

32760

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

AĞIR PREEKLAMPSİ VE NORMAL GEBELERDE
SERUM THROMBOMODULİN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Süleyman ALTUNSOY

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

SAMSUN — 1994

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL VE METOD	22
BULGULAR	24
TARTIŞMA	31
SONUÇ	34
ÖZET	35
KAYNAKLAR	36

GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde maternal ve fetal hastalık ve ölümün en önemli sebeplerinden biri olmaya devam eden preeklampsisi ve eklampsisi obstetrikte en çok araştırılan konulardan biri olmuştur^(1,2).

Bu nedenle özellikle ağır preeklampsisi ve eklampsisinin önlenmesi, teşhisi ve yönetimi maternal ve fetal prognozu iyileştirmek açısından son derece önemlidir. Preeklampsisi ve eklampsisinin önlenmesinde hastalığın patofizyolojisinin bilinmesi yetmez. Erken tanımlayıcı metodların bulunması ve patofizyolojik değişikliklerin durdurulması veya düzeltilmesi ile maternal mortalite ve morbiditede iyileşme sağlanabilir⁽³⁾.

Preeklampsisi; sebebi ve patogenezi bilinmeyen bir hastalıktır. Son zamanlarda preeklampsisinin patogenez ve oluşumunu açıklamada endotel hücre hasarı kabul görmektedir⁽⁴⁾. Bir endotel yüzey glikoproteini ve protein-C'nin ko-faktörü olan thrombomodülin endotel hücrelerinin harabiyetinden sonra artmış miktarlarda insan kan ve idrarında tespit edilebilir⁽⁵⁾.

Dolayısıyla endotel hücre harabiyetinin saptanması hastalığın şiddetini ve prognozunu belirleyen önemli bir gösterge olacaktır.

Bu çalışmanın amacı kan thrombomodülin düzeyinin, özellikle ağır preeklampside, hastalığın tanısı, tedavisi ve prognozunu belirlemedeki rolünü araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Preeklampsi ve eklampsi gebeliğin en önemli sorunlarından biridir. Preeklampsi basitçe hipertansiyon ile proteinüri ve/veya ödemin görülmesi şeklinde tarif edilir. Bu bulgular üzerine koma veya konvülzyon eklenirse o takdirde tanı "eklampsi" olur. Son zamanlardaki çalışmalar preeklampsi ve eklampsinin maternal ölümün ikinci sebebi olduğunu göstermiştir⁽⁶⁾. Bu önemli hastalık genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkar. Ancak molar dejenerasyon olan gebelerde gebeliğin 20. haftasından önce görülebilir. Maternal ölümün en önemli sebebi olan preeklampsi ve eklampsi aynı zamanda perinatal mortalite, gelişme geriliği ve preterm doğumunda önemli sebebidir⁽²⁾. Preeklampsi son zamanlarda PIH (pregnancy-induced hypertension) terimi ile ifade edilir olmuştur. Maternal ölümün önemli sebebi olan preeklampsi ve eklampsi aynı zamanda Ablatio plasenta, dissemine intravasküler koagülasyon, akut renal yetmezlik ve serebral hemorajinin artmış yüksek riski ile birlikte dir^(7,8).

Aşağıda belirtildiği gibi gebeliğin hipertansif hastalıklarını beş grupta incelemek mümkündür⁽⁹⁾:

- 1- Hafif preeklampsi
- 2- Şiddetli preeklampsi
- 3- Eklampsi
- 4- Süperempoze preeklampsi-eklampsi
- 5- Geçici hipertansiyon

İNSİDANS

Bu hastalık tüm doğumların %5-7'sinde gözlenir⁽⁶⁾. Beyaz tenli primigravidlerin %5-10'unda, siyah tenli kadınların %15-20'sinde, ikiz gebeliği olan primigravidlerin %30'unda PIH oluşmaktadır⁽⁹⁾. Onbeş yaşın altındaki kadınlarda preeklampsi gelişme riski 30-34 yaşlara göre 2.8 kat daha yüksektir. Gelişmekte olan ülkelerde preeklampsi ve eklampsi anne mortalitesinin %30 kadarından sorumlu olabilir⁽¹⁰⁾. Vakaların en az %65'i primigraviddir. Preeklampitik hastaların %5'inde eklampsi gelişir⁽⁹⁾.

Preeklampsi insidansını etkileyen risk faktörleri^(2,9,10):

- 1- Daha önce PIH geçirmiş olmak
- 2- Parite : Vakaların %65'i primigraviddir.
- 3- Irk : Zencilerde beyazlara nazaran iki kat daha sıktır.
- 4- Obesite : Obesitede risk 3.5 kat artmıştır.
- 5- Plasental kitle : Molar dejenerasyon, çoğul gebelik gibi plasenta kitlesinin arttığı durumlarda preeklampsi sıklığı artmaktadır. Bu durumlarda preeklampsi gebeliğin 20. haftasından önce görülebilir.

6- Hipertansiyon, diabet, kronik böbrek hastalığı gibi durumlarda hem PIH sıklığı hem de şiddeti artmaktadır.

7- Heredite : Tek resesif gen modeli üzerinde durulmaktadır. Annesi ya da kızkardeşi preeklampitik olan kız çocuklarında insidansın arttığı düşünülmektedir.

8- Sosyoekonomik durum : Sosyoekonomik durumu düşük prenatal bakımın yetersiz olduğu toplumlarda insidans daha yüksektir.

Gebelikte oluşan hipertansiyon, önceden normotansif bir kadında, ge-

beliğin 20. haftasından sonra, kan basıncının 140/90 mmHg olmasıdır. Altı saat veya daha uzun aralıklarla en az iki kere bu kan basınçlarının bulunmasıyla teşhis kesinleşir. Preeklampsi, hipertansiyonun proteinüriyle (24 saatlik idrar örneğinde > 300 mg veya gelişigüzel alınmış bir idrar numunesindeki yarı kantitatif reaksiyonun 2+ veya üstünde olması) birlikte bulunmasıdır. Preeklampside ödemde karakteristik bir bulgudur, ancak bunu normal gebe kadındaki ödemden ayırt etmek zordur⁽¹⁾. Preeklampsi daha önceden kronik hipertansiyon bulunan gebelerde de gözlenir. Bu durumda superempoze preeklampside bahsedilir. Bu durumda prognoz anne ve fetus için saf preeklampside daha kötüdür. Superempoze preeklampsinin kriteri daha önceki değerlerden sistolik 30 mmHg, diastolik 15 mmHg veya daha fazla yükselmesi ile proteinüri veya ödemin bulunmasıdır⁽¹¹⁾.

Ağır preeklampsi ise preeklampsi tanısı alan hastalarda aşağıdaki bulguların bir veya birkaçının eklenmesiyle konur^(1,2,11):

- 1- En az altı saat aralıklarla iki kere yatar durumdaki hastanın kan basıncının 160 mmHg sistolik veya 110 mmHg diastolik değerinin bulunması
- 2- Proteinüri : 24 saatlik idrarda en az 5 gr proteinüri veya dipstick'te 3 veya 4+ değerinin bulunması
- 3- Oliguri : 24 saatlik idrarın 400 ml'den az olması
- 4- Bilinç bozuklukları, baş ağrısı, skotomlar, bulanık görme gibi serebral veya görsel bozukluklar
- 5- Pulmoner ödem veya siyanoz
- 6- Epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı: Karaciğer kapsülünün gerilmesine bağlı olduğu sanılmaktadır.
- 7- Etiyolojisi belirsiz karaciğer fonksiyon bozukluğu

8) Trombositopeni : Trombosit sayısının 10.000 altında olmasıdır. Bozulmuş damar endotelinde açığa çıkan kollagene trombositlerin yapışmasıyla geliştiği sanılır.

Ağır preeklampsinin bir şekli olan HELLP (Hemolytic anemia, elevated liver enzyme, low platelet count) multi sistemik bir hastalıktır. Mikroanjiopatik hemolitik anemi, hepatik disfonksiyon ve trombositopeni ile karakterize bir sendromdur⁽¹⁰⁾.

HELLP sendromu şiddetli preeklampitik hastaların %4-12'sinde görülür⁽¹⁰⁻¹³⁾. HELLP sendromlu hastaların yalnızca %50'sinde şiddetli hipertansiyon vardır; ve %15'inde ne hipertansiyon ne de proteinüri vardır⁽¹⁴⁾. Preeklampitik bir hastada konvülsiyon veya koma gelişmesi ile eklampsi adını verdiğimiz ağır klinik tablo oluşur.

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Bugün için PIH'ın etiyoloji ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir⁽⁹⁾.

Açıklamada:

- 1- İmmünolojik fenomen
- 2- Plasental endokrin disfonksiyon
- 3- Maternal hormon bozuklukları
- 4- Koagülasyon bozuklukları
- 5- Beslenme faktörleri
- 6- Genetik faktörler
- 7- Uterin gerilme (iskemi)
- 8- Defektif uteroplazental arterler

9- Endotel hücre hasarı

10- Artmış vasküler tonus teorileri kullanılmaktadır.

Bugün için en çok taraftar bulan teoriler ise:

1- İmmünolojik fenomen

2- Defektif uteroplasental arterler

3- Endotel hücre hasarı

4- Artmış vasküler tonusdur.

Ağır preeklampsi ve eklampsinin ailevi bir yatkınlığı vardır. Preeklampsi-eklampsinin gelişimi tek bir resesif gene veya tam olmayan penetrasyona sahip baskın bir gene dayanabilir⁽¹⁵⁾. Penetrasyon fetal genotipe bağlı olabilir veya multifaktöryel kalıtım bir diğer olasılıktır⁽¹⁰⁾. Gelecekteki moleküler genetik metodları kalıtımın tam şekli hakkında bilgi sağlayacaktır.

