

T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

HAFİF VE AĞIR PREEKLAMPSİ OLGULARINDA MATERNAL

SERUM LİPİD PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Yrd. Doç. Dr. Ayhan COŞKUN

Arş. Gör. Dr Özgür ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ / 2007

TEŞEKKÜR

Mesleki ve meslek dıŐı konulardaki bilgi birikimini ve tecrübelerini büyük sabır ve özveriyle bize aktaran, uzmanlık eğitimim süresince yakın ilgi ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam Yrd. Doğ. Dr. Ayhan Coşkun' a,

Asistanlık dönemim boyunca en uzun süre çalışma imkanı bulduğum, eğitimimiz süresince bizimle sabırla ilgilenen, gelecekteki mesleki hayatımda bana yardımcı olacak deneyimleri kazanmamda büyük katkısı ve emeği olan değerli hocam Doğ. Dr. Gürkan Kıran' a,

Aramızdan ayrılmıŐ olmalarına rağmen eğitime olan katkısını sürdüren saygıdeğer hocalarım Doğ. Dr. Melih Atahan Güven ve Yrd. Doğ. Dr. Hakan KIRAN' a,

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen Sayın Yrd. Doğ. Dr. Ali etinkaya' ya, eğitimim boyunca beraber çalıŐmaktan mutluluk duyduğum ve pek çok Őeyi paylaŐtıęım asistan arkadaşlarıma,

Her zaman desteklerini yanımda hissettiğim ve bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme ve eŐime sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Dr Özgür Özdemir

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii – iii
TABLO LİSTESİ	iv
KISALTMA LİSTESİ	v
ÖZET, ANAHTAR SÖZCÜKLER	vi – vii
ABSTRACT, KEYWORDS	viii – ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1- 2
2. GENEL BİLGİLER	2- 20
2. 1. Gebelikteki hipertansif hastalıkların sınıflandırılması	2- 3
2. 1. 1. Gestasyonel hipertansiyon	3
2. 1. 2. Preeklampsi	3- 4
2. 1. 3. Eklampsi	4
2. 1. 4. Kronik hipertansiyon	4
2. 1. 5. Kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsi	4

2.2. Preeklampsi	4
2. 2. 1. Etiyoloji	5- 6
2. 2. 2. Patofizyolojik mekanizmalar	6- 13
2. 2. 3. Preeklampsinin önceden belirlenmesi	13- 20
3. MATERYAL VE METOD	21- 23
4. BULGULAR	24- 34
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	35- 39
6. KAYNAKLAR	40- 57

TABLO LİSTESİ

Tablo No	Tablo Adı	Sayfa No
Tablo 1	Preeklampsinin şiddet derecesine göre sınıflandırılması	23
Tablo 2	Gruplardaki demografik verilerin dağılımı	27
Tablo 3	Gruplar arasında TA' in dağılımı	28
Tablo 4	Gruplarda TİT'deki proteinüri miktarı ve platelet sayısı dağılımı	29
Tablo 5	AST ,ALT ve LDH' nın gruplar arasındaki değişimi	30
Tablo 6	Gruplar arasında PT ve PTT'nin dağılımı	31
Tablo 7	Lipid profilinin gruplar arasındaki dağılımı	32
Tablo 8	Gruplar arasında doğum şeklinin dağılımı	33
Tablo 9	Doğum ağırlığı ve APGAR skorlarının gruplar arasında dağılımı	34

KISALTMA LİSTESİ

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

ET: Endotelin

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HLA: İnsan lökosit antijeni

HPO: Hidrojen peroksidaz

LDH: Laktat dehidrogenaz

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

NO: Nitrik oksit

PI2: Prostaglandin I2

PT: Protrombin zamanı

PTT: Parsiyel tromboplastin zamanı

TA: Tansiyon arteriel

TG: Trigliserid

Tx A2: Tromboxan A2

VCAM-1: Vasküler hücresel adezyon molekülleri

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

ÖZET

Amaç: Bu çalışmamızda, lipid profilinin hafif ve ağır preeklampsi etiopatogenezindeki rolünü araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2005 – Aralık 2006 yılları arasında preeklampsi tanısı alan ve daha önceden kronik hipertansiyon, tiroid hastalığı, böbrek hastalığı, dislipidemi, DM gibi herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 59 preeklampsi hastası ACOG' un Ocak 2002'de yayınladığı "Preeklampsi ve eklampsinin tanısı ve yönetimi" adlı bültenine uygun olarak hafif preeklampsi (Grup: 1, n:27) ve ağır preeklampsi (Grup: 2, n:32) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubu için (Grup: 3) 66 sağlıklı gebe alındı. Tüm gruplarda venöz kan örnekleri alınarak trigliserid, kolesterol, HDL, LDL ve VLDL düzeyleri ölçüldü. Lipid profili ile preeklampsinin bazı klinik ve laboratuvar bulguları arasında korelasyonlar araştırıldı. Çalışmamızda istatistiksel analizler SPSS 11.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenler One Way Anova testi ile değerlendirildi. Preeklampsi bulgularıyla laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkinin araştırılmasında Pearson korelasyon analizleri uygulandı.

Bulgular: Tüm gruplarda demografik verilerden yaş, gravida ve parite benzer bulundu ($p > 0.05$). BMI (Body Mass Index) grup 2' de her iki gruba göre daha yüksek idi. Grup 1 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızken Grup 3 ile olan fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Kolesterol düzeyi grup 2' de diğer iki gruptan anlamlı olarak yüksek iken ($p < 0.05$), grup 1 ve 3' te ise birbiriyle benzerdi. Trigliserid (TG) ve VLDL düzeyleri grup 1 ve 2' de grup 3' e göre artmış olarak bulundu. Grup 2' deki artış grup 3' e göre anlamlı ($p < 0.05$) iken grup 1 ile kıyaslandığında anlamlı değildi ($p > 0.05$). Grup 1' deki artış grup 3 ile kıyaslandığında anlamsızdı ($p > 0.05$). LDL düzeyi grup 2' de diğer gruplara göre daha yüksek iken fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ve her üç grupta da kıyaslanabilir düzeylerdeydi ($p > 0.05$). HDL düzeyi grup 3' de en yüksek olmasına rağmen

her üç grupta da kıyaslanabilir düzeylerdeydi ($p > 0.05$). Proteinüri miktarı ile kolesterol, LDL, TG ve VLDL seviyesi arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı ($p < 0.05$). Diğer yandan proteinüri miktarı ile HDL arasında ters yönde anlamlı bir korelasyon tespit edildi ($p < 0.05$). Sistolik tansiyon ile kolesterol, TG, VLDL arasında ve diastolik tansiyon ile LDL, TG ve VLDL arasında pozitif yönde anlamlı korelasyonlar bulundu ($p < 0.05$).

Sonuç: Sonuç olarak lipid profilindeki değişiklikler preeklampsi ve özellikle ağır preeklampsi ile ilişkili bulundu. Yapılan korelasyon analizinde preeklampsi tanısında en önemli iki kriter olan tansiyon yüksekliği ve proteinürinin lipid profilinden anlamlı olarak etkilendiği görülmektedir. Bu bulgu dislipideminin preeklampsi etiopatogenezindeki rolünü desteklemektedir. Erken gebelik döneminde yapılan çalışmalarda da dislipidemi olan hastalarda preeklampsi riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Antilipidemik ilaçlar ve lipid aferezi yöntemlerinin kullanıldığı veya uygulanacak özel dietleri konu alan çalışmalarda, ileride preeklampsi önlenabilir bir hastalık haline gelebilir.

Anahtar Sözcükler: Preeklampsi, hipertansiyon, gebelik, lipid, dislipidemi.

ABSTRACT

Objective: In our study we aimed to evaluate the role of lipid profile in the etiopathogenesis of the mild and, severe preeclampsia.

Material and Method: 59 preeclampsia patients and 66 normotensive pregnant who applied to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Medical Faculty Obstetrics and Gynecology Department between January 2005 – December 2006 were included to the study. Cases who have systemic disorders such as chronic hypertension, thyroid disease, renal disease, dyslipidemia, diabetes mellitus were excluded from the study. 59 preeclampsia patients were divided into two groups as mild preeclampsia(Group: 1, n:27) and severe preeclampsia (Group: 2, n:32) according to ACOG Bulletin on “Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia” published at January 2002. Sixty-six normotensive pregnant composed the control group (Grup: 3). In all groups venous blood samples were taken and triglyceride (TG), cholesterol HDL, LDL ve VLDL levels were measured. Correlations between lipid profile and some clinical and laboratory markers of preeclampsia were made. In our study SPSS 11.0 package program was used for statistical analysis. Variables were clasified by One Way Anova Test and Pearson correlation was made.

Results: In all groups demographic variables such as age, gravida and parity were comparable ($p > 0.05$). BMI (Body Mass Index) was higher in grup 2 than other groups. Difference between group 2 and 3 was significant ($p < 0.05$) but the difference between group 2 and 1 was not significant ($p > 0.05$). Mean triglyceride and VLDL levels were significantly ($p < 0.05$) higher in group 2 compared to group 3 and comparable between group 1 and 2 ($p > 0.05$). Cholesterol levels were significantly ($p < 0.05$) higher in group 2 compared to group 1 and 3, and comparable ($p < 0.05$) between group1 and 3. LDL levels were higher in group 2 than other groups but the levels were comparable ($p > 0.05$) in all groups. HDL levels were highest in group 3 but the levels were comparable ($p > 0.05$) in all groups. There was a significant ($p < 0.05$) positive correlation between the levels of proteinuria and TG, VLDL, cholesterol and LDL levels. A significant ($p < 0.05$) negative

correlation between proteinuria and HDL levels was found. There were significant ($p < 0.05$) positive correlations between systolic tension and cholesterol, TG, VLDL levels. Diastolic tension was significantly ($p < 0.05$) correlated positively with LDL, TG, VLDL levels.

Conclusion: In conclusion, changes in lipid profile was related with preeclampsia and especially related with severe preeclampsia. In correlation analysis we found that the most important two diagnostic criteria for preeclampsia which were hypertension and proteinuria were significantly affected by lipid profile. These signs support the role of dyslipidemia in etiopathogenesis of preeclampsia. Some trials showed that the pregnant woman who had dyslipidemia during early pregnancy had a higher risk for preeclampsia. So by using antilipidemic drugs, lipid apheresis techniques and making some special diets preeclampsia can be a preventable disease in the future.

Key Words: Preeclampsia, hypertension, pregnancy, lipid, dyslipidemia.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi, generalize vazokonstrüksiyon, artmış kan basıncı, trombosit aktivasyonu, artmış kapiller permeabilite, azalmış plazma volümü ve fetoplazental kan akımında azalma ile karakterize; maternal mortalite ve morbiditenin, fetal büyüme geriliğinin ve perinatal ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Preeklampsi, insan gebeliğinin multisistem bir hastalığı olup, primer olarak plasentasyon ve maternal mikrodamar sistemini yakından etkileyen bir patofizyolojiye sahiptir. Hangi sistemin ne derecede etkilendiği de hastanın klinik prezentasyonunu belirler. Klinik tedavi, altta yatan nedenin bilinmemesinden dolayı zordur. Doğum sıklıkla morbidite ve mortaliteyi azaltmak için gereklidir. Preeklampside gebeliğin ilk haftalarında patolojik olarak plasental seviyede değişiklikler olmasına rağmen, klinik bulgular gebeliğin ikinci yarısında aşık hale gelmektedir.

Hipertansif bozukluklar gebeliklerin % 5- 15' inde görülür ve maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerinden biridir. Yakın takip ve agresif tedaviden yararlanabilecek popülasyonu belirlemek için, hangi hastaların preeklampsi gelişimi için risk altında olduğunu tahmin etmek önemlidir (1).

Preeklampsi, patogenezi halen tam olarak anlayamamış olmakla birlikte, plasental mikrodolaşımdaki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Maternal spiral arterlerin yetersiz trofoblastik invazyonu, düşük dirençli uteroplasental dolaşım gelişiminde başarısızlık oluşturarak yetersiz plasentasyona neden olmaktadır (1).

Esansiyel hipertansiyon ile artan serum lipid profili arasındaki ilişki daha önce birçok çalışmada gösterilmiştir. Aterosklerotik kardiyovasküler sistem hastalıkları ile anormal lipid profili kuvvetle ilişkilidir ve endotel disfonksiyonuna direkt etki yapar.

Gebelik toksemisinin en önemli özelliği böbrekler, uterus, plasenta ve beyinde vazospazm sonucu hipertansiyon oluşmasıdır (2). Artan lipid sentezi Prostaglandin I2: Tromboxan A2 oranını azaltarak gebeliğin indüklediği hipertansiyonun patogenezinin katkı yaptığı düşünülür (3). Bu yüzden anormal lipid profilinin gebelik toksemisinde

önemli bir marker olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmadaki amacımız, hafif preeklampitik, ağır preeklampitik ve normotansif gebe grupları oluşturarak lipid profilini araştırmak, gruplar arasındaki farklılıkları ortaya koymak ve lipid profilindeki değişikliklerin preeklampsi etyopatogenezindeki rolünü araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Preeklampsi, insanlara özgü bir hastalık olup, gebeliğin en yaygın medikal komplikasyonudur. Tüm gebeliklerin yaklaşık % 5- 10' unu etkilemektedir. Antenatal ve neonatal bakımdaki gelişmelere rağmen maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin majör nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (4, 5). Hastalığın semptom ve bulguları çok iyi bilinmesine rağmen, etyoloji halen bilinmemektedir ve bu nedenle hastalığın önlenmesi mümkün olamamaktadır. Preeklampsi genellikle geç ikinci trimester ve üçüncü trimester dönemlerinde görülmekle birlikte çok erken gebelik dönemlerinde özellikle renal ve plasental alanlarda patofizyolojik değişiklikler görülmüştür. Günümüze kadar yapılan çalışmalar; hastalığın patofizyolojisi, önlenmesi ve tedavisi üzerinde yoğunlaşmıştır.

2.1. GEBELİKTEKİ HİPERTANSİF HASTALIKLARIN SINIFLANDIRILMASI

Gebelikte görülen hipertansiyonla ilgili olarak değişik terminoloji ve sınıflandırmalar kullanılmıştır. 2000 yılında National High Blood Pressure Education Program Working Group tarafından kabul edilen sınıflamaya göre gebelikteki hipertansif hastalıklar beş grup altında toplanmıştır:

1-Gestasyonel hipertansiyon (geçici hipertansiyon veya gebeliğin indüklediği hipertansiyon)

2-Preeklampsi

3-Eklampsi

4-Kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsi

5-Kronik hipertansiyon

Hipertansiyon kriteri olarak kan basıncı 140/90 mmHg ve üzeri alınmaktadır. Geçmişte, kan basıncı 140/90 mmHg' nin altındayken sistolik kan basıncında 30 mm Hg ve diastolik kan basıncında 15 mm Hg'lik artış olması hipertansiyonun diagnostik kriteri olarak kabul edilmesine rağmen, bu grup hastalarda gebelik sonuçlarının etkilenmemesi nedeniyle günümüzde diagnostik kriter olarak kabul edilmemektedir (6, 7). Buna rağmen bu hastaların yakın izlemde tutulması gerektiği vurgulanmıştır (8). El ve yüzde görülen ödem eskiden diagnostik kriter olarak kabul edilmesine rağmen normal gebelerin büyük bir kısmında görülmesi nedeniyle artık diagnostik kriter olmaktan çıkmıştır (8, 9).

