

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

**AĞIR PREEKLAMPSİDE VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME
FAKTÖRÜ, SOLUBL FMS BENZERİ TİROZİN KİNAZ-1 VE ENDOTELİN
DÜZEYLERİ VE BUNLARIN BİRBİRLERİ İLE OLAN
İLİŞKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. DEVA HAZAR

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. M. BABÜR KALELİ

DENİZLİ-2012

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

**AĞIR PREEKLAMPSİDE VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME
FAKTÖRÜ,SOLUBL FMS BENZERİ TİROZİN KİNAZ-1 VE ENDOTELİN
DÜZEYLERİ VE BUNLARIN BİRBİRLERİ İLE OLAN
İLİŞKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. DEVA HAZAR

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. M. BABÜR KALELİ

DENİZLİ-2012

Prof. Dr. M. Babür Kaleli danışmanlığında Dr. Deva Hazar tarafından yapılan “AĞIR PREEKLAMPSİDE VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ,SOLUBL FMS BENZERİ TİROZİN KİNAZ-1 VE ENDOTELİN DÜZEYLERİ VE BUNLARIN BİRBİRLERİ İLE OLAN İLİŞKİLERİ” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.28/02/2012

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI



III
Prof. Dr. Mustafa KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Çalıőmamı yönlendiren ve destekleyen danıőman hocam Sayın Prof. Dr. Babür KALELİ' ye, eğitimimde emeği geçen ve bize huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Baőkanımız Sayın Doç. Dr. Baőak YILDIRIM' a, asistanlık eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi ve yardımlarından dolayı hocalarım Sayın Prof. Dr.Erkan ALATAŐ,Doç. Dr. İ. Veysel FENKCI ve Yrd. Doç.Dr. Özer ÖZTEKİN' e ve çalışma arkadaşlarıma, bu süreçte hiçbir fedakarlıktan kaçınmaksızın yanımda olan eőime ve aileme içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ KAPAGI	I
İÇ KAPAK	II
TEŞEKKÜR	III
ONAY SAYFASI	IV
İÇİNDEKİLER	V
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VI
KISALTMA LİSTESİ	IX
ÖZET	X
ABSTRACT	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER3	
Giris	3
Normal Gebelikte Kan Basıncı Düzenlenmesi ve Hemodinamik Değişiklikler	4
Sınıflandırma	6
GEBELİK VE HİPERTANSİYON	7
1-Gestasyonel Hipertansiyon	7
2-Preeklampsi	7
3-Eklampsi	9
4-Kronik Hipertansiyon	10
5- Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi	10
Preeklampsi Olusumundaki Patofizyolojik Mekanizmalar	11
1.Arılmış Vazopressör Yanıt	11
2. Prostaglandinler	11
3.Nitrik Oksit	12
4.Endotelin	12
5.Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)	12
6.Genetik predispozisyon	13
7.İmmünolojik faktörler	13
8.İnflamatuar faktörler	14
9.Endotelyal hücre aktivasyonu	15

Preeklampside Görülen Sistemik Değişiklikle.....	16
1.Kardiovasküler Değişiklikler	16
2.Hematolojik Değişiklikler.....	17
3.Hepatik Değişiklikler.....	17
4.Serebral ve Nörolojik Değişiklikler.....	18
5.Renal Değişiklikler	18
Preeklampsinin Sınıflandırılması	19
Preeklampsi Risk Faktörleri	20
Preeklampsinin Önceden Belirlenmesi	20
Komplikasyonlar.....	24
Eklampsi.....	25
HELLP Sendromu	26
Preeklampsi ve Eklampsinin Uzun Dönem Etkileri	27
1. Kardiovasküler Hastalıklar	27
2. Renal Hastalıklar	28
3. Hepatik Hastalıklar	28
4. Beyin Lezyonları	29
Preeklampsinin Önlenmesi.....	29
Endotelin-1	33
Preeklampsi ve Anjiojenik Faktörler	34
Preeklampside Klinik Yönetim	37
1. Ilımlı (Hafif) Preeklampsinin Değerlendirilmesi.....	38
Geleneksel Tedavi Yönetimi	38
Ev Yönetimi Yerine Hastane Yönetimi	39
İzlem Protokolü	39
Ilımlı (Hafif) Preeklampside Antihipertansif İlaçlar	40
2.Ciddi (Ağır) Preeklampsinin Tedavisi	41
Gestasyonel Yasa Göre Değerlendirme	41
İntrapartum Değerlendirme	42
3.GEREÇ VE YÖNTEM	44
4.BULGULAR	46
5.TARTISMA.....	54
6.KAYNAKLAR	64

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Gebelikte Hipertansiyon Sınıflandırması.....	6
Tablo-2:Ağır preeklampsi kriterleri.....	10
Tablo-3: Anne ve fetüste preeklampsinin riskleri	23
Tablo-4:HELLP sendromu tanı kriterleri.....	27
Tablo-5: MgSO ₄ 'ın Terapötik ve Toksik Etkileri.....	43
Tablo-6: Gebelik öyküsünün gruplara göre dağılımı	46
Tablo-7: Gruplara göre yaş ortalamaları.....	46
Tablo-8: Gruplara göre kilo ortalamaları.....	47
Tablo-9: Her iki grupta sistolik kan basıncı degerlerinin dağılımı	48
Tablo-10: Her iki çalışma grubunda diastolik kan basıncı degerlerinin dağılımı	49
Tablo-11: Her iki grupta plazma VEGF seviyeleri.....	50
Tablo-12: Her iki grupta plazma Endotelin seviyeleri.....	51
Tablo-13 : Her iki grupta plazma sFlt-1 seviyeleri.....	52

SEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Preeklampatik Grupta ve Kontrol Grubunda Yaş Ortalamaları.....	47
Şekil-2: Preeklampatik Grupta ve Kontrol Grubunda Ağırlık Ortalamaları.....	48
Şekil-3: Her İki Çalışma Grubunda Sistolik Kan Basıncı Ortalamaları	49
Şekil-4: Her İki Çalışma Grubunda Diastolik Kan Basıncı Ortalamaları.....	50
Şekil-5: Preeklampatik Grupta ve Kontrol Grubunda Serum VEGF Seviyeleri.....	51
Şekil-6: Preeklampatik Grupta ve Kontrol Grubunda Serum Endotelin-1 Seviyeleri .	52
Şekil-7: Preeklampatik Grupta ve Kontrol Grubunda Serum sFms Benzeri Tirozin kinaz-1 Seviyeleri	53

KISALTMA LİSTESİ

- VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü
sFlt-1/sVEGFR-1 : Solubl fms benzeri tirozin kinaz-1
PlGF : Plasenta kökenli büyüme faktörü
IL : İnterlökin
IUGG/IUGR : İntrauterin büyüme kısıtlılığı
NO : Nitrik oksit
DIC: Dissemine intravasküler kaogülasyon
PIH : Gebeligin neden olduğu hipertansiyon
PGI2 : Prostatiklin
TXA2 : Tromboksan A2
COX : Siklooksijenaz
RAAS : Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
GFR:Glomerüler filtrasyon hızı
ADH:anridüreik hormon
ANP:Atrial natriüretik peptit
AT1-AA:Anjiotensin 1 otoantikor
PG : Prostaglandin
HELLP : Hemoliz, artmış karaciger enzimleri, düşük trombosit sayısı
ET-1 : Endotelin-1
TNF : Tümör nekroz faktörü
HT : Hipertansiyon
KDR : Kinaz insert domain bölgesi

ÖZET

Ağır Preeklampside Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü,Solubl Fms Benzeri Tirozin Kinaz-1 ve Endotelin Düzeyleri Ve Bunların Birbirleri ile Olan İlişkileri.

Amaç:Çalışmanın amacı, preeklampsi patogenezinde vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ,solubl fms benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1) ve endotelin'in rollerini ortaya koymaktır.

Gereç Ve Yöntem: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Klinigine 01.05.2011–01.11.2011 tarihleri arasında başvuran 30 preeklampitik gebe çalışmaya alındı. Aynı gebelik haftasındaki 30 normotansif gebe de kontrol grubu olarak alındı. VEGF,sFlt–1 ve endotelin düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Sonuçlar: Preeklampitik gebelerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında plazma serbest VEGF düzeyleri belirgin olarak düşüktü (3-12 pg/ml'ye karşılık 10-22 pg/ml; $p<0,05$). Preeklampitik olgularda normotansif gebelere göre plazma sFlt-1 düzeyleri ise belirgin olarak yüksekti (4789,0-9881,0 pg/ml'ye karşılık 850,0-3752,0 pg/ml; $p<0,05$). Sistolik ve diyastolik kan basıncı ile plazma sFlt-1 düzeyi arasında pozitif bir ilişki, plazma serbest VEGF düzeyi ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında negatif bir ilişki ve plazma serbest VEGF ile sFlt-1 düzeyleri arasında kuvvetli negatif bir ilişki mevcuttu. Gruplar arasında ET -1 düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı(0,18-0,30 ng/ml'ye karşılık;0,15-0,25 ng/ml).

Yorum: VEGF,Endotelin-1 ve sFlt-1'in düzeylerinin kontrol grubu ve preeklampitiklerde farklı olması, bize bu parametrelerin preeklampside etyolojik rolü olabileceğini düşündürmektedir.Azalmış serbest VEGF düzeyleri, artmış sFlt–1 ve Endotelin-1 düzeylerinin endotel hücre fonksiyonlarını bozabilmesine rağmen, her üç molekülün preeklampsi patogenezindeki spesifik rollerinin ortaya konabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Vasküler endotelyal büyüme faktörü, preeklampsi, gebelik, solubl fms benzeri tirozin kinaz-1, endotelin-1

ABSTRACT

The Levels And The Relationships Of Vascular Endothelial Growth Factor,Endotelin-1 And Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 In The Preeclamptic Pregnancies

Objective:The aim of this study is to evaluate the role of vascular endothelial growth factor (VEGF),endotelin-1(ET-1) and soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) in the pathogenesis of preeclampsia

Materials And Methods: 30 pregnant women with preeclampsia, attending to the perinatology clinics of the gynecology and obstetrics department of the medicine faculty of Pamukkale University between may 1st 2011 and October 1st 2011,were taken into the study. These preeclamptic patients were matched for gestational age with 30 normotensive pregnant women. VEGF,ET-1 and sFlt-1 concentrations were measured with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) .

Results: Preeclamptic patients demonstrated significantly lower plasma concentrations of free VEGF (3–12 pg/ml vs 10–22 pg/ml; $p < 0.05$) when compared to the normotensive pregnant women. The plasma concentrations of sFlt-1 (4789–9881 pg/ml vs 850–3752 pg/ml; $p < 0.05$) were significantly higher in the patients with preeclampsia than normotensive pregnant women. There was a positive correlation between the plasma concentration of sFlt-1 and systolic and diastolic blood pressure. There was a negative correlation between the plasma concentration of free VEGF and systolic and diastolic blood pressure. There was a strong negative correlation between the plasma concentrations of free VEGF and sFlt-1. There was significant difference between groups for ET -1 levels(0,18–0,30 ng/ml vs 0,15–0,25 ng/ml; $p < 0.05$).

Conclusion: The levels of VEGF, ET-1 and sFlt-1 in the preeclamptic patients and the control group. show that these factor may play a role in the pathogenesis of preeclampsia. Although reduced concentrations of free VEGF and increased concentrations of sFlt-1 and ET-1 might interfere with endothelial cell

function, further studies are required to clarify their specific roles in the pathogenesis of preeclampsia.

Key words: Vascular endothelial growth factor, preeclampsia, pregnancy, soluble fms-like tyrosine kinase-1, endothelin-1

GİRİŞ VE AMAÇ

Obstetrik tanı ve tedavi hizmetlerindeki büyük gelişmelere rağmen, preeklampsi; halen tüm dünyada maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir(1,2). Preeklampsinin potansiyel fetal komplikasyonları; düşük doğum kilosu, intrauterin gelişme geriliği(*IUGR*), prematur doğum ve fetal ölümdür. Maternal komplikasyonlar ise; renal yetmezlik, *HELLP* sendromu (H:Hemoliz EL:Yükselmiş karaciğer enzimleri, LP:Düşük trombosit sayısı), karaciğer yetmezliği, serebral ödem ve nadiren maternal ölümdür. Ayrıca preeklampsi geçirmiş olmanın, yaşamın ileriki zamanlarında metabolik sendromun çeşitli komponentleri ve sonuçları için predispozan olduğuna dair kayda değer kanıtlar vardır(6). Bu nedenle preeklampsiyi klinik tablo oluşmadan önce tanıyabilmek, hekime önemli bir avantaj sağlayacaktır. Çünkü hastayı preeklampside koruma veya klinik tablonun başlamasını geciktirme mümkün olacak ve bu da maternal ve neonatal sonuçlar açısından olumlu etkilere yol açacaktır.

Preeklampsinin patogenezi ile ilgili çeşitli hipotezler ileri sürülmektedir. En çok üzerinde durulan hipotezlerden biri de plasental anjiyogenezis ve gelişimin inkomplet oluşuna bağlı uteroplazental yetmezlik oluştuğudur(3,4,5). Yeterli plasentasyon çeşitli anjiyogenik ve antianjiyogenik proteinlerin hassas dengesiyle sürdürülen vaskülogenezise ihtiyaç duyar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda preeklampside anjiyogenik ve antianjiyogenik proteinlerin dolaşımdaki seviyelerinin değişmesinin endotel disfonksiyonuna sebep olduğu bulunmuştur. Bu bilgiden yola çıkılarak preeklampsinin primer olarak vasküler endotelin bir hastalığı olduğu teorisi ortaya atılmıştır ve hastalığın progresyonu yavaşlatacak tedavi modaliteleri bu konu ile bağlantılı olarak yürütülmektedir(6).

Preeklampsi etyopatogenezinde;

1.Endotelyal Disfonksiyon

2.İnflamatuar Olaylar

3.Oksidatif Stres

4.Renin Angiotensin sistemindeki dengesizlikler suçlanmaktadır.

Tüm bunların sonucunda vazokonstrüksiyon olur ve kan basıncı yükselir. Normal gebelikte periferik vazodilatasyon sonrası total vasküler direnç ve arteriyel kan basıncı azalır. Gebelik boyunca uteroplental kan akımı yaklaşık on kat artar. Vasküler endotel, sağlıklı bir yetişkinde yaklaşık 1,5 kg ağırlığındadır ve yüzeyi sürekli olarak inflamatuvar mediatörler, humoral faktörler ve gerim değişiklikleri ile karşılaşır. Arter ve arteriollerin bazal tonusu, endotel hücrelerinden düzenli nitrik oksit (NO) salınımına bağlıdır. Endotel disfonksiyonu; NO salınımındaki azalma, yıkımın artması veya vazokonstrüktör mediyatörlerin salınımındaki artış sonucu endotele bağlı vazodilatasyonun bozulması olarak tanımlanabilir. Ayrıca, endotel disfonksiyonunda hücresel adezyon moleküllerinin ekspresyonu artar ve antikoagulan özellik kaybolur (8).

Endotelin-1 (ET -1); NO etkilerine zıt olarak, ET reseptörleri ile sistemik ve koroner damarlarda güçlü vazokonstrüksiyona, monosit adezyon artışına, makrofaj aktivasyonuna, vasküler düz kas proliferasyonu ve göçüne sebep olur (9).

Endotelial hücrelerden bir vazokonstrüktör peptid olarak üretilen ET -1'in serum düzeylerinin preeklampside artıp artmadığı hala tartışmalı bir konudur. Pek çok çalışmada ET -1 serum düzeylerinin gebeliğe bağlı hipertansiyonda arttığı bulunmuştur. Khetsuriani ve ark, ET -1 düzeylerini normal gebelere göre %71 oranında artmış olarak bulmuşlar ve ET -1' in preeklampsideki düşük plasental perfüzyonu kompanse etmek için arttığını iddia etmişlerdir (10). Ancak, ET -1 düzeylerinin preeklampside artmadığını söyleyen çalışmalar da vardır. Yohko Nagai ve ark preeklampitik ve normal gebelerin böbrek biopsi örneklerinde ET -1 değişikliklerini immünohistokimyasal yöntemle incelemiş, glomerul hücrelerinde her iki grupta da ET -1 üretiminin azaldığını ve bu duruma gebeliğin kendisinin yol açtığını belirtmişlerdir (11).

Preeklampsinin patofizyolojik gelişimi çok yönlü olup temel patolojinin maternal spiral arterlerin endovasküler sitotrofoblastlar tarafından yetersiz invazyonu sonucunda geliştiği bilinmektedir. Bu olayı takiben spiral arterler, düşük kapasiteli yüksek dirençli damarlardan yüksek kapasiteli düşük dirençli uteroplental damarlara yeterince dönüşemezler. Endovasküler trofoblastların göçü gebeliğin

erken döneminde meydana geldiginden preeklampsinin klinik tablo olusmadan çok önce başladığını söylemek yanlıs olmaz.

Endotel hasarında suçlanan diğeri bir faktör de anjiogenik faktörlerdir. Preeklamptik gebeler de soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) düzeyleri yüksek tesbit edilmiştir. sFlt1 vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) ve plasental growth faktöre(PGF) bağlanarak serbest VEGF ve PGF düzeylerini düşürmektedir. VEGF endotel bağımlı bir vazodilatördür. Preeklamptik gebelerde erken dönemde sFlt 1 konsantrasyonu artmakta ve preeklampsi patogenezinde önemli rol almaktadır(30)

Preeklampside endovasküler trofoblastların yetersiz göçünün, lokal plasental hipoksi ile sonuçlandığı düşünülür. Hipoksi, in vitro trofoblast hücre kültürlerinde adezyon moleküllerinin tanımlanmasını değiştirir ve hücre differensiasyonunu azaltır. Bu değişiklikler in vivo olarak preeklamptik plasentalarda da gözlenmiştir. Uygunsuz plasental gelişim bir taraftan fetal büyüme geriliğine yol açarken diğeri taraftan maternal endotel harabiyetine yol açan faktörlerin üretimi ile sonuçlanır, bunlar da henüz tam olarak açıklanamamış preeklampsi patogenezindeki uteroplasental vasküler sistem ve sistemik maternal dolasımdaki endotelyal disfonksiyonun sonuçlarıdır. Sonraları, invazif trofoblastların VEGF, PlGF, VEGF-C ve onların reseptörlerini ürettiklerinin ortaya konması ile birlikte hastalığın patofizyolojisinde anjiogenik faktörlerin rolü üzerinde durulmuştur. Bu faktörler, preeklampside iyi tanımlanmış bir olayı, endotelyal hücrelerin aktivasyonunu başlatabilirler. Bu faktörler arasında VEGF ve onun doğal bir antagonisti olan sFlt-1 arasındaki denge ve bunların preeklamptik gebelerde gösterdikleri değişiklikler birçok araştırmacının dikkatini çekmiş; bir halk sağlığı sorunu olan preeklampsinin etyopatogenezinin ortaya koymada yararlı olabilecekleri vurgulanmıştır.

Biz de kendi çalışmamızda VEGF,sFlt-1 ve endotelin'in ağır preeklampsi hastalarındaki plazma düzeylerini ve bunların birbirleri ile olan ilişkilerini değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

Giriş

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 major nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (4, 5). Perinatal ve maternal mortalite oranı bir toplumun sağlık düzeyini gösteren güvenilir bir ölçümdür. Bu mortalite oranları ülkeden ülkeye ve aynı ülke içinde bölgeden bölgeye önemli farklılıklar gösterebilir. Perinatal mortalite nedenleri arasında preeklampsi, erken doğum, intrauterin gelişme geriliği (IUGG) önde gelen sebepleri oluşturur. Hipertansiyon gebe kadınlarda maternal-fetal morbidite ve mortalite riskini artırdığından dolayı özel bir öneme sahiptir. Hipertansiyona tüm gebeliklerin % 6- 20'sinde rastlanıp, dünyadaki hem maternal hem de perinatal mortalitenin en sık rastlanan dört sebebi arasında yer alır. Günümüze kadar yapılan çalışmalar; hastalığın patofizyolojisi, önlenmesi ve tedavisi üzerinde yoğunlaşmıştır.

Normal Gebelikte Kan Basıncı Düzenlenmesi ve Hemodinamik Değişiklikler

Gebelik sırasında kalp debisi %30-50 artar ve bu artışın %50'si sekizinci gebelik haftasında olur. Kalp debi artışı üçüncü trimester sonuna kadar giderek yavaşlayarak sürer. Debi artışına bağlı olarak vuruş hacmi ve kalp atım hızı da artar. Kalp atımı, beşinci gebelik haftasında artmaya başlar ve otuzikinci gebelik haftasında maksimum 15 -20 atım/dk artmış bulunur. Arterial kan basıncı, yedinci haftada düşmeye başlar. Oturur ya da ayakta pozisyonda sistolik kan basıncı düzenli seyrederken, diastolik kan basıncı 28. gebelik haftasında maksimum 10 mmHg düşer ve üçüncü trimesterde gebelik öncesi değerine döner. Buna karşılık sol lateral pozisyonda sistolik kan basıncı 5 -10 mmHg, diastolik kan basıncı ise 10 -15 mmHg düşer. Maksimum düşüş 24 -35. gebelik haftaları arasında olur ve terme doğru normal değerine gelir. Normal gebelikte östrojen ve progesteron artışları, eikosanoid sistem ve renin anjiyotensin-aldosteron sisteminde (RAAS) aktivasyon olur. Renin

artışı tuz ve sıvı retansiyona yol açar. Böylece, plazma hacminde %40 ve buna bağlı olarak glomerüler filtrasyon oranında (GFR) %30 -50 oranında artış görülür (12).

Vasküler tonus ve kan basıncı düzenlenmesinde RAAS önemli rol oynar. Glomerüler afferent arteriollerin giriş yerleri yakınındaki kan basıncına duyarlı jukstaglomerüler hücreler ve Henle kulpu yakınlarındaki osmotik basınca duyarlı makula densa hücreleri jukstaglomerüler apparatus olarak adlandırılır. Bu bölgeden renin salgılanır ve hipovolemi, hiponatremi gibi renal perfüzyon basıncının azaldığı durumlarda salınımı artar. Anjiotensin II, renin ve $\beta 2$ sempatomimetiklerin salınımını antidiüretik hormon(ADH) inhibe eder.

