



T.C.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**PREEKLAMPSİLİ HASTALARDA NT PRO-BNP DÜZEYİ İLE SOL VENTRİKÜL
DİYASTOLİK DİSFONKSİYON ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR HAKAN KIRAN**

**DR. ENDER ZENCİR
UZMANLIK TEZİ**

KAHRAMANMARAŞ/2013

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Ender ZENCİR tarafından hazırlanan "Preeklampsili Hastalarda NT-pro BNP düzeyi ile sol diyastolik disfonksiyon arasındaki ilişki" adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. HAKAN KIRAN

Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile **Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında** Tıpta Uzmanlık tezi olarak tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:			<u>İmza:</u>
Başkan	Prof. Dr. Gürkan KIRAN	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	
Üye	Doç. Dr. Hakan KIRAN	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	
Üye	Doç. Dr. Ayhan COŞKUN	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : ... / / 2013

Prof. Dr. Durmuş DEVECİ

Dekan

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım Prof. Dr. Gürkan KIRAN'a, Doç. Dr. Hakan KIRAN'a Doç. Dr. Ayhan COŞKUN'a ve Doç. Dr. Deniz Cemgil ARIKAN'a teşekkür ederim.

Yine bu çalışmam sırasında emeklerini ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Hakan KIRAN, Uz. Dr. Fethi GÜÇER, Dr. Mehmet AKGÜNGÖR ve Uz. Dr. Mustafa ÇETİN'e teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bana destek olan asistan arkadaşlarım Dr. Ayfer İLHAN, Dr. Salih SERİN, Dr. Fazıl AVCI, Dr. Mehtap GİZİR ve Dr. Hilal SAKALLI'ya kadın Doğum ekibinde yer alan hemşire, personellere ve cerrahi asistan odasındaki tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bana her konuda destek olan eşime ve emeklerini asla ödeyemeyeceğim anneme ve babama teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dr. Ender ZENCİR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

KISALTMALAR

TABLO LİSTESİ

ŞEKİL LİSTESİ

ÖZET

ABSTRACT

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gebelikteki Hemodinamik Değişiklikler

2.1.1. Ekstraselüler volümde artış

2.1.2. Kan basıncındaki değişiklikler

2.1.3. Kalp hızı ve kardiyak outputdaki değişiklikler

2.1.4. Kalpte oluşan fonksiyonel ve yapısal değişiklikler

2.2. Preeklampsi Tanımı ve Sınıflaması

2.2.1. Kronik Hipertansiyon

2.2.2. Süperimpoze Preeklampsi

2.2.3. Gestasyonel Hipertansiyon

2.2.4. Preeklampsi

2.3. Eklampsi

2.2.4.1. Preeklampsi patofizyolojisi

2.2.4.2. Preeklampside görülen kardiyovasküler değişiklikler

2.2.4.3. Preeklampsinin tahmin edilmesi

2.2.4.4. Preeklampsinin önlenmesi

2.2.4.5. Preeklampsinin komplikasyonları

2.4. HELLP Sendromu

2.5. Natriüretik Peptidler

2.5.1. Brain natriüretik peptid sekresyonu

2.5.2. Natriüretik peptidlerin klinik önemi

2.6. Ekokardiyografi

2.6.1. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon

3. MATERYAL VE METOD

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA

6.SONUÇ

7. KAYNAKLAR

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Diyastolik disfonksiyon sınıflaması.

Tablo 2. Preeklampsi ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

Tablo 3. Preeklampsi ve Kontrol Gruplarının Hemodinamik Bulgularının Karşılaştırılması

Tablo 4. Preeklampsi ve Kontrol Gruplarının Biyokimya ve Hemogram Bulgularının Karşılaştırılması

Tablo 5. Preeklampsi ve Kontrol Gruplarının NT-proBNP düzeyleri ve 24 Saatlik Üriner Protein atılımının Karşılaştırılması

Tablo 6. Preeklampsi ve Kontrol Gruplarının Ekokardiyografi ve Diyastolik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 7. NT-ProBNP düzeyi ile E/Em oranının doğrusal ilişkisi

RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1: Natriüretik peptidlerin yapısı.

Şekil 2: Brain natriüretik peptidin (BNP) kardiyak myositten sekresyonu

KISALTMA LİSTESİ

- A: Mitral geç pik velosite
Am: Geç diyastolik velosite
ANP: Atrial natriüretik peptid
AST: Aspartat transaminaz
ALT: Alanin transaminaz
BNP: Brain natriüretik peptid
BUN: Kan üre azot
cm: Santimetre
CNP: C-tipi natriüretik peptid
CRP: C-reaktif protein
DT: E dalga deselerasyon zamanı
EF: Ejeksiyon fraksiyonu
E: Mitral erken pik velosite
Em: Erken diyastolik velosite
ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay
FS: Fraksiyonel kısalma
HLA: Human lökosit Antijen
HPL: Human placental lactogen
ICAM-I : İntrasellüler adezyon molekül-1
IUGR: İntrauterin gelişme geriliği
IVS: İntraventriküler septum kalınlığı
KB: Kan basıncı
LDH: Laktat dehidrogenaz
LMWH: Düşük molekül ağırlıklı heparin
LVDÇ: Sol ventrikül diyastolik çap
LVSC: Sol ventrikül sistolik çap
MgSO4: Magnezyum sülfat
mm: Milimetre
NT-proBNP: N terminal probrain natriüretik peptid
NO: Nitrik oksit
PAPP-A: Pregnancy-associated plasma protein-A
PCWP: Pulmoner kapiller wedge basıncı
pg: Pikogram
PWD: Posterior duvar kalınlığı

Sm: Sistolik miyokardiyal velosite
SLE: Sistemik lupus eritematozus
SP1: Pregnancy-specific beta-1 glycoprotein
SPSS: Statistical Package for Social Sciences
SVR: Sistemik vasküler rezistans
TNF- α : Tümör nekrosis faktör- α
VCAM-I : Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ: Vücut kitle indeksi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, preeklampsili gebelerde NT-Pro BNP düzeylerini değerlendirmek ve NT-Pro BNP düzeyi ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyon arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

Yöntem: Kahramanmaraş Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne müracaat eden 18-40 yaş arasında, gebeliklerinin 20-40'inci haftaları arasında olan 24 preeklamptik ve 20 normotansif olmak üzere toplam 44 hasta çalışmaya alındı. Preeklampsisi tanısı; kan basıncı 140/90 mmHg ve üzeri, proteinüri 30 mg/dl (+1, spot idrarda) varlığı ile konuldu. Normotansif gebe grubu ise kan basıncı normal olan ve idrarda protein saptanmayan gebelerden oluştu. Her iki grupta bulunan hastalardan anamnez alındı, klinik muayene ve ultrason yapıldı. Hastalarda hipertansiyon, renal hastalık, kalp hastalığı, diyabet ve sigara öyküsü yoktu. Hastalardan hemoglobin, hematokrit, trombosit, glukoz, AST, ALT, LDH, BUN, kreatinin ve spot idrarda protein bakıldı. Tansiyon takibi uygulandı. BMI hesaplandı. NT-proBNP çalışmak için hastalardan 10cc biyokimya tüpüne kan alınarak oda sıcaklığında 10 dk bekletildi. 3000 devirde 10 dk santrifüj edildikten sonra, serumları ayrıldı ve analiz edilene kadar -80°C'de buzdolabında saklandı. Çalışmaya alınan tüm gebelere transtorasik ekokardiyografi yapıldı.

Bulgular: Kontrol grubu ile kıyaslandığında preeklampsisi hastalarında NT-proBNP ve 24 saatlik proteinüri düzeyleri anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$). Kontrol grubu ile preeklampsisi hastaları ekokardiyografik parametreler karşılaştırıldığında IVS, PWD, sol atriyum, aort kökü, E/A ve E/Em arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Çalışmaya alınan hastaların NT-ProBNP düzeyi ile E/Em diyastolik disfonksiyonu gösteren parametre arasında pozitif korelasyon izlendi ($p:0.032$, $r:0.334$).

Sonuçlar: Preeklampitik gebelerde NT-proBNP düzeyi tanı ve takibe yardımcı olabilir. Preeklampitik hastalarda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu göstermede NT-proBNP düzeyi kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Preeklampsi, NT-Pro BNP, sol ventrikül diyastolik disfonksiyon, E/Em

ABSTRACT

Objective: The aim of the this study was to determine the relationship between NT-Pro BNP levels and the parameters of left ventricular diastolic dysfunction in patients with preeclampsia.

Subjects and Methods: This study was performed in 24 pregnant women having preeclampsia and 20 pregnant healthy women (between 18 and 40 years old) who have admitted to (*our outpatient clinic*) the Department of Obstetrics and Gynecology, Kahramanmaras Sutcu Imam University School of Medicine. The diagnosis of preeclampsia was defined by the new onset of elevated blood pressure (appropriately taken blood pressure exceeding 140 mm Hg systolic or 90 mm Hg diastolic) and proteinuria which was defined as the presence of urinary protein in amounts exceeding 30mg /dl (1+ dipstick) in a 24 hour urine collection after 20 weeks of gestation. Normotensive pregnant group occurred from pregnant women with normal blood pressure and without proteinuria. Demographic characteristics, medical and surgical history were taken and clinic examination and ultrasonography were performed to all groups. All patients had no hypertension, renal disease, cardiac disease, diabetes mellitus and smoking. Hemoglobin, hematocrit, platelet, glucose, AST, ALT, LDH, BUN, creatinine, (dipstick) protein in random urine samples were taken in all patients. Monitoring of blood pressure was performed and BMI was calculated in every routine prenatal visits at the follow-up of the patients. To analyse NT- pro BNP, blood samples were taken from all patients, and were stored at room temperature for 10 min. After the blood samples were centrifuged on 3000 rpm at 10 min, the serums were taken and held on - 80 °C in the a refrigerator. Transtoracic echocardiography were performed to all patients.

Results: Preeclamptic patients when compared with control group had sigificantly increased NT-proBNP and 24- hour- proteinuria ($p<0.001$). Control group compared to preeclamptic patients regarding echocardiographic parameters, statistically significant differences were

shown between IVS, PWD, left atrium, aortic arc, E/A and E/Em ($p < 0.05$). There was a significant positive correlation between NT-ProBNP levels and parameter of E/Em which shows diastolic dysfunction ($p = 0.032$, $r = 0.334$).

Conclusion: NT-proBNP level can be used for diagnosis and follow-up of the preeclamptic patients and also for evaluation of the left ventricular diastolic dysfunction in patients with preeclampsia.

Key words: *Preeclampsia, NT-proBNP, , Left ventricle diastolic function, E/Em*

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Perinatolojide amaç anne ve bebekteki mortalite ve morbiditeyi en aza indirmektir. Maternal morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerinden biri ise gebelikteki hipertansiyondur ⁽¹⁾. Preeklampsi, tüm gebeliklerin %5–8' ini komplike eder ve artmış kan basıncı, ödem ve proteinürinin olduğu, gebeliğin en ciddi hastalıklarından biridir ⁽²⁾.

Gelişmiş ülkelerde maternal ölümlerin %16' sı hipertansif hastalıklar nedeniyle olmaktadır ve bu ölümlerin yaklaşık yarısından fazlası önlenbilir ölümlerdir⁽³⁾. Preeklampsinin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamadığı için günümüzde etkili korunma tam olarak sağlanamamaktadır. Son araştırmalarda, preeklampsi için bazı önemli risk faktörleri belirlenmiştir. Bu risk faktörlerinin önlenmesi, preeklampsi sıklığını azaltabilir⁽⁴⁾. Preeklampsinin öngörülmesi, perinatal ve maternal sonuçları iyileştirebilir. Bu nedenle preeklampsinin erken saptanması uygun koruyucu önlemlerin alınmasına yardımcı olur ⁽⁵⁾. Preeklampsinin öngörülebilmesi, hatta erken teşhisi için yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesi, patofizyolojik bozuklukların düzeltilmesi için yeni tedavi metotlarının bulunması, önem arz etmektedir ⁽⁶⁾.

N-terminal probrain natriüretik peptid (NT-ProBNP), diüretik, natriüretik, vazodilatatör etkileri olan, hacim ve basınç yüküne cevap olarak ventrikülden salgılanan bir hormondur. Çalışmalarda, NT-ProBNP düzeyinin preeklampsinin şiddetine paralel olarak arttığı gösterilmiştir. Hipertansif hastalarda ekokardiyografi ile yapılan incelemelerde sol ventrikül diyastolik disfonksiyon daha sık bulunmuştur. Preeklampsili hastalarda kan basıncı >140/90 mmHg'dır. Hipertansif durumun, kalbin relaksasyon durumunu gösteren sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu bozduğu tahmin edilmektedir. Preeklampsi ile komplike gebeliklerin riskinin daha iyi sınıflanması, ekokardiyografi ve NT-ProBNP'nin birlikte kullanılmasıyla ortaya konulabilir.

Preeklampside, sol ventrikül yapı ve fonksiyonundaki anormallikler, plazma NT-proBNP seviyesi artışıyla ilişkilendirilebilir. Değerlerin belirgin olarak artmış olması, kardiyak disfonksiyonun değerlendirilmesinde ve tedavi edici yaklaşımın belirlenmesinde yardımcı olabilir. Bu çalışmada, preeklampitik ve normotansif gebelerde, NT-proBNP düzeyi ve ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Gebelikteki Hemodinamik Değişiklikler

Gebelikte, büyüyen fetüsün ve plasentanın ihtiyaçlarını karşılamak ve uteroplantal dolaşımı sağlamak için hemodinamide değişiklikler olmaktadır. Gebelikte oluşan bu fizyolojik adaptasyon karmaşık ve hala tam olarak çözülememiş olup, tüm organların işbirliğini içerir ⁽⁷⁾. Hemodinamik adaptasyondaki bozukluk, intrauterin gelişme geriliği ve preeklampsinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır ⁽⁸⁾. Son trimesterde, uterin kan akımında 10 kata kadar varan bir artış olur ⁽⁹⁾.

2.1.1. Ekstrasellüler hacimde artış

Normal gebelikte kan hacmi %30–50 oranında artar. Kalp debisindeki artış 2. trimesterde en üst düzeyine ulaşmaktadır ve doğuma kadar düzeyini korumaktadır. Bu artış çoğul gebeliklerde daha fazla olmaktadır ⁽⁹⁾. Artışın derecesi her kadında farklıdır. Bazılarında hafif bir artış olurken, bazılarında ise kan hacmi neredeyse iki katına çıkar. Bu artışın olması için fetüsün olması şart değildir, çünkü mol hidatiform olan kadınlarda bile kan hacminde artış gözlenmektedir ⁽¹⁰⁾.

Plazma hacim artışı kırmızı kan hücrelerinin artışından daha hızlı olduğu için, hemoglobin konsantrasyonu gebelik süresince 30. haftaya kadar düşme gösterir, buna "gebeliğin fizyolojik anemisi" adı verilir. Gebelikte hematokrit değeri sıklıkla %33-38'e kadar iner. Demir replasman tedavisi bu azalmayı kısmen önleyebilir ⁽¹¹⁾. Gebelikteki kan hacminin artışından renin-anjiyotensin sisteminin östrojen ile uyarılmasının yanı sıra deoksikortikosteron, prostaglandin, östrojen, prolaktin, büyüme hormonu, ACTH ve atriyal natriüretik peptid gibi birçok hormonun sorumlu olduğu düşünülmektedir ^(12,13).

Gebeliğe bağlı hipervoleminin çok önemli fonksiyonları bulunmaktadır. Bunlar; büyümüş uterus ve onun hipertrofiye olmuş damarlarına yeterli kan akımını sağlamak, anne ve fetüsü ayakta ve yatar pozisyonda iken bozuk venöz dönüşün zararlı etkilerinden korumak ve anneyi doğumdaki kan kayıplarının yan etkilerinden korumaktır.

