

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

**NORMAL VE PREEKLAMPTİK GEBELERDE PLAZMA TROMBİN İLE
AKTİVE EDİLEBİLEN FİBRİNOLİZ İNHİBİTÖR DÜZEYİ
VE UTERİN ARTER DOPPLERİ BAKILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Şafak GENÇ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mansur KAMACI**

VAN-2011

DİPNOT: Bu çalışma YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2009-TFU-U061 nolu proje olarak desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER	SAYFA
1. KISALTMALAR.....	4
2. ÖNSÖZ.....	6
3. ÖZET.....	7
4. SUMMARY.....	9
5. GİRİŞ VE AMAÇ.....	11
6. GENEL BİLGİLER.....	14
6.1. PREEKLAMPSİ.....	14
6.1.1. TERMİNOLOJİ.....	14
6.1.2. SINIFLANDIRMA.....	14
6.1.3. İNSİDANS.....	16
6.1.4. RİSK FAKTÖRLERİ.....	16
6.1.5. ETYOLOJİ.....	17
6.1.6. PATOFİZYOLOJİ.....	19
6.1.7. MORFOLOJİK VE FONKSİYONEL ORGAN DEĞİŞİKLİKLERİ..	23
6.1.7.1. Kardiyovasküler sistem.....	23
6.1.7.2. Santral sinir sistemi ve beyin.....	23
6.1.7.3. Hematopoetik sistem.....	24
6.1.7.4. Böbrekler.....	24
6.1.7.5. Karaciğer.....	24
6.1.7.6. Plasenta.....	25
6.1.7.7. Endokrin sistem.....	25
6.1.8. TANI.....	25
6.1.8.1. Laboratuvar testleri.....	25
6.1.8.2. Klinik ve tanı.....	26
6.1.8.3. Tanı koymak için yapılabilecek testler.....	27
6.1.9. MATERNAL VE FETAL KOMPLİKASYONLAR.....	28
6.1.10. PREEKLAMPSİNİN KLİNİK YÖNETİMİ.....	28
6.2. DOPPLER ULTRASONOGRAFİ.....	38
6.2.1. DOPPLER TEORİSİ.....	38
6.2.2. DOPPLER İNDEKSLERİ.....	39

6.2.3. ENSTRÜMANTASYON.....	41
6.2.4. OBSTETRİDE DOPPLER ULTRASONOGRAFİNİN KULLANIMI.	42
6.2.5. UTERİN ARTER DOPPLERİ.....	43
6.2.5.1. Normal Uterin Arter Doppler Dalga formu.....	44
6.2.5.2. Anormal Uterin Arter Dalga Formları.....	44
6.3. TAFİ (Trombin ile aktive edilebilen fibrinoliz inhibitör)	45
6.3.1. GİRİŞ.....	45
6.3.2. KARBOKSİPEPTİDAZLAR.....	45
6.3.3. TAFİ'NİN KEŞFİ.....	46
6.3.4. TAFİ'NİN KARAKTERİZASYONU.....	46
6.3.5. TAFİ'NİN GENOMİK ORGANİZASYONU.....	47
6.3.6. TAFİ'NİN SENTEZİ.....	48
6.3.7. TAFİ'NİN FİBRİNOLİZDEKİ ROLÜ.....	48
6.3.8. TAFİ'NİN YENİDEN DÜZENLENMİŞ KAN KOAGÜLASYON MO- DELİNDEKİ ROLÜ.....	50
7. GEREÇ ve YÖNTEM.....	54
8. BULGULAR.....	57
9. TARTIŞMA.....	70
10. SONUÇ.....	76
11. KAYNAKLAR.....	77

1. KISALTMALAR

aa.: Aminoasit

ACOG: American College of Obstetrics and Gynecology

AEBP1: Adiposit Artırıcı Bağlayıcı Protein 1

ALT(SGPT): Alanin Transaminaz

APC: Aktive Protein C

aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

Arg: Arginin

ark.: Arkadaşları

AST(SGOT): Aspartat Transaminaz

bp: Base Peer

CP: Karboksipeptidaz

CPB: Karboksipeptidaz B

CPI: Karboksipeptidaz İnhibitörü

CPN: Karboksipeptidaz N

CPR: Karboksipeptidaz R

CPU: Karboksipeptidaz U

CPZ: Karboksipeptidaz Z

Cw: Sürekli Dalga

DİK: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

dk: Dakika

dl: Desilitre

EC: Endotel Hücresi

F: Faktör

gr: Gram

HCG: Human Koryonik Gonadotropin

HELLP: Hemoliz, Yükselmiş Karaciğer Enzimleri, Trombositopeni

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

HPL: Human Plasental Laktojen Hormonu

INR: International Normalized Ratio

IU: İnternasyonal Ünite

IUGK: İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı
iv: İntravenöz
kDa: Kilodalton
kg: Kilogram
Lys: Lizin
LDH: Laktat Dehidrogenaz
mg: Miligram
ml: Mililitre
mm³: Milimetre Küp
mmHg: Milimetre Civa
ng: Nanogram
NO: Nitrik Oksit
NST: Non Stres Test
PA: Plazminojen Aktivatörleri
PAI-1: Plazminogen Aktivatör İnhibitörü-1
PGI₂: Prostaglandin
PG: Prostoglandin
PI: Pulsatil indeks
PT: Protrombin Zamanı
Pw: Değişken Dalgalı
RDS: Respiratuvar Distress Sendromu
RI: Rezistans İndeksi
S/D: Sistolik/Diastolik Oran
TAFİ: Trombin İle Aktive Edilebilen Fibrinoliz İnhibitör
TF: Doku faktörü
TFPI: Doku Faktör Yolak İnhibitörü
TM: Trombomodulin
tPA: Doku Plazminojen Aktivatörü
uPA: Ürokinaz Benzeri Plazminojen Aktivatörü
WBC: Lökosit

2. ÖNSÖZ

Tez konumun belirlenmesinde büyük bir titizlik gösterip, tezimin başlamasından bitimine kadar her konuda fikirlerini ve yardımlarını benden esirgemeyen, uzmanlık eğitimim sürecinde engin bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, her zaman yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm değerli anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Mansur KAMACI'ya;

Eğitimim süresince sonsuz bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde büyük emeği olan Sayın Prof. Dr. Hanım Güler ŞAHİN'e, Sayın Doç. Dr. Ali KOLUSARI'ya, Sayın Doç. Dr. Recep YILDIZHAN'a, Sayın Doç. Dr. Ertan ADALI'ya, Sayın Yrd. Doç. Dr. Mertihan KURDOĞLU'na, Sayın Yrd. Doç. Dr. Zehra KURDOĞLU'na ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Ayşe GÜLER'e;

Kliniklerinde rotasyon yaptığım ve eğitimime katkısı olan tüm hocalarıma;

Tezimin laboratuvar çalışmalarında emeği olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU'na;

Tezimin gerçekleşmesinde katkısı olan YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na;
5 yıl boyunca çalışma ortamını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize;

Beni yetiştirirken hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, her zaman ellerinden gelenin fazlasını yapan, bugünlere gelmemi sağlayan, çok değerli anneciğim ve babacığım;

Tanıdığım günden itibaren, sabrı ve sevgisiyle hep yanımda olan eşim Dilek GENÇ ve hayatıma neşe katan, bana yaşama gücü veren sevgili oğlum Uğur'a;

Teşekkür ederim.

Dr. Şafak GENÇ

3. ÖZET

Amaç: Fibrinolizisde rolü olan faktörlerden Plazma Trombin İle Aktive Edilebilen Fibrinoliz İnhibitör değerleri ile uterin arter Doppler indekslerinin geç başlangıçlı preeklampsi tanısı ve şiddetinin değerlendirilmesindeki rollerini araştırmak.

Materyal-Metod: Temmuz 2011 ile Ekim 2011 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde son adet tarihine göre veya ultrasonografik fetal biyometrik ölçümlerine göre 28 hafta ve üzeri gebeliği tespit edilen ve preeklampsi tanısı konulan 62 olgu (geç başlangıçlı preeklamptik gebe grubu) ile benzer yaş ve gebelik haftasında sağlıklı 27 gebe (kontrol grubu) çalışmaya dahil edilmiştir. Her iki gruptaki olguların yaşı, gravida, parite, gebelik haftası, sistolik-diastolik kan basıncı değerleri, spot idrarda protein miktarı, 24 saatlik idrarda protein miktarı, lökosit sayısı, hemoglobin değeri, trombosit sayısı, üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, koagülasyon parametreleri, Plazma Trombin İle Aktive Edilebilen Fibrinoliz İnhibitör değerleri ve uterin arter Doppler indeksleri ölçülerek birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Ayrıca bakılan parametreler arasında bir ilişki olup olmadığı da değerlendirilmiştir.

Bulgular: Geç başlangıçlı ağır ve hafif preeklamptik gebe grupları ile kontrol grubunda ortalama gebelik haftaları sırasıyla $33,48 \pm 3,32$, $34,12 \pm 3,63$ ve $33,04 \pm 3,69$ olarak bulunmuştur. Her üç grup arasında yaş, gravida, parite, gebelik haftası, lökosit sayısı ve D-dimer açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0,05$). Kontrol grubu ile kıyaslandığında geç başlangıçlı ağır preeklamptik gebe grubunda sistolik ve diastolik kan basınçları, spot ve 24 saatlik idrarda protein miktarı, hemoglobin, serum üre, kreatinin, aspartat transaminaz, alanin transaminaz, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, international normalized ratio, fibrinojen), plazma trombin ile aktive edilebilen fibrinoliz inhibitör değerleri ile uterin arter Doppler indeksleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Trombosit düzeyleri ise daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Geç başlangıçlı preeklamptik gebeler, hastalık şiddetine göre hafif ve şiddetli olarak iki alt gruba ayrıldığında; sistolik ve diastolik kan basınçları, spot ve 24 saatlik idrarda protein miktarı, hemoglobin, serum üre, kreatinin, aspartat transaminaz, alanin transaminaz, koagülasyon parametreleri, uterin arter Doppler indeksleri şiddetli preeklamptiklerde hafif preeklamptiklere göre daha yüksek tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Trombosit düzeyleri ise daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Ancak plazma trombin ile aktive edilebilen fibrinoliz inhibitör değerleri açısından aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilme-

miştir ($p>0.05$). Kontrol grubu ile kıyaslandığında geç başlangıçlı hafif preeklamptik gebe grubunda sistolik ve diastolik kan basınçları, spot ve 24 saatlik idrarda protein miktarı daha yüksek; trombosit düzeyleri ise daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Ancak hemoglobin değeri, üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, koagülasyon, plazma trombin ile aktive edilebilen fibrinoliz inhibitör değerleri ve uterin arter Doppler indeksleri anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Sonuç: Geç başlangıçlı preeklampsi tanısında hem plazma trombin ile aktive edilebilen fibrinoliz inhibitör değerleri, hem de uterin arter Doppler indeksleri yüksektir ve tanı alan olgulardaki hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde her ikiside faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, Plazma Trombin İle Aktive Edilebilen Fibrinoliz İnhibitör, Uterin Arter Doppler İndeksleri.

4. SUMMARY

Object: We aim to investigate the role of plasma levels of Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor and uterine artery Doppler indices that are involved in fibrinolysis, in the diagnosis of late onset preeclampsia and evaluation of disease severity.

Materials and Methods: A 62 cases detected by date of last menstrual period or ultrasonographic fetal biometric measurements to be in the 28 th or above gestational weeks and diagnosed with preeclampsia (late-onset preeclampsia in pregnant group) were included in the study together with 27 healthy pregnant women (control group) of similar age and gestational age. between July 2011 and november 2011 at Yuzuncu Yil University Research and Practice Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology. age, parity, gestational age, systolic and diastolic blood pressure values, the amount of protein in the urine spot, the amount of 24-hour urine protein, white blood cell count, hemoglobin value, platelet count, urea, creatinine, liver function tests, coagulation parameters, uterine artery Doppler indices and plasma levels of Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor values have been compared with each other for patients in both groups, Furthermore it was examined whether there was a relationship between parameters.

Results: The average gestational age was found to be $33,48 \pm 3,32$, $34,12 \pm 3,63$ and $33,04 \pm 3,69$ in pregnant group with late-onset severe preeclampsia, mild preeclampsia and the control group respectively. A statistically significant difference were not detected in terms of age, gravidity, parity, gestational age, white blood cells and D-dimer between the three groups ($p > 0.05$). In pregnant group with late-onset severe preeclampsia systolic and diastolic blood pressure values, the amount of protein in the urine spot, the amount of 24 hour urine protein, hemoglobin value, urea, creatinine, liver function, coagulation parameters, uterine artery Doppler indices and plasma levels of Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor values were significantly higher but platelet count was significantly lower when compared with the control group ($p < 0.05$). When late-onset preeclampsia is separated into two subgroups according to the severity of disease systolic and diastolic blood pressure values, the amount of protein in the urine spot, the amount of 24 hour urine protein, hemoglobin value, urea, creatinine, liver function tests, coagulation parameters, uterine artery Doppler indices were found to be higher in severe preeclampsia than mild preeclampsia ($p < 0.05$) but platelet count was significantly lower when compared with the mild preeclampsia group ($p < 0.05$). But statistically significant difference was not detected in

terms of plasma levels of Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor values between two groups ($p > 0.05$). In pregnant group with late-onset mild preeclampsia systolic and diastolic blood pressure values, the amount of protein in the urine spot, the amount of 24 hour urine protein were significantly higher but platelet count was significantly lower when compared with the control group ($p < 0.05$). But statistically significant difference was not detected in terms of hemoglobin value, urea, creatinine, liver function tests, coagulation parameters, uterine artery Doppler indices and plasma levels of Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor values between two groups ($p > 0.05$).

Conclusion: While both of plasma levels of Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor and uterine artery Doppler indices values are important for the diagnosis of late-onset preeclampsia and both of them may be useful for evaluation of the disease severity in diagnosed cases.

Key words: Preeclampsia, Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor, Uterine Artery Doppler Indices.

5. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi gebeliğin 20. haftasından sonra proteinüri ile beraber hipertansiyonun görülmesi ile karakterize gebeliği komplike eden, geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde maternal-fetal mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerinden biridir (1, 2).

Preeklampsi ırk, bölge ve ülkelere göre değişmekle beraber, gebelerin yaklaşık %7-10'unda ortaya çıktığı rapor edilmiş olup etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış önemli bir sorundur (3, 4).

Preeklampsinin patogenezi net olarak anlaşılamamıştır. Artmış mikrotrombogenesis veya anormal sitotrofoblast infiltrasyonunun neden olduğu uteroplasental sirkülasyon defekti preeklampsiye yol açabilir (5, 6).

Feto-maternal kan akımı yüksek debili ve düşük dirençli bir akımdır. Uterin kan akımı gebelikte 10 kat artar. Uterin arterdeki direnç düşüşü implantasyondan sonraki 4. haftadan yani intervillöz dolaşımın başlamasından sonra oluşur. Ancak esas dramatik değişiklik 2. trimesterde ortaya çıkar. Trofoblastların invazyonu ve uterusun büyümesi ile uterin damarlar düzleşir; düz kas ve kollajenin erimesi ile damar maksimum akıma izin veren bir boru halini alır.

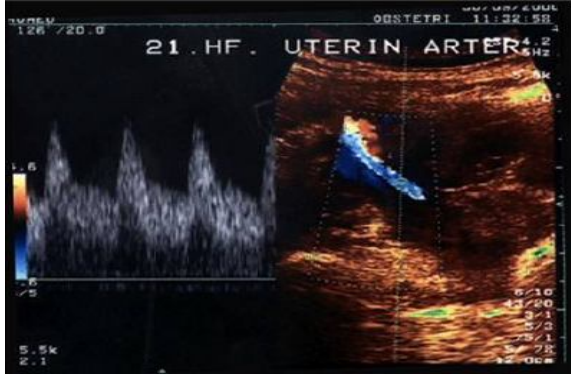
Preeklampitik gebelerde plasental yatak biyopsilerinde, olguların myometrial desidual bileşkenin ilerisindeki spiral arterlerde beklenen fizyolojik değişikliklerin olmadığı gösterilmiştir (7). Uteroplasental dolaşımda vasküler dirençte beklenen fizyolojik azalmanın olmamasının ve yetersiz trofoblastik invazyonun, hastalığın fizyopatolojisinde rolü olduğu kabul edilir. Plasentasyonun bozuk olması nedeniyle bu gebelerde uterin arter kan akımına karşı olan direnç artmaktadır (8). Böylece uteroplasental dolaşımda yüksek diastolik direnç ve plasental perfüzyonda azalma, gebelik boyunca yaklaşık 10 kat artması beklenen uteroplasental kan akımı artışının gerçekleşmemesi, sonuçta maternal fetal dolaşımın olumsuz etkilenmesi söz konusu olmaktadır.

Plasentasyon bozuklukları, preeklampsi klinik bulguları ortaya çıkmadan önce, gebeliğin 10-16. haftaları arasında oluşmakta klinik belirti ve bulguları ise genellikle 2. ve 3. trimesterde ortaya çıkmaktadır.

Doppler ultrasonografi, uteroplasental dolaşıma ait fizyolojik ve patolojik değişiklikleri noninvaziv, hızlı ve güvenilir olarak değerlendiren bir metottur (9).

Anormal uterin arter Doppler bulguları spiral arterlerde trofoblastik invazyonun hiç olmaması veya yetersiz oluşu sonucu plasental yatak vasküler yapılanmada yüksek diastolik direncin

devamlılığı sonucunda gözlenen klinik bulgulardır (1). Uterin arterde akımın bozulduğunu gösteren kriterler (a) inatçı anormal yüksek RI, (b) inatçı diastolik çentik, (c) her iki uterin arterdeki indekslerde anlamlı farklılıktır. Resim 1a'da normal uterin arter akımı, resim 1b'de ise dikrotik diastolik çentik bulunan uterin arter akımı gösterilmektedir. (10, 11).



Resim 1a



Resim 1b

Uterin arter Dopplerinde, 18.-19. gebelik haftalarından önce, “notch” saptanması normal bir bulgu olmasına karşın; myometrial spiral arterlerin sekonder trofoblastik invazyon ile yapısal değişikliğe uğraması ile 20.-22. gebelik haftalarından sonra, “notch” belirtisi gözlenmez. Özellikle 22.-24. gebelik haftasından sonra notch gözlenmesi muhtemelen plasentasyon oluşum aşamasında yetersiz trofoblast invazyonu nedeniyle, spiral arter alanındaki bir patolojik puls refleksiyonuna işaret etmekte olup preeklampsinin patolojik bir bulgusu olarak kabul edilir (9, 12).

Normal gebelikte koagülan seviyelerinde artış ile birlikte doğal antikoagülanlarda azalma olmakta ve bu durum hiperkoagülabilité durumuna katkıda bulunmaktadır (13, 14, 15). Bu hiperkoagülabilité durumunun, gebelik sırasında uteroplental yüzeydeki maternal ve fetal dolaşımın genişlemesine izin verirken plasental ayrılma sırasında plasental alanda kanamanın etkin ve hızlı kontrolünü garantileyen bir kompleks fizyolojik adaptasyonun bir parçası olduğu düşünülmektedir (15, 16). Preeklampsi artmış hiperkoagülabilité durumu ile ilişkilidir (17, 18, 19). Preeklampsi hastalardaki koagülasyon aktivasyonu hastalığın erken bir evresinde oluşur ve klinik semptomlar ile bazı laboratuvar parametrelerindeki değişikliklere öncülük eder. Örneğin Faktör VIII, von Willebrand faktör, trombin-antitrombin kompleksi, d-dimer ve çözülebilir fibrinde bir artış vardır (20, 21, 22, 23, 24). Ayrıca aktive protein C'nin antikoagülan özelliğine karşı artmış direnç bulunmaktadır (22). Aynı zamanda anti-trombin seviyeleri azalmakta, trombositlerin

yarı ömrü azalmakta ve sayıları düşmektedir (25, 26, 27). İlgili çekici biçimde hem anti-trombin hem de platelet sayıları hastalığın ciddiyeti ile korelasyon gösterirler (25, 27).

Fibrinolitik sistem de etkilenir. Örneğin ciddi preeklampside hem periferel hem de uterin venlerde plazma plazminojen aktivatör inhibitör-1'de belirgin bir azalma vardır (24, 28). Çözülmüş fibrin, trombin-antitrombin kompleksi, plazmin-alfa antiplazmin kompleksi ve d-dimer gibi hem periferel hem de uteroplasental dolaşımın son ürünlerinin normotansif preeklampitik gebelerde ölçümleri, preeklampitik bireylerde anormal bir hemostatik paternin oluştuğunu ortaya çıkarmıştır (24). Fibrin depositleri sıklıkla glomerulusların subendotelyumunda, spiral arterlerin desidual segmentlerinde ve oklüzif lezyonlar ise plasental damarlarda bulunmaktadır. Preeklampsinin klinik özellikleri, plasenta ve bazı maternal organlarda disfonksiyona katkıda bulunan aşırı fibrin birikimi ve mikrotrombüs oluşumunun neden olduğu hipoperfüzyona sekonder olduğu düşünülmektedir (19).

Koagülasyon indüksiyonu veya defektif bir fibrinoliz ile birlikte patogenezi açıklamak için birçok hemostatik parametreler çalışılmış ve bu parametreleri hedefleyen farklı tedavi modaliteleri araştırılmıştır (29, 30).

Daha önceki çalışmalarda preeklampsi/eklampsili hastalarda artmış heterozigot Faktör V Leiden mutasyonu, protein C eksiliği, protein S eksikliği, aktive protein C rezistansı, plasminojen aktivatör inhibitör tip-I (PAI-I) plazma seviyeleri ve azalmış antitrombin aktivitesinin olduğu gösterilmiştir (31, 32, 33, 34, 35).

TAFİ karaciğerden sentezlenip, trombin aktivasyonundan sonra fibrinolizisi baskılayan, son zamanlarda tanımlanan bir glikoproteindir (36). TAFİ'nin, trombotik eğilim ile ilişkili birçok klinik durumda rol oynayabileceği beklenilebilir. Obez Tip 2 diabetli kadınlarda artmış plazma TAFİ antijen seviyelerinin olduğu bulunmuş olup derin ven trombozu için orta dereceleri bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır ve semptomatik koroner arter hastalarında pro-TAFİ'de artış gözlemlenmiştir (37, 38, 39).

Bazı otörlerin normal gebelik sırasında TAFİ antijen seviyelerinde artış olmadığını bulmuş olmalarına rağmen en son olarak artmış seviyeler bildirilmiştir (40, 41).

Fibrinolizinin down regülasyonundaki TAFİ'nin rolünü göz önünde bulundurarak çalışmamızda TAFİ'nin preeklampsili hastalarda bozulmuş fibrinolizise katkısı olup olmadığının araştırılmasını ve uterin arter Doppler parametrelerindeki anormal dalga formlarının preeklampsi şiddeti ile korelasyonunun araştırılmasını amaçladık.

6. GENEL BİLGİLER

6. 1. PREEKLAMPSİ

6. 1. 1. TERMİNOLOJİ

Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkmaktadır. İstisna olarak trofoblastik hastalık ve çoğul gebelik durumunda 20. haftadan önce ortaya çıkar. Gebelikte görülen hipertansiyon gebelik öncesinde var olan bir hadise olabileceği gibi gebeliğe sekonder gelişen bir durum da olabilir veya geçici bir bulgu olarak karşımıza çıkabilir. Gebelikte ortaya çıkan hipertansiyona, proteinüri eklenirse bu duruma “preeklampsi” adı verilir.

Hipertansiyon; kan basıncının 140/90 mmHg veya üzerinde olması durumudur. Bunun için diastolik basıncı belirlemede Korotkoff faz V kullanılır.

Proteinüri; en az 6 saat ara ile alınan idrar örneğinde iki veya daha fazla kez 1+ ya da 2+ proteinin çıkması durumunda ya da 24 saat toplanan idrarda 300 mg'den fazla protein bulunması durumunda proteinürinin varlığından bahsedilir. Proteinürinin nedeni glomerül kapillerlerinin permeabilitesinde, özellikle albümin için artış olmasıdır (7).

6. 1. 2. SINIFLANDIRMA

Gebelikte görülen hipertansiyonun terminolojisinde ve sınıflandırılmasında halen tartışmalar mevcuttur. Geçmişte bazı sınıflandırmalar kullanılmış ve günümüzde yeni sınıflamalar önerilmektedir. National high blood pressure education programe (NHBPEP, 2000) ve American college of obstetricians and gynecologist (ACOG, 2002) tarafından önerilen preeklampsi kriterleri ve sınıflandırma aşağıda bulunmaktadır (7, 14, 42).

Gebelikte Hipertansiyon Sınıflandırması:

- A. Gestasyonel Hipertansiyon
- B. Preeklampsi
 - 1) Hafif
 - 2) Ağır
- C. Eklampsi
- D. Kronik hipertansiyon
- E. Kronik hipertansiyonun süperempoze olması
 - 1) Süperempoze preeklampsi
 - 2) Süperempoze eklampsi

Gestasyonel hipertansiyon: Kan basıncı gebelikte ilk kez 140/90 mmHg veya üzerinde ölçülen fakat proteinürisi olmayan kadınlara gestasyonel hipertansiyon tanısı konur. Gestasyonel hipertansiyonda preeklampsi gelişmez ve kan basıncı en geç postpartum 12. haftada normale dönerse geçici hipertansiyon olarak tanımlanır. Bu sınıflamada gebenin preeklampsisini olmadığına dair son karar sadece postpartum verilebilir. Gestasyonel hipertansiyonu olan gebeler baş ağrısı, epigastrik ağrı, trombositopeni gibi hastalık sürecinin takibini etkileyen preeklampsi ile ilişkili önemli semptomlar geliştirebilirler.

Preeklampsi: Preeklampsi, vazospazm ve endotelial aktivasyona sekonder olarak organ perfüzyonunda azalma ile seyreden gebeliğe spesifik bir sendromdur. Preeklampsi sendromu; kan basıncı yüksekliği, proteinüri ve semptomları içeren üçlü triad olarak tanımlanmaktadır. Hipertansiyon, altı saat ara ile ölçülen iki farklı kan basıncı ölçümünün 140/90 mmHg ve üzerinde olması durumudur. Proteinüri, idrarda yirmidört saatte 300 mg ya da daha fazla proteinin olması ve ya spot idrar örneğinde 30 mg/dl (1+ dipstick) proteinin bulunması durumudur.

Yirmidört saatlik protein ile spot idrardaki protein ölçümleri arasında farklılıklar olması nedeniyle preeklampsi tanısı konulurken 24 saatlik idrar kullanılması önerilmektedir (7, 43).

Tablo 1: Gestasyonel Hipertansif Hastalıkların Ağırliğini Gösteren Belirteçler (7)

Anormallikler	Ağır olmayan	Ağır
Diastolik kan basıncı	<110 mmHg	≥110 mmHg
Sistolik kan basıncı	<160 mmHg	≥160 mmHg
Proteinüri	≤2+	≥3+
Baş ağrısı	Yok	Var
Görme bozuklukları	Yok	Var
Epigastrik ağrı	Yok	Var
Oligoüri	Yok	Var
Konvülsiyon (eklampsi)	Yok	Var
Serum kreatinin	Normal	Artmış
Trombositopeni	Yok	Var
Serum transaminaz yüksekliği	Çok az	Belirgin
Fetal büyüme kısıtlılığı	Yok	Bariz
Akciğer ödemi	Yok	Var

Bazen preeklampsi tablosuna tonik-klonik tarzda konvulziyonlar eklenir ve bu tabloya eklampsi adı verilir. Eklampsideki konvülziyonlar serebral korteks kökenlidir. Yüzden ve üstten başlayarak, bütün çizgili kaslara yayılır. Tonik (kasılma) ve klonik (çarpınma) şeklindedir. Kronik hipertansiyon ise önceden var olan ve gebelikle beraber devam eden hipertansiyondur. Bazen de hipertansiyon, annede varolan hipertansif hastalıklara veya predispozan faktörlere sekonder olarak ortaya çıkabilir. Bu durum “süperempoze preeklampsi” olarak tanımlanır. HELLP Sendromu ise hemoliz (H), yükselmiş karaciğer enzimleri (EL) ve düşük trombosit sayısı (LP) ile karakterize, ilk defa Weinstein tarafından tanımlanmış bir sendromdur. Trombosit sayısı $100.000/mm^3$ 'ün altındadır (7).

6. 1. 3. İNSİDANS

Gebelerde hipertansiyon insidansı tüm dünyada farklı toplumlarda farklı oranlarda görülmektedir. Genel insidans %7-10'dur. Ağır preeklampsiye %1'den az, eklampsiye ise %0,1 oranında rastlanmaktadır. Eklampsi insidansı gelişmiş ülkelerde 1:2000, gelişmekte olan ülkelerde ise 1:100-1:1700 olarak bildirilmiştir (44).

6. 1. 4. RİSK FAKTÖRLERİ

Her ne kadar literatürde belirtilen insidans bilgilerinde coğrafi ve ırksal farklılıklar yer alsada da, farklı popülasyonlardaki preeklampsinin gelişiminde pek çok risk faktörü tanımlanmıştır.

Aşağıdaki hallerde preeklampsi insidansı artmaktadır:

- 1) Önceki gebeliklerde preeklampsi
- 2) Ailesinde preeklampsi-eklampsi hikayesi
- 3) Nulliparite
- 4) Siyah ırk
- 5) Çoğul gebelik
- 6) Obezite
- 7) Polihidramnios
- 8) Molar gebelik
- 9) Diabetes mellitus
- 10) Kronik hipertansiyon
- 11) Renal hastalık
- 12) Genç yaş
- 13) Düşük sosyoekonomik yapı

14) Non immun fetal hidrops

15) Bağ dokusu hastalıkları

16) Kalıtım

Gebeliğe bağlı hipertansiyon öncelikle nulliparların hastalığıdır (45). ABD’de tüm nullipar gebeliklerde insidansı %6-7’dir. Siyah ırktan olmanın hastalık için bir risk faktörü oluşturduğu pek çok yayında belirtilmiştir. Preeklampsi ve eklampside ailesel yatkınlık da mevcut olabilir. Bu nedenle ailede preeklampsi hikayesi oluşu önemlidir ve riski 6 kat artırdığı ifade edilmektedir.

Resesif geçişli tek gen mutasyonu sonucu ya da parsiyel penetrasyon gösteren dominant bir gene bağlı olabileceği gibi multifaktöryel de olabilir (46).

