir(34). Umbilikal ve maternal kan konsantrasyonları arasındaki ciddi farkın nedeni anneden fetusa plasenta aracılığıyla aktif transportu veya plasentadan fetal sirkülasyona direk sekresyonunun olması olarak izah edilebilir.

Dietmar ve arkadaşları (146), preeklampside NKB'nin rolünü ortaya koymak için 14 normotensif ve 8 preeklampitik gebe kadının periferik ve uterin venöz NKB düzeyini çalışmışlar. Normotensif gebelerde NKB düzeyi belirgin olarak daha yüksek izlenmiş. NKB düzeyinin yüksekliği ilerleyen gebelik haftası ve/veya diğer vazoaaktif maddelerle negatif ilişkiye bağlı olarak geliştiği iddia edilmiş. Preeklampitik ve normotensif gebelerde, hem periferik hem de uterin venöz kanda NKB düzeyleri tespit edilmiştir. Dietmar ve arkadaşları, eğer ki NKB preeklampsinin patofizyolojisinde yer almış olsaydı, preeklampitik gebelerde NKB düzeyinin yükselmiş olması beklenirdi şeklinde görüş bildirerek, Page'in hipotezine karşı çıkmıştır. Üstelik,

NKB'nin plasenta kaynaklı olduğu düşünülüyorsa , NKB'nin preeklampitik ve normotensif gebelerde uterin venöz kan düzeyleri arasında belirgin farklılık olması gerekiyordu çünkü NKB uterin venlerden direk olarak intervillöz alana geçmektedir şeklinde sonuçlarını yorumlamışlardır.

Bu sonuçlar Page'in 3.trimester preeklampitik gebelerde NKB düzeyini çok yüksek bulması ve normotensiflerde ölçülemeyecek kadar az bulması ile ilgili çalışmasını desteklememektedir. Page ve arkadaşları normotensif gebelerde sadece termde yakın dönemde hafif bir NKB artışı tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise, her iki grubun doğum öncesi Maternal NKB düzeyleri karşılaştırıldığında, preeklampsi grubunda bir miktar yükseklik olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Yine Dietmar ve arkadaşlarının (146) çalışmasında da en yüksek NKB düzeyine gebeliğin geç döneminde ulaşılmış ancak Page'in bulgularının tersine normotensiflerde daha yüksek bulunmuş.

D'anna ve arkadaşlarının (147) normotensif gebeler üzerindeki çalışmasında ise anlamlı olmayan ama gebelik boyunca artan ve termde en yüksek düzeye ulaşan NKB düzeyi tespit etmişlerdir.

I'joa ve arkadaşlarının (148) 2004 yılında, gebeliğin 10.ve 20.haftasında, preeklampsi ve IUGR ile ilgili semptomlar ortaya çıkmadan maternal dolaşımında NKB düzeyini araştırdıkları çalışmalarında, preeklampitik gebelerde normotensif gebelerden anlamlı bir farklılık bulamamışlardır.

Bizim çalışmamızda, preeklampsi grubundaki hastaları ciddi ve hafif preeklampsi hastaları olarak ayırıp maternal ve plasental NKB düzeylerini incelediğimizde, ciddi preeklampsi grubunda maternal NKB düzeylerinde anlamlı bir yükseklik bulunmuştur. Halbuki maternal NKB düzeyi preeklampsi grubunda kontrol grubu hastalarına göre daha yüksek bulunsa da bu istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik olarak kabul edilmemiştir çünkü diğer çalışmalardaki sonuçlardaki gibi termdeki normotensif gebelerde de bir miktar maternal NKB düzeyi

yüksekliği bizim hasta grubumuzda da görülmüştür

Page ve arkadaşlarının, NKB'nin periferik NK3 ve NK1 reseptörleri üzerinden monosit ve trombositler üzerine etkili olduğu ve HELLP sendromu gelişimine neden olduğunu savunmuşlardır (34). Dietmar ve arkadaşlarına göre, eğer ki NKB periferik reseptörler ve trombositler üzerinden etkiliyse, HELLP sendromunda trombositopeniye bağlı olarak düzeyinin çok daha az olması gerekirdi, kaldı ki daha yüksek NKB düzeyi tespit edilmiştir (146).

