

32786

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE  
DOĞUM ANABİLİM DALI

**GEBELİĞİN OLUŞTURDUĞU HİPERTANSİYONUN  
HEMATOLOJİK, İMMUN VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE  
ÖNCEDEN BELİRLENMESİ VE PERİNATAL GELECEKLE  
İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

*Dr. Herman İşçi*

Dr.Herman İŞÇİ  
İSTANBUL - 1994

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimi aldığım Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yetişmemi sağlayan başta Anabilim Dalı başkanı Prof.Dr. Feridun Aksu'ya ve önceki Anabilim Dalı başkanlarımız Prof.Dr. Aykut Kazancıgil, Prof.Dr. Necati Tolun ve Prof.Dr.Turgay Atasü'ye teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmaları sırasında ve eğitimimde büyük destek ve emeği olan Prof.Dr. Vildan Ocak ve Doç.Dr. Cihat Şen'e teşekkür ederim.

Tezimin laboratuvar aşamasında yardımlarını gördüğüm başta Prof.Dr. Meral Koniçe'ye, İ.Ü. İTF Romatoloji ve İ.Ü. CTF Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Biyokimya laboratuvarı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Gündüz ve gece her zaman desteklerini gördüğüm başta değerli hocalarıma, aileme, uzman ve asistan kardeşlerime; ebe, hemşire, idari görevli ve sekreter arkadaşlarıma ve hastalarımıza yürekten teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER:

	SAYFA
-- ÖZET	1
-- GİRİŞ	3
-- GENEL BİLGİLER	4
-- MATERYAL VE METOT	40
-- BULGULAR	43
-- TABLOLAR	50
-- GRAFİKLER	55
-- TARTIŞMA	58
-- SONUÇ	65
-- İNGİLİZCE ÖZET	66
-- KISALTMALAR	67
-- LİTERATÜR	68

## ÖZET:

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonun etiyolojisi ve fizyopatolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Bugün üzerinde durulan teori immünolojik toleransın bozulması sonucunda trofoblastik invazyonun yetersiz oluşması, endotel hasarına neden olan faktörlerin dolaşıma geçmeleridir. Endotel hasarı sonucunda intravasküler koagülasyon sistemi de kronik olarak aktive olmaktadır. Yapılan çalışmalarda preeklampsinin ailevi yatkınlık gösterdiği ve hücre hasarının mitokondriyelerden başladığı gösterilmiştir. Preeklampsi sistemik bir hastalık olduğundan, patolojiye katkıda bulunan sistemlerin fonksiyonları, etkilenme derecesine bağlı olarak aksamaktadır.

Çalışmamızda endotel hasarı belirteci olarak fibronektin düzeyleri araştırıldı. Intravasküler koagülasyonun aktivasyonunu belirlemek için antitrombin III aktivitesi ölçüldü. Preeklampsi hastalarda mitokondrial hasarın etiyolojisinde antimitokondrial antikorun yerini araştırmak amacıyla antimitokondrial antikor ve bu arada aynı yöntemle antimikrozomal, antinükleer ve anti gastrik parietal hücre antikor düzeyleri araştırıldı. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonda organ disfonksiyonlarının derecesini araştırmak amacıyla serum ürik asid, kalsiyum ve kreatinin düzeyleri incelendi. Kullanılan parametrelerin gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonda belirleyicilikleri saptandı.

Çalışmamızdaki 266 gebe 3 ana grup halinde incelendi. Birinci ana grubu gebelikleri birinci trimestreden, postpartum birinci ay sonuna dek takip edilen, preeklampsi veya eklampsi geliştirmeyen, düşük yapmayan, diabet, erken membran ruptürü, dekolman gelişmeyen, 128 tekil gebelik oluşturdu. Bu grup kontrol grubunu oluşturdu. İkinci ana grubu prelinik evrede kan örnekleme yapılan ve daha sonra preeklampsi geliştiren 17 gebe oluşturdu. Bu grup takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon gelişen grup olarak adlandırıldı. Bunlardan 5'i normotansif olup takiplerinde preeklampsi geliştiren, 12'si ise kronik hipertansif olup takiplerinde gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon geliştiren olgular. Üçüncü ana grubu ise kronik hipertansiyon ya da gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon tespit edilen (klinik evrede yakalanan) ve bu dönemde kan örnekleme yapılan 121 gebe oluşturdu. Bunlardan, 17'si gebelik hipertansiyonu, 22'si hafif preeklampsi, 31'i ağır preeklampsi, 23'ü gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon ve 28'i kronik hipertansiyon olgularıydı. Kontrol grubunda değerlendiren tüm parametrelerin gebelik haftasıyla anlamlı ilişkili olarak değişiklik göstermediği, otoantikörlerin tüm gebelerde negatif olduğu saptandı. Kan örneğinin alındığı gebelik haftasında belirlenen standartların üzerinde plazma fibronektin düzeylerinin takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonu önceden belirlemedeki sensitivitesi % 88, spesifitesi % 84, pozitif belirleyicilik değeri % 42, negatif belirleyicilik değeri % 98, yanlış pozitiflik oranı % 16, yanlış negatiflik oranı % 12 olarak bulundu. Antitrombin III aktivitesi, serum ürik asid, kalsiyum ve kreatininin belirleyicilikte anlamlı olmadıkları saptandı. Serum fibronektin ölçümünün gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonu, kronik hipertansiyondan ayırd etmedeki sensitivitesi

% 78, spesifisitesi % 85, pozitif belirleyicilik değeri % 94, negatif belirleyicilik değeri % 54, yanlış pozitiflik oranı % 15, yanlış negatiflik oranı % 22 olarak bulundu. Klinik evredeki hipertansif grupta fibronektin düzeylerinin ürik asid yüksekliğiyle; fibronektin, ürik asid ve kreatinin düzeylerinin albüminüri düzeyleriyle; kreatinin düzeylerinin kan basıncıyla ilişkili bulunmasına karşın araştırdığımız parametrelerin intrauterin gelişme geriliği ve perinatal mortaliteyle ilişkisiz bulunması nedeniyle gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonun ağırlığını anlamlı olarak belirleyemediği saptandı.



