



T.C
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PREEKLAMPTİK VE EKLAMPTİK HASTALARDA
PROKALSİTONİN VE ENDOTELİN -1 DÜZEYLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sultan BUĞDAY

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Yasemin YILDIRIM

MANİSA - 2010

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇ KAPAK.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	III
RESİM VE TABLO LİSTESİ.....	IV
TEŞEKKÜR	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.GEBELİKTE HT.....	8
2.1.1.PREEKLAMPSİ.....	9
2.1.2.EKLAMPSİ.....	24
2.1.3. HELLP SENDROMU.....	25
2.2.PROKALSİTONİN.....	29
2.3.ENDOTELİN 1.....	33
2.4.UMBLİKAL DOPLER.....	34
2.5. UMBLİKAL ARTER KAN GAZI ve APGAR SKORLARI.....	35
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
4.BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR.....	47
7. KAYNAKLAR.....	48

KISALTMALAR

CT	Kalsitonin
ProC	Prokalsitonin
ADM	Adrenomedullin
TNF	Tümör Nekroz Faktör
NO	Nitrik Oksit
ET	Endotelin
S/D	Sistol/Diastol
PI	Pulsatilite İndeksi
IFN	İnterferon
RI	Rezistans İndeksi
IL	İnterlökin
RAAS	Renin Angiotensin Aldosteron Sistemi
GFR	Glomerul Filtrasyon Hızı
IUGR	İntrauterin Gelişme Geriliği
DIC	Dissemine İntravasküler Koagülopati
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
H2O2	Hidrojen Peroksit
PGF	Plasental büyüme faktör
NK	Doğal Öldürücü Hücreler
CSF	Koloni Stimüle Edici Faktör
PGI2	Prostasiklin
MgSO4	Magnesium Sülfat
SOD	Süperoksit Dismutaz
GMP	Guanozin Monofosfat
GTP	Guanozin Trifosfat
sFlt1	Soluble fms-like Tyrosine Kinaz-1

TABLO LİSTESİ

Tablo 1	Preeklampsi Etyolojisi ile İlişkili Kuramlar	7.sf
Tablo 2	Gebelikte Hipertansiyon Sınıflaması	10.sf
Tablo 3	Preeklampside Öngörülen Başlıca Risk Faktörleri	11.sf
Tablo 4	Ağır Preeklampsi Kriterleri	11.sf
Tablo 5	Sibai HELLP Sndromu Tanı Kriterleri	26.sf
Tablo 6	Preeklampsi, Eklampsi ve Kontrol Gruplarında Yaş, Sistolik T/A, Diastolik T/A, Doğum Haftası ve Doğum Kilosu	40.sf
Tablo 7	Preeklampsi, Eklampsi ve Kontrol Gruplarında Prokalsitonin ve Endotelin -1 Düzeyleri	40.sf
Tablo 8	Preeklampsi, Eklampsi ve Kontrol Gruplarında Umblikal Arter PI, UA pH, APGAR 1 ve APGAR 5 Değerleri	41.sf

ŞEKİL, RESİM VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1	Angiotensin Reseptör Otoantikorlarının Etkileri	9.sf
Şekil 2	Preeklampsi Patofizyolojisinde Endotel Hasarının Önemi	15.sf
Şekil 3	VEGF' nin Preeklampsi Patofizyolojisindeki Etkisi	17.sf
Şekil 4	Sitokinlerin Preeklampsi Oluşum Mekanizmasına Etkileri	22.sf
Şekil 5	Prokalsitonin Aminoasit Dizilimlerinin Şematik Görünümü	31.sf
Resim 1	Trofoblast İnvazyonu	5.sf
Resim 2	Spiral Arteriollere Trofoblast İnvazyonu	6. sf
Resim 3	Normal ve Yetersiz Trofoblastik İnvazyon	13.sf
Grafik 1	Preeklampsi, Eklampsi ve Kontrol Gruplarında Prokalsitonin ve Endotelin -1 Düzeyleri	41.sf

TEŐEKKÖR

Çalıőmamı yönlendiren ve destekleyen danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Yasemin YILDIRIM' a, eğitimimde emeği geçen ve bize huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Başkanımız Sayın Prof. Dr. Faik Mümtaz KOYUNCU' ya, her konuda desteğini hissettiğim, aynı zamanda asistan sorumlumuz olan Sayın Prof. Dr. Semra ORUÇ KOLTAN' a, özellikle tez çalıőmamda büyük emek harcayan Sayın Prf. Dr. Kemal KUŞÇU' ya ve tüm hocalarıma, çalıőmamın labaratuvar aşamasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Ahmet VAR' a ve çalışma arkadaşlarıma, bu süreçte hiçbir fedakarlıktan kaçınmaksızın yanımda olan eşime ve aileme içtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız; preeklampsi, eklampsi ve kontrol grubunda prokalsitonin (ProC) ve endotelin -1 (ET -1) düzeylerini karşılaştırarak preeklampsi etyopatogenezindeki rollerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: 01/02/2009 -01/10/2009 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine yatırılan başka metabolik problemi bulunmayan, >38 C ateş ve lökositozu olmayan 22 preeklampsi, 5 eklampsi ve 22 normal gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Plazma ET -1 düzeyleri ELİSA, ProC düzeyleri ise ELFA yöntemiyle değerlendirildi. Normal doğum yapan hastaların travayı başladığında, sezaryen olanların ise ameliyathaneye çıkmadan hemen önce umbilikal dopler değerlendirmeleri yapıldı. Doğum sonrası umbilikal arter pH'ı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları rutin olarak değerlendirildi. Prokalsitonin değerleri ile Apgar 1. dakika skorları karşılaştırıldı.

Bulgular: Preeklampsi ve eklampsi grubunda kontrole göre ProC düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Gruplar arasında ET -1 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Apgar 1. dakika değerleri eklampsi grubunda preeklampsi ve kontrole göre; preeklampsi grubunda ise kontrole göre daha düşük olarak değerlendirildi. Prokalsitonin yüksekliği olan grupta Apgar 1. dakika değerleri düşük değildi.

Sonuç: Eklampsi ve preeklampsi grubundaki ProC yüksekliği, etyopatogenez de inflamatuvar faktörlerin yer aldığını ve bakteriyel sepsis açısından yüksek duyarlılık ve özgünlükle kullanılan ProC'in preeklampsi için bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Endotelin -1 düzeylerinin eklamptik ve preeklamptiklerde artmaması, bize bu hastalıkta etyolojik değil tamamlayıcı rolü olduğunu düşündürmektedir. Prokalsitonin yüksekliğinin kötü fetal durumla ilişkisi olmadığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, Eklampsi, Prokalsitonin, Endotelin -1

ABSTRACT

Objective: To compare the levels of procalcitonin (ProC) and endothelin -1 (ET -1) in preeclampsia, eclampsia and control group patients to evaluate their role in ethiopathogenesis.

Materials and Methods: In this study 22 preeclamptic, 5 eclamptic and 22 healthy pregnant women who attended the clinic of Obstetrics and Gynecology of Celal Bayar University Faculty of Medicine between 01/02/2009 and 01/10/2009 and who did not have metabolic problems, no fever above 38 °C, and no leucocytosis were included. Plasma ET -1 was evaluated by ELISA, ProC was evaluated by ELFA method. Umbilical artery doppler was performed at the beginning of labor in vaginal birth patients and just before the operation in cesarean section patients. After birth umbilical artery blood pH and Apgar scores at minutes 1 and 5 were recorded. Procalcitonin values were compared to Apgar score at minute 1.

Results: The levels of ProC was significantly higher in the preeclampsia and eclampsia groups when compared to the control group. There was no significant difference between groups for ET -1 levels. Apgar scores at minute 1 were lower in the eclampsia group compared to preeclampsia and control group and lower in the preeclampsia group compared to the control group. Apgar scores for minute 1 were not low in the group with high procalcitonin levels.

Conclusion: The high levels of ProC in the preeclampsia and eclampsia group shows that an inflammatory process takes place in the ethiopathogenesis and ProC which is used in bacterial sepsis with high sensitivity and specificity may be used as a marker for preeclampsia. Endothelin -1 has not increased in preeclampsia or eclampsia which points out that it has not an etiologic but a supplementary role. A negative fetal outcome has been associated with high levels of procalcitonin.

Key words: Preeclampsia, Eclampsia, Procalcitonin, Endothelin -1.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Obstetrik tanı ve tedavideki gelişmelere karşın gebeliğin hipertansif hastalıkları gelişmiş ülkelerde maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (1). Erken tanı ve uygun yönetim maternal ve neonatal olumsuz sonuçları düzeltebilir.

Yıllardır süren araştırmalara karşın gebeliğin hipertansif hastalıklarının patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte patogenez, önleme ve yönetimde birçok gelişmeler olmuştur. Preeklampsi etyopatogenezinde;

- 1.Endotelyal Disfonksiyon
- 2.İnflamatuar Olaylar
- 3.Oksidatif Stres
- 4.Renin Angiotensin sistemindeki dengesizlikler

suçlanmaktadır. Tüm bunların sonucunda vazokonstrüksiyon olur ve kan basıncı yükselir. Normal gebelikte periferik vazodilatasyon sonrası total vasküler direnç ve arteriyel kan basıncı azalır. Gebelik boyunca uteroplental kan akımı yaklaşık on kat artar. Preeklampside temel patoloji, maternal spiral arteriollerde trofoblastik invazyonun yetersiz veya hiç olmaması sonucu uteroplental ve sistemik dolaşımda endotel hasarı ve anormal plasantasyon sonucunda yetersiz kanlanma oluşmasıdır.

Normal gebelik kontrollü inflamatuvar durumdur ve bu sistemik inflamatuvar durumun preeklampside daha da arttığı rapor edilmiştir (2). Preeklampside endotelyal hasarı başlatan özgün faktörler bilinmemesine karşın; nötrofiller, trombositler ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu görülür. İnflamatuar hücreler preeklampside aktive olurlar ve vasküler hasar etrafında toplanırlar. Bu inflamatuvar durum, preeklampside görülen endotel disfonksiyonu, trombotik ve metabolik bozukluğa katkıda bulunur (3). Normal gebelikte, Th1 (hücreli immünite) ve Th2 (humoral immünite) sitokinleri dengededir. Başlangıçta Th2 sitokinleri egemen iken, gebeliğin sonlarına doğru Th1 sitokinleri baskın hale gelirler. Bu durum anormal olduğunda preeklampsinin de içinde bulunduğu kötü gebelik sonuçlarına yol açan yoğun inflamatuvar sitokin üretimi olur (4). Preeklampsi de

interlökinler (IL), tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- α) ve CRP gibi pek çok inflamatuvar faktör seviyesinin değiştiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Prokalsitonin (ProC), moleküler ağırlığı 13 kDa olan, 116 aminoaside sahip şiddetli infeksiyon ve inflamasyonlarda erken yükselen bir belirteçdir. Sitokinlerden IL -6 ve TNF- α ile güçlü bir bağlantısı varken, IL -8 ve IL -10 ile yoktur. Ayrıca infeksiyon için lökosit sayımı, vücut sıcaklığı ve CRP'den daha değerlidir (5). İnsanlarda çok sayıda kalsitonin (CT) peptid vardır. Bunlar; prokalsitonin (proC), adrenomedullin (ADM) ve CT gene related peptid (CGRP) olarak bilinir. ADM ve CGRP (6), proC (7) vazodilatatör etkiye sahiptir. ADM güçlü vazorelaksasyon yapar, diüretik ve natriretiktir. Hipertansif hastalarda, kan basıncını kontrol etmek için düzeyi yükselir. Gerçekten de preeklampsili hastalarda ADM düzeyi normal gebelere göre anlamlı olarak artmış ve bu artış preeklampsinin derecesi ile doğru orantılı bulunmuştur (6). şimdiye kadar ProC ve preeklampsisi ile ilgili yapılan iki çalışmada, ProC'in özellikle ağır preeklampsili olgularda yükseldiği gösterilmiştir (8,9). Bizim bu çalışmadaki birincil amacımız, ProC'in preeklampitik ve eklampitik olgularda nasıl etkilendiğini görmek ve bu etkilenmenin fetal iyilik durumunu belirlemede kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır.

Vasküler endotel, sağlıklı bir yetişkinde yaklaşık 1,5 kg ağırlığındadır ve yüzeyi sürekli olarak inflamatuvar mediatörler, humoral faktörler ve gerim değişiklikleri ile karşılaşır. Arter ve arteriollerin bazal tonusu, endotel hücrelerinden düzenli nitrik oksit (NO) salınımına bağlıdır. Endotel disfonksiyonu; NO salınmasındaki azalma, yıkımın artması veya vazokonstrüktör mediyatörlerin salınmasındaki artış sonucu endotele bağlı vazodilatasyonun bozulması olarak tanımlanabilir. Ayrıca, endotel disfonksiyonunda hücreyel adezyon moleküllerinin ekspresyonu artar ve antikoagülan özellik kaybolur (11). Endotelin-1 (ET -1); NO etkilerine zıt olarak, ET reseptörleri ile sistemik ve koroner damarlarda güçlü vazokonstrüksiyona, monosit adezyon artışına, makrofaj aktivasyonuna, vasküler düz kas proliferasyonu ve göçüne sebep olur (12). Endotelyal hücrelerden bir vazokostrktr peptid olarak üretilen ET -1'in serum düzeylerinin preeklampside artıp artmadığı hala tartışmalı bir konudur. Pek çok çalışmada ET -1 serum düzeylerinin gebeliğe bağlı hipertansiyonda arttığı bulunmuştur. Khetsuriani ve ark, ET -1 düzeylerini normal gebelere göre %71 oranında artmış olarak bulmuşlar ve ET -1' in preeklampsideki düşük plasental perfüzyonu kompanse etmek için arttığını iddia etmişlerdir (13). Ancak, ET -1 düzeylerinin preeklampside artmadığını söyleyen çalışmalar da vardır. Yohko Nagai ve ark preeklampitik ve normal gebelerin böbrek biopsi rneklelerinde ET -1 değişikliklerini immünohistokimyasal yöntemle incelemiş, glomerul hücrelerinde her iki grupta da ET -1

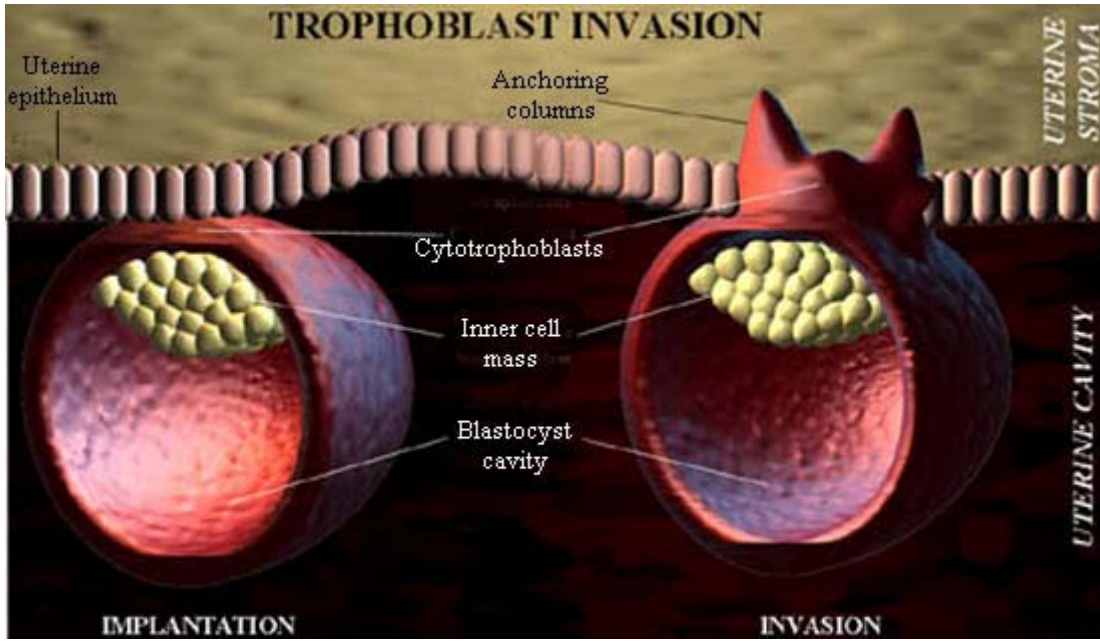
üretimini azaldığını ve bu duruma gebeliğin kendisinin yol açtığını belirtmişlerdir (14). Bizim bu çalışmada ikincil amacımız; preeklampsi, eklampsi ve kontrol gruplarında ET -1 düzeyleri açısından fark olup olmadığını araştırmaktır.

Yenidoğanın morbidite ve mortalitesini değerlendirmek amacıyla, doğum sırasında bazı yöntemler kullanılır. APGAR skorlaması yenidoğanın klinik durumunu hızlıca değerlendirmek için 1950'lerden beri kullanılan klasikleşmiş bir yöntemdir. Ancak öznel bir yöntem olması bilim dünyasını daha nesnel ve daha güvenilir yöntemler aramaya yöneltmiştir. Bu nedenle son zamanlarda umblikal arter kan gazı değerleri fetal oksijenasyon ve asit-baz dengesini gösteren daha güvenilir ve nesnel bir yöntem olarak karşımıza çıkar. Uteroplental yetmezlik durumunda fetal metabolik asidemi olacağı bildirilmiştir (15). Biz de çalışmamızda tüm olgularımızda rutin olarak baktığımız Apgar skorları ve umblikal arter pH değişikliklerini değerlendirdik.

Hipertansiyonla komplike gebeliklerde plasentanın intervillöz perfüzyonundaki kısıtlamalar bilinmektedir. Noninvaziv bir yöntem olan dopler ultrasonografi ile uterin ve umblikal dolaşım hakkında önemli bilgiler elde edilebilir. Hipertansiyonla komplike gebeliklerde, umblikal arter dopler dalga formlarında anormallikler belirlenmiş ve bunun kötü fetal prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Umblikal arter kan akım hızı paternindeki değişiklikler plasental vasküler direnci ve fetoplental perfüzyondaki değişimleri yansıtır. Preeklampsik gebeliklerde, tam oluşmamış trofoblastik invazyon sonucunda plasentasyon eksik kalır ve yüksek dirençli bir sistem oluşur. Bunun sonucunda hem uterin hem de umblikal arter kan akımında anormallikler gözlenir. Uteroplental yatakta direnç artışı, diastolik akımdaki azalma nedeniyle indeks değerlerinde (S/D, PI, RI) artışa yol açar (17). Biz de çalışmamızda, fetusun iyilik durumunu dopler ultrasonografi ile değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

Perinatal ve maternal mortalite oranı bir toplumun sağlık düzeyini gösteren güvenilir bir ölçümdür. Bu mortalite oranları ülkeden ülkeye ve aynı ülke içinde bölgeden bölgeye önemli farklılıklar gösterebilir. Perinatal mortalite nedenleri arasında preeklampsi, erken doğum, intrauterin gelişme geriliği (IUGG) önde gelen sebepleri oluşturur. Hipertansiyon gebe kadınlarda maternal-fetal morbidite ve mortalite riskini artırdığından dolayı özel bir öneme sahiptir.