Renin, başlıca karaciğerde sentezlenen inaktif protein olan anjiotensinojeni inaktif bir protein olan anjiotensin I'e çevirir. Anjiotensin I, plasenta kaynaklı ve çeşitli dokularda bulunan anjiotensin konverting enzim ile aktif form olan anjiotensin II'ye dönüşür. Anjiotensin II, bilinen en güçlü vazokonstriktör protein olup arteriol ve prekapiller sfinkterlere güçlü etkilidir. Aldosteron salınımını uyararak böbreklerden sodyum tutulumunu sağlar. Böylece hipertansif etkisi yanında antidiüretik etkiyi sağlamaktadır.

Plasentada iki adet RAAS sistemi vardır:

1-Fetal kaynaklı plasental doku

2-Maternal kaynaklı plasental doku – Desidua Preeklampsi patogenezinde suçlanan önemli nedenlerden bir tanesi de RAAS'deki bozukluklardır. Birinci trimesterde anjiotensinojen, renin, ACE ve anjiotensin tip 2'nin desiduada sentezlendiği gösterilmiştir. RAAS östrojen, progesteron ve desidualizasyonda rol oynayan pek çok faktör tarafından kontrol edilmektedir. Normal gebelikte RAAS'nin tüm bileşenlerinin konsantrasyonu artar. Buna karşın, prostaglandin sistemindeki değişikliklerden dolayı bu güçlü maddelere karşı damar cevabı zayıflar.

Preeklampsik gebelerde anjiotensin 1 otoantikor (AT1-AA) düzeyleri artmıştır. Otoantikorlar reseptörlerine bağlanarak hücre içi kalsiyum mobilizasyonuna ve pek çok genin aktive olmasına neden olur. Sonuçta preeklampsi patogenezinde rol oynayan pek çok sistem aktive olur ve klinik semptomlar oluşur .

Sınıflandırma

Hipertansiyon, gebelikte en sık rastlanan medikal problemdir. Gebelikte görülen hipertansiyonun sınıflaması ve terminolojisi halen tartışılmaktadır. Sınıflandırma ortaya çıkan klinik tablolara göre yapılır. Amerikan ulusal yüksek kan basıncı eğitim programı gebelikte yüksek kan basıncı üzerine çalışma grubu raporunda gebeliğin hipertansif hastalıkları beş gruba ayırmıştır(7)

Tablo 1: Gebelikte HT Sınıflaması

<p>Gestasyonel Hipertansiyon KB\geq140/90 mmHg Proteinüri yok KB postpartum 12. haftaya dek normale döner Kesin tanı sadece postpartum konur</p>
<p>Preeklampsi KB\geq140/90 mmHg (20. hafta sonrasında) Proteinüri\geq300 mg/24 saat veya \geq +1</p>
<p>Eklampsi Preeklampsi tablosuna eklenen ve başka bir şekilde açıklanamayan konvulsiyonlar</p>
<p>Kronik Hipertansiyon Gebelikten önce veya 20. haftadan önce KB\geq140/90 mmHg İlk olarak 20. haftadan sonra saptanan ve postpartum 12. haftadan sonra sebat eden HT</p>
<p>Süperimpoze Preeklampsi Hipertansiflerde 20. haftadan sonra ortaya çıkan proteinüri, kan basıncında ani artış veya trombosit sayısı$<$ 100.000/mm³</p>

Gebelikte Hipertansiyon

National High Blood Pressure Education Program Working Group 2000 (Working Grup) gebelerde görülen hipertansiyonu 5 gruba ayırmıştır (13)

- 1-Gestasyonel hipertansiyon
- 2-Preeklampsi
- 3-Eklampsi
- 4-Kronik hipertansiyon
- 5-Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi

Bu sınıflandırmada hipertansiyonun başlangıç zamanının önemi vardır. Gebelikten önce gelişen hipertansif bozuklukları çok daha ciddi bir tablo olan preeklampsiden ayırmak önemlidir.

1-Gestasyonel Hipertansiyon

Gebeliğin indüklediği hipertansiyon veya geçici hipertansiyon olarak da adlandırılmaktadır. Gestasyonel hipertansiyon tanısı için daha önce hipertansif hastalığının olmadığı bilinen gebelerde, 20. gebelik haftasından sonra kan basıncı 140/90 mmHg ve/veya daha fazla değere ilk defa gebelik sırasında yükselmiş olmalı, proteinüri eşlik etmemeli ve postpartum 12.haftaya kadar kan basıncı değeri normal değerine dönmelidir. Bu yüzden gestasyonel hipertansiyon tanısı ancak doğumdan sonra mümkün olur. Epigastrik hassasiyet, trombositopeni gibi preeklampsinin diğer belirtileri gestasyonel hipertansiyona da eşlik edebilir. Belirgin proteinüri görülmeden önce eklamptik nöbetlerin %10 oranında gerçekleşebileceği gösterilmiştir (14), bu nedenle kan basıncı yükselmeye başladığında hem anne hem fetus açısından riskin olduğu bilinerek gerekli müdahalede bulunulmalıdır.

2-Preeklampsi

Preeklampsi, vazospazm ve endotelyal aktivasyona sekonder azalmış organ perfüzyonu ile karakterize gebeliğe özgü bir sendromdur. Anne ve fetus bir arada etkilenir; annede renal, hepatik, serebral ve koagülasyon sistemlerinde bozukluklara, fetusda ise gelişme kısıtlılığı, fetal distress, ölüm ve erken doğuma sebep olabilir.

Nulliparite, 35 yaşından büyük olmak, çoğul gebelik, obezite, aile öyküsü, önceki gebelikte preeklampsi öyküsü olması, pregestasyonel diabet öyküsü, kronik hipertansiyon, vasküler ve konnektif doku hastalıkları, nefropati, antifosfolipid antikor sendromu, Afrika- Amerikan ırkından olmak preeklampsi için saptanabilen bazı risk faktörleri olarak bilinmektedir (15).

Preeklampsi tanı kriterleri:

20 gebelik haftasından önce normal kan basıncı ölçüleri olan kadında bu haftadan sonra sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri ile diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde ölçülmesi 24 saatlik idrarda 30 mg ve üzerinde protein atılımı veya spot idrarda protein ölçümünde (1+) ve üzerinde olması Preeklampside hipertansiyon, olguların erken ve kesin bulgusudur. Working Grup'a göre diastolik kan basıncı sesin kaybolduğu değerdir (Korotkof faz 5). Yanlış ölçümleri önlemek için uygun kaf kullanılmalıdır (üst kol çevresinin 1,5 katı). Kan basıncı hastanın 10 dakika veya daha fazla dinlenmesini takiben oturur pozisyonda alınmalıdır. Kan basıncı ölçümünden 30 dakika öncesine kadar sigara veya kahve içilmemiş olmalıdır (16).

Proteinüri glomerüler hasarın göstergesidir. 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzeri protein saptanması, 6 saatlik veya daha fazla ara ile alınan en az 2 idrar örneğinde 1+'den fazla proteinüri olması patolojik proteinüri tanısı için yeterlidir. Yapılan çalışmalarda dipstik ile tespit edilen protein düzeyi ve 24 saatlik idrardaki protein miktarı arasında zayıf bir korelasyon vardır. Bu yüzden 24 saatlik idrarda protein miktarı proteinüri için ana belirleyici test olmalıdır (16).

2002 ACOG Şiddetli Preeklampsi Kriterleri (17):

1) En az 6 saatlik ara ile iki defa yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının 160 mmHg ve/veya daha fazla, diastolik kan basıncının ise 110 mmHg ve/veya daha fazla olması

2) 24 saatlik idrarda 5 g veya daha fazla proteinürinin olması ya da dipstik ile 3-4 (+) proteinürinin olması

3) Oligüri (≤ 400 ml/24 saat)

- 4) Serebral veya vizüel bozukluklar
- 5) Devam eden epigastrik ağrı, bulantı veya kusma
- 6) Pulmoner ödem veya siyanoz
- 7) Trombositopeni
- 8) Fetal büyüme geriliği
- 9) Serum kreatinin seviyesinde yükselme
- 10) Mikroanjiopatik hemolitik anemi

Şiddetli preeklampsi tanısı için yukarıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığını kabul etmektedir. Klinik takiplerde dipstikle 2+ proteinürinin olması veya 24 saatte 2 gr veya üzerinde olan proteinürinin şiddetli preeklampsiye işaret ettiği düşünülmektedir (15).

Preeklampsinin tedavisi doğumdur. Başağrısı, görsel bozukluklar, epigastrik ağrı konvülsiyonların başlamasının yakın olduğunu gösterir. Oligüri de istenmeyen bir bulgudur.

Şiddetli preeklampsi antikonvülzan tedavi gerektirir. Ana hedef konvülsiyonları engellemek, intrakranial hemorajiyi ve diğer organlarda görülebilecek ciddi hasarları önlemek ve sağlıklı bir fetus doğmasını sağlamaktır (15).

3-Eklampsi

Eklampsi, preeklampsi olan kadında başka bir nedenle açıklanamayan konvülsiyonların görülmesidir. Konvülsiyonlar tonik- klonik tiptedir ve doğumdan önce, doğum sırasında ve doğumdan sonra görülebilir. Konvülsiyonlar en çok doğumdan 48 saat sonra ve nulliplarlarda görülmesine rağmen postpartum 10.güne kadar görülebilir. Eklampside mortalite oranı %14 civarında iken günümüzde azalmıştır. Mattar ve Sibai 399 eklampatik hastayı değerlendirmiş ve major komplikasyonları;

- %10 Plasenta dekolmanı
- %7 nörolojik bozukluklar
- %7 aspirasyon pnömonisi

- %5 pulmoner ödem
- %4 kardiovasküler arrest
- %4 akut böbrek yetmezliği
- %1 maternal ölüm olarak tespit etmişlerdir (18)

4-Kronik Hipertansiyon

Gebelikten önce de kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde olması, 20. gebelik haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde ölçülmesi(gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda), postpartum 6. hafta sonrasında da kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde olması gebelerde kronik hipertansiyon kriterleridir (5).

Gebelikte kronik hipertansiyonu olan kadınlarda süperempoze preeklampsi, dekolman plasenta, fetal gelişme geriliği ve prematürite riski artmıştır .

5- Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi

Hipertansif gebede 20.gebelik haftasından sonra başlayan proteinüri (300 mg/24 saat) ya da gebeliğin 20. haftasından önce hipertansiyon ve proteinüri bulunan gebede proteinüride veya kan basıncında ani artma veya trombositlerde ani düşüş $<100000/\text{mm}^3$, AST ve ALT düzeylerinde anormal yükselme süperimpoze preeklampsi tanısı koydurur. Anne ve fetus açısından tek başına hipertansiyon ve preeklampsiye göre daha kötü bir prognoza sahiptir (19).

HELLP Sendromu

Hemoliz, yükselmiş karaciğer enzim düzeyleri ve düşük trombosit seviyesi ile karakterize klinik sendromdur. Mortalite ve morbiditesi yüksek seyreden bir şiddetli preeklampsi alt grubu olarak sınıflandırılan klinik durumdur.

Tanı Kriterleri (20);

1. Hemoliz:

- Anormal periferik kan yayması
- Artmış bilirubin(>1.2 mg/dl)
- Artmış laktik dehidrogenaz (>600 IU/L)

2. Artmış karaciğer enzimleri (SGOT yükselişi 72 IU/L veya daha fazla)

3. Trombositopeni (Trombosit sayısı $<100.000/\text{mm}^3$)

Preeklampsi Patofizyoloji

Preeklampsi-eklampsi patofizyolojisinin temeli vazospazmdır. Bu görüş ilk kez Valhard (21) tarafından öne sürülmüş ve Hinselmann (22), Landesman ve ark.(23) bunu doğrulayan gözlemler yapmışlardır. Günümüzde, damar endotel hasarı ve vazospazmın preeklampsi patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Damar endotel hasarı ve vazospazm oluşumunda artmış presör yanıt, prostoglandinler, nitrik oksit (NO), endotelin, vasküler büyüme faktörü, genetik predispozisyon, immünolojik faktörler, inflamatuvar faktörler ve sonuçta endotelial hücre aktivasyonu ile yakın ilişki gösterilmiştir.

1-Artmış Vazopressör Yanıt

Gant ve arkadaşları anjiotensin II'ye karşı artmış vasküler duyarlılığın gebeliğin indüklediği hipertansiyonun başlangıcından önce varolduğunu açıkça göstermişlerdir (24).

Bir çalışmada gebe olmayan kadınlar, preeklampitik olmayan normal gebeler ve preeklampitik gebelerde anjiotensin düzeylerini, renin anjiotensin sistemi komponentlerinin mRNA' larını ve uterus fundusunda reseptör bölgelerini karşılaştırılmış, gebe olmayan grupta uterin plasental yatakta anjiotensin 2 peptid düzeyleri ve anjiotensinojen, anjiotensin konverting enzim, anjiotensin reseptör tip 1 ve tip 2, mRNA ekspresyonunu normal gebelerden daha düşük düzeyde olduğunu göstermişlerdir. Preeklampitik grupta ise anjiotensin düzeyi, renin düzeyi ve anjiotensin converting enzim mRNA ekspresyonu normal gebelere oranla belirgin olarak yüksek bulunmuştur (25).

2- Prostaglandinler

Normal gebelikle karşılaştırıldığında preeklampside, prostasiklin ürünlerinin anlamlı düzeyde düştüğü ve tromboksan A2'nin anlamlı düzeyde arttığına dair kanıtlara rastlanmıştır. Preeklampitik kadınlarda tromboksan yükselmekte ve prostasiklin ve prostaglandin E2 düşmekte, sonuçta vazokonstriksiyon ve infüze edilen anjiyotensin II'ye duyarlılık gelişmektedir.

Preeklampsi, prostaglandinin uygunsuz şekilde artan yıkımı ve üretimini, azalan sentezini veya salınımını ya da her iki durumun birlikteliğini takiben ortaya çıkabilir (15).

3-Nitrik Oksit

Endotel hücreleri tarafından L-arginin'den sentezlenmektedir. Gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların etyolojisinde yokluğunun veya azalmış konsantrasyonunun rol oynayabileceği güçlü bir vazodilatatördür.

Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklarda, NO'nun yokluğu veya azalmış konsantrasyonunun rolü düşünülmektedir. Conrad ve Vernier (26) NO geri çekilmesinin, gebe hayvanlarda preeklampsiye benzer bir klinik tablo oluşturduğunu göstermişlerdir. NO yıkım ürünlerinin, preeklampitik kadınlarda arttığı ve bunun uteroplasental ünitedeki azalmış kan akımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27). Morris ve ark. NO konsantrasyonundaki değişikliklerin hipertansiyonu kışkırtan bir olaydan çok hipertansiyonun sonucu olduğunu düşünmüşlerdir (28) .

4-Endotelin

Endotelinler güçlü vazokonstriktördürler ve endotelin-1 insan endoteli tarafından sentez edilen tek türleridir. Plazma endotelin-1 doğum eyleminde olan veya olmayan normotansif kadınlarda artar ve hatta preeklampitik kadınlarda bile yüksek seviyeler bildirilmiştir (15).

5-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

VEGF glikozillenmiş glikoproteindir ve endotelyal hücreler için seçici mitojeniktir. Vaskülogenezde ve mikrovasküler permeabilite kontrolünde önemlidir. VEGF insan plasentasında bulunmaktadır. VEGF'nin serum seviyeleri gebeliğin ilk yarısında gebeliğin karakteristik özellikleri olan trofoblast ve uterin vasküler olaylarla eş zamanlı olarak yükselir.

Preeklampsi gebelerin serumlarında yüksek olduğu bildirilmiştir, ayrıca artmış uteroplasental damar direncine paralel olarak VEGF'de artış tesbit edilmiştir.

Uteroplental kan akımını normale çevirmeye çalışan bir kompensatuar mekanizma olduğu düşünülmektedir (28).

6-Genetik predispozisyon

Genetik predizpozisyon preeklampsi patogeneğinde önemli yer tutmaktadır. Preeklampsi ve eklampsinin kalıtsal olabileceği yönünde çalışmalar vardır. Anne ve kızkardeşte preeklampsi varlığında preeklampsi görülme riski artar. Killpatrick ve ark. (29), multifaktöriyel kalıtımın rolünü göstermiş; ancak Hayvard ve ark. bunu doğrulamamıştır (31).

Preeklampsi oluşumunda genetik faktörlerin etkili olduğu genel anlamda kabul görmeye birlikte, genetik geçiş paterni tam olarak gösterilememiştir. Kan basıncının düzenlenmesi, plasantasyon, spiral damarların yeniden yapılanması, oksidatif stres ve endotel hücre fonksiyonlarında rol alan pek çok gen aynı zamanda preeklampsi oluşumundan sorumlu genler olarak da yorumlanabilir.

2008 de yapılan bir çalışmada yaklaşık 22 000 gen taraması yapılarak preeklampsi gebelerdeki plasental gen ekspresyonu incelenmiş ve özellikle immün sistem, inflamasyon, oksidatif stres ile bağlantılı olan 58 genin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (32). Maternal ve fetal genler, çevresel faktörler ve bunlar arasındaki ilişki preeklampsiye eğilimin ortaya çıkmasında etkili olabilecek faktörler olarak düşünülebilir.

7-İmmünolojik faktörler

Preeklampside, bağışıklık sisteminin aktivasyonu söz konusudur. Nötrofil, monosit, makrofaj, NK hücreler, CD4+, CD8+ T hücreler aktive olmuştur. Normal gebelikte maternal dolaşıma bırakılan nekrotik trofoblastlar makrofaj veya dentritik hücreler tarafından fagozite edilir ve bu hücreler TNF- α , IL-12 ve IFN-c ve tip1 sitokinler salgırlar. Buna ilave olarak, nekrotik endotel hücrelerini de uyarak ICAM-I ekspresyonunu ve monositlerin endotele adezyonunu artırırılar.

Normal gebeliklerde T-helper 1 ve T helper-2 lenfosit dengesi Th2 lehinedir. Bu denge sitotoksik Th1 sitokinlerin olumsuz etkilerini baskılayarak, fetal

allografta yönelik maternal immün toleransın oluşmasına olanak sağlar. Preeklampside ise Th1 hücrelerin aktivasyonu Th2'lerden daha fazladır. Dolayısıyla Th1/Th2 dengesi Th1 lehine değişir ve Th1 lenfositlerin salgıladıkları sitokin seviyeleri preeklampitik olguların plazmalarında yüksektir. Th1 hücrelerin salgıladıkları sitokinler de plasenta oluşumu ve endotel fonksiyonları açısından olumsuzluklara neden olarak preeklampsi tablosunun ortaya çıkmasına yol açabilirler (33).

8-İnflamatuar faktörler

Preeklampsi ile ilişkili endotelial hücre disfonksiyonunun “normalin generalize düzensizlik durumu, gebeliğin generalize maternal intravasküler adaptasyonu” sonucunda meydana gelebileceğini öne sürmüştür. Bu hipotezde preeklampsi, maternal dolaşımdaki aktif lökositlerin abartılı durumuna bağlı bir hastalık olarak değerlendirilmektedir.

Desidua'da aktive olduğunda zararlı maddeler salgılayabilecek bol miktarda hücre mevcuttur. Bunlar daha sonra endotelial hücre yaralanmasını kışkırtan mediatörler olarak işlev görürler. Özetle, tümör nekrozis faktör-alfa(TNF- α) ve interlökinler içeren sitokinler preeklampsi ile ilişkili oksidatif strese katkıda bulunabilirler. Serbest oksijen radikalleri kendiliğinden artan lipid peroksidlerin oluşumuna yol açarlar ki, bu durum sırasıyla endotel hasarına sebep olan toksik radikallerin üretimine zemin hazırlarlar. Bu tip bir hasar nitrik oksitinin endotel hücrelerce üretimini azaltır ve prostaglandin dengesini bozar. Oksidatif stresin preeklampsi üzerindeki etkisini gösteren bu tip gözlemler, gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların önlenmesinde, antioksidan tedavinin potansiyel yararlarına yönelik ilgiyi artırmıştır. Antioksidan örnekleri arasında E vitamini(α - tokoferol), C vitamini (askorbik asit) ve alfa-karoten sayılabilir (15).

Plasenta kaynaklı oksidatif stres artışının nedeni, spiral arter yapılanmasında problemler sonucu ortaya çıkan hipoksi ve iskemi-reperfüzyon tipi hasardır. Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller lipid peroksidasyonuna, protein ve DNA'da hasara neden olur. Serbest radikaller trofoblastlarda apoptosiste artışa yol açar ve preeklampitik gebelerin plasentalarında

da apoptoside artış gösterilmiştir. Serbest radikaller sistemik dolaşıma katılarak tüm vücutta damar endotelinde lipid peroksidasyonuna ve yaygın oksidatif hasara yol açarlar (34).

Sitokinler hücre fonksiyonları üzerine etkileri olan düzenleyici moleküllerdir. Materno-fetal bileşkede bulunan hücrelerde dengeli ve düzgün sitokin ekspresyonu plasentanın normal oluşum ve gelişimi için gereklidir. Sitokinler aynı zamanda endotel fonksiyonlarını düzenleyen moleküllerdir.

Preeklampsi etiolojisinde rol alan iki temel odak, plasenta oluşumu ve yaygın endotel hasarı, sitokinlerin etki alanı altındadır. Dolayısıyla sitokin salınım ve fonksiyonlarındaki bozukluk veya dengesizlikleri ile preeklampsi oluşumu arasında önemli bağlantılar olabilir.

9-Endotelial hücre aktivasyonu

Preeklampsi patogenezi derinlemesine anlayabilmek için, endotel hücre aktivasyonu temel nokta olarak gözükmektedir. Preeklampsi, fetoplazental hipoperfüzyonla sonuçlanan spiral arterlerin trofoblastik invazyonunun, immunolojik olarak yönlendirilen bir yetersizliğidir. Bunları sonucunda maternal dolaşıma faktör veya faktörlerin salınımı gerçekleşir. Endotel hücre fonksiyonunda yaygın değişiklikler sonucu, preeklampsi klinik sendromu ortaya çıkar.