Tablo 2: Preeklampside risk faktörleri ve risk oranları (47, 48)

Risk Faktörleri	Risk Oranı
Daha önceki gebeliğinde preeklampsi hikayesinin olması	6:1
Ailesinde preeklampsi olması	6:1
Nullipar	6:1
Genç olması	5:1
İkiz gebelik	5:1
Diabetes mellitus	2:1
Obezite	3:1

Preeklampsiye neden olabileceği belirtilen ancak preeklampsi ile birliktelikleri tam olarak kanıtlanamamış diğer risk faktörleri ise şunlardır: Triploidi, erkek fetus, sakrokoksigeal teratom, hipertiroidizm, barrier kontrasepsiyon yöntemleri, yardımcı üreme teknikleri, idrar yolları enfeksiyonları, hiperemezis, epilepsi, migren (43). Bunların preeklampsi ile birlikteliği tam olarak kanıtlanmamıştır.

6.1.5. ETYOLOJİ

Preeklampsinin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ama trofoblastik dokunun varlığında ortaya çıkan bir sendromdur. Kesin tedavisinin gebeliğin sonlanması olması da bunu açıkça göstermektedir. Yine plasentasyonda defekt ya da hiperplasentasyon olan molar gebelik ve çoğul gebelik gibi koşullarda preeklampsi riski artmakta ve koryonik villusların bu olgularda koryonik

villöz yapılanmada oluşan artış sorumlu tutulmaktadır (46, 49). Myometriumdaki arterlerin trofoblastlar tarafından invazyonunda problem olan gebeliklerde azalmış plasental akım ve bunun sonucunda preeklampsi ve intrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGK) gözlenmektedir.

Preeklampsi etyolojisi hakkında yapılan yoğun araştırmalar sonucu kabul gören 4 tane hipotez mevcuttur:

1. Uteroplasental iskemi: Preeklampside normal gebeliğe göre uteroplasental kan akımında belirgin azalma gözlenmektedir ve fizyopatolojik değişikliklerin bu iskemi tarafından başlatıldığı ileri sürülmektedir (50, 51). Plasental iskeminin bir sonucu olarak trofoblastların aşırı migrasyonu muhtemelen bu endotelial hücre disfonksiyonuna sebep olmaktadır.

2. Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve albüminin toksisite önleyici aktivitesi: Gebelikte artan enerji ihtiyacını karşılayabilmek için nonesterifiye yağ asitleri mobilize olur. Albümin konsantrasyonu düşük olan kadında adipoz dokudan fazladan nonesterifiye yağ asitlerinin karaciğere transportu albüminin antitoksik aktivitesini azaltır.

3. İmmun nedenler: Desidual lökositler ile sitotrofoblast hücreleri arasındaki etkileşim normal trofoblast invazyonu ve gelişimi için gereklidir. Bu immune maladaptasyon spiral arterlerin endovasküler sitotrofoblast hücreleri tarafından yüzeysel invazyonuna ve artmış desidual sitokinlerin, proteolitik enzimlerin ve serbest radikallerinin sebep olduğu endotelial hücre disfonksiyonuna yol açar.

Preeklampside görülen lezyonların nedeninin immunolojik olduğu ileri sürülmüştür (51, 52). Preeklampitik ve eklampitik hastaların plasenta, böbrek, glomerül ve karaciğer Kupffer hücrelerinde IgG ve C3'den oluşan immune kompleksler saptanmıştır (52). HLA-A ve HLA-B (human lökosit antijeni) antijenleri için homozigot olan gebelerde şiddetli preeklampsi daha sık görülmektedir. Anne ve fetus arasındaki artmış HLA uyumsuzluğu ve azalmış immune cevap sorumludur (51, 53).

4. Genetik yatkınlık: Preeklampsi ve eklampsinin gelişimi bir resesif gene veya tam olmayan penetransa sahip dominant bir gene bağlı olabilir. Penetrans fetal genotipe bağlı olabilir.

Chesley, Cooper ve Liston hastalığın genetik temelini öne sürmüşlerdir. Bu araştırıcılar eklampsili kadınların kız çocuklarında gelinlerine göre daha yüksek risk saptamışlar ve resesif bir genden bahsetmişlerdir. Bununla birlikte multifaktöryel kalıtımın da göz ardı edilmemesi gerektiği belirtilmektedir (54).

6. 1. 6. PATOFİZYOLOJİ

Preeklampsi, kökeninin maternal ve plasental olduğu bilenen, heterojen sebeplerin araya girdiği bir multisistem hastalığıdır. Daha çok genç primigravidlerde görülür. Her ne kadar önceden mevcut olan esansiyel hipertansiyon, mikrovasküler hastalıklar endokrinolojik ve koagülatif bozukluklar preeklampsinin gelişmesine bir zemin hazırlasa da preeklampsi farklı bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Preeklampsi için açık tanısal test olmaması, başlangıcının ve gidişinin tahmin edilememesi bu sahada araştırmaların yapılmasını zorlaştırmıştır. Spiral arterlerdeki yüzeysel endovasküler sitotrofoblast invazyonu ve endotelial hücre disfonksiyonu, etyolojisinin halen bilinmemesinin yanında preeklampsinin iki anahtar mekanizması olarak belirtilmektedir (12).

Hastalık, plasental ve spiral arterlerin bozulmuş ekstravillöz trofoblast invazyonu ile başlar ve vasküler dilatasyonun olmaması, plasental perfüzyonun yeniden düzenlenmesinde başarısızlıkla sonuçlanır. Normal olarak, fetal trofoblastik hücreler bazal arterlerden yükselen, myometriumu uterusun desidual bölgesine kadar penetre eden spiral arterlerin endotelini, internal elastik laminasını, muskuloelastik media tabakasını işgal eder (55). Vasküler değişiklikler intervillöz aralıktan myometrium üçte birlik iç kısma kadar uzanır. Genellikle bu işlem 20 haftalık gestasyonda tamamlanır. Büyüyen fetusun ihtiyaçlarını karşılamak için elastik müküler arterler çaplarını 4-6 kat arttırıp, yüksek akımlı düşük resistans sistemine geçerler.

Preeklampside bu olaylar gerçekleşmez, meydana gelen patolojik durum “akut arteroz” olarak adlandırılır. Bunun yanı sıra, aktive olmuş trombositler, endotel proliferasyonuna neden olan, artmış miktarlardaki trombosit kaynaklı büyüme faktörünü (PLGF) üretirler. Nötrofillerde, muhtemelen endotelin ile aktive olurlar ve lizozomal enzim elastazı serbest bırakırlar. Diğer anormallikler vazoaaktif peptitlerin anormal yıkımına bağlı olarak, dolaşan prostasiklinin azalması, tromboksan, endotelin-1, fibronektin ve trombomodulinin seviyelerinin artmasını içerir. Vasokonstriktörler ve vasodilatatörler arası dengesizlik vazokonstrüksiyon lehinedir. İnsülin düzeyleri artar ve insüline hücre sel kalsiyum yanıtı değişir ki bunlar gebeliğin normal insülin rezistansının artmasına neden olur.

Bir başka teoriye göre, lokal antijen bloke edici faktörlerin yetersizliği nedeniyle fetusa karşı oluşan maternal immun yanıtların, plasentanın hasarlanmasına sebep olduğu, immunolojik uyumsuzluk durumudur. Sonuçta, iki antijen olarak farklı dokular arası doğal tolerans hasar gö-

rür. Dolaşımdaki lupus antikoagulan, antifosfolipid ve antiendotelial hücre antikorları bu olaya daha da katkıda bulunabilirler.

Gebeliğin erken haftalarında sitotrofoblast hücreleri dallanan villuslara doğru göç etmeye başlarlar ve sinsityotrofoblastlara doğru trofoblast kabuğunu penetre ederek sitotrofoblast kolonlarını oluştururlar. Trofoblast hücreleri desidüaya doğru migrasyona devam ederler ve plasental yatak altındaki myometriuma kolonize olmaya başlarlar. Sitotrofoblast hücre kolonları spiral arterlere ulaştığında trofoblast hücreleri lümen içine yerleşerek intraluminal tıkaçı oluştururlar. Endovasküler trofoblast hücreleri spiral arterlerin endotel hücrelerinin yerine geçer ve media tabakasını invaze ederler. Böylece medianın elastik, müküler ve nöral yapıları hasara uğrarlar.

Endovasküler sitotrofoblast hücrelerinin normal adezyon reseptör fenotiplerini değiştirdikleri ve böylece yerine geçtikleri endotel hücrelerini taklit ettikleri gösterilmiştir. Bu taklitteki başarısızlık preeklampsi ile ilişkili olabilir (55). Gebelik maternal kardiovasküler fizyolojide belirgin değişiklikler yaratır. Sistemik vasküler direnç azalmıştır, nabız basıncının genişlemesi ile birlikte kan basıncında düşme vardır. Kan hacmi artmıştır. Kardiyak debi, atım hızı ve atım hacmiyle yükselir. Bu değişiklikler gebeliğin steroid hormonlarına bağlıdır ve bu değişiklikler ilk trimesterde, plasental yatakta hemodinamik değişiklikler oluşmadan önce başlar. Uterus dolaşımı iki komponente sahiptir; myometriuma ve plasental yatağa olan kan akımına. Bunlar ayrı kontroller altındadır.

Myometriuma olan kan akımı, gebeliğin çoğunda az çok otoregülasyon ile kontrol altındadır. Fakat plasental akım normal gebelikte pasif özelliktedir. Normal gebelikte uteroplasental yatağa olan kan akımı artışı sonucu olarak uterin akımda belirgin artış olur. Bu, vasküler yatakta basınç gradientinin azalması ve belli bir noktaya kadar vasküler resistanstaki azalma ile olur (56). Vasküler resistanstaki azalma, ikinci trimesterde düşük rezistanslı bir arteriovenöz şant halini alan derin uterus damarlarındaki fiziksel değişikliklere bağlanmaktadır. Uteroplasental damarsal yatakta masif genişleme vardır. Bu da placentaya büyüdükçe plasental yatağa eklenen damar sayısında artma ile birlikte dir.

İnsan gebeliğinde uterus kan akımı termde 700ml/dk. (total kardiyak debinin %10'u) olarak tahmin edilmektedir. Bunun da %80'i plasental yatağın derin kısımlarına gitmektedir. Bu akım uterus ağırlığı ve onun komponentleri ile ilişkilidir ve gebelik süresince sabit kalmaktadır. Ayrıca bu akım oksijen tüketimi ile de ilişkilidir (57). Damar sayısının artmasına ilaveten damar karakter-

rinde de oldukça farklı değişiklikler olur. Spiral arterler uteroplasental arterlere dönüşürler. Bu yaklaşık olarak 12. haftada başlar ve yaklaşık 18 ve 20. gebelik haftalarında maksimuma ulaşır.

Bundan sonra plasental invazyonun ikinci kısmı olan trofoblast tabakalarının ilerleyişi başlar (58, 59). Oluşan bu damarlar görüntü ya da işlev olarak arterlere benzemezler. Sitotrofoblastların damar lümenine ve damar duvarına invazyonu ile damarın kas tabakasında dejenerasyonlar gözlenir. Arterler oldukça sıkı spiral konfigürasyonlarını kaybederler, düzleşirler ve masif bir dilatasyon olur. Trofoblastlar, myometrial segmente ulaşmak için spiral arterler boyunca ilerler ve sonuçta bahsedilen vasküler değişiklikler gelişir.

Sonuçta plasental yatak damarlanması gebeliğin başındaki spiral arterlerden çok kıvrımlı venlere benzer. Bu damarlar desidua tabakası içinde yaygın olarak dağılırlar. Bu sırada musku-loelastik yapılarını kaybederler ve sonuçta sistemik vazoregülatuar bileşenlere ve basınç değişikliklerine yanıt özelliklerini kaybederler. Uterin arter istmus seviyesinde dallanır, bu dallar myometriuma girmeden önce arkuat ağ olarak korpusa ve servikse doğru yol alırlar, myometriuma giren dallar (radial arterler) plasental yatağa yaklaşırlar. Normal gebeliğin basınca bağlı olumlu pasif damarsal değişiklikleri myometrium ve desidua tabakaların bileşimindeki bazı radial arterleri de etkiler. Bu bileşime yakın, bazal arter ağı myometrial-desidua bileşiminin kanlanmasını sağlar. Spiral arterler de plasental yatağın kendisinin kanlanmasını sağlar.

Trofoblast invazyonunda ve damar transformasyonundaki yetersizlikler, preeklampsi ve plasental kaynaklı intrauterin gelişme geriliğinin patofizyolojisinin altında yatan gerçektir (58, 12). Trofoblast göçü tamamen başarısızlığa uğrayabilir ya da desidua-myometrial kesişim noktasında duraklayabilir. Fizyolojik vasküler transformasyonların eksikliği sonucu plasentalın her iki tarafında kardiyovasküler fonksiyonlar ciddi olarak etkilenir. Bunların çoğu Doppler velosimetri ile saptanabilir. Hemodinamideki kötüleşme, süregelen plasental yatak hasarı ve infarkt sonucu oluşur ki, bu hasar ve infarkt preeklampsi/IUGK için patognomonik gibi görünmektedir (60).

Plasentalleşme sonucunda, maternal uteroplasental ve fetal umbilikal plasental dolaşım arasında temas oluşur. Perfüzyondaki uyumlu düzen sonucu her iki dolaşım arasındaki oksijen ve besin alışverişi ve artık maddelerin uzaklaştırılması sağlanmış olur. Her iki dolaşımın da bu alışverişin kontrolünde payı var gibi gözükmektedir. Eğer embolizasyon ile maternal uteroplasental akım azaltılacak olursa, fetal umbilikal akımda bir azalma meydana gelir (61).

Bu durumda fetus hayati önem taşıyan organlara öncelik verilmek üzere kardiyak outputun dağılımını yeniden düzenler. Bunu aksine, fetal ölümden sonra açıkça görülebileceği gibi,

fetal umbilikal dolaşım uteroplasental perfüzyonu etkileyebilir. Yükseklik arttıkça, uterin kan akımındaki artışa paralel olarak fetal dolaşım hızı da artmaktadır. Perfüzyon dengesinin nasıl sağlandığı açık değildir, ama vazoaaktif prostaglandinler arasındaki dengesizlik, toksik vazokonstriktörlerin oluşumu ya da bunların her ikisi beraber olaya dahildir (62). Benzer şekilde, erken gebelikte belirgin uyumsuzlukların önemi de tam anlaşılamamıştır.

Preeklampsinin başlıca olaylarından biri gelişen hipertansiyondur. Kan basıncını etkileyen iki faktör kardiyak output ve periferik damar direncidir. Normal gebelerde kardiyak output 1. trimesterde gebe olmayan kadınların %30-50'si kadar artar, sonra artış durur ve gebeliğin sonuna kadar aynı seviyede kalır. Oysa preeklampitik hastalarda bu artış durmaz ve gebeliğin sonuna kadar devam eder. Yine normal gebelerde periferik damar direnci %25 azalırken preeklampitiklerde artar. Bu artış preeklampside görülen yüksek tansiyonun ana nedeni olarak gösterilmektedir Artmış vasküler dirence; angiotensin II, katekolaminler, vasopressin gibi endojen hormonlara karşı damar seviyesindeki değişikliklerin neden olabileceği düşünülmektedir. Normal gebelerde angiotensin II'ye bir direnç oluşurken preeklampitiklerde tersine artmış bir hassasiyet mevcuttur. Bu artmış hassasiyet 17. haftadan başlayarak ortaya çıkabilmektedir.

Böylelikle preeklampsi gelişme riski olanların, hastalık klinik olarak aşikar hale gelmeden, 8-12 hafta öncesinden bilinebileceği belirtilmektedir. Angiotensin II'nin damar direncine yaptığı etki muhtemelen damar endotelinde sentezlenen prostaglandinler üzerinden olmaktadır. İndometazin ve aspirin gibi inhibitörlerin kullanımıyla damar duvarının angiotensin II'ye verdiği cevap azaltılabilmektedir.

Normal gebelerde hem prostasiklin hem de tromboksan A2'de artış gözlenir. Fakat denge prostasiklin lehinedir. Damar endoteli tarafından üretilen prostasiklin potent bir vazodilatör ve anti-platelet agregan bir maddedir. Plateletler ve trofoblastlar tarafından üretilen tromboksan A2 ise vazokonstriktör ve platelet agregatör olarak görev yapar. Preeklampitik hastalarda tromboksan A2/prostasiklin oranı artar. Bunun nedeni olarak preeklampitik hastalarda hasar görmüş endotel hücrelerinden prostasiklin üretiminin azalması sonucu platelet aktivasyonunun artması ve tromboksan A2'nin salınmasına neden olması gösterilmektedir. Böylelikle artmış tromboksan A2/prostasiklin oranı ortaya çıkar. Bu da vasküler tonus artışına ve yükselmiş vasküler basınca neden olur.

Normal gebelerde toplam kan hacmi 2. trimesterin sonunda %50 oranında artmıştır. Bu artışın nedeni artmış eritrositlerden çok, artmış plazma volümüdür. Bu da fizyolojik anemiye se-

bep olur. Preeklamptiklerde kan hacmindeki toplam artış ancak %16 seviyelerinde kalmaktadır. Bunun neden olduğu hemokonsantrasyon perfüzyonu bozmaktadır. Ancak bu hastalarda artmış damar tonusu ve vazospazm nedeniyle akut bir kanama olmazsa intravasküler kompartmandaki eksiklik sorun yaratmaz. Klinik olarak preeklampsinin şiddeti artıkça hemokonsantrasyon oranının arttığı görülür. Preeklamptik hastalardaki endotel hasarı mikroangiopatik hemoliz nedeniyle olabilir.

Preeklampside görülen trombositopeni, alyuvarların parçalanması, artmış fibrinonektin, azalmış antitrombin III ve alfa2-antiplazmin seviyeleri, endotel hasarı, bunu izleyen pıhtılaşma ve fibrinolizin sonucu olarak ortaya çıkabilirler (63). Bu faktörlerin seviyelerindeki değişiklikler preeklampsinin tanınmasında ve özellikle kronik hipertansiyondan ayırımında önem taşımaktadır.

6. 1. 7. MORFOLOJİK VE FONKSİYONEL ORGAN DEĞİŞİKLİKLERİ

6. 1. 7. 1. Kardiyovasküler sistem

Preeklampsi hipovolemi, hipertansiyon ve artmış sistemik vasküler rezistans ile karakterizedir (64). Hipovolemi vasokonstriksiyon, kapiller yataktan sıvı kaybı veya başka bir nedene bağlı olabilir. Kan akımının direkt ölçümü ile birçok organın perfüzyonunun azaldığı bilinmektedir. Yine preeklamptik gebelerde tedavi öncesi yapılan ölçümlerde normal sol ventrikül dolma basıncı, artmış sistemik vasküler rezistans ve hiperdinamik ventriküler fonksiyon bulunmuştur (65). Preeklamptik gebelerin azalmış intravasküler kompartmanları vazospazm nedeniyle dışarıdan verilen sıvı ile doldurulamaz. Bu hastalara fazla sıvı verildiğinde normal olan sol ventrikül dolma basıncı ve buna bağlı kardiyak output da artacaktır. Preeklamptik gebeler fazla sıvı kadar volüm kaybına da hassastırlar. Doğumdan birkaç saat sonra vazospazmın çözülmesi ile volüm artar ve hematokrit değeri düşer (7).

6. 1. 7. 2. Santral sinir sistemi ve beyin

Preeklampside beyine giden kan akımında ve serebral oksijen metabolizmasında herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen normal gebelere oranla serebral vasküler dirençte belirgin bir artış olmaktadır. Eklampsi nedeniyle ölen hastaların üçte birinde peteşiden geniş hematomlara kadar uzanan serebral kanamalar görülmüştür. Eklampsik konvülsiyonlardan sonra ise hastaların %75'inde spesifik olmayan, geçici, anormal elektroensefalogram bulguları mevcuttur (66).

Bu hastaların bilgisayarlı tomografi görüntülerinde ise lokal ödem ve kanama ile uyumlu olabilecek kortikal hipodens alanlar dikkati çekebilir (7).

6. 1. 7. 3. Hematopoetik sistem

Bütün preeklampitik gebelerde hematolojik bozukluk olması şart değildir. Görülen patolojiler şunlardır; trombositopeni, bazı pıhtılaşma faktörlerinin miktarında azalma, hemoliz. Preeklampsi-eklampsi olgularında maternal trombositopeni görülmektedir. Doğumdan birkaç gün sonra normal seviyeye çıkar. Trombositopeninin her hastada derecesi farklıdır. Trombositopeninin etyolojisinde trombosit bağlayan antikorlar sorumlu tutulmuştur (67). Koagülasyon sistemindeki değişiklikler preeklampside klinik olarak belirgin değildir. von Willebrand faktörünün Faktör VIII aktivitesine oranı artmıştır. Antitrombin III seviyesi ise azalmıştır (68).

Ağır preeklampsi ve eklampsi olgularının %7'sinde dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) görülmektedir. DİK'te intravasküler prokoagülanlarda azalma, fibrin yıkım ürünlerinde artma ve mikrotrombüslere bağlı son organ hasarı vardır (69). DİK'in preeklampside oluş mekanizmasında vazospazma bağlı endotel hasarı sorumlu tutulmaktadır. Yine vasküler fibroektinin preeklampside yüksek bulunması bu görüşü desteklemektedir (70).

Hemolizin oluş mekanizması vazospazma bağlı endotelial yüzeyin bozulması, trombositlerin bu yüzeylere yapışması, fibrin birikimi ve sonuçta mikroanjiopatik hemolizin gerçekleşmesi şeklinde açıklanır. Ağır preeklampsili ve eklampsili hastaların eritrositlerinin morfolojisi incelendiğinde şizositosi ve ekinositosi görülmüş, bu değişiklikler normal gebelerde gözlenmemiştir.

6. 1. 7. 4. Böbrekler

Gebelik sırasında renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon oranı artar. Preeklampitik hastalarda ise normal gebelere kıyasla renal perfüzyon %20, glomerüler filtrasyon oranı %32 oranında azdır. Preeklampitik hastalardan alınan renal biyopsilerde hastalığa ait değişiklikler izlenebilir.

Bu hastalarda glomerüler kapiller endotelinde şişme ve bununla birlikte endotel hücrelerinin altında ve aralarında fibrinojen derivelilerinin depozitleri görülür. Bu yapıya Spargo tarafından glomerüler kapiller endoteliyozis adı verilmiştir (71). Glomerüler değişiklikler ancak postpartum haftalar sonra normale dönebilmektedir.

6. 1. 7. 4. Karaciğer

Preeklampsi ile birlikte görülen hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük platelet sayısı ile karakterize bir durum olan HELLP sendromu tariflenmiştir. Serumda karaciğer enzimlerinin yükselmesinin muhtemel sebebi, karaciğer lobüllerinin periferinde görülen periportal he-

morajik nekrozlar şeklindeki lezyonlardır. Bu lezyonlardan ve kapsülden olan kanamalar sub-kapsüler hematomlara neden olabilmektedir. Karaciğer kapsülü altından olan kanama o kadar ciddi boyutta olabilir ki kapsül rüptüre olup hayatı tehdit edici intraperitoneal kanamaya sebep olabilir.

6. 1. 7. 5. Plasenta

Preeklampsi olgularında uteroplazental kan akımı azalmaktadır. Normal gebelikte trofoblastların invazyonu ile spiral arterler dilate rezistansı düşük damarlara çevrilirler. Preeklampside trofoblast invazyonu defektiftir. Preeklampitik hastaların uteroplazental yapılarında meydana gelen belirgin histolojik değişiklikler hastalık için patognomoniktir ve akut arteroz olarak adlandırılır. Bu değişiklikler; endotel hücre hasarı, bazal membran bütünlüğünün bozulması, platelet depositleri, mural trombus, fibrinoid nekroz, intimal hücre proliferasyonu ve myointimal hiperplazi, düz kas hücre hiperplazisi, düz kas hücrelerinde ve myointimal geniş yağ nekrozları, damar lümeninde daralmaya neden olan vazospazmla birlikte düz kas hücresi proliferasyonu gibi mikroskobik bulguları içermektedir.

6. 1. 7. 6. Endokrin sistem

Normal gebelikte renin, anjiotensin ve aldosteron artarken preeklamptiklerde gebe olmayan kadınlardaki düzeye kadar iner. Normal gebelerde anjiotensin ve aldosterona karşı direnç varken preeklamptikler hassastır.

Preeklampside norepinefrinin pressör etkilerine duyarlılık ve üriner katekolamin atılımında artış vardır (51, 53). Bu olgularda vasodilatatör etkili PGE2 ve PGI2 (prostasiklin) miktarı azalmış, vazokonstriktör etkili PGF2 miktarı artmıştır (72). Human koryonik gonadotropin (HCG) seviyesi ağır preeklampsi olgularında normal gebelere göre yüksek, hafif preeklampsi hastalarında ise aynı olduğu daha önceki çalışmalarda görülmüştür (73). Daha sonra Said ve arkadaşları yaptıkları araştırmada normal gebeler ile karşılaştırıldığında preeklampitik gebelerde beta HCG değerini daha yüksek bulmuşlardır; hafif ve ağır preeklampsi arasında ise fark bulamamışlardır. Yine preeklampside human plasental laktojen hormon (HPL) konsantrasyonu azalmış, atriyal natriüretik peptid ise yüksek bulunmuştur (74).

6. 1. 8. TANI

6. 1. 8. 1. Laboratuvar testleri

Preeklampsinin taranmasında ve risk altındakilerin tespiti için bugüne kadar çeşitli testler önerilmiştir. Fakat yeteri kadar doğru ve basit bir test henüz geliştirilmemiştir. Gebelikte anji-

otensin 2 reseptörlerinde olması gereken fizyolojik azalmanın preeklamp tiklerde olmayışı, vazopressine artmış bir platelet kalsiyum cevabının oluşu, CD 63 gibi çeşitli platelet yüzey antijenlerinin ekspresyonunda artış çeşitli çalışmalarda kullanılabileceği belirtilen testlerdir (75). Fakat yeteri kadar kullanışlı değildirler. Gebeliğin 13 ve 20. haftalar arasında azalmış üriner kallekrein/kreatinin oranının preeklampsisi için prediktif olduğu ifade edilmiştir (76). 200'ün altındaki üriner kallekrein/kreatinin değerlerinde pozitif prediktif değer %91 ve negatif prediktif değer %99 olarak belirtilmiştir. Diğer bazı yayınlarda ise idrar albümin/kreatinin ve kalsiyum/kreatinin oranlarının tarama testi olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (76). Son zamanlarda Doppler ölçümlerinin preeklampsinin varlığını ve şiddetini göstermede etkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur.

Diğer tarama testleri şunlardır: plazma fibonektin seviyesi, atrial natriüretik faktör, üriner kalsiyum ekskresyonu, maternal serum kalsiyum metabolizması, vazopressine karşı trombosit kalsiyum cevabında değişiklik, ortalama trombosit volümü, eritrosit yağ asitleri, plazma homosistein konsantrasyonu (77).

6. 1. 8. 2. Klinik ve tanı

Oturur pozisyonda, sağ koldan, kalp hizasında yapılacak kan basıncı ölçümünde sistolik basıncın >140 mmHg ve diastolik basıncın >90 mmHg olması preeklampsinin ana olayı olan vazospazmın göstergesidir. Erken preeklampside proteinüri minimaldir. Fakat hastalık ilerledikçe proteinürinin artması fetal morbidite ve mortalitenin de artacağına en güvenilir kanıttır.

Ödem, preeklampsinin erken bulgularından biri olmakla beraber yeteri kadar spesifik olmadığından tanı koydurucu kriter olmaktan çıkartılmıştır. Bir haftada 2 kg'dan fazla olan kilo artışları preeklampsisi için uyarıcı niteliktedir. Buna rağmen normal gebeliklerin % 35'inde ödem görülür. Yine hızlı kilo artışı olan gebelerin çoğunluğu preeklampsisi geliştirmeyebilir. Diğer yandan bu bulguların olmadığı hastalarda preeklampsisi görülebilir. Bu nedenle 12 saat istirahat sonrası yüzde ve tüm vücutta mevcut olan genel bir ödem ancak patolojik olarak kabul edilmektedir.

Artmış derin tendon refleksleri bir eklampsisi atağının habercisi olabileceği gibi normal gebelerde de bulunabilir. Yine, hiperrefleksi olmadan nöbet de gözlenebilir. Retinal arterlerin spazmı hastaların %85'inde görülür. Segmental arteriolar spazm ya da jeneralize bir darlık şeklinde kendini gösterir. Oksipital korteksteki ve retinadaki damarlardaki vazospazm, iskemi veya kanama nedeniyle görmeyle ilgili bulanık görme, çift görme, körlük gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Azalmış serebral perfüzyon nedeniyle baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, uyuklama,

bilinçte değişiklikler meydana gelebilir ve bunlar yaklaşan bir eklampitik krizin habercisi olabilir. Ödem ve kanamaya bağlı olarak Glisson kapsülündeki gerilme bulantı, kusma, epigastrik ağrı ve hematemezise neden olabilir. Ciddi preeklampside hepatik rüptür görülebilir.

Renal arter vazospazmına bağlı olarak oligüri, anüri, hematüri meydana gelebilir. Renal fonksiyonları değerlendirmek için kreatin klirensi bakılması glomerular filtrasyon hakkında iyi fikir verir. Preeklampsinin şiddeti arttıkça kreatinin klirensi azalır. Yine serum ürik asit, serum kreatin ve kan üre nitrojen (BUN) seviyeleri preeklampsiyi göstermede önemli testlerdir.

Karaciğer fonksiyon testlerini değerlendirmede serum ALT, AST, LDH kullanılabilir. Preeklampsinin şiddetindeki artışla birlikte hemokonsantrasyon ve hipoalbüminemi gelişir. Serum fibrinojen seviyesi, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı genellikle normaldir. Fibrinojen yıkım ürünleri artmıştır. Trombositopeni mevcuttur. Özellikle $<100.000/mm^3$ den küçük platelet değerlerinde HELLP açısından dikkatli olunmalıdır. İntravasküler hemoliz ve bunun sonucu olarak artmış bilirubin, LDH, ALT değerleri de yine HELLP açısından anlamlıdır.

6. 1. 8. 3. Tanı koymak için yapılabilecek testler

Roll-over testi (supin pressör testi): Gebeliğin 28-32. haftaları arasında gebe lateral pozisyonundan supin pozisyona getirildikten 5 dakika sonra ölçülen diastolik kan basıncında > 20 mmHg'dan fazla artış olması pozitif roll-over test olarak kabul edilir. Fakat yüksek yalancı pozitif değerleri ve sensitivite-spesifitesi yetersiz olması nedeniyle klinikte pek kullanılmamaktadır.