2. 1. 1. GESTASYONEL HİPERTANSİYON

Kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde olduğu, proteinürinin gözlenmediği, gebeliğin 20. haftasından sonra veya postpartum ilk 24 saatte ortaya çıkan kan basıncı yükselmesidir (10- 14). Bununla birlikte preeklampsinin baş ağrısı, epigastrik ağrı ve trombositopeni gibi diğer bulguları gestasyonel hipertansiyonda gözlenebilir. Gestasyonel hipertansiyon gebeliğin geçici hipertansiyonu olup postpartum 12. haftaya kadar kan basıncı normal düzeye dönmektedir. Gestasyonel hipertansiyonun tanısı sadece postpartum dönemde konulabilmektedir (8).

2. 1. 2. PREEKLAMPSİ

Preeklampsi, vazospazm ve endotelial aktivasyona sekonder olarak organ perfüzyonunda azalma ile seyreden gebeliğe spesifik bir sendromdur. Preeklampsi sendromu; kan basıncı yüksekliği, proteinüri ve semptomları içeren üçlü triad olarak tanımlanmaktadır.

Hipertansiyon, altı saat ara ile ölçülen iki farklı kan basıncı ölçümünün 140/90 mmHg ve üzerinde olması durumudur. Proteinüri, idrarda yirmidört saatte 300 mg ya da

daha fazla proteinin olması veya spot idrar örneğinde 30 mg/dl (1+ dipstick) proteinin bulunması durumudur (8, 9, 15, 16). Preeklampsi semptomları; başağrısı, vizuel değişiklikler ve epigastrik ağrı veya sağ üst kadranda ağrıdır.

2. 1. 3. EKLAMPSİ

Preeklampsi tablosuna tonik ve klonik konvülsiyonların eklenmesidir. Konvülsiyon nedeninin ayırımının ilk anda yapılamadığı durumlarda gebeliğe bağlı hipertansiyon nedeni olduğu varsayılmalı ve tedbirler buna göre alınmalıdır.

2. 1. 4. KRONİK HİPERTANSİYON

Gebeliğin 20. haftasından önce varolan, postpartum 6. haftadan sonra devam eden hipertansiyondur (10).

2. 1. 5. KRONİK HİPERTANSİYON ZEMİNİNDE SÜPEREMPOZE PREEKLAMPSİ

Kronik hipertansiyonlu bir gebede bazal tansiyon değerlerinde artışla beraber proteinürinin ortaya çıkmasıdır (10- 14).

2.2. PREEKLAMPSİ

Preeklampsi insanlara özgü bir hastalık olup, çoğunlukla primigravid kadınlarda ve 20. haftadan sonra ortaya çıkmaktadır. Nulliparite, siyah ırk, çoğul gebelik, kronik hipertansiyon hikayesi, maternal yaş, obezite, önceki gebeliğinde preeklampsi, pregestasyonel diyabet, molar gebelik, fetal hidrops, antifosfolipid antikor sendromu, ailesel preeklampsi veya eklampsi öyküsünün olması gibi pek çok risk faktörünü içermektedir (17).

2. 2. 1. ETİYOLOJİ

Normal gebelikte spiral arterlerin çapları belirgin olarak artmaktadır (18). Morfolojik olarak endotelyum trofoblastlarla, internal elastik lamina ve mediadaki düz

kaslar trofoblast ve fibrin içeren amorf madde ile yer değiştirmektedir (19). Bu değişiklik başlangıçta spiral arterlerin desidual kısmında olmaktadır. Fakat gebelik ilerledikçe spiral arterlerin myometrial kısmına yayılır, hatta radial arterlerin distal kısmını da içerebilir. Bazal arterler etkilenmemiştir. Bu morfolojik değişiklikler direk veya humoral trofoblastlara verilen vasküler reaksiyon olarak düşünülmektedir. Bu durum plasental alana perfüzyon artışı ile sonuçlanmaktadır.

Preeklampitik hastalarda plasental bölgedeki damarlarda bu normal fizyolojik değişiklikler olmaz veya spiral arterlerin desidual kısmı ile sınırlı kalır. Myometrial spiral arterlerin kalınlığı normal gebeliklere göre % 40 oranındadır (20).

Ayrıca desidua ve myometriumdaki bazı spiral arterler ve bazı bazal ve radial arterler akut atherosizden etkilenmişlerdir (21). Etkilenen damarlar nekrotik ve damar duvarının komponentleri amorf materyal ve köpük hücreleri ile yer değiştirmiştir. Bu lezyon bazal arterlerde en belirgin olup, desidual ve myometrial spiral arterlerde de gözükmekte ve damar obliterasyonuna kadar gitmektedir. Sonuçta plasental infarkt alanları gelişmektedir. Araştırmacılar; ilk trimester abortuslarından elde edilen plasentalar üzerinde yapılan incelemelerde primiparların %14' ünde, multiparlarda ise daha düşük oranda preeklampsiye özgü desidual damarlarda değişiklikler rapor etmişlerdir (22, 23). Bu bulgular, preeklampsinin bir plasentasyon anomalisi olduğunu ve karakteristik patolojik değişikliklerin klinik prezentasyonundan önce görüldüğünü göstermektedir.

Desidual vasküler lezyonların etyolojisi bilinmemektedir. Bu damarların görüntüsü redde giden transplant bir böbreğin görüntüsüne benzer. Bu immünolojik etyoloji birçok araştırma tarafından desteklenmiştir (24).

Cross ve arkadaşlarının yaptığı çalışma implantasyon prosesini daha iyi anlamamıza yol açmıştır (25). İmplantasyon için karakteristik olan adhezyon moleküllerinin ekspresyonu ve bu moleküllerin reseptörlerinde preeklampitik hastalarda anormallik saptanmıştır (26).

Sinsityotrofoblastlarda hücre ölümü ve dejenerasyonu ile karakterize anormal bir görüntü vardır. Canlı olarak görülen sinsityotrofoblastlarda bile azalmış mikrovillus yoğunluğu, genişlemiş endoplazmik retikulum, azalmış piknotik ve sekretuar aktivite ile karakterize anormallikler görülmektedir. Sitotrofoblastlar sayıca artmış ve mitotik aktivite belirginleşmiştir. Trofoblastların bazal membranı düzensiz olarak kalınlaşmıştır. İn vitro olarak hipoksik durumdaki sinsityotrofoblast ve sitotrofoblastlarda benzer değişiklikler izlenmiştir (27).

2. 2. 2. PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR

Preeklampsi yaygın vazospazm ile seyreden bir hastalıktır. Bunun sonucunda uterus, plasenta ve böbrek gibi çok sayıda organda perfüzyon azalmaktadır. Hastalığın tanımlanmasından bu yana yüz yıldan uzun bir süre geçmesine rağmen patofizyolojisi ve etyolojisi konusunda bilgiler oldukça sınırlıdır. Patofizyoloji ile ilgili çalışmalar daha önceleri hipertansiyon, kardiyovasküler hemodinami, böbrek fonksiyonları ve koagülasyon mekanizmaları üzerinde yoğunlaşırken; günümüzde yoğunluk genetik, immünolojik ve hormonal temelde toplanmaktadır. Preeklampsi etyolojisi ile ilgili birçok teori ortaya atılmıştır. Patofizyolojik mekanizmaları şu şekilde özetleyebiliriz:

1-Endotelial disfonksiyon:

Preeklampsi, generalize endotelial disfonksiyonla karakterizedir (28). Giderek artan bilgiler endotelial disfonksiyonun preeklampsinin patofizyolojik komponentlerinden biri olduğunu göstermiştir (28- 30). Özellikle uteroplental hipoperfüzyon ve bunun sonucu başlayan zincirleme olaylar sonucu ortaya çıkan faktörler endotel hasarından sorumlu tutulmaktadır. Plasentadan direk veya indirek olarak üretilip endotelial fonksiyonları değiştiren faktörler:

a-Sitokinler (31)

b-Plasental fragmanlar (32)

c-Serbest radikaller

d-Reaktif oksijen parçacıkları (33)

Son hipotezler; oksidatif stres üzerinde durarak preeklampitik hastalarda aterosklerozise benzer lipid değişiklikleri üzerinde yoğunlaşmıştır (34). Endotelial hastalıkta kilit rolü oksidatif stresin taşıdığı düşünülmektedir (35).

Bugüne kadar elde edilen bilgiler endotelial disfonksiyonun hem vasküler cevabı hem de intravasküler koagülasyonu değiştirerek preeklampsinin patogenezinde santral rol aldığını düşündürmektedir. Endotelial hücreler; vazodilatatör maddelerin sekresyonu, vasküler kompartmanın bütünlüğünün sağlanması ve intravasküler koagülasyonun önlenmesi gibi çeşitli önemli fonksiyonlara sahiptir (36).

Endotelial hücreler prostasiklin, trombositler ise tromboksanın primer kaynağıdır. Normal gebelerde vasküler endotelial prostasiklin 8- 10 kat artarken, preeklampitik hastalarda bu oran 1- 2 kattır. Ayrıca tromboksan A2 sentezi normal gebelerde artış gösterirken preeklampitik hastalarda daha belirgindir (37). Prostasiklin vazodilatör, tromboksan ise vazokonstrüktör özelliklere sahip olduğundan endotelial hücre harabiyeti tromboksan/prostasiklin oranında artmaya, bu da aşırı vazospazma yol açar (36). Preeklampitik hastaların damarları ve bebeklerinin umbilikal damarlarının normal gebelere göre daha düşük oranda prostasiklin ürettiği gösterilmiştir (38, 39).

Nitrik oksit (NO) normal endotel hücreleri tarafından salgılanan bir diğer biyoaktif maddedir. NO, lokal vazodilatasyon ve trombosit agregasyonu üzerinde prostasiklin ile sinerjistik etki oluşturmaktadır. Preeklampitik hastalarda NO üretimi üzerinde zıt görüşler vardır. Curtis ve ark. ile Davidge ve ark. serum NO miktarında herhangi bir değişiklik saptamazken, Nabunaga ve ark. NO düzeylerinde artış, Hata ve ark. ile Seligman ve ark. NO düzeylerinde azalma olduğunu rapor etmişlerdir (40- 44).

Preeklampitik kadınların bütün vazokonstrüktörlerin etkilerine normal gebe kadınlardan daha hassas oldukları bilinmekte olup, bu durum prostasiklin gibi endojen vazodilatörlerin rölatif eksikliğine bağlanmaktadır. Artmış hassasiyet, arteryel ve venöz vazokonstrüksiyona yol açmaktadır. Aşırı arteryel spazm, artmış vasküler dirence

sekonder olarak kan basıncında yükselme ile, aşırı venöz spazm ise plazma volümünde azalma ve periferik ödem oluşumu ile sonuçlanmaktadır (36).

Endotel hücre hasarı aynı zamanda yaygın protein sızıntısına yol açan hücre membran bütünlüğünün kaybına da yol açar. Bu durumun göstergesi, preeklampitik kadınlarda proteinüri ile periferik ve pulmoner ödemin gelişmesidir (36).

Birden çok doymamış yağ içeren bazı yağ asitleri oksijenli ortamda bir lipid mekanizması yolu olan lipid peroksidasyonla parçalanmaktadır. Bu reaksiyonun sonunda oldukça aktif, mikrosaniyeler içinde reaksiyona giren ve doku hasarına yol açan serbest radikaller oluşur. Vücutta bulunan antioksidan maddeler bu serbest radikallerin oluşumunu azaltarak bu sistemi kontrol altında tutmaktadır. Preeklampitik hastalarda antioksidan sistemin en önemli komponentlerinden olan askorbik asid ve E vitamini düzeyinde azalma olmaktadır (45, 46). Serbest radikal oksidasyon ürünleri, preeklampsi kliniği başlamadan önce yükselmektedir. Yetersiz perfüzyon sonucu hipoksik kalan dokularda kan akımı tekrar sağlandığı zaman reaktif oksijen parçacıkları oluşmaktadır (47). Preeklampitik hastalarda azalmış perfüzyon sonrası intervillöz alanda oksijen radikallerinin oluştuğu, bazı çalışmalarla gösterilmiştir (48, 49). Bu bulgunun önemi, azalan plasental perfüzyon sonucu oluşan bu radikallerin maternal sirkülasyona transferi ile maternal sistemik hastalığa neden olabileceğini gösterebilmesidir (50).

Preeklampitik hastalarda, hemoliz sonucu hemoglobin ve demir serbest kalmaktadır (preoksidan madde olarak). Hemoglobin demirin önemli bir kaynağı olarak belirgin olarak yükselir ve endotelyal hücreler tarafından alınarak oksidatif stres yaratır (51). Homosistein de süperoksit oluşumuna neden olur (52).

Trigliserid ve serbest yağ asitleri normal gebeliklere göre iki kat daha artmıştır. Trigliserid ve serbest yağ asitleri, hastalık klinik olarak belirgin olmadan haftalar veya aylar önce artmaktadır (34, 53).

Preeklampitik hastalarda kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan LDL miktarı artarken, kardiyoprotektif etkili HDL miktarı azalmaktadır (54- 56).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda preeklampitik hastalarda lökosit aktivasyonunun arttığı saptanmıştır. Endotel üzerindeki ilk olumsuz etkiler, cevap olarak bir takım maddelerin yapılmasına ve salgılanmasına neden olmaktadır. Bunlar arasında en önemlisi, sitokinler adı verilen maddelerdir. Sitokinler, görevleri endotel üzerindeki olumsuz etkileri ortadan kaldırmak olan lökositlerin olay yerine gelmesini ve aktivasyonunu sağlar. Sitokinler, endotelde adezyon molekülü adı verilen proteinlerin yapılmasını ve damar lümenine bakan membran yüzeyine taşınmasını sağlar. Lökositlerin temel görevi, zararlı etkileri fagosite etmek veya salgıladığı bazı maddelerle parçalamaktır. Ne var ki lökositler, özellikle salgıladıkları toksik maddelerle hasarı arttırmakta ve bir kısır döngüye neden olmaktadır. Lökosit aktivasyonunun ve disfonksiyonunun preeklampsi patofizyolojisine ve endotel hasarının artmasına neden olabileceği belirlenmiştir (57– 59).

2-Endotel hücre aktivasyonu:

Maternal plazma endotelin- 1 (ET- 1) seviyesi preeklampside yüksek bulunmaktadır.

Özellikle HELLP (**H**emolysis, **E**levated **L**iver **E**nzymes, **L**ow **P**latelet) sendromunda belirgin olarak artış gözlenmiştir. Venöz plazma ET- 1 seviyesindeki yükseklik hastada klinik oluşumuna neden olmamakta, sadece endotel hücre hasarının bir göstergesi olmaktadır (60, 61). ET- 1' in preeklampsideki yüksek düzeylerine ulaşmak için yapılan ekzojen ET- 1 infüzyonu ortalama arteriyel basınçta sadece 5mm Hg' lik bir artış sağlamıştır ki bu, preeklampsideki ortalama kan basıncındaki artıştan çok daha az bir artıştır. ET- 1' in üriner atılımı sistemik dolaşım seviyesinden çok, lokal renal sentezine bağlı olup preeklampitik ve normal gebe kadınlar arasında fark izlenmemiştir (62- 64).