# GİRİŞ

Gebeliklerin % 5 ile 10'nunda hipertansiyon görülmektedir. Hipertansiyon maternal ve perinatal morbidite ve mortaliteyi anlamlı olarak arttırmaktadır. Gelişmiş ülkelerde birinci, gelişmekte olan ülkelerde ise kanama ve infeksiyondan sonra maternal mortalitenin en sık sebebidir. Bu yüzden gebelikteki hipertansiyonun etiyolojisini aydınlatmak, gebeleri bu komplikasyondan korumak, risk gruplarını önceden tespit etmek, hipertansiyon geliştiğinde tedavi ve doğumu yönlendirmek konularında bir çok araştırma sürdürülmektedir. Halen etiyolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır. Basit ve kullanışlı sınıflamalar önerilmişse de, halen gruplamalarda zorluklarla karşılaşmaktadır. Gebelikte hipertansiyon iki ana başlık altında incelenmektedir. Birincisi gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon, diğeri kronik hipertansiyondur. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon dört alt grupta incelenebilir: gebelik hipertansiyonu, preeklampsi, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon ve eklampsi.

Hastalığın gelişmesini önceden belirleyen kesin bir test bulunamamıştır. Klinik belirtiler ortaya çıkmadan hastalığın saptanması alınabilecek tedbirler açısından büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda halen dünyanın bir çok yerinde araştırılan hastalığın, fizyopatolojisi ve prognozunu aydınlatmaya yönelik bazı klinik, hematolojik, biokimyasal ve immün belirteçleri değerlendirdik. Normal ve hipertansif gruplarda bu belirteçlerin duyarlılıklarını, özgüllüklerini, pozitif veya negatif belirleyicilik değerlerini, annenin ve bebeğin prognoz ilişkilerini araştırdık.

Son yıllarda gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonda endotel hasarının temel patolojiyi oluşturduğu görüşü üzerinde durulmaktadır. Hücre hasarı hücrenin solunum fonksiyonundan sorumlu mitokondrilerden başlamaktadır. İntravasküler koagülasyon sistemi aktive olduğu savunulmaktadır. Preeklampsi, sistemik bir hastalıktır, bir çok organ tutulumu ve disfonksiyonu ile birlikte dir. Hastalığın prognozu, organ sistemlerindeki disfonksiyon oranında kötüleşmektedir. Bu yüzden çalışmamızda, endotel hasarı belirteci olarak plazma fibronektin düzeyleri, intravasküler koagülasyon sisteminin aktivasyon belirteci olarak plazma antitrombin III aktivitesi oranı, organ disfonksiyonlarının belirteçlerinden serum ürik asid, kalsiyum ve kreatinin düzeyleri, ayrıca mitokondrial hasar ve ailevi yatkınlıkla ilişkili olabilecek antimitokondrial, antimikrozomal, antigastrik paryetal hücre ve antinükleer antikor düzeyleri araştırıldı. Çalışmamızın amacı, gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonun fizyopatolojisinin yorumunda yardımcı olmak, prelinik evrede ATIII, fibronektin, otoantikorlar, ürik asid, kalsiyum ve kreatinin düzeylerinin değişimiyle preeklampsinin önceden belirlenebilirliğini araştırmak, gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubunu kronik hipertansiyonlu gruptan ayırımında bu parametrelerin önemini ortaya koymak ve perinatal gelecekle ilişkisini saptamaktır. Bu yolla risk gruplarının saptanması, ileri aşamalarda koruyucu yöntemlerin etkinliğini araştırmada yol gösterici olacaktır.

# GENEL BİLGİLER

## NORMAL GEBELİKTE PLASENTANIN GELİŞİMİ:

Gebelikteki değişiklikler fetal-plasental allograftın anne dokularıyla etkileşimi sonucu oluşur. Gebeliğin başında, karşılıklı immünolojik tolerans sonucunda gelişen önemli morfolojik ve biyokimyasal değişiklikler, sistemik ve uteroplasental dolaşımı ayarlar. Fertilizasyondan sonraki 5'inci veya 6'ıncı günlerde, zona pellusidanın kaybının ardından, blastosist endometrial epitele (desiduaya) tutunur. 7'inci günde endometrial epitele komşu, duvar trofektodermi adını alan tabaka, endometriumu istila etmeye başlar. Hücre bölünmesi olmaksızın DNA sentezi olur. Bunlar sinsisiotrofoblastların öncüsü olan dev hücrelerdir. Endometriuma bakan yüzde, epitele giren parmaklı uzantılar gelişir. Böylece sitotrofoblastlar, sonra da sinsisiotrofoblastlar oluşur. Bu şekilde oluşan primer villuslara mezenkimal destek başlar ve ortaya sekonder villuslar çıkar. Daha ileri aşamalarda villuslar içinde kapillerler belirir, bu tersier villus aşamasıdır. Fetal ve plasental gelişimin erken devrelerinde, blastosistin gömüldüğü hacim içinde, tüm yüzeyde villuslar bulunur. Daha ileri aşamalarda fetal kutbun altında; yani, embrionun olduğu tarafta, endometriyumun desidua bazalisi ile temasta olan villuslar büyümeye devam eder, korion frondozum oluşur. İmplantasyon bölgesinin embryosuz tarafında, desidua kapsularis ile temastaki villuslarda dejenerasyon başlar, korion düzleşir, korion laeve oluşur. Placenta korion frondozumdan gelişir. Gebelik ilerledikçe primer villusların yerini, kan damarları ve bağ dokusu desteği içeren tersier villuslar alır. Bunların yüzeyi çift tabakalı epitel dokusuyla örtülüdür. İç tabaka Langhans tabakası da denilen, sitotrofoblastlardır. Dış tabaka da sitotrofoblast kökenli sinsisiotrofoblastlardır. Daha ileri dönemlerde tersier villusların bağ dokusu giderek azalır, sadece sinsisiotrofoblastlarla çevrili kapillerler halini alırlar. Feto maternal dolaşım düşük dirençli, düşük basınçlı ve yüksek akımlı bir dolaşım sistemidir. Bu sistem trofoblastların maternal damarları invaze etmesiyle sağlanır. Ekstravillöz trofoblastlar, küçük çaplı spiral arterlerin musküloelastik yapısını bozarlar. Trofoblastik invazyon nedeniyle adale desteği ve sempatik innervasyonunu kaybetmiş spiral arterler, genişlemiş ve gevşemiş birer tüp halini alırlar. Trofoblastların damar duvarlarında meydana getirdikleri değişiklikler radyal arterlere dek uzanır. Bu seviye myometriyumun 1/3'lük bölümüne kadardır.