Anjiyotensin II testi: Preeklampsi gelişecek gebeler anjiyotensin II infüzyonunun vazopressör etkisine normal gebeler gibi refrakter değildir. Ancak bu testte yüksek oranda yalancı pozitif sonuçlar vermesi ve uygulama zorluğu nedeniyle klinikte kullanımı kısıtlıdır.

Doppler bulguları: Uterin ve umbilikal damarlardan yapılan Doppler çalışmaları perfüzyonda azalma, plasentada iskemi ve fëtusta intrauterin tehlike yaratan artmış direnci açık şekilde göstermektedir (78). Uterin arter Doppler bulgusu normal, ancak umbilikal arter bulgusu anormal olan olgularda İUGK, trombositopeni, fetal distrese bağlı sezaryen ve erken doğum oranında artma gözlenmiştir. Umbilikal arter Doppler bulgusu normal, uterin arter bulgusu anormal olan olgularda ise; fetal prognoz daha iyi olmasına karşılık maternal semptomların (baş ağrısı, oligüri, kan basıncı yüksekliği gibi) daha belirgin olduğu saptanmıştır. Hem uterin hem de umbilikal arter Doppler bulgusunun patolojik olması maternal ve fetal prognozun iyi olmadığını gösterir.

6. 1. 9. MATERNAL VE FETAL KOMPLİKASYONLAR

Preeklampsi ve eklampsi, perinatal morbidite ve mortalitede belirgin derecede artışa neden olan obstetrik bir olgudur. Preeklampside %5-14 arasında olan perinatal mortalite, eklampside %13-37,9 arasında değişmektedir (7). Preeklampside karşılaşılabilecek başlıca komplikasyonlar hem anneyi hem de bebeği etkileyebilir (Tablo 3). Komplikasyonların sıklığı; hastalığın şiddeti, hastalığın başladığı gebelik haftası ve beraberindeki diğer medikal problemlerin varlığı ile ilgilidir. Preeklampside maternal mortalite çok nadir olmasına karşın (51), eklampside bu oran %0-17,5 arasında değişmektedir (7, 51, 79).

Preeklampside artmış fetal morbiditeye rağmen tansiyondaki yükseklik ile perinatal sonuç arasında doğru orantı yoktur. İUGK oranı, erken ortaya çıkan preeklampside artmaktadır. Antihipertansif kullanımında ise perfüzyon basıncındaki düşme nedeniyle fetusa yetersiz kan akımı riski söz konusudur. Preeklampsi kendisi yüksek perinatal mortaliteye sebep olurken aynı zamanda prematüriteye ve ablasyo plasentaya yol açarak da bu oranı arttırır. Kontrol altına alınmayan preeklampsinin tek tedavisi gebelik haftasına bakılmaksızın gebeliğin sonlandırılmasıdır.

Tablo 3: Preeklampsinin anne ve fetusta neden olabileceği komplikasyonlar:

Serebral kanama	Fetal asfiksi
Kortikal körlük	Perinatal ölüm
Retinal ayrılma	İatrojenik prematürite
Hepatik rüptür	Oligohidramnios
DİK	RDS
Pulmoner ödem	Nekrotizan enterokolit
Ablatio plasenta	Bronkopulmoner displazi
Maternal ölüm	IUGK
Akut renal kortikal ya da tübüler nekroz	

6. 1. 10. PREEKLAMPSİNİN KLİNİK YÖNETİMİ

Preeklampsi tanısı konur konmaz kesin tedavi doğumdur. Tedavinin ana amacı öncelikle annenin güvenliği daha sonra; yoğun ve uzun neonatal bakım gerektirmeyen yenidoğanın doğumunu sağlamaktır. Fakat bazı olgularda böyle yaklaşım fetusun yararına olmayabilir. Sonuç olarak hemen doğum veya konservatif yaklaşım arasında karar vermek aşağıdakilerden bir veya bir kaçına bağlıdır. (80)

-Hastalığın ağırlık derecesi

- Maternal ve fetal durum
- Fetal gebelik yaşı
- Doğum eyleminin varlığı
- Bishop skoru
- Annenin istekleri

Hafif preeklampsi

Preeklampsi tanısı konur konmaz maternal ve fetal durumu değerlendirmek amacı ile tanı anında hospitalizasyon uygulanmalıdır. Gebede azalmış uteroplasental kan akımı, ek olarak an-nede ablasyo plasenta ve konvülsüyon gelişimi açısından artmış riskler bulunabilir. Bu durum özellikle termden uzak olgular için söz konusudur. Bu nedenle hafif hastalığı olanlarda serviks uygunsu veya terme yakınsa doğum indüksüyonu uygulanmalıdır. Eğer doğum indüksüyonu için koşullar uygun olmasa bile uteroplasental kan akımı suboptimal seviyelere ineceğinden; gebelik süresi 40 haftayı geçmemelidir (81).

Hafif preeklampsinin optimal tedavisi 37. gebelik haftasından küçük olanlarda tartışmalıdır. Genellikle hospitalizasyon ile ayaktan tedaviyi antihipertansif ilaçlar ve sedatiflerin kullanımı tartışılmaktadır.

ABD’de bazı tıbbi merkezlerde hastalar, hastanede yatak istirahatine alınır ve fetal yaşam şansı artırılır, böylece ciddi boyutlara ulaşan hastalık oranları azaltılır. Bu tedavi hastalığın klinik gidişini durdurur veya en azından fetal maturite sağlanana kadar klinik gidiş düzeltilir ve mater-nal morbiditeyi azaltır. Öte yandan uzun süreli antepartum hospitalizasyonun yararları, özellikle hafif hipertansiyonu olan proteinürisi olmayan olgular için Avrupalı yazarlar tarafından tartışılmıştır. Bu yazarlar bu grup hastaların çoğunda ayaktan takibin yapılabileceğini öne sürmüşlerdir (80).

Proteinürisiz hafif hipertansiyonu olan termden uzak olgular üzerinde çeşitli randomize çalışmalar yapılmıştır. Buradan çıkan ilginç sonuçlardan biri de yatak istirahatinin potansiyel olarak zararlı bile olabileceğine işaret edilmesidir. Gebelik yaşını uzatmak ve perinatal sonuçları düzeltmek için termden uzak hafif preeklampsi olgularında değişik ilaçlar kullanılmış, ancak hiçbirisinin daha iyi perinatal sonuçlar ile birlikte olmadığı gösterilmiştir (80).

Sibai ve grubunun Tennessee üniversitesindeki klinik yaklaşımları şu şekilde olmaktadır. Hastalar ilk olarak hospitalize edilir. Tuz kısıtlaması ve hareket kısıtlaması olmaksızın normal diet ile diüretik, antihipertansif ve sedasyon kullanmaksızın takip yapılır. İnisiyal olarak bebek ve

anne değerlendirilir. Günlük fetal hareket takibi haftalık nonstres test ve gerekirse biofizik profil ile üç haftada bir fetal büyüme takibi açısından ultrasonografik değerlendirme planlanır. Anne dört saatlik aralarla tansiyon arteriyal takibi, günlük tartı ölçümü ve ödem varlığı takibi, günlük olarak eklampsi bulgularının takibine alınır. (baş ağrısı, epigastrik ağrı, görme bulanıklığı gibi). Gün aşırı idrarda protein, hematokrit ve trombosit sayımı yapılır. Üç günde bir karaciğer fonksiyon testleri tekrarlanır. Hastalarda minimal tansiyon artışı ile beraber trombositopeni ve karaciğer enzim artışları görülebilir. Kan basıncı, eğer proteinüri ve maternal semptomlar olmaksızın stabil kalıyorsa hastalar ayaktan izlenebilir.

Bu yaklaşım hastalarda, hastalığın erken dönemi boyunca ve fetal tehlikenin yokluğunda uygulanabilir. Hastalar evde yatak istirahati, dipstik ile proteinüri takibi ve tansiyon ölçümü yaparlar. Hastaya günlük bebek hareketlerini takip etmesi ve gelişmekte olan eklampsi bulgularından haberdar etmesi söylenir. Hasta, anne ve bebeğin iyiliği açısından haftada iki kez değerlendirilmelidir. Eğer hastalık ilerliyor, akut hipertansiyon ve proteinüri gelişiyor ise hospitalizasyon endikasyonu doğur. Ayaktan tedavinin başarısı tanı anında fetal yaşa ve annenin durumuna bağlıdır (82). Sadece hafif hipertansiyonu olanlarda (Diastolik basıncı 100 mmHg'dan küçük olan ve proteinürisi olmayan hastalarda) gebelik süresi daha uzun bulunmuştur. Ayaktan tedavi sırasında maternal ve fetal durumda kötüleşme saptanırsa hospitalizasyon gerekir. Gebelik haftası 37 ve serviksi uygun olan olgularda (Bishop skorunun 6 ve üzerinde olması) doğum indüklenmelidir.

Ağır preeklampsi

Ağır preeklampsinin klinik seyri; maternal ve fetal durumda progresif bozulma ile karakterizedir. Ağır preeklampsi ile komplike olmuş gebelikler; perinatal mortalitede artmış oranlar ile maternal morbidite ve mortalitede artmış riskleri beraberinde getirir. Eğer hastalık 34. gebelik haftasından sonra gelişir ise doğum hemen gerçekleştirilmelidir. Maternal veya fetal distres söz konusu olursa doğum eylemi bu haftadan önce de gerçekleştirilmelidir. Gebelik haftası 35 den küçük ve şu bulgulardan biri mevcut ise doğum gerçekleştirilmelidir;

Erken membran rüptürü

Doğum eyleminin başlaması

Ciddi intrauterin gelişme kısıtlılığı (5. persantilin altında olması)

Bu koşullar mevcutsa parenteral ilaçlar ile konvülsiyonlar önlenmeli; anne kan basıncı (arteriyal basınç) kontrol altına alınmalı, doğumu başlatmak için indüksiyon yapılmalıdır. Eğer 36. gebelik haftasından küçük preterm bebek bekleniyor ise anne, neonatal yoğun bakım ünitesi-

nin olduğu bir merkeze transfer edilmelidir. Diğer yandan 34. gebelik haftasından küçük ciddi hastaların tedavisinde tartışmalu konular vardır. Bazı yazarlar gebelik yaşından bağımsız olarak doğumu önerirken bazıları fetal akciğer olgunlaşması, fetal veya maternal distres gelişmesi veya 34-36. gebelik haftasına ulaşıncaya kadar termden uzak ağır preeklampitik gebelerde; gebelik sũresini uzatmayı ne sũrmüşlerdir. Antihipertansif ajanlar, diũretikler, sedatifler, uzun sũreli parenteral magnezyum sũlfat, plasma volum genişleticiler ve antitrombotik ajanların kullanımı bu grup yazarlar tarafından önerilmektedir (83).

28-32 Haftalık Gebelerde Ağır Preeklampsi

Gebelik haftaları 28-32 olan hastalarda konservatif tedaviyi konu alan bir çok retrospektif çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları seçilmiş hasta gruplarında, konservatif yaklaşımın perinatal sonuçları dũzelttiđini göstermiştir (84). Bu çalışmalarda konservatif kalınan ve agresif yaklaşım yapılan grupların sonuçları karşılaştırıldığında; doğum anında gebelik yaşı, plasenta ağırlığı, doğum ağırlığı konservatif kalınan grupta belirgin olarak yũksek bulunmuştur (45).

kinci Trimesterde Ağır Preeklampsi

kinci trimesterde ağır preeklampsi yũksek perinatal mortalite ve morbidite ile birlikte (85, 86). Agresif klinik yaklaşım ile hemen doğum kararı yũksek neonatal morbidite ve mortalite ile sonuçlanır. Bununla birlikte yaşayan yenidoğanlarda uzun sũre hospitalizasyon ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde bakım gerektiren ciddi komplikasyonları beraberinde getirir. Diğer taraftan gebeliğin uzatılması ise intrauterin fetal kayıplara veya intrauterin asfiktik hasarlara yol açar. Yapılan işlemlerin çoğunda anne ciddi morbiditeye hatta mortaliteye maruz kalmaktadır.

Perinatal sũrvi 24. gebelik haftasından önce gelişen olgularda oldukça ktu iken 25. gebelik haftası ve daha stũnde iyileşmektedir (85, 87). Çeşitli karşılaştırmalı çalışmaların sonucunda öneriler şoyledir; ağır preeklampsili kadınlarda konservatif yaklaşım sadece yeterli yoğun bakım şartlarının olduğu tersiyer merkezlerde yapılmalıdır.

Sibai'nin çalışmalarında Tennessee niversitesinde termden uzak ağır preeklampsili gebeler; doğum ünitesine ilk başvurduklarında en az 24 saat sũre ile devamlı maternal ve fetal değerlendirme yapılmıştır. Bundan sonraki yönlendirme gestasyon haftasına göre planlanmıştır. Observasyon esnasında konvũlzyonları önlemek için magnezyum sũlfat infũzyonu yapılmıştır. Diastolik basıncı 110 mmHg altında tutmak için hidralazin (5-10 mg), labetalol (20-40 mg) veya oral nifedipin (10 mg) kullanılmıştır. Anne sũrekli olarak kan basıncı takibi, nabız, saatlik idrar çıkışı, bilinç durumu ve epigastrik ağrı takibi ile izlenmiştir. Laboratuvar incelemeleri olarak ise

trombosit ve karaciğer enzimlerine bakılmıştır. Fetal değerlendirme NST (Non Stress Test) ve biofizik profil ile yapılmış, fetal büyüme ultasonografi ile takip edilmiştir, ilk 24 saat içinde resistans ağır preeklampsi veya maternal ve fetal durumda ağırlaşma olan hastalar; fetal akciğer maturasyonu veya gestasyon haftası dikkate alınmaksızın doğurtulmuştur. (88) Gebeliğin 33-35. haftaları arasında immatüre akciğerler söz konusu ise ayrıca maternal ve fetal kontrendikasyon yok ise steroid yapılarak; son dozdan 24 saat sonra doğum planlanmıştır.

Genellikle preeklampatik kadınların fetuslarında intrauterin stresten dolayı, hızlanmış bir akciğer maturasyonu olduğuna dair bir klinik eğilim vardır. Bununla birlikte bu fenomen kontrollü çalışmalarda gösterilememiştir. Gebelik esnasındaki hipertansiyonun neonatal RDS üzerine olan etkisi oldukça tartışmalıdır (89). Kortikosteroidler ağır preeklampside perinatal gidişi düzeltmede, trombositopeninin tedavisinde ve RDS nin önlenmesinde etkin ve güvenli bir ilaç olarak öne sürülmektedir.

Eğer maternal ve fetal distres yok ise, doğum eyleminin de 48 saat içinde gerçekleşmesi düşünülmüyor ise hastanın steroid tedavisine uygun olduğu kanaatine varılır. Steroidlerden maksimum yarar sağlamak için son doz doğumdan 24 saat önce verilmelidir. Yirmisekiz-otuziki hafta arasındaki gebelerde yönetim planı observasyon periyodu boyunca alınan klinik cevaba göre bireyselleştirilebilir. Bu hastaların tümünde fetal akciğer maturasyonunu hızlandırmak amacı ile steroid yapılır. Doğum 24 saatten önce veya bir haftadan sonra olsa bile steroidin faydaları görülmür.

Bazı hastalarda belirgin diürez ve kan basıncında düzelme observasyon periyodu boyunca gözlenir. Kan basıncı takiplerinde diastolik basınç 100 mmHg nin altında gider ise (antihipertansif tedavi almaksızın) observasyon periyodu sonrasında magnezyum sülfat tedavisi kesilir. Fetal maturite sağlanana kadar hasta yüksek riskli gebe ünitesinde yakından takip edilir. Hospitalizasyon esnasında antihipertansif ajan (Nifedipin 40-120 mg) diastolik basıncı 90-100 mmHg arasında tutmak amacı ile günlük fetal ve maternal değerlendirme yapılarak uygulanabilir. Genellikle bu hastaların çoğunda iki hafta içinde doğum gerçekleşmektedir (90).

Bununla birlikte bazı hastalarda gebelik bir kaç hafta devam edebilir. Burada en önemli nokta bu gebeliklerin tersiyer merkezlerde takip edilmesi gerekliliğidir. Çünkü gebeliklerin klinik gidişinde gelişebilecek olaylar tahmin edilemez. Preeklampsi kriterlerine uyan hipertansiyonu olan hastalar, eklampatik konvülsyonları önlemek amacı ile intravenöz magnezyum sülfat tedavisi almalıdır (91). Magnezyum sülfat yükleme dozu 15-20 dakika içinde 4-6 gr magnezyum sül-

fatın 100 ml solüsyon ile yavaş kontrollü intravenöz şekilde verilmelidir. İdame tedavisinde; saatte 100 ml sıvı içinde 2 gr magnezyum sülfat gidecek şekilde ayarlanmalıdır. Serum magnezyum seviyeleri 4-6 saat aralar ile kontrol edilmelidir. Serum infüzyon hızı; serum magnezyum seviyeleri 4-7 mEq/lt (4,8-8,4 mg/dl) olacak şekilde idame edilmelidir. Magnezyum sulfat tedavisine post partum 24 saat süre ile devam edilmelidir.

Magnezyum iyonu intrasellüler sıvıya girer, dolaşımında büyük miktarlarda bağlanmamış halde bulunur. Bu sebeple maternal idrar çıkışı sıkı bir şekilde kaydedilmelidir. Normal renal fonksiyonu olan hastalarda magnezyumun yarılanma ömrü 4 saattir. Terapötik seviyelerde (4-7 mEq/lt) magnezyum sülfat nöromusküler iletiyi yavaşlatır. Santral sinir sistemi uyarılabilirliğini baskılar. Bu sebeple matenal solunum hızı, derin tendon refleksleri, bilinç durumu; magnezyum toksisitesini saptamak amacı ile sık sık izlenmelidir. Kalsiyum glukonat 1 gr ampul (% 10 luk solüsyon 10 ml) enjektörde hazır ve etiketli halde magnezyum toksisitesi açısından hasta yatağı başında hazır bulundurulmalıdır. Solunum depresyonu görülürse Kalsiyum glukonat amp 3 dakika içinde İV olarak yapılmalıdır. Solunum tamamen durur ise mekanik ventilasyon ile destek sağlanmalıdır.

Preeklampsi ve eklampsili kadınların aldıkları intravenöz sıvı miktarları yakından takip edilmelidir. Saatlik aldıkları ve çıkardıkları sıvı miktarları sıkı bir şekilde kaydedilmelidir. Sibai'nin çalışmasında %5 dekstroze Ringer laktat solüsyonundan 50-125 ml/saat hız ile infüzyon yapılmakta; foley kateter uygulanarak saatlik idrar çıkışı değerlendirilmektedir, özellikle kronik hipertansiyonu ve renal hastalığı olanlarda bu konuda daha dikkatli olmak gerekmektedir. Doğumun aktif fazında idrar çıkışı 30 ml/saatin altında değerlere inebilmektedir. Sıvı yüklemesi ve diüretik uygulaması bu dönemde yapılmamaktadır. Bu kadınlarda tipik olarak 2-3 saat sonra idrar çıkışları 30 ml/saatin üstüne çıkmaktadır. İdrar çıkışı için hedeflenen miktar 30 ml/saat olmalıdır. Eğer idrar çıkışı 4 saatte 100 ml nin altına iniyor ise magnezyum sülfat dozu ve intravenöz sıvı miktarı ona göre tekrar ayarlanmalıdır. İdrar çıkışında düşüşün diğer sebepleri arasında; hidralazin veya antihipertansif ajanların tekrarlayan şekilde uygulanması sonucu kan basıncı düşmesidir. Bu durum sıklık ile 2-3 saat içinde düzelir. Diüretik ajanlar ise pulmoner ödem haricinde kullanılmamalıdır (92).

Bazı yazarlar ağır preeklampsinin klinik yönetiminde, invazif hemodinamik monitorizasyon kullanımını önermektedir. Clark ve Cotton (93) monitorizasyon endikasyonu olarak; pulmoner ödem, sıvı tedavisine cevap vermeyen ve persiste eden oligurisi olan, cevapsız ağır hiper-

tansiyonlu olguları önermektedir. Bazı yazarlar ise antihipertansif tedaviye yanıtı izlemede Swan Ganz kateterini önermektedir. Sibai'nin çalışma grubunda; hastaların klinik yönetiminde invazif monitorizasyon kullanımının nadiren endike olduğu bildirilmektedir. Bu sayılan endikasyonlar ile invazif tekniklerin kullanımının ampirik olduğu ve yararının tam olarak kanıtlanamadığı bildirilmektedir. Sibai'nin önerisi; pulmoner ödemi olan bir grup seçilmiş hastada invazif monitorizasyonun yararlı olabileceğidir (94, 95).

Ağır preeklampside doğumun yönlendirilmesi

Hasta spontan doğum eylemi içinde ise tüm vakalara; uterin kontraksiyon takibi ve fetal kalp hızı takibi yapılmalıdır. Doğum eylemi tam olarak başlamamış ise fetal distres veya fetal malprezantasyon yok ise doğum indüksiyonunda intravenöz oksitosin kullanılmalıdır. Bu yaklaşım Bishop skoru uygun tüm vakalarda ve gestasyon yaşı 30 haftadan büyük tüm gebelerde kullanılabilir. Bishop skoru uygun olmayan vakalar ve gestasyon yaşı 30 haftadan küçük tüm ağır preeklampsi ve eklampsilerde tercih edilecek doğum şekli elektif C/S (sezaryan) yapılmasıdır. Bu yaklaşım; bu grup hastalarda, ablasyo plasenta, intrauterin gelişme kısıtlılığı (İUGK) ve fetal distres gibi intrapartum komplikasyonların yüksek oranda görülmesinden dolayı benimsenmiştir. Alternatif olarak gerekli olursa bu kadınlar PGE₂ jelle indüklenir, takiben oksitosin ile infüzyon yapılabilir.

Doğumda kan kaybı normal hastalarda beklenenden fazla olabilir. Magnezyum sülfat doğum sonrası uterin kontraktilitede yetersizlik yaratabilir. Ağır preeklampsili ve eklampsili kadınlarda kan volümü kısıtlıdır, bu nedenle kan kayıplarını tolere edemezler. Bu hastalar için doğum ünitesinde ulaşılabilecek şekilde cross-match yapılmış hazır kan bulundurulmalıdır. Doğum sonrası kan basıncındaki ani düşüş, hipovolemiye yol açabilir. Doğumu takiben 12-24 saat süre ile hastalar yoğun bakım ünitesinde yakın takip altında tutulmalıdır ve magnezyum sülfat tedavisine devam edilmelidir. Bir çok hastada 24 saat içinde hastalık tablosunda bir rezolüsyon görülür. Ancak ağır hastalığı olanlarda bir kaç gün daha yoğun bakım şartlarında monitorizasyon gerekebilir. Bu hastalara 24 saatten fazla magnezyum sülfat infüzyonu gerekebilir. Bu grup hastalarda aşırı sıvı yüklenmesi sıvı mobilizasyonu ve yetersiz renal fonksiyonlar nedeni ile pulmoner ödem gelişim riski yüksektir (96).

Eklampside doğum eylemi ve yönlendirilmesi

Eklampsili hastalar devamlı monitorizasyon altında tutulmalıdır. Hasta karanlık odada tek başına bırakılmamalıdır. Hastanın yanında bir refakatçi olmalı yatağının başında bir air-way hazır

bulundurulmalıdır. Büyük çaplı bir kanül ile damar yolu açılmalıdır. Magnezyumdan başka anti-konvülzan ajan hastanın yanında bulundurulmamalıdır. Konvülsiyon kontrolü için Pritchard protokolü uygulanmalıdır (83). Konvülsiyonun durdurulması esnasında 8 gr dan fazla magnezyum verilmemelidir.

Eklampsili hastada maternal gidişi tahmin etmede kullanılan tek bir laboratuvar testi yoktur. Renal ve hepatik fonksiyonlarda değişiklik sıklık ile görülür. Eklampsili hastaların çoğunda HELLP ve diğer ciddi medikal problemlerin görülme oranı artmış olduğundan geniş laboratuvar tetkikleri (renal ve hepatik fonksiyonlar, elektrolitler, koagulasyon profili tam kan vb) yapılmalıdır. Konvülsiyon kontrol altına alındıktan ve hasta bilincini kazandıktan sonra genel durum değerlendirmesi yapılır. Hasta stabil olur olmaz doğum indüksiyonu başlatılır.

Eklampsinin tedavisi doğumdur. Fetal kalp hızı ve uterin kontraksiyonlar yakından takip edilmelidir. Doğum eylemi başlamış ise fetal malprezantasyon ve fetal distresin yokluğunda 30 haftadan büyük tüm gebelerde indüksiyonda oksitosin kullanılır. Gestasyon haftası 30'un altında ancak serviks indüksiyona uygun ise aynı yöntem uygulanabilir. Serviksi uygun olmayan 30 haftadan küçük gebeler önce magnezyum sülfat ile stabilize edilir, takiben elektif olarak C/S yapılır.

Bu gebeliklerde İUGK % 30 oranında, ablasyo plasenta % 23 oranında, fetal distres % 65 oranında görülür.

Eklamptik konvülsiyon sırasında uterus tonusunda ve kontraksiyon sıklığında artış ile karakterize uterin hiperaktivite görülür. Bunun süresi 2-14 dakika arasında değişir. Eklamptik konvülsiyonlardan sonra fetal sonuçlar genellikle iyidir. Geçici fetal distresin mekanizması; yoğun vasospazm ve yoğun uterin hiperaktivitenin yol açtığı; uterus kan akımında azalma olabilir. Fetal kalp hızı değişikliklerine katkıda bulunan diğer bir faktör, konvülsiyon sırasında maternal respirasyon yokluğudur. Konvülsiyonu takiben fetal kalp hızı normale döner. Anormal fetal kalp hızı paterni persiste ederse diğer durumlar dikkate alınmalıdır. Fetusun preterm veya İUGK'nın olduğu eklamptik kadınlarda fetal kalp hızı paterninin bazale dönmesi uzun süre alabilir. Eğer uterin hiperaktivite devam eder veya bradikardi persiste ederse ablasyo plasenta olasılığı göz önüne alınmalıdır (97).

Eklamptik konvülsiyonun tedavisi

Konvülsiyon iki evrede incelenir. Toplam süre 60-75 sn dir. Onbeş-yirmi sn süren birinci evrede yüzde çekilmeleri takiben generalize kas kasılması ile tüm vücut rijit hale gelir. İkinci faz 60 sn sürer; vücut kaslarının arka arkaya kasılıp gevşemesini kapsayan bu faz çene kasları ile

başlar göz kapakları diğer yüz kasları ve vücudun diğer kaslarını içerir. Konvülsiyonu koma izler ve hasta olaylar hakkında hiçbir şey hatırlamaz. Konvülsiyon sona erer ermez hızlı ve derin soluk alma işlemi başlar (97).

Eklampatik konvülsiyon tedavisinde basamaklar

1-İnisiyal konvülsiyonu kısaltmak ve yok etmek için çaba gösterilmemelidir. Eğer hastanın damar yolu yok ise ve entübasyon konusunda deneyimli birisi yok ise diazepam verilmemelidir. Flebit ve venöz tromboza yol açabilir. Altmış sn içinde 5 mg'dan fazla doz verilmemelidir. Hızlı verilmesi apne ve kardiyak arrest oluşmasına yol açabilir.

2-Konvülsiyon esnasında maternal hasar önlenmelidir.

3-Oksijenasyon sağlanmalıdır.

4-Aspirasyon riski azaltılmalıdır.

5-Yeterli magnezyum sülfat verilmelidir.

6-Maternal asidemi düzeltilmelidir.

Konvülsiyon biter bitmez damar yolu açılmalı intravenöz yükleme dozunda magnezyum sülfat verilmelidir. Hasta ikinci bir konvülsiyon geçirir ise 2 gr magnezyum sülfat 3-5 dakika içinde bolus şeklinde verilebilir. Dört saat sonra alınan kan magnezyum seviyesi 10 mg/dl den yüksek ise 2 gr/saat olarak giden infüzyon hızı yarıya indirilir. Bilinci yerine gelmeyen hastalarda magnezyum toksisitesi dikkate alınmalıdır (87).

Atipik Eklampsi

Gebeliğin 20. haftasından önce veya post partum 48 saat sonra ortaya çıkan eklampsi oldukça seyrek ve Atipik Eklampsi olarak değerlendirilir. Genellikle plasentanın molar veya hidropik dejenerasyonu ile birliktelik gösterir. Seyrek olmasına karşılık eklampsi gebeliğin ilk yarısında da görülebilir. Bu hastalar gebeliğin ilk yarısında yanlılık ile Hipertansif ensefalopati veya konvülsiyon olarak değerlendirilebilir. Bu vakalarda parenteral magnezyum sülfat kullanılmalı ve gebelik sonlandırılmalıdır.

Geç post partum eklampsi doğumdan 48 saat geçtikten sonra ortaya çıkar.

Eklampside maternal mortalite ve morbidite

Primigravid kadınlarda ortaya çıkan eklampsinin multigravidler ile karşılaştırıldığında daha düşük oranda komplikasyonlara yol açtığı görülür. Bu durum multigravid kadınlardaki kronik hipertansiyon ve böbrek hastalığı sıklığının yüksek olmasına bağlıdır. Multigravid kadınlarda renal yetmezlik ve pulmoner ödem insidansı da yüksektir (98).

Eklampatik hastaların maternal transportu

Termden uzak eklampatik hastalar tersiyer merkezlere refere edilmelidir.

1-Naklin olacağı merkez ile bağlantı kurulmalıdır. Anne ile ilgili tüm bilgiler ayrıntılıca verilmelidir.

2-Kan basıncı stabilize edilmeli, konvülsiyon kontrol altına alınmalıdır.

3-Proflaktik antikonvülsif verilmelidir.

4-Ambulansta ve tıbbi personel refakatinde transport sağlanmalıdır.