Page'in hipotezinin aksine, Dietmar ve arkadaşları, NKB'nin preeklampsinin patogenezinde rol oynamayabileceğini, sağlıklı gebelerde yükselen NKB düzeyini ise ya ilerleyen gebelik haftasına ya da vazoaaktif maddelerle olan negatif ilişkiye veya endojen inhibitör endopeptidaz düzeyindeki değişikliklere bağlı olarak gelişmiş olabileceğini savunmuşlardır (146). NKB'nin, preeklampsideki rolünün kesinlik kazanabilmesi için taşıkinin ve taşıkinin yıkım enzimleri ile ilgili daha geniş çaplı çalışmalara gereksinim olduğunu vurgulamışlardır.

Gebelik sırasında ve insan vücudunda taşıkininlerin ve reseptörlerinin ekspresyonlarının tam olarak tanımlanması ile sirkülasyondaki yüksek dozdaki NKB'nin etkilerini anlayabilmek çok kolay olacaktır. Preeklampsi hastalarının semptomlarının çok çeşitli olması ve hastadan hastaya ağır veya hafif tablolarla ortaya çıkmasından dolayı tek bir tedavi yönteminin benimsenmesinde zorluklar göstermektedir. Neden bir hastada sadece ciddi hipertansiyon gelişirken, bir diğerinde konvülsiyonlar geliyor veya birbaşkasında sadece orta derecede tansiyon yükselmesi gözleniyor? Acaba hipertansiyon mu yoksa konvülsiyonlar mı veya her ikisi de mi tedavi edilmelidir? Şuanki bilgilerimiz ışığında bu sorulara tam anlamıyla cevap veremiyoruz

Etkilenen kişinin vücudunda NK reseptör ekspresyonunun farklılıklar göstermesi hastalar arasındaki farklı klinik tabloların gelişmesinin nedeni olabilir. Bazı gebelerde beyindeki NK1 reseptör densitesinin daha yoğun olması konvülsiyonlara daha eğilimli olmasını açıklayabilir. Aynı zamanda, NK reseptörlerindeki mutasyonlar NKB'nin NK1 ve NK2 reseptörlerine normalden daha çok afinite göstermesine yol açarak preeklampsiden etkilenen organ ve kan

damarlarında daha yoğun reaksiyon gelişimine yol açmaktadır. Ayrıca farklı reseptör yapılarının da gelişmesi de sözkonusu olabilir.

Bizim çalışmamız göstermiştir ki, NKB plasentadan salgılanmakta ve hem fetal hem maternal sirkülasyona karışmaktadır. Page ve ark (2000) 3.trimester preeklampitik gebelerde nanomolar miktarda NKB konsantrasyonu tespit ettiler ve erken gebelikde artmış NKB düzeyinin preeklampsi ve hipertansiyonun bir göstergesi olabileceğini ifade ettiler. Page'in bu hipotezini doğrulayabilmek için daha birçok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada NKB'nin preeklampitik ve normal gebeliklerdeki miktarını araştırdık ve NKB'nin preeklampsi ile ilişkisi açısından önemli veriler sağladık.

KAYNAKLAR

1. Chesley L.C. Hypertensive disorders in pregnancy. New York: Appleton-Century-Crofts, 1978-225
2. Gary AD. Cotton DB: Management of Severe Preeclampsia and Eclampsia. Critical Care Clinics, Obstetrics Emergencies. Vol.7, No:4 October 1991, pp:829-50, WB Saunders Company
3. Gant NF. Seminars in perinatology. Vol.18 No:2 April 1994, pp:70-78
4. Sibai BM. Hypertension in pregnancy. in Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL, eds. Obstetrics: Normal and problem Pregnancies. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1996; 935-996
5. Berg C.J., Atrash H.K., Konin L.M., Tucker M. Pregnancy related mortality in US. 1987-1990. Obstet Gynecol 1996; 88:161.
6. Erden AÇ, Yayla M (1993) Preeklampsi ve eklampside maternal fetal morbidite mortalite. Perinatoloji; 1:24-30.
7. Loudon L. Some historical aspects of toxemia of pregnancy: a review Br J Obstet Gynaecol 1991; 98:853-858.
8. Chesley L.C. A short history of eclampsia. Obstet Gynecol 1985; 3:599-602
9. Arisan K. Doğum Bilgisi. 3. Baskı. İstanbul 1989; 970-1010
10. ACOG Technical Bulletin. Washington, DC: American College of Obstetrics and Gynecology 1996; 12-13.
11. De Alvarez RR: Preeclampsia-Eclampsia and other gestational edema-proteinuria-hypertension Disorders (GEPH). in Benson R.C. (ed). Current Obstetric and Gynaecologic Diagnosis and Treatment Lange Medical Publications. Los Altos, California, 4th ed. 1982, pp. 738-744.
12. Den Quden M, Cohen-Overbeck TE, Wladimiroff JW: Uterine and fetal umbilical artery flow velocity waveforms in normal first trimester pregnancies. Br J Obstet Gynaecol