2.1.2 Kan Basıncındaki Değişiklikler

Sistemik arter basıncı gebeliğin ilk aylarında düşer, gebelik ortasında en düşük değerine ulaşır ve doğuma doğru yeniden yükselmeye başlar. Diyastolik kan basıncındaki azalma sistolik kan basıncındaki azalmadan daha fazladır, dolayısıyla nabız basıncı genişlemiştir. Kan basıncındaki azalmanın sebebi periferik vasküler direncin düşmesidir. Gebelikte birçok etken periferik vasküler direnci azaltmakta olup başlıcaları; vasküler tonusu

azaltıcı mediatörler (gestasyonel hormonlar, prostaglandinler, nitrik oksit), fetüs nedeniyle artan vücut ısısı ve plasenta tarafından oluşturulan düşük dirençli dolaşımdır^(11, 14, 15).

Gebe kadın sırt üstü yattığında büyüyen uterus inferior vena kavaya bası yaparak kalp hızı ve kan basıncında anlamlı azalmaya neden olur. Halsizlik, bulantı, baş dönmesi hatta senkopun da görülebildiği bu tabloya "gebeliğin uterokaval sendromu" adı verilir. Bu durum gebe sol yanına yattığında veya oturduğunda normale döner. Gebelikte meydana gelen bütün bu kardiyovasküler değişiklikler, doğum sonrası altıncı haftaya kadar normale döner.

2.1.3 Kalp hızı ve kardiyak outputdaki değişiklikler

Gebelikte istirahat nabız sayısı dakikada 10-20 artar. Artışın nedeni sistemik vasküler direncin ve kan basıncının azalmasıdır. Kan hacmindeki artış ön yükün artmasına, sistemik vasküler dirençteki azalma ise ard yükün azalmasına neden olur. Bu iki olaya ve kalp hızındaki artışa bağlı olarak kardiyak debi %30–50 artar. Atım hacmi ise ilk iki trimesterde artarken, üçüncü trimesterde uterusun vena kava üzerine uyguladığı basıya bağlı olarak azalır. Eylem ve doğum esnasında uterus kasılmaları ile kardiyak debi ve kan basıncı artar. Ağrı ve anksiyete ise gebelikte artmış olan kan basıncı ve kalp hızını daha da artırır. Erken puerperal dönemde ise plasentanın ayrılması ile düşük basınçlı vasküler yatak kaybolur, vena kava üzerindeki bası kalkar ve uterus kasılmaları ile dolaşıma katılan kan hacmi artar. Buna bağlı olarak ön yük ve kardiyak debi artar. Riskli hastalarda, pulmoner ödem bu dönemde gelişir.

Gebelikte görülen hemodinamik değişiklikler kalp hastalığını taklit edebilir. Normal gebelikte yorgunluk, dispne ve azalmış egzersiz kapasitesine rastlanır. Gebelikte periferik ödem ve jugüler venöz distansiyon görülür. Bütün kadınlarda gebelik sırasında midsistolik üfürümler duyulabilir. Diyastolik veya sürekli üfürümlerde, şiddetli sistolik üfürümlerde, belirti veya anormal EKG varlığında ekokardiyografi gerekir⁽¹⁶⁾. Sağlıklı gebe kadınlarda sağ ve sol ventrikülün diyastol ve sistol sonu boyutlarında değişiklikler ve hafif yetersizlikler görülebilir⁽¹⁷⁾.

2. 1. 4. Kalpte oluşan fonksiyonel ve yapısal değişiklikler

Diafram yükseldikçe kalp sola ve yukarı doğru yer değiştirir ve uzun eksenli boyunca bir dönüş gerçekleştirir. Sonuç olarak apeks normal pozisyonuna göre daha laterale kaymış olup, göğüs grafisinde kalp gölgesinde genişlemeye neden olur. Ayrıca gebede bir dereceye kadar benign plevral efüzyon vardır ve bu durumda kalp gölgesini artırabilir⁽¹⁸⁾.

Annenin kalbi gebelikteki volüm yükünü karşılayabilmek için değişiklikler gösterir. Sol ventrikül posterior duvar kalınlığı ve sol ventrikül hacmi artar. Sol ventrikül hipertrofisi ikinci

trimesterde görülür düzeye gelir ve gebeliğin sonunda en üst düzeye ulaşır. Gebelikteki maksimum sol ventrikül hacim artışı, gebelik öncesinin %12-30'u kadardır⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Gebelikte sol ventrikül hacmindeki artış, ventriküler genişleyebilme özelliğini azaltır ve kalbin diyastolik fonksiyonlarını kısıtlar⁽²²⁾. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunda isovolumetrik relaksasyon zamanı (aort kapağı kapanması ile mitral kapak açılması arasındaki zaman) artmaktadır. Ventriküler diastolde, mitral kapakta bifazik diyastolik akım dalga şekli görülür. Bu dalga şeklinde diyastolik mitral erken pik velosite (E) dalgası ve atrial kontraksiyon sırasında ikinci bir yükselme mitral geç pik velosite (A) dalgası yaptığı gözlenir. Diyastolik bozuklukta düşük E/A oranı saptanır⁽²³⁾. Bazı çalışmalarda E/A oranının ilerleyen gestasyonel yaşla birlikte azaldığı ifade edilmiştir^(24,25).

Sol ventrikül sistolik fonksiyonu, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve sol ventriküler fraksiyonel kısalma (FS) ölçümleri ile saptanır. Bu ölçümler; kalp hızı, preload ve afterloaddan etkilenir⁽²⁶⁾. Birçok çalışmada EF ve FS 'de gebelikte anlamlı değişiklik saptanmamakla birlikte^(21, 24, 27), üçüncü trimesterde EF ve FS'de anlamlı azalma görüldüğü belirtilmiştir⁽²⁸⁾.

Ekokardiyografi, gebelikte hem anne hem de fetüse ait kardiyak patolojileri tespit etmede kullanılan güvenli bir yöntemdir. Seri ekokardiyografik incelemeler, normal gebelik esnasında sol ve sağ ventrikül diyastolik çaplarının normal sınırlar içinde kalmak kaydıyla hafif arttığını, sol ventrikülün sistolik çapının ise hafif azaldığını göstermiştir. Pulmoner ve triküspid kapak anulus çaplarında ve sol atriyum çapında hafif artışlar görülmektedir. Artmış kan hacminin bir sonucu olarak transvalvüler akım hızları yükselmektedir. Atrioventriküler kapaklarda eser düzeylerde yetersizlikler gelişebilmektedir⁽²⁹⁾. Normal gebeliğin geç dönemlerinde minimal perikardiyal efüzyon gelişebildiği de bildirilmiştir⁽³⁰⁾.

2. 2. Preeklampsi Tanımı ve Sınıflaması

Preeklampsi: Gebeliğin 20.haftasından sonra proteinüri ile beraber hipertansiyonun görülmesi durumudur. Trofoblastik hastalık ve çoğul gebelik durumunda 20. haftadan önce ortaya çıkabilir. Hipertansiyon, 6 saat ara ile elde edilen iki kan basıncı değerinin 140/90 mmHg veya üzerinde bulunması, ya da 20. gebelik haftasından önce ölçülen kan basıncı değerinden sistolik 30 mmHg veya daha fazla, diyastolik 15 mmHg veya daha fazla yükselme olması durumudur. Tanıya esas alınacak kan basıncı kayıtlarının 7 günü geçmeyen aralıklarla yapılması gerekmektedir. Mac Gillivary ve Sibai, diyastolik kan basıncındaki 15 mmHg'lık artışın normotansif gebelerin çoğunda görülmesinden dolayı, gebelikte hipertansiyon tanısında kullanılmasını sakıncalı bulmaktadır⁽³²⁾.

Proteinüri ise, 6 saat arayla alınmış en az iki idrar örneğinde 300mg/l (1+ dipsitick) ve daha fazla protein saptanmasıdır. Ödem yaygındır; özellikle el sırtında ve yüzde belirgindir.

Gebelikte görülen hipertansiyon, bir şekilde olmayıp çeşitli alt tipleri mevcuttur. En son National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy tarafından 2000 yılında onaylanan şu sınıflandırma kabul görmüştür⁽³¹⁾:

1.Kronik Hipertansiyon

2.Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi(Superimpoze preeklampsi)

3.Gestasyonel Hipertansiyon

4.Preeklampsi

5.Eklampsi

2. 2. 1. Kronik Hipertansiyon: Gebelikte kronik hipertansiyon sıklığı %1 oranında bildirilmektedir. Kronik hipertansiyon genellikle multigravid, obez, 30 yaş üstü, diğer organ patolojileri (diabet, renal hastalık, SLE, v.b.) olan hastalarda sıktır. Etyolojisi multifaktöriyel olmasına karşın, büyük bir kısmında hipertansiyonun sebebi bilinmemektedir. Hipertansiyonda güçlü bir aile hikâyesi vardır. Hasta gebe olsun veya olmasın, kronik hipertansiyon, ventriküler hipertrofi ve buna bağlı kardiovasküler yetersizlik, serebrovasküler olay ve böbrek hasarına neden olur ve önemli bir morbidite nedenidir⁽³²⁾. Gebelikte kronik hipertansiyonu olan kadınlarda süperimpoze preeklampsi, dekolman plasenta, fetal gelişme geriliği ve prematürite riski artmıştır⁽³³⁾.

Kronik hipertansiyon tanısı için;⁽³²⁾

1- Gebelikten önce de kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde olması,

2- 20. gebelik haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde ölçülmesi (gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda)

3- Postpartum 6. hafta sonrasında da kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde devam etmesi gerekmektedir.

Yirminci gebelik haftasına kadar kontrole gelmeyen hastalarda kronik hipertansiyon tanısı koymak zorlaşır. Kan basıncı gebelikte özellikle 2. ve 3. trimester başlarında düşmekte ve daha sonra tekrar yükselmektedir. Bu yüzden preeklampsi ve kronik hipertansiyon ayırımı

yapılamaz. Ancak postpartum hipertansiyonun devam etmesi ile ayırıcı tanı yapılabilir ⁽³³⁾. Kronik hipertansif gebelerde, preeklampsi gelişsin veya gelişmesin IUGR veya fetal ölüm oluşma ihtimali çok yüksektir.

2.2.2. Superimpoze Preeklampsi:

Kronik hipertansif olduğu bilinen kadınlarda preeklampsi gelişme riskinin, normotansif olan gebelerden daha fazla olduğu ve maternal-fetal sonuçların daha kötü olduğu bilinmektedir. Kronik hipertansif gebelerin %25 ve fazlasında süperimpoze preeklampsi görülür. Süperimpoze preeklampsi genelde saf preeklampsiye göre gebeliğin daha erken haftalarında ortaya çıkar. Süperimpoze preeklampsi daha ağır olma eğilimindedir. Bu hastalarda plasenta dekolmanı ve IUGR riski belirgin olarak artmıştır ⁽³⁴⁾.

Superimpoze preeklampsi tanısı şu kriterlere göre konulur:

1. Gebeliğin erken dönemlerinde proteinüri olmadan hipertansiyonu olduğu bilinen kadınlarda yeni başlangıçlı 24 saatte >0,3 gr proteinüri saptanması,
2. 20'inci gebelik haftasından önce hipertansiyon ve proteinürisi olduğu bilinen kadınlarda:
 - Proteinüride ani artış saptanması,
 - Tansiyonu kontrol altında olan hastalarda ani kan basıncı artışı,
 - Trombositopeni gelişmesi,
 - AST veya ALT 'nin anormal düzeylere yükselmesi.

2. 2. 3. Gestasyonel Hipertansiyon:

Gebeliğin indüklediği hipertansiyon veya geçici hipertansiyon olarak da adlandırılan gestasyonel hipertansiyon tanısı için; kan basıncının 140/90 mmHg ve üzeri değere ilk defa gebelik sırasında yükselmiş olması, proteinüri eşlik etmemesi ve postpartum 12. haftaya kadar kan basıncının normal değerine dönmesi gereklidir. Bu yüzden gestasyonel hipertansiyon tanısı doğumdan sonra konulabilir. Preeklampsinin başağrısı, trombositopeni, epigastrik hassasiyet gibi bulguları eşlik edebilir. Bu bulgular eşlik ederse hastada preeklampsi gelişme riski daha yüksektir ⁽³²⁾.

2.2.4 Preeklampsi

Preeklampsi; gebeliğe özgü, endotel disfonksiyonu ve vazospazma sekonder azalmış organ perfüzyonu ile seyreden bir durumdur. Proteinüri preeklampsinin önemli bir bulgusudur⁽³²⁾. Preeklampsi tanı kriterleri;⁽³⁵⁾

— Daha önce normal kan basıncı ölçüleri olan gebede 20. gebelik haftasından sonra sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde ölçülmesi

— 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzerinde protein atılımı

Sistolik kan basıncında 30 mmHg, diyastolik kan basıncında 15 mmHg ve üzerinde artış preeklampsi tanısında eskiden kullanılan bir kriterdi. Levine ve ark.'nın bu artışın hastanın klinik sonuçları üzerinde anlamlı etkisi olmadığını göstermelerinden sonra, Working Grup bu değerleri preeklampsi tanı kriterlerinden çıkarmış, ancak bu kadınların daha yakın takibini önermiştir⁽³⁶⁾.

Kan basıncındaki günlük değişimler ve ikinci trimesterde kan basıncının düşüp sonradan yükselmesi, kronik hipertansif gebelerin yanlışlıkla preeklampitik olarak değerlendirilmesine yol açabilir⁽³²⁾.

Preeklampside hipertansiyon, olguların erken ve kesin bulgusudur. Working Grup'a göre diyastolik kan basıncı sesin kaybolduğu değerdir (Korotkof faz 5). Yanlış ölçümleri önlemek için uygun kaf kullanılmalıdır (üst kol çevresinin 1,5 katı). Kan basıncı hastanın 10 dakika veya daha fazla dinlenmesini takiben oturur pozisyonda alınmalıdır. Kan basıncı ölçümünden 30 dakika öncesine kadar, sigara veya kahve içilmemelidir⁽³⁶⁾.

Proteinüri glomerüler hasarın göstergesidir. Proteinüri dipstik veya sülfosalisilik asit ile ölçülmektedir. 24 saatlik idrarda 300 mg ve üstü protein saptanması, 6 saat veya daha fazla ara ile alınan en az iki idrar örneğinde 1+'den fazla proteinüri olması patolojik proteinüri tanısı için yeterlidir.⁽³⁵⁾ Çalışmalarda dipstik ile saptanan protein düzeyi ve 24 saatlik idrardaki protein miktarı arasında zayıf bir korelasyon vardır. Bu nedenle 24 saatlik idrarda protein miktarı proteinüri için ana belirleyici test olmalıdır.⁽³⁶⁾ Preeklampsi zaman zaman renal damarlardaki spazm ile karakterize bir durum olduğu için, farklı idrar örneklerinde değişen miktarlarda protein bulunur. İdrardaki protein miktarı kan, bakteri, vaginal sekresyon ve amnion sıvısı kontaminasyonu ile değişebilir. Dansitenin 1010'un altında ya da 1030'un üstünde olması, pH'nın 8'in üzerinde olması,

egzersiz ve postür de proteinüri miktarını değiştirebilir.⁽³⁷⁾

Ödem, serum kolloid onkotik basıncının düşmesi ve kapiller permeabilitenin artmasıyla oluşur.⁽³⁸⁾ Preeklampitik hastalarda hem proteinüri hem de vasküler endotel hasarı ile permeabilite artışı ve ödem oluşur. Bazı çalışmalarda hafif ve orta derecede ödemin %80 oranında görülmesi, ödemin tanıdaki yerinin sorgulanmasına neden olmuştur.⁽³⁹⁾ Ödem, birçok normal gebe kadında görüldüğü için günümüzde tanısal kriter olmaktan çıkmıştır.⁽³²⁾

Preeklampsinin geniş bir spektrumu vardır ve yönetimi kolaylaştırmak için hafif ve ağır olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Ancak tedavi için eşik noktayı göstermez. American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG), Ocak 2002'de yayınladığı bülteninde, ağır preeklampsi tanısı için aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığını kabul etmektedir.⁽⁴⁰⁾

2002 ACOG Ağır Preeklampsi Kriterleri

- 1) En az 6 saatlik ara ile iki defa yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının 160 mmHg veya daha fazla, diyastolik kan basıncının ise 110 mmHg veya daha fazla olması
- 2) 24 saatlik idrarda 5 g veya daha fazla proteinürinin olması, ya da dipstik ile 3-4 pozitif proteinürinin olması
- 3) Oligüri (≤ 400 ml/24 saat)
- 4) Serebral veya vizüel bozukluklar
- 5) Devam eden epigastrik ağrı, bulantı veya kusma
- 6) Pulmoner ödem veya siyanoz
- 7) Trombositopeni
- 8) Fetal büyüme geriliği
- 9) Serum kreatinin seviyesinde yükselme
- 10) Mikroanjiopatik hemolitik anemi

Bu bulguların dışında kalan hastalar hafif preeklampitik olarak değerlendirilir.⁽⁴¹⁾ Renal tutulum ağır olduğu zaman, renal damar vazospazmı ve glomeruler filtrasyondaki azalmaya bağlı olarak plazma kreatinin seviyesi artar. Plazma ürik asit konsantrasyonu, ağır preeklampitik

hastalarda daha fazla olmak üzere yükselmiştir ⁽³²⁾

Proteinüri, preeklampitik hastalarda glomeruler lezyonlara bağlıdır ve geç dönemde ortaya çıkar. Ferrazzani (1990), hipertansiyonun proteinüri ile birlikteliğinin perinatal mortalite ve morbidite riskini arttırdığını göstermiştir ⁽³²⁾.