İntakt endotelin, antikoagulan özellikleri vardır ve vasküler düz kasların agonistlere yanıtını yumuşatır. Diğer yandan hasarlı bir endotel, koagulasyonu destekleyici yönde endotel hücrelerini aktive eder ve vazopressör ajanlara karşı duyarlılığı artırır. Preeklampside, endotelial aktivasyonun sonraki kanıtları arasında, glomerüler kapiller endotel morfolojisindeki karakteristik değişiklikler, artmış kapiller permeabilite ve böylesi bir aktivite ile ilişkili maddelerin artmış kan düzeyleri sayılabilir.

Preeklampsi, uteroplazental iskemi, endotelial disfonksiyon ve aktive olmuş koagulasyon ile karakterize multifaktöryel bir patolojidir. Preeklampside temel problem, patofizyolojinin tam olarak anlaşılabilmesidir.

Üzerinde durulan nokta, plasentada tamamlanmamış trofoblastik invazyondur. Normal gebeliklerde plasental yataktaki spiral arterlerin elastik lamina ve orta düz kas tabakaları, trofoblastlar tarafından doldurulur. Bu değişim 20.gebelik haftasına kadar tamamlanır. Böylece uterin spiral arter çapları artar ve vazokonstriktif yetenekleri azalır. Plasental yatağın perfüzyonunu artırmak için gerçekleşir (15).

Endotel hasarında suçlanan diğer bir faktör de anjiogenik faktörlerdir. Preeklampitik gebelerde soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) düzeyleri yüksek tesbit edilmiştir.sFlt1 vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) ve plasental growth faktöre(PGF) bağlanarak serbest VEGF ve PGF düzeylerini düşürmektedir. VEGF endotel bağımlı bir vazodilatördür. Preeklampitik gebelerde erken dönemde sFlt 1 konsantrasyonu artmakta ve preeklampsi patogenezinde önemli rol almaktadır(30)

PREEKLAMPSİDE GÖRÜLEN SİSTEMİK DEĞİŞİKLİKLER

Kardiovasküler Değişiklikler

Eklampsi ve preeklampsinin klinikteki asıl yüzü hipertansiyondur. Kan basıncı kardiak debi ve periferel direncin ürünüdür. Kardiak debi normal gebeliklerin 1. trimestrinde artarak gebelik dışı düzeylerin %30 -50 daha fazlasına ulaşır. Gebeliğin geri kalanında bu artmış output sürdürülür. Preeklampsili hastalarda bu artış daha da yükselerek sürdürülür.

Normal gebelikte total periferel direnç %25 azalmışken preeklampside artmıştır (35).

Periferel vasküler direncin bu artışı preeklampsideki kan basıncı artışının asıl sebebidir.

Hematolojik Değişiklikler

Normal gebelikte, total kan hacmi 2. trimestr sonlarında %50 oranında artar. Bu artışın sebebi eritrosit artışından daha ziyade plazma genişlemesidir. Preeklampside kan hacmi genişlemesi normale göre daha azdır (%16). Bundan

dolayı preeklampside oluşan hemokonsantrasyon regional perfüzyon azalması ile sonuçlanabilir. Klinik olarak hematokrit artışı preeklampsi şiddetini artırır (36).

Sıvı tedavisi ile intravasküler alan genişletilmeye çalışılmalı, pulmoner wedge basınç artırılmalı ve pulmoner ödem sebebi olabilecek kapiller sızıntı azaltılmalıdır. Vazospazm preeklampsi patofizyolojisinin bir parçasıdır ve olası sonucu endotelial hasardır. Bu endotel hasarı preeklampsiye eşlik eden mikroangiopatik hemolizin (ki, sonuçta trombositopeni, anemi, eritrositlerde fragmantasyon) sebebi olabilir (37).

Preeklampsi; fibronektinin yüksek düzeyleri, AT3'ün düşük düzeyleri ve alfa2-antiplasminin düşük düzeyleri ile bağlantılıdır. Bu değerler; endotelial hasarı (yüksek fibronektin), pıhtılaşma (düşük AT3) ve fibrinolizisi (düşük alfa2-antiplasmin) yansıtır (38). Bu faktörlerin düzeylerindeki değişiklikler kronik HT ile preeklampsiyi ayırt etmede yardımcı olacaktır (39).

LDH eritrositlerde yüksek konsantrasyonlarda mevcut olduğundan, yükselmesi hemoliz işaretidir. Preeklampside hiperkoagulabilite olmaktadır. Protrombin zamanı, faktör 2, 5, 10 gibi pıhtılaşma faktörleri artmış ve fibrinojen azalmıştır. Preeklampside trombosit sayısından bağımsız olarak kanama zamanında uzama olduğu tesbit edilmiştir. Bu nedenle preeklampside hem trombosit sayısında azalma hem de trombosit fonksiyonunda bozulma vardır.

Trombositlerden salınan betatromboglobülinlerde artma, trombosit yarılanma ömründe kısalma ve megatrombositlerin periferik kanda görülmesine preeklampitik gebelerde sık rastlanmaktadır (35). Preeklamptiklerde PGI2 etkisinin azalması nedeniyle trombosit kümeleşmesi artar.

Hepatik Değişiklikler

Ağır preeklampside karaciğer fonksiyonu anlamlı olarak değişebilir. ALT ve AST yükselebilir. Hiperbilirubinemi özellikle hemoliz varlığında olabilir. Özellikle üst karın ağrısı olan hastalarda hepatik hemorajiye bağlı subkapsüler

hematom olabileceği düşünölmelidir. Eklampsi nedeniyle ölen hastaların otopsilerinin %60' ında karaciğer de gözle görölebilen lezyonlar tesbit edilmiştir.

Serebral ve Nörolojik Değişiklikler

Preeklampitik gebelerde ciddi başağrısı, görme bozuklukları, hipereksitabilite, hiperrefleksi içeren nörolojik bulgular karışımıza çıkabilir. Preeklampsinin en ciddi komplikasyonu olan eklampsi tonik klonik konvülsiyonlarla karakterize bir durumdur ve genelde intrakranial hemoraji ile birlikte (47).

Serebral patoloji iki teori ile açıklanabilir. Bunlar; dilatasyon ve vazospazm teorisidir. Kan basıncı artmasına bağı ilk olarak vazokonstriksiyon olmaktadır. Sonrasında, otoregölasyon üst sınırına ulaşınca serebral vazodilatasyon olmakta ve bunu lokal hipoperfüzyona bağı interstisyel ya da vazojenik ödem takip etmektedir. Vazospazm teoriye göre; ağır preeklampsinin neden olduğı iskemi, sitotoksik ödem ve infarkt serebral overregölasyona neden olmaktadır. Bütün bu bulgular eklampitik konvülsiyonlarda hipertansif ensefalopatinin ana rol oynadığını göstermektedir.

Renal Değişiklikler

Normal gebelikte GFR artmıştır. Ancak preeklampside artmış vazospazm nedeniyle GFR ve renal kan akımı azalmıştır. Normalde serum kreatininin düşük olmasına rağmen bu düşüş preeklampitiklerde olmamaktadır. Hemokonsantrasyona ve renal kan akımının azalmasına bağı oligüri gelişebilir. Nadiren persistan oligüriye bağı akut tübuler nekroz gelişebilir.

Preeklampitik ve eklampitik hastalarda böbreklerde oluşan değişiklikler diğere hipertansif ve böbrek hastalıklarından farklıdır. Preeklampside glomerüller, tübuler, arterioler değişiklikler olmaktadır. Bazı yazarlar tarafından glomerüller lezyonlar patognomonik olarak kabul edilmektedir (48).

Glomerüller Değişiklikler: Glomerüllerde pek çok karakteristik lezyon oluşmaktadır. Glomerül hacmi hafif azalmıştır. Glomerüller top proksimal tubul içine uzanmış ve glomerül kapillerin lümeni daralmıştır. Mikroskop altında sitoplazmik

hacimleri arttığı ve lipid damlacıkları içerdikleri için endotel ve mezengial hücreler ayırt edilememektedir.

Patolojik primer değişiklik endotel hücrelerinde olmaktadır. Bu hücreler glomerül kapiller duvarını döşemektedir. Preeklampside endotel hücreleri hacim olarak artarak kapiller lümeni tıkarlar. Sitoplazmalarında elektrodens moleküller vardır. Bazal membran incelmıştır ve elektrodens moleküller içermektedir. Epitel hücre podositleri değişmemiştir. Buna “glomerüler kapiller endoteliozis” denmektedir. Glomerüler lezyonlar preeklampsi için patognomonik değil ancak karakteristiktir. Klinik glomerüler hasarla orantılıdır.

Doğumdan sonra glomerüler lezyonlar düzelmeye başlar ve 5 -10 hafta sonra tamamen düzelir. Glomerüler lezyonlar hipertansiyondan çok proteinüri ile ilişkilidir.

Diğer değişiklikler: Renal tübüler değişikliklere glomerüler değişikliklerden daha az rastlanır. Proksimal tübül genişler ve epitelyum incelir. Tübüler nekroz olur. Jukstaglomerüler apparatus genişler. Renal tübüllerde hyalin depozitleri birikir. Uzamış ağır proteinüride yağ depozitleri görülebilir.

Preeklampsinin Sınıflandırılması

Preeklampsinin iki formu vardır:

1-Hafif preeklampsi

2-Ağır preeklampsi

Hafif Preeklampsi Kriterleri :

KB: 140/90 -160/110 mmHg arasında, Proteinüri<5gr/24 saat veya <+3 (6 saat ara ile bakılan rasgele idrar örneğinde)

Tablo2 :Ağır Preeklampsi Kriterleri (2002 ACOG)

KB \geq 160/110 mmHg

Proteinüri \geq 5gr/24 saat veya 6 saat aralık ile rastgele alınan iki idrar örneğinde \geq +3 Oligüri: 500ml/24 saat veya daha az

Serebral veya görsel rahatsızlıklar

Pulmoner ödem veya siyanoz
Epigastrik veya sağ üst kadrın ağrısı
Karaciğer fonksiyon testlerinin bozulması
Trombositopeni
IUGG

III. PREEKLAMPSİ RİSK FAKTÖRLERİ

- Daha önceki gebeliğinde preeklampsi veya eklampsi hikayesi
- Nulliparite
- İleri anne yaşı (40 yaş üstü)
- Çoğul gebelik
- Kronik hipertansiyon
- Kronik renal hastalık
- Genetik (anne ve/veya kızkardeşte preeklampsi öyküsü varsa, risk artar.)
- Diabetes mellitus
- Antifosfolipid sendromu
- Non-immun hidrops fetalis
- Gestasyonel trofoblastik hastalık
- Afrika- Amerikan ırkı
- Vasküler ve konnektif doku hastalıkları, nefropati
- 18-24.gebelik haftaları arasında anormal uterin doppler kan akımı

V. PREEKLAMPSİNİN ÖNCE DEN BELİRLENMESİ

Preeklampsinin önceden tahmini için bazı testler kullanılmaktadır:

1- Kan basıncı ölçümü: Kan basıncı; alet, obezite, anksiyete, dinlenme süresi,ölçen kişi, pozisyon ve sigara içimi ile etkilenir. 9.-20. gebelik haftaları arasında 983 gebeyi kapsayan bir çalışmada diastolik kan basıncı 85 mmHg ve üzeri olan gebelerde spesifite %95, pozitif prediktivite %39 olarak bulunmuştur(40).Bu yüzden tek başına kan basıncı ölçümü tarama testi olarak kullanılmamalıdır.

2- Anjiotensin infüzyon testi: Bu testte diastolik kan basıncında 20 mmHg artış oluşana kadar anjiotensin 2 infüzyonu yapılır. 8 ng/kg/dk' dan az

infüzyona gerek duyan kadınlar preeklampsi için risk altındadır. %20-40 arasında pozitif prediktif değeri vardır. Test ilk kez Assali tarafından uygulanmıştır. Zaman alıcı ve komplike olması uygulama açısından güçlük oluşturur. Yanlış negatiflik oranı yüksektir. Klinik pratikte kullanımının yeri günümüzde yoktur.

3- Roll-over testi: İlk kez Gant ve ark. sol yan olarak yatırdıkları 28-32 haftalık gebeleri sırt üstü yatırıp diastolik kan basınçlarını ölçmüşler, bu manevra ile 20 mm hg ve daha fazla yükselmeyi pozitif kabul etmişlerdir. Pozitif test bulgusu olan kadınların çoğu sonradan gebeliğe bağlı hipertansiyon geliştirmişlerdir. Sensitivite %0-90, spesifite %24-91, negatif prediktif değer %85-90 bulunmuştur. Preeklampsi gelişen kadınlarda ise pozitif prediktif değer %33'tür (Dekker ve ark. 1990). Roll-over testi basit olmakla beraber prediktivitesi düşük bir testtir.

4- Serum ürik asit tayini: Preeklampside renal damarlarda vazospazm ve glomeruler fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak maternal kanda ürik asit artar. Sibai ve ark.(1990) ürik asit yüksekliğinin hastalığın şiddeti ile korele olduğunu ve bu değerlerin perinatal sonuçlarla ilişkili olmadığını göstermiştir(44). Williams(2002) serum ürik asit düzeyinin preeklamptik ve gebelik hipertansiyonu olan olgularda yükseldiğini, ancak maternal ve fetal komplikasyonların ağırlığını göstermede iyi bir prognostik faktör olmadığını göstermiştir(43)

5- Fibronektin düzeyi: Fibronektin endotelin bazal tabakasında bulunan ve endotel hasarı ile miktarı artan bir maddedir. Preeklampsi patogeneğinde endotel hasarına bağlı olarak yükseldiği düşünülmektedir. Paalberg ve ark.(1998) 347 sağlıklı nullipar kadında 2. trimester fibronektin seviyelerini ölçmüş ve testin duyarlılığını %69 ve pozitif prediktif değerini %12 bulmuştur. Xiong ve ark. (2001) plazma fibronektin düzeyinin preeklampside özellikle fetal büyüme geriliği gelişmişse anlamlı olarak yükseldiğini göstermiştir(46). Ayrıca fibronektinin gebelik kan basıncıyla ilgili olduğu, preeklampsi gelişen kadınlarda 16. gebelik haftasında bile daha yüksek olduğu ve organ tutulumu olan vakalarda daha da yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir(45).

6- Plasma antitrombin III düzeyi: Antitrombin 3 serin proteaz inhibitör ailenin bir üyesi olup karaciğerde sentezlenir. Trombine bağlanarak trombinin

fibrinojen üzerine etki etmesini engeller. Ayrıca faktör 10 ve 12'yi inhibe ederek antikoagulan etki oluşturur. Yapılan çalışmalarda preeklampitik gebelerde antitrombin 3 düzeyinin belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak bu düşüş hastalığın ağırlığının belirlenmesinde önemlidir ve geç bir bulgudur. Bu yüzden erken tanı testi olarak kullanımını uygun değildir(15).

7- İdrar kalsiyum ölçümü: Preeklampsi ile hipokalsiüri birlikteliği bir çok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca kalsiyumun diyetle alımındaki yetersizlik preeklampsi patogeneğinde suçlanmıştır(47). Preeklampitik gebelerde idrar kalsiyumu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak günümüzde daha geniş randomize kontrollü araştırmalara ihtiyaç vardır.

8- Üriner kallikrein atılımı: Kallikrein vazospazma yol açan ve kan basıncını düzenleyen bir peptiddir. Kallikrein azalmış atılımının preeklampsi oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir. Testin prediktif değerini yüksek bulan çalışmalar yanında bu bulguları desteklemeyen çalışmalar da vardır(15)

9- Atrial natriüretik peptid(ANP) düzeyi: Atrial natriüretik peptid atriumların salgılanır. Tuz ve su tutulumunu artırarak renin aldosteron sentezini azaltır. Sonuçta vazokonstrüksiyonu inhibe eder. Preeklampitik gebelerde atrial natriüretik peptid artışını gösteren çalışmalar vardır. ANP'nin preeklampitik gebelerde hipertansiyonu engellemek için artığı düşünülmektedir(48).

10- Oksidatif stress markerlarının myokardial hücrelerinden aktivitesi ve düzeyi: Gebelik, plasental mitokondrial aktivitenin arttığı, özellikle süperoksit anyonları olmak üzere reaktif oksijen türlerinin artışının izlendiği oksidatif stresin arttığı bir durumdur. Preeklampsi ise bu reaktif oksijen ürünlerinde aşırı artışın olduğu bir durumdur. Oksidatif stress markerları arasında malonilaldehid, demir , trigliseridler, serbest yağ asitleri, lipoproteinler vardır(15).

11- İmmünolojik faktörler: İmmün hücrelerden çeşitli mediatörler salgılanarak allograftın reddi önlenmeye çalışılır. Preeklampitik kadınlarda bu mediatörlerin çoğu yükselmiştir (interferon, interlekinler, TNF). Preeklampitik

hastalarda TNF α , İnterlökin-1 ve İnterlökin-10 deęerlerinin yükseklięi ve bu yükseklięin de, preeklampside global endotel disfonksiyonu ile iliřkili olduęu ve plasental hipoksiye yol açtıęı dūřunūlmūřtur(50). Yine interlökin-4 dūzeyinin ilk trimesterde normotansif kadınlarda yūysek olduęu, ancak gebelięin 2. yarısından itibaren yūyseklięinin preeklampsi ile iliřkili olduęu gōsterilmiřtir(49).

12- Plasental peptidler: Placenta kaynaklı çok sayıda peptid bulunmaktadır.PAP-A , HPL, Pregnancy spesifik beta 1 glikoprotein(SP1) dūzeylerinin 17. hafta gibi erken 2. trimesterde azalmıř dūzeyi preeklampsi ile iliřkili bulunmuřtur. İnhibin-A ve Aktivin-A, plasentadan salgılanan dimerik glikoproteinlerdir ve preeklampitik ve gebelik hipertansiyonu olan kadınlarda serum seviyeleri anlamlı olarak artmıřtır(51-54) Bir çalıřmada da serum İnhibin-A dūzeyinin preeklampitik ve gebelik hipertansiyonu olan grupta kontrol grubuyla anlamlı bir fark gōstermedięi ancak fetal būyūme gerilięi olan olgularda kontrol grubuna gōre anlamlı olarak yūysek olduęu izlenmiřtir(55).

Leptin adiposit kōkenli bir hormondur. Plasental trofoblastlarca da salgılandıęı gōsterilmiřtir. Aęır preeklampside leptin gen ekspresyonu artar. Maternal leptin seviyesinin ortalama kan basıncı ile iyi korele olduęu, ayrıca fetal geliřme gerilięi olan preeklampitik gebelerde geliřme gerilięi olmayan preeklampitik gebelere gōre daha yūysek dūzeyde olduęu gōsterilmiřtir(57). Ancak Tomaselli ve ark.(2004) leptin dūzeyi ile preeklampsi geliřmesi arsında hiçbir iliřki gōsterememiřtir(56).

13- Homosistein: Yapılan birçok çalıřmada plazma homosistein dūzeyinin preeklampitik kadınlarda yūysek olduęu gōsterilmiřtir (58-61).Artmıř homosistein dūzeyi ile spontan dūřuk, fetal būyūme gerilięi ve nōral tūp defekti riski artar. Son çalıřmalarda preeklampsi hiperhomosisteineminin bir komplikasyonu olarak gōrūlmektedir.Erken tarama testi olarak henūz protokolda yer almamaktadır ve geniř arařtırmalara gereksinim vardır.

14- Doppler Ultrasonografi Kullanımı: Gūnūmūzde prenatal olarak fetustaki patolojilerin saptanması perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltmıřtır. Renkli Doppler Ultrasonografi noninvaziv tekrarlanabilir bir inceleme yōntemidir.

Gebelik sırasında uteroplasental ve fetal dolaşımdaki fizyolojik ve patolojik değişikliklerin gösterilmesinde yardımcıdır. Bewley (1991) ve Chapel (1998) uterin arter impedansının 2. trimesterde ölçümünü, preeklampsinin erken taranması amacıyla kullanmışlardır. Doppler kullanma sebepleri ise preeklampitik hastalarda yetersiz trofoblastik invazyon ve uteroplasental kan akımda azalma olduğunun düşünülmesidir(15).

Doppler Ultrasonografi preeklampitik gebelerde ve fetal gelişme geriliğinde yaygın olarak kullanılır Schwarze ve ark. (2005) 23-26. haftalar arası uterin arter Doppler bulgularının preeklampsi, fetal gelişme geriliği, plasenta dekolmanı gibi gebeliğin kötü sonuçlarını önceden belirlemede prediktif olduğunu göstermiştir(62).Ancak 2. trimester Doppler ultrasonografinin düşük risk grubunda olan gebelerde gebelik komplikasyonlarını ve dolayısıyla preeklampsiyi saptaması düşük pozitif prediktif değere sahiptir. O yüzden yüksek risk grubunda olan gebelerde kullanımı önerilmektedir(63).

Komplikasyonlar

Preeklampsinin baslıca riskleri Tablo-3’de gösterilmiştir.

Tablo-3: Anne ve Fetüste Preeklampsinin Riskleri

Serebral Hemoraji

Kortikal Körlük

Retina Dekolmanı

Hepatik Rüptür

Dissemine İntravasküler Koagülasyon (D.I.C.)

Pulmoner Ödem

Akut Renal Kortikal/Tübüler Nekroz

Ablasyo Plasenta

Maternal Ölüm

İntrauterin Gelişme Geriligi (I.U.G.G.)

Fetal Asfiksi

Perinatal Ölüm

Prematürite (prematürite ile ilişkili olarak respiratuar distress sendromu, intraventriküler hemoraji, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit, konvülziyonlar görülebilir.)

Oligohidramnios

Eklamptik konvülziyonlar

HELLP Sendromu

EKLAMPSİ

Eklampsisi; generalize ödem, hipertansiyon ve konvülsiyonlarla karakterize bir hastalıktır. Gebelikteki konvülsiyonlar aksi ispatlanana kadar eklampsisi olarak değerlendirilmelidir.