1990;97:716

13. Rajkovic A, Makinov MR. Plasma homocysteine concentrations in eclamptic and preeclamptic African women postpartum. 1999 *Obstet Gynecol* 94: 355-63.
14. National High Blood Pressure Education Program working group. Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*; 1990; 163:1689.
15. Management of Preeclampsia, ACOG Technical Bulletin, No:91 Washington DC, The American College of Obstetricians and Gynecologists, February 1986, Liffard RW, August P, Chesley LC. National High Blood Pressure Education Program Working Group: Report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 163:1689- 1712.
16. Davey DA, MacGillivray I (1988) The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*;158:892-98.
17. Sibai BM: Medical disorders in pregnancy, including hypertensive diseases. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1991,3:28-40.
18. Sibai BM: Medical disorders in pregnancy, including hypertensive diseases. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1991,98:853.
19. Cunningham FG, Leveno KJ: Maternal age and outcome of pregnancy, *N Engl J Med* 1990, 323:414-415.
20. Eskenazi B, Pensler L, Sidney S: A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA* 1991,266:237-241.
21. Chesley LC, Cooper DW (1986) Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendant of eclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol*;93:898.
22. Sibai BM: Preeclampsia-eclampsia. Current problems in obstetrics, Gynecology and Fertility 1990; 13: 1-20.
23. Chesley LC, Anitto JE: Pregnancy in the patient with hypertensive diseases. *Am J*

Obstet Gynecol 1977,53:372.

24. Dekker GA, Van Geijn HP: Hypertensive disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992, 4:10-27.
25. Robbilar PY, Hulsey TC, Perianin J et al. (1994) Association of pregnancy induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet*;344:973-75.
26. Klonoff-Cohen HS, Savitz DA, Cefalo RC, McCann MF (1989) An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *JAMA*;262:3143-47.
27. Sibai BM: Immunologic aspects of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1991, 34:27-34.29.
Brdequez AD, Mc Nerney R, Frieri M, Verma UL, Tejani N: Cellular immunity in preeclampsia: alterations in T-lymphocyte subpopulations during early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991,77:859-862.
30. Redman CWG., Bodmer JG, Bodmer FF: HLA Antigens in severe preeclampsia. *Lancet* 1978; 2:397.
31. Amgrimsson R, Bjornsson S, Geirsson RT, Bjornsson H, Walker JJ, Snaedal G: Genetic and familial predisposition to eclampsia and a defined population. *Br J Obstet Gynaecol* 1990, 97:762- 769.
32. El-Roeiy A, Myers S A, Gleicher N (1991) The relationship between autoantibodies and Intrauterine growth retardation in hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*;164:1253-61.
33. Salaş SP (1999) What causes pre-eclampsia? *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology*;13(1):41-57.
34. Page, E.W(1939) The relation between hydatid moles, relative ischemia of the gravid uterus, and the placental origin of eclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*,37,291-293.
35. Robertson WB, Khong TY, Brosens I et al. (1986) The placental bed biopsy: review from

three European centers. *Am J Obstet Gynecol*; 155:401-12.

36. Sheldon H.Chery, Invin R. Merkatz.Preeclampsia and hypertensive disorders.

Complications of pregnancy: Medical,surgical,gynecologic,psychosocial and perinatal 4 ed,1991;28:477.