Karaciğer enzim artışı ve epigastrik ağrı ise hepatoseluler nekroz, iskemi ve ödemden kaynaklanır. İskemi sonucu infarkt hatta subkapsüler kanama oluşarak şiddetli ağrıya yol açabilir ve nadir de olsa karaciğer rüptürü izlenebilir ⁽³²⁾.

Trombositopeni ise; endotel aktivasyonu sonrası oluşan vazospazm ve sonucunda trombosit aktivasyonu ve agregasyonu ile seyreden mikroanjiopatik hemoliz nedeniyledir ⁽³²⁾. Mikroanjiopatik hemoliz nedeniyle hemoglobinemi, hemoglobinüri ve hiperbilirubinemi oluşması hastalığın ağırlığını gösterir.

Görme bozukluğu preeklampside izlenebilir. Ancak körlük sık izlenen bir bulgu değildir ve geçicidir. Retinal arter vazospazmı ve retina dekolmanı körlük etyolojisinde sorumlu tutulan iki faktördür. ⁽³²⁾

Preeklampitik hastalarda eklampsi gelişiminin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Eklampside serebral kan akımında değişiklik olmaktadır. Patofizyolojik olayın serebral vazospazm olduğu düşünülmektedir ⁽⁴²⁾.

2.3. Eklampsi

Preeklampitik kadında, yeni başlamış grandmal konvulsiyonların varlığı eklampsi olarak tanımlanır. Doğumdan 48–72 saat sonra hastada ilk defa görülen grandmal konvulsiyonda tanı büyük olasılıkla eklampsidir. Konvulsiyon ve komanın başka nedenleri dışlanmalıdır. Önceki iki dekada görülme sıklığı 1/700 iken günümüzde insidansı 1/2000–3250 arasındadır. ⁽³²⁾

Eklampside konvulsiyonlar tonik-klonik tiptedir ve doğumdan önce, doğum sırasında ve doğumdan sonra görülebilir. Doğum sonrası konvulsiyonlar en sık 48 saat içinde görülmesine karşın, postpartum 10. güne kadar görülebilir. Eklampside mortalite oranı %14 civarında iken, günümüzde azalmıştır. Eklampitik hastada major komplikasyonlar; dekolman plasenta, nörolojik defekt, aspirasyon pnömonisi, pulmoner ödem, kardiovasküler arrest, akut böbrek yetmezliği ve anne ölümüdür. ⁽³²⁾

İnsidans

Gebelikte hipertansiyon insidansı farklı etnik gruplar arasında değişmekle birlikte, ortalama %6-20 arasındadır. Ağır preeklampsiye %1'den az, eklampsiye ise %0.1 oranında rastlanılmaktadır. Eklampsi insidansı gelişmiş ülkelerde 1:2000, gelişmekte olan ülkelerde ise 1:100-1:1700 olarak bildirilmiştir ⁽⁴³⁾.

Risk Faktörleri

Coğrafi olarak insidans çok değişkenlik gösterse de, farklı popülasyonlarda preeklampsinin gelişimi açısından benzer risk faktörleri tanımlanmıştır ⁽⁴⁴⁾.

- 1) Önceki gebelikte/gebeliklerde preeklampsi hikâyesi
- 2) Ailesinde preeklampsi – eklampsi hikayesi
- 3) Nulliparite
- 4) Siyah ırk
- 5) Çoğul gebelik
- 6) Obezite
- 7) Polihidramnios
- 8) Molar gebelik
- 9) Diabetes Mellitus
- 10) Kronik hipertansiyon
- 11) Renal hastalık
- 12) Genç yaş
- 13) Düşük sosyo-ekonomik düzey
- 14) Non-immun hidrops fetalis
- 15) Bağ dokusu hastalıkları

Gebeliğe bağlı hipertansiyon genel olarak nulliparların hastalığıdır, ancak ailesel yatkınlık da olabilir. Yakın dönem çalışmalarda erkeğin ve sperm antijenlerinin, dengesiz immüitenin de rolü araştırılmaktadır ⁽⁴⁵⁾.

2.2.4.1. Preeklampsi patofizyolojisi

Preeklampsi patofizyolojisi, net olarak ortaya çıkarılamamıştır. Gestasyonel hipertansif hastalıklara karşı risk taşıyanlar; ilk kez koryon villusu ile karşılaşanlar, ikiz gebelik ve mol hidatiformda olduğu gibi çok fazla koryon villusu ile karşılaşanlar, daha öncesinden böbrek veya kardiovasküler hastalığı olanlar, gebelik sırasında hipertansiyon gelişimi için genetik yatkınlığı olanlardır. Preeklampsi gelişmesi için fetüse gerek yoktur. Koryon villus olması zorunlu olup, uterusun içine yerleşmesine gerek yoktur. Worley ve arkadaşları 18. gebelik haftasından büyük ektopik gebeliklerde preeklampsi sıklığını %30 olarak bildirmişlerdir ⁽⁴⁶⁾.

Preeklampsiye neden olan olaylar zinciri; vasküler endotelial hasarı ve daha sonra vazospazm, plazmanın transüdayonu ile birlikte iskemik ve trombotik sekele neden olan anormalliklerle karakterizedir.

Preeklampsi-eklampsi patofizyolojisinin ana nedeni vasospazmdir. Bu görüş ilk kez Valhard (1918) tarafından ortaya atılmış ve Hinselmann (1924), Landesman ve ark. (1954) bunu doğrulayan çalışmalar yapmışlardır ⁽³²⁾. Günümüzde, damar endotel hasarı ve vazospazmın preeklampsi patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Vazospazm ile kan akımına karşı direnç ve arter basıncında artış olur. Damar endotel hasarı ve vazospazm oluşumunda; artmış pressör cevap, prostaglandinler, NO, endotelin, vasküler büyüme faktörü, genetik predispozisyon, immünolojik faktörler, inflamatuvar faktörler ve sonuçta endotelial hücre aktivasyonunun yakın ilişkisi gösterilmiştir ^(47, 48). Gebeliğin yabancı semi allojenik fetal grefte uyum sağlayabilmek için, hümorale ve hücresele aracılı bazı immünolojik fonksiyonların süprese olduğu düşünülmektedir. Gebelerde görülen bu fizyolojik değişiklikler, allograftın maternal dokuyula karşılaşmasından hemen sonra başlar. İmmünolojik bir tolerans gelişerek hem sistemik dolaşımda, hem de uteroplasental kan akımında değişiklikler oluşur ⁽³²⁾. Uterus kan akımı, asıl olarak uterin arter ile sağlanır. Uterin arter dalları, uterus etrafını sararak uterus çevresinde dairesel olarak dolaşan arkuat arterlere dönüşür. Arkuat arterler de radial arterlere dönüşerek myometriyumun 1/3 dış kısmına dik açı ile girerler. Bu damarlar, bazal ve spiral arterlere dönüşerek, myometriyum ile gebelik süresince plasentanin desidua tabakasını ve intervillöz mesafesini beslerler. Gebelikte, fetüs ve plasentanin oksijen ve besin ihtiyacının karşılanması için uterin kan akımı 10 kat artar. Bunun oluşabilmesi için spiral arterlerin fizyolojik değişimi gereklidir. Spiral arterlerin uteroplasental arterlere dönüşümü, fizyolojik değişiklik olarak adlandırılmaktadır. Bu değişim iki aşamada meydana gelir. Birinci trofoblastik dalga invazyonu; 1.trimesterde spiral arterlerin desidual segmentlerini, ikinci trofoblastik dalga invazyonu ise 2 .trimesterde spiral arterlerin myometrial segmentlerini değiştirmektedir. Bunun sonucunda spiral arterlerin çapı 15-20

mikrondan 300-500 mikrona çıkmakta, intervillöz mesafede akım direnci azaltılarak yüksek akımlı hale gelmekte ve fetomaternal alışveriş arttırılmaktadır. Brosens ve ark. mikroskopik olarak plasental yatak biyopsisi ile yaptıkları çalışmada, spiral arterlerin sitotrofoblastik hücrelerce istila edildiğini ve bu arterlerde lümenin dilate olarak müküler dokunun tamamen kaybolduğu endotelyal tabakada mural trombüs ve fibrinoid depolanmanın olmadığını göstermişlerdir. Preeklampside meydana gelen bu fizyolojik olaylar sadece arterin desiduada seyreden kısmında oluşur. Myometrium içindeki damarların invazyonu ve dilatasyonu oluşamaz. Bu yüzden gebeliğin ilerleyen dönemlerinde fetoplasental kan akımında artış olmaz ve preeklamptik gebelerde görülen fetal gelişme geriliği oluşur ⁽⁴⁹⁾. Normal gebeler infüze edilen vazopressörlere kolay etkilenmez. Preeklamptik gebelerin pressörlere, özellikle anjiyotensine karşı artmış vasküler duyarlılık gösterdiği gösterilmiştir ⁽³²⁾. Yine Cunningham ve ark.(1975), Gant ve ark. (1974) körelmiş pressör cevap gelişiminin, prostaglandin ve benzeri maddelerin vasküler endotelyal sentezi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir ⁽³²⁾. Normal gebelikte artmış prostaglandin üretimi vasküler tonus, kan basıncı ve sodyum dengesinde merkezi bir rol oynayabilir. Renal medullada prostaglandin E2 sentezi gebeliğin son dönemlerinde belirgin olarak artmıştır ⁽³²⁾. Prostaglandin ve benzeri maddelerin hangi mekanizma ile gebelikte vasküler reaktiviteyi yönlendirdikleri tam olarak bilinmemektedir. Birçok çalışmada normal gebelerde antiagregan ve vazodilatatör prostaglandin I2 (prostasiklin)' nin arttığı, vazokonstrüktör ve agregan tromboksan A2'nin azaldığı gösterilmiştir ⁽³²⁾.

Ayrıca tromboksan A2 düzeyi ile preeklampsisi şiddetinin doğru orantılı olduğu, tromboksan A2 reseptör sentezinin preeklamptik hastalarda arttığı gösterilmiştir.^(50, 51) Normal gebelikte kıyaslandığında, preeklampside prostasiklin düzeyinin anlamlı olarak düştüğü, tromboksan A2'nin anlamlı olarak yükseldiği ve sonuçta vazokonstrüksiyonun geliştiği gösterilmiştir ⁽⁵¹⁾.

Damar endotel tabakası kapiller transportu düzenler, mekanik ve metabolik bariyer görevi görür, damar çevresinde bulunan düz kasların aktivitesini yönetir ve hemostazda görev alır. NO, endotel hücreleri tarafından NO sentaz tarafından L-argininden sentezlenen vazodilatatör bir maddedir. Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklarda, NO'nun yokluğu veya azalmış konsantrasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir. Conrad ve Vernier (1989) NO geri çekilmesinin, gebe hayvanlarda preeklampsie benzer bir klinik tablo oluşturduğunu göstermişlerdir. NO sentez inhibisyonu ile ortalama kan basıncı artar, kalp hızı azalır ve vazopressörlere karşı gebeliğin neden olduğu duyarsızlık tersine döner. NO yıkım ürünlerinin, preeklamptik kadınlarda arttığı ve bunun uteroplental ünitedeki azalmış kan akımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ⁽⁵²⁾. Morris ve ark.(1996) NO konsantrasyonundaki değişikliklerin,

hipertansiyonu kışkırtan bir olaydan çok, hipertansiyonun sonucu olduğunu düşünmüşlerdir⁽³²⁾.

Endotel tabaka, pıhtı oluşmasının önlenmesinde etkilidir. Endotel, vazodilatatör maddeler salgıladığı gibi, endotelin deneni çok güçlü bir vazokonstriktör madde de salgılar. Endotelin seviyesi gebelikte artar. Bazı çalışmalarda endotelin miktarının normal ve preeklampitik gebelerde farklılığı gösterilememiştir⁽³²⁾. Bir çalışmada ise, gebelik hipertansiyonu olan hastalarda amniotik sıvıda endotelin-1 düzeyinin arttığı gösterilmiştir⁽⁵³⁾.

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), insan plasentasında bulunan glikozillenmiş bir glikoproteindir. Vaskülogenez ve vasküler permeabilite kontrolünde önemlidir. Baker ve ark.(1995), preeklampitik kadınlarda serum VEGF değerini yüksek bulmuşlardır. Simmons ve ark.(2000), plasental VEGF artışı ile uteroplazental damar direncinde artışı ilişkili bulmuşlardır⁽³²⁾

Genetik predispozisyon, preeklampsi patogenezinde önemli yer tutmaktadır. Preeklampsi ve eklampsinin kalıtsal olabileceği yönünde çalışmalar vardır. Anne ve kız kardeşte preeklampsi varlığında preeklampsi görülme riski artar. Killpatrick ve ark.(1989), multifaktöriyel kalıtımın rolünü göstermiş; ancak Hayvard ve ark.(1992) bunu doğrulamamıştır⁽³²⁾.

Preeklampside immünolojik faktörler de önemli rol oynamaktadır. Krause ve ark.(1987) normal gebelerde, polimorf nüveli lökositlerin kemotaksisi ve yapışma fonksiyonlarının 2. trimesterden başlayarak giderek azaldığını göstermiştir. Gebe kadınlardaki bu immünolojik baskılanma, bazı kadınlarda otoimmün hastalıklardaki düzelmeyi ve enfeksiyonlara daha kolay yakalanmayı kısmen açıklayabilir. Preeklampside ise blokan antikorlar azalmakta, sitokinler ve nötrofiller aktive olmaktadır. Preeklampitik kadınlarda, yardımcı T hücre sayısının daha düşük olduğu gösterilmiştir⁽³²⁾.

Preeklampside HLA (Human Leukocyte Antigen) genotipiyle ilgili çalışmalarda, HLA'nın artık etyolojik bir faktör olmadığı düşünülmektedir. Ancak bu çalışmalarda, çalışma metodu, sonuçlar ve değerlendirmelerde farklılık vardı. O yüzden, maternal fetal HLA'nın preeklampsi riskine etkisini hedefleyen yeterince güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır⁽⁵⁴⁾. Nulliplarlarda daha sık izlenmesi, partner değiştirenlerde sıklığının azalması immünolojik görüşü destekler⁽³²⁾. Preeklampside görülen nötrofil aktivasyonu, immünolojik mekanizmalara sekonder başlayabilir. Desidua, farklı etkilere sahip medyatör salgılayan çok sayıda hücre içermektedir.