Eklamptik hastalarda %20 -54 ağır hipertansiyon ($\geq 160/110$ mmHg),%30 -60 hafif hipertansiyon ($140/90 -160/110$ mm Hg) vardır ve %16 hastada ise hipertansiyon yoktur.

Otuzikinci gebelik haftasından küçük eklampside ağır hipertansiyona daha sık rastlanmaktadır (66). Otuzikinci haftadan sonra eklampsisi gelişen gebeliklerde,%10 hipertansiyon yoktur (67). Eklampsisiye genelde proteinüri eşlik etmektedir. 389 eklamptik gebede yapılan çalışmada %48 proteinüri ($\geq 3+$) tespit edilmiştir. Pek çok klinik semptom eklampsisi tanısını koymada yardımcıdır. Persistan oksipital ya da frontal baş ağrısı, bulanık görme, fotofobi, epigastrik ve/veya sağ üst kadranda ağrısı, mental durum değişikliği konvülsiyondan önce ya da sonra olabilir. Baş ağrısı %50 -70, görsel bulgular %19 -32 görülmektedir.

Eklampsisi %38 -53 antepartum, %11 -44 postpartum, %18 -36 intrapartum görülebilir. Sonradan gelişen konvülsiyonlarda dikkatli nörolojik değerlendirme yapılmalıdır.

Eklampsinin %91'i 28. hafta ve sonrasında %7,5'i 21 -27. haftada ve %1,5'i de 20. hafta ve daha erken gebelik haftasında gelişmektedir (68).

Yirminci gebelik haftasından önce gelişen eklampsi de, genelde plasentada molar ya da hidropik değişiklikler vardır. Gebeliğin birinci yarısında hipertansiyon ve proteinüri ile birlikte konvülsiyon var ise ilk olarak eklampsi düşünülmelidir. Ayrıca beyin tümörü, ensefalit, menenjit, serebral hemoraji ya da tromboz, TTP, metabolik hastalıklarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Geç postpartum eklampsi, doğum sonrası 48 saat sonra ile 4 hafta arasında olan eklampsidir. Bu hasta grubunun %44'ünde ise ilk klinik semptomlar postpartum 48. saatte ortaya çıkmaktadır (69). MgSO₄ kullanılmasına karşın geç dönemde eklampsi gelişebilir.

Eklampside Maternal Ve Perinatal Sonuçlar

Gelişmiş ülkelerde eklampsi mortalitesi %0 -1,8 iken gelişmekte olan ülkelerde eklampsi mortalitesi %14'dür. Bunun nedeni yeterince antenatal bakımın verilememesinden kaynaklanmaktadır. Preeklampsi ve eklampside mortalite 30 yaşın üstündeki gebeliklerde, prenatal bakımın yapılamadığı gebeliklerde, siyah kadınlarda ve 28. haftadan küçük gebeliklerde artmıştır. Eklampside maternal morbiditeyi arttıran; ablasyo plasenta, DIC, pulmoner ödem , akut renal yetmezlik, aspirasyon pnomonisi ve kardiopulmoner arrest riski artmıştır.

HELLP SENDROMU

HELLP sendromu insidansı %0.1 -%0.6 arasında değişmektedir. Maternal morbidite ve mortalite artmıştır. Hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombositopeni ile karakterize, preeklampsinin ağır bir formudur. Hepatik hücre hasarını trombosit aktivasyonu ve agregasyonu takip etmektedir. Bunun sonucunda distal iskemi ve hepatositlerde nekroz olmaktadır. HELLP sendromunda genelde küçük terminal arterioller etkilenmektedir. Karaciğerde periportal ya da fokal parankimal nekroz görülmekte daha az sıklıkla büyük damarlarda etkilenmektedir. HELLP sendromunda hipertansiyon şart değildir. Sibai, HELLP sendromluların %15'inde diastolik kan basıncını 90mm Hg'nın altında bulmuştur (70).

Tablo 4:Sibai HELLP Sendromu Tanı Kriterleri

Hemoliz

Periferik yaymada şistozitlerin görülmesi
Serum biliribinin artması (>1.2 mg /dl)
Artmış LDH konsantrasyonu (>600 U/L)

Karaciğer enzimlerinin yükselmesi

AST >70 IU/L
LDH >600 IU/L

Trombositopeni

Trombosit <100.000/mm³

HELLP sendromu için laboratuvar değerlendirmesinde tam kan sayımı, periferik yayma, aPTT, INR, serum AST, kreatinin, glikoz, LDH düzeyi istenmelidir. Ayırıcı tanıda laboratuvar bulguları ve klinik yardımcıdır. Eşlik eden hipoglisemi, koagulopati, amonyak yükselmesi, renal bozukluk olduğunda ayırıcı tanıda gebeliğin akut karaciğer yağlanması; klinik olarak serebral disfonksiyon, ateş, döküntü var ise ayırıcı tanıda trombotik trombositopenik purpura düşünülmelidir. Hemolitik üremik sendrom primer olarak çocuklarda E. Coli enfeksiyonuna bağlı olarak, erişkinlerde ise genelde postpartum dönemde görülür. Nefritin eşlik ettiği lupus alevlenmesi de HELLP sendromunu taklit edebilir (71).

Preeklampsi ve Eklampsinin Uzun Dönem Etkileri

Kardiovasküler Hastalıklar

Preeklampsi öyküsü olan kadınlarda sonraki yaşamlarında kronik hipertansiyon ve kardiovasküler sistem hastalığı riski artmıştır. Nissel gebeliğinde hipertansiyon olan kadınları uzun dönem izlemiş ve 7 yıl sonra kronik hipertansiyon gelişimini kontrol grubundan anlamlı olarak fazla bulmuştur (73). Yapılan diğer bir prospektif randomize çalışmada preeklampsi ve preterm doğum öyküsü olan kadınlarda kardiovasküler hastalık nedeniyle ölüm term gebeliği olan ve preeklampsi öyküsü olmayan kadınlara göre 8 -12 kat fazla bulunmuştur (72).

Doğum yapmış 129290 kadını içeren retrospektif bir çalışma da gebelik komplikasyonları ile iskemik kalp hastalıkları arasında ilişki olup olmadığını araştırılmış, preterm doğum yapan ve preeklampsi öyküsü olan kadınlarda iskemik kalp hastalıkları ve komplikasyonlarını referans gruptan 7 kat fazla bulmuştur (72). Ramsey 15 -25 yaşlarında ilk doğumlarını yapmış on normotansif ve on preeklampsi öyküsü olan kadında yaptığı çalışmada, preeklampsi öyküsü olanlarda doppler ultrasonografi ile mikrovasküler dolaşım bozukluğu tesbit etmiştir (74).

Preeklampsi ve/veya HELLP sendromu geçiren hastalarda venöz ve arterial hastalıkların prevalansı artmıştır. Preeklampsi koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca kardiyovasküler hastalık öyküsü olan kadınlarda preeklampsi ve gebelikte hipertansiyon riski artmıştır. Kronik mental stres kardiyovasküler hastalık için risk faktörüdür. Gebelikteki artmış stres de IUGG ve preterm doğum riskini artırmaktadır. Ateroskleroz patogenezinde preeklampside olduğu gibi oksidatif stres, hiperlipidemi, lipid peroksidasyonu gibi nedenlerle oluşan endotelial disfonksiyon rol oynamaktadır (72).

Renal Hastalıklar

Preeklampsiye altta yatan böbrek hastalığı olanlarda daha sık rastlanmaktadır. Postpartum yapılan renal biopsilerde klasik glomerüler lezyonlar, endoteliozis, nefroskleroz ve diğer anormallikler primigravidlerde %9,2, multigravidlerde %37 tesbit edilmiştir (75). Reiter, preeklampsi öyküsü olan hastaları 6 yıl takip etmiş ve %2,3 renal hastalık tespit etmiştir (75). Shammass ve Maaguh, mikroalbuminürinin kardiyovasküler hastalık riskini artırdığını göstermiş ve mikroalbuminüriyi preeklampsi öyküsü olanlarda %23 ve normotansif gebelik öyküsü olanlarda da %3 tesbit etmiştir (76). Bu konuda yapılmış çalışmalara göre, ne büyük şans ki preeklampsinin uzun vade de böbrek fonksiyonlarını etkilemediği görülüyor.

Hepatik Hastalıklar

HELLP sendromu ve ağır preeklampsi karaciğerde periportal ve fokal parankimal nekroza neden olmaktadır. Nekroz bölgesindeki sinüzoidlerde fibrin depozitleri, inflamatuvar hücreler, kırmızı kan hücreleri görülmektedir. Karaciğer

postpartum rejenerasyon yeteneği nedeniyle postpartum 6 haftada iyileşmektedir (72). HELLP sendromunda çok nadiren hematoma bağlı kapsül rüptürü olabilir. Bu hayatı tehdit eden ciddi komplikasyondan sonra bile karaciğerin tamamen iyileştiğini gösteren çalışmalar vardır (77).

Beyin Lezyonları

Preeklampsideki nörolojik değişiklerin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır.

Manyetik rezonans görüntülemesi ile yapılan çalışmalarda özellikle parietookspital bölgede peteşiyal hemorajiler ve infarkt alanları görülmüştür. Bu infarktların çoğu iyileşir. Ancak eklampsi krizi geçiren hastaların uzun dönem nöropsikolojik fonksiyonlarında bozulma olup olmadığına dair elimizde yeterince bilgi yoktur (72).

PREEKLAMPSİNİN ÖNLENMESİ

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

Sodyum

Preeklampsiyi önlemede bilinen en eski yöntem sodyum kısıtlamasıdır . Ancak yapılan randomize kontrollü klinik çalışmalarda sodyum kısıtlayıcı diyetin, gebelikte görülen hipertansiyonu önlemede etkisiz olduğu gösterilmiştir (1998 Knuist).

Kalsiyum

İlk kez Belizan (1989) diyetle kalsiyum alımında azlığın gebeliğe bağlı hipertansif hastalık gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir. Preeklampside hiperparatiroidizm gelişmesi ile iyonize kalsiyumun artarak düz kaslarda kasılmaya ve bunun da kan basıncında artmaya yol açtığı gösterilmiştir. Diyetle verilen kalsiyum ile hiperparatiroidinin önlendiği düşünölmektedir. Bucher (1996)

preeklampsinin önlenmesinde kalsiyumun etkili olduğunu göstermiştir. Ancak Levin ve ark. (1997), 4589 sağlıklı nullipar hastayı kapsayan çalışmada diyetle günde 2 gr kalsiyum ve plasebo vermiş, verilen kalsiyumun gebelikte görülen hipertansif hastalıkların hiçbirinin engellemediğini göstermişlerdir(15). Yine Sibai (1998) ve Crowther (1999) kalsiyumun etkisiz olduğunu göstermiştir (69,70).Preeklampsinin önlenmesinde kalsiyum alınması önerilmemektedir(66).

Esansiyel Yağ Asitleri

Diyetle balık yağı kapsülleri verilerek dışardan esansiyel yağ asidi verilmiş ve prostoglandinlerin dengesini prostosiklin yönüne çekmek amaçlanmış ancak etkili olduğu gösterilememiştir(59).

Vitamin C ve Vitamin E

Var ve arkadaşları, özellikle hiperhomosisteinemi olan hastalara vitamin C ve E gibi antioksidan tedavi verildiğinde KB yüksekliğinin önlenebileceğini savunmuşlardır (78). Beazley, 109 preeklampsi riski yüksek olan hastada yaptığı çalışmada vitamin C ve vitamin E verilen grup ile verilmeyen grup arasında anlamlı fark bulamamıştır (79). Chappell (1999) günlük 1000 mg C vitamini ve 400 mg E vitamininin preeklampsiyi önlediğini göstermiştir(65).

Likopen

Likopen, antioksidan bir moleküldür. Yamini besinlerle betakaroten alınmasının maternal serumda likopen seviyesini artırdığını göstermiştir. Olgu-kontrol çalışmalarında preeklampsi ile likopen arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak Sharma 251 primigravid gebede yaptığı çalışmada likopen alan grupta daha az sayıda preeklampsi geliştiğini tesbit etmiştir (80).

Çinko

Çinko ile yapılan iki randomize kontrollü çalışmada preeklampsi oranları çinko alan grupta ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur (80).

Selenyum

Selenyum, antioksidan bir moleküldür. Glutatyon peroksidaz yolunda çok önemli rolü vardır. Serum selenyum konsantrasyonu preeklamp tiklerde normotansiflere göre düşük tesbit edilmiştir. Klinik semptomlar başlamadan önce selenyum seviyesinin düşerek patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir (81). Beijing preeklampsi açısından yüksek risk grubunda bulunan 52 gebe kadında yaptığı çalışmada selenyum verilen grupta hipertansiyon oranını daha az bulmuştur . Ancak daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Magnezyum

Preeklampsi-eklampsi tedavisinde kullanılan primer ilaçtır. Magnezyumun endotel hücreleri üzerinde koruyucu etkisi vardır. Bu etkisinin patogenezi bilinmemekle birlikte lipid peroksidasyonunu etkileyerek olduğu düşünülmektedir. 968 gebeyi içeren çalışmada oral Mg verilmesinin preeklampsi gelişimini engellemediği gösterilmiştir (82). Ancak Mg ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Mitokondrial Antioksidanlar

a) Nikotin: Son yapılan metaanalizler sigara içmenin preeklampsi gelişimini engellemede önemli rolü olduğunu göstermiştir (72). Nikotin, NO üretimini artırarak serbest radikalleri etkisiz hale getirir. Ayrıca nikotinin IL -6 salınımını engelleyerek inflamatuvar olayı azalttığı ve in vitro modellerde vasküler endotel nükleer transkripsiyon faktör kappa B'i baskılayarak sigara içenlerde preeklampsi gelişimini engellediği öne sürülmüştür .

b) Melatonin: Melatonin, mitokondride NADPH bağımlı lipid peroksidasyonunu inhibe ederek ve oksijen radikallerini etkisiz hale getirerek mitokondrileri oksidatif strese karşı korumaktadır. Ağır preeklamp tiklerde normotansif gebelere göre serum melatonin düzeyi düşük tesbit edilmiştir (72). İn vitro çalışmalarda melatoninin oksidatif mitokondrial hasarı önlediği gösterilmiştir. Ancak profilaktik melatonin uygulanmasının preeklampsiyi önleme ya da tedavi etmedeki yeri ile ilgili prospektif randomize çalışmalar yoktur (72).

c) Aspirin: Preeklampsi patogenezinde PGI₂ ve TXA₂ sentezindeki dengesizlik önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle COX yolunu inhibe eden aspirin ile ilgili pek çok çalışma vardır. Aspirin mide bağırsak sisteminden süratle emilir ve portal dolaşıma katılarak trombositlerdeki COX' ı inhibe eder. Günlük 60-100 mg aspirin desteğinin preeklampsiyi önlemede etkili(60,61) ve etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar vardır(60). Vainio ve ark. (2002) aspirin kullanımının preeklampsi ve gebelik hipertansiyonu insidansını anlamlı olarak azalttığını göstermişlerdir. Özellikle 37. gebelik haftası öncesi preeklampsi görülme insidansı belirgin olarak azalmıştır(61).

Yapılan çalışmalarda düşük risk grubunda olan hastalarda düşük doz aspirin kullanımı preeklampsiyi önlemede etkisiz bulunmuş, ancak yüksek riskli hastalarda etkili olduğu ve bu hasta grubunda kullanılabilmesi belirtilmiştir(66). Düşük doz aspirin kullanımına 14.-16. gebelik haftaları arasında başlanması önerilmektedir ve düşük doz aspirinin hem anne hem de fetusta güvenli olduğu düşünülmektedir(59).

Mc Parland ve arkadaşları 18 -20. ve 24. gebelik haftasında olmak üzere iki aşamalı doppler ultrasonografi ile tarama testi yapmışlar ve RI değeri 0.58'den büyük olanlara randomize olarak plasebo ve aspirin vermişlerdir. Preeklampsi gelişiminde aspirin grubunda %2 plasebo grubunda %19 olmak üzere anlamlı fark bulmuşlardır. Fakat IUGG gelişiminde iki grup arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Çok merkezli yapılan Collaborative Aspirin Study in Pregnancy (CLASP) çalışması sonucunda aspirin profilaksisinin preeklampsi profilaksisinde etkisi olmadığı ortaya konulmuştur. Ancak erken gebelik haftasında kullanılan düşük doz aspirinin preeklampsi insidansını azaltmada ve ağır preeklampsiyi önlemede yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır (84).

Bujold ve arkadaşları, dokuz randomize kontrollü çalışmayı değerlendirdiler (1317 gebe), uterin arter dopplerinde anormallik bulunan gebeleri aspirin başlama haftalarına göre sınıfladılar. On altıncı haftadan önce aspirin başlanan gebelerde ağır preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon ve IUGG oranının anlamlı olarak düştüğünü gördüler. Sonuç olarak, preeklampsi gelişmesi açısından

yüksek riskli olan gebelere 16. haftadan önce aspirin başlanması Preeklampsi insidansını azaltacağını belirttiler (85)

ENDOTELİN -1

Damar düz kaslarındaki endotelde yapılan parakrin ve otokrin etki gösteren, 21 aminoasitli, bilinen en potent vazokonstriktör bir polipeptiddir. Endotelin dolaşımında çok küçük konsantrasyonda (nanomolar/ pikomolar) bulunur (86). Endotelin sadece endotelde değil; beyin, böbrek ve bazı hücrelerde de sentez edilmektedir. Endotelin ilk olarak 1988 yılında Yanagisaka ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (87).

Endotel hasarı intravasküler koagülasyon sisteminin kronik aktivasyonuna neden olmaktadır (88). Bu hasar sonucu vazodilatatör ve antikoagulan maddelerin yapımı azalır, hasara uğrayan endotel bölgesinde trombosit agregasyonu ve pıhtı oluşumu gerçekleşir. Aktive trombositlerden TXA2 ve serotonin salınımı sonucu vazospazm ve trombosit agregasyonu gerçekleşir. Bu da endotel hasarını fazlaştırır, hasara uğramış endotelden de mitojen maddeler salgılanarak bir kısır döngü oluşur (89). İnvasküler sahadan sıvı kaybı ve pressör maddelere karşı artan hassasiyet klinik olarak preeklampsiyi ortaya çıkarmaktadır (90). Bu bulgular, son yıllarda gittikçe güçlenen "preeklampsi fizyopatolojisinde temel bozukluğun endotel hasarı olduğu görüşü" nü desteklemektedir. Preeklampside görülen bu endotel hasarı sırasında endotelinler ortaya çıkar. Endotelinler parakrin olarak, salgılandığı yerin yakınındaki düz kas hücreleri üzerine etki eden bir peptid grubudur. Endotelinin ET -1, ET -2, ET -3, ET -4 olmak üzere dört ayrı izoformu vardır. ET -1 periferde, koroner damarlarda ve renal kan damarlarında daha çok bulunur, ET -4 ise primer olarak barsak kökenlidir. ET' ler, 21 aminoasitten oluşan bir peptid olup önce 38 veya 39 aminoasitli büyük ET olarak salınıp daha sonra metalloproteazlarca biyoaktif forma dönüştürülür. Büyük ET' i biyoaktif ET'ne dönüştürenler nötrofil proteazlardır (91).

Gebelikte endotelin düzeyi, gebelik öncesi değerlere göre düşmektedir (92). Endotelinin yüksek olduğu olgularda, doğumdan 48 saat sonra ET düzeyi normale

dönmektedir (86) . Preeklampitik gebelerde hastalığın ortaya çıkışından önceki dönemde yapılan çalışmalarda fibronektin ve atrial natriüretik peptid (ANP) gibi maddelerin aksine ET değerlerinin maternal serumda yükselmediği gösterilmiştir (92). Preeklampsideki endotelin artışının mekanizması hakkında değişik görüşler vardır. Endotel tabakasının anatomik sınırlardaki harabiyeti sonucu buradaki ET- 1'in kan dolaşımına karışması, etkilenmiş endoteliumda ET-1'in anormal üretimi veya endotelinin dolaşımdan temizlenmesinde bir defekt olması gibi görüşler öne sürülmüştür (93). Normal bir gebe ile karşılaştırıldığında plazma hacmindeki dağılımın farklılığı da preeklampside önemli bir faktör olabilir (93). ET -1 spesifik membran reseptörüne bağlanarak intrasellüler biyokimyasal iletiye yol açar. Bu etkisi ile fosfolipaz-c uyarılır, intrasellüler kalsiyum mobilizasyonu olur, intrasellüler kalsiyum artışı proteinkinaz-c'yi aktive eder ve bunun sonucunda düz kas kasılması gerçekleşir. Böylece endotelinin vazokonstriktör etkisi ortaya çıkar. Endotel hücreleri; prostasiklin, heparin sülfat, trombosit aktive edici faktör ve endotelin üretip salma yeteneğine sahiptirler. Bu mediatörler birbirleri üzerine de düzenleyici etki ederler. Preeklampsi-eklampside endotel hasarı olduğu, endotel hasarı sonucunda da ET artışı olduğu gösterilmiştir. ET artışı renal ve plasental kan akımlarında düşüğe neden olmaktadır (94).

Plazma endotelin düzeyi normal gebelikte değişmezken; endotelin 1 düzeyinin preeklampside, eklampside ve HELLP sendromunda arttığı bulunmuştur (73).

PREEKLAMPSİ VE ANJİYOGENİK FAKTÖRLER

Preeklampside yetersiz uteroplasental gelişime bağlı olarak meydana gelen hipoksik ortamın plasentadan maternal sistemik endotelial disfonksiyona neden olan bazı anjiyogenik ve antianjiyogenik faktörlerin salınımına neden olduğu gösterilmiştir(95-99).