Hasarlı endotel hücrelerden salınan sellüler fibronektin, büyüme faktörleri, VCAM- 1 (vasküler hücresel adezyon molekülleri), faktör VIII antijen ve birçok peptid klinik prezentasyondan önce preeklampitik hastalarda artmıştır (11). Vasküler hasarla, endotel hücreleri ya intrinsik ya da ekstrinsik yolla koagülasyonu başlatabilir. Trombosit

adezyonu, hasardan sonra kollajen ve mikrofibril gibi subendotelial komponentlerin açığa çıkması ile meydana gelebilir. Trombositlerin aktive olması ile koagülasyon meydana gelir. Tromboxan A2 salınımı ile vasküler tonus artar. Angiotensin II normal kişilerde vazopressör etki gösterirken, normal bir gebede bu etki ortadan kalkmaktadır. Preeklampitik hastalarda endotelial disfonksiyon sonucu angiotensin II' ye karşı artmış hassasiyet mevcuttur (65).

3- İmmünolojik faktörler

Preeklampitik kadınlarda immünolojik fonksiyonlarda değişiklik olduğu gösterilmiştir (66, 67). Önceki gebeliklerin preeklampsiye karşı koruyucu olması, fetal antijenlerle maternal karşılaşmanın koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmüştür. Önceki gebeliklerin koruyucu etkisinin farklı eşle oluşan gebeliklerde kaybolabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (68, 69) Ayrıca ilk gebelikten önce artmış seksüel ilişkinin, fetal antijenin paternal komponenti ile maruziyete neden olarak preeklampsi riskini azalttığı gösterilmiştir (70- 71). Plasental bölgedeki desidual damarlardaki patolojik değişiklikler akut immünolojik rejeksiyonlardaki vasküler değişikliklerle benzerdir (24). Preeklampsinin etyolojisinde birkaç immünolojik mekanizma önerilmektedir (72, 73). Preeklampsi immün kompleks bir hastalık olabilir. Gebelik boyunca fetal antijenin maternal dolaşıma geçişi sözkonusudur. Eğer maternal antikor cevabı yeterli olursa, bu kompleksler retiküloendotelial sistem tarafından temizlenir ve doku zararı yaratmaz. Şayet antikor cevabı ve ortadan kaldırılması yetersiz olursa, oluşan immünkompleksler, vaskülit, glomerüler hasar ve koagülasyon sisteminin aktivasyonuna neden olur. Yetersiz cevap ilk gebelikte yeteri kadar antikor oluşmamasına veya ikiz gebelikler, hidatiform mol, hidrops gibi trofoblastik dokunun artmış olduğu durumlarda yüksek miktarda antijenle karşılaşma durumunda maternal antikorların yetmemesine bağlı olabilir. İmmünkompleks depozisyonu ile tutarlı olan değişiklikler böbrek, karaciğer ve uteroplazental yatakta gösterilmiştir (24, 74, 75).

İmmünolojik etyolojideki diğer bir hipoteze göre; plasental yataktaki spiral arterlerdeki vasküler değişiklikler anne ve fetus arasındaki allogreft rejeksiyonun bir

sonucudur. HLA- G sitotrofoblastlar üzerinde bulunan class-1 antijenidir. Klasik HLA antijenlerinin aksine HLA- G antijeni tüm fetuslarda benzerdir. Bu nedenle anne ve fetus arasında normalde rejeksiyon beklenmez. Fakat HLA- G antijeninin azaldığı durumlar veya değişik HLA- G epitopları ile maruziyet, maternal immün cevabı aktive edebilir. HLA- G nin polimorfizminin preeklampitik hastalarda daha yaygın olduğu önerilmesine karşın bilgiler sınırlıdır (76, 77).

4-Genetik faktörler

Chesley ve Cooper, preeklampitik ve normal gebe kadınlar ile onların kadın akrabalarında yaptığı araştırmada preeklampsinin kalıtsal bir boyutunun olduğunu göstermişler ve resesif bir genden söz etmişlerdir. Bununla beraber multifaktöryel kalıtımın da gözardı edilmemesi gerektiği bildirilmektedir (78). Hayward ve ark.na karşın, Kilpatrick ve ark. histokompatibilite antijen HLA- DR4 ile proteinürik hipertansiyon arasında bir bağlantı olduğunu belirtmişlerdir (79, 80).

Hoff ve arkadaşları, fetal anti- HLA- DR4 antikorunu doğrudan etkileyen maternal humoral kaynaklı cevabın, gestasyonel hipertansiyon gelişimini etkileyebileceği sonucuna varmışlardır ve bu sonucun gelecek çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini vurgulamışlardır (81).

Ward ve arkadaşları angiotensin gen varyantı T235 taşıyan kadınlarda gebelik hipertansiyonunun daha yüksek oranda görüldüğünü rapor etmiştir (82).

5-İnsülin rezistansı ve glukoz intoleransı:

Gebede hipertansiyon varlığı durumunda üçüncü trimesterde maksimum olmak üzere insülin rezistansında artış vardır. Obezite, insülin sensitivitesinin azalmasıyla ilişkili olarak gebelikte hipertansiyon için bir risk faktörüdür (83, 84). Aynı şekilde gestasyonel diyabet de hipertansiyon için artmış bir risk oluşturmaktadır (85). Yapılan bir çalışmada normotansif kalacak ve preeklampsi gelişecek hastalar arasında glukoz düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Bununla birlikte normotansif hastaların % 9' un-

da glukoz yükleme testi yüksekken, hipertansif hastalarda bu oran % 27 dir. Yirminci gebelik haftasında ölçülen açlık plazma insülin seviyesi preeklampitik hastalarda normotansif hastalara göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır (86).

Esansiyel hipertansiyon; glukoz intoleransı ve dislipidemiyi de içeren sendrom X adı verilen metabolik anormalliklerle ilişkilidir (87). Artmış glukoz düzeyleri veya lipid düzeyindeki anormalliklerin daha sonra gelişebilecek esansiyel hipertansiyon riski için marker oluşturacağı gösterilmiştir (88, 89). Sınırlı bilgiler gebelikte de benzer şekilde hipertansiyon, glukoz ve lipid düzeyleri arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Gestasyonel diyabet veya gestasyonel glukoz intoleransı bulunan gebelerde hipertansiyon riskinin artmış olduğu bazı çalışmalarda rapor edilmiştir (83, 90). Ayrıca, özellikle preeklampside olmak üzere gebelik döneminde oluşan hipertansiyonda yüksek insülin düzeyleri rapor edilmiştir (86, 91- 93). Benzer şekilde artmış trigliserid ve total kolesterol gibi lipid anormallikleri de hipertansif gebelerde rapor edilmiştir (34, 91, 94).

6-Plasental Peptid Hormonlar

Plasental yatakta trofoblastik invazyonun defektif olması, plasenta üzerinde iskemi ve hipoksiye neden olmaktadır. Plasental peptid ve steroid hormonların maternal plazmada ölçümü, plasental fonksiyonu göstermesi açısından preeklampsinin prediksiyonu yönünden yardımcı olabilir. Plasental sinsityotrofoblastların nekrozunu takiben sitotrofoblastlarda proliferasyon oluşmakta, proliferen olan sitotrofoblastlar ise 72 saat içinde sinsityotrofoblasta dönüşebilmektedir. Preeklampsideki sekretuvar cevaptaki bu artış, plasentadaki bu patolojik değişiklikleri yansıtılmaktadır.

Gebelik boyunca trofoblastik hücreler tarafından sentezlenen kortikotropin releasing hormon (CRH) düzeyi artmaktadır. CRH konsantrasyonu aynı gestasyonel haftalarda, preeklampitik hastalarda normal hastalara göre daha yüksek bulunmuş, bu durum CRH bağlayan proteindeki düşmeye bağlanmıştır (95- 98). İlginç olarak plasental CRH maternal CRH'nın aksine kortizol tarafından stimule edilebilir. Preeklampsideki CRH düzeyindeki bu artış fetal stresin yansımaları olarak fetal kortizol düzeyinin

artışından kaynaklanır. Sonuçta CRH ve CRH bağlayan proteinin longitudinal olarak ölçümünün, preeklampsideki değerinin gösterilmesi gerekmektedir.

Plasental kaynaklı peptid olarak aktivin A konsantrasyonu preeklamptik hastalarda artmaktadır. Kronik hipertansif hastalarda ise bu artış gözlenmemiştir (99). İnhibin ve aktivin A içeren inhibin A proalfa C konsantrasyonunun preeklamptik hasta serumlarında belirgin olarak arttığı saptanmıştır (100). Sensitif bir marker olarak kullanılması için longitudinal çalışmalara gerek vardır. Normalde beta human koryonik gonadotropin (hCG)' nin maternal plazma konsantrasyonu ilk trimesterde pik yapar, sonra düşer. Preeklamptik hastalarda ve düşük doğum ağırlıklı bebeğe sahip gebelerde 17. haftadaki beta HCG konsantrasyonunun iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (101- 103). Şiddetli preeklampside plasentanın sekretuar cevabı olarak beta hCG, alfa hCG ve total hCG düzeyinin arttığı izlenmiştir (104).

Plasental peptidlerin değerlendirilmesi, preeklampsinin belirlenmesi ve hastalığın şiddetini de yansıtmaları açısından önemlidir (104).

2. 2. 3. PREEKLAMPSİNİN ÖNCEDEDEN BELİRLENMESİ

Preeklampsinin semptom ve bulguları çok iyi bilinmesine rağmen, etyolojisi hala bilinmemekte ve bu nedenle hastalığı önleyici tedaviler mümkün olmamaktadır. Preeklampsisi geç ikinci trimester ve üçüncü trimesterde gelişmesine rağmen özellikle renal ve plasental patofizyolojik bulgulara gebeliğin çok erken döneminde rastlanılmıştır. Bu nedenle hastalığı belirleme ve önleme yalnızca patofizyolojinin bilinmesini değil, erken tanı metodlarının varlığını da gerektirir. İdeal tanı testleri, kolayca uygulanabilir, basit, yüksek derecede sensitif, yüksek pozitif prediktif değerlikli ve non- invaziv olmalıdır. Preeklampsisi için erken gebelik döneminde bu kriterleri karşılayan bir test yoktur.

Preeklampsinin patolojik ve patofizyolojik özelliklerine dayandırılarak çeşitli biyokimyasal ve biyofizikal belirteçler üzerinde çalışılmıştır. Araştırmacılar hatalı plasental implantasyon, azalmış plasental perfüzyon, endotelial disfonksiyon ve

koagülasyon sisteminin aktivasyonuna yönelik erken dönemde ortaya çıkabilen belirteçler üzerinde çalışmışlardır. Preeklampsinin önceden belirlenmesine yönelik yapılan bu gişimlerin hemen hepsi düşük sensitivitelidir. Bugüne kadar preeklampsinin belirlenmesinde birçok belirteç tanımlanmıştır. Bu belirteçler maternal hastalığın klinik olarak teşhisi için kullanılmıştır. Preeklampsisi birçok organ sistemini etkilemektedir. Dolayısıyla bu belirteçler de değişik organ gruplarını içermektedir. Bu belirteçlere örnek olarak renal fonksiyon için kallikrein ve kreatinin; koagülasyon ve fibrinolitik sistem için trombosit volümü, vasküler fonksiyon için fibronektin, prostasiklin ve tromboksan; oksidatif stres için lipid peroksidaz, antikardiyolipin antikor, albumin olarak gösterilebilir. Ayrıca plasental peptid hormonlar olan CRH, CRH bağlayıcı protein, aktivin, inhibin ve hCG potansiyel preeklampsisi markerlarıdır. Uteroplasental akımda bozulma olması, insülin rezistansı veya glukoz intoleransının olduğunun tespit edilmesi de altta yatan preeklampsiyi düşündürmelidir.

Preeklampsinin orjinine yönelik yoğun araştırmalar yapılmasına rağmen, şu ana kadar ne kabul edilmiş profilaktik bir tedavi ne de preeklampsisi riski olan hastaların belirlenmesi için efektif bir metod bulunmuştur. Riskli hastaların önceden tahmin edilebilmesi; hastaların daha dikkatli monitörizasyonu ile, hastalığın potansiyel tedavisi ve önlenmesi açısından önemlidir. Önceki klinik öykü ve epidemiyolojik faktörler risk altındaki toplumu belirleyebilir, fakat spesifite ve sensitivite düşüktür. Amaç hastalık klinik olarak ortaya çıkmadan risk altındaki toplumu belirleyebilen ve subklinik hastalığı tanımlayan bir testtir. Preeklampsisi tahmininde majör engel; iyi uygulanmış, geniş skalalı, prospektif longitudinal çalışmaların yapılmamış olmasıdır.

Preeklampsisi plasenta, böbrek, beyin, karaciğer, damar, koagülasyon sistemi gibi pek çok organ sistemini etkilemektedir. Her bir organa ait spesifik belirteçlerin ölçümü ile, preeklampsisi ortaya çıkmadan önce organ sistemlerinin etkilendiği gösterilebilir.

Roll- over testi ilk olarak Gant ve ark. tarafından tarif edilmiştir (105). 28- 32. haftalar arasında primigravidlere uygulanan bir testtir. Sabit bir diastolik kan basıncı

kaydedilene kadar önce hasta sol lateral pozisyonda beş dakika yatırılıp kan basıncı ölçülür ve daha sonra sırt üstü pozisyona döndürülür ve kan basıncı ölçülür. Pozisyon değişikliğinde diastolik kan basıncında 20 mmHg'lik veya üzerindeki artış pozitif olarak değerlendirilir. Araştırmacılar primigravid pozitif teste sahip 16 hastanın 15' inde (% 93) daha sonra gebeliğe bağlı hipertansiyon geliştiğini bildirmişlerdir. Roll- over testi normal olan hastaların % 91' inde diastolik basıncın değişmediği ya da pek az oynadığı tespit edilmiştir. Gant ve ark.'nın aksine diğer araştırmacılar testin sensitivitesi ve spesifitesini düşük olarak bulmuşlardır (106, 107). Bu yüzden bu test klinik olarak yararlı değildir.

Angiotensin II testi; invaziv bir test olup, 26- 30. gestasyonel haftalarda potent bir vazopressör olan angiotensin II'nin infüzyonu ve sonrasında diastolik kan basıncı ölçümünü gerektirir (16). Testin pozitif ya da negatif olması diastolik kan basıncında 20 mmHg' lik artış sağlayacak angiotensin II miktarına bağlıdır. Preeklampsinin belirlenmesi için angiotensin II infüzyon testinin değeri pek çok çalışmacı tarafından incelenmiştir (108- 110). Spesifitesi yüksek, sensitivitesi düşük bir testtir. Yanlış negatiflik oranı yüksektir.

Preeklampside idrar kalsiyum atılımında azalma olduğu pek çok çalışmacı tarafından gösterilmiştir (111- 113). Pozitif prediktif değeri düşüktür.