Preeklampsinin, gebeliğin generalize maternal intravasküler adaptasyonu sonucu oluştuğu hipotezi, son yıllarda ağırlık kazanmıştır⁽⁵⁵⁾. Hayashi M., sistemik sitokin dengesizliği ve sistemik immün maladaptasyonun, preeklampsi patogenezinde önemini göstermiştir⁽⁵⁶⁾. Preeklampsinin dolaşımdaki lökositlere bağlı olduğu bildirilmiştir⁽³²⁾. Ancak, CRP düzeylerine bakılarak

preeklampitik kadınlarda maternal inflamatuvar cevap araştırılmış ve kontrol grubu ile anlamlı bir fark bulunamamıştır⁽⁵⁷⁾.

Gebelik, oksidatif stres durumudur. Oksidatif stres patlamasıyla ilk trimesterde intervillöz sahaya kan akımı sağlanmaktadır. Preeklampside, geç gebelik döneminde etkin antioksidan defansın yetersizliği görülmüş, bunun trofoblast apoptozisi ve plasental vasküler reaktivitede değişikliğe yol açtığı düşünülmüştür. Preeklampsi ve fetal gelişme geriliği gibi durumlarda, reaktif oksijen radikallerinin daha fazla üretildiği de gösterilmiştir⁽⁵⁸⁾. Sonuçta, inflamatuvar reaksiyonlar, TNF- α ve interlökinler oksidatif strese yol açabilirler. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar. Bu da endotel hasarına yol açan oldukça toksik radikallerin oluşumuyla sonuçlanır. Bu tip bir hasar, NO'nin endotelyal hücrelerce üretimini azaltır ve prostaglandin dengesini bozar⁽⁵⁹⁾. Oksidatif stresin diğer sonuçları arasında; aterosisin karakteristik bulgusu olan lipid yüklü makrofajların (köpük hücreleri) üretimi, mikrovasküler koagülasyonun aktivasyonu (trombositopeni) ve artmış kapiller permeabilite (ödem ve proteinüri) sayılabilir⁽³²⁾.

Oksidatif stresin etkilerini gösteren çalışmalar nedeniyle, gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkları önlemede antioksidan tedaviye olan ilgi artmış ve E vitamini, C vitamini ve β -karoten ile ilgili çalışmalar yapılmıştır⁽³²⁾.

Sigara ve preeklampsi ilişkisi birçok kez araştırılmıştır. Sigara içen preeklampitik kadınlarda, günde 10 tane ve daha fazla sigara içmenin perinatal mortalite, dekolman plasenta ve fetal gelişme geriliğini arttırdığı gösterilmiştir⁽⁶⁰⁾.

Trombofilik faktörlerle preeklampsi ilişkisi birçok çalışmada gösterilmeye çalışılmıştır. Dekker ve ark.(1995), erken başlangıçlı ağır preeklampitik hastalarda tromboza yol açabilecek hemostatik veya metabolik anormallikleri araştırmış, hastalarda protein S eksikliği, aktive protein C rezistansı, hiperhomosisteinemi, antikardiolipin antikoları varlığı ile ilişkisini bulmuş ve hastaların bu yönden taranması gerektiğini belirtmiştir⁽⁶¹⁾. Bir çalışmada, faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin gen mutasyonunun fetal gelişme geriliğine yol açtığı gösterilmiş, muhtemel nedenin de plasental iskemi olduğu varsayılmıştır⁽⁵⁶⁾.

Düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) kullanımının, trombofilili gebelerde preeklampsiyi ve kötü sonuçlarını azalttığı gösterilmiştir⁽⁶²⁾.

Preeklampsi patogenezinde, hiperhomosisteinemi de yer almaktadır. Tek başına hiperhomosisteinemi, preeklampsi patofizyolojisindeki olaylara yol açabilir.

Sonuç olarak, bugünkü bilgiler ışığında, endotel hücre aktivasyonu preeklampsi

patogenezinde temel noktadır. Endotel hücre fonksiyonlarındaki değişiklikler sonucu, preeklampsi klinik bulgularının ortaya çıktığı gösterilmiştir ⁽³²⁾.

2.2.4.2. Preeklampside görülen kardiyovasküler değişiklikler

Preeklampside Kan Hacmi

Yetersiz plazma hacim genişlemesi; artmış IUGR riski, erken doğum, oligohidramnios ve gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıklar ile ilişkilidir. Preeklampsi kadınlardaki ortalama plazma hacminin, beklenenin % 9 altında olduğu ve hatta ciddi hastalığı olanlarda normalin % 30-40 aşağısında olduğu belirtilmiştir ⁽⁶³⁾.

Preeklampsideki kırmızı küre hacmi ile normotansif bir gebe arasında belirgin bir fark olmamasından dolayı, hemoglobin (Hb) seviyesinin takibi plazma volümünü yansıtmada değerli bir yöntemdir. Kötü perinatal sonuçların takibinde anormal derecede yüksek Hb seviyeleri, anormal derecede düşük estriol veya HPL seviyelerine oranla daha iyi bir göstergedir. Bu durum düşük doğum ağırlığı, düşük plasenta ağırlığı, prematürite, perinatal mortalitedeki artış, artmış sistemik vasküler rezistans (SVR) ve hipertansiyonla ilişkilidir. Birbirini takip eden patolojik gebeliklerde, Hb konsantrasyonu ilk ve ikinci trimesterlerde zaten artmış bulunabilir. Hipovolemi ve hemokonsantrasyon, preeklampsideki artmış kan viskozitesinin en önemli sonucudur.

Plazma hacimdeki bir azalmanın hipertansiyona yol açabileceği gerçeği, bazı araştırmacıları plazma hacmindeki azalmanın preeklampsinin temel özelliği olduğuna inandırmıştır. Plazma hacimdeki azalma hipertansiyon gelişmesine sebep olsa da, vazokonstriksiyon sağladığına dair bulgu yoktur.

Preeklampside vazoaktif ajanlara karşı vasküler refrakterliğin azalması ve takiben vazokonstriksiyon gelişmesi, intravasküler hacimde azalma ve kapillerlerden ekstravasküler alanlara şanta neden olur.

Gebelikleri daha sonra IUGR ile komplike olan kadınlar; kardiyak outputta azalma, sol atrium çapında önce artma, daha sonra da azalma ile karakterizedir. Hacim adaptasyonu yetersizdir. Total ekstraselüler sıvı hacminin preeklampside değişmediğinin gözlenmesi, ekstraselüler sıvının intravasküler ve ekstravasküler kompartmanlarda dağıldığını düşündürmektedir. Ödem ve şişlik, preeklampsinin güvenilir işaretleri olmasalar da, ekstraselüler sıvı dağılımındaki bu değişikliğin klinik göstergeleridir. Patolojik ödemin nedeni normal gebelikte olduğu gibi artmış intrakapiller hidrostatik basınç değildir. Preeklampsideki artmış prekapiller direnç

nedeniyle, intrakapiller hidrostatik basınç aslında azalmıştır. Patolojik ödem; plazma proteinlerine artmış mikrovasküler geçirgenlik, plazma kolloid osmotik basıncında düşme ve interstisyel protein miktarında artma ile oluşur.

Preeklampside Kardiyak Output

Preeklampside kardiyak output ile ilgili değişik yorumlar vardır. Easterling ve ark. tarafından komplike olmamış nullipar gebelerde, doppler ile kalp atımları ölçülmüş ve preeklampsi ile sonuçlananlarda kardiyak outputun arttığı gösterilmiştir ⁽⁶⁴⁾. Postpartum 6.haftada preeklampitik hastalardaki hipertansiyon çözülmüş, ancak kardiyak output artmış bir şekilde seyretmiş ve periferel direnç normotansif hastalardan daha düşük saptanmıştır.

Easterling ve Benedetti, klinik olarak ciddi hastalığın başlangıcında kardiyak outputun artmasının karakteristik olduğunu belirterek, bazı hastaların yüksek kardiyak output-düşük sistemik vasküler rezistans (SVR) durumundan, düşük kardiyak output-yüksek SVR durumuna geçtiklerini söylemişlerdir. Bu, gebe olmayan olgulardaki kronik hipertansiyona benzer bir modeldir ve “hiperdinamik hastalık modeli” olarak isimlendirilir. Bu modele göre endotelyal hücre hasarı, preeklampitik klinik bulgulara yol açar ve bu, mikrosirkülasyondaki artmış akımın sonucudur. ⁽⁶⁴⁾

Easterling’in çalışmalarına göre; hipertansiyonlu hastalar normotansif hastalardan daha kısa ve belirgin olarak daha ağırdır. Obesite, hipertansiyon ile yüksek korelasyon gösterir ve kan basıncındaki artış, strok volümdeki artışa dayanır ve artmış kardiyak outputa sebep olur. Kişi ne kadar şişmansa, herhangi bir kan basıncında daha yüksek bir kardiyak outputa sahiptir ve aynı kan basınçlı zayıf bireylerden daha düşük SVR’a sahiptir. Bu iddia, ilk trimestrdeki artmış kan basıncı ve postpartum 6.haftada preeklampitik hastalardaki artmış kardiyak output ile desteklenir. Bu nedenle;”hafif ılımlı preeklampsi” denilebilecek hastaların artmış kardiyak outputları büyük ihtimalle kişilerin obesiteleri ile ilişkilidir ve preeklampsi göstergesi değildir. Ayrıca, tedavi edilmemiş, primigravid preeklampitik hastalarla çalışma yapan tüm yazarlar; azalmış kardiyak output, artmış SVR ve düşük veya normal pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP) bulmuşlardır.

Tedavinin hemodinami üzerindeki etkilerini değerlendirmek için Visser ve Wallenburg, 87 tedavi almamış preeklampitik kadındaki pulmoner arter kateter ölçüm sonuçlarını, 47 değişik ilaç ve IV sıvı almış preeklampitik kadın sonuçları ile karşılaştırdılar. 10 normotansif gebe ise kontrol grubu olarak alındı. Tüm ölçümler 34.

haftalarda yapılmış, tedavi edilmemiş hastalardaki ortalama kardiyak indeks, tedavi edilmiş ve normotansiflere oranla belirgin olarak düşük bulunmuştur. Pulmoner kapiller wedge basınç her iki grupta da aynı saptanmıştır. Tüm hemodinamik değişkenler tedavi edilmemişlerde, tedavi edilenlere oranla daha düşük bulunmuştur⁽⁶⁵⁾. Tedavi edilmemiş hakiki preeklampitik hastalarda; düşük kardiyak indeks, yüksek SVR ve düşük-normal dolum basıncı görülür.

Sol ventrikül hacminin, preeklampside, normotansif gebelerle karşılaştırıldığında %17 ila %21 oranında artmış olduğu bulunmuştur. Preeklampside artmış ön yük nedeniyle sol ventrikül performansının sürdürülmesinde gerekli olan bu artış aynı zamanda sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarını bozar. Sistolik fonksiyonlarda ise iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır^(66, 67).

Preeklampside Sistemik Periferik Rezistans

Sistemik vazospazm, preeklampsinin karakteristik özelliği olup, pulmoner arter kateter ölçümleri ile kendini yansıtır. Visser ve Wallenburg, tedavi edilmemişlerin SVR indeksini, tedavi edilmiş olanlardan ve normotansiflerden daha yüksek bulmuşlardır⁽⁶⁵⁾.

2.2.4.3. Preeklampsinin tahmin edilmesi

Preeklampsinin önceden tahmini için bazı testler kullanılmaktadır:

1- Kan basıncı ölçümü: Kan basıncı; alet, obezite, anksiyete, dinlenme süresi, ölçen kişi, pozisyon ve sigara içimi ile etkilenir. 9-20. gebelik haftaları arasında 983 gebeyi kapsayan bir çalışmada, diyastolik kan basıncı 85 mmHg ve üzeri olan gebelerde spesifite %95, pozitif prediktivite %39 olarak bulunmuştur⁽⁶⁸⁾. Bu yüzden tek başına kan basıncı ölçümü tarama testi olarak kullanılmamalıdır.

2- Anjiotensin infüzyon testi: Bu testte diyastolik kan basıncında 20 mmHg artış oluşana kadar anjiotensin 2 infüzyonu yapılır. 8 ng/kg/dk'dan az infüzyona gerek duyan kadınlar preeklampsi için risk altındadır. %20-40 arasında pozitif prediktif değeri vardır. Test ilk kez Assali tarafından uygulanmıştır. Zaman alıcı ve komplike olması, uygulama açısından güçlük oluşturur. Yanlış negatiflik oranı yüksektir. Klinik pratikte kullanımının yeri günümüzde yoktur⁽³²⁾.

3- Roll-over testi: İlk kez Gant ve ark. sol yan olarak yatırdıkları 28-32 haftalık gebeleri sırt üstü yatırıp diyastolik kan basınçlarını ölçmüşler, bu manevra ile 20 mmHg ve daha fazla yükselmeyi pozitif kabul etmişlerdir. Pozitif test bulgusu olan kadınların çoğu,

sonradan gebeliğe bağılı hipertansiyon geliştirmişlerdir. Sensitivite %0- 90, spesifite %24-91, negatif prediktif değer %85-90 bulunmuştur. Preeklampsi gelişen kadınlarda ise pozitif prediktif değer %33'tür (Dekker ve ark. 1990). Roll-over testi basit olmakla beraber, prediktivitesi düşük bir testtir ⁽³²⁾.

4- Serum ürik asit tayini: Preeklampsinin erken laboratuvar bulgularından biri hiperürisemidir. Preeklampside renal damarlarda vazospazm ve glomeruler fonksiyon bozukluğuna bağılı olarak, maternal kanda ürik asit artar. Ürik asit yüksekliğinin hastalığın şiddeti ile korele olduğu ve bu değerlerin perinatal sonuğlarla ilişkili olmadığı gösterilmiştir ⁽⁶⁹⁾. Başka bir çalışmada, serum ürik asit düzeyinin, preeklamptik ve gebelik hipertansiyonu olan olgularda yükseldiği, ancak maternal ve fetal komplikasyonların ağırlığını göstermede iyi bir prognostik faktör olmadığı gösterilmiştir ⁽⁷⁰⁾.

5- Fibronektin düzeyi: Fibronektin, endotelin bazal tabakasında bulunan ve endotel hasarı ile miktarı artan bir maddedir. Preeklampsi patogenezinde, endotel hasarına bağılı olarak yükseldiği düşünölmektedir. 347 sağlıklı nullipar kadında, 2. trimester fibronektin seviyeleri ölçölmüş, testin duyarlılığı %69 ve pozitif prediktif değeri %12 bulunmuştur ⁽³²⁾. Plazma fibronektin düzeyinin, preeklampside, özellikle fetal büyüme geriliği gelişmişse anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiştir ⁽⁷¹⁾. Ayrıca fibronektinin gebelik kan basıncıyla ilgili olduğu, preeklampsi gelişen kadınlarda 16. gebelik haftasında bile daha yüksek olduğu ve organ tutulumu olan vakalarda daha da yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir ⁽⁷²⁾.

6- Plasma antitrombin III düzeyi: Antitrombin 3, serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olup, karaciğerde sentezlenir. Trombine bağlanarak, trombinin fibrinojen üzerine etki etmesini engeller. Ayrıca, faktör 10 ve 12'yi inhibe ederek, antikoagölan etki oluşturur. Yapılan çalışmalarda, preeklamptik gebelerde antitrombin 3 düzeyinin belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak, bu düşüş hastalığın ağırlığının belirlenmesinde önemlidir ve geç bir bulgudur. Bu yüzden erken tanı testi olarak kullanımını uygun değildir ⁽³²⁾.

