

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

ERKEN BAŞLANGIÇLI AĞIR PREEKLAMPSİ
TANISIYLA MATERNAL SERUM D VİTAMİNİ
SEVİYESİNİN İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. PINAR YILDIRIMLAR
TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.Y.TAYFUN ALPER

SAMSUN-2013

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgi, beceri ve ilgilerini esirgemeyen değerli hocalarıma, tezimin yazım, kontrol ve baskı aşamasında göstermiş olduğu yoğun ve özverili katkılarından dolayı tez danışmanım, sayın hocam Prof. Dr.Y.Tayfun Alper'e teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin biyokimyasal değerlendirmelerini yapan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Abdülkerim Bedir'e, biyoistatistiksel analiz sırasında desteğini gördüğüm Halk Sağlığı Anabilim Dalı hocalarından Doç.Dr.A.Tevfik Sünter 'e katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Asistanlık süresi boyunca beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım, intörn doktor arkadaşlarım, hemşire arkadaşlarım ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın tüm adımlarında desteklerini arkamda hissettiğim ve emeklerini asla ödeyemeyeceğim sevgili annem ve babama çok teşekkür ederim.

Dr.PINAR YILDIRIMLAR

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar- ŞEKİLLER	III
KISALTMALAR	IV
ÖZET - ABSTRACT	VI-VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Gebelikte Hipertansif Hastalıklar	2
2.1.1.Gestasyonel Hipertansiyon	2
2.1.2. Kronik Hipertansiyon	3
2.1.3.Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi	3
2.1.4.Preeklampsi	3
2.1.5.Eklampsi	4
2.2.Preeklampsi	5
2.2.1.Preeklampside Risk Faktörleri	5
2.2.2.Etyoloji	6
2.2.3.Patofizyoloji	8
2.2.4.Morfolojik ve Fonksiyonel Organ Değişiklikleri	12
2.2.5.Tanı	15
2.2.6.Maternal ve Fetal Komplikasyonlar	17
2.2.7.Preeklampsinin Klinik Yönetimi	18
2.2.7.1.Hafif Preeklampsi Yönetimi	18
2.2.7.2.Ağır Preeklampsinin Yönetimi	21
2.2.8.Hipertansiyonun Postpartum Tedavisi	23
2.3.D Vitamini	23
2.3.1.D Vitaminin Özellikleri	23
2.3.2.D Vitamini Kaynağı ve Sentezi	24
2.3.3.D Vitamininin Etki Mekanizması	25
2.3.4.D Vitamini Metabolizması	26
2.3.5.D Vitamini Gereksinimi	28
2.3.6.D Vitamini Düzeyi	29
2.3.7.D Vitamini Etkileri	30
2.3.8.Gebelik ve D Vitamini	32
2.3.9.D Vitamini Eksikliği	32
2.3.10.Gebelikte D vitamini ve Kalsiyum Metabolizması	32
2.3.11.D Vitamini ve Preeklampsi ilişkisi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
4.BULGULAR	37
5.TARTIŞMA	44
6.SONUÇ	49
7.KAYNAKLAR	50

TABLULAR

Sayfa

Tablo I. Preeklampsi risk faktörleri	6
Tablo II. Preeklampsinin anne ve fetusta neden olabileceği komplikasyonlar	17
Tablo III. Antihipertansif tedavi endikasyonları	19
Tablo IV. Antihipertansif ilaçlar	20
Tablo V. D vitamini kaynakları	24
Tablo VI. Günlük Alınması Gereken D Vitamini Miktarı	29
Tablo VII. Yetişkinlerde D vitamini Düzeyi	30
Tablo VIII. Gruplar arasında tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması	36
Tablo IX. Gruplar arasında paritelerin karşılaştırılması	36
Tablo X. Gruplar arasında MAP değerleri ve doğum haftalarının karşılaştırılması	38
Tablo XI. Gruplar arasında serum D vitamini seviyelerinin karşılaştırılması	39
Tablo XII. D vitamini preparatı kullananlar ve kullanmayanlar arasında serum D vitamini seviyelerinin karşılaştırılması	40
Tablo XIII. D vitamini preparatı kullananlar ve kullanmayanların preeklampsi gelişmesi açısından değerlendirilmesi	42
Tablo XIV. Serum D vitamini seviyesi ile yaş, MAP, BMI parametreleri arasındaki korelasyon	43

ŞEKİLLER

Şekil 1. Preeklampsinin patofizyolojisi	11
Şekil 2. Normal periferik yayma	13
Şekil 3. Şistositler ve miğfer hücreleri	13
Şekil 4. D vitamini metabolizması	28
Şekil 5. D Vitamini Eksikliği Neden ve Sonuçları	31
Şekil 6. Gruplar arasında yaş değerlerinin karşılaştırılması	37
Şekil 7. Gruplar arasında BMI değerlerinin karşılaştırılması	37
Şekil 8. Gruplar arasında MAP değerlerinin karşılaştırılması	38
Şekil 9. Gruplar arasında doğum haftalarının karşılaştırılması	39
Şekil 10. Gruplar arasında serum D vitamini seviyelerinin karşılaştırılması	40
Şekil 11. Gruplar arasında serum D vitamini seviyelerinin karşılaştırılması	41

KISALTMALAR

25(OH)D3:25 Hidroksi vitamin D3
PTH:Parathormon
PE:Preeklampsi
DM:Diabetes mellitus
SLE:Sistemik Lupus Eritematosus
IUGR: intrauterin gelişme kısıtlılığı
VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein
IgG:İmmunglobulin G
C3:Kompleman 3
HLA-A: Human lökosit antijeni A
HLA-B: Human lökosit antijeni B
PLGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon
PGE2:Prostaglandin E2
PGI2:Prostasiklin
PGF2: Prostaglandin F2
HCG: Human koryonik gonadotropin
HPL: Human plasental laktojen
BUN: Kan üre nitrojen
RDS:Respiratuar distres sendromu
MAP:Ortalama arter basıncı
MgSO4:Magnezyum sülfat
DVR:D vitamini reseptörü
DBP: D vitamini bağlayıcı protein
UVB: Ultraviyole B
MED: Minimal eritermal doz
cAMP:Siklik adenzin monofosfat
MAP kinaz:Mitojenle etkinleşen protein kinaz
PKA:Proteinkinaz A
PLC:Fosfolipaz C
PL3 kinaz: Fosfolipaz 3 kinaz
NGF: nerve growth factor (sinir büyüme faktörü)
FGF: fibroblast growth factor(fibroblast büyüme faktörü)
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
P:Fosfor
Ca:Kalsiyum
PTHrP: Parathormon İlişkili Protein
HT:Hipertansiyon
EDTA: Etilen diamin tetra asetik asid
HPLC: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
BMI:Vücut kitle indeksi
VDBP:Vitamin D bağlayıcı protein
PIGF: Plasental büyüme faktörü

VEGF:Vaskuler endotelial growth faktor (Vaskuler endotelial büyüme faktörü)
sFLT-1: soluble fms-like tyrosine kinase 1(çözünebilir fms benzeri tirozin kinaz)
TNF alfa:Tümör nekroz faktörü alfa
IL6:İnterlökin 6

ÖZET

Amaç: Maternal serum 25 hidroksivitamin D düzeylerinin erken başlangıçlı ağır preeklampsi erken tanısında biyomarker olarak kullanılıp kullanılmayacağı ve D-Vit supplementasyonunun preeklampsi profilaksisinde yerini belirlemek.

Gereç ve yöntem: Aralık 2012- Aralık 2013 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na antenatal takip için başvuran 27-34. gebelik haftalarında 20. haftadan önce HT öyküsü olmayan, ağır preeklampsi kriterlerini taşıyan 60 ağır preeklampsi ve kontrol grubu olan 60'ı sağlıklı gebe olmak üzere toplam 120 gebe çalışmaya dahil edildi. Gruplar demografik değişkenler olan yaş, BMI, parite, kan basıncı, gestasyonel hafta ve serum 25 OH vitamin D3 düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Serum 25 OH vitamin D3 düzeyleri HPLC sıvı kromatografi yöntemiyle ölçüldü.

Bulgular: Median maternal serum 25 OH vitamin D3 seviyeleri, erken başlangıçlı ağır preeklampsi grubunda 11.47 ng/ml (1,49-49,08), kontrol grubunda ise 16 ng/ml (3,29-129) olarak bulunmuştur. Her iki grup karşılaştırıldığında preeklampsi grubunun serum D vitamini düzeyleri, kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,055). D Vitamini supplementasyonu alan grupta, preeklampsi gelişen ve gelişmeyen ve almayan grupta preeklampsi gelişen ve gelişmeyen hasta oranları sırasıyla, % 51,6, % 48,4, % 49,4, ve % 50,6 olarak izlenmiştir.

Sonuç: Bizim hasta popülasyonumuzda maternal serum 25 hidroksivitamin D değerleri preeklampsi olgularının erken tanınmasında belirteç olarak yararlı değildir ve D vitamini supplementasyonunun preeklampsi profilaksisinde yeri yoktur.

Anahtar kelimeler: Preeklampsi, 25 OH vitamin D3, D-Vit

ABSTRACT

Objective: The aim of the present study was to assess whether 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) levels as a biomarker at diagnosis of early-onset severe preeclampsia (EOSPE) and estimate the association between supplementation of vitamin D during pregnancy and the prophylaxis of preeclampsia

Study Design: Women at 27- 34 weeks gestational age, who have admitted to the Obstetrics and Gynecology Clinic of Ondokuz Mayıs University Medical Faculty between December 2012 and December 2013, 60 early onset severe preeclamptic (EOSPE) pregnancies who have no hypertension before 20 weeks of gestation, have severe preeclampsia signs ; and 60 healthy controls were included in this study. Demographic data, which included maternal ages, body mass index (BMI) , maternal parity, maternal blood pressure, gestasyonel age and serum 25 hydroxyvitamin D3 levels, were compared between the groups. 25 hydroxyvitamin D3 concentrations were measured with High-performance liquid chromatography (HPLC).

Results: The median maternal serum 25 hydroxyvitamin D3 levels among patients with EOSPE was 11.47ng/ml (1,49-49,08), and 16ng/ml (3,29-129) in control group. Although maternal serum 25 hydroxyvitamin D3 levels in control group were higher than those in EOSPE group, the difference was not statistically significant (p:0,055). It has been observed respectively that the incidence of preeclampsia was found to be 51,6 % in vitamin D supplemented group and 49,4 % in nonsupplemented group, and the incidence of nonpreeclamptic group was found to be 48,4 % in vitamin D supplemented group and 50,6 % in nonsupplemented group.

Conclusion: In our population we found that 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) levels can't be used as a biomarker at diagnosis of early-onset severe preeclampsia(EOSPE) ,and no correlation between vitamin D supplementation during the pregnancy and the prophylaxis of preeclampsia

Key words: Preeclampsia, 25 hydroxyvitamin D3, D-vit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi, tüm gebeliklerin yaklaşık % 5 - 7'sinde görülen, multisistemik etkileri olan ve maternal ve neonatal mortalite ve morbidite oranı oldukça yüksek, gebeliğe özgü bir hastalıktır.

Etyolojide uterin kan damarlarına anormal trofoblast invazyonu, fetoplasental doku ve maternal doku arasında immunolojik intolerans, gebelikteki immunolojik ve kardiyovasküler değişimlere adaptasyon bozukluğu, diyetsel eksiklikler ve genetik faktörler suçlanmaktadır. Bunlar arasında serum 25 hidroksivitamin D3 ve ilişkili olarak vasküler kalsiyum düzeyleri de sayılabilir.

Literatürde preeklampsi ve serum 25 hidroksivitamin D3 düzeyleri arasındaki ilişki konusunda çelişkili çalışmalar mevcuttur (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11). Biz kendi hasta popülasyonumuzda erken başlangıçlı ağır preeklampitik olgularda serum 25 hidroksivitamin D3 düzeylerine bakarak (yarı ömrü 2-3 hafta olan major sirkulatuar formdur, hem vitamin D alımını hem de endojen yapımı göstermektedir.) bu ilişkiyi değerlendirdik.

Böyle bir ilişki mevcutsa, serum 25 hidroksivitamin D3 düzeylerinin preeklampsi öngörüsü için kullanılıp kullanılmayacağı ve D vitamini suplementasyonun preeklampsi profilaksisinde yeri olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Gebelikte Hipertansif Hastalıklar

Tüm gebeliklerin % 6-20'sinde hipertansiyon saptanır. Hipertansiyon tüm dünyada hem maternal hem de perinatal mortalitenin en sık saptanan nedenleri arasında yer alır (12).

Preeklampsi, nulliplarlarda sık görülen, 20. haftadan sonra ortaya çıkan, hipertansiyon, proteinüri ve/ veya ödem birlikteliği ile seyreden, insidansı % 7,5 olan, " Bilinmeyen Etyolojiler Kompleksi" olarak tanımlanan bir gebelik patolojisidir (13). Progresif olarak ilerler ve ancak doğumda plasenta ve eklerinin vücuttan ayrılması ile son bulur. Bu durum gebe insana özgüdür ve en çok primigravidalarda görülür.

Gebelikte hipertansiyon, en az 6 saat ara ile iki defa yapılan ölçümlerde kan basıncının 140/90 mmHg veya üzerinde olması durumudur. Normal gebeliklerin çoğunda ödem geliştiğinden, ödem artık tanı kriteri olmaktan çıkarılmıştır.

Tüm dünyadaki direkt anne ölümlerinin % 10- 15'ini oluşturan preeklampsi (13), ülkemizde maternal ölümlerin en sık ikinci sebebini oluşturmaktadır. Gebelikte hipertansiyon konusunda terminolojik farklılıklar ve karışıklıklar olması üzerine, National High Blood Pressure Education Program Working Group 2000 (Working Group) gebelerde görülen hipertansiyonu 4 gruba ayırmıştır (14) :

1. Gestasyonel Hipertansiyon
2. Kronik Hipertansiyon
3. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi
4. Preeklampsi - Eklampsi sendromu

2.1.1.Gestasyonel Hipertansiyon

Önceleri " gebeliğin indüklediği hipertansiyon" veya " geçici hipertansiyon" olarak adlandırılıyordu. Gestasyonel hipertansiyon gebeliğin geç döneminde ortaya çıkan ve proteinüri (ya da preeklampsinin diğer semptomları) eşlik etmeyen hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Gestasyonel hipertansiyon olan kadınlar postpartum 12 hafta içinde normale döner. Bu yüzden gestasyonel hipertansiyon tanısı ancak doğumdan sonra mümkün olur. Eğer 12 hafta sonra hala normale dönmemiş ise o zaman erken gebelik haftalarındaki fizyolojik kan basıncının düşüşüne bağlı olarak saptanamayan bir kronik hipertansiyondan bahsedilebilir. Gestasyonel hipertansiyon tanısı konan kadınlarda gebelik ilerleyince PE gelişme riski artmaktadır (% 15- 25) (15).

2.1.2. Kronik Hipertansiyon

Kronik hipertansiyon tanı kriterleri (16) :

- Gebelikten önce de kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde olması
- 20. gebelik haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde ölçülmesi
- Postpartum 12. hafta sonrasında da kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde devam etmesi

Kronik hipertansiyon genellikle multipar, obez, 30 yaş üstü, diğer organ patolojileri (DM, renal hastalık, SLE, v.b.) olan hastalarda sık görülmektedir. Etiyolojisi multifaktöriyel olmasına karşın, büyük bir kısmında hipertansiyon sebebi bilinmemektedir (esansiyel hipertansiyon). Hipertansiyonda güçlü bir aile hikâyesi mevcuttur.

Hasta gebe olsun veya olmasın kronik hipertansiyon ventriküler hipertrofi ve buna bağlı kardiovasküler yetersizlik, serebrovasküler olay ve böbrek hasarına neden olur. Ayrıca önemli bir morbidite nedenidir. Gebelikte kronik hipertansiyonu olan kadınlarda süperimpoze preeklampsi, dekolman plasenta, fetal gelişme geriliği ve prematürite riski artmıştır (16).

2.1.3. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi

Kronik hipertansiyon tanısı almış bir gebede, 20. gebelik haftasından sonra kan basıncında aşırı bir artış ve buna proteinüri eklenmesidir. Kronik hipertansif bir gebede preeklampsi gelişmesi, gebe için önemli bir tehlikedir. Kronik hipertansif gebelerin % 25 ve fazlasında süperimpoze preeklampsi görülür. Ayrıca bu hastalarda plasenta dekolmanı riski de belirgin olarak artmıştır (16).

Kronik hipertansiyonu olan gebeler tipik olarak 24. gebelik haftasından sonra daha da kötüleşir ve kronik hipertansiyon olmadan preeklampsi gelişen gebelere göre daha ağır seyreder. Ayrıca kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi gelişen gebelerde fetal gelişme geriliği insidansı da artmıştır (16, 17).

2.1.4. Preeklampsi

PE, daha önce normotansif olan bir kadında, 20. gestasyonel hafta sonrasında ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri olarak tanımlanır. Ancak gestasyonel trofoblastik hastalıklar, çoğul gebelik ve hidrops fetalis gibi durumlarda 20. gebelik haftasından önce de görülebilir (24). Hafif ya da ağır olarak sınıflandırılır.

Kan basıncındaki günlük değişimler ve ikinci trimesterde kan basıncının düşüp sonradan yükselmesi, kronik hipertansif gebelerin yanlışlıkla preeklampitik olarak değerlendirilmesine yol açabilir. 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 (18) .

Proteinüri glomerüler hasarın göstergesidir. Proteinüri dipstik veya sülfosalisilik asit ile ölçülmektedir. 24 saatlik idrarda 300 mg ve üstü 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.

Proteinüri: 1+ 30- 100 mg/dl
2+ 100- 300 mg/dl
3+ 300- 1000 mg/dl
4+ 1000 mg/dl < (13)

Yapılan çalışmalarda dipstik ile tespit edilen protein düzeyi ve 24 saatlik idrardaki protein miktarı arasında zayıf bir korrelasyon vardır. O yüzden 24 saatlik idrarda protein miktarı proteinüri için ana belirleyici test olmalıdır. Preeklampsi zaman zaman renal damarlardaki spazm ile karakterize bir durum olduğu için farklı idrar örneklerinde değişen miktarlarda protein bulunur. İdrardaki protein miktarı kan, bakteri, vaginal sekresyon ve amnion sıvısı kontaminasyonu ile değişebilir. Dansitenin 1010 altında ya da 1030 üstünde olması, pH'nın 8 üzerinde olması, egzersiz ve postür de proteinüri miktarını değiştirebilir.

Ödem, serum kolloid onkotik basıncının düşmesi ve kapiller permeabilitenin artmasıyla oluşur. Preeklampsi hastalarında, hem proteinüri hem de vasküler endotel hasarı ile permeabilite artışı ve ödem oluşur. Bazı çalışmalarda hafif ve orta derecede ödemin % 80 oranında görüldüğünün gösterilmesi, ödemin tanıdaki yerinin sorgulanmasına neden olmuştur. Ödem, birçok normal gebe kadında görüldüğü için günümüzde tanısız kriter olmaktan çıkmıştır.

2.1.5. Eklampsi

Eklampsi, preeklampsi tablosuna tonik- klonik konvülsiyonların eklenmesidir. Nöbetlerin % 50'si doğum öncesi, % 30'u doğum esnasında, % 20'si doğum sonrasında oluşur. İnsidansı gelişmiş ülkelerde 1/2000, gelişmekte olan ülkelere ise 1/100– 1700 dir (22). Eklampsi, preeklampsi hastalarının % 1' inde ve tüm doğumların % 0,1- 0,5'inde görülür (19).

Eklampsi konvülsiyonları hipertansiyon düzeyleriyle korelasyon göstermez. Patogenezinden; trombosit trombusu, lokalize vazokonstriksiyon, hipoksi veya korteksteki lokal hemorajiler sorumlu tutulmaktadır (20).

Postpartum konvülsiyonların % 50'si, doğumdan sonraki ilk 48 saatte ortaya çıkar, ancak en geç postpartum 6. haftaya kadar oluşabilmektedir (21).

Mattar ve Sibai 2000, 399 eklamptik hastayı değerlendirmiş ve major komplikasyonları; dekolman plasenta (% 10), nörolojik defekt (% 7), aspirasyon pnömonisi (% 7), pulmoner ödem (% 5), kardiovasküler arrest (% 4), akut böbrek yetmezliği (% 4), maternal ölüm (% 1) olarak tespit etmişlerdir (23).

2.2.PREEKLAMPSİ

Preeklampsi sadece insan gebeliklerine özgü, endotel disfonksiyonu ve vazospazma sekonder azalmış organ perfüzyonu ile seyreden bir klinik tablodur. Tanıda minimum kriterler proteinüri ve hipertansiyondur. Proteinüri yokluğunda preeklampsi tanısı şüphelidir (25). Hipertansiyon ve proteinüri tanısı ne kadar ağır olursa, preeklampsi tanısı da o kadar kesinlik kazanır. Preeklampsi, hafif ve ağır olmak üzere iki grupta değerlendirilebilir.

2002 ACOG ağır preeklampsi kriterleri (26):

- 1- Kan basıncının en az 6 saat arayla ölçülmesi ve sistolik basıncın 160 mmHg ve üzeri, diastolik basıncın 110 mmHg ve üzeri ölçülmesi
- 2- 24 saatlik idrarda 5 g ve üzeri proteinüri saptanması ve en az 4 saat arayla yapılan iki rastgele alınmış idrar örneğinde dipstikle 3+ ya da daha fazla proteinüri saptanması
- 3- Oliguri (24 saatlik idrar çıkışının 500 ml'den az olması)
- 4- Serebral ya da vizüel bozukluklar (göz dibi muayenesinde papilla ödemi, eksuda ya da hemoraji saptanması)
- 5- Pulmoner ödem veya siyanoz
- 6- Epigastrik ağrı veya sağ üst kadranda ağrısı
- 7- Karaciğer fonksiyonlarının bozulması
- 8- Trombositopeni
- 9- Fetal büyüme geriliğinin varlığı

*Tanı için en az 1 kriter yeterlidir.