VEGF ve *PIGF*, *VEGF* ailesinin üyesidirler. *VEGF* ailesi üyeleri vücutta vaskülogenez, anjiyogenez ve kemotaksis gibi birçok fizyolojik ve kanser, neovasküler hastalıklar ve kronik inflamatuvar hastalıklar gibi birçok patolojik olayda rol alırlar(100).*VEGF* ailesi bu etkilerini üç adet reseptör üzerinden

yürütürler;*VEGFR-1* (*flt-1* veya fims benzeri tirozin kinaz), *VEGFR-2* (farede *flk-1* veya fetal karaciğer kinazı, insanda *KDR* veya kinaz bağımlı reseptör) ve *VEGFR-3*. Bu reseptörler üç bölümden oluşur; tirozin kinaz aktivitesi gösteren hücre içi bölüm,transmembranik bölüm ve immünoglobulin benzeri yapıda olan, ligand bağlayan hücre dışı bölüm(101,102).

VEGFR-1'in hücre-hücre veya hücre-matriks etkileşimlerinin kontrolü ile doku mimarisinin belirlenmesinde rolü olduğu gösterilmiştir. *VEGFR-2* endotel hücrelerinde mitoz ve permeabilite artışına aracılık eder. *VEGFR-3* ise lenfanjiyogeneizde rol alır. *VEGF*, *VEGFR-1* ve *VEGFR-2* üzerinden etki gösterirken *PIGF* sadece *VEGFR-1*'e bağlanır(139).*VEGF* birinci trimestrda plasental villöz trofoblastlardan, termde ekstrasillöz trofoblastlardan ve doğum zamanı fetal ve maternal makrofajlardan salınır(134).

VEGF endotel hücreleri için bilinen en özgül mitojendir. Vaskülogenez ve anjiyogeneizde majör rol oynar. *VEGF* endotel hücrelerin migrasyon aktivitesini uyarır, endotel hücrelerini apoptozise karşı korur, anjiyogeneiz sırasında kapiller penetrasyonu sağlayan kollajenaz ve plazminojen aktivatörlerinin ekspresyonuna yardımcıdır, nitrik oksit(*NO*) salınımını ve *NO* aracılı vazodilatasyonu uyararak hipotansif etki yaratır ve kemotaksiste rol alır.

Yararlı etkilerinin yanında *VEGF*'nin tümör anjiyogenezi ve tümör büyümesini arttırdığı, ayrıca tümörün hematojen yolla yayılmasında rolü olduğu gösterilmiştir. *PIGF* ise plasentadan salınan anjiyogenik bir moleküldür ve sadece *VEGFR-1*'e bağlandığından endotel hücreleri üzerinde,*VEGF* gibi mitojenik ve permeabilite arttırıcı etkisi yoktur(100).

sVEGFR-1, *VEGFR-1*'in transmembran ve sitoplazmik etki alanı eksikliğinde sekrete edilen çözünebilir formda bir reseptördür ve *VEGFR-1* benzeri bir yapıdadır(95). *sVEGFR-1*, *VEGFR-1*'in kompetatif inhibitörü olarak görev yapmaktadır. *sVEGFR-1* *VEGF*, *PIGF* ve *VEGF* ailesinin diğer üyeleri için reseptör bağlanma noktası gibi davranır ve bu moleküllerin biyolojik aktivitelerini yapmalarına engel olur(95,100). Preeklamptik hastalarda *sVEGFR-1*'in maternal

plazmada ve amniyotik sıvıda seviyelerinin yükseldiği ve plasental *mRNA* ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir(95). *sVEGFR-1*'in maternal sirkülasyonda artması *VEGF* ve *PIGF*'nin azalmış seviyeleriyle sonuçlanır, bu da preeklampsideki antianjiyogenik duruma katkıda bulunur(95).

PIGF kan seviyeleri normalde ilk iki trimester boyunca artar, pik seviyesine 29-32. gebelik haftalarında ulaşır ve sonrasında terme doğru azalır(100). Preeklampitik hastalarda *PIGF*'nin doğum sonrası kan seviyeleri ile doğum öncesi kan seviyeleri benzerdir, bu durum plasentadan üretilen *PIGF*'nin gebelikte *sVEGFR-1* ile nötralizasyonuna bağlanmıştır(103). *sVEGFR-1* seviyeleri ise sağlıklı gebelerde ve preeklampitiklerde doğum sonrası ilk hafta boyunca düşer.*sVEGFR-1* seviyelerinin yüksekliğinin preeklampsi patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. *sVEGFR-1* vazokonstrüktör değildir ancak in vitro olarak *VEGF* ve *PIGF*'nin etkilerini inhibe ettiği ve dolaşımdaki seviyelerinin kronik yüksekliğinin kan basıncında yükselme ile sonuçlandığı gösterilmiştir(104).

Maynard ve ark. gebe ratlarda, intravenöz *sVEGFR-1* verilmesiyle hipertansiyon ve proteinüri gösteren renal disfonksiyon gözlediklerini bildirmişlerdir(104).

Angiopoietin' ler anjiyogeneziste etkili diğer büyüme faktörleridir. Bu faktörler anjiyogenezisin daha geç safhalarında etkilidirler. *Ang-1* ve *Ang-2* benzer yapıda olan ancak biyolojik aktiviteleri farklı iki moleküldür. Bu moleküller endotelial hücrelerden ve hematopoietik hücrelerden salgılanan *Tie-2* reseptörüne bağlanır. *Tie-2*, *VEGF* aktivitesinin sonrasında ortaya çıkan anjiyogenik yeniden yapılanma ve vasküler stabilizasyona aracılık eder(105-107).

Ang-1, anjiyogenik bir moleküldür ve *VEGF* tarafından indüklenen vaskülogenezde, damar stabilizasyonundan sorumludur. *Ang-2*, *Ang-1* in kompetatif inhibitörüdür. *Ang-2* damar endotelinde hücreler arası bağlantıları açarak *VEGF* gibi anjiyogenez aktivatörlerinin bu bölgeye etki etmesine izin verir. Ortamda *VEGF* varlığında *Ang-2* vasküler büyümeyi indükler ancak *VEGF* yokluğunda *Ang-2*'nin etkisi vasküler regresyon yönündedir(116).

Hayvan deneylerinde *Ang-2* ve *Tie-2* ile ilgili anormalliklerin plasental yetmezliğe ve *IUGR* oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir(108).

Bu iki büyüme faktörü ile ilgili yapılmış kısıtlı sayıda çalışmada preeklampside *Ang-1* seviyelerinin yükseldiği, *Ang-2* seviyelerinin ise düştüğü tespit edilmiştir(105).

Endoglin, diğer adıyla *CD105*, endotelial hücre ve plasental sinsityotroblast hücre yüzeyinden yoğun miktarda salınan bir transmembran glikoproteindir(109,110). *Endoglin*, *TGF-beta* ailesi için reseptör kompleksinin bir komponentidir ve *TGF-beta1* ve *TGF-beta3*'ün intraselüler sinyal mediyatörleri ve bunlara bağlı transkripsiyonel molekülleri üzerindeki etkilerini modüle eder(109).*Endoglin* invitro olarak kapiller formasyonunu inhibe eder, invivo ise vasküler permabilite artışını ve hipertansiyonu indükler. Ayrıca *endoglinin* endotelial *NO* sinyallerini inhibe ettiği ileri sürülmektedir.

Endoglin kan seviyeleri anjiyogenik tümörlerde, neovaskularizasyonda, miyeloid malignansilerde ve preeklamptik gebelerde yükselir(109-112). Bu yükseliş,preeklampsinin klinik bulgularının ortaya çıkışından 2-3 ay önce başlar ve artan seviyeler doğum sonrası düşer(111). Bundan dolayı *endoglinin* preeklampside ana kaynağının plasenta olduğu düşünülmektedir(109).

sVEGFR-1 ve *endoglinin* kullanıldığı hayvan modellerinde hipertansiyon,proteinüri, glomerüler endoteliyozis ve *HELLP* sendromunun özelliklerini gösteren preeklamps benzeri klinik gözlenmiştir(111).

Klinik Yönetim

Erken tanı, yakın medikal takip, doğumun zamanlamasının iyi yapılması ve nihai küratif tedavi hastalığın klinik yönetiminde önemlidir. Hastalığın tedavisinde doğum en önemli konudur.

Tedavide amaç önce annenin sağlığını korumak, sonra yoğun ve uzun neonatal bakımı gerektirmeyen canlı matür bir bebeğin doğmasını sağlamak olmalıdır. Doğum ile bekleme arasında seçim yapmak için maternal ve fetal durum, gestasyonel yaş, doğum eyleminin başlamış olması, hastalığın şiddeti, Bishop skoru ve annenin isteği gibi durumlar göz önüne alınır. Orta derecede hipertansiyonda,antihipertansif tedavinin, şiddetli hipertansiyonu önlemedeki faydası

tartışmalı olduğundan, antihipertansif tedavinin diyastolik kan basıncı 110 mm Hg veya daha yüksek olan olgularda serebral hemoraji ve ensefalopatiyi önlemek için uygulanması önerilmektedir.

1. İlimli (Hafif) Preeklampsinin Değerlendirilmesi

Termden uzak ılımlı preeklampsinin optimal değerlendirilmesi tartışmalıdır. Genellikle hospitalizasyon ve ayaktan tedavi arasında bir ikilem söz konusudur.

Geleneksel Tedavi Yönetimi

Tarihte hospitalizasyon, dünya genelinde eklampsiyi azaltan ve perinatal sonucu düzelteren bir tedavi olduğu şeklinde kabul görmüştür. Bu yaklaşım ağır forma dönüş sıklığını azaltmak ve fetal sağ kalımı arttırmak için önerilmiştir.

Gilstrap ve arkadaşları, 24 gebelige bağlı ılımlı hipertansiyonlu 576 kadını incelemişlerdir (112). Bu hastalar 25-38. gestasyonel haftalar arası hospitalize edilmiştir ve çoğu (% 81'i) hospitalizasyondan sonra 5 gün içinde normotansif olmuştur. Sadece % 6'sı zayıf yanıt vermiştir ve 1 hafta içinde doğurtulmuşlardır. Gebeliğin uzatılması 2-120 gün arasında (ortalama 24 gün) mümkün olmuştur. Vakaların % 68'i hospitalizasyon sırasında 37 haftadan küçük gebelikler olsa da, % 87'si 37 hafta ve üstünde doğurtulmuşlardır.

Benzer şekilde Sibai ve arkadaşları, 26-35. gebelik haftaları arası hospitalize edilmiş ve gebeligi boyunca hastanede kalmış ciddi preeklampsili 200 kadın bildirmişlerdir (113). Tüm hastalarda ısrarlı kan basıncı yükselmesi (>140/90 mmHg), proteinüri (>300 mg/24 saat) ve artmış ürik asit seviyeleri vardı. Gebeliğin ortalama uzatılma süresi 21 gündü. Hastalar 26-36. gebelik haftaları arası hospitalize edildi ve bu hastalar randomize olarak sadece yatak istirahati alanlar ve yatak istirahati+oral nifedipin tedavisi alanlar olarak ayrıldı. Bu çalışmada terapiye uygun kan basıncı cevabı olan ve 500mg/24 saatten az proteinürisi olan tüm hastalar sonuçta ayaktan poliklinik takibine yönlendirilmişlerdir. Her iki grupta gebeliğin uzatılma süresi yaklaşık olarak 22 gün bulunmuştur.

Ev Yönetimi Yerine Hastane Yönetimi

Gestasyonel HT-preeklampsinin hospitalizasyonla yönetimi kontrollü randomize denemelerden daha çok klinik deneyime dayanır. Teoride, yatak istirahati için hastaneye kabul, ciddi hipertansiyona gidisi erteleyebilir veya önleyebilir. Bu uygulamaya gestasyonel hipertansiyonu olup, hospitalize edilenlerle poliklinikten takip edilenler arasında perinatal ölüm açısından fark bulmayan Matthews ve arkadaşları karşı çıkmıştır. Daha sonra, yine Matthews ve arkadaşları, randomize denemede 135 gestasyonel hipertansiyonlu hastayla çalışmışlardır(115). Maternal hastalığın yönetiminde tam yatak istirahatinin “istendikçe ayaga kalkmaya” hiçbir avantajı olmadığını göstermişlerdir. Benzer şekillerde, Crowther ve arkadaşları,28 218 hastayla randomize kontrollü bir çalışma yürütmüşlerdir(116). Gestasyonel hipertansiyonla komplike gebeliklerde yatak istirahatinin fetal büyümede ilerleme ve neonatal ölümden azalma ile ilgisi olmadığını göstermişlerdir. Bunun yerine, evde fetal hareket takibi ve devamlı antenatal poliklinik bakımının hastanede yatmaya karşı güvenilir bir alternatif olduğu belirtilmiştir.

İzlem Protokolü

Dışarıdan hasta takibinin başarısı daha çok hastanın çalışmaya katıldığı dönemdeki maternal sağlık durumuna bağlıdır. (Proteinüri varlığı-yokluğu, diyastolik kan basıncı ve gestasyonel yaş) Proteinüri ile komplike olmuş gestasyonel hipertansiyonlu gebelikler doğumda daha düşük gestasyonel yaş, hamileliğin daha erken sonlanması ve antepartum dönemde daha uzun bir süre hospitalizasyon gerektirir.

Ayrıca, 100 mmHg'dan daha az diyastolik basıncı olan ve proteinürisi olmayan hastalar, proteinürisi olanlara göre daha uzun bir hamilelik yaşarlar. Deneyimler erken gestasyonel yasta hipertansiyon ve preeklampsisi olan hastaların daha erken gestasyonel yasta doğum yaptığını gösterir. Bu tip hastalar için yönetim planı, gestasyonel yasa ve maternal ile fetal bulgulara dayanır. 37 haftayı geçmiş gestasyonel yası olan olguların servikal Bishop skoruna göre tedavi protokolü planlanır. Sadece iyi bir serviksi olanlar doğum induksiyonu alırlar. İyi bir Bishop skoru olmayanlar serviksin olgunlaşması ve doğum için hastaneye yatırılırlar veya dışarıdan hasta olarak izlenirler. (ancak 40 haftanın ötesinde olanlar değil) 37

haftanın altındaki hastalar ayaktan veya yatarak tedavileri için planlanır ve bu servikal kriterlere göre yapılır. Güvenilir olmayanlar veya diyastolik kan basıncı 100 mm Hg ve proteinürisi 500 mg üzeri olanlar, anormal fetal testleri ve erken travayı olanlar ile vajinal kanamalıları hospitalize edilirler. Tuz kısıtlaması olmadan normal hastane diyeti alırlar ve aktiviteleri mutlak yatak istirahati ile kısıtlanmaz.

Son olarak, antihipertansif ilaçlar reçete edilmez. Belirgin proteinüri olmadan (<500 mg/24 saat veya <+2) diyastolik kan basıncı 100 mmHg üstünde seyrederse veya fetal tehlike belirtisi varsa ayaktan hasta takibi sadece motive olmuş uyumlu hastalarda denenmelidir. Bu hastalar proteinüri için günlük stick ölçümleri, günlük ağırlık takibi, fetal hareket takibi, sık kan basıncı ölçümü için uyarılmalı ve eklampsinin prodromal belirtilerini ve semptomlarını rapor edebilecek şekilde eğitilmelidirler.

Daha sonra hastalar antepartum dönemde maternal ve fetal iyilik bakımından değerlendirilirler. 1gr'dan fazla proteinüri olan hastalar en az haftada iki kez, proteinüri saptanmayan hastalar ise en az bir kez kontrol edilmelidirler. Eger hastalığın progresyonu yönünde kanıtlar varsa veya ciddi (ağır) preeklampsi gelirse hastalar mutlaka hospitalize edilmelidirler. İzlemci yaklaşımla takip edilen hastalar, haftada bir iki kez platelet sayımı ve karaciğer enzimleri bakılmasıyla, fetal gelişimin 3 haftada bir USG ile takibiyle ve haftada bir de NST ile değerlendirilmelidir. Özet olarak ılımlı preeklampsili hastalar öncelikle anne sağlığını sonra da uzun süreli yoğun bakım gerektirmeyecek yenidoğan bebegi hedefleyecek şekilde takip edilmelidir.

İlmlı (Hafif) Preeklampside Antihipertansif İlaçlar

Çesitli retrospektif ve prospektif çalışmalar, ılımlı preeklampside antihipertansif ilaçların etkilerini anlattılar. Bu çalışmalarda kullanılan ilaçlar; hidralazin, metildopa, nifedipin, prazosin, diüretikler ve betablokerlerdir. Bu çalışmalarda gestasyonel hipertansiyonlu (proteinüri yok) ve hafif preeklampsili hastalar incelendi. Genel olarak; bu çalışmaların hiçbiri perinatal veriler açısından, sadece hospitalizasyonla tedavi edilen hastalardan daha iyi sonuçlar vermemektedir. Özet olarak, ılımlı gestasyonel hipertansiyonun ve termden uzak ortaya çıkan ılımlı

preeklampsinin tedavisinde antihipertansif ilaç kullanımının çok fazla destekleyicisi bulunmamaktadır.

2. Ciddi (Ağır) Preeklampsinin Tedavisi

Preeklampsi, hem anneyi hem de fetusu etkilemektedir. Geleneksel olarak preeklampsili hastalar fetal durum dikkate alınmaksızın doğurtulurlar. Doğum anne için uygun tedavi olmasına rağmen fetüs için termden uzaklastıkça prematüriteden dolayı mortaliteyi ve morbiditeyi arttırmaktadır. Çalışmalar ciddi preeklampsinin konservatif tedavisinin olumlu neonatal sonuçlarını göstermektedir. Konservatif tedavi denenecek hastalar dikkatli seçilmeli ve fetomaternal monitörizasyonun yapılabileceği merkezlerde takip edilmelidirler. Ciddi preeklampsili 2.trimestrdeki hastalar için doğum kararını vermek hem obstetrisyen hem de anne için oldukça zor bir karardır.Bu durum yüksek perinatal mortalitelere sebep olmaktadır. Gebeligi sürdürmekle fetal sonuçlar iyilesirse de bu defa da anne için potansiyel morbidite söz konusu olmaktadır. Bu yüzden anne ve fetusla ilgili riskler ve yararlar mutlaka karşılaştırılmalıdır.

Gestasyonel Yasa Göre Değerlendirme

Genelde ciddi preeklampsinin yönetimi gestasyonel yasa bağımlıdır. 34 haftadan büyük fetusu olan hastalar 24 saat içinde doğuma alınır.33-34 haftalık immatür hastalar;fetal akciğer maturasyonunu hızlandırmak için steroid alırlar ve maternal veya fetal herhangi bir durum değişikliğinde son doz steroidden 24 saat sonra doğuma alınırlar.

28-32 haftalık hastalar gözlem periyodundaki klinik yanıtı göre yönetilir. Sibai ve arkadaşları, 28-32 haftalık ciddi preeklampsili hastalarda uygulanan agresif yönetim(46 hasta) ve beklemeye dayalı yönetimin (49 hasta) karşılaştırıldığı randomize ve iyi kontrollü bir çalışma yayınlanmıştır(114). Bu çalışmada bekleme yönetiminin uygulandığı kadınlarda, ciddi maternal ölüm artışı olmadan hamileliği ortalama 15.4 gün uzatmak mümkün olmuştur. Ek olarak bekleme grubunda neonatal yoğun bakıma gidiş oranının azaldığı, bu üniteye geçirilen ortalama gün sayısının azaldığı, respiratuar distress sendromu insidansının azaldığı ve nekrotizan enterokolit insidansının azaldığı görülmüştür(114).

27 haftadan küçük ciddi preeklampsili hastalar, beklemeyle dayalı yönetimin risk ve faydaları hakkında yoğun biçimde bilgilendirilmelidir. Sibai ve arkadaşları 25. ve 27.hafta 44 konservatif tedavi alan ciddi preeklampsili gebedeki perinatal morbiditeyi acil doğum yapan grup ile karşılaştırmış, konservatif tedavi grubundaki infantların intraventriküler hemoraji insidansı ve neonatal yoğun bakım ünitesinde geçirdikleri gün sayısı daha düşük bulunmuştur(114).

24 haftadan daha büyük gebeliklerde 1 veya 2 haftalık kazanım perinatal yaşamı belirgin derecede degistirmekte ve neonatal morbiditeyi azaltmaktadır. Anne ve fetus durumundaki herhangi bir kötüleşme hali acil müdahaleyi gerektirmektedir. Maternal ve fetal komplikasyonların erken saptanması veya klinik durumun kötüleşmesi durumunda acil tedavi veya müdahale maternal komplikasyonların sıklığında azalmaya yol açmıştır. Bu tip tedavide anne ve fetusun durumunun günlük monitörizasyonu ve sıkı gözlemi gereklidir ve bu takip ileri tedavi merkezlerinde yapılmalıdır

İntrapartum Değerlendirme

Doğum kararı verildiğinde vajinal doğum mümkünse tercih edilmeli ve bu, kısa bir zaman içinde gerçekleştirilmelidir. Genel görüş olarak preeklamptik kadınlar doğum esnasında diğer normotansif hamile kadınlara kıyasla konvülsiyon açısından yüksek risk altındadırlar. Konvülsiyon riski preeklamptik sürecin şiddeti ile orantılıdır.

Özellikle termden uzak, serebral bulguları olan ve HELLP sendromlu şiddetli preeklamptik kadınlar en yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Preeklampsisi tanısı almış bütün kadınlar doğum esnasında parenteral MgSO₄ tedavisi almalıdır. Diğer ajanlar (diazepam, hometkrazole, barbiturat ve fenitoin) aynı amaçla kullanılamamıştır. MgSO₄ uygulamasında en sık kullanılan rejimler, Pritchard'ın intramüsküler uygulaması, Zuspan ve Sibai'nin intravenöz uygulamalarıdır.

Önerilen MgSO₄ rejimleri:

Pritchard'ın rejimi:

Yükleme dozu: 10 gr IM (her iki kalçaya 5 gr)

İdame dozu: 5 gr IM 4 saatte bir

Zuspan'ın rejimi:

Yükleme dozu: 4 gr IV

İdame dozu: 1-2 gr IV/saat

Sibai'nin rejimi:

Yükleme dozu: 6 gr IV

İdame dozu: 2-3 gr IV/saat

Renal klirens yüksek oranda degiskenlik gösterdiği için idame dozunun serum seviyesi tarafından belirlenmesi idealdir. Asırı yüklemelerde toksisite riski olduğundan infüzyon esnasında 6 saatte bir serum seviyesi kontrol edilmelidir(117).