7- İdrar kalsiyum ölçümü: Preeklampsi ile hipokalsiüri birlikteliği bir çok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca, kalsiyumun diyetle alımındaki yetersizlik preeklampsi patogenezinde suçlanmıştır ⁽⁷³⁾. Ancak, günümüzde daha geniş randomize kontrollü araştırmalara ihtiyaç vardır.

8- Üriner kallikrein atılımı: Kallikrein, vazospazma yol açan ve kan basıncını düzenleyen bir peptiddir. Kallikreinin azalmış atılımının preeklampsi oluşumunda etkili

olduğu düşünülmektedir. Testin prediktif değerini yüksek bulan çalışmalar yanında, bu bulguları desteklemeyen çalışmalar da vardır ⁽³²⁾.

9- Atrial natriüretik peptid(ANP) düzeyi: ANP, atriumların myokardial hücrelerinden salgılanır. Tuz ve su tutulumunu arttırarak, renin aldosteron sentezini azaltır. Sonuçta, vazokonstrüksiyonu inhibe eder. Preeklampitik gebelerde ANP artışını gösteren çalışmalar vardır. ANP' nin preeklampitik gebelerde hipertansiyonu engellemek için arttığı düşünülmektedir ⁽³²⁾.

10- Oksidatif stress markerlerinin aktivitesi ve düzeyi: Gebelik, plasental mitokondrial aktivitenin arttığı, özellikle süperoksit anyonları olmak üzere, reaktif oksijen türlerinin artışının izlendiği, oksidatif stresin arttığı bir durumdur. Preeklampsi ise, bu reaktif oksijen ürünlerinde aşırı artışın olduğu bir durumdur. Oksidatif stress markerleri arasında malonilaldehid, demir, trigliseridler, serbest yağ asitleri, lipoproteinler vardır ⁽³²⁾.

11- İmmünolojik faktörler: İmmün hücrelerden çeşitli mediatörler salgılanarak, allograftın reddi önlenmeye çalışılır. Preeklampitik kadınlarda bu mediatörlerin çoğu yükselmiştir (interferon, interlökinler, TNF). Preeklampitik hastalarda TNF α , İnterlökin-1 ve İnterlökin-10 değerlerinin yükseldiği, bu yüksekliğin de, preeklampside global endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu ve plasental hipoksiye yol açtığı düşünülmüştür. Yine interlökin-4 düzeyinin ilk trimesterde normotansif kadınlarda yüksek olduğu, ancak gebeliğin 2. yarısından itibaren yüksekliğinin preeklampsi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ⁽⁷⁴⁾.

12- Plasental peptidler: Placenta kaynaklı çok sayıda peptid bulunmaktadır. Pregnancy-associated plasma protein-A(PAPP-A), HPL ve Pregnancy-specific beta-1 glycoprotein(SP1)'in 17. hafta gibi erken 2. trimesterde azalmış düzeyi, preeklampsi ile ilişkili bulunmuştur ⁽⁷⁵⁾. İnhibin-A ve Aktivin-A, plasentadan salgılanan dimerik glikoproteinlerdir, preeklampitik ve gebelik hipertansiyonu olan kadınlarda serum seviyeleri anlamlı olarak artmıştır ⁽⁷⁶⁾.

Bir çalışmada da, serum İnhibin-A düzeyinin, preeklampitik ve gebelik hipertansiyonu olan grupta, kontrol grubuna göre bir fark göstermediği, ancak fetal büyüme geriliği olan olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu izlenmiştir ⁽⁷⁷⁾. Leptin, adiposit kökenli bir hormondur. Plasental trofoblastlarca da salgılandığı gösterilmiştir. Ağır preeklampside leptin gen ekspresyonu artar. Maternal leptin seviyesinin, ortalama kan basıncı ile iyi korele olduğu, ayrıca fetal gelişme geriliği olan preeklampitik gebelerde, gelişme

geriliği olmayan preeklampitik gebelere göre daha yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir ⁽⁷⁸⁾. Ancak, Tomaselli ve ark.(2004) leptin düzeyi ile preeklampsi gelişmesi arasında hiçbir ilişki gösterememiştir ⁽⁷⁹⁾.

13- Homosistein: Yapılan birçok çalışmada, plasma homosistein düzeyinin preeklampitik kadınlarda yüksek olduğu gösterilmiştir ^(80, 81). Homosistein düzeyi ile spontan düşük, fetal büyüme geriliği ve nöral tüp defekti riski artar. Son çalışmalarda, preeklampsi hiperhomosisteineminin bir komplikasyonu olarak görülmektedir ^(80, 81). Erken tarama testi olarak henüz protokolde yer almamaktadır ve geniş araştırmalara gereksinim vardır.

14- Doppler Ultrasonografi Kullanımı: Günümüzde prenatal olarak fetustaki patolojilerin saptanması, perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltmıştır. Renkli Doppler Ultrasonografi, noninvaziv, tekrarlanabilir bir inceleme yöntemidir. Gebelik sırasında, uteroplazental ve fetal dolaşımdaki fizyolojik ve patolojik değişikliklerin gösterilmesinde yardımcıdır. Bewley (1991) ve Chapel (1998), uterin arter impedansının 2. trimesterde ölçümünü, preeklampsinin erken taranması amacıyla kullanmışlardır. Doppler kullanma sebepleri ise, preeklampitik hastalarda yetersiz trofoblastik invazyon ve uteroplazental kan akımında azalma olduğunu düşünmeleridir ⁽³²⁾.

Doppler Ultrasonografi, preeklampitik gebelerde ve fetal gelişme geriliğinde yaygın olarak kullanılır. 23-26. haftalar arası uterin arter Doppler bulgularının, preeklampsi, fetal gelişme geriliği, plasenta dekolmanı gibi gebeliğin kötü sonuçlarını önceden belirlemede prediktif olduğu gösterilmiştir ⁽⁸²⁾.

Ancak, 2. trimester Doppler ultrasonografinin, düşük risk grubunda olan gebelerde gebelik komplikasyonlarını ve dolayısıyla preeklampsiyi saptaması, düşük pozitif prediktif değere sahiptir. O yüzden, yüksek risk grubunda olan gebelerde kullanımı önerilmektedir ⁽⁸³⁾.

2.2.4.4. Preeklampsinin önlenmesi

Preeklampsi gelişmesini önlemek ve insidansını azaltmak için birçok klinik çalışma yapılmıştır. Ancak, hastalığın etyolojisinin multifaktöriyel olması ve tam olarak bilinmemesi nedeniyle, yapılan tedavilerin hiçbiri hastalığı önlemede tam olarak etkili değildir ⁽⁸⁴⁾.

Diyetin düzenlenmesi, düşük doz aspirin tedavisi ve antioksidanlar, preeklampsiyi önlemeye yönelik güncel girişimlerdir.

Diyetin düzenlenmesi: Preeklampsiyi önlemede bilinen en eski yöntem sodyum

kısıtlamasıdır. Ancak yapılan randomize kontrollü klinik çalışmalarda, sodyum kısıtlayıcı diyetin, gebelikte görülen hipertansiyonu önlemede etkisiz olduğu gösterilmiştir⁽³²⁾. Diyetle kalsiyum alımında azlığın, gebeliğe bağlı hipertansif hastalık gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Preeklampside hiperparatiroidizm gelişmesi ile iyonize kalsiyumun artarak, düz kaslarda kasılmaya ve bunun da kan basıncında artmaya yol açtığı gösterilmiştir. Diyetle verilen kalsiyumun, hiperparatiroidiyi önlediği düşünülmektedir⁽³²⁾. Preeklampsinin önlenmesinde kalsiyumun etkili olduğu gösterilmiştir⁽³²⁾. Ancak, 4589 sağlıklı nullipar hastayı kapsayan çalışmada, diyetle günde 2 gr kalsiyum ve plasebo verilmiş, kalsiyumun gebelikte görülen hipertansif hastalıkların hiçbirini engellemediği gösterilmiştir⁽³²⁾. Yine Raff ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kalsiyumun kullanımının etkisiz olduğu gösterilmiştir.⁽⁸⁵⁾ Preeklampsinin önlenmesinde kalsiyum alınması önerilmemektedir⁽⁸⁶⁾.

Diyetle, esansiyel yağ asidi içeren balık yağı kapsülleri verilerek, prostaglandinlerin dengesini prostasiklin yönüne çekmek amaçlanmış, ancak bunun etkinliği gösterilememiştir⁽⁸⁷⁾.

Düşük doz aspirin: Aspirin, düşük dozlarda trombositlerde tromboksan-A2 sentezini selektif olarak baskılamakta ve bu etkisini siklooksijenazı irreversibl inhibe ederek yapmaktadır. Günlük 60-100 mg. aspirin desteğinin, preeklampsiyi önlemede etkili^(32, 88, 89) ve etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar vardır^(32, 90).

Aspirin kullanımının, preeklampsi ve gebelik hipertansiyonu insidansını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Özellikle 37. gebelik haftası öncesi, preeklampsi görülme insidansı belirgin olarak azalmıştır⁽⁸⁹⁾. Düşük risk grubundaki hastalarda, düşük doz aspirin kullanımı, preeklampsiyi önlemede etkisiz bulunmuş, ancak yüksek riskli hastalarda etkili olduğu ve bu hasta grubunda kullanılabileceği belirtilmiştir⁽⁴⁷⁾.

Düşük doz aspirin kullanımına, 14.-16. gebelik haftaları arasında başlanması önerilmektedir ve bu tedavinin hem anne, hem de fetüste güvenli olduğu düşünülmektedir⁽⁹⁰⁾.

Antioksidan tedavi: Preeklampside oksidatif strese maruz kalınmaktadır. E ve C vitamini verilmesinin, endotel hücre aktivasyonunu azaltarak, preeklampsi insidansında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Günlük 1000 mg C ve 400 mg E vitamininin, preeklampsiyi önlediği gösterilmiştir⁽⁹¹⁾. Ancak, bunun için daha geniş randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.4.5. Preeklampsinin komplikasyonları

1-Fetal Komplikasyonlar: Fetal gelişme geriliği, perinatal ölüm (dekolman plasentaya bağlı), prematüre doğum, oligohidroamnios, fetal asfiksi.

2-Maternal Komplikasyonlar: Konvülsiyonlar, akut böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, pulmoner ödem, intrakraniyal kanama, körlük, karaciğer subkapsüler hematomu ve rüptürü, trombositopeni, dissemine intravasküler koagülasyon, HELLP sendromu.

2.4. HELLP Sendromu

İlk kez Weinstein tarafından 1985'te tanımlanmıştır. Ciddi karaciğer tutulumu ile birlikte, endotel hasarına bağlı trombosit agregasyonu ve mikroanjiopatik hemolitik anemi ile karakterizedir. Tüm preeklampitiklerin %2-12' sinde, ağır preeklampsi ve eklampsi olgularının %20'sinde tespit edilmiştir. Olguların %70'inde antepartum, %30'unda postpartum görülür. Hastaların çoğu 27.-36. gebelik haftaları arasındadır ⁽³²⁾.

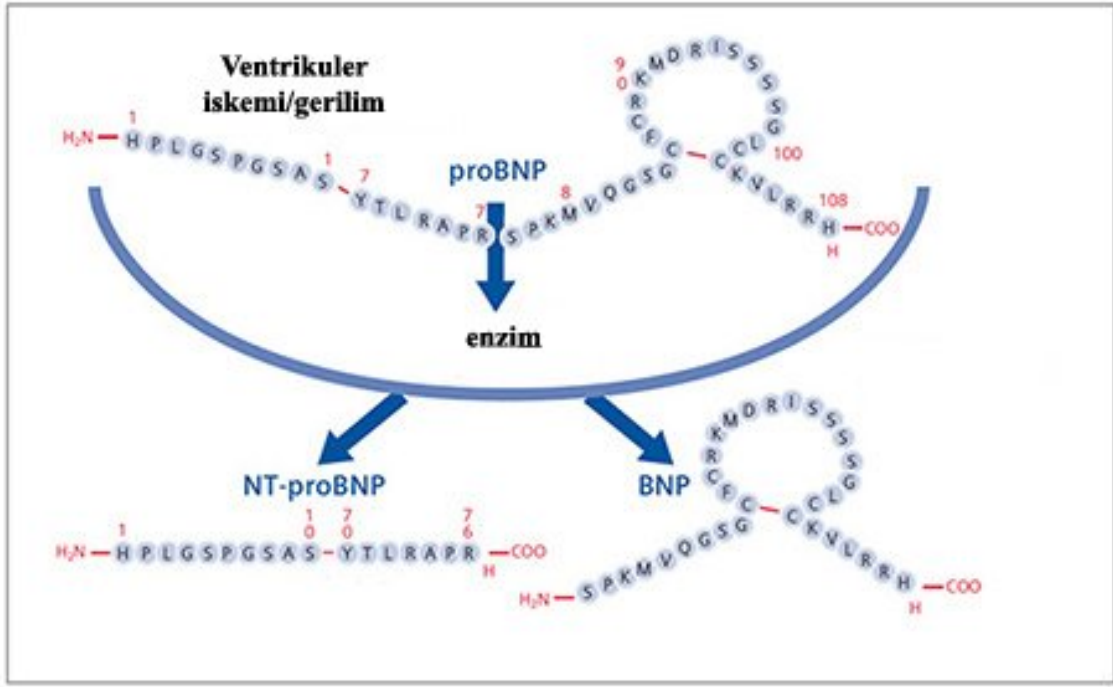
HELLP sendromu: Hemoliz-H (hemolysis) , karaciğer enzim yüksekliği- EL (elevated liver enzim), düşük platelet sayısı-LP (low platelets) ile karakterize bir durumdur.

HELLP sendromu komponentleri:

- 1- SGOT ve SGPT >70U/L
- 2- Düşük trombosit sayısı<100.000/ml
- 3- Hemoliz: Anormal periferik yayma, 600 IU üzerinde LDH ve bilirubin düzeyinde artma(>1.2 mg/l)
- 4- Bulantı, kusma, şiddetli epigastrik ağrı. Sıklıkla sağ üst kadranda ağrısı tabloya eşlik eder.

2.5. Natriüretik Peptidler

Kalbin bir endokrin fonksiyona sahip olduğu fikri, yaklaşık olarak 50 yıl önce, atriyumların dilatasyonu ile natriürez olduğunun gösterilmesi sonucunda doğmuştur ⁽⁹²⁾. Elektron mikroskopunda, atriyal miyositlerde endokrin hücrelerdekine benzer intrasellüler granüllerin gösterilmesi, kalbin endokrin bir organ olabileceği fikrini desteklemiştir ⁽⁹³⁾. 1988 yılında Sudoh, atrial natriüretik peptid (ANP) benzeri bir natriüretik peptidin domuz beyininde varlığını göstererek, brain natriüretik peptid (BNP) adını vermiştir.⁽⁹⁴⁾. Takip eden araştırmalarda, BNP'nin kardiyak miyositlerde sentezlendiği ve ANP ile aynı periferik



Şekil 2 :Brain natriüretik peptidin (BNP) kardiyak myositten sekresyonu. NT-proBNP= N-terminal proBNP

2.5.2. Natriüretik peptidlerin klinik önemi

ANP ve BNP seviyelerinin yüksekliği, sol ventrikül sistolik, diastolik disfonksiyonu ve sol ventrikül hipertrofisiyle ilişkili bulunmuştur. Semptomatik hastalarda, BNP'nin ANP'ye göre daha spesifik ve sensitif olduğu kanıtlanmıştır⁽⁹⁸⁾. NT-proBNP, erken kardiyak hasarın belirlenmesinde BNP'den daha duyarlıdır⁽⁹⁹⁾. Kronik konjestif kalp hastalıklarında, taşikardide, atrial fibrilasyonda ve ventriküler ekstrasistolde natriüretik peptid seviyeleri artabilir.

Term gebelikte, birinci trimestere göre artmış seviyeler saptanır. Postpartum üçüncü güne kadar artış gözlenebilir. Preeklampside, BNP ve NT-proBNP konsantrasyonlarında normotansif gebelerle karşılaştırıldığında, anlamlı artış saptanmıştır^(67, 100-103). Multigravid hastalarda, primigravid hastalara göre daha yüksek düzeyler saptanmıştır⁽¹⁰⁰⁾.

