

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREEKLAMPTİK VE EKLAMPTİK HASTALARDA
SERUM ÜROTENSİN-II DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fuat AKSOY

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özcan BALAT

Gaziantep - 2003

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREEKLAMPTİK VE EKLAMPTİK HASTALARDA
SERUM ÜROTENSİN-II DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fuat AKSOY

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özcan BALAT

Gaziantep - 2003

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	III
KISALTMALAR.....	IV
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım.....	3
2.1.1. Gestasyonel hipertansiyon.....	4
2.1.2. Preeklampsi.....	4
2.1.3. Şiddetli preeklampsi.....	4
2.1.4. Eklampsi.....	6
2.1.5. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi.....	7
2.2. İnsidans ve risk faktörleri.....	8
2.3. Patoloji.....	8
2.3.1. Kardiyovasküler değişiklikler.....	8
2.3.2. Hematolojik değişiklikler.....	9
2.3.3. Endokrin ve metabolik değişiklikler.....	11
2.3.4. Böbrek.....	12
2.3.5. Karaciğer.....	13
2.3.6. HELLP sendromu.....	14
2.3.7. Serebral patoloji.....	14
2.3.8. Plasental yataktaki histolojik değişiklikler.....	15
2.4. Patofizyoloji.....	16
2.4.1. Vazopressör ajanlara karşı artmış yanıt.....	16
2.4.2. Prostaglandinler.....	16
2.4.3. Nitrik oksit.....	17
2.4.4. Endotelin.....	18
2.4.5. Adrenomedüllin.....	18
2.4.6. Vasküler endotelyal büyüme faktörü.....	19
2.4.7. Genetik yatkınlık.....	20
2.4.8. İmmünojenik faktörler.....	21
2.4.9. İnflamatuar faktörler.....	21
2.4.10. Endotelyal hücre disfonksiyonu.....	22
2.5. Ürotensin-II.....	23
2.5.1. HÜ-II.....	23
2.5.2. HÜ-II reseptörü GPR14.....	23
2.5.3. Plazma hÜ-II seviyesi.....	24

2.5.4.Böbrek ve İdrar hÜ-II seviyesi.....	24
2.5.5.Ürotensin-II'nin biyolojik etkileri.....	24
3.MATERYAL VE METOD.....	27
4.BULGULAR.....	29
5.TARTIŞMA.....	37
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
7.ÖZET.....	47
8.SUMMARY.....	48
9.KAYNAKLAR.....	49

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Ahmet GÖÇMEN, tez danışmanım Doç.Dr. Özcan BALAT ve kliniğimizin değerli öğretim üyelerinden Doç.Dr. A. İrfan KUTLAR ve Yrd.Doç.Dr. Mehmet KARACA'ya teşekkür ederim.

Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan; Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. İbrahim SANAL, Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. İbrahim SARI, Üroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Faruk YAĞCI, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Ünsal ÖNER'e, tez çalışmamda yakın ilgi ve alakalarını esirgemeyen sayın Doç.Dr. Ayşe BALAT ve Adana Başkent Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya Laboratuvarı Sorumlusu Dr. Rüksen ANARAT'a, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğindeki tüm çalışma arkadaşlarıma saygılar sunarım.

Dr. Fuat AKSOY

Gaziantep Nisan 2003

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devleti
ACOG	: American College of Obstetrics and Gynecology
GH	: Gestasyonel hipertansiyon
SKB	: Sistolik kan basıncında
DKB	: Diastolik kan basıncında
AT-II	: Anjiotensin II
DOC	: Deoksikortikosteron
ANP	: Atrial natriüretik peptid
AST	: Serum aspartat aminotransferaz
ALP	: Alkalen fosfataz
NO	: Nitrik oksit
TX-A₂	: Tromboksan A ₂
PG-I₂	: Prostaglandin
L-NAME	: N-nitro-L-arginine methylester
ET	: Endotelin
AM	: Adrenomedullin
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktör
Ü-II	: Ürotensin-II
HÜ-II	: İnsan Ü-II
GPCR	: G proteini ile birleşik reseptör
PP Ü-II	: Pre-proürotensin II
NOS	: Nitrik oksit sentetaz
AFİ	: Amniotic fluid index
BPD	: Biparietal diameter
FL	: Femur length
AC	: Abdominal circumference

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekiller:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1: Ürotensin-II'nin yapısı.....	23
Şekil 2: Ürotensin-II'nin etki mekanizması.....	25
Şekil 3: Hastaların şikayetleri.....	30
Şekil 4: Hastaların yaşa göre dağılımı.....	31
Şekil 5: Hastaların gebelik sayısı dağılımı.....	32
Şekil 6: Hastaların gestasyonel yaş dağılımı.....	33
Şekil 7: Pretibial ödem ve şiddeti.....	34
Şekil 8: Hastaların klinik tanısı.....	36
Şekil 9: Serum hÜ-II değerleri.....	36
<u>Tablolar:</u>	
Tablo 1: Gebelikte görülen hipertansif hastalıkların sınıflandırılması.....	5
Tablo 2: Hastaların gebelik, abortus-küretaj, parite sayılarına göre dağılımı.....	32
Tablo 3: Hastaların kan basıncı değerleri.....	33
Tablo 4: Fetal ultrasonografi bulguları.....	34
Tablo 5: Fetal non-stress test bulguları.....	35
Tablo 6: Hastaların laboratuvar bulguları.....	35
Tablo 7: Hastaların serum hÜ-II değerleri.....	37
Tablo 8: Grup I'deki hastaların serum hÜ-II değerleri.....	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon, proteinüri ve ödem ile karakterize bir hastalıktır. Bu tablo konvülsiyonlarla birlikte görülürse eklampsi olarak tanımlanır.

Ülkemizde kayıtların yeterli düzeyde tutulmaması preeklampsinin hangi sıklıkta görüldüğü konusunda çeşitli sorunlara yol açarken, Amerika Birleşik Devleti'nde (ABD) tüm gebeliklerin %7 ile %10'nu etkilediği tahmin edilmektedir. Preeklampsi nullipar kadınların yaklaşık %20 kadarında ve kronik renal veya vasküler hastalıklı gebelerin %40'da sorun oluşturmaktadır (1-4).

Klinisyenin klasik parametrelerle yetinmesi durumunda, preeklampsi vakaları gözden kaçabilir. En sık rastlanan sorunlar; hastalığın geç tanınması, şiddetinin tam olarak değerlendirilememesi ve en uygun tedavi yönteminin seçiminde tereddüt edilmesidir. Bu nedenlerle günümüzde gebelikte hipertansiyon hala önemli maternal ve fetal mortalite ve morbidite sebebidir.

Preeklampsi 1900'lü yıllarda 'teoriler hastalığı' olarak isimlendirilmiştir. Ancak daha sonra terminolojide birliğin tam olarak sağlanamamasından dolayı, gebelikte komplikasyonlara yol açan hipertansif hastalıklar ve bunlara bağlı gelişen anormallikleri tanımlamak için 'gebelik toksemisi' terimi kullanılmıştır. Fakat yapılan çalışmalarda etyolojiyi gösterecek herhangi bir toksin bulunamamıştır. Antihipertansif ve antikonvülsan ilaçlar ile kombine tedavinin uygulanmaya başlandığı 1960'lı yıllara kadar maternal ve neonatal mortalite ve morbidite oranları oldukça yüksek seyretmiştir.

Preeklampsinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bugün için etyolojinin multifaktöriyel olduğuna inanılmaktadır (1-4). Günümüzde preeklampsinin nedeni hakkında en fazla üzerinde durulan konu 'endotelial hücre disfonksiyonu'dur (1-6). Spiral arteriyollerin yetersiz sitotroblastik invazyonu sonucu oluşan plasental iskemi ve hipoksiye sekonder gelişen vazopressör ajanların etkisi ile klinik tablo ortaya çıkar (2-7). Buna bağlı olarak gelişen plasental iskemi ve hipoksi maternal vasküler endotel

hücrelerinde aktivasyona veya disfonksiyona yol açar. Yeni çalışmalar sitokinler, lipid peroksitler ve serbest oksijen radikallerinin endotel disfonksiyonu oluşumunda potansiyel mediyatörler olarak rol oynadıklarını düşündürmektedir (4-6). Preeklampsi, endotelial hasara bağlı olarak meydana gelen yaygın vazospazm sonucu, değişik derecelerde çok sayıda organ disfonksiyonunun eşlik edebileceği bir klinik spektrum göstererek, maternal ve fetal komplikasyonlara yol açar.

ABD’de gebelikte karşılaşılan hipertansif hastalıklar maternal ölümlerin %17’inden sorumludur. Hipertansif hastalıklara bağlı ölü doğum veya neonatal ölümler ise %0.182 gibi yüksek mortalite oranına sahiptir. 1998 yılında ABD’de yayınlanan uluslararası sağlık merkezi istatistiklerine göre hipertansiyon gebelikte görülen en yaygın tıbbi risk olarak değerlendirilmiştir (2). Bu kadınların %8.4’ünde preeklampsi tespit edilmiş, maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin hala yüksek olduğu bildirilmiştir. ABD’de 1987 ile 1990 yılları arasında 1450 maternal ölüm saptanmış ve bu ölümlerin %18’nin gebelikte görülen hipertansif hastalıklar ve bunlara bağlı olarak gelişen komplikasyonların neden olduğu tespit edilmiştir (2).

Gebeliğin hipertansiyonu ne şekilde tetiklediği veya şiddetlendirdiği yıllarca süren yoğun araştırmalara karşın tam olarak bilinmemektedir. Hipertansif bozukluklar obstetride hala en belirgin ve çözümsüz problem olarak kalmaya devam etmektedir.

Bu çalışmanın amacı; daha önceden hipertansiyonu olmayan, preeklampsi yada eklampsi atağı geçirmemiş, kan basıncı ilk defa gebeliğinin 20. haftasından sonra yükselmeye başlayan pür preeklamptik ve eklamptik gebelerde, vazoaktif bir madde olan Ürotensin-II (Ü-II)’nin hastalığın fizyopatolojisindeki rolünü araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM:

Preeklampsi gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon, proteinüri ve ödem ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Bu tablo konvülsiyonlarla birlikte görülürse eklampsi olarak tanımlanır.

Eskiden hipertansiyon tanısında; sistolik kan basıncında (SKB) 30 mm Hg yada diastolik kan basıncında (DKB) 15 mm Hg ve üzerindeki artış, hastanın gebelikten önceki kan basıncı 140/90 mm Hg altında olsa bile tanısal bir kriter olarak kullanılmaktaydı. Bu gruptaki kadınlarda, gebelik boyunca klinik olarak çok fazla olumsuz değişiklikler oluşmamasından dolayı bu tanımlama artık kullanılmamaktadır (8-9). Ancak gelişebilecek potansiyel problemler düşünülerek bu hastalar yakından takip edilmelidir.

ABD’de, 2000 yılında yapılan Uluslararası Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı Çalışma Grubu Raporu’nun sonuçları, Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Cemiyeti (ACOG) tarafından 2002 yılında yayınlanan bülteninde yeniden ele alınmıştır. Bu rapora göre; daha önceden gebeliğin indüklediği hipertansiyon yada geçici (transient) hipertansiyon olarak bilinen tanımlama yerine artık gestasyonel hipertansiyon (GH) deyimini kullanılmaktadır (2, 4, 5). Günümüzde gebelik sırasında hipertansiyon tanısı için kan basıncının 140/90 mm Hg ve üzerinde olması gerekir (2-5).

Gebelikte görülen hipertansif hastalıkların sınıflandırılması Tablo 1’de özet olarak verilmiştir. Bunlar;

1. Gestasyonel hipertansiyon.
2. Preeklampsi – eklampsi.
3. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen pre-eklampsi.
4. Kronik hipertansiyon.

Ödem normal gebeliklerin %80’inde görülebilen ve fizyolojik temellere dayanan bir sorun olmasından dolayı bu gün için tanısal bir kriter olarak kullanılmamaktadır. Ayrıca

ödem preeklampitik gebelerde prognozun kötü olduğunu göstermez. Ancak preeklampsi tanısı alan hastalarda hastalığın şiddeti açısından bilgi verebilir.

2.1.1. Gestasyonel Hipertansiyon (GH): Tablo 1’de görüldüğü gibi, kan basıncının ilk defa gebelik sırasında 140/90 mm Hg ve üzerinde olması GH olarak tanımlanır. GH’da proteinüri gelişmez. Gebeliği sırasında kan basıncı yükselen, preeklampsi gelişmeyen ve postpartum 12. haftadan sonra tansiyonu normale dönen hastalar GH tanısı alırlar. GH’nun kesin tanısı ancak postpartum dönemde hipertansiyonun kendiliğinden düzelmesi ile konur. Bu hastalarda; baş ağrısı, epigastrik ağrı, trombositopeni gibi preeklampsi ile bağlantılı belirtiler gelişebilir. Bu nedenle hastalar yakından takip edilmelidir. Gebeliğin ikinci yarısından itibaren proteinürü olmadan kan basıncının belirgin olarak yükseldiğinin farkedilmesi anne ve fetus açısından oldukça tehlikelidir. Çünkü; GH’lu hastalarda eklampsi nöbetlerinin %10’u proteinüri gelişmeden önce görülmektedir (2). Bu nedenle kan basıncının yükselmeye başlaması ile birlikte anne ve fetus yüksek risk altına girer.

2.1.2. Preeklampsi: Vazospazm ve endotelial disfonksiyona sekonder olarak gelişen; hipertansiyon, proteinüri ve ödem ile karakterize gebeliğe spesifik bir sendromdur. Tablo 1’de görüldüğü gibi proteinüri preeklampsi için önemli bir belirtidir. 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzerinde protein atılımı ya da rastgele alınan idrar örneğinde 30 mg/dl (1+ dipstick) ve üzerindeki protein atılımı proteinüri olarak değerlendirilir. Şiddetli vakalarda bile proteinürünün derecesi 24 saatin üzerindeki zaman diliminde geniş bir aralıkta dalgalanabilir. Bundan dolayı rastgele alınan idrar örneği bariz proteinürü göstermekte yetersiz kalabilir. Şüpheli vakalarda 24 saatlik idrar toplanarak total proteinüri miktarı ölçülmeli ve hastalığın tanısı ve şiddeti açısından emin olunmalıdır (1-5).

Mc Cartney ve ark (2) hipertansif gebe kadınlardan elde edilen böbrek biopsi örnekleri ile yaptıkları geniş çaplı bir araştırmada, preeklampsiye karakteristik olan glomerüler lezyonların varlığında proteinürünün mutlaka var olduğunu tespit etmişlerdir. Burada önemli olan proteinüri ve glomerüler histolojik değişikliklerin gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkların gelişiminin sonlarında ortaya çıkmasıdır. Aslında preeklampsi klinik olarak ortaya çıkmadan 3 yada 4 ay önce patofizyolojik değişiklikler oluşmaya başlar (2-4). Preeklampsi tanısı için hipertansiyon ile birlikte proteinürünün görülmesi yeterlidir.

2.1.3. Şiddetli Preeklampsi: Şiddetli preeklampsinin bulguları Tablo 1’de gösterilmiştir. Bu bulguların varlığı yoğunlaştıkça gebeliğin terminasyon gereksinimi de o oranda artar. Burada önemli olan; hafif ve şiddetli preeklampsi arasındaki ayrımı yapmanın her zaman

Tablo 1: Gebelikte görülen hipertansif hastalıkların sınıflandırılması.**Gestasyonel Hipertansiyon:**

- İlk defa gebelik sırasında KB \geq 140/90 mm Hg olması
- Proteinürinin olmaması
- KB'nın postpartum 12. haftadan önce normale dönmesi
- Kesin tanının ancak postpartum dönemde konulabilmesi

Preeklampsi:**Hafif Preeklampsi;**

- Gebeliğin 20. haftasından sonra KB \geq 140/90 mm Hg olması
- Proteinüri \geq 300 mg/24 saat yada \geq + 1 dipstick

Şiddetli Preeklampsi;

- KB \geq 160/110 mm Hg
- Proteinüri \geq 5.0 gr/24 saat yada \geq +3 dipstick
- Oligüri (500cc/24h)
- Serum kreatinin $>$ 1.2 mg/dl
- Trombosit $<$ 100,000 mm³
- LDH'ın yükselmesi (mikroanjiopatik hemolize bağlı)
- ALT ve/veya AST yükselmesi
- İnatçı baş ağrısı, serebral ve görme bozuklukları, epigastrik ağrı
- Fetal gelişme geriliği
- Pulmoner ödem, siyanoz, kardiyak disfonksiyon

Eklampsi:

- Preeklampşik gebelerde başka bir nedene bağlı olmayan konvulziyonların olması

Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi:

- 20. gebelik haftasından önce proteinürisi olmayan hipertansif bir gebede proteinüri \geq 300 mg/24 saat olması veya 20. gebelik haftasından önce proteinürisi ve hipertansiyonu olan bir gebede kan basıncı yada proteinüride ani artış olması

Kronik Hipertansiyon:

- Gebelikten önce hipertansiyon yada 20. gebelik haftasından önce TA \geq 140/90 mm Hg veya 20. gebelik haftasından sonra teşhis edilip postpartum 12. haftadan sonra devam eden inatçı hipertansiyon

doğru olmadığıdır. Çünkü; hafif derecedeki preeklampsi hızla şiddetli preeklampsi haline dönüşebilir. Preeklampsinin tanısında hipertansiyon mutlaka gerekli ise de, yalnızca kan basıncı yüksekliği hastalığın şiddeti hakkında tek başına belirleyici olamaz. Örneğin; zayıf ve genç bir kadında kan basıncı 140/85 mm Hg ve 3+ proteinürü ile konvülsiyon atağı görülürken, kan basıncı 180/120 mm Hg gibi yüksek olan çoğu kadında konvülsiyon görülmeyebilir.

İnatçı baş ağrısı ve epigastrik ağrı gibi eklampsiye gidişi düşündürülen bulgular, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin bozulması, hematolojik parametrelerin anormal hale gelmesi hastalığın şiddetli olduğunu gösterir. 13 yıl boyunca 38.000'nin üzerinde gebenin takip edildiği bir çalışmada; sadece hipertansiyonu olan gebelerde DKB'nın 95 mm Hg ve üzerinde artışının fetal ölüm oranını kontrol grubuna göre yaklaşık 3 kat artırdığı ifade

edilmiştir (2). Gebelik sırasında hipertansiyon ve proteinürinin birlikte görülmesi ve hastalığın şiddetlenmesi perinatal mortalite ve morbidite riskini belirgin şekilde artırır (10).

Ağırlaşan hipertansiyon özellikle proteinüri ile birlikte ise daha kötü bir klinik seyire sahiptir. Şiddetli preeklampitik kadınlardaki fetal ölüm nedenlerinden %70'inden fazlası; geniş plasental infarktlar, küçük plasenta ve plasentanın erken ayrılması sonucu özellikle hastalığın geç döneminde meydana gelmektedir.

Proteinürinin artması hastalığın şiddetini artırır. Proteinüri 3+ ve üzerinde ise yada 24 saatte kaybedilen protein miktarı 5 gr ve üzerinde ise preeklampsinin şiddetli olduğunu gösterir. Ciddi renal etkilenmenin olduğu durumda zamanla glomerüler filtrasyon azalarak plazma kreatinin seviyeleri artar.

Epigastrik yada sağ üst kadranda ağrısı, hepatosellüler nekroz, iskemi ve ödem sonucu glisson kapsülünde oluşan gerilime bağlı olarak meydana gelmektedir. Bu karakteristik bulgu sıklıkla karaciğer enzimlerinin yükselmesi ile birlikte ve genellikle gebeliğin sonlandırılmasını gerektirir. Karaciğer infarktüsü yada hemorajinin neden olduğu subkapsüler hematoma bağlı olan ağrının artması karaciğerde rüptür olacağının ön belirtisi olabilir. Rüptür oldukça nadirdir ve çoğunlukla yaşlı ve hipertansif multipar kadınlarda gözlenir.