Vasküler değişiklikler iki aşamada olmaktadır:

- 1) Primer trofoblastik invazyon: Birinci trimestrede endovasküler trofoblast migrasyon dalgası spiral arterlerin desidual segmentlerine ulaşmaktadır.
- 2) Sekonder trofoblastik invazyon: İkinci trimestrede trofoblastik migrasyon dalgası myometrial segmentlerine dek ulaşmaktadır (1,2,3,4).

## NORMAL GEBELİKTE KAN BASINCI REGÜLASYONU:

Erken gebelikte diastolik kan basıncı 7-10 mmHg. düşmektedir. Bu durum üçüncü trimestrede gebelik öncesi değerlerine döner. Sistolik kan basıncında

minimal değişiklikler olur. Çünkü kardiyak output % 30-40 artar, nabız % 29 artar, strok volüm % 18 artar, total periferik direnç (TPR) azalır (5,6,7).

Normal gebeliklerde östrojen, progesteron artışları, ekosanoid sistem ve renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS)'nde aktivasyon olur. Renin artışıyla tuz ve sıvı retansiyonu olur. Böylece plazma volümü % 40 artar. Plazma volüm artışı, hücresel eleman artışından belirgin olarak daha fazladır. Buna bağlı olarak glomerüler filtrasyon oranında (GFR) % 30-50 artış görülür (8).

RAAS vasküler tonus ve kan basıncı regülasyonunda önemli rol oynar.

Glomerüler afferent arteriollerin giriş yerleri yakınındaki kan basıncına duyarlı juksta glomerüler hücreler ve Henle kulpu yakınlarındaki ozmotik basınca duyarlı makula densa hücreleri jukstaglomerüler apparatus olarak adlandırılan bir kompleks oluştururlar. Bu bölgeden renal bir enzim olan renin salgılanmaktadır. Hipovolemi, hiponatremi gibi renal perfüzyon basıncının azaldığı durumlarda renin salınımı artar. ADH,  $\beta_2$  sempatomimetikler ve anjiotensin II renin salınımını inhibe ederler. Renin, başlıca karaciğerden sentezlenen bir inaktif protein olan anjiotensinojeni yine inaktif bir decapeptit olan anjiotensin I'e çevirir. Anjiotensin I, plasenta ve çeşitli dokularda bulunan anjiotensin konverting enzim ile aktif form olan anjiotensin II'ye dönüşür. Anjiotensin II bilinen en güçlü vazokonstrüktör maddedir. Arteriol ve prekapiller sfinkterlere güçlü etkilidir. Ven ve venüllere etkisi zayıftır. Aldosteron salınımını uyarır. Böbreklerden sodyum tutulur. Böylece hipertansif etki yanında antidiüretik etki de sağlanır. Vasküler düz kasların norepinefrine cevabı potansiyalize olur (9).

Normal gebelikte RAAS'nin tüm komponentlerinin konsantrasyonu artmıştır. Ancak buna rağmen, prostaglandin sistemindeki değişikliklerden dolayı bu güçlü maddelere karşı damar cevabı zayıflamıştır (10).

## PROSTAGLANDİN SENTEZİ VE NORMAL GEBELİKTE PROSTAGLANDİN SİSTEMİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER:

Anne damar sisteminin biyokimyasal adaptasyonu aynı zamanda prostaglandin sistemini de içerir. Prostaglandinler, 20 karbonlu, doymamış yağ asitlerinden, yani araşidonik asitten sentez edilirler. Hücre zarlarında bir kompleks halinde bulunan araşidonik asit, kimyasal, fiziksel bir uyarı veya reseptör aktivasyonu sonucu fosfolipaz A<sub>2</sub> ile serbestleşir. Araşidonik asit; siklooksijenaz, lipooksijenaz veya epoksijenaz (sitokrom P-450 enzimi) ile üç yoldan oksijenizasyona uğrar. Siklooksijenaz ile prostaglandinler, lipooksijenaz ile nötrofil stimulanları olan lökotrienler, epoksijenaz ile de trombosit fonksiyonlarını inhibe eden epoksi ikosatrioneik asitler (EET's) sentez edilir. Bir mikrozomal enzim olan siklooksijenaz (prostaglandin sentetaz) ve sonrasında peroksidaz ile ilk basamak olan siklik endoperoksitler (PGG<sub>2</sub> ve sonra PGH<sub>2</sub>) meydana gelir. Bu arada serbest radikaller de ortaya çıkar. Siklooksijenaz ve peroksidaz aktivitesi 9'uncu kromozomda lokalize bir genle kontrol edilir. PGH<sub>2</sub>, her hücreye özgü olan ayrı enzimlerle PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) ve



prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) serilerine dönüşür. Süratle yapılıp, süratle yıkılırlar. Örneğin; TxA<sub>2</sub>, 30 saniye ve PGI<sub>2</sub>, 3 dakika yarıömüre sahiptir. Dolayısıyla depolanmazlar. Sentez edildikleri dokularda, özellikle akciğer, karaciğer ve böbreklerde PG redüktaz, PG dehidrogenaz enzimleriyle parçalanırlar. PG tiplerine özgü olmak üzere bronkokonstrüktör, bronkodilatör, uterotonik, vazodilatör, vazokonstrüktör ve trombosit agregasyonu üzerine etkileri vardır. Antienflamatuar ilaçlarla, siklooksigenaz basamağında sentezleri inhibe edilebilir. Aspirin, trombosit siklooksigenazının aktif tarafındaki, serin kalıntısını, bir kovalent bağla asetilleyerek, bu enzimi irreversibl olarak inhibe eder. Trombosit dışında, endotel hücreleri gibi, trombositten başka hücreler siklooksigenazı yeniden sentezleyebilirler. Ancak, trombositler yaşam süreleri boyunca bir daha PG yani, TxA<sub>2</sub> yapamazlar. Günde 20 mg'dan 325 mg'a değişen düşük dozda aspirin tedavisinde TxA<sub>2</sub> miktarı hızla azalırken, trombosit harici diğer yapılardan yeniden siklooksigenaz senteziyle oluşan PG'ler, örneğin; PGI<sub>2</sub>, kanda eski düzeylerine yükselir. Yani, aspirin tarafından trombosit siklooksigenazının inhibisyonu, vena portanın barsak tarafındaki kapillerlerinde, presistemik dolaşım içinde olmakta; karaciğerden deasetile edilerek sistemik dolaşıma geçtikten sonra trombosit harici siklooksigenazı fazla etkileyememektedir. Aspirin gibi, siklooksigenazın dokuya özgü (tissue-selective) inhibisyonu sulindak ve sulfinpirazon için de geçerlidir. Böbrekler bu sulfidleri, inaktif sulfonlara çevirebildiği için, sistemik dolaşımda aynı şekilde diğer PG'ler yapılmaya devam eder. Aspirin gibi yine sadece TxA<sub>2</sub> sentezi inhibe edilmiş olur. Eskiden savunulan tromboksan sentetazın selektif inhibisyonu görüşü, yerini bu açıklama tarzına bırakmıştır. Bazı imidazol ve piridin analogları, tromboksan sentetazı selektif olarak inhibe edebilmektedirler. İnsanlarda yapılan çalışmalar, bu grup ilaçlarla, tromboksan sentetazın irreversibl olarak inhibe edilemediği, bir süre sonra biriken PGH<sub>2</sub> nedeniyle yeniden TxA<sub>2</sub> yapımının eski düzeylere ulaştığını göstermektedir (11). Yalnızca "OKY-046" (Ozagrel) olarak adlandırılan, selektif tromboxan sentetaz inhibitörünün hayvan deneylerinde diastolik kan basıncını, plasental kan akımını değiştirmeden uygun düzeylere düşürebildiği ve ileride preeklampside denenebileceği ifade edilmektedir (12).

Gebelikte intakt ve fonksiyonel endotel sayesinde, endotel kaynaklı vazodilatör etkili PGI<sub>2</sub> üretiminde dominans söz konusu olmaktadır. Normal gebelikteki vazokonstrüktörlere karşı refrakterlik, vasküler dirençte düşme, trombosit agregasyonundaki fizyolojik inhibisyon değişen PG dengesiyle sağlanmaktadır (13).

## GEBELİKTE HİPERTANSİYON:

Gebelikte veya erken postpartum dönemde 6 saat ara ile elde edilen iki kan basıncı değerinin 140/90 mmHg'nın üzerinde bulunması gebelikte hipertansiyon olarak kabul edilmektedir. Gebelikte hipertansif hastalıklar bir çok belirti ve bulgunun toplandığı kompleks bir sendrom olarak kabul edilebilir. Esas bulgu hipertansiyondur. Diğer klasik bulgular ise ödem, proteinüri ve konvülsiyonlardır.

Hipertansiyon etiyolojisindeki farklılıklar, ödemin ve proteinürinin zaman zaman nonspesifik olmaları terminolojiyi ve sınıflamayı güçleştirmektedir.

#### TANIM VE SINIFLAMA:

The Comitte on Terminology of the American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) gebelikte hipertansiyon sınıflaması için basit, kullanışlı bir tablo önermiştir (14). ACOG sınıflamasına göre:

##### 1) Kronik hipertansiyon:

Gebelikten veya 20'inci gebelik haftasından önce hipertansiyonun saptandığı ve postpartum 42 günden fazla devam ettiği olgular. Burada ACOG terminoloji komitesi kan basıncının 140/90 mmHg'nın üzerinde saptanmasını hipertansiyon olarak kabul etmiştir.

##### 2) Preeklampsi - eklampsi:

Kan basıncı artışına ödem veya proteinürinin eşlik ettiği olgulardır. Hipertansiyon tanısı için daha önce kan basıncı normal olan gebede 20'inci gebelik haftasından sonra, 6 saat ara ile elde edilen iki kan basıncı değerinin 140/90 mmHg. veya üzerinde bulunması ya da 20'inci gebelik haftasından önce ölçülen sistolik kan basıncı değerinden 30 mmHg. veya daha fazla, diastolik kan basıncı değerinden 15 mmHg. veya daha fazla, orta arteriyel basınç değerinden 20 mmHg. veya daha fazla yükselme tespiti gerekmektedir. Bu tabloya konvülsiyonlar eşlik ederse, eklampsi olarak adlandırılmaktadır.

##### 3) Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi - eklampsi:

Kronik hipertansiyon olgularında preeklampsi veya eklampsinin tabloya eklenmesidir.

##### 4) Geçici hipertansiyon:

Gebelikte veya doğumdan sonra ilk 24 saat içinde ortaya çıkan, proteinürinin eşlik etmediği hipertansif olgulardır.

##### 5) Sınıflandırılmayan:

Sınıflama için yeterli bilgilerin elde edilemediği olgulardır.