İmmünolojik Faktörler

Gebelik karşılıklı immün tolerans açısından eşsiz bir durumu temsil etmektedir. Fetoplasental ünite bir allograft olarak hizmet görür. İmmünolojik tolerans fetal (paternal) allograftın anne dokusu ile çiftleşme, dölllenme ve yuvalanma esnasındaki etkileşme ile indüklenmesi daha çok olasıdır ve bu etkileşme gebelik boyunca devam eder⁽¹⁰⁾.

Gebelikteki immünolojik toleransın etiyolojisinde rolü olan mekanizmalar:

1- Embriyonik hücrelerin antijenik immatüritesi

2- Uterus immünolojik olarak ayrıcalıklı bir yerdir.

3- Trofoblast immünolojik olarak ayrıcalıklı bir dokudur.

- 4- Anne immunglobulinlerindeki gebelik değişmeleri.
- 5- Hücresele immünitedeki değişmeler.
 - T ve B lenfositlerdeki sayı ve fonksiyon değişikliği
- 6- Adrenal hormonların artmış üretimi
- 7- Plasental hormonlar
- 8- Gebelikle ilişkili proteinler olarak açıklanmaktadır⁽¹⁶⁾.

Preeklampsinin bazı karakteristikleri hastalığın immünolojik bir temeli olabileceğini düşündürmektedir. Bu özelliklerin en önemlisi PIH'ın sadece ilk gebeliklerde görülme eğilimidir. Saf PIH ilk gebeliklerde sonraki gebeliklere nazaran 10 kat daha sık görülür⁽¹⁾.

Preeklampside immün dengesizliği destekleyici ve preeklampsi insidansı artışı ile ilgili durumlar aşağıda belirtilmiştir⁽¹⁰⁾:

- 1- Primigravid olma hali
- 2- Artmış trofoblastik kitle
- 3- Farklı eşlerle olan gebelikler
- 4- Daha önce barrier kontraseptif metodlarının kullanılması
- 5- Oosit bağışından sonraki gebelikte insidansın artması

Preeklampsi gelişecek primigravidalarda normotansif kalanlara nazaran daha düşük bir T-helper düzeyi gebeliklerinin ikinci yarısında tesbit edilmiştir⁽¹⁰⁾. Araştırmacılar bazı preeklampsi ve eklampsi vakalarını otoimmün hastalıklarla açıklamaya çalışmışlardır^(17,18). Branch ve arkadaşları 34. gebelik haftasından önce ağır preeklampsi gelişen hastaların %16'sında önemli düzeyde yüksek antifosfolipid antikor bulmuşlardır⁽¹⁹⁾. Milliez ve arkadaşları PIH'taki otoantibadi

insidansı %16, fetal büyüme geriliğinde %2, normotansif gebelerde %3 olarak bulmuşlardır⁽¹⁰⁾. Gebe kadınlar insan fetal lökosit antijenlerine karşı (HLAs) antikor yapmaktadırlar, fakat bu antikor yapımındaki mekanizma tanımlanamamıştır. PIH'lı kadınlarda HLA antikor yapımı azalır ve seksüel partnerleriyle HLA uyumsuzluğu artmıştır⁽¹⁾. Bir grup araştırmacı fetal antijenlere karşı maternal antikor cevabında bir yetersizlik olması veya gebenin aşırı bir fetal antijen yükü ile karşılaşması durumunda patolojik immun komplekslerin oluşabileceğini öne sürmüşlerdir⁽²⁰⁾.

Eğer fetal antijenlere karşı maternal antikor cevabında bir yetersizlik olursa veya gebe aşırı bir fetal antijen yükü ile karşılaşarsa patolojik immun kompleksler teşekkül edebileceği, bunun sonucu olarak da vaskülitis, glomerular bozukluklar ve koagülasyon sisteminde bozukluklar ortaya çıkabileceği bildirilmiştir⁽²¹⁾.

Defektif Uteroplasental Arterler

Preeklampsi bir gebelik hastalığıdır ancak fetüs bu hastalığın oluşması için şart değildir, sadece plasenta yeterlidir⁽²²⁾.

Normal gebelikte trofoblastların proliferasyonu myometriyumun interstisyel ve endovasküler kısmı ve endometriumu kapsar. Bu invazyonun interstisyel formunun rolü açık değildir. Endovasküler trofoblastik hücre göçü maternal spiral arterlerin endotel, medial elastik ve muskuler tabakasını içerir. Böylece spiral arterlerde endoteliumun yerine geçer ve arter duvarındaki medial elastik ve muskuler tabakayı tahrip eder. Sonuçta radial arterlerin muskuloblastik özelliği kaybolur ve vazoaaktif ajanlara karşı duyarsızlık gelişir⁽¹¹⁾. Birinci trimesterde spiral arterlerin desidual segmentinin, ikinci trimesterde de radial arterlerin myometrial segmentinin fizyolojik dönüşümü olur. PIH'lu gebelerde bu fizyolojik değişimin ikinci aşamasının olmadığı gösterilmiştir. Sonuçta bu ge-

belerin uteroplantal damarlarının muskuloelastik yapısı korunduğu için vazokonstrüksiyon yapabilecekleri bildirilmiştir^(10,23,24).

Uterin arterlerin son yapılan doppler akım çalışmaları sekonder trofoblastik invazyonun daha 8-13. gebelik haftasında başladığını göstermiştir⁽²⁵⁾.

Endotel Hücre Hasarı (Endotelial Dysfunction)

Endotelyal hücre hasarı damar gevşetici ajanların sentezini azaltıp vazokonstrüktörlerin yapımını artırdığı için ve endojen antikoagülanların sentezini bozup prokoagülan yapımını artırdığı için preeklampsinin patofizyolojisinde bu hücreler muhtemelen önemli rol oynamaktadır⁽⁴⁾.

Preeklamptik kadınlarda endotelyal hücre hasarının mevcut olduğuna dair çok sayıda kanıt vardır. Preeklamptik kadınlarda en değişmez morfolojik anormallik glomerüler endotelyozistir. Bu bulgu preeklampsili primipar kadınların böbreklerinin %70'den fazlasında mevcuttur ve doğumdan sonra tamamen geri döner^(4,26). Preeklamptik kadınların bebeklerinin göbek kordonu arterlerinde preeklamptik olmayan kadınların bebeklerinin kordon arterlerinde mevcut olmayan endotel hücre hasarının gösterildiği rapor edilmiştir⁽⁴⁾.

Hasara uğramış endotel hücrelerinden salındığı bilinen fibronektin ve faktor VIII antijeni düzeyi preeklamptik kadınlarda yüksektir. İlave olarak preeklamptik kadınlardan elde edilen serumlar kontrol grubu kadınlardan elde edilen serumlardakini aşan bir mitojenik aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir⁽⁴⁾.

Ağır preeklampside artmış endotelin düzeyleri sadece yaygın endotelyal hasarın bir sonucu olabilir (Ölmekte olan endotel hücrelerinin ağlaması). Endotelinin maternal plazma düzeyleri preeklampside artmıştır. Plazma endotelin düzeyleri hastalığın ciddiyeti ile korelasyon gösterir⁽¹⁰⁾.

Preeklampsinin belirgin klinik özellikleri olan ödem ve glomerüler ka-

pillerin sızıntısı normal endotelial transport fonksiyonlarının kaybı ile paraleldir. Preeklampitik kadınların damar içi kompartmandan albumine bağlı Evans mavisi boyasının gözden kaybolma hızının artışı bu kadınlardaki endotel hücre bütünlüğünün kaybına doğrudan kanıt sağlar. Preeklampitik kadınlarda mevcut olan yüksek tromboxan-prostosiklin oranına dikkatler daha çok çevrilmiştir. Bunlardan tromboxan vazokonstriktör ve potent bir trombosit agrege edici ajandır. Prostosiklin ise bir vazodilatatör ve trombosit agregasyon inhibitörüdür⁽⁴⁾. Vazokonstriktör ve vazodilatatör ürünler arasındaki fonksiyonel bir dengesizlik preeklampsinin patofizyolojisinde major öneme sahiptir. Tromboxan A₂ sentezi preeklampside artmıştır. Tromboxan B₂ metabolitinin üriner atılımı preeklampsinin şiddeti ile koreledir⁽²⁾. Önemli hipovolemiye ve anjiotensin II ile norepinefrine karşı artmış damar duyarlılığına rağmen, renin-angiotensin sisteminin normal stimülasyonun olmayışı tek bir mekanizma ile açıklanabilir. Bu da vazodilatatör prostoglandinlerin üretim ve/veya aktivitesinde bir eksikliğe neden olan endotel hücrehasarıdır⁽²⁸⁾.

Preeklampsideki Tromboxan A₂ - Prostosiklin dengesizliği açıkça prostosiklin üretimindeki azalmadan ziyade Tromboxan A₂ sentezindeki artışla ilgilidir^(27,29). Prostosiklin-tromboxan A₂ dengesizliği kavramı preeklampsinin klinik özelliklerinin çoğunun açıklanmasını sağlamasına karşılık, bu dengesizliğin sorumlu olan tek patogenetik mekanizma olup olmadığı ispatlanmamıştır. Doku perfüzyonunun tehlikeye girdiği durumlarda vazodilatatör prostoglandinler devreye girmektedir ve bu vazodilatatör eicosanoidlerin kurtarıcı bir mekanizma olduğu düşünülebilir⁽¹⁰⁾.

Brown ve arkadaşları Angiotensin II'ye duyarlı gebe kadınlarda düşük doz aspirinin vasküler cevapsızlığı sadece kısmen düzelttiğini gösterdiler⁽³⁰⁾.

Bu trombositlerde ve damar duvarlarında siklooksijenazın kısmi seçici inhibisyonunu yansıtır.

Diğer bir açıklama vasküler prostosiklin sentezindeki azalmanın yanında endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF) ve endotelin gibi diğer vazodilatör mediatörlerin preeklampside rol oynayacağı şeklinde olabilir^(28,31). EDRF'nin insanlarda önemli bir vazodilatör olduğu gösterilmiştir⁽¹⁰⁾.