Şiddetli preeklampside, hafif preeklampsiye göre artmış düzeyler saptanmıştır⁽¹⁰²⁾. Doğum süresince ve erken puerperyumda, preeklampitik ve normotansif gebeler arasında anlamlı fark saptanmamıştır⁽¹⁰¹⁾. Normotansif gebelerde BNP konsantrasyonu diurnal patern (gece yüksek, gündüz düşük düzeyler) gösterir. Preeklampside diurnal varyasyon saptanmamıştır⁽¹⁰⁴⁾.

2.6. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, kalp ve damar hastalıkları tanı ve takibinde çok önemli role sahip, ucuz, kolay tekrarlanabilen bir tekniktir. Ekokardiyografide ultrason dalgaları kullanılır. Bu ultrason dalgalarıyla kardiyak anatomi, fizyoloji ve hemodinami konusunda detaylı bilgiler elde edilir. Yüksek frekanslı (ultrasonik) dalgalar, piezoelektrik transduser tarafından üretilir, vücut dokularını geçer ve bitişik dokuların akustik impedansında bulunan farkları yansıtır. Yansıyan dalgalar, transduser'e geri dönerler ve piezoelektrik seramik'in mekanik deformasyonuna sebep olurlar. Geri yansıyan sesler, cihazın bilgisayar bölümüne iletilip, geliş zamanlarına göre birbirine eklenip bir resim şekline getirilir ve ekrana yansıtılır. Transduser ve yüzeye yansıyan her bir anatomik yapının arasındaki mesafe, ses dalgalarının başlayışı ve yansıdıktan sonra alınışı arasında geçen zaman üzerinden, otomatik olarak makineyle hesaplanabilir. İnsan kulağı en fazla 2000/sn.'ye kadar olan titreşimleri duymasına karşılık, ekokardiyografide kullanılan titreşimler 2-10 milyon/sn. arasındadır. Erişkinlerde ve büyük çocuklarda 2-3.5 megahertz transducerlar gereklidir ⁽¹⁰⁵⁾.

Ekokardiyografinin Sınıflandırılması

1. M- Mode Ekokardiyografi

Kardiyak kontraksiyondan yayılan dalgaların vertikal eksenindeki hareketinin kaydedilmesi, M-mode ekokardiyografiyi oluşturur. Horizontal X-ekseni zamanı, vertikal Y-ekseni ise dokuların göğüsten uzaklığını ölçer. Hareketli bir organ olan kalbin ritmik hareketlerini ekrana yansıtan bu metodla, kalbin anatomik yapısı hakkında kısmen bilgi elde edilebilir. Halen kardiyak boyutların (boşluk çapları, septum ve duvar kalınlıkları) ölçülmesinde ve sistolik fonksiyonların global olarak değerlendirilmesinde standart bir yöntem olmasına karşın, yapısal kalp anomalilerini belirlemede yetersiz kalmaktadır.

2. İki Boyutlu Ekokardiyografi

Ses kaynağı, sesi yelpaze gibi genişleyen üçgen bir alana doğru yayarsa, titreşimler bir kesit düzeyi oluşturur ve buradaki her dokudan yansıyan dalgalar ekranda resim gibi görülür. En ve boy gibi iki boyut olduğundan, iki boyutlu ekokardiyografi olarak adlandırılır. Böylece kardiyak yapılar iki boyutlu olarak görüntülenir. Yapısal kalp defektlerinin tanınmasında, damar ve kapak çaplarının belirlenmesinde yararlanılır.

3. Doppler Ekokardiyografi

Kısa aralıklarla belirli hızda gönderilen ses dalgaları, kalpte kan akımı içindeki eritrositlere çarparak geriye yansımakta, geri gelen sesle eritrositlerin hareket yönü ve hızı belirlenebilmektedir. Eritrositler, ses kaynağına doğru geliyorsa, sesin eritrositlerden yansıyor gelen ekosu giderek tizleşecek ve dalga boyu küçülecek, eko aletinde artan pozitif bir dalga oluşturacaktır. Buna karşılık eritrositler uzaklaşıyorsa, yansıyan ekolar, dalga boyu giderek genişleyen ve eko aletinde negatif yönde görüntü veren bir resim oluşturacaktır.

Teknolojideki ilerlemeler neticesinde, daha sonraları kalp ve damar boşluklarındaki kan akımının transducere yaklaşım uzaklaşmasına göre, renkli görüntüler elde edilmiştir. Akımın yönü ve velositesine göre mavi, kırmızı ve sarı-yeşil renk haritalanması (mozaiklenme) oluşur. Kan akımının renklenmesinden yararlanılarak vasküler yapılar daha net görüntülenebilir, anormal akım paternleri (jet akım, regürjitan akım, şant akımları) kolayca ayırt edilebilir. Ekokardiyografi bugün kardiyolojide yaygın olarak kullanılmakta ve kalbin hemodinamisi hakkında değerli bilgiler vererek, büyük ölçüde kalp kateterizasyonu ihtiyacını azaltan vazgeçilmez bir noninvasiv tanı yöntemidir. Bu yöntemle, istenilen bölgelerdeki kan akımının paterni, velositesi (hızı) ve akselerasyonu (ivmesi) ile Benoulli eşitliğinden yararlanılarak basınç gradyenti belirlenebilmektedir. Böylece, kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları konusunda detaylı bilgiler elde edebilmek mümkün olmaktadır⁽¹⁰⁵⁾.

2.6.1. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon

Diyastolik disfonksiyon, fizik muayene, kalp kateterizasyonu, nükleer görüntüleme yöntemleri, ekokardiyografi ve CT/MRI gibi birtakım invazif ve noninvazif yöntemlerle değerlendirilebilir. Bununla birlikte, 2 boyutlu ekokardiyografi, diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan tanı metodudur. Ekokardiyografi kullanılarak transmitral akım, pulmoner venöz akım, renkli M mode akım paterni değerlendirilirken, doku doppleri ile miyokard hareketleri değerlendirilebilir. Ekokardiyografide en sık kullanılan ölçümler E ve A dalgalarının hızlarıdır. Normal bir sol ventriküle sahip genç hastada, diyastolik dolunun büyük bir kısmı belirgin E dalgasıyla ifade edilen erken fazda olur. Diyastolik dolunda atrial kontraksiyon daha az rol oynadığı için, A dalgası E dalgasına kıyasla daha küçüktür. Bununla birlikte, sol ventrikülün pasif dolusunda daha yüksek basınçlara ihtiyaç duyulursa, diyastolik dolum atrial kontraksiyona daha fazla bağımlı olur. Bu nedenle A dalgası E dalgasından daha büyük olur. Dolum hızlarının değerlendirilmesi E ve A dalga hızlarının ölçümü, E/A oranının hesaplanması, deselerasyon zamanının ve pulmoner ya da hepatik venlerdeki akım hızlarının ölçümü ile olur. Bu noktada, diyastolik akım hızlarının yüksek oranda yaşa bağlı olduğunu hatırlamak çok önemlidir. Birey yaşlandıkça, sol ventrikül sertleşir ve daha az kompliyansa sahip olur, bu nedenle ventrikülü pasif olarak doldurmak için gerekli basınç artar. Diyastolik dolum, atrial kontraksiyonun katkısına daha bağımlı hale gelir. Dolum hızı şekilleri hastalığın derecesine bağımlı olarak değişiklik gösterir. 1. derecede diyastolik disfonksiyonda daha küçük E dalgası, daha büyük A dalgası, artmış deselerasyon zamanı ile karakterize relaksasyon değişiklikleri olur. 2. derece diyastolik disfonksiyonda görünüşte normal gibi olan E ve A dalgasıyla karakterize pseudonormalizasyon paterni vardır. Öte yandan, atrial sistol süresince pulmoner vende geri

akım izlenmektedir. Bu görüntü artmış ön yüke bağlı oluşmaktadır. İnceleme esnasında ön yükü azaltacak manevralar (valsalva gibi) ve ilaçlar, gizlenmiş olan diyastolik disfonksiyonu ortaya çıkarabilir. Son olarak, 3. derecede ya da restriktif dolum paterninde kısa ve keskin bir deselerasyon zamanının olduğu, oldukça belirgin bir E dalgası ve küçük bir A dalgası vardır. Bu hastaların prognozları diğerlerine göre belirgin derecede daha kötüdür ⁽¹⁰⁵⁾.

Tablo 1: Diyastolik disfonksiyon sınıflaması.

	Normal	Bozulmuş Relaksasyon	Psödo Normal	Resriktif Tip
E	Yüksek	Düşük		Yüksek
E/A	>1	<1	>1	>2
IVRT	<100 ms	>100 ms		<60 ms
DT	<220 ms	>220 ms	<220 ms	<150 ms
Em	>8 cm/s	<8 cm/s	<8 cm/s	Düşük
E/Em	<8	<8	Yüksek	Yüksek

E: Erken diyastolik akım velositesi, A: Geç diyastolik akım velositesi, IVRT: İzovolumetrik gevşeme zamanı, DT: Deselerasyon zamanı, Em: Erken diyastolik velosite ⁽¹⁰⁶⁾.

3. MATERYAL VE METOD

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne müracaat eden 18-40 yaş arası, gebeliklerinin 20-40'ıncı haftaları arasında olan 24 preeklampitik ve 20 sağlıklı (kontrol grubu) olmak üzere, toplam 44 gebe çalışmaya alınmıştır. Kronik hastalığı ve çoğul gebeliği olanlar çalışmaya alınmadı.

Preeklampsi tanısı; kan basıncı >140/90 mmHg, proteinüri > 300 mg/l (+1, spot idrarda) ile konuldu. Kontrol gebe grubu ise kan basıncı normal olan ve idrarda protein saptanmayan gebelerden oluştu.

3.1. Biyokimyasal Parametreler

Her iki grupta bulunan hastalardan anamnez alındı, klinik muayene ve ultrason yapıldı. Hastalarda yüksek tansiyon, renal hastalık, kalp hastalığı, diyabet ve sigara öyküsü yoktu. Hastalardan hemoglobin, hematokrit, trombosit, glukoz, AST, ALT, LDH, BUN ve spot idrarda protein bakıldı. Tansiyon takibi yapıldı. BMI (Vücut kitle indeksi): kg/metre^2 formülüyle hesaplandı. NT-proBNP çalışmak için hastalardan 10cc biyokimya tüpüne kan alınarak, oda sıcaklığında 10 dk. bekletildi. 3000 devirde 10 dk. santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı ve analiz edilene kadar $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de buzdolabında saklandı. NT-proBNP düzeyleri "enzyme immunoassay" tekniği ile ölçüldü.

3.2. Ekokardiyografi

Çalışmaya alınan tüm hastalara transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı. Transtorasik ekokardiyografik incelemeler Vivid 7 Dimension® (GE Vingmed Ultrasound AS N-3190 Horten, Norway) ekokardiyografi cihazı ile 2.5 MHz'lik transdüser kullanılarak yapıldı. Hastalar 5 dakikalık istirahat sonrası sol yan dekübitis pozisyonu verilerek değerlendirildi. Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerdiği şekilde standart pencerelerden; M-mode ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) parasternal uzun aks görüntüleme ile ölçüldü. İki boyutlu ve renkli Doppler incelemeler ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları, sol ventrikül duvar hareketleri ile mitral, aort, triküspit, pulmoner kapakların yapıları ve bu kapaklara ait yetmezlikler değerlendirildi. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonu, dört kadrant görüntüsünde kesik akım doppleri kullanılarak, mitral kapaktaki akım hızı ölçülerek değerlendirildi. Kesik akım doppleri kullanıldığında, tipik olarak bifazik diyastolik akım dalga şekli görülür. Bu dalga şeklinde, diyastolik hızın erken bir yükselme (E) dalgası ve atrial kontraksiyon sırasında ikinci bir yükselme (A) dalgası yaptığı gözlenir. Hastalarımızda, kesik akım doppleri ile E ve A dalga pik süreleri ölçüldü. Doku doppler incelemesinde, lateral duvar

kesik akım doppleri kullanılarak Em dalgası pik süresi hesaplandı. Diyastolik disfonksiyonu saptamak için E/A ve E/Em oranı hesaplandı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen tüm veriler bilgisayara kaydedilerek, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Sürekli sayısal (kantitatif) değerler; ortalama \pm standart sapma (SS) ve kategorik (nominal) değerler; yüzde (%) ile ifade edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken, tanımlayıcı istatistiksel metodlardan normal dağılım gösteren sayısal verilerin karşılaştırılmasında, student t testi, kategorik (nominal) değerlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulandı. Verilerin parametrik veya nonparametrik dağılımlarının tespiti için, Kolmogorov Smirnov testi uygulandı. $p > 0,05$ olarak bulunan veriler düzgün dağılımlı (parametrik) ve bunun altındaki değerler ise düzgün olmayan (nonparametrik) dağılımlı değerler olarak kabul edildi. Korelasyon analizlerinde, parametrik veriler için Pearson ve nonparametrik veriler için ise Spearman testi kullanıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi “p” değeri ile yorumlandı. $p < 0,05$ değerleri, istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi.

4. BULGULAR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne müracaat eden 18-40 yaş arasında, gebeliklerinin 20-40'ıncı haftaları arasında olan, 24 preeklampitik ve 20 kontrol olmak üzere, toplam 44 gebe çalışmaya alınmıştır. Kronik hastalığı ve çoğul gebeliği olan kadınlar çalışmaya alınmadı.

Preeklampsi grubunun vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m²) 31,34 (±5,43), kontrol grubunun 27,66 (±6,30) idi. Gruplar arasında istatistiksel fark vardı (p<0.05). Gruplar arasında yaş, gebelik haftası ve gebelik sayısı arasında istatistiksel fark yoktu (p>0.05) (Tablo 2).

Tablo 2. Preeklampsi ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

	Preeklampsi Grubu	Kontrol Grubu	P Değeri
Yaş (yıl)	30,21 (±6,8)	27,35 (±5,70)	=0,14
VKİ (kg/m ²)	31,34 (±5,43)	27,66 (±6,30)	=0,04
Gebelik Haftası	33,79 (±3,4)	35,55 (±2,96)	=0,79
Gebelik Sayısı	2,79 (±1,47)	2,55 (±1,35)	=0,57

VKİ: Vücut kütle indeksi

Gruplar arasında sistolik ve diyastolik kan basıncı ile ortalama kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0.001) (Tablo 3).

Tablo 3. Preeklampsi ve Kontrol Gruplarının Hemodinamik Bulgularının Karşılaştırılması

	Preeklampsi Grubu	Kontrol Grubu	P Değeri
Sistolik KB (mm Hg)	155,42 (±12,50)	95,00 (±5,89)	<0,001
Diyastolik KB (mm Hg)	110,0 (±12,56)	69,00 (±11,65)	<0,001
Ortalama KB (mm Hg)	115,13 (±7,01)	82,66 (±11,16)	<0,001

KB: Kan basıncı

Gruplar arasında, kan BUN ve LDH düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0.05). Diğer parametrelerde anlamlı fark yoktu (Tablo 4).

Tablo 4. Preeklampsi ve Kontrol Gruplarının, Biyokimya ve Hemogram Bulgularının Karşılaştırılması

	Preeklampsi Grubu	Kontrol Grubu	P Değeri
BUN (mg/dl)	12,68 (±5,06)	7,68 (±2,40)	< 0,05
Kreatinin(mg/dl)	0,77 (±0,28)	0,90 (±1,44)	>0,05
Glukoz(mg/dl)	97,83 (±17,41)	85,15 (±28,24)	>0,05
AST (U/L)	24,09 (±9,6)	19,65 (±7,4)	>0,05
ALT (U/L)	20,35 (±11,6)	16,55 (±8,2)	>0,05
LDH (U/L)	306,38 (±134,4)	204,40 (±51,70)	< 0,05
Hemogram(g/dl)	12,38 (±1,28)	11,76 (±1,09)	>0,05
Lökosit (sayı/ml)	10572 (±3597)	9363 (±2427)	>0,05
Trombosit(sayı/ml)	234041 (±95811)	241750 (±66692)	>0,05

Gruplar arasında, NT-proBNP düzeyleri ve 24 saatlik üriner protein atılım düzeyleri arasında, istatistiksel olarak çok anlamlı fark vardı ($p<0.001$) (Tablo 5).