37. Roberts JM, Redman CWG (1993) Preeclampsia: more than pregnancy induced hypertension. *Lancet*; 341:1447-51.

38. Bernhelm J (1997) Hypertension in pregnancy. *Nephron*; 76:254-63.

39. Pijnenborg, R., Dixon,G., Robertson, W.B. & Brosens, I. (1980) Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta* , 1,3-19.

40. Pijnenborg, R., Bland, J.M., Robenson, W.B., Dixon, G.&Brosens, I.(1983) The pattern of interstitial trophoblastic invasion of the myometrium in early human pregnancy. *Placenta*, 2, 303- 316

41. Campbell, E.A., Limon, E.A., Wolfe, C.D., Scraggs, P.R., Jones, M.T. & Lowry, P.J. (1987) Plasma CRH concentrations during pregnancy and parturition . *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 64,1054-1059.

41. McLean, M., Bisits, A., Davies, J., Woods, R., Lowry, P. & Smith, R. (1995) A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nature Medicine*, 1, 460-463.

42. Ahmed, L, Glynn, B.P., Perkins, A.V., Castro, M.G., Rowe, J., Morrison, E. & Linton, E.A.(2000) Processing of procorticotropin-releasing hormone (pro-CRH): molecular forms of CRH in normal and preeclamptic pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85, 755-764.

43. Page, N.M., Woods, R.J., Gardiner, S.M., Lomthaisong, K., Gladwell, R.T., Butlin D.j., Manyonda, I.T. & Lowry, P.J.(2000) Excessive secretion of neurokinin B during the third trimester causes pre-eclampsia. *Nature*,405, 797-800.

44. Mastrangelo, D., Mathison, R., Huggel, H.j., Dion, S., D'Orleans-Juste, P., Rhaleb, N.E., Drapeau, G., Rovero, P.& Regoli, D.(1987) The rat isolated portal vein: a preparation

- sensitive to neurokinins, particularly neurokinin B . *European Journal of Pharmacology*, 134, 321-326.
45. D'Orleans-Juste, P., Claing, A., Telemaque, S., Warner, T.D. & Regoli D.(1991) Neurokinins produce selective vasoconstriction via NK-3 receptors in the rat mesenteric vascular bed. *European Journal of Pharmacology* , 204,329-334.
46. Thompson , G.W., Hoover D.B., Ardell, J.L. & Amour, J.A., (1998) Canine intrinsic cardiac neurons involved in cardiac regulation possess NK-1,NK-2 and NK-3 receptors. *American Journal of Physiology- Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*,44,1683-1689.
47. Gesce, A ., Kis, B., Mezei, Z. & Teledgy, G. (1996) The effect bradykinin and substance B on the arachidonate cascade of platelets. *Immunopharmacology*, 33, 167-170.
48. Perretti, M., Ahluwalia, A., Flower, R.J. & Manzini, S. (1993) Endogenous tachykinins play a role in IL-1-induced neutrophil accumulation : involvement of NK-1 receptors. *Immunology*, 80, 73-77.
49. lansen, I., Alafaci, C., McCulloch , J., Uddman , R. & Edvinsson, L. (1991) Tachykinins (substance P, neurokinin A neuropeptide K, and neurokinin B) in the cerebral circulation vasomotor responses in vitro and in situ. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 11, 567-575.
51. Li,H.,Dakour,J.,Jacobs,S.&Morrish,D.W.(2001) Neurokinin B (NKB) regulation in the placenta. *Placenta*,22,P41.
52. Lauria,M,R., Standley,C.A., Sorokin.Y., Yelian,F.D.&Cotton,D.B.(1999) Adrenomedullin levels in normal and preeclamptic pregnancy at term.*Journal of the Society of for Gynecological Investigation*, 6,318-321.
53. Murad,F.(1994) regulation of cytosolic guanylyl cyclase by nitric oxide:the NO-cyclic GMP signal transduction system. *Advances in Pharmacology*,26,19-33.
54. Benyo,Z.,Gorlach,C.&Wahl,M. (1998) Involvement of thromboxane A2 in the mediation