EDRF'nin endotelden salınımının inhibisyonu, prostoglandin sentezinin inhibisyonunun kan basıncı üzerinde belirgin hiçbir etkisinin olmamasına karşılık, sistemik arteryel kan basıncında ani bir yükselmeye sebep olur⁽¹⁰⁾.

Spontan hipertansif gebe sıçanlardaki kan basıncındaki fizyolojik azalmanın vasküler prostosiklin sentezine değil tamamen endotelial EDRF'ye bağımlı olduğu gösterilmiştir ki bu da EDRF'nin gebelikte prostosiklinden ziyade major antihipertansif olduğunu düşündürmektedir⁽³²⁾.

İnsan fetal plasental dolaşımı EDRF üretim kapasitesine sahiptir ve bir vazodilatör olarak etki gösteren EDRF'nin sürekli bir bazal salınımı olduğu görülmektedir⁽³³⁾. İnsan umbilikal damarları tarafından EDRF'nin endotelial salınımı normotansif gebelerle karşılaştırıldığında preeklampsi de bozulmuştur⁽¹⁰⁾. Büyük bir ihtimalle vazodilatör prostoglandinler uteroplental kan akımının normaldeki devamlılığında sorumlu değildir⁽³⁴⁾.

Uteroplental dolaşımdaki prostosiklin sentezi, spiral arterlerin uteroplental arterlere yetersiz dönüşümü ve uteroplental EDRF salınımındaki azalma sonucu ortaya çıkan vazokonstriksiyon trombosit aktivasyonu ve tromboxan A₂ salınımı nedeni ile uteroplental perfüzyonun tehlikeye girdiği gebeliklerde esas kurtarıcı olabilir⁽¹⁰⁾.

Fetal gelişme geriliği ve fetal ölümle birlikte olan ağır preeklampsi sa-

dece kritik kurtarıcı mekanizma olarak uteroplental prostosiklin sentezinin yetersiz olduğunda meydana gelecektir⁽⁴⁾.

Preeklampitik kadınlarda diğer iyi ortaya konmuş patofizyolojik değişikliklerde yine endotel hücre hasarı ile açıklanabilir. Konvansiyonel laboratuvar testleri ile DIC preeklampitik kadınların sadece %20'sinde gösterilebilmesine karşılık, daha hassas indikatörler koagülasyon anormalliklerinin preeklampitik kadınlarının çok daha büyük yüzdesinde meydana geldiğini göstermektedir⁽⁴⁾.

Endotel bu zamana kadar bilinen en potent vazokonstriktör olan endotelini de içine alan vazokonstriktörleri içermektedir. Endotelin uterin arter ve venin potent bir vazokonstriktörüdür⁽³⁵⁾.

Endotelinin maternal plazma düzeyi preeklampside artmıştır. Plazma endotelin düzeyleri hastalığın ciddiyeti ile korelasyon gösterir. Fakat venöz plazma endotelin düzeylerindeki artış hastalığın klinik gelişmesine öncülük etmez^(37,38).

Ağır preeklampsideki artmış endotelin düzeyleri sadece yaygın endotelial hasarın bir sonucu olabilir. Endotelin esas olarak altta yatan düz kas üzerine etki gösterir ve bu otokoidin sadece küçük bir kısmı dolaşıma geçer⁽¹⁰⁾.

Vazoaktif intestinal polipeptidin plazma düzeyleri preeklampside belirgin bir şekilde artmıştır. Bu uterus ve plasentayı da içine alan çeşitli organların vasküler perfüzyonunu düzelden güçlü bir kompensatuar mekanizmayı temsil edebilir⁽³⁶⁾.

Preeklampsinin en şaşırtıcı patofizyolojik anormalliklerinden birisi bu kadınların pressör ajanlara karşı artmış olan duyarlılığıdır⁽⁴⁾.

Preeklampitik kadınlardan alınan damarlar normal gebe kadınlardan

alınan damarlara göre daha az prostosiklin üretirler. Bu normal endotelin vazodilatatör etkilerinin preeklampsideki endotelial hücre disfonksiyonu ile azaldığına bir kanıttır⁽⁴⁾.

İlave olarak son yapılan çalışma preeklamptik kadınların kanında vasküler cevabı değiştiren faktörlerin varlığını göstermektedir. Tulenko, tavşan arterlerinin preeklamptik kadınların serumları ile infüzyonun bu damarların angiotensin II ve norepinefrine duyarlılığını artırdığını, ancak normal gebe kadın serumlarının bunu yapmadığını göstermiştir⁽³⁹⁾.

Eğer endotel hücre hasarı proteinüri ve hipertansiyonun sebebi olsaydı, böyle bir hasarın bulgusunun klinik olarak hastalık tam anlamıyla ortaya çıkmadan önce tesbit edilmesi gerekir. Bu görüşü destekler biçimde faktör VIII antijeninin aktiviteye olan yüksek oranı, azalmış trombosit sayısı, yüksek plazma b-tromboglobulin ve fibronektin düzeylerinin hepsi klinik olarak hastalık ortaya çıkmadan günler ve haftalar öncesinden meydana gelir. Gant ve arkadaşlarının klasik bulgusu angiotensin II'ye olan artmış pressör duyarlılığın 18 ila 22. gebelik haftası kadar erken gelişebildiğini göstermektedir⁽⁴⁾.

Son zamanlarda preeklamptik kadınlardan elde edilen serumların in vitro olarak insan endotel hücrelerini hasara uğrattığı gösterilmiştir. Preeklamptik serumların endotel hücreleri üzerine olan sitotoksik etkisi için iki açıklama olabilir. Birincisi preeklamptik kadınlardan elde edilen serumlar endotel hücreleri üzerine sitotoksik olan bir faktör içerebilir. İkincisi bazı serum faktörleri preeklamptik kadınların serumlarında daha konsantre halde bulunabilir, bu da invitro sitotoksitesiteye yol açmaktadır. ancak preeklamptik kadınların serum sitotoksitesisinde bir doz-cevap artışı vardır. Fakat normal gebe kadınların serum sitotoksitesisinde hiçbir fark gözükmemektedir. Bu da endotel hücreleri için si-

totoksik olan bir faktörün preeklampsili kadınların serumlarında varlığını göstermektedir.

Ek olarak preeklamptik kadınlardan elde edilen serumların sitotoksik aktivitesi hem 100 °C'de 5 dk süreyle inkübasyon ile hem de tripsin ile muamele sonucu ortadan kalkmaktadır. Bu sonuçlar preeklampside endotel hücreleri için sitotoksik olan faktörün termolabil olduğunu gösterir⁽²⁶⁾.

Endotel hücre hasarına neden olan faktör ya da faktörlerin kaynağı olarak trofoblastlar gösterilmiştir. Histopatolojik epidemiyolojik ve deneysel bulgular preelampsideki en erken ve en tutarlı değişiklik olarak azalmış trofoblastik perfüzyon olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla bu azalmış perfüzyon sonucu trofoblastların sitotoksik faktörler salgıladığı, bunların da endotel hücre hasarını yaptığı düşünülür^(4,26).

Artmış Vasküler Tonus

Normal gebelikte renin angiotensin-aldosteron sisteminin tüm komponentleri artmıştır. Bu durum östrojenin angiotensinojen sentezini direkt uyarmasına bağlıdır⁽⁹⁾. Preeklamptik kadınlarda ise plazma renin konsantrasyonu plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeyleri düşük bulunmuştur. Burada söz konusu olan total plazma renin konsantrasyonudur. Uterin renin konsantrasyonunun ise relatif olarak artmış olabileceği düşünülmektedir. Çünkü henüz uterin ve renal renin ayırdedilememekle birlikte preeklamptik gebelerde uterin vendeki renin konsantrasyonu periferik vendekinden yüksek bulunmuştur⁽⁴⁰⁾.

Preeklamptik hastalarda angiotensin II düzeyleri normal gebelerinkinden daha düşük olmasına karşın ona karşı verilen cevapta artış saptanmıştır. Gebeliğin 18. haftasına kadar hem normal gebelerde hem de daha sonra preeklampsisi gelişecek gebelerde angiotensin II'ye karşı vasküler refrakterlik vardır. Gebeliğin 18. haftasından sonra ilerde preeklampsisi gelişecek olan gebelerde angiotensin II'ye karşı refrakterlik kaybolmaktadır^(1,11).

PREEKLAMPSİ'DEKİ PATOFİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Plasental Değişiklikler

Lokalize iskemik villus nekrozlarına bağlı oluşan plasental infarktlar hipertansiyonun şiddeti ile direk olarak ilgili olup hastaların %60'ında görülür. Bunun yanı sıra histolojik değişiklik olarak sinsisyal dejenerasyon ve hiperplazi, sitotrofoblastlarda hiperplazi, trofoblast basal membranında düzensizlik ve kalınlaşma, mikrovillus yoğunluğunda azalma, villöz hipervaskülarite ve obliteratif endarteritistir. Gebeliğe bağlı hipertansiyon ve proteinüri gelişebilmesi için trofoblastların bulunması gereklidir. Gebelikte trofoblast dokusu ne kadar fazla ise hipertansiyon ve proteinüri gelişme ihtimali o kadar fazladır. Diabetes mellitus, eritroblastozis, mol hidatiform gibi hiperplasentozisin bulunduğu durumlarda preeklampsi görülme sıklığı artmıştır⁽⁴¹⁾.

Renal Değişiklikler

Esas değişiklik glomerüldedir. Glomerül boyu kısalır ve lümen daralır. Glomerül endotel hücrelerin boyutları artmıştır, kapiller lümeni daraltırlar veya tıkayabilirler. Juxta glomerüller hücrelerde hiperplazi ve juxtaglomerüler aparatusta genişleme olur. Bu patolojik bulgular glomerüler kapiller endoteliosis olarak isimlendirilir. Bu patolojik değişikliklere bağlı olarak renal plazma akımı ve glomerüler filtrasyon oranı azalmıştır⁽⁴¹⁾.