Bu kriterler dışında kalan hastalar hafif preeklampsi sınıfında değerlendirilir.

2.2.1.Preeklampside Risk Faktörleri

Gebelik; hipertansiyonu ortaya çıkaran etkenlerin başında gelir, mevcut hipertansiyonu ise olumsuz etkiler. Olayın oluşması için trofoblastik dokunun varlığı gerekli olup, fetus oluşması/ varlığı şart değildir (27).

Preeklampsi risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir (16).

Tablo I. Preeklampsi risk faktörleri (16).

Hasta ile ilgili faktörler	Partner ile ilgili faktörler	Gebelikle ilişkili Faktörler
Yaş	Tek eşlilik	Çoğul gebelik
Nulliparite	Sınırlı sperm maruziyeti	Hidrops fetalis
Daha önce preeklampsi geçirmiş olmak	Donör inseminasyon	Mol hidatiform
Ailesel preeklampsi anamnezi	Oosit donasyonu	Kromozom anomalileri (trizomi 13 triploidi)
Annenin spesifik bazı hastalıkları	Daha önceki gebeliğinde preeklampsi geçiren kadının kocası ile evli olmak	
Esansiyel hipertansiyon		
Bazı spesifik renal hastalıklar		
Obesite		
İnsulin rezistansı, Diabetes mellitus		
Trombofililer		
Otoimmün hastalıklar (SLE)		

2.2.2.Etyoloji

Preeklampsinin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak trofoblastik dokunun varlığında ortaya çıkan bir sendromdur. Kesin tedavisinin gebeliğin sonlandırılması olması da bunu açıkça göstermektedir. Yine plasentasyonda defekt ya da hiperplasentasyon olan molar gebelik ve çoğul gebelik gibi koşullarda preeklampsi riski artmakta ve bu olgularda koryonik villöz yapılanmadaki oluşan artış sorumlu

tutulmaktadır (28, 29). Myometriumdaki arterlerin trofoblastlar tarafından invazyonunda sorun olan gebeliklerde azalmış plasental akım ve bunun sonucunda preeklampsi ve intrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGR) gözlenmektedir.

Preeklampsi etyolojisi hakkında yapılan yoğun araştırmalar sonucu kabul gören 4 tane kuram vardır:

I. Uteroplasental iskemi: Preeklampside normal gebeliğe kıyasla uteroplasental kan akımında belirgin azalma gözlenmektedir ve fizyopatolojik değişikliklerin bu iskemi tarafından başlatıldığı ileri sürülmektedir (30, 31). Plasental iskeminin bir sonucu olarak trofoblastların aşırı migrasyonu olasılıkla bu endotelial hücre disfonksiyonuna neden olmaktadır.

II. Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve albuminin toksisite önleyici aktivitesi: Gebelikte artan enerji gereksinimi karşılayabilmek için nonesterifiye yağ asitleri mobilize olur. Albumin konsantrasyonu düşük olan gebede adipoz dokudan fazladan nonesterifiye yağ asitlerinin karaciğere taşınması albuminin antitoksik aktivitesini azaltır.

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

Preeklampside görülen lezyonların nedeninin immunolojik olduğu ileri sürülmüş (31, 32) olup preeklamptik ve eklamptik hastaların plasenta, böbrek, glomerül ve karaciğer Kupffer hücrelerinde IgG ve C3'den oluşan immune kompleksler saptanmıştır (32). HLA-A ve HLA-B (human lökosit antijeni) antijenleri için homozigot olan gebelerde şiddetli preeklampsi daha sık görülmektedir. Anne ve fetus arasındaki artmış HLA uyumsuzluğu ve azalmış immun yanıt sorumludur (31, 33).

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

Chesley, Cooper ve Liston hastalığın genetik temelini öne sürmüşlerdir. Bu araştırmacılar eklampsili kadınların kız çocuklarında gelinlerine kıyasla daha yüksek risk saptamışlar ve resesif bir genden söz etmişlerdir. Bununla birlikte multifaktöryel kalıtımın da göz ardı edilmemesi gerektiği belirtilmektedir (34).

Ayrıca, antioksidan sebze ve meyvelerin az tüketilmesi ve kalsiyumdan fakir diyet suçlanmaktadır (35, 36).

2.2.3.Patofizyoloji

Preeklampsi, kökeninin maternal ve plasental olduğu bilenen, heterojen nedenlerin araya girdiği bir çoklu sistem hastalığıdır. Daha çok genç primigravidlerde görülür. Her ne kadar önceden var olan esansiyel hipertansiyon, mikrovasküler hastalıklar endokrinolojik ve koagülatif bozukluklar preeklampsinin gelişmesine bir zemin hazırlasa da preeklampsi farklı bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Preeklampsi için açık tanısal test olmaması, başlangıcının ve gidişinin öngörülememesi bu sahada araştırmaların yapılmasını zorlaştırmıştır. Spiral arterlerdeki yüzeysel endovasküler sitotrofoblast invazyonu ve endotelial hücre disfonksiyonu, etyolojisinin halen bilinmemesinin yanında preeklampsinin iki anahtar mekanizması olarak belirtilmektedir (37). Hastalık, plasental ve spiral arterlerin bozulmuş ekstravillöz trofoblast invazyonu ile başlar, vasküler dilatasyonun olmaması ve plasental perfüzyonun yeniden düzenlenmesinde başarısızlıkla sonuçlanır. Normal olarak, fetal trofoblastik hücreler bazal arterlerden yükselen, myometriumu uterusun desidual bölgesine kadar penetre eden spiral arterlerin endotelini, internal elastik laminasını, muskuloelastik media tabakasını işgal eder (38). Vasküler değişiklikler intervillöz aralıktan myometrium üçte birlik iç kısma kadar uzanır. Genellikle bu işlem 20. gebelik haftasında tamamlanır. Büyüyen fetusun gereksinimlerini karşılamak için elastik müküler arterler çaplarını 4- 6 kat arttırıp, yüksek akımlı düşük direnç sistemine geçerler.

Preeklampside bu olaylar gerçekleşmez ve meydana gelen patolojik durum " akut arteroz" olarak adlandırılır. Bunun yanı sıra, aktive olmuş trombositler, endotel proliferasyonuna neden olan, artmış miktarlardaki trombosit kaynaklı büyüme faktörünü (PLGF) üretirler. Nötrofiller de, olasılıkla endotelin ile aktive olurlar ve lizozomal enzim elastazı serbest bırakırlar. Diğer anormallikler vazoaktif peptitlerin anormal yıkımına bağlı olarak, dolaşan prostasiklinin azalması ve tromboksan, endotelin-1, fibronektin ve trombomodulinin düzeylerinin artmasıdır.

Vazokonstriktörler ve vazodilatatörler arası dengesizlik vazokonstrüksiyon lehinedir. İnsülin düzeyleri artar ve insüline hücresel kalsiyum yanıtı değişir ki bunlar gebeliğin normal insülin direncin artmasına neden olur. Bir başka kurama göre, lokal antijen bloke edici faktörlerin yetersizliği nedeniyle fetusa karşı oluşan maternal immun yanıtların, plasentanın hasarlanmasına neden olduğu, immunolojik uyumsuzluk durumudur. Sonuçta, iki antijen olarak farklı dokular arası doğal tolerans zarar görür. Dolaşımdaki lupus antikoagülan, antifosfolipid ve antiendotelial hücre antikoru bu olaya daha da katkıda bulunabilirler.

Gebeliğin erken haftalarında sitotrofoblastlar dallanan villuslara doğru göç etmeye başlarlar ve sinsityotrofoblastlara doğru trofoblast kabuğunu penetre ederek sitotrofoblast kolonlarını oluştururlar. Trofoblastlar desiduaya doğru migrasyona devam ederler ve plasental yatak altındaki myometriumda kolonize olmaya başlarlar. Sitotrofoblast kolonları spiral arterlere ulaştığında trofoblast hücreleri lümen içine yerleşerek intraluminal tıkaçı oluştururlar. Endovasküler trofoblastlar spiral arterlerin

endotel hücrelerinin yerine geçer ve media tabakasını invaze ederler. Böylece medianın elastik, müsküler ve nöral yapıları hasara uğrurlar. Endovasküler sitotrofoblastlar normal adezyon reseptör fenotiplerini değiştirdikleri ve böylece yerine geğtikleri endotel hücrelerini taklit ettikleri gösterilmiştir. Bu taklitteki başarsızlık, preeklampsi ile ilişkili olabilir (38).

Gebelik maternal kardiovasküler fizyolojide belirgin değişiklikler yaratır. Sistemik vasküler direnç azalmıştır, nabız basıncının genişlemesi ile birlikte kan basıncında düşme vardır. Kan hacmi artmıştır. Kardiyak debi, atım hızı ve atım hacmiyle yükselir. Bu değişiklikler gebeliğin steroid hormonlarına bağlıdır ve bu değişiklikler ilk trimesterde, plasental yatakta hemodinamik değişiklikler oluşmadan önce başlar.

Uterus dolaşımı iki komponente sahiptir; myometrium ve plasental yatağa olan kan akımı. Bunlar ayrı kontroller altındadır. Myometriuma olan kan akımı, gebeliğin çoğunda az çok otoregülasyon ile kontrol altındadır. Fakat plasental akım normal gebelikte pasif özelliktedir. Normal gebelikte uteroplasental yatağa olan kan akımı artışı sonucu olarak uterin akımda belirgin artış olur. Bu, vasküler yataktaki basınç gradientinin azalması ve belli bir noktaya kadar vasküler dirençteki azalma ile olur (39). Vasküler dirençteki azalma, ikinci trimesterde düşük dirençli bir arteriovenş şant halini alan derin uterus damarlarındaki fiziksel değişikliklere bağlanmaktadır. Uteroplasental damarsal yatakta masif genişleme vardır. Bu da plasenta büyüdükçe plasental yatağa eklenen damar sayısında artma ile birlikte. İnsan gebeliğinde uterus kan akımı termde 700 ml/ dk. (total kardiyak debinin % 10'u) olarak görülmektedir. Bunun da % 80'i plasental yatağın derin kısımlarına gitmektedir. Bu akım uterus ağırlığı ve onun komponentleri ile ilişkilidir ve gebelik süresince sabit kalmaktadır. Ayrıca bu akım oksijen tüketimi ile de ilişkilidir (40). Damar sayısının artmasına ek olarak damar karakterinde de oldukça farklı değişiklikler olur. Spiral arterler uteroplasental arterlere dönüşürler. Bu yaklaşık olarak 12. haftada başlar; 18 ve 20. gebelik haftalarında maksimuma ulaşır. Bundan sonra plasental invazyonun ikinci kısmı olan trofoblast tabakalarının ilerleyişi başlar (41, 42). Oluşan bu damarlar görüntü ya da işlev olarak arterlere benzemezler. Sitotrofoblastların damar lümenine ve damar duvarına invazyonu ile damarın kas tabakasında dejenerasyonlar gözlenir. Arterler oldukça sıkı spiral konfigürasyonlarını kaybederler, dzleşirler ve masif bir dilatasyon olur. Trofoblastlar, myometrial segmente ulaşmak için spiral arterler boyunca ilerler ve sonuçta söz edilen damarsal değişiklikler gelişir. Sonuçta plasental yatak damarlanması gebeliğin başındaki spiral arterlerden çok kıvrımlı venlere benzer. Bu damarlar desidua tabakası içinde yaygın olarak dağılırlar. Bu sırada muskuloelastik yapılarını kaybederler ve sonuçta sistemik vazoreglatuar bileşenlere ve basınç değişikliklerine yanıt özelliklerini kaybederler.

Uterin arter istmus düzeyinde dallanır, bu dallar myometriuma girmeden önce arkuat aę olarak korpusa ve serviks'e doğru yol alırlar, myometriuma giren dallar (radial arterler) plasental yatağa yaklaşırlar. Normal gebeliğin basınca bağlı olumlu pasif damarsal değişiklikleri myometrium ve desidua tabakaların bileşimindeki bazı radial arterleri de etkiler. Bu bileşime yakın, bazal arter açı myometrial- desidua bileşimin kanlanmasını sağlar. Spiral arterler de plasental yatağın kendisinin kanlanmasını sağlar.

Trofoblast invazyonunda ve damar dönüşümündeki yetersizlikler, preeklampsi ve plasental kaynaklı intrauterin gelişme geriliğinin patofizyolojisinin altında yatan gerçektir (41, 43). Trofoblast göçü tamamen başarısızlığa uğrayabilir ya da desidual-miyometrial kesişim noktasında duraklayabilir. Fizyolojik damarsal dönüşümdeki eksiklik sonucu plasentalın her iki tarafında kardiyovasküler işlevler ciddi olarak etkilenir. Bunların çoğu doppler velosimetri ile saptanabilir. Hemodinamideki kötüleşme, süregelen plasental yatak hasarı ve infarkt sonucu oluşur ki, bu hasar ve infarkt preeklampsi/ IUGR için patognomonik gibi görünmektedir (44).

Plasentalaşma sonucunda, maternal uteroplazental ve fetal umbilikal plasental dolaşım arasında temas oluşur. Perfüzyondaki uyumlu düzen sonucu her iki dolaşım arasındaki oksijen ve besin alışverişi ve artık maddelerin uzaklaştırılması sağlanmış olur. Her iki dolaşımın da bu alışverişin kontrolünde payı var gibi gözükmektedir. Eğer embolizasyon ile maternal uteroplazental akım azaltılacak olursa, fetal umbilikal akımda bir azalma meydana gelir (45).

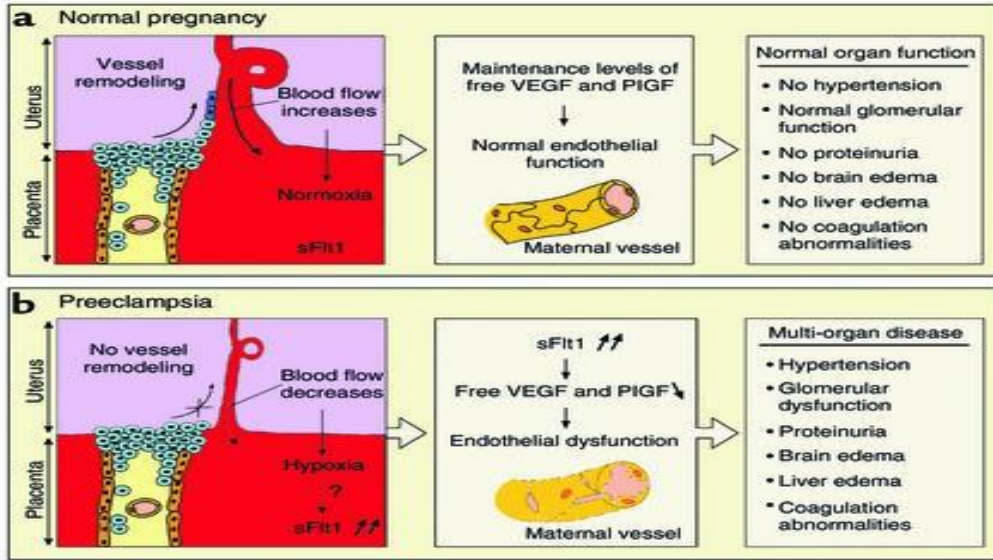
Bu durumda fetus yaşamsal önem taşıyan organlara öncelik verilmek üzere kardiyak debinin dağılımını yeniden düzenler. Bunu aksine, fetal ölümden sonra açıkça görülebileceği gibi, fetal umbilikal dolaşım uteroplazental perfüzyonu etkileyebilir. Perfüzyon dengesinin nasıl sağlandığı açık değildir ancak vazoaaktif prostaglandinler arasındaki dengesizlik, toksik vazokonstriktörlerin oluşumu ya da bunların her ikisi birlikte olayın içindedir (46). Benzer şekilde, erken gebelikte belirgin uyumsuzlukların önemi de tam olarak anlaşılamamıştır. Preeklampsinin başlıca olaylarından biri gelişen hipertansiyondur. Kan basıncını etkileyen iki faktör kardiyak output ve periferik damar direncidir. Normal gebelerde kardiyak output 1. trimesterde gebe olmayan kadınların % 30- 50' si kadar artar, sonra artış durur ve gebeliğin sonuna kadar aynı düzeyde kalır. Oysa preeklampside hastalarda bu artış durmaz ve gebeliğin sonuna kadar devam eder. Yine normal gebelerde periferik damar direnci % 25 azalırken preeklampside artar. Bu artış preeklampside görülen yüksek tansiyonun ana nedeni olarak gösterilmektedir. Artmış damarsal dirence; angiotensin II, katekolaminler, vasopressin gibi endojen hormonlara karşı damar düzeyindeki değişikliklerin neden olabileceği düşünülmektedir. Normal gebelerde angiotensin II'ye bir direnç oluşurken preeklampside tersine artmış bir duyarlılık mevcuttur. Bu artmış hassasiyet 17. haftadan başlayarak ortaya çıkabilmektedir.

Böylelikle preeklampsi gelişme riski olanların, hastalık klinik olarak belirgin hale gelmeden, 8- 12 hafta öncesinden bilinebileceği belirtilmektedir. Angiotensin II' nin damar direncine yaptığı etki olasılıkla damar endotelinde sentezlenen prostaglandinler üzerinden olmaktadır. İndometazin ve aspirin gibi inhibitörlerin kullanımıyla damar duvarının angiotensin II' ye verdiği yanıt azaltılabilmektedir. Normal gebelerde hem prostasiklin hem de tromboksan A2'de artış gözlenir. Fakat denge prostasiklin lehinedir. Damar endoteli tarafından üretilen prostasiklin potent bir vazodilatör ve anti-trombosit agregan bir maddedir. Trombositler ve trofoblastlar tarafından üretilen tromboksan A2 ise vazokonstriktör ve trombosit agregatör olarak görev yapar. Preeklampside hastalarda tromboksan A2/ prostasiklin oranı artar. Bunun nedeni olarak

preeklampitik hastalarda hasar görmüş endotel hücrelerinden prostasiklin üretiminin azalması sonucu platelet aktivasyonunun artması ve tromboksan A2'nin salınmasına neden olması gösterilmektedir. Böylelikle artmış tromboksan A2/ prostasiklin oranı ortaya çıkar. Bu da damarsal tonus artışına ve yükselmiş damar basıncına neden olur.

Normal gebelerde toplam kan hacmi 2. trimesterin sonunda % 50 oranında artmıştır. Bu artışın nedeni artmış eritrositlerden çok, artmış plazma hacmidir. Bu da fizyolojik anemiye neden olur. Preeklamptiklerde kan hacmindeki toplam artış ancak % 16 düzeyinde kalmaktadır. Bunun nedeni olduğu hemokonsantrasyon perfüzyonu bozmaktadır. Ancak bu hastalarda artmış damar tonusu ve vazospazm nedeniyle akut bir kanama olmazsa damar içi kompartmandaki eksiklik sorun yaratmaz. Klinik olarak preeklampsinin şiddeti arttıkça hemokonsantrasyon oranının arttığı görülür. Preeklampitik hastalardaki endotel hasarı mikroangiopatik hemoliz nedeniyle olabilir.

Preeklampside görülen trombositopeni, alyuvarların parçalanması, artmış fibrinonektin, azalmış antitrombin III ve alfa2- antiplazmin düzeyleri, endotel hasarı, bunu izleyen pıhtılaşma ve fibrinolizin sonucu olarak ortaya çıkabilirler (47). Bu faktörlerin düzeylerindeki değişiklikler preeklampsinin tanınmasında ve özellikle kronik hipertansiyondan ayırımında önem taşımaktadır.



Şekil 1. Preeklampsinin patofizyolojisi

2.2.4.Morfolojik ve Fonksiyonel Organ Değişiklikleri

2.2.4.1.Kardiyovasküler sistem

Preeklampsi hipovolemi, hipertansiyon ve artmış sistemik vasküler rezistans ile karakterizedir (48). Hipovolemi vasokonstriksiyon, kapiller yataktan sıvı kaybı veya başka bir nedene bağlı olabilir. Kan akımının direkt ölçümü ile birçok organın perfüzyonunun azaldığı bilinmektedir. Yine preeklampitik gebelerde tedavi öncesi yapılan ölçümlerde normal sol ventrikül dolma basıncı, artmış sistemik vasküler rezistans ve hiperdinamik ventriküler fonksiyon bulunmuştur (49). Preeklampitik gebelerin azalmış intravasküler kompartmanları vazospazm nedeniyle dışarıdan verilen sıvı ile doldurulamaz. Bu hastalara fazla sıvı verildiğinde normal olan sol ventrikül dolma basıncı ve buna bağlı kardiyak output da artacaktır. Preeklampitik gebeler fazla sıvı kadar volüm kaybına da hassastırlar. Doğumdan birkaç saat sonra vazospazmın çözülmesi ile volüm artar ve hematokrit değeri düşer (50).

2.2.4.2.Santral sinir sistemi ve beyin

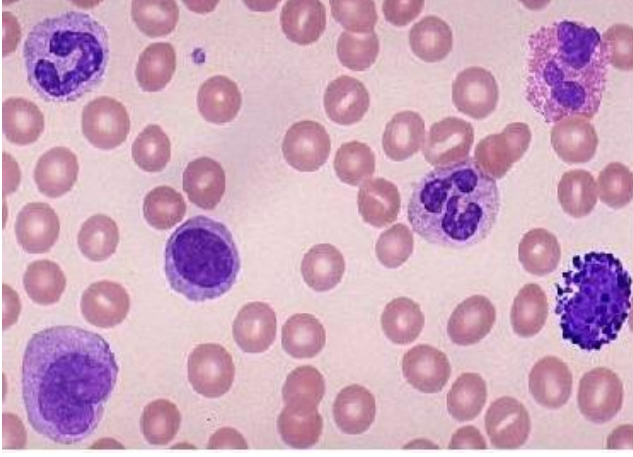
Preeklampside beyine giden kan akımında ve serebral oksijen metabolizmasında herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen normal gebelere oranla serebral vasküler dirençte belirgin bir artış olmaktadır. Eklampsi nedeniyle ölen hastaların üçte birinde petesiden geniş hematomlara kadar uzanan serebral kanamalar görülmüştür. Eklampitik konvülsyonlardan sonra ise hastaların % 75'inde spesifik olmayan, geçici, anormal elektroensefalogram bulguları mevcuttur (51). Bu hastaların bilgisayarlı tomografi görüntülerinde ise lokal ödem ve kanama ile uyumlu olabilecek kortikal hipodens alanlar dikkati çekebilir (50).