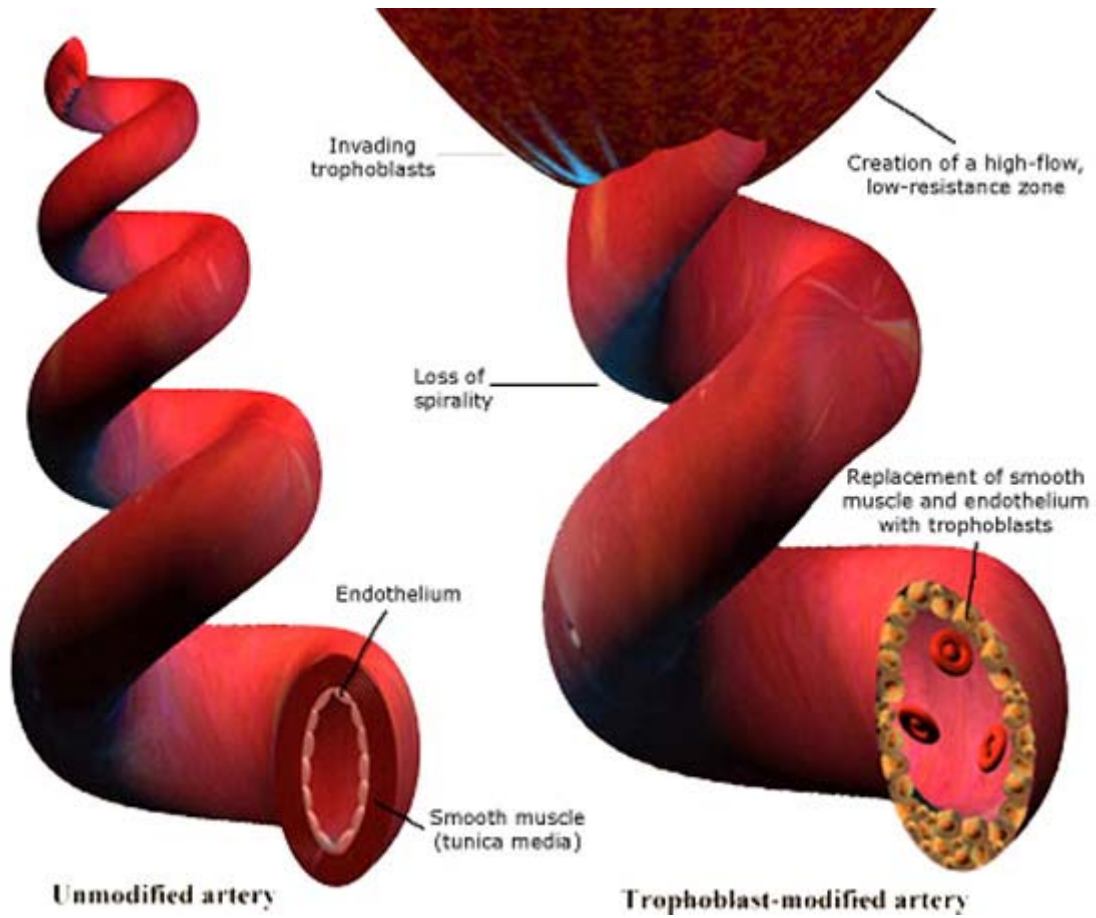
Resim 1: Trofoblast İnvazyonu

Gebelik boyunca, uteroplazental kan akımı ortalama olarak on kat artar. Bu kan akımındaki artış, uteroplazental yataktaki damarların dilatasyonu ile sağlanır. Gebelikte, uterin vasküler sistem gebeliği desteklemek için çok büyük değişikliklere uğrar. En önemlisi uteroplazental yataktaki dinamik değişikliklerdir. Fetomaternal kan akımı düşük dirençli, düşük basınçlı ve yüksek akımlı bir dolaşım sistemidir (Resim 1). Erken gebelik haftasında trofoblastik hücreler, spiral arteriollere invaze olarak düşük dirençli damarlar oluştururlar. Ekstravillöz sitotrofoblastlar, maternal spiral arterlerdeki düz kas

hücrelerinin yerine geçer ve böylece bu damarların adrenerjik denervasyonu meydana gelir. Bu yapı değişikliği ile spiral arterioller, yüksek dirençli damar yapısından düşük dirençli damar yapısına dönüşürler (Resim 2). Trofoblastların damar duvarında meydana getirdikleri değişiklikler iki aşamada olur:

1-Primer trofoblastik invazyon: 6 -8. gebelik haftasında başlar ve 10-12. gebelik haftasında sonlanır. Bu aşamada sitotrofoblast invazyonu spiral arterlerin desidial segmentlerine ulaşır.

2-Sekonder trofoblastik invazyon: 14. gebelik haftasında başlar ve 16 -18. gebelik haftasında tamamlanır.



Resim 2: Spiral Arterlere Trofoblast İnvazyonu

Sitotrofoblastlar interstisyel invazyon olarak damar çeperi ile desidial doku arasında invazyon yaparlar. Böylece spiral damarların myometrial segmentlerindeki düz kas tabakasının yerini fibrin materyali alır. Sekonder trofoblastik invazyon ile spiral arterler yüksek kapasiteli, düşük dirençli uteroplental arterlere dönüşürler (18). Böylece kan

basıncı düşük olmasına karşın fetusa ve uteroplasental yatağa giden kan akımı artar. İlerleyen gebelik haftalarında fetus ve plasentanın büyümesine bağlı olarak kan akımı gereksinimi artar ve bu artış spiral arteriollerdeki fizyolojik değişiklikler ile sağlanır.

Preeklampsi patofizyolojisinde pek çok neden öne sürülmektedir. Patofizyolojide plasental iskemi, generalize vazospazm, pıhtılaşma sisteminin anormal aktivasyonu, vasküler endotelial disfonksiyon, anormal NO ve lipid metabolizması ile çeşitli sitokinlerin salınması suçlanır (19). Gebelikte hemostaz aktivasyonu söz konusu iken, preeklampsi endotel hücre disfonksiyonu, trombosit ve lökosit aktivasyonu ile karakterize bir durumdur (20).

Preeklampsinin etyolojisi hakkında birçok kuram öne sürülmesine karşın bunların çoğu zaman içinde doğrulanamamıştır. Halen gündemde olan bazı kuramlar tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1: Preeklampsi Etiyolojisi İle İlişkili Kuramlar

Anormal Trofoblastik İnvazyon
Koagülasyon Anormallikleri
Vasküler Endotel Hasarı
Kardiovasküler Uyumsuzluk
İmmünolojik Olaylar
Genetik Yatkınlık
Diyet Eksiklikleri ve Fazlalıkları

Normal Gebelikte Kan Basıncı Düzenlenmesi ve Hemodinamik Değişiklikler

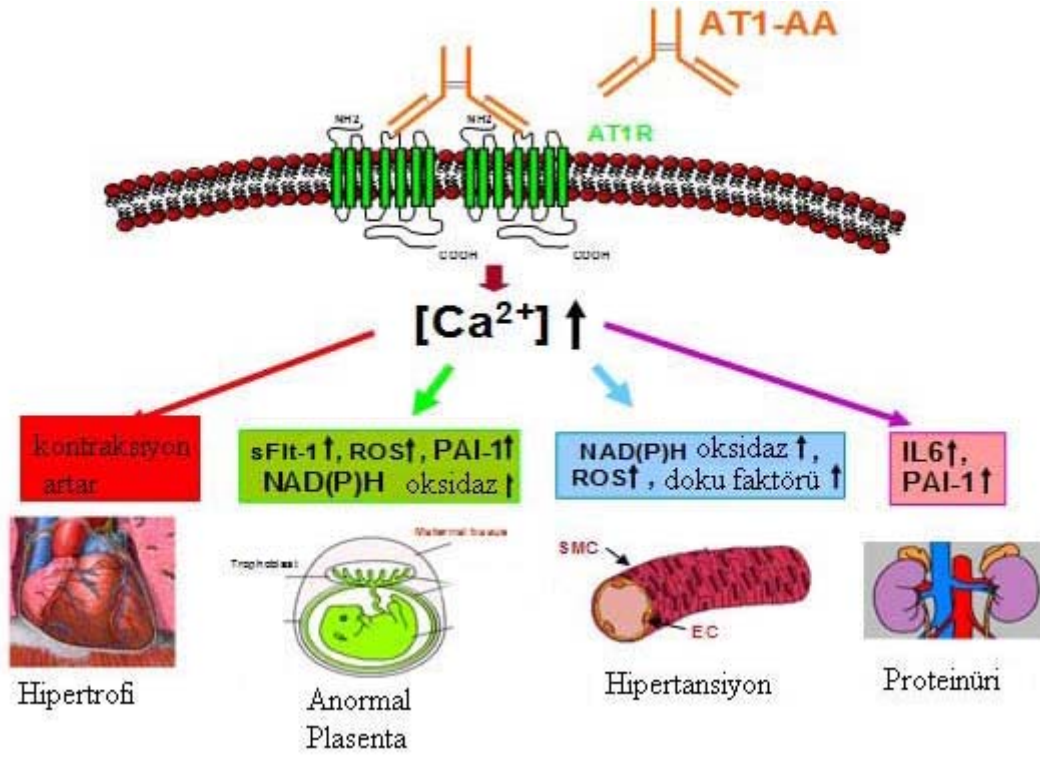
Gebelik sırasında kalp debisi %30-50 artar ve bu artışın %50'si sekizinci gebelik haftasında olur. Kalp debi artışı üçüncü trimester sonuna kadar giderek yavaşlayarak sürer. Debi artışına bağlı olarak vuruş hacmi ve kalp atım hızı da artar. Kalp atımı, beşinci gebelik haftasında artmaya başlar ve otuzikinci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

arasında olur ve terme doğru normal değerine gelir. Normal gebelikte östrojen ve progesteron artışları, eikosanoid sistem ve renin anjiotensin-aldosteron sisteminde (RAAS) aktivasyon olur. Renin artışı tuz ve sıvı retansiyona yol açar. Böylece, plazma hacminde %40 ve buna bağlı olarak glomerüler filtrasyon oranında (GFR) %30 -50 oranında artış görülür (21). Vasküler tonus ve kan basıncı düzenlenmesinde RAAS önemli rol oynar. Glomerüler afferent arteriollerin giriş yerleri yakınındaki kan basıncına duyarlı jukstaglomerüler hücreler ve Henle kulpu yakınlarındaki osmotik basınca duyarlı makula densa hücreleri jukstaglomerüler apparatus olarak adlandırılır. Bu bölgeden renin salgılanır ve hipovolemi, hiponatremi gibi renal perfüzyon basıncının azaldığı durumlarda salınımı artar. Anjiotensin II, renin ve β 2 sempatomimetiklerin salınımını antidiüretik hormon (ADH) inhibe eder. Renin, başlıca karaciğerde sentezlenen inaktif protein olan anjiotensinojeni inaktif bir protein olan anjiotensin I'e çevirir. Anjiotensin I, plasenta kaynaklı ve çeşitli dokularda bulunan anjiotensin konverting enzim ile aktif form olan anjiotensin II'ye dönüşür. Anjiotensin II, bilinen en güçlü vazokonstriktör protein olup arteriol ve prekapiller sfinkterlere güçlü etkilidir. Aldosteron salınımını uyararak böbreklerden sodyum tutulumunu sağlar. Böylece hipertansif etkisi yanında antidiüretik etkiyi sağlamaktadır. Plasentada iki adet RAAS sistemi vardır:

1-Fetal kaynaklı plasental doku

2-Maternal kaynaklı plasental doku – Desidua

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



Şekil 1: Angiotensin Reseptör Otoantikörlerinin Etkileri

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

2.1.GEBELİKTE HİPERTANSİYON

Hipertansiyon, gebelikte en sık rastlanan medikal problemdir. Gebelikte görülen hipertansiyonun sınıflaması ve terminolojisi halen tartışılmaktadır. “National Institutes of Health” çalışma grubunun hazırladığı sınıflamaya göre gebelikte hipertansiyon tablodaki gruplara ayrılarak incelenir.

Tablo 2: Gebelikte HT Sınıflaması

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

2.1.1.PREEKLAMPSİ

Preeklampsi, gebeliklerin %2-7'sinde rastlanılan, nedeni tam olarak ortaya konamamış, gebeliğe özgü bir hastalıktır. Maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Anne ve fetus bir arada etkilenir; annede renal, hepatik, serebral ve koagulasyon sistemlerinde bozukluklara; fetus da ise gelişme geriliği, fetal distress, erken doğum ve fetal ölüme neden olabilir. Hastalık tablosunu gebeliğin kendisi oluşturur. Hastalığın oluşması için fetus ve uterus gereksinim yoktur, ancak plasenta zorunludur. Preeklampsi, sadece insan gebeliklerinde ortaya çıkan bir hipertansiyon formudur ve çoğunlukla primigravidalarda görülen multisistemik bir hastalıktır. Genellikle doğumdan sonra bulguları kaybolur (22).

Tablo 3: Preeklampside öngörülen başlıca risk faktörleri

Nulliparite
Çoğul gebelik
Obezite
Aile hikayesi
Önceki gebelikte preeklampsi hikayesi olması
18-24. gebelik haftaları arasında anormal uterin doppler kan akımı
Pregestasyonel diabetes mellitus
Kronik hipertansiyon
Vasküler ve konnektif doku hastalıkları, nefropati
Antifosfolipid antikor sendromu
>35 yaş
Afrika- Amerikan ırkı

Preeklampsinin Sınıflandırılması

Preeklampsinin iki formu vardır:

1-Hafif preeklampsi

2-Ağır preeklampsi

Hafif Preeklampsi Kriterleri :

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

Tablo 4: Ağır Preeklampsi Kriterleri (2002 ACOG)

KB \geq 160/110 mmHg
Proteinüri \geq 5gr/24 saat veya 6 saat aralık ile rastgele alınan iki idrar örneğinde \geq +3
Oligüri: 500ml/24 saat veya daha az
Serebral veya görsel rahatsızlıklar
Pulmoner ödem veya siyanoz
Epigastrik veya sağ üst kadran ağrısı
Karaciğer fonksiyon testlerinin bozulması
Trombositopeni
IUGG

Hipertansiyon ve glomerüler endotelyal hasar proteinüriye neden olur. Azalmış intravasküler ozmotik kolloid basınç intravasküler sıvı kaybını artırır. Tüm bunların sonucunda hematokrit yükselmesiyle kendini gösteren hemokonsantrasyon, endotelyal bölgelerde aşırı trombosit kaybı ile trombositopeni ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu ile dissemine intravasküler koagülopati (DIC), mikrovasküler sahalarda pıhtılaşma sisteminin presipitasyonu, soluble fibrin monomerlerinin üretimi ile mikroanjiopatik hemoliz ve serum laktat dehidrogenaz enzim düzeylerinde artış görülebilir. Serebral ödem, vazokonstriksiyon ve kapiller endotelyal hasar, hiperrefleksi, klonus, konvülsiyon veya hemorajiye sebep olabilir. Hepatik ödem ve/veya iskemi serum transaminazlarının yükselmesine, Glisson kapsülünün gerilmesine ve buna bağlı sağ üst kadran ağrısına neden olabilir (23).

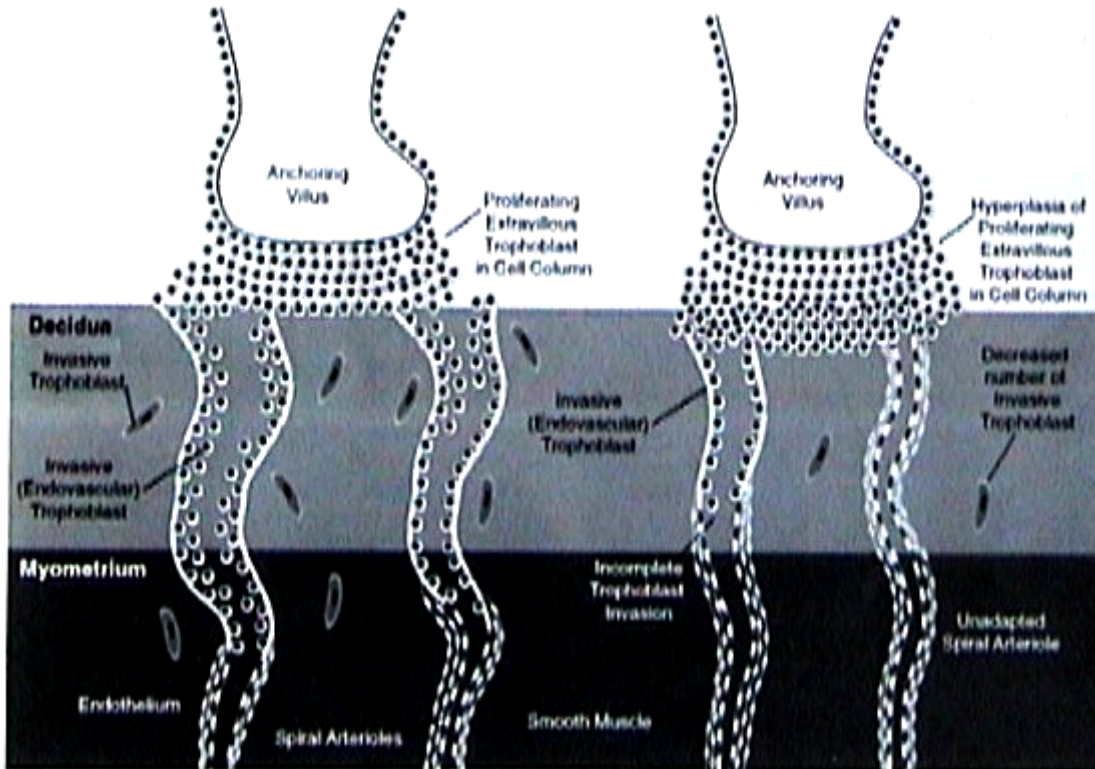
Preeklampsinin patofizyolojisinde pek çok neden rol oynamaktadır. Bunlardan bazıları plasental iskemi, generalize vazospazm, artmış trombosit aktivasyonu, artmış sempatik tonus, azalmış plazma hacmi, koagülasyon sisteminin anormal aktivasyonu, vasküler endotelyal disfonksiyon, anormal NO ve lipid metabolizması ve çeşitli sitokinlerin salınmasıdır.

Geleneksel olarak preeklampsiye ait etyopatogeneizde, bozulmuş prostaglandin I₂ (PGI₂), tromboksan A₂ (TXA₂) dengesi, oksijen serbest radikalleri, NO metabolizması suçlanmaktadır. PGI₂, endotelyal kaynaklı potent bir vazodilatatör ve trombosit agregasyonunun güçlü bir inhibitörü iken; TXA₂, trombosit kaynaklı olup güçlü vazokonstriksiyon yapmakta ve trombosit agregasyonunu stimüle etmektedir. Endotelyal disfonksiyon sonucu PGI₂ salınımı azalır ve subendotelyal kollagenin açığa çıkması TXA₂ salınmasına ve trombosit agregasyonuna neden olur. TXA₂ lehine bozulmuş PGI₂/TXA₂ dengesi preeklampsideki patofizyolojik mekanizmanın merkezinde bulunan vazokonstriksiyon ve hipertansiyonun gelişimine katkıda bulunur (24).

Preeklampsinin gelişimini engellemek için etyolojisi ve patofizyolojisinin çok iyi bilinmesi gerekir. Etyopatogenezin aydınlatılamamasının birkaç ana nedeni vardır: preeklampsi insana özgüdür, bu nedenle hiçbir hayvan modeli bu mekanizmayı tam olarak karşılayamaz. Bu durum bilimsel çalışmalarda bir basamak olan hayvan çalışmalarını değersiz hale getirir. Yine aynı şekilde yetersiz trofoblast invazyonuna bir kanıt olarak ilk trimester doku materyalinin elde edilememesi, altta yatan temel patolojiye annenin vermiş olduğu reaksiyonun her vakada farklı ortaya çıkması ve bu hastalığın hangi gebede ve ne zaman ortaya çıkacağına bilinmemesi en önemli nedenler arasında sayılabilir.