Hepatik Değişiklikler

Preeklampsi ve eklampsiden ölen kadınların %60-70'inde karaciğerde patolojik değişiklikler bulunmaktadır. Bunların başlıcaları pasif konjesyon, periportal hemoraji ve nekrozlardır. Ayrıca subkapsüler kanama ve hematom da görülebilir⁽⁴¹⁾.

Pulmoner Değişiklikler

Şiddetli preeklampsi ve eklampsilerde kardiyojenik veya non kardiyojenik pulmoner ödem görülebilir. Genellikle postpartum ortaya çıkan pulmoner ödem aşırı sıvı yüklenmesi veya azalmış plazma kolloidal onkotik basıncına bağlı olarak gelişebilir. Hastalarda adult respiratuar distress sendromu da gelişebilir⁽⁴¹⁾.

Kardiyovasküler Sistem Değişiklikleri

Kardiyak output azalmış, sistemik vasküler rezistans artmıştır. İntravasküler volüm azalmış, hemokonsantrasyon mevcuttur. Ventrikül fonksiyonu genellikle normaldir⁽⁴¹⁾.

Serebral Değişiklikler

Serebral ödem ve küçük serebral hemoraji bu hastalıklara bağlı maternal ölümün en sık nedenidir. Serebral kan akımı ve oksijen kullanımı preeklampside azalmıştır⁽⁴¹⁾.

Hematolojik Değişiklikler

Endotel hücre hasarı ve yoğun vazospazm kapillerde trombosit yığılmalarına ve fibrin çöküntülerine neden olur. Eritrositlerde mikroanjiopatik hemoliz görülebilir. Hastalığın şiddeti ile orantılı olarak görülen hemokonsantrasyona bağlı yüksek hemotokrit değerleri bulunur. Şiddetli preeklampsi ve eklampside en sık görülen hematolojik anormallikler trombositopeni, fibrinojen düzeyi, fibrin yıkım ürünlerinde artma ve antitrombin III'de azalmadır⁽⁴¹⁾.

PREEKLAMPSİDE KLİNİK BULGULAR

Semptom ve Bulgular:

1) **Hipertansiyon:** Preeklampsi tanısı için en önemli kriterdir. Kan basıncı 6 saat arayla iki kez ölçülmelidir. Sistolik kan basıncında 30 mmHg, diastolik kan basıncında ise 15 mmHg'nin üzerinde bir artış hipertansiyon olarak yorumlanmalıdır. Eğer gebeliğin erken dönemindeki kan basıncı kayıtları mevcut değilse 140/90 mmHg kan basıncı hipertansiyon kriteri olarak alınmalıdır. Diastolik kan basıncı, prognostik açıdan sistolik kan basıncından daha anlamlıdır⁽⁴¹⁾.

Page ve Christianson, üçüncü trimesterde genç primigravidalarda preeklampsi gelişmesine işaret etmesi bakımından ortalama arteryel kan basıncı (MAP) sisteminin kullanılmasını önermektedirler.

$$MAP = \frac{\text{Sistolik kan basıncı} + (\text{Diastolik kan basıncı} \times 2)}{3}$$

MAP'ü 85 mmHg üzerinde bulunan primigravidelerde MAP'ü 85 mmHg'nin altında bulunanlara göre 1.7 kez daha preeklampsi gelişim riski taşıdıkları gösterilmiştir⁽⁴²⁾.

2) **Proteinüri:** Preeklampside en son ortaya çıkan bulgudur. Gün boyunca proteinüri oldukça değişken olduğundan 24 saatlik idrarda kantitatif protein ölçümü rastgele ölçülerden daha kesin sonuç verir. 24 saatlik idrarda proteinüri 300 mg'dan fazladır. Vakaların %30'unda proteinüri bulunmayabilir. Fetal prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biridir⁽⁴¹⁾.

3) **Ödem:** Preeklampsi gelişimindeki klinik seyir genellikle ani ve ilerleyici kilo alımı ve klinik ödemle karakterizedir. Gebelik süresince haftada 500

gr'dan fazla kilo artışı patolojik kabul edilir. Ödem generalize olursa elleri, yüzü, ayakları tutarsa ve genellikle sabah kalkınca belirginleşirse patolojik kabul edilmelidir. Ödem gelişmeden de preeklampsi olabilir. Vakaların %40'ında ödem olmayabilir⁽⁴¹⁾.

Bu klinik bulgulara aşağıdaki kriterlerden birinin eşlik etmesi durumunda ağır preeklampsi tanısı konur^(1,2,11):

- 1) En az altı saat ara ile iki kere yatar durumdaki hastanın kan basıncının 160 mmHg sistolik veya 110 mmHg diastolik değerin bulunması
- 2) Proteinüri: 24 saatlik idrarda 5 gr veya daha fazla veya dipstick ile 3 veya 4+ değerin bulunması
- 3) Oligüri: 24 saatte 500 cc altında idrar
- 4) Bilinç bozuklukları, baş ağrısı, skotomlar, bulanık görme gibi serebral veya görsel bozukluklar
- 5) Pulmoner ödem veya siyanoz
- 6) Epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı
- 7) Etiyolojisi belirsiz karaciğer fonksiyon bozukluğu
- 8) Trombositopeni: Trombosit sayısının 100 binin altında olması durumudur.

Bu bulgulara ek olarak preeklampsi bir hasta konvülsiyon veya koma geçirirse tablo artık eklampsi adını almıştır.

Laboratuvar Bulguları

– Hemoglobin ve hematokrit hemakonstrasyona bağlı olarak artmış olabilir.

- Şiddetli olgularda hemolize sekonder anemi görülebilir.
- Trombositopeni sıklıkla görülür.
- Fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörlerinde önemli bir değişiklik yoktur, ancak fibrin yıkım ürünleri artabilir.
- Ürik asit artmıştır (genellikle > 6 mg/dl)
- Serum kreatinin düzeyleri sıklıkla normal sınırlar içindedir, ancak şiddetli olgularda artmış olabilir.
- %10 vakada karaciğer fonksiyon testleri bozuk olabilir.
- Hemolize sekonder laktik dehidrogenaz çok yüksek düzeylerde bulunabilir.
- Kan glukoz ve elektrolit düzeyleri normal sınırlardadır.
- İdrar tetkikinde proteinüriye ek olarak hyalen kristaller bulunabilir.

THROMBOMODULİN

Thrombomodulin endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan glikoprotein yapısında trombin reseptörüdür⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

Bu glikoprotein yapısındaki molekülün ağırlığı 75000'dir ve organizmada en yaygın olarak beyin hariç bütün organlarda bulunan arterlerin, venlerin, kapillerlerin ve lenfatiklerin endotelinde bulunur. Ayrıca akciğer, plaseenta ve mezotel hücrelerinde thrombomodulin gösterilmiştir^(2,5,44-46). Thrombomodulinin insan organizmasındaki fonksiyonu trombinin katalizlediği protein-C'nin aktivasyonunda kofaktör rolü oynamasıdır. Böylece aktive olmuş protein-C ise faktör V ve faktör VIII'i parçalayarak koagülasyonun inaktivasyonunu sağlar^(44,45,47).

Dolayısıyla thrombomodulin, heparin gibi insan organizmasında ikinci bir tabii antikoagülandır.

Thrombomodülinin kan plazma düzeylerinin dissemine intravasküler koagülasyon, akciğer tromboembolizmi, erişkin respiratuar distress sendromu, kronik böbrek yetmezliği, akut karaciğer yetmezliği, lupus, mezotelyoma, trombotik trombositopenik purpura, diabetes mellitusta yükseldiği tespit edilmiştir^(2,44-46,48,49).

Bu çeşitli hastalıklarda endotel hücrelerinden thrombomodulin salınımı endotel yüzeyinde meydana gelen proteolitik aktivite tarafından hızlandırıldığını ve dolaşımda büyük ölçüde böbrekler ve karaciğer aracılığı ile temizlendiği düşünülmektedir^(5,46). Thrombomodulin esas olarak endotelial hücre yüzeyinde bulunmasına karşılık dolaşımdaki kan plazmasında da bulunur⁽⁴⁶⁾. Dolayısıyla thrombomodulin endotelial hücre harabiyetinin moleküler bir markerıdır^(5,46).

Thrombomodulinin insan kan plazmasında soluble formu bulunur. Bunlar moleküler ağırlıkları 64000, 60000, 52000, 47000 olan thrombomodulin yıkım ürünleridir. Bunlarda membran thrombomodulini gibi fonksiyon gösterirler ancak daha yüksek konsantrasyonları gerekir⁽⁵⁾. Thrombomodulinin çözünmüş formunun, hücresel formundan muhtemelen membrana bağlanma bölgesinin olmaması nedeniyle daha küçük olduğu düşünülmektedir⁽⁴⁶⁾.

Soluble thrombomodulin'in intrinsek protein C aktive edici kofaktör etkisi yönünden hücresel thrombomodulin'e benzemektedir. Protein C için bilinen km değeri hücresel ve çözünmüş halde bulunan thrombomodulin için aynıdır. Buna karşılık soluble form maksimum aktivitenin yarısı için selüler forma göre daha yüksek (üç-beş kat) trombin konsantrasyonu gerektirir⁽⁴⁶⁾. Şimdiye kadar

yapılan çalışmalara göre plazma thrombomodulinin ölçülmesi, eğer böbrek fonksiyonu normal ve karaciğer fonksiyonu ciddi olarak bozulmamışsa endotelial hücre hasarını değerlendirmek için kullanılır⁽⁵⁾. Plazma soluble thrombomodulin düzeyinin ağır preeklampatik vakalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseldiği gösterilmiştir⁽⁴⁷⁾. Bu yükselme thrombomodulini ağır preeklampsinin teşhisi ve hafif preeklampsiden ayırıcı tanısında önemli bir marker haline getirmiştir⁽⁴⁷⁾.



MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran 58 gebe dahil edildi. Bu olgular kontrol grubu, hafif preeklampsi grubu ve ağır preeklampsi grubu olarak üç gruba ayrılarak incelendi.