Hipertansiyonun post partum tedavisi

Yüksek riskli kronik hipertansiyonu olan hastalar post partum dönemde hipertansif ensefalopati, pulmoner ödem ve böbrek yetmezliği geliştirebilirler. Altta yatan kalp hastalığı, kronik glomerulonefriti olan hastalar, ikinci trimesterde süperempoze preeklampsi gelişen hastalar, DİK ile komplike ablasyonu olan hastaların multiple antihipertansif ilaçlara ihtiyaç göstermeleri daha yüksektir. Bu komplikasyonu olan hastalar doğumdan sonra en az 48 saat süre ile izlenmeli kan basıncı kontrolünde etkin ajanlar kullanılmalıdır. Gecikmiş post partum dolaşım konjesyonu ve pulmoner ödemi olanlarda diüretik tedavisi başlanabilir. Laktasyon sırasında ise tiazid diüretiklerin kullanımından kaçınmak gerekir (90).

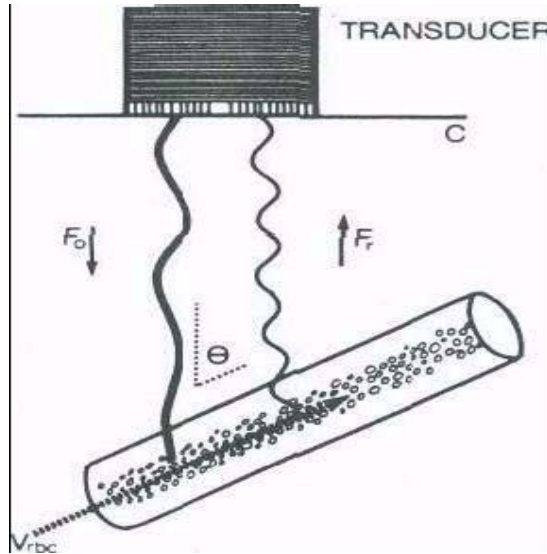
6. 2. DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

1842 yılında Avusturyalı fizikçi Johan Cristian Doppler tarafından tanımlanan Doppler Kayması'nın tıp alanında kullanımı 1957 yılında başlamış olup son on yılda belirgin olarak artmıştır. B Mod ve Doppler kombinasyonundan oluşan dupleks sistemlerin gelişmesiyle tekrarlanabilir ve noninvaziv olması nedeniyle gebelik süresince uteroplasental ve fetal dolaşımında oluşan değişikliklerin belirlenmesinde kullanımı giderek artmaktadır.

İntrauterin gelişme kısıtlılığı ve preeklampsi olmak üzere riskli gebelerde fetal distressi saptamada Doppler ultrasonografi önemli bir yardımcı tanı yöntemidir. Renkli kodlama ile inceleme zamanı kısalmış ve çok küçük boyutlardaki fetal ya da uteroplasental damarları değerlendirmek mümkün olmuştur.

6. 2. 1. DOPPLER TEORİSİ

Dalga bir objeden yansıdığından, ekoların birçok belirleyicisi olacaktır. İletilen dalgaların karakteri, dalganın hareket ettiği ortam, dalganın yansıtıcısı ya da yansıtıcıdan uzaklaştığı mesafe, yansıtıcının özellikleri, geri dönen ekoyu belirlemektedir. Teorik olarak bütün elemanlar (iletici, yansıtıcı ya da alıcı) hareket edebilir. Klinik senaryodaki kan akımının ultrason ile tanımlanmasında, iletici ve alıcı (aynı transdüserde farklı kristaller) sabit, yansıtıcılar (çalışılan kan damarlarındaki eritrositler) hareket halinde olup yolun uzunluğunu değiştirmektedir. Doppler etkisi, akustik ya da ultrason dalgasının frekansının değişmesidir, bu da iletici ve alıcı kaynaklar arasındaki toplam yol uzunluğu değiştiğinde ortaya çıkar (Resim 2).



Resim 2 Vasküler ultrasonografide Doppler etkisinin şematik çizimi

C = Sesin ortamdaki hızı

V_{rbc} = Kan akım hızı

Θ = Akımın yönü ile ultrason ışını arasındaki açı

F_o = İletilen ultrason frekansı

F_r = Geri dönen ultrason frekansı

FD = Frekansdaki Doppler kayması

$$FD = F_o - F_r = F_o \cdot 2 \frac{V_{rbc}}{C} \cos\Theta$$

$FD = V_{rbc}$

$$\text{Kan akım hızı} = \frac{C \times FD}{F_o \times \cos\Theta}$$

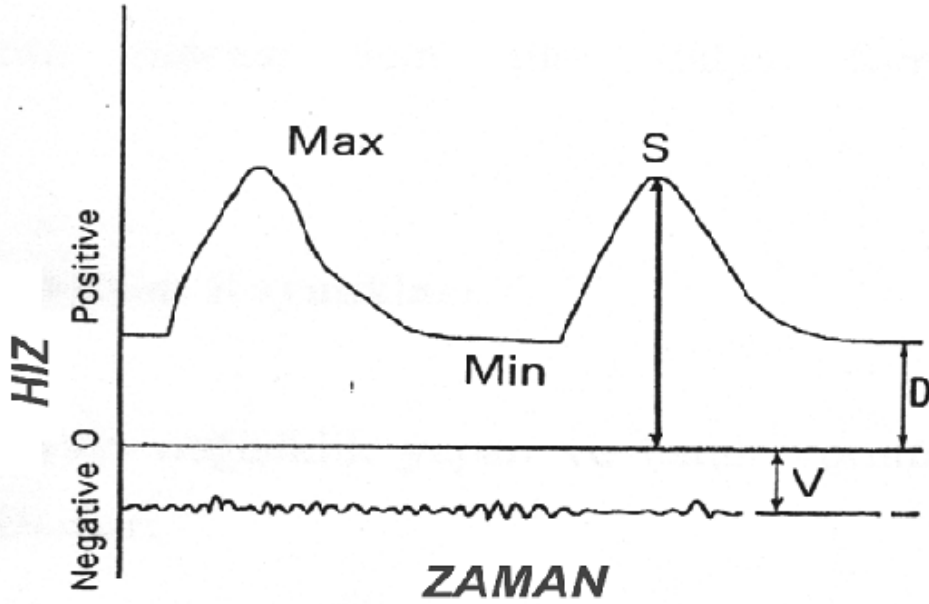
Eğer akım transdüserine doğru ise, yol uzunluğu kısadır ve geri dönen frekans yüksektir. Eğer akım transdüserden uzaklaşıyorsa, yol uzar ve geri dönen frekans azalır. Frekanstaki bu değişme, Doppler kayması kan akım hızı, iletilen ultrason frekansı, ultrason ışınları ile damarın keşiştiği açı (Doppler açısı) ile doğru orantılı ve dalganın doku içinde ilerlemesi ile ters orantılıdır.

Doppler kan akımı çalışmalarında aralıklı (pulsed) ses dalgasının yolu üzerindeki kırmızı kan hücreleri ultrason ışını üzerine farklı etkiler oluşturur. Işınlar transdüserine doğru ya da ondan uzaklaşan tarzda yani her yöne doğru dağılmaktadır. Transdüserine geri dönen ultrason ışınlarının bir kısmı eko oluşturur. Transdüserine geri dönen ultrason ışınlarının oranı Doppler kaymasının hesaplandığı ve parçacık hızının ölçüldüğü bir eko oluşturur. Aletin gönderdiği frekans ayarlanabilmektedir. Doku içinde ilerleme hızını da sabit kabul edersek ve Doppler açısı da biliniyorsa, kan akım hızı ölçülen Doppler kaymasından hesaplanabilir. Eğer bu işlem saniyede birçok kez tekrarlanırsa, zamana göre hızdaki değişmeler kan akım hızının dalga formu olarak gösterilebilir (Resim 2).

6. 2. 2. DOPPLER İNDEKSLERİ

Kan akımı belirlenmesindeki var olan bu zorluklardan dolayı, kan akım hızı dalga formu genellikle distal vasküler dallarda yüksek ve düşük rezistansla alakalı patemlerin ayrılmasında kullanılmaktadır. Yaygın kullarımdaki üç indeks, sistolik/diastolik oran (S/D oranı) (99), pulsatil indeks (PI, aynı zamanda impedans indeks de denir) ve rezistans indeksidir (RI aynı zamanda Pourcelot oranı da denir) (100) (Resim 3). S/D oranı basittir ve elle hesaplanabilir fakat diastolik hızlar yoksa oran anlamsız olur. Yaygın pratikte 8,0'ın üzerindeki değerler tek bir kategoriye

alınarak “aşırı yüksek” olarak değerlendirilir. PI için ortalama hızın bilgisayar yardımıyla hesabı gerekir ki bu da çok büyük deneysel hatalara yol açabilir. Normal gebelikte, S/D oranı ya da PI normal olarak bütün gestasyonel yaşlara dağıtılır. RI biraz komplikedir fakat diastolik hız anormal bir şekilde düşük olduğunda yani 1.00 değerine yaklaştığı zaman relatif olarak yüksek dirençli akımı işaret eder.



Resim 3 Doppler indeksleri

Max = Sistolde maksimum hızın tepe değeri (S)

Min = Minimum diastoldeki hızın tepe değeri (D)

V = Venöz hız (“sabit”)

A = Ortalama kan akım hızı

S/D = Sistolik/Diastolik oran

Pulsatilite indeksi (PI; impedans indeksi) = (S-D)/A

Rezistans indeksi (RI; Pourcelot indeksi) = (S-D)/S

Bu indeksler aslında orandırlar ve yansılınım dalgasının geliş açısı ile damar arasındaki açıdan bağımsızdırlar ve gerçek hızın mutlak ölçüsüne bağımlı değildirler. Bu indeksler başlangıçta kötü sonuçlu klinik bulgular ile istatistiki ilişkilerinden dolayı türetilmişlerdir. Bunlar genellikle “resistans işareti” olarak kabul edilir ve akım yönündeki resistansı gösterirler. Şimdi bu

teoriyi kanıtlayacak değerli bulgular vardır (101, 102). Umblikal arterde yüksek resistans paterni elde edilebilir. Bunun için koyun plasentasının damarları embolize edilmiş ve böylece akım yönündeki resistans gösteren damarların sayısı ve çapı azaltılmıştır. Umblikal damar ağının bilgisayarda oluşturulması ile geliştirilen matematiksel model bu teoriyi desteklemektedir (103, 104). Ancak bu arada, RI'nın kalp hızı, kalp kontraksiyonu, kan basıncı gibi fizyolojik etkenlerle değişmediği de düşünülmemelidir.

Üç indeksin de (katsayısı 0,9'u aşan) birbiriyle sıkı ilişkisi vardır (105). Bu yakın ilişki nedeniyle biri diğerine önemli avantaj sağlamaz. Hepsinde % 10 ile % 20 arasında intrensek hata payı vardır (106). Diastol sonu hızın normal olarak çok düşük olduğu erken gebelikte ya da akımın anormal bulgu olarak düşük bulunduğu dönemlerde RI ya da PI avantaj sağlayabilir. Literatürde önerilen modifikasyonlar ve uyarlamalar sonuçta belirli bir indeksin kişisel seçimine dayanmaktadır. Birçok Doppler cihazı ile yapılan araştırmalarda kan akım hızına ait dalga formu, araştırılan damarların içindeki hücrelerin hızına ait bilgiler vermektedir.

Eğimin altındaki verinin çoğu gözardı edilir, dalga şeklinin “zarfi” ya da sistolde maksimum hızın tepe değeri çalışılır. Hızlı Fourier transform analizi ile elde edilen dalga şeklinin içerdiği hız bulguları göz ardı edilir. Maksimum akım hızı için kullanılan metod ile ortalama ve ilk andaki hızlar da hesaplanabilir, birbirine yakın sonuçlar elde edilebilir, fakat bunlarda daha fazla hata payı vardır (107). Bu dalga şekilleri üzerinde daha detaylı hesaplama çalışmaları yapmak için vakit harcamak gereksiz görülmektedir (108).

6. 2. 3. ENSTRÜMANTASYON

Akım hızını anlatmak için dört farklı Doppler formatı kullanılır. Sürekli dalga (Continuous Wave = CW) Doppler, değişken dalgalı (Pulsed Wave = PW) Doppler (eş zamanlı gri skala görüntüleme kullanıldığında dupleks Doppler adı verilir), renkli akım Doppler ve renkli Doppler güç (power) ya da enerji analizi. Bir beşinci, time-domain renkli ultrasonografi, bir renk formatındaki akımı görüntülemek için farklı dalga özellikleri kullanılır.

Sürekli Dalga Doppleri (Continuous Wave Doppler)

CW, sürekli çalışan iki ultrason kristal seti kullanır. Ultrason demeti sürekli iletilir ve diğer kristal seti sürekli dinler. Hareket eden objelerin işaretleri ultrason demetinin her noktasından alınsın diye transdüserler yanyana yerleştirilir. Bu tip sistemler ucuzdur ve kullanımları kolaydır. Damarlar görüntülenmeden lokalize edilmektedir (yani ne oldukları ya da nerede oldukları bilinmemektedir). Transdüserin yönünün tespit edilmesi umut edilen akım dalga şekli görüntülenin-

ceye kadar ayarlanır. Tekrar edilebilme şansı, işlemi yapan uygulayıcının paternleri tanıma yeteneğine bağlıdır. CW'nin fetal anatomi, fetusun sağlık durumu ve kan damarlarının araştırılmasındaki yalnız başına kullanılması popolaritesini yitirmektedir.

Değişken Dalga Doppleri (Pulsed Wave Doppler = PW)

PW, aynı ultrason kristali ile farklı aktivite siklusları gerçekleştirir. Artık çoğunlukla gri ultrason görüntüsü ile birlikte satılmaktadır. Genellikle araştırılan damarlar tam tespit edilerek istenenin üzerinde örnekleme yapılır. Bu sistemde kısa süreli ultrason iletimini takiben uzun süreli yansıyan ekoların dinlenmesi mevcuttur. Değişken Doppler sinyalleri eş zamanlı gerçek-zaman görüntülerinin de alınmasına olanak verir.

PW sistemi Doppler'in gösterdiği alan ile sınırlı kalır. Frekans örnek alma sıklığıdır. Eğer Dopplerin kayması, akımın tekrar eden frekanslarının % 50'sinden fazla ise başka tür görüntüler (aliasing) oluşur. Bu hem akımın yönü hem de Doppler bilgisinin yanlışlığına sebep olan ve en sık karşılaşılan Doppler artefaktıdır. Matematik olarak komplikedir ancak temel kavram olarak örnekleme frekansı, aşırı yüksek hızdaki Doppler kaymasına eşlik edecek değişiklikleri belirlemede geç kalmakta ve sinema filmlerinde görülen tekerleklerin tersine dönüyor gibi görülmesine benzer algı kusuru oluşturmaktadır (109).

Renkli Doppler Sonografi

Bu alandaki son buluşlar kan damarlarını saptamada büyük bir özgünlüğe sahiptirler. Artık renkli akım görüntülemesinin üç formatı mevcuttur. Bunların literatürdeki kısaltmaları cihazların sürekli gelişmelerine bağlı olarak güç anlaşılır haldedir. Şimdilik şunları bilmemizde fayda vardır; Renkli Doppler sonografisi genel başlığı altında (CDS): Renkli Doppler akım hızı haritalaması (CDV, daha önceleri CDF, sadece bir tane renkli akım metodu olduğu döneme ait); time-domain ultrasonografi (TDU) ve renkli Doppler güç=power spektrumu/enerji analizi (CDE).

6. 2. 4. OBSTETRİKTE DOPPLER ULTRASONOGRAFİNİN KULLANIMI

Perinatal incelemelerin en önemli amaçlarından birisi de perinatal morbidite ve mortalite açısından yüksek risk altındaki fetüslerin saptanmasıdır.

Doppler ultrasonografinin obstetrikte kullanım alanları şunlardır (110):

1. Fetal fizyoloji
2. İntrauterin gelişme kısıtlılığı
3. Fetal anemi
4. Fetal ekokardiyogram

5. oğul gebelik
6. Fetal dolaşım üzerine ilaçların etkisi
7. nc trimesterde ve doğumda fetal kalp hızı monitörizasyonu
8. Maternal Doppler

Obstetrikte Doppler ultrasonografinin kullanımı ilk kez 1977 yılında Fitz-Gerald ve Drumm tarafından umbilikal arterin incelenmesiyle başlamıştır. Daha sonraki yıllarda diğer birçok fetal damarlar incelenmiştir.

Gebelikte fetomaternal dolaşımdaki kan akımının değerlendirmesinde sıklıkla incelenen damarlar; umbilikal arter, maternal uterin arter, fetal serebral arterler ve aorta olmakla beraber damarların tümü incelenebilmektedir.

6. 2. 5. UTERİN ARTER DOPPLERİ

Gebelikte uterin kan akımı anlamlı şekilde artar. Konsepsiyondan sonra 50 ml/dk olan akım termde 700 ml/dakika'ya çıkar. Maternal damarlara trofoblast invazyonu 2. trimesterin başlarında olur ve dilate spiral arterler oluşur. Küçük spiral arterlerin büyük vasküler yapılaraya dönüşmesi uteroplental dolaşımı düşük rezistanslı sistem yapmasını sağlar. Bu dilatasyon nedeniyle düşük impedans alanı meydana gelir ve uterus perfüzyonunda 10-12 kat artma izlenir. Bununla fetus için gerekli kan akımı sağlanmış olur. Bu düşük impedanslı damarlarda devamlı ileri akım gözlenir. Uteroplental dolaşım ile bugüne kadar çalışılan fetal damarların arasında iki büyük fark; uteroplental dolaşımın büyüklüğü ve kompleksliğidir. Uteroplental dolaşım çok dallı bir yapı göstermektedir, araştırmacılar hangi kısmın çalışılacağı ve bir bölümün tüm yapıyı yansıtıp yansıtmayacağı hakkında görüşbirliği içinde değillerdir.

Doppler alışması yapmak için uygun damarların seçilmesi önemlidir. Birçok araştırmacı uteroplental Doppler velosite dalgaformu elde etmek için değerşik örnekleme yeri kullanmışlardır. Bunlar uterin arter (111), uterus yan duvarı boyunca arkuat arter ve subplental damarlardır (112, 113). Arkuat, radial ve spiral arterlerde örnekleme problemi vardır ve tekrarlanabilirliği yoktur. Bu alanlardan elde edilen dalga formları, küçük bir alanda çalışıldığından bütün uteroplental dolaşımın durumunu göstermez. Uterin arter uteroplental vasküler yatakta toplam rezistansı gösterdiğinden perfüzyon durumunu daha doğru gösterir (114, 115).

Uterin arter rezistansı asimetriktir. Her iki uterin arterin rneklemesi de önemlidir (116, 117). Plental yerleşimin olduğu tarafta RI ve S/D oranları daha düşüktür. Bu fark gebeliğin ilk haftasında daha belirgindir ve gebelik nc trimestere yaklaştığında kaybolur (118).

Uteroplazental dolaşımdan Doppler dalga formu ilk kez Campbell ve ark. tarafından 1983'de tanımlanmıştır (119). Pulsed dalga Doppler ultrason kullanılarak myometriyumda tipik dalga formu gösteren küçük damarlar izlenmiştir. O zamandan beri uteroplazental dolaşım üzerinde çok sayıda çalışma yapılmıştır.

6. 2. 5. 1. Normal Uterin Arter Doppler Dalga formu

Birinci trimester: İmplantasyon yerinden elde edilen akım velosite dalgaformları, kan akımına düşük impedans ile karakterizedir. Belirgin diastolik komponent son adet tarihinden 5 hafta sonra saptanabilir. RI altıncı haftadan 12. haftaya kadar düşer (120). Uterin arterden elde edilen velosite dalgaformunda S/D oranında artma, end-diastolik velositede azalma ve sistolik deselerasyon eğiminde girinti saptanır (120). Gebelik ikinci trimestere ilerlediğinde vasküler rezistans azalır (120, 121).

İkinci ve Üçüncü Trimesterler: İkinci trimester uterin arterin alanında büyüme (122) velosite ve volüm akım hızında artma (121, 123) ve kan akımının impedansında azalma ile karakterizedir (124, 125, 126, 127, 128). Diastolik notch ve plasental ile nonplasental alandaki S/D oranları arasında fark gebeliğin 24.-26. haftalarında kaybolmalıdır (111).

Puerperium: Doğumdan sonra birkaç saat içinde uterin perfüzyonda belirgin değişiklikler olur. Postpartum ilk 24 saatte kan akımı belirgin şekilde azalır, S/D oranı artar ve velosite hala yüksek kalır. Postpartum ikinci günde hem S/D oranı hem de PI belirgin şekilde artar ve diastolik çentik tekrar ortaya çıkar. Kan akımı impedansındaki ilk artışından sonra puerperal dönemde 6. haftaya kadar değişiklik görülmez. Altıncı haftadan sonra indeksler postpartum 3. aya kadar tekrar artmaya başlar (129).

6. 2. 5. 2. Anormal Uterin Arter Dalga Formları

- 1) Direnç indekslerinin yükselmesi (S/D oranının >2.60 olması),
- 2) Gebeliğin 24-26. haftalarından sonra devam eden diastolik çentiklenme,
- 3) Sistolik çentiklenme varlığı,
- 4) Sağ ve sol uterin arter S/D oranları arasında farkın >1 olması,

Preeklampsinin Patolojisinde, yetersiz trofoblastik invazyon sonucunda düşük resistanslı uteroplazental dolaşım sağlanmaması bulunmaktadır. Preeklampsi patofizyolojisinde altta yatan nedenin 8 –18. gebelik haftasında oluşan yetersiz trofoblastik invazyon olduğu kabul edilmektedir.

6.3. TAFİ (Trombin ile aktive edilebilen fibrinoliz inhibitör)

6.3.1. GİRİŞ

Son yıllarda yeni bir fibrinolitik inhibitör olan TAFİ; EC 3. 4. 17. 20 tanımlandı. Bu molekül; koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki ince ayarda anahtar rol oynamaktadır. Thrombin tarafından aktiflendikten sonra fibrinolizin “down” regülasyonunu yapmaktadır. TAFİ bir karboksipeptidazdır ve metalloproteinaz ailesinin bir üyesidir. Bu enzimler plazmada bulunmakta ve pankreas gibi birçok dokuda da yer almaktadır.

6.3.2. KARBOKSİPEPTİDAZLAR

Karboksipeptidazlar karboksi terminal peptid bağlarını hidroliz eden enzimlerdir.

Karboksipeptidaz ailesi:

- 1-Serin karboksipeptidazlar
- 2-Sistein karboksipeptidazlar
- 3-Metalloproteinazlar

Tablo 4: Bazı karboksipeptidazların özellikleri (130).

Adı	Yapısal Özelliği	Spesifikliği	Sentez yeri	Fonksiyonu	İnhibitör	Referans
Karboksipeptidaz B (EC. 3. 4.317. 2) (CPB)	Proenzim 46kD Enzim 35kD	Arg>Lys	Pankreas, intestinal sistem	Sindirim sistem	Cd ⁺² , şelatörler, CPI	(131)
Karboksipeptidaz N (EC. 3. 4. 17. 3) (CPN)	280kD tetramer yapıda	Lys>Arg	Karaciğer, kanda	Bradikinin, kininler, Anaflatoksinler, c3a, C4a, C5a gibi plazma proteinlerinden C-terminal rezidüellerini çıkarır.	Cd ⁺² , şelatörler	(132)
Karboksipeptidaz M (EC. 3. 4. 17. 12)	62 kD (426 aa.) 6 güçlü glikozilasyon sitesi içerir.	Arg>Lys	Böbrek, akciğer, plasenta, periferik sinirlerin membran yapıları ve kan damarlarında	Bradikinin, enkefalin gibi yapıların hücre yüzeyinde	Cd ⁺² , şelatörler	(133)
Karboksipeptidaz D (EC. 3. 4. 17. 22)	180kD	Arg>Lys	Beyin, hipofiz, plasenta, pankreas, böbrek, akciğer, kalp, dalak, intestinal, testis	Salgısal yolun geçişinde rol oynayan peptid ve proteinler	Cd ⁺² , şelatörler	(134)
Karboksipeptidaz E (EC. 3. 4. 17. 10)	52-56 kD 2 glikozilasyon sitesi var.	Arg, Lys	Beyin, pankreas, Pitüiter ve diğer nöroendokrin hc	Peptid hormon ve nörotransmitterlerin üretiminde	Cd ⁺² , şelatörler, CPI, HgCl ₂	(135)
Karboksipeptidaz Z (CPZ)	71 kD kıvrık alan içerir	Arg>Lys	Salgı bezleri, plasenta, kalp, beyin, akciğer, karaciğer, iskelet kasları, böbrek		Cd ⁺² , şelatörler, Cd, Zn, Cu, Hg	(136, 137)
Adiposit artıncı Bağlayıcıprotein 1 (AEBP1)	79 kD	Arg>Lys	Adipositler	Transkripsiyonun baskılanmasında rol alır.		(138, 139)
Trombin ile aktive edilebilen fibrinoliz inhibitör (TAFİ) (EC. 3. 7. 17. 20)	Proenzim 55 kDd (401aa.) Enzim 35 kD (309aa.) Arg-92'den proteolizis ile aktiflenir. Aktivasyon peptidi 4 glikozilasyon sitesi içerir.	Arg>Lys	Karaciğer, kanda	Hekzapeptid, enkefalin, bradikinin, fibrin kısmi yıkımı gibi fibrinolizis substartları ve koagülasyonda rol alır.	Cd ⁺² , şelatörler, CPI	(140)

6.3.3. TAFİ'NİN KEŞFİ:

Serumda labil karboksipeptidaz aktivitesi ve bunun karboksipeptidaz N (CPN) ölçümü ile ilişkisi ilk kez 1988 yılında raporlanmıştır (141, 142). Bu yeni karboksipeptidaz aktivitesi plazmada hazırda bulunmuyor, fakat kan pıhtılaşmasından sonra ortaya çıkıyordu. Bu yeni karboksipeptidaz enzimi CPN'den stabilite, optimum pH ve substrat spesifitesi açısından ayrılıyordu. Ek olarak taze insan serumu, iyon-değişim kromatografisi tarafından ayrıldığında temel karboksipeptidaz aktivitesi sergileyen 2 pik bulundu. İlk piktteki karboksipeptidaz (CP) aktivitesi 37 C'de anstabilken, 2.ci piktteki (CP) aktivitesi 37 C'de stabildi. Anstabiliteden dolayı bu yeni enzime karboksipeptidaz U (CPU) = unstabil denildi (142, 143). Campell ve Okada ayrıca koagülasyon süresince indüklenen Arg'nin karboksipeptidaz aktivitesinde artış gösterdiler (144). Bu enzime de karboksipeptidaz R (CPR) olarak isimlendirdiler(R=buradaki arjinini tanımlıyor).

Eaton ve Ark.'ları (145) aynı enzimi alfa-2 antiplazmin saflaştırma sürecinde (plazminojen ayırma afinite kromatografisi kullanarak) keşfettiler. Enzimin cDNA'sı insan karaciğerinden klonlandı ve aa. dizisi tanımlandı. Bu enzime plazma prokarboksipeptidaz B (B=temel) denildi, çünkü aktif enzim pankreatik karboksipeptidaz B ile benzer aktiviteye sahipti.

Wang ve arkadaşları (146) karboksipeptidaz U ve plazma karboksipeptidaz B'nin eşdeğer proteinler olduklarına karar verdiler.

Aktive protein C'nin profibrinolitik etkisinin ardındaki mekanizmayı araştırırken Bajzar ve ark. aynı enzimi saflaştırdılar ve bunun trombin tarafından aktive edilebileceği ve bu aktivite ile fibrinolizin inhibe olabileceğini gösterdiler. Bu enzime de TAFİ adını verdiler (147, 148, 149).

Aynı enzim için kullanılan CPU, CPR, pCB ve TAFİ isimlerinden, TAFİ en yaygın olarak kullanılan isimdir.

6.3.4. TAFİ'NİN KARAKTERİZASYONU

TAFİ karaciğerde 423 aa.'den oluşan bir prepropeptid şeklinde sentezlenir. N-terminal sinyal peptid (22 aa.'ten oluşan) intrasellüler olarak ayrılır (145). TAFİ molekül ağırlığı 55 kDa olan bir glikoproteindir (izoelektrik noktası: 5,0). Proteine karbonhidrat eklenmesi proteinin toplam ağırlığının yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. TAFİ plazmada 4-15 mg/ml konsantrasyonda bulunur (150, 151).

TAFİ'nin tripsin, plazmin, trombin veya mezotrombin tarafından aktiflenmesi Arg-92'den kesilerek gerçekleştirilmektedir (Şekil 1). Böylece aktivasyon peptidi açığa çıkmaktadır. Bu akti-

vasyon peptidi, 4 potansiyel N-bağlı glikolizasyon bölgeleri içermektedir. 309 aa'lık ve 36 kDa'luk katalitik ünitesi glikolize değildir. TAFİ'nin yapısındaki aktivasyon peptidi ve katalitik ünite arasında disülfid bağları bulunmaktadır. Aktivasyon peptidinin glikolizasyonu, TAFİ'nin yarı ömrünü artırmakta ve stabilize etmektedir (152).

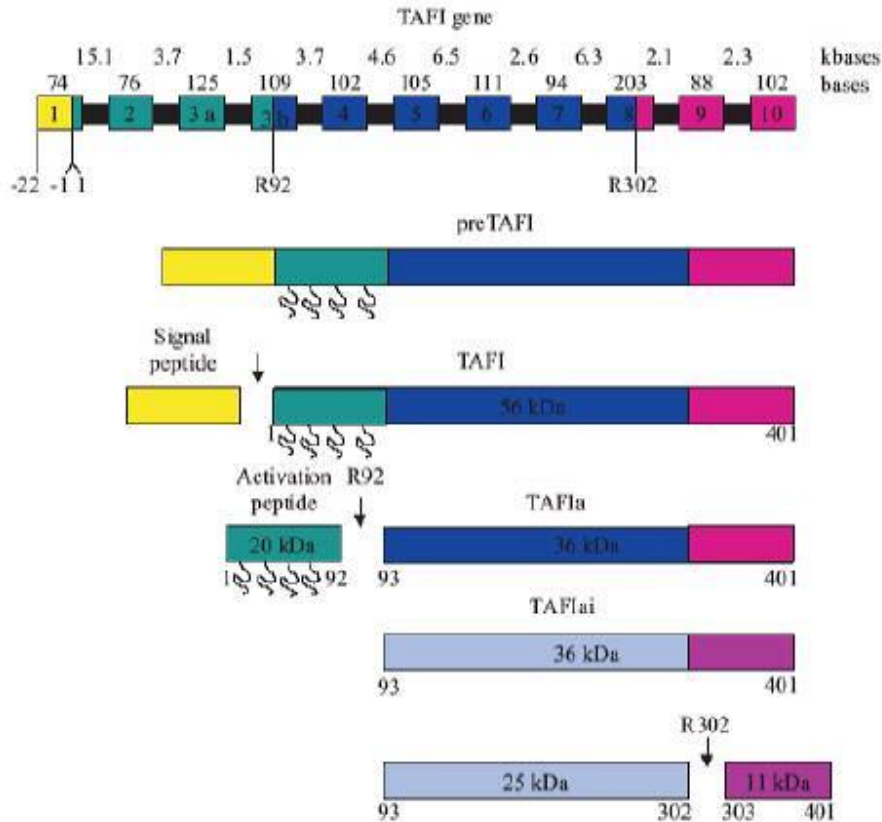
Sıçanlarda plazma eliminasyon çalışmaları TAFİ'nin yarı ömrünün birkaç saat olduğunu öne sürmektedir (153).