Preeklamptik hastalarda artan lipid peroksidasyonu ile birlikte azalan antioksidan aktivite vardır (114, 115). Hem hafif hem de şiddetli preeklampside lipid peroksitlerde belirgin artış saptanırken, vit E düzeyi ve antioksidan aktivitede azalma saptanmıştır (116). Lipid peroksitlerde minimal bir artış siklooksijenaz gibi enzimlerin inhibisyonuna neden olmakta, sonuçta prostasiklin sentezi azalmaktadır (116, 117). Şayet lipid peroksit ve antioksidanlar arasında dengesizlik olursa sonuçta prostasiklin sentezi azalacak, endotelial hücre hasarı, trombosit membran disfonksiyonu ve tromboksan üretiminde artış olacaktır (114).

Normal bir gebelikte glomerüler filtrasyon hızı (GFR) yaklaşık olarak % 50 oranında artarken, renal plazma akımındaki artış % 45' tir. Sodyumun tübüler

reabsorbsiyonu hormonal değişikliklere sekonder ve artan GFR' ye bağlı olarak artmıştır. Renal klirensteki artış, serum ürik asid konsantrasyonunda yaklaşık % 25 oranında düşmeye neden olmaktadır. Preeklampside hem renal perfüzyon hem de GFR düşmekte, plazma ürik asid ve üriner sodyum yükselirken, üriner kalsiyum tubal rezorbsiyondan dolayı azalmaktadır. Son çalışmalar erken gebelik dönemlerinde serum ürik asid ve üriner kalsiyum/ kreatinin oranının pozitif prediktif değerinin düşük olduğunu göstermiştir (118, 119).

Renal kallikrein tarafından vazodilatör kininlerin ve prostaglandin üretiminin stimülasyonu kan basıncının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Aktif ve inaktif kallikreinin üriner atılımı renal üretimi yansıtmaktadır. Aktif üriner kallikrein cross-sectional çalışmalarda; hipertansif gebelerde normotansiflere göre daha düşük bulunmuştur. Millar ve arkadaşları tarafından bu testin pozitif prediktif değeri yüksek bulunurken diğer araştırmacılar bunu doğrulamamışlardır (120, 121).

1986' da Campbell ve ark. fetal hipoksili ve gebeliğin hipertansif bozuklukları ile komplike gebeliklerin 16- 18. haftalarda anormal arkuat arter akım hızı dalga formları belirlediler. Yapılan çalışmalarda; uterin arter rezistans artışının preeklampsili ve gelişme geriliği gösteren kadınlarda myometriyuma trofoblast invazyonunun azalması ve spiral arterlerin yetersiz fizyolojik değişimi ile ilişkili bulunmuştur (122). İkinci trimesterde pek çok çalışma anormal uteroplental dalga formları ve preeklampsi arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve orta derecede sensitivite ve spesifite bulmuştur (123- 127).

Riskli gebeliklerde preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliğinin önceden belirlenmesinde uterin arter Doppler değerlerine bakıldığında en iyi sonuç erken diastolik çentik ve rezistans indeksin birlikte kullanılmasıyla elde edilmiştir (128). Erken diastolik çentik normal gebelerde de 24- 26. haftaya kadar görülebileceğinden; bu testin yüksek yalancı pozitifliğe sahip olduğu açıklanmıştır (129). Bununla birlikte hastanın 24. haftada tekrar değerlendirilmesi durumunda erken diastolik çentiğin görülmesi durumunda spesifitesinin arttığı rapor edilmiştir (130).

Preeklampitik hastalarda, ilk trimesterde plasental volüm üzerinde yapılan araştırmalar uterin arter Doppler indeksleri değişmeden önce ilk trimesterde plasental volümün azaldığını da göstermişlerdir (131).

Endotelyal hücre hasarı, mikrodamarlarda artan trombosit aktivasyonu ve artmış fibronektin, tromboksan ve düşük antitrombin III seviyeleri pıhtılaşma olayının artmasına sebep olmaktadır (132, 133). Preeklampitik hastalarda fibronektin değerlerinin oldukça yüksek olduğu bulunmuştur (134, 135).

Balleger ve ark. 25- 36. haftalar arasında hipertansif 32 kadının 31' inde fibronektin düzeylerini artmış bulmuşlardır (136). Halligan ve ark. preeklampsi gelişen kadınlarda ilk trimesterde fibronektin düzeyinin belirgin olarak arttığını göstermişlerdir (137). Pozitif prediktif değeri düşük bir testtir.

Preeklampside trombosit parçalanması geç oluşan bir özelliktir. Trombosit volüm artışı ve artan trombosit turnoverine bağlı olarak trombosit yarı ömrü azalmıştır (138). Preeklampside hastalığın şiddetine göre ortalama trombosit volümü (MPV) artmaktadır (139). 28. gestasyonel haftada ölçülen ortalama trombosit volümünün ≥ 11 femtolitre olması yüksek preeklampsi insidansı ile ilişkili bulunmuştur (140, 141). Yapılan longitudinal çalışmalar normal popülasyonda gebelik boyunca minimal değişiklikler olduğunu göstermiştir. 24- 38. haftalar arası 15 preeklampitik hastanın 14' ünde MPV' de artış görölürken, normal gebeliklerde bu oran % 3 olarak saptanmıştır (141). Bu çalışmaya göre preeklampsi gelişiminin değerlendirilmesinde trombosit sayısının değeri MPV' den daha azdır. Benzer bir çalışma daha önceden preeklampsi hikayesi olan 17 kadın üzerinde yapılmıştır. MPV' deki artış preeklampsi gelişmeden 2- 5 hafta önceden saptanmıştır (141). Risk altındaki geniş popülasyonlara yönelik, gebeliğin erken döneminde MPV düzeylerini değerlendiren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Normal gebelerde fibrinolitik aktivite plazminojen aktivatör inhibitör 1 ve 2'nin (PAI- 1 ve 2) artması nedeniyle azalmaktadır. Preeklampitik hastalarda PAI- 1 aktivitesi hastalık klinik olarak ortaya çıkmadan önce belirgin olarak artmaktadır. Bu

nedenle diğ er bir endotelyal disfonksiyonu gösteren bir belirteç olarak incelenebilir. PAI- 2 hem preeklamp tik hemde intrauterin geliş me geriliğ i olan durumlarda artmaktadır. Plasental fonksiyonu gösteren bir belirteç olarak erken dönemlerde çalış ılabilir.

Preeklamp tik hasta grubunda faktör V Leiden mutasyonunu gösteren aktif protein C rezistansı yüksek olarak bulunmuştur (142).

İkinci trimester maternal serum hCG yükselmesinin preeklamp si geliş mesinde prediktör bir değ eri vardır (143). Preeklamp side sinsityotrofoblast alanlarında görülen fokal nekroz ve buna sekonder olarak geliş en sitotrofoblastlardaki proliferasyon sonucu β hCG düzeylerinde artış olduğu düşünölmektedir. Yapılan çalış malar, özellikle ş iddetli preeklamp side olmak üzere serum β hCG düzeylerinde ikinci trimester tarama testinde yükseklik saptamış lardır (102, 104, 144- 150).

Bir diğ er tarama testi olan MSAFP (Maternal Serum Alfa- Fetoprotein) üzerinde yapılan pek çok çalış mada artan MSAFP ile preeklamp si arasında iliş ki saptanmıştır.

Preeklamp tik hastalarda hem ilk trimester gibi erken gebelik haftalarında, hem de preeklamp sinin ortaya çıkt ığı üçüncü trimester döneminde lipid profili üzerinde yapılan pek çok araştırma, preeklamp tik hastalarda lipid profilinde normal gebelere göre belirgin değ iş iklikler olduğunu göstermiştir. Plazmadaki lipoproteinler gebelik boyunca sürekli artış gösterir. Estradiol, progesteron ve human plasental laktojen (HPL) arasında pozitif bir korelasyon vardır. LDL kolesterol 36. haftada en yüksek değ erine ulaş ır. HDL kolesterol 25. haftada pik yapar ve 32. haftaya doğru düşmeye baş lar ve bundan sonra doğ uma kadar aynı seviyede kalır. Lipoprotein lipaz aktivitesindeki artış la birlikte trigliseridler gebelikte artarlar. Gebelik, tip 4 dislipoproteinemi olarak klasifiye edilmiştir. Artmış trigliseridler primer olarak LDL partiküllerinde bulunur. Fakat VLDL ve HDL' nin de trigliserid içeriğ i artmıştır. Fetal kalori ihtiyacı arttığı için, gebelikte hormonal ortamın etkisi altında tüm lipid taşıyıcılarının miktarı artmaktadır. Lipidler, preeklamp sinin patolojisinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Histolojik çalış malar

preeklampside, plasental yataktaki küçük musküler arterlerin intima ve mediasında akut ateroskleroz olduğunu göstermiştir. Arteryel ve desidual hücrelerde köpük hücrelerinin varlığı dikkati çekmiştir. Arteryel köpük hücreleri özellikle okside olmuş LDL ile birlikte lipid peroksidasyonunun arttığını göstermektedir. Lipid peroksidasyonu ürünü olan malondialdehit, preeklampsili nullipar kadınlardaki serbest yağ asidi anormallikleri ve trigliserid ile ilişkili bulunmuştur (151, 152).

Preeklampside ailesel eğilimin rolü olduğu iyi bilinmektedir. Preeklampside lipoprotein-a'nın yükseldiği saptanmıştır. Lipoprotein- a kolesterol için bir prekürsördür. Lipoprotein-a'nın çok yüksek değerleri uterin spiral arterlerde fibrin birikimine yol açarak preeklampsinin gelişimine katkıda bulunur (153). Kardiyovasküler sistem üzerinde yapılan araştırmalar serumda bulunan lipidlerin endotelial fonksiyon üzerine direk etkisi olduğunu göstermiştir. Anormal serum lipid düzeyleri endotelial disfonksiyonla ilişkili bulunmuştur (154- 156). Gebelikte gerekli olan fetal ihtiyacı karşılamak için lipid ve lipoprotein metabolizmasında dramatik değişiklikler olmakta, plazma kolesterol ve trigliserid düzeyleri % 50 oranında artmaktadır (157). Preeklamptik hastalarda ise trigliserid ve kolesterol konsantrasyonları normal gebelere göre 1.5- 2 kat fazla olarak bulunmuştur. Bozulmuş lipid profili, endotelial hücreler ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin preeklampsinin patofizyolojisinde majör rol oynadığı ileri sürülmüştür (29, 34, 158- 160).

Dolaşımdaki trigliseridden zengin lipoproteinler, küçük yoğunluklu lipoprotein subfraksiyonunu (LDL- III) oluşturarak endotelial disfonksiyonu indüklemektedir. Küçük yoğunluklu LDL daha büyük partiküllere göre daha hızlı okside olmakta, makrofajlar tarafından köpük hücrelerini oluşturmak üzere daha hızlı alınmaktadır (55, 161, 162).

Endotelial disfonksiyonun plasental akım azlığına mı bağlı, yoksa direk hiperlipideminin sonucu mu olduğuna dair iki hipotez kurulabilir. Endotelial hücre aktivasyonunun veya hasarının, direk veya indirek olarak lökositlerin ve trombositlerin aktivasyonuna ve köpük hücrelerinin oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir (163). Yüksek

VLDL kolesterol maruziyeti durumunda makrofajlar, lökositler ve aktive olmuş trombositler bir inflamatuvar cevabı tetikleyerek ve sitokin ve adezyon moleküllerinin oluşumuna neden olarak trombojenik olaya neden olmaktadır. Bunları dikkate alarak erken gebelik döneminde dolaşımda artan lipidlerin yetersiz plasental implantasyona ve azalmış plasental perfüzyona yol açabileceği düşünülmüştür. İlk trimester serum kolesterol konsantrasyonunun preeklampsi riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (164, 165). Plasental implantasyon defektinin nedeni ister hiperlipidemi, ister diğer nedenler olsun, sonuçta plasental hipoksiye neden olarak plasental dokuda aşırı lipid peroksidasyonu ile sonuçlanan olaylar zincirini başlatmaktadır (158). Oluşan lipid peroksidasyonları endotel hücre hasarına yol açarak prostasiklin sentezinde azalmaya neden olmaktadır. Endotel disfonksiyon sonucu veya direkt lipidlerin etkisi ile artan trombosit aktivasyonu, tromboksan sentezinde artışa yol açmaktadır. Tromboksan ve prostasiklin arasındaki bu dengesizlik vazokonstriksiyonla sonuçlanmaktadır.

Lipid profilindeki değişikliklerle preeklampsi arasındaki ilişkiyi gösteren yukarıda sözü edilen çalışmalara ek olarak maternal obezitenin, preeklampsinin gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (166, 167).

3. MATERYAL VE METOD

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2005- Aralık 2006 yılları arasında preeklampsi tanısı alan ve daha önceden kronik hipertansiyon, tiroid hastalığı, böbrek hastalığı, dislipidemi, DM gibi herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 59 preeklampsi hastası ACOG' un Ocak 2002' de yayınladığı "Preeklampsi ve eklampsinin tanısı ve yönetimi" (168) adlı bültenine uygun olarak (Tablo 1) hafif (Grup: 1, n:27) ve ağır (Grup: 2, n:32) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubu için (Grup: 3) 66 sağlıklı gebe alındı. Üç gruptaki gebelerden 12 saatlik açlık sonrasında oturur pozisyonda antekübital venden 8- 10 ml kan alındı. Alınan kanlar yaklaşık yarım saat oda ısısında bekletildikten sonra 4. 000 rpm'de 4 dk santrifüj (Eppendorf santrifuge 5810) edildi ve üstte kalan serumdan çalışmalar yapıldı.

Trigliserid, kolesterol, HDL, LDL ve VLDL testleri Behring R&L (Almanya) cihazında kinetik yöntem ile hazır kit kullanılarak aşağıdaki prensiplere göre çalışıldı.

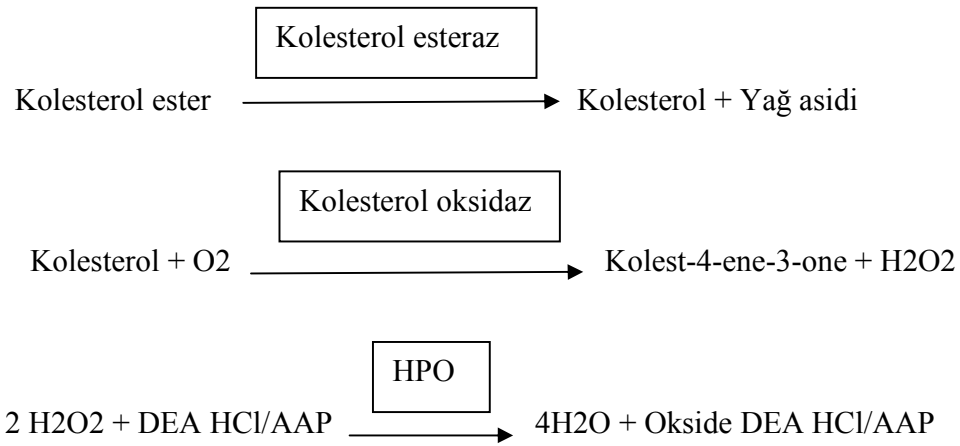
TG: Trigliseridler, kendilerini serbest gliserol ve yağ asidlerine dönüştüren lipoprotein lipaz enzim reaktifiyle enkübe edildi. Gliserol kinaz, gliserolün adenozin- 5 trifosfat (ATP) ile gliserol-3-fosfat haline fosforilasyonunu katalize etmektedir. Gliserol 3- fosfat- oksidaz, gliserol- 3- fosfatı dihidroksiaseton fosfat ve hidrojen peroksit (H₂O₂) yükseltmektedir. Peroksidazın katalitik etkisi, H₂O₂' den kinoneimin, amino antipirin ve 4-klorofenol oluşturmaktadır. Kinoneimin oluşumuna bağlı emilim değişikliği, örnekteki toplam gliserol ve öncü moleküllerin miktarıyla doğru orantılıdır ve bikromatik (510- 700 nm) son nokta tekniği kullanılarak ölçülmektedir.