Gebelikte kan basıncı yüksekliği farklı nedenlerden dolayı oluşmaktadır. Dolayısıyla anneye ve fetusa etkisi farklıdır. Aynı şekilde; maternal - fetal riskler, prognoz ve gebeliğin yönetimi farklılıklar gösterir. Gebelikteki hipertansiyon etiyolojik olarak iki farklı gruba ayrılmaktadır. Birincisi gebeliğin neden olduğu, gebelikte ortaya çıkıp, doğum ile geriye dönen hipertansiyon; ikincisi ise gebelikten önce var olup gebeliğe eşlik eden kronik hipertansiyon. Bu sınıflama, gebelik öncesi kan basıncının bilinmediği olgularda; gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonla, kronik hipertansiyon ayrımını yapamamaktadır. Ağır ve hafif preeklampsiyi ayırmamaktadır. Bu nedenle her ne kadar ilk bakışta pratik görülmekte ise de bu sınıflama bir çok yazar tarafından değiştirilmiştir (15).

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon kavramı Williams'ın önerdiği sınıflamada yer almaktadır (16). Bu sınıflama 1986 yılında ACOG tarafından önerilen yeni sınıflama ile hemen hemen aynıdır (17). Fakat bu sınıflama da prognostik grupları belirtmemekte, daha önce üzerinde durulan geçici hipertansiyon grubunu içermemektedir. Aynı şekilde 1988'de Davey ve MacGillivray'in semptomlara dayanarak yaptıkları sınıflama da (18) prognostik grupları belirtmemekte; ayrıca, klinik yönetimde katkıda bulunmamaktadır (15).

Çalışmamızın yürütüldüğü İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Perinatoloji Bilim Dalında Şen ve ark. tarafından ortaya konulan ve aşağıda belirtilen sınıflama kullanılmaktadır (19):

1) Kronik hipertansiyon:

Daha önce bilinen hipertansiyonu olan ve/veya fundoskopik muayenede hipertansif retinopati gözlenen veya puerperium sonrası hipertansiyonu devam eden olgular.

2) Gebelik hipertansiyonu:

Gebelikte ortaya çıkan, fundoskopik muayenede hipertansif retinopati gözlenmeyen, proteinürisi olmayan (veya 0,3 gr/L'den az) ve puerperiumdan sonra kan basıncı normale dönen olgular.

3) Hafif preeklampsi:

Gebelik hipertansiyonuna proteinürinin eşlik ettiği (0,3 gr/L'den fazla) ve 6 saat ara ile ölçülen diastolik kan basıncı 90-100 mmHg. arasında olan olgular.

4) Ağır preeklampsi:

- Yatak istirahatindeki bir gebede 6 saat ara ile ölçülen diastolik kan basıncı değerlerinin 100 mmHg.'nin üzerinde olması,
- 24 saatlik idrarda 5 gr/L'nin üzerindeki proteinüri,
- Oligüri,
- Baş ağrısı, skotom, bilinç bulanıklığı gibi serebral veya vizüel bozukluklar,
- Pulmoner ödem veya siyanoz,
- Epigastrik bölgede veya sağ üst kadranda ağrı,
- HELLP sendromu (hemoliz, karaciğer enzimlerinde artma, trombositopeni)

5) Gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon:

Kronik hipertansiyona preeklampsinin eşlik ettiği olgular.

6) Eklampsi:

Olaya konvülsiyonun eklendiği olgular.

Anne ve fetus üzerindeki etkisi ve prognozu göz önüne alınarak, kronik hipertansiyon, gebelik hipertansiyonu ve hafif preeklampsi "HAFIF GRUP"; ağır preeklampsi, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon ve eklampsi ise "AĞIR

GRUP" olarak adlandırılmaktadır. Kronik hipertansiyon dışındaki grupların tümü birden "gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon" başlığı altında toplanmaktadır. Kavram kargaşalığını ortadan kaldırmak ve olayı daha anlaşılır kılmak amacıyla Sibai gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubundaki formların (preeklampsi, geçici hipertansiyon, superempoze preeklampsi ve eklampsi) hepsinin preeklampsi terimi ile ifade edilmesini önermektedir (20). Son yıllardaki yayınların çoğunda, preeklampsi terimi bu anlamda kullanılmaktadır.

Yukarıda açıklanan sınıflamalarla kliniği, yönetimi ve prognozu farklı olan kronik hipertansif ve gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon gruplarını birbirinden ayırdetmek oldukça güç olabilir. Bu ayırım güçlüğü özellikle yetersiz tıbbi takip gören, gebelik öncesi kan basıncı ve böbrek fonksiyon testleri bilinmeyen vakalarda özellikle belirgindir. Oldukça farklı ayrıntılar içeren bu iki grubun ayrımı özellikle klinik yönetim açısından önemlidir. Sibai'ye göre gebelikteki hipertansif bozuklukların doğru tanımı ve sınıflandırılabilmesi preeklampsiye özgü bir belirtecin tespitiyle mümkün olacaktır (21). Günümüze dek, aşağıda değinilecek bir çok test bu ayırım için önerilmektedir.

#### KAN BASINCI ÖLÇME PROTOKOLÜ:

Hipertansif gebeliklerin takip edildikleri merkezlerde yapılan bazı gözlemlerde, ölçüm yöntemine ve ölçen kişiye bağlı olarak, kan basıncı değerlerinde farklılıklar saptanmıştır. Bu nedenle standardizasyon amacıyla Amerikan Kalp Birliği (AHA)'nin 1987 yılında gebe olmayanlar için kabul ettiği protokolün gebelik sırasında da kullanılması önerilmiştir. Kan basıncı aşağıdaki şartlarda ölçülmelidir (22):