Trombositopeni, şiddetli preeklampsinin karakteristik bir bulgusudur ve kliniğin daha da kötüleştiğinin habercisidir. Trombositopeni genellikle şiddetli vazospazm sonucu gelişen mikroanjiopatik hemoliz, trombosit aktivasyonu ve agregasyonu nedeni ile oluşmaktadır. Hemoglobinemide, hemoglobinüri yada hiperbilirubinemi gibi majör hemoliz bulgularının görülmesi şiddetli preeklampsinin bulgularıdır.

Pulmoner ödemle birlikte kardiyak disfonksiyon ve belirgin fetal gelişme geriliği şiddetli hipertansiyonun diğer belirtileridir.

2.1.4. Eklampsi: Başka bir nedene bağlı olmayan konvülsiyonların preeklampitik kadınlarda görülmesidir. Konvülsiyonlar Grand-Mal tipte ve doğumdan önce, doğum sırasında yada doğumdan sonra görülebilir. Postpartum konvülsiyon genellikle ilk 48 saat içerisinde görülmekle birlikte, nullipar bir kadında postpartum 10 gün içinde görülebilir(11). Konvülsiyonlar genellikle; sağ üst kadranda ağrısı, ciddi baş ağrısı ve görme bozuklukları gibi şiddetli preeklampsinin belirtilerini takiben olduğundan dolayı bu semptomların görülmesi konvülsiyon atağının habercisi olarak değerlendirilmelidir. Genel olarak eklampsi önlenilebilir bir hastalıktır. Prenatal dönemde alınan önlemler sayesinde son

10 yılda görülme oranı ciddi anlamda azalmıştır. ABD’de yaklaşık 25 yıl öncesinde gebelikte eklampsi görülme insidansı yaklaşık olarak 1/700 civarında iken 1999-2000 yılları arasında bu oran 1/2300 olarak bildirilmiştir (2).

1977-1998 yılları arasında ABD’de eklampsinin en önemli komplikasyonları; plasentanın erken ayrılması %10, nörolojik bozukluklar %7, aspirasyon pnömonisi %7, pulmoner ödem %5, kardiyopulmoner arrest %4, akut böbrek yetmezliği %4 ve maternal ölüm %1 olarak bildirilmiştir. Eklamptik hastaların %40’da konvülsiyon başlamadan önce ödem olmadığı belirtilmektedir (12).

2.1.5. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi: Nedeni ne olursa olsun tüm kronik hipertansif hastalıklar preeklampsi yada eklampsi gelişimi için zemin oluşturabilirler. Bu bozukluklar gebeliğin ikinci yarısına kadar kontrol edilmemiş hastalarda, hastalığın tanı ve tedavisinde ciddi problemlere yol açabilir. Gebelikte kronik hipertansiyon tanısında kullanılacak parametreler Tablo 1’de gösterilmiştir. Bunlar;

1. Gebelikten önce KB \geq 140/90 mm Hg veya üzerinde olması,
2. Gestasyonel trofoblastik hastalığı olmayan bir gebe kadında, gebeliğin 20. haftasından önce TA \geq 140/90 mm Hg veya üzerinde olduğunun gösterilmesi,
3. Doğumdan uzun süre sonra kalıcı hipertansiyonun olması.

Kronik hipertansif hastaların çoğunda genellikle aile hikayesi mevcuttur. İlk gebelik dışında, bir önceki gebelikte hipertansiyon ve buna bağlı sorunların olması ve multiparite kronik hipertansiyon tanısı için iyi birer belirti olabilir. Gebeliğin ikinci yarısından sonra görülen bir hastada kronik hipertansiyon tanısı koymak güçtür. Çünkü; kan basıncı ikinci ve erken üçüncü trimesterde normotansif ve kronik hipertansif kadınların hepsinde düşme eğilimindedir. Üçüncü trimesterin ortalarına doğru kan basıncı tekrar eski seviyelerine yükselir. Kronik vasküler bir hastalığı olan ve gebeliğin 20. haftasında ilk kez kontrol edilen kadınlarda sıklıkla normal bir kan basıncı saptanır. Bununla beraber üçüncü trimesterde kan basıncı tekrar eski seviyelerine yükselmeye başlar. Bu durum GH yada kronik hipertansiyon tanısında zorluklara yol açar. Kronik hipertansiyon, kadınlarda hamile olsun yada olmasın mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Spesifik olarak kronik hipertansiyon sonucu; ventriküler hipertrofi, kardiyak dekompensasyon, serebrovasküler atak yada intrinsik renal hasar meydana gelebilir. Bazı genç kadınlarda hipertansiyon altta yatan renal parankimal hastalığa bağlı olarak gelişebilir. Kronik hipertansiyon ile komplike olan gebeliklerde, hastaların %25’inden fazlasında preeklampsi gelişir (13). Bu kadınların

fetuslarında gelişme geriliği ve intrauterin ölüm açısından risk artmıştır. Önceden kronik hipertansiyonu olan gebelerin özellikle 24. haftadan sonra klinikleri kötüleşmeye başlar. Eğer kliniğe proteinüri eklenirse hastalarda kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi gelişir. Sıklıkla bu durum pür preeklampsiye göre gebeliğin daha erken dönemlerinde meydana gelir ve daha ciddi olmasının yanında çoğu vakada fetal gelişme geriliği oluşur.

2.2. İNSİDANS VE RİSK FAKTÖRLERİ:

Preeklampsi nullipar kadınlarda daha sık görülür. Kadınlarda ilerleyen yaşla birlikte kronik hipertansiyon görülme oranı artar ve bu gruptaki hastalar preeklampsi gelişimi için daha büyük risk altındadırlar. Preeklampsi tüm gebeliklerin ortalama %5 ile %7’de görülür. Kronik hipertansiyon hikayesi, anne yaşının 18 altında yada 35 üzerinde olması, nulliparite, yaşlı multipar gebelik, çoğul gebelik, düşük sosyo-ekonomik durum, obesite, siyah ırk, genetik ve çevresel faktörler etyolojide suçlanan bazı risk faktörleridir (1-5, 14). Coğrafi yüksekliğin preeklampsi oranını artırdığı bildirilmiştir (15). İkiz gebeliği olan kadınlarda preeklampsi görülme oranının tekil gebeliğe oranla yaklaşık 2.5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (16). Buna ilaveten GH olan kadınlarda; ikiz gebeliği olanlarda tekil gebeliklere göre yeni doğanda komplikasyon oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Gebelik sırasında sigara içilmesi çeşitli sorunlara yol açarken gebeliğe bağlı hipertansiyon riskini azalttığı tespit edilmiştir (17). Ayrıca plasenta previa’nın gebeliğe bağlı hipertansif hastalık riskini azalttığı iddia edilmektedir (18).

2.3. PATOLOJİ:

Şiddetli preeklampsi ve eklampside, vazospazm ve iskemi sonucunda organ ve sistemlerde bir takım fonksiyonel sorunlar oluşur. Annede; kardiyovasküler, hematolojik, endokrin ve metabolik, bölgesel kan akımında değişiklikler ve bunu takip eden end-organ fonksiyonlarında bozukluklar meydana gelir. Fetal etkilenmenin temel nedeni ise; utero-plasental perfüzyonun bozulmasıdır.

2.3.1. Kardiyovasküler Değişiklikler: Temel olarak; hipertansiyonun neden olduğu artan kardiyak ard yük ile bağlantılıdır. Kardiyak ard yükün artması, patolojik olarak gebelikte azalan hipervolemi veya kullanılan intravenöz kristaloid yada onkotik sıvılara bağlı olarak kardiyak ön yüküde etkiler. Ard yükün artması akciğerde sıvı ekstrasvazyonuna ve sonuçta akciğer ödemeine yol açar. Hipertansiyonun kontrol edilmemesi ve olayın ilerlemesi zamanla tüm vücutta bir takım sorunlar yaratır.

400 nullipar kadının erken hamilelik döneminde doppler ekokardiyografi yöntemiyle yapılan bir çalışmada; gebeliklerin takibi sırasında 24 kadında GH, 20 kadında da preeklampsi gelişmiştir (19). Normotansif kadınlara göre GH ve preeklampsi gelişen hastalarda klinik teşhisten önce erken gebelik döneminde uygulanan dopplerde kardiyak outputun belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Ancak total periferik direnç preklinik dönemde belirgin olarak farklı değildir. Klinik olarak preeklampsi tanısı alan grupta kardiyak outputda belirgin bir azalma ve periferik dirençte artma belirlenmiştir. GH gelişen hastalarda ise; klinik hipertansiyon öncesi ve hipertansiyon süresince kardiyak outputun belirgin olarak yükseldiği gözlenmiştir. Preeklampsi kadınlarda hepsinde de kardiyak fonksiyon hiperdinamik olup, sol ventrikül dolma basıncı belirgin olarak değişmektedir.

Kan Hacmi: Hemokonsantrasyon preeklampsi ve eklampsinin temel taşlarından birisidir. Ortalama boyutlardaki normal gebeliğe sahip bir kadın gebeliğin son döneminde yaklaşık 5000 ml kan hacmine sahipken, gebe olmayanlarda kan hacmi 3500 ml kadardır. Preeklampsi ve özellikle eklampsi kadınlarda gebeliğin geç döneminde görülen yaklaşık 1500 ml'lik bu kan hacmi artışı olmaz. Kan volümünün gerçekte artmaması muhtemelen vasküler permeabilitedeki artış ile dahada kötüleşen yaygın vazokonstriksiyon sonucudur. GH'lu hastalar ise normal kan hacmine sahiptir (20).

Hematokrit değerlerindeki akut düşmenin sebebi daha çok doğumdaki kan kaybı yada bazen oluşan şiddetli eritrosit yıkımıdır. Eklampsi kadınlarda intravasküler kompartman genellikle tam dolu değildir. Vazospazm kan volümü ile dolması gereken aralığı daralmıştır ve bu azalma doğumdan sonra vasküler sistem tipik olarak genişlediği zaman kan volümü artması ve hematokrit seviyesinin düşmesine kadar sabit olarak sürer. Bu nedenle preeklampsi kadınlarda vazokonstriksiyon sonucu oluşan relatif volüm fazlalığı, yapılan yoğun sıvı replasmanına ve doğumdaki normal kan kaybına oldukça duyarlıdırlar.

2.3.2. Hematolojik Değişiklikler:

1. Koagülasyon Sistemi: GH'lu hastada preeklampsi yada plasenta dekolmanı gibi bir patoloji gelişmez ise protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, plazma fibrinojen ve fibrin yıkım ürünleri normal seviyelerdedir ve bu tür rutin koagülasyon testleri ancak komplike durumlarda yapılmalıdır (21). Preeklampsi ve özellikle eklampside intravasküler koagülasyon ile ilişkili farkedilmesi güç değişiklikler ve eritrosit yıkımı görülebilir. Şiddetli preeklampsi ve eklampsi hastalarda karaciğerde gelişen bozukluklara bağlı olarak koagülasyon sistemi etkilenebilir. Protrombin ve K vitamini üretiminin azalmasına

bağlı protrombin zamanında uzama, intravasküler hemoliz ve kanamaya meyil artmaktadır (22).

2. Trombositopeni: Trombosit sayısının $150.000/\mu\text{L}$ altında olmasıdır. Bu sayının $100.000/\mu\text{L}$ altında olması şiddetli trombositopenidir. Maternal trombositopeni preeklampitik ve eklampitik kadınlarda akut olarak gelişebilen ve en sık görülen koagülasyon sistemi anormalliğidir. Şiddetli trombositopeni gelişen hastalarda gebelik kısa süre içerisinde sonlandırılmalıdır ve öncelikle vajinal doğum düşünülmelidir. Trombositopeni doğumdan sonraki 3 ile 5 gün içinde normal seviyelerine ulaşmaktadır. Maternal trombositopeni hastalığın şiddeti ve süresine bağlıdır. Trombositopeninin ana nedeni; trombosit aktivasyonu, tüketimin artması ve trombosit yapımının yıkımı karşılayamamasıdır. Preeklampitik gebelerde normal gebelere oranla trombosit agregasyonunda azalma meydana gelir. Ayrıca trombosit bağlayan immüno globulinlerin preeklampitik anne dolaşımında artarak trombosit fonksiyonunu bozmaktadır (23). Trombopoietin megakaryositlerden salgılanan, trombositlerin oluşumunu stimüle eden bir sitokindir ve trombositopenisi olan şiddetli preeklampitik hastalarda salınımı artmaktadır (24). Maternal trombositopeninin neonatal trombositopeniye yol açmayacağı bilinmektedir. Genel olarak trombosit sayısı ne kadar düşüğe maternal ve fetal ölüm ve hastalık riski o kadar artar (22). Bu duruma yükselen karaciğer enzimleri de eklenirse oluşan tabloya HELLP Sendromu adı verilir.

3. Hemoliz: Şiddetli preeklampsi ve eklampsiye eşlik eden trombositopeni, hemoliz, şizositoz, sferositoz, retikülositoz, hemoglobüri ve hemoglobinemi ile karakterize olan eritrosit yıkımı ile birlikte görülebilir. Bunun nedeni kısmen mikroanjiopatik hemolize bağlıdır. Preeklampitik hastalarda vazospazm endotelial bozukluğa yol açarak trombosit birikimi ve fibrin depolanmasına neden olmaktadır. HELLP Sendromlu hastalarda eritrosit membran akışkanlığının fragilitiyi artırarak hemolize zemin hazırladığı öne sürülmüştür. Ayrıca eritrosit membran değişikliklerinin pıhtılaşmayı artırıcı etkisinin hemolize neden olabileceği gösterilmiştir (2, 25).

4. Diğer Pıhtılaşma Faktörleri: Şiddetli preeklampsi veya eklampside; tüketim koagülopatisine zemin hazırlayan plasenta dekolmanı yada karaciğer patolojisine bağlı oluşan şiddetli kanama gibi bir neden yoksa, suda eriyebilen pıhtılaşma faktörlerinden herhangi birinin ciddi yetersizliği yada eksikliği çok nadir olarak görülür. Kronik hipertansiyonu olan ve preeklampsi gelişen kadınlarda preeklampsi gelişmeyen kadınlara

göre serum antitrombin-III seviyesi daha düşüktür. Fibronektin; vasküler endotel hücre bazal membranı ile bağlantılı, glikoprotein yapıda bir madde olup preeklampitik gebelerde yükseldiği gösterilmiştir (26). Bu gözlem; preeklampsinin neden olduğu vasküler endotelyal hasar sonrasında hematolojik değişikliklerin oluşabileceğini düşündürmektedir. Hiperkoagülasyona neden olan pıhtılaşma faktör bozuklukları yada bunların mutasyonları da erken başlayan preeklampsi ile bağlantılı olabilir.

2.3.3. Endokrin ve Metabolik Değişiklikler:

1. Endokrin Değişiklikler: Normal gebelikte; Renin, Anjiotensin-II (AT-II) ve Aldosteron'un plazma seviyeleri artar. Preeklampitik hastalarda sodyum tutulumu ve hipertansiyonun etkileri ile bu hormonların plazma seviyeleri azalmaktadır. Bu nedenle preeklampitik kadınlar infüze edilen sodyumu vücuttan yeterli miktarda atamazlar.

Deoksikortikosteron (DOC) potansiyel bir minerolokortikoiddir ve gebeliğin üçüncü trimesterinde plazmada progesteronun dönüşümü ile belirgin şekilde artar. Preeklampitik hastalarda; gebelikte zaten var olan sodyum tutulumu ve hipertansiyonun serum DOC seviyesini azaltamaması sonucu sodyum retansiyonu iyice belirginleşir. Normal gebelikte azalan plazma osmolalitesine rağmen vazopressin seviyeleri normaldir.

Atrial Natriüretik Peptit (ANP) normal hamilelik sürecinde hafifçe artar. ANP kan basıncının yükseldiği durumlarda kalpte atriumlarda meydana gelen gerilime bağlı olarak salgılanan vazoaaktif bir maddedir. ANP'nin temel etkisi vücuttan sodyum ve su atılımını muhtemelen aldosteron, renin aktivitesi, AT-II ve Vazopressin etkisini inhibe ederek yapar. ANP salınımı preeklampitik hastalarda dahada artmıştır. Artan ANP dolaşımında volüm genişlemesine yol açarak kardiyak outputta belirgin bir artışa neden olur. Sonuçta hem normotansif hem de preeklampitik kadınlarda periferik vasküler dirençte azalmaya yol açar. Bu durum preeklampitik hastalarda kısmende olsa volüm yükselmesini takiben oluşan periferik vasküler dirençteki azalmayı açıklayabilir.

2. Sıvı ve Elektrolit Değişiklikleri: Ekstrasellüler sıvı hacminin artmasına ödem denir. Şiddetli preeklampitik ve eklampitik kadınlarda; sıklıkla kendini ödem ile belli eden ve gebelikte normal olarak görülen artmış volümün ötesinde bir artış vardır. Patolojik volüm genişlemesinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Endotel hasarı olan kadınlarda proteinüriye bağlı olarak plazma onkotik basıncı azalmıştır ve bu durum intravasküler sıvının interstisyuma kaçışına yol açar. Bu sıvı kaçışı normal gebelerde de görülebilen ödemi iyice belirginleştirir. Preeklampitik hastalarda elektrolit konsantrasyonlarında normal

gebe kadınlara göre belirgin bir farklılık görülmez. Ödem preeklampitik gebelerde prognozun kötü olduğunu göstermez. Ancak ödemin olmaması da prognoz açısından olumlu bir sonuç değildir.

2.3.4. Böbrek: Normal hamilelik boyunca böbrek kan dolaşımı ve glomerüler filtrasyon hızı artar. Preeklampsi gelişimi ile birlikte böbrek perfüzyonu ve glomerüler filtrasyon hızı azalır. Bu azalma özellikle şiddetli preeklampside daha da artar. Plazma ürik asit seviyesi preeklampitik kadınlarda glomerüler filtrasyon hızı ve kreatinin klerensindeki azalmaya bağlı olarak hastalığın şiddeti arttıkça tipik olarak artar. Preeklampitik kadınların çoğunluğunda azalan plazma hacmine bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızı hafif yada orta derecede azalır ve sonuçta normal gebelikteki plazma kreatinin değeri olan 0,5 mg/dl'nin 2 katına çıkar. Bazı şiddetli preeklampitik hastalarda plazma kreatinin değerleri gebelik dışı normal değerlerin çok üzerinde olup 2-3 mg/dl'ye kadar yükselebilir. Bu şiddetli vazospazmın sebep olduğu intrinsik renal değişikliklere bağlıdır. İdrar osmolalitesi, idrar/plazma kreatinin oranı, fraksiyonel sodyum atılımına bakıldığında olayın prerenal kaynaklı olduğu görülür. Oligürisi olan preeklampitik kadınlarda yoğun intravenöz sıvı ve elektrolit tedavisinin başta akciğer ödemi gibi bir takım sorunlara yol açacağı bilinmelidir. Bu hastalara düşük doz dopamin infüzyonu yapıldığında oluşan vazodilatör etkiden dolayı; idrar çıkışı, fraksiyonel sodyum atılımı ve kreatinin klerensi artar. Preeklampitik hastalarda böbrekte artan tubuler reabsorbsiyon nedeniyle üriner sodyum ve kalsiyum atılımı azalır. Doğumdan sonra eğer hipertansiyonun nedeni kronik renovasküler hastalık değilse renal fonksiyonun tamamen iyileşmesi beklenir. Eğer hastalarda renal kortikal nekroz gelişirse lezyon hafif olsa bile böbrek fonksiyonları tamamen iyileşmez (27).