1) **Kontrol Grubu:** Daha önceki gebeliğinde ve son gebeliği boyunca herhangi bir komplikasyon gelişmeyen, sistemik bir hastalığı olmayan, normotansif sağlıklı ikinci veya üçüncü trimesterde kadınlar bu gruba dahil edildi. Bu grupta 20 hasta vardı.

2) **Hafif preeklampsi grubu:** Bu gruptaki hastalar kan basıncı 140/90 mmHg veya üstünde olanlar ile daha önce bilinen değerden sistolik 30 mmHg ve diastolik 15 mmHg artış olanlar ile ilave olarak proteinüri (dipstick ile ≥ 30 mg/dl veya $\geq +1$) ve/veya ödem bulunan hastalar hafif preeklampsi olarak kabul edildi. Bu grupta 19 hasta mevcuttu.

3) **Ağır preeklampsi grubu:** Bu gruba alınan hastalarda hafif preeklampsi kriterlerine aşağıdaki bulguların bir veya birkaçı eklenince dahil edildi.

– Sistolik kan basıncı 160 mmHg veya üstünde ise ve diastolik kan basıncı 110 mmHg veya üstünde ise

– 24 saatte 5 gr veya daha fazla proteinüri veya dipstick ile +3, +4 proteinüri olması

– Oligüri 24 saatlik idrarın 500 ml altında olması

– Hastada baş ağrısı, bilinç bulanıklığı çift görme scotom gibi serebral veya vizüel bozuklukların olması.

– Epigastrik ağrı bulunması

– Siyanoz veya pulmoner ödem olması

– Trombositopeni bulunması

– Anormal yüksek karaciğer fonksiyon testlerinin bulunması

Bu gruba dahil edilen 19 hasta mevcuttu.

Plazma thrombomodulin'in tesbiti için 1/9 oranında sitratlı kan alındı. Bu kan örnekleri 1500 devirde 30 dk süreyle santrifüje edilerek plazma elde edildi. Plazma numuneleri donduruldu ve analize kadar saklandı.

Soluble thrombomodulin antijeni iki monoklonal antihuman thrombomodulin antikoru ile hazırlanmış iki-bölgeli ELISA yöntemi (Diagnostica stago, Asnières, France) ile ölçüldü. Analiz içi ve analiz arası varyans katsayıları ortalaması sırasıyla %6.7 ve %7.6 idi.

İstatistiksel analizler çift karşılaştırmalı t-test, konvansiyonel korelasyon katsayıları ve varyans katsayısı yoluyla yapıldı. <0.05 altındaki bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bütün veriler ortalama \pm SE olarak ifade edilmektedir.

BULGULAR

Kontrol grubundaki 20 olgunun yaş ortalaması 27.1 ± 5.6 olup en düşük 18 ve en yüksek 37 arasında değişmekteydi. Hafif preeklampsi grubundaki 19 hastanın ortalama yaşı 26.1 ± 4.95 olup hastaların yaşı 20 ile 35 arasında değişmekteydi. Şiddetli preeklampsi grubundaki 19 hastanın ise ortalama yaşı 26.7 ± 4.8 olup yaşları 18 ile 35 arasında değişmekteydi. Üç grup arasındaki yaş ortalamaları ve dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiyordu ($p > 0.05$) (Tablo I).

Olguların çalışmaya alındıklarında gebelik haftalarına göre değerlendirildiklerinde, kontrol grubundaki 20 olgunun ortalama gebelik haftası 35.9 ± 4.8 olup 25 ile 41 arasında değişmekteydi. Hafif preeklampsi grubuna dahil 19 hastanın ortalama gebelik haftası 32.8 ± 6.8 olup 22 ile 41 arasında değişmekteydi. Şiddetli preeklampsi grubuna dahil 19 hastanın ortalama gebelik haftası 33.5 ± 4.9 olup 24 ile 40 gebelik haftaları arasında değişmekteydi. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Olguların sistolik kan basınçları karşılaştırıldığında kontrol grubundaki 20 olgunun ortalama sistolik kan basıncı ortalama olarak 111.5 ± 11.8 mmHg olup 90 mmHg ile 130 mmHg arasında değişmekteydi. Hafif preeklampsi grubuna dahil 19 hastanın ortalama sistolik kan basıncı 145.2 ± 9 mmHg olup 30 mmHg ile 160 mmHg arasında değişmekteydi. Şiddetli preeklampsi grubuna dahil 19 hastanın ortalama sistolik kan basıncı 171 ± 23.1 mmHg olup 130 mmHg ile 220 mmHg arasında değişmekteydi.

TABLO-I: Kontrol, hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi gruplarının yaş, gebelik haftası, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, proteinüri, ürik asit, hematokrit, serum kreatinin, serum thrombomodulin düzeylerine göre karşılaştırılması.

Parametreler	Kontrol Grubu (n: 20)	Hafif Preeklampsi (n: 20)	Ağır Preeklampsi (n: 20)
Yaş	27.1 ± 5.6	26.1 ± 4.95	26.7 ± 4.8
Gebelik haftası	35.9 ± 4.8	32.8 ± 6.8	33.5 ± 4.9
Sistolik kan basıncı (mmHg)	111.5 ± 11.8	* 145 ± 29	* 171 ± 25
Diastolik kan basıncı (mmHg)	73 ± 9.7	* 93.68 ± 7.6	* 110 ± 13.7
Proteinüri Dipstick (mg/dl)	0 ≤ 30	1+ - 2+* 100 - 200	* 3+ 300 - 400
Ürik asit (mg/dl)	3.4 ± 0.7	4 ± 1	* 7.2 ± 2.1
Hematokrit (%)	33 ± 3	34 ± 3.7	35.3 ± 4.4
Serum kreatinin (mg/dl)	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.5	1.1 ± 0.9
Serum thrombomodulin (ng/ml)	30.5 ± 16.7	39.9 ± 18.4	* 91.3 ± 13

* : p < 0.05

Her üç grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0.05) (Tablo I).

Olgular diastolik tansiyon bakımından incelendiğinde, kontrol grubu or-

talama 73 ± 9.7 mmHg olup 60 mmHg ile 90 mmHg arasında değişmekteydi. Hafif preeklampsi grubunda 93 ± 7.6 mmHg olup 80 mmHg ile 110 mmHg arasında değişmekteydi. Şiddetli preeklampsi grubunda ortalama diastolik tansiyon 110 ± 13.7 mmHg olup 80 mmHg ile 140 mmHg arasında değişmekteydi. Her üç grup arasında diastolik tansiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0.05$) (Tablo I).

Kontrol grubu hastaların idrarlarında %85 protid negatif %15'de eser (30 mg/dl altında) idi. Hafif preeklampside ise %80'inde 100 ila 200 mg/dl, %20'sinde ise 200-300 mg/dl protid vardı. Ağır preeklampsi grubunda ise %72.5'inde 300 mg/dl üzerinde protid vardı. %15'inde 200-300 mg/dl protid vardı. Geriye kalanlarda ise 200 mg/dl altında idrarda protid vardı. Her üç grupta idrar proteinürisi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$) (Tablo I).

Serum ürik asit kontrol grubu hastalarda ortalama 3.4 ± 0.7 mg/dl olup 2 mg/dl ile 5 mg/dl arasında değişmekteydi. Hafif preeklampsi grubunda ortalama 4.2 ± 1 mg/dl olup 2.4 ila 6 mg/dl arasında değişmekteydi. Ağır preeklampsi grubunda ise ortalama 7.2 ± 2.1 mg/dl olup 2.6 mg/dl ile 9.1 mg/dl arasında değişmekteydi. Hafif preeklampsi ile kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo I).

Ancak bu iki grup ile ağır preeklampsi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0.05$) (Tablo I).

Ortalama hematokrit değerleri kontrol grubunda % 33.5 ± 3 idi. Hafif preeklampsi grubunda ise ortalama % 34 ± 3.7 , ağır preeklampsi grubunda ise ortalama % 35.3 ± 4.4 olup her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p < 0.05$) (Tablo I).

Ortalama serum kreatinin değerleri kontrol grubunda 0.8 ± 0.1 mg/dl

olup, hafif preeklampsi grubunda ise 0.9 ± 0.5 mg/dl, ağır preeklampsi grubunda ise 1.1 ± 0.9 mg/dl idi. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo I).

Serum thrombomodulin düzeyleri incelendiğinde kontrol grubunda ortalama 30.5 ± 16.7 ng/ml, hafif preeklampsi grubunda ise ortalama serum thrombomodulin düzeyi 39.9 ± 18.4 olup 10.2 ila 67 ng/ml arasında değişmekteydi. Ağır preeklampsi grubunda ise ortalama 91.3 ± 13 ng/ml olup 52 ila 100 ng/ml arasında değişmekteydi. Kontrol grubu ile hafif preeklampsi grubu karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu, ancak bu iki grup ile ağır preeklampsi grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0.05$) (Tablo I).

Olguların diastolik tansiyonu ile serum thrombomodulin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde diastolik tansiyon ile thrombomodulin arasında (+) korelasyon göstermekteydi. Korelasyon katsayısı $r: 0.591$, $p < 0.05$. Şekil 1'deki grafikte de görüldüğü gibi olguların diastolik tansiyonları arttıkça bununla doğru orantılı olarak serum thrombomodulin düzeylerinin arttığını izledik

Olguların sistolik tansiyon ile serum thrombomodulin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu gözlemlendi. Korelasyon katsayısı $r: 0.639$, $p < 0.05$. Şekil 2'de görüldüğü gibi sistolik tansiyon arttıkça thrombomodulin düzeyi de artmaktadır.