2.2.4.3.Hematopoetik sistem

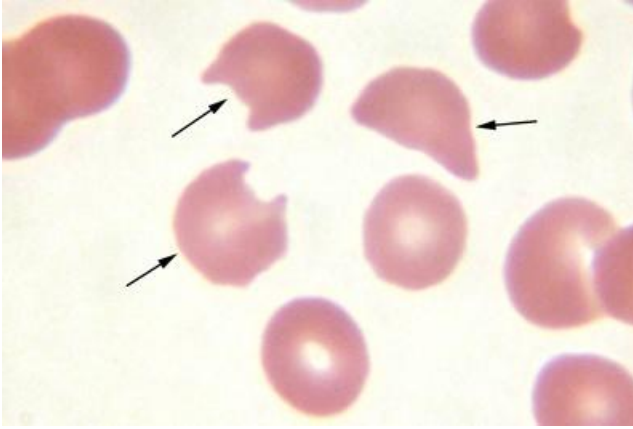
Bütün preeklampitik gebelerde hematolojik bozukluk olması şart değildir. Görülen patolojiler şunlardır; trombositopeni, bazı pıhtılaşma faktörlerinin miktarında azalma, hemoliz. Preeklampsi- eklampsi olgularında maternal trombositopeni görülmektedir. Doğumdan birkaç gün sonra normal seviyeye çıkar. Trombositopeninin her hastada derecesi farklıdır. Trombositopeninin etyolojisinde trombosit bağlayan antikorlar sorumlu tutulmuştur (52). Koagülasyon sistemindeki değişiklikler preeklampside klinik olarak belirgin değildir. Von Willebrand faktörün aktivitesinin Faktör VIII aktivitesine oranı artmıştır. Antitrombin III seviyesi ise azalmıştır (53).

Ağır preeklampsi ve eklampsi olgularının % 7'sinde dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) görülmektedir. DİK' te intravasküler prokoagülanlarda azalma, fibrin yıkım ürünlerinde artma ve mikrotrombüslere bağlı son organ hasarı vardır (54). DİK'in preeklampside oluş mekanizmasında vazospazma bağlı endotel hasarı sorumlu tutulmaktadır. Yine vasküler fibronektinin preeklampside yüksek bulunması bu görüşü desteklemektedir (55). Hemolizin oluş mekanizması vazospazma bağlı endotelial yüzeyin bozulması, trombositlerin bu yüzeylere yapışması, fibrin birikimi ve sonuçta

mikroanjiopatik hemolizin gerçekleşmesi şeklinde açıklanır. Ağır preeklampsili ve eklampsili hastaların eritrositlerinin morfolojisi incelendiğinde şistositler ve miğfer hücreleri görülmüş, bu değişiklikler normal gebelerde gözlenmemiştir.



Şekil 2.Normal periferik yayma



Şekil 3.Şistositler ve miğfer hücreleri

2.2.4.4.Böbrekler

Gebelik sırasında renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon oranı artar. Preeklampitik hastalarda ise normal gebelere kıyasla renal perfüzyon % 20, glomerüler filtrasyon oranı % 32 oranında azdır. Preeklampitik hastalardan alınan renal biyopsilerde hastalığa ait değişiklikler izlenebilir. Bu hastalarda glomerüler kapiller endotelinde şişme ve bununla birlikte endotel hücrelerinin altında ve aralarında fibrinojen derivelere ait depozitleri görülür. Bu yapıya Spargo tarafından “ glomerüler

kapiller endoteliozis “adı verilmiştir (56). Glomerüler değişiklikler ancak postpartum haftalar sonra normale dönebilmektedir.

2.2.4.5. Karaciğer

Preeklampsi ile birlikte görülen hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük platelet sayısı ile karakterize bir durum olan HELLP sendromu (**H**emoliz, **E**levated **L**iver enzymes, **L**ow **P**latelet) tariflenmiştir. Serumda karaciğer enzimlerinin yükselmesinin muhtemel sebebi, karaciğer lobüllerinin periferinde görülen periportal hemorajik nekrozlar şeklindeki lezyonlardır. Bu lezyonlardan ve kapsülden olan kanamalar subkapsüler hematoma neden olabilmektedir. Karaciğer kapsülü altından olan kanama o kadar ciddi boyutta olabilir ki, kapsül rüptüre olup hayatı tehdit edici intraperitoneal kanamaya sebep olabilir.

2.2.4.6. Plasenta

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

2.2.4.7. Endokrin sistem

Normal gebelikte renin, anjiotensin ve aldosteron artarken, preeklamptiklerde gebe olmayan kadınlardaki düzeye kadar iner. Normal gebelerde anjiotensin ve aldosterona karşı direnç varken, preeklamptikler hassastır. Preeklampside norepinefrinin pressör etkilerine duyarlılık ve üriner katekolamin atılımında artış vardır (57, 58). Bu olgularda vasodilatatör etkili PGE2 ve PGI2 (prostasiklin) miktarı azalmış, vazokonstriktör etkili PGF2 miktarı artmıştır (59). Human koryonik gonadotropin (HCG) seviyesi ağır preeklampsi olgularında normal gebelere göre yüksek, hafif preeklampsi hastalarında ise aynı olduğu daha önceki çalışmalarda görülmüştür (60). Daha sonra Said ve arkadaşları yaptıkları araştırmada normal gebeler ile karşılaştırıldığında preeklampitik gebelerde beta- HCG değerini daha yüksek bulmuşlardır; hafif ve ağır preeklampsi arasında ise fark bulamamışlardır. Yine preeklampside human plasental laktojen hormon (HPL) konsantrasyonu azalmış, atriyal natriüretik peptid (ANP) ise yüksek bulunmuştur (61).

2.2.5.Tanı

2.2.5.1. Laboratuvar Testleri

Preeklampsinin taranmasında ve risk altındakilerin tespiti için bugüne kadar çeşitli testler önerilmiştir. Fakat yeteri kadar doğru ve basit bir test henüz geliştirilmemiştir. Gebelikte anjiyotensin-2 reseptörlerinde olması gereken fizyolojik azalmanın preeklampside olmayışı, vazopressine artmış bir platelet- kalsiyum cevabının oluşu, CD 63 gibi çeşitli platelet yüzey antijenlerinin ekspresyonunda artış çeşitli çalışmalarda kullanılabileceği belirtilen testlerdir (62). Fakat yeteri kadar kullanışlı değildir. Gebeliğin 13 ve 20. haftalar arasında azalmış üriner kallekrein/ kreatinin oranının preeklampsi için prediktif olduğu ifade edilmiştir (63). 200'ün altındaki üriner kallekrein/ kreatinin değerlerinde pozitif prediktif değer % 91 ve negatif prediktif değer % 99 olarak belirtilmiştir. Diğer bazı yayınlarda ise idrar albümin/ kreatinin ve kalsiyum/ kreatinin oranlarının tarama testi olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (63). Son zamanlarda Doppler ölçümlerinin preeklampsinin varlığını ve şiddetini göstermede etkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur.

Diğer tarama testleri şunlardır: plazma fibonektin seviyesi, atrial natriüretik faktör, üriner kalsiyum ekskresyonu, maternal serum kalsiyum metabolizması, vazopressine karşı trombosit- kalsiyum cevabında değişiklik, ortalama trombosit volümü, eritrosit yağ asitleri, plazma homosistein konsantrasyonu (64).

2.2.5.2.Klinik ve Tanı

Oturur pozisyonda, sağ koldan, kalp hizasında yapılacak kan basıncı ölçümünde sistolik basıncın 140 mmHg ve üzeri ve diastolik basıncın 90 mmHg ve üzeri olması preeklampsinin ana olayı olan vazospazmın göstergesidir.

Erken preeklampside proteinüri minimaldir. Fakat hastalık ilerledikçe proteinürinin artması fetal morbidite ve mortalitenin de artacağına en güvenilir kanıttır.

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

Artmış derin tendon refleksi bir eklampsi atağının habercisi olabileceği gibi normal gebelerde de bulunabilir. Yine, hiperrefleksi olmadan nöbet de gözlenebilir.

Retinal arterlerin spazmı hastaların % 85'inde görülür. Segmental arteriolar spazm ya da jeneralize bir darlık şeklinde kendini gösterir. Oksipital korteksteki ve retinadaki damarlardaki vazospazm, iskemi veya kanama nedeniyle görmeyle ilgili bulanık görme, çift görme, körlük gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Azalmış serebral perfüzyon nedeniyle baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, uyuklama, bilinçte değişiklikler meydana gelebilir ve bunlar yaklaşan bir eklampatik krizin habercisi olabilir.

Ödem ve kanamaya bağlı olarak Glisson kapsülündeki gerilme bulantı, kusma, epigastrik ağrı ve hematemezise neden olabilir. Ciddi preeklampside hepatik rüptür görülebilir.

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

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

2.2.5.3. Tanı Koymak İçin Yapılabilecek Testler

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

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

Doppler bulguları: Uterin ve umbilikal damarlardan yapılan doppler çalışmaları perfüzyonda azalma, plasentada iskemi ve fetusta intrauterin tehlike yaratan artmış direnci açık şekilde göstermektedir (65). Uterin arter doppler bulgusu normal, ancak umbilikal arter bulgusu anormal olan olgularda İUGR, trombositopeni, fetal distrese bağlı sezaryen ve erken doğum oranında artma gözlenmiştir. Umbilikal arter doppler bulgusu normal, uterin arter bulgusu anormal olan olgularda ise; fetal prognoz daha iyi olmasına karşılık maternal semptomların (baş ağrısı, oligüri, kan basıncı yüksekliği

gibi) daha belirgin olduğu saptanmıştır. Hem uterin hem de umbilikal arter doppler bulgusunun patolojik olması maternal ve fetal prognozun iyi olmadığını gösterir.

2.2.6. Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

Preeklampsi ve eklampsi, perinatal morbidite ve mortalitede belirgin derecede artışa neden olan obstetrik bir olgudur. Preeklampsiklerde % 5- 14 arasında olan perinatal mortalite , eklampsiklerde % 13- 37,9 arasında değişmektedir (66). Preeklampside karşılaşılabilecek başlıca komplikasyonlar hem anneyi hem de bebeği etkileyebilir (Tablo II). Komplikasyonların sıklığı; hastalığın şiddeti, hastalığın başladığı gebelik haftası ve beraberindeki diğer medikal problemlerin varlığı ile ilgilidir.

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

Tablo II. Preeklampsinin anne ve fetusta neden olabileceği komplikasyonlar

ANNE	FETUS
Serebral kanama	Fetal asfiksi
Kortikal körlük	Perinatal lm
Retinal ayrılma	İatrojenik prematürite
Hepatik rüptür	Oligohidramnios
DİK	RDS
Pulmoner dem	Nekrotizan enterokolit
Ablatio plasenta	Bronkopulmoner displazi
Maternal lm	IUGR
Akut renal kortikal ya da tübüler nekroz	

2.2.7.Preeklampsinin Klinik Yönetimi

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonun kesin tedavisi doğumdur. Doğum dışındaki bütün tedavi ve yaklaşımlar semptomatiktir ve altta yatan patolojiye yönelik değildir.

Bu olayda iki hasta vardır; anne ve fetus. Doğum tek kesin tedavi yöntemi olduğundan, her zaman anne açısından tercih edilecek tedavi yöntemidir. Ancak, fetus açısından değerlendirdiğimizde, gebeliğin erken sonlandırılması her zaman fetusun yararına değildir. Dolayısıyla kesin tedavi olan doğumun zamanlamasına, anne ve fetusun çıkarlarını değerlendirerek karar verilmelidir. Gebeliğin uzatılmasının anne açısından bir faydası yoktur, tek faydası fetüse yöneliktir. Ana hatlarıyla fetusun tehlikede olduğu ağır preeklampitik gebelerde, fetusu düşünmeden maternal endikasyonla gebelik sonlandırılmalıdır. Hafif preeklampitik gebelerde ise, fetusu düşünerek, yakın takiple, gebeliğin miadına kadar devamına olanak sağlanabilir.

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon sistemik bir hastalıktır. Vücudun tüm organ ve sistemleri etkilenmiştir. Ağır gruptaki gebelerde anne hayatı ciddi tehlike altındadır. Bu durum, obstetrik acil bir durumdur ve gebeler yoğun bakım gerektiren, ciddi olarak hasta kişilerdir. Kesin tedavi doğum olmakla birlikte, doğumun kendisi hastanın genel sağlık durumunu düzeltmez. Dolayısıyla hastanın klinik ve laboratuvar durumunun tüm detayları ile ortaya konulması ve hemodinamik dengenin sağlanması gerekir.

2.2.7.1.Hafif Preeklampsi Yönetimi

Termdeki kadınlar vaginal doğum için kontrendikasyonu yoksa indüklenmelidir. Bu durum komplikasyonların ortaya çıkması ve hastalığın ilerleme riskini azaltmaktadır. Favorable bir serviksi (Bishop skoru 6) ve 37. gestasyonel haftasında olan bir kadında indüksiyonu erteletmek için hiçbir neden yoktur (68, 69). Servikal olgunlaşma ajanları serviksin uygun olmadığı hastalarda uygulanabilir. Mild preeklampitik olan kadınlar termden uzak olduklarında fetal büyüme ve matürasyon sağlamak amacıyla ekspektan kalınabilir.

Hasta Takibi: Yakın maternal monitorizasyon hastalığın takibi için önemlidir. Hospitalizasyon bu değerlendirmeler için yararlıdır, çünkü hastalığın eklampsi, hipertansif kriz, plasenta dekolmanı veya HELLP sendromuna hızlı ilerlediğinde müdahale şansı mevcuttur. İlk tanışal değerlendirme yapıldıktan sonra mild preeklampsi tanısı konan kadınlar ayaktan takip edilebilir (70, 71).

Preeklampitik kadınların ayaktan yönetimi konusunda veriler sınırlıdır. Bir gözlem ve bir randomize çalışmada bu konuda iyi sonuçlar rapor edilmiştir, fakat bu çalışmada yatarak ya da ayaktan hasta takip konusunda bir sonuç elde edecek kadar veri bakılmamıştır (72). Ayaktan günlük takibi yapılan ve yatarak takip edilen hastalar arasında bir fark olmadığı ve tüm grupların iyi sonuçları olduğu rapor edilmiştir (73).

Ayaktan takibi önerilen hastaların sık maternal ve fetal değerlendirme (her 1- 3 gün aralıklarla) için gelebilme imkânı olmalı ve acil bir durumda tıbbi yardım alabilecek durumları olmalıdır. Hareket kısıtlılığı önerilmeli, fakat yatak istirahatinin gebelik sonuçlarını olumlu etkilediği konusunda yeterince veri yoktur. Hastalar ağır ya da persistan baş ağrısı, görme değişiklikleri, sağ üst kadranda ya da epigastrik ağrı, bulantı ya da kusma, nefes darlığı, veya idrar outputunda azalma olduğunda hemen doktoru aramaları gerektiği konusunda uyarılmalıdırlar (68). Bütün gebeliklerde olduğu gibi azalmış fetal hareket, vajinal kanama, abdominal ağrı, membran rüptürü ya da uterin kontraksiyonlar hemen rapor edilmelidir.

Laboratuvar Takibi: Laboratuvar değerlendirilmesinde en azından trombosit sayısı, serum kreatinin, serum ALT ve AST hastalığın progresinin takibi için hafif PE haftada bir ya da iki kez tekrarlanmalıdır. Klinik bulgular ve semptomlar hastalığın kötüye gittiğini gösteriyorsa daha sık bakılmalıdır (68). Ağır PE düzeyine ulaşıp (5g/ 24 saat) ulaşılmadığını görmek için proteinürünün değerlendirilmesi 24 saatlik idrarda bakılarak yapılabilir (71). 24 saatlik idrarda protein değerleri 300 mg'ı geçmediği sürede hastanın rutin olarak 24 saat idrar biriktirmesi gereksizdir. Artmış serum LDH konsantrasyonları da hemoliz göstergesidir ve ağır hastalığın ya da HELLP sendromunun markeri olabilir.

Hipertansiyonun Tedavisi: Hafif hipertansif hastalarda kullanılan antihipertansiflerin PE gelişiminde, seyrinde ya da perinatal morbidite ve mortalite üzerinde rolü yoktur. Antihipertansif tedavi endikasyonları Tablo III'te gösterilmiştir

Tablo III.Antihipertansif tedavi endikasyonları

ANTEPARTUM VE POSTPARTUM	POSTPARTUM
<p>Sürekli (en az 1 saat) kan basıncı yüksekliği :</p> <ul style="list-style-type: none"> . Sistolik KB >180 mmHg ve üzeri . Diyastolik KB >110 mmHg ve üzeri . MAP >130mmHg ve üzeri 	<ul style="list-style-type: none"> . Sistolik KB>160 mmHg ve üzeri . Diyastolik KB>105mmHg ve üzeri . MAP >125 mmHg ve üzeri
<p>Sürekli (en az 30 dk) kan basıncı yüksekliği:</p> <ul style="list-style-type: none"> . Sistolik KB >200mmHg ve üzeri . Diyastolik KB >120mmHg ve üzeri . MAP >125mmHg ve üzeri 	
<p>Trombositopeni ve Konjesif Kalp Yetmezliği varsa:</p> <ul style="list-style-type: none"> . Sistolik KB >160mmHg ve üzeri . Diyastolik KB >105mmHg ve üzeri . MAP >125mmHg ve üzeri 	

Kullanılabilen antihipertansif ilaçların seçenekleri Tablo IV'te gösterilmiştir. Yeni tedavi seçenekleri araştırılmaktadır.

Tablo IV.Antihipertansif ilaçlar

İLAÇ	ETKİ	DOZ	ETKİ BAŞLAMA	ETKİ SÜRESİ	YAN ETKİ	FDA KATEGORİ
1.seçenek						
HİDRALAZİN	Arterioler vazodilatator	5-10mg IV her 20 dk	10-20dk	3-6 saat	Taşikardi Başağrısı Flushing	C
LABETOLOL	Alfa-beta bloker	20-80mg IV her 10dk	5-10dk	3-6 saat	Kusma Kalp blok	C
NİFEDİPİN	Ca kanal bloker	10mg oral her 30dk	5-10dk	3-6 saat	Taşikardi	C
2.seçenek						
NİTROPRUSİD	Venodilatator	0,25-5mcg/kg/dk	Hemen	1-2dk	Bulantı Kusma Kas krampı	C
NİCARDİPİN	Ca kanal bloker	5-15mg/sn IV	5-10dk	1-4 saat	Taşikardi Başağrısı Flebit	C
NİTROGLİSERİN		5mg/dk IV				C

Fetal İyilik Değerlendirilmesi: Günlük fetal hareket sayımı ve haftada iki kez nonstres test ile beraber amniotik sıvı volumü ya da biyofizik profilin bakılması önerilmektedir.

Fetal Büyümenin Değerlendirilmesi: Erken fetal gelişim geriliği PE'nin ilk bulgusu olabilir ya da ağır preeklampsinin işareti olabilir. Doppler fetal gelişim geriliği olan fetusun iyilik durumu değerlendirilmesi için önemlidir.

Antenatal Kortikosteroidler: Önceden PE' nin fetal akciğer gelişimini hızlandırdığı düşünülse de, hyaline membran hastalıkları preterm yenidoğanlarda sık görülmektedir. Böylece 34 haftadan küçük gebeliklerde preterm doğum sık olduğundan fetal akciğer gelişimi için antenatal kortikosteroid uygulanmalıdır.

Doğum Endikasyonları: Yukarıda bahsedildiği gibi hafif PE olan kadınlar terme yakın doğurtulmaya çalışılmalıdır. Eklampsi gelişmesi doğum endikasyonudur. Termde nulliplarlardaki eylem süresi PE ya da MgSO₄ tarafından etkilenmemektedir.

2.2.7.2.Ağır Preeklampsinin Yönetimi

Gestasyonel yaşa bakılmaksızın maternal ve fetal komplikasyon risklerini azaltmak için doğum endikasyonudur. Üçüncü basamak bir merkezde uzamış antepartum yönetim 32– 34. haftalar arasındaki kadınlar için düşünülebilir. Ağır PE geliştiğinde gestasyonel haftası 32– 34 arasında ya da sonrasında olsa bile preterm yenidoğan için tam teşekküllü bir merkezde doğum hemen gerçekleştirilmelidir. Ağır PE sezaryenle doğum endikasyonu değildir (74). İndüksiyon güvenilirliği yapılan retrospektif bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada ağır PE olan ve 750 ile 1500 gr arasında indüksiyonla doğurtulan 278 hasta ve sezaryen ile doğurtulan 133 yenidoğan incelenmiştir (74). Bu çalışmada Apgar skorunun 3'ün altında olması sık değildir, fakat bu sonuç indüklenmiş grupta daha yüksek bulunmuştur. Respiratuar distres sendromu, 3– 4. derece intraventiküler hemoraji, nöbetler, sepsis ve yenidoğan ölümü gibi komplikasyonların insidansı her iki grupta aynı bulunmuştur. 28– 34. haftalar arasında doğum indüksiyonu ile vajinal doğum başarısı düşüktür. Bunun nedeni fetal kalp atımlarının trasesinde bozukluğun ortaya çıkması ve servikal ilerlemenin iyi olmamasıdır. Böylece bazı araştırmacılar 30. gebelik haftasının altındaki preeklampitik hastaların sezaryen ile doğumun planlanması gerektiği önermektedir.