Geleneksel olarak etiyojide öne sürülen başlıca nedenleri Tablo 1’de özetlemiştik. Etiyojik faktörleri incelersek;

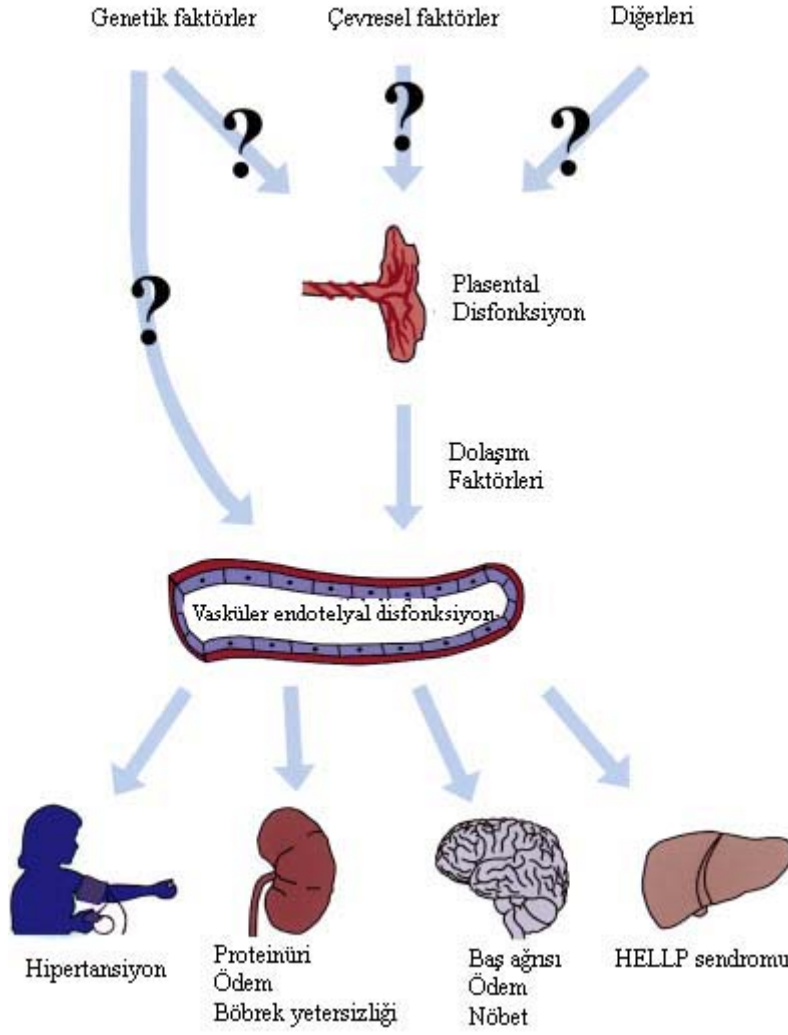
a-Yetersiz Trofoblastik İnvazyon ve Plasental İskemi: Myometrium 1/3 iç kısmında yetersiz sekonder trofoblastik invazyon sonucunda bu arterlerin bütünlüğü bozulmaktadır (Resim 3). Birçok morfoloji çalışmasında, preeklampitik gebelerde plasantasyonun yetersiz olduğu gösterilmiştir. Tüm bunlara bağlı olarak uteroplazental arterlerin lümeni daralır, intimaadaki aterosiz ve vazospazmın bir sonucu olarak da intervillöz perfüzyon azalır. Sonuçta plasental infarkt, trombozis, hipoksi, spiral arterlerin defektif transformasyonu ile artmış apoptozis trofoblastların invazyon kapasitesinde bozulmalara neden olmaktadır. Trofoblastların bu yetersizliği preeklampsinin başlangıcında kritik faktördür. Preeklampside karakteristik lezyon sitotrofoblast tarafından interstisyel invazyonun yetersizliği ve sınırlı endovasküler invazyondur. Preeklampside insan trofoblast invazyonu için hayati öneme sahip olan MMP -9 ekspresyonunda ve anjiogenesis için anahtar rol oynayan VEGF (VEGF -1) reseptör ekspresyonunda azalma söz konusudur. Böylece, sitotrofoblastların adeziv özelliklerinin zarar görmesine bağlı olarak uterin arterioller küçük ve yüksek dirençli damarlar olarak kalır. Bu durum fetal ihtiyaçlar için artan kan akımı gereksinimine cevap veremez (25).



Resim 3: Normal ve Yetersiz Trofoblastik İnvazyon

Preeklampsinin bir plasenta oluşun sorunu olduğu ve plasental yatakta özellikle de spiral arteriollerde yapılanma problemi olduğu bilinmektedir. Ancak spiral arteriollerin uteroplasental damarlara dönüşümündeki problem, bir başka deyişle yetersiz trofoblastik invazyon maternal sendromun olmadığı fetal gelişim kısıtlılığı olgularında da gözlenir (26). Dolayısıyla preeklampside yetersiz trofoblastik invazyon ve spiral arteriollerde gebeliğe özgü yeniden yapılanmada sorun vardır, buna hiç kuşku yoktur. Ancak bu durum tek başına maternal sendromun oluşması için yeterli değildir.

b-Sistemik Endotel Disfonksiyonu: Zeeman ve Dekker trombosit disfonksiyonunun neden olduğu endotel hücre hasarının preeklampsi patolojisinden esas sorumlu faktör olduğunu ortaya koymuşlardır (27). Preeklampside erken dönemde endotelial disfonksiyonun belirteçlerinden olan ET -1, von Willebrand faktör, plasma sellüler fibronektin, trombomodulin, soluble VCAM -1 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (28). Ayrıca pek çok vasküler hastalıkta olduğu gibi preeklampside de nötrofil ve trombosit aktivasyonu artmıştır. Tüm bu bulgular preeklampside artmış inflamatuvar yanıtı bağlı endotel hücre aktivasyonunun olduğunu göstermektedir. Endotel hücre disfonksiyonun preeklampsi patofizyolojisinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (şekil 2).



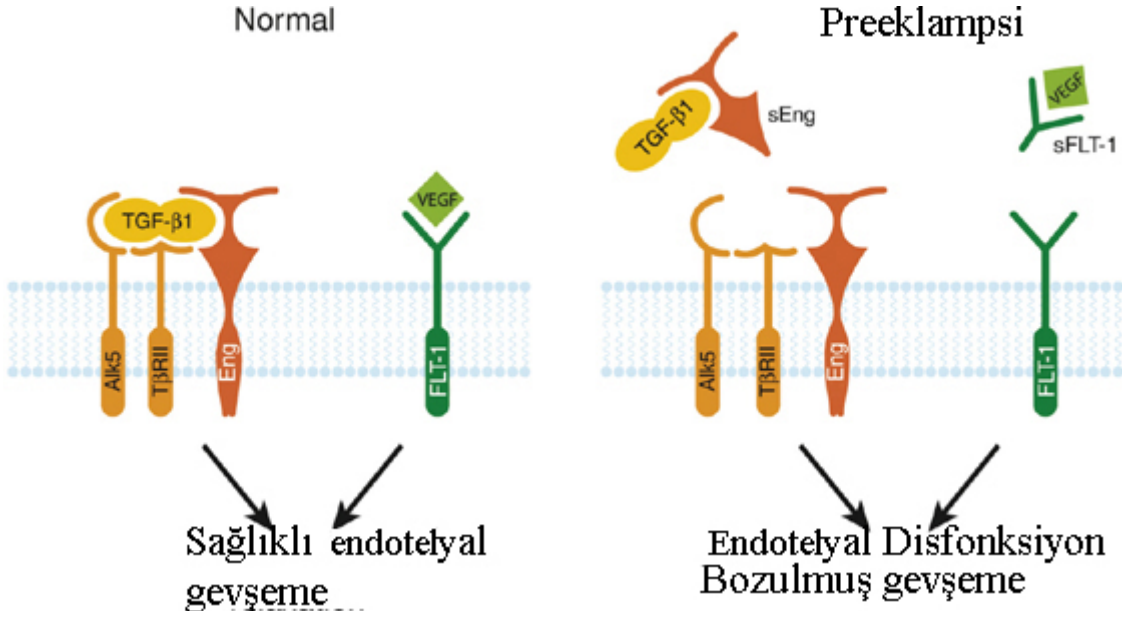
Şekil 2: Preeklampsi Patofizyolojisinde Endotel Hasarının Önemi

Son çalışmalar preeklampside endotelin dilatasyon fonksiyonunun azaldığını göstermiştir. Lucilla, preeklamptik ve normotansif gebelerden sezaryen sırasında subkutan dokudan aldığı küçük arteriollerini önce noradrenalinle ardından da asetilkolin ve bradikininle karşılaştırarak preeklamptik grupta vazodilatör yanıtın azaldığını göstermiştir. Preeklampside endotel hücre aktivasyonuna bağlı vasküler geçirgenlik artar ve ödem oluşur. Endotelial hasarı hangi faktörlerin başlattığı henüz netlik kazanmamıştır. Ancak, ilk olarak plasental faktörlere bağlı plasental perfüzyonun azaldığı ve bunu takiben salınan biyokimyasal moleküllerin endotel hücre hasarına neden olduğu görüşü yaygın olarak savunulmaktadır (29). Arter ve arteriollerin bazal tonusu, endotel hücrelerinden düzenli NO salınımına bağlıdır. Trofoblastlardan salınan NO, plasentanın vasküler tonusunu kontrol eder. Kuşçu ve arkadaşları, preeklamptik olgulardaki endotelial disfonksiyonu belirlemek için dopler ile doğum öncesi ve sonrası dönemlerde brakial arter dilatasyonunu

değerlendirmişler ayrıca, yine aynı dönemlerde baktıkları fibronektin düzeyi ile de korelasyonunu araştırmışlardır. Doğum öncesi ve doğum sonrası 2 ve 6. haftalarda ölçümler yapılmış ve doğum öncesinde preeklampitik olguların arter dilatasyonu %10' un altında iken, doğum sonrası 6. haftada normale çıktığını belirtmiş (%10'un üzerine) ve ayrıca fibronektin düzeyinin preeklampitiklerde anlamlı olarak arttığı ve fibronektin ile arter dilatasyonu arasında negatif korelasyon olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Sonuç olarak endotel hücre hasarına bağlı arter dilatasyon oranının azaldığını ve bunun endotel hücre hasarını gösteren noninvaziv bir yöntem olduğunu ifade etmişlerdir (10). Placenta apoptozis ve mitozun aynı anda olduğu dinamik bir organdır. Yapılan çalışmalarda normotansif gebelerin kanında sitotrofoblast hücrelerine rastlanmıştır. Redman yaptığı çalışmada, preeklampitik gebelerde sitotrofoblast hücrelerinin daha fazla olduğunu göstermiştir. İn vitro yapılan çalışmalarda, bu moleküllerin nötrofilleri aktive ederek sistemik inflamatuvar yanıtı ve endotel hücre hasarına neden olduğu gösterilmiştir (30).

Endotel hücre hasarına neden olan faktörler arasında oksidatif stres de suçlanmaktadır. İn vitro çalışmalarda, normal plasental dokuda hipoksiyi takiben reperfüzyon olması durumunda sinsityotrofoblastlarda oksidatif strese bağlı hasar oluştuğu gösterilmiştir. Plasental hipoksi ve reoksijenizasyon nedeniyle oluşan oksidatif stres plasental sitokin sentezini, nötrofil aktivasyonunu ve lipid peroksidasyonu indükler (31). Tüm bunların sonucunda ise endotel hücre aktivasyonu olur. İn vitro yapılan çalışmalarda preeklampitik gebeler de plasma endotelin 1 düzeyinin artmış olduğu gösterilmiştir. Endotelin 1'in normal plasental dokuyla muamelesi sonucu lipid peroksidasyonunun arttığı, NADPH oksidaz enzim aktivitesinin arttığı ve antioksidan moleküllerin azaldığı gösterilmiştir. Anjiotensin NADPH oksidazın güçlü bir agonistidir. NADPH oksidaz aktivasyonu sonucu anjiotensin reseptör stimülatör antikor sentezi artmaktadır. Preeklampitik gebelerde yapılan çalışmalarda plazma anjiotensin reseptör stimülatör antikor düzeyleri yüksek tespit edilmiştir (32).

Endotel hasarında suçlanan diğer bir faktörde anjiogenik faktörlerdir. Preeklampitik gebeler de soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) düzeyleri yüksek tespit edilmiştir. sFlt1 vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve plasental growth faktöre(PGF) bağlanarak serbest VEGF ve PGF düzeylerini düşürmektedir. VEGF endotel bağımlı bir vazodilatördür. Preeklampitik gebelerde erken dönemde sFlt 1 konsantrasyonu artmakta ve preeklampsi patogenezinde önemli rol almaktadır(33) (Şekil 3).



Şekil 3: VEGF'in Preeklampsi Patofizyolojisindeki Etkisi

Normal gebelikte sistemik inflamatuvar yanıt hafif artmıştır. Ancak preeklampside inflamatuvar yanıt aşırı artmıştır. Artmış inflamatuvar yanıttan maternal lökosit aktivasyonu, artmış sitokin sentezi, lökosit -endotel interaksyonu, artmış trombosit ve endotel hücre aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır.

c -İmmünolojik Faktörler: Preeklampsi ile immün sistem arasında ilişki olabileceğini gösteren epidemiyolojik bulgular mevcuttur. Preeklampsi riski, ilk gebeliklerde ve gebelik öncesi ilişki süresi kısaldıkça artmaktadır. Eş değiştirildiğinde ise risk ilk gebelik düzeylerine yükselmektedir. Preeklampside bağışıklık sisteminin aktivasyonu söz konusudur. Nötrofil, monosit, makrofaj, NK hücreler, CD4+, CD8+ T hücreler aktive olmuştur. Normal gebelikte maternal dolaşıma bırakılan nekrotik trofoblastlar makrofaj veya dentritik hücreler tarafından fagosite edilir ve bu hücreler TNF - α , IL -12 ve IFN -C ve tip1 sitokinler salgırlar. Buna ilave olarak, nekrotik endotel hücrelerini de uyararak ICAM -I ekspresyonunu ve monositlerin endotele adezyonunu artırırılar (34). Normal gebeliklerde T helper -1 (hücrel immünite) ve T helper -2 (humoral immünite) lenfosit dengesi Th2 (IL -4, IL -10) lehinedir. Bu denge sitotoksik Th1 (IL -8, TNF - α , IFN -g) sitokinlerin olumsuz etkilerini baskılayarak, fetal allografta yönelik maternal immün toleransın oluşmasına olanak sağlar. Preeklampside ise Th1 hücrelerin aktivasyonu Th2'lerden daha fazladır. Dolayısıyla Th1/Th2 dengesi Th1 lehine değişir. Sonuçta Th1 lenfositlerin salgıladıkları sitokin seviyeleri preeklamptik olguların plazmalarında daha

yüksek bulunur. Bu sitokinler de plasenta oluşumu ve endotel fonksiyonları açısından olumsuzluklara neden olarak preeklampsi tablosunun ortaya çıkmasına yol açabilirler (34).

d -Oksidatif Stres: Yapılan pek çok çalışma, preeklampsi de plasenta kaynaklı oksidatif stresin arttığını ve bu hastalığın patofizyolojisinde serbest radikallerin önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca oksidatif stres endotel disfonksiyonunda önemli bir mediatördür (35). Plasenta kaynaklı oksidatif stres artışının nedeni, spiral arteriol yapılanmasındaki problemler sonucu ortaya çıkan hipoksi ve iskemi-reperfüzyon tipi hasardır. Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller lipid peroksidasyonuna, protein ve DNA hasarına neden olurlar. Serbest radikaller, trofoblastlarda apoptosiste artışa yol açar ve preeklamptik gebelerin plasentalarında da apoptosiste artış olduğu gösterilmiştir. Serbest radikaller sistemik dolaşıma katılarak bütün vücutta damar endotelinde lipid peroksidasyonuna ve yaygın oksidatif hasara yol açarlar. iskemik durumlarda NO düzeyleri artar, diğer taraftan endotelial disfonksiyon ağırlaşır ve oksijen serbest radikalleri daha da artar. Hiperhomosisteinemi bir konjenital hiperkoagülopati durumudur ve uzun dönemde vasküler hastalık için risk faktörüdür. Homosistein metabolizması bozukluklarında erken gebelik kaybından preeklampsiye kadar pek çok kötü gebelik sonucu ile karşılaşılabilir. Var ve arkadaşları, preeklamptik gebelerde NO'nun normale göre belirgin olarak düşük olduğunu ve hiperhomosisteinemi göstermişler, folik asit, vitamin E veya C gibi hiperhomosisteinemi gelişimini inhibe edebilecek antioksidan kullanımının KB artışını önleyebileceğini vurgulamışlardır (35).

e -Sitokinler: Sitokinler hücre fonksiyonları üzerine etkileri olan düzenleyici moleküllerdir. Materno-fetal bileşkede bulunan hücrelerde dengeli ve düzgün sitokin ekspresyonu plasantanın normal oluşum ve gelişimi için gereklidir. Sitokinler aynı zamanda endotel fonksiyonlarını düzenleyen moleküllerdir (36). Preeklampsi etiolojisinde rol alan iki temel odak, plasenta oluşumu ve yaygın endotel hasarı, sitokinlerin etki alanı altındadır. Dolayısıyla sitokin salınım ve fonksiyonlarındaki bozukluk veya dengesizlikleri ile preeklampsi oluşumu arasında önemli bağlantılar olabilir. Th1 hücrelerin ürünleri olan, IL -2 ve IFN -g gibi ve aktive olmuş makrofajların ürünleri olan TNF - α , IL -1 ve IL -6 gibi sitokinlerin gebelik üzerine olumsuz etkileri olduğu kabul edilmektedir. Buna karşılık Th 2 hücrelerin ürünleri olan IL -10, IL -4 ve koloni stimüle edici faktörlerin (CSF) ise olumlu etkilerinin bulunduğu kabul edilmektedir (37). Normal gebeliklerde hafif sistemik bir inflamatuvar cevap söz konusudur. Gebeliklerde lökosit sayısı artar, nötrofiller ve monositler aktive olur, dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerin (IL -6, TNF - α) konsantrasyonları yükselir (37). Dolayısıyla gebeliğin kendisi dolaşımdaki

sitokin konsantrasyonları üzerinde etkilidir ve hafif bir sistematik inflamasyon cevabı oluşturur. Preeklampside plasentanın sitokin salınımında ve dolaşımdaki sitokin düzeylerinde, normotansif gebeliklere kıyasla farklılıklar vardır. Proinflamatuvar sitokin düzeyleri preeklampitik gebelerin plasenta ve sistematik dolaşımlarında yüksektir. Ayrıca IL -8, IL -12, IL -15, IL -18, IFN -g, TGF - β , TNF - α , CRP gibi diğer sitokinlerin de plasenta ve plasma düzeylerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (38). Sitokinler NADPH oksidaz, ksantin oksidaz, NO sentetaz aktivitesini artırarak serbest radikal oluşumuna neden olurlar. Serbest radikallerde endotel hasarı yaparak preeklampsi oluşumuna neden olurlar.

f-Genetik Faktörler: Preeklampsi ile genetik faktörler arasında ilişki olabileceği düşüncesi, preeklampsi olan olguların annesi, kızı, kız kardeşi ve torunlarında preeklampsi riskinin arttığı gözlemine dayanır. Monozigotik dişi ikizlerde, ikiz eşlerinin her ikisinde birden preeklampsi gelişme oranı dizigotiklere kıyasla daha yüksektir (37). Anneye ait genler dışında, fetusa ait genlerin de etkili olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Preeklampsi riski, fetal kromozom anomalileri, mol hidatiform durumlarında da artmaktadır. Preeklampsi oluşumunda genetik faktörlerin etkili olduğu genel anlamda kabul görmeye birlikte, genetik geçiş paterni tartışmalıdır. Preeklampsi oluşumunda etkili olabilecek genlerin geçiş paterninin, inkomplet penetranslı otozomal dominant veya resesif geçiş gösterdiğini öne süren çalışmacılar mevcuttur (40). Bunun yanı sıra preeklampsi oluşumunu kolaylaştıran genetik alt yapının 2 veya daha fazla maternal gen, çevresel faktörler ve fetal genotip arasındaki karmaşık ilişki sonucu ortaya çıktığını savunan araştırmacılar da mevcuttur (41). Gerçekten de preeklampsi ile ilişkili belirgin tek bir genetik mekanizma ortaya konamamıştır. Kan basıncının düzenlenmesi, plasantasyon, spiral damarların yeniden yapılanması, oksidatif stres ve endotel hücre fonksiyonlarında rol alan pek çok gen aynı zamanda preeklampsi oluşumundan sorumlu genler olarak yorumlanabilir. Sonuç olarak, birden fazla maternal ve fetal gen, çevresel faktörler ve bunlar arasındaki karmaşık ilişki preeklampsiye eğilimin ortaya çıkmasında etkili gibi görünmektedir.

Preeklampside Patofizyolojik Değişiklikler

Preeklampsi oluşması için plasenta gereklidir, fetusa gerek yoktur. Pek çok çalışma plasental yetmezliğin preeklampsi patogenezinde ana rol oynadığını göstermektedir. Preeklampitik hastaların plasentalarında arterioller skleroz ve infarkt alanları gösterilmiştir (42).

Preeklampsinin iki evresi vardır:

1.Evre: Sitotrofoblastların maternal spiral arteriollerini yetersiz invaze etmesi sonucu plasental yetmezlik oluşmasıdır. Bu evrede maternal semptomlar yoktur.