- of the contractile effect induced by Inhibition of nitric oxide synthesis in isolated rat middle cerebral arteries *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 18,616-618.
55. Wang,W.&Diamond,S.L.(1997) Does elevated nitric oxide production enhance the release of prostacyclin from shear stressed aortic endothelial cells? *Biochemistry and Biophysics Research Communications*, 28,748-751.
56. Sarrel,P.M, Lindsay,D.C., Poole-Wilson,P.A.&Collins,P. (1990) Hypothesis:inbition of endothelium-derived relaxing factor by haemoglobin In the pathogenesis of pre-eclampsia. *Lancet*,336,1030-1032.
57. Gude,N.M., Boura,A.L, King.R.G., Brennecke,S.P., Jamal,O.S., Smith,R.&Walters,W.A. (1992) Evidence for Inhibition by endothelium-derived relaxing factor of thromboxane A2 receptor-mediated vasoconstriction in the fetal vessels of the -human perfused placenta. *Placenta*,13,597-605.
58. Yallampalli,C.&Garfield,R.E.(1993) Inhibition of nitric oxide synthesis in rats during pregnancy produces signs similar to those of preeclampsia. *American Joumaf of Obstetrics and Gynecology*,169,1316-1320.
59. Seligman S, Buyon J, Clancy R et al. (1994) The role of nitric oxide In the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*; 171:944-48.60. Helmbrecht,G.D., Farhat,M.Y., LochbaumJL, Brown,H,E., Yadgarova,K.T., Egünton, G.S.&Ramwell,P.W. (1996) 1-argInine reverses the adverse pregnancy changes induced by nitric oxide synthase inhibition in the rat. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 98,803-806.
61. Facchinetti,F., Longo,M., Piccinini,F., Neri,I.&Volpe,A.(1999) 1-argInine infusion reduces blood pressure in preeclampsic women through nitric oxide release. *Journal of Society of for Gynecological Investigation*,6,202-207.
62. Norris,L.A., HigginsJ.R., Darling.M.R., Walshe, J.J.&Bonnar, J.(1999) Nitric oxide in the uteroplacental, fetoplacental and peripheral circulations in preeclampsia.

Obstetrics and Gynecology,93,958-963.

63. Lowe,D.T. (2000) Nitric oxide dysfunction in the pathophysiology of preclampsia.

Nitric Oxide,4,441-458.

64. Nobunaga.T., Tokugawa,Y., Hashimoto,K., KImura,T., Matsuzaki,N., Nitta,Y., Fujita,T., Kidoguchi,K.L, Azuma,C.&Saji,F.(1996) Plasma nitric oxide levels in pregnant patients with preeclampsia and hypertension. Gynecology and Obstetrics

Investigation,41189-193.

65. Garmendia,J.V., Gutierrez,Y., Blanca,l., Bianco,N.E.&De SanctisJ.B. (1997) Nitric oxide in different types of hypension during pregnancy.CHnical Science(Colchester),93,413-421.

66. Zuspan FP.Problems encountered in the treatmant of pregnancy-induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 1978;131:591-7.

67. Roberts JM. Pregnancy-related hypension. In: Creasy RK, Resnik R. eds. Maternal Fetal Medicine:principles and practice. Philedelphia: WB Saunders, 1989.

68. James M., Roberts MD, Robert N., Taylor MD,PhD, Thomas J.Musci,MD, George M.Rodgers,MD,PhD, Cari A.Hubel.Phd, and Margaret K.McLaughlin,PhD. Preeclampsia:An endothelial celi disorder.Am J Obstet Gynecol 1989; 161:1200-4.

69. Hayman,R.,MRCOG, Brockelsby,J.,MB, BS,Kenny,L.,MB,ChB, and Baker ,P.,DM.J Soc Gynecol Invest 1999;6:3-10.

70.Spargo B,Mc Cartney CP,Winemiller R.Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy.Arch Pathol 1959;68:593-9

71.Campbell DM.Campbell AJ.Evans blue disappearance rate in normal and preeclamptic pregnancy.Clin Exp Hypertens 1983;2:163-9.72.Friedman SA, Taylor RN, Roberts JM. Pathophysiology of preeclampsia.Clin Perinatol 1991;18:661-82.