Antikonvülzan Tedavi

Antikonvülzan tedavi genelde planlanmış doğum öncesi eylem sırasında ya da kortikosteroid ya da prostaglandinler uygulanması sırasında başlatılmaktadır. Tedaviye nöbet gelişme riski nedeniyle postpartum 24 saat (12– 48 saat arasında değişebilir.) devam edilmesi gerekir.

- **Antikonvülzan Seçimi:** Magneziyum sulfat ($MgSO_4$) eklampsi ve rekürren eklampitik nöbetleri önlemek için tercih edilmesi gereken ilaçtır (75, 76). $MgSO_4$ 'ın preeklampsi/ eklampside antikonvülzan etki mekanizması tam bilinmemektedir.

Tedavi için endikasyonlar:

*Ağır Preeklampsi: Antikonvülzan tedaviye ağır PE olan kadınlarda ilk nöbeti önlemek amacıyla başlanmalıdır (77). Yapılan 4 farklı çalışmanın dâhil olduğu bir randomize kontrollü çalışmada $MgSO_4$ kullanan grupta nöbet gelişme oranı anlamlı derecede düşük bulunmuştu (78).

*Mild Preeklampsi: Antikonvülzan tedavi, bazen hafif PE olan kadınlarda nöbetlerin gelişimini önlemek için kullanılabilir, fakat rolü kontroversal olabilir (78, 79). Bu konuyla ilgili yapılan en büyük Magpie trial çalışmasına hafif PE olan 10.000 kadın katılmıştır. Hastalara 24 saat boyunca $MgSO_4$ ve plasebo tedavisi uygulanmıştır. Bu çalışmanın en önemli sonuçları şunlardır:

- $MgSO_4$ eklampitik konvülsyonların gelişme riskini anlamlı derecede azaltmaktadır .
- $MgSO_4$ tedavisiyle maternal ölüm oranının azalma eğiliminde olduğu gösterilmiştir .

— Maternal morbidite, perinatal mortalite ve morbidite her iki grupta aynı bulunmuştur. Tedavi edilen grupta plasenta dekolmanı oranı düşük olarak bulunmuştur .

Magnezyum Sülfatın Sistemik Etkileri;

- 1.Vasküler yatakta vazodilatasyon,
2. Uterin kan akımında artış renal kan akımında artış,
3. Endotelial hücrelerden prostasiklin salınımında artış,
4. Plazma renin aktivitesinde azalma,
5. Anjiotensin konverting enzim düzeylerinde azalma,
6. Bronkodilatasyon,
7. Trombosit agregasyonunda azalmadır.

Zararlı Sistemik Etkileri;

1. Uterin aktivitenin azalması ve uzamış doğum eylemi,
2. Fetal kalp hızı variabilitesinde azalma,
3. Doğum sonrası kan kaybında artış,
4. Neonatal nöromusküler ve respiratuvar depresyon, düşük Apgar skorudur (80).

Magnezyum sülfat, genellikle intravenöz olarak verilmektedir ve çoğu ünite de intramusküler uygulama terk edilmiştir.

* Magnezyum sülfat hipertansiyonu tedavi etmek için kullanılmaz.

Magnezyum Sülfatın Doz Şeması

-Sürekli İntravenöz İnfüzyon:

* 4,5- 6 gram magnezyum sulfat IV olarak yavaş infüzyon şeklinde (20 dakikada) verilir.IV verilemediği durumlarda ağırlı olmakla beraber zorunluluk nedeniyle aynı doz IM olarak verilebilir (Bu miktar 30 ml'lik hacim tutacağı için her iki kalçaya uygulanır).

* 1,5- 2 gram/ saat olacak şekilde sıvı içinde devamlı infüzyon şeklinde $MgSO_4$ verilir.

* Magnezyum toksisitesi gözlemlenir:

- a. Derin tendon refleksleri periodik olarak izlenir (4 saatte bir) .
- b. Serum magnezyum düzeyleri 4- 6 saatte bir ölçülür ve magnezyum düzeyleri 4.8-8.4 mg/ dL arasında olacak şekilde düzenlenir.
- c. Saatlik idrar çıkışının en az 30 mL olması gerekir (yaklaşık 4 saatte 100 mL idrar).
- d. Serum kreatinin >1 mg/ dL ise serum magnezyum düzeyleri ölçülür.

Magnezyum sülfatın idame tedavisine doğumdan sonra 24 saat boyunca devam edilir. Postpartum gelişen eklampside, konvülsiyonlar başlamasından sonraki 24 saat boyunca magnezyum sülfat verilir (81).

2.2.8.Hipertansiyonun Postpartum Tedavisi

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

2.3.D VİTAMİNİ

D vitamini kemik-mineral metabolizmasında önemli rol alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. Vücutta birçok dokuda D vitamini reseptörünün (DVR) saptanması, bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur. Bu etkilerini D vitamininin aktif formu olan 1,25 (OH)₂D₃'ün DVR'e bağlanması ve sonrasında biyolojik etkilere aracılık eden genlerin üretimini düzenleyerek gösterir. Günümüzde D vitamini eksikliği kanser, kalp hastalıkları, hipertansiyon, diabet, immün yetersizlik, kronik yorgunluk, obezite ve otoimmün hastalıkların nedenleri arasında gösterilmesinden dolayı güncel bir tartışma konusudur. D vitamini doğal olarak çok az yiyecekte bulunur ve bunların hiçbirisi günlük D vitamini ihtiyacını karşılayamaz (82).

2.3.1.D Vitaminin Özellikleri

D vitamini 4 halkadan oluşan bir sterol türevidir olup, kemik- mineral metabolizmasında önemli rol alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. Vücutta birçok dokuda D vitamini reseptörünün (DVR) saptanması bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur (83). D vitamini reseptörü (DVR) steroid reseptör ailesinin bir üyesidir (84).

D vitamini aile üyeleri siklopentanoperhydrofenanthrene halkasından sentezlenir ve steroidlere benzer yapıdadır (84). Ancak 4 halka yapıları olmadığından dolayı gerçek anlamda steroid değildir. 30'dan fazla D vitamini metaboliti bildirilmekle birlikte çoğunluğu inaktif bileşiklerdir (85).

D vitamini, mayada ve mantarlarda ergosterolden (provitamin D2) ultraviyole B (UVB) ışık etkisiyle türemiş **ergokalsiferol (D2 Vitamini)** ile, hayvanlarda deri altındaki yağ dokuda 7- dehidrokolesterolden (provitamin D3) UVB ışık etkisiyle türemiş **kolekalsiferolün (D3 Vitamini)** ortak adıdır. D2 Vitamini ve D3 Vitamininin her ikisi de büyük ölçüde aynı yolla metabolize olup, eşit biyolojik güce sahiptirler. İnsan vücudunda sadece D3 vitamini sentezlenir (83, 86).

2.3.2.D Vitamini Kaynağı ve Sentezi

D vitamininin deride sentezlenen **kolekalsiferol (D3 vitamini)** ve besinlerle alınan **ergokalsiferol (D2vitamini)** olmak üzere 2 kaynağı vardır. Diyetle alınan D2 ve D3 vitamini, ince bağırsakta misellere katılır ve proksimal ince bağırsaktan emilir. Emilen D2 vitamini ve D3 vitamini, kandaki D vitamini bağlayıcı protein (D- binding protein: DBP) ile karaciğere taşınır (87). Somon balığı, uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri; yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi D vitamini yönünden zengindir. Ancak hiçbir besin maddesi günlük D vitaminini karşılayacak kadar D vitamini içermez (88, 83, 89). Anne sütü yaklaşık olarak 10- 60 U/ L D vitamini içerir (88, 90, 91). D vitamini kaynakları Tablo V 'de gösterilmiştir.

Tablo V.D vitamini kaynakları

KAYNAK	D VİTAMİNİ
Balık Yağı	400-1000 IU/çay kaşığı (D3)
Somon (doğal)	600-1000 IU/100 gr (D3)
Somon (kültür)	100-250 IU/100 gr (D3)
Somon (konserve)	300-600 IU/100 gr (D3)
Sardalye (konserve)	300 IU/100 gr (D3)
Uskumru (konserve)	250 IU/100 gr (D3)
Ton balığı	236 IU/100 gr (D3)
Şitake mantarı (taze)	100 IU/100 gr (D2)
Şitake mantarı (kurutulmuş)	1600 IU/100 gr (D2)
Yumurta sarısı	20 IU/adet (D3/2)
Güneş ışığı/UV-B radyasyon (mayo ile)	20000 IU/1 MED (D3)
Güneş ışığı/UV-B radyasyon (kollar-bacaklar)	6000 IU/1 MED (D3)

Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitamininin % 90- 95'i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir. Bu nedenle D vitamini sentezinde temel kaynak güneş ışığıdır. Bu sentez, ülkenin bulunduğu enlem, mevsimler, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı (Zenith açısı), güneşlenme saati ve süresi, deri pigmentasyonu, hava kirliliği düzeyi, deriye sürülen koruyucu kremler, giyinme tipi gibi faktörlere bağlıdır. Faktör

düzeyi 15 veya üzerindeki koruyucu kremlerin kullanılması % 99 oranında güneş ışınlarının deriye ulaşmasını engellemektedir (92, 84).

Karaciğerde kolesterolden sentez edilen 7- dehidrokolesterol (provitamin D3) kan yoluyla derinin malpighi tabakasına gelir. Güneş ışınlarında bulunan ultraviyole B (290-310 nm dalga boyunda) etkisi ile kolekalsiferole (D3 vitamini) dönüştürülür (88, 89, 85). 7- dehidrokolesterol ultraviyole B ışınları etkisi ile deride önce previtamin D'ye daha sonra vücut ısısı ile hızla D vitaminine dönüşür. Aynı zamanda bu dalga boyundaki güneş ışınları D vitaminini parçalayarak inaktif ürünlere (lumisterol, takisterol) dönüştürür. Bu mekanizma, güneşlenmenin neden D vitamini toksisitesine yol açmadığını açıklar (93, 94). Güneşlenmeye bağlı deriden optimal D vitamini sentezi yapılabilmesi için güneş ışınlarının atmosfere ulaşma açısı önemli olduğu kadar, güneşlenme süresi ve güneşe maruz kalan deri yüzeyinin boyutları da önemlidir. Deriden D vitamini sentezi için sınır değer olarak cm^2 başına 18- 20 mJ ultraviyole B (UVB) ışını gerekmektedir (95). Vücudun % 6'sı deride hafif kızarıklık bırakan dozda (minimal erythral dose-MED) ultraviyole enerjisi ile haftada 2-3 kez 5 dakika karşılaştığında yaklaşık 1.000 U D vitamini sentez edilmektedir (95, 89). D vitamini sentezi için en uygun zaman dilimi saat 11 ile 15 arasındadır (95, 96, 91). Deriden D3 vitamini sentezini etkileyen faktörlerden bir diğeri ise melanin pigmentidir. Melanin, doğal bir filtre olup özellikle vitamin D3 sentezlettiren 290- 310 nmol dalga boyundaki UV ışınlarını absorbe eder. Deri pigmenti melanin, provitamin D3 ile güneş ışığı için yarışmaya girer. Bu nedenle koyu renk derililerin aynı miktarda D vitamini sentezi için daha uzun süre güneşe maruz kalmaları gerekmektedir (89, 84). Pencere camından dalga boyları 320 nm' den düşük olan güneş ışınları geçemediğinden, cam arkasından güneşlenmenin D vitamini sentezi açısından yararı yoktur (88, 85, 91).

2.3.3.D Vitamininin Etki Mekanizması

D vitamininin reseptör düzeyindeki etkisi aktif D vitamini ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) sayesinde gerçekleşir. Bu etki diğer steroid hormonlarda olduğu gibi ya doğrudan olarak (saatler veya günler içinde) gerçekleşen nükleer DVR üzerinden gen transkripsiyonunu düzenleyerek (genomik etki) ya da daha kısa sürede (dakikalar) gerçekleşen hücre membranı üzerindeki DVR üzerinden gerçekleşmektedir (genomik olmayan etki). Bu genomik olmayan etki genellikle geçici olan iyonların kalsiyum- klorür transmembran geçişini değiştirerek veya hücre içi sinyal yolak aktivitelerini (cAMP, PKA, PLC, PI-3 kinaz ve MAP kinaz) etkinleştirerek gerçekleştirmektedir. D vitamininine ait yapılan gen ekspresyon çalışmalarının hemen hepsi, aktif D vitamininin doğrudan veya dolaylı olarak toplam genomun % 0,8- 5'ini düzenlediğini vurgulamaktadır. Bu durum aktif D vitamininin hücrel büyümenin düzenlenmesi, DNA onarımı, farklılaşması, apoptozis, membran transportu, hücrel metabolizma, adhezyon ve oksidatif stres gibi birçok olayda görev almasını açıklamaktadır (97). Ayrıca $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin iskelet kası, immün sistem ve sinir büyüme faktörü (NGF-nerve growth factor) gibi proteinlerin aktifleşmesini ve hücre farklılaşmasında düzenleyici role sahip olduğu, merkezi sinir sisteminde nörotransmitter gibi hareket ettiği (89, 98) ve D vitamini yetersizliğinin

diyabet, koroner kalp hastalığı ve tüberküloz için hazırlayıcı risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (89, 99).

DVR genindeki genetik değişiklikler protein sekansındaki değişikliklere neden olur ve böylece kalsiyum metabolizması yanında hücre çoğalması ve immun fonksiyonların da etkilendiği önemli sorunlar ortaya çıkabilir. Diğer yandan, aktif D vitamini, plazma membran reseptörüne bağlanmak (non- genomik etki) sureti ile MAP veya cAMP gibi ikincil habercileri aktifleyerek kalsiyum kanalları, pankreasın beta hücreleri, vasküler düz kaslar, barsaklar ve monositler üzerinde de etkili olabilmektedir (100, 97).

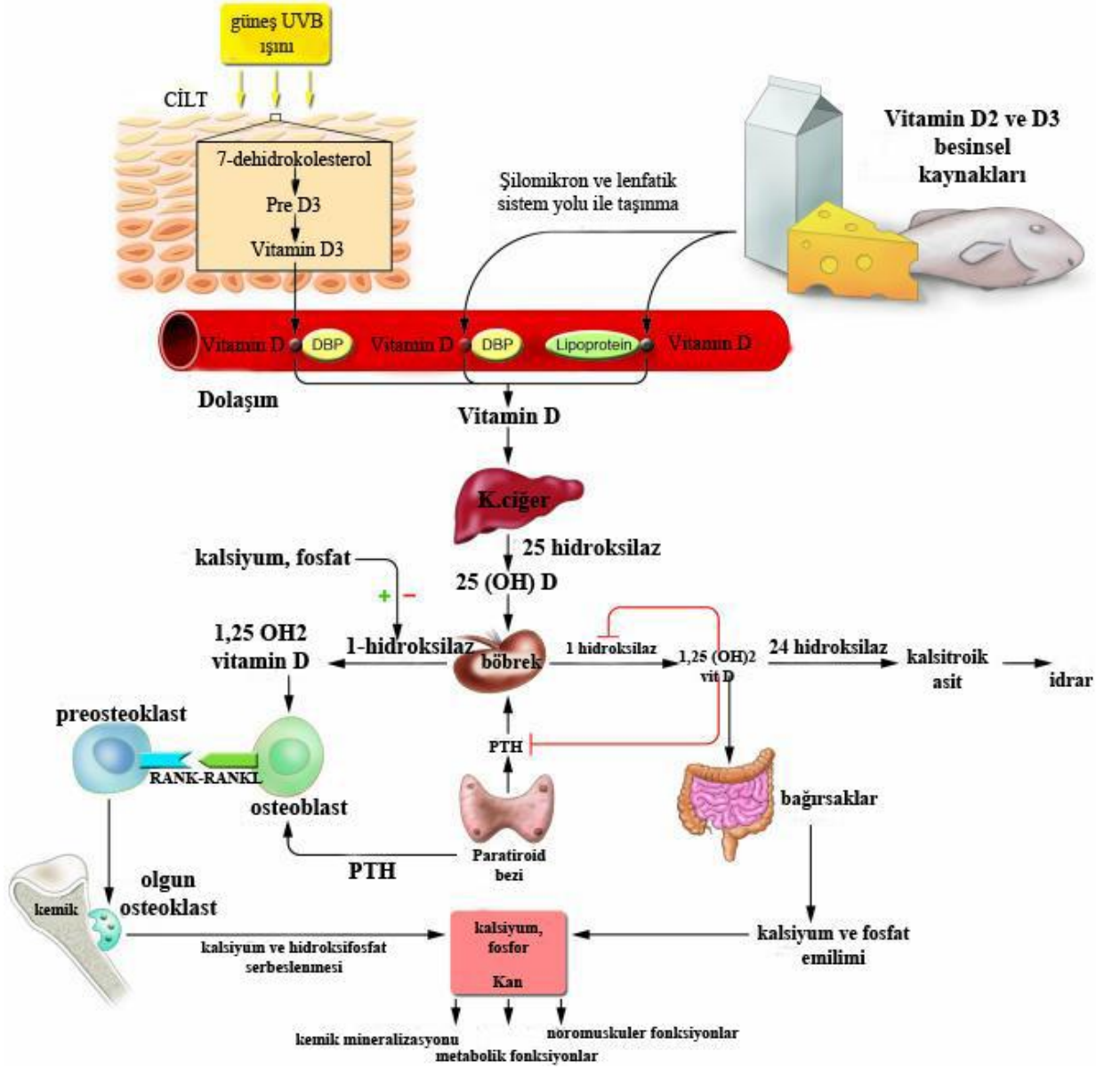
2.3.4.D Vitamini Metabolizması

Deride yapılan veya diyetle alınan D2 ve D3 vitaminleri biyolojik olarak aktif değildir. Dolaşımdaki D vitamini, D vitamini bağlayıcı protein (DBP) ile karaciğere taşınmakta ve sitokrom P450, 25- hidroksilaz enzimi (CYP27A1) ile 25 hidroksivitamin D'ye [25 (OH) vitamin D] dönüşmektedir (Şekil 3). Bu enziminin birçok işlevi vardır ve duodenum, adrenal bez, akciğer dokusu ve makrofajlarda da sentez edilmektedir. D vitamininin 25 hidroksilasyonunun % 90'ı karaciğerde, % 10'u diğer dokularda gerçekleşir. Dolaşımdaki D vitamininin en büyük kısmını 25 (OH) vitamin D oluşturur, kas ve yağ dokusunda depolanmış D vitamini ile bir denge halindedir. 25 (OH) vitamin D'nin yarı ömrü yaklaşık 20 gündür ve bu nedenle organizmadaki D vitamini durumunu (sentez, alım ve harcanma) en iyi yansıtan parametre olarak kabul edilmektedir (89, 101). Ancak D vitamini aktif biçimine dönebilmesi için böbreklerde 1- alfa hidroksilaz (CYP27B1) enzimi ile 1,25 dihidroksivitamin D'ye [1,25 (OH)₂ D] dönüştürülmesi gerekmektedir. Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücre mitokondrileri, 1- alfa hidroksilaz enzimi açısından zengindir (85). Bu enzim D vitamini sentezinde anahtar enzimdir. Proksimal tübülüs hücrelerinde 1,25 (OH)₂ D sentezi parathormon (PTH) etkisi ile olur. PTH hücre zarındaki adenil siklaz enzimini aktive eder ve hücre içindeki cAMP artar. cAMP özel bir protein kinazı aktive ederek 1 alfa- hidroksilaz enzim aktivitesini artırır (102, 89, 94, 103, 101). Hem 25 hidroksilaz hem de 1 alfa hidroksilaz aktivitesi için magnezyum gereklidir. Magnezyum, ayrıca PTH salgı ve etkisi için gerekli olan cAMP oluşumunda adenil siklaz aktivitesini de arttırmaktadır (89). 1 alfa hidroksilaz enzimine ait gen ve D vitamini reseptörü (DVR) geni böbrek hücreleri dışında, deri, prostat, paratiroid, kemik doku, kolon, akciğer, meme dokusu, monosit ve makrofajlar gibi birçok hücre ya da dokuda sentezlenebilmektedir. Ancak bu dokularda sentez edilen aktif D vitamininin, daha çok intakrin veya parakrin faktör işlevi gördüğü ve dolaşımdaki aktif D vitamini düzeyine gebelik, kronik böbrek yetmezliği, sarkoidoz, tüberküloz, granülomatöz hastalıklar ve romatizmal hastalıklar gibi özel durumlar dışında katkı sağlamadığı bildirilmektedir (89, 94). 1- alfa hidroksilaz enzim aktivitesinin düzenlenmesinde PTH, kalsiyum, fosfor ve fibroblast büyüme faktörü 23 (fibroblast growth factor-23:FGF-23) rol oynar. Hipokalsemi, artan PTH sekresyonu ve hipofosfatemi renal 1-alfa hidroksilaz enzim aktivasyonu yolu ile aktif D vitamini yapımını artırırken, hiperkalsemi, osteoblastlardan salgılanan FGF-23 ve aktif D vitamininin kendisi ise 1- alfa hidroksilaz enzimi üzerinden aktif D vitamini sentezi üzerine baskılayıcı etki yapmaktadır. Aktif D vitamininin osteoblastlardan FGF- 23

sentezini arttırmasına rağmen, 1- alfa hidroksilaz enzimini baskıladığı, 24- hidroksilaz enzim aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Kalsitonin, prolaktin ve seks hormonlarının da aktif D vitamini sentezini uyardığı bildirilmiştir (83, 89).

D vitamininin tüm biçimleri serumda D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) bağlanarak taşınır. D Vitamininin % 1- 3'ü ise serbest durumdadır. Aktif D vitaminine ait reseptörler hipofiz, over, deri, mide, pankreas, timus, meme, böbrek, paratiroid bezleri, kandaki lökositler gibi birçok dokuda tanımlanmıştır (104, 105).