Terapötik ve toksik dozlar Tablo V'de gösterilmektedir.

Tablo-5: MgSO₄'ın Terapötik ve Toksik Etkileri

Etki mEq/L mg/dl

Antikonvülzif 4-7 4.8-8.4

Derin tendon refleksi kaybı 10 12

Solunum arresti 15 18

Genel anestezi 15 18

Kardiyak arrest >30 >36

MgSO₄ tedavisi esnasında patella refleksi mevcut olmalı, 4 saatte bir idrar miktarı 100 ml yi asmalı, solunum sayısı 14/dk olmalıdır. Hastanın tam olarak çıkardığı sıvı ölçülmelidir. Toksisitesine karşı % 10'luk kalsiyum glukonattan 10 ml hazır bulundurulmalıdır. Tedaviye postpartum en az 24 saat devam edilmelidir. MgSO₄,profilaktik ve terapötik etkili bir antikonvülzan olmasına karşılık terapötik seviyelerde tedavinin basarisız olduğu olgular rapor edilmistir. Böyle durumlarda 5-10 mg diazepam veya 125 mg fenobarbital gibi ikinci bir ajanın tedaviye eklenmesi tavsiye edilmektedir(117)

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvurmuş olan 30 şiddetli preeklampsi ve 30 normal gebe olmak üzere toplam 60 gebe ile yapılmıştır.

Çalışma prospektif kesitsel (cross-sectional) kohort tipi vaka kontrol çalışması olarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya alınan hastalar kota örnekleme yöntemiyle seçildi. Kan analizleri için örnek alınması aşamasında Helsinki etik konular bildirgesinin şartlarına uyularak çalışma grubundaki gebelerden tıbbi onam alındı, çalışmaya alınan gebeler 2 gruba ayrılarak incelendi: Preeklampsi olan gebeler çalışma grubu, sağlıklı gebelerde kontrol grubu olarak değerlendirildi.

20-35. gebelik haftalarında olan 30 preeklampsi gebe ile aynı gebelik haftalarında olan aynı sayıdaki sağlıklı gebe çalışmaya alındı.

Gebelik izlemlerinde normotansif oldukları ve tanı konmuş herhangi bir kronik, sistemik bir hastalığı olmayan ve gebelik süresince herhangi bir komplikasyon izlenmeyen 30 gebe normal gebe grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Ağır preeklampsi tanısını koymak için *ACOG* 2002(66) ağır preeklampsi kriterleri kullanıldı. Olguda; en az 6 saat arayla yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının 160 mmHg ve üzeri, diastolik kan basıncının 110 mmHg ve üzeri ölçülmesi, 24 saatlik idrarda 5 gr ve üzeri proteinüri saptanması veya en az 4 saat arayla yapılan iki rastgele alınmış idrar örneğinde dipstikle 3 pozitif ya da daha fazla proteinüri saptanması, oligüri, serebral ya da vizüel bozukluklar, pulmoner ödem veya siyanoz, epigastrik ağrı veya sağ üst kadranda ağrısı, karaciğer fonksiyonlarının bozulması, trombositopeni, fetal büyüme geriliği kriterlerinden en az birinin saptanması ağır preeklampsi olarak kabul edildi.

Diabetes mellitus, kronik hipertansiyon, tromboemboli, trombofili, karaciğer veya renal hastalık öyküsü olan gebeler, fetal anomalisi olan veya çoğul gebeliği olan gebeler çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubuna obstetrik anamnezinde daha önceki ve şimdiki gebeliğinde önemli bir patolojisi (plasenta previa, *IUGR*, plasenta dekolmanı vb.) olmayan gebeler dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin ayrıntılı anamnezleri alınarak obstetrik değerlendirmeleri yapıldı. Gebelerin yaşları, gebelik haftaları, boyları, kiloları, kan basıncı ölçümleri, varsa önceki gebelik öyküleri kaydedildi. Gebelerin *VEGF*, endotelin, sFlt-1 serum seviyeleri tayini için düz tüpe 5 cc venöz kan alındı. Ağır preeklampsi grubundaki gebelerin tanıları konulduktan sonra 10 cc venöz kanları alınıp 2500 rpm de 15 dakika süre ile santrifüj edilerek Ependorf tüplerinde tüm örnekler çalışılana kadar -86°C derecede saklandı.

Sağlıklı gebelerde rutin muayene kartları incelendiğinde herhangi bir tansiyon yüksekliği tespit edilmediği görüldükten sonra tekrar kan basıncı ölçümleri yapıldıktan sonra gerekli kan örnekleri alındı ve uygun şekilde hazırlanıp saklandı.

Daha sonra, Plazma endotelin düzeyleri ELISA yöntemi ile ticari kit ile(Phoenix Pharmaceuticals, USA, Kat.No: EK-023-01) ,*VEGF*, Human *VEGF* İmmunassay Kit (Boster Biological Technology,Kat No:EK0539) ELISA kiti ile, sFms like tirsyne kinaz-1,Human s*VEGFR*-1 İmmunassey Kit(Boster Biological Technology,Kat No:EK0543) ELISA kiti ile tayin edildi.

Verilerin İstatistiksel Analizi

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (Sayı, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) kullanılmıştır. Hipotez testleri Man Whitney-U testi ve ki-kare analizleri yapılmıştır. Elde edilen bulgular %95 güven aralığında 0,05 anlamlılık düzeyinde yorumlanmıştır.

BULGULAR

Tablo 6. Gebelik öyküsünün gruplara göre dağılımı

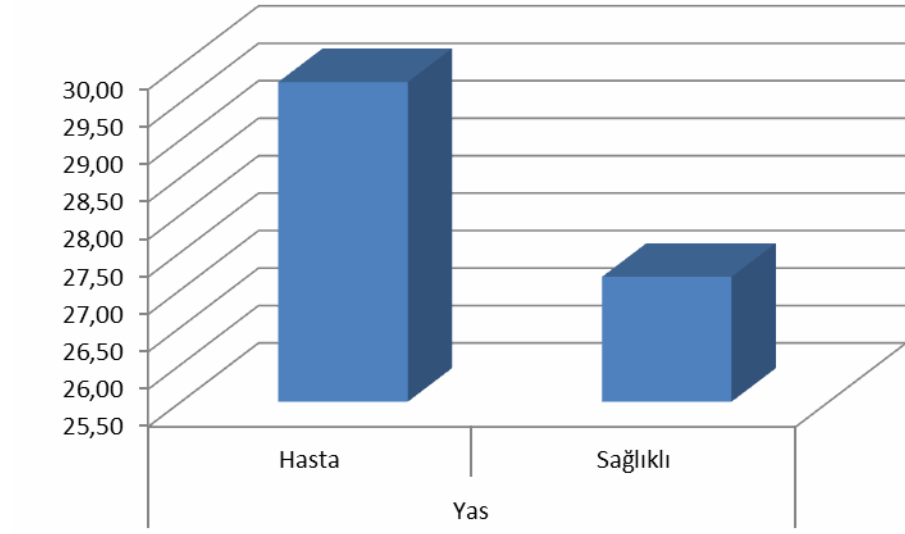
		Hasta		Sağlıklı		<i>p</i>
		n	%	n	%	
GO.G	1	3	% 10,0	9	% 30,0	$X^2=7,383$ $p=0,061$
	2	16	% 53,3	14	% 46,7	
	3	11	% 36,7	5	% 16,7	
	4	0	% 0,0	2	% 6,7	

Hasta ve sağlıklı gruplar ile GO.G arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. ($X^2=7,383$; $p=0,061>0,05$). Gebelik öykülerinin dağılıma bakıldığında Hasta olanların %10,0'ı (n=3) 1, %53,3'ü (n=16) 2, %36,7'si (n=11) 3, %0,0'ı (n=0) 4 gebelik öyküsündedir. Sağlıklı olanların %30,0'ı (n=9) 1, %46,7'si (n=14) 2, %16,7'si (n=5) 3, %6,7'si (n=2) 4 gebelik öyküsündedir.

Tablo 7. Gruplara göre yaş ortalamaları

Gruplar	Hasta	Sağlıklı	<i>p</i>
	Ort±Ss	Ort±Ss	
Yas	29,767±3,785	27,167±2,793	0,003

Hasta grubun yaş ortalamaları (29,767±3,785), Sağlıklı grubun yaş ortalamalarından (27,167±2,793) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($p<0,05$).

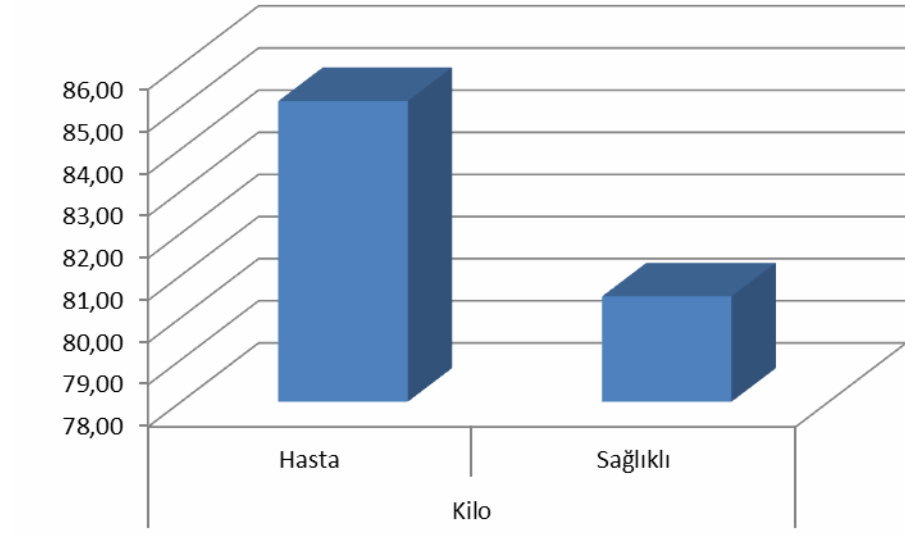


Şekil-1: Preeklampatik Grupta ve Kontrol Grubunda Yaş Ortalamaları

Tablo 8. Gruplara göre kilo ortalamaları

Gruplar	Hasta	Sağlıklı	p
	Ort±Ss	Ort±Ss	
Kilo	85,133±3,776	80,500±1,676	0,000

Hasta grubun kilo ortalaması (85,133±3,776), sağlıklı grubun kilo ortalamasından (80,500±1,676) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(p<0,05).

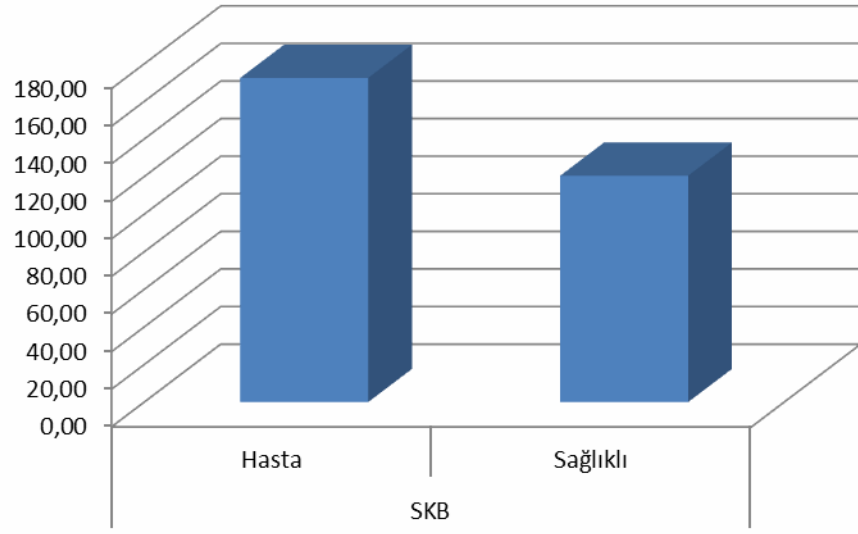


Şekil-2: Preeklampatik Grupta ve Kontrol Grubunda Ağırlık Ortalamaları

Tablo 9. Her iki grupta sistolik kan basıncı değerlerinin dağılımı

Gruplar	Hasta	Sağlıklı	p
	Ort±Ss	Ort±Ss	
SKB	172,533±12,139	120,467±2,047	0,000

Hasta grubun Sistolik KB değerleri (172,533±12,139), sağlıklı grubun Sistolik KB değerlerinden (120,467±2,047) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

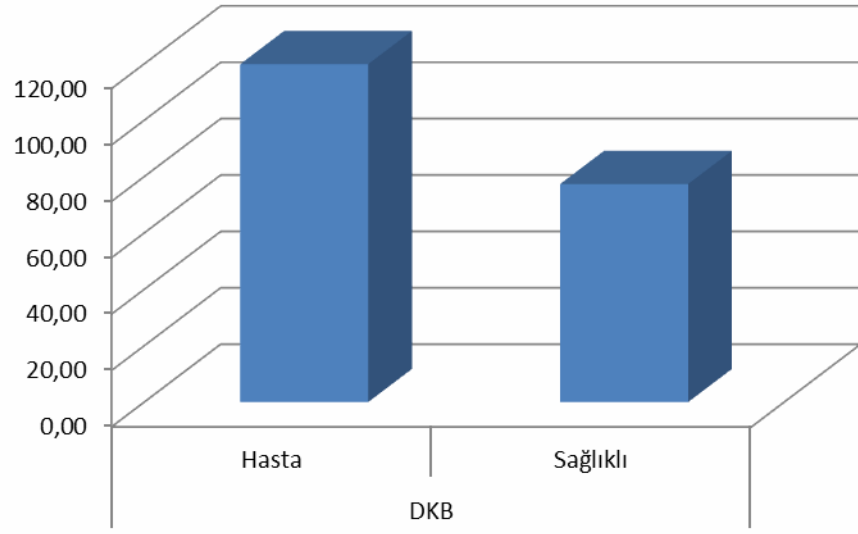


Şekil-3:Preeklampitik Grupta ve Kontrol Grubunda Sistolik Kan Basıncı Ortalamaları

Tablo 10. Her iki çalışma grubunda diastolik kan basıncı degerlerinin dağılımı

Gruplar	Hasta	Sağlıklı	p
	Ort±Ss	Ort±Ss	
DKB	119,900±3,367	77,367±3,978	0,000

Hasta grubun DKB değerleri (119,900±3,367), Sağlıklı grubun DKB değerlerinden (77,367±3,978) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,05).

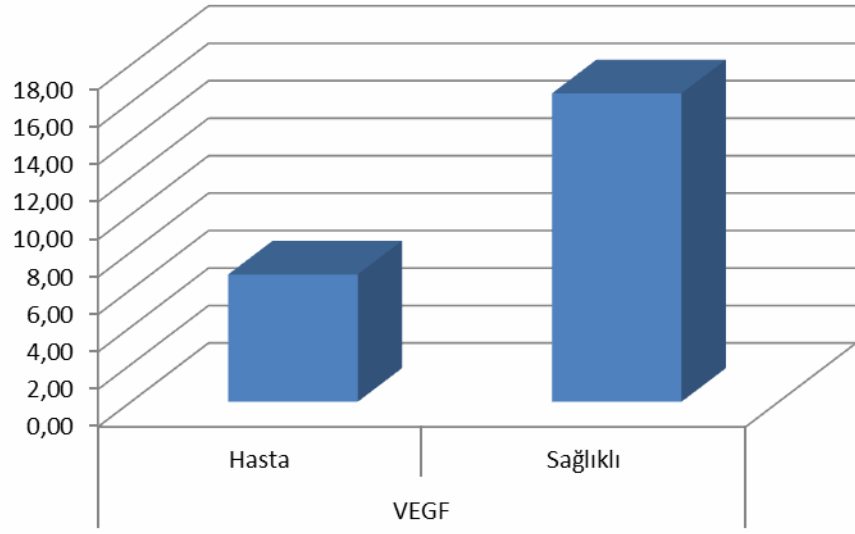


Şekil-4:Preeklampatik Grupta ve Kontrol Grubunda Diastolik Kan Basıncı Ortalamaları

Tablo 11. VEGF'in gruplara göre farklılaşması

Gruplar	Hasta	Sağlıklı	p
	Ort±Ss	Ort±Ss	
VEGF	6,800±2,592	16,467±2,623	0,0001

Sağlıklı grubun VEGF değerleri (16,467±2,623), Hasta grubun VEGF değerlerinden (6,800±2,592) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,05).

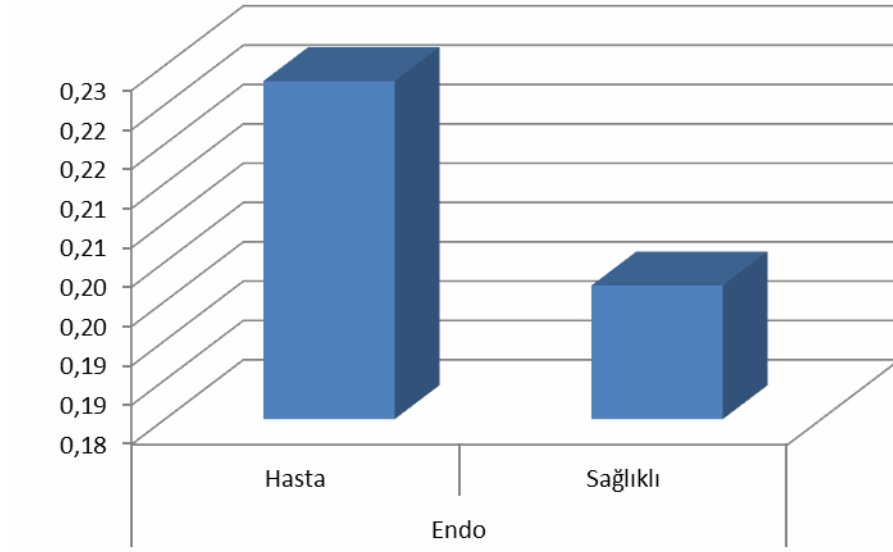


Şekil-5: Preeklampatik Grupta ve Kontrol Grubunda Serum *VEGF* Seviyeleri (pg/ml)

Tablo 12. ENDOTELİN'in gruplara göre farklılaşması

Gruplar	Hasta	Sağlıklı	p
	Ort±Ss	Ort±Ss	
Endo	0,223±0,030	0,197±0,028	0,003

Hasta grubun Endotelin-1 değerleri (0,223±0,030), Sağlıklı grubun Endotelin-1 değerlerinden (0,197±0,028) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

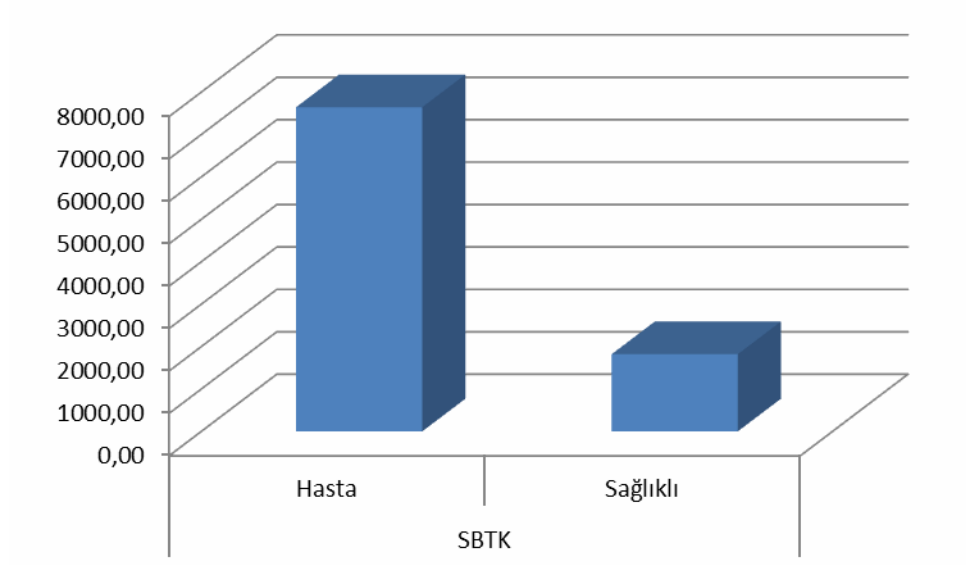


Şekil-6: Preeklampatik Grupta ve Kontrol Grubunda Serum *Endotelin* Seviyeleri (ng/ml)

Tablo 13. sFms Benzeri Tirozin Kinaz-1'in gruplara göre farklılaşması

Gruplar	Hasta	Sağlıklı	p
	Ort±Ss	Ort±Ss	
SBTK	7642,367±1313,735	1818,767±626,471	0,0001

Hasta grubun Solubl Fms Benzeri Tirozin Kinaz-1 değerleri (7642,367±1313,735), Sağlıklı grubun Solubl Fms Benzeri Tirozin Kinaz-1 değerlerinden (1818,767±626,471) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(p<0,05).



Şekil-7: Preeklampitik Grupta ve Kontrol Grubunda Serum *sFms benzeri Tirozin kinaz-1* Seviyeleri (pg/ml)

TARTIŞMA

Preeklampsinin maternal ve fetal morbiditesi yüksek olması nedeniyle preeklampsi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak bütün bu çabalara rağmen preeklampsinin patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Preeklampside gözlenen maternal klinik semptomlar sistemik endotelial hücre disfonksiyonuna bağlanmaktadır (118).

Endotel, damar duvarını döşeyen epitelyumdur ancak yalnızca mekanik bir bariyer değildir. Endotel hücreleri prostaglandin, nitrik oksit ve endotelin salınımı ile damar duvarının tonusunu, damar yüzeyinin antitrombotik özelliğini, lökosit ve trombositlerin adezyonunun düzenlenmesini ve geçirgenliğini sağlarlar, ayrıca pek çok büyüme faktörü ve sitokin salınım fonksiyonları da vardır. Preeklampside sistemik endotel hücre hasarını gösteren pek çok veri mevcuttur. Ancak endotel hücre hasarının nedenleri net olarak belli değildir.