1. Proteinüri: Preeklampsi ve eklampsiyi tanımlayabilmek için bir dereceye kadar proteinüri olmalıdır. Proteinüri çoğunlukla geç gelişir ve bazı kadınlarda daha proteinüri gelişmeden doğum olmaktadır. Meyer ve ark. (28) 24 saatlik idrarda total proteinin ölçülmesi gerektiğini vurgulamışlar ve üriner dipstick yöntemi ile 1+ ve üzerindeki değerlerin vakaların %92'de 24 saatte en az 300 mg proteinüriyi göstereceğini bildirmişlerdir. Eser miktarda yada negatif proteinüri, hipertansif kadınların sadece % 34'ünde görülür. Ayrıca dipstick yönteminde 3+ veya 4+ proteinüri saptanan vakaların sadece %36'ında şiddetli preeklampsi geliştiği bildirilmiştir. Normalde albüminden daha büyük moleküler ağırlığa sahip protein yapıdaki maddeler glomerül tarafından filtre

edilemediği için idrara geçemezler. Glomerülopatilerde albümin ile birlikte çoğu büyük moleküler ağırlıklı proteinlere karşı geçirgenlik artmıştır ve hemoglobin, globulin, transferrin gibi büyük moleküler ağırlıklı protein yapıdaki maddelerinde idrar ile atılımı artar. Preeklampitik hastalarda hastalığın nedeni glomerüller bir patolojiye bağlı değilse albüminden daha büyük moleküler ağırlığa sahip bu proteinler idrarda görülmezler.

2. Anatomik Değişiklikler: Böbrek biopsilerinde yapılan elektron mikroskopisi çalışmalarında; glomerüller kapiller endotelinde şişme, bazal membranda kalınlaşma ve altında fibriler depozitlerin olduğu gözlenmiştir. Bu değişikliklere protein yapısındaki maddelerin subendotelyal bölgede birikimi eşlik etmektedir. Glomerüllerde oluşan bu patolojik değişikliklere 'Glomerüller Kapiller Endotelyozis' adı verilmiştir. Endotelyal hücrelerdeki şişme glomerüller kapiller damar lümenlerine bası yaparak kısmen yada tam olarak daralmaya yol açarlar. Bazal lamina ile endotel hücreleri arasında ve bu hücreler içerisinde fibrinojen ve türevleri homojen ve yoğun bir şekilde birikmiştir. Kincaid ve Smith (29) bu değişikliklerin doğumdan sonraki ilk haftada hızlı bir şekilde ortadan kalktığını göstermişlerdir. Renal tübüler lezyonlar şiddetli preeklampitik ve eklampitik hastalarda sık olarak görülmektedir. Glomerüller filtratdan reabsorbe edilen hemoglobin gibi protein yapıdaki maddelerin hücrelerde birikimi ile dejeneratif değişiklikler meydana gelebilir. Zamanla toplayıcı tubuluslar tıkanarak renal tubuler nekroz ve sonuçta akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Hastalarda oligüri, anüri, hızlı gelişen azotemi ile karakterize böbrek yetmezliği tablosu oluşur. Haddad ve ark. (30) HELLP Sendromu olan 183 hastanın %5'inde akut böbrek yetmezliği geliştiğini bildirmişlerdir. Renal kortikal nekroz geriye dönüşü olmayan bir patolojidir.

2.3.5. Karaciğer: Şiddetli preeklampitik hastalarda zamanla karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklikler olmakta ve AST (Serum Aspartat Aminotransferaz) seviyesi yükselmektedir. Serum karaciğer enzimlerindeki artışın en muhtemel nedeni; karaciğer loblarının periferinde gelişen periportal hemorajik nekrozdur. Bu hastalarda ciddi hiperbilirubinemi sık görülmez. Serum ALP (Alkalen Fosfataz) seviyesi büyük kısmı plasenta kaynaklı ısıya dayanıklı ALP'a bağlı olarak artar. Barton ve ark. (31) HELLP Sendromlu hastalarda yapılan karaciğer biopsilerinde geniş lezyon alanlarının nadiren görülebileceğini ve laboratuvar bulguları ile karaciğerin histopatolojik görünümü arasında herhangi bir korelasyon olmadığını bildirmiştir. Bu lezyonların kanaması karaciğer rüptürüne yada karaciğer kapsülü altına yayılarak subkapsüler hematoma yol açabilir. Her iki durumda da

ciddi sağ üst kadran ağrısı olmaktadır. Karaciğerde rüptür olmayan kanamalarda subkapsüler hematomdan şüphelenilmelidir. Yapılan geniş çaplı bir çalışmada; preeklampsi ile bağlantılı spontan hepatik rüptür gelişen 121 hastada mortalite oranı %30 olarak bildirilmiştir (32).

2.3.6. HELLP Sendromu: Preeklampsi ve eklampside karaciğerin etkilenmesi ciddi bir durumdur. Sıklıkla hemoliz ve trombositopeni ile birlikte böbrek ve beyin gibi diğer organlarında etkilenmesi sonucu oluşan tabloya HELLP Sendromu denir. HELLP Sendromu; hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve düşük trombosit seviyesi olarak tanımlanır ve şiddetli preeklampitik ve eklampitik hastaların yaklaşık %20'inde görülmektedir (33). Yapılan başka bir çalışmada 437 preeklampitik hasta takip edilmiş; HELLP sendromu ve sağ üst kadran ağrısı olan 33 hastanın 13'de görüntüleme yöntemleri ile subkapsüler hematoma saptanmıştır (34). HELLP Sendromlu kadınların daha sonraki gebeliklerinde de farklı sonuçlar görülmektedir. Sibai ve ark. (35) daha sonraki gebeliklerde HELLP Sendromu'nun tekrarlama oranının %3 olduğunu bildirmelerine karşılık, Sullivan ve ark. (36) bu oranın %27 olduğunu bildirmişlerdir.

2.3.7. Serebral Patoloji: Preeklampsiye bağlı gelişen ana postmortem lezyonlar; ödem, hiperemi, fokal anemi, tromboz ve kanamadır. GH'u olan bir kadında da bu patolojilerden herhangi birisi görülebilir. Serebral lezyonlar kronik hipertansiyonu olan hastalarda daha yaygındır. Kanama dışındaki lezyonlar eklampitik hastalarda preeklampitik hastalara göre daha fazla görülmektedir ve mortalitesi oldukça düşüktür. Yapılan radyolojik çalışmalarda en sık görülen lezyon, serebral kortekste bulunan hipodens alanlardır ve otopsilerde saptanan peteşiyel kanama ve infarktüs gibi lezyonların serebral kortekste görülen hipodens alanlar olduğu bildirilmektedir (2). İskemik nekroz yada hiperperfüzyon buna neden olmakla birlikte konu hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Genellikle beyinde dikkate değer değişiklikler posterior serebral arterin beslediği alanlarda olmaktadır. Bu bulgular bazı eklampitik kadınlarda konvülsiyonun nedenini açıklayabilir. Verilerin hepsinde prodromal nörolojik belirtiler ve konvülsiyonların bu lezyonlarla bağlantılı olabileceğini göstermektedir (2). İskemik ve peteşiyel subkortikal lezyonların lokalizasyonu ve büyüklüğü muhtemelen eklampsi görülme sıklığını etkilemektedir. İntrakraniyal kanama ve koma ciddi serebral komplikasyonlarıdır.

1. Körlük: Şiddetli preeklampside görme bozuklukları sık olmakla birlikte körlük tek başına nadiren görülür. Değişik derecelerde amarozi olan pek çok kadında radyolojik

olarak oksipital lobda yaygın hipodens alanların olduğu gösterilmiştir. 14 yıllık bir periyotta şiddetli preeklampsi ve eklampsi geçiren hastaların sadece 15 tanesinde oksipital korteksde fokal ödem ve peteşiyal kanamalardan dolayı kortikal körlük meydana gelmiştir(38). Körlük 4 saat ile 8 gün arasında sürmüş fakat hastaların hepside tam olarak iyileşmişlerdir. Görme bozuklukları retinal arter vazospazmı ile bağlantılı olabilir (39). Belfort ve ark. (40) preeklampitik hastalarda 6 gr magnezyum sülfatın bolus tarzında verilmesinden sonra retinal arterde serebral damarlardaki gibi vazodilatasyon olduğunu bildirmişlerdir. Retinada ayrılma görme duyusunu etkileyebilir. Serebral korteksde kanama olan bazı hastalarda görme duyusu değişik derecelerde etkilenmekle birlikte prognoz oldukça iyidir ve genellikle bir hafta içerisinde görme normale döner.

2. Serebral Ödem: Santral sinir sistemi komplikasyonlarından olan serebral ödem yaygın olarak görülen komplikasyondur. Bazı vakalarda küntlük ve konfüzyon majör özelliklerdir. Yaygın serebral ödem sonucu tehlikeli bir komplikasyon olan beyin sapı herniasyonu gelişebilir. Eklampitik hastaların yaklaşık %6'sında semptomatik serebral ödem geliştiği bildirilmiştir (37). Ödem dışında görülen diğer semptomlar sırası ile; letarji, konfüzyon, bulanık görme ve komadır.

2.3.8. Plasental Yataktaki Histolojik Değişiklikler: Preeklampsiye bağlı olarak perinatal mortalite ve morbiditede ki artışın ana nedeni vazospazm sonucu plasental perfüzyonun azalmasıdır. Normal gebelerde myometrial spiral arteriollerin ortalama çapı 500 µm iken, preeklampitik hasta grubunda bu oran 200 µm olup preeklampitik gebelerde spiral arter çapı normal gebelere oranla daha incedir. Bu durum uteroplazental dolaşımı etkileyebilir (2).

Preeklampitik gebelerin uteroplazental arterlerindeki lezyonlar lipid yönünden zengindir. Eskiden akut aterosiz olarak adlandırılan bu lezyonların yapısı hakkında günümüzde kesin bir fikir birliği yoktur. Klasik olarak normal gebelikte spiral arterler endovasküler trofoblastlar tarafından invaze edilir. Preeklampside endovasküler trofoblastlar myometrial damarları değil de desidual damarları invaze ederler. Uteroplazental yerleşim yerinden alınan arterlerde yapılan elektron mikroskopu çalışmalarında; endotel hasarı, plazma içeriğinin damar duvarında birikimi, myointimal hücrelerde proliferasyon, myointimal hücrelerde ve makrofajlarda lipid birikimi ve medial nekroz gibi erken preeklampitik değişiklikler olduğunu bildirmişlerdir. Spiral arterlerin yetersiz invazyonunun derecesi hipertansif bozukluğun şiddeti ile ilişkilidir. Hatalı trofoblastik invazyon ne kadar fazla ise hastalığın şiddeti de o kadar artmaktadır (41).

2.4. PATOFİZYOLOJİ:

Vazospazm preeklampsinin patofizyolojisindeki temel olaydır (1-6). Damarlardaki kontraksiyon sonucu oluşan daralma kan akışına direnci artırarak arteriyel hipertansiyona yol açar. Vazospazmın direk kendisi de tek başına damarlarda hasara neden olabilir. AT-II gibi vazopressör ajanlar damar duvarında bulunan endotelial hücrelerde büzölmeye neden olur. Bu değişimler; endotelial hücre hasarına, trombosit, fibrinojen ve fibrin gibi maddelerin interendotelial hücre sızıntısı sonucu subendotelial olarak birikimine yol açar (2). Oluşan bu vasküler değişiklikler dokularda lokal hipoksi, kanama, nekroz ve beslenme bozukluğuna yol açarak organ yetmezliği meydana gelebilir.

2.4.1. Vazopressör Ajanlara Karşı Artmış Yanıt: Renin-Anjiotensin-Aldosteron sistemi fizyolojik ve patofizyolojik durumlarda, renal fonksiyon ve arteriyel kan basıncının sağlanmasında önemli rol oynar. Normalde gebelerde; plazma Renin konsantrasyonu, Renin aktivitesi ve AT-II seviyeleri yükselirken; Norepinefrin, AT-II ve Vazopressin gibi vazopressör ajanlara karşı vasküler duyarlılık azalmaktadır. Normotansif kadınlarda AT-II'nin pressör etkisine karşı vasküler duyarlılık azaldığı halde, daha sonradan GH tanısı alan gebelerde hipertansiyonun ilk evresinden haftalar öncesinde bu refraktör etki ortadan kalkmaktadır. Erken preeklampitik dönemde ise vazopressör ajanlara karşı oluşan vasküler duyarlılık artmaktadır (2-6).

Gebeliğin 28-32 haftaları arasında standart vazopressör etkiyi provake etmek için 8 ng/kg/dk'dan daha fazla AT-II gerekli olan kadınların %90'ı hamilelik boyunca normotansif kalabilirler. Oysa 8 ng/kg/dk'dan daha az AT-II infüzyonu sonucu normotansif kalan kadınların ise % 90'da hamileliğin ilerleyen dönemlerinde hipertansiyon gelişmektedir. Kronik hipertansiyonu olan gebelerde de AT-II'ye karşı olan vasküler duyarlılık artmaktadır (2).

Renin-Anjiotensin-Aldosteron sisteminin preeklampside renal fonksiyon ve arteriyel basıncın regülasyonundaki etkisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (2). Preeklampitik gebelerde AT-II'nin dolaşımdaki seviyesi normal sınırlarda olabilmesine karşın, artan vasküler duyarlılığa bağlı olarak uteroplental perfüzyon basıncı ve renal kan akımında azalma olur. AT-II'nin vazopressör etkisi; TX-A₂ sentezinde artışa ve NO ile PG-I₂ sentezinde azalmaya bağlı olarak artabilir (7).

2.4.2. Prostaglandinler (PG): Daha önceden yapılan çalışmalarda, damarların endotel tabakasında yapılan prostaglandin benzeri maddelerin vasküler duyarlılığı azalttığı yada

düzenlediği gösterilmiştir. Gebelik sırasında prostaglandin ve benzeri maddelerin vasküler reaktiviteyi hangi mekanizma ile düzenlediği hala tam olarak bilinmemektedir (2-4). Normal gebelikte AT-II'ye karşı gelişen relatif duyarsızlık yüksek doz prostaglandin sentez inhibitörleri ile ortadan kaldırılmaktadır. Prostaglandin (PG-I₂) ve Tromboksan A₂ (TX-A₂) araziidonik asitten sentezlenen temel prostaglandinlerdir. PG-I₂ vazodilatör, trombosit agregasyonunu azaltıcı ve antiinflamatuvar etkiye sahipken, TX-A₂ buna tam ters etkilidir. Normal gebelere göre preeklampitik gebelerde PG-I₂ seviyesi belirgin derecede düşerken, TX-A₂ seviyesinde belirgin olarak artış olmaktadır (6). Liu ve ark. (42) maternal ve fetal dolaşımında PG-I₂ seviyesinin azaldığını, TX-A₂ seviyesinin ise önemli derecede yükseldiğini, bununda preeklampsinin patofizyolojisinden sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir. Bu durum vazokonstriksiyona ve infüze edilmiş AT-II gibi vazopressör ajanlara karşı vasküler duyarlılığın artmasına yol açar. Daha önceden preeklampsi hikayesi olan yada kronik hipertansiyonu olan gebelerde yapılan bir çalışmada; erken gebelik döneminde 80 mg aspirin verilmesi ile TX-A₂ seviyesinde %75, buna karşılık PG-I₂ seviyesinde %-20, PG-E₂ seviyesinde %30 azalmaya yol açarak AT-II'ye olan vasküler duyarlılığı onardığı bildirilmiştir (2). Vazodilatör ve vazokonstriktör prostaglandin deriveleri arasındaki fonksiyonel dengesizlik preeklampsideki vasküler cevap kaybı ve vazokonstriksiyonun ana sebebi gibi görülmektedir. Bu durum vasküler reaktivitenin vazoaktif prostaglandinlerin düzenli üretimleri ve metabolizmaları tarafından dengelenebildiğini göstermektedir (2-6).

2.4.3. Nitrik Oksit (NO): NO, vasküler endotel hücreleri tarafından NO Sintetaz enzimi ile L-Arjininden sentezlenir. Güçlü vazodilatör etkiye sahip bir maddedir. Düz kas hücre proliferasyonu, lökosit adezyonu, trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve damarlarda süperoksit radikallerine karşı koruyucu etkilidir (43). Vasküler tonusun regülasyonunda önemli rol oynar (44). Sıçanlarda, NO'in ikinci habercisi olan siklik GMP (cGMP) ile son ürünleri olan nitrit ve nitratın dolaşımında ve üriner yolla atılımında önemli derecede yükselme olduğu gösterilmiştir (6). NO; insanlarda utero-plasental yataktaki damarlarda vazodilatasyona yol açarak basıncı düşürmekte ve böylece fetoplazental perfüzyonun sağlanmasında önemli rol oynamaktadır. Ayrıca renal vazodilatasyona yol açarak böbrek perfüzyonunu artırmaktadır (6, 44). Gebe hayvanlarda yapılan bir çalışmada; NO'nun dolaşımdan çekilmesinin preeklampsi benzeri klinik bulgulara sebep olduğu gösterilmiştir (45). Normotansif, GH, hafif ve orta şiddetli preeklampitik hastalara göre şiddetli

preeklampitik hastalarda, NO üretiminin önemli derecede arttığı ve bu artışın vasküler dolaşımın sağlanmasında kompanse edici bir faktör olduğu bildirilmiştir (46). Bir NO inhibitörü olan L-NAME (N-nitro-L-arginine methylester) ile yapılan hayvan çalışmalarında; ortalama arteryel basıncının arttığı, kalp atım hızının azaldığı, vazopressör ajanlara karşı olan vasküler duyarlılığın arttığı saptanmıştır. NO eksikliği yada azalan konsantrasyonları gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların etyolojisinde rol oynayabilir (44). Preeklampitik hastalarda hipertansiyonun ilk evresinde NO yapımının yada salınımının azaldığı gösterilememiştir (47). Bu bulgular preeklampitik hastalarda NO düzeyindeki değişikliklerin hipertansiyonun ana nedeni olmayıp devamında gelişen kompensatuar bir mekanizma olabileceğini göstermektedir (2, 48, 49).

2.4.4. Endotelin (ET): Bilinen en güçlü vazokonstriktör ajanlardan biri olan endotelinlerin insanlarda 3 farklı tipi mevcuttur. ET-1 sadece insan endotel hücrelerinden üretilir. İnsanlarda olduğu gibi çoğu memelilerde ET-2 böbrekte, ET-3 ise nöral dokularda yapılmaktadır. ET-1 vasküler düz kaslarda protein kinaz C yolağı ile hücre içi kalsiyumunu artırarak vazokonstriksiyona yol açar (51). Uterin ve vasküler düz kas hücrelerinde kontraktıl ve mitojenik etkilidir. Normal gebelikte ET-1 ile birlikte buna zıt etkili olan NO uterin sirkülasyondaki vasküler tonusun ayarlanmasında ve plasental perfüzyonun sağlanmasında önemli rol oynarlar (49).

Normal gebelere göre preeklampitik gebelerde endotelial hasar sonucu vasküler ET-1 yapımı oldukça artar ve plazma seviyesinin 2-3 katına çıkar. ET-1 yapımının artması vazokonstriksiyon sonucu hipoksiye neden olarak endotelial hücre hasarını daha da artırır (50). Preeklampitik kadınlarda yükselen plazma ET-1 düzeyi zamanla böbrek fonksiyonlarında azalmaya, arteriyel hipertansiyona yol açar. Ayrıca ET-1'in sıçanlarda uterin perfüzyon basıncında azalmaya yol açarak fetal gelişme geriliğine neden olduğu gösterilmiştir (6, 49, 50). ET-1'in otokrin veya parakrin etkili bir ajan olduğu düşünülmektedir. Plazma ET-1 seviyesinin normotansif gebelerde doğum öncesi ve travay sırasında yükseldiği, ancak preeklampitik gebelerde bu artışın çok daha fazla olduğu bildirilmiştir (52).