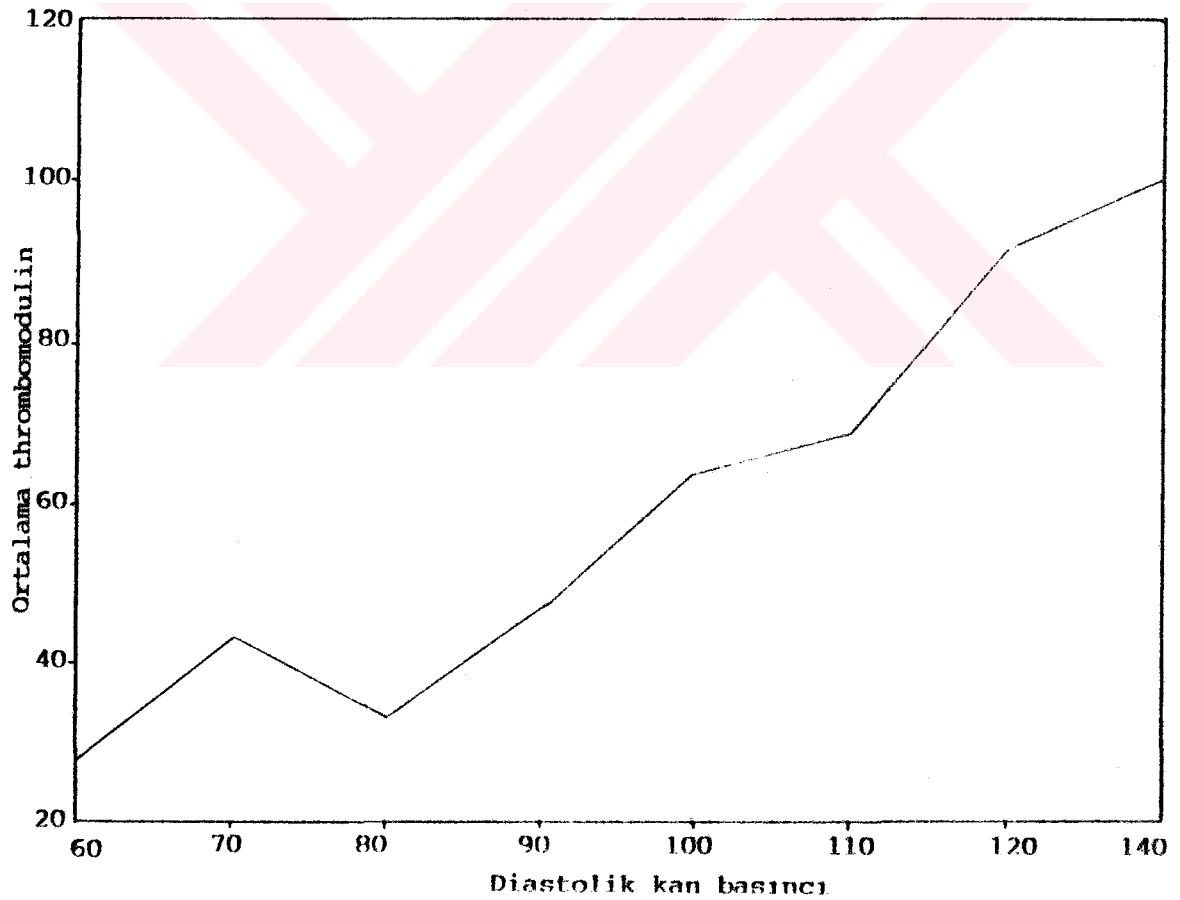
Olguların hematokrit düzeyleri ile serum thrombomodulin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktu ($r: 0.087$, $p > 0.05$).

Vakaların serum kreatinini ile thrombomodulin düzeyleri karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı bir korelasyon olmadığı gözlemlendi ($r: 0.015$, $p > 0.05$).

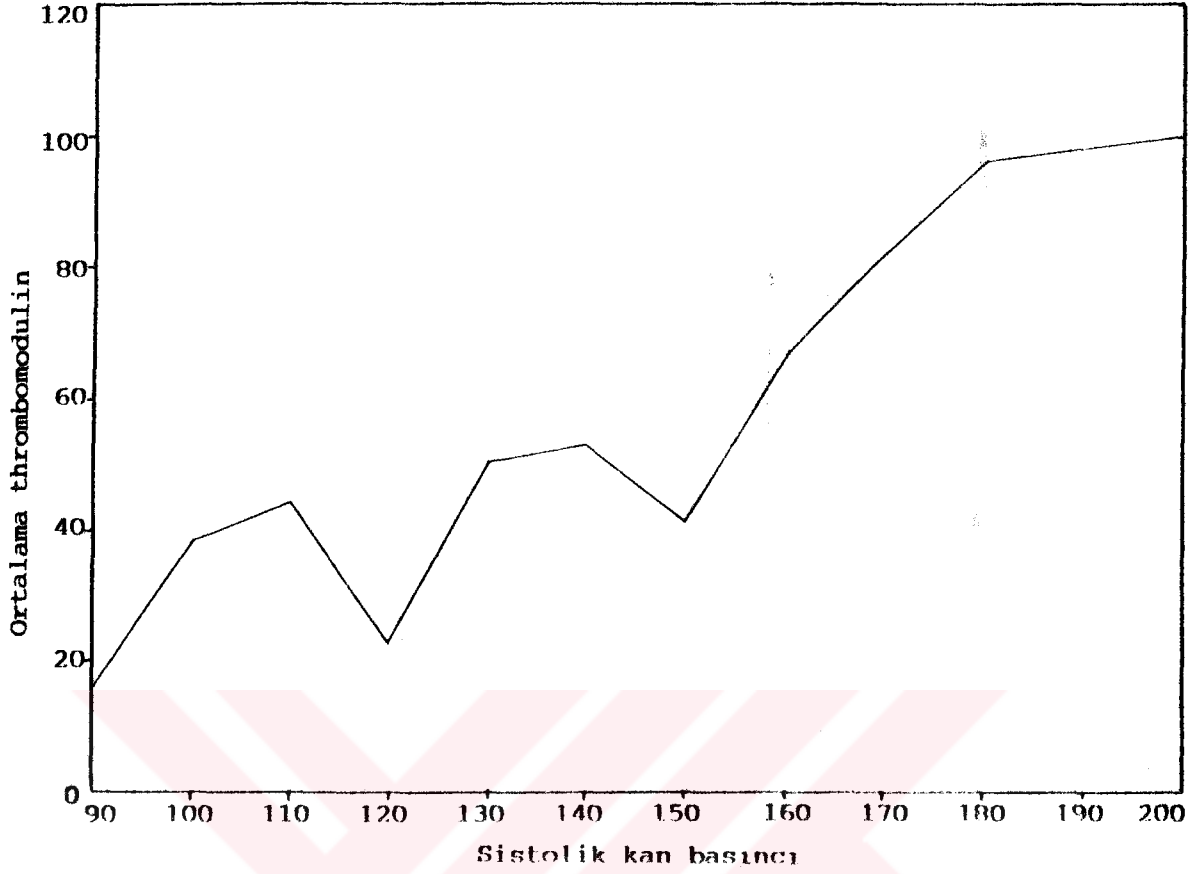
Serum thrombomodulin düzeyi ile proteinüri arasında pozitif bir korelasyon olduğu gözlemlendi ($r: 0.727, p<0.05$).

Olguların serum thrombomodulin düzeyleri ile serum ürik asit düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon vardı. Korelasyon katsayısı $r: 0.727, p<0.05$. Şekil 3'te thrombomodulin düzeyleri ile ürik asit düzeyleri arasındaki ilişki gösterilmiştir.

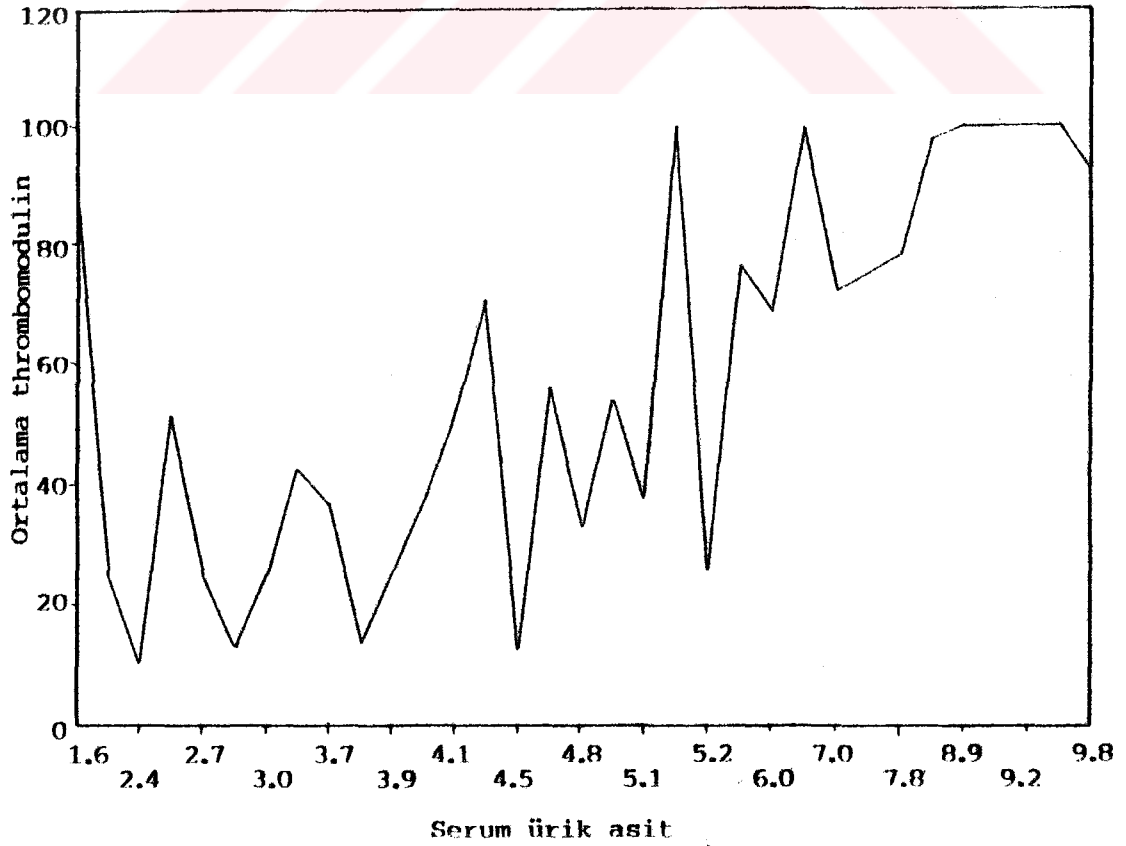
Olguların serum thrombomodulin düzeyleri ile serum kreatinin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Korelasyon katsayısı $r: 0.037$ ve $p>0.05$ (Şekil 4).