Glikolize olmayan pankreatik CBP'nin sadece birkaç dakikalık yarı ömrü vardır (152).

6.3.5. TAFİ'NİN GENOMİK ORGANİZASYONU

İnsan TAFİ cDNA'sı 1991'de izole ve karakterize edilmiştir (153). Son yıllarda fare ve sıçanlarda TAFİ cDNA'sı da izole edilmiştir (154, 155). Fare TAFİ'sinin tahmin edilen aa. dizisi, insan TAFİ'sinin (substrat bağlama, glikozilasyon, çinko bağlama ve substrat spesifikliği özelliğini de kapsayan) aa. dizisi ile %85 benzerlik göstermektedir.

İnsan TAFİ geni kromozomun 13q14. 11 bölgesinde haritalanmıştır (156, 157).



Şekil 1: TAFİ gen yapısı ve proteini (130)

TAFİ geni intronlar tarafından ayrılmış 11 eksondan meydana gelir (Şekil 1). TAFİ 423 aa'lık bir prepropeptid olarak karaciğerde sentezlenir. Sekresyon ile 22 aa.'lık N-terminal sinyal peptid çıkarılır (sarı renkli). TAFİ (56 kDa, 401 aa) trombin, tripsin ve plazmin ile TAFİa olan aktif kısma (mavi+pembe renkli) dönüşür. Bu dönüşüm katalitik sahadaki Arg 92'den aktivasyon peptidinin ayrılmasıyla (yeşil renkli) gerçekleşir. Aktivasyon peptidi 4 glikozilasyon bölgesi içerir. TAFİa sonra çeşitli konformasyonel değişiklikler sonucunda inaktivasyona uğrar. Sonuç itibarıyla trombin tarafından Arg 302'den yıkımı gerçekleşerek TAFİa 2 parçaya bölünür: 25 kDa (açık mavi renkli) ve 11 kDa'luk(koyu pembe renkli).

6. 3. 6. TAFİ'NİN SENTEZİ:

İnsan TAFİ'si karaciğerde sentezlenir (145, 157). İnsan TAFİ geni yaklaşık 70 bp fragman içermektedir ve karaciğerde TAFİ'nin spesifik transkripsiyonunda önemli rol oynamaktadır (158). İn situ hibridizasyon çalışmaları şunu göstermiştir ki: (fare) TAFİ mRNA'sı karaciğer lobulünde perisantral bir dağılım göstererek hepatositte heterojen olarak eksprese edilmektedir (154).

Son zamanlarda TAFİ ayrıca trombositlerde de saptanmıştır ve trombosit stimülasyonu ile sentezlenebileceği varsayılmıştır (159).

TAFİ varlığı domuz, tavşan, köpek, maymun ve fare plazmasında pıhtı lizisi veya aktivite testleri ile gösterilmiştir (154, 160, 161). Yine de insanla karşılaştırıldığında TAFİa aktivitesi % 20 (fare)'den % 500 (domuz)'e varan oranlarda değişiklik sergilemektedir.

6. 3. 7. TAFİ'NİN FİBRİNOLİZDEKİ ROLÜ:

Pıhtılaşma mekanizması, inaktif proenzimlerin aktive olmuş enzimlere çevrildiği bir dizi enzimatik reaksiyonlar sonucunda meydana gelen trombinin, eriyebilir nitelikteki fibrinojeni erimeyen lifsel protein olan fibrine dönüşümüyle sonuçlanan bir süreçtir (162).

Doğal olarak bulunan antikoagülanlar üç ana gruba ayrılırlar:

1. Anti-trombinler,
2. Protein C ve protein S,
3. Plazminojen-plazmin sistemi.

Plazminojen-plazmin sistemi fibrini parçalamaya ve fibrin polimerizasyonunu kontrol etmeye yarar. Plazminojenin, aktif hali olan plazmine dönüşmesi ya Faktör XII'ye bağımlı bir yoldan, ya da plazminojen aktivatörleri (PA) ile olur.

İki grup plazminojen aktivatörü vardır:

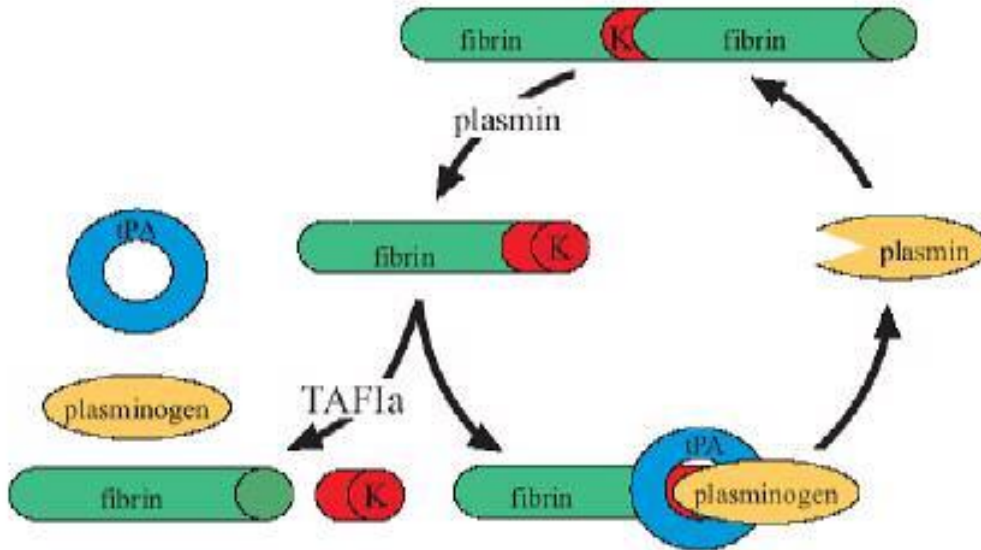
1. Ürokinaz benzeri PA (uPA) plazmada ve çeşitli dokularda bulunur ve sıvı halindeki plazminojeni aktive eder,
2. Doku tipi PA (tPA) başlıca endotel tarafından sentezlenir ve fibrine yapıştığında aktif olur.

Fibrin parçalanma ürünleri de güçlü antikoagülanlar olarak iş görürler (162). TAFİ, plazminojen-plazmin sistemine etki ederek fonksiyon gösterir.

Fibrinolitik sistem, plazminojen ve t-PA'nın fibrinin yüzeye bağlanmasıyla ve fibrin formasyonu oluştuğundan sonra başlar (Şekil 2). Bu bağlanmaya karboksil terminal lizin rezidüllerinin (kısmi yıkılmış fibrinden açığa çıkan) ve plazminojen ile t-PA'daki lizin bağlanma bölgeleri ile etkileşimi aracılık eder (163, 164). Plazmin fibrini yıkar ve böylece daha ileriki dönemde plazmin formasyonunu stimüle edecek yeni karboksil terminal lizin rezidüleri ortaya çıkar. TAFİ'nin fibrinden bu karboksil terminal lizin rezidülerini ayırarak fibrinolizi inhibe ettiği ve böylece plazmin formasyonunu sınırladığı gösterilmiştir (147, 165, 166).

Pıhtılaşma sırasında plazmada TAFİ'nin aktivasyonu, plazminojen bağlanmasındaki azalışla ve pıhtı erimesiyle birlikte kısmi yıkılmış fibrinden, karboksil terminal lizinlerin ayrılmasıyla sonuçlanır (167).

TAFİ'nin fibrinolizdeki etkisi, plazmin tarafından TAFİ'nin aktivasyonu ve plazminin TAFİ tarafından inaktivasyonu ile düzenlenir (Şekil 2).



Şekil 2: Plazmin formasyonunun TAFİ tarafından “down” regülasyonu (130)

t-PA ile plazminojen plazmine dönüştüğünde fibrinolizis başlar. Plazmin fibrini çözer ve fibrin yıkım ürünlerine yıkılır. t-PA ve plazminojenin fibrinle etkileşimi sonucunda katalitik etkinlik 100 bin kat artar. TAFİa kısmi yıkılmış fibrinden karboksi terminal lizini (K) açığa çıkarır ve böylece plazminojenin t-PA aracılı katalizinde fibrin kofaktör fonksiyonu gösterir.

Karboksi terminal lizin rezidülerinin (K) kaybı sonucunda t-PA/plazminojen/fibrin kompleksi formasyonu önlenir ve böylece plazmin formasyonu inhibe edildiği gibi fibrin pıhtısının yıkımı da inhibe edilir.

Bu şekilde TAFİ, t-PA'ün yol açtığı fibrinolizi etkin bir şekilde inhibe etmektedir. Fibrinolizin ve Plazminojen aktivasyonun “down” regülasyonundan dolayı, plazma TAFİ düzeylerinin pıhtı yıkım zamanının major belirleyicileri olduğu açıktır.

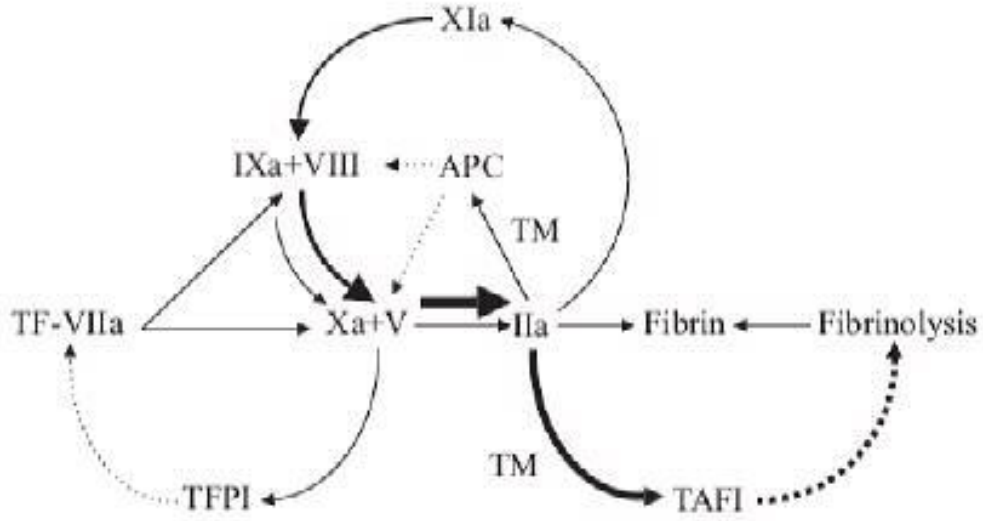
6. 3. 8. TAFİ'NİN YENİDEN DÜZENLENMİŞ KAN KOAGÜLASYON MODELİNDEKİ ROLÜ:

Son yıllarda yapılan çalışmalara dayanarak elde edilen sonuçlara göre yeni bir koagülasyon modeli geliştirilmiştir. Bu model ekstrinsik ve intrinsik yollar arasında ayrılık bulunmayan bir modeldir (168).

Morawitz, 1905 yılında koagülasyon sistemini gözden geçirerek kalsiyum ve tromboplastin varlığında protrombinin trombine, trombinin de plazmadaki fibrinojeni fibrine dönüştürdüğünü ve kullanılmayan trombinin antitrombin tarafından metatrombin oluşturmak üzere nötralize edildiğini yayınlamıştır. Bu “Klasik Teori” 40 yıl boyunca kabul gördü (169).

Daha sonra FVIIa-TF aracılığıyla olan koagülasyonun önemi anlaşılmış ve tissue factor pathway inhibitor (TFPI) keşfi ile koagülasyon sistemindeki mekanizmalar aydınlanmaya başlamıştır. Son yıllarda koagülasyonun “hücreye dayalı” modeli hemostatik süreci anlama yolunda önemli bir adım olmuştur (169).

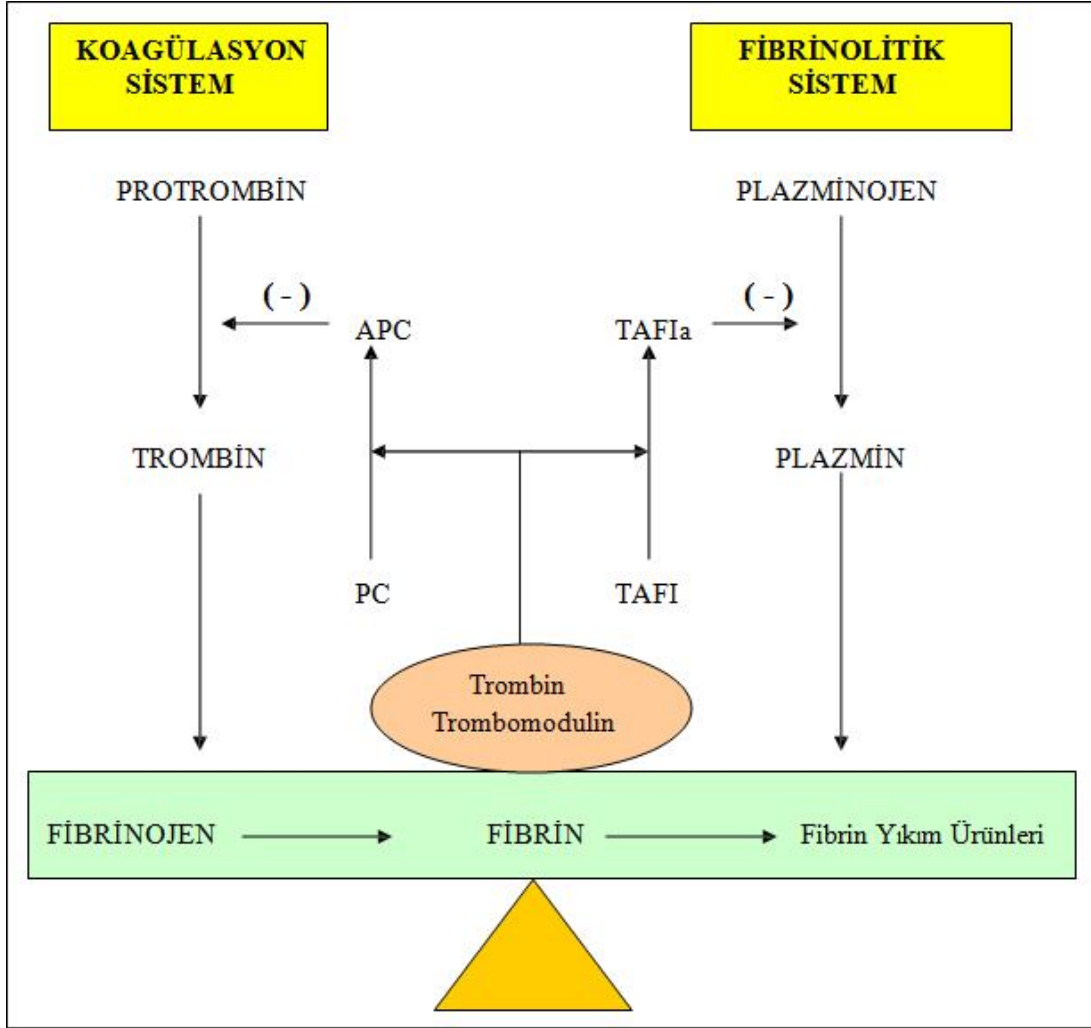
Bu model intrinsik ve ekstrinsik koagülasyon yollarının birbirinden bağımsız olmayıp, farklı hücre yüzeylerinde birbirine paralel olarak meydana geldiğini göstermektedir (169).



Şekil 3: Yeni koagülasyon modeli (168)

- TF-VIIa: Doku Faktör-Faktör VIIa kompleksi
- TFPI: Doku Faktör Yolak İnhibitörü
- Xa+V: Faktör Xa ve V (protrombinaz kompleksi)
- IXa+VIII: Tenaz kompleksi
- IIa: Trombin
- APC: Aktive Protein C
- TM: Trombomodulin
- TAFİ: Trombin ile aktive edilebilen fibrinoliz inhibitör
- Kesik çizgiler: inhibisyonu,
- Düz çizgiler: aktivasyonu gösterir.

TAFİ, trombomodulin-trombin kompleksi tarafından çok etkin bir biçimde aktive edildiği için, trombin yapımı ve endoteldeki trombomodulin konsantrasyonu, TAFİ aktivasyonunun en önemli regülatörleridir. Trombomodulin-trombin kompleksi doza bağlı olarak hem TAFİ, hem de protein C yi beraber aktive edebilir. Bununla birlikte: düşük konsantrasyonda trombomodulin TAFİ aktivasyonunu artırırken; yüksek konsantrasyonda trombomodulin protein C aktivasyonunu artırır, böylece thrombin oluşumunu azaltarak sonuçta TAFİ aktivasyonunu da azaltmış olur(170).



Şekil 4: Trombin-Trombomodulin Kompleksinin Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistemlerdeki Rolü

TAFİ'nin trombin tarafından aktiflenmesi trombomodulin (TM) tarafından 1250 kat artırılır. TM ayrıca protein C'nin trombin tarafından aktivasyonunu hızlandırır (171). EGF (epitelyal büyüme faktörü) delesyonu bulunan mutantlardaki çalışmalarda protein C ve TAFİ aktivasyonu için TM gerekliliği gözlenmiştir (172).

Moleküller düzeyde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki trombin, EGF-like 5. ve 6. domaine bağlanır(171). EGF-like protein 4, trombin bağlanması için gerekli değildir fakat protein C aktivasyonu için gereklidir (172). EGF-like domain 3, TAFİ aktivasyonu için esansiyeldir(172). EGF-3, EGF-4, 5 ve 6'nın c-loop'unu içeren rezidülleri TAFİ aktivasyonunu yapabilir. E25, D5 ve R89/R 93/E94 rezidülleri trombinin aktif bölgesinin üzerinde lokalizedir ve

TAFİ aktivasyonu için önemlidir (172). R178/R180/D183/E229, R233 rezidüleri trombinin aktif bölgesinin altında lokalizedirler ve protein C aktivasyonunda yer alır (173).

TAFİ ve protein C aktivasyonunda yer alan trombin ve TM için bu farklı yapıların varlığı balansın hangi yöne kayacağına göstergesi olabilirler.

Burada kesin bilinen şu ki: TM bu olayda çifte rol alır. Bir taraftan protein C'nin aktivasyonunu tetikleyerek trombin oluşumunu baskımlarken, diğertaraftan bu düşük konsantrasyonlardaki trombinin TAFİ aktivasyonunda daha etkili hale getirir ve sonuçta fibrinolizi regüle eder.

Preeklampsi, prokoagulan duruma yol açan koagülasyon/fibrinolitik sistem anomalilerle seyreder. Yüksek TAFİ düzeylerinin, iskemik inme riskini ciddi arttırdığını (174), koroner hastalıklar için önemli risk oluşturduğunu(175), stabil angina pektoriste ve anjiyografi ile belirlenmiş koroner arter hastalıklarında plazma TAFİ düzeylerinin arttığı gözlenmiştir(176, 177). Metabolik sendromda gözlenen yüksek TAFİ düzeylerinin fibrinolizisi yavaşlattığı ve hastalığa ivme kazandırdığı vurgulanmıştır (178).

Preeklampsinin bilinmeyen patogeneğinde fibrinolitik sistemin de etkili olduğunu ve preeklampsiye zemin hazırlayıcı faktörler içinde olduğunu vurgulayan çalışmalardan (179, 180, 181) yola çıkarak preeklampside TAFİ düzeylerini incelemek istedik.

7. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından desteklenmiş olup Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alınarak 01.07.2011-01.10.2011 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yürütülmüştür.

Çalışmaya alınan hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek, bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Son adet tarihine göre veya son adet tarihini hatırlamayıp ultrasonografik fetal biyometrik ölçümlere göre 28 hafta ve üzeri gebeliği olan ve preeklampsi tanısı konulan 62 hasta (geç başlangıçlı preeklampsi gebeliği grubu) çalışma grubuna dahil edilmiştir. Benzer şekilde gebelik kontrolü için başvuran aynı yaş ve haftadaki 27 sağlıklı gebelik kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Preeklampsi tanısı Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği Terminoloji Komitesinin tanımlamasına göre, daha önce normotansif olan gebelik kadında gebeliğin 20. haftasından sonra gelişen 140/90 mmHg ve daha yüksek kan basıncı (altı saat aralıklarla yapılan iki ölçümde) ve proteinüri (24 saatlik idrarda en az 300 mg veya daha fazla) kriterlerinin varlığında konmuştur.

Çalışmaya alınan sağlıklı gebelik grubunda yaş ve gebelik haftasının hasta grubuyla benzer olmasına dikkat edilmiştir.

Her iki gruptaki hastalardan hiçbiri aspirin, nonsteroid antiinflamatuarlar, antikoagülanlar, antibiyotikler, vazodilatörler, steroidler, antihipertansif ilaçlar, lipid düşürücü ilaçlar gibi ilaçlar almamaktaydı. Her iki gruptaki hastalar aşağıdaki kriterlerden hiçbirine sahip değildi; vasküler veya bağ dokusu hastalığının olması, akut enfeksiyon, böbrek veya karaciğer hastalığı, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kronik inflamatuvar hastalık, çoğul gebelik, intrauterin ex fetüs, kromozomal veya konjenital fetal anomali, morbid obezite, vajinal kanamalı gebelik, uterin malformasyona bağlı plasental ölçüm yapılamayan gebelikler.

Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların bilgileri daha önceden hazırlanmış olan araştırma formlarına kaydedilmiştir. Bu formlara hastaların yaşı, gravida, parite, gebelik haftası, sistolik-diastolik kan basıncı değerleri, spot idrarda protein miktarı, 24 saatlik idrarda protein miktarı, lökosit sayısı, hemoglobin değeri, trombosit sayısı, üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), koagülasyon parametreleri (PT, aPTT, D-dimer, INR), TAFİ değerleri ile uterin arter Doppler indeksleri kaydedilmiştir.

Preeklampatik (n=62) ve sağlıklı gebe (n=27) gruplarındaki olguların antekübital venlerinden alınan kanlar sitratlı tüplere (Trisodyum sitrat 0,129 mol/l, tam kan oranı 1:9, VACUETTE®, Germany) konuldu ve 2000 devirde 15 dakika santrifüj (Nüve NF 800R, Türkiye, Ankara) edildikten sonra elde edilen serumlar ependorf tüplerine alınıp ve -80 derecede ışıktan korunarak saklanmıştır.

Tüm ultrasonografik inceleme ve ölçümler, Esaote MyLab™20 Plus renkli Doppler ultrasonografi cihazı (The Esaote Group, Italy) ile tek uygulayıcı tarafından gerçekleştirildi. İncelemelerde 3.75 MHz konveks prob kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilen gebelerde öncelikle rutin obstetrik değerlendirme yapıldı. Fetal biyometrik ölçümler, amniyon sıvı volümü, fetal kalp aktivitesi, fetal prezentasyon, plasentanın yerleşimi ve yapısı ile fetal anatomi değerlendirildi. Ayrıca myom veya adneksiyal kitle lezyonlarının varlığı araştırıldı. Bu incelemeden sonra renkli Doppler ultrasonografik değerlendirmeye geçildi. Doppler ölçümleri baş tarafı hafifçe yükseltilmiş düz muayene masasında gebeler supin ve hafif sola yatık pozisyonda iken gerçekleştirildi. Ultrasound probu karın alt lateral kadranına yerleştirilerek ve mediale açıldırılarak, uterin arterlerin internal iliak arterden çıkışı ve eksternal iliak arterle çaprazlaştığı yerin 1 cm mediali tespit edilip, Doppler örneklem penceresi buraya yerleştirildi. Bu noktadan elde edilen dalga formlarının en az beş siklus boyunca sabit kaldığının izlenmesini takiben üç farklı siklustan ölçümler yapılarak ortalamaları hesaplandı. Uterin arter ölçümleri için öncelikle plasentanın yerleşimine bakıldı. Plasentanın yerleştiği taraftaki uterin arterden ölçümler yapıldı. Plasentanın orta hatta yerleştiği olgularda, iki uterin arterden herhangi birisi değerlendirmeye alındı. Bu ölçümlerden çıkan sonuçlar değerlendirilerek uterin arterler Doppler indeksleri kaydedilmiştir.

Persantil eğrileri; gebelik haftaları bilinen, normal gebelik seyri ve sonucuna sahip gebelerin uterin arter ölçümleri kullanılarak yapıldı.

Preeklampsi kriterlerine uyan hastalar ile gebelik boyunca normotansif kalan hastalar arasında sistolik hız/diastolik hız oranı (S/D), rezistivite indeksi (RI) ve pulsallite indeksleri (PI) açısından anlamlı farkın olup olmadığı istatistiksel analizler kullanılarak karşılaştırıldı.

TAFİ antijen düzeyleri IMUCLONE™ TAFİ ELİSA-American Diagnostica Inc. kiti kullanılarak üretici firmanın direktifleri doğrultusunda Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Tri Turus, Espana (Spain) cihazında ELİSA yöntemiyle çalışıldı. Kan örnekleri çözüldü, plazma örnekleri ve TAFİ kalibratöründen 200'er mikrolitre,

insan TAFİ'sine spesifik murin monoklonal Ab(antikor) ile kaplı mikroplaklara eklendi. 2 saat 37 C'de inkübe edildi. Bir sonraki basamakta yıkama solüsyonu (300 mikrolitre) ile yıkandı. Anti-Human TAFİ Poliklonal antikorların üzerine Horseradish peroxidase (HRP) konjugatı eklendi(200 mikrolitre). Tekrar bir yıkama işlemi 5 dakika uygulandı (300 mikrolitre). Daha sonra peroxidase substrat Tetrametylbenzidine (TMB), H₂O₂ varlığına 200 mikrolitre plaklara eklendi ve reaksiyon sonunda mavi renkli solüsyon meydana geldi. Oda ısısında (18-25 C'de) 5 dakika inkübe edildi. En son basamakta 0,45 M'lık H₂SO₄ (sülfirik asit)'ten 50 mikrolitre eklenerek reaksiyon durduruldu ve reaksiyondaki solüsyon sarı renge dönüştü. Rengin stabilize olması için 10 dakika beklendi ve daha sonra renk oluşumu 450 nm de bir mikroplak okuyucusunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Bu absorbans direkt olarak numunedeki TAFİ antigen konsatrasyonunu yüzde olarak verdi.

Toplanan verilerin analizinde SPSS (statistical package of social sciences) 13,0 Evaluation Version kullanıldı. Test istatistiği olarak pearson ki-kare, spearman korelasyon testi ve student's t test kullanıldı. 0.05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çalışma ve kontrol gruplarında uterin arter Doppler indeksleri arasında anlamlı fark olup olmadığı x² ve student's t test kullanılarak araştırıldı. 95. persantilin üzerinde bulunan Doppler endekslerinin tanısal belirleyiciliği x² testi ile araştırıldı.

8. BULGULAR

Çalışma grubuna Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde ultrasonografik ölçümlere göre üçüncü trimesterde olan preeklampsi tanılı 62 hasta (%69,6) ve kontrol grubuna 27 sağlıklı gebe (%30,4) toplam 89 gebe dahil edilmiştir. Çalışma grubu ACOG preeklampsi kriterlerine göre değerlendirildiğinde 31 hasta (%34,8) hafif preeklampsi, 31 hasta (%34,8) ağır preeklampsi olarak tanı aldı.

Preeklampsik ve sağlıklı gebe gruplarının yaş, gravida, parite ve gebelik haftası karşılaştırması

Çalışma gruplarımızı oluşturan ağır preeklampsik, hafif preeklampsik ve sağlıklı gebelerin yaş, gravida, parite, gebelik haftası Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5: Grupların yaş, gravida, parite ve gebelik haftası karşılaştırması

Parametreler	Kontrol (n=27)	Hafif Preeklampsi (n=31)	Ağır Preeklampsi (n=31)	p
Yaş (yıl)	27,46 ± 5,38	28,35 ± 5,73	27,84 ± 5,57	0,541
Gravida	3,97 ± 2,46	3,79 ± 3,16	4,12 ± 2,58	0,832
Parite	2,67 ± 2,53	2,55 ± 3,13	2,86 ± 2,98	0,721
Gebelik haftası	33,48 ± 3,32	34,12 ± 3,63	33,04 ± 3,69	0,472

* Tüm değerler Ortalama ± Standart sapma (SS) olarak verilmiştir.

Ortalama yaş, gravida, parite sayısı ve gebelik haftasına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Preeklampsik ve sağlıklı gebe gruplarının kan basınçlarının karşılaştırılması

Çalışma gruplarımızı oluşturan ağır preeklampsik, hafif preeklampsik ve sağlıklı gebelerin kan basınçlarının (sistolik ve diastolik) karşılaştırılması Tablo 6'te gösterilmiştir.