1. Hasta en az 5 dakika dinlenmiş olmalıdır. Anksiyetesi olmamalıdır.
2. Hasta oturur pozisyonda ölçülmelidir. Kol bir masa üzerine konup, böylece alttan desteklenmiş olmalıdır. Ayakta yapılan ölçümlerde kan basıncı daha yüksek bulunmaktadır.
3. Tansiyon aleti kalp hizasında olmalıdır. Her cm. yükselme ile kan basıncı 0,8 mmHg. düşük ölçülür.
4. Ölçümler aynı koldan yapılmalıdır.
5. Ölçülen kola uygun bir kılıf seçilmelidir. Genişliği kolun çevresinin % 40'ı kadar olmalıdır. Üst kolun % 80'nini içine almalıdır.
6. Sistolik basıncın daha doğru ölçülmesi için radyal nabız da bakılmalıdır. Şişirme sırasında radyal nabızın kaybolduğu nokta sistolik basınç olarak değerlendirilmelidir.
7. 5'inci Korotkoff sesi diastolik basınç olarak kaydedilmelidir. AHA kan basıncı ölçümünü duyulan seslerin özelliklerine göre 5 faza ayırmıştır. Birbirini takip eden iki kalp vuruşunu duymaya başladığımız yer Korotkoff faz 1 olarak adlandırılmaktadır. Sesin boğulduğu dönem 4'üncü, kaybolduğu dönem de 5'inci Korotkoff fazı olarak adlandırılmıştır. Sesin kaybolduğu 5'inci faz diastolik basınç olarak kaydedilmektedir. Eskiden 4'üncü faz diastolik basınç olarak kabul edilmekteydi. Fakat bunun dezavantajı, interobzerver ve intraobzerver varyabilite

göstermesidir. Ayrıca yapılan çalışmalar göstermiştir ki, intraarteryel diastolik basınçla en iyi uyum gösteren faz 5'inci fazdır. Gebelerin % 15'inde kardiyak output yüksektir. Bu gebelerde kılıf içi basıncı sıfıra dek düşürülmesine rağmen ses kaybolmamakta ve 5'inci fazı ölçmek mümkün olmamaktadır. Bu durumda ise 4'inci fazı diastolik basınç olarak kabul etmek en doğrusu olacaktır. Bu hastalarda hem 4'üncü, hem de 5'inci faz kaydedilmelidir. Örneğin 145/80/0 mmHg. gibi (23).

8. Kılıf yavaş boşaltılmalıdır. Saniyede 2-3 mmHg düşürülmelidir.

9. Ölçüm iki kez tekrarlanmalıdır.

10. Uygun ekipman kullanılmalıdır. (Tercihan civalı ölçüm. Çünkü yapılan çalışmalarda özellikle, ossilometrik prensiplerle çalışan otomatik tansiyon aletlerinde büyük uyumsuzluklar saptanmıştır (24).)

11. Oda gürültüsü olmalıdır.

12. Hasta son 10 dakika içinde sigara içmemiş olmalıdır.

### GEBELİKTE HİPERTANSİYONDA EPİDEMİYOLOJİ:

Ülkeden ülkeye farklılıklar görülmesine rağmen gebeliğin hipertansiyonla komplike olma ihtimali ortalama olarak % 7-10'dur (25). Kronik hipertansif kadınlar % 25 oranında gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon gelişir.

Preeklampsi, primigravidlerde, multiparlardan 6-8 kat daha sık görülmektedir . . Multiparlar daha sıklıkla kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi geliştirirler.

Ailevi yatkınlık söz konusudur. Preeklampitik kadınların kızkardeşlerinde insidans % 37 olarak verilmektedir (26). Preeklampitik kadınların anneleri de gebeliklerinde % 15 preeklampsi geçirmişlerdir. Preeklampitik kadınların kız çocuklarında insidans % 23 - 26, kız torunlarında % 16'dır (27).

Çoğul gebeliklerde, diabette, trofoblastik hastalıklarda ve fetal hidropsta preeklampsi görülme olasılığı artar (28).

Eskiden savunulan sosyoekonomik düzey düşüklüğü ve ırk faktörü günümüzde predispozan bulunmamaktadır. Bu iki gruptaki önceleri saptanan fark kötü prenatal takipten kaynaklanmış olabilir (28).

### PREEKLAMPSİDE ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ:

Preeklapsinin etiyojisi henüz aydınlatılamamıştır. Bu konuda sayısız teori ortaya atılmıştır. Günümüzde yoğunluk, genetik veya immunolojik temelde toplanmaktadır. Genetik dispozisyon söz konusu olabilir. Genetik geçiş şekli için literatürde birbirinin zıttı bir çok yorum yapılmıştır. Bazı yazarlar maternal genotipe bağlı HLA DR<sub>4</sub>'le ilişkili (29) veya ilişkisiz (30) tek genli resesif geçişin söz konusu olabileceğini , bazıları fetal 13'cü kromozomdaki genlere bağlı olabileceğini iddia etmişlerdir (31). Bazı yazarlar ise inkomplet penetransı olan dominant gene bağlı olduğunu, bazıları da multifaktöryel olduğunu

savunmaktadırlar. İlk gebeliklerde daha sık ortaya çıkması, partner değişikliği ve uzun süreli barrier kontrasepsiyonun kullanılması gibi antijenik uyarıdan uzak kalma sonrasında insidansın artışı immunolojik yaklaşımı haklı kılmaktadır (32,33). Desidua bir lenfoid doku olarak kabul edilebilir. Desidua, lenfokinler tarafından aktive edilen öldürücü hücreler (killer-cells) gibi, doğal rejeksiyon olaylarından sorumlu mekanizmaları inhibe eden immun cevaplar sağlamaktadır. Granulosit - makrofaj koloni stimüle edici faktör gibi, T hücresi ya da makrofaj kaynaklı sitokinler, trofoblast gelişmesini uyarmaktadırlar. Bazı yayınlarda aksi iddia edilmişse de (34,35), yapılan çalışmalarda, preeklampsi geliştirecek gebelerde, ikinci trimestrenin erken dönemlerinde dahi saptanabilir T helper hücre azlığı dikkat çekmiştir. Buna ek olarak, özellikle plasental yatakta lokal olarak, nötrofil aktivasyonu saptanmaktadır (36). Blokan antikörlerin yapılamaması, hücrel immunitenin aşırı baskılanması patogeneizde katkılı olabilir. Maternal IgG azalmıştır. Artmış bir kompleman kullanımı söz konusudur. Kanda C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> düzeyleri düşmüştür (37). İmmun sistemin aktivasyon göstergelerinden, organizmada hücre büyümesi ve farklılaşmasının kontrolünü sağlayan, pıhtılaşma sisteminde ve endotel hücre fonksiyonlarında görev alan bir sitokin olan TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor - alfa) düzeyleri, ağır preeklamptiklerde hem kanda hem de amnios sıvısında yüksek düzeylerde (38,39). Karşıt fikirler iddia edilmesine rağmen (40), antifosfolipid antikoru pozitif olan gebelerde preeklampsi sıklığının arttığı ifade edilmektedir. Daha çok abortus ve fetal gelişme gerilikleriyle ilişkili olan bu immunolojik tabloda, aynı zamanda daha erken dönemlerde; örneğin, 34'üncü haftadan önce preeklampsi gelişebilmektedir (41,42). Preeklampsik kadınlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki; fetal allograftla, maternal dokular arasındaki iletişim sonucu yolunda giden karşılıklı immunolojik tolerans bozulmuştur.