Tablo 5. Preeklampsi ve Kontrol Gruplarının NT-proBNP düzeyleri ve 24 Saatlik Üriner Protein atılımının Karşılaştırılması

	Preeklampsi Grubu	Kontrol Grubu	P Değeri
NTproBNP(pg/ml)	171,25 (5,00-963,10)	22,11 (5,00-187,20)	< 0.001
24 Saatlik Proteinüri(mg/gün)	3198,5 (150-7334)	0 (0-0)	< 0.001

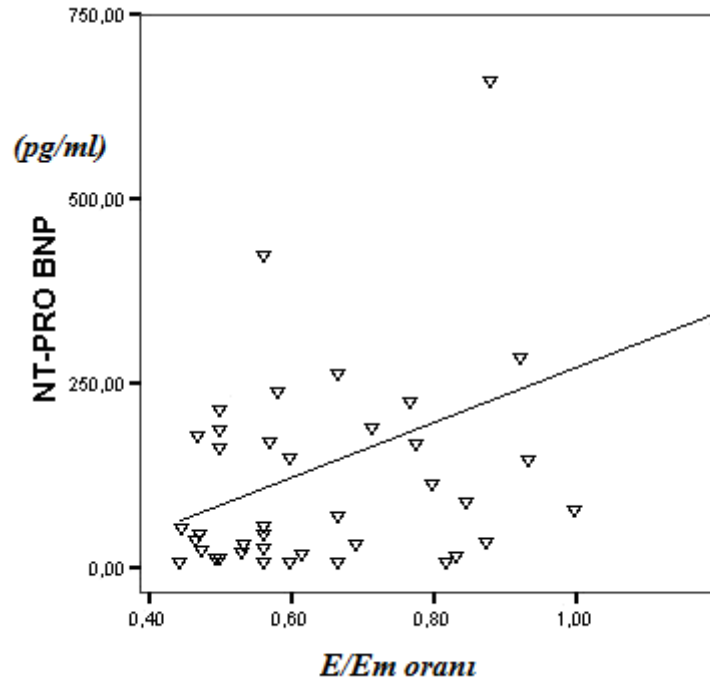
Gruplar arasında, ekokardiyografi ve diyastolik parametreler karşılaştırıldığında, septum ve posterior duvar kalınlığı, sol atriyum çapı, A/Eve E/Em arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$) (Tablo 5). Diğer parametreler arasında anlamlı fark yoktu.

Tablo 6. Preeklampsi ve Kontrol Gruplarının Ekokardiyografi ve Diyastolik Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Preeklampsi Grubu	Kontrol Grubu	P Değeri
LVDC (mm)	47,29 (±4,7)	45,10 (±5,3)	>0,05
LVSC (mm)	30,13 (±3,2)	28,65 (±3,3)	>0,05
IVS (mm)	11,0 (±0,8)	9,7 (±0,8)	<0,05
PWD (mm)	9,7 (±0,9)	8,5 (±1,1)	<0,05
EF (%)	66,5 (±2,9)	67,1 (±3,8)	>0,05
Sol Atriyum (mm)	36,7 (±3,4)	33,8 (±4,8)	<0,05
Aort Kökü (mm)	27,2 (±2,2)	25,8 (±2,3)	<0,05
E/A oranı	0,96 (±0,3)	1,29 (±0,3)	<0,05
E/Em oranı	8,1 (±3,2)	5,6 (±1,8)	<0,05

LVDC: Sol ventrikül diyastol sonu çap, LVSC: Sol ventrikül sistol sonu çap, IVS: Septum kalınlığı, PWD: Posterior duvar kalınlığı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, mm: milimetre

Tablo 7: NT-ProBNP düzeyinin E/Em oranı ile doğrusal ilişkisi. (p:0.032, r:0.334)



TARTIŞMA

Preeklampsisi tüm gebeliklerin % 6-7'sinde görülen önemli maternal ve perinatal mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Gelişmiş ülkelerde maternal ölümlerin %16'sı hipertansif hastalıklar nedeniyle olmaktadır ve bu ölümlerin yaklaşık yarısından fazlası önlenebilir ölümlerdir. Preeklampsisi, günümüzde obstetrikte üzerinde en çok çalışılan konuların başındadır⁽³²⁾. Preeklampsinin etiyojisi tam olarak aydınlatılmadığı için, günümüzde etkili korunma mümkün görünmemektedir. Preeklampsinin öngörülmesi, perinatal ve maternal sonuçları iyileştirebilir.

Hipertansif gebeler miyokardiyal iskemi, kalp yetmezliği, ilerleyici renal hasar ve serebrovasküler olaylar yönünden artmış risk altındadır. Daha önce yapılan çalışmalarda, preeklampsisi gelişen kadınların, hayatlarının ileriki dönemlerinde kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından risk altında oldukları gösterilmiştir. Bu durumun, preeklampsisi ile koroner arter hastalığı risk faktörleri ve patofizyolojik anormalliklerinin birbirine benzer olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir⁽¹⁰⁶⁾.

Biz de çalışmamızda preeklampsisi hastalarında gelişen sol ventrikül diyastolik disfonksiyon ile NT-pro BNP düzeyi arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık. Preeklampsisi hastaları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve ortalama kan basıncı anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$). Daha önce yapılmış çalışmalarda aynı sonuçlar görülmüştür^(108, 109).

Çalışmamızda, preeklampsisi hastalarında kontrol grubuna göre NT-pro BNP ve 24 saatlik idrarda proteinüri düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Okuna ve ark. preeklampitik gebelerde BNP düzeylerini, normotansif gebelerden anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır⁽¹¹⁰⁾. Furuhashi ve ark. 19 normotansif ve 35 preeklampitik gebe üzerinde yaptıkları çalışmada, umbilikal kan ve amniotik sıvıda BNP ve ANP düzeylerini araştırmışlar, preeklampitik gebelerde ANP ($p<0.05$) ve BNP ($p<0.005$) düzeylerini anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır. Bu araştırmacılar, ANP ve BNP' nin preeklampsisi patofizyolojisinde önemli olabileceğini vurgulamışlardır⁽¹¹¹⁾.

2005 yılında yapılan bir çalışmada, NT-pro BNP düzeyinin preeklampsisi şiddetine paralel olarak arttığı, bunun artmış sol ventrikül basıncına bağlı olabileceği bildirilmiştir⁽¹¹²⁾. Artmış NT-pro BNP düzeyi, gebe olmayan hastalarda sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu ile ilişkilidir⁽¹¹³⁾. Kale ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 34 orta derecede preeklampitik gebe, 8 ciddi preeklampitik gebe ve 40 normotansif gebede NT-pro BNP düzeyi çalışılmıştır. Orta ve ciddi preeklampitik gebelerde, NT-pro BNP

düzeıı normotansif gebelere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Bu sonuç, bizim çalışmamızla aynı idi. Bu çalışmayı yapan araştırmacılar, yüksek NT-pro BNP düzeyinin, artmış sol ventrikül dolma basıncının ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun sonucu olabileceğini savunmuşlardır⁽¹¹⁴⁾. Preeklampatik gebelerin kalbinde, afterload artışına bağlı sol ventrikül kas kitlesinde artış ve diyastolik disfonksiyon bozukluğu gözlenmiştir. Gebelerde artmış NT-pro BNP düzeyi, artmış sol ventrikül kas kitlesi, artmış end-sistolik ve end-diyastolik hacim ile ilişkili olabilir⁽¹¹⁵⁾. Bizim çalışmamızda da, sol ventrikül kitlesini hesaplamada kullanılan septum ve posterior duvar kalınlığı, preeklampatik gebelerde anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$).

Tihtonen ve ark. 19 preeklampatik gebe, 15 kronik hipertansif gebe ve 26 normotansif gebede stroke indeks, kalp hızı, kardiyak indeks, sistemik vasküler rezistans indeksi, sol ventrikül çalışma indeksi, sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı ve NT-pro BNP düzeyini araştırmışlardır. NT-proBNP düzeyini, preeklampatik gebelerde, diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Bu sonuç, çalışmamızın sonucuyla aynıydı. Preeklampatik hastalarda NT-pro BNP düzeyi, sistolik kan basıncı ve sistemik vasküler rezistans indeksi ile anlamlı korelasyona sahipti⁽¹⁰⁷⁾.

Bir diğer çalışmada, natriüretik peptidlerin yüksek olduğu gebelerde, orta derece yükselmiş tansiyonun çok agresif şekilde tedavi edilmesinin, sol ventrikül afterloadunu düzelttiği saptanmıştır. Bu sonuca bağlı olarak araştırmacılar, kalsiyum kanal blokeri ilaçların sol ventrikül disfonksiyonunu önlemede ilk tercih olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir⁽¹¹⁶⁾.

2005 yılında yapılan bir çalışmada, 1. 2. ve 3. trimester BNP düzeyleri preeklampatik (n:34) ve normal (n:24) gebelerde araştırılmıştır. B tipi natriüretik peptidin <40.6 pg/mL olmasının preeklampsisi için negatif prediktif değeri %92 olarak hesaplanmıştır. Yine bu çalışmada, artmış BNP düzeyinin, subklinik kardiyak disfonksiyonla ilişkili olduğu belirtilmiştir⁽¹¹⁷⁾. Bizim çalışmamızın sonuçları bu çalışma ile uyumlu idi.

Çalışmamızda, bazal ekokardiyografik parametreler karşılaştırıldığında; septum ve posterior duvar kalınlığı ile sol atriyum çapının, preeklampatik gebelerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık ($p<0.05$). Simmons ve ark. preeklampatik hastalarda, normotansif gebelere göre septum ve posterior duvar kalınlıklarının anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir. Bu durumun, postpartum dönemde geriye döndüğünü bildirmişlerdir⁽¹¹⁸⁾. Bu çalışmanın sonuçları, çalışmamızın sonuçlarıyla uyumluydu. Çalışmamızda, postpartum kontrol ekokardiyografi yapılmadığı için, duvar kalınlıklarının gerileyip gerilemediğini değerlendiremedik.

Yine sol ventrikül diyastolik disfonksiyon bozukluğunu gösteren E/A ve E/Em değerlerini, gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulduk ($p<0.05$). Simmons ve ark. yaptıkları çalışmada gruplar arasında E/A değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptamamış⁽¹¹⁸⁾. Demir ve ark. yaptıkları çalışmada, preeklampside afterloadun yüksek olmasından dolayı, erken diyastolik doluş kısalmış, geç diyastolik doluş uzamıştır. Bunun sonucunda, A dalgası pik hızında artma saptanırken, E dalgası pik hızında değişiklik olmamıştır⁽¹¹⁹⁾. Yingcheng ve ark. 36 ciddi preeklamptik gebe, 32 normotansif gebe ve 21 gebe olmayan bayan üzerinde yaptıkları çalışmada, E/A parametresini preeklamptik gebelerde anlamlı olarak daha düşük saptamışlardır. Bu çalışmada, E/A ile BNP düzeyi arasında anlamlı şekilde korelasyon saptanmıştır⁽¹²⁰⁾. Tüm çalışmalarda düşük E/A oranı, diyastolik disfonksiyonu göstermektedir. Fakat çalışmamızda, E/A ile NT-pro BNP arasında anlamlı korelasyon saptayamadık. Bu durum, kitin daha spesifik ya da hasta grubunun daha az olmasından kaynaklanabilir. Ama çalışmamızda, E/A gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı. Bu da bize, preeklamptik hastalarda bozulmuş sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunu gösterebilir.

Borghini ve ark. 40 preeklamptik ve 34 normotansif gebe üzerinde yaptıkları çalışmada, hastalara ekokardiyografi yapıldıktan sonra, renin aktivitesi, aldosteron, ANP ve BNP düzeylerini ölçmüşler, preeklamptik hastalarda azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna bağlı olarak, end sistolik ve diyastolik hacmin, sol ventrikül kitlesinin arttığını göstermişlerdir. Bu durum, artmış ANP ve BNP düzeyi ile ilişkilendirilmiştir.⁽¹⁰⁸⁾

Bizim çalışmamızda da, preeklamptik gebelerde artmış NT-proBNP düzeyi, sol ventrikül diyastolik disfonksiyon göstergelerinden biri olan E/Em ile pozitif korelasyon gösterdi. Bu da bize, artmış NT-proBNP düzeyinin, preeklamptik gebelerde sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu göstermede kullanılabileceğini göstermektedir.

Sol ventrikül fonksiyonunu gösteren asıl parametre, ejeksiyon fraksiyonudur. Hastalarda yüzde olarak ifade edilir. Çalışmamızda LVDC, LVSC ve ejeksiyon fraksiyonunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuç daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu idi^(108,115).

6. SONUÇ

Çalışmamızda, NT-proBNP düzeyinin preeklampitik gebelerde artmış olduğunu ve sol ventrikül diastolik disfonksiyonunun göstergesi olabileceğini saptadık. Preeklampside NT-proBNP seviyesinin belirlenmesi, preeklampside sol ventrikül diastolik disfonksiyonunun değerlendirilmesinde kolay ve zaman kazandırıcı bir yöntem olabilir. Ayrıca ekokardiografiye göre kolay tekrar edilebilmesi nedeniyle takipte kolaylık sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367(9516):1066-74.
2. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992; 99:547-53.
3. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics*. 21th edition Connecticut, the McGraw-Hill 2001;p:181-189
4. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2001;357(9251):209-21.
5. Tjoa ML, Oudejans CB, van Vugt JM, N-Blankenstein MA, van Wijk IJ. Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy* 2004;23(2):171-189.
6. Dekker GA. Prediction and prevention of pregnancy induced hypertensive disorders: a clinical pathophysiologic study (thesis). Rotterdam: Erasmus university, 1989.
7. Thornburg K, Jacobsan SL, Giraud G and Morton M. Hemodynamic changes in pregnancy. *Sem Perinatol* 2000;24:11-4.
8. Carbillon L, Uzan M and Uzan S. Pregnancy ,vasculer tone and maternal hemodynamics:acrucial adaptation. *Obstet Gynecol Surv.* 2000;55:574-81.
9. Van Oppen ACA, Van Der Tweel I, Alsbach GPJ, et al. A longitudinal study of maternal hemodynamics during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996;88:40-6.
10. Pritchard JA. Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology* 1965;26:393.
11. Elkayam U, Gleicher N. Hemodynamic and cardiac function during normal pregnancy and the puerperium. In: Elkayam U, Gleicher N (eds). *Cardiac Problems in Pregnancy*. 3rd ed. New York: Wiley-Liss, 1998: 3-20.
12. Thomsen JK, Fogh-Andersen N, Jaszczak P. Atrial natriuretic peptide, blood volume, aldosterone, and sodium excretion during twin pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994;73:14-20.
13. Duvekot JJ, Peeters LLH. Renal hemodynamics and volume hemostasis in pregnancy. *Obstet Gynecol Survey* 1994;49:830-9.
14. Campos O, Andrade JL, Bocanegra J, et al. Physiologic multivalvular regurgitation during pregnancy: A longitudinal Doppler echocardiographic study. *Int J Cardiol.* 1993;40:265-72.