73. Roberts JM, Redman CWG (1993) Preeclampsia: more than pregnancy induced hypertension. Lancet;341:1447-51.

74. Davies JA, Prentice CRM. Coagulation changes in pregnancy induced hypertension and growth retardation. In: Greer IA, Turpie AGG, Forbes CD, eds. Haemostasis and thrombosis in obstetrics and gynaecology. London: Chapman and Hall, 1992:143-62.
75. Baker PN. The prediction of preeclampsia. *Curr Obstet Gynaecol* 1993;3:69-74.
76. McCarthy AL, Woolfson RG, Raju SK, Roston L (1993) Abnormal endothelial cell function of resistance arteries from women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*; 168:1323-30.
77. Bolton TB, Lang RJ, Takewaki T. Mechanism of action of noradrenaline and carbachol on smooth muscle guinea-pig anterior mesenteric artery. *J Physiol* 1984;351:549-72.
78. Ashworth JR, Baker PN, Warren AY, Johnson IR. The mechanisms of endothelium-dependent relaxation in myometrial resistance vessels and their alterations in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 1998; in press.
79. Page N.M. The endocrinology of pre-eclampsia. *Clinical Endocrinology* (2002) 57, 413-423.
80. Wang Y, Walsh S W, Guo J, Zang J (1991) Maternal levels of prostacycline, thromboxane and prostacycline in preeclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxide and vitamin E in maternal blood. *Am J Obstet Gynecol*; 165:1690-1700.
81. Walsh S W, Wang Y (1993) Deficient glutathione peroxidase activity in preeclampsia is associated with increased placental production of thromboxane and lipid peroxidases. *Am J Obstet Gynecol*; 169:1456-66.
82. Chesley LC (1972) Plasma and red cell volumes during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*; 112:440-50.
83. Kenny L, Baker PN (1999) Maternal pathophysiology in preeclampsia. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology*; 13(1):59-75.
84. Brown MA, Zammit VC, Mitar DM (1992) Extracellular fluid volumes in pregnancy induced hypertension. *Journal of Hypertension*; 10:61-68.
85. Baker PN, Broughton PF, Symonds EM (1991) Platelet angiotensin binding sites in normotensive and

hypertensive women. *Br J Obstet Gynaecol*;98:436-40

86. Wallenburg HCS (1988a) Prevention of hypertensive disorders in pregnancy.

Experimental Hypertension in Pregnancy; B7:121-37 ref. Salaş SP (1999) What causes preeclampsia. *Baillie's Clinical Obstetrics and Gynaecology*; 13 (1):41-57.

87. Beneditti TJ, Cotton DB, Read JC, Miller FC (1980) Haemodynamic observations in severe preeclampsia with a flow directed pulmonary artery catheter. *Am J Obstet Gynecol*; 136:465-70.

88. Easterling TR, Beneditti TJ, Schmucker BC, Millard SP (1990) Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancy: a longitudinal study. *Obstet Gynecol*;76:1061-69.

89. Sili PR, Lindt T, Walker W (1985) Platelet values during normal pregnancy. *Br J Obstet*

90. Stubbs TM, Lazarchick J, Dorsten van JP et al. (1986) Evidence of accelerated platelet production and consumption in non-thrombocytopenic preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*;155:263-65.

91. Burrows RF, Hunter DJ, Andrew M, Kelton JG (1987) A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. *Obstet Gynecol*; 70:334-38.

92. Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B et al. (1992) Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*;79:14-18.

93. Redman CW, Allington MJ, Bolton FG, Stirrat GM (1977) Plasma prothrombin globulin in preeclampsia. *Lancet*;2:248.

94. Weiner CP, Brandt J (1982) Plasma antithrombin III activity in normal pregnancy. *Obstet Gynecol*;56:601-603.

95. Brenner B, Lanir N, Thaler I (1996) HELLP syndrome associated with factor V R506 Q mutation. *Br J Hematol*;92:999-1001.

96. Girling JC, Dow E, Smith JH (1997) Liver function tests in preeclampsia:

importance of comparison with a reference range derived for normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*; 104:246-50.

97. Arias F, Mancilla-Jimenes R (1976) Hepatic fibrinogen deposits in preeclampsia. *New Eng J Med*;295:578-82.98. Sheehan HL, Lynch JB .*Pathology of Toxaemia of Pregnancy*.

London :Churchill, Livingstone,1973.