1) Uteroplasental damarlardaki değişiklikler: Bu immunolojik uygunsuz etkileşim, özellikle ikinci trimestrede gelişen ve spiral arterlerin myometrial segmentlerini invaze ettiği, sekonder trofoblastik dalganın olmamasına sebep olmaktadır. Sonuç olarak myometrial segment spiral arterlerinin musküler tabakası ve bu tabakanın sempatik innervasyonu tahrip edilememektedir. Böylece yüksek akımlı, düşük dirençli ve düşük basınçlı olduğu tanımlanan uteroplasental dolaşım sağlanamamaktadır. Myometrial segment spiral arter duvarları kalın kalmakta ve lümenleri genişlememektedir (2,43). Bu damarlar, daha sonra değinilecek olan koruyucu lokal prostaglandin ve antikoagülan sistemlerinden de yoksun kaldıkları için aterosklerotik ve trombotik lezyonlar içermektedirler.

2) Kan ve sıvı hacmi: Normal gebelerde plazma hacmi % 40 artarken, hafif preeklampsik gebelerde plazma hacmi normal gebelerdekinden % 9, ağır preeklampsiklerde % 30-40 daha azdır. Hacim azalması preeklampsi semptomları gelişmeden ortaya çıkmaktadır (44). İntrauterin gelişme geriliği gösteren bebek doğuran hafif preeklampsik kadınlarda plazma hacmi azalmasının daha belirgin olduğu saptanmıştır (45).

Preeklampside vazoaaktif maddelere karşı gelişen refrakterlik kaybolmuştur. Gant, anjiotensin II infüzyonuna preeklampsi geliştirecek grupta artmış pressör cevap saptamış (46) ve anjiotensin II infüzyon testini önceden belirleyici bir test olarak yayınlamıştır (47).

Preeklampside eritrosit içi elektrolit dengesi ve eritrosit membran yapısı bozulmuştur. Eritrosit içi sodyum ve klor artmış, potasyum azalmış (48) eritrosit ozmolaritesi artmıştır (49,50). Eritrosit deformabilitesini ve membran akıcılığını azaltan, eritrosit membran kolesterolü, kan düzeylerinden bağımsız olmak üzere artmıştır. Yapılan çalışmalarda eritrosit membran kolesterol / fosfolipid oranı yüksek bulunmuştur (51). Böylece, kapiller geçiş sırasında eritrositler fragmente ve ardından hemolize olurlar (52). Doku oksijenizasyonu ve lokal pH düşer. Dolaşım bozukluğundan dolayı damar duvarı ve trombosit interaksyonu başlar. Uteroplental damarlarda trombozlar meydana gelir. Geniş plasental infarktlar, sonucunda da fetal gelişme geriliği veya perinatal ölüm meydana gelir.

Preeklampside intravasküler hacim, ekstrasvasküler alana kaçmakta, hemokonsantrasyon gelişmektedir. Kan viskozitesi % 30 artmaktadır. Plazma hacim kaybıyla renal kan akımı bozulur. Glomerüler ve tubuler fonksiyonların aksaması sonucunda daha az sodyum itrah edilir. Sodyum kısıtlaması ve diüretik tedavisi bu hastalığın önlenmesi ve tedavisinde yararlı olmamaktadır. Hatta diüretik tedavisi hacim açığını arttırarak zararlı olmaktadır.

3) Hemodinamik: Preeklampşik ve kronik hipertansif grupta günlük kan basıncı seyri farklılıklar gösterir. Preeklampside normal diümal ritm ters dönmüştür, kan basıncı geceleri en yüksek düzeylere ulaşmaktadır. Katekolaminler, anjiotensin II, TxA<sub>2</sub> gibi endojen vazokonstrüktörlere karşı artmış hasasiyetten dolayı kan basıncı çok değişken seyretmektedir. Çalışmalar farklı sonuçlar gösteriyorsa da genellikle kabul edilen görüş, preeklampsi belirtileri başlamadan çok önce kardiak output'un artmış olduğu, total periferik direncin henüz bozulmamış olduğudur. Preeklampside kan basıncı yükseldiğinde tedavi almamış grupta kardiak output düşmeye başlar, buna total periferik direnç artışı eşlik eder (53,54).

4) Renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS): Normal gebelikte bu sistemin tüm öğeleri yükselmiş, ancak PGI<sub>2</sub> sayesinde damar cevabı azalmıştır. Preeklampside ise renin, anjiotensin II ve aldosteron düzeyleri düşüktür. Buna sebep olarak RAAS uyarıcısı olarak düşünülen PGI<sub>2</sub> ve iyonize kalsiyum düzeylerinde düşme gösterilmektedir. Preeklampşik gebelerde plazma aldosteron konsantrasyonu, plazma renin konsantrasyonuna göre daha az düşük saptanmaktadır. Yani, aldosteron / renin oranı normotansif gebelerden iki kat daha yüksektir. Preeklampşik gebelerde orantısız olarak aldosteron uyarısı daha fazladır (55). Ayrıca, anjiotensin II kan düzeyi düşük olmasına rağmen, preeklampşik gebelerde erken dönemlerde de saptanabilen, trombosit anjiotensin II reseptör sayısında artma söz konusudur. Önceden belirleyicilikte kullanılabileceği ifade edilmektedir (56,57,58).