D vitamininin katabolize olması hem karaciğerde hem de böbrekte bulunan 24- hidroksilaz enzimi ile olur. Bu enzim tercihen 1,25 (OH)₂ D'ye bağlanır ve böylece dokulardaki aktif D vitamininin etkisi sınırlanır. Ayrıca 1,25 (OH)₂ D vitamini 24 hidroksilaz enziminin salınımını arttırmakta böylece 1,25 (OH)₂ D vitamini inaktif formuna çevrilmekte ve safrayla atılması sağlanmaktadır (106). Bu enzim aktivitesinin düşük olması, 1,25 (OH)₂ D düzeyinin gereksiz yüksek olmasına ve bu durumun da hiperkalsemi yanında intramembranöz kemik mineralizasyonunun da bozulmasına neden olabileceği ileri sürülmektedir. Diğer yandan, 1,25 (OH)₂ D vitamini sentezi azaldığında 1- alfa hidroksilaz enzim aktivitesi artarken, 24- hidroksilaz enzim aktivitesi azalmaktadır (89, 97, 107). Şekil 4'de D vitamini metabolizması gösterilmektedir.



Şekil 4.D vitamini metabolizması

2.3.5.D Vitamini Gereksinimi

Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre günlük D vitamini gereksinimi bebekler için 400 ünedir(108). Ancak diğer yaş grupları için önerilen D vitamini dozu için tam bir görüş birliği oluşturulabilmiş değildir. Yeterli miktarda güneş alan kişilerde günlük ortalama alması önerilen D vitamini miktarı tablo VI'da gösterilmiştir.

Tablo VI.Günlük Alınması Gereken D Vitamini Miktarı

YAŞ	ÖNERİLEN MİKTAR
0-12 ay	200 IU
1-18 yaş	400 IU
19-50 yaş	200 IU
51-70 yaş	400 IU
>70 yaş	600 IU
Gebe kadınlar	200-400 IU
Emziren kadınlar	200 IU
Anne sütü alan çocuklar	200 IU

T.C. Sağlık Bakanlığı 9 Mayıs 2005 tarihinde yayınlanan Sağlık Bakanlığı genelgesine göre 12 haftalıktan itibaren gebelik süresince 6 ay ve doğum sonrası 6 ay olmak üzere toplam 12 ay süreyle, annelere D Vitamini desteği verilmesi planlanmaktadır (109).

2.3.6.D Vitamini Düzeyi

D vitaminin serum düzeyini belirlemek için biyokimyasal olarak 1,25 (OH)₂ D vitamini ve 25 (OH) D vitamini olmak üzere iki ölçüt kullanılmaktadır. Serum 25 (OH) D vitamininin yarılanma ömrü yaklaşık 20 gün olup vücudun D vitamini havuzu hakkında iyi bilgi verir (102, 103, 101). Bu ölçüm ile diyetle alınan ya da güneş ışınlarının etkisi ile oluşan D vitamini kısımları ayırt edilememektedir (102, 89, 94, 103, 101). D vitaminin biyolojik olarak en etkin şekli 1,25 (OH)₂ D vitamini olup yarılanma ömrü yaklaşık olarak 3- 6 saat olup, plazmada 40- 60 pg/ ml (16- 65 pmol/ L) düzeyinde bulunur. Serum 25 (OH) D vitamini seviyesi mor ötesi ışınlar ile artarken endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilen 1,25 (OH)₂ D vitamini değerleri etkilenmemektedir (110). Biyolojik olarak aktif form olan 1,25 (OH)₂ D vitamini ölçümü D vitamini düzeyi değerlendirilmesi için ideal değildir. Çünkü yarılanma ömrü kısa ve dolaşan kan düzeyi 25 (OH) D vitaminine göre 1000 kat daha düşüktür. Eğer hastada D vitamini yetersizliği varsa barsaktan kalsiyum emilimi ve buna bağlı olarak iyonize kalsiyum düzeyi azalmakta, paratiroid hormon sentezi ve salınımı artmaktadır. Parathormon salınımının artışına bağlı olarak böbrekte 1,25 (OH)₂ D vitamini yapımı artar. Böylece böbrekten kalsiyum geri emilimi ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artar. Sonuç olarak D vitamini eksikliği olmasına rağmen parathormon salınımı artışına bağlı olarak 1,25 (OH)₂ D vitamini seviyeleri normal ya da artmış olabilir (102, 94, 111).

D vitamini, parathormon ve kalsiyum arasındaki ilişkiler nedeniyle yeterli D vitamini düzeyi, parathormon yüksekliğine neden olmayacak serum 25 (OH) D vitamini düzeyidir ki; buna eşik değer denir. Parathormon düzeyinde plato değerler oluşturan 25 (OH) D vitamini konsantrasyonları normal D vitamini düzeyleri olarak kabul edilmektedir (112).

Endocrine Society Clinical Practice Guideline Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency 2011'e göre yetişkinlerdeki D vitamini düzeyi Tablo VII'deki gibidir (113).

Tablo VII.Yetişkinlerde D vitamini Düzeyi

DURUM	Serum 25 (OH) D3 düzeyi
Eksik	< 20 ng/ ml
Yetersiz	21- 29 ng/ ml
Yeterli	30- 100 ng/ ml
Fazla	> 100 ng/ ml
Toksik	> 150 ng/ ml

2.3.7.D Vitamini Etkileri

D vitaminin en iyi bilinen etkisi kalsiyum metabolizması üzerinedir ancak etkileri bununla sınırlı değildir. Dolaşımdaki 1,25 (OH)₂ D, renal Ca ve intestinal Ca ve fosfor (P) absorpsiyonunu stimüle eder, PTH salınımını etkiler, kemikleri rezorbe edip osteoblastları stimüle eder.

Ekstrarenal doku ve organlarda sitokinler aracılığıyla 25 (OH) D vitamini, 1,25 (OH)₂ D'ye hidroksile edilir ve parakrin etkiyi oluşturur.

Hücre diferansiasyonunu ve immün sistemi stimüle eder. Otoimmün hastalıklarda beyin, prostat, meme ve kolonda DVR reseptörü bulunur. Direk yada indirek olarak 200'den fazla genin kontrolünde rol olur. Hücresel proliferasyon, diferansiasyon, apoptoz ve angiogenesizin regülasyonundan sorumludur. Terminal diferansiasyonu uyarır, normal hücrelerin ya da kanser hücrelerinin hücresel proliferasyonunu azaltır. Böylece psöriasis tedavisinde de kullanılmaktadır. 1,25 (OH)₂ D renin sentezini inhibe eder, insülin üretimini ve myokardiyal kontraktileti artırır (114, 115) .

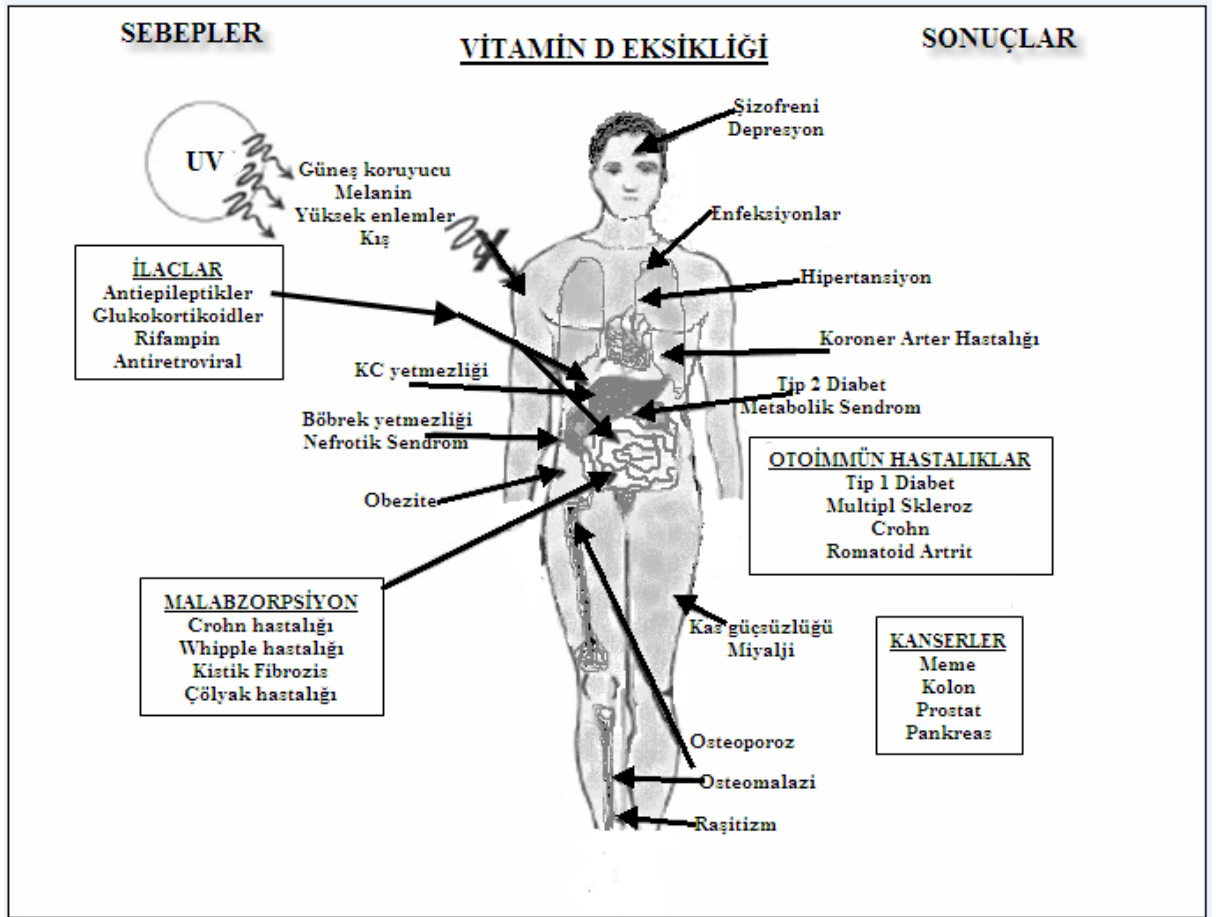
İnsülin sekresyonu üzerine olan etkisini Ca ve D vitamini üzerinden gösterir. Serum 25 (OH) D düzeyleri insülin sensitivitesi ile pozitif ilişkili bulunmuştur (116). İnsülin sekresyonu Ca bağımlıdır ve D vitamini eksikliği glukoz aracılı insülin salınımını bozar. D vitamini suplemantasyonu ve serum kalsiyumunda artış olması sonucunda insülin salınımı düzelir (117). Bu nedenle diyabet ile ilgili birçok çalışmada araştırılmıştır.

Yine prostat, meme ve kolon gibi bazı kanser hastalıkları da DVR ile değişik oranlarda ilişkili bulunmuştur. 1,25 (OH)₂ D in kanser hücrelerinin proliferasyonunu suprese edip diferansiasyonunu stimüle ettiği bildirilmiştir (118, 119).

Yeterli miktarda olan D vitamini, insan monositlerinde, nötrofillerinde ve diğer hücrelerinde antimikrobiyal peptitlerin üretimini artırır (120). D vitamini eksikliği olan infantlarda akut alt solunum yolu enfeksiyonları riski artmaktadır (121).

1,25 (OH)₂ D vitamini B hücre prekürsörlerinin plazma hücrelerine diferansiasyonunu geciktirir, proliferasyonu ve immunglobulin üretimini suprese eder. T hücrelerinin proliferasyonunu, sitokin üretimini de inhibe eder (120). 1,25 (OH)₂ D'nin dietteki Ca ile suprese edilmesi sonucunda obesite ile ilişkili adiposit kaynaklı inflamasyon da inhibe edilmektedir (122).

Yüksek doz D vitamininin gelişen damar üzerinde koroner lezyonlara, supravalyüler aort stenozuna ve azalmış aortik elastogeneze neden olduğu gösterilmiştir (123, 124). D vitamini eksikliği olanlarda artmış lipid peroksidasyon ürünleri ve endotelial disfonksiyon tespit edilmiş, D vitamini tedavisi sonrasında endotelial disfonksiyonda düzelme izlenmiştir (125).



Şekil 5.D Vitamini Eksikliği Neden ve Sonuçları

2.3.8. Gebelik ve D Vitamini

D vitamininin plasental gelişim ve fonksiyonları da regüle ettiği bildirilmiştir (126). Maternal D vitamini eksikliği düşük, preeklampsi, gestasyonel DM, erken doğum ve artmış sezaryen oranına neden olurken, yenidoğanlarda konjenital rikets, kraniotabes ve osteopeni, geniş fontanel, hipokalsemik nöbetler ve dilate kardiyomyopatiye neden olabilir (127, 128). Düşük maternal 25 (OH) D düzeyleri ile düşük doğum ağırlığı, kısa doğum boyu ve büyüme bozukluğu bildirilmiştir (128). Sağlıklı gebelerde Ca ve D vitamini alımının, bebeğin doğum kilosunu artırdığı ve bu bebeklerde lineer büyümenin daha iyi olduğu bildirilmiştir (129).

Uterin hayatta ya da erken yaşamda D vitamini eksikliğinin tip 1 diyabet, astım, atopi ve şizofreni ile ilişkili olduğu saptanmıştır (130).

2.3.9. D Vitamini Eksikliği

Ülkemizde maternal D vitamini eksikliği halen ciddi bir sağlık sorunu olarak önemini korumaktadır. Türkiye’den yapılan çalışmalarda gebelerin % 46- 80’inde D vitamini eksikliği saptanmıştır (131, 132). Avrupada D vitamini eksikliği prevalansı Asya, Avustralya ve Amerika’dan daha fazladır (133). En yüksek serum 25 (OH) D düzeyleri İskandinavya’da gözlenirken, en düşük düzeyler Güney Avrupa’ da idi (128).

Gebelikte olması gerekli D vitamini düzeyi net olarak bilinmemektedir. Amerika’da gebelik süresince günlük 2000 4000 IU D vitamini replasmanı önerilmektedir (129). Gebelik boyunca 400 IU D vitamini verilemezse antenatal bakım geciktiyse 1000 IU/ gün (25 µg/ gün) son trimester boyunca ya da 100.000 IU/ gün (2500 µg/ gün) verilmesi önerilmektedir (134). Yeterli güneş ışığı görmeyen veya D vitamini yetersizliği bakımından riskli bir yaşam tarzına sahip gebelere gebeliğin son üç ayında günde 1000 IU veya tek doz 100 000 IU D vitamini verilmesi, ellerini ve yüzlerini haftada 3 kez 20 dakika güneşlendirmeleri önerilmektedir (135, 136).

2.3.10. Gebelikte D vitamini ve Kalsiyum Metabolizması

Kalsiyum insan vücudunda en çok bulunan inorganik elementtir. Kalsiyum metabolizması D vitamini, paratiroid hormon, kalsitonin gibi hormonlar tarafından düzenlenir. Ağız yoluyla alınan kalsiyum, 1,25 dihidroksikolekalsiferolün etkisi ile barsaklardan emilir, PTH böbreklerde 1,25 dihidroksikolekalsiferol’ ün sentezini artırarak hem kalsiyumun barsak emilimini hem de kemik kalsiyum mobilizasyonunu artırır. Normal ve preeklampsi gebeliklerdeki vasküler hücrel kalsiyuma bakıldığında önemli farklılıklar görülmektedir. Normal gebelikte artan hücre içi kalsiyumla beraber, eritrosit ve trombosit hücre içi kalsiyumları artışı görülürken aynı zamanda endotel hücre içi kalsiyumları da artar. Bu artış nitrik oksit ve prostasiklin gibi vazodilatör

maddelerin üretimini sağlar. Preeklampside plazma ve vasküler hücre kalsiyumu arasındaki dengedeki bozulma sonucu prokoagulasyon, azalmış vazodilatasyon ve artmış vazokonstriksiyon ve vasküler rezistans gelişebileceği düşünülmektedir. Bu da preeklampitik gebelerde tansiyon yüksekliğiyle sonuçlanmaktadır.

Gebeliğin sonuna kadar fetüseye yaklaşık olarak 30 g kalsiyum transfer edilir ve bunun % 80 kadarı da 3. trimesterde gerçekleşmektedir (129). Annenin gebelikte 3 kalsiyum kaynağı vardır. Bunlar diyet, artmış renal tutulum ve artmış kemik mobilizasyonudur (136). Fetal kemik mineralizasyonunun sağlanması için fetüsün hem D vitamini hem de Ca ihtiyacı vardır. İlk trimesterde fetüsteki mineral ihtiyacı annenin kalsiyum absorpsiyonunu artırması ile karşılanırken son trimesterde üriner absorpsiyon da artırılarak maksimal absorpsiyon sağlanır. 1,25 (OH)₂ D gebelikte gebelik öncesi döneme göre 2 kat artar, son trimesterde maksimuma ulaşır ve laktasyon süresince normale ya da normalin altına iner.

Plazma 25 (OH) D düzeyleri ise alım veya sentezde değişiklik olmadığı sürece değişmez. 1,25 (OH)₂ D'nin artışı maternal böbreklerde ve plasentada artmış 1 alfa hidroksilaz ile ilişkilidir (129, 136). Maternal dolaşımdaki 1,25 (OH)₂ D vitamininin plasenta kaynaklı olduğu da iddia edilmektedir (136). Gebelik süresince PTH değişmez. Plasental kalsiyum transferi ve plasental aktif D vitamini sentezi plasental dokulardan ve fetal paratiroidden üretilen PTH ilişkili peptit (PTHrP) ile ilişkilidir (129). Gebelikte PTHrP gebelik süresince artar. Fetal paratiroid gland, myometriyum, plasenta ve fetal membranlardan ekspresye edilir. Böbrek ve plasentadan 1 alfa hidroksilaz aktivitesini artırır ve 1,25 (OH)₂ D üretimini artırır. Bu artış maternal PTH'nin düşmesine neden olur, ancak PTH biyoaktivitesini artırır (136). Gebelik süresince Ca ve PTH düzeylerini regüle eder (129).

İntestinal Ca artışı sadece 1,25 (OH)₂ D artışı ile açıklanamaz. Çünkü artan Ca absorpsiyonu 1,25 (OH)₂ D artmadan da ortaya çıkmaktadır. Gebelikte Ca ve D vitamini homeostazında önemli diğer hormonlar prolaktin, plasental laktojen, kalsitonin, osteoprotegerin ve östrojendir. Prolaktin gebelik boyunca artar ve doğum sonrası normalden yüksek kalır. Prolaktin ve plasental laktojenin etkisi net bilinmemekle birlikte her ikisinin de barsaklardan kalsiyum absorpsiyonunu artırdığı, üriner Ca atılımını azalttığı, 1,25 (OH)₂ D vitamini ve PTHrP üretimini stimüle ettiği düşünülmektedir. Kalsitonin ilk trimestere göre 2. trimesterde 2 kat artar ancak terime doğru hafifçe azalır. Kalsitoninin annenin iskelet yapısını korumak amacıyla arttığı iddia edilmektedir. Osteoprotegerin düzeyleri 3. trimesterde ilk trimesterden daha yüksektir. Osteoprotegerinin annenin kemik resorpsiyonunu önlediği ve osteoklast inhibisyonu yaptığı öne sürülmektedir. Prolaktinin artması nedeniyle gonadotropinlerin supresyonu ile birlikte rölatif östrojen eksikliği ortaya çıkar ve PTHrP salınımı uyarılır. PTHrP düzeyleri artar, idrar kalsiyum absorpsiyonu ve kemik rezorpsiyonu devam eder (129).

Gebelikte maternal total Ca konsantrasyonları progresif olarak azalır ancak serum iyonize Ca konsantrasyonları normaldir. Fetüseye Ca plasentadan aktif transportla taşınır.

Bu nedenle fetal kalsiyum gebelik boyunca maternal düzeyden daha yüksektir. Gebelik süresince 25 (OH) D plasentayı hızlıca geçer. Fetal D vitamini kord kanında annenin D vitamini düzeyinden % 20 daha düşüktür (129). Bebeğin D vitamini de annenin 25(OH) D düzeyine bağlıdır (137). Gebelerde önerilen Ca' un üst limiti 2500 mg/ gün olarak bildirilmiştir. Ca alımının 18 yaş altındaki kadınlarda 1300 mg/ gün, 18- 50 yaş arası olan kadınlara 1000 mg/ gün olması önerilmektedir (138). Ca için 600 mg/ gün'den az alımı en alt sınırı içerir (139).

2.3.11.D Vitamini ve Preeklampsi İlişkisi

Preeklampsi etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Etiyolojide uterin kan damarlarına anormal trofoblastik invazyon, inflamatuvar değişiklikler, oksidatif stres, fetoplasental doku ve maternal doku arasında immunolojik intolerans suçlanmaktadır (19, 20, 21). D vitamini kemik-mineral metabolizmasında önemli rol alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. Vücutta birçok dokuda D vitamini reseptörünün (DVR) saptanması bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur. D vitamininin reseptör düzeyindeki etkisi aktif D vitamini 1,25 (OH)₂ D sayesinde gerçekleşir. Bazı görüşlere göre preeklampsi etyopatogenezinde VEGF, VEGF receptor 1, PIGF gibi bir takım medyatörler sorumlu tutulmuştur. Preeklampsi'de VEGF ve PIGF seviyeleri düşük saptanırken, VEGF receptor 1 diğer adıyla soluble fms- like tyrosine kinase 1 (sFLT-1) seviyelerinde artış gözlenmiştir. Bu anjiyogenetik faktörler ateroskleroz gelişimi, hipertansiyon ve preeklampsi gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. D vitamininin aktif formu olan 1,25 (OH)₂ D vitamini düz kas hücrelerinde VEGF ekspresyonunu uyarır. D vitamini eksikliğinde bu protein yapımı azalmakta, sonuç olarak preeklampsi gelişimine katkıda bulunmaktadır (143).

Yapılan bazı çalışmalarda D vitamini eksikliği olan gebelerde TNF alfa, IL6, interferon gama gibi bir takım proinflamatuvar sitokinlerin yapımının arttığı, bu sitokinlerin artmasıyla inflamasyon bağımlı vasküler endotelial disfonksiyon, buna bağlı vasospazm, koagulopati, kapiller permeabilite artışı ve preeklampsi geliştiği saptanmıştır (3, 5, 144) .