TG, kolesterol ve HDL kitleri; Dade Behring Inc. Newyork, DE 19714, USA ve Dade Behring Limited Regus House, Atterbury Milton Keyna, MK10 9RG United Kingdom kitleri idi.

HDL: Yöntem, kolesterol oksidazın non-HDL esterlenmemiş kolesterol ile tepkimesinin hızlandırılmasına ve spesifik bir deterjan kullanılarak HDL'nin selektif

olarak çözündürülmesine dayanmaktadır. Birinci reaktifte non-HDL esterleşmemiş kolesterol bir enzim reaksiyonuna tabi tutulmakta ve oluşan peroksite DSBmT (toluidine disodium salt) ile bir peroksidasyon tepkimesine girerek tüketilmekte ve renksiz bir ürün elde edilmektedir. İkinci reaktif HDL'yi spesifik olarak çözümlenebilen bir deterjandan, kolesterol esterazdan ve HDL-C'nin kantitatif tayinine yönelik renk geliştirilmesi için kromojenik bir bağlayıcıdan oluşmaktadır. Bu Hızlandırıcı Selektif Deterjan Yöntemi olarak adlandırılabilir.

Kolesterol:



VLDL: TG/5 olarak hesaplanır

LDL: Friedewald formülüne göre hesaplanır.

$\text{LDL} = \text{Kolesterol} - (\text{VLDL} + \text{HDL})$ olarak hesaplanır.

Bu değerler gruplar arasında kıyaslamalı olarak incelendi. Ayrıca preeklampsi markerları ile lipid profili değişkenleri arasındaki ilişki incelendi. İstatistiksel analizler SPSS 11.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenler One Way Anova testi ile değerlendirildi. Preeklampsi bulguları ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyon analizleri uygulandı.

Tablo 1 . Preeklampsinin şiddet derecesine göre sınıflandırılması

	Hafif Preeklampsi	Ağır Preeklampsi
Tansiyon Arteriyel	Sis. TA \geq 140 mmHg Dia.TA \geq 90 mmHg	Sis. TA \geq 160 mmHg* Dia.TA \geq 110 mmHg*
Proteinüri	\geq 300 mgr/gün	\geq 5 gr/gün*
Oliguri	(-)	(+)*
Serebral veya vizuel etkilenme	(-)	(+)*
Pulmoner ödem veya siyanoz	(-)	(+)*
Epigastrik veya sağ üst kadran ağrısı	(-)	(+)*
KC fonksiyon testlerinde bozulma	(-)	(+)*
Trombositopeni	(-)	(+)*
IUGR	(-)	(+)*

* Bu bulgulardan bir veya daha fazla olması durumunda hasta ağır preeklampsi olarak nitelendirilir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 59 preeklampsi hastası dahil edildi. Bunlardan 27' si hafif preeklampsi (Grup 1) iken 32' si şiddetli preeklampsi (Grup 2) idi. Kontrol grubuna (Grup 3) 66 adet sağlıklı gebe alındı. Tüm gruplarda demografik verilerden yaş, gravida ve parite benzer bulundu ($p > 0.05$). BMI (Body Mass Index) grup 2' de her iki gruba göre daha yüksek idi. Grup 1 ile aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunurken Grup 3 ile olan fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Şiddetli preeklampsi ile obezitenin ilişkili olduğu düşünüldü.

Doğum haftası grup 1 ve 2' de, grup 3' e göre istatistiksel olarak çok anlamlı derecede erken bulundu ($p < 0.01$) (Tablo 2).

Ortalama sistolik tansiyon Grup 1' de 154.9 ± 2.5 mmHg, grup 2' de 182.7 ± 4.5 mmHg ve grup 3' de 110.9 ± 1.5 mmHg idi. Ortalama diastolik tansiyon Grup 1' de 100.9 ± 1.5 mmHg, grup 2' de 108.8 ± 2.4 mmHg ve grup 3' de 67.9 ± 1.5 mmHg idi (Tablo 3).

Spot idrardaki ortalama proteinüri grup 1' de 116.1 ± 15.9 mg/dL, grup 2' de 211.7 ± 14.6 mg/dL ve grup 3' te 2.3 ± 10.2 mg/dL idi. Platelet düzeyleri grup 2' de diğer 2 gruba göre çok anlamlı derecede düşük iken ($p < 0.01$), grup 1 ve 3' te benzer idi (Tablo 4).

AST, ALT ve LDH grup 2' de diğer 2 gruba göre çok anlamlı olarak yüksek ($p < 0.01$) iken, grup 1 ve 3' te benzer düzeyde idi (Tablo 5).

Tüm gruplarda PT ve PTT benzerdi ($p > 0.05$) (Tablo 6).

Kolesterol düzeyi grup 2' de diğer iki gruptan anlamlı olarak yüksek iken ($p < 0.05$), grup 1 ve 3' te ise benzer bulundu. Trigliserid (TG) ve VLDL düzeyleri grup 2 ve 1' de grup 2' de daha fazla olmak üzere grup 3' e göre artmıştır. Grup 2' deki yükseliş grup 3' e göre anlamlı ($p < 0.05$) iken grup 1' e göre anlamlı değildi ($p > 0.05$). Grup 1' deki artış grup 3' le kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.05$). LDL düzeyi grup 2' de diğer gruplara göre daha yüksek iken, fark istatistiksel olarak anlamlı

değildi ve her üç grupta da kıyaslanabilir düzeylerdeydi ($p > 0.05$). HDL düzeyi grup 3' de en yüksek olmasına rağmen her üç grupta da kıyaslanabilir düzeylerdeydi ($p > 0.05$) (Tablo 7).

Grup 3' te % 27 (18/66) olan sezaryen (C/S) oranı, grup 1' de % 56 (15/27), grup 2' de % 62 (20/32) idi. Grup 1 ve 2' de C/S oranı benzer ($p > 0.05$) iken bu iki grup, grup 3 ile kıyaslandığında C/S oranı grup 1 ve 2' de anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 8).

Doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları grup 1 ve 2' de kontrol grubuyla kıyaslandığında çok anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.01$) (Tablo 9).

Çalışmamızda belirlenen bazı parametreler arasında Pearson korelasyon analizi yapıldı. Kolesterol, LDL, TG ve VLDL ile proteinüri miktarı arasında pozitif bir korelasyon saptandı (r değerleri sırasıyla 0.18, 0.27, 0.19 ve 0.19) ($p < 0.05$). Diğer yandan HDL ile proteinüri miktarı arasında ters yönde bir korelasyon saptanmıştır (r: -0.20) ($p < 0.05$).

Kolesterol, TG ve VLDL ile sistolik tansiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmiştir ($p < 0.05$) (r değerleri sırasıyla 0.24, 0.31, 0.31), TG ve VLDL ile diastolik tansiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur (r değerleri sırasıyla 0.28, 0.28) ($p < 0.05$).

HDL ve LDL ile diastolik tansiyon arasında ters yönde bir korelasyon tespit edilmiştir (r değerleri sırasıyla -0.23, -0.18) ($p < 0.05$).

Kolesterol düzeyi ile diastolik tansiyon arasında ve HDL ve LDL ile sistolik tansiyon arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Yukardaki bilgilerin ışığında preeklampsi tanısında en önemli iki kriter olan tansiyon yüksekliği ve proteinürinin lipid profilinden etkilendiği görülmektedir.

Fetal doğum ağırlığı ile lipid profili arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki bulunamadı ($p > 0.05$).

1. ve 5. dakika Apgar skorları ile lipid profili arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ($p > 0.05$).

AST, ALT, LDH ile lipid profili arasında LDH ile HDL arasındaki negatif yöndeki korelasyon ($r: -0.21$) ($p < 0.05$) haricinde anlamlı bir korelasyon bulunamadı.

Platelet sayısı ile lipid profili arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p > 0.05$).

Sistolik ve diastolik tansiyon ile fetal doğum ağırlığı arasında istatistiksel olarak çok anlamlı ters yönde bir ilişki saptandı (r değerleri sırasıyla -0.46 ve -0.48) ($p < 0.01$).

Sistolik ve diastolik tansiyon ile 1. dakika Apgar skoru arasında istatistiksel olarak çok anlamlı ters yönde bir ilişki saptandı (r değerleri sırasıyla -0.46 ve -0.50) ($p < 0.01$).

Sistolik ve diastolik tansiyon ile 5. dakika Apgar skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönde bir ilişki saptandı (r değerleri sırasıyla -0.41 ve -0.44) ($p < 0.01$).

Lipid profili ile koagülasyon mekanizmaları arasındaki ilişki açısından yapılan korelasyonda PT ile kolesterol düzeyi arasında ters yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($r: -0.23$) ($p < 0.05$). Diğer lipid parametreleri ile PT arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı ($p > 0.05$). Ancak kolesterol, TG ve VLDL ile PTT arasında ters yönde ve istatistiksel olarak çok anlamlı bir ilişki vardı (r değerleri sırasıyla -0.46 , -0.49 , -0.49) ($p < 0.01$). HDL ile PTT arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı ($p > 0.05$).

Tablo 2. Gruplardaki demografik verilerinin dağılımı (*Ortalama ± standart hata*).

Gruplar	Yaş	BMI	Gebelik haftası	Gravida	Parite
Hafif preeklampsi (Grup: 1) (n: 27)	29.7 ± 1.5	23.3 ± 0.5	34.9 ± 0.9	3.9 ± 0.6	3.1 ± 0.5
Ağır preeklampsi (Grup: 2) (n:32)	29.2 ± 1.2	24.2 ± 0.4	35.4 ± 0.7	3.8 ± 0.5	3.3 ± 0.5
Kontrol (Grup: 3) (n: 66)	28.8 ± 0.5	22.7 ± 0.3	38.4 ± 0.3	2.8 ± 0.2	2.3 ± 0.2

Tablo 3. Gruplar arasında TA' in dağılımı (*Ortalama ± standart hata*).

	Hafif preeklampsi (Grup 1) (n: 27)	Ağır preeklampsi (Grup 2) (n: 32)	Kontrol (Grup 3) (n: 66)
Sistolik TA (mmHg)	154.9 ± 2.5	182.6 ± 4.5	110.9 ± 1.5
Diastolik TA (mmHg)	100.9 ± 1.5	108.8 ± 2.4	67.9 ± 1.1

Tablo 4. Gruplar arasında TİT'deki proteinüri miktarı (mg/dL) ve Platelet sayısı dağılımı
(Ortalama \pm standart hata).

	Hafif preeklampsi (Grup 1) (n: 27)	Ağır preeklampsi (Grup 2) (n: 32)	Kontrol (Grup 3) (n: 66)
TİT'deki proteinüri miktarı (mg/dL)	116.1 \pm 15.9	211.7 \pm 14.6	2.3 \pm 10.2
Platelet (K/uL)	265.5 \pm 18.1	178.6 \pm 16.4	240.1 \pm 7.9

Tablo 5. AST, ALT ve LDH' nin gruplar arasındaki değişimi (*Ortalama ± standart hata*).

	Hafif preeklampsi (Grup 1) (n: 27)	Ağır preeklampsi (Grup 2) (n: 32)	Kontrol (Grup 3) (n: 66)
AST (U/L)	32.4 ± 2.5	133.6 ± 22.8	20.5 ± 0.7
ALT (U/L)	34.0 ± 2.1	96.1 ± 15.0	29.6 ± 0.9
LDH (U/L)	243.1 ±12.6	526.8 ± 56.2	170.2 ± 5.3

Tablo 6. Gruplar arasında PT ve PTT' nin dağılımı (*Ortalama ± standart hata*).

	Hafif preeklampsi (Grup 1) (n: 27)	Ağır preeklampsi (Grup 2) (n: 32)	Kontrol (Grup 3) (n: 66)
PT (Saniye)	12.3 ± 0.2	12.6 ± 0.2	12.3 ± 0.2
PTT (Saniye)	28.2 ± 0.8	27.9 ± 0.7	29.5 ± 0.4

Tablo 7. Lipid profilinin gruplar arasındaki dağılımı (*Ortalama ± standart hata*).

	Hafif preeklampsi (Grup 1) (n: 27)	Ağır preeklampsi (Grup 2) (n: 32)	Kontrol (Grup 3) (n: 66)
Kolesterol (mg/dL)	234.9 ± 9.7	270.3 ± 15.1	240.8 ± 4.5
Trigliserid (mg/dL)	292.9 ± 23.0	306.1 ± 22.8	266.8 ± 6.4
VLDL (mg/dL)	58.9 ± 4.6	61.2 ± 4.6	53.4 ± 1.3
LDL (mg/dL)	119.9 ± 6.4	137.4 ± 9.1	123.0 ± 3.7
HDL (mg/dL)	59.4 ± 3.3	60.5 ± 3.5	68.8 ± 2.3

Tablo 8. Gruplar arasında doğum şeklinin dağılımı.

	Hafif preeklampsi (Grup 1) (n: 27)	Ağır preeklampsi (Grup 2) (n: 32)	Kontrol (Grup 3) (n: 66)
Vaginal Doğum	12 (% 44)	12 (% 37.5)	48 (% 73)
C/S	15 (% 56)	20 (% 62.5)	18 (% 27)

Tablo 9. Doğum ağırlığı ve Apgar skorlarının gruplar arasında dağılımı (*Ortalama ± standart hata*).

	Hafif preeklampsi (Grup 1) (n: 27)	Ağır preeklampsi (Grup 2) (n: 32)	Kontrol (Grup 3) (n: 66)
Doğum ağırlığı (gr)	2403.7 ± 167.2	2381.6 ± 179.1	3399.3 ± 77.9
Apgar 1	5.4 ± 0.6	5.6 ± 0.5	8.0 ± 0.1
Apgar 5	6.9 ± 0.7	7.1 ± 0.6	9.5 ± 0.1

5. TARTIŞMA - SONUÇ

Kardiyovasküler sistem üzerinde yapılan birçok çalışma serum lipidlerinin endotelial fonksiyon üzerine direk etkilerinin olduğunu ve anormal düzeydeki serum lipid profillerinin endotelial disfonksiyonla ilişkili olduğunu göstermiştir (154- 156). Son zamanlarda anormal lipid metabolizmasının preeklampsinin oluşumu ve ortaya çıkmasındaki rolü üzerine büyük ilgi vardır. Daha önce yapılan çalışmalar preeklampside plazma lipidlerinin normal gebelerden daha yüksek düzeyde olduğunu göstermiştir (169- 173) . Bu lipid değişikliklerinin preeklampsinin karakteristik bulgusu olan endotelial hücre hasarında rolü olduğu düşünülmektedir.