2.Evre: Hipoksik plasentanın salgıladığı soluble faktörlerin yaptığı sistemik endotelial disfonksiyondur. Bu evrede hipertansiyon ve proteinüri olur (23).

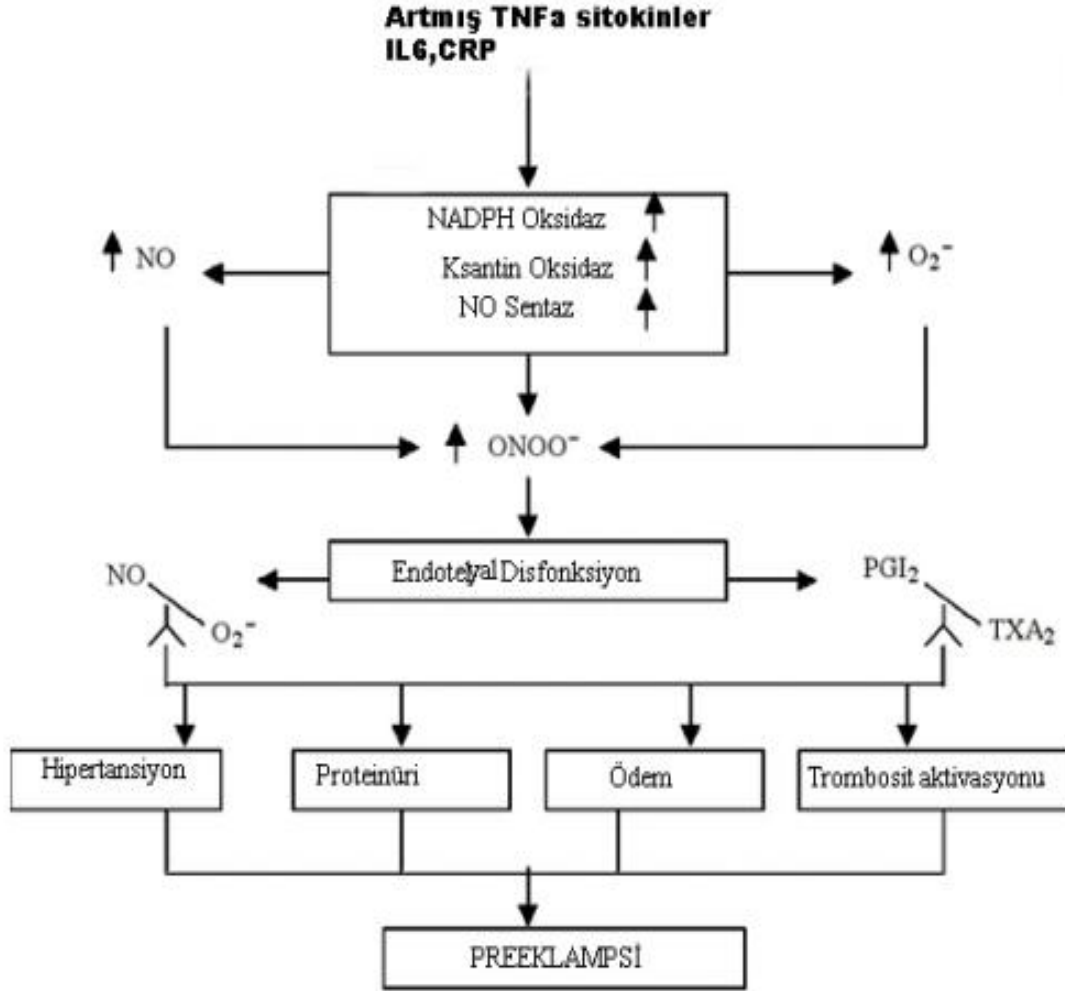
Sitotrofoblastların yetersiz invazyonunun nedeni bilinmemektedir. Genetik, immünolojik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. Trofoblastların invazyonunda pek çok sitokin, adezyon molekülü, ekstraselüler matriks molekülleri, metalloproteinazlar, class 1b major histokompatibilite kompleks molekülleri rol alır (43). Normal gebelikte epitelyum hücreleri endotel hücre karakterine dönüşür ve pseudovaskülogenez oluşur. İnvaziv trofoblastlar VEGF, PlGF, VEGF -C'yi ve bunların reseptörlerini sentezlerler. İn vitro olarak bu ürünlerin bloke edilmesi sonucunda pseudovaskülogenezin belirteci olan alfa-integrin sentezi azalır (42).

Preeklampside oluşan en önemli olay endotelial disfonksiyondur. Endotel disfonksiyonuna bağlı vasküler tonus bozulmakta ve hipertansiyon olmaktadır. Glomerüler vasküler endotel hücre disfonksiyonu vasküler permeabiliteyi artırarak proteinüri gelişimine neden olur. Endotelin, pro ve antikoagülanların anormal sentezi sonucu koagülopati gelişmektedir. Endotel hasarı ve vazokonstriksiyon karaciğer disfonksiyonuna neden olmaktadır. Preeklampitik hastalarda endotel hasarı ile ilgili tüm belirteçler artmıştır (42). Endotelin pek çok fonksiyonu vardır. Bunlardan, koagülasyonun önlenmesi ve vasküler tonusun düzenlenmesi preeklampsi açısından önemlidir. İntakt endotel, trombüs oluşumunu engeller. Vasküler hasarla birlikte endotel intrinsik ve ekstrinsik yolağı aktive ederek koagülasyonu başlatır. Endotel, vasküler düz kas hücrelerinin vazoaaktif maddelere gösterdiği cevapta etkilidir. PGI₂ endotel tarafından üretilen güçlü bir vazodilatördür. Preeklamptiklerin sistemik damarlarında ve umbilikal damarlarında normal gebelerden daha az PGI₂ tesbit edilmiştir. Eğer gebe kadında tüm PG sentezi inhibe edilirse, anjiotensin 2'nin vazokonstriksiyonuna olan direnç ortadan kalkar. Ancak PGI₂'den daha çok vazokonstriktör olan TXA₂ sentezini engelleyen aspirin verilmesi durumunda preeklampitik hastalardaki anjiotensin 2'ye artmış duyarlılık azalır. Endotel tarafından üretilen diğer bir üründe NO'tir. NO sentezi, pek çok hormon ve nörotransmitter tarafından kontrol edilir. NO, PGI₂' e sinerjistik etkide bulunarak lokal vazodilatasyon yapar ve trombosit kümeleşmesini inhibe eder. NO, küçük lipofilik bir moleküldür. NO, pek çok dokudan ve endotel, serebellum, hepatosit ve makrofajları da içeren çeşitli hücrelerden salgılanır. Hedef hücrede guanilat siklaza bağlanarak GTP' in cGMP' a dönüşümünü

hızlandırarak kolaylıkla hücreden dışarı çıkabilir. Artan cGMP hücre içi Ca miktarını artırır ve damarlardaki düz kas hücrelerinde gevşemeyi sağlar. cGMP aynı zamanda trombositlerin çökmesini ve damar yüzeyinde bulunan endotel hücrelerine yapışmasını da önler. Endotelyal hasar, vazokonstriksiyon ve trombosit fonksiyon bozukluğu ile birlikte görülen preeklampsinin patofizyolojisinde NO'nin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında, NOS enziminin inhibisyonu sonucunda düşük trombosit düzeyi, yüksek kan basıncı ve intrauterin gelişme geriliği gibi preeklampside görülen bulguların ortaya çıktığı görülmüştür (44).

Preeklamptik hastalarda plasentada ve maternal lipid peroksidasyonunda oksidan ve antioksidan aktivite arasındaki dengesizlik sonucu multiorgan endotelyal disfonksiyon gözlenmektedir. Lipid peroksidasyonu sırasında oluşan serbest radikaller preeklampsisi patogenezinde rol oynamaktadırlar. Serbest radikaller bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron ve oksijen içeren hidroksi radikali (HO), süperoksit anyon radikali (O₂) ve nitrik oksit (NO) radikalleridir. Reaktif oksijen molekülleri (ROS) serbest radikallerle birlikte eşleşmemiş elektron içermeyen hidrojen peroksit (H₂O₂), hipoklorik asit (HOCL) ve peroksinitrit anyon (ONOO) moleküllerini içerir. Serbest radikaller endotel hücre membranındaki kolesterol ve yağ asitlerine etki ederek lipid peroksidasyonunu artırırlar. Lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan radikaller endotel hücre hasarına neden olurlar. İntrauterin dokular gebelik ve lohusalıkta lipooksijenaz ürünlerinin ana kaynağıdır. Preeklampside lipooksijenaz aktivitesinde dengesizlikler vardır. Normal gebelikte plasental dokular lipoperoksit oluşumunu süprese ederler böylece anne ve fetüs oksijen toksisitesinden korunmuş olur. Burlingame ikinci trimester başında amniyotik sıvıda antioksidan molekülün olduğunu ve gebelik yaşı arttıkça arttığını göstermiştir (45). Preeklamptik desiduada fosfolipidler, total kolesterol ve lipid peroksidasyonunun yükseldiği görülür. Bu durum endotelial disfonksiyonun bir sebebi olabilir (46). Süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidazın azalması preeklampsisi patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Plasenta ve pek çok maternal dokudaki süperoksit dismutaz (SOD) eksikliği nedeniyle süperoksit radikallerinin inaktivasyonundaki azalma lipid peroksidasyonuna ve oksidatif strese neden olmaktadır. Ayrıca SOD eksikliği nedeniyle NO süperoksit olarak peroksinitrite dönüşür ve NO'nin kan basıncı üzerine olan olumlu etkilerini azaltır. Serum, plasenta ve desidua bazalindeki lipid peroksidaz ağır preeklamptik gebelerde, ve normotansif gebelerde anlamlı olarak yüksek, Vitamin E ve total karoten konsantrasyonu ise anlamlı olarak düşüktür (45). Serum ve lökosit çinko konsantrasyonu preeklamptik gebelerde normotansif gebelere göre anlamlı olarak düşüktür (47). Çinko eksikliği

süperoksit dismutaz aktivitesini azaltarak antioksidan aktiviteyi azaltmaktadır. Vaughhan ve Walsh hiperlipidemi ve artmış demir düzeyinin lipid peroksidasyonu ve tromboxane A2 sentezini artırmış olduğunu göstermişlerdir (24).



Şekil 4: Sitokinlerin Preeklampsia Oluşum Mekanizmasına Etkileri

Kardiovasküler Değişiklikler

Eklampsia ve preeklampsinin klinikteki asıl yüzü hipertansiyondur. Kan basıncı kardiyak debi ve periferel direncin ürünüdür. Kardiyak debi normal gebeliklerin 1. trimestrinde artarak gebelik dışı düzeylerin %30 -50 daha fazlasına ulaşır. Gebeliğin geri kalanında bu artmış output sürdürülür. Preeklampsili hastalarda bu artış daha da yükselerek sürdürülür. Normal gebelikte total periferel direnç %25 azalmışken preeklampside artmıştır (48). Periferel vasküler direncin bu artışı preeklampsideki kan basıncı artışının asıl sebebidir.

Hematolojik Değişiklikler

Normal gebelikte, total kan hacmi 2. trimester sonlarında %50 oranında artar. Bu artışın sebebi eritrosit artışından daha ziyade plazma genişlemesidir. Preeklampside kan hacmi genişlemesi normale göre daha azdır (%16). Bundan dolayı preeklampside oluşan hemokonsantrasyon regional perfüzyon azalması ile sonuçlanabilir. Klinik olarak hematokrit artışı preeklampsi şiddetini artırır (49). Sıvı tedavisi ile intravasküler alan genişletilmeye çalışılmalı, pulmoner wedge basınç artırılmalı ve pulmoner ödem sebebi olabilecek kapiller sızıntı azaltılmalıdır. Vazospazm preeklampsi patofizyolojisinin bir parçasıdır ve olası sonucu endotelial hasardır. Bu endotel hasarı preeklampsiye eşlik eden mikroangiopatik hemolizin (ki, sonuçta trombositopeni, anemi, eritrositlerde fragmantasyon) sebebi olabilir (50). Preeklampsi; fibronektinin yüksek düzeyleri, AT3'ün düşük düzeyleri ve alfa2-antiplasminin düşük düzeyleri ile bağlantılıdır. Bu değerler; endotelial hasarı (yüksek fibronektin), pıhtılaşma (düşük AT3) ve fibrinolizisi (düşük alfa2-antiplasmin) yansıtır (51). Bu faktörlerin düzeylerindeki değişiklikler kronik HT ile preeklampsiyi ayırt etmede yardımcı olacaktır (52). LDH eritrositlerde yüksek konsantrasyonlarda mevcut olduğundan, yükselmesi hemoliz işaretidir

Preeklampside hiperkoagulabilite olmaktadır. Protrombin zamanı, faktör 2, 5, 10 gibi pıhtılaşma faktörleri artmış ve fibrinojen azalmıştır. Preeklampside trombosit sayısından bağımsız olarak kanama zamanında uzama olduğu tesbit edilmiştir. Bu nedenle preeklampside hem trombosit sayısında azalma hem de trombosit fonksiyonunda bozulma vardır. Trombositlerden salınan betatromboglobülinlerde artma, trombosit yarılanma ömründe kısalma ve megatrombositlerin periferik kanda görülmesine preeklamptik gebelerde sık rastlanmaktadır (48). Preeklamptiklerde PGI2 etkisinin azalması nedeniyle trombosit kümeleşmesi artar.

Hepatik Değişiklikler

Ağır preeklampside karaciğer fonksiyonu anlamlı olarak değişebilir. ALT ve AST yükselebilir. Hiperbilirubinemi özellikle hemoliz varlığında olabilir. Özellikle üst karın ağrısı olan hastalarda hepatik hemorajiye bağlı subkapsüler hematoma olabileceği düşünülmelidir. Eklampsi nedeniyle ölen hastaların otopsilerininin %60'ında karaciğer de gözle görülebilen lezyonlar tesbit edilmiştir. Hastaların 1/3'ünde mikroskopik patolojiler tespit edilmiştir. Karaciğerdeki ilk değişiklik arteriollerdeki vazodilatasyona bağlı sinüzoidlere kanama olmakta ve hepatositlerde dilatasyon ve deformasyon oluşmaktadır. Daha sonra, oluşan vazospazma bağlı olarak hepatik infarkt alanları olmaktadır. Eklamptik hastalarda %66 hemorajik, %40 nekrotik değişiklikler tesbit edilmiştir.

Serebral ve Nörolojik Değişiklikler

Preeklampitik gebelerde ciddi baş ağrısı, görme bozuklukları, hipereksitabilite, hiperrefleksi içeren nörolojik bulgular karşımıza çıkabilir. Preeklampsinin en ciddi komplikasyonu olan eklampsi tonik klonik konvulsiyonlarla karakterize bir durumdur ve genelde intrakranial hemoraji ile birliktedir (54). Serebral patoloji iki teori ile açıklanabilir. Bunlar; dilatasyon ve vazospazm teorisidir. Kan basıncı artmasına bağlı ilk olarak vazokonstrüksiyon olmaktadır. Sonrasında, otoregülasyon üst sınırına ulaşıncaya serebral vazodilatasyon olmakta ve bunu lokal hipoperfüzyona bağlı interstisyel ya da vazojenik ödem takip etmektedir. Vazospazm teoriye göre; ağır preeklampsinin neden olduğu iskemi, sitotoksik ödem ve infarkt serebral overregülasyona neden olmaktadır. Bütün bu bulgular eklampitik konvulsiyonlarda hipertansif ensefalopatinin ana rol oynadığını göstermektedir.

Renal Değişiklikler

Normal gebelikte GFR artmıştır. Ancak preeklampside artmış vazospazm nedeniyle GFR ve renal kan akımı azalmıştır. Normalde serum kreatininin düşük olmasına rağmen bu düşüş preeklamptiklerde olmamaktadır. Hemokonsantrasyona ve renal kan akımının azalmasına bağlı oligüri gelişebilir. Nadiren persistan oligüriye bağlı akut tübuler nekroz gelişebilir. Preeklampitik ve eklampitik hastalarda böbreklerde oluşan değişiklikler diğer hipertansif ve böbrek hastalıklarından farklıdır. Preeklampside glomerüller, tübüler, arterioller değişiklikler olmaktadır. Bazı yazarlar tarafından glomerüller lezyonlar patognomonik olarak kabul edilmektedir (55).

Glomerüller Değişiklikler: Glomerüllerde pek çok karakteristik lezyon oluşmaktadır. Glomerül hacmi hafif azalmıştır. Glomerüller top proksimal tubul içine uzanmış ve glomerül kapillerin lümeni daralmıştır. Mikroskop altında sitoplazmik hacimleri arttığı ve lipid damlacıkları içerdikleri için endotel ve mezengial hücreler ayırt edilememektedir. Patolojik primer değişiklik endotel hücrelerinde olmaktadır. Bu hücreler glomerül kapiller duvarını döşemektedir. Preeklampside endotel hücreleri hacim olarak artarak kapiller lümeni tıkarlar. Sitoplazmalarında elektrodens moleküller vardır. Bazal membran incelmıştır ve elektrodens moleküller içermektedir. Epitel hücre podositleri değişmemiştir. Buna “glomerüller kapiller endoteliozis” denmektedir. Glomerüller lezyonlar preeklampsi için patognomonik değil ancak karakteristiktir. Klinik glomerüller hasarla orantılıdır. Doğumdan sonra glomerüller lezyonlar düzelmeye başlar ve 5 -10 hafta sonra tamamen düzelir. Glomerüller lezyonlar hipertansiyondan çok proteinüri ile ilişkilidir.

Diğer değişiklikler: Renal tübüler değişikliklere glomerüller değişikliklerden daha az rastlanır. Proksimal tübül genişler ve epitelyum incilir. Tübüler nekroz olur.

Jukstaglomerüler apparatus genişler. Renal tübüllerde hyalin depozitleri birikir. Uzamış ağır proteinüride yağ depozitleri görülebilir.

2.1.2.EKLAMPSİ

Eklampsi; generalize ödem, hipertansiyon ve konvülsiyonlarla karakterize bir hastalıktır. Gebelikteki konvülsiyonlar aksi ispatlanana kadar eklampsi olarak değerlendirilmelidir. Eklamptik hastalarda %20 -54 ağır hipertansiyon ($\geq 160/110$ mmHg), %30 -60 hafif hipertansiyon ($140/90 -160/110$ mm Hg) vardır ve %16 hastada ise hipertansiyon yoktur. Otuzikinci gebelik haftasından küçük eklampside ağır hipertansiyona daha sık rastlanmaktadır (%71). otuzikinci haftadan sonra eklampsi gelişen gebeliklerde, %10 hipertansiyon yoktur (56). Eklampsiye genelde proteinüri eşlik etmektedir. 389 eklamptik gebede yapılan çalışmada %48 proteinüri ($\geq 3+$) tespit edilmiştir. Pek çok klinik semptom eklampsi tanısını koymada yardımcıdır. Persistan oksipital ya da frontal baş ağrısı, bulanık görme, fotofobi, epigastrik ve/veya sağ üst kadran ağrısı, mental durum değişikliği konvülsiyondan önce ya da sonra olabilir. Baş ağrısı %50 -70, görsel bulgular %19 -32 görülmektedir. Eklampsi %38 -53 antepartum, %11 -44 postpartum, %18 -36 intrapartum görülebilir. Sonradan gelişen konvülsiyonlarda dikkatli nörolojik değerlendirme yapılmalıdır. Eklampsinin %91'i 28. hafta ve sonrasında %7,5'i 21 -27. haftada ve %1,5'i de 20. hafta ve daha erken gebelik haftasında gelişmektedir (57). Yirminci gebelik haftasından önce gelişen eklampsi de, genelde plasentada molar ya da hidropik değişiklikler vardır. Gebeliğin birinci yarısında hipertansiyon ve proteinüri ile birlikte konvülsiyon var ise ilk olarak eklampsi düşünülmelidir. Ayrıca beyin tümörü, ensefalit, menenjit, serebral hemoraji ya da tromboz, TTP, metabolik hastalıklarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Geç postpartum eklampsi, doğum sonrası 48 saat sonra ile 4 hafta arasında olan eklampsidir. Bu hasta grubunun %44'ünde ise ilk klinik semptomlar postpartum 48. saatte ortaya çıkmaktadır (41). MgSO₄ kullanılmasına karşın geç dönemde eklampsi gelişebilir.