Biz çalışmamızda, sağlıklı gebeler, ve preeklampitik gebeleri ET -1 açısından karşılaştırdık. Kontrol ve preeklampitik gebeler arasında ET -1 düzeyleri açısından anlamlı fark saptadık.

Bugüne kadar hipertansiyon ve preeklampsinin ET -1 ile ilişkisini inceleyen pek çok çalışma yapılmıştır. Preeklampsi etyolojisinde endotel disfonksiyonu neredeyse en önemli rolü oynamasına karşın, ET-1'in bu hastalıklarda artıp artmadığı tartışma konusu olmaya devam etmektedir.

Preeklampside kontrole göre ET -1 artışı tespit eden Gorzelac ve ark. ile Sibai ve ark (118,119) bu artışın mekanizması için bazı varsayımlar öne sürmüşlerdir:

1- ET -1 aslında vasküler düz kas tabakası ile endotel arasındaki alanda bulunan lokal bir faktördür ve bu anatomik sınırların hasarıyla ET dolaşıma sızar ve yüksek kan seviyelerine ulaşır.

2- Lokal ve periferik dolaşımında artmasında ET'in endoteliumdan anormal üretimi etkili olabilir.

3- ET -1'in fetal veya plasental dokularda artmış üretimi veya maternal dolaşıma artmış difüzyonu preeklampitik gebelerdeki artışı açıklayabilir.

Bu teorilerin yanında Napolitano ve arkadaşları da preeklampitik gebelerde normal gebelere oranla ET -1 mRNA ekspresyonunu artmış olarak bulmuşlardır (120). Vural'ın 20 sağlıklı kadın, 20 normotansif gebe ve 19 preeklampitik gebe arasında yaptığı karşılaştırmada ET -1 konsantrasyonları PE' li grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (121).

Dekker ve arkadaşları da şiddetli preeklampside hafif preeklampsiye göre yüksek ET -1 seviyeleri tespit etmişlerdir (122). Nova ve arkadaşları(91), yaptıkları çalışmalarında 14 normotansif gebe ile 23 preeklampitik ve 4 HELLP sendromlu hastanın plazma ET -1 düzeylerini karşılaştırmışlardır. Preeklampitik ve HELLP sendromlu hastaların ET -1 düzeylerini, normotansif gebelerin ET -1 düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ayrıca HELLP sendromu olan hastaların endotelin düzeylerini preeklampitik gruptan daha yüksek bulmuşlar ve endotelin düzeyininin hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olarak arttığını savunmuşlardır.

Khetsuriani ve arkadaşları, NO ve ET -1 düzeylerinin sağlıklı gebe ve gebe olmayanlarda değişmediğini ancak, preeklampitik olgularda sağlıklı gebelere göre NO'nun %10 azaldığını, ET -1'in %71 arttığını bulmuşlardır. Preeklampsi durumundaki düşük plasental fonksiyonu kompanze etmek için ET -1 düzeylerinin arttığını savunmuşlardır (123).

Taylor ve arkadaşları (86), maternal plazma ET -1 düzeylerini 10 preeklampitik gebede seri olarak ölçmüşler ve klinik olarak preeklampsi gelişmeden önce ET -1'in yükselmediğini, ancak preeklampsinin klinik olarak ortaya çıkışından sonra ET -1 düzeylerinin yükseldiğini göstermişlerdir. Buna karşılık vasküler endotel yaralanmasını belirtici olan fibronektin ve faktör VIII antijeninin preeklampsinin klinik semptomları ortaya çıkmadan önce yükseldiğini göstermişlerdir.

Schiff ve arkadaşları (92), çalışmalarında 14 gebelik+ hipertansiyonlu, 12 kronik hipertansiyonlu, 17 normotansif ve 18 gebe olmayan kadının serumlarında ET-1 düzeylerine bakmışlar, preeklampitik grubun ET-1 düzeylerini normotansif ve kronik hipertansiyonlu gebe grubundan anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Gebe olmayan kadınların ET -1 düzeylerini de normotansif gebelerden daha yüksek bulmuşlardır.

Aban ve arkadaşları normotansif gebelerle preeklampitik gebelerin plazma ET -1 düzeylerini karşılaştırmışlar ve preeklampsi grubunda anlamlı oranda yüksek olduğunu bulmuşlardır. Aynı anlamlı farkı eklampitik gebeler ile normotansif gebeler arasında da bulmuşlardır(124). Sağsöz de eklampitik ve preeklampitik olgularda plazma ET-1 düzeylerini kontrol gruplarına göre anlamlı şekilde yüksek olarak bulmuştur (125).

Bazı çalışmalarda, preeklampsili ve normal gebeler arasında plazma ET -1 düzeylerinde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (127-129). Kimya ve ark(126), 437 gebeyi 20. haftadan sonra 5 haftada bir doğuma kadar değerlendirmişler ve her vizite kan basıncı ile ET -1 sonuçlarını kaydetmişler. Sonunda bu gebeler içinden seçtikleri 15 preeklampitik ve 25 normal gebenin sonuçlarını değerlendirdiklerinde gruplar arasında doğum dönemi hariç gebeliğin hiçbir döneminde ET -1 açısından farklılık saptamamışlardır. Sonuç olarak ta, ET -1'in preeklampsi de belirleyici olmadığını ve patofizyolojisinde etyolojik değil tamamlayıcı rolü olduğunu savunmuşlardır.

Yohko Nagai ve ark (130), immunohistokimyasal çalışmalarla preeklampitik gebelerin böbrek biopsilerinde ET -1 değişikliklerine bakmışlar ve hem preeklampitik olgularda hem de normal gebelerde ET -1 üretiminin azalmış olduğunu görmüşler. Sonuç olarak ta, ET -1'deki değişikliğe gebeliğin kendisinin yol açtığını belirtmişlerdir.

Biz çalışmamızda, ET -1'in gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiğini ,hasta grubun Endotelin-1 değerleri ,sağlıklı grubun Endotelin-1 değerlerinden anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik.

Çalışmamızda ayrıca ağır preeklampsili hastalarda kontrol grubuna göre VEGF'nin serum seviyelerinin düştüğünü, sFms benzeri tirozin kinaz-1 serum seviyelerinin ise yükseldiğini bulduk.

Levine(98) ile Karumanchi ve arkadaşlarının(131) yürüttüğü çok yeni çalışmalar, preeklampside sFlt-1'in artmış, VEGF'nin azalmış ekspresyonunu ortaya koymuştur. Daha da önemlisi, sıçanlara eksojen sFlt-1 uygulanmasının, tek başına, preeklampsisi benzeri hastalığa neden olabileceği gösterilmiştir. VEGF, anjiyogenezi uyarmada anahtar rol oynayan endotele özgü bir mitojendir. Aktivitesi temel olarak 2 yüksek afiniteli reseptör tirozin kinazla etkileşimi ile düzenlenir: Bunlar kinazın insert domain bölgesi (KDR) ve fms benzeri tirozin kinaz-1 (Flt-1) 'dir; selektif olarak vasküler endotel hücre yüzeyinde eksprese edilirler. Flt-1, sitoplazmik ve transmembranal domainlerini kaybedip sadece ligand bağlayıcı domaini kaldığında dolasına endojen salıverilen bir protein olan sFlt-1 (sVEGFR-1 olarak da bilinir.) oluşur. Bu molekül hücre zarına bağlanamaz ve maternal kana salıverilir; dolasındaki VEGF'ye bağlanıp endojen reseptörlerle etkileşimini önler. sFlt-1, ayrıca esas olarak plasentada üretilen ve VEGF ailesinin bir üyesi olan plasental büyüme faktörüne (PlGF) de bağlanır ve antagonize eder.

İn vitro çalışmalar preeklampitik hastaların serumlarındaki aşırı plasental sFlt-1 varlığının eksojen VEGF ve PlGF ile düzeltilebilecek bir antiangiyojenik duruma yol açtığını ispatlamıştır.

Maynard ve arkadaşlarının(104) gerçekleştirdiği bir çalışmada bir adenoviral vektör kullanılarak gebe sıçanlara sFlt-1 geninin eksojen transferi; hipertansiyon, proteinüri ve preeklampsinin klasik renal lezyonu olan glomerüler endotelioza yol açmıştır. Bu etki gebe olmayan hayvanlarda da görülmüş olup sFlt-1'in maternal damarlar üzerindeki etkilerinin doğrudan ve plasentadan bağımsız olduklarına işaret etmektedir. Dahası VEGF reseptör-2 antagonist , PlGF'yi antagonize etmez ve eksojen verildiğinde gebe sıçanlarda preeklampitik fenotipe yol açmaz. Bu, preeklampsisi kliniğinin gelişmesi için sadece VEGF blokajının yeterli olmayacağı şeklinde yorumlanabilir. Maternal sendromun oluşması için hem VEGF hem de PlGF'nin beraber antagonize edilmesinin gerekiyor gibi gözükmektedir.

Levine ile Karumanchi ve arkadaşları; preeklampitik plasentalar tarafından üretilen asırı sFlt-1'in, PlGF ve VEGF'yi azaltarak bir antianjiyogenik durum meydana getirip preeklampsiye yol açabileceğini vurgulamışlardır.

VEGF, anjiyogenezi uyardığı gibi preeklampside azaldığı bilinen prostasiklin ve nitrik oksit gibi sinyal moleküllerinin üretimini artırarak vazodilatasyona da yol açar. Ayrıca kanser tedavisi için VEGF antagonistleri kullanan hastaların önemli bir yüzdesinde hipertansiyon ve proteinüri gelişmiştir. Genetik yapıları modifiye edilerek renal VEGF üretiminde %50'lik azalma yapılan farelerde glomerüler endotelyoz ve proteinüri meydana gelmiştir. Bu bulgular sFlt-1'in VEGF ve PlGF'yi nötralize ederek preeklampsideki maternal sendromun patogenezinde nedensel bir rol oynayabilir.

sFlt-1'in preeklampitik kadınların hem plasentalarında hem de kanlarında arttığı gösterilmiştir. Plazma düzeyleri normal ve preeklampitik gebelerde doğumdan sonra hızlıca düşer ve bu da gebelikte dolasımdaki sFlt-1'in büyük oranda plasental kaynaklı olduğunu gösterir. 37. gebelik haftasından önce başlayan preeklampsilerde daha geç başlayanlara göre düzeyleri daha yüksektir. 8-12. gebelik haftasından 37-41. haftaya kadar 4-5 haftada bir serum sFlt-1 düzeyleri değerlendirilmiş ve normal gebelerde 35. haftaya kadar sabit olduğu ve daha sonra terme kadar artış gösterdiği rapor edilmiştir. Preeklampsi gelişen gebelerde ise 20. gebelik haftasından itibaren artmaya başladığı belirtilmiştir, bu grupta hipertansiyon ve proteinüri başlamadan en erken 5 hafta kadar önce sFlt-1 düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu süreden önce alınan örneklerde normotansif gebelerle preeklampsi gelişecek olgular arasında belirgin bir fark saptanmamıştır.

2006 yılında *Wathen* ve ark. yaptığı çalışmada, 49' u daha sonradan preeklampsi geliştiren 124 gebede 12-15. ve 16-20. gebelik haftalarında sFlt-1 seviyelerini ölçmüşler ve 16-20. gebelik haftalarında serum sFlt-1 seviyelerinin yükselmesi durumunda daha sonradan preeklampsi gelişebileceğini vurgulamışlardır(132).

2005 yılında *Park* ve ark. midtrimesterde genetik amniosentez zamanında amniotik sıvıda ve maternal serumda sFlt-1 seviyelerini ölçmüşler ve 700pg/ml' den yüksek maternal serum sFlt-1'in seviyelerini preeklampsisi için risk faktörü olarak nitelendirmişlerdir(133).

Preeklampside sFlt-1 seviyelerindeki yükselişin preeklampsinin klinik bulguları ortaya çıkmadan saptanabileceğini gösteren başka çalışmalar da vardır.*Levine* ve ark. tarafından sFlt-1 seviyelerindeki yükseliş preeklampsinin klinik bulgularının ortaya çıkışından 5 hafta önce saptanmıştır(134).

1999 yılında *Reuvekamp-Velsing-Poulina* ve arkadaşlarının(135) yaptığı bir çalışmada sFlt-1 gibi proteinlere bağlanmamış serbest VEGF'nin dolasındaki düzeylerinin preeklampside aynı gebelik haftasındaki normotansif kontrollere göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

2001 yılında *Bosio-Wheeler-Anthony* ve arkadaşlarının(136) yaptığı bir çalışmada, proteinlere bağlı fraksiyonun da ölçülerek, dolasındaki total VEGF düzeyleri değerlendirilmiş ve preeklampside belirgin olarak yükseldiği gösterilmiştir. sFlt-1'in yüksek düzeylerinin bir sonucu olarak preeklampside serbest VEGF düzeyleri azalır.

Preeklampsisi gelisecek olgularda hipertansiyon ve proteinüri ortaya çıkmadan en erken 5 hafta önce alınan plazma örneklerinde aynı haftadaki normal gebelere nazaran VEGF düzeyleri daha düşük bulunmuştur. 37. gebelik haftasından sonra sağlıklı gebelerde de VEGF düzeyleri belirgin olarak azalır. Preeklampside VEGF düzeyleri,saptanamayacak kadar düşük düzeylere inebildiğinden, bu durumda serbest PIGF;serbest VEGF düzeyinin bir belirleyicisi olarak kullanılabilir, çünkü her iki molekül desFlt-1'den benzer biçimde etkilenir.

Bu konuyu irdeleyen diğer araştırmalara göz attığımızda; 2000 yılında *Livingston* ve arkadaşlarının(137) 21 preeklampitik ve 21 normotansif gebeyi değerlendirdikleri çalışma dikkati çeker. Bu araştırmada preeklampsisi olan

hastalarda serum VEGF ve PlGF düzeyleri normotansif kontrollere göre daha düşük bulunmuştur.

2003 yılında Koga-Osuga ve arkadaşlarının(138) 31 preeklampitik ve 52 normotansif gebeyi karşılaştırdıkları çalışmada preeklampitik hasta grubunda serum sFlt-1 düzeyleri, normotansif kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Her iki çalışmada da sonuçlar, preeklampsi patofizyolojisinde sFlt-1'in VEGF'ye ait, plasental vasküler yatak ve maternal endotelial hücre fonksiyonu ile ilgili düzenleyici aktiviteleri,antagonize etmesinin önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Tidwell ve arkadaşlarının(139), 2001 yılında 14 preeklampitik ve 25 normotansif gebe üzerinde yaptıkları çalışmada; sağlıklı gebelerde, serum PlGF düzeylerinin 1.trimestrden 3.trimestra doğru dramatik olarak arttığı bildirilmiştir, ancak preeklampitik olgularda aynı gebelik haftalarında belirgin olarak düşük serum PlGF ile karşılaşıldığı vurgulanmıştır.

Erken gebelik haftalarındaki düşük serum PlGF düzeyleri, preeklampsi gelişimi ile doğrudan ilişkili bulunmuştur. 2003 yılında Polliotti-Fry ve arkadaşlarının(140) 20 preeklampitik ve 60 sağlıklı gebeyi değerlendirdikleri bir diğer çalışmada,preeklampitik grupta serum PlGF ve VEGF düzeyleri normotansif gebelere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca henüz maternal sendrom gelişmemiş ancak preeklampsi tablosu gelişebilecek hastaları da önceden tespit etmede serum PlGF ve VEGF düzeylerini değerlendirmenin yararlı olabileceği vurgulanmıştır.

Bu konuda gerçekleştirilen diğer çalışmalara göz attığımızda 2007 yılında Lee-Oh-Jung ve arkadaşlarının(141) kendi preeklampitik hasta gruplarında buldukları sonuçlar dikkati çeker. Söz konusu hastalarda serum VEGF düzeyleri anlamlı olarak normotansif gebelere göre daha düşük bulunmuştur. Serum sFlt-1 düzeylerine bakıldığında ise preeklampitik olgularda normotansif gebelere göre anlamlı bir yükseklik saptanmıştır. Bu sonuçlar bizim çalışmamızda bulduğumuz sonuçlarla büyük paralellik göstermektedir.

Yine bu yıl içerisinde Hirokoshi-Maeshima-Kobayashi ve arkadaşlarının(142) gerçekleştirdiği bir çalışmada preeklampitik gebelerde serum sFlt-1 düzeyinin, VEGF varlığında anjiyogenik etki yapan anjiyopoetin-2 düzeyine oranı yüksek bulunmuştur.

Baumwell ve arkadaşlarının(143) preeklampsinin klinik bulguları ve moleküler mekanizmalarına ilişkin değerlendirmelerinde dolayısıyla sFlt-1 düzeyinin preeklampside yükseldiği vurgulanmış ve VEGF'nin sadece anjiyogenez için değil aynı zamanda endotel hücrelerinin normal yasamsal faaliyetleri için de gerekli olduğu ortaya konmuştur.

2006 yılında Ye-Liu-Zhan ve arkadaşlarının(144) gerçekleştirdiği bir çalışmada 30 preeklampitik ve 45 normotansif gebe değerlendirilmiş olup preeklampitik gebelerde serum VEGF düzeyi sağlıklı gebelere göre anlamlı olarak düşük, sFlt-1 düzeyi ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Söz konusu çalışmada elde edilen bulgular bizim preeklampitik ve sağlıklı gebe popülasyonunda elde ettiğimiz sonuçlarla da uyumluluk arz etmektedir.

Chaiworapongsa ve arkadaşları(145) tarafından 2005 yılında gerçekleştirilen bir diğer çalışmada 44 sağlıklı ve 44 preeklampitik gebe değerlendirilmiş olup 6 hafta ara ile alınan kan örneklerinde plazma sFlt-1 düzeyinin preeklampitik gebelerde hem maternal sendrom oluşmadan hem de klinik tablo yerleştikten sonra normotansif gebelere göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiştir.

2005 yılında McKeeman ve arkadaşlarının(146) kendi preeklampitik hasta gruplarında elde ettikleri serum örneklerinde serum sFlt-1 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve bu molekülün hastalığın patogenezinde temel bir rol oynayabileceği üzerinde durulmuştur.

2006 yılında Wathen ve arkadaşlarının(132), 49 preeklampitik ve 59 normotansif gebeyi karşılaştırdıkları bir çalışmada 16-20. gebelik haftalarında serum sFlt-1 düzeyinin yüksekliği durumunda daha sonraki dönemde preeklampsiye ait

linik tablonun ortaya çıkabileceği vurgulanmış, sFlt-1'in VEGF'yi nötralize ederek plasental vaskülarizasyonda bozulmaya yol açabileceği ileri sürülmüştür.

Burada birçok çalışmada vurgulandığı ve bizim çalışmamızda da ortaya kondugu gibi geniş bir büyüme faktörü ailesi olan VEGF ailesi, plasental vaskülarizasyonda önemli bir role sahiptir. VEGF'nin dolasında bağlayıcısı olan sFlt-1 onun bu aktivitesi üzerinde kısıtlayıcı bir rol oynamaktadır.

Preeklampside her iki molekülün dolasındaki düzeyine ait değişiklikler, hastalığıdaki karakteristik yetersiz uteroplasental vaskülarizasyon bulguları ile karsımıza çıkmaktadır. Bu bilgilerin ışığında özellikle riskli grupta bu markerların aralıklı ölçümlerinin preeklampsinin öngörüsü için kullanılabileceği söylenebilir.

Biz çalışmamızda faktörlerin seviyelerini ağır preeklampsi hastalarında ve normotansif gebe kontrollerde araştırdık. Çalışmamızın sonunda ağır preeklampsili hastalarda kontrol grubuna göre VEGF'nin serum seviyelerinin düştüğünü, sFms benzeri tirozin kinaz-1 ve endotelin'in serum seviyelerinin ise yükseldiğini bulduk. Bulduğumuz sonuçlar istatistiksel olarak $p < 0,05$ düzeyinde anlamlıydı ve literatürdeki çalışmalarla uyumluydu.

Preeklampsideki plasental disfonksiyona yol açan mekanizmaları anlamaya çalışmak, gelecekte preeklampsinin etyolojisinin keşfedilmesinde yardımcı olacaktır. Preeklampitik plasentadan dolasına salverilen çeşitli protein yapıları moleküller ve bunların sFlt-1 gibi endotelial disfonksiyonla ilişkili mediyatörlerle olan etkileşimlerini irdelenecek araştırmalar, preeklampsideki maternal sendromun patogenezinin anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

Obstetrik ve perinatal bakımdaki gelişmeler; preeklampsiye bağlı morbidite ve mortalitede dramatik azalmalar sağlamış olmasına rağmen, son 40 yılda, preeklampsi tedavisinde çığır açıcı bir yenilik olmamıştır. VEGF, PlGF ve prostasiklinler gibi ajanlarla endotelial disfonksiyonun düzeltilebileceğini savunan tedavi stratejileri ile gelecekte preeklampitik gebelerde daha kaliteli bir obstetrik bakım söz konusu olabilecektir.