99. Oosterhof H, Voorhoeve PG, Aamoudse JG (1994) Enhancement of hepatic artery resistance to blood flow in preeclampsia in presence or absence of HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol*; 171:526-30,

100. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335:569-576.

101. Moore MP, Redman CW (1983) Case control study of severe preeclampsia of early onset. *BMJ*;287:580-83.

102. Hayashi TT. The effect of Benemid on uric acid excretion in normal pregnancy and in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1957 ;73 :17-22.

103. Pollak VE, Nettles JB. The kidney in toxemia of pregnancy :A clinical and pathologic study based on renal biopsies. Med focal segmental glomerulosclerosis: *Pathology, histological* cine 1960 ;39 :469-526.

104. Conrad KP, Lindheimer DL. Renal and Cardiovascular Alterations. In :Chesley's *Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 2nd Ed. Stamford, CT :Appleton & Lange, 1999, pp 287-297.

105. Schiff E, Friedman SA, Kao L, Sibai BM (1996) The importance of urinary protein excretion in the conservative management of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*; 175:1313-16.

106. Schwartz MM, Korbet SM. Primary variants and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 1993 ;22 :874-883.

107. Naidu K, Moodley J, Corr P, Hoffman M (1997) SPECT scan and transcranial Doppler sonographic findings in eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*;104:165-72.

108. Port JD, Beauchamp NJ Jr. Reversible intracerebral pathologic entities

mediated by vascular autoregulatory dysfunction. *Radiographics* 1998; 18:353-367.

109. Sheehan HL, Lynch JB. *Pathology of Toxaemia of Pregnancy*. London: Churchill, Livingstone, 1973, pp 524-553.

110. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. editors. *Williams Obstetrics*. Stamford: Appleton and Lange, 2001:567-618.

111. Govan ADT. The pathogenesis of eclamptic lesions. *Pathol Microbiol* 1961; 24: 561-575.

112. Villar MA, Sibai BM, Moretti M et al. (1989) The clinical significance of elevated mean arterial blood pressure in the second trimester and a threshold increase in systolic and diastolic blood pressures during the third trimester. *Am J Obstet Gynecol*; 160:419. 113
. Chesley LC (1985) Diagnosis of preeclampsia. *Obstet Gynecol*; 65:423.

114. Ferrazzani S, Caniso A, De Carolis S, Martino IV, Mancuso S (1990) Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol*; 162:366.

115. Friedman EA, Neff RK. Pregnancy outcome as related to hypertension, edema, and proteinuria. In: Lindheimer MD, Katz AI, Zuspan FP. Editors. *Hypertension in pregnancy*. New York: Wiley, 1976:13 ref. Cunningham FG, Leveno KJ. editors. *Williams Obstetrics*. Stamford: Appleton and Lange; 1997:693-744.

116. Brown CEL, Cunningham FG, Priehard JA (1987) Convulsions in hypertensive, proteinuric primiparas more than 24 hours after delivery: Eclampsia or some other cause. *J Reprod Med*; 32.

117. Barlon JR, Rieley CA, Adamec TA et al. (1992) Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol*; 167:1538.

118. Sibai BM, Taslimi MM, El Nazer A et al. (1986) Maternal perinatal outcome associated with the syndrome of HELLP and low platelets in severe preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*; 55:501-509.

119. Sibai BM (1990) The HELLP syndrome: much ado about nothing. *Am J*

ObslGynecol;162:311.

120. Tezcan S, Alpay E, Turhanoglu B, Unsur V (1990) Hipertansiyonla gebede maternal ve fetal prognoz. Z. Kamil Bul teni; 22(2): 809 ref. Erden AÇ, Yayla M (1993)-Preeklampsi ve eklampside maternal fetal morbidite mortalite. Perinaloloji; 1:24-30.

121. Ayhan A, Bıyıklı S, Kişnişçi H, Erdoğan M (1980) Gebelik toksikozlarında Perinatal ve maternal mortalite. Hacettepe Tıp Cerrahi Bülteni; 13:407 ref. Erden AÇ, Yayla M (1993) Preeklampsi ve eklampside maternal fetal morbidite monalite. Perinaloloji; 1:24-30.

122. Sibai B.M, Ramadan MK, Usta I et al. (1993) Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol; 169:1000.

123. Audibert F, Friedman SA, Frangich AY, Sibai BM (1996) Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol; 175:460-64.

syndrome: Subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. Am J Obstet Gynecol;172:125.