Preeklampsi'de plasental dokudaki vitamin D metabolizması bozulmuştur, 1,25 (OH)₂ D vitamini plasental implantasyonda önemli olan immun sistemin T regülatuar hücrelerinin aktive olmasını sağlar ve bu durum anormal trofoblastik invazyon oluşumunda rol oynar. Ayrıca D vitamininin plasental implantasyonda oluşan trofoblast invazyonu ve anjiyogenesisden sorumlu genlere de etki ettiği gösterilmiştir (5).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Aralık 2012- Aralık 2013 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na antenatal takip için başvuran 27- 34. gebelik haftalarında, 20. haftadan önce HT öyküsü olmayan, ağır preeklampsi kriterlerini taşıyan ve proteinürisi eşlik eden ağır preeklampşik gebeler ve kontrol grubu olarak sağlıklı gebelerden olmak üzere kan örnekleri alındı. Kronik hipertansiyonu olan, pregestasyonel diyabeti olan, kronik böbrek patolojisi olan ve sigara kullanan gebeler çalışmaya alınmadı. Çalışma prospektif- vaka kontrollü olarak dizayn edildi.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu'ndan 1904. 13. 015 no'lu kararı ile alınan onayı takiben başlatılan çalışmada, çalışmaya katılan kişiler bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam formu okutularak imzalatıldı. Kan basıncı Working Grup'da belirtildiği üzere 10 dakika veya daha fazla dinlenme periyodunu takiben oturur pozisyonda ölçüldü. Kan basıncı yüksek olan gebeler dinlenmeye alınarak 6 saat sonra tekrar kan basınçları ölçüldü ve kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg olan gebeler hipertansif olarak değerlendirildi. Ağır preeklampsi için tanı kriterlerinden tansiyon arteriyel ölçümlerinde $\geq 160/110$ mmHg, spot idrar analizinde altı saat arayla 2 kez ≥ 3 pozitif proteinüri veya 24 saatlik idrarda ≥ 5 gr proteinüri saptanan gebeler çalışma grubu olarak alındı.

Çalışma grubunun gebelik haftalarına ve demografik özelliklerine uygun olacak şekilde sağlıklı gebelerden kontrol grubu oluşturuldu. Çalışma ve kontrol grubunda 60'şar (toplamda 120 gebe) hastaya ulaşıldığında kan toplama işlemine son verildi. Tüm gebelerin anamnezleri, obstetrik değerlendirmeleri ve fetal ultrasonografik ölçümleri ile birlikte çalışma ile ilgili bilgileri formlara kaydedilerek istatistik inceleme için veritabanı oluşturuldu.

Kanların Toplanması

Maternal kan örnekleri, 27- 34. gebelik haftaları arasında kliniğimize başvuran tüm ağır preeklampsi hastalarından tanı konulduğu anda herhangi bir tedavi başlanmadan önce alındı. Benzer şekilde, sağlıklı gebelerden de kan örnekleri hasta grubu ile benzer gebelik haftasında olanlardan herhangi bir tedavi başlanmadan önce alındı. Her hastanın oturur pozisyonda ön kol antekubital bölgesinin alkollü pamuk ile silinerek yapılan sterilizasyonu sonrası alınan 3 cc kan örneği EDTA'lı tüplere alındı. Çalışmaya alınan tüm gebelerde doğum eylemi başlamamıştı. Örnekler 4000 RPM' de 5 dakika süre ile santrifüj edildi. Santrifüj sonrası ayrıştırılan serum vial tüpe (ışıkta koruma amaçlı) aktarılıp hasta adına kayıt yapıldı. Toplanan serumlar analiz yapılana kadar -18 °C'de saklandı. Hemolizli ya da lipemik görünümlü serumlar incelemeye alınmadı.

Serum D Vitamini Düzeylerinin Ölçümü

Hasta toplama döneminin sonunda saklanmakta olan örnekler oda ısısında çözdürüldü. Chromsystems markalı D vitamini kiti kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarının incelenecek serum örnekleri kit kullanım protokollerine uygun olarak HPLC sıvı kromatografi yöntemiyle çalışıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Kan basıncı için Ortalama Arterial Kan Basıncı (MAP) = $(2 \times \text{Diastolik Basınç} + \text{Sistolik Basınç}) / 3$ formülü kullanıldı. Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 paket programında bilgisayara aktarıldı ve analiz edildi. Verileri değerlendirilirken normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve diğerleri ortanca (en küçük- en büyük) ile, frekans veriler ise yüzde (%) ile ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda, sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov- Smirnov testi ile belirlenerek; normal dağılıma uygun olan parametreler Student T- testi ile uygun olmayan parametreler ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Sayımla elde edilen verilerin karşılaştırmasında ise “ Ki kare testi (Chi square test)” kullanıldı. Veriler arasındaki korelasyon için Spearman korelasyon testi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4.BULGULAR

Ağır preeklampsi grubunda 60 hasta, kontrol grubunda 60 hasta mevcuttu. Kontrol grubunda yaş ortalaması $28,71 \pm 5,7$, preeklampsi grubunda $28,33 \pm 6,4$ idi. Gebelik haftası ortalaması kontrol grubunda $31,1 \pm 2,22$, preeklampsi grubunda $31,86 \pm 2,25$ olarak bulundu. Kontrol grubunda gebelerin % 31,7'si nullipar, preeklampsi grubunda ise % 41,7'si nullipar hastadan oluşmakta idi. Yine kontrol grubunda gebelerin % 68,3'ü multipar, preeklampsi grubunda ise % 58,3'ü multipar hastadan oluşmakta idi. BMI ortalaması kontrol grubunda $29,29 \pm 5,16$, preeklampsi grubunda $29,96 \pm 5,57$ idi. Kontrol ve preeklampsi grupları arasında yaş, gebelik haftası dağılımı, parite ve BMI bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi. Hastaların tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması tablo VIII- IX ve Şekil 6- 7'de gösterilmiştir.

Tablo VIII. Gruplar arasında tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması

	PREEKLAMPSİ (n=60) (mean \pm SD)	KONTROL (n=60) (mean \pm SD)	P
Yaş	$28,33 \pm 6,4$	$28,71 \pm 5,7$	0,73
Gebelik haftası	$31,86 \pm 2,25$	$31,1 \pm 2,22$	0,06
BMI	$29,96 \pm 5,57$	$29,29 \pm 5,16$	0,49

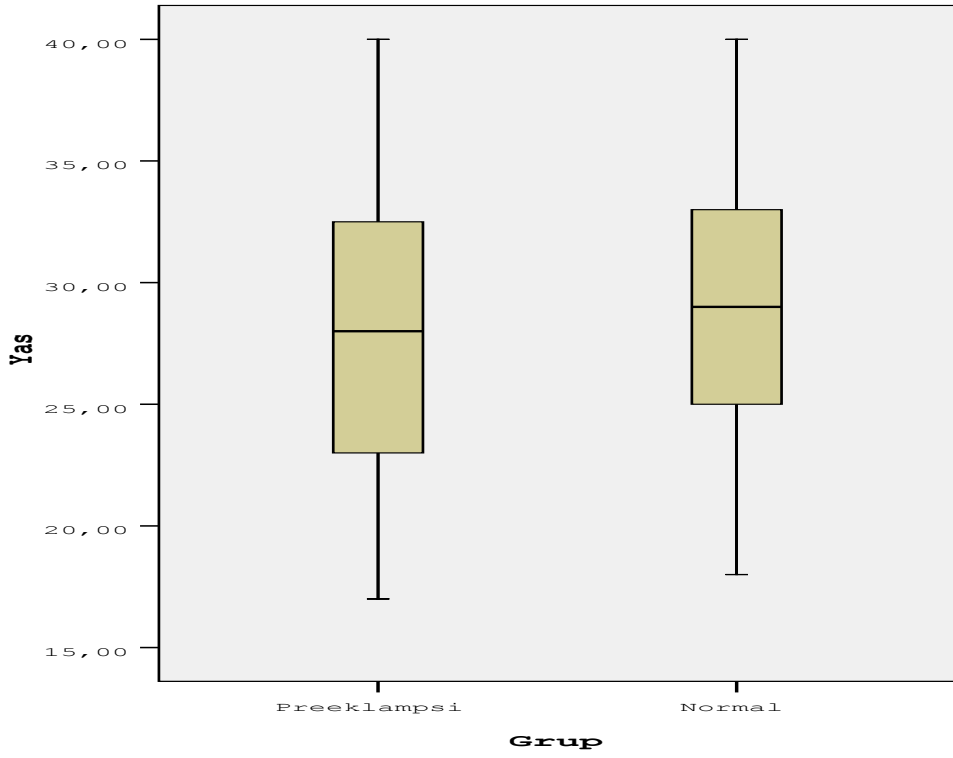
*Student T testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. SD: standart sapma

Tablo IX. Gruplar arasında paritelerin karşılaştırılması

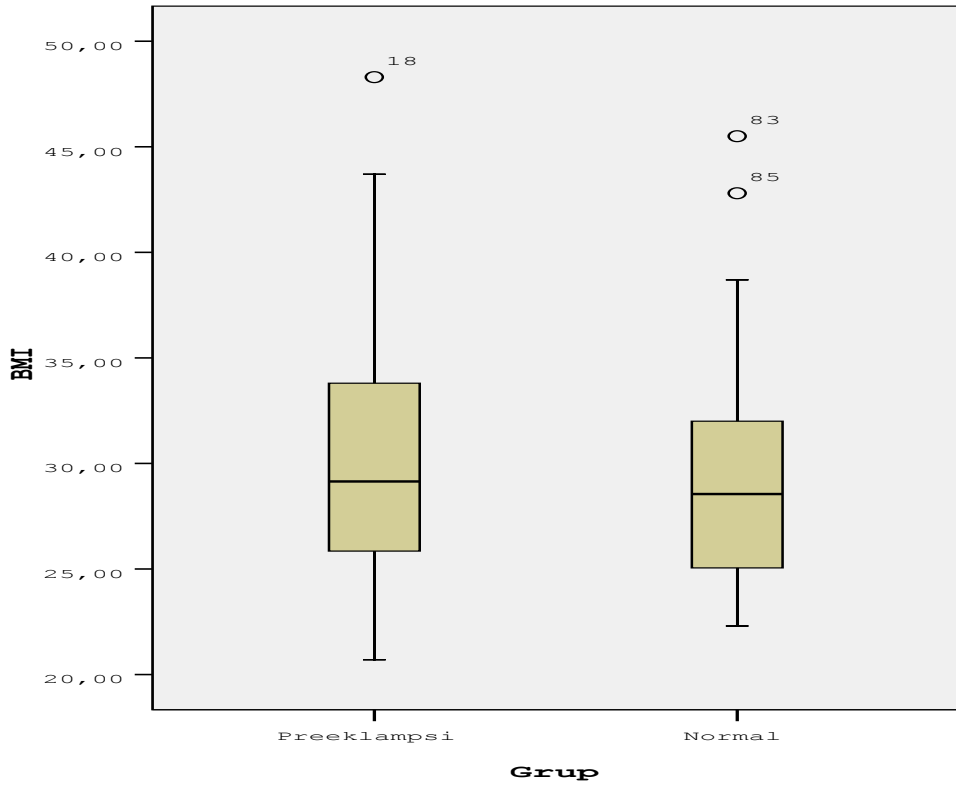
	PREEKLAMPSİ (n=60)	KONTROL (n=60)
Nullipar	25 (% 41,7)	19 (% 31,7)
Multipar	35 (% 58,3)	41 (% 68,3)

(p: 0,25)

*Ki kare testi (Chi square test) kullanılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 6. Gruplar arasında yaş değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 7. Gruplar arasında BMI değerlerinin karşılaştırılması

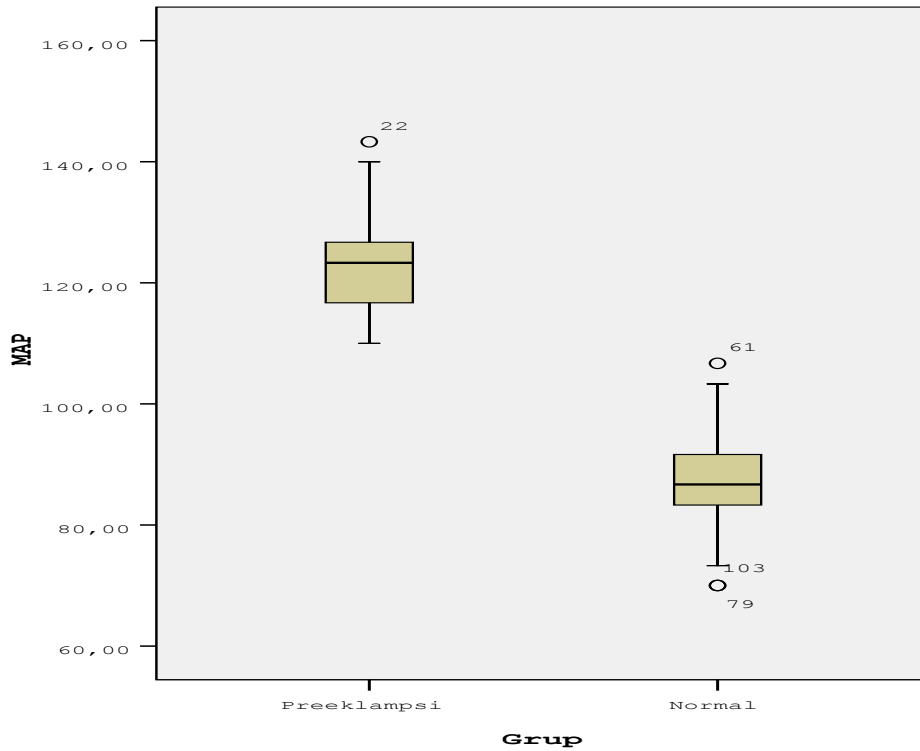
Ortalama arterial kan basıncı (MAP) değerleri preeklampşik grupta 123,30 mmHg (110- 143,30), kontrol grubunda ise 86,70 mmHg (70- 106,70) olarak bulunmuştur. Hastaların ortalama arteriel kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında (Tablo 10), (Şekil 8), doğal olarak MAP değerleri preeklampside kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Çalışma ve kontrol grubundaki gebeliklerin takipleri doğuma kadar sürdürüldüğünde, gebeliklerin sonlanma haftalarına bakıldığında, bekleneneği üzere çalışma grubundaki gebelikler daha erken sonlandı. Doğum haftası preeklampşik grupta 33 hafta (27- 34), kontrol grubunda ise 38 hafta (35- 40) olarak bulunmuştur. Hastaların doğum haftaları karşılaştırıldığında preeklampsisi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo X), (Şekil 9) .

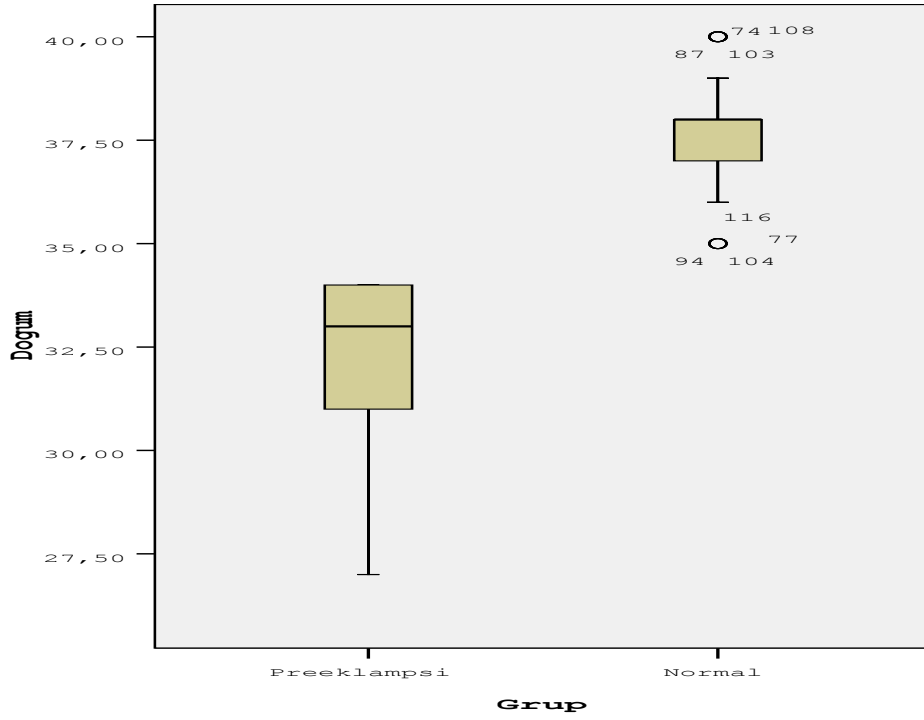
Tablo X. Gruplar arasında MAP değerleri ve doğum haftalarının karşılaştırılması

	PREEKLAMPSİ Median (min- max)	KONTROL Median (min- max)	P
MAP(mmHg)	123,30 (110- 143,30)	86,70 (70- 106,70)	0,00025
Doğum haftası	33 (27- 34)	38 (35- 40)	0,00017

* Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 8. Gruplar arasında MAP değerlerinin karşılaştırılması



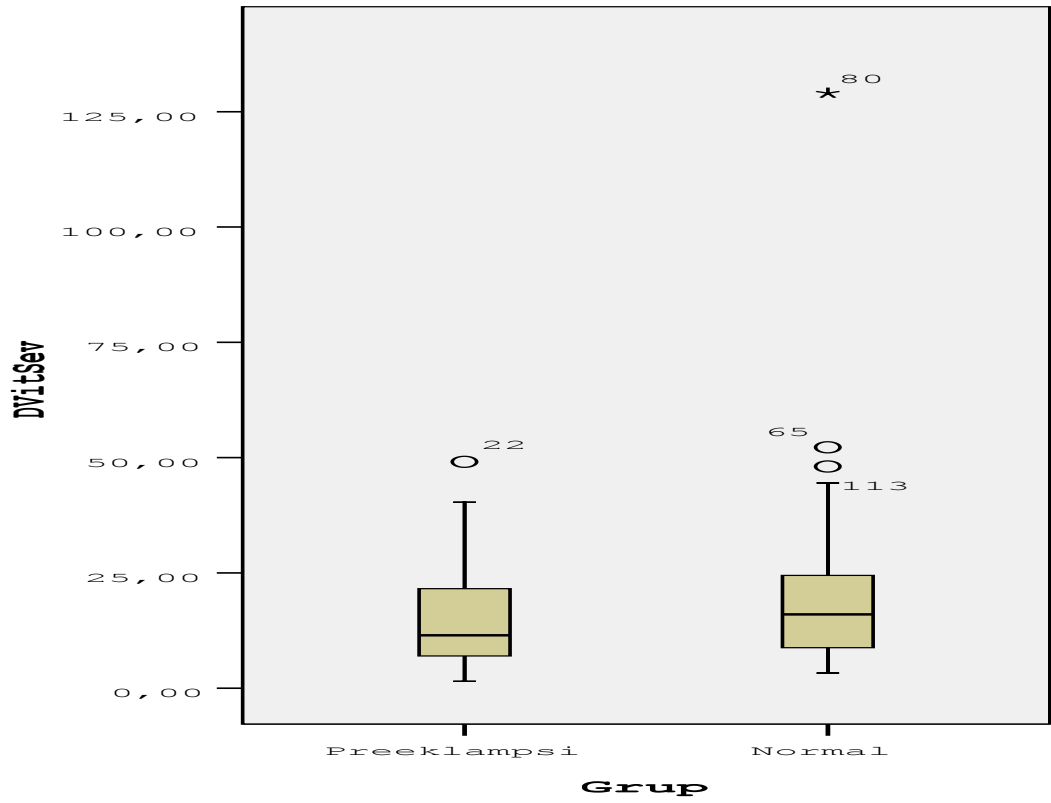
Şekil 9. Gruplar arasında doğum haftalarının karşılaştırılması

Gruplar arasında maternal serum D vitamini değerleri preeklampşik grupta 11.47 ng/ ml (1,49- 49,08 ng/ ml), kontrol grubunda ise 16 ng/ ml (3,29- 129 ng/ ml) olarak bulunmuştur. Her iki grup karşılaştırıldığında kontrol grubunun serum D vitamini düzeyleri, preeklampsi grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p: 0,055). (Tablo XI, Şekil 10)

Tablo XI. Gruplar arasında serum D vitamini seviyelerinin karşılaştırılması

	PREEKLAMPSİ Median (min- max)	KONTROL Median (min- max)	P
Serum D vitamini (ng/ ml)	11,47 (1,49- 49,08)	16 (3,29- 129)	0,055

* Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



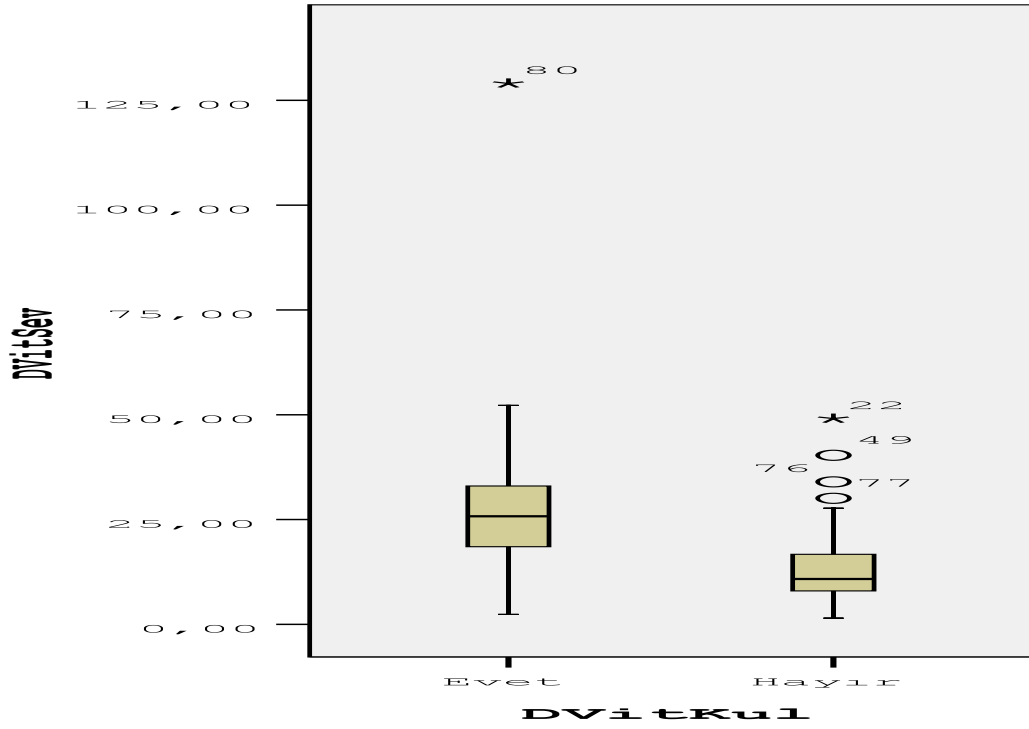
Şekil 10. Gruplar arasında serum D vitamini seviyelerinin karşılaştırılması

Gebeler preeklampsia olsun olmasın bütün bir grup olarak incelendiğinde gebelikleri süresince D vitamini preparatı kullananlar ve kullanmayanlar olarak değerlendirildiğinde D vitamini preparatı kullananlarda serum D vitamini seviyesi 25,79 ng/ ml (2,37- 129 ng/ ml), kullanmayanlarda 10,8 ng/ ml (1,49- 49 ng/ ml) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmiştir (p: 0,0009) (Tablo XII, Şekil 11).