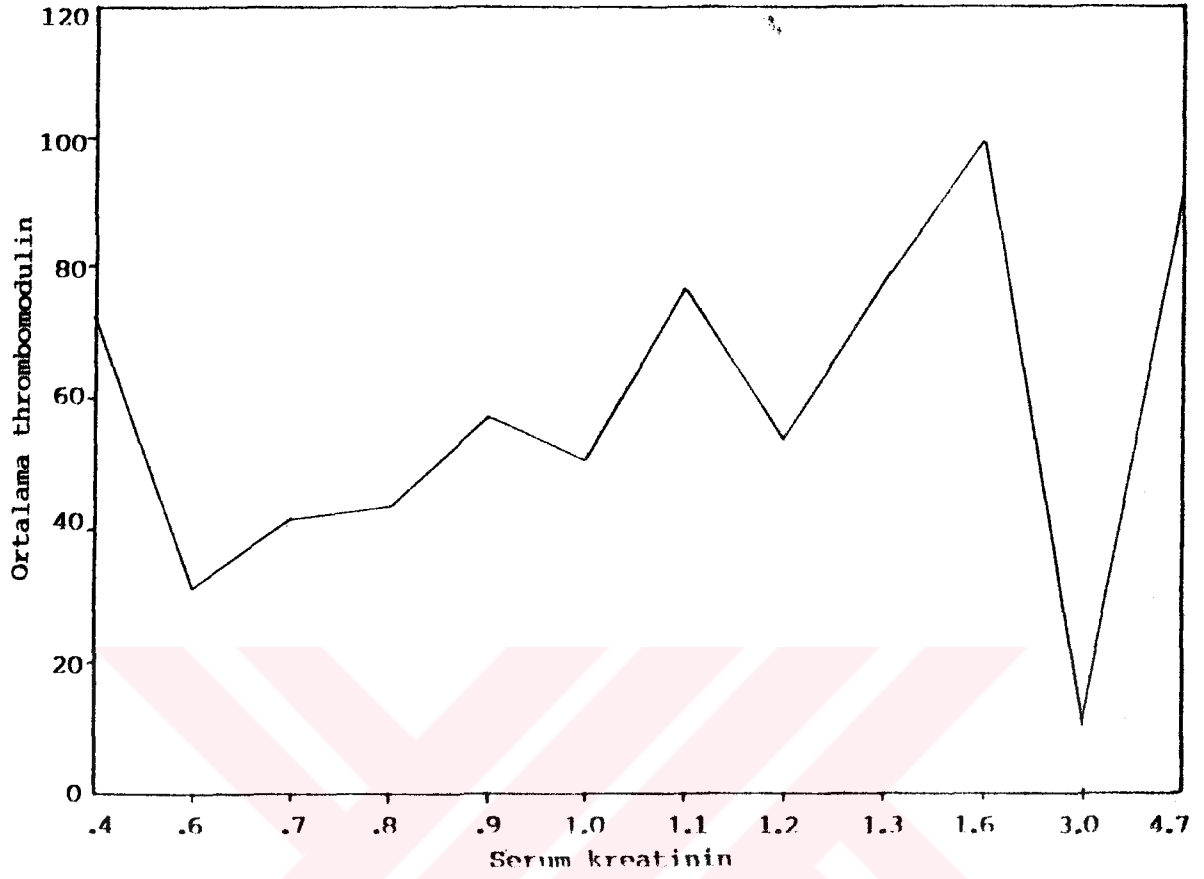
Şekil 1. Olguların thrombomodulin düzeyleri ile diastolik kan basınçlarının karşılaştırılması.



Şekil 2. Olguların thrombomodulin düzeyleri ile sistolik kan basınçlarının karşılaştırılması.



Şekil 3. Olguların thrombomodulin düzeyleri ile ürik asit düzeylerinin karşılaştırılması.



Şekil 4. Olguların thrombomodulin düzeyleri ile serum kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması.

TARTIŞMA

Preeklampsi bütün gebeliklerin %5-7'sinde gözlenir⁽⁶⁾. Preeklampitik hastaların yaklaşık %5'inde eklampsi gelişir⁽⁹⁾. Gelişmekte olan ülkelerde pre-eklampsi ve eklampsi anne mortalitesinin %30'undan sorumludur⁽¹⁰⁾. Dolayısıyla maternal mortalite ve morbidite en önemli sebeplerinden biri olan eklampsi ve preeklampsi aynı zamanda perinatal mortalite, fetal büyüme geriliği ve erken doğumun da önemli sebeplerinden biridir⁽²⁾.

Bu kadar önemli maternal ve fetal sonuçlara sebep olan preeklampsinin erken teşhisi, mümkünse önlenmesi ve progresinin durdurulması obstetrikte en önemli olaylardan biridir. Roberts ve arkadaşları preeklampsiyi bir endotel hücre hastalığı olarak tanımlamışlardır. Bu yazarlara göre hasara uğramış endotelden damar gevşetici ajanların sentezi azalmakta (Prostosiklin) damarı kasıcı ajanların yapımı ise (Thromboxan) artmaktadır. Dolayısıyla endotel hücre hasarının başlattığı değişiklikler preeklampsinin klinik sendromu ile sonuçlanan koagülasyon sisteminin disfonksiyonel hale gelmesi ve damar içi sıvının redistribüsyonuna yol açar⁽⁴⁻²⁶⁾.

Bir endotel yüzey glikoproteini olan thrombomodulin, endotel hücrelerinin harabiyetinin moleküler bir marker'ı olduğu tarif edilmiştir^(5,46).

Biz de bu görüşlerden yola çıkarak preeklampsi ve ağır preeklampsinin teşhisi ve progresinin belirlenmesi ve belki de erken teşhisinde önemli katkıda bulunacağı inancıyla serum thrombomodulin düzeylerini araştırdık.

Olguların diastolik kan basınçları ile thrombomodulin düzeyleri karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı bir korelasyon vardı. Diastolik kan basıncı arttıkça thrombomodulin düzeyi artmaktaydı (Şekil 1). Bu bulgularımız Hsu ve arkadaşlarının bulguları ile uyuşmaktaydı⁽⁴⁷⁾. Thrombomodulin düzeyinin diastolik kan basıncı arttıkça artması, endotel harabiyeti arttıkça vazokonstriktif maddelerin yapımının yükselmesi ve thrombomodulin salınımının artması ile izah edilebilir^(4,5,46).

Gruplar proteinürileri bakımından değerlendirildiklerinde olgular arasında anlamlı bir fark olduğu ve ağır preeklampsiye gidişte proteinüri miktarının arttığı gözlemlendi (Tablo I). Bu bulgularımız literatür bulgularıyla uyumludur.

Olgular hematokritleri açısından değerlendirildiklerinde (normal grup 33 ± 3 , hafif preeklampsi 34 ± 3.7 , ağır preeklampsi 35.3 ± 4.4) her üç grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu bulgumuz da Hsu ve arkadaşlarının bulguları ile uyumlu idi (Tablo I).

Gruplar serum kreatinin düzeyleri yönünden karşılaştırıldıklarında (kontrol grubu 0.8 ± 0.1 mg/dl, hafif preeklampsi 0.9 ± 0.15 mg/dl, ağır preeklampsi 1.1 ± 0.9 mg/dl), her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca serum kreatinin düzeyleri ile serum thrombomodulin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Bu bulgularımız Hsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki bulgular ile ters düşmektedir (Şekil 4).

Gruplar ürik asit düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında (kontrol grubu 3.4 ± 0.7 mg/dl, hafif preeklampsi 4 ± 1 mg/dl, ağır preeklampsi 7.2 ± 2.1 mg/dl), kontrol grubu ile hafif preeklampsi arasında anlamlı bir fark yoktu, ancak bu iki grup ile ağır preeklampsi arasında anlamlı bir fark vardır. Thrombomodulin düzeyi ile ürik asit arasında da anlamlı bir korelasyon vardı (Şekil 3).

Bizim bulgularımızda serum thrombomodulin düzeyleri (kontrol grubu 30.5 ± 16.7 ng/ml, hafif preeklampside 39.9 ± 18.4 ng/ml, ağır preeklampside 91.3 ± 13 ng/ml) arasında, kontrol grubu ile hafif preeklampsisi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı, ancak bu iki grup ile ağır preeklampsisi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. Bulgularımız Hsu ve arkadaşlarının bulguları ile uyumlu idi⁽⁴⁷⁾ (Tablo I).

Daha önceki çalışmalarda Von Willebrand factor ve plasminogen activator inhibitor type 1 in preeklampsisi hastalarında yükseldiği gösterilmiştir. Buna rağmen bu endotelial faktörlerin düzeyleri normalde biyolojik stimülasyonlara cevap olarak egzersizden sonra ve yaşla artmaktadır⁽⁴⁷⁾.

Thrombomodulin von Willebrand factor ve plasminogen activator inhibitor'e benzemez ve yalnızca endotel hasarından sonra soluble thrombomodulin olarak kana salgılanır^(5,46,47).

Bizim bulgularımızda ağır preeklampside serum thrombomodulin düzeyi önemli ölçüde yüksektir ve ürik asit ile anlamlı bir korelasyon gösterir (Şekil 3). Bu bulgu Hsu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadaki bulgu ile uyumludur⁽⁴⁷⁾. Bu bulgu ciddi vasküler endotelial hasarı yansıtmaktadır ve ağır preeklampsinin patolojisindeki endotel hasarının potansiyel önemini gösteren bir delildir.