2.4.5. Adrenomedüllin (AM): AM; ilk kez 1993 yılında feokromasitoma dokusundan izole edilmiş 52 aminoasitten oluşan güçlü hipotansif etkili bir peptiddir. Vasküler endotelial hücreler ve düz kas hücrelerinde üretilmektedir. Anestezi altındaki sıçanlara AM infüzyonunu takiben güçlü ve uzun süre devam eden hipotansif etkisi ortaya çıkar.

Hipertansif hastalarda normotansif kontrol grubuna göre serum konsantrasyonlarının yüksek olması, AM'nin kan basıncı ve vasküler regülasyonda rol oynadığını gösterir (53). Maternal serum AM seviyesi gebe kadınlarda gebe olmayanlara göre daha yüksektir ve doğumdan 48 saat sonra gebelik öncesi seviyelerine ulaşır. Kord kanı ile amniotik sıvıda oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (53-55). Gebelikte artmış lokal AM üretimi plasental vasküler tonusun regülasyonunda ve vasküler sistemin adaptasyonunda rol oynamasına karşın bunun doğruluğu hala tam olarak aydınlatılamamıştır. AM; böbrekte natriürezis etkili, periferik vasküler dokulardada sıvı elektrolit dengesinin sağlanmasında görevli bir ajandır. Bu etkileri ile AT-II sekresyonunu artırmaktadır (53, 54). Doğumdan sonra AM seviyelerinin azalması, fizyolojik ve preeklampsi gibi patolojik durumlarda diğer vazoaaktif ajanlarla otokrin ve parakrin olarak etkileşerek fetoplasental hemodinaminin sağlanmasını modüle ettiğini düşündürmektedir. Hata ve ark. (53) preeklamptik hastalarda serum AM seviyesinin azaldığını ve bunun preeklampsi patogenezinde rol oynayabileceğini bildirmişlerdir (53). Aslında normal gebelikte ve preeklampside maternal serum AM seviyelerinde anlamlı bir artış olmaz. AM fetoplasental üniteye lokal olarak üretilerek, preeklampside veya normal gebelikte olduğu gibi fetoplasental hemodinamiyi diğer vazoaaktif ajanlarla etkileşerek parakrin bir mekanizma ile modüle etmektedir. AM'nin preeklampsi patofizyolojisindeki görevi karmaşıktır (54, 55).

AM, endotelial ve düz kas hücrelerinde NO yapımını artırarak vazodilatasyonu indükler. Böylece uteroplasental dolaşımdaki damarlarda genişlemeye yol açarak en üst düzeyde kan akımının sağlanmasında rol oynar. AM, cAMP'ye bağımlı bir mekanizma ile ET-1 üretimini inhibe etmektedir. Ayrıca, NO salınımını artırıp, ET-1 salınımını azaltarak renal kan akımını artırmaktadır (54, 55). Preeklampside normal hastalara göre immünohistokimyasal olarak villöz sinsityotroblastik hücrelerde AM sentezinde azalma olduğu fakat reseptör düzeyinde herhangi bir değişikliğin olmadığı bildirilmiştir. AM'nin lokal olarak üretimindeki azalmanın preeklampsi patofizyolojisinde etken olabileceği bildirilmiştir (56).

2.4.6. Vasküler Endotelial Büyüme Faktör (VEGF): Glikoprotein yapısında ve endotelial hücreler için mitojenik bir maddedir. İnsan plasentasında tanımlanmıştır. Fizyolojik ve patofizyolojik durumlarda, yeni damar oluşumunda, mikrovasküler geçirgenliğin sağlanması ve endotelial hücrelerin fonksiyonlarının idamesinde önemli rol

oynar. Hipoksi VEGF yapımını sağlayan güçlü bir uyarıcıdır. VEGF gebeliğin birinci trimesterinde villöz sitotrofoblastik hücrelerde, terme yakın dönemde de sinsityotrofoblastlarda ve ekstrasvillöz trofoblastlarda yapıldığı gösterilmiştir (2). VEGF erken gebelik döneminde uterus damarlarında yeni damar oluşumu, angiogenesis ve plasental villöz vaskülaritenin gelişiminde rol oynar. Hamileliğin ilk yarısında trofoblastlar ile uterusun vasküler yapısındaki değişikliğin olduğu dönemde, aynı zamanda serum VEGF seviyeleride artmaktadır. VEGF'nin preeklampitik gebelerin serumlarında arttığı gösterilmiştir (57). Buna karşılık Livingston ve ark. (58) şiddetli preeklampitik hastalarda serum VEGF seviyesinin azaldığını bildirmişlerdir. Preeklampitik ve normal gebelerde serum VEGF ile birlikte doppler ultrasonografi kullanılarak uteroplasental vasküler direncin ölçüldüğü bir çalışmada; preeklampsili kadınlarda uteroplasental damar direncindeki artışa paralel olarak serum VEGF seviyelerinde bir yükselme olduğu gösterilmiştir. Artmış plasental VEGF üretimi uteroplasental kan akışını normale çevirebilecek tamamlayıcı bir mekanizma rolü oynayabilir (59). İnek endotelial hücre kültürlerinde yapılan başka bir çalışmada VEGF, PG-I₂ yapımını artırdığı halde NO yapımına herhangi bir etkisi olmamıştır. Fakat ortama preeklampitik hasta serumu eklendiği zaman PG-I₂ ile birlikte NO yapımının da arttığı gözlenmiştir. Bu nedenle VEGF patolojik durumlarda endotelial hücre fonksiyonunda düzenleyici faktör olabilir. Preeklampsinin patofizyolojisinde önemli bir yeri olan VEGF hastalığın erken döneminde bir belirteç olarak kullanılabilir (60).

2.4.7. Genetik Yatkınlık: Hastalık kalıtsal olma eğilimindedir. Preeklampsi yada eklampsi tanısı ile takip edilip doğumları yapılan kızkardeşler, onların kız çocukları, kız torunları ve teyzelerinin yaklaşık 50 yıl izlendiği bir çalışmada; hastalığın yüksek oranda kalıtsal olduğu, %25 sıklıkta tek gen patolojisi sonucu oluştuğu savunulmuştur (2). Preeklampsinin otozomal resesif geçişli ve tek gen mutasyonuna bağlı bir hastalık olabileceği düşünülmüştür. Daha sonraki çalışmalarda hastalığın multifaktöriyel olduğuna karar verilmiş, HLA-DR4 antijeni ile proteinürik hipertansiyon arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir (61). HLA-DR antijenine karşı maternal humoral sistemin oluşturduğu fetal otoantikörlerin preeklampsi gelişimine yol açabileceği iddia edilmiştir (62). Anjiotensinojen gen varyantı olan T235 taşıyan kadınlarda GH ve preeklampsi görülme sıklığının daha fazla olduğu rapor edilmiş, ancak bu bulguları doğrulayacak kanıt bulunamamıştır (63). Sonrasında 8 haftalık homozigot gebe olan kadınlarda

anjiotensinojen gen yetmezliği sonucu spiral arterlerin normal implantasyonu engellendiği gösterilmiştir. Böylece spiral arterlerdeki anormal implantasyon sonucu hastalığın meydana geldiği hipotezi ileri sürülmüştür (64).

2.4.8. İmmünolojik Faktörler: Gebeliğe bağlı hipertansif hastalık riskinin plasentanın üzerinde yer alan antijenik bölümlere karşı oluşan otoantikörlerin varlığında farkedilir oranda arttığı ifade edilmiştir. Bu durum; önceki gebelikte efektif bir immünizasyonun oluşmaması yada ilk gebelikte olduğu gibi plasentada bulunan antijenik bölgelerin sayısı yada çoğul gebeliklerde olduğu gibi bu antijenik yapıların miktarının daha çok olmasına bağlı olarak oluşan antikörlerin daha fazla olması durumunda meydana gelebilir. Zamanla GH gelişiminde önceki gebeliğin immünizasyonunu desteklemeyen datalar bulunmuştur. 29.000 gebe üzerinde yapılan bir çalışmada; daha önceden düşük yapan, yani immünize olduğu kabul edilen ve daha sonradan gebe kalan kadınlarda GH oranının hafifçe azaldığı rapor edilmiştir. İmmünizasyon kavramı; gebe olmayan yeni evli kadınlara göre multipar kadınlarda preeklampsinin daha sık olarak gelişmesinin gözlenmesi ile desteklenmektedir (2). Erken ikinci trimesterde başlayan, preeklampsi gelişebilecek kadınlarda tansiyonu normal kalan kadınlara göre T-Helper hücre oranının belirgin derecede düşük olması, preeklampsinin patofizyolojisinde immün maladaptasyonun rol oynayabileceğini düşündürmüştür (65). Endotelial hücrelere karşı gelişen antikörler normotansif gebelerde %15 oranında, preeklampsi kadınlarda ise %50 oranında görülmektedir (2).

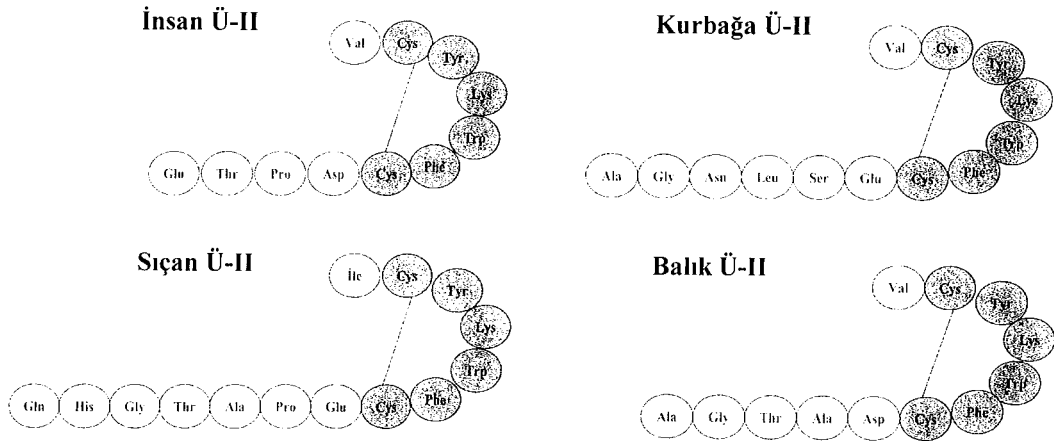
2.4.9. İnflamatuvar Faktörler: Preeklampsi ile bağlantılı olan endotelial hücre disfonksiyonunun genel olarak gebelikte maternal intravasküler inflamatuvar adaptasyonun bozulması sonucu olabileceği ileri sürülmüştür (66). Bu hipoteze göre, preeklampsinin maternal sirkülasyondaki yaygın olarak bulunan aşırı aktive olmuş lökositlere bağlı olarak geliştiğine karar verilmiştir (67). Plasentanın desidua tabakasında aktive olduklarında zararlı maddeler salgılayan inflamatuvar hücreler aşırı miktarda bulunur (68). Bunlar daha sonra endotelial hücre hasarına neden olan mediatörlerin salınmasına aracılık ederler. Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α) ve interlökinler gibi sitokinler preeklampsi ile bağlantılı oksidatif strese neden olabilirler. Bu durumda oluşan serbest oksijen radikallerinin kendi kendine çoğalması ile endotelial hücre hasarına yol açan oldukça toksik lipid peroksitler oluşur (6). Böyle bir travma, endotelial hücrelerin NO üretimine ve prostaglandin dengesine etki eder. Oksidatif stresin diğer sonuçları; aterosklerozisin tipik bulgusu olan ve köpük hücreleri olarak anılan lipid yüklü makrofajların üretimi ve

birikimi, mikrovasküler pıhtılaşmanın aktivasyonu sonucu trombositopeni oluşumu ve artan kapiller permeabilite sonucu gelişen ödem ve proteinürüdür. Preeklampsi üzerinde oksidatif stresin etkileri incelendiğinde; GH gelişiminin önlenmesi için verilen antioksidan tedavinin potansiyel faydaları oldukça dikkat çekmektedir. Vitamin E, Vitamin C ve β -Karoten iyi bilinen antioksidanlardır ve serbest oksijen radikallerinin yapımını ve bunlara bağlı olarak gelişen hasarı engellemekle görevlidirler (2).

2.4.10. Endotelial Hücre Disfonksiyonu: Günümüzde preeklampsi patogenezindeki temel nedenin endotelial hücre aktivasyonu yada disfonksiyonu olduğuna inanılmaktadır (2-7). Buna göre; preeklampsi spiral arterlerin trofoblastik dokuya invazyonunda eksikliğin neden olduğu immünolojik kökenli bir hastalıktır ve fetoplasental perfüzyonda azalmaya neden olur. Yetersiz plasantasyon sonucu salınan birtakım mediatörler maternal dolaşıma geçer. Bu farklılaşma vasküler endoteliumun aktive olmasına neden olur ve endotelial hücre fonksiyonunda geniş değişikliklere yol açarak preeklampsinin klinik sendromunun oluşmasına yol açar (69, 70). Sağlam endotelium pıhtılaşmayı engelleyici ve vasküler düz kasların agonist maddelere karşı cevabını engelleyici özelliktedir. Oysa endotelium hasarı sonucu endotelial hücreler aktive olarak koagülasyonun oluşumuna ve damarların vazopressör ajanlara karşı duyarlılığının artmasına neden olur. Preeklampside endotelial aktivasyonun bir diğer kanıtı; böbrekte glomerüler kapiller endotelial morfolojideki karakteristik değişiklikler, artmış kapiller geçirgenlik ve bu aktivasyonla ilgili olan maddelerin serum seviyelerindeki artıştır (70). Preeklampitik hastalardan alınan serum örneklerinden yapılan endotelial hücre kültürlerinde, normotansif kontrol grubuna göre daha fazla oranda PG-I₂ üretilir. Preeklampside hiperhomosisteineminin olması dikkat çeken başka bir bulgudur. Hiperhomosisteinemi erkeklerde ve gebe olmayan kadınlarda aterosklerozis için bağımsız bir risk faktörüdür. Preeklampside de benzer şekilde plasental implantasyon alanında aterosklerotik değişiklikler olmaktadır. Erken gebelik döneminde serum homosistein seviyelerinin artmasının preeklampsi gelişme riskini yaklaşık olarak 3 kat arttırdığı ifade edilmiştir. Hiperhomosisteinemi, preeklampside endotel hücrelerinde birikerek endotelial disfonksiyonun gelişmesinde rol oynar (71).

2.5. ÜROTENSİN-II (Ü-II):

Ürotensin; ilk olarak 1967 yılında Bern ve arkadaşları tarafından Goby ailesinden bir balık türü olan *Gillichthys Mirabilis*'in ürofizisinden elde edilmiş ürofizyolojik bir



Şekil 1: Ürotensin II'nin yapısı.

peptidtir (72-74). Ü-II'nin bildirilen tüm formlarındaki ortak özellik, zincirin C terminal bölgesinde bulunan ve 6 aminoasitten oluşan siklik bir halka içermeleridir. Şekil 1'de görüldüğü gibi bu siklik halka türler arasında korunmuş olup asıl fizyolojik aktiviteden sorumludur. Ü-II'nin balıklarda ilk tanımlanan fonksiyonları; düz kas ve vasküler kontraksiyon, ozmoregülasyon ve steroidogenezis, lipoliz, prolaktin inhibe edici faktör gibi endokrin ve metabolik fonksiyonların regülasyonu olarak sıralanmıştır (72).

2.5.1. İnsan Ürotensin-II (hÜ-II): Yeni klonlanmış, siklik yapıda bir halka içeren 11 aminoasitlik peptidtir. Prekürsörü kendisinden daha büyük olup 130 aminoasitten oluşan pre-proürotensin II (PP U-II)'dir (73). PP U-II'yi kodlayan mRNA; beyin hipofiz, kalp, böbrek, karaciğer, adrenal bez, plasenta, kolon mukozası gibi çeşitli insan dokularında gösterilmiştir (76).

2.5.2. HÜ-II Reseptörü GPR14: İnsanlardaki Ü-II reseptörü G proteini ile birleşik haldedir ve GPR14 olarak adlandırılmıştır (75, 85). Reseptör 389 aminoasitden oluşur ve kompleks yapıda olan G protein ailesinin bir üyesidir. GPR14 sık aralıklı 7 adet transmembran heterotrimetrik reseptörden oluşur (77). Orfan G protein kompleksi taşıyan reseptör (GPCR) sıçanlarda somatomedin ve δ -opioid, insalarda ise galanin reseptörleriyle homologdur (74). GPCR'yi kodlayan gen insanlarda 17q²⁵⁻³ kromozomda saptanmıştır. Ü-II mRNA'sı insanlarda; kardiyovasküler, böbrek, mesane, iskelet kasları, pankreas, beyin hücrelerinde tanımlanmıştır. GPCR kardiyovasküler, nöronal, renal ve bronşiyal dokularda yoğun olarak bulunur (74, 75). GPR14 reseptörünün nöronal ve kardiyovasküler dokularda

yoğun olarak bulunması bu peptidin hem vazoaaktif hem de nöropeptid rollerini açıklayabilir (75).

Ü-II reseptörünün uyarılması, inozitol trifosfat (ITP) ve fosfolipaz C (PLC) yollarını aktive eder. Sıçan arteriyel düz kasında, hÜ-II'nin aracılık ettiği GTP'az RhoA ve Rho kinaz aktivasyonu ile vazokonstriksiyon ve proliferasyon yaptığı görülmüştür. Vazokonstriksiyon, intraselüler Ca ve kontraktıl proteinlerin artışı sonucu gerçekleşir. Ayrıca GPR14'ün aktivasyonu ile araşidonik asit ürünlerinin yapımı artmaktadır. Vasküler düz kaslarda Ü-II reseptör aktivasyonu vazokonstriksiyona yol açarken, vasküler endoteldeki reseptörlerin etkilemesiyle NO ve diğer endotel kaynaklı gevşetici faktörlerin salınmasına yol açarak vazodilatasyona neden olur. L-NAME ile Nitrik Oksit Sentaz (NOS) enzim inhibisyonu sonucu vazodilatasyon ortadan kalkar (78, 79).

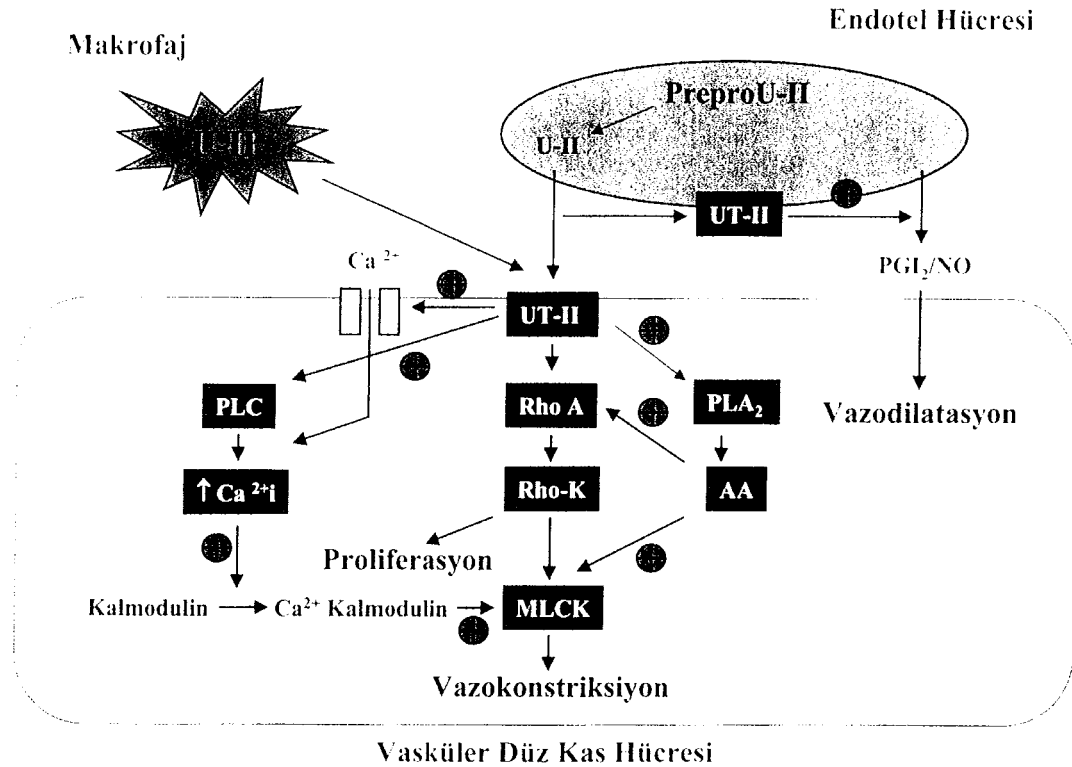
2.5.3. Plazma hÜ-II Seviyesi: HÜ-II peptidleri plazmada proteaz enzimleri ile süratle parçalanır. Plazmada bileşik moleküller veya daha büyük prokürsor moleküller yada her iki formda dolaşırlar ve antikorlarca tanınmazlar (75). RIA tekniklerinin gelişmesini takiben sağlıklı bireylerde plazma seviyesi 5 ± 1 fmol/ml olarak ölçülmüştür. Bu seviyeler düşük olup hÜ-II'nin dolaşan bir hormon olduğunu düşündürmektedir (74).