Tablo XII. D vitamini preparatı kullananlar ve kullanmayanlar arasında serum D vitamini seviyelerinin karşılaştırılması

	D VİT PREPARATI KULLANANLAR Median (min- max)	D VİT PREPARATI KULLANMAYANLAR Median (min- max)	P
Serum D vitamini (ng/ ml)	25,79 (2,37- 129)	10,8 (1,49- 49)	0,0009

* Mann Whitney U testi kullanılmıştır. p< 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 11. Gruplar arasında serum D vitamini seviyelerinin karşılaştırılması (evet: kullananlar, hayır: kullanmayanlar)

Gebelikleri süresince D vitamini preparatı kullanan ve kullanmayan gebeler sonraki dönemde preeklampsi gelişmesi açısından değerlendirildiğinde, toplamda 31 gebenin D vitamini preparatı kullandığı, 89 gebenin kullanmadığı tespit edilmiştir. D vitamini preparatı kullanmayan bu 89 gebeden 44'ünde preeklampsi gelişmiş, 45'inde preeklampsi gelişmemiştir. Yine gebeliği süresince D vitamini preparatı kullanan 31 gebenin 16'sında ilerki dönemlerde preeklampsi gelişirken, 15'inde preeklampsi gelişmemiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmemiştir (p: 0,835). Bu durum göstermiştir ki, gebelik süresince D vitamini takviyesi yapılmasının preeklampsiyi önlemede herhangi bir etkisi yoktur (Tablo XIII).

Tablo XIII. D vitamini preparatı kullananlar ve kullanmayanların preeklampsi gelişmesi açısından değerlendirilmesi

	D VİT PREPARATI KULLANANLAR (n:31)	D VİT PREPARATI KULLANMAYANLAR (n:89)
PREEKLAMPSİ GELİŞEN	16 (% 51,6)	44 (% 49,4)
PREEKLAMPSİ GELİŞMEYEN	15 (% 48,4)	45 (% 50,6)

(p: 0,835)

*Ki kare testi (Chi square test) kullanılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Gebelerdeki serum D vitamini seviyelerinin değişken parametrelerle korelasyonları hesaplandığında serum D vitamini düzeyleri ile yaş, ortalama arterial basınç (MAP) ve BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo XIV).

Tablo XIV. Serum D vitamini seviyesi ile yaş, MAP, BMI parametreleri arasındaki korelasyon

	R (Korelasyon katsayısı)	p
D vitamini- yaş	0,007	0,940
D vitamini- MAP	-0,205	0,240
D vitamini- BMI	0,050	0,591

r: pearson korelasyon katsayısı, > 0,50 olması anlamlıdır.

0- 0.25 arası hiç ilişki yok veya çok zayıf

0.25- 0.50 arası zayıf-orta korelasyon

0.50- 0.75 arası iyi derecede korelasyon var

0.75- 1 çok iyi derecede ilişki

5.TARTIŞMA

Preeklampsi, genellikle primigravidalarda 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon (140\ 90 ve üzeri) ve proteinüri (300 mg ve üzeri /24 saat veya en az 1+ dipstick ile 6 saat ara ile 2 kez bakılan) olarak tarif edilir. Ancak preeklampsi gestasyonel trofoblastik hastalıklar, çoğul gebelik ve nonimmün hidrops fetalis gibi durumlarda 20. gebelik haftasından önce de görülebilir. Genel populasyonda ortalama insidans % 5- 7 olarak kabul edilir (13). Maternal mortalite ve morbidite nedeni olan preeklampsi ve eklampsi aynı zamanda perinatal mortalite, gelişme geriliği, erken doğum eylemi sonucu prematurite gibi önemli fetal komplikasyonlara da neden olmaktadır (140). Ayrıca ablasyo plasenta, dissemine intravasküler koagülasyon, akut renal yetmezlik, körlük, hepatik rüptür ve serebral hemoraji gibi maternal komplikasyonların oluşmasında da artmış risk mevcuttur.

Preeklampsi, maternal morbidite ve mortaliteyi artıran, etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış önemli bir sorundur (141). Sistemik bir problem olan preeklampsi patofizyolojisinde damar endotel hasarı ve vazospazmın önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (142). Preeklampsi, bütün dünya genelinde maternal ve neonatal, mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Bu nedenle obstetrimin en önemli amaçlarından biri de preeklampsi açısından artmış riske sahip olan bu hastaların erkenden tespit edilmesidir. Bu nedenle, risk altındaki bu hastaların presemptomatik olarak tespit edilmesinde ve takibinde herkes tarafından kabul edilebilir ve kullanılabilir olan bir teste ihtiyaç duyulmaktadır. Tarama testinin etkili bir yöntem olması için yeterince duyarlı ve özgül ve ayrıca yeterli pozitif prediktif değere sahip olması gerekir. Bu kriterleri yerine getiren yalnız başına ya da kombinasyon şeklinde olan umut verici bazı belirteçler tanımlanmıştır. Yeni tarama stratejilerinin değerlendirilmesinde sadece sensitivite, spesifite ve prediktif değerler değil ayrıca, maliyet, hastalar tarafından kabul edilebilirliği ve kalite kontrolü de dikkate alınmalıdır. Biz bu çalışmada gebelikte maternal serum 25 hidroksivitamin D3 değerlerinin preeklampsi gelişimiyle ilişkisinin araştırılmasını amaçladık.

Çalışmamızı literatür ile doğru kıyaslayabilmek için, D-Vit düzeylerinin bazı çalışmalarda nmol/L birimi ile verilen değerlerini ng/mL birimine çevirerek hesapladık. Mean \pm SD değerleriyle ifade edilmiş çalışmalarla kıyaslayabilmek için de kendi çalışmamızın median (min-max) değerleri yerine mean \pm SD değerlerimizi karşılaştırmalarımızda kullandık.

Robinson ve arkadaşları tarafından yapılan vaka kontrollü bir çalışmada erken başlangıçlı ağır preeklampsi tanısının belirlenmesinde maternal serum 25 (OH) vitamin D3 seviyesinin önemi araştırılmıştır. Çalışmaya 50 preeklampitik ve 100 sağlıklı gebe dâhil edilmiştir. Çalışma kanları 28- 31. gebelik haftaları arasında toplanmış, gruplar arasında yaş, parite, ırk ve BMI bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Grupların ortalama arteriyel kan basıncı (MAP) değerleri karşılaştırıldığında preeklampitik grupta MAP değeri yüksek saptanmıştır. Yine gebeliklerin sonlanma haftalarına bakıldığında preeklampitik gebeliklerin daha erken sonlandırıldığı görülmüştür. Serum 25 (OH)

vitamin D3 değerlerine bakıldığında preeklampitik grupta serum vitamin D3 seviyesi 18 ng/ mL (13- 31 ng/ mL) iken, kontrol grubunda 32 ng/ mL (20- 44 ng/ mL) olarak bulunmuştur (p< 0,001). Bu çalışmanın sonucuna göre maternal serum vitamin D3 seviyesinin erken başlangıçlı ağır preeklampsi tanısının belirlenmesinde yeri olduğu söylenebilir, ancak konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (1).

Bizim çalışmamızda da benzer özellikteki hastalar karşılaştırılmış, ancak benzer sonuçlar alınamamıştır. Bizim çalışmamızda da preeklampsi grubunda serum 25 (OH) vitamin D3 seviyesini, kontrol grubuna göre daha düşük bulduk [preeklampitik grupta 11.47 ng/ ml (1,49- 49,08 ng/ ml), kontrol grubunda ise 16 ng/ ml (3,29- 129 ng/ ml) (p: 0,055)]; ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptayamadık. Gerek preeklampitiklerde gerekse kontrol grubundaki serum vitamin D3 düzeylerini yukarıda sözü edilen çalışmadaki olgulardan daha düşük olarak izledik. Hatta bizim çalışmamızdaki kontrol grubu değerleri, Robinson'un daha düşük olarak bulunduğu preeklampitik grubuna yakın olarak ölçülmüştür. Bu durum her iki grubun da normal popülasyonla kıyaslandığında D vitamini yetersizliği göstermekte olduğu şeklinde yorumlanabilir. Bu bizim çalışmamızın coğrafi konumundan (Karadeniz bölgesinde yapılması) ve mevsimsel özelliklerinden kaynaklı olabilir.

Yine Robinson ve arkadaşları tarafından yapılan ve 40 erken başlangıçlı ağır preeklampsi ve 40 sağlıklı gebenin yer aldığı başka bir çalışmada preeklampitik ve sağlıklı gebelerde maternal serum 25 (OH) vitamin D3 ve PIGF (plasental büyüme faktörü) seviyeleri karşılaştırılmış, vitamin D3 seviyesi preeklampitik gebelerde 16,9 ng/ ml (12- 29 ng/ ml), sağlıklı gebelerde 33,2 ng/ ml (21- 59 ng/ ml) olarak bulunmuştur (p< 0,001). PIGF değerlerine bakıldığında preeklampitik grupta 22 pg/ ml (7,7- 38 pg/ ml), sağlıklı gebelerde 500 pg/ ml (260- 690 pg/ ml) olarak bulunmuştur (p< 0,001). Her iki grup serum vitamin D3 ve PIGF seviyeleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu çalışmada erken başlangıçlı ağır preeklampsi gelişen gebelerde her iki biyomarker serum seviyeleri düşük bulunmuştur. Ancak bu iki parametre karşılaştırıldığında PIGF değerinin vitamin D3'e göre daha güçlü bir biyomarker olduğu söylenebilir (2).

Wei ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif- kohort bir çalışmada gebelerin gebelikleri boyunca serumdaki vitamin D3 seviyeleri ölçülmüş ve bu seviyelerin preeklampsi gelişimiyle ilişkisi incelenmiştir. Çalışmaya 697 gebe dahil edilmiş ve bu gebelerin hem 12- 18. gebelik haftasında, hem de 24- 26. gebelik haftasındaki serum 25 (OH) vitamin D3 konsantrasyonları ölçülmüştür. 12- 18. gebelik haftasında ilerleyen dönemde preeklampsi gelişen gebelerdeki ölçülen serum vitamin D3 düzeyi (mean değer 16,06 ± 4,6 ng/ ml), preeklampsi gelişmeyenlere göre (mean değer 17,61 ± 6 ng/ ml) düşük bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p: 0,16). Buna karşılık 24- 26. gebelik haftasında ilerleyen dönemde preeklampsi gelişen gebelerdeki ölçülen serum vitamin D3 seviyesi (mean değer 15,37 ± 5,2 ng/ ml), preeklampsi gelişmeyenlere göre (mean değer 17,92 ± 6 ng/ ml) düşük bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p: 0,03) . Sonuç olarak bu çalışma 24- 26. gebelik haftalarında ölçülen düşük vitamin D3 seviyesinin daha erken haftalarda

ölçülen vitamin D3 seviyesine göre preeklampsi gelişme riski açısından daha anlamlı olduğunu göstermiştir. Bizim vitamin D3 değerlerimiz bu çalışmanın değerleriyle kıyaslandığında; hem preeklampatik grupta (mean değer 14,39 ± 10,1 ng/ ml) hem de kontrol grubunda (mean değer 19,94 ± 18,3 ng/ ml) bu çalışmadaki sonuçlara yakın değerler olarak bulunmuştur, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Öte yandan bizim çalışma kanlarımız 27- 34. gebelik haftaları arasında olmak üzere bu çalışma grubundan daha ileriki gebelik haftalarında toplanmıştır. Bizim çalışmamızın median (min-max) olarak hesaplanan D-vit seviyelerini bu çalışmanın değerleri ile mukayese edebilmek için mean ± SD olarak hesapladık (3) .

Robinson ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise erken başlangıçlı ağır preeklampsi hastalarında maternal serum 25 (OH) vitamin D3 seviyesi ve fetal büyüme- gelişme oranları karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 56 erken başlangıçlı ağır preeklampsi hastası dâhil edilmiştir. Bu gebelerin 33'ü SGA'lı bebek, 23'ü normal doğum ağırlıklı bebek dünyaya getirmişlerdir. SGA'lı bebeklerin annelerinde ölçülen serum vitamin D3 seviyesi median değeri 16,8 ng/ mL (8,9- 23 ng/ mL) iken, normal doğum ağırlıklı bebeklerin annelerinde ölçülen serum vitamin D3 seviyesi median değeri 25,3 ng/mL (16- 33 ng/ mL) olarak bulunmuştur. Bu çalışma ölçülen maternal serum 25 (OH) vitamin D3 seviyesi ile fetal büyüme gelişme arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bizim vitamin D3 değerlerimiz bu çalışmanın değerleriyle kıyaslandığında; aynı yazarın önceki belirtilen çalışmasına benzer şekilde preeklampatik grupta 11.47 ng/ ml (1,49- 49,08 ng/ mL), kontrol grubunda ise 16 ng/ ml (3,29- 129 ng/ mL) olmak üzere daha düşük bulunmuştur (4).

Baker ve arkadaşları midgestasyonel dönemde ölçülen 25-hidroksivitamin D3 düzeyleri [preeklampatik grupta 23,58 ng/ ml (14,77- 33,64 ng/ ml), kontrol grubunda ise 30,81 ng/ ml (21,38- 35,53 ng/ ml), p: 0,01] ile preeklampsi şiddeti arasında ilişki olduğunu belirtmiş ve 25-hidroksivitamin D3 düzeyi azaldıkça preeklampsi şiddetinde artış olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da, preeklampsi grubunda serum 25 (OH) vitamin D3 seviyesini kontrol grubuna göre daha düşük bulduk, ancak bu çalışmadan farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptayamadık. Aynı zamanda her iki grubun da D3 seviyeleri bizim çalışmamızdakilerden oldukça yüksek idi (5).

Bodnar ve arkadaşları, preeklampatik gebelerin, erken dönemde serum 25-hidroksivitamin D3 düzeylerinin [preeklampatik grupta 14,27 ng/ ml (12,13- 16,79 ng/ ml), kontrol grubunda ise 16,69 ng/ ml (14,81- 18,83 ng/ ml), p: 0,01] kontrol grubuna göre düşük olduğunu, 1,5 ng/ ml' lik düşüşün preeklampsi riskini iki kat artırdığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da Vit-D3 değerleri bu çalışmadakine benzer düzeylerde bulunmuş, ancak, gebelik erken dönemlerindeki 25-hidroksivitamin D3 düzeyleri ile preeklampsi gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (6).

Shand ve arkadaşları, yaptıkları prospektif- kohort bir çalışmada preeklampsi açısından yüksek riskli olan gebelerde gebeliğin ilk yarısında ölçülen düşük serum 25 (OH) vitamin D3 konsantrasyonları [ölçülen değer: 15 ng/ ml (10,75- 21,35 ng/ ml)] ile

preeklampsiye bağlı sonraki dönemde gelişebilecek komplikasyonlar arasında herhangi bir ilişki saptamamışlardır (7).

Powe ve arkadaşları, yaptıkları vaka kontrollü bir çalışmada ilk trimesterde ölçülen serum total 25 (OH) vitamin D3 [preeklamptik grupta mean değer 27,4 ± 1,9 ng/ ml, kontrol grubunda mean değer 28,8 ± 0,8 ng/ ml, p: 0,43], serbest 25 (OH) vitamin D3 ve VDBP (vitamin D bağlayıcı protein) konsantrasyonları ile preeklampsi gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Bizim vitamin D3 değerlerimiz bu çalışmanın değerleriyle kıyaslandığında; preeklamptik grupta (mean değer 14,39 ± 10,1 ng/ ml), kontrol grubunda ise (mean değer 19,94 ± 18,3 ng/ ml) olarak bulunmuş, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır, ancak bizim değerlerimiz son trimesterde ölçülmüştür. Bizim çalışmamızın median (min-max) olarak hesaplanan D-vit seviyelerini bu çalışmanın değerleri ile mukayese edebilmek için mean ± SD olarak hesapladık (8).

Haugen ve arkadaşları, son yıllarda elde edilen verilerdeki preeklamptik nullipar gebelerde vitamin D düzeylerinin düşük olmasından yola çıkarak, diyetle alınan vitamin D düzeyi 15- 20 microg/ gün olan gebelerde daha düşük doz vitamin D alanlara göre preeklampsi gelişiminin % 27 daha az olduğu sonucuna varmışlardır. Bizim alışmamızda ise D vitamini preparatı kullanan ve kullanmayanlar arasında preeklampsi gelişimi açısından böyle bir ilişki saptanmamıştır (9).

Singla ve arkadaşları, yaptıkları prospektif vaka kontrollü bir çalışmada preeklampsiyi önlemek için gebelere yapılan D vitamini takviyesinin etkisini araştırmışlardır. Çalışmaya alışma grubu olarak 100 D vitamini preparatı kullanan, kontrol grubu olarak da 100 D vitamini kullanmayan gebe dâhil edilmiştir. Gebelere 28. gebelik haftasından 36. gebelik haftasına kadar her iki haftada bir kez 60,000 IU oral doz olacak şekilde D vitamini takviyesi yapılmıştır. 28. gebelik haftasında her iki grup normotansif olarak değerlendirilmiş ve her iki grupta eser miktarda proteinüri saptanmıştır. 36. gebelik haftasında çalışma grubunda 4 gebede tansiyon yüksekliliği (≥140/90) saptanırken, kontrol grubunda 10 gebede saptanmıştır. Yine proteinüri açısından karşılaştırıldığında; çalışma grubunda 4 gebede, kontrol grubunda ise 10 gebede proteinüri saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucu göstermiştir ki; preeklampsi insidansı üçüncü trimesterde D vitamini takviyesi yapılan gebelerde % 4 iken, yapılmayanlarda % 10 olarak belirlenmiştir. Bizim alışmamızda ise preeklampsi insidansı D vitamini takviyesi yapılan gebelerde % 51,6 iken, yapılmayanlarda % 49,4 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (10).

Özet olarak, ölçtüğümüz D-Vit değerleri Robinson ve arkadaşları, Baker ve arkadaşları, Powe ve arkadaşlarının yayınladığı değerlerle kıyaslandığında belirgin derecede düşük olmakla birlikte; Wei ve arkadaşları, Bodnar ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmalardaki değerlere benzer olarak izlenmiştir. Literatüre paralel olarak, bizim çalışmamızda da preeklamptik gebelerde D-Vit düzeyleri düşük bulunmuş; ancak istatistiksel açıdan anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Singla ve arkadaşlarının, D-Vit suplementasyonunun preeklampside yararı olabileceği yönündeki görüşlerinin aksine,

bizim çalışmamızda preeklampsi ve D-Vit suplementasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (10).

Ullah ve arkadaşlarının, belirttikleri gibi, dünyada bütün yaş, ırk, coğrafi bölgede sıklıkla görülen vitamin D eksikliğinin sebep olduğu düşünülen patolojilerden biri olan hipertansiyonla ilgili daha homojen gruplarda yapılan daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Bizim alışmamızdaki vitamin D3 ile preeklampsi gelişmesi arasındaki ilişkinin yukarıda sözü edilen çalışmalardaki sonuçlarla çelişmesi benzer şekilde ırk, coğrafi bölge farklılıklarına bağlı olabilir. Ya da, bizim kontrol grubumuzda vitamin D3 düzeylerinin de diğer çalışmalardan daha düşük düzeyde olması bu sonuca yol açıyor olabilir (11).

6. SONUÇ

Preeklampsi; multisistemik etkileri olan, maternal ve neonatal mortalite ve morbidite oranı oldukça yüksek, gebeliğe spesifik ve patofizyolojisi tam olarak ortaya konamamış bir sendromdur. Preeklampsinin öngörülmesi ve böylece erken tanı ve tedavisinin yapılması ile maternal ve fetal morbidite ve mortalite azaltılabilir.