124. Sullivan CA, Magann EF, Perry KG et al. (1994) The recurrence risk of the syndrome of HELLP in subsequent gestation. Am J Obstet Gynecol; 171:940.

125. Martin JN, Blake PG, Perry KG et al. (1991) The natural history of HELLP syndrome: Patterns of disease progression and regression. Am J Obstet Gynecol;164:1500-13.

126. Martin JN, May WL, Magann EF et al. (1999a). Early risk assesment of severe preeclampsia: Admission battery of symptoms and laboratory tests to predict likelihood of subsequent significant maternal morbidity. Am J Obstet Gynecol; 180:1407-14.

128.Pritchard JA,Cunningham FG,Pritchard SA et al.How often does maternal preeclampsia-eclampsia incite thrombocytopenia in the fetus?Obstet Gynecol 1987;69:292-297.

129. Şen C, Madazlı R, Erdiñç S ve ark. (1992) Gebelik ve hipertansiyonda klinik yönetim. K.Doğum Dergisi;8(1):9.

130. Conde-Agudelo A, Lede R, Belizan J (1994) Evaluation of methods used in the prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*;49:210-22.
131. Degani S, Abinader E, Eibschitz I et al (1985) Isometric exercise test for predicting gestational hypertension. *Obstet Gynecol*;65:652-54.
132. Visser W, Wallenburg HCS (1999) Prediction and prevention of pregnancy induced hypertensive disorders. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology*;13(1): 131-56.
133. Gani NF, Daley GL, Chand S et al. (1973) A study of angiotensin n pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clinic Invest*;52:2682-89.
134. Beksaç MS (1993) Hyperandrogenism. Aksel S, Beksaç MS. *Reproductive endocrinology and infertility Ankara Medical Network*, 265
135. Murphy JF, O'Riordan J, Newcombe RG et al. (1986) Relation of haemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *Lancet*; 1:992-95.
136. Magann EF, Martin JN (1995) Laboratory evaluation of hypertensive gravidas. *Obstet Gynecol Surv*;50:138-45.
137. Ahmed Y, Van Iddekinge B, Paul C et al (1993) Retrospective analysis of platelet numbers and volumes in normal pregnancy and in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*;100:216-20.
138. Rodriguez MH, Masaki Di, Mestman J et al. (1988) Calcium/creatinine ratio and microalbuminuria in the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*; 159:1452-55.
139. Atkinson MW, Maher JE, Owen J et al. (1994) The predictive value of umbilical artery Doppler studies for preeclampsia or fetal growth retardation in a preeclampsia prevention trial. *Obstet Gynecol*;83:609-12
140. Villar J, Repke JT: Calcium supplementation during pregnancy may reduce preterm delivery in high-risk populations. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 163:1124-1131.
141. Schiff E, Barkai G, Ben-Baruch G, Mashiach S. Low-dose aspirin does not influence the clinical course of women with mild pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1990, 76:742-744.

- 142.Lim K. H. et al. Human cytotrophoblast differentiation/ invasion is abnormal in pre-eclampsia.Rev.Reprod.1, 107-116 (1996)
- 143.Boguski, MS., Lowe, T. M dbEST_database for 'expressed sequence tags' Nature Genet. 4, 332-333 (1993)
- 144.Douglas KA, Redman CW (1994) Eclampsia in the United Kingdom. Br Med J309:1395-400
- 145.Sakamoto R, Osada H, Seki K.Profile of neurokinin B concentrations in maternal and cord blood in normal pregnancy Clinical Endocrinology 58 597-600(2003)
- 146.Dietmar S, Scalera F, Fischer T, Marx S. Neurokinin B peptide serum levels are higher in normotensive pregnant women than in preeclamptic pregnant women Am J Obstet Gynecol 1418-1421(2003)
- 147.D'anna R, Corrado F, Baviera G.Neurokinin B peptide levels in normal pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;4246:1-2
- 148.Tjoa M. L., Lomecky M, Martens F, Wijk I. Neurokinin B levels in maternal circulation during early pregnancy Clin Chem Lab Med 2004;42(6);611-613