Plazma hÜ-II yapımı için birçok potansiyel kaynak vardır. Bunlar; böbrek, santral sinir sistemi, adrenal bezler ve özellikle periferik vasküler endotelial hücrelerdir. Plazma hÜ-II seviyesi net olarak endojen üretim ve böbrek klirensi sonucu oluşur ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda 2-3 kat daha yüksek olarak bulunmuştur (74, 75).

2.5.4. Böbrek ve İdrar hÜ-II Seviyesi: Genel olarak düşük molekül ağırlıklı endojen proteinler yada polipeptidler idrarla atılırlar. ET-1 ve AM gibi, Ü-II'de sağlıklı bireylerde böbrek tübüler hücrelerinden salgılanır ve büyük miktarda idrarla atılır (75).

hÜ-II mRNA'nın böbreklerde yoğun olarak bulunduğu tespit edilmiştir. Böbreklerin Ü-II sentez ve salınımı için majör bir alan olduğu söylenebilir. Böbrekteki tübüler bozukluk durumunda idrar Ü-II atılımında artış görülmüştür. Yapılan çalışmalarda esansiyel hipertansiyonlu hastalar, böbrek yetmezliğine bağlı renal hipertansiyonlu hastalarda idrar hÜ-II atılımı yüksek bulunmuştur (75).

2.5.5. Ürotensin-II'nin Biyolojik Etkileri: Bu peptid ailesi spesifik önemli fizyolojik etkiler ortaya çıkarırlar. Çalışmalar, bu peptid ailesinin kardiyovasküler fonksiyonların patofizyolojik kontrolünü sağladığını göstermiştir. Bununla birlikte bu nörohormon için birçok organ sistemi hedef doku olabilir ve çok çeşitli roller oynayabilir (74, 81).



Şekil 2: Ürotensin-II'nin etki mekanizması.

1. Vazokonstriksiyon: Ü-II bilinen en güçlü vazokonstriktör ajandır (72-76). Bu etki mekanizması Şekil 2'de özet olarak verilmiştir(74). Ü-II, GPR14 reseptörü aracılığıyla kardiyak ve arteryel kan damarlarında ve düz kas hücrelerinde vazokonstriksiyon yaptığı görülmüştür. Bazı yazarların hÜ-II'yi arteryel selektif spazmojen olarak kabul etmesine rağmen, venöz damarlarda da vazokonstriksiyona yol açtığı bildirilmektedir(74).

HÜ-II gastrointestinal sistemde, genitoüriner sistemde ve respiratuvar dokularda düz kas tonüsünü regüle eder. Vazokonstriktör aktivite kan damarlarında geniş varyasyon gösterir (81). Ü-II aktivitesi damarın anatomik orjinine göre değişir (79). Büyük arterlerde (aorta, ana pulmoner arter) vazokonstriktör, rezistan arterlerde (mezenterik ve pulmoner arterlerde) vazodilatör etkilidir (80).

2. Vazodilatasyon: Ü-II'nin damarlarda vazodilatasyona neden olduğu yakın zamanda bildirilmiştir (74). Diğer ajanlarla oluşturulan vazokonstriksiyona karşı Ü-II'nin kompensatuvar koruyucu bir role sahip olduğu tartışmalıdır (73). Şekil 2'de görüldüğü gibi Ü-II'nin endotel hücresindeki reseptör aktivasyonu ile NO ve diğer endotel kaynaklı gevşetici faktörlerin salınımına yol açarak, endoteliuma bağımlı vazodilatasyon elde edilir

(74). NO, fizyolojik olarak Ü-II'nin direkt vazokonstriktör etkilerini antagonize eder. Ancak Ü-II'nin vazokonstriktör etkileri endotelial disfonksiyon durumunda daha yüksek olabilir. NOS (Nitrik Oksit Sentetaz) inhibisyonu sonucu hÜ-II'nin bu etkisi net olarak bilinmemekle birlikte, rezistan mezenterik ve pulmoner arterler hÜ-II'ye karşı güçlü vazodilatatör cevap olduğu gösterilmiştir (73, 79, 82). NOS inhibisyonu ile rezistan pulmoner arterlerde vazokonstriktör cevap alınmıştır (72).

3. Kontraktıl mekanizma: Ü-II'nin yaptığı vazokonstriksiyon hücre içine Ca girişine yada sarkoplazmik retikulumdan Ca serbestleşmesi sonucu oluşur. Bu olaya fosfolipaz C, proteinkinaz C ve kalmodülin aracılık etmektedir (81).

4. Kardiyak remodelling: Yüksek seviyelerdeki Ü-II diğer spazmojen ajanlarla birlikte patofizyolojik şartlarda kardiyak ve periferik vasküler dokularda mitojenik, trofik ve prefibrotik etkiler gösterir. Vasküler düz kas hücrelerinde LDL-kolesterolün proliferatif etkisini artırması, Ü-II'nin ateroskleroz gelişiminde rol alabileceğini desteklemektedir (81).

5. Ozmoregülasyon: Ü-II balıklarda deri, operkulum, barsak, mesane epitel hücrelerinde transepitelyal Na ve Cl iyon transpotunu modüle eder (81). İnsanlarda ise, böbrekte PP Ü-II mRNA ve radyoligand bağlanma alanlarının bulunduğu ve memelilerde böbrek fonksiyonunun regülasyonunda hÜ-II'nin fizyolojik fonksiyon ve kardiyovasküler homeostazisi koruduğu bildirilmiştir (81).

6. Metabolik ve endokrin etkiler: Ü-II endokrin ve metabolik fonksiyonları regüle edebilir. Çünkü balıklarda Ü-II alımını takiben dolaşımda yüksek katekolamin ve kortizol seviyeleri tespit edilmiştir. Ü-II balıklarda glukoz metabolizmasını etkiler, yağ asidi serbestleşmesi ve lipolizi stimüle eder, prolaktin salınımını inhibe eder (81).

Ü-II ve GPR14, adrenaller, tiroid, pankreas ve hipofiz gibi endokrin dokularda da bulunur. Ancak memelilerde endokrin ve metabolik etkileri henüz araştırılmamıştır (81).

Dokularda Ü-II ve reseptör birlikteliği, Ü-II'nin kendi hücre yada komşu hücre veya her ikisini lokal olarak otokrin ve parakrin tarzda etkileyebilir. Böbrekte, Ü-II ve reseptörü GPR14'ün yoğun birlikteliği ve idrarla yüksek oranda atılımı bunu düşündürmektedir (75).

3. MATERYAL VE METOD

Ocak 2002 ile Aralık 2002 tarihleri arasında; Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvurup; preeklampsi tanısı alan 30 hasta ile, kontrol grubunu oluşturan 30 hasta olmak üzere toplam 60 hasta çalışmaya alındı. Olgular aşağıda belirtilen kriterlere uygun olarak seçildi.

Olgu Seçim Kriterleri:

- Daha önceden geçirilmiş preeklampsi ve eklampsi atağının olmaması
- Gebeliğinin çoğul gebelik olmaması,
- Gebelik yaşının 28 hafta üzerinde olması,
- Canlı gebelik olması
- Gebelerde; kronik hipertansiyon, diabetes mellitus, tiroid fonksiyon bozuklukları, kalp hastalığı gibi sistemik bir hastalığın olmaması,

Polikliniğe başvuran hastaların ayrıntılı anamnezleri alındı. Tüm hastaların şikayetleri, yaş, gravide, parite, yaşayan çocuk sayısı, varsa daha önceki gebelik hikayesi gibi demografik verileri kaydedildi. Sistemik fizik muayeneleri ve jinekolojik muayeneleri yapıldı. Tüm hastaların tam kan sayımı, tam idrar tahlili, rutin biyokimyasal testleri yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların 15 dakika yatak istirahatini takiben sfingomanometre (Erka, Germany) ile kan basıncı ölçüldü. Ölçümler bir tek kişi tarafından yapıldı. Steteskop ile duyulan birinci Korotkoff kan akım sesi SKB olarak, beşinci Korotkoff sesi olarak bilinen kan akım sesinin tamamen kaybolduğu andaki ölçülen kan basıncı da DKB olarak ölçüldü ve verilerin hepsi de kaydedildi.

Günlük protein atılımını tayin edebilmek için her hastadan 10 ml orta akım spot idrar örneği alındı. Alınan idrar örnekleri diagnostik multisitik yöntem (Dipstick) (Combur 10 Test M, Miditron Junior II, Roche Diagnostics) ile değerlendirildi.

Çalışma için preeklampsi ve kontrol grubundaki hastalardan 10 ml venöz kan örneği alınarak EDTA içeren steril vakumlu tüplere kondu. Tüpler antikoagülasyon için nazikçe birkaç kez çalkalanarak içerisinde 0,6 TIÜ/ml aprotinin bulunan santrifüj tüplerine kondu. Proteinaz aktivitesini inhibe etmek için santrifüj tüpleri birkaç kez nazikçe çalkalandıktan sonra 1600 g/dk hızda 15 dk santrifüj edildi. Elde edilen plazma örnekleri çalışılncaya kadar -80 °C'de derin dondurucuda muhafaza edildi.

Tüm gebelere hastaneye ilk kabulde; ultrasonografi (EUB 405, Hitachi) ile fetal AFİ (Amniotic Fluid Index), BPD (Biparietal Diameter), FL (Femur Length) ve AC (Abdominal Circumference) ölçümleri yapıldı. Tüm fetal biyometrik ölçümler tek bir kişi tarafından yapılarak fetal gelişim parametrelerine göre standardize edildi (84).

Hastaneye kabul edilen hastaların eksternal kardiyotogografi ile (Fetacare, Kranzbühler) elde edilen elektronik fetal kalp hızı traseleri incelenerek normal ve anormal olarak gruplandırıldı (85).

Çalışma günü plazma örnekleri eritildi. Aynı gün içinde Ürotensin-II(Human) RIA kiti kullanılarak (Phoenix Pharmaceuticals Inc, Cat No:RK-071-05) üretici firmanın önerdiği doğrultuda radioimmunoassay (RIA) metoduyla çalışıldı. Sonuçlar pg/tüp cinsinden verildi.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME:

Sonuçlar ortalama \pm standart sapma şeklinde sunulmuştur.

Hastalar; yaş, gravide, abortus, parite, laboratuvar bulguları açısından 'Student's t-test' kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

Plazma hÜ-II seviyeleri hem grup içi ve hem de gruplar arasında analiz edildi. Gruplar arası istatistiksel analizde 'Student's t-test' kullanıldı. Grup içi istatistiksel değerlendirmede ise 'Kruskal Wallis Varyans Analizi' kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

Veriler bilgisayar ortamında SPSS 9.0 (Statistical Paskage for Social Science) programı kullanılarak analiz edildi.

4. BULGULAR

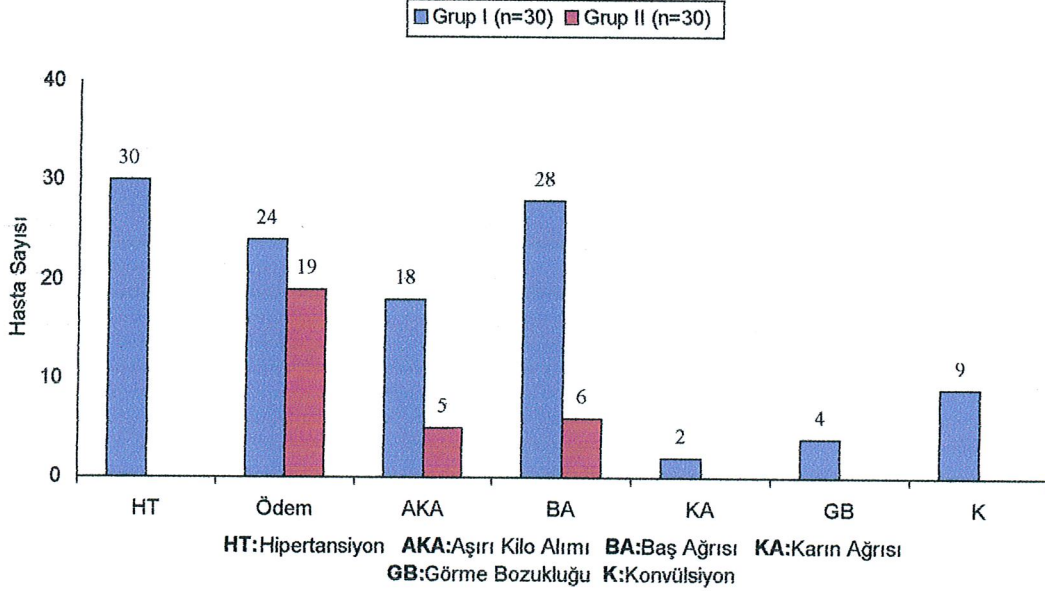
Çalışmaya; preeklampsi tanısı alan 30 hasta ile, kontrol grubunu oluşturan 30 hasta olmak üzere toplam 60 hasta alındı.

Grup I; preeklampsi grubu (n=30).

Grup II; kontrol grubu (n=30).

4.1. Hastaların Şikayetleri:

Her iki gruptaki olguların polikliniğe ilk başvurusundaki şikayetleri Şekil 3'de gösterilmiştir.

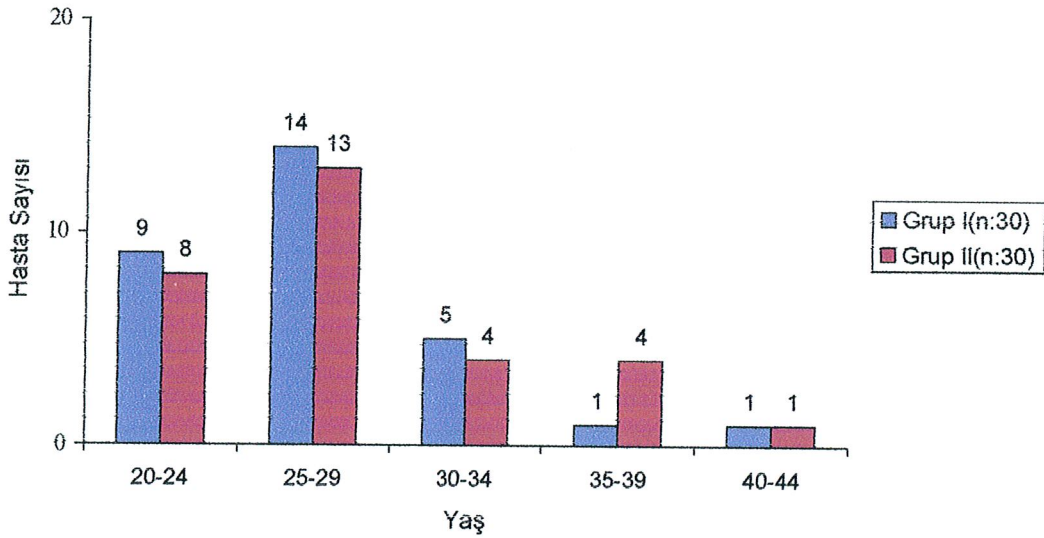


Şekil 3: Hastaların şikayetleri.

Gruplar arasında HT ($p=0,0001$), aşırı kilo alımı ($p=0,02$), baş ağrısı ($p=0,01$) ve konvülsiyon ($p=0,02$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0,05$). Fakat ödem ($p=0,85$), karın ağrısı ($p=0,92$) ve görme bozukluğu ($p=0,73$) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

4.2. Hastaların Yaşı:

Tüm olguların yaşa göre dağılımı Şekil 4’de gösterilmiştir. Yaş dağılımı açısından bakıldığında her iki gruptaki olgular daha ağırlıklı olarak 20 ile 29 yaş aralığında bulunmaktaydı. Her iki gruptaki hastaların en küçük yaşı 21, en büyük yaşı ise 40 idi. Grup I’deki hastaların ortalama yaşı $27,23\pm4,40$ iken, grup II’deki hastaların ortalama yaşı $28,40\pm5,10$ olarak saptandı. Olguların toplamının yaş ortalaması $27,81\pm4,74$ olup, iki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 4: Hastaların yaşa göre dağılımı.

4.3. Hastaların Obstetrik Özgeçmişi:

Çalışmaya alınan hastaların gebelik sayısı (Gravide), abortus ve küretaj, doğum sayısı (Parite) hakkındaki veriler Tablo 2’de gösterilmiştir. Olgulardaki toplam 160 gebeliğin 20’si (%12,5) başarısızlıkla veya istemli tahliye ile sonuçlanmıştı. Tüm olgular birlikte düşünüldüğünde hasta başına düşen gebelik oranı $2,66\pm1,69$, abortus yada küretaj oranı $0,33\pm0,57$, parite oranı ise $1,31\pm1,26$ idi. Gruplar arasında gravide ($p=0,21$), abortus ve

küretaj ($p=0,57$), parite ($p=0,16$) sayıları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

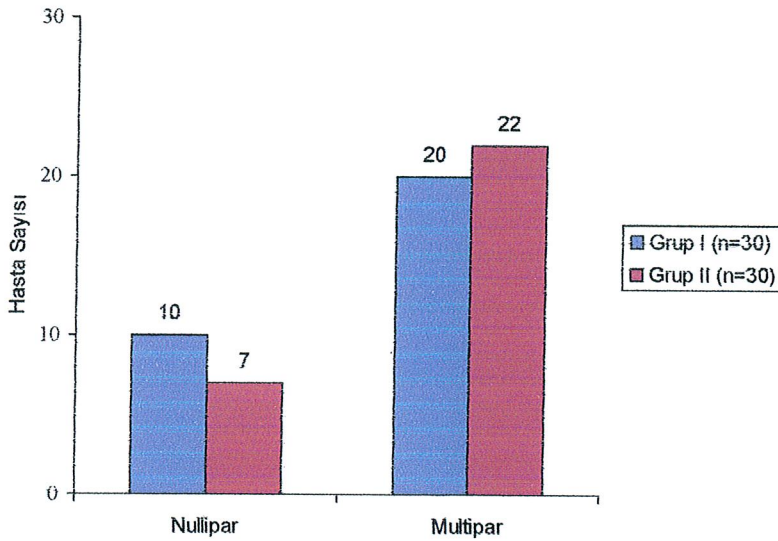
Tablo 2: Hastaların gebelik, abortus-küretaj, parite sayılarına göre dağılımı.