Eklampside Maternal Ve Perinatal Sonuçlar

Gelişmiş ülkelerde eklampsi mortalitesi %0 -1,8 iken gelişmekte olan ülkelerde eklampsi mortalitesi %14'dür. Bunun nedeni yeterince antenatal bakımın verilememesinden kaynaklanmaktadır. Peeklampsisi ve eklampside mortalite 30 yaşın üstündeki gebeliklerde, prenatal bakımın yapılamadığı gebeliklerde, siyah kadınlarda ve 28. haftadan küçük gebeliklerde artmıştır. Eklampside maternal morbiditeyi arttıran;

ablasyo plasenta (%7 -10), DIC (%7 -11), pulmoner ödem (%3 -5), akut renal yetmezlik (%5 -9), aspirasyon pnomonisi (%2 -3) ve kardiopulmoner arrest (%2 -5) riski artmıştır. Gelişmiş ülkelerde erişkin respiratuar distres sendromuna ve intrakranial hemorajiye nadiren rastlanır. Eklampside DIC (%8), HELLP sendromu (%10 -15), karaciğer hematomu oluşma riski ağır preeklampstiklerle benzerdir. Perinatal mortalite %5,6 %11,8'dir. Bu yüksek mortalitenin nedeni prematürite, ablasyo plasenta ve ağır IUGG'dir.

2.1.3.HELLP SENDROMU

HELLP sendromu insidansı %0.1 -%0.6 arasında değişmektedir. Maternal morbidite ve mortalite artmıştır. Hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombositopeni ile karakterize, preeklampsinin ağır bir formudur. Hepatik hücre hasarını trombosit aktivasyonu ve agregasyonu takip etmektedir. Bunun sonucunda distal iskemi ve hepatositlerde nekroz olmaktadır. HELLP sendromunda genelde küçük terminal arterioller etkilenmektedir. Karaciğerde periportal ya da fokal parankimal nekroz görülmekte daha az sıklıkla büyük damarlarda etkilenmektedir. HELLP sendromunda hipertansiyon şart değildir. Sibai, HELLP sendromluların %15'inde diastolik kan basıncını 90mm Hg'nın altında bulmuştur (58).

Tablo 5:Sibai HELLP Sendromu Tam Kriterleri

<p>Hemoliz</p> <p>Periferik yaymada şistozitlerin görülmesi</p> <p>Serum bilirubin artması (>1.2 mg /dl)</p> <p>Artmış LDH konsantrasyonu (>600 U/L)</p> <p>Karaciğer enzimlerinin yükselmesi</p> <p>AST >70 IU/L</p> <p>LDH >600 IU/L</p> <p>Trombositopeni</p> <p>Trombosit <100.000/mm³</p>

HELLP sendromu için laboratuvar değerlendirmesinde tam kan sayımı, periferik yayma, aPTT, INR, serum AST, kreatinin, glikoz, LDH düzeyi istenmelidir. Ayırıcı tanıda laboratuvar bulguları ve klinik yardımcıdır. Eşlik eden hipoglisemi, koagulopati, amonyak yükselmesi, renal bozukluk olduğunda ayırıcı tanıda gebeliğin akut karaciğer yağlanması; klinik olarak serebral disfonksiyon, ateş, döküntü var ise ayırıcı tanıda trombotik

trombositopenik purpura düşünölmelidir. Hemolitik üremik sendrom primer olarak çocuklarda E. Coli enfeksiyonuna bağlı olarak, erişkinlerde ise genelde postpartum dönemde görölür. Nefritin eşlik ettiği lupus alevlenmesi de HELLP sendromunu taklit edebilir (25).

Preeklampsi ve Eklampsinin Uzun Dönem Etkileri

Kardiovasküler Hastalıklar

Preeklampsi öyküsü olan kadınlarda sonraki yaşamlarında kronik hipertansiyon ve kardiovasküler sistem hastalığı riski artmıştır. Nissel gebeliğinde hipertansiyon olan kadınları uzun dönem izlemiş ve 7 yıl sonra kronik hipertansiyon gelişimini kontrol grubundan anlamlı olarak fazla bulmuştur (60). Yapılan diğer bir prospektif randomize çalışmada preeklampsi ve preterm doğum öyküsü olan kadınlarda kardiovasküler hastalık nedeniyle ölüm term gebeliği olan ve preeklampsi öyküsü olmayan kadınlara göre 8 -12 kat fazla bulunmuştur (59). Doğum yapmış 129290 kadını içeren retrospektif bir çalışma da gebelik komplikasyonları ile iskemik kalp hastalıkları arasında ilişki olup olmadığını araştırılmış, preterm doğum yapan ve preeklampsi öyküsü olan kadınlarda iskemik kalp hastalıkları ve komplikasyonlarını referans gruptan 7 kat fazla bulmuştur (59). Ramsey 15 -25 yaşlarında ilk doğumlarını yapmış on normotansif ve on preeklampsi öyküsü olan kadında yaptığı çalışmada, preeklampsi öyküsü olanlarda doppler ultrasonografi ile mikrovasküler dolaşım bozukluğu tesbit etmiştir (61). Tüm bu sonuçlar preeklampsinin kardiovasküler riski artırıyor olabileceğini göstermektedir. Preeklampsi ve/veya HELLP sendromu geçiren hastalarda venöz ve arterial hastalıkların prevalansı artmıştır. Preeklampsi koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca kardiovasküler hastalık öyküsü olan kadınlarda preeklampsi ve gebelikte hipertansiyon riski artmıştır. Kronik mental stres kardiovasküler hastalık için risk faktörüdür. Gebelikteki artmış stres de IUGG ve preterm doğum riskini artırmaktadır. Ateroskleroz patogeneğinde preeklampside olduğu gibi oksidatif stres, hiperlipidemi, lipid peroksidasyonu gibi nedenlerle oluşan endotelial disfonksiyon rol oynamaktadır (59).

Renal Hastalıklar

Preeklampsiye altta yatan böbrek hastalığı olanlarda daha sık rastlanmaktadır. Postpartum yapılan renal biopsilerde klasik glomerüler lezyonlar, endoteliozis, nefroskleroz ve diğer anormallikler primigravidlerde %9,2, multigravidlerde %37 tesbit edilmiştir (62). Reiter, preeklampsi öyküsü olan hastaları 6 yıl takip etmiş ve %2,3 renal hastalık tespit etmiştir (62). Shammas ve Maaguh, mikroalbumürinin kardiovasküler

hastalık riskini artırdığını göstermiş ve mikroalbüminüriyi preeklampsi öyküsü olanlarda %23 ve normotansif gebelik öyküsü olanlarda da %3 tesbit etmiştir (63). Bu konuda yapılmış çalışmalara göre, ne büyük şans ki preeklampsinin uzun vade de böbrek fonksiyonlarını etkilemediği görülüyor.

Hepatik Hastalıklar

HELLP sendromu ve ağır preeklampsi karaciğerde periportal ve fokal parankimal nekroza neden olmaktadır. Nekroz bölgesindeki sinüzoidlerde fibrin depozitleri, inflamatuvar hücreler, kırmızı kan hücreleri görülmektedir. Karaciğer postpartum rejenerasyon yeteneği nedeniyle postpartum 6 haftada iyileşmektedir (59). HELLP sendromunda çok nadiren hematoma bağlı kapsül rüptürü olabilir. Bu hayatı tehdit eden ciddi komplikasyondan sonra bile karaciğerin tamamen iyileştiğini gösteren çalışmalar vardır (64).

Beyin Lezyonları

Preeklampsideki nörolojik değişikliklerin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Manyetik rezonans görüntülemesi ile yapılan çalışmalarda özellikle parietookspital bölgede peteşiyal hemorajiler ve infarkt alanları görülmüştür. Bu infarktların çoğu iyileşir. Ancak eklampsi krizi geçiren hastaların uzun dönem nöropsikolojik fonksiyonlarında bozulma olup olmadığına dair elimizde yeterince bilgi yoktur (59).

Preeklampside Proflaksi

Vitamin C ve Vitamin E

Var ve arkadaşları, özellikle hiperhomosisteinemi olan hastalara vitamin C ve E gibi antioksidan tedavi verildiğinde KB yüksekliğinin önlenebileceğini savunmuşlardır (35). Beazley, 109 preeklampsi riski yüksek olan hastada yaptığı çalışmada vitamin C ve vitamin E verilen grup ile verilmeyen grup arasında anlamlı fark bulamamıştır (65). Vitamin C ve vitamin E'nin etkinliğini ispatlamak için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Likopen

Likopen, antioksidan bir moleküldür. Yamini besinlerle betakaroten alınmasının maternal serumda likopen seviyesini artırdığını göstermiştir. Olgu-kontrol çalışmalarında preeklampsi ile likopen arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak Sharma 251 primigravid gebede yaptığı çalışmada likopen alan grupta daha az sayıda preeklampsi geliştiğini tesbit etmiştir (45).

Çinko

Çinko ile yapılan iki randomize kontrollü çalışmada preeklampsisi oranları çinko alan grupta ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur (45).

Selenyum

Selenyum, antioksidan bir moleküldür. Glutasyon peroksidaz yolunda çok önemli rolü vardır. Serum selenyum konsantrasyonu preeklampsi hastalarında normotansiflere göre düşük tesbit edilmiştir. Klinik semptomlar başlamadan önce selenyum seviyesinin düşerek patogeneze rol oynadığı düşünülmektedir (66). Beijing preeklampsisi açısından yüksek risk grubunda bulunan 52 gebe kadında yaptığı çalışmada selenyum verilen grupta hipertansiyon oranını daha az bulmuştur. Ancak daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Magnezyum

Preeklampsisi-eklampsisi tedavisinde kullanılan primer ilaçtır. Magnezyumun endotel hücreleri üzerinde koruyucu etkisi vardır. Bu etkisinin patogenezi bilinmemekle birlikte lipid peroksidasyonunu etkileyerek olduğu düşünülmektedir. 968 gebeyi içeren çalışmada oral Mg verilmesinin preeklampsisi gelişimini engellemediği gösterilmiştir (67). Ancak Mg ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Mitokondrial Antioksidanlar

a) Nikotin: Son yapılan metaanalizler sigara içmenin preeklampsisi gelişimini engellemede önemli rolü olduğunu göstermiştir (59). Nikotin, NO üretimini artırarak serbest radikalleri etkisiz hale getirir. Ayrıca nikotinin IL -6 salınımını engelleyerek inflamatuvar olayı azalttığı ve in vitro modellerde vasküler endotel nükleer transkripsiyon faktör kapp B'i baskılayarak sigara içenlerde preeklampsisi gelişimini engellediği öne sürülmüştür (2).

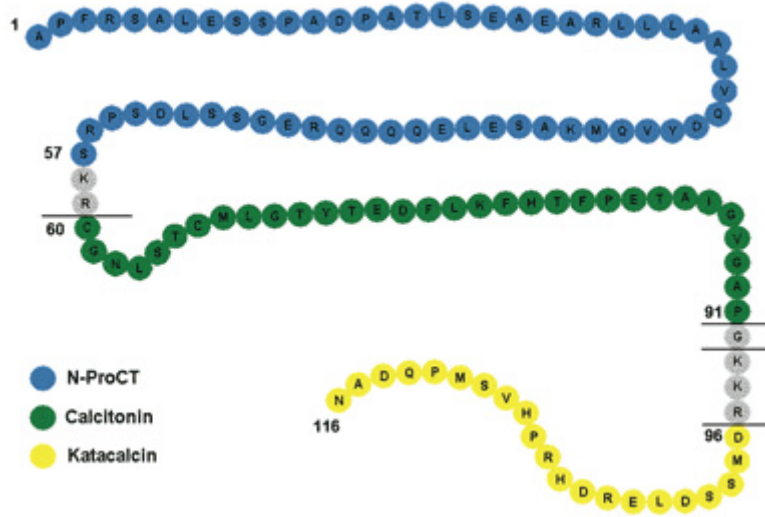
b) Melatonin: Melatonin, mitokondride NADPH bağımlı lipid peroksidasyonunu inhibe ederek ve oksijen radikallerini etkisiz hale getirerek mitokondrileri oksidatif strese karşı korumaktadır. Ağır preeklampsi hastalarında normotansif gebelere göre serum melatonin düzeyi düşük tesbit edilmiştir (59). İn vitro çalışmalarda melatoninin oksidatif mitokondrial hasarı önlediği gösterilmiştir. Ancak profilaktik melatonin uygulanmasının preeklampsisi önleme ya da tedavi etmedeki yeri ile ilgili prospektif randomize çalışmalar yoktur (59).

c) Aspirin: Preeklampsisi patogenezinde PGI₂ ve TXA₂ sentezindeki dengesizlik önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle COX yolağını inhibe eden aspirin ile ilgili pek çok çalışma vardır. Aspirin mide bağırsak sisteminden süratle emilir ve portal dolaşıma katılarak trombositlerdeki COX' 1 inhibe eder. Portal dolaşıma nazaran periferik dolaşımda çok daha düşük yoğunlukta olan aspirinin periferik dolaşımdaki trombositlere etkisi azdır (68). Bu

nedenle 80 -100 mg'lık düşük dozlarda aspirinin profilaktik kullanımı kabul görmüştür. Ancak aspirin üzerine tartışmalar devam etmektedir. Mc Parland ve arkadaşları 18 -20. ve 24. gebelik haftasında olmak üzere iki aşamalı doppler ultrasonografi ile tarama testi yapmışlar ve RI değeri 0.58'den büyük olanlara randomize olarak plasebo ve aspirin vermişlerdir. Preeklampsi gelişiminde aspirin grubunda %2 plasebo grubunda %19 olmak üzere anlamlı fark bulmuşlardır. Fakat IUGG gelişiminde iki grup arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Çok merkezli yapılan Collaborative Aspirin Study in Pregnancy (CLASP) çalışması sonucunda aspirin proflaksisinin preeklampsi proflaksisinde etkisi olmadığı ortaya konulmuştur. Ancak erken gebelik haftasında kullanılan düşük doz aspirinin preeklampsi insidansını azaltmada ve ağır preeklampsiyi önlemede yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır (69). Bujold ve arkadaşları, dokuz randomize kontrollü çalışmayı değerlendirdiler (1317 gebe), uterin arter dopplerinde anormallik bulunan gebeleri aspirin başlama haftalarına göre sınıfladılar. On altıncı haftadan önce aspirin başlanan gebelerde ağır preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon ve IUGG oranının anlamlı olarak düştüğünü gördüler. Sonuç olarak, preeklampsi gelişmesi açısından yüksek riskli olan gebelere 16. haftadan önce aspirin başlanmasının Preeklampsi insidansını azaltacağını belirttiler (70)

2.2.PROKALSİTONİN

Prokalsitonin, 116 amino asitten oluşan, moleküler ağırlığı 13 kDa olan bir proteindir ve tiroid bezinde sentezlenen kalsitoninin prohormonu olarak kabul edilmektedir. İnsan ProC'i, 11p15.4 kromozomunda lokalize Calc-I geni tarafından kodlanır. Prokalsitonin sentezi, Calc-I geninin transkripsiyonu sonrası 141 aminoasitlik öncül protein olan preprocalsitonin translasyonu ile başlar. Moleküler ağırlığı yaklaşık 16 kDa olan preprocalsitoninde; proC'in N-terminal bölgesi (N-ProCT), kalsitonin ve proC'in C-terminal bölgesi (katakalsin) bulunur (Şekil 5). Spesifik proteoliz ile bu proteinden başlangıçta 116 aminoasitlik proC ve daha sonra 32 aminoasitlik kalsitonin hormonu açığa çıkar (71).



Şekil 5: Prokalsitonin Aminoasit Dizilimleri

Normal metabolik durumda hormonal olarak aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücreleri tarafından proC'in intrasellüler olarak proteolitik işlemden geçirilmesi sonrasında üretilir ve salgılanır (71). Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda plazma kalsitonini anlamlı düzeyde değişmezken, ProC plazma konsantrasyonları yüksek bulunmuştur (71).

Bakteriyel enfeksiyonlarda artmış olarak üretilen proC'in kaynağının tiroid bezinin C hücreleri olmadığı düşünülmektedir. Tiroidektomi uygulanan hastalarda yüksek proC seviyelerinin saptanması da bu görüşün doğruluğunu kanıtlamaktadır (72). İnflamatuvar nedenli proC'in akciğer, karaciğer, bağırsaklar ve pankreasta bulunan nöroendokrin hücrelerden salındığı bilinmektedir (72). ProC'in dolaşımdaki kan hücreleri tarafından da sentezlenebileceği düşünülmüş ancak sağlıklı gönüllülerin kanlarına in vitro endotoksin uygulanmasından sonra kan hücrelerinde proC artışı gösterilememiştir (73).

2.2.1. Prokalsitoninin Fizyolojik Özellikleri

Prokalsitonin üretimi bakteriyel endotoksinler, ekzotoksinler ve bazı sitokinler tarafından uyarılabilmektedir. Deneysel koşullarda bakteriyel endotoksinler ve TNF - α , en güçlü proC indükleyicileridir (72). Sağlıklı gönüllülerde yapılan deneylerde az miktarda intravenöz bakteri endotoksini injeksiyonu ile 2 -4 saat sonra plazmada proC saptanabilir ve hızla yükselerek 6 -12 saat sonra plato değerine ulaşır, 24 -48 saat yüksek olarak kalır ve iki gün sonra bazal seviyesine tekrar iner. Prokalsitoninin tanımlanmasını; oda ısısında stabil olması, sığağa, donmaya ve erimeye dayanıklı olması ve basit laboratuvar teknikleri gerektirmesi kolaylaştırmaktadır. Sağlıklı bireylerde proC' in plazma konsantrasyonları pikogram kadar düşük düzeydedir ve mevcut proC ölçüm yöntemlerinin belirleyebileceği düzeylerin altındadır (< 0.1 ng/ml), 0.5 ng/ml'nin üstündeki tüm değerleri

patolojik kabul edilmektedir (72). Plazma proC konsantrasyonu 0.5 -2 ng/ml arası ise hafif yükselmiş, 10 ng/ml'yi aşan değerler yüksek, 1000'e kadar ulaşan değerler ise çok yüksek olarak değerlendirilir. Bu kadar yüksek proC değerleri sadece ciddi akut bakteriyel enfeksiyonlarda, bazen de çoklu organ yetmezlik sendromu (MODS) ve sepsisin hiperinflamatuvar evresinde görülür. Bakteriyel ya da paraziter olmayan hastalıklarda proC değerleri genellikle <2 ng/ml olarak bulunur. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste proC plazma konsantrasyonları 1 ng/ml'den 1000 ng/ml'ye kadar değişen düzeylerde saptanmıştır. Prokalsitoninin atılım yolu kesin olarak saptanamamıştır. Diğer plazma proteinlerine benzer şekilde proteolizle parçalanması olasıdır. ProC atılımında böbreklerin çok az rol oynadığı bilinmektedir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastaların kanlarında proC birikiminin olmadığı ve plazma proC düzeylerinin azalması yönünden böbrek fonksiyonları normal olan bireyler ile böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar arasında bir farklılığın olmadığı gösterilmiştir (72).

2.2.2.Prokalsitonin ve Sitokinler: Bakteriyel endotoksinlerin injeksiyonu sonrası gelişen hızlı proC yükselmesinin proinflamatuvar sitokinlerde meydana gelen indüksiyon ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bakteriyel endotoksinin intravenöz injeksiyonu sonrasındaki proC artışı, TNF - α ve IL -6 artışından sonra gelmektedir. Endotoksin injeksiyonu sonrasında TNF - α , 90 dakikada, IL -6 ise 180 dakikada doruk değerine ulaşmaktadır. ProC konsantrasyonları ise 3 -6. saatlerde yükselmeye başlamakta, yaklaşık 6 -8. saatlerde en yüksek değerlere ulaşmaktadır. Prokalsitonin artışına rağmen, endotoksin injeksiyonundan sonraki 6 saat içinde CRP değerlerinde herhangi bir değişme izlenmemektedir. İnflamasyonun sonunda, IL-6'nın düşüşünden sonra proC değerleri de düşmeye başlamaktadır. CRP değerlerindeki düşme ise çok sonra gelişmektedir. Akut bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda proC'nin TNF - α ve IL -6'dan sonra, CRP'den önce arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (72).

Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte TNF - α , IL -1, IL -2 ve IL -6 verilmesi de proC düzeyinde bir artışa yol açmaktadır. Kanser tedavisi için TNF - α ya da IL -2 uygulanan hastalarda da proC'nin önemli miktarda salınımı gözlenmektedir (72,74). TNF - α ve IL -6 gibi sitokinlerin inflamasyona yanıtı özgül değildir; bu sitokinler transplantasyon rejeksiyonu sırasında, cerrahi sonrasında, viral enfeksiyonlarda ve otoimmün hastalıklarda da yükselirken,. ProC seçici olarak bakteriyel inflamatuvar durumlarda yükselmektedir (72). IL -6, ciddi hastalıklarda immün yanıtı gösteren oldukça güvenilir bir parametredir. Güncel çalışmalar sepsisin şiddeti ile orantılı olarak IL -6 düzeylerindeki artışı doğrulamıştır. Ancak proC'in, sepsisin seyri ve prognozunda IL -6'dan daha üstün bir belirteç olduğu bildirilmektedir (72). Sitokinlerdeki tekrarlayan uyarılara yanıt olarak görülen düşüş proC'de görülmemektedir. Yapılan çalışmalarda; tekrarlayan endotoksin enjeksiyonları TNF - α ve IL -6 düzeylerinde azalmaya yol açarken, proC değerlerinde belirgin bir azalma yapmadığı saptanmıştır. Ağır sepsis olgularında ProC değerleri normal düzeye inmemekte, sonraki hafif yükselmeler ise çoğunlukla kötü prognozu ve devam eden inflamasyonu göstermektedir (72).

Preeklampsinin etyopatonezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Etyopatogeneizde endotelial disfonksiyon major rol oynar. Ayrıca sitokin üretiminde, nötrofil aktivitesinde değişiklikler ve inflamatuvar cevapta artış tesbit edilmiştir (75). Leik ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada preeklampsili vakalarda maternal sistemik damarlarda nötrofil infiltrasyonu tesbit etmişlerdir (76). Preeklampsili hastalarda artmış inflamatuvar cevap ve hücrel immün cevap vardır. Çünkü preeklamptik bir kadında gerek serumda gerekse plasentada proinflamatuvar sitokinler (IL -6, IL -8, TNF - α) artarken, antiinflamatuvar sitokinler (IL -10) azalır (77).

İnsanlarda çok sayıda CT peptid vardır. Bunlar proC, ADM ve CGRP olarak bilinir. ADM, CGRP ve proC vazodilatör etkiye sahiptirler. Zhang, preeklampsili vakalarında yaptığı çalışmada CGRP düzeylerinin preeklampsinin şiddetine bağlı olarak, anlamlı şekilde azaldığını tesbit etmiştir (78). Hipertansif hastalarda ADM kan düzeyi yükselir. Bu konudaki çalışmaya göre de preeklampsili hastalarda ADM düzeyi, normal gebelere göre anlamlı olarak artmış ve bu artış preeklampsinin derecesi ile doğru orantılı bulunmuştur (79). Prokalsitoninle ilgili yapılmış in vitro bir çalışmada, ProC'in düşük miktarlarda CGRP veya Na nitroprussidin %20'i kadar vazodilatör etkisinin olduğu belirlenmiştir (7).

2.3.ENDOTELİN -1

Damar düz kaslarındaki endotelde yapılan parakrin ve otokrin etki gösteren, 21 aminoasitli, bilinen en potent vazokonstriktör bir polipeptiddir. Endotelin dolaşımında çok küçük konsantrasyonda (nanomolar/ pikomolar) bulunur (80). Endotelin sadece endotelde değil; beyin, böbrek ve bazı hücrelerde de sentez edilmektedir. Endotelin ilk olarak 1988 yılında Yanagisaka ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (81).

Endotel hasarı intravasküler koagülasyon sisteminin kronik aktivasyonuna neden olmaktadır (82). Bu hasar sonucu vazodilatatör ve antikoagülan maddelerin yapımı azalır, hasara uğrayan endotel bölgesinde trombosit agregasyonu ve pıhtı oluşumu gerçekleşir. Aktive trombositlerden TXA2 ve serotonin salınımı sonucu vazospazm ve trombosit agregasyonu gerçekleşir. Bu da endotel hasarını fazlalaştırır, hasara uğramış endotelden de mitojen maddeler salgılanarak bir kısır döngü oluşur (83). İnvasküler sahadan sıvı kaybı ve pressör maddelere karşı artan hassasiyet klinik olarak preeklampsiyi ortaya çıkarmaktadır (84). Bu bulgular, son yıllarda gittikçe güçlenen "preeklampsi flzyopatolojisinde temel bozukluğun endotel hasarı olduğu görüşü" nü desteklemektedir. Preeklampside görülen bu endotel hasarı sırasında endotelinler ortaya çıkar. Endotelinler parakrin olarak, salgılandığı yerin yakınındaki düz kas hücreleri üzerine etki eden bir peptid grubudur. Endotelinin ET -1, ET -2, ET -3, ET -4 olmak üzere dört ayrı izoformu vardır. ET -1 periferde, koroner damarlarda ve renal kan damarlarında daha çok bulunur, ET -4 ise primer olarak barsak kökenlidir. ET' ler, 21 aminoasitten oluşan bir peptid olup önce 38 veya 39 aminoasitli büyük ET olarak salınıp daha sonra metalloproteazlarca biyoaktif forma dönüştürülür. Büyük ET' i biyoaktif ET'ne dönüştürenler nötrofil proteazlardır (85).

Gebelikte endotelin düzeyi, gebelik öncesi değerlere göre düşmektedir (86). Endotelinin yüksek olduğu olgularda, doğumdan 48 saat sonra ET düzeyi normale dönmektedir (80) . Preeklampside gebelerde hastalığın ortaya çıkışından önceki dönemde yapılan çalışmalarda fibronektin ve atrial natriüretik peptid (ANP) gibi maddelerin aksine ET değerlerinin maternal serumda yükselmediği gösterilmiştir (86). Preeklampsideki endotelin artışının mekanizması hakkında değişik görüşler vardır. Endotel tabakasının anatomik sınırlardaki harabiyeti sonucu buradaki ET- 1'in kan dolaşımına karışması, etkilenmiş endoteliumda ET -1'in anormal üretimi veya endotelinin dolaşımdan temizlenmesinde bir defekt olması gibi görüşler öne sürülmüştür (87). Normal bir gebe ile karşılaştırıldığında plazma hacmindeki dağılımın farklılığı da preeklampside önemli bir faktör olabilir (87). ET -1 spesifik membran reseptörüne bağlanarak intrasellüler biyokimyasal iletiye yol açar. Bu etkisi ile

fosfolipaz-c uyarılır, intrasellüler kalsiyum mobilizasyonu olur, intrasellüler kalsiyum artışı proteinkinaz-c'yi aktive eder ve bunun sonucunda düz kas kasılması gerçekleşir. Böylece endotelinin vazokonstriktör etkisi ortaya çıkar.

Endotel hücreleri; prostasiklin, heparin sülfat, trombosit aktive edici faktör ve endotelin üretip salma yeteneğine sahiptirler. Bu mediatörler birbirleri üzerine de düzenleyici etki ederler. Preeklampsi-eklampside endotel hasarı olduğu, endotel hasarı sonucunda da ET artışı olduğu gösterilmiştir. ET artışı renal ve plasental kan akımlarında düşüşe neden olmaktadır (88).

Plazma endotelin düzeyi normal gebelikte değişmezken; endotelin 1 düzeyinin preeklampside, eklampside ve HELLP sendromunda arttığı bulunmuştur (82).

2.4.UMBLİKAL DOPLER

Noninvaziv bir yöntem olan Doppler ultrasonografi ile uterin ve umblikal dolaşım hakkında önemli bilgiler elde edilebilmektedir. Umblikal arterin klasik Doppler dalga formunda, sistol sırasında hızlı yükselme, diastol sırasında dereceli olarak azalma ve bir sonraki kardiyak döngüye kadar süren yönünü değiştirmeyen akım paterni sözkonusudur. Umblikal arterde izlenen tipik düşük dirençli dalga formunda, gebelik ilerledikçe diastolik akım giderek artar. Umblikal arterde diastol boyunca devam eden akım pasif olup, dolaşan kanı absorbe eden ve gebelik boyunca sayıları giderek artan tersiyer villusların ve küçük arteriyel kanalların sayıları ile ilişkilidir. Plasentadaki periferal direncin giderek azalması, diastol sonu kan akımında artışa yol açmaktadır. Doğal olarak bunun terside söz konusu olup, plasental yetmezlik durumlarında azalmış ya da tersine dönmüş akım izlenebilmektedir (89). Umblikal kordun ölçüm yapılan yerine bağlı olarak elde edilen Doppler indekslerinde ufak farklılıklar olabilmektedir. Fetal solunum ve fetal kalp hızındaki değişikliklerde bu değerleri etkileyebilmektedir.

Umblikal arter kan akım hızı paternlerindeki değişiklikler plasental vasküler resistans ve fetoplasental perfüzyondaki değişimleri yansıtır (16). Preeklampsi ile komplike gebeliklerde tam oluşmamış trofoblastik invazyon sonucunda plasentasyon eksik kalır ve yüksek dirençli bir sistem oluşur. Bunun sonucunda hem uterin hem de umblikal arter kan akımında anormallikler gözlenir. Uteroplasental yatakta direnç artışı, indeks değerlerinde (S/D, PI, RI) artışa neden olur ve sonuçta diastolik akım azalır. Bracero (90) ve Giles (91) artmış umblikal arter indekslerinin, plasental vasküler lezyonlar ile korele olduğunu ve bu lezyonların tersiyer villuslardaki arteriollerin sayısında azalma ile karakterize olduğunu

göstermişlerdir. Umbilikal arter dalga biçimlerindeki en uç anormallikler, akım hızının kaybolduğu ya da tersine döndüğü anormalliklerdir (92). Diastol sonu hızların yokluğu, perinatal morbidite ve ölümden artış ile ilişkilidir. Ters akımın görülmesi perinatal sonuçların kötü olacağını göstermede akımın olmaması durumundan daha yüksek öngörü prediktif değeri taşır.

2.5.UMBLİKAL ARTER KAN GAZI VE APGAR SKORLARI

Apgar skorlamasını, yeni doğanın iyilik halini değerlendirmek için çok önemli bir ölçme yöntemi olarak kullanmaya devam etmekteyiz. Bu skorlamanın sonucu; fetal ve yenidoğan asidozu, gestasyonel yaşın küçüklüğü, intrauterin gelişme geriliği, eylem esnasında veya doğuma yakın ilaç kullanımı, doğumda anestezi ilaçlarının kullanılması gibi faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir (93). Klasik bilgilere göre, Apgar skorunun 8 -10 arasında oluşu normal yeni doğanı, 5 -7 arasında oluşu hafif depresyonda olan yenidoğanı, 0 -4 arasında oluşu ise ileri derece asfiktik yeni doğanı gösterir. Birinci dakikada ölçülen Apgar skoru yeni doğanın solunum fonksiyonu değerlendirmek için, 5. dakikada ölçülen Apgar skoru ise yenidoğanın ileriki yaşamını değerlendirmek için önemlidir. Beşinci dakika Apgar skoru 6'dan düşük olan yenidoğanlarda nörolojik sekellerin görülmesi veya yenidoğan ölüm riskinin daha yüksek olduğu rapor edilmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, yenidoğanın asidoz durumunu değerlendirmek için, umbilikal arter kanından asit-baz ölçümlerinin güvenilir ve objektif bir yöntem olduğu gösterilmiştir (93). Doğum sırasında alınan umbilikal kordon kanı fetal asit-baz dengesinin objektif bir göstergesidir (94) ve fetusun doğuma verdiği cevap olarak da kabul edilmektedir. Umbilikal ven normalde oksijenden zengin kanı fetusa götürürken, her iki umbilikal arter de fetusden gelen kirli kanı plasentaya taşımaktadır. Umbilikal arterde pO₂ ve pH daha düşük iken, pCO₂ umbilikal vene oranla daha yüksek düzeydedir, Fetusun dokularında oluşan CO₂'in utero-plasenter dolaşım yoluyla atılamadığı durumlarda CO₂ parsiyel basıncı yükselmekte ve respiratuar asidoz gelişmektedir. Fetal dokuların yetersiz oksijenizasyonu durumunda, glukoz kullanımı için anaerobik yolun aktive edilmesi sonucu laktik asid birikimi ve metabolik asidoz gelişimi oluşmaktadır. Doğum eylemi esnasında utero-plasenter dolaşımında gaz geçişini etkileyen faktörlerde, ve bunların ağırlığına göre umbilikal kordon kan gazı parametrelerinde değişimler ortaya çıkmaktadır. Her ne kadar alınması ve çalışması kolay olsa da umbilikal kordon kan parametrelerinin neonatal morbidite, APGAR

skoru ve fetusun uzun süreli gelişimiyle bir korelasyon göstermediği ileri sürülmektedir (95).

Fetusun intrapartum iyilik halini gösteren en değerli parametrelerin başında normal baseline fetal kalp hızı ve normal vurudan vuruya fetal kalp hızı variabilitesinin olduğu kabul edilmektedir. Gistrap ve Hauth bu iki parametre ile neonatal asidemi yokluğu arasında (kordon kanı $\text{pH} < 7.20$) %97 belirgin bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Umbilikal kordon kan gazı değerlerinin eşik değerleri konusunda da tartışmalar bulunmaktadır. Normal umbilikal arter pH değeri 7.24 ± 0.14 iken, umbilikal ven pH: 7.32 ± 0.12 civarındadır. Fetus hipoksiye maruz kaldığında, progresif hipoksemi ve hiperkapni ile birlikte metabolik asidozun geliştiği belirlenmiştir(96).

Klasik olarak fetal asidemi umbilikal arter $\text{pH} < 7.20$ durum olarak tanımlandığı halde, patolojik fetal asidemi de UA $\text{pH} < 7.0$ veya altındadır. Umbilikal arter pH alt sınırı 7.0'ın altına inmedikçe mortalite ve morbidite riski artmamaktadır. Bu değerlerin üzerindeki değerlerde de terminde doğmuş bebeklerde uzun dönemde morbiditeye rastlanılmamıştır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Olgular:

01/02/2009-01/10/2009 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine yatırılan 22 preeklampsi, 5 eklampsi ve 22 normal gebeden oluşmaktadır. Kan analizleri için örnek alınması aşamasında Helsinski etik konular bildirgesinin şartlarına uyularak çalışma grubundaki gebelerden tıbbi onam alındı. Preeklampsik gebeler seçilirken, daha önceden hipertansiyon veya renal hastalık öyküsü olmayan, mevcut gebeliğinde 6 saat ara ile rasgele idrar örneğine stickle bakıldığında +1 ve üzeri proteinüri ile birlikte persiste tansiyon yüksekliği ($\geq 140/90$ mm Hg) olan gebeler çalışmaya alındı. Eklampsik gebeler seçilirken, daha önceden konvulzyon öyküsü olmayan ve herhangi bir nörolojik hastalığı bulunmayan hastalar kabul edildi. Kontrol grubu olarak seçilen gebelerde, ek metabolik hastalık yoktu. Ayrıca her 3 grupta da >38 C ateş ve lökositoz yoktu. Çalışma grubundan alınacak kan örnekleri, preeklampsiye ait klinik tablo yerleştikten sonra ve tedaviye başlamadan önce alındı. Söz konusu olguların antekubital venalarından ET-1 çalışması için alınan kan örnekleri 5000 devirde 5 dakika süre ile santrifüj edildikten sonra plazmaları alındı ve laboratuarda çalışılmaya kadar -70 C'de saklandı. Daha sonra, Plazma endotelin düzeyleri ELISA yöntemi ile ticari kit kullanılarak (Phoenix Pharmaceuticals, USA, Kat.No: EK-023-01) tayin edildi. Kitin analitik sensitivitesi 0.13 ng/ml, okuma aralıkları ise 0-25 ng/ml'dir. Procalcitonin için alınan kanlar bekletilmeden çalışıldı. Plazma ProC düzeyleri iç yüzeyi monoklonal antiprokalsitonin immunoglobulinleri ile kaplı striplerin kullanıldığı ELFA (Enzyme-Linked Fluorescent Assay) yöntemi ile mini VIDAS analizörü (Bio Merieux, Fransa, ref:30450) kullanılarak tayin edildi. Prokalsitonin=0,05 ng/ml ve altındaki değerler normal kabul edildi. Normal doğum yapan hastaların travayı başladığında, sezaryen olanların ise ameliyathaneye çıkmadan hemen önce umbilikal dopler değerlendirmeleri yapıldı. Doppler tetkikleri Voluson 730 expert ultrasonografi cihazı kullanılarak yapıldı. Supin pozisyonda fetusun hareket halinde olmadığı ve solunum hareketi yapmadığı döneme dikkat edilerek

umblikal kordon görüntülendi, orta segmentten kaliteli umblikal arter trasesi elde edildi ve görüntü durduruldu. Değerlendirmede PI değerleri esas alındı.

Bebekler doğduğunda 1. ve 5. dakika Apgar skorlaması doğumu gerçekleştiren obstetrisyen ve pediatrist tarafından yapıldı. Skorlama yapılırken kalp ritmi, solunum, kas tonusu, uyarıya cevap ve deri rengi kriterler olarak alındı ve her biri 2 puan üzerinden hesaplanarak değerlendirildi. 7 ve altındaki değerler anormal olarak kabul edildi 1. ve 5. dakika Apgar skorlamasını takiben doğan tüm bebekler yenidoğan servisi tarafından takip edildi. Doğum sırasında bebek solumaya başlamadan önce kord çift taraflı klempe edilerek heparinle yıkanmış 5 ml'lik enjektöre 1-2 cc arter kanı alındı. Bu örnekler 5 dakika içinde sensör teknolojisi ile kan gazı ve plazma elektrolitlerini çok hızlı saptayabilen cobas b 121 (Roche Diagnostics, İsviçre) analizöründe değerlendirildi. İncelenen umblikal arterial pH değerlerinin 7.20'nin altında olması asidoz olarak kabul edildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde kişisel bilgisayarla çalışan SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programının 16.0 versiyonu kullanıldı. Test istatistiği olarak Mann-Whitney Test, Fisher's Exact Test, Pearson Chi-Square Test kullanıldı. Sonuçlar $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Tablo 6: Preeklampsi, Eklampsi ve Kontrol Gruplarında Yaş, Sistolik T/A, Diastolik T/A, Doğum Haftası ve Doğum Kilosu

	Preeklampsi (n:22)	Eklampsi (n:5)	Kontrol (n:22)	p
Yaş	28,3±5,6	29,2±8,5	29,3±4,8	p>0.05
Sist. T/A	152,7±14,9	160,0±22,4	114,6±11,8	p<0.05 ¹
Diast. T/A	95,5±12,2	100,0±10,0	70,5±7,9	p<0.05 ²
D. Haftası	37,3±1,9	31,2±1,9	37,9±1,6	p<0.05 ³
D. Kilosu	2849,6±610,5	1330,0±474,8	3138,6±506,6	p<0.05 ⁴

¹PE-Kontrol: p=0,00; Eklampsi- Kontrol: p=0,001

²PE-Kontrol: p=0,00; Eklampsi-Kontrol: p=0,00

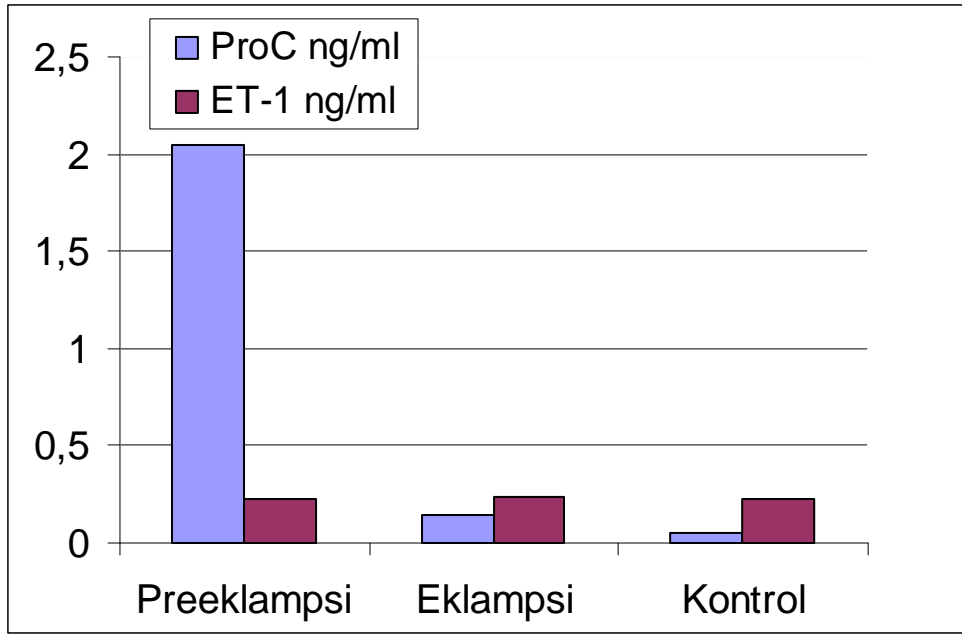
³Eklampsi-Kontrol: p=0,001; PE-Eklampsi: p=0,001