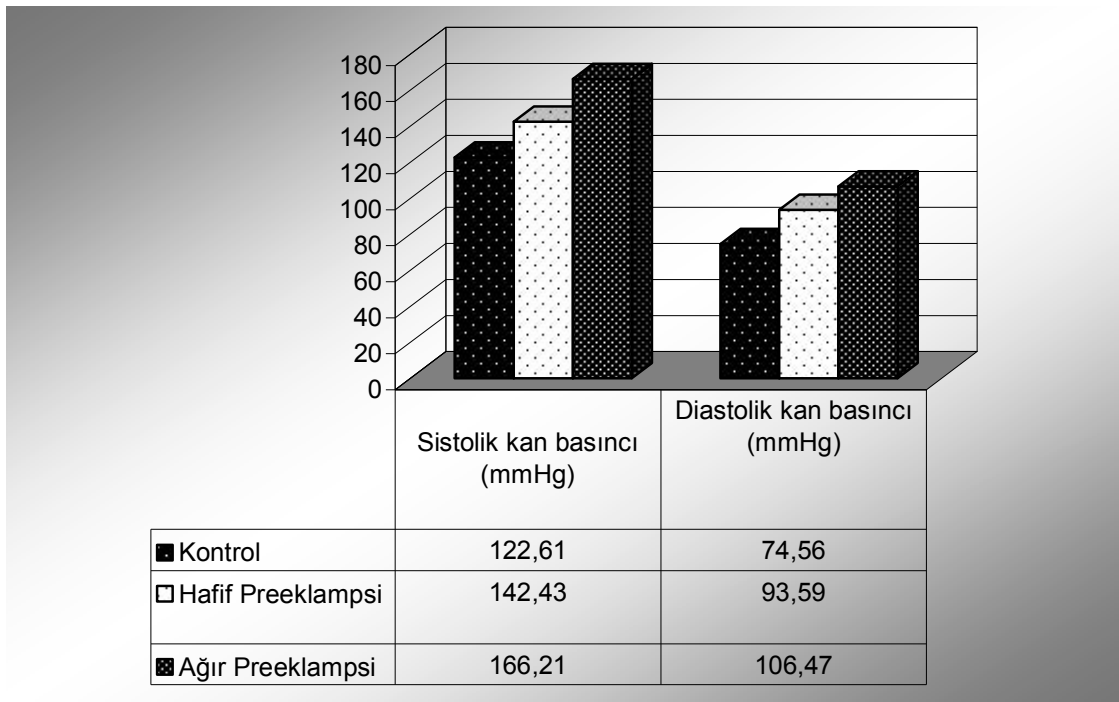
Tablo 6: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının kan basınçlarının karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol (n=27)	Hafif Preeklampsi (n=31)	Ağır Preeklampsi (n=31)	p
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	122,61 ± 8,42	142,43 ± 8,94	166,21 ± 17,41	0,001**
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	74,56 ± 7,83	93,59 ± 5,33	106,47 ± 13,54	0,001**

* Tüm değerler Ortalama ± Standart sapma (SS) olarak verilmiştir.

** p<0.01 ileri düzeyde anlamlı

Sistolik ve diastolik arter basınçlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Ağır preeklampitik olgularının sistolik ve diastolik arter basıncı düzeyleri; hafif preeklampitik (p:0.001;p<0.01) ve kontrol grubu olgularının (p:0.001;p<0.01) sistolik ve diastolik arter basıncı düzeylerinden ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Hafif preeklampitik olgularının sistolik ve diastolik arter basıncı düzeyleri ise kontrol grubu olgularından ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p:0.001;p<0.01) (Şekil 5).



Şekil 5: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının kan basınçlarının karşılaştırılması

Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Çalışma gruplarımızı oluşturan ağır preeklampitik, hafif preeklampitik ve sağlıklı gebelerin hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol (n=27)	Hafif Preeklampsi (n=31)	Ağır Preeklampsi (n=31)	p
Hemoglobin (g/dl)	11,21 ± 1,36	11,45 ± 1,57	12,11 ± 1,67	0,029*
Lökosit (10 ³ /uL)	10,36 ± 3,93	10,47 ± 2,43	11,64 ± 3,22	0,132
Trombosit (10 ³ /uL)	244345,5 ± 54231,3	184346,6 ± 63256,9	143256,7 ± 74327,0	0,003**
AST (U/L)	24,68 ± 12,32	28,22 ± 14,14	62,98 ± 45,44	0,009**
ALT (U/L)	23,43 ± 11,61	27,86 ± 15,48	65,48 ± 53,23	0,007**
Spot idrarda protein miktarı (mg/dl)	11,45 ± 23,76	154,42 ± 65,82	514,43 ± 353,75	0,001**
24 saat idrarda protein miktarı (mg)	40,34 ± 28,56	1213,55 ± 1018,13	2243,32 ± 1457,90	0,001**
Kan üre nitrojen (mg/dl)	30,21 ± 15,36	29,16 ± 14,32	39,11 ± 14,65	0,007**
Kreatinin (mg/dl)	0,60 ± 0,18	0,71 ± 0,15	0,89 ± 0,27	0,008**

* Tüm değerler Ortalama ± Standart sapma (SS) olarak verilmiştir.

* p<0.05 düzeyinde anlamlı ** p<0.01 ileri düzeyde anlamlı

Lökosit sayılarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Hemoglobin düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). Ağır preeklampitik olguların hemoglobin düzeyleri, kontrol grubunun hemoglobin düzeylerinden ($p:0.024;p<0.05$) ve hafif preeklampitik olgularının hemoglobin düzeylerinden ($p:0.033;p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Hafif preeklampitik olgular ile kontrol grubu olgularının hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.104;p>0.05$) (Şekil 6).

Trombosit düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Ağır preeklampitik olgularının trombosit düzeyleri kontrol grubu olgularının trombosit düzeylerinden ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p:0.001;p<0.01$); hafif preeklampitik olgularının trombosit düzeylerinden anlamlı düzeyde düşüktür. ($p:0.010;p<0.05$). Hafif preeklampitik olgularının trombosit düzeyleri kontrol grubu olgularından anlamlı düzeyde düşüktür ($p:0.027$) (Şekil 7).

ALT düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Ağır preeklampitik olgularının ALT düzeyleri, kontrol grubunun ALT düzeylerinden ($p:0.001;p<0.01$) ve hafif preeklampitik olgularının ALT ($p:0.001;p<0.01$) düzeylerinden ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Hafif preeklampitik olgular ile kontrol grubu olgularının ALT düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.124;p>0.05$) (Şekil 8).

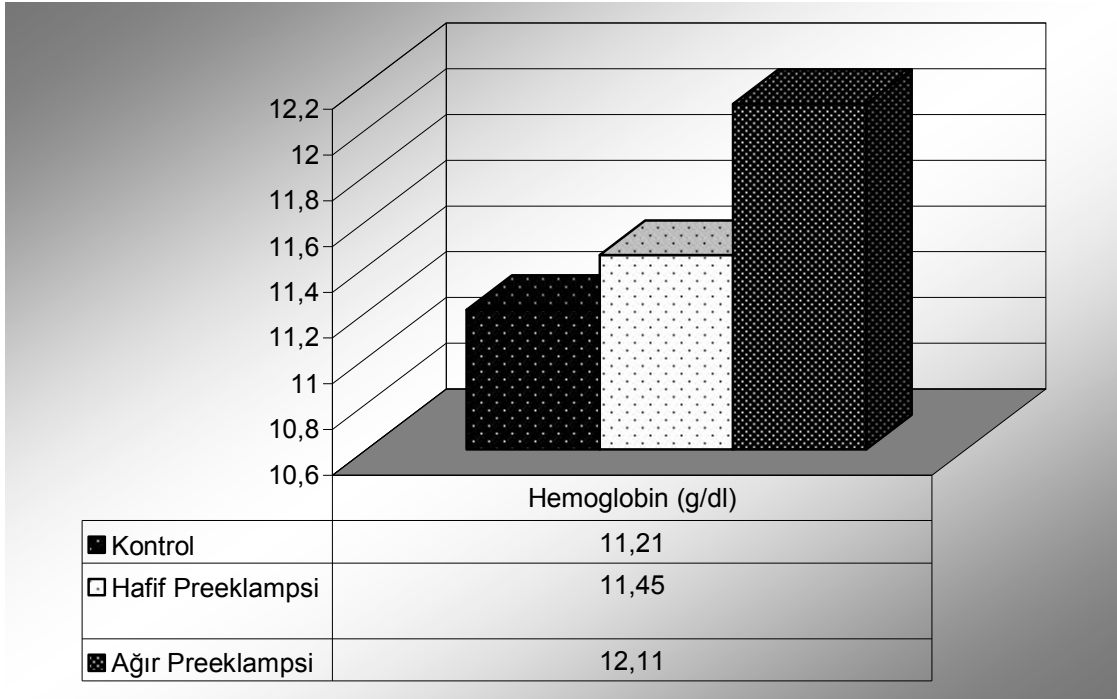
AST düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Ağır preeklampitik olgularının AST düzeyleri, kontrol grubunun AST düzeylerinden ($p:0.001;p<0.01$) ve hafif preeklampitik olgularının AST düzeylerinden ($p:0.001;p<0.01$) ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Hafif preeklampitik olgular ile kontrol grubu olgularının AST düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.104;p>0.05$) (Şekil 8).

Spot idrarda ve 24 saatlik idrarda protein miktarlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Ağır preeklampitik olgularının spot idrarda ve 24 saatlik idrarda protein miktarları; hafif preeklampitik ($p:0.001;p<0.01$) ve kontrol grubu olgularının ($p:0.001;p<0.01$) spot idrarda ve 24 saatlik idrarda protein miktarlarından ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Hafif preeklampitik olgularının spot idrarda ve 24 saatlik idrarda pro-

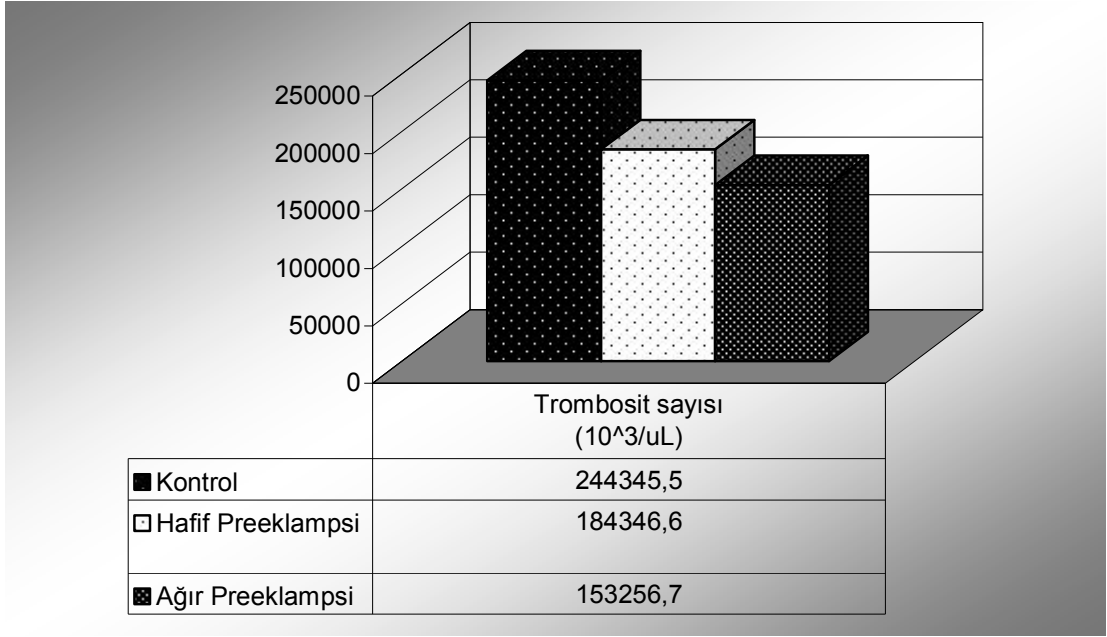
tein miktarları kontrol grubu olgularından ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p:0.001;p<0.01$) (Şekil 9).

Üre düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Ağır preeklampitik olgularının üre düzeyleri, kontrol grubunun üre düzeylerinden ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p:0.007;p<0.01$); hafif preeklampitik olguların kreatinin düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.019;p<0.05$). Hafif preeklampitik olgular ile kontrol grubu olgularının kreatinin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.278;p>0.05$) (Şekil 10).

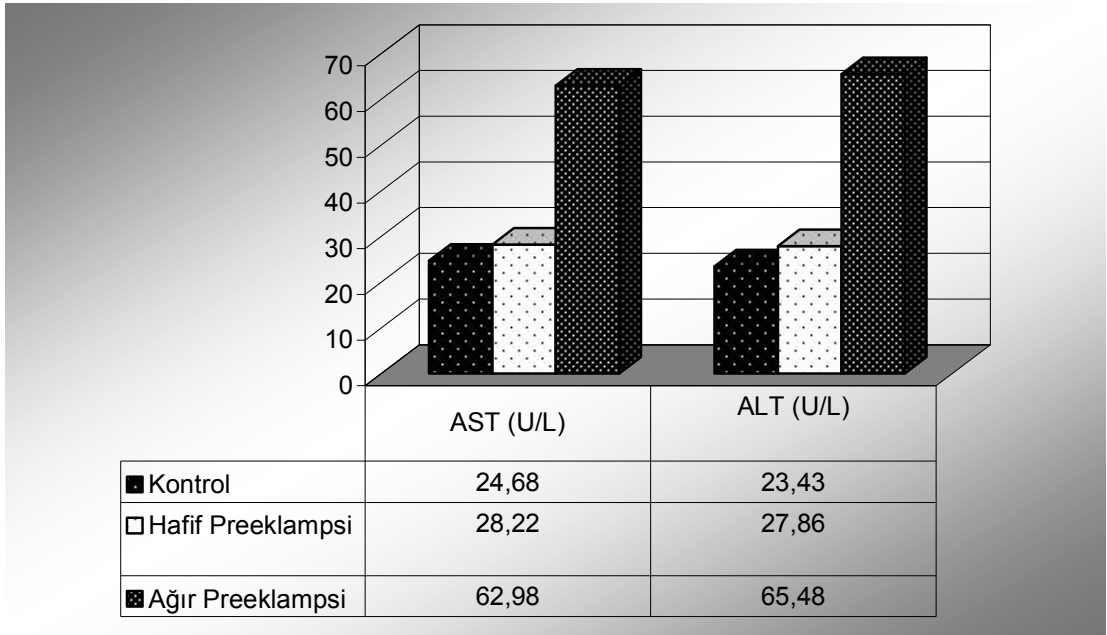
Kreatinin düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Ağır preeklampitik olgularının kreatinin düzeyleri, kontrol grubunun kreatinin düzeylerinden ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p:0.008;p<0.01$); hafif preeklampitik olguların kreatinin düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.023;p<0.05$). Hafif preeklampitik olgular ile kontrol grubu olgularının kreatinin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.354;p>0.05$) (Şekil 11).



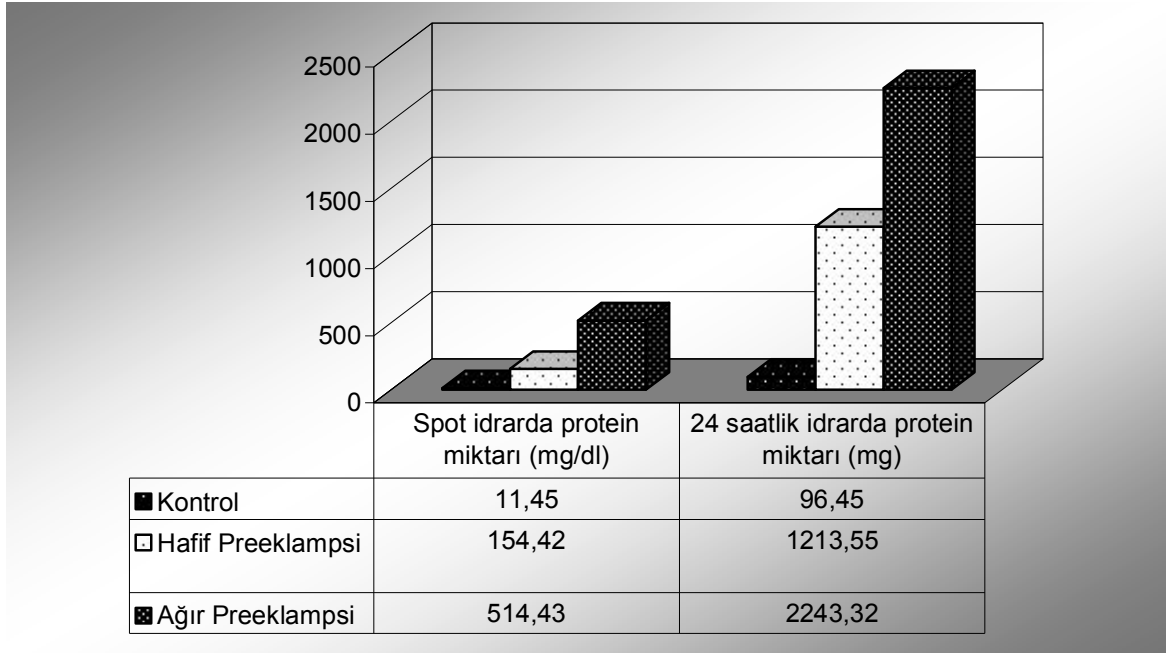
Şekil 6: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının Hemoglobin düzeylerinin karşılaştırılması



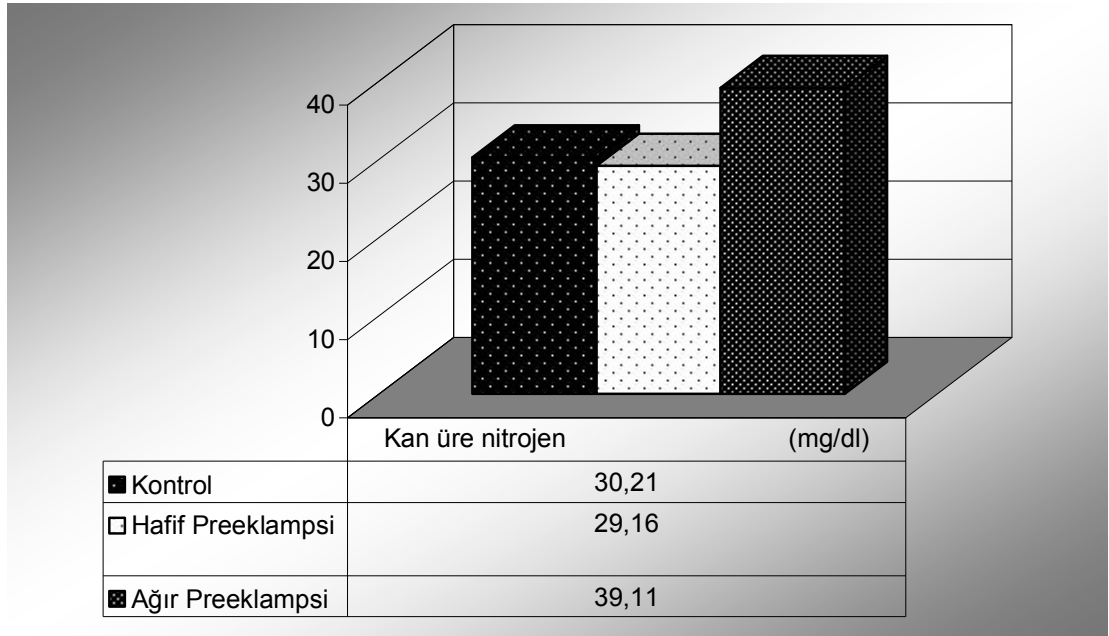
Şekil 7: Preeklampsik ve sağlıklı gebe gruplarının trombosit düzeylerinin karşılaştırılması



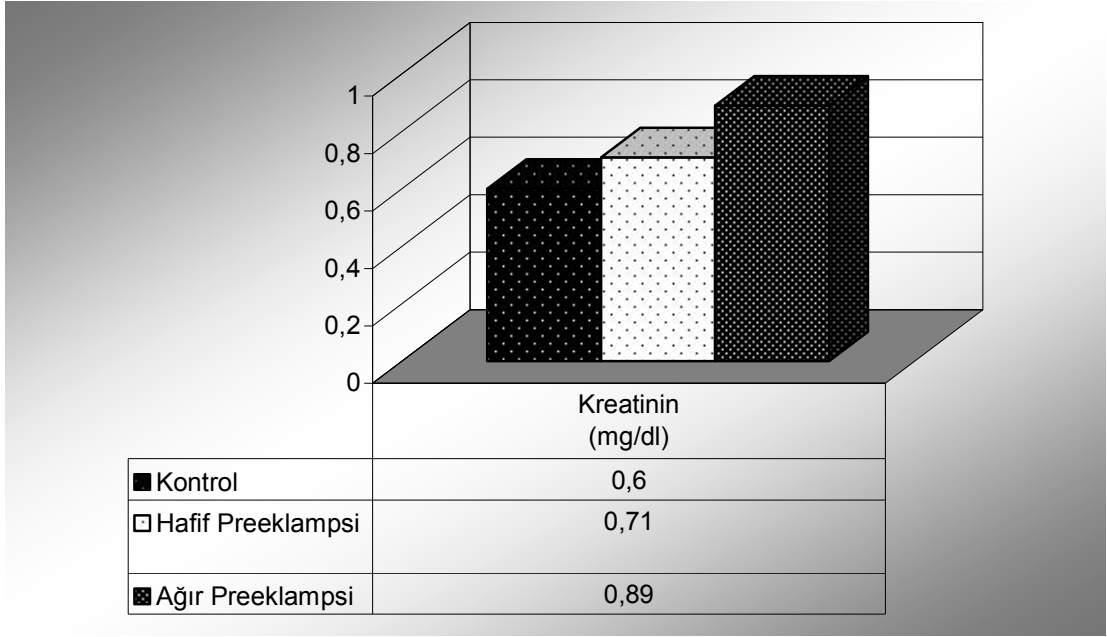
Şekil 8: Preeklampsik ve sağlıklı gebe gruplarının AST-ALT düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 9: Preeklampsik ve sağlıklı gebe gruplarının spot idrarda ve 24 saatlik idrarda protein miktarlarının karşılaştırılması



Şekil 10: Preeklampsik ve sağlıklı gebe gruplarının kan üre nitrojen düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 11: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması

Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının koagülasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Çalışma gruplarımızı oluşturan ağır preeklampitik, hafif preeklampitik ve sağlıklı gebelerin koagülasyon parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının koagülasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol (n=27)	Hafif Preeklampsi (n=31)	Ağır Preeklampsi (n=31)	p
PT (sn)	11,34 ± 0,82	11,87 ± 3,43	12,91 ± 2,87	0,041*
aPTT (sn)	29,45 ± 3,54	30,64 ± 3,69	33,75 ± 4,34	0,032*
INR	0,919 ± 0,76	0,962 ± 0,54	1,121 ± 0,46	0,036*
Fibrinojen (mg/dl)	416,76 ± 68,47	404,87 ± 83,65	318,54 ± 79,96	0,001**
D-dimer (ng/ml)	0,48 ± 0,14	0,51 ± 0,17	0,53 ± 0,19	0,765

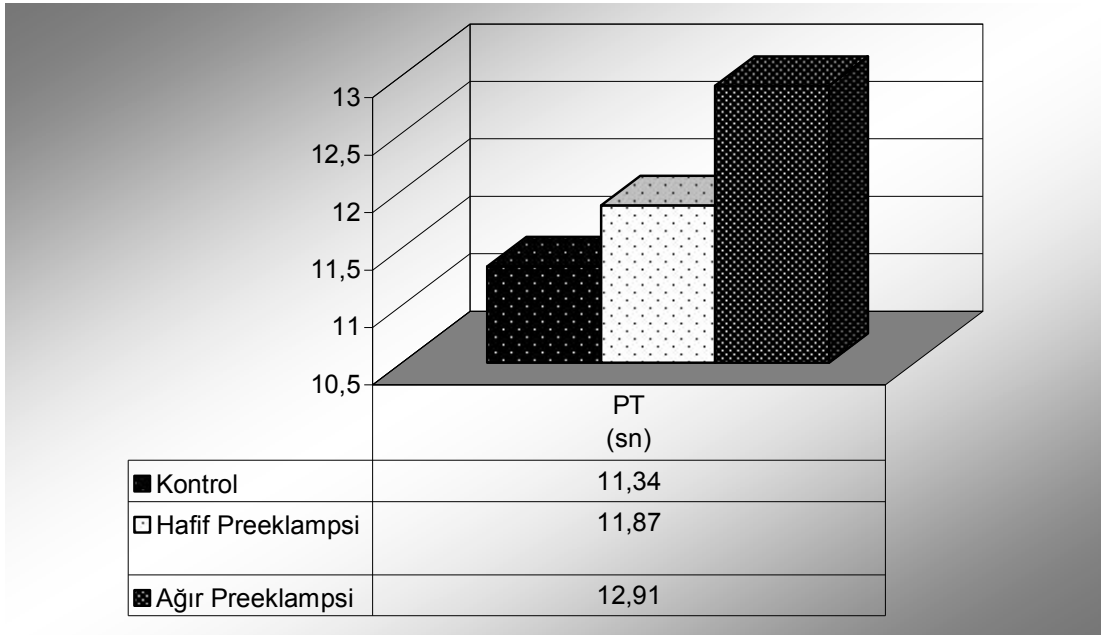
* Tüm değerler Ortalama ± Standart sapma (SS) olarak verilmiştir.

* p<0.05 düzeyinde anlamlı ** p<0.01 ileri düzeyde anlamlı

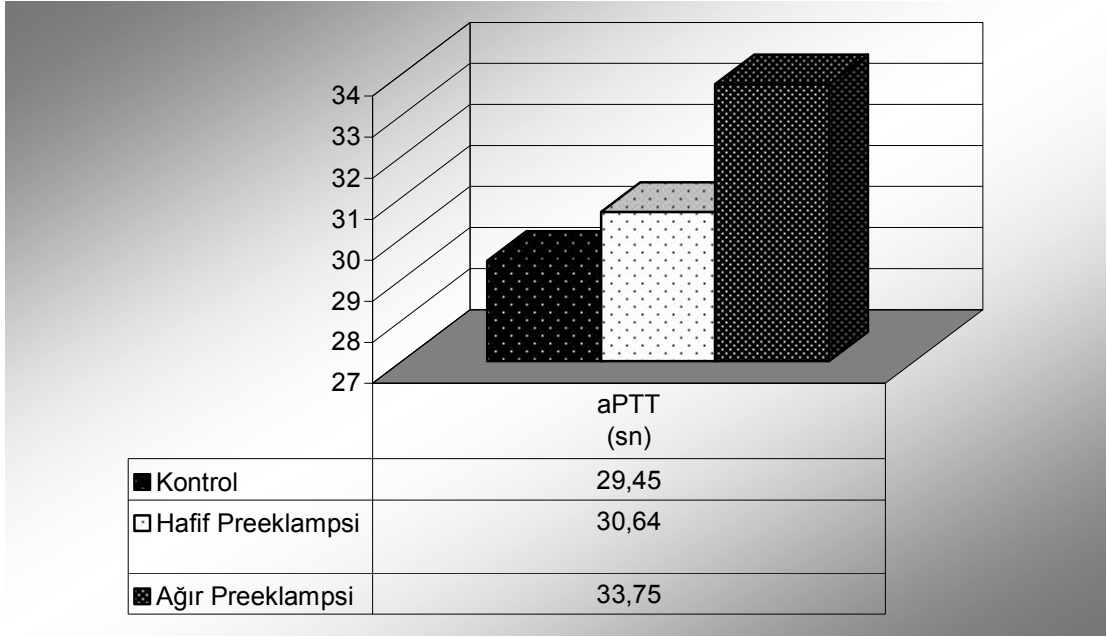
PT, aPTT, INR düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmaktadır ($p < 0.05$). Ağır preeklampatik olguların PT, aPTT, INR düzeyleri, kontrol grubunun PT, aPTT, INR düzeylerinden ($p:0.038; p < 0.05$) ve hafif preeklampatik olgularının PT, aPTT, INR düzeylerinden ($p:0.044; p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Hafif preeklampatik olgular ile kontrol grubu olgularının PT, aPTT, INR düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.104; p > 0.05$) (Şekil 13,14,15).

Fibrinojen düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.01$). Ağır preeklampatik olgularının fibrinojen düzeyleri, kontrol grubunun fibrinojen düzeylerinden ($p:0.001; p < 0.01$) ve hafif preeklampatik olgularının fibrinojen düzeylerinden ($p:0.001; p < 0.01$) ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Hafif preeklampatik olgular ile kontrol grubu olgularının fibrinojen düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:0.232; p > 0.05$) (Şekil 15).

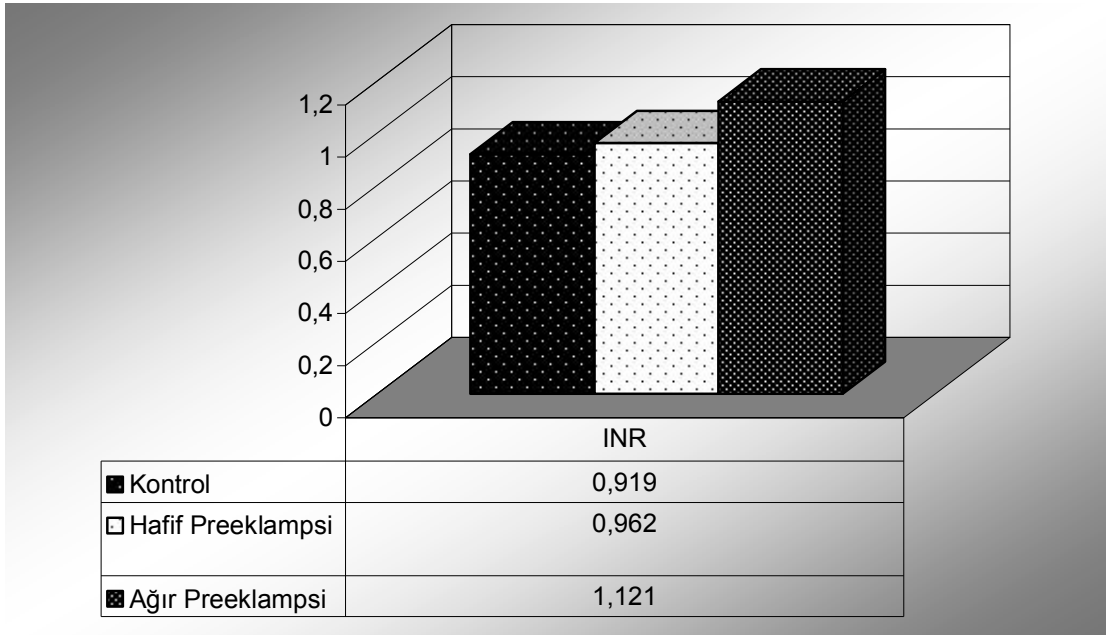
D-dimer düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).