Fizyolojik ve biyokimyasal belirteçler sadece risk altındaki hastaların saptanmasına değil; aynı zamanda yakın bir izleme, kesin teşhise, zamanında müdahaleye izin vermekte, bunun yanı sıra yeni terapötik yaklaşımlar ve yeni belirteçler için altyapı oluşturmaktadırlar. Son yıllardaki araştırmalar ışığında saptanan bazı risk faktörleri ile hastaların seçilmesi, bu riskli durumların yönetimi ile preeklampsinin azaltılabileceği, perinatal ve maternal sonuçları iyileştirilebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda erken başlangıçlı ağır preeklampitik gebelerden oluşan gruba, sağlıklı gebelerden oluşan kontrol grubuyla maternal serum örneğinde 25 (OH) vitamin D3 seviyeleri bakımından karşılaştırdık. Preeklampsi grubunda serum 25 (OH) vitamin D3 seviyesini, kontrol grubuna göre daha düşük bulduk, ancak literatürde bu farkın anlamlı düzeyde olduğuna dair çalışmaların aksine biz istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptayamadık. D Vitamini suplementasyonu alan grupta, preeklampsi gelişen ve gelişmeyen, ve almayan grupta preeklampsi gelişen ve gelişmeyen hasta oranlarını sırasıyla, % 51,6, % 48,4, % 49,4, ve % 50,6 olarak hesapladık.

Bu çalışmamız, bizim hasta popülasyonumuzda serum 25 (OH) vitamin D3 konsantrasyonunun, preeklampitik olguların erken tanınmasında belirteç olarak kullanılamayacağı ve D vitamini suplementasyonunun preeklampsi profilaksisinde yararı olmadığı sonucunu ortaya koymaktadır. Ancak istatistiksel öneme ulaşmasa da preeklampitik gebelerde D vitamini düzeyinin düşük olması, bu konuda çok sayıda olgunun yer alacağı geniş çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğuna işaret etmektedir.

7.KAYNAKLAR

- 1.Christopher J. Robinson, MD, MSCR1, Mark S. Alanis, MD, MSCR1, Carol L. Wagner, MD2, Bruce W. Hollis, Ph.D.2, and Donna D. Johnson, MD1 Plasma 25-OH-Vitamin D Levels in Early Onset, Severe Preeclampsia NIH Public Access Am J Obstet Gynecol. 2010 October ; 203(4)
2. Christopher J. Robinson, M.D., M.S.C.R. 1 Carol L. Wagner, M.D. 2 Bruce W. Hollis, Ph.D. 2John E. Baatz, Ph.D. 2 Donna D. Johnson, M.D. 1 Association of Maternal Vitamin D and Placenta Growth Factor with the Diagnosis of Early Onset Severe Preeclampsia Am J Perinatol February 19, 2012
3. SQ Wei,a F Audibert,a N Hidiroglou,b,* K Sarafin,b P Julien,c Y Wu,a ZC Luo,a WD Frasera Longitudinal vitamin D status in pregnancy andthe risk of pre-eclampsia BJOG 2012;119:832–839
4. Christopher J. Robinson, MD, MSCR1, Carol L. Wagner, MD2, Bruce W. Hollis, Ph.D.2,John E. Baatz, Ph.D.2, and Donna D. Johnson, MD1 Maternal Vitamin D and Fetal Growth in Early-Onset Severe Preeclampsia NIH Public Access Am J Obstet Gynecol. 2011 June ; 204(6): 556.e1–556.e4.
5. Arthur M. Baker, Sina Haeri, Carlos A. Camargo, Jr. Janice A. Espinola, and Alison M. Stuebe A Nested Case-Control Study of Midgestation Vitamin D Deficiency and Risk of Severe Preeclampsia J Clin Endocrinol Metab, November 2010, 95(11):5105–5109
6. Lisa M. Bodnar, Janet M. Catov, Hyagriv N. Simhan, Michael F. Holick, Robert W. Powers, and James M. Roberts Maternal Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Preeclampsia J Clin Endocrinol Metab, September 2007, 92(9):3517–3522
7. AW Shand,a,b N Nassar,b P Von Dadelszen,c SM Innis,d TJ Greene Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia BJOG 2010;117:1593–1598.
8. Camille E. Powe, Ellen W. Seely, Sarosh Rana, Ishir Bhan, Jeffrey Ecker, S. Ananth Karumanchi and Ravi Thadhani First Trimester Vitamin D, Vitamin D Binding Protein, and Subsequent Preeclampsia Hypertension.Journal Of the American Heart Association 2010;56:758-763
9. Haugen, M., Brantsaeter, A.L., Trogstad, L., Alexander, J., Roth, C., Magnus, P., Meltzer, H.M., 2009. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women epidemiology. Lippincott Williams & Wilkins Volume 20, Number 5, September 2009

10. Parul Singla¹, Anuj Anand Parkash¹, Harbans Lal¹, Smiti Nanda² Benefits Of Vitamin D Supplementation In Pregnancy For Prevention Of Preeclampsia IJPBS |Volume 2| Issue 3 |JULY-SEPT |2012|144-150
11. Ullah, M.I., Uwaifo, G.I., Nicholas, W.C., Koch, C.A., 2009. Does vitamin D deficiency cause hypertension? Current evidence from clinical studies and potential mechanisms. *Int. J. Endocrinol.* Nov 10 doi:10.1155/2010/579640
12. Özeren S, Çorakçı A, Mercan R, Yücesoy Preeklampsi Patogenezi ve Profilaksisi. *MN DOKTOR* 1996; 4-6 Aralık, s365-369.
13. ©2013 UpToDate[®] Authors Phyllis August, MD, MPH Baha M Sibai, MD Section Editor Charles J Lockwood, MD Deputy Editor Vanessa A Barss, MD
14. National High Blood Pressure Education Program: Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 183:51-53.
15. Barton, JR, O'Brien, JM, Bergauer, NK, et al. Mild gestational hypertension remote from term: Progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:979.
16. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL: *Williams Obstetrics*. 21th edition Connecticut, the McGraw- Hill 2001; p:567-609.
17. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, et al: Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med*. 1998 Sep 3;339(10):667-71
18. Working group report on high blood pressure in pregnancy. National Institutes of Health, Washington, DC 2000.
19. Reubinoff BE, Schenker JG. Hellp syndrome: A syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count complicating preeclampsia-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet*. 1991;360:95-102.
20. Morales-Vidal S, Schneck MJ, Flaster MS, Biller J. Stroke- and pregnancy-induced hypertensive syndromes. *Womens Health (Lond Engl)*. 2011 May;7(3):283-92.
21. Malatyaloğlu E. Preeklampsi-eklampsi in: *Ank N. Gebelik böbrek ve hipertansiyon. Nefroloji seminerleri 3*. Knoll Alman. 1997:25-51.
22. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Technical Bulletins. Hypertension in pregnancy. *ACOG Technical bulletin*. 1 996;2 19:1-8.

23. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:307-312.
24. Albayrak M, Ozer A, Demir OF, Ozer S, Erkaya S. Complete mole coexistent with a twin fetus. *Arch Gynecol Obstet*. 2010 Jan;281(1):119-22. Epub 2009 Apr 16.
25. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:481.e1-7.
26. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Practice Bulletin no. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2002; 99, 159.
27. Valenzuela FJ, Pérez-Sepúlveda A, Torres MJ, Correa P, Repetto GM, Illanes SE. Pathogenesis of preeclampsia: the genetic component. *J Pregnancy*. 2012;2012:632732. Epub 2011 Dec 1.
28. Chesley LC, Cooper DW: Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynecol* 1986, 93:898.
29. Piering Wf, Garancis JG, Becker CG, Beres JA, Lemann J Jr. Preeclampsia related to a functioning extruterine placenta: report of a case a25-year followup. *Am J Kidney Dis*. 1993 Mar;21(3):310-3.
30. Bronses IA. Morphological changes in uteroplacental bed, in pregnancy hypertension. *Clin Obstet Gynaecol* 1977;4:573-93.
31. Dennis EJ, Mc Farland KF, Hester LL: The Preeclampsia- eclampsia Syndrome. In Danforth DN(ed): *Obstetrics and Gynecology* (4th ed). Harper and Row, Philadelphia 1982, pp 455-474.
32. Vazquez-Escobosa C, Perez-Medina R, Gomez-Estrada H: Circulating Immune Complexes in Hypertensive Disease of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983, 62:45-47.
33. Davison JM, Lindheimer MD: Hypertension in pregnancy. In Sciarra JJ (ed): *Sciarra Gynecology and Obstetrics*. The Williams Byrd Pres, Philadelphia 1987, vol 3 Chap 5, pp 1-27.
34. Cooper Dw, Liston WA. Genetic control of severe preeclampsia. *J med Genet* 1979;16:409.
35. John JH , Ziebland S, Yudkin P, et al: Effects o f fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: A randomized controlled trial. *Lancet*, 2002, 359:1969.

36. Villar J, Hany AA, Merialdi M, et al: World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 194:639.
37. Khong Ty, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynecol*. 1986 Oct;93(10): 1049-59.
38. Zhou Y, damskey CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrofoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome. *J Clin Invest* 1997 May 1;99 (9):2152-64.
39. Shanklin DR, Sibai BM. Ultrastructural aspects of preeclampsia. I. Placental bed and uterine boundary vessels. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Sep;161(3): 735-41.
40. Greiss FC Jr. Practical applications of placental vascular control. *Ala J Med Sci*. 1982 Jan;19(1):30-7.
41. Sheppard BL, Bonnar J. The ultrastructure of the arterial supply of the human placenta in early and late pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1974 Jul;81(7):497-511.
42. Robertson WB, Brosens I, Dixon HG. Uteroplacental vascular pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1975;5(1-2):47-65.
43. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986 Oct;93 (10):1049-59.
44. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, Mclaughlin MK. Preeclampsia: an endotelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Nov;161 (5):12004.
45. Clapp JF 3rd, McLaughlin MK, Larrow R, Farnham J, Mann Li. The uterine hemodynamic response to repetitive unilateral vascular embolization in the pregnant ewe. *Am J Obstet Gynecol*. 1982 Oct 1;144(3):309-18.
46. Walsh SW, Parisi VM. The role of arachidonic acid metabolites in preeclampsia. *Semin Perinatol*. 1986 Oct;10(4):334-55.
47. Stubbs TM, Lazachick J, horger EO 3rd. Plasma fibronectin levels in preeclampsia: a possible biochemical marker for vascular endothelial damage. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Dec 1;150(7):885-7.

48. Cotton DB, Lee W, Huhta JC. et al. Hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158, 523.
49. Cotton DB, Gonik B, Dorman KF. Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: acute effects of intravenous magnesium sulfate. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148, 152.
50. Cunningham FG, Leveno KJ. Pregnancy Hypertension. In: Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, et al, eds. *Williams Obstetrics*. 23th ed. The McGraw-Hill Companies, New York, 2010:706- 757
51. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, et al. Eclampsia IV. Neurological findings and future outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;152(2):184-192.
52. Samuels P, Main AK, Tomaski A, et al. Abnormalities in platelet antiglobulin tests in preeclamptic mothers and their neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157,69.
53. Weiner CP, Brandt J. Plasma antitrombin III activity: An aid the diagnosis of preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142, 275.
54. Bell WR. Disseminated intravascular coagulation. *Johns Hopkins Med J* 1980;146,189.
55. Salch AA, Bottoms SF, Welch RA, et al. Preeclampsia, delivery and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157, 331.
56. Spargo B, Mc Cartney CP, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy: current therapy. *Obstet Gynecol*. 1991;77(2):171-175.
57. Dennis EJ, Mc Farland KF, Hester LL. The Preeclampsia-eclampsia Syndrome. In Danforth DN(ed): *Obstetrics and Gynecology* (4th ed). Harper and Row, Philadelphia 1982;455- 474.
58. Davison JM, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. In Sciarra JJ (ed): *Sciarra Gynecology and Obstetrics*. The Williams Byrd Pres, Philadelphia 1987;3(5):1-27.
59. Goodman RP, Killam AP, Brash AR, et al. Prostacyclin production during pregnancy: Comparison of production during normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1982, 142:817-821.
60. Francoise M, Lionel S, Bernard LF, et al. Maternal serum human gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175, 37-40.
61. Hirai N, Yanahira T. Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159, 27.

62. Janes SL, Kyle PM, Redman C, et al. Flow cytometric detection of activated platelet in pregnant women prior to the development of preeclampsia. *Thromb Haemost* 1995;74:1059- 1063.
63. Baker PN, Hackett GA. The use of urinary albumin-creatinine ratios and calciumcreatinine ratios as screening tests for pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol*. 1994 May;83(5 Pt 1):745-749.
64. Rajkovic A, Mrcog KM, Malinow MR, et al. Plasma homocystein concentrations in eclamptic and preeclamptic African Women postpartum. *Obstet Gynecol* 1999;94:355.83
65. Talbert DG. Uterine flow velocity waveform shape as an indicator of maternal and placental development failure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:261.
66. Cunningham FG, Leveno KJ. Pregnancy Hypertension. In: Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, et al, eds. *Williams Obstetrics*. 23th ed. The McGraw-Hill Companies, New York, 2010:706- 757
67. Roberts JM, Redman CW. Preeclampsia; more than pregnancy-Induced hypertension. *Lancet* 1993;341:1447.
68. Working group report on high blood pressure in pregnancy. National Institutes of Health, Washington, DC 2000.
69. Nicholson, JM, Kellar, LC, Kellar, GM. The impact of the interaction between increasing gestational age and obstetrical risk on birth outcomes: evidence of a varying optimal time of delivery. *J Perinatol* 2006; 26:392.
70. Barton, JR, Istwan, NB, Rhea, D, et al. Cost-savings analysis of an outpatient management program for women with pregnancy-related hypertensive conditions. *Dis Manag* 2006; 9:236.
71. Hall, DR, Odendaal, HJ, Steyn, DW, Grive, D. Urinary protein excretion and expectant management of early onset, severe preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 77:1.
72. Turnbull, DA, Wilkinson, C, Gerard, K, et al. Clinical, psychosocial, and economic effects of antenatal day care for three medical complications of pregnancy: a randomised controlled trial of 395 women. *Lancet* 2004; 363:1104.
73. Sibai, BM, Gordon, T, Thom, E, et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. The National Institute of Child

Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:642.

74. Coppage, KH, Polzin, WJ. Severe preeclampsia and delivery outcomes: Is immediate cesarean delivery beneficial?. Am J Obstet Gynecol 2002; 186:921.

75. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. Obstet Gynecol 2002; 99:159.

76. Belfort, MA, Anthony, J, Saade, GR, Allen, JC Jr. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. N Engl J Med 2003; 348:304.

77. Roberts, JM, Villar, J, Arulkumaran, S. Preventing and treating eclamptic seizures. BMJ 2002; 325:609.

78. Hall, DR, Odendaal, HJ, Smith, M. Is the prophylactic administration of magnesium sulphate in women with pre-eclampsia indicated prior to labour?. BJOG 2000; 107:903.

79. Alexander, JM, McIntire, DD, Leveno, KJ, Cunningham, FG. Selective magnesium sulfate prophylaxis for the prevention of eclampsia in women with gestational hypertension. Obstet Gynecol 2006; 108:826.

80. Sibai BM. Magnesium sulfate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia, eclampsia. Am J Obstet Gynecol, 1990, 162:1141-5

81. Ehrenberg HM, Mercer BM: Abbreviated postpartum magnesium sulphate therapy for women with mild preeclampsia: A randomized controlled trial. Obstet Gynecol, 2006, 108:833.

82. Gökçay G. Avitaminozlar ve hipervitaminozlar. In Pediatri. Neyzi O, Ertuğrul T. eds. 4.Baskı. Gstanbul, Türkiye: Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 265-276.

83. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol. 2005; 289: 8-28.

84. Wagner CL, Taylor SN, Hollis BW. Does Vitamin D make the world go round? Breastfeeding Medicine 2008; 3: 239-250

85. Kruse K.: Endocrine Control of Calcium and Bone Metabolism. In "Clinical Paediatric Endocrinology" Ed. Brook CGD, 3th ed, 712-743. Blackwell Science Ltd.Oxford, 1995

86. AtaG A, Çakmak A, Soran M. D Vitamini Metabolizması ve Rikets Hastalığı. Bakırköy Tıp Dergisi. 2008;4:1-7

87. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. *Indian J Med Res.* 2008 Mar; 127(3): 256-62
88. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D (January 13, 2011) www.cdc.gov (Mart 2011)
89. Hatun G, Bereket B, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2003; 46: 224-41
90. Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005; 34: 367-372
91. Wagner CL, Frank RG, and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122: 1142-1152
92. Özkan B, Yıldırım ZK. Rikets. *Güncel Çocuk Sağlığı.* 2007; 5(1): 34-41
93. Bikle D. Nonclassic action of vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2009; 94: 26-34
94. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-2072.
95. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting October 11–12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report. www.cdc.gov (eriGim tarihi Mart 2011)
96. Holick MF. Vitamin D deficiency: what a pain it is. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78: 1457-1459.
97. Holick MF. Vitamin D: Extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400
98. McGrath J, Feron F, Eyles D. Vitamin D: The neglected neurosteroid. *Trends Neurosci* 2001; 24: 570-571
99. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-1503
100. Holick MF, Chen TCC. Vitamin D Deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080-1086
101. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69(5): 842-856

102. Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ. (eds) Disorders of bone and mineral metabolism, 2th edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2002:157-174
103. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007 ; 357(3): 266-281
104. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current Understanding of the Molecular Actions of Vitamin D. Physiol Rev. 1998; 78: 1193-1231
105. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. Gene Journal. 2004; 338(2): 143-156
106. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. Trends Biochem Sci 2004; 29: 664-73.
107. Holick MF. The Vitamin D epidemic and its health consequences. J Nutr 2005; 135: 2739-2748
108. World Health Organization (WHO) Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases report of a joint expert consultation Geneva 2003.
109. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. Gebelere D Vitamini Destek Programı (www.saglik.gov.tr/ACSAP) (erişim tarihi Mayıs 2011)
110. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr 2004;80:1689S- 1696S
111. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc 2006; 81: 353-73.
112. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. N Engl J Med 1998; 338: 777-783.
113. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA ,Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP , Murad MH, Weaver CM, Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline J Clin Endocrinol Metab 96: 1911–1930
114. Li YC. Vitamin D regulation of the renin angiotensin system. J Cell Biochem 2003;88:327-31.
115. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. Prog Biophys Mol Biol 2006;92:39-48.

116. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820-25.
117. Ozfirat Z, Chowdhury TA. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgrad Med J* 2010 86: 18-25
118. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92: 4–8
119. Van den Bemd GJ, Pols HA, Birkenhäger JC, Kleinekoort WM, van Leeuwen JP. Differential effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃-analogs on osteoblast-like cells and on in vitro bone resorption. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1995;55:337-46.
120. Ardeniz Ö. Vitamin D ve immun sistem. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2008, 28:198-205
121. Monto AS, Lehmann D. Acute respiratory infections in children: prospects for prevention. *Vaccine* 1998;16:1582–88.
122. Sun X, Zemel MB. Calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulation of adipokine expression. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15:340-48.
123. Friedman WF, Roberts WC. Vitamin D and the supravalvar aortic stenosis syndrome. The transplacental effects of vitamin D on the aorta of the rabbit. *Circulation* 1966;34:77-86.
124. Norman P, Moss I, Sian M, Gosling M, Powell J. Maternal and postnatal vitamin D ingestion influences rat aortic structure, function and elastin content. *Cardiovascular Research* 2002;559:369-374.
125. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 ;94:4023-30.
126. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental/decidual function. *J Soc Gynecol Investig*. 2004;11:263–71.
127. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr*. 2007;137:447-52. 85
128. Scholl TO, Chen X. Vitamin D intake during pregnancy: association with maternal characteristics and infant birth weight. *Early Hum Dev* 2009; 85: 231-34.
129. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:429.e1-9.

130. Barrett H, McElduff A. Vitamin D and pregnancy: An old problem revisited. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:527-39.
131. Andiran N, Yordam N, Ozön A. Risk factors for vitamin D deficiency in breast-fed newborns and their mothers. *Nutrition.* 2002;18:47-50.
132. Pehlivan I, Hatun S, Aydoğan M, Babaoğlu K, Gökalp AS. Maternal vitamin D deficiency and vitamin D supplementation in healthy infants. *Turk J Pediatr.* 2003;45:315-20.
133. Lips, P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Rev.* 2001;22:477-01.
134. Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, Bishop NJ, Glorieux FH. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1317-24.
135. Hatun S. Riketsin önlenmesi ve D vitamini suplementasyonu. 49. Milli Pediatri Kongresi kongre kitabı, istanbul 2005;276-8.
136. Specker B. Vitamin D requirements during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1740-47. 86
137. Hollis BW, Pittard WB 3rd. Evaluation of the total fetomaternal vitamin D relationships at term: evidence for racial differences. *J Clin Endocrinol.Metab* 1984;59:652-57.
138. Institute of Medicine. Dietary reference intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC, National Academy Press, 1998.
139. Institute of Medicine: Nutrition during pregnancy, Part I: Weight gain Part II: Nutrient supplements. Report of the Subcommittee on nutritional status and weight gain during pregnancy, subcommittee on dietary intake and nutritional supplements during pregnancy and lactation, Food and Nutrition Board, Washington, DC, National Academy Press, 1990.
140. Jonel S, Lockwood CJ, Berkowitz SG, Averez M, Lapinski R, Berkowitz RL. Risk factors for severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1994;83:357-361.
141. Mackay, Andrea P., Berg, Cynthia J., Atrash, Hanı K, MPH Pregnancy-Related Mortality From Preeclampsia and Eclampsia *Obstetrics & Gynecology: April 2001 - Volume 97 - Issue 4 - p 533-538*
142. Sibai, Baha M., Kustermann, Laura; Velasco, Juan. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic

thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and postpartum acute renal failure: different clinical syndromes or just different names? *Nephrology and Hypertension* July 1994 Volume 3 Issue 4

143. Padmashree Chaudhury Woodham, Julia E. Brittain, Arthur M. Baker, D. Leann Long, Sina Haeri, Carlos A. Camargo, Jr, Kim A. Boggess and Alison M. Stuebe Midgestation Maternal Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1/Placental Growth Factor Ratio as Predictors of Severe Preeclampsia 2011;58:1120-1125

144. Patsy M. Brannon Vitamin D and adverse pregnancy outcomes: beyond bone health and Growth. *Proceedings of the Nutrition Society*, Volume 71 / Issue 02 / May 2012, pp 205-212