⁴Eklampsi-Kontrol: p=0,001; PE-Eklampsi: p=0,001

Tablo 7: Preeklampsi, Eklampsi ve Kontrol Gruplarında Procalcitonin ve Endotelin - 1 Düzeyleri

	Preeklampsi (n:22)	Eklampsi (n:5)	Kontrol (n:22)	p
ProC	2,05±6,47	0,14±0,14	0,05±0,003	<0,05 ¹
Endotelin-1	0,23±0,51	0,24±0,10	0,23±0,04	>0,05

¹Preeklampsi-Kontrol: p=0,023; Eklampsi-Kontrol: p=0,004



Grafik 1: Preeklampsi, Eklampsi ve Kontrol Gruplarında Procalcitonin ve Endotelin -1 Düzeyleri

Tablo 8: Preeklampsi, Eklampsi ve Kontrol Gruplarında Umbilikal PI, UA pH, APGAR 1 ve APGAR 5 Değerleri

	Preeklampsi (n:22)	Eklampsi (n:5)	Kontrol (n:22)	p
PI	1,03+0,31	1,11+0,56	0,89+0,21	>0,05
UA pH	7,31+0,06	7,24+0,14	7,32+0,65	>0,05
APGAR 1	8,00+2,00	6,00+2,35	8,77+1,88	<0,05 ¹
APGAR 5	9,18+1,30	8,20+1,79	9,73+0,55	>0,05

¹Preeklampsi-Kontrol: p=0,029; Eklampsi-Kontrol: p=0,003;

Preeklampsi-Eklampsi: p=0,046

5.TARTIŞMA

Preeklampsinin patogenezinde maternal ve fetal inflamatuvar yanıtın rol oynadığını gösteren pek çok çalışma vardır. Preeklampsili kadınlarda artmış inflamatuvar cevap ve hücrel immün yanıt vardır. Çünkü preeklamptik bir kadında gerek serumda gerekse plasentada proinflamatuvar sitokinler (IL -6, IL -8, TNF - α) artarken, antiinflamatuvar sitokinler (IL -10, IL -4) azalır (77). Yine Paternoster ve arkadaşları (97) ile Batashki ve arkadaşları (98) preeklamptik ve kontrol grupları üzerinde yaptıkları çalışmalarında bir inflamasyon markerı olan CRP'i değerlendirmişler ve preeklampsisi grubunda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Sonuç olarak gebeliğe bağlı hipertansiyon patogenezinde, maternal sistemik inflamasyonun önemli bir yer tuttuğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda, ciddi bakteriyel infeksiyonlarda yaygın olarak yüksek duyarlılık ve özgüllük ile inflamatuvar belirteç olarak kullanılan proC'i normal gebe, preeklamptik ve eklamptik gebe grubunda değerlendirdik. Preeklamptik ve eklamptik gruptaki ProC düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Ancak eklamptik ve preeklamptik hasta grubu arasında fark saptamadık. Gebeliğe bağlı hipertansiyon ile proC arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıdaki çalışmada da bizim sonuçlarımıza yakın sonuçlar elde edilmiştir. Montagnana ve arkadaşları 36 komplike gebeyi hipertansif, hafif ve ağır preeklamptik olarak 12 olgulu gruplara ayırmışlar ve hsCRP ile proC düzeylerini gruplar arasında belirlemişler. Ağır preeklamptik gruptaki proC düzeylerini hafif preeklamptik ve hipertansif gruba göre anlamlı yüksek bulmuşlar, ancak hsCRP düzeyleri arasında farklılık saptamamışlardır ve ProC'in infeksiyonun basit bir markerından ziyade inflamatuvar bir mediatör (sitokin gibi) olduğunu savunmuşlardır (8). Yine Sapmaz ve arkadaşları 120 olgu içeren çalışmalarında 20' şer olguluk hafif preeklampsisi, ağır preeklampsisi, eklampsisi ve kontrol gruplarında proC düzeylerini incelemişler ve eklampsisi grubunda diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulmuşlardır. Özellikle eklamptik olgulardaki yükseklikten dolayı inflamasyonun şiddetiyle orantılı olarak ProC düzeylerinin arttığını belirtmişlerdir (9). Prokalsitoninle ilgili yapılmış in vitro bir çalışmada, ProC'in düşük miktarlarda CGRP

veya Na nitroprussidin %20'i kadar ve CGRP reseptöründen farklı bir reseptör üzerinden olduğu düşünülen vazodilatör etkisinin olduğu belirlenmiştir (7) . İn vitro ortamda yapılan ve ProC'in, TNF- α ve IFN-g ile indüklenen NO sentaz üzerinden, NO üretimini nasıl etkilediğini araştıran bir çalışmaya göre; ProC, 100 ng/ml ve altındaki dozlarda sitokin bağımlı NO sentazı baskılamaktadır. Sonuç olarak ta, bu durumun, şiddetli sepsiste oluşan hipotansiyonu kontrol altında tutmak için geliştiğini belirtmişlerdir (96). Bakteriye enfeksiyonun kuvvetli bir belirteci olarak kabul edilen ProC, preeklampsinin etyopatogenezinde yer alan inflamatuvar durumun göstergesi olarak kullanılabilir. Biz, preeklampside endotelial disfonksiyondan önce inflamasyonun oluştuğunu ve inflamasyon durumunda yükselen ProC'nin NO sentezini engellediğini, karşı tepki olarak TNF - α gibi sitokinlerin yükseldiğini düşünüyoruz. Eklampsi, klinik olarak preeklampside daha ağır bir tablo olmasına karşın inflamasyonun derecesi preeklampside daha ağır değildir. Bu nedenle, ProC düzeylerini eklampside grupta preeklampsiye göre daha yüksek saptamadık.

Bebeklerin doğum sonrası umbilikal arter kan pH'ı, 1. ve 5. dakika Apgar skorlarını rutin olarak değerlendirdik. Apgar skoru 1. dakikada eklampside preeklampside ve kontrole göre; preeklampside ise kontrole göre anlamlı olarak daha düşüktü. Ancak hastalarımızın klinik durumları nedeniyle belirgin fetal distres gelişmeden gebeliklerini sonlandırdığımız için 5. dakika Apgar skorları ve umbilikal arter pH değerleri arasında kontrole göre fark yoktu. Ayrıca ProC değerleri yüksek olan grupta 1. dakika Apgar skorları normaldi. Buradan, ProC yüksekliğinin kötü fetal durumu göstermediği sonucunu çıkarabiliriz.

Preeklampsinin maternal ve fetal morbiditesi yüksek olması nedeniyle preeklampsi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak bütün bu çabalara rağmen preeklampsinin patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Preeklampside gözlenen maternal klinik semptomlar sistemik endotelial hücre disfonksiyonuna bağlanmaktadır (100). Endotel, damar duvarını döşeyen epitelyumdur ancak yalnızca mekanik bir bariyer değildir. Endotel hücreleri prostaglandin, nitrik oksit ve endotelin salınımı ile damar duvarının tonusunu, damar yüzeyinin antitrombotik özelliğini, lökosit ve trombositlerin adezyonunun düzenlenmesini ve geçirgenliğini sağlarlar, ayrıca pek çok büyüme faktörü ve sitokin salınım fonksiyonları da vardır. Preeklampside sistemik endotel hücre hasarını gösteren pek çok veri mevcuttur. Ancak endotel hücre hasarının nedenleri net olarak belli değildir. Biz çalışmamızda, sağlıklı gebeler, preeklampside gebeler ve eklampside gebeleri ET -1 açısından karşılaştırdık. Kontrol ve preeklampside gebeler arasında ET -1 düzeyleri açısından fark saptamadık. Eklampside gebelerde ise preeklampside ve kontrol grubuna göre

sayısal olarak bir artış görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Bu sonucun eklampatik grubumuzun hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır (Tablo 7).

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

Preeklampside kontrole göre ET -1 artışı tespit eden Gorzelac ve ark. ile Sibai ve ark (85,101) bu artışın mekanizması için bazı varsayımlar öne sürmüşlerdir:

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

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

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

Bu teorilerin yanında Napolitano ve arkadaşları da preeklampatik gebelerde normal gebelere oranla ET -1 mRNA ekspresyonunu artmış olarak bulmuşlardır (102). Vural' ın 20 sağlıklı kadın, 20 normotansif gebe ve 19 preeklampatik gebe arasında yaptığı karşılaştırmada ET -1 konsantrasyonları PE' li grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (103). Dekker ve arkadaşları da şiddetli preeklampside hafif preeklampsiye göre yüksek ET -1 seviyeleri tespit etmişlerdir (104). Nova ve arkadaşları(85), yaptıkları çalışmalarında 14 normotansif gebe ile 23 preeklampatik ve 4 HELLP sendromlu hastanın plazma ET -1 düzeylerini karşılaştırmışlardır. Preeklampatik ve HELLP sendromlu hastaların ET -1 düzeylerini, normotansif gebelerin ET -1düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ayrıca HELLP sendromu olan hastaların endotelin düzeylerini preeklampatik gruptan daha yüksek bulmuşlar ve endotelin düzeyininin hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olarak arttığını savunmuşlardır. Khetsuriani ve arkadaşları, NO ve ET -1 düzeylerinin sağlıklı gebe ve gebe olmayanlarda değişmediğini ancak, preeklampatik olgularda sağlıklı gebelere göre NO'in %10 azaldığını, ET -1'in %71 arttığını bulmuşlardır. Preeklampsi durumundaki düşük plasental fonksiyonu kompanze etmek için ET -1 düzeylerinin arttığını savunmuşlardır (13). Taylor ve arkadaşları (80), maternal plazma ET -1 düzeylerini 10 preeklampatik gebede seri olarak ölçmüşler ve klinik olarak preeklampsi gelişmeden önce ET -1'in yükselmediğini, ancak preeklampsinin klinik olarak ortaya çıkışından sonra ET -1 düzeylerinin yükseldiğini göstermişlerdir. Buna karşılık vasküler endotel yaralanmasını

belirtici olan fibronektin ve faktör VIII antijeninin preeklampsinin klinik semptomları ortaya çıkmadan önce yükseldiğini göstermişlerdir. Schiff ve arkadaşları (86), çalışmalarında 14 gebelik+ hipertansiyonlu, 12 kronik hipertansiyonlu, 17 normotansif ve 18 gebe olmayan kadının serumlarında ET- 1 düzeylerine bakmışlar, preeklamptik grubun ET-1 düzeylerini normotansif ve kronik hipertansiyonlu gebe grubundan anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Gebe olmayan kadınların ET -1 düzeylerini de normotansif gebelerden daha yüksek bulmuşlardır.

Magnezyum sülfat tedavisi uygulanan preeklamptik ve eklamptik hastaların plazma ET -1 düzeyleri tedavi öncesi değerlerinden daha düşük bulunmuştur (105). Aban ve arkadaşları normotansif gebelerle preeklamptik gebelerin plazma ET -1 düzeylerini karşılaştırmışlar ve preeklampsisi grubunda anlamlı oranda yüksek olduğunu bulmuşlardır. Aynı anlamlı farkı eklamptik gebeler ile normotansif gebeler arasında da bulmuşlardır (106). Sağsöz' de eklamptik ve preeklamptik olgularda plazma ET-1 düzeylerini kontrol gruplarına göre anlamlı şekilde yüksek olarak bulmuştur (107).

Bazı çalışmalarda bizim çalışmamızdaki gibi, preeklampsili ve normal gebeler arasında plazma ET -1 düzeylerinde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (108-110). Kimya ve ark (111), 437 gebeyi 20. haftadan sonra 5 haftada bir doğuma kadar değerlendirmişler ve her vizite kan basıncı ile ET -1 sonuçlarını kaydetmişler. Sonunda bu gebeler içinden seçtikleri 15 preeklamptik ve 25 normal gebenin sonuçlarını değerlendirdiklerinde gruplar arasında doğum dönemi hariç gebeliğin hiçbir döneminde ET -1 açısından farklılık saptamamışlardır. Sonuç olarak ta, ET -1'in preeklampsisi de belirleyici olmadığını ve patofizyolojisinde etyolojik değil tamamlayıcı rolü olduğunu savunmuşlardır. Yohko Nagai ve ark (14), immunohistokimyasal çalışmalarla preeklamptik gebelerin böbrek biopsilerinde ET -1 değişikliklerine bakmışlar ve hem preeklamptik olgularda hem de normal gebelerde ET -1 üretiminin azalmış olduğunu görmüşler. Sonuç olarak ta, ET -1' deki değişikliğe gebeliğin kendisinin yol açtığını belirtmişlerdir. Biz çalışmamızda, ET -1'in gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediğini bulduk. Bizim çalışmamızdaki eklamptik olguların tümü ve preeklamptiklerin çoğu doğum eylemine girmeden hastaların klinik durumu gereği, gebelikleri sezaryen ile sonlandırıldı. Gruplar arasında ET -1'in yakın değerleri, hastaların doğum eylemine girmediğini dolayısıyla preeklampsisi ilerleme sürecinin tamamlanmadığını göstermektedir. Dolayısıyla ET -1 artışı, preeklampsiyeye sebep olan faktörler arasında değil Kimya ve ark'ında çalışmalarında belirttikleri gibi sonucunda ortaya çıkan bir durumdur.

Trudinger, normal bir gebelikte ilerleyen gestasyonel yaşla birlikte plasentada yeni damarsal yapıların oluştuğunu, buna bağlı olarak da plasental direncin azaldığını bildirmiştir. Bu durum umbilikal arter diyastol sonu akım hızlarında artmaya, indeks değerlerinde ise azalmaya neden olmaktadır. Yapılan başka bir çalışmada, normal gebelerde izlenen plasental rezistanstaki progressif azalmanın preeklampsi ve İUGG olan gebelerde izlenmediğini bunun da parsiyel ya da tam plasental trofoblastik invazyon eksikliği ve terminal plasental damar duvarındaki kalınlaşmaya bağlı olduğunu gösterilmiştir (112). Preeklampsi ile komplike gebeliklerde tam oluşmamış trofoblastik invazyon sonucunda plasentasyon eksik kalır ve yüksek dirençli bir sistem oluşur. Bunun sonucunda hem uterin hem de umbilikal arter kan akımında anormallikler gözlenir. Bracero (90) ve Giles (91), artmış umbilikal arter indekslerinin, plasental vasküler lezyonlar ile korele olduğunu ve bu lezyonların tersiyer villuslardaki arteriollerin sayısında azalma ile karakterize olduğunu göstermişlerdir. Hipertansif gebeliklerde Doppler ultrasonografinin diagnostik ve prognostik amaçlarla kullanımı giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalarda indeks değerlerinden genellikle S/D veya PI kullanıldığından, biz de çalışmamız da normal gebe, preeklampsi ve eklampsi gebeler de doğum öncesi umbilikal arter PI değerlerini karşılaştırdık. Eklampsi grubundaki PI değerleri sayısal olarak hem preeklampsi hem de kontrol grubundan, preeklampsi grubundaki PI değerleride aynı şekilde kontrol grubundan yüksekti, ancak bu yükseklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Eklampsi grubumuzdaki olgu sayısının az olmasının istatistiksel sonuç açısından dezavantaj olduğunu düşünüyoruz. Eklampsi ve PE grubunu doğum kilolarına göre incelediğimizde özellikle eklampsi grubundaki bebeklerin doğum haftaları ve buna bağlı olarakta kiloları daha düşüktür ve bu hastalarda da umbilikal arter PI değerleri daha yüksektir. Literatürde PI değerlerinin özellikle İUGG veya doğum haftaları düşük olan preeklampsi grubunda daha fazla yükseldiğine rastlamaktayız. İUGG ve preeklampsi başta olmak üzere gebeliği komplike hale getiren bazı durumlarda normal fizyolojik değişim yeterince gerçekleşmez. Khong ve ark. hipertansif hastaların sezaryen histerektomi ve plasental biyopsi spesmenlerinin histopatolojik incelemelerinde, fizyolojik değişimin total ya da parsiyel eksikliğini göstermişlerdir. Bunun sonucu olarak plasental yatakta yüksek dirençli akım paterninin korunduğunu ve uteroplazental kanlanmanın yetersiz kaldığı yorumunu yapmışlardır. Schulman ve ark. Erken gebelikte trofoblastik invazyon eksikliği ya da yokluğunun gebeliğe bağlı HT, İUGG ve artmış vasküler direnç ile ilişkili olduğunu, 3.trimestirdeki diastol sonu kan akımındaki karakteristik artışın saptanmamasının İUGG ile yakından ilişkili olduğunu, bu durumu belirlemede Doppler USG ölçümlerinin uteroplazental ve

fetoplasental dolaşımı gösterdiğini gözlemlemişlerdir (113). Fetal intraplasental arteryal dolaşım ana, sekonder ve tersier villuslardan oluşur. Giles ve ark. normal gebelik seyrinde villöz vasküler yatakta özellikle tersiyer villuslarda ufak müsküler damarlarda gerçekleşen anjiogenezin, plasental direncin azalmasında büyük rolü olduğunu belirtmişler ve yaptıkları çalışmada, IUGG ve preeklampsi de anormal umblikal arter doppler formlarının bulunduğu olgularda bu ufak müsküler damarların sayısında belirgin azalma olduğunu saptamışlardır (114). Ayrıca Mc Covan ve ark. umblikal arter PI değeri yüksek hastalarda plasental küçük müsküler arter sayısında azalma olduğunu tespit etmişlerdir (115). Yücel ve arkadaşları 27 preeklampitik gebede yaptıkları çalışmada umblikal doppler PI sonuçlarını değerlendirmişler ve PI değerleri yüksek olan olguların daha küçük gestasyonel hafta ve IUGG ile karakterize olduklarını fark etmişlerdir. Bu durumu, tüm preeklampitik olgularda PI değerleri bozulmamakta ancak IUGG ile komplike olmuş preeklampitiklerde PI değerleri artmaktadır, şeklinde yorumlamışlardır (116). Aynı şekilde Sezik ve arkadaşları, 270 preeklampitik gebede yaptıkları çalışmada, umblikal dopplerde end diastolik akım yokluğunu aramışlar ve bu şekilde kaydettikleri tüm gebeliklerin prematürite ve IUGG ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (117). Trudinger ve arkadaşları da (118), anormal Doppler sonuçlarının kısa gebelik süresi ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Yine Ducey ve arkadaşlarına göre de, normal umblikal arter Doppleri, daha yüksek doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş ile ilişkilidir. zeren ve arkadaşları normal gebe, hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi gruplarında umblikal arter doppler indekslerini değerlendirmişler ve preeklampitik grupların her ikisinde de indeksleri normale göre artmış buldular. İndekslerdeki artış özellikle IUGG’li preeklampitiklerde ve şiddetli preeklampitiklerde daha belirgin olduğundan IUGG’li fetusların daha çok hipoksiye maruz kaldığı yorumunu yapmışlardır (119).

6.SONUÇLAR

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçları aşağıdaki şekilde özetlemek mümkündür.

1. Preeklampitik ve eklampitik gruptaki ProC düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Ancak eklampitik ve preeklampitik hasta grubu arasında fark saptamadık.