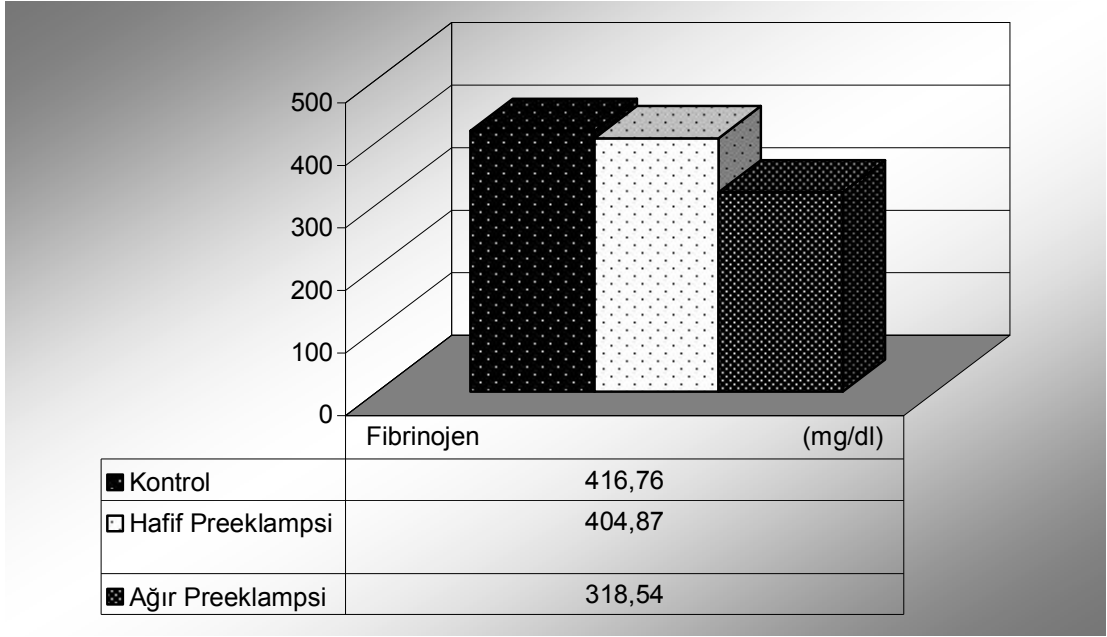
Şekil 12: Preeklampatik ve sağlıklı gebe gruplarının PT düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 13: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının aPTT düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 14: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının INR düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 15: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının fibrinojen düzeylerinin karşılaştırılması

Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının TAFİ değerleri açısından karşılaştırılması

Çalışma gruplarımızı oluşturan ağır preeklampitik, hafif preeklampitik ve sağlıklı gebelerin TAFİ değerleri açısından karşılaştırılması Tablo 9’de gösterilmiştir.

Tablo 9: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının TAFİ değerleri açısından karşılaştırılması

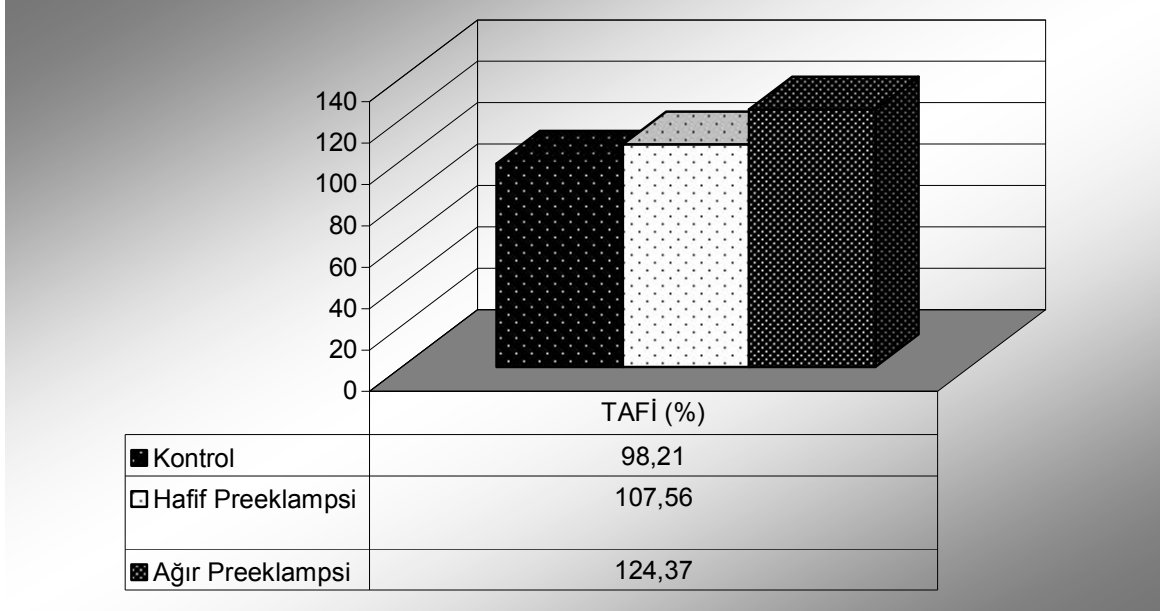
Parametreler	Kontrol (n=27)	Hafif Preeklampsi (n=31)	Ağır Preeklampsi (n=31)	p
TAFİ (%)	98,21 ± 15,32	107,56 ± 19,36	124,37 ± 26,73	0,023*

* Tüm değerler Ortalama ± Standart sapma (SS) olarak verilmiştir.

* p<0.05 düzeyinde anlamlı

TAFİ düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmaktadır (p<0.05). Ağır preeklampitik olguların TAFİ düzeyleri kontrol grubunun TAFİ düzeylerinden (p:0.017;p<0.05) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Hafif preeklampitik olgular ile kontrol grubu olgularının TAFİ düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamak-

tadır (p:0.135;p>0.05). Ağır preeklampitik olguların TAFİ düzeyleri hafif preeklampitik olguların TAFİ düzeylerinden (p:0.062;p>0.05) istatistiki olarak anlam ifade etmeyecek şekilde daha yüksek bulunmuştur (Şekil 16).



Şekil 16: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının TAFİ düzeylerinin karşılaştırılması

Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının uterin arter Doppler indeksleri açısından karşılaştırılması

Çalışma gruplarımızı oluşturan ağır preeklampitik, hafif preeklampitik ve sağlıklı gebelerin uterin arter Doppler indeksleri açısından karşılaştırılması Tablo 10'da gösterilmiştir.

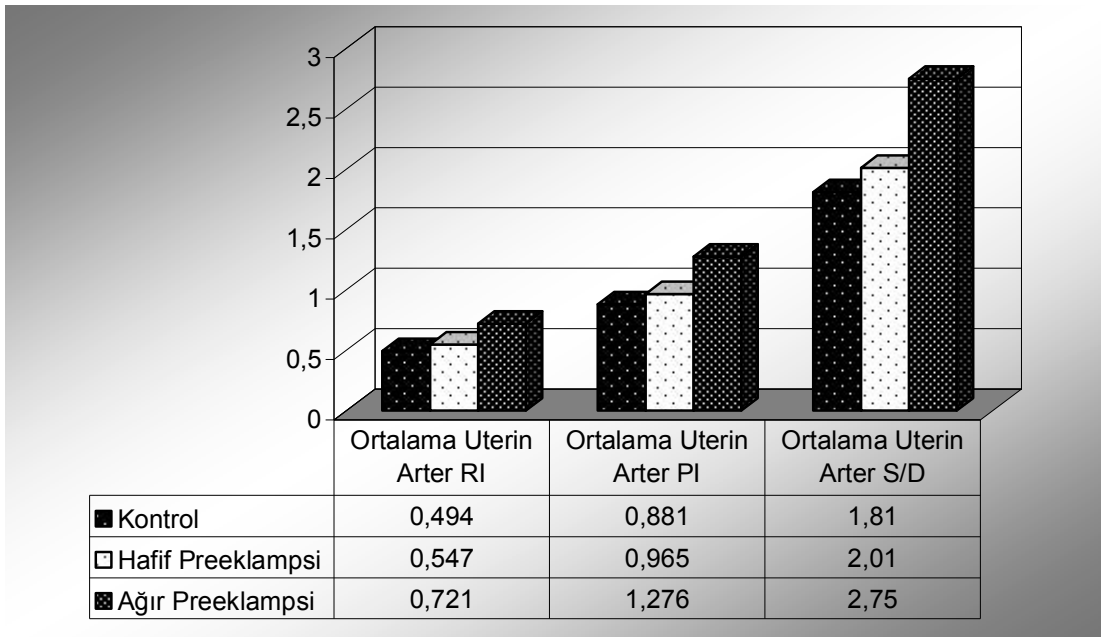
Tablo 10: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının uterin uterin arter Doppler indeksleri açısından karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol (n=27)	Hafif Preeklampsi (n=31)	Ağır Preeklampsi (n=31)	p
Ort. Uterin Arter RI	0,494 ± 0,136	0,547 ± 0,154	0,721 ± 0,242	0,026*
Ort. Uterin Arter PI	0,881 ± 0,363	0,965 ± 0,521	1,276 ± 0,672	0,023*
Ort. Uterin Arter S/D	1,81 ± 0,35	2,01±0,53	2,75±1,67	0,006**

* Tüm değerler Ortalama ± Standart sapma (SS) olarak verilmiştir.

* p<0.05 düzeyinde anlamlı ** p<0.01 ileri düzeyde anlamlı

Uterin arter Doppler indeksleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmaktadır ($p < 0.05$). Ağır preeklampatik olgularının ortalama uterin arter Doppler indeksleri kontrol grubu olgularının ortalama uterin arter Doppler indekslerinden ($p:0.003;p < 0.01$) ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Ağır preeklampatik olgularının ortalama uterin arter RI ve PI indeksleri hafif preeklampatik olgularının ortalama uterin arter RI ve PI indekslerinden ($p:0.033;p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Ağır preeklampatik olgularının ortalama uterin arter S/D indeksleri hafif preeklampatik olgularının ortalama uterin arter S/D indekslerinden ($p:0.009;p < 0.01$) ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Hafif preeklampatik olguların uterin arter Doppler indeksleri kontrol grubu olgularının uterin arter Doppler indekslerinden ($p:0.104;p > 0.05$) istatistiki olarak anlam ifade etmeyecek şekilde daha yüksek bulunmuştur (Şekil 17).



Şekil 17: Preeklampatik ve sağlıklı gebe gruplarının uterin uterin arter Doppler indeksleri açısından karşılaştırılması

9. TARTIŞMA

Kan basıncı 140/90 mmHg ve üzerinde olduğunda hipertansiyon tanısı konulmaktadır. Preeklampsi ve eklampsinin temel özelliği hipertansiyondur. Kan basıncı kardiyak atım ve total periferik direncin çarpımından oluşur. Kardiyak atım sağlıklı gebeliklerde ilk trimesterinde artmakta ve gebelik öncesi seviyenin %30-50 daha üzerine çıkmaktadır. Sağlıklı gebeliklerde bu artmış atım gebeliğin kalan döneminde korunmaktadır (182, 183). Bu artış, preeklampitik gebeliklerde korunmakta ve daha da artmaktadır. Gebelikte normalde total periferik direnç %25 azalmaktadır, gestasyonel hipertansiyon varlığında ise total periferik direnç artmaktadır (184, 185).

Çalışmamızda preeklampitik gebe grubunda yer alan gebelerin kan basıncı literatüre uygun olarak sağlıklı gebe grubundaki gebelerden daha yüksek ölçülmüştür, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Preeklampsi kriterlerinden hipertansiyonun mevcut olduğu teyit edilmiştir.

Preeklampsi-eklampsi tanısı konulabilmesi için herhangi bir derecede proteinüri mutlak olmalıdır. Yine de proteinüri geç geliştiğinden bazı kadınlar proteinüri açığa çıkmadan doğurabilirler. Erken preeklampside proteinüri minimaldir. Hastalık ilerledikçe ve genellikle hipertansiyon ve kilo alımından sonra gelişmektedir(7, 186). Hipertansiyon ile birlikte proteinüri olması fetal morbidite ve mortalite açısından en güvenilir belirteçtir(187). İdrarda protein miktarı pek çok faktörden etkilenmekte ve aynı hastada saatlik farklılık gösterebilmektedir(188).

Meyer ve arkadaşları (189), ölçümde 24 saat boyunca biriktirilen idrarın kullanılması gerekliliği üzerinde durmuşlardır. Aynı araştırmacılar, idrar çubuğu ile +1 veya daha üzerinde saptanan proteinüri değerinin, vakaların % 92'sinde 24 saatte en az 300 mg atılıma işaret ettiğini tespit etmişlerdir. Bunun tersine, eser veya negatif proteinürinin negatif prediktif değeri hipertansif kadınlarda sadece % 34'dür. İdrar çubuğu ile +3 veya +4 değerleri sadece vakaların %36'sında ağır preeklampsi için pozitif prediktiftir.

Literatür ile uyumlu olarak hem spot idrardaki protein miktarı hem de 24 saatlik idrardaki protein miktarı preeklampitik grupta kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Proteinürinin olması da preeklampsi tanısını doğrulamaktadır.

Preeklampside hemoglobin ve hematokrit değerleri intravasküler sahadaki sıvı kaybına bağlı yükselebilir (190).

Literatür ile uyumlu olarak ağır preeklampitik olguların hemogloblin düzeylerini, kontrol grubu ve hafif preeklampitik olgularının hemogloblin düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit ettik.

Trombositopeni, tanı konmuş preeklampside görülen en sık anormalliktir. Sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında preeklampitik gebelerde trombosit yarı ömrü belirgin olarak düşük bulunmuştur. Trombosit sayımı arasında belirgin varyasyon mevcuttur. Preeklampsi bir tür kompanse edilmiş trombositolitik oluşumdur. Bu durum nonimmün yüzey mediated trombosit aktivasyonu sonrası oluşan periferel trombosit harcanımına bağlıdır Genel olarak, trombosit sayısı düşüktüce maternal ve fetal mortalite ile morbidite artmaktadır. Trombositopeni HELLP sendromunun önemli bulgusudur ve preeklampsinin ciddi bir komplikasyonudur (7).

Literatür ile uyumlu olarak preeklampitik gebelerde kontrol grubu gebelere göre trombosit sayısını istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu.

Stegers ve ark. (2004) artmış kreatinin konsantrasyonunun preeklampsi, HELLP sendromu, fetal gelişme geriliği ve dekolman plasenta ile ilişkili olduğunu göstermiştir (191).

Literatür ile uyumlu olarak serum kreatinin değerlerinin ağır preeklampitik olgularda hafif preeklampitik gebeler ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu izlendi.

ALT, AST seviyeleri şiddetli gestasyonel hipertansiyon ve HELLP sendromunda artmaktadır. Artmış karaciğer fonksiyon testleri, subkapsüler hematoma ve yaklaşan karaciğer rüptürünün habercisi gösterebilmektedir (192, 193).

Çalışmamızda da kan biyokimya değerleri (üre, kreatinin, AST, ALT) preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek değerde saptandı.

Schjetein ve arkadaşlarının çalışmasında ciddi preeklampsili hastalarda plazma D-dimer seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu ancak hafif formunda ise böyle olmadığı gösterilmiştir (194).

Literatürden farklı olarak bizim D-dimer seviyelerimiz her iki grupta da normal aralıktaydı.

Karaciğerin fonksiyonlarının etkilenmesine bağlı olarak ağır preeklampitik hastalarda PT, aPTT ve INR değerleri uzamış, fibrinojen düzeyi azalmıştır (195).

Literatürle uyumlu olarak ağır preeklampitik olgularda hafif preeklampitik gebeler ve kontrol grubuna göre PT, aPTT ve INR değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzamış, fibrinojen düzeyleri ise anlamlı düzeyde azalmış bulundu.

Preeklampsideki en erken patolojik değişiklik uteroplasental dolaşımında meydana gelir ve birçok araştırmalar plasental yetmezliğin hastalığın temel patogenezini oluşturduğunu işaret etmektedir. En çok üzerinde durulan nokta yetersiz trofoblast invazyonudur. Trofoblastik invazyonu adım adım gelişen bir olaydır. Trofoblastik invazyonun ilk aşaması 8. gebelik haftasında başlayarak 10. gebelik haftasına kadar devam etmektedir ve ikinci aşaması ise 14–24. gebelik haftasında tamamlanmaktadır. Preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliğinde yetersiz trofoblastik invazyonuna bağlı uteroplasental yetmezliğin geliştiği yönünde kanıtlar bulunmaktadır. Yetersiz trofoblast invazyonu sonucu, spiral arterlerin yüksek basınçlı bir sisteme dönüşmesi ile preeklampsi gelişmekte; olaylar ilerledikçe fetus hipoksi altında kalmakta bunun sonucunda umbilical arter, midserebral arter ve duktus venozusta da birtakım değişiklikler olmaktadır (196).

Uterin arter gestasyonel dönemde gerçekleşen fizyolojik değişimden direkt olarak etkilenmektedir. Yaklaşık 12. gebelik haftasına kadar izlenen yüksek dirençli akım paterni, spiral arterlerdeki trofoblast invazyonu sonrası yerini gebelik boyunca devam eden düşük dirençli akıma bırakmaktadır (196).

18–22. haftalar arasında uterin arterde yüksek rezistans ve erken diastolik çentik görülmesi preeklampsi riskinin yüksekliğini gösterir, 24. haftadan sonra risk daha da yükselir. Araştırmacılar uterin arter dalga formu anomalilerini; R1 yüksekliği, devamlı diastolik çentik (24–26. haftalarda), sistolik çentik varlığı olarak belirlemişlerdir (196).

Komplike gebelerde azalmış uteroplasental perfüzyon nitröz oksit difüzyon ve radyoaktif işaretlenmiş dehidroepiandrostenon plasental klirens çalışmaları ile gösterilebilir (197). Ancak Doppler USG noninvaziv, kolay ve tekrarlanabilir bir inceleme yöntemi oluşu sayesinde son yıllarda komplike gebelerde kan akımı değişikliklerinin değerlendirilmesinde ilk sırayı almıştır.

Plasenta yerleşim yeri uterin arter Doppler indekslerini etkileyen önemli bir faktördür. Kofinas ve ark. yaptıkları çalışmada plasentaya daha yakın uterin arterdeki direncin karşı taraftaki uterin artere oranla daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Plasentanın orta hatta yerleştiği olgularda ise her iki taraftaki uterin arter dirençlerinde belirgin farklılık saptanmamıştır (198). Benzer olarak Schulman ve ark. plasentanın yerleşimine göre uterin arter Doppler indekslerinin farklılık gösterdiğini plasentanın yerleştiği taraftaki uterin arter R1 değerlerinin karşı taraftaki uterin arter R1 değerlerine oranla düşük olduğunu göstermişlerdir (196).

Çalışmamızda bu faktörü göz önünde bulundurarak ölçümlerimizi plasentanın yerleştiği taraftaki uterin arterden yaptık. Plasentanın orta hatta yerleştiği olgularda iki uterin arterden herhangi birinden ölçümlerimizi gerçekleştirdik.

Campbell ve arkadaşları arkuat arterdeki akım eğrisi değişimlerinin, bilinen diğer bütün parametrelerden önce saptanabileceğini göstermişlerdir (199).

Fleisher ve ark. gebeliğin 26. haftasından sonra uterin arter S/D oranının 2,6 üzerinde olması yada spektral analizde erken diastolik çentiklenmenin saptanması ile preeklampsi arasında önemli bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir (197).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ağır preeklamptik gebelerde uterin arter S/D oranını 2,6 üzerinde saptandı.

Schulman ve ark. erken gebelikte trofoblastik invazyon eksikliği ya da yokluğunun preeklampsi, İUGK ve artmış vasküler rezistans ile ilişkili olduğunu, 3. trimestirdeki diastol sonu kan akımındaki karakteristik artışın saptanmamasının İUGK ve preeklampsi ile yakından ilişkili olduğunu, bu durumu belirlemede Doppler usg ölçümlerinin uteroplental ve fetoplental dolaşımı gösterdiğini gözlemlemişlerdir (196).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak preeklamptik gebelerde 3. trimestirdeki diastol sonu kan akımındaki karakteristik artışın olmadığını saptandı.

Normal gebelerde renkli Doppler ultrasonografi bulguları üzerine yapılmış bir çalışmada araştırmacılar gebelik haftaları ilerledikçe her bir Doppler indeksini ayrı ayrı irdeleyerek, gebeliğin ilerleyen haftalar ile gösterdikleri değişiklikler kaydetmişler (200). Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde ve gebeliğin ilerleyen haftaları ile birlikte umblikal ve uterin arterlere ait Doppler indeks değerlerindeki azalma anlamlı bulunmuştu.

Çalışmamızda preeklampsi grubunda yüksek uterin arter Doppler bulgularının sebat etmesi ve gebelik seyrinde ilerleyen haftalar içerisinde indekslerde azalmanın gerçekleşmemesi, preeklampsi ile normal gebeliğin ayırıcı tanısında uterin arterlere ait Doppler indeks değerlerinin kullanılabilmesini gösterebilir.

Uterin damarlardaki kan akım hızlarının patolojik değişiklikleri var olan ve gelişmekte olan fetal gelişme geriliği veya preeklampsi ile birliktelik göstermektedir (201).

Umblikal, uterin ve arkuat arter Doppler incelemeleri İUGK ve preeklampsi başta olmak üzere komplike gebeliklerde tanı kriteri olarak kabul edilmektedir (202, 203).

Çalışmamızda uterin arter Doppler indeksleri preeklampitik gebelerde kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiş, uterin arter Doppler indeksleri ile preeklampsi şiddeti arasında korelasyon tespit edildi.

Gebelerde Pro-TAFİ/TAFİa'yı araştıran birkaç çalışma vardır ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı otörlerin normal gebelik sırasında TAFİ antijen seviyelerinde artış olmadığını bulmuş olmalarına rağmen en son olarak artmış seviyeler bildirilmiştir (40, 41).

Chetaille ve arkadaşları tarafından gebelerde TAFİ seviyeleri ile ilgili ilk çalışma yapıldı. Bu çalışmanın ana amacı TAFİ antijenini değişkenliklerini cinsiyet, yaş, etnik köken ve gebelik durumuna göre incelemektir. Sağlıklı 249 birey ve üçüncü trimesterdeki 12 sağlıklı gebe TAFİ değerlerindeki değişiklikleri analiz etmişlerdir. Aynı yaş grubundaki gebeler ile sağlıklı kontrol grubu kadınlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (40).

Chaboz ve arkadaşları tarafından 144 normal gebe kadında yapılan çalışmada; TAFİ antijen ve D-dimer seviyeleri araştırılmış, ilerleyen gestasyon haftası ile uyumlu olarak TAFİ değerlerinde artış olduğu gözlemlenmiştir. Ancak gebelik sırasında TAFİ antijen konsantrasyonundaki artışın PAI-1, Faktör VIII veya fibrinojen seviyelerininkine kadar olmadığı görünmüştür. Ayrıca gebelik seyrinde D-dimer seviyelerinin giderek arttığını ve TAFİ ile D-dimer seviyeleri arasında korelasyon olmadığını da göstermişlerdir (41).

Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da gestasyon haftası ile uyumlu olarak TAFİ düzeylerinde artış saptandı fakat literatürden farklı olarak TAFİ ile D-dimer seviyeleri arasında korelasyon saptanmadı.

Mousa ve arkadaşları; gebelik sırasında, TAFİ antijen aktivite seviyeleri açısından giderek artan anlamlı yükselme olduğunu buldular. Bu yükselmenin gebeliğin sonlarına doğru maksimum seviyeye ulaştığı ve doğumdan sonraki 24 saat içerisinde ise aniden normal değerlere indiği saptanmıştır (204).

Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da gestasyon haftası ile uyumlu olarak TAFİ düzeylerinde artış saptandı, ancak çalışmamız postpartum dönemi kapsamadığı için postpartum dönemi kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Antovic ve arkadaşları tarafından ilk olarak riskli gebelik seyrinde bozulmuş fibrinolizise TAFİa'nın katkısı incelenmiştir. Bu çalışma 46 riskli (38 preeklampitik ve 8 intrauterin gelişme geriliği) ve 16 sağlıklı gebe kadını içermektedir. TAFİa seviyeleri riskli gebelerde 48.89 ± 26.83 iken sağlıklı gebe kadınlarda $116,30 \pm 74,10$ idi. Çalışmalarında iki grup arasında TAFİ

antijen seviyelerinde istatistiksel anlamlı farklılık olduğunu ve preeklampitik grupta ise TAFİ seviyelerinin daha düşük olduğunu bildirmektedirler. Preeklampitik kadınlardaki daha düşük TAFİ seviyelerinin muhtemelen karaciğerden azalmış sentezine veya Pro-TAFİ (55KD)'nin moleküler kitlesinin albümininden (64 KD) daha düşük olması nedeniyle proteinüri gibi artmış kayıp olarak değerlendirmişlerdir (205).

Literatürden farklı olarak preeklampitik grupta TAFİ antijen seviyelerinin daha yüksek olduğu saptandı. Bu konuda preeklampitik gebelerde TAFİ antijeni ve aktivitesi, sentezi ve metabolizmasının preeklampsi şiddetiyle ilişkisini gösteren daha geniş klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnci Alacacıoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında; normal gebeler ile preeklampsili gebelerde TAFİ antijen düzeyleri açısından anlamlı fark olduğu gösterilememiştir (206).

Bu çalışma ile normal ve preeklampitik gebelerden oluşan çalışmamız TAFİ sonuçları arasında literatüre göre farklı sonuçların alınabileceği bilgisi de ortaya çıkmaktadır.

Zhang Y ve arkadaşlarının preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon ve sağlıklı gebelerdeki metodolojisi çalışmamızla aynı olan araştırmalarında; gebelik seyrinde TAFİ ve thrombin-antithrombin (TAT) kompleks düzeylerinin değişimini incelemişler. Çalışma grubunu 10 preeklampsi ve 12 gestasyonel hipertansiyon hastası, kontrol grubunu 30 sağlıklı gebe oluşturmuş. TAFİ antijen düzeyleri 1., 2. ve 3. trimestirde sırasıyla normal gebelik grubu, gestasyonel hipertansiyon grubu ve preeklampsi grubunda % (85,35 ± 24,69), % (99,65 ± 18,27), % (110,12 ± 23,36); (97,06 ± 21,40), % (114,08 ± 27,76), (125,49 ± 24,70); % (106,6 ± 19,21), % (129,2 ± 25,07), % (139,1 ± 30,12) olarak değerlendirilmiş. TAFİ düzeylerine göre kontrol grubu ile gestasyonel hipertansiyon grubu arasında her 3 trimestirde de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktayken preeklampsi ve kontrol grubu arasında her 3 trimestirde de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p<0.05) (207).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak preeklampitik gebelerde kontrol grubu gebelere göre TAFİ düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu.

10. SONUÇ

1) Preeklampsi etyolojisi tam olarak bilinmeyen, önceden belirlenmesi tam olarak mümkün olmayan, maternal-fetal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Preeklampsinin öngörülmesi ve böylece erken tanı ve tedavisinin yapılması ile maternal-fetal morbidite ve mortalite azaltılabilir. Preeklampsinin önlenmesi için kişilerin gebe kalmadan sağlık kontrolünden geçmeleri, özellikle risk faktörleri bulunanların antenatal gebelik takiplerinin düzenli yapılması gerekmektedir. Preeklampsi tespit edildiğinde doğumun mümkünse maternal ve yenidoğan yoğun bakım şartları iyi olan tersiyer merkezlerde yaptırılması hem perinatal hem de maternal mortalite ve morbiditeyi olumlu yönde etkileyecektir.

2) Çalışmamızda plazma TAFİ düzeyleri ağır preeklampitik gebelerde kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiş, TAFİ ile preeklampsi şiddeti arasında korelasyon tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz bulgular bize preeklampside birebir artan TAFİ değerlerinin preeklampsinin bilinmeyen patogenezinde önemli rol oynadığını göstermektedir.

3) Çalışmamızın sonuçlarını literatür ile karşılaştırdığımızda plazma TAFİ düzeylerinin bazı çalışmalarla uyumlu, bazılarıyla ise uyumsuz olduğunu gördük.

4) Preeklampitik gebelerde plazma TAFİ düzeylerinin ölçülmesinin ve marker olarak kullanılmasının preeklampsi tanısı ve şiddetinin değerlendirilmesi açısından faydalı olabileceği kanısındayız. Ancak bu konuda kesin karar verebilmek için preeklampitik gebelerde TAFİ antijeni ve aktivitesi, sentezi ve metabolizmasının preeklampsi şiddetiyle ilişkisini gösteren daha geniş klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

5) Çalışmamızda uterin arter Doppler indeksleri preeklampitik gebelerde kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiş, uterin arter Doppler indeksleri ile preeklampsi şiddeti arasında korelasyon tespit edilmiştir. Sonuç olarak uterin arter Doppler parametrelerindeki anormal dalga formlarının varlığında, preeklampsi gelişme riskinin arttığı aşıkardır. 3. trimesterde veya yüksek riskli gebelerde optimal doğum zamanlamasını belirlemek ve kötü prognozu önceden tahmin etmek amacıyla gebelik boyunca uterin arter Doppler indekslerinin tanı ve takipte daha sıklıkla kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6) Preeklampsinin bilinmeyen patogenezinde koagülasyon indüksiyonu veya defektif bir fibrinolizin etkisini araştıran çalışmalar günümüzdeki obstetriye anlamlı kazanç sağlayabilir. Preeklampsi ile ilişkili morbidite ve mortalitenin düşürülmesine ileri çalışmalarla yardımcı olunabilir.

11. KAYNAKLAR

1. Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, et al. For Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for preeclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(5):441-449.
2. Miller DA. Hypertension in Pregnancy. In: Mishell DR, Goodwin M, Brenner PF, eds. *Management of common problems in obstetrics and gynecology.* Fourth edition. Blackwell Publishing, Los Angeles, 2002:112-119.
3. Magdy SM, Akolisa A, David G, et al. Preeclampsia and antioxidant nutrients; Decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, alpha-tocopherol and beta carotene in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:150-157.
4. Sağol S, Özkinay E. Preeklampsi etyopatogenezinde lipid peroksidasyonu. *Türkiye Klinikleri Jinekolojik Obstetrik Dergisi* 2000;10:7-15.
5. Dizon-Townson D, Branch DW. Anticoagulant treatment during pregnancy; an update. *Semin Thromb Hemost* 1998;24(Suppl. 1):55-62.
6. Roberts JM, Redman CW. Preeclampsia; more than pregnancy-Induced hypertension. *Lancet* 1993;341:1447.
7. Cunningham FG, Leveno KJ. Pregnancy Hypertension. In: Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, et al, eds. *Williams Obstetrics.* 23th ed. The McGraw-Hill Companies, New York, 2010:706-757
8. Campbell S, Pearce JM, Hackett G, et al. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: Early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1986;68:649-653.
9. Kurjak A, Kupesic S. Doppler sonografi ile erken plasental gelişim ve embriyonel kan dolaşımının değerlendirilmesi. Ertan AK, Tanrıverdi HA (çev Ed). *Obstetri ve Jinekolojide Renkli Doppler Sonografi*, 1. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2003;109-117.
10. El-Hamedi A, Shillito J, Simpson NA, et al. A prospective analysis of the role of uterine artery Doppler waveform notching in the assessment of at-risk pregnancies. *Hypertens Pregnancy.* 2005;24:137-145.
11. Geerts L, Odendaal HJ. Severe early onset preeclampsia: prognostic value of ultrasound and Doppler assessment. *J Perinatol.* 2007;27:335-342.