	Hasta Sayısı (n)	Gravide		Abortus ve Küretaj		Parite	
		n	X ± SD	n	X ± SD	n	X ± SD
Grup I	30	83	2,56 ± 1,56	11	0,36 ± 0,61	42	1,40 ± 1,37
Grup II	30	77	2,76 ± 1,83	9	0,30 ± 0,53	38	1,23 ± 1,16
Toplam	60	160	2,66 ± 1,69	20	0,33 ± 0,57	80	1,31 ± 1,26

X: Ortalama SD: Standart Sapma

Olguların gebelik sayısı dağılımı Şekil 5’de gösterilmektedir. Grup I’deki hastaların 10’u (%33,3) nullipar iken, grup II’deki hastaların 7’si (%23) nullipardı. Grup I’deki hastaların 20’si (%66,6) multipar iken, grup II’deki hastaların 23’ü (%77) multipardı.

Her iki gruptaki hastaların gebelik sayısı 1 ile 7 arasında değişmekteydi.

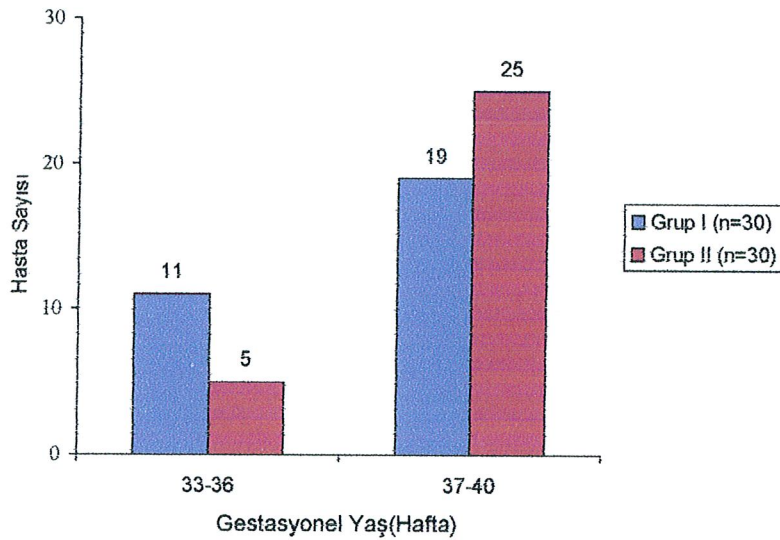


Şekil 5: Hastaların gebelik sayısı dağılımı.

4.4. Hastaların Gestasyonel Yaşı:

Her iki gruptaki olguların gestasyonel yaşları ile ilgili veriler Şekil 6’da gösterilmiştir. Her iki grup birlikte değerlendirildiğinde olguların gestasyonel yaşı 32 ile 40 hafta arasında değişmekteydi.

Grup I'deki olguların gestasyonel yaş ortalaması $35,9 \pm 2,38$ hafta iken, grup II'deki olguların gestasyonel yaş ortalaması $37,6 \pm 1,42$ hafta idi. Çalışmaya alınan tüm hastaların gestasyonel yaş ortalaması $37,2 \pm 1,97$ hafta olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).



Şekil 6: Hastaların gestasyonel yaş dağılımı.

4.5. Hastaların Muayene Bulguları.

Her iki gruptaki hastaların ölçülen kan basıncı değerleri Tablo 3'de gösterilmiştir. Buna göre; grup I'deki olguların SKB ortalaması $166 \pm 19,22$ mm Hg iken, grup II'deki olguların SKB ortalaması $113,66 \pm 21,41$ mm Hg idi. Her iki grubun SKB ortalaması $139 \pm 33,21$ mm Hg olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p < 0,05$).

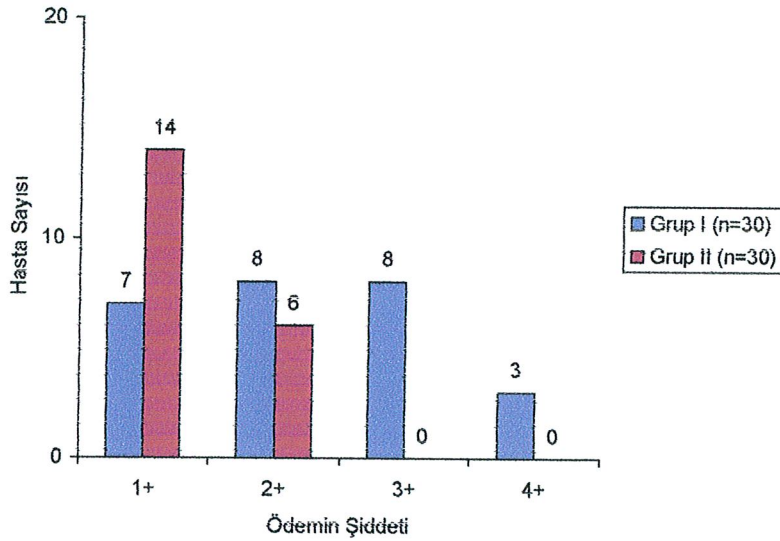
Grup I'deki olguların DKB ortalaması $110,50 \pm 11,62$ mm Hg iken, grup II'deki olguların DKB ortalaması $71,83 \pm 7,48$ mm Hg idi. Her iki grubun DKB ortalaması $91,16 \pm 21,77$ mm Hg olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p < 0,05$).

Tablo 3: Hastaların kan basıncı değerleri.

Kan basıncı (mm Hg)	Grup I X ± SD	Grup II X ± SD	P değeri
Sistolik Kan Basıncı (SKB)	$166,00 \pm 19,22$	$113,66 \pm 21,41$	$P=0,0001$
Diastolik Kan Basıncı (DKB)	$110,50 \pm 11,62$	$71,83 \pm 7,48$	$P=0,0001$

X: Ortalama SD: Standart Sapma

Tüm hastalarda saptanan pretibial ödem ve ödemin şiddeti Şekil 7’de gösterilmiştir. Grup I’deki olguların 26’da (%86,6), grup II’deki olguların 20’de (%66,6) ödem mevcuttu. Grup I’deki olguların 7’de (%23,3) 1+, 8’de (%26,6) 2+, 8’de (%26,6) 3+, 3’de (%10) 4+ ödem saptanırken, grup II’deki hastaların 14’de (%46,6) 1+, 6’da (%20) 2+ ödem mevcuttu. Her iki grup arasında ödemin görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 7: Pretibial ödem ve şiddeti.

4.6.Hastaların Fetal Ultrasonografi Bulguları.

Her iki gruptaki hastaların fetal ultrasonografi bulguları Tablo 4’de gösterilmiştir. Olguların; gebelik haftası, BPD, FL, AC ve AFI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4: Fetal ultrasonografi bulguları.

Bulgu	Grup I X ± SD	Grup II X ± SD	P değeri
Gebelik haftası	35,90 ± 2,38	37,6 ± 1,42	P=0,10
BPD ölçümü (hafta)	34,80 ± 2,75	36,6 ± 2,24	P=0,17
FL ölçümü (hafta)	35,10 ± 2,91	37,1 ± 2,18	P=0,21
AC ölçümü (hafta)	34,10 ± 3,20	36,20 ± 2,90	P=0,30
AFİ (cm)	5,25 ± 4,58	6,44 ± 3,15	P=0,24

X: Ortalama SD: Standart Sapma

4.7. Fetal Non-Stress Test Bulguları:

Çalışmaya alınan tüm hastaların fetal non-stress test bulguları Tablo 5’de gösterilmiştir. Buna göre her iki grup arasında fetal non-stress test bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0,05$).

Tablo 5: Fetal non-stress test bulguları.

NST	Grup I	Grup II	P Değeri
Normal	14 (%33,3)	27 (%90)	P=0,01
Anormal	16 (%56,6,)	3 (%10)	P=0,02

X: Ortalama SD: Standart Sapma

4.8. Hastaların Laboratuvar Bulguları.

Çalışmaya alınan tüm hastaların laboratuvar bulguları ayrıntılı olarak Tablo 6’de gösterilmiştir. Hastaların laboratuvar bulgularına bakıldığında her iki grup arasında; proteinüri, AST, ALT, total bilirubin, üre, kreatinin, LDH, ürik asit, total protein, albümin, hematokrit ve trombosit seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0,05$).

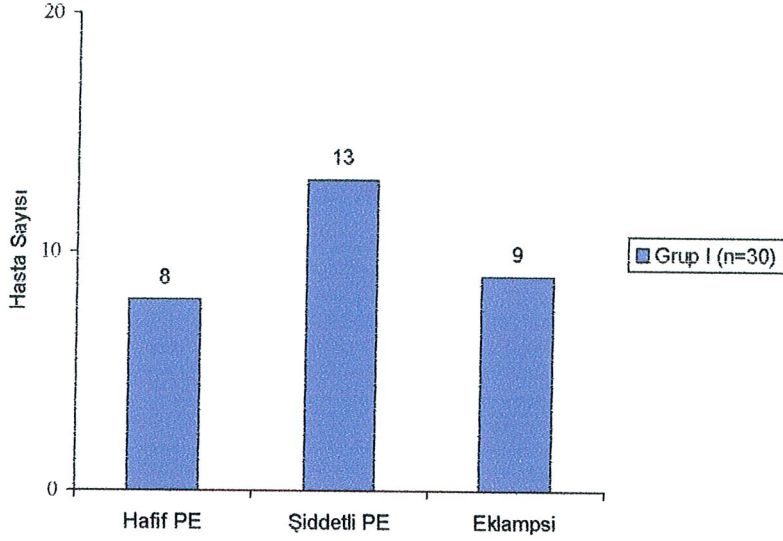
Tablo 6: Hastaların laboratuvar bulguları.

Bulgu	Grup I X ± SD	Grup II X ± SD	P değeri
Proteinüri (mg/dl)	346,75 ± 124,19	24,57 ± 6,31	P=0,0001
AST (U/L)	328,73 ± 714,16	29,46 ± 7,22	P=0,02
ALT (U/L)	175,43 ± 364,10	21,53 ± 5,05	P=0,02
Total bilirubin (mg/dl)	1,52 ± 1,74	0,73 ± 0,12	P=0,01
Üre (mg/dl)	42,76 ± 11,89	30,06 ± 6,10	P=0,0001
Kreatinin (mg/dl)	0,96 ± 0,24	0,77 ± 0,23	P=0,0001
Laktik Dehidrogenaz (LDH) (U/L)	698,86 ± 205,38	532,56 ± 49,35	P=0,0001
Ürik asit (mg/dl)	6,86 ± 0,85	5,42 ± 0,37	P=0,0001
Total protein(mg/dl)	6,03 ± 0,55	6,73 ± 0,29	P=0,0001
Albümin (mg/dl)	2,93 ± 0,44	3,21 ± 0,24	P=0,003
Hematokrit (%)	34,63 ± 6,39	38,50 ± 2,25	P=0,003
Trombosit (10 ³ /µL)	219,96 ± 115,45	294 ± 54,35	P=0,005

X: Ortalama SD: Standart Sapma

4.9. Hastaların Klinik Tanısı:

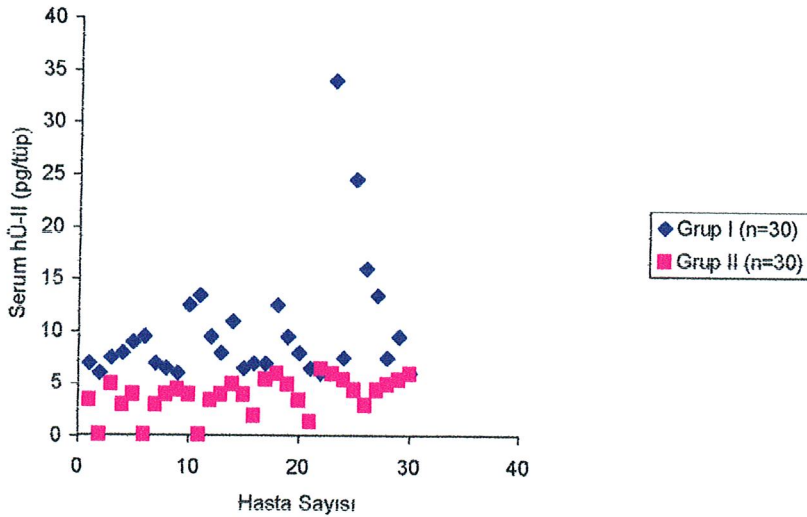
Şekil 8’de görüldüğü gibi, Grup I’deki hastaların 8’ne (%26,6) hafif preeklampsi, 13’ne (%43) şiddetli preeklampsi ve 9’na (%30) da eklampsi tanısı konuldu.



Şekil 8: Hastaların klinik tanısı.

4.10. Serum hÜ-II Seviyesi:

Çalışmaya alınan tüm hastaların serum hÜ-II değerleri Şekil 9’da gösterilmiştir.



Şekil 9: Serum hÜ-II değerleri.

Her iki gruptaki hastaların serum hÜ-II değerleri Tablo 7’de gösterilmektedir. Çalışmaya alınan tüm hastaların serum hÜ-II seviyelerine bakıldığında en düşük değer 0.20 pg/tüp iken en yüksek değer 34 pg/tüp idi. Grup I’deki hastaların ortalama serum hÜ-II seviyesi $10,11 \pm 5,94$ pg/tüp iken, grup II’deki hastaların ortalama serum hÜ-II seviyesi $3,93 \pm 1,73$ pg/tüp idi. Her iki grubun ortalama serum hÜ-II seviyesi $7,02 \pm 5,34$ pg/tüp olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptandı ($p < 0.05$).

Tablo 7: Hastaların serum hÜ-II değerleri.

	Grup I X ± SD	Grup II X ± SD	P değeri
Serum hU-II değeri (pg/tüp)	10,11 ± 5,94	3,93 ± 1,73	P=0,0001

X: Ortalama SD: Standart Sapma

Grup I’deki hastaların serum hÜ-II değerleri Tablo 8’de gösterilmiştir. Hafif preeklampsi tanısı alan 8 hastanın ortalama serum hÜ-II seviyesi $7,56 \pm 1,20$ pg/tüp, şiddetli preeklampsi tanısı alan 13 hastanın ortalama serum hÜ-II seviyesi $12,38 \pm 8,30$ pg/tüp, eklampsi tanısı alan 9 hastanın ortalama serum hÜ-II seviyesi ise $9,14 \pm 2,76$ pg/tüp idi. Grup I’in ortalama serum hÜ-II seviyesi $10,11 \pm 1,80$ pg/tüp olup grup içerisinde serum hÜ-II seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 8: Grup I’deki hastaların serum hÜ-II değerleri.

	Hasta sayısı (n)	Serum hU-II değeri X ± SD	P değeri
Hafif preeklampsi	8	7,56 ± 1,20	P>0.05
Şiddetli preeklampsi	13	12,38 ± 8,30	
Eklampsi	9	9,14 ± 2,76	

X: Ortalama SD: Standart Sapma

5. TARTIŞMA

Normal gebelik sırasında annede fetus için yeterli kan akımını sağlayan önemli fizyolojik adaptasyonlar meydana gelir. Plasenta maternal ve fetal kompartmanlardaki plasental kan akımının regülasyonunda önemli rol oynayan çeşitli vazoaaktif maddeler ve nöropeptidlerin yapımını sağlar. Böylece fetal büyüme ve gelişmede kritik bir önem taşır. Normal gebelikte oluşan bu fizyolojik değişikliklerin temel amacı, plasental damarlarda maksimal dilatasyona yol açarak uteroplental beslenmeyi en yüksek düzeyde tutmaktır. Bu adaptasyon mekanizmalarında meydana gelen herhangi bir patoloji, preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliğinde olduğu gibi plasental perfüzyonda azalma ile sonuçlanacaktır. Plasentada otonomik innervasyon olmadığı için, temel olarak hem dolaşımdaki hem de lokal olarak salınan vazoaaktif ajanlar yolu ile kan basıncı regüle edilerek uteroplental beslenme sağlanır. Vasküler tonusun modülasyonunda endotelial hücrelerin çok önemli rolü vardır (1-5).

Preeklampsi ve eklampsi iyi tanımlanmış olmasına rağmen, etyopatogenezindeki fikir ayrılıkları nedeni ile henüz tam olarak çözüme kavuşturulamamış bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Bu nedenle gerek etyolojisine, gerekse hastalık başlamadan önce saptanmasına yönelik yoğun çalışmalar devam etmektedir. Etiyolojide suçlanan faktörler arasında yaş, sosyoekonomik seviye ve beslenmeden immünogenetik nedenlere kadar pek çok değişik faktör sayılabilmektedir. Bu hastalığın temelindeki ortak görüş, meydana gelen genel arteriyel vazokonstriksiyon, bu arterlerin vazoaaktif hormonlara veya maddelere karşı değişen sensitiviteyi veya bu maddelerin dolaşımdaki seviyelerinde meydana gelen artış veya azalışlardır. Bu nedenlerle hastalığın etyolojisinin multifaktöriyel olduğuna inanılmaktadır (1-6).

Günümüzde preeklampsi gelişimindeki temel olayın, spiral arteriyollerin yetersiz sitotrofoblastik invazyonu olduğuna inanılmaktadır (1-7). Bunun sonucunda uteroplental perfüzyonun bozulmasıyla plasental iskemi ve hipoksi meydana gelir. Plasentadaki iskemi ve hipoksi sonucu salınan vazoaaktif ajanlar maternal vasküler endotel hücrelerinde yaygın

hasar meydana getirmektedir (2-6). Endotelial hasarı takiben; NO ve prostasiklin gibi vazodilatör maddelerin oluşumunda azalma, anjiotensine karşı artmış vasküler duyarlılık ve endotelin, tromboksan, süperoksit gibi vazokonstriktör maddelerin oluşumundaki artış hastalığa yol açabilmektedir (4-6). ACOG, normal gebeliğin seyrinde vazoaktif ajanların yapımındaki değişikliklerin veya bunların birbiri arasındaki dengelerin bozulması sonucunda yaygın maternal vazokonstriksiyon meydana geldiğini ve bunun da preeklampsinin patofizyolojisinde önemli rol oynadığını bildirmiştir (5). Yeni çalışmalar sitokinler, lipid peroksitler ve serbest oksijen radikallerinin endotel disfonksiyonu oluşumunda potansiyel mediatörler gibi aracılık ettiklerini desteklerken, plasental iskemi ve hipoksi ile maternal endotelial anormallikler arasında kuvvetli bir ilişkinin varlığını desteklemektedir (4-6). Myometrial spiral arteriyollerin çapının preeklamptik gebelerde normal gebelere göre oldukça ince olması da hatalı plasentasyonu gösteren başka bir bulgudur (2). Madazlı ve ark. (41) preeklamptik gebelerde hatalı trofoblastik invazyon ne kadar fazla ise hastalığın şiddetinin de o kadar artmakta olduğunu bildirmişlerdir. Tüm bu veriler preeklampsisi gelişiminde plasentanın önemli bir faktör olduğunu göstermektedir.

Maternal vasküler endotelium, preeklampside plasental iskemi ve hipoksi ile tetiklenen ve maternal dolaşıma geçebilen vazoaktif faktörler için önemli bir hedef gibi görünmektedir. Endotelium birçok zıt etkili biyolojik oluşumun arasında denge kurarak dolaşımı kontrol etmektedir. Maternal endotelial disfonksiyon durumunda vazoaktif ajanlara karşı vasküler yanıt değişmektedir. Bunun sonucunda oluşan yaygın vazospazm, hastalığın patofizyolojisinin temelini oluşturur ve maternal arteriyel hipertansiyona yol açar (2, 4-6). Dolaşımda meydana gelen vazospazm ve sonrasında gelişen hipertansiyon endotelial hasarı iyice artırır. Tüm bu patolojik değişikliklere, hemokonsantrasyon sonucu intravasküler volümün azalması ve vazospazma sekonder kan akımının azalması sonucu gelişen organ yetmezliğinin eklenmesi ile hastalığın klinik tablosu ortaya çıkar.