SONUÇ

Bu çalışmada, ağır preeklampsinin teşhisi ve ayırıcı tanısına katkıda bulunmak için 20 kontrol grubu, 19 hafif preeklampsi ve 19 ağır preeklampsi hastasının serum thrombomodulin düzeyleri ve diğer biokimyasal parametrelerini tesbit ettik ve karşılaştırdık. Sonuç olarak;

- 1) Ağır preeklampside serum thrombomodulin düzeyleri, hafif preeklampsi ve kontrol grubuna göre önemli ölçüde (istatistiksel olarak anlamlı) yüksektir ($p < 0.05$),
- 2) Serum thrombomodulin düzeyi ile ürik asit düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon mevcuttur ($p < 0.05$),
- 3) Olguların diastolik kan basınçları ile thrombomodulin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon vardır ($p < 0.05$),
- 4) Serum thrombomodulin düzeyleri ile serum kreatinini arasında anlamlı bir korelasyon yoktur ($p > 0.05$).

Bu bilgiler ışığında; kan thrombomodulin düzeyinin, özellikle ağır preeklampside, hastalığın tanısı, tedavisi ve prognozunu belirlemede önemli bir parametre olduğu söylenebilir.

ÖZET

Çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Ocak 1994 - Mayıs 1994 tarihleri arasında yapıldı.

58 gebelik çalışma grubunun 28 tanesini normal gebeler (kontrol grubu), 19'unu hafif preeklampsi, 19'unu da ağır preeklampsi vakaları oluşturdu.

Çalışmaya alınan bütün vakalardan rutin idrar biokimyası, BUN, kreatinin, SGOT, SGPT, ürik asit, total protein, albumin, trombosit sayısı, Hb, Hct, beyaz küre, PT, PTT, fibrinojen ve serum thrombomodulin düzeyleri çalışıldı.

Serum thrombomodulin düzeyi ile serum ürik asit ve diastolik kan basınçları arasında anlamlı bir korelasyon vardı (r: 0.727, $p<0.05$, r: 0.591, $p<0.05$)

Serum thrombomodulin düzeylerinin ağır preeklampsi vakalarında hafif preeklampsi ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseldiği tesbit edildi ($p<0.05$).

Kan thrombomodulin düzeyinin özellikle ağır preeklampside hastalığın tanısı, tedavisi ve prognozunu belirlemede önemli bir parametre olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Worley RJ. Pregnancy-induced hypertension in: Danforth Obstetrics and Gynecology Ch 23, 6th ed, JB Lippincott Company, Philadelphia, 1990, pp: 489-515.
2. Joannel Stone, MD, Charles J, Lackwood risk factors for severe preeclampsia. Obstet Gynecol 1994; 83: 357-361.
3. Dekker GA. Prediction and prevention of pregnancy induced hypertension and disorders: A Clinical and Pathophysiologic Study (Thesis) Rotterdam: Erasmus university 1989 pp: 18-21.
4. James M, roberts MD, Robert N Taylor, Thomas. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 1200-1204.
5. By Shogo Takzno, Shigeru Kimura, Shinichi Ohdama and Nobuo Aoki, Blood, Vol 76, No 10, 1990; 00. 2024-2029.
6. Audrey F. Saftlas, PhD, David Rolson, PhD, Adele L. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 460-465.
7. Atrash HK, Koonin LM, Lawson HW, Franks AL, Smith JC. Maternal mortality in the United States, 1979-1986. Obstet Gynecol 1990; 76: 1055-1060.
8. Kelling JW, Mc Caw, Ashley DE, Goldin J. Maternal mortality in Jamaica: health care provision and causes of death. Int J Gynecol Obstet 1991; 35: 19-27.

9. Sibai BM. Preeclampsia-eclampsia in: Sciarra JJ, Ecshenbach DA, Deep R (eds): Gynecology and Obstetrics, Vol 2, Ch 51, Revised ed, Harper & Raw Publishers, Philadelphia 1985, pp: 1-10.
10. Gustaaf A, Dekker P, Herman P, van Geijn. Hypertensive disease in pregnancy, current opinion in Obstetrics Gynecology, Vol. 4, Number 1, February 1992; pp.10-28.
11. William C, Mabie MD, Baha M, Sibai MD. Hypertensive states of pregnancy in: Current Obstetric and Gynecologic, Diagnosis & Treatment 1991, pp: 373-383.
12. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a sever consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982, 142: 159-168.
13. Sibai BM, Taslimi MM, EL-Nazer A. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 501-509.
14. 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.
15. Arngrimsson R, Bjornsson S, Geirsson RT, Bjornsson H, Walker JJ, Snaedal G. Genetic and familial predisposition to eclampsia and preeclampsia in a defined population. Br J Obstet Gynaecol 1990, 97: 762-769.
16. Sibai BM. Immunologic aspects of preeclampsia. Clin Obstet Gynecol 1990; B9: 311-321.
17. Brown HL. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. Clin Obstet Gynecol 1991; 34: 17-26.

18. Branch WD. Antiphospholipid syndrome: laboratory concerns, fetal loss, and pregnancy management. *Semin Perinatol* 1991; 15: 230-237.
19. Branch WD, Andres R, Digre KB, Rote NS, Scott JR. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 541-545.
20. Rate WS, Coudle MR. Circulating immune complexes in pregnancy, preeclampsia and autoimmune disorders. *Am J Obstet Gynecol* 147: 267-275, 1983.
21. Redman CWG. Immunological factors in the pathogenesis of preeclampsia. *Contrib Mephrol* 1981; 25: 120-124.
22. Redman CWG. Current topic: preeclampsia and the placenta. *Placenta* 1991; 12: 301-308.
23. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Ressa A, Tiltman A, Vercruyssel, Van Assche A. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1991, 98: 648-655.
24. Dewolf F, Robertson WB, Brosens L. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 123: 164-168, 1975.
25. Den Ouden M, Cohen-Overbeek TE, Nladimiroff JW. Uterine and fetal umbilical artery flow velocity waveforms in normal first trimester pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 716-719.
26. Kiyomi Tsukimori, Hirotaka Maeda, Masao Shingu, Takashi Koyanagi. The possible role of endothelial cells in hypertensive disorders during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 229-233.

27. Fitzgerald DJ, Rockl W, Murray R, Mayo G, Fitzgerald GA. Thromboxane A2 synthesis in pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1990; 335: 751-754.
28. De Jong CLD, Dekker GA, Sibai BM. The renin angiotensin-aldosterone system in preeclampsia: a review *Clin Perinatol* 1991; 18: 683-711.
29. Dekker GA, Kraayenbrink AA. Endothelial vasoactive mediators in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 164: 276.
30. Brown Cel, Gant NF, Cox K, Spitz B, Rosenfeld CR, Magness RR. Relationship of angiotensin II pressor responses, circulating eicosanoids, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1853-1861.
31. Dekker GA, Kraayenbrink AA, Zeeman GG, Van Kamp GJ. Increased plasma levels of the novel vasoconstrictor peptide endothelin in severe preeclampsia. *Eur J Obstet gynecol Reprod Biol* 1991, 40: 215-220.
32. Ahoks RA, Mercer BM, Sibai BM. enhanced endothelium derived relaxing factor activity in pregnant spontaneously hypertensive rats. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 164: 242.
33. Myatt L, Brewer A, Brockman DE. The action of nitric oxide in the perfused human fetal-placental circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 164: 687-692.
34. Magness RR. endothelium-derived vasoactive substances and uterine blood vessels *semin. Perinatal* 1991, 15: 68-78.
35. Fried G, Samuelson U. Endothelin and neuropeptide are vasoconstrictors in human uterine blood vessels. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1330-1336.
36. Holst N, Oian P, Aune B, Jenssen TG, Barhol PG. Increased plasma level of vasoactive intestinal polypeptide in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 803-806.

37. Dekker GA, Kraayenbrink AA, Zeeman GG, Van Kamp GJ. Increased plasma level of the novel. Vasoconstrictor peptide endothelin in severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 40: 215-220.
38. Taylor RN, Varma M, Teng NH, Roberts JM. Women with preeclampsia have higher plasma endothelin levels than women with normal pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1675-1677.
39. Tulenko T, Schneider J, Floro C, Sicilla M. The in vitro effect on arterial wall function of serum from patients with pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 817-823.
40. Friedman SA. Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet gynecol* 1988; 71: 122-137.
41. Cunningham FG, Mc Donald PC, Gant NF. Hypertensive disorders in pregnancy in: *Williams Obstetrics*, 18th ed. Prentice / Hall International Inc Connecticut, 1990; pp. 651-678.
42. Page EW, Christlanson R. The impact of mean arterial pressure in the middle trimester upon the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 125: 740-742, 1976.
43. By edward M Conway, Barbara Nowakowski. Biologically active thrombomodulin is synthesized by adherent synoural fluid cells and is elevated in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis blood 1993, vol. 81, no. 3 pp. 726-733.
44. Hoyu Takahashi, Masaharu H, Ken W, Wataru T. Circulating thrombomodulin in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J of Hematology* 1991; 38: 174-177.

45. Curtis L Collins, Nelson G, Robert S, Christine D. Thrombomodulin expression in malignant pleural mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma. Am J of Pathology 1992; vol. 141, pp. 827-833.
46. Hidemi Ishii and Philip W. Majerus thrombomodulin is present in human plasma and urine. J Clin Invest 1985; Vol. 76, 2178-2181.
47. Chaur-Dong Hsu, Brian Iriye, Timothy RB. elevated circulating thrombomodulin in severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 148-149.
48. Akira Tanaka, Hidemi Ishii, Sayuri Hiraishi, Mutsuyoshi Kazama, Hidenori Maezaja. Increased thrombomodulin values in plasma of diabetic men with microangiopathy. Clinical Chemistry 1991; vol. 37, No. 2, 269-272.
49. Atsuhisa Tamura, Osamu Matsubara, Kazunori Hirokawa, Nobuo Aoki. Detection of thrombomodulin in human lung cancer cells. Am J of Pathology 1993; Vol 41, pp. 79-85.