12. Khong TY, Wolf F, Robertson WB, et al. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by PET and small for gestational age infants. *Br J Obstet Gynecol* 1986;93:1049-1059.
13. Stirling Y, Woolf L, North WR, et al. Hemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984;52:176-182.
14. Holmes VA, Wallace JM. Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? *Biochem Soc Trans* 2005;33(2):428-432.
15. Brenner B. Hemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004;114:408-414.
16. Lanir N, Aharon A, Brenner B. Haemostatic mechanisms in Human placenta. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16(2):183-195.
17. Arias F, Mancilla-Jimenez R. Hepatic fibrinogen deposits in preeclampsia. Immunofluorescent evidence. *N Engl J Med* 1976;295(11):578-582.
18. McKay DG. Hematologic evidence of disseminated intravascular coagulation in eclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 1972;27(6):399-417.
19. Brown MA. The physiology of preeclampsia. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995;22:781-791.
20. Howie PW, Prentice CR, McNicol GP. Coagulation, fibrinolysis and platelet function in preeclampsia, essential hypertension and placental insufficiency. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1971;78(11):992-1003.
21. Redman CW, Denson KW, Beilin LJ, et al. Factor VIII consumption in preeclampsia. *Lancet* 1977;2(8051):1249-1252.
22. VanWijk MJ, Boer K, Berckmans RJ, et al. Enhanced coagulation activation in preeclampsia: the role of APC resistance, microparticles and other plasma constituents. *Thromb Haemost* 2002;88(3):415-420.
23. Schjetlein R, Abdelnoor M, Haugen G, et al. Hemostatic variables as independent predictors for fetal growth retardation in preclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(3):191-197.
24. Higgins JR, Walshe JJ, Darling MRN, et al. Hemostasis in the uteroplacental and peripheral circulations in normotensive and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:520-526.

25. Weiner CP, Brandt J. Plasma antithrombin III activity: an aid in the diagnosis of preeclampsia-eclampsia. *Lancet* 1977;2(8051):1249-1252.
26. Rakoczi I, Tallian F, Bagdany S, et al. Platelet life-span in normal pregnancy and preeclampsia as determined by a non-radioisotope technique. *Thromb Res* 1979;15(3-4):553-556.
27. Redman CW, Bonnar J, Beilen L. Early platelet consumption in preeclampsia. *Br Med J* 1978;1(6111):467-469.
28. Estelles A, Gilabert J, Grancha S, et al. Abnormal expression of type 1 plasminogen activator inhibitor and tissue factor in severe preeclampsia. *Thromb Haemost* 1998;79:500-508.
29. Heilmann L, von Tempelhoff FG, Gerhold S, et al. Effect of thrombophilic factors on thromboembolism and other pregnancy complications. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2001;205(4):128-136.
30. Maharaj R. Do acetylsalicylic and other antiplatelet drugs prevent preeclampsia? *Can Fam Physician* 2001;47:2480-2482.
31. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101(1):6-14.
32. Ricci G, Cerneca F, Simeone R, et al. Coagulation and fibrinolytic parameters in normal and hypertensive pregnancies. *J Matern.-Fetal Investig* 1997;7:129-132.
33. Gammaro L, Lippi G, Bottini E, et al. Severe preeclampsia in antithrombin III deficiency with no history of venous thromboembolism. *J Nephrol* 2001;14(4):312-315.
34. Schjetlein R, Haugen G, Wisloff F. Markers of intravascular coagulation and fibrinolysis in preeclampsia: association with intrauterine growth retardation. *Circulation* 1997;96(2):569-574.
35. Schjetlein R, Abdelnoor M, Haugen G, et al. Hemostatic variables as independent predictors for fetal growth retardation in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(3):191-197.
36. Mosnier LO, von dem Borne P, Meijers JC, et al. Plasma TAFI levels influence the clot lysis time in healthy individuals in the presence of an intact intrinsic pathway of coagulation. *Thromb Haemost* 1998;80:829-835.

37. Hori Y, Gabazza E, Yano Y, et al. Insulin resistance is associated with increased circulating level of Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in type 2 diabetic patients. *J Clin. Endocrinol Metab.* 2002;87(2):660-665.
38. Van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood* 2000;95(9):2855-2859.
39. Silveira A, Schatteman K, Goossens F, et al. Plasma procarboxypeptidase U in men with symptomatic coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2000;84:364-368.
40. Chetaille P, Alessi MC, Kouassi D, et al. Plasma TAFI antigen variations in healthy subjects. *Thromb Haemost* 2000;83:902-905.
41. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, et al. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001;115:150-152.
42. Cooper Dw, Liston WA. Genetic control of severe preeclampsia. *J med Genet* 1979;16:409.
43. Adi-Said D, Annegers JF, Combs-Cantrell D, et al. Case-control study of the risk factors for preeclampsia. *Am J Epidemiol.* 1995;142:437-441.
44. Douglas KA, Redman CWG. Eclampsia in the United Kingdom. *Br Med J* 1994;309:1395.
45. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. *Obstet Gynecol* 2000 95:24.
46. Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynecol* 1986, 93:898.
47. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:460-465.
48. Eskinazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *J Am Med Assoc.* 1991;266:237-271.
49. Piering Wf, Garancis JG, Becker CG, et al. Preeclampsia related to a functioning extruterine placenta: report of a case a 25 year follow up. *Am J Kidney Dis.* 1993;21(3):310-313.
50. Bronses IA. Morphological changes in uteroplacental bed, in pregnancy hypertension. *Clin Obstet Gynaecol* 1977;4:573-593.

51. Dennis EJ, Mc Farland KF, Hester LL. The Preeclampsia-eclampsia Syndrome. In Danforth DN(ed): Obstetrics and Gynecology (4th ed). Harper and Row, Philadelphia 1982;455-474.
52. Vazquez-Escobosa C, Perez-Medina R, Gomez-Estrada H. Circulating Immune Complexes in Hypertensive Disease of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983;62:45-47.
53. Davison JM, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. In Sciarra JJ (ed): Sciarra Gynecology and Obstetrics. The Williams Byrd Pres, Philadelphia 1987;3(5):1-27.
54. Cooper Dw, Liston WA. Genetic control of severe preeclampsia. *J med Genet* 1979;16:409.
55. Zhou Y, damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome. *J Clin Invest* 1997;99(9):2152-2164.
56. Shanklin DR, Sibai BM. Ultrastructural aspects of preeclampsia. I. Placental bed and uterine boundary vessels. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(3):735-741.
57. Greiss FC Jr. Practical applications of placental vascular control. *Ala J Med Sci.* 1982;19(1):30-37.
58. Sheppard BL, Bonnar J. The ultrastructure of the arterial supply of the human placenta in early and late pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1974;81(7):497-511.
59. Robertson WB, Brosens I, Dixon HG. Uteroplacental vascular pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1975;5(1-2):47-65.
60. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, et al. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(5):1200-1204.
61. Clapp JF 3rd, McLaughlin MK, Larrow R, et al. The uterine hemodynamic response to repetitive unilateral vascular embolization in the pregnant ewe. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144(3):309-318.
62. Walsh SW, Parisi VM. The role of arachidonic acid metabolites in preeclampsia. *Semin Perinatol.* 1986;10(4):334-355.
63. Stubbs TM, Lazachick J, Horger EO 3rd. Plasma fibronectin levels in preeclampsia: a possible biochemical marker for vascular endothelial damage. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 150(7):885-887.

64. Cotton DB, Lee W, Huhta JC. et al. Hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158, 523.
65. Cotton DB, Gonik B, Dorman KF. Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: acute effects of intravenous magnesium sulfate. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148, 152.
66. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, et al. Eclampsia IV. Neurological findings and future outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;152(2):184-192.
67. Samuels P, Main AK, Tomaski A, et al. Abnormalities in platelet antiglobulin tests in preeclamptic mothers and their neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157,69.
68. Weiner CP, Brandt J. Plasma antitrombin III activity: An aid the diagnosis of preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142, 275.
69. Bell WR. Disseminated intravascular coagulation. *Johns Hopkins Med J* 1980;146,189.
70. Salch AA, Bottoms SF, Welch RA, et al. Preeclampsia, delivery and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157, 331.
71. Spargo B, Mc Cartney CP, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy: current therapy. *Obstet Gynecol*. 1991;77(2):171-175.
72. Goodman RP, Killam AP, Brash AR, et al. Prostacyclin production during pregnancy: Comparison of production during normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1982, 142:817-821.
73. Francoise M, Lionel S, Bernard LF, et al. Maternal serum human gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175, 37-40.
74. Hirai N, Yanahira T. Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159, 27.
75. Janes SL, Kyle PM, Redman C, et al. Flow cytometric detection of activated platelet in pregnant women prior to the development of preeclampsia. *Thromb Haemost* 1995;74:1059-1063.
76. Baker PN, Hackett GA. The use of urinary albumin-creatinine ratios and calcium-creatinine ratios as screening tests for pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol*. 1994 May;83(5 Pt 1):745-749.
77. Rajkovic A, Mrcog KM, Malinow MR, et al. Plasma homocystein concentrations in eclamptic and preeclamptic African Women postpartum. *Obstet Gynecol* 1999;94:355.

78. Talbert DG. Uterine flow velocity waveform shape as an indicator of maternal and placental development failure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:261.
79. Benson RC. Gynecology Obstetric. In Krupp MA, Chatton MJ(eds). *Current Medical Diagnosis and Treatment*. Lange Medical Publications, Los Altos 1975;453-455.
80. Lopez-Liera MM. Complicated eclampsia. Fifteen year experience in a referral medical center. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:28-35.
81. Lox CD, Dorestt MM, Hampton RM. Observations on clotting activity during preeclampsia. *Clin Exp Hypertens (A)* 1983;B2:179
82. McCubin J, Sibai BM, Ardella TN, et al. Cardiopulmonary arrest due to acute maternal hypermagnesemia, *Lancet* 1. 1981;1058:609.
83. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:951.
84. Reinthaller A, Mursch-Edlmayr G, Tatra G. Thrombin III complex levels in normal pregnancy with hypertensive disorders and delivery. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:506.
85. Pattinson RC, Odendaal HJ, Du Toit R. Conservative management of severe proteinuric hypertension before 28 weeks gestation. *S Afr Med* 1988;73:516.
86. Sibai BM, Taslimi M, Abdella TN, et al. Maternal and perinatal outcome of conservative management of severe preeclampsia in midtrimester. *Am J Obstet Gynecol* 1988;152:32.
87. Sibai BM, Aki S, Fairiie F, et al. A Protocol for managing severe preeclampsia in second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:733.
88. Schiff E, Friedman SA, Sibai BM. Conservative management of severe preeclampsia remote from term. *Obstet Gynecol* 1994;84:626.
89. Myatt L, Eis AIW, Brockman DE. Endotelial nitric oxide synthase in placental villous tissue from normal, preeclaptic and intrauterine growth restricted pregnancies. *Hum Reprod* 1997;12:167-172.
90. Sibai BM, Mercer BM, Sciff E, et al. Agresive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:818.

91. Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A Comparison of magnesium sulfate with phenytoin for prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 1995;333:201.
92. Sibai BM, Mabie WE, Harvey CJ, et al. Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia: analysis of 37 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:650.
93. Clark SL, Cotton DB. Clinical indication for pulmonary artery catheterization in the patient with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:650.
94. Mabie WC, Ratts TE, Ramanathan KB, et al. Circulatory congestion in obese hypertensive women: a subset of pulmonary edema in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;72:553.
95. Sibai BM, Mabie WC. Hemodynamics of preeclampsia. *Clin Perinatol* 1991;18:727. *Obstet Gynecol* 1994;171:818.
96. Sibai BM, Ramadan MK. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1682.
97. Sibai BM. Pitfalls in diagnosis and management of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1.
98. Sibai BM, Barton JR, Akl S, et al. A Randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest versus bed rest alone in the management of preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:879.
99. Stuart B, Drumm J, Fitzgerald DE, et al. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1980;87:780-785.
100. Pourcelot L. Applications cliniques de l'examen Doppler transcutané. In: Pourcelot L, ed. *Seminaire Inserm. Editions Inserm, Paris, 1974:213-240.*
101. Trudinger BJ, Stevens D, Connelly A, et al. Umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance. The effects of embolization of the umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;157:1443-1449.
102. Mon-ow RJ, Adamson SL, Buli SB, et al. Effect of placental embolization on the umbilical arterial waveform in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161:1055-1060.
103. Guiot C, Pianta PG, Todros T. Modelling the feto-placental circulation. I: A distributed network predicting umbilical haemodynamics throughout pregnancy. *Ultrasound Med Biol*. 1992;18:535-544.

104. Todros T, Guiot C, Pianta PG. Modelling the feto-placental circulation. 2: A continuous approach to explain normal and abnormal flow velocity waveforms in the umbilical arteries. *Ultrasound Med Biol.* 1992;18:545-551.
105. Thompson RS, Trudinger BJ, Cook CM. A comparison of Doppler ultrasound waveform indices in the umbilical artery. I: indices derived from the maximum velocity waveform. *Ultrasound Med Biol.* 1986;12:835-844.
106. Thompson RS, Trudinger BJ, Cook CM. Doppler ultrasound waveform indices. AB ratio, pulsatility index and Pourcelot ratio. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988;95:581-588.
107. Thompson RS, Trudinger BJ, Cook CM. A comparison of Doppler ultrasound waveform indices in the umbilical artery. II: indices derived from the mean velocity and first moment waveforms. *Ultrasound Med Biol.* 1986;12:845-854.
108. Maulik D, Saini VD, Nanda NC, et al. Doppler evaluation of fetal hemodynamics. *Ultrasound Med Biol.* 1982;8:705.
109. Kremkau FW. *Diagnostic Ultrasound Principles and Instruments*, 4th ed. Philadelphia: Saunders;1993:240-249.
110. Maulik D, Yarlagadda AP, Youngblood JP. Components of Variability of Umbilical Arterial Doppler Velocimetry. A Prospective Analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 1989;160:1406-1407.
111. Schulman H, Ducey J, Farmakides G. Uterine artery Doppler velocimetry: The significance of divergent systolic/diastolic ratios. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1939-1946.
112. Hanretty KP, Whittle MJ, Rubin PC. Doppler uteroplacental waveforms in pregnancy-induced hypertension: a reappraisal *Lancet* 1: 1988;850-859.
113. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM: Flow velocity waveforms in the maternal uteroplacental and fetal umbilical placental circulations. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:155-163.
114. Mari G. Regional cerebral flow velocity waveforms in human fetus. *J Ultrasound Med* 1994;13:343-346.
115. Pearce JM, Campbell S, Cohen OT. Reference ranges and sources of variation for indices of pulsed Doppler flow velocity waveforms from the uteroplacental and fetal circulation. *Br J Obstet Gynecol* 1988;95:248-255.

116. Kofinas AD, Espeland MA, Penry M. Uteroplacental Doppler flow velocity Waveform indices in normal pregnancy: A statistical exercise and development of appropriate reference values. *Am J Perinatal* 1992;9:94-99.

117. Kofinas AD, Penry M, Swain M. Effect of placental laterality on uterine artery resistance and development of preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1988;161:1536-1541.

118. Oosterhof H, Aanoudse JG. Ultrasound pulsed Doppler studies of uteroplacental circulation: The influence of sampling site and placental implantation. *Gynecol Obstet Invest* 1992;33:75-83.

119. Campbell S, Griffin DR, Pearce JM. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1: 1983;675-681.

120. Merce LT, Barca MJ. Doppler velocimetry measured in retrochorionic space and uterine arteries during early human pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68:603-611.

121. Den O, Cohen TE, Wladimiroff JW. Uterine and fetal umbilical artery flow velocity waveforms in normal first trimester pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:716-720.

122. Thaler I, Monor D, Itskovitz J. Changes in uterine blood flow during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:121-126.

123. Palmer SK, Zamudio S, Caffin C. Quantitative estimation of human uterine artery blood flow and pelvic blood flow distribution in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;80:100-107.

124. Bewlwey S, Campbell S, Cooper D. Uteroplacental Doppler flow velocity waveforms in the second trimester: A complex circulation. *Br J Obstet Gynecol* 1989;96:1040-1047.

125. Cohen OT, Pearce M, Campbell S. The antenatal assessment of uteroplacental and fetoplacental blood flow using Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1985;2:329-334.

126. Jurkovic D, Jauniaux E, Hustin J. Transvaginal color Doppler assessment of the uteroplacental circulation in early pregnancy 1991;77:365-371.

127. Kofinas AD, Penry M, Simon N. Interrelationship and clinical significance of increased resistance in the uterine arteries in patients with hypertension or preeclampsia or both. *Am J Obstet Gynecol*: 1992;166:601-611.

128. McCowan LM, Ritcie K, Mo LY. Uterine artery flow velocity waveforms in normal and growth retarded pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:499-506.

129. Tekay A, Jouppila P. A longitudinal Doppler ultrasonographic assessment of the alterations in peripheral vascular resistance of uterine arteries and ultrasonographic findings of the involuting uterus during puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:193-199.
130. Bouma BN, Marx PF, Mosnier LO, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI, plasma procarboxypeptidase B, procarboxypeptidase R, procarboxypeptidase U). *Thromb Res.* 2001;101:329-354.
131. Aviles FX, Vendrell J. Carboxypeptidase B. In: *Handbook of proteolytic enzymes.* Barret AJ, Rawlings ND, Woessner JF (eds). San Diego, Academic Press;1998:1333-1335.
132. Skidgel RA, Erdös EG. Lysine carboxypeptidase. In: *Handbook of proteolytic enzymes.* Barret AJ, Rawlings ND, Woessner JF, eds. Academic Press, San Diego, 1998:1344-1347.
133. Skidgel RA, Erdös EG. Cellular carboxypeptidases. *Immunol Rev* 1998;161:129-141.
134. Fricker LD. Metallo-carboxypeptidase D. In: *Handbook of proteolytic enzymes.* Barret AJ, Rawlings ND, Woessner JF, eds. Academic Press, San Diego, 1998:1349-1351.
135. Fricker LD. Carboxypeptidase E/H. In: *Handbook of proteolytic enzymes.* Barret AJ, Rawlings ND, Woessner JF, eds. Academic Press, San Diego, 1998:1341-1344.
136. Novikova EG, Fricker LD. Purification and characterization of Human metallo-carboxypeptidase Z. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;256:564-568.
137. Song L, Fricker LD. Cloning and expression of human carboxypeptidase Z, a novel metallo-carboxypeptidase. *J Biol Chem* 1997;272:10543-10550.
138. He GP, Muise AM, Wu Li A, et al. An eukaryotic transcriptional repressor with carboxypeptidase activity. *Nature* 1995;378:92-96.
139. Muise AM, Ro HS. Enzymic characterization of a novel member of the regulatory B-like carboxypeptidase with transcriptional repression function: stimulation of enzymic activity by its target DNA. *Biochem J* 1999;343:341-345.
140. Hendriks DF. Carboxypeptidase U. In: *Handbook of proteolytic enzymes.* Barret AJ, Rawlings ND, Woessner JF, eds. Academic Press, San Diego, 2000:1328-1330.
141. Hendriks D, Scharpe S, van Sande M, et al. A labile enzyme in fresh human serum interferes with the assay of carboxypeptidase N. *Clin Chem* 1989;35:177.

142. Hendriks D, Scharpe S, van Sande M, et al. Characterization of a carboxypeptidase in human serum distinct from carboxypeptidase N. *J Clin Chem Clin Biochem* 1989;27:277-285.
143. Hendriks D, Wang W, Scharpe S, et al. Purification and characterization of a new arginine carboxypeptidase in human serum. *Biochim Biophys Acta* 1990;1034:86-92.
144. Campbell W, Okada H. An arginine specific carboxypeptidase generated in blood during coagulation or inflammation which is unrelated to carboxypeptidase N or its subunits. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;162:933-939.
145. Eaton DL, Malloy BE, Tsai SP, et al. Isolation, molecular cloning, and partial characterization of a novel carboxypeptidase B from Human plasma. *J Biol Chem* 1991;266:21833-21838.
146. Wang W, Hendriks DF, Scharpe SS. Carboxypeptidase U, a plasma carboxypeptidase with high affinity for plasminogen. *J Biol Chem* 1994;269:15937-15944.
147. Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. Purification and characterization of TAFI, a thrombin activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1995;270:14477-14484.
148. van Hinsbergh VWM, Bertina RM, van Wijngaarden A, et al. Activated protein C decreases plasminogen activator inhibitor activity in endothelial cell conditioned medium. *Blood* 1985;65:444-451.
149. Bajzar L, Nesheim M. The effect of activated protein C on fibrinolysis in cell-free plasma can be attributed specifically to attenuation of prothrombin activation. *J Biol Chem* 1993;268:8608-8616.
150. Bajzar L, Nesheim ME, Tracy PB. The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI-dependent. *Blood* 1996;88:2093-2100.
151. Mosnier LO, Von dem Borne PAK, Meijers JCM, et al. Plasma TAFI levels influence the clot lysis time in healthy individuals in the presence of an intact pathway of coagulation. *Thromb Haemost* 1998;80:829-835.
152. Delk AS, Durie PR, Flether TS. Radioimmunoassay of active pancreatic enzymes in sera from patients with acute pancreatitis. *Clin. Chem.* 1985;31:1294-1300.
153. Valnickova Z, Thogersen IB, Christensen S, et al. Activated human plasma carboxypeptidase B is retained in the blood by binding to alpha-2 macroglobulin and pregnancy zone protein. *J Biol Chem* 1996;271:12937-12943.

154. Marx PF, Wagenaar GT, Reijerkerk A, et al. Characterization of mouse thrombin activatable fibrinolysis inhibitor. *Thromb Haemost* 2000;83:297-303.
155. Kato T, Akatsu H, Sato T, et al. Molecular cloning and partial characterization of rat procarboxypeptidase R and carboxypeptidase N. *Microbiol Immunol* 2000;44:719-728.
156. Tsai SP, Drayna D. The gene encoding human plasma carboxypeptidase B (CPB2) resides on chromosome 13. *Genomics* 1992;14:549-550.
157. Vanhoof G, Wauters J, Schatteman K, et al. The gene for human carboxypeptidase U (CPU)-a proposed novel regulator of plasminogen activation-maps to 13q14. 11. *Genomics* 1996;38:454-455.
158. Boffa MB, Reid TS, Joo E, et al. Characterization of the gene encoding human TAFI (thrombin activable fibrinolysis inhibitor; plasma procarboxypeptidase B). *Biochemistry* 1999;38:6547-6558
159. Mosnier, LO, Buijtenhuijs, P, Marx, PF, et al. Identification of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in human platelets. *Blood* 2003;101,4844-4846
160. Schatteman KA, Goossens FJ, Scharpé SS, et al. Activation of plasma procarboxypeptidase U in different mammalian species points to a conserved pathway of inhibition of fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1999;82:1718-1721.
161. Bajzar L, Taylor FB Jr., Tracy PB. A baboon model can be used to assess the physiological function of TAFI. *Thromb Haemost* 1997;Suppl 1: 596 (Abstract).
162. Düzenli MA, Özdemir K, Sökmen A ve ark. Fibrinolitik İlaçların Klinik Kullanımı. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2003;3(2):162-170.
163. Christensen U. C-terminal lysine residues of fibrinogen fragments essential for binding to plasminogen. *FEBS Lett* 1985;182:43-46.
164. Fleury V, Angles Cano E. Characterization of the binding of plasminogen to fibrin surfaces: the role of carboxy-terminal lysines. *Biochemistry* 1991;30:7630-7638.
165. Redlitz A, Tan AK, Eaton DL, et al. Plasma carboxypeptidases as regulators of the plasminogen system. *J Clin Invest* 1995;96:2534-2538.
166. Wang W, Boffa PB, Bajzar L, et al. A study of the mechanism of inhibition of fibrinolysis by activated thrombin activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1998;273:27176-27181.

167. Sakharov DV, Plow EF, Rijken DC. On the mechanism of the antifibrinolytic activity of plasma carboxypeptidase B. *J. Biol. Chem.* 1997;272:14477-14482.
168. Bouma BN, Von dem Borne PAK, Meijers JCM. Factor XI and protection of the fibrin clot against lysis. A role for the intrinsic pathway of coagulation in fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1998;80:24-27.
169. Karakuş S, DüNDAR S. Koagülasyon Sistemi. *Türk Hemotoloji Onkoloji Dergisi.* 2004;14:3.
170. Sakata Y, Loskutoff DJ, Gladson CL, et al. Mechanism of protein C-dependent clot lysis: role of plasminogenactivator inhibitor. *Blood* 1986;86:1218-1223.
171. Kurosawa S, Stearns DJ, Jackson KW, et al. A 10-kDa cyanogen bromide fragment from the epidermal growth factor homology domain of rabbit thrombomodulin contains the primary thrombin binding site. *J Biol Chem* 1988;263:5993-5996.
172. Kokame K, Zheng XL, Sadler JE. Activation of thrombin activable fibrinolysis inhibitor requires epidermal growth factor-like domain 3 of thrombomodulin and is inhibited competitively by protein C. *J Biol Chem* 1998;273:12135-12139.
173. Hall SW, Nagashima M, Zhao L, et al. Thrombin interacts with thrombomodulin, protein C, and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor via specific and distinct domains. *J Biol Chem* 1999;274:25510-25516.
174. Santamaría A, Oliver A, Borrell M, et al. Risk of Ischemic Stroke Associated With Functional Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor Plasma Levels. *American Heart Association.* 2003;34(10):2387-2391.
175. Santamaría A, Martínez-Rubio A, Borrell M, et al. Risk of acute Coronary Artery Disease associated with functional Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor plasma level. *Haematologica* 2004;89(7):880-881
176. Lau HK, Segev A, Hegele RA, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) a novel predictor of angiographic coronary restenosis. *Thromb Haemost.* 2003;90(6):1187-1191.
177. Schroeder V, Chatterjee T, Mehta H, et al. TAFI Levels in Patients with Coronary Artery Disease Investigated by angiography. *Thromb. Haemost.* 2002;88:1020-1025
178. Aso Y, Wakabayashi S, Yamamoto R, et al. Metabolic Syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of

fibrinolysis in patients with type 2 diabetes: synergistic effects of plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2211-2216

179. William B. Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in plasma: Its role in thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1995;74:71-76

180. Juhan-Vague I, Alessi MC. Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) and atherothrombosis. *Thromb Haemost* 1993;70:138-143

181. Şahin İ, Demir M, Armağan T, ve ark. Hipertansiyon-Ateroskleroz İlişkisi. *Klinik Gelişim Dergisi* 1997;10:3-4

182. DeSwiet M. The cardiovascular system. In Hytten FE, Chamberlain GVP (eds): *Clinical Physiology in Obstetrics*. Oxford, Blackwell, 1980;3-42.

183. Clark SL, Cotton DB, Lee W, et al. Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(6):1439-1442.

184. Cotton DB, Lee W, Huhta JC, et al. Hemodynamic profile of severe pregnancy induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(3):523-529.

185. Groenendijk R, Trimbos JB, Wallenburg HC. Hemodynamic measurements in preeclampsia: preliminary observations. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150(3):232-236.

186. MacGillivray I. Some observations on the incidence of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1958;65(4):536-539.

187. Tervila L, Goecke C, Timonen S. Estimation of gestosis of pregnancy (EPH-gestosis). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1973;52(3):235-243.

188. Sibai BM. Preeclampsia-eclampsia. *Curr Prob Obstet Gynecol Fertil* 1990;13:1-45.

189. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, et al. Urinary dipstick protein: A poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(1):137-141.

190. Acar A, Çelik Ç, Gönenç O ve ark. Gebeliğe bağlı hipertansiyon olgularının analizi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 1999;6(3):17-22.

191. Steegers-Theunissen RP, Van Iersel CA, Peer PG, et al. Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications and the timing of investigation. *Obstet Gynecol* 2004;104(2):336-343

192. Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazer A, et al. Maternalperinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155(3):501-509.

193. Weinstein L. Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 1985;66(5):657-660.
194. Schjetlein R, Haugen G, Wisloff F. Markers of intravascular coagulation and fibrinolysis in preeclampsia: association with intrauterine growth retardation. *Circulation* 1997;96(2):569-574.
195. İşler FE, Davas İ. Ağır Preeklampsi ve Trombofilinin Genetik Belirteçleri. Uzmanlık Tezi. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul 2008.
196. Schulman H, Fleisher A, Farmakides G, et al. Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155(5):1031-1036.
197. Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, et al. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;154:806-813.
198. Kofinas AD, Penry M, Swain M, et al. Effect of placental laterality on uterine artery resistance and development of preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(6 Pt 1):1536-1539.
199. Campbell S, Pearce JM, Hackett G, et al. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high risk pregnancies. *Obstet. Gynecol*. 1986;68(5):649-653.
200. Babur S, Şimşek MM. Normal gebelerde renkli Doppler ultrasonografi bulguları; kendi popülasyonumuzdaki normal Doppler değerlerinin saptanması. Uzmanlık Tezi. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, İstanbul 2006.
201. Campbell S, Griffin DR, Pearce JM, et al. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet*. 1983;26;1(8326 Pt 1):675-677.
202. Loscalzo J. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327:117-119.
203. Harman CR. The routine 18-20 week ultrasound scan. In: James D, Steer P, Weiner C, et al, eds. *High-Risk Pregnancy: Management Options*. Saunders, London, 1994:661-691.
204. Mousa HA, Downey C, Alfirevic Z, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and its fibrinolytic effect in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 2004;92(5):1025-1031.

205. Antovic JP, Hamad RR, Antovic A, et al. Does Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) contribute to impairment of fibrinolysis in patients with preeclampsia and/or intrauterine fetal growth retardation? *Thromb Haemost*, 2002;88:644-647.

206. Alacacioglu I, Ozcan MA, Alacacioglu A, et al. Plasma levels of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in normal and preeclamptic pregnant women. *Thromb Res* 2004;114(3):155–159.

207. Zhang Y, Hu Y, Guo T, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in preeclampsia and gestational hypertension throughout the gestation. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2008;28(2):140-143.