Çalışmaya alınan her iki grubun hastaneye başvuru şikayetleri dikkate alındığında, preeklampsisi grubundaki hastalarda bu semptomların hipertansiyonun oluşturduğu patolojik değişikliklere bağlı olarak geliştiği ortaya çıkmaktadır (1-6).

Genel olarak preeklampsisi ilk gebeliklerde ve yaşlı multipar gebelerde daha sık görülebilen bir hastalıktır (2-5). Çalışmaya alınan hastaların gebelik sayılarına bakıldığında preeklampsisi grubundaki hastaların üçte birinin nullipar ve üçte ikisinin multipar olduğu,

multipar hastaların yaklaşık yarısının dört ve üzerinde gebelik sayısına sahip olduğu görüldü. Bu bulgular literatür ile uyum göstermektedir.

Literatürde preeklampsi ve eklampsinin risk faktörleri açık bir şekilde bildirilmekle birlikte, bu hastalıkların hangi yaş aralıklarında daha sık görüldüğünü ifade eden bir çalışma bulunmamaktadır. Her ne kadar 18 yaş altı ve 35 yaş üzerindeki gebeliklerde preeklampsi için artmış bir risk olduğu bildirilse de, her iki gruptaki hastaların yaş ortalamasının birbirine benzer olması, preeklampside yaş faktörünün önemli bir parametre olmadığını düşündürebilir. Ancak çok merkezli ve geniş hasta popülasyonunu içeren çalışmalar bu konuya açıklık getirecektir.

Tedavi edilmemiş GH ve idamesinde gelişebilen preeklampsi ve eklampsi kliniği, genellikle gebeliğin ikinci trimesterinin sonu ile üçüncü trimester başlarında hipertansiyonun iyice belirginleşmesi ve hastalığın ilerlemesi ile tamamen ortaya çıkar. Çalışmamızda preeklampsi grubundaki hastalar ile kontrol grubundaki hastaların gestasyonel yaşları dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı. Bunun en önemli nedeni, preeklampsi grubundaki hastaların düşük sosyoekonomik düzeyleri nedeni ile gebelik takibinin yeterince yaptırılmamasıdır. Kliniğimize daha önceden bu hastalık tanısı ile yatırılan ve tedavileri yapılan hastalar gözden geçirildiğinde bölgemizde düşük sosyoekonomik düzeyin preeklampsinin en sık görülen risk faktörlerinden birisi olduğunu düşündürmektedir.

Ödem belki de normal gebelikte en sık görülen semptomlardan birisidir ve tüm gebeliklerde %80'e kadar varabilen sıklıkta görülen fizyolojik bir durumdur (2). Çalışmamızdaki tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde ödem yaklaşık olarak her iki grupta da benzer oranda görülmektedir. Ancak preeklampsi hastalarında hipertansiyonun ve vasküler yapılarıdaki patolojik değişikliklerin etkisi ile oluşan ödem daha yaygın olmaktadır (2-4).

Preeklampside gelişen uteroplasental perfüzyon bozukluğu zamanla fetal gelişme geriliği, intrauterin ölüm gibi bir çok istenmeyen etkiler oluşturabilir. Çalışmaya alınan olguların değerlendirilmesinde ultrasonografik olarak gruplar arasında herhangi bir fark saptanmamış olmakla birlikte, fetal non-stress test açısından fark saptanmış olup fetoplasental beslenme bozukluğunun buna neden olduğu düşünülmektedir (84).

Preeklampside hastalığın ilerlemesi ile birlikte karaciğer ve böbrek gibi yaşamsal organlarda gelişen dolaşım bozukluğu ve hipoksi, sekonder fonksiyonel organ

yetmezliğine yol açabilmektedir. Laboratuvar bulgularına bakıldığında preeklampatik grupta ciddi farklılıkların olduğu görülmektedir. Preeklampsinin oluşturduğu bu değişiklikler düşünülerek yapılan bir çalışmada ikinci trimesterde hipertansiyon henüz belirgin hale gelmeden proteinürinin saptandığı ve bunun preeklampsinin erken teşhisinde kullanılabileceği bildirilmiştir. Ancak ürik asit ve kreatinin değerlerinin hastalığın ilerlemesi ile daha çok artış göstereceği, dolayısıyla erken teşhisten çok hastalığın şiddetinin belirlenmesinde kullanılabileceği belirtilmektedir (88).

Preeklampside gözlenen majör patofizyolojik değişiklikler incelendiğinde bu hastalığın patogenezinde endotelial hücre disfonksiyonunun önemli rol oynadığı gözlenmektedir (2-7). Preeklampatik hastalardaki yakınma ve bulguların çoğu NO ve ET-1 dahil olmak üzere vazomotor tonusu düzenleyen faktörlerin dengesizliği ile açıklanabilmektedir. Literatürdeki bu bilgilerin ışığında, çalışmamızda güçlü bir vazokonstriktör ajan olan Ü-II'deki değişiklikleri inceledik.

Ü-II yaklaşık 35 yıl önce bulunan, lokal ve sistemik etkili vazoaktif bir ajandır. Arter ve venlerde direk vazokonstriktör etkiye sahiptir. Prekürsörü olan PP Ü-II'yi kodlayan mRNA'nın beyin, hipofiz, kalp, böbrek, karaciğer, adrenal bez, plasenta, kolon mukozası gibi çeşitli insan dokularında bulunması, vücutta yaygın olarak üretildiğini göstermektedir (72-76).

Ü-II'nin reseptörü olan GPR14'ün kardiyovasküler sistemde, periferik endotelial hücrelerde, böbrek, böbrek üstü bezi, tiroid, pankreas, hipofiz, nöronal ve bronşial dokularda yoğun olarak bulunması, bu peptidin hem vazoaktif hemde nöropeptid rollerini açıklayabilmektedir. Böbrek dahil çeşitli dokularda Ü-II ve GPR14'ün birlikte bulunması ve idrarla atılımının gösterilmesi bu ajanın otokrin ve parakrin etkili bir madde olduğunu düşündürmektedir (75).

Sağlıklı insanlarda RIA tekniği ile yapılan bir çalışmada Ü-II'nin plazma seviyeleri ölçülmüş ve düşük seviyelerde de olsa dolaşımda bulunduğu gözlenmiştir. Bu durum Ü-II'nin dolaşımda bulunan bir hormon olabileceğini açıklamaktadır (74). Çalışma verilerine dayanılarak periferik organların dolaşımda bulunan Ü-II için kaynak olduğu düşünülmektedir(74, 75).

Anestezi uygulanmış maymunlara sistemik olarak hU-II uygulandığında doza bağımlı olarak total periferik direncin %300 oranında arttığı, sistemik hipertansiyona yol açmadan fatal kardiyovasküler kollaps ve şiddetli miyokardiyal depresyona neden olduğu

gösterilmiştir. Bu değişiklikler Ü-II'nin kardiyovasküler dolaşımında potent bir vazokonstriktör ajan olduğunu belirtmektedir (74).

Maymunlardan izole edilen arterlerin düz kaslarında Ü-II'nin ET-1'den daha güçlü vazokonstriktör etkisinin olduğu gösterilmiştir (74, 89, 90). U-II, in vitro olarak hem arterlerde hem de venlerde vazokonstriksiyona yol açmaktadır. Ayrıca in vivo olarak mikrosirkülasyonda azalmaya neden olur. hÜ-II'nin düz kas hücrelerindeki direk vazokonstriktör etkisine karşı endotelyumdan salgılanan Ü-II, endotelyum kaynaklı NO ve PG-I₂ gibi gevşetici faktörlerin salınımına yardımcı olarak vazodilatasyon oluşumuna katkıda bulunabilmektedir. Sıçan arterlerinde yapılan bir çalışmada hÜ-II'den sonra ortama NO ve PG-I₂ üretimini baskılayan L-NAME ve indometazin eklenmesi ile vazokonstriksiyonun ve koroner perfüzyon basıncının arttığı gösterilmiştir. Bu durumun vasküler tonusun sağlanmasında ilave bir mekanizma olabileceği yorumu yapılmıştır. İn vivo olarak endotelial fonksiyon hÜ-II'nin koroner vazokonstriktör etkilerinin düzenlenmesinde muhtemelen primer olarak önemli rol oynamaktadır. Çünkü endoteliumu çıkarılan arterlerde Ü-II'nin oluşturduğu vazodepresör etki, endoteliumu olan arterlere göre daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlar U-II'nin vazokonstriktör etkisinin endotele bağımlı gevşetici faktörlerin salınımını artırarak koroner arter perfüzyon basıncını modüle edebileceğini göstermektedir (74, 78, 79, 89, 90). Dolayısıyla endotelial disfonksiyon kardiyovasküler dolaşımında hÜ-II'ye cevabın artmasına yol açabilmektedir. Bu durum hÜ-II'nin endotel hücrelerinde yeterli uyarı yapmasına karşılık NO ve PG-I₂ gibi vazodilatatör etkili ajanların salınımında azalma yada hÜ-II'nin endotel hücrelerini yeterince uyaramamasından kaynaklanabilir. L-NAME ile NOS inhibisyonu ve indometazin ile PG-I₂ yapımının engellenmesi, vasküler endoteliumun çıkarıldığı damarlarda hÜ-II'nin vazokonstriktör etkisinin daha da artması ve oluşan vazokonstriksiyon sonucu zamanla gelişen hipoksi ile endotel fonksiyonunun iyice bozulması hÜ-II'nin vazokonstriktör etkisine katkıda bulunmaktadır (90).

Literatürde sağlıklı insanlarda hÜ-II'nin sistemik olarak uygulanması ile oluşan muhtemel etkileri araştırmak için yapılan iki çalışma mevcuttur. Affolter ve ark. (86) insanlarda hÜ-II infüzyonunun sistemik hemodinamik etkilerini araştırmak amacı ile yaptığı çalışmada; hÜ-II infüzyonu ile normal serum değerinin yaklaşık 100 katına kadar ulaşılmasına rağmen santral ve periferik kan basıncında herhangi bir etkisinin olmadığını gözlemişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda Ü-II'nin insanlarda kan basıncı yada vasküler

tonusun kısa dönem regülasyonunda muhtemelen fizyolojik rolünün olmadığını bildirmişlerdir. Wilkinson ve ark. (87) ise aynı şekilde yaptıkları başka bir çalışmada, hÜ-II infüzyonunu takiben sirkülasyondaki yüksek Ü-II seviyelerine ulaşılmasına rağmen lokal ve sistemik herhangi bir hemodinamik etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Çalışma sırasında hÜ-II infüzyonunu takiben hemodinamik değişikliğin olmadığını gözlenmesinden sonra çalışma grubuna 600 mg oral aspirin ve L-NAME infüzyonu yapılarak prostanooid ve NO sentezi engellenmesine rağmen, lokal ve sistemik herhangi bir değişiklik saptanmamış ve Ü-II'nin vasküler tonusun regülasyonunda rol oynamadığı bildirilmiştir. Ancak, sağlıklı bireylerdeki bu sonuç endotelin sağlamlığı ile açıklanabilmektedir (86-87). Nitekim endotelial disfonksiyon durumunda vazodilatör ajanların salınımında azalmanın yanısıra Ü-II yapımının artışı vazokonstriksiyona katkıda bulunabilmektedir (74).

Kalp yetmezliği ve esansiyel hipertansiyonu olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, plazma Ü-II seviyesinin yükselmiş olduğu saptanmıştır (92-94). Ü-II reseptörleri sağlıklı ve hastalıklı kalp dokusundaki kardiomyosit, endotelial hücreler ve düz kas hücrelerinde yaygın olarak bulunmaktadır. Konjestif kalp yetmezliğinde artmış üretimi ve otokrin yada parakrin etkileri hastalığın patogenezinde bu maddenin önemli bir etken olduğunu düşündürmektedir (92-94). Ancak, Ü-II'nin kardiyovasküler dolaşımdaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Ateromatöz koroner damarlarda bulunan makrofajlar Ü-II açısından oldukça zengindir. Endotelial doku Ü-II sentezi ve salınımı yapabilmesine karşın bunun nasıl gerçekleştiği henüz bilinmemektedir. Kalp yetmezliğinin patofizyolojisi ile ilişkili olan kompleks nörohumoral cevaba; katekolaminler, AT-II, ET-1, kardiyak peptidler ve AM seviyelerinin artmasının yanında Ü-II'nin de katkıda bulunabileceği ve kardiyovasküler sistemde patofizyolojik durumlarda rol oynayan bir mediatör olabileceği bildirilmektedir (93). Aterosklerozisli hastalarda ET-1 ve tromboksan seviyelerinin yükseldiği ve normal damarlara göre aterosklerotik koroner damarlarda bu maddelerin reseptör sayılarında oldukça arttığı, buna karşılık Ü-II reseptörlerinde bir değişikliğin olmadığı bildirilmiştir (91). Reseptör sayısında değişiklik olmaması, kardiyovasküler sistemde Ü-II'nin endotelial disfonksiyon durumunda vazodilatör koruyucu etkisinin rol oynamayabileceğini düşündürmektedir.

Ü-II, ET-1 ile birlikte endotelial hücrelerden NO ve PG-I₂ gibi endotelial kaynaklı mediatörlerin salınımını etkileyerek vasküler tonusun ayarlanmasına ve normal vasküler

tonusun idamesine katkıda bulunmaktadır (74). ET-1 hem *invivo* hemde *invitro* olarak güçlü vazokonstriktör etkili bir ajandır. Ü-II, NO ve PG-I₂ ile birlikte ET-1'in vazokonstriktör etkisini azaltabilir. Ancak endotelial disfonksiyon durumunda bu etkisi ortaya çıkmadan yapımının da artması ile birlikte vazokonstriksiyona katkıda bulunabilmektedir. Endoteli çıkarılmış insan koroner arterlerinde vasküler tonusun artması hÜ-II'nin otokrin yada parakrin bir şekilde etkili olduğunu desteklemektedir (74, 95).

Hipertansiyonun patogeneğinde baroreseptörlerin rolü bilinmemektedir. Nitekim, Abdelrahman ve ark (96) anestezi altındaki sıçanlara sistemik olarak L-NAME verildikten sonra ortalama arteriyel basıncın arttığını, bunu takiben Ü-II'nin sistemik olarak uygulanması ile vazodilatör etkisinin %50 oranında azaldığını tespit etmiştir. Relatif olarak devamlı noradrenalin infüzyonu yapılan sıçanlara Ü-II'nin sistemik olarak uygulanmasından sonra da aynı etki meydana gelmiştir. Bir sempatik ganglion blokörü olan mekamilamin ve genel sempatik blokör olan propranolol verildikten sonra Ü-II'ye olan depresör yanıt büyük ölçüde artmıştır. Böylece Ü-II'nin vazodilatör etkisinin kısmen NO aracılığı ile sağlanabileceği ve Ü-II'nin primer etkisi ile gelişen refleks sempatik aktivasyon sonucu baroreseptör mekanizmalarının aktive edilip vazodilatör etkinin tamamen baskılanabileceği bildirilmiştir.

Pulmoner damarlarda intravasküler basıncın artması ile endotelyumdan ET-1 salınımında artış olduğu ve ortama AM eklenmesi ile hem ET-1 salınımı, hem de ET-1 reseptör sayısında azalma meydana geldiği bildirilmiştir. Oysa kan basıncındaki artışa karşılık PP Ü-II mRNA ve Ü-II salgılanmasında bir azalmanın meydana gelmediği bildirilmektedir (82, 85, 97). Bu durum Ü-II'nin parakrin bir mekanizma ile pulmoner hipertansiyon oluşumunda koruyucu bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Vasküler endotelyumda yapılan NO ve PG-I₂ gibi vazodilatör maddeler düz kaslarda vazokonstriktör ajanların etkilerini sınırlar. Endotelyumdan bu maddelerin salınımı bazal düzeydedir. Ü-II direk vazokonstriktör etkisinin yanında endotelial reseptörleri uyararak bu gevşetici faktörlerin salınımını artırıp vazodilatasyona katkıda bulunabilir. ET-1, düz kas hücrelerinde direk etkili konstriktör bir ajandır ve endotel hücreleri üzerine etki edebilmektedir. AM, endotel ve düz kas hücrelerinde NO yapımını artırmakta, cAMP'ye bağımlı bir mekanizma ile de ET-1 üretimini inhibe etmektedir. Tüm bu vazoaktif ajanlara baroreseptör mekanizmalarında katkısı ile vasküler düz kas tonusu ayarlanmaktadır. Düz kasların tonusu vazoaktif ajanların otokrin yada parakrin bir mekanizma ile etkileşmesi ile

sağlanmaktadır. Ü-II'nin bu mekanizmada oldukça önemli rol oynadığı açıktır. Preeklampsi gibi endotel hücre disfonksiyonunun olduğu hastalıklarda, hem lokal hemde sistemik olarak bu vazoaaktif ajanların salınımı ve etkileri değişerek birbiri arasındaki dengelerin bozulmasıyla, hastalığın oluşumunda primer yada sekonder olarak görev alabileceği düşünülmektedir.

Çeşitli çalışmalarda, preeklampside güçlü vazodilatör ajanlardan NO'nin azaldığı, AM'nin arttığı, ayrıca vazokonstriktör ajanlardan ET-1'in arttığı gösterilmiştir (5, 43, 49-53). Çalışmamız preeklampitik hastalarda, ET-1'den en az 10 kat daha güçlü bir vazokonstriktör ajan olan Ü-II'nin de arttığını gösteren literatürdeki ilk çalışma olması açısından önemlidir.

Literatürde şu ana kadar preeklampitik hastalarda Ü-II ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Preeklampitik hastalarda hipertansif hastalarda olduğu gibi yaygın endotelyal hasar mevcuttur. Bu endotelyal hasar sonucu lokal ve sistemik birtakım değişiklikler meydana gelmektedir. Ü-II'nin otokrin ve parakrin etkileri, kardiyovasküler hastalıklarda dolaşımdaki seviyelerinin yüksek olarak bildirilmesi ve preeklampsinin patofizyolojisinde rol oynayan NO, prostaglandin, ET-1 ve AM gibi vazoaaktif ajanlarla etkileşimi, bu maddenin preeklampsi patogenezinde rol alabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda maternal serum hÜ-II seviyesinin preeklampsi grubunda daha yüksek saptanması bu hipotezi desteklemektedir. Ancak ileride yapılacak plasenta ve kord kanı çalışmalarının, Ü-II'nin preeklampsi patofizyolojisindeki rolünü, maternal ve fetus üzerindeki etkilerini daha açık bir şekilde ortaya koyabileceği kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Gebelikte komplikasyonlara neden olan hipertansif hastalıklara sık rastlanmaktadır. Hipertansiyon kanama ve enfeksiyon ile birlikte gebelikte maternal ve fetal mortalite ve morbiditeyi artıran ve en sık görülen nedenlerden birisidir. Hastalığın nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu gün için etyolojisinin multifaktöriyel olduğuna inanılmaktadır. Hastalık kontrol altına alınmadığı zaman hem anne ve hem de fetusda ciddi sorunlara yol açabileceği için etkin ve yeterli danışmanlık hizmetlerinin sağlanması, tüm anne adayları yada gebe kadınların bu konuda bilinçlendirilmesi gerekmektedir.
2. Bu çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $27,81 \pm 4,74$ idi. Her iki grubun yaş ortalaması benzerdi.
3. Hasta başına düşen gebelik ortalaması $2,66 \pm 1,69$ idi. Gruplar arasında gravide, abortus ve küretaj, parite sayıları bakımından fark saptanmadı.
4. Çalışmaya alınan hastaların gestasyonel yaş ortalaması $35,9 \pm 2,38$ hafta idi. Gruplar arasında gestasyonel yaş bakımından fark saptanmadı.
5. Çalışmaya alınan hastaların ortalama serum hÜ-II seviyesi $7,02 \pm 5,34$ idi. Preeklampsi grubunun ortalama serum hÜ-II seviyesi $10,11 \pm 5,94$ pg/tüp iken, kontrol grubunun ortalama serum hÜ-II seviyesi $3,93 \pm 1,73$ pg/tüp idi. Gruplar arasında serum hÜ-II seviyesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.
6. Grup I'deki hastaların; 8'i hafif preeklampsi, 13'ü şiddetli preeklampsi ve 9'u da eklampsi tanısı ile çalışmaya alındı. Grup içi değerlendirmede serum hÜ-II seviyesi bakımından anlamlı fark saptanmadı.
7. Çalışmamızda şiddetli preeklampitik hastaların serum hÜ-II seviyesi hafif preeklampitik ve eklampitik hastalara göre bir miktar yüksekti. Her ne kadar grup içinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ise de hasta sayısının az olmasının bunu etkilemiş olabileceği düşüncesindeyiz. Bu nedenle çok sayıda hastayı kapsayan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

8.Günümüzde preeklampsi patofizyolojisinde rol oynayan mediatörler ve bunların etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Literatürde hÜ-II'nin bilinen en güçlü vazokonstriktör ajan olan ET-1'den daha potent olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda preeklamptik grupta serum hÜ-II seviyesinin kontrol grubuna göre oldukça yüksek çıkması bu maddenin patofizyolojide önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

9.Literatürde sağlıklı ve preeklamptik gebelerde hÜ-II ile ilgili henüz yapılan bir çalışma yoktur. Fakat hÜ-II'nin bilinen etkileri düşünüldüğünde, normal gebeliğin fizyolojisinde ve preeklampsi gibi patolojik durumlardaki rolünü net olarak ortaya koymak için geniş ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

7. ÖZET

Preeklampsî gebelikte oldukça ciddi sorunlara yol açabilen, beraberinde maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin yüksek seyrettiği bir hastalıktır. Preeklampsinin nedeni hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmanın amacı, pür preeklampşik ve eklampşik hastalarda vazoaaktif bir madde olan Ürotensin-II'nin hastalığın fizyopatolojisindeki rolünü araştırmaktır.