Dahası, preeklampsi için yüksek risk taşıyan gebelerin tanımlanması ve hastalığın erken tanısı için dolasımdaki anjiyogenik faktörlerin rolünü degerlendirecek prospektif çalısmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. **Masuyama H ,Nakatsukasa H ,Takamoto N ,Hiramatsu Y.** Correlation between soluble endoglin ,vascular endothelial growth factor receptor-1 ,and adipocytokines in preeclampsia. J Clin Endocrinol Methab 2007 ;92: 2672-2679.
2. **Roberts JM, Cooper DW .**Pathogenesis and genetics of preeclampsia. Lancet 2001;357:53-56.
3. **Schmidt M, Dogan C, Birdir C, Callies R ,Kuhn U, Gellhaus A, et al .**Altered angiogenesis in preeclampsia: evaluation of a new test system for measuring placental growth factor.Clin Chem Lab Med 2007;45:1504-1510.
4. **Fisher SJ.** The placental problem: linking abnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia . Reprod Biol Endocrinol 2004;2:53-56.
5. **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;91:950-960.
6. **M utter WP, Karumanchi SA.** Molecular mechanisms of preeclampsia .Microvascular Research 2008 ;75 :1-8.
7. **Report of The National High Blood Pressure Education Program.** Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am j obstet Gynecol 2000; 183: 1-22.
8. **Salom JB., Torregrosa, G., Mirando FJ., Alabadi JA., Alvarez C., Alborch E.** Effects of Endothelin–1 on the cerebrovascular bed of the goat. Eur J Pharmacol 192; 39–45: 1991
9. **Mathew V, Hasdai D, Lerman A.** The role of endothelin in coronary atherosclerosis. Mayo Clin Proc 1996;71:769–77.
10. **Khetsuriani T, Chabashvili N, Sanikidze T.** Role of endothelin-1 and nitric oxide level in pathogenesis preeclampsia. Georgian Med News. 2006 Dec;(141):17-21
11. **Y.Nagai, N.Hara, S.Yamaguchi, K.Nakanishi, K.Masaki, M.Tanaka, Y.Ger, K.Nakamura, S.Kawamura.** Immunohistochemical study of endothelin-1 in

preeclamptic nephropathy. American Journal of Kidney Disease, Volume 29, Issue 3, Pages 345-354

12. Dekker GA. Sibai BM. Early detection of preeclampsia .AM J.Obstet Gynecol 1991;165(1):160-72

13. Dilys J. Freeman; Frances McManus; Elizabeth Ann Brown; Lynne Cherry; John Norrie; Jane E. Ramsay; Peter Clark; Isobel D. Walker; Naveed Sattar; Ian A. Greer Shortand Long-Term Changes in Plasma Inflammatory Markers Associated With Preeclampsia. Hypertension.2004;44:708

14. Chesley LC. Diagnosis of Preeclampsia. Obstet Gynecol. 1985;65(3):423-5

15. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Hypertensive disorders in pregnancy. In. Williams obstetrics. 2001:567–61

16. Report of the National High Blood Preeure Education Program. WorkingGroup on High blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2000;183:1-22

17. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 2002; 77(1):67-75.

18. Wilson ML ,Goodwin TM ,Pan VL. Ingles SA .Molecular Epidemiology of Preeclampsia. Obstet Gynecol Surv 2003; 58:40-66

19. Roberts Jm M. Pregnancy related hypertansion.(In): Creasy RK , Resnik R, eds. Maternal–Fetal Medicine. 5 th ed. Philedelphia: WB Saunders company,2004:859-99

20. Baha M. Sibai. Hypertension. (In): Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL, eds. Obstetrics Normal and problem pregnancies 4 th ed. Churcill Livingstone, 2002:945- 1004

21. Volhard F. Die. doppelseitigen haematogenen Nierenerkrankungen. Berlin. Springer. 1918

22. Hinselmann H. Die Eklampsie. Bonn, F Cohen. 1924

23. Landesman R, Douglas RG, Holze E. The bulbar conjunctival vascular bed in the toxemias of pregnancy Am J Obstet Gynecol. 1954; 68(1):170-83

- 24. Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC.** A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest.* 1973;52(11):2682-9
- 25. Anton L, Merrill DC, Neves LA, Diz DI, Corthorn J, Valdes G, Stovall , Gallagher PE, Moorefield C, Gruver C, Brosnihan KB.** The uterine placental bed Renin-Angiotensin system in normal and preeclamptic pregnancy. *Endocrinology.* 2009;150(9):4316-25
- 26. Conrad KP, Vernier KA.** Plasma level, urinary excretion, and metabolic production of cGMP during gestation in rats. *Am J Physiol.* 1989;257(4Pt2):R847-53
- 27. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Crisafulli A, Ientile R, Buemi M, Squadrito F.** Neurokinin B and nitric oxide plasma levels in pre-eclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *BJOG.* 2004;111(10):1046-50
- 28. Morris NH, Eaton BM, Dekker G.** Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103(1):4-15
- 29. Kilpatrick DC, Liston WA, Gibson F, Livingstone J.** Association between susceptibility to pre-eclampsia within families and HLA DR4. *Lancet.* 1989;2(8671):1063-5
- 30. Venkatesha S, Toporsian M , Lam C , Hanai J, Mammoto T, Kim YM , Bdolah Y.** Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006;12:642-649.
- 31. Hayward C, Livingstone J, Holloway S, Liston WA, Brock DJ.** An exclusion map for pre-eclampsia: assuming autosomal recessive inheritance. *Am J Hum Genet.* 1992;50(4):749-57
- 32. Enquobahrie DA, Meller M, Rice K, Psaty BM, Siscovick DS, Williams MA.** Differential placental gene expression in preeclampsia . *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(5):566.e1-11
- 33. Saito S, Sshiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y.** The rol of immune system in preeclampsia. *Mol Aspec Med.* 1990; 28:192-209
- 34. Zusterzeel PL, Rutten H , Roelofs HM, Peters WH, Steegers EA.** Protein carbonyls in decidua and placenta of pre-eclamptic women as markers for oxidative stree. *Placenta.* 2001;22:213-219

35. Cotton DB, Lee W, Huhta JC, Dorman KF. Hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. *Am Journal Obstet Gynecol* 1988;158:523-529

36. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA: The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: Evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:951-963.

37. Dadak C, Ulrich W, Sinzinger H. Morphological changes in the umbilical arteries of babies born to preeclamptic mothers: An ultrastructural study. *Placenta* 1984;5:419-426

38. Stubbs TM, Lazarchick J, Horger EO III. Plasma fibronectin levels in preeclampsia: A possible biochemical marker for vascular endothelial damage. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:885-887

39. Weiner CP, Kwaan HC, Xu C, et al. Antithrombin III activity in women with hypertension during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 65:301-30

40. De Vriese SR, Dhont M, Christophe AB. Oxidative stability of low density lipoproteins and vitamin E levels increase in maternal blood during normal pregnancy. *Lipids*. 2001;36:361-366.

41. Kirshon B, Cotton DB. Invasive hemodynamic monitoring in the obstetric patient. *Clin Obstet Gynecol* 1987;30:579-590

42. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Hypertensive disorders in pregnancy. In: *Williams obstetrics*. 2001:567-618

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

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

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

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

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

48. Hirai N, Yanaihara T, Nakayama T. Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:27

49. Omu AE, Al-Qattan F, Diejomaoh ME, Al-Yatama M. Differential levels of T helper cytokines in preeclampsia: Pregnancy, labor and puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 Sep;78(8):675-80

50. Rinehart BK, Terrone DA, Lagoo-Deenadayalan S, Barber WH, Hale EA, Martin JN Jr, Bennett WA. Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin 1beta, and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Oct;181(4):915-20

51. Florio P, Ciarmela P, Luisi S, Palumbo MA, Lambert-Messerlian G, Severi FM, Petraglia F. Pre-eclampsia with fetal growth restriction: placental and serum activin A and inhibin A levels. *Gynecol Endocrinol* 2002 Oct;16(5):365-72

52. Keelan JA, Taylor R, Schellenberg JC, Groome NP, Mitchell MD, North RA. Serum activin A, inhibin A, and follistatin concentrations in preeclampsia or small for gestational age pregnancies. *Obstet Gynecol* 2002 Feb;99(2):267-74

53. Hamasaki T, Masuzaki H, Miyamura T, Yoshimura S, Hamaguchi N, Ishimaru T. High concentrations of serum inhibin in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2000 Oct;71(1):7-11

54. D'Antona D, Reis FM, Benedetto C, Evans LW, Groome NP, de Kretser DM, Wallace EM, Petraglia F. Increased maternal serum activin A but not follistatin levels in pregnant women with hypertensive disorders. *J Endocrinol* 2000 Apr;165(1):157-6

55. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Leonardi I, Buemi M, Jasonni VM. Is mid-trimester maternal serum inhibin-

56. Tommaselli GA, Pighetti M, Nasti A, D'Elia A, Guida M, Di Carlo C, Bifulco G, Nappi C. Serum leptin levels and uterine Doppler flow velocimetry at 20 weeks' gestation as markers for the development of pre-eclampsia. *Gynecol Endocrinol.* 2004 Sep;19(3):160-5

57. Sagawa N, Yura S, Itoh H, Mise H, Kakui K, Korita D, Takemura M, Nuamah MA, Ogawa Y, Masuzaki H, Nakao K, Fujii S. Role of leptin in pregnancy—a review. *Placenta* 2002 Apr;23 Suppl A:S80-6

58. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997;337:69-76

59. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:382

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

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

62. Schwarze A, Nelles I, Krapp M, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K, Axt-Flidner R. Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2005 Jan;271(1):46- 52

63. Axt-Flidner R. Second trimester uterine artery Doppler ultrasound as a screening test for adverse pregnancy outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004;31(1):9- 11

64. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001 Jan 20;357(9251):209-15

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

66. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002 Apr;77(1):67-75.

67. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:307–12

- 68. Lopez-Llera M.** Main. clinical types and subtypes of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;93:554-62
- 69. Wilson ML ,Goodwin TM ,Pan VL ,Ingles SA.** Molecular Epidemiology of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58:40-66
- 70. The Magpie Trial Group.** Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulfate? The Magpie trial: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*.2002;359:1877–1890.
- 71. Baha M. Sibai , MD.** Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia:evidence from randomized trials. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2005 ;48(2):478–488.
- 72.Van Pampus MG, Aarnoudse JG.** Long-Term outcomes after preeclampsia *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2005; 48(2) : 489-494
- 73. Nissel H, Lintu H, Lunell NO.** Blood pressure and renal function seven years after pregnancy complicated by hypertension.*Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102:876–881
- 74. Ramsay JE, Stewart F, Greer IA.** Microvascular dysfunction: a link between preeclampsia and maternal coronary heart disease. *BJOG.* 2003;110:1029–1031.
- 75.Reiter L, Brown MA.** Whithworth JA. The kidney in hypertensive pregnancy victim or villain. *Am J Kidney Dis* 1994;24:883– 887
- 76. Shamma AG, Maayah JF.** Hypertension and its relation to renal function 10 years after pregnancy complicated by pre-eclampsia and pregnancy induced hypertension. *Saudi Med J.* 2000;21:190–192.
- 77. WustMD, Bolte AC, Vries JIP.** Pregnancy outcome after previous pregnancy complicated by hepatic rupture. *Hypertens Pregnancy.* 2004;23:29–35
- 78. Var A, Yildirim Y, Onur E, Kuscu NK, Uyanik BS, Goktalay K, Guvenc Y.** Endothelial dysfunction in preeclampsia. Increased homocysteine and decreased nitric oxide levels. *Gynecol Obstet Invest.* 2003;56(4):221-4
- 79. Beazley D, Ahokas R, Livingston J.** Vitamin C and E supplementation in women at high risk for preeclampsia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstetn Gynecol.* 2005;192:520–521.
- 80. Moncada S, Higgs A.** The L-arginine–nitric oxide pathway. *New Eng. J Med* 1993;329:2002-12

- 81. Rayman MP, Bode P, Redman CW.** Low selenium status is associated with the occurrence of the pregnancy disease preeclampsia in women from the United Kingdom. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:1343–1349.
- 82. Futagami S, Tatsuguchi A, Hiratsuka A, Shindo T, Horie A, Hamamoto T, Ueki N, Kusunoki M, Miyake K, Gudis K, Tsukui T, Sakamoto C.** Monocyte chemoattractant protein 1 and CD40 ligation have a synergistic effect on vascular endothelial growth factor production through cyclooxygenase 2 upregulation in gastric cancer. *J Gastroenterol* 2008;43:216-224
- 83. Pedersen AK, Fitzgerald GA.** Dose- related kinetics of aspirin. *N Engl J Med* 1984;311:1206-11
- 84. Clasp .** A randomised trial of low dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9364 pregnancy(Collaborative Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343:619-29.
- 85 . Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguère Y.** Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009 Sep;31(9):818-26
- 86. Taylor RN, Varma M, Teng NH, Roberts JM.** Women with preeclampsia have higher plasma endothelin levels than women with normal pregnancies. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990; 71:1675-7
- 87. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al.** A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1988,332:411-415
- 88. Kobayashi T, Terao T.** Preeclampsia as chronic disseminated intravascular coagulation. *Gynecol Obstet Invest* 1987; 24:170-8.
- 89. Şen C, Madazlı R, Ocak V.** Gebelikte hipertansiyon tanım ve sınıflandırma. *Perinatoloji Dergisi,* 1993; 1:7-10.
- 90. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, et al.** Preeclampsia. An endothelial cell disorders *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:2000-04.
- 91. Nova A, Sibai BM, Barton JR, Mercer BM, Mitchell MD.** Maternal plasma levels of endothelin. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:724-7.

- 92. Schiff E, Ben-Baruch G, Peleg E, Rosenthal T, Akoley M, Mashiach S.** Immunoreactive circulating endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:624-8.
- 93. Usuki S, Saitoh T, Sawamura T, Suzuki N, et al.** Increased maternal plasma concentrations of endothelin-1 during labor pain or in deliveries and the existence of large amount of endothelin in amniotic fluid. *Gynecol Endocrinol* 1990; 4:9-19.
- 94. Vone JR, Anggard EE, Botting RM.** Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323:27-36.
- 95. Woolcock J, Hennessy A, Xu B, Thornton C, Tooher J, Makris A, et al.** Soluble flt-1 as a diagnostic marker of preeclampsia. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2008;48:64-70.
- 96. Gilbert JS, Nijland MJ, Knoblich P.** Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond: making the connections. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:1367-1377.
- 97. Makris A, Thornton C, Thompson J, Thomson s, Martin R, Ogle R, et al.** Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int* 2007;71:977-984.
- 98. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al.** Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672-683.
- 99. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al.** Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355:992-1005.
- 100. Yazır Y.** Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF): reseptörleri ve fonksiyonları. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2009;29:128-136.
- 101. Bikfalvi A.** Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and VEGF/VEGFR system. *Biochem Pharmacology* 2004;68:1017-1021.
- 102. Ferrara N, Gerber HP, Lecouter J.** The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669-676.

- 103. Wikstrom AK, Larsson A, Eriksson UJ, Nash P, Olovsson M.** Early postpartum changes in circulating pro and anti angiogenic factors in early onset and late onset preeclampsia. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 2008;87:146-153.
- 104. Maynard SE, Min JY, Merckan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al.** Excess placental soluble fms like tyrosine kinase 1(sflt 1) may contribute to endothelial dysfunction , hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-658
- 105. Nadar SK, Karalis I, Al Yemeni E, Blann AD, Lip GY.** Plasma markers of angiogenesis in pregnancy induced hypertension. *Thromb Haemost* 2005;94:1071-1076.
- 106. Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ,Radziejewski C, et al.** Angiopoietin-2, a natural antagonist for tie 2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science* 1997;277:55-60.
- 107. Pacora P, Romero R, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Erez O, Vaisbuch E, et al.** Amniotic fluid angiopoietin 2 in term and preterm parturition and intraamniotic infection/inflammation. *J Perinat Med* 2009;37:503-511.
- 108. Regnault TR, Galan HL, Parker TA, Anthony RW.** Placental development in normal and compromised pregnancies- a review . *Placenta* 2002;23:s119-s129.
- 109.Staff AC, Braekke K, Johnsen GM, Karumanchi SA, Harsem NK.** Circulating concentrations of soluble endoglin (cd 105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:176.e1-176.e6.
- 110. Khalil A, Muttukrishna S, Harrington K, Jauniaux E.** Effect of antihypertensive therapy with alpha methyldopa on levels of angiogenic factors in pregnancies with hypertensive disorders. *Plos One* 2008;3:e2766.
- 111. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al.** Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006;12:642-649.
- 112. Jeyabalan A, McGonigal S, Gilmour C, Hubel CA, Rajakumar A.** Circulating and placental endoglin concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Placenta* 2008;29:555-563.

113. Gilstrap LC, Cunningham GF, Whalley PJ. Management of pregnancy induced hypertension in the nulliparous patient remote from term. *Semin Perinatal* 1978; 2:73.

114. Sibai BM. Hypertension in pregnancy. In Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics: Normal And problem Pregnancies*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1996;935–996.

115. Mathews DD, Patel IR, Sengupta SM. Outpatient management of toxemia. *J Obstet Gynaecol Br Commanw* 1971

116. Crowther CA, Bouwmeester AM, Ashurst HM. Does admission to hospital for bed rest prevent disease progression or improve fetal outcome in pregnancy complicated by non-proteinuric hypertension? *Br J Obstet Gynecol* 1992;99:13.

117. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2006:451-468

118. Teran E, Calle A, Escudero C. Endothelial dysfunction and preeclampsia. *Am J Hypertens* 2007;20:1026-7.

119. Leszczynska-Gorzela B, Kaminski K, Szymula D, Sawulicka-Oleszczuk H, Oleszczuk J. Serum level of endothelin-1 and -2 in pregnancies complicated by EPH gestosis. *Gynecol Obstet Invest* 1997;43:37– 40.

120. Napolitano M, Miceli F, Calce A, Vacca A, Gulno A, Apa A, et al. Expression and relationship between endothelin-1 messenger ribonucleic acid (mRNA) and inducible/endothelial nitric oxide synthase mRNA isoforms from normal and preeclamptic placentas. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2318–23.

121. Vural P. Nitric oxide/endothelin-1 in preeclampsia *Clinica Chimica Acta* 317 (2002) 65–70

122. Dekker G A , Kraayenbrink A A , Zeeman G G , Kamp GJ. Increased plasma levels of the novel vasoconstrictor peptide endothelin in severe pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Perrod B i o l* 1991;40:215-20.

123. Khetsuriani T, Chabashvili N, Sanikidze T. Role of endothelin-1 and nitric oxide level in pathogenesis preeclampsia. *Georgian Med News*. 2006 Dec;(141):17-21

124. Aban M, Yayla M, Kaya H, Erden AC. Plasma endothelin-1 levels in preeclampsia and eclampsia. *T Klin J Gynecol Obst* 1996, 6:42-46

125. **Sağsöz N.** Plasma endothelin and fibronectin levels in the patients with preeclampsia, eclampsia and chronic hypertension. *TKIm J Gynecol Ohst* 1997, 7: 135-143.

126. **Kimya Y, Cengiz C, Ozan H, Büyükuysal L, Aydın S, Tatlıkazan S.** The Role of Plasma Endothelin-1 in Preeclampsia. *T. J. of Medical Sciences* 29 (1999) 21–24.

127. **Stubbs T M , Lazarchick J L , Horger E O .** Plasma fibronectin levels in preeclampsia possible biochemical marker for vascular endothelial damage. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:885-7.

128. **S.Dildy G A , Cotton DB.Mauer M B , Spillman T.**Endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies (abstr). *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:274.

129. **Nisell H, Wolff K, Hemsén A, Lindblom B, Lunell N, Lundberg JM.**Endothelin, avasoconstrictor important to the uteroplacental circulation in preeclampsia. *Journal of Hypertension* 1991;9:168-9.

130.**Y.Nagai, N.Hara, S.Yamaguchi, K.Nakanishi, K.Masaki, M.Tanaka, Y.Ger, K.Nakamura, S.Kawamura.** Immunohistochemical study of endothelin-1 in preeclamptic nephropathy. *American Journal of Kidney Disease*, Volume 29, Issue 3, Pages 345-354

131.- **Karumanchi SA, Lim KH, Sukhatme VP.** Pathogenesis of Preeclampsia. Wellesley, MA: UpToDate; 2004.

132. **Wathen KA, Tuutti E, Stenman UH, Alfthan H, Halmesmaki E, Finne P, et al.** Maternal serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 in early pregnancy ending in preeclampsia or intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:180-184.

133. **Park CW, Park JS, Shim SS, Jun JK, Yoon BH, Romero R, et al.** An elevated maternal plasma ,but not amniotic fluid ,soluble fms like tyrosine kinase -1(sflt-1) at the time of midtrimester genetic amniocentesis a risk factor for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:984-989.

134. **Levine RJ, Karumanchi SA.** Circulating angiogenic factors in preeclampsia. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2005;48:372-386

135.**Reuvekamp A, Velsing-Aarts FV, Poulina IE.** Selective deficit of angiogenic growth factors characterises pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999; 106:1019–1022.

136. Bosio PM, Wheeler T, Anthony F. Maternal plasma vascular endothelial growth factor concentrations in normal and hypertensive pregnancies and their relationship to peripheral vascular resistance. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:146–152.

137. Livingston JC, Chin R, Haddad B. Reductions of vascular endothelial growth factor and placental growth factor concentrations in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:1554–1557.

138. Koga K, Osuga Y, Yoshiho O. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2348–2351.

139. Tidwell SC, Ho HN, Chiu WH. Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184:1267-1272.

140. Polliotti BM, Fry AG, Sailer. Second-trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003;101:1266-1274.

141. – Lee ES, Oh MJ, Jung JW, Lim JE, Seol HJ, Lee KJ, Kim HJ. The levels of circulating vascular endothelial growth factor and soluble Flt-1 in pregnancies complicated by preeclampsia. *J Korean Med Sci.* 2007

142. Hirokoshi K, Maeshima Y, Kobayashi K, Matsuura E, Sugiyama H, Yamasaki Y, Masuyama H, Hiramatsu Y, Makino H. Department of Medicine and Clinical Science, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan. *Nephron Clin Pract.* 2007;106(1):c43–50.

143. Baumwell S, Karumanchi SA. Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, MA 02215, USA. *Nephron Clin Pract.* 2007;106(2):c72–81. 78: 610.

144. Ye YH, Liu L, Zhan Y. Department of Obstetrics, Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, Qingdao 266003, China. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2006 Aug;41(8):521

145. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim YM, Kim GJ, Kim MR, Espinoza J, Bujold E, Gonçalves L, Gomez R, Edwin S, Mazor M. Department of

Obstetrics and Gynecology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI 48201, USA. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005 Jan;17(1):3–18.

146. McKeeman GC, Ardill JE, Caldwell CM, Hunter AJ, McClure N. School of Medicine, Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Science, Queen's University Belfast, Mulhouse Building, Grosvenor Road, Belfast BT12 6BW, Ireland. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Oct;191(4):1240–6.