Gebelik süresince büyümekte olan fetusun beslenmesi için lipid ve lipoprotein düzeyinde dramatik değişiklikler görülmektedir. Fakat bazı durumlarda bu fizyolojik mekanizmada fonksiyon bozuklukları olmaktadır. Atherosklerozis ile ilgili çalışmalarda LDL'nin diğer daha büyük lipoprotein partiküllerine göre oksidasyondan daha fazla etkilendiği gösterilmiştir. Preeklampitik hastalarda da oksidatif stresi gösteren birçok kanıt vardır (167). Bu bulgularla tutarlı olarak okside LDL' ye karşı gelişen antikorlar preeklampitik hastalarda gösterilmiştir (152). Şiddetli preeklampitik hastalarda fosfolipaz A2 (FLA)' nin arttığına dair deliller vardır (174). Bu durum oksidasyon için gerekli olan artmış intrinsik LDL- FLA2 aktivitesi ile ilişkili olabilir (175). Gebe olmayan kadınlar ve erkekler üzerinde yapılan çalışmalarda plazma trigliserid konsantrasyonu ile küçük dansiteli lipoprotein ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) konsantrasyonları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca küçük yoğunluklu lipoproteininin majör komponentinin trigliserid olduğu gösterilmiştir (176- 178). Bu durumda yüksek serum trigliserid düzeyleri büyük oranda artmış küçük dansiteli lipoproteini yansıtır olabilir.

Okside olmuş LDL endotelial prostasiklin sentezini inhibe eder, endotelial kökenli gevşetici faktörü (EDRF) inaktive eder, endotelinin sentez ve salınımını stimüle eder (155, 156, 179). Bu değişiklikler tromboksan salınımı ile sonuçlanan trombosit aktivasyonuna neden olur. Okside LDL içinde bulunan lizofosfotidilkolin, endotelial hücreler tarafından salınan ve preeklampitik hastalarda yüksek seviyede olan vasküler

endotelial kökenli adezyon molekül-1 ve bir monosit adezyon molekülünün salınımını uyarır. Ayrıca VLDL sitotoksik olup, plazminojen aktivatör inhibitör-1'in sentez ve salınımını uyarır (57, 180- 182).

Preeklampitik hastalardan alınan plasental spiral arter örneklerinde aterogeneze ait bulguların olduğu gösterilmiştir (29, 158). Aterosklerozda vasküler ve böbrek endotelial hücrelerinde intraselüler lipid birikiminin olduğu görülmüştür (183).

Maternal obezitenin, preeklampsinin gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (166, 167). Yine yakın zamanlı bir çalışmada Bodnar ve ark. BMI (Body Mass Index)' inin preeklampsi gelişimi için güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu iddia etmişlerdir (184). Bizim çalışmamızda; BMI ağır preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Obezitenin ağır preeklampsi için bir risk faktörü olduğu düşünüldü. Hafif preeklampsi grubunda ise BMI' nin, ağır preeklampsi ve kontrol grubu ile kıyaslandığında benzer olduğu not edildi ($p > 0.05$).

Daha önce yapılan iki prospektif çalışmada preeklampitik hastalarda erken gebelik dönemindeki serum trigliserid düzeyleri belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (163- 164). Bu çalışmalardan ilkinde, 19 preeklampitik hastanın ve kontrol grubu olarak alınan 19 normotansif hastanın 16- 18' nci haftalar arasında ölçülen trigliserid değerleri preeklampitik grupta % 44 oranında daha yüksek bulunmuştur (163). İkinci çalışmada ise 393 kadın hasta arasından 11 preeklampitik hastada ilk trimester serum kolesterol düzeyi daha yüksek saptanırken, 26 proteinürisi olmayan gestasyonel hipertansiyonlu hastada kontrol grubu ile benzer bulunmuştur (164). Bizim çalışmamızda ise lipid profili doğuma yakın olacak şekilde 3. trimesterde bakılmıştır. Bu haliyle lipid profilinin son halini gösterdiği için daha net sonuçlara varılacağı düşünülmüştür. Ancak lipid profilindeki değişikliklerin sebep mi sonuç mu olduğu tartışmalı bir konu olarak kalmıştır ve bu çalışmamızın zayıf yönünü oluşturmaktadır. Artan lipid profiline sekonder mi preeklampsi geliştiği, preeklampsi nedeniyle mi lipid profilinin değiştiği belli değildir. S. Ware-Jauregui ve ark., 125 preeklampitik ve 179

normotansif hasta gruplarını karşılaştırmış, preeklampitik grupta parite, yaş ve BMI' e göre düzeltme yapılmadan ortalama plazma total kolesterol ve trigliserid konsantrasyonları kontrol grubuna göre daha yüksek bulurken, HDL kolesterol kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Düzeltilmiş hesaplamada trigliserid ve HDL düzeyi anlamlılığını korurken, total kolesterolde kontrol grubu ile fark bulunmamıştır (185). Rossing ve ark.; düzeltilmiş hesaplamada preeklampitik hastalarda trigliserid düzeyini anlamlı olarak yüksek saptarken HDL kolesterol düzeyini anlamlı olarak düşük saptamışlardır (55). Ravı Thadhani ve ark.; preeklampitik hastalarda BMI'e göre düzeltme yapılmaksızın serum total kolesterol düzeyini yüksek bulurken, gestasyonel hipertansiyonlu hastalarda kontrol grubuna göre fark bulmamışlardır (186). Bizim çalışmamızda; gestasyonel hipertansiyonlu hastaların çalışmada olmaması bir eksiklik olarak göze çarpmaktadır. Sattar ve ark. ile Winkler ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda ise, düzeltilmiş hesaplamalarla preeklampitik hastalarda trigliseridden zengin lipoproteinlerin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (56, 187). James T ve ark.; preeklampitik hastalarda maternal BMI, trigliserid ve yağ asidi konsantrasyonunun belirgin olarak arttığını göstermişlerdir (188). Bizim çalışmamızda da benzer bulgular ağır preeklampsili olguları için tespit edilmiştir (Tablo 2, 4). Satar ve ark. ile Hubel ve ark. yaptıkları çalışmalarda, preeklampsili hastalarda serum trigliserid düzeyini normal gebelere göre anlamlı olarak yüksek, plazma kolesterol ve LDL düzeylerini ise her iki grup için benzer bulmuştur (189, 190).

Potter ve arkadaşları, preeklampsili gebelerde TG düzeyini yüksek bulmuşlardır. (191).

Kaaja ve ark.; hipertansif gebelerde TG düzeyini yüksek, HDL2 düzeyini düşük bulmuşlardır (192). Glueck ve ark.; gebelikte artan TG düzeyinden artan östrojeni sorumlu tutmuştur. Çünkü östrojen VLDL tarafından taşınan endojen TG' in hepatik biyosentezini uyarır (193). Bizim çalışmamızda östrojen çalışılmadığı için lipid düzeyleri ile östrojen düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilememiştir. Jayanta ve ark., serum TG düzeyini preeklampitik hastalarda yüksek bulurken eklampitik hastalarda sağlıklı gebelerle benzer oranda bulmuşlardır (194).

Ray ve arkadaşları, 19 adet vaka- kontrol ve 3 prospektif kohort çalışmasını inceledikleri meta-analizlerinde; 14 çalışmada preeklampsili hastalarda kontrol grubu olan normotansif gebelere göre TG düzeyini yüksek bulurken 7 çalışmada ise TG düzeylerinin her iki grupta benzer olduğunu saptamışlardır (195). Mikhail ve ark. yaptıkları çalışmada hafif preeklampside TG düzeylerinde anlamlı bir yükseklik saptarken, ağır preeklampsisi grubunda ise TG düzeylerini kontrol grubu ile benzer bulmuştur. TG düzeyi ile preeklampsisi şiddeti arasında direkt bir ilişki olmadığını savunmuşlardır (196). Baksu ve ark. yaptıkları çalışmada total kolesterol ve LDL düzeylerini preeklampsisi ve kontrol gebe grubunda benzer bulurken; TG ve VLDL düzeylerini preeklampsisi grubunda anlamlı olarak yüksek, HDL seviyesini ise anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (197).

Bizim çalışmamızda kolesterol düzeyleri kontrol ve hafif preeklampsisi grubunda benzer bulunurken, ağır preeklampsisi grubunda her iki gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Trigliserid (TG) ve VLDL düzeyleri en düşük olarak kontrol grubunda, en yüksek olarak ağır preeklampsisi grubunda ölçüldü. Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlı iken ($p < 0.05$), hafif preeklampsisi grubu ile arasındaki fark anlamlı değildi ($p > 0.05$). Hafif preeklampsisi grubundaki düzeyleri de kontrol grubuna göre daha yüksek iken aralarındaki fark anlamsızdı ($p > 0.05$). LDL düzeyi ağır preeklampsisi grubunda en yüksek düzeyde olmasına rağmen diğer gruplarla fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). HDL düzeyi kontrol grubunda diğer gruplara göre daha yüksekti. Ancak aralarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$, $p > 0.05$, $p > 0.05$) (Tablo 4).

Birçok çalışmada (10, 17) olduğu gibi çalışmamızda da preeklamptik hastalarda 1 ve 5'nci dakika Apgar skorları belirgin olarak daha düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda; fetal doğum ağırlığının lipid profili ve preeklampsisi ile ilişkisi de araştırılmıştır. Fall ve ark.; fetal büyümenin kan basıncı, serum lipid düzeyi ve plazma glikoz ve insülin konsantrasyonu gibi kardiyovasküler hastalıklara yol açan faktörlerle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (198). Sattar ve arkadaşları, yaptıkları

çalışmada İUGR' si olan fetusların annelerinin kan örneklerinde LDL düzeyinin azaldığını ve bu durumun İUGR' nin sebebi olabileceğini belirtmişlerdir (199). Doğum ağırlığı çalışmamızda hafif ve ağır preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre çok anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.01$) (Tablo 3). Ancak yapılan korelasyon analizinde lipid profili ile fetal ağırlık arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Anormal lipid konsantrasyonlarının, bozulmuş karaciğer fonksiyonu ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (200). Fakat bizim çalışmamızda karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT ve LDH) ile lipid profili arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Artan lipid sentezinin, PGI2 / TXA2 oranında azalma yaparak gebeliğin indüklediği hipertansiyon patogeneğinde etkili olduğu düşünülmektedir (3). Çünkü hipertrigliseridemi bu sayede hiperkoagülabiliteye meyil oluşturur (201). Çalışmamızda lipid profili ile PT, PTT arasındaki korelasyonda; kolesterol düzeyi ile PT arasında % 22. 8'lik ters yönde anlamlı bir ilişki vardı ($p < 0.05$). Diğer lipid parametreleri ile PT arasında ise anlamlı ilişki saptanamadı ($p > 0.05$). Ancak kolesterol, TG ve VLDL ile PTT arasında istatistiksel olarak çok anlamlı ters yönde bir ilişki vardı ($p < 0.01$). Fakat HDL ile PTT arasında ise anlamlı ilişki saptanamadı ($p > 0.05$).

Sonuç olarak lipid profilindeki değişiklikler preeklampsi ve özellikle ağır preeklampsi ile ilişkili bulundu. Yapılan korelasyon analizinde preeklampsi tanısında en önemli iki kriter olan tansiyon yüksekliği ve proteinürinin lipid profilinden anlamlı olarak etkilendiği görülmektedir. Bu bulgu dislipidemisinin preeklampsi etiyopatogenezendeki rolünü desteklemektedir. Erken gebelik döneminde yapılan çalışmalarda da dislipidemisi olan hastalarda preeklampsi riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Antilipidemik ilaçlar ve lipid aferezi yöntemlerinin kullanıldığı veya uygulanacak özel dietleri konu alan çalışmalarla, ileride preeklampsi önlenabilir bir hastalık haline gelebilir.

6. KAYNAKLAR

1. Driul L, Damante G, D'Elia A, Ianni A, Springolo F, Marchesoni D. Genetic thrombophilias and uterine artery Doppler velocimetry and preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005 Mar; 88(3): 265-70.
2. Dutta, D. C. Hypertensive disorders in pregnancy, In: *Textbook of Obstetrics*, Ed. Konar, H. L. 5th edition, New Central Book Agency, Kolkata, 2001; 234-55.
3. Robson, S. C. Hypertension and renal disease in pregnancy, In: *Dewhurst's Textbook of Obstetrics and Gynaecology for postgraduates*, Ed. Edmonds, D. K. 6th edition, Blackwell Science Ltd, New York. 1999; 167- 9.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists: Hypertension in pregnancy. 1996; Technical Bulletin No. 219.
5. National High Blood Pressure Education Working Group: High blood pressure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163:1689-712.
6. North RA, Taylor RS, Schellenberg JC: Evaluation of a definition of preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:767.
7. Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM: Prediction of adverse outcome by common definition of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001 Feb; 97(2):261-7.
8. Gifford RW, August PA, Cunningham G , et al: Report of the National High Blood Pressure Education Programme Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(1):S1-22.
9. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, et al: Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. [CMAJ.](#) 1997 Sep 15;157(6):715-25.
10. Cunningham FG: Hypertensive Disorders in Pregnancy (In) : (Eds) Cunningham FG, Mac Donald. PC, Gant Nf, et al: *Williams Obstetrics* 21 th ed. Appleton & Lange 2001; 567-618.
11. Roberts JM: Pregnancy Related Hypertension (In):(Eds)Creasy R. K. Resnik R: *Maternal- Fetal Medicine* 4 th ed. W. B. Saunders. 1999; 833-872.

12. Dayıcioğlu V, Özden S, Oral B: HELLP sendromu (Derleme) Zeynep Kamil Tıp Bülteni. 1997; 29- 1: 71- 86.
13. Thomson NF, Thorton S, Clark JF: The effects of placental extracts from normotensive and preeclamptic women on vasoconstriction and oxidative metabolism; Am. J. Obstet. Gynecol. 2000; 183: 206- 210.
14. Garovic VD. Hypertension in pregnancy. Diagnosis and treatment; Mayo Clin Proc. 2000; 75: 1071- 1076.
15. Abuelo JG: Validity of dipstick analysis as a method of screening for proteinuria in pregnancy. [Am J Obstet Gynecol](#) 1993 Dec;169(6):1654.
16. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, et al: Urinary dipstick protein: A poor predictor of absent or severe proteinuria. Am J Obstet Gynecol 1994 Jan;170(1 Pt 1):137-41.
17. James M. Roberts MD, et al: Pregnancy-related Hypertension (İn): Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practise fifth edition 2004; 43:859-899.
18. Ramsey EM, Haris HWS: Comparison of uteroplacental vasculature and circulation in the rhesus monkey amd man. Contributions to Embryology. No. 261. Carnegie Institution of Washington 1966;38:59.
19. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG: The role of spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. Obstet Gynecol Annu 1972;1:177-91.
20. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, et al: Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. Br J Obstet Gynecol 1986 Oct;93(10):1049-59.
21. Zeek PM, Assali NS: Vascular changes in the decidua associated with eclamptogenic toxemia. Am J Clin Pathol 1950 Dec;20(12):1099-1109.
22. Nadji P, Sommers SC: Lesions of toxemia in first trimester pregnancies. Am J Clin Pathol 1973 Mar;59(3):344-9.
23. Lichtig C, Deutsch M, Brandes J: Immunofluorescent studies of endometrial arteries in the first trimester of pregnancy. Am J Clin Pathol 1985 May;83(5):633-6.
24. Kitzmiller JL, Stoneburner L, Yelenosky PF, et al: Serum complement in normal pregnancy and preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1973 Oct 1;117(3):312-5.