15. Abduljabbar HS, Marzouki KM, Zawawi TH, et al. Pericardial effusion in normal pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1991;70:291-4.
16. Mishra M, Chambers JB, Jakson G. Murmurs in pregnancy: an audit of echocardiography. *BMJ* 1992;304:1413-4.
17. Yap SC, de Jaegere PP, Ligthart JM, Serruys PW, Roos-Hesselink JW. Percutaneous triple-valve balloon valvulotomy in a pregnant woman using intracardiac echocardiography: case report. *J Heart Valve Dis.* 2006 May;15(3):459-64.
18. Enein M ,Zina AA, Kassem M, et al: Echocardiography of the pericardium in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987;69:851
19. Mabie W, DiSessa T, Crocker L, Sibai B and Arheart K. A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:849-56.
20. Clapp J and Capeless E. Cardiovascular function before, during and after the first and subsequent pregnancies. *Am J Cardiol.* 1997;80:1469-73.
21. Poppas A, Shroff S, Korcarz C, Hibbard J, Berger D, Lindheimer M and Lang R. Serialassessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. *Circulation* 1997;95: 2407-15.
22. Moran A, Colan S, Mauer M and Geva T. Adaptative mechanisms of left ventricular diastolic function to the physiologic load in pregnancy. *Clin Cardiol.* 2002; 25:124-31.
23. Ommen S and Nishimura R. A clinical approach to the assesment of left ventricular diastolic function by Dopler echocardiography:update. *Heart* 2003;89:18-23.
24. Mesa A, Jessurun C, Hernandez A, Adam K, Brown D, Vaughn W and Wilansky S. Left ventricular diastolic function in normal human pregnancy. *Circulation* 1999;99:511-17.
25. Kametas N, McAuliffe F, Hancock J, Chambers J and Nicolaides K. Maternal left ventricular mass and diastolic function during pregnancy. *Ultras Obstet Gynecol* 2001;18: 460-6.
26. Duvekot J, Peeters L. Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1994;49:1-14.
27. Mabie W, DiSessa T, Crocker L, Sibai B and Arheart K. A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:849-56.
28. Schannwell C, Zimmermann T, Schneppenheim M, Plehn G, Marx R and Strauer B. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in healthy pregnant women. *Cardiology* 2002;97:73-8.
29. Itoh H, Sagawa N, Mori T, et al. Plasma brain natriuretic peptide level in pregnant women with pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1993;82:71-7.

30. Podjarny E, Mandelbaum A, Bernheim J. Does nitric oxide play a role in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:1527-40.
31. Report of the National High Blood Pressure Education Program, Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1-S22.
32. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics*. 21th edition Connecticut, the McGraw- Hill 2001;p:567-609.
33. Haddad B, Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Ann Med*. 1999;31(4):246-252.
34. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placenta, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Eng J Med*. 1998;339:667-671.
35. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Practice Bulletin no. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2002;99:159-167.
36. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:p:1-22.
37. Kaya E. Gebelik hipertansiyonu, preeklampsi ve eklampsi. *Nobel Kitabevi* 2001;660-670.
38. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno kKJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics*. 21th edition Connecticut, the McGraw-Hill 2001; p:174-178.
39. WHO/MCH/MSM: Safe matherhood. Detecting preeclampsia: a practical quide, Geneva, 1992 (3); p:33-35.
40. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Technical Bulletins. Hypertension in pregnancy. *ACOG Technical bulletin*. 1996;19:1-8.
41. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Practice Bulletin no. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet. Gynecol*. 2002;99,159.
42. Cicek NM, Akyurek C, Celik C, Haberal A. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara Guneş Kitabevi 2004;;313-325.
43. Chesley LC: Diagnosis of Preeclampsia. *ObstetGynecol* 1985;65:423.
44. Adi-Said D, Annegers JF, Combs-Cantrell D, et al. Case-control study of the risk factors for preeclampsia. *Am J Epidemiol*. 1995;142:437-41.
45. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of immune system in preeclampsia. *Molecular Aspects of Medicine* Volume 28, Issue 2, April 2007; p:192-209.
46. Worley KC, Hnat MD, Cunningham FG. Advanced extrauterine pregnancy: diagnostic and therapeutic challenges. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(3):1-7.
47. ACOG Committee on Obstetric Practice . *ACOG practice bulletin*. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of

Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77(1):67-75.

48. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hanks GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics.* 21th edition Connecticut, the the McGraw-Hill 2001;p:181-189.

49. Kaufmann P, Black S, Huppertz B: Endovascular trophoblast invasion: Implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003;69(1):1-7.

50. Rocca B, Loeb AL, Strauss JF 3rd, Vezza R, Habib A, Li H, Fitz Gerald GA: Directed vascular expression of the thromboxane A2 receptor results in intrauterine growth retardation. *Nat Med* 2000 Feb;6(2):219-21.

51. Fitzgerald DJ, Rock W: Tromboxane A2 synthesis in pregnancy induced hypertension. *Lancet* 1990;335:751.

52. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Crisafulli A, Ientile R, Buemi M, Squadrito F. Neurokinin B and nitric oxide plasma levels in pre-eclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *BJOG* 2004 Oct;111(10):1046-50.

53. Di Iorio R, Marinoni E, Anceschi MM, Emiliani S, Letizia C, Cosmi EV: Amniotic fluid endothelin-1 levels are increased in pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation. *Am J Reprod Immunol* 1996 Nov;36(5):260-3.

54. Saftlas AF, Beydoun H, Triche E: Immunogenetic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2005 Jul;106(1):162-72.

55. Redman CWG, Sacks CP, Sergeant IL: Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:499.

56. Hayashi M: Aetiology of pre-eclampsia and thrombophilic genetic mutations. *Clin Sci.* 2003;105(3):269-71.

57. Savvidou MD, Lees CC, Parra M, Hingorani AD, Nicolaides KH: Levels of C-reactive protein in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *BJOG* 2002;109(3):297-301.

58. Myatt L, Cui X: Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol* 2004;122(4):369-82.

59. Takagi Y, Nikaido T, Toki T, Kita N, Kanai M, Ashida T, Ohira S, Konishi I Levels of oxidative stress and redox-related molecules in the placenta in preeclampsia and fetal growth restriction. *Virchows Arch* 2004;444(1):49-55.

60. Cnattingius S, Mills JL, Yuen J, Eriksson O, Salonen H: The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet*

Gynecol 1997;177(1):156-61.

61. Dekker GA, de Vries JI, Dozlitisch PM, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(4):1042-8.

62. Mello G, Parretti E, Fatini C, Riviello C, Gensini F, Marchionni M, Scarselli GF, Gensini GF, Abbate R: Lowmolecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension* 2005 Jan;45(1):86-91.

63. Chesley LC. *Hypertensive Disorders in Pregnancy.* New York: Appleton-Century-Crofts; 1978:199.

64. Easterling TR, Benedetti TJ. Preeclampsia: A hyperdynamic disease model. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1447

65. Visser W, Wallenburg H. Temporizing management of severe preeclampsia with and without the Hellp syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:111.

66. Simmons L, Gillin A and Jeremy R. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Physiol* 2002;283:1627-33.

67. Borghi C, Esposti D, Mordino V, Cassani A, Boschi S, Bovicelli L and Ambrossioni E. Relationship of systemic hemodynamics, left ventricle structure and function and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:140-7.

68. Moutquin JW, Rainville C: A prospective study of blood pressure in pregnancy: Prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151:191.

69. Sibai BM, Anderson GD: Eclampsia. II. clinical significance of laboratory findings. *Obstet Gynecol* 1990;59:153.

70. Williams KP, Galerneau F: The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002;24(8):628-32.

71. Xiong G, Wang Z, Yu Q: The predictive value of plasma fibronectin concentration on fetal growth retardation and preeclampsia at earlier stage of the third trimester. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*(abstract) 2001;36(12):734-7.

72. Ostlund E, Hansson LO, Bremme K: Fibronectin is a marker for organ involvement and may reflect the severity of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2001;20(1):79-87.

73. Ray J, Vasishta K, Kaur S: Calcium metabolism in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;66(3):245-50.

74. Omu AE, Al-Qattan F, Diejomaoh ME, Al-Yatama M: Differential levels of T helper

- cytokines in preeclampsia: Pregnancy, labor and puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(8):675-80.
75. Bersinger NA, Odegard RA: Second and third trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small for gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(1):37-45.
76. Florio P, Ciarmela P, Luisi S, Palumbo MA, Lambert-Messerlian G, Severi FM, Petraglia F: Pre-eclampsia with fetal growth restriction: placental and serum activin A and inhibin A levels. *Gynecol Endocrinol* 2002;16(5):365-72.
77. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Leonardi I, Buemi M, Jasonni VM: Is mid-trimester maternal serum inhibin- A a marker of preeclampsia or intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(6):540-3.
78. Sagawa N, Yura S, Itoh H, Mise H, Kakui K, Korita D, Takemura M, Nuamah MA, Ogawa Y, Masuzaki H, Nakao K, Fujii S: Role of leptin in pregnancy—a review. *Placenta* 2002 Apr;23 Suppl A:S80-6.
79. Tommaselli GA, Pighetti M, Nasti A, D'Elia A, Guida M, Di Carlo C, Bifulco G, Nappi C: Serum leptin levels and uterine Doppler flow velocimetry at 20 weeks' gestation as markers for the development of pre-eclampsia. *Gynecol Endocrinol*. 2004;19(3):160-5.
80. Masoura S, Kalogiannidis IA, Gitas G, Goutsoulis A, Koiou E, Athanasiadis A, Vavatsi N. Biomarkers in pre-eclampsia: a novel approach to early detection of the disease. *J Obstet Gynaecol*. 2012 Oct;32(7):609-16.
81. Khosrowbeygi A, Ahmadvand H. Positive correlation between serum levels of adiponectin and homocysteine in pre-eclampsia *J Obstet Gynaecol Res*. 2013 Mar;39(3):641
82. Schwarze A, Nelles I, Krapp M, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K, Axt- Fliedner R: Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2005 Jan;271(1):46-52.
83. Axt-Fliedner R: Second trimester uterine artery Doppler ultrasound as a screening test for adverse pregnancy outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004;31(1):9-11.
84. Dekker G, Sibai B: Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001;357(9251):209-15.
85. Raff MC: Social controls on cell survival and cell death. *Nature* 1992;356(6368):397-400.
86. ACOG Committee on Obstetric Practice . ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;77(1):67-75.
87. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Glud C: Randomized clinical trials

of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:382.

88. Klockenbusch W, Rath W. Prevention of pre-eclampsia by low-dose acetylsalicylic acid-a critical appraisal. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2002;206(4):125-3.

89. Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajarvi M, Maenpaa J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. *BJOG* 2002;109(2):161-7.

90. Ebrashy A, Ibrahim M, Marzook A, Yousef D: Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery doppler ultrasound at 14-16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *Croat Med J.* 2005;46(5):826.

91. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly JC, Lee R, Hunt BJ, et al: Effect of antioxidants on the occurrence of the preeclampsia in women at increased risk: a randomized trial. *Lancet* 1999;354:810-816.

92. Kisch B. Electronmicroscopy of the atrium of the hearth. *Exp Med Surg.* 1956;14:99-112.

93. Sudoh T , Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptid in porcine brain. *Nature.* 1988;332:78-81.

94. Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family,atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide ,and C-type natriuretic peptid. *Endocrinology* 1992;130:229-39.

95. Magga J, Marttila M, et al. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin-and phenylephrine-infused conscious rats. *Endocrinology* 1994;134:2505-15.

96. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al: Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of left ventricular dysfunction(SOLVD). *Circulation* 1990;82:1724-9.

97. Nagagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of BNP in cardiocyte hypertrophy: Evidence of BNP as an 'emergency' cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 1995;96:1280-7.

98. Teng YC, Tang XV, Lin QD, Wu YX, Song XL. Relationship between left ventricular diastolic function and plasma brain natriuretic peptide concentration during severe pregnancyinduced hypertension sendrome. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003;83:662-5.

99. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, et al. Immunoreactive amino-terminal-pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): A new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol* 1997 47:287-96.

100. Fleming S, O'Byrne L, Grimes H, Daly K and Morrison J. Amino-terminal pro-brain

natriuretic peptide in normal and hypertensive pregnancy. *Hypertension in Pregnancy* 2001;20:169-75.

101. Fruhashi N, Kimura H, Nagae H, Yajima A, Kimura C and Saito T. Brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide levels in normal pregnancy and preeclampsia. *Gynecol Obstet Inves* 1994;38:73-7.

102. Itoh H, Sagawa N, Mori T, Mukoyama M, Nakao K and Imura H. Plasma brain natriuretic peptide level in pregnant women with pregnancy induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1993;82:71-7.

103. Kale A, Kale E, Yalinkaya A, Akdeniz N and Canoruc N. The comparison of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide levels in preeclampsia and normotensive pregnancy. *J Perinat Med* 2005;33:121-24.

104. Kaaja R, Moore M, Yandle T, Ylikorkala O, Frampton C and Nicholls M. Blood pressure and vasoactive hormones in mild preeclampsia and normal pregnancy. *Hypertensm Pregnancy* 1999;18:173-87.

105. JE Ramsay, F Stewart, IA Gren and N Satar. Microvascular dysfunction: a link between preeclampsia and maternal coronary heart disease. *BJOG* 2003;110:1029-31.

106. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009 Mar;10(2):165-93.

107. Haukkama L, Salminen M, Laivuori H, Leinonen H, Hiilesmaa V, Kaaja R. Risk for subsequent coronary artery disease after preeclampsia. *Am J Cardiol* 2004;93:805-8.

108. Tihtonen KM, Kööbi T, Vuolteenaho O, Huhtala HS, Uotila JT. Natriuretic peptides and hemodynamics in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:328. e1-7.

109. Borghi C, Esposti DD, Immordino V, Cassani A, Boschi S, Bovicelli L, Ambrosioni E. Relationship of systemic hemodynamics, left ventricular structure and function, and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jul;183(1):140-7.

110. Okuno S, Hamada H, Yasuoka M, Watanabe H, Fujiki Y, Yamada N, Sohda S, Kubo T. Brain natriuretic peptide (BNP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP) levels in normal pregnancy and preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 1999;25(6):407-10.

111. Furuhashi N, Kimura H, Nagae H, Yajima A, Kimura C, Saito T. Brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide levels in normal pregnancy and preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 1994;38:73-7.

112. Kale A, Kale E, Yalinkaya A, Akdeniz N, Canoruç N. The comparison of amino-

- terminal probrain natriuretic peptide levels in preeclampsia and normotensive pregnancy. *J Perinat Med.* 2005;33(2):121-4.
113. Yamamoto K, Burnett J, Jougasaki M. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996;28:988-94.
114. Kale A, Kale E, Yalinkaya A, Akdeniz N, Canoruç N. The comparison of amino-terminal probrain natriuretic peptide levels in preeclampsia and normotensive pregnancy. *J Perinat Med.* 2005;33(2):121-4
115. Lang R, Pridjian G, Feldman T, Neumann A, Lindheimer M, Borow K. Left ventricular mechanics in preeclampsia. *Am Heart J.* 1991;121:1768-75.
116. Geva T, Mauer MB, Striker L, Kirshon B, Pivarnik JM. Effects of physiologic load of pregnancy on left ventricular contractility and remodeling. *Am Heart J.* 1997;133:53-9.
117. Resnik JL, Hong C, Resnik R, Kazanegra R, Beede J, Bhalla V, Maisel A. Evaluation of B-type natriuretic peptide (BNP) levels in normal and preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Aug;193(2):450-4.
118. Simmons LA, Gillin AG, Jeremy RW. Structural and functional changes in leftv entricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002 Oct;283(4):H1627-33.
119. Demir A, Uslu MA, Yılmaz T, Dönder E, Lüleci C. Assesment of correlations between left ventricular functions and umblical arter blood flow by Dopler Echocardiography in preeclamptic patients. *Türk J Cardiol.* 1992 5:137-41.
120. Yingcheng T, Xiwei T, Qide L, et al. Study on the relationship among left ventricular structure, systolic function and plasm brain natriuretic peptide concentration during preeclampsia. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics.* 2004;10;2004-10