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Ocak 2002 ile Aralık 2002 tarihleri arasında başvuran 60 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların obstetrik hikayeleri alındıktan sonra sistemik fizik muayeneleri ve jinekolojik muayeneleri yapıldı. Tam kan sayımı, tam idrar tahlili, rutin biyokimyasal tetkikleri yapıldı. Obstetrik ultrasonografi ve eksternal kardiyotokografi ile fetus değerlendirildi. Her hastadan 10 ml venöz kan örneği alınarak uygun bir şekilde plazmaları ayrıldı ve çalışma gününe kadar derin dondurucuda saklandı. Plazma örnekleri Ürotensin-II (Human) RIA kiti kullanılarak radioimmunoassay (RIA) metoduyla çalışıldı.

Hastalar preeklampşik ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların yaş ortalaması $27,81 \pm 4,74$, gestasyonel yaş ortalaması $37,2 \pm 1,97$ idi. Her iki grup yaş, gebelik sayısı, gebelik haftası, fetal ultrasonografi bulguları bakımından birbirine benzer olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Fetal eksternal kardiyotokografi ve laboratuvar bulguları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Plazma Ürotensin-II seviyesinin preeklampşik hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu tespit edildi.

Araştırmamız sonucu edindiğimiz bulgular, Ürotensin-II'nin preeklampsî fizyopatolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

8. SUMMARY

Preeclampsia is a disease state, that can cause serious problems in pregnancy with high maternal and fetal morbidity and mortality rates. The physiopathology of preeclampsia still remains as a mystery. The aim of this study is to investigate the role of Urotensin-II, which is a vasoactive substance in preeclamptic and eclamptic patients, in the physiopathology of the disease.

60 patients, who admitted to Gaziantep University Department of Obstetrics and Gynecology between January 2002 and December 2002, were included in the study. Obstetric histories were obtained from all patients, who were also taken into systemic physical and gynecological examination. Complete blood counts, urine examination and routine biochemical assessments were all done. Fetuses have been evaluated by both obstetric ultrasound and external cardiotocography. 10 ml of venous blood samples were obtained from all patients, and the plasmas were separated. These plasma samples were kept in deep-freeze until the day of assesment. The samples were studied by using Urotensin-II (Human) RIA kit with the radioimmunoassay (RIA) method.

The patients were separated into two groups as the preeclamptic and the control group. The average age of patients was $27,81\pm 4,74$ and the average gestational age was $37,2\pm 1,97$ weeks. Both groups were statistically similar in means of age, gravida, gestational age and fetal ultrasound findings. Fetal external cardiotocography and laboratory findings have been found to be different between the groups, which were statistically significant. Plasma Urotensin-II levels were higher in a statistically significant manner in the preeclamptic group when compared to the control group.

The findings of our study suggests that Urotensin-II may have an important role in the physiopathology of preeclampsia.

9. KAYNAKLAR

- 1.Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları. Danforth Obstetrik ve Jinekoloji (7. baskı) (Çev.Dr.R. Erez). İstanbul, Yüce Yayın AŞ, 1997:351-66.
- 2.Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Hypertensive Disorders of Pregnancy. In: Cunningham FG (eds) Williams Obstetrics (21th ed). McGraw-Hill, 2001:567-618.
- 3.Creasy RK, Resnik R. Preeclampsia-Eclampsia. In:Creasy (eds) Maternal-Fetal Medicine (4th ed). Philadelphia, WB Saunders C, 1999:833-72.
- 4.Report of The National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:1-22.
- 5.American College of Obstetrics and Gynecology Practice Bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol 2002;33:159-67.
- 6.Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of preeclampsia: Linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. Microcirculation 2002;9:147-160.
- 7.Tziotis J, Malamitsi PA, Vlachos G, Creatas G, Michalas S. Adhesion molecules expression in the plasental bed of pregnancies with pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 2002;109:197-201.
- 8.North RA, Taylor RS, Schellenberg JC. Evaluation of a definition of preeclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1999;106:767-73.
- 9.Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, et al. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure ≥ 15 mm Hg to a level <90 mm Hg in association with proteinuria? Am J Obstet Gynecol 2000;183:787-92.

10. Ferrazzani S, Caruso A, De Carolis S, Martino IV, Mancuso S. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:366-71.
11. Lubarsky SL, Barto JR, Friedman SA, Nasreddine S, Ramadan MK, Sibai BM. Late postpartum eclampsia revisited. *Obstet Gynecol* 1994;83:502-505.
12. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:307-12.
13. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, Van Dorsten P, Klebanoff M, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med* 1998;339:667-71.
14. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000;356:1260-65.
15. Palmer SK, Moore LG, Young DA, Cregger B, Berman JC, Zamudio S. Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1161-8.
16. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:938-42.
17. Zhang J, Klebanoff MA, Levine RJ, Puri M, Moyer P. The puzzling association between smoking and hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1407-13.
18. Ananth CV, Bowes W, Savitz DA, Luther ER. Relationship between pregnancy induced hypertension and placenta previa: a population based study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:997-1002.
19. Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, O'herlihy C. Maternal central hemodynamics in hypertensive of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 94:978-84.
20. Silver HM, Seebach MA, Carlson R. Comparison of total blood volume in normal, preeclamptic and nonproteinuric gestational hypertensive pregnancy by simultaneous measurement of red blood cell and plasma volumes. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:87-93.

21. Barron WM, Heckerling P, Hibbard JU, Fisher S. Reducing unnecessary coagulation testing in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;94:364-70.
22. Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B, Mitchell P, Cotton DB. Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1992;79:14-8.
23. Baker PN, Cunningham FG: Platelet and coagulation abnormalities. In: Lindheimer (eds) *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy* (2nd ed). Stamford CT, Appleton&Lange 1999;103-17.
24. Frölich MA, Datta S, Corn SB. Thrombopoietin in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:100-4.
25. Grisaru D, Zwang E, Peyser MR, Lessing JB, Eldor A. The procoagulant activity of red blood cells from patients with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1513-6.
26. Brubaker DB, Ross MG, Marinoff D. The function of elevated plasma fibronectin in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:526-31.
27. Sibai BM, Villar MA, Mabie BC. Acute renal failure in hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy outcome and remote prognosis in thirty-one consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:777-83.
28. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:137-41.
29. Kincaid-Smith P. The renal lesion of preeclampsia revisited. *Am J Kidney Dis* 1991;17:144-8.
30. Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:444-8.
31. Barton JR, Riely CA, Adamec TA, Shanklin DR, Khoury AD, Sibai BM. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1538-43.

32. Rinehart BK, Terrone DA, Magann EF, Martin RW, May WL, Martin JN. Preeclampsia-associated hepatic hemorrhage and rupture: mode of management related to maternal and perinatal outcome. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:196-202.
33. Sibai BM, Ramadan MK, Musta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1000-6.
34. Barton JR, Sibai BM. Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1820-7.
35. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets): Subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:125-9.
36. Sullivan CA, Magann EF, Perry KG, Roberts WE, Blake PG, Martin JN. The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:940-3.
37. Cunningham FG, Twickler D. Cerebral edema complicating eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:94-100.
38. Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1291-8.
39. Ohno Y, Kawai M, Wakahara Y, Kitagawa T, Kakihara M, Arie Y. Ophthalmic artery velocimetry in normotensive and preeclamptic women with or without photophobia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;94:361-3.
40. Belfort MA, Saade GR, Moise KJ. The effect of magnesium sulfate on maternal retinal blood flow in preeclampsia: A randomised placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1548-53.
41. Madazli R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:514-18.

- 42.Liu HS, Chu TY, Yu MH, Chang YK, Ko CS, Chao CF. Thromboxane and prostacyclin in maternal and fetal circulation in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;63;1-6.
- 43.Kobashi G, Yamada H, Ohta K, Kato EH, Ebina Y, Fujimoto S. Endothelial nitric oxide synthase gene (NOS3) variant and hypertension in pregnancy. *Am J Med Gen* 2001;103:241-44.
- 44.Chang JK, Roman C, Heymann MA. Effect of endothelium-derived relaxing factor inhibition on the umbilical-placental circulation in fetal lambs in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:727-34.
- 45.Weiner CP, Thompson LP, Liu KZ, Herrig JE. Endothelium-derived relaxing factor and indomethacin-sensitive contracting factor alter arterial contractile responses to thromboxane during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1171-81.
- 46.Benedetto C, Marozio L, Neri I, Giarola M, Volpe A, Facchinetti F. Increased L-Citrullin/L-Arginine plasma ratio in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000;96:395-9.
- 47.Anumba DOC, Ford GA, Boys RJ, Robson SC. Stimulated nitric oxide release and nitric oxide sensitivity in forearm arterial vasculature during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1479-85.
- 48.Morris NH, Eaton BM, Dekker G. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:4-15.
- 49.Vural P. Nitric oxide/endothelin-1 in preeclampsia. *Clinica Chimica Acta* 2002;317:65-70.
- 50.Kublickiene KR, Nisell H, Poston L, Krüger K, Lindblom B. Modulation of vascular tone by nitric oxide and endothelin 1 in myometrial resistance arteries from pregnant women at term. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:87-93.
- 51.Itoh H, Higuchi H, Hiraoka N, Ito M, Konishi T, Nakano T. Contraction of rat thoracic aorta strips by endothelin-1 in the absence of extracellular Ca^{2+} . *Br J Pharmacol* 1991;104:847-52.

52. Schiff E, Ben-Baruch G, Peleg E, Rosenthal T, Alcalay M, Devir M. Immunoreactive circulating endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1992 ;166:624-8.
53. Di Iorio R, Marinoni E, Letizia C, Alo P, Villaccio B, Cosmi EV. Adrenomedullin a new vasoactive peptide, is increased in preeclampsia. *Hypertension* 1998;32:758-63.
54. Hata T, Miyazaki K, Matsui K. Decreased circulating adrenomedullin in preeclampsia. *Lancet* 1997;350:1600.
55. Jerat S, Morrish DW, Davidge ST, Kaufman S. Effect of adrenomedullin on placental arteries in normal and preeclamptic pregnancies. *Hypertension* 2001;37:227-31.
56. Knerr I, Dachert C, Beinder E, Metzler M, Dötsch J, Repp R. et al. Adrenomedullin, calcitonin gene-related peptide and their receptors: evidence for a decreased placental mRNA content in preeclampsia and hellp syndrome. *Eur J Obs&Gyn Rep Biol* 2002;101:47-53.
57. Hunter A, Aitkenhead M, Caldwell C, McCracken G, Wilson D, McClure N. Serum levels of vascular endothelial growth factor in preeclamptic and normotensive pregnancy. *Hypertension* 2000;36:965-69.
58. Livingston JC, Chin R, Haddad B, McKinney ET, Ahokas R, Sibai BM. Reductions of vascular endothelial growth factor and placental growth factor concentrations in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1554-7.
59. Simmons LA, Hennessy A, Gillin AG, Jeremy RW. Uteroplacental blood flow and placental vascular endothelial growth factor in normotensive and pre-eclamptic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:678-85.
60. Brockelsby J, Anthony FW, Johnson IR, Baker PN. The effects of vascular endothelial growth factor on endothelial cells: a potential role in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:176-83.
61. Kilpatrick DC, Liston WA, Gibson F, Livingstone J. Association between susceptibility to pre-eclampsia within families and HLA DR4. *Lancet* 1989;4:1063-64.

- 62.Hoff C, Peevy K, Giattina K, Spinnato JA, Peterson RD. Maternal-fetal HLA-DR relationships and pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1992;80:1007-12.
- 63.Morgan L, Baker P, Pipkin FB, Kalsheker N. Pre-eclampsia and the angiotensinogen gene. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:489-90.
- 64.Morgan T, Craven C, Lalouel JM, Ward K. Angiotensinogen Thr235 variant is associated with abnormal physiologic change of the uterine spiral arteries in first trimester decidua. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:95-102.
- 65.Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1359-75.
- 66.Redman CWG, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:499-506.
- 67.Faas MM, Schuiling GA, Linton EA, Sargent IL, Redman CWG. Activation of peripheral leukocytes in rat pregnancy and experimental preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:351-7.
- 68.Staff AC, Ranheim T, Khoury J, Henriksen T. Increased contents of phospholipids, cholesterol and lipid peroxides in decidua basalis in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:587-92.
- 69.Hayman R, Warren A, Brockelsby J, Johnson I, Baker P. Plasma from women preeclampsia induces an in vitro alteration in the endothelium dependent behaviour of myometrial resistance arteries. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:108-115.
- 70.Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1365-70.
- 71.Powers RW, Evans RW, Majors AK, Ojimba JJ, Ness RB, Crombleholme WR, et al. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1605-11.
- 72.Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP: Orphan receptor ligand human urotensin II: receptor localization in human tissues and comparison of vasoconstrictor responses with endothelin 1. *Br J Pharmacol* 2000;131:441-46.

73. Affolter J, Webb DJ. Urotensin II: a new mediator in cardiopulmonary regulation? *Lancet* 2001;358:774-75.
74. Maguire JJ, Davenport AP. Is urotensin II the new endothelin? *Br J Pharmacol* 2002;137:579-88.
75. Matsushita M, Shichiri M, Imai T, Iwashina M, Tanaka H, Takasu N, et al. Co-expression of urotensin II and its receptor (GPR14) in human cardiovascular and renal tissues. *J of Hypertension* 2001;19:2185-90.
76. Totsune K, Takahashi K, Arihata Z. Role of urotensin II in patients on dialysis. *Lancet* 2001;358:810-11.
77. Douglas WPH, Mark AL, Douglas SA. Human urotensin II is a potent spasmogen of primate airway smooth muscle. *Br J Pharmacol* 2000;131:10-12.
78. Krum H, Gilbert RE. Urotensin II: a new player in vascular and myocardial disease. *Clinical Science* 2003;104:65-67.
79. Bottril FE, Douglas SA, Hiley CR, White R. Human urotensin II is an endothelium dependent vasodilator in rat small arteries. *Br J Pharmacol* 2000;130:1865-70.
80. Heller J, Schepke M, Neef M, Woitas R, Rabe C, Sauerbruch T. Increased urotensin II plasma levels in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol* 2002;37:767-72.
81. Douglas SA, Ohlstein EH. Human urotensin II, the most potent mammalian vasoconstrictor identified to date, as a therapeutic target for the management of cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2000;10:229-37.
82. Stirrat A, Gallagher M, Douglas SA, Ohlstein ET, Berry C, Kirk A et al. Potent vasodilator responses to human urotensin II in human pulmonary and abdominal resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:925-928.
83. Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R. *Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi* (5. baskı) (Çev. A. YÜKSEL). İstanbul, Ulusal Tıp Kitabevi, 2000;131-147.

- 84.Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. Fetal Sağlığın Değerlendirilmesi. Danforth Obstetrik ve Jinekoloji (7. baskı) (Çev.Dr.R. Erez). İstanbul, Yüce Yayın AŞ, 1997:269-87.
- 85.Ames RS, Sarau HM, Chambers JK, Willette RN, Aiyar NV, Romanic AM, et al. Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14. *Nature* 1999;401:282-286.
- 86.Affolter JT, Newby DE, Wilkinson IB, Winter MJ, Balment RJ, Webb DJ. No effect on central or peripheral blood pressure of systemic urotensin II infusion in humans. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:617-21.
- 87.Wilkinson IB, Affolter JT, Haas SL, Pelligrini MP, Boyd J, Winter MJ, et al. High plasma concentrations of human urotensin II do not alter local or systemic hemodynamics in man. *Cardiovascular Research* 2002;53:341-47.
- 88.Weerasekera DS, Peiris H. The significance of serum uric acid, creatinine and urinary microprotein levels in predicting pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol* 2003;23:17-9.
- 89.Gray AG, Jones MR, Sharif I. Human urotensin II increases coronary perfusion pressure in the isolated rat heart potentiation by nitric oxide synthase and cyclooxygenase inhibition. *Life Sci* 2001;69:175-180.
- 90.Maclean MR, Alexander D, Stirrat A, Gallagher M, Douglas SA, Ohlstein EH, et al. Contractile responses to human urotensin-II in rat and human pulmonary arteries: effect of endothelial factors and chronic hypoxia in the rat. *Br J Pharmacol* 2000;130:201-4.
- 91.Katugampola SD, Kuc RE, Maguire JJ, Davenport AP. G-protein-coupled receptors in human atherosclerosis: comparison of vasoconstrictors (endothelin and thromboxane) with recently de-orphanized (urotensin-II, apelin and ghrelin) receptors. *Clin Sci* 2002;103:171-5.
- 92.Leong L, Loke I, O'Brien RJ, Squire IB, Davies JE. Plasma urotensin in human systolic heart failure. *Circulation* 2002;106:2877-80.
- 93.Richards AM, Nicholis MG, LainchburyJG, Fisher S, Yandle TG. Plasma urotensin II in heart failure. *Lancet* 2002;360:545-6.

94. Douglas SA, Tayara L, Ohlstein EH, Halawa N, Giaid NH. Congestive heart failure and expression of myocardial urotensin II. *Lancet* 2002;359:1990-97.
95. Russell FD, Davenport AP. Secretory pathways in endothelin synthesis. *Br J Pharmacol* 1999;126:391-98.
96. Abdelrahman AM, Pang CCY. Involvement of nitric oxide/L-arginine and sympathetic nervous systems on the vasodepressor action of human urotensin II in anesthetized rats. *Life Sci* 2001;71:819-25.
97. Dschietzig T, Richter C, Bartsch C, Böhme C, Heinze D, Ott F, et al. Flow-induced pressure differentially regulates endothelin 1, urotensin II, adrenomedullin and relaxin in pulmonary vascular endothelium. *Bio Res Com* 2001;289:245-51.