25. Cross JC , Werb Z, Fisher SJ: Implantation and placenta: Key pieces of the development puzzle(review). Science 1994 Dec 2;266(5190):1508-18.
26. [Zhou Y](#), [Damsky CH](#), [Chiu K](#), [Roberts JM](#), [Fisher SJ](#): Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. [J Clin Invest](#). 1993 Mar;91(3):950-60.
27. Fox H: Effect of hipoxia on trophoblast in organ culture. Am J Obstet Gynecol 1970 Aug 1;107(7):1058-64.
28. Roberts JM , Taylor RN, Musci TJ, et al: Preeclampsia: An endothelial cell disorders. Am J Obstet Gynecol 1989;161:1200-4.
29. Roberts JM, Redman CW: Preeclampsia : More than pregnancy-induced hypertension. Lancet 1993 Jun 5;341(8858):1447-51.
30. Roberts JM: Endothelial dysfunction in preeclampsia. Semin Reprod Endocrinol 1998;16(1):5-15.
31. Greer IA, Lyall F, Perera T, et al: Increased concentration of cytokines interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in plasma of women with preeclampsia: A mechanism for endothelial dysfunction? Obstet Gynecol 1994;84:937.
32. Smarason AK, Sargent IL, Starkey PM, et al: the effect of placental syncytiotrophoblast microvillous membranes from normal and preeclamptic women on the growth of endothelial cells in vitro. Br J Obstet Gynecol 1993;100:943-9.
33. Hubel CA, Roberts JM,Taylor RN, et al: Lipid preoxidation in pregnancy: New perspectives on preeclampsia. Am j Obstet Gynecol1989;161:1025.
34. Hubel CA, McClaughlin MK, Evens RW, et al: Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia , are positively correlated , and decrease within 48 hours posrpartum. Am J Obstet Gynecol 1996;174:975.
35. Witztum J: The oxidation hipothesis atherosclerosis Lancet 1994;344:793.
36. Redman CWG: Immunolgy of preeclampsia. Semin Perinatol 1991;15:257-262.
37. Fitzgerald DJ, Entman SS, Mulloy K, et al: Decreased prostacyclin biosynthesis preceding the clinical manifestation of pregnanvy-induced hypertension. Circulation 1987;75:956-73.

38. Bussolino F, Benedetto C, Massobrio M, et al: Maternal vascular prostacyclin activity in preeclampsia. *Lancet* 1980;2:702.
39. Dadak C, Kefalides A, Sinzinger H et al: Reduced umbilical artery prostacyclin formation in complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:792.
40. Curtis NE, Gude NM, King RG, Marriot PJ, Rook RJ, Brennecke SP. Nitric oxide metabolites in normal human pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregn* 1995;14:339-49.
41. Davidge ST, Stranko CP, Roberts JM. Urine but not plasma nitric oxide metabolites are decreased in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1008-13.
42. Nabunaga T, Tokugawa Y, Hashimoto K, Kimura T, Matsuzaki N, Nitta Y, Fujiya T, Kidoguchi KI, Azuma C, Saji F. Plasma nitric oxide levels in pregnant patients with preeclampsia and essential hypertension. *Gynecol Obstet Invest* 1996;41:186-193.
43. Hata T, Hashimoto M, Kanenishi K, Akiyama M, Yanagihara T, Maumura S. Maternal circulating nitrite levels are decreased in both normal normotensive pregnancies and pregnancies with preeclampsia. *Gynecol Obste Invest* 1999;48: 93-7.
44. Seligman SP, Buyon JP, Clancy RM, Young BK, Abramson SB. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:944-8.
45. Mikhail MS, Anyaegbunam A, Garfinkel D, et al. Preeclampsia and antioxidant nutrients: Decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, alpha-tokopherol and betacarotene in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;171:150-157.
46. Jain S, Wise R: Relationship between elevated lipid peroxides, vitamin E deficiency and hypertension in preeclampsia. *Mol Cell Biochem* 1995;151:33-38.
47. Many A, Roberts JM: Increased xanthine oxidase during labour. Implication for oxidative stress. *Placenta* 1997;18:725.
48. Myatt L, Rosenfield RB, Eis AL, et al: Nitrotyrosine residues in placenta. Evidence of peroxynitrite formation and action. *Hypertension* 1996;28:488.
49. Many A, Hubel CA, Fisher SJ, et al: Invasive cytotrophoblasts manifest evidence of oxidative stress in preeclampsia. *Am Pathol* 2000;156:321.

50. Roberts JM, Hubel CA: Is oxidative stress the link in the two stage model of preeclampsia? *Lancet* 1999;354:788.
51. Entman SS, Moore RM, Richardson LD, et al: Elevated serum iron in toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:398-404.
52. Olszewski AJ, Mc Cully KS: Homocysteine metabolism and the oxidative modification of proteins and lipids. *Free Radical Biology & Medicine* 1993;14:683-93.
53. Lorentzen B, Endresen MJ, Clausen T, et al: Fasting serum free fatty acids and triglycerides are increased before 20 weeks gestation in women who later develop preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 1994;13:103.
54. Rosing U, Samsioe G, Olund A, et al: Serum levels of apolipoprotein A-1, A-II, and HDL cholesterol in second half of normal pregnancy and in pregnancy complicated by preeclampsia. *Horm Metab Res* 1989;21:376.
55. Sattar N, Bendoric A, Berry C, et al: Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia: Pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstet Gynecol* 1997;89:403.
56. Hubel CA, Shakir Y, Galleher MJ, et al: Low-density lipoprotein particle size decreases during normal pregnancy in association with triglyceride increases. *J Soc Gynecol Investing* 1998;5:244.
57. Lyall F, Greer IA, Boswell F, Macara LM, Walker JJ, Kingdom. The cell molecule, VCAM-1, is selectively elevated in serum in preeclampsia: does it indicate the mechanism of leucocyte activation? 1994;101:485-7.
59. Greer IA, Haddad NG, Dawes J, Johnstone FD, Calder AA. Neutrophil activation in pregnancy hypertension. *Br J Obstet Gynecol* 1989;96:978-82.
59. Prieto JA, Panyutich AV, Heine RP. Neutrophil activation in preeclampsia: Are defensins and lactoferrin elevated in preeclamptic patients. *J Reprod Med* 1997;42:29-32.
60. Dekker GA, Kraayenbrink AA, Zeeman GG, van Kamp GJ. Increased plasma levels of the novel vasoconstrictor peptide endothelin in severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;40:215.
61. Nova A, Sibai BM, Barton JR, et al: Maternal plasma level of endothelin is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:724.

62. Kraayenbrink AA, Dekker GA, van Kamp GJ, van Geijin HP. Endothelial vasoactive mediators in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:160.
63. Barton JR, Sibai BM, Whybrew WD, Mercer BM. Urinary endothelin-1: Not a useful marker for preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1993;168:599.
64. Benigni A, Orisio S, Gaspari F, et al: Evidence against a pathogenic role for endothelin in preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1992;98:798.
65. Everet RB, Worlwy RC, Mc Donald PC et al: Effect of prostaglandin synthetase inhibitors on proster response to Angiotension II in human pregnancy; *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1978;46:1007-10.
66. Vinatier D, Monnier JC: Preeclampsia: Physiology and immunological aspects. *Eur J Obstet Gynecol* 1995;85-97.
67. Need JA: Preeclampsia in pregnancies by different fathers: immunological studies. *Br Med J* 1975;1:548.
68. Trupin LS, Simon LP, Eskenazi B. Change in paternity: A risk factor for preeclampsia in multiparas. *Epidemiology* 1996;7:240.
69. Marti JJ, Herman U: Immunogestosis: A new concept of essential EPH gestosis, with special consideration of the primigravid patient. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:489.
70. Marti JJ, Herman U: Immunogestosis: A new concept of essential EPH gestosis, with special consideration of the primigravid patient. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:489.
71. Robillard PY, Hulsey TC: Association of pregnancy induced hypertension, preeclampsia, and eclampsia with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1996;347:619.
72. Dekker GA, Sibai BM: The immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999;23:24.
73. Redman CWG: Treatment of hypertension in pregnancy. *Kidney Int* 1980;18:267.
74. Petrucchio OM, Thomson NM, Lawrence JR, et al: Immunofluorescein studies in renal biopsies in preeclampsia. *Br Med J* 1974;1:473.
75. Aries F, Muncilla-Jimenez R: Hepatic fibrinogen deposits in preeclampsia. *N Engl J Med* 1976;295:578.

76. O'Brien M, McCarthy T, Jenkins D, et al: Altered HLA-G transcription in preeclampsia is associated with allele specific inheritance : possible role of the HLA-G gene in susceptibility to the deceases. *Cell Mol Life Sci* 2001;58:1943.
77. Aldrich C, Verp MS, Walker MA, et al: a null mutation in HLA-G is not associated with preeclampsia or intrauterine growth reterdation . *Journal of Reproductive Immunology* 2000;47:41.
78. [Chesley LC](#), [Cooper DW](#). Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. [Br J Obstet Gynaecol](#). 1986 Sep;93(9):898-908.
79. Hayward C, Livingstone J, Holloway S, Liston WA, Brock DJH: An exclusion map for preeclampsia: Assuming autosomol recessive inheritance. *Am J HumGenet* 1992;50:749.
80. Kilpatrick DC, Liston WA, Gibson F, Livingstone J: Association between susceptibility to preeclampsia within families and HLA-DR4. *Lancet* 1989;2:1063.
81. Hoff C, Peevy K, Giattina K, Spinnato JA, Peterson RDA: Maternal-fetal HLA-DR relationships and pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1992;80:1007.
82. Ward K, Hata A, Jeunemaitre X, Helin C, Nelson L, Namikawa C, Farrington PF, Ogasawara M, Suzumori K, Tomoda S, Berrebi S, Sasaki M, Corvol P, Lifton RP, Lalouel JM: A moleculer variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nat Genet* 1993;4:59
83. Goldman M, Kitzmiller JL, Abrams B, et al: Obstetric complications with GDM: Effects of maternal weight. *Diabetes* 1991;40:79-82.
84. Suhonen L, Teramo K: Hypertension and preeclampsia in women with gestational glucoce intolerance. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993;72:269-272.
85. Solomon CG, Graves SW, Grene MF, et al: Glucose intolerance as a predictor of hypertension in pregnancy. *Hypertension* 1994;23:717-721.
86. Sowers JR, Saleh AA, Sokol RJ, et al: Hyperinsulinemia and insulin resistance are associated wiyh preeclamsia with African-Americans. *Am J Hypertens* 1995;8:1-4.
87. Ferrannini E, Natali A: Essential hypertension , metabolic disorders, and insulin resistance. *Am Heart J* 1991;212:1274-82.

88. Salomaa VV, Strandberg TE, Vanhanen H, et al: Glucose tolerance and blood pressure; long term follow-up in middle aged men. *Br Med J* 1991;302:492-96.
89. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP: Metabolic precursors to hypertension : the San Antonio Heart Study . *Arch Intern Med* 1996;156:1994-2001.
90. Lindsay MK, Graves W, Klein L: The relationship of one abnormal glucose tolerance test value and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1989;73:103-6
91. Kaaja R, Tikkanen MJ, Vinikka L, Ylikorkala O: Serum lipoproteins , insulin, and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant women. *Obstet Gynecol* 1995;85:353-56.
92. Bauman WA, Maimen M, Langer O: An association between hyperinsulinemia and hypertension during the third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:446-50.
93. Fuh MMT, Yin CH, Pei D, et al: Resistance to insulin mediated glucose uptake and hyperinsulinemia in women who had preeclampsia during pregnancy. *Am J Hypertens* 1995;8:768-771.
94. Van den Elzen , HJ, Wladimiroff JW, Cohen-Overbeek TE, et al: Serum lipids in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:117-22.
95. Wolfe CDA , Patel SP, Linton EA, et al: Plasma corticotropin releasing factor in abnormal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:1003-1006.
96. Laatikainen TJ, Virtanen T, Kaaja R, et al: Corticotropin releasing hormone in maternal , and cord plasma in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;39:19-24.
97. Perkins AV, Eben F, Wolfe CDA, et al: Plasma measurement of corticotropin releasing hormone-binding protein in normal and abnormal human pregnancy. *J Endocrinol* 1993;138:149-157.
98. Perkins AV, Linton EA, Eben F et al: Plasma measurement of corticotropin releasing hormone binding protein in normal and preeclamptic human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102:118-122.
99. Petraglia F, De Vita D, Gallinelli A, et al: Abnormal concentration of maternal serum activin-A in gestational disease. *J Clin Endocrinol and Metab* 1995;80:558-61.

100. Muttukrishna S, Knight PG, Groome NP, et al: Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for preeclampsia. *Lancet* 1997;349:1285-88.
101. Vaillant P, David E, Constant I, et al: Validity in nulliparas of increased beta human chorionic gonadotropin at midterm for predicting pregnancy-induced hypertension complicated with proteinuria and intrauterine growth retardation. *Nephron* 1996;72:557-63.
102. Ashour AMN, Lieberman ES, Wilkins, et al: The value of elevated second trimester beta human chorionic gonadotropin in predicting development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:438-42.
103. Pouta AM, Hartikainen AL, Vuolteenaho OJ: Midtrimester N-terminal proatrial natriuretic peptide, free beta hCG, and alpha-fetoprotein in predicting preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1998;91:940-44.
104. Hsu C, Chan DW, Iriye B, et al: Elevated serum human chorionic gonadotropin as evidence of secretory response in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1135-1138.
105. Gant NF, Chand S, Worley RJ, et al: A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1974;120:1.
106. Kassir NW, Aldridge J, Quirk B. Roll-over test. *Obstet Gynecol* 1980;55:411.
107. Kuntz WD, Supine pressor (roll-over) test: An evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:764.
108. Dekker GA, Makovitz JW, Wallenburg HCS. Comparison of prediction of pregnancy induced hypertension disease by angiotension II sensitivity and supine pressor test. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:817.
109. Gant NF, Daley GL, Chand S, et al: A study of angiotension II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 1973;52:2682.
110. Morris JA, O'Grady JP, Hamilton C, Davidson EC. Vascular reactivity to angiotension II infusion during gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130:379.
111. Taufield PA, Alex KL, Resnick LM, et al: Hypocalciuria in preeclampsia. *N Engl J Med* 1987;316:715.