2. Kontrol ve preeklampitik gebeler arasında endotelin-1 düzeyleri açısından fark saptamadık. Eklampitik gebelerde ise preeklampitik ve kontrol grubuna göre sayısal olarak bir artış görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı

3. Eklampsi grubundaki PI değerleri sayısal olarak hem PE hem de kontrol grubundan, PE grubundaki PI değerleri de aynı şekilde kontrol grubundan yüksekti, ancak bu yükseklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

4. Kontrol-preeklampsi, kontrol-eklampsi ve preeklampsi-eklampsi grupları arasında umbilikal arter pH değerleri açısından fark saptamadık.

5. ProC ve APGAR skorları ile umbilikal arter pH değerleri arasında bir ilişki saptamadık.

8.KAYNAKLAR

1. Papageorghio AT, Yu CHK, Bindra R, Pandis G, Nicholaides KH. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for preeclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(5): 441 -449
2. Sharentuya N, Tomimatsu T, Mimura K, Tskitishvili E, Kinugasa-Taniguchi Y, Kanagawa T, Kimura T. Nicotine Suppresses Interleukin-6 Production From Vascular Endothelial Cells: A Possible Therapeutic Role of Nicotine for Preeclampsia. *Reprod Sci.* 2010 Mar 10
3. Dilys J. Freeman; Frances McManus; Elizabeth Ann Brown; Lynne Cherry; John Norrie; Jane E. Ramsay; Peter Clark; Isobel D. Walker; Naveed Sattar; Ian A. Greer Short- and Long-Term Changes in Plasma Inflammatory Markers Associated With Preeclampsia. *Hypertension.*2004;44:708
4. Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss JF 3rd, Petraglia F. Inflammation and pregnancy. *Reprod Sci.* 2009 Feb;16(2):206-15
5. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:363-8.
6. Lu B, Wang A, Fei Y. Study of the plasma adrenomedullin value in pregnancy induced hypertension patients. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1999;34:17-9.
7. Wei JX, Verity A, Garle M, Mahajan R, Wilson V. Examination of the effect of procalcitonin on human leucocytes and the porcine isolated coronary artery. *Br J Anaesth.* 2008 May;100(5): 612 -21

8. Montagnana M, Lippi G, Albiero A, Scevarolli S, Salvagno GL, Franchi M, Guidi GC: Procalcitonin values in preeclamptic women are related to severity of disease. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(7): 1050 -1051.
9. Sapmaz E, Bulut V, Çelik A, Akbulut H, İlhan F, Hanay F: Examination of neutrophil, interleukin-8 and procalcitonin levels in preeclampsia cases .T. *Clin J Gynecol Obst* 2006, 16:119-123
10. Kuscü NK, Kurhan Z, Yildirim Y, Tavli T, Koyuncu F. Detection of endothelial dysfunction in preeclamptic patients by using color Doppler sonography. *Arch Gynecol Obstet.* 2003 Jun;268(2):113-6.
11. Salom JB., Torregrosa, G., Mirando FJ., Alabadi JA., Alvarez C., Alborch E. Effects of Endothelin-1 on the cerebrovascular bed of the goat. *Eur J Pharmacol* 192; 39-45: 1991
12. Mathew V, Hasdai D, Lerman A. The role of endothelin in coronary atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 1996;71:769-77.
13. Khetsuriani T, Chabashvili N, Sanikidze T. Role of endothelin-1 and nitric oxide level in pathogenesis preeclampsia. *Georgian Med News.* 2006 Dec;(141):17-21
14. Y.Nagai, N.Hara, S.Yamaguchi, K.Nakanishi, K.Masaki, M.Tanaka, Y.Ger, K.Nakamura, S.Kawamura. Immunohistochemical study of endothelin-1 in preeclamptic nephropathy. *American Journal of Kidney Disease*, Volume 29, Issue 3, Pages 345-354
15. Atalla RK, Abram SK, Bell SC, Taylor DJ. Newborn acid-base status and umbilical cord morphology. *Obstet Gynecol* 1998;92:865-8
16. Dornan CJ, Harper A: Where are we with doppler. *British Journal of obstetrics and Gynaecology*, Vol 101, pp 190-191,1994.
17. Cameron AD, Nicholson SF, Nimrod CA, Harder JR, Davies DM: Doppler waveforms in the fetal aorta and umbilical artery in patients with hypertension in pregnancy. *Am. J Obstet Gynecol*, 158: 339-345,1988.
18. Long PA, Oats JN: Preeclampsia in twin pregnancy: Severity and pathogenesis. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1987;27;1-5
19. Campbell DM, Macgilivray I, Carr-Hill R: Preeclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1985;92:131-140
20. Walker JJ: Preeclampsia. *Lancet* 2000;356:1260-1265
21. Dekker GA, Sibai BM. Early detection of preeclampsia .*AM J Obstet Gynecol* 1991;165(1):160-72

22. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:460-465
23. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:1200–1204.
24. Vaughn JS, Walsh SW. Oxidative stress reproduces placental abnormalities of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2002;21:205–223
25. Baha M. Sibai , MD. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia:evidence from randomized trials. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2005 ;48(2):478–488.
26. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Dixon G,Brosens I. The pattern of interstitial trophoblast invasion in early human pregnancy.*Placenta* 1981;2:303-316
27. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335:569 –78.
28. Higgins JR,Papayianni A , Brady HR , Darling MR ,Walshe JJ: Circulating vascular cell adhesion molecule -1 in preeclampsia , gestational hypertension , and normal pregnancy :evidence of selective dysregulation of vascular cell adhesion molecule -1 homeostasis in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179: 464-469.
29. Lucilla P . Endothelial dysfunction in pre-eclampsia .*Pharmacological reports* 2006; 58: 69-74
30. Redman CWG ,Sargent IL .The pathogenesis of pre-eclampsia.*Gynecol Obstet Fertil* 2001 ;29:518-22
31. Hung TH, Charnock –Jones DS ,Skepper JN, Burton GJ:Secretion of tumor necrosis factor –alpha from human placental tissues induced by hypoxia–reoxygenation causes endothelial cell activation in vitro :.a potential mediator of the of the inflammatory response in preeclampsia.*Am J Pathol* 2004;164:1049-1061
32. Raijmakers MT, Peters WH , Steegers EA ,Poston L.NAD(P)H oxidase associated superoxide production in human placenta from normotensive and preeclamptic women: *Placenta* 2004; 25:85-89.
33. Venkatesha S, Toporsian M , Lam C , Hanai J, Mammoto T, Kim YM , Bdoalah Y.Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia.*Nat Med* 2006;12:642-649.
34. Saito S, Sshiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y:The rol of immune system in preeclampsia.*Mol Aspec Med* 1990; 28:192-209
35. Var A, Yildirim Y, Onur E, Kuscu NK, Uyanik BS, Goktalay K, Guvenc Y. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Increased homocysteine and decreased nitric oxide levels. *Gynecol Obstet Invest.* 2003;56(4):221-4

36. Borzychowski AM ,Sargent IL ,Redman CW .Inflammation and preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med* ,11:309-316
37. Austgulen R, Lien E, Liabakk NB, Jacobsen G, Arntzen KJ :Increased levels of cytokines and cytokine activity modifiers in normal pregnancy.*Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;57:149-155
38. Rinehart BK,Terrone DA, Lagoo-Deenadayalan S .Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor alpha ,interleukin 1 beta , and interleukin 10 is increased in preeclampsia .*Am J Obstet Gynecol* 2000;181:915-920
39. Ros HSS ,Lichtenstein P, Lipworth L .Genetic effects on the liability of developing preeclampsia and gestational hypertension .*Am J Med Genet* 2000; 91:256-260
40. Roberts JM ve Cooper DW.Pathogenesis and genetics of preeclampsia.*Lancet*1999; 357:53-56
41. Wilson ML ,Goodwin TM ,Pan VL ,Ingles SA .Molecular Epidemiology of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58:40-66
42. Richard J, Levine MD, MPH and Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in preeclampsia. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2005 ;48(2):372–386
43. De Vriese SR, Dhont M, Christophe AB. Oxidative stability of low density lipoproteins and vitamin E levels increase in maternal blood during normal pregnancy. *Lipids*.2001;36:361–366.
44. Moncada S, Higgs A. The L-arginine–nitric oxide pathway. *New Eng. J Med* 1993;329:2002-12
45. Burlingame JM, Esfandiari N, Sharma RK.. Total antioxidant capacity and reactive oxygen species in amniotic fluid. *Obstet Gynecol*. 2003;101:756–761
46. Var A, Kuşcu NK, Koyuncu F, Uyanik BS, Onur E, Yildirim Y, Oruç S. Atherogenic profile in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2003 Apr;268(1):45-7
47. Ilhan N, Simsek M. The changes of trace elements, malondialdehyde levels and superoxide dismutase activities in pregnancy with or without preeclampsia. *Clin Biochem*.2002;35:393–397.
48. Cotton DB, Lee W, Huhta JC, Dorman KF: Hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. *Am Journal Obstet Gynecol* 1988;158:523-529
49. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA: The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: Evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:951-963.

50. Dadak C, Ulrich W, Sinzinger H: Morphological changes in the umbilical arteries of babies born to preeclamptic mothers: An ultrastructural study. *Placenta* 1984;5:419-426
51. Stubbs TM, Lazarchick J, Horger EO III: Plasma fibronectin levels in preeclampsia: A possible biochemical marker for vascular endothelial damage. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:885-887
52. Weiner CP, Kwaan HC, Xu C, et al: Antithrombin III activity in women with hypertension during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 65:301-30
53. Rinehart BK, Terrone DA, Magann EF, Martin RW, May WL, Martin JN. Preeclampsia-associated hepatic hemorrhage and rupture: mode of management related to maternal and perinatal outcome. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:196–202
54. Kirshon B, Cotton DB: Invasive hemodynamic monitoring in the obstetric patient. *Clin Obstet Gynecol* 1987;30:579-590
55. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Hypertensive disorders in pregnancy. In: *Williams obstetrics*. 2001:567–618
56. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:307–12
57. Lopez-Llera M. Main clinical types and subtypes of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;93:554-62
58. The Magpie Trial Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulfate? The Magpie trial: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1877–1890.
59. Van Pampus MG, Aarnoudse JG. Long-Term outcomes after preeclampsia *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2005; 48(2) : 489-494
60. Nissel H, Lintu H, Lunell NO. Blood pressure and renal function seven years after pregnancy complicated by hypertension. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102:876–881
61. Ramsay JE, Stewart F, Greer IA. Microvascular dysfunction: a link between preeclampsia and maternal coronary heart disease. *BJOG*. 2003;110:1029–1031.
62. Reiter L, Brown MA, Whithworth JA. The kidney in hypertensive pregnancy victim or villain. *Am J Kidney Dis* 1994;24:883– 887
63. Shammass AG, Maayah JF. Hypertension and its relation to renal function 10 years after pregnancy complicated by pre-eclampsia and pregnancy induced hypertension. *Saudi Med J*. 2000;21:190–192.

64. WustMD, Bolte AC, Vries JIP. Pregnancy outcome after previous pregnancy complicated by hepatic rupture. *Hypertens Pregnancy*. 2004;23:29–35
65. Beazley D, Ahokas R, Livingston J. Vitamin C and E supplementation in women at high risk for preeclampsia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstetn Gynecol*. 2005;192:520–521.
66. Rayman MP, Bode P, Redman CW. Low selenium status is associated with the occurrence of the pregnancy disease preeclampsia in women from the United Kingdom. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:1343–1349.
67. Futagami S, Tatsuguchi A, Hiratsuka A, Shindo T, Horie A, Hamamoto T, Ueki N, Kusunoki M, Miyake K, Gudis K, Tsukui T, Sakamoto C. Monocyte chemoattractant protein 1 and CD40 ligation have a synergistic effect on vascular endothelial growth factor production through cyclooxygenase 2 upregulation in gastric cancer. *J Gastroenterol* 2008;43:216-224
68. Pedersen AK, Fitzgerald GA. Dose- related kinetics of aspirin. *N Engl J Med* 1984;311:1206-11
69. Clasp . A randomised trial of low dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9364 pregnancy(Collaborative Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343:619-29.
70. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguère Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009 Sep;31(9):818-26
71. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20:1-9.
72. Maisner M. Procalcitonin-a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3. revised and expanded edition. (Thieme, Stuttgart, New York), 2000.
73. Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection* 1999; 27: 34-5.
74. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 679-88.
75. Dietl J. The pathogenesis of pre-eclampsia: New aspects. *J Perinat Med* 2000;28:464-71.
76. Leik CE, Walsh SW. Neutrophils infiltrate resistancesized vessels of subcutaneous fat in women with preeclampsia. *Hypertension* 2004;44:72-7.

77. Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Tanebe K, Tsuda H, Michimata T. Quantitative analysis of peripheral blood Th0, Th1, Th2 and the Th1:Th2 cell ratio during normal human pregnancy and preeclampsia. *Clin Exp Immunol* 1999;117:550-5.
78. Zhang W, Zhao Y, Wang L. The changes of plasma calcitonin gene-related peptide level in women with normal pregnancy and pregnancy induced hypertension. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1998;33:715-6.
79. Lu B, Wang A, Fei Y. Study of the plasma adrenomedullin value in pregnancy induced hypertension patients. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1999;34:17-9.
80. Taylor RN, Varma M, Teng NH, Roberts JM. Women with preeclampsia have higher plasma endothelin levels than women with normal pregnancies. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990; 71:1675-7
81. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988,332:411-415
82. Kobayashi T, Terao T. Preeclampsia as chronic disseminated intravascular coagulation. *Gynecol Obstet Invest* 1987; 24:170-8.
83. Şen C, Madazlı R, Ocak V. Gebelikte hipertansiyon tanım ve sınıflandırma. *Perinatoloji Dergisi*, 1993; 1:7-10.
84. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, et al. Preeclampsia. An endothelial cell disorders *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:2000-04.
85. Nova A, Sibai BM, Barton JR, Mercer BM, Mitchell MD. Maternal plasma levels of endothelin. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:724-7.
86. Schiff E, Ben-Baruch G, Peleg E, Rosenthal T, Akoley M, Mashiach S. Immunoreactive circulating endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:624-8.
87. Usuki S, Saitoh T, Sawamura T, Suzuki N, et al. Increased maternal plasma concentrations of endothelin-1 during labor pain or in delivers and the existence of large amount of endothelin in amniotic fluid. *Gynecol Endocrinol* 1990; 4:9-19.
88. Vone JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323:27-36.
89. Lee W, Bendick P, Best AM, et al. Time-domain ultrasonography during pregnancy. *J Ultrasound Med*. 1994;13:457-63.
90. Bracero LA, Beneck D, Kirshenbaum N, Peiffer M, Salter P: Doppler velocimetry and placental pathology. Las Vegas. Society of perinatal obstetricians,1988

91. Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ: Fetal Umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance . Pathological correlation. *Br J Obstet Gynaecol*, 92:31,1985
92. Seeds JW, Peng T: Impaired fetal growth and risk of fetal death: is the tenth percentile the appropriate standard. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:658
93. Steer PJ, Ligbe I;, I.issauer I'J. Beard RW: Interrelationships Among Abnormal Cardiotocograms in Labor, Meconium Staining of the Amniotic Fluid. Arterial Cord Blood pH and Apgar Scores. *Obstet Gynecol* 1989, 74 (5):715-20.
94. Goldaber KG, Gilstrap LC. Correlations between clinical events and umbilical cord blood acid-base and blood gas values. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:47-59
95. Dennis J, Johnston A. Mutch L, Yudkin P, Johnston P. Acid-base status at birth and neurodevelopment outcome at four and one-half years. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:213-220
96. Gilstrap LC. Fetal acid-base balance. In R.K Creasy and R. Resnik, (eds.), *Maternal -Fetal Medicine* ,ed 4.Philadelphia,WB Saunders, 1998;331
97. Paternoster DM, Fantinato S, Stella A, Nanhornque KN, Milani M, Plebani M et al. C-reactive protein in hypertensive disorders in pregnancy. *Clinical & Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2006 12(3):330-7.
98. Batashki I, Milchev N, Topalovska D, Uchikova E, Mateva N: C-reactive protein in women with pre-eclampsia. . *Akusherstvo i Ginekologija*.45 Suppl2006; 1:47-50.
99. Hoffmann G, Totzke G, Seibel M, Smolny M, Wiedermann FJ, Schobersberger W. In vitro modulation of inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide synthesis by procalcitonin. *Crit Care Med*. 2001 Jan;29(1):112-6
100. Teran E, Calle A, Escudero C. Endothelial dysfunction and preeclampsia. *Am J Hypertens* 2007;20:1026-7.
101. Leszczynska-Gorzela B, Kaminski K, Szymula D, Sawulicka- Oleszczuk H, Oleszczuk J. Serum level of endothelin-1 and -2 in pregnancies complicated by EPH gestosis. *Gynecol Obstet Invest* 1997;43:37– 40.
102. Napolitano M, Miceli F, Calce A, Vacca A, Gulno A, Apa A, et al. Expression and relationship between endothelin-1 messenger ribonucleic acid (mRNA) and inducible/endothelial nitric oxide synthase mRNA isoforms from normal and preeclamptic placentas. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2318–23.
103. Vural P: Nitric oxide/endothelin-1 in preeclampsia *Clinica Chimica Acta* 317 (2002) 65–70

104. Dekker G A , Kraayenbrink A A , Zeeman G G , Kamp GJ. Increased plasma levels of the novel vasoconstrictor peptide endothelin in severe pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Perrod B i o l* 1991;40:215-20.
105. Mastrogiannis DS, O'Brien WF, Krammer J, Benoi R. Potential role of endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1711-6.
106. Aban M, Yayla M, Kaya H, Erden AC: Plasma endothelin-1 levels in preeclampsia and eclampsia. *T Klin J Gynecol Obst* 1996, 6:42-46
107. Sağsöz N: Plasma endothelin and fibronectin levels in the patients with preeclampsia, eclampsia and chronic hypertension. *TKlm J Gynecol Ohst* 1997, 7: 135-143.
108. Stubbs T M , Lazarchick J L , Horger E O . Plasma fibronectin levels in preeclampsia possible biochemical marker for vascular endothelial damage. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:885-7.
109. S.Dildy G A , Cotton DB.Mauer M B , Spillman T.Endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies (abstr). *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:274.
110. Nisell H, Wolff K, Hemsén A, Lindblom B, Lunell N, Lundberg JM. Endothelin, a vasoconstrictor important to the uteroplacental circulation in pre-eclampsia. *Journal of Hypertension* 1991;9:168-9.
111. Kimya Y, Cengiz C, Ozan H, Büyükuysal L, Aydın S, Tatlıkazan S: The Role of Plasma Endothelin-1 in Preeclampsia. *T. J. of Medical Sciences* 29 (1999) 21–24.
112. Duggan P, McCowan L. Normal ranges for Doppler flow velocity waveforms from maternal uterine and fetal umbilical arteries. *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 1993;33:139-141.
113. Tto Y, Shouno H, Yamasaki M, et al. Relationship between the placental location and the flow velocity waveforms of bilateral uterine arteries. *Asia Oceania J Obstet Gynecol.* 1990; 16:73-78.
114. Ziegler D, Bessis R, Frydman R. Vascular resistance of uterine arteries: Physiologic effects of estradiol and progesterone. *Fertil Steril.* 1991;55:775-779.
115. Al-Ghaali W, Chapman MG, Allan LD. Doppler assessment of the cardiac and Uteroplacental circulations in normal and complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988;95:575-580.
116. Yücel N, Yücel O, Demir A, Çeliker H, Özekici Ü: Preeklampitik Gebelerde Umbilikal Arter Renkli Doppler Bulgularının Fetal Prognoz ile ilişkisi . *Perinatoloji Dergisi Cilt:3,* 1995. 51-54
117. Sezik M, Tuncay G, Yepar E: Prevention of adverse neonatal outcomes in

preeclampsia by absent or reversed end-diastolic flow velocity in the umbilical artery. *Gynecol Obstet Invest* 2004;57(2):109-13.

118. Trudinger BJ, Cook CM, Giles WB, Fong E, Connelly A, et al: Fetal umbilical artery velocity waveforms and subsequent neonatal outcome. *British Journal of Obstet and Gynecol*, 98; 378-384, 1991

119. Özeren M, Şenekaylı ÖC, Dinç H, Çan G, Gümele HR, Bozkaya H: Fetal umbilical and middle cerebral artery doppler indices as a predictor of adverse perinatal outcome: *T Klin Jineköl Ohsl* 1997, 7;122-128.