112. August PA, Marcaccio B, Gartner JM, et al: Abnormal 1. 25 dihydroksy-vitamin D metabolism in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1295.
113. Sanchez-Ramos L, Jones DC, Cullen MT. Urinary calcium as an early marker for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1991;77:685.
114. Sağol S, Özkınay E, Özşener S : Impaired antioxidant activity in women with preeclampsia. *International Journal of Gynecology&Obstetric* 1999;64:121-127.
115. Yuping Wang, Scott W. Walsh, Jingde Guo, Junyan Zhang, et al: The imbalance between thromboxan and prostacylin in preeclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1695-1700.
116. Yuping Wang, Scott W. Walsh, Jingde Guo, Junyan Zhang, et al: The imbalance between thromboxan and prostacylin in preeclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1695-1700.
117. Warso MA, Lands WEM. Lipid peroxidation in relation to prostacyclin and thromboxane physiology and pathophysiology. *Br Med Bull* 1983; 39:277-80.
118. Lim K-H, Friedman SA, Ecker JL, et al: The clinical utility of serum uric acid measurements in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:1067-1071.
119. Izumi A, Minakami H, Kuwatw T, et al: Calcium-to-creatinin ratio in spot urine samples in early pregnancy and its relation to the development of preeclampsia. *Metabolism, Clinical and Experimental* 1997;46:1107-1108.
120. Millar JGB, Campbell SK, Albano JDM, Higgins BR, Clark AD: Early prediction of preeclampsia by measurement of kallikrein and creatinine on a random urine sample. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:421.
121. Kyle PM, Campbell S, Buckley D, Kissane J, de Swiet M, Albano J, Millar JG, Redman CW: A comparison of the inactive urinary kallikrein : creatinin ratio and the angiotension sensitivity test for prediction of preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:981.

122. Campbell S, Pearce JM, Hackett G, et al: Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: Early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986;68:649.
123. Pijnenborg R, Balnd JM, Robertson WB, et al: Utero placental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta* 1983;4:387.
124. Caruso A, Ferrazzani S, De Carolis S, et al: Prediction of preeclampsia by Doppler uterine flow waveforms. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166:300.
125. North RA, Ferrier C, Long D, et al: Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* 1994; 83:378.
126. Bower S, Schuchter K, Campbell S: Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning : Prediction of preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:989.
127. Bower S, Bewley S, Campbell S: Improved prediction of preeclampsia by two stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993;82:78.
128. Sağol S, Özkınay E, Özdemir N : The comparison of uterine artery Doppler velocimetry with the histopathology of the placental bed. *Aus NZJ Obstet Gynecol* 1999;39:324-29.
129. Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, et al: Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension . *Am J Obstet Gynecol* 1988;154:806-13.
130. Bower S, Bewley S, Campbell S: Improved prediction of preeclampsia by two stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993;83:78-83.
131. Hafner E, Metznerbauer M, Dillinger-Paller B, Hoefinger D, Schuchter K, Sommer-Wagner H, Philipp K: Correlation of first trimester placental volume and second trimester uterine artery Doppler flow. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(3):937-44.
132. Whigham KAE, Howie PW, Drummond AH, et al: Abnormal platelet function in preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1978;85:28-32.

133. Saleh AA, Bottoms SF, Farag AM, et al: Markers for endothelial injury , clotting and platelet activation in preeclampsia. Arch Gynecol Obstet 1992;251:105-110.
134. Stubbs TM, Lazarchick J, Horger EO et al: Plasma fibronectin levels in preeclampsia: A possible biochemical marker for vascular endothelial damage. Am J Obstet Gynecol 1984;150:885.
135. Graninger W, Tarta G, Pirich K, Nasz F : Low antithrombin III and high fibronectin levels in preeclampsia . Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1958;19:223.
136. Ballegeer V, Spitz B, Kieckens L, et al: Predictive value of increased plasma levels of fibronectin in gestational hypertension. Am J Obstet Gynecol 1989; 161:432.
137. Halligan A, Bonnar J, Sheppard B, et al: Haemostatic , fibrinolytic and endothelial variables in normal pregnancies and preeclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1994;101:488-492.
138. Wilcox GR, Trudingar BJ : Fetal platelet consumption : A feature of placental insufficiency. Obstet Gynecol 1991;77:616.
139. Walker JJ, Cameron AD, Bjornson S, et al: Can platelet volume predict progressive hypertensive disease in pregnancy ? Am J Obstet Gynecol 1989;161:676-679.
140. Ahmed Y, van Iddekinge B, Paul C, et al: Retrospective analysis of platelet numbers and volumes in normal pregnancy and in preeclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1993;100:216-220.
141. Hutt R, Ogguniyi SO, Sullivan MHF, et al: Increased platelet volume and aggregation precede the onset of preeclampsia. ObstetGynecol 1994;83:146-149.
142. Lindoff C, Ingemarson I, Martinsson G, et al: Preeclampsia is associated with a reduced response to activated protein C. Am J Obstet Gynecol 1992;251:105-110.
143. Akercan F , Özkınay E, Özşener S, Gündem G, Kazandı M: The predictive value of second trimester maternal serum β hCG level rise in the development of pregnancy induced hypertension. Klinik Bilimler&Doktor 1998;4:141-44.
144. Benn PA, Horne D, Briganti S, Rodis JF, Clive JM: Elevated second trimester MShCG alone in combination with elevated AFP. Obstet Gynecol 1996;87:217-22.

145. Gonen R, Perez R, David M, Dar H, Merksamer R, Sharf M: The association between unexplained second trimester MShCG elevation and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1992;80:83-86.
146. Luchas M, Hawe J, Meekins J, Neilson J, Walkinshaw S: Second trimester serum free β -human chorionic gonadotrophin levels as a predictor of preeclampsia. *1998;77:381-84.*
147. Wenstrom KD, Owen J, Boots LR, DuBard MB: Elevated second trimester human chorionic gonadotrophin levels in association with poor pregnancy outcome. *1994;171:1038-41.*
148. Muller F, Savey L, Fiblec BL, Bussieres L, Ndayizamba G, Colau JC, Giraudet P: Maternal serum human chorionic gonadotrophin level at 15 weeks is a predictor for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:37-40.
149. Morssink LP, Heringa MP, Beekhuis JR, de Wolf BTHM, Mantingha. The Hellp syndrome: its association with unexplained elevation of MSAFP and MShCG in the second trimester. *Prenatal Diagn* 1997b;17:601-6.
150. [Lee LC](#), [Sheu BC](#), [Shau WY](#), [Liu DM](#), [Lai TJ](#), [Lee YH](#), [Huang SC](#). Mid-trimester beta-hCG levels incorporated in a multifactorial model for the prediction of severe preeclampsia. [Prenat Diagn](#) 2000 Sep;20(9):738-43.
151. Zeek PM, Assali NS. Vascular changes in the decidua associated with eclamptogenic toxemia of pregnancy. *Am J Clin Pathol* 1950;20:1099.
152. Branch DW, Mitchell MD, Miller E, et al: Preeclampsia and serum antibodies to oxidized low density lipoprotein. *Lancet* 1994;343:645.
153. Glueck JC, Christopher C, Mishkel MA et al: Pancreatitis, familial hypertriglyceridemia and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;136:755.
154. Goode GK, Miller JP, Heagerty AM. Hyperlipidemia, hypertension, and coronary heart disease. *Lancet* 1995;345:362-4.
155. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein induced endothelial dysfunction: Potential mechanism underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation* 1992;85:1927-38.

156. Stewart DJ, Monge JC. Hyperlipidemia and endothelial dysfunction. *Curr Opin Lipidol* 1993;4:319-24.
157. Montelengo A, Lasuncion MA, Pallardo LF, Herrerea E. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes* 1992;41:1651-9.
158. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1359-75.
159. Lorentzen B, Henriksen T. Plasma lipids and vascular dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrine* 1998;16:33-9.
160. Sattar N, Gaw A, Packard CJ, Greer IA. Potential pathogenic roles of aberrant protein and fatty acid metabolism in preeclampsia. *BJOG* 1996;103:614-20.
161. Winkler K, Wetzka B, Hoffmann MM, Friedrich I, Kinner M, Baumstark MW, et al. Triglycerid-rich lipoproteins are associated with hypertension in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1162-6.
162. Arbogast BW, Taylor RN. Molecular mechanisms of preeclampsia. New York: Chapman & Hall, RG. Landes Company, 1996
163. Lorentzen B, Endersen MJ, Clausen T, Henriksen T. Fasting serum free fatty acids and triglycerides are increased before 20 weeks of gestation with who later develop preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 1994;13:103-109.
164. Gratacos E, Casals E, Sallehy C, Cararacj V, Alonso P, Fortuny A. Variation in lipid levels during pregnancy in women with different types of hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:896-901.
165. Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz GS, et al. Risk factors for severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1994;83:357-61.
166. Sibai BM, Gordon T, Thom E, et al: Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: A prospective multicenter study . The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:642-48.

167. Wang Y, Walsh SW, Guo J, Zhang J. The imbalance between tromboxane and prostacyclin in pre-eclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1695-1700.
168. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2002 Jan. 9 p. ACOG practice bulletin; no. 33.
169. Sattar N, Bedomir A, Berry C, Shepherd J, Greer IA, Packard CJ. 1997 Lipoprotein subfractions in pre-clampsia: pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstet Gynecol.* 89:403–408.
170. Potter JM, Nestel PJ. 1979 The hyperlipidaemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 133:165–170.
171. Hubel CA, McLaughlin MK, Evans RW, Hauth BA, Sims CJ, Roberts JM. 1996 Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours post-partum. *Am J Obstet Gynecol.* 174:975–982.
172. Lorentzen B, Drevon CA, Endersen MJ, Henriksen T. 1995 Fatty acid pattern of esterified free fatty acids in sera of women with normal and pre-eclamptic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 102:530–537.
173. Kaaja R, Tikkanen MJ, Vininika L, Ylikorkala O. 1995 Serum lipoproteins, insulin, and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant women. *Obstet Gynecol.* 85:353–356.
174. Lim K-H, Rice G, Groot CJM, Taylor R. Plasma typeII phospholipase levels are elevated in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:998-1002.
175. Witztum J. Susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative modification. *Am J Med* 1993;94:348-9.
176. Tan CE, Squires L, Caslake MJ, Bedford D, Watson TDG, McConnell M, et al. Relationship between very low and low density lipoprotein subfractions in normo lipaemic man and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;13:1839-48.

177. Austin MA, Edwards KL. Small, dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and non-insulin dependent diabetes. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:167-71.
178. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, Thomson J, Caslake MJ, Packard CJ, et al. Role of plasma triglyceride in regulation of plasma low density lipoprotein subfraction: Relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* 1994;106:241-53.
179. Chin JA, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoprotein. *J Clin Invest* 1992;89:10-2.
180. Kume N, Cybulsky MI, Gimbrone MA. Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells. *J Clin Invest* 1992;90:1138-44.
181. Gianturco SH, Eskin G, Navarro LT, Lahart CJ, Smith LC, Gotto AM. Abnormal effects of hypertriglycerolemic very low density lipoproteins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase activity and viability of cultured bovine aortic endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 1980;618:143-52.
182. Hamsten A, Eriksson P. Fibrinolysis and atherosclerosis: An update. *Fibrinolysis* 1994;8:253-62.
183. Davignon J. Pathogenesis of atherosclerosis from the lipid hypothesis to the lipoprotein hypothesis. In: Vanhoutte PM, Douste-Blazy PH, editors. *Fish oil and blood vessel wall interactions*. Ontario: John Libbey Eurotext, 1991:37-51.
184. [Bodnar LM](#), [Ness RB](#), [Harger GF](#), [Roberts JM](#) Inflammation and triglycerides partially mediate the effect of prepregnancy body mass index on the risk of preeclampsia [Am J Epidemiol](#). 2005 Dec 15;162(12):1198-206.
185. S. Ware-Jauregui, S. E. Sanchez, C. Zhang, G. Laraburre, I. B. King, M. A. Williams. Plasma lipid concentration in preeclamptic and normotensive Peruvian women. *Am J Epidemiol* 1999;67:147-55.
186. Ravi Thadhani, Meir J. Stampfer, David J. Hunter, Joann E. Manson, Caren G. Solomon and Gary C. Curhan. High body mass index and hypercholesterolemia: Risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Epidemiol* 1999;94:543-49.

187. Karl Winkler, Bright Wetzka, Micheal M. Hoffmann, Isolde Friedrich, Martina Kinner, Mannfred W. Baumstark, Hans-Peter Zahradnic, Heinrich Wieland and Winfried Marz. Triglyceride-Rich lipoproteins are associated with hypertension in preeclampsia. 2003;88:1162-66.
188. James T. Murai, Eugene Muzykaskiy and Robert N. Taylor. Maternal and fetal modulators of lipid metabolism correlate with the development of preeclampsia. 1997;46:963-7.
189. Sattar N, Bedomir A, Berry C, Shepherd J, Greer IA, Packard CJ. 1997 Lipoprotein subfractions in pre-clampsia: pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstet Gynecol.* 89:403–408.
190. [Hubel CA](#), [McLaughlin MK](#), [Evans RW](#), [Hauth BA](#), [Sims CJ](#), [Roberts JM](#) Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours post partum. [Am J Obstet Gynecol.](#) 1996;174(3):975-82.
191. [Potter JM](#), [Nestel PJ](#) The hyperlipidemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies [Am J Obstet Gynecol.](#) 1979 Jan 15;133(2):165-70.
192. [Kaaja R](#), [Tikkanen MJ](#), [Viinikka L](#), [Ylikorkala O](#) Serum lipoproteins, insulin, and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant women. [Obstet Gynecol.](#) 1995 Mar;85(3):353-6.
193. Glueck, C. J. , Fallet, R. W. and Scheel, D. Effects of oestrogenic compounds on triglyceride kinetics. *Metabolism* 1975; 24, 537-45.
194. Jayanta De, Ananda Kumar Mukhopadhyay and Pradip Kumar Saha Study Of Serum Lipid Profile In Pregnancy Induced Hypertension *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2006; 21 (2):165-8.
195. [Ray JG](#), [Diamond P](#), [Singh G](#), [Bell CM](#). Brief overview of maternal triglycerides as a risk factor for pre-eclampsia. [BJOG.](#) 2006 Apr;113(4):379-86.
196. [Mikhail MS](#), [Basu J](#), [Palan PR](#), [Furgiuele J](#), [Romney SL](#), [Anyaeibunam A](#). Lipid profile in women with preeclampsia: relationship between plasma triglyceride levels and severity of preeclampsia. [J Assoc Acad Minor Phys.](#) 1995;6(1):43-5.

197. [Baksu B](#), [Baksu A](#), [Davas I](#), [Akyol A](#), [Gülbaba G](#). Lipoprotein(a) levels in women with pre-eclampsia and in normotensive pregnant women. [J Obstet Gynaecol Res](#). 2005 Jun;31(3):277-82.
198. Fall CHD, Osmond C, Barker DJP, Clark PMS, Hales CN, Stirling Y, et al. Fetal and infant growth and cardiovascular risk factors in women. *BMJ* 1995;310:428-32.
199. [Sattar N](#), [Greer IA](#), [Galloway PJ](#), [Packard CJ](#), [Shepherd J](#), [Kelly T](#), [Mathers A](#). Lipid and lipoprotein concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction [J Clin Endocrinol Metab](#). 1999 Jan;84(1):128-30.
200. [Marceau P](#), [Biron S](#), [Hould FS](#), [Marceau S](#), [Simard S](#), [Thung SN](#), [Kral JG](#). Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. [J Clin Endocrinol Metab](#). 1999 May;84(5):1513-7.
201. Kokia E, Barkai G, Reichman B, Segal P, Goldman B, Mashiach S. Maternal serum lipid profile in pregnancies complicated by hypertensive disorders, *J. Perinat. Med.* (Germany). 1990; 18(6):473-8.