5) Adrenerjik sistem: Venöz kanda katekolamin düzeyleri preeklampside artmış, azalmış veya değişmemiş olabilir. Arteriyel düzeyleri artmıştır. İdrar konsantrasyonları artmış olarak bulunmuştur. Kan basıncı yükselmesinde önemli olan katekolaminlerin mutlak kan düzeyleri değil, PGI<sub>2</sub> eksikliğine bağlı vasküler presör cevapta artmadır.

6) Natriüretik hormonlar: Beyin ve atrium kaynaklı peptit hormonlardır. Beyin kaynaklı natriüretik hormon (NH) ekstraselüler sıvı hacmi artışlarında; renal kan akımını, GFR'yi ve mineralokortikoid aktiviteyi değiştirmeden, böbrek tubuluslarından sodyum atılımına sebep olur. Bu yolla gerçekleşen diüretik etkisinin yanında Na-K ATPaz'ı inhibe ederek, digitalis benzeri etki gösterir (Endoksin, digoxin - like substance). Kalpte bu mekanizmayla (+) inotropik etki göstermekte, damar reaktivitesini arttırmaktadır (59). Preeklampitik gebelerde ve doğan bebeklerinde digoxin - like substance (DLS) düzeyleri yüksek saptanmıştır. DLS vasküler tonus artışı ve anjiotensin II gibi pressörlere karşı artmış hassasiyete katkıda bulunabilmektedir (60).

Kalp atrium kaynaklı atrial natriüretik peptit (ANP)'in ise natriüretik, diüretik, düz kas gevşetici ve RAAS ile ADH üzerine inhibitör etkileri vardır. Yapımı için genetik loküs birinci kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. 126 aminoasidden oluşmuştur. Santral venöz basınç (CVP) artışına sekonder olarak gerilen atrium duvarı, salınımı için en önemli uyarıdır. Özellikle böbrekte glomerülleri etkileyerek natriürece sebep olmaktadır. Damar düz kaslarına direkt etki ile vazodilatasyon sağlamaktadır (59). Beklenenin tersine, özellikle ağır preeklampitiklerde belirgin olmak üzere atrial natriüretik peptit (ANP) düzeyleri artmıştır. Esansiyel hipertansiyonda artmış CVP'a cevap olarak ANP düzeyleri yükselmektedir. Ters olarak preeklampitik gebelerde CVP normal veya düşüktür. ANP artışının sebebi bilinmemektedir (60).

7) Prostaglandin sistemi: Preeklampitik hastalarda TxA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> oranı vazokonstrüktör ve agregan etkili TxA<sub>2</sub> lehine bozulmuştur (61). Preeklampitik kadınlarda, PGI<sub>2</sub>'nin metabolitleri olan 6 keto PGE<sub>1α</sub> ve PGE<sub>2</sub> düzeyleri venöz kanda azalmış olarak saptanmıştır (62). FitzGerald normotansif gebelerde PGI<sub>2</sub>'nin idrar metaboliti olan 2,3 dinor 6 keto PGF<sub>1α</sub>'nın, gebe olmayanlardan 5-10 kat daha fazla itrah edildiğini, daha sonra preeklampsi gelişecek gebelerde ise bu artışın 2-3 katla sınırlı olduğunu ifade etmiştir (63). PG'ler lokal hormonlardır. Doku çalışmalarında PGI<sub>2</sub>'nin tüm dokularda yapımının azalmış olduğu gösterilmiştir (64). Ayrıca "gravidin" adı verilen, potent bir fosfolipaz inhibitörünün serum seviyelerinde, preeklampsi gelişecek gebelerde erken dönemlerde, artış saptandığı ve PGI<sub>2</sub> yapımını azalttığı iddia edilmiştir (65). Her ne kadar anjiotensin II'ye duyarlılıkla korelasyon göstermiyorsa da preeklampsi kliniği ortaya çıkmadan, hatta ilk trimestrede bile PGI<sub>2</sub> eksikliği var olduğundan önceden belirleyicilik özelliği bulunmaktadır (66).



Diğer taraftan TxA<sub>2</sub>'nin mutlak veya göreceli yüksekliği hemodinamik değişikliklerden ve trombosit fonksiyon bozukluğundan sorumludur (67). Walsh preeklampitik gebelerin plasentalarında TxA<sub>2</sub> üretimini, normal gebelerden 3 kat fazla saptamıştır. OAB, kan LDH düzeyi ve trombositopeniyle korele olarak, TxA<sub>2</sub> metabolitleri olan 2,3 dinor TxB<sub>2</sub> ve 11 dehidro TxB<sub>2</sub> düzeyleri yüksek bulunmuştur (68). Ayrıca plasentadan geçme özelliği olan bu maddelerden TxA<sub>2</sub> fetal kanda da yüksek olarak saptanmıştır (69). Özellikle fetal gelişme geriliği ile birlikte giden preeklampsilerde trombositlerden TxA<sub>2</sub> yapımını uyaran ve bir lipid peroksidasyon ürünü olan, maternal serum malondialdehid, yüksek bulunmuştur.

Bu iki PG fraksiyonu arasındaki dengesizlik preeklampitik gebeliğin çok erken dönemlerinde de var olduğundan kimi yazarlar, sekonder trofoblastik invazyon dalgasının defektif olmasından bu durumu da sorumlu tutmaktadırlar. Bu dengesizliğin esas sonucu spiral arterlerde ateros ve endovasküler trombozdur. Trombosit agregasyonunu lokal fibrin oluşumu yani lokal koagülasyon takip eder (70).

8) Koagülasyon sistemi: Normal gebelikte, faktör XIII dışındaki tüm koagülasyon faktörleri artar. Böylece gebelikte, pıhtılaşmaya eğilim ortaya çıkar.

Pıhtılaşma, bir dizi plazma proteinin zincirleme olarak birbirini aktiflemesi ya da inaktiflemesi ile gerçekleşir.

Kan pıhtılaşması; ekstrinsek ve intrinsek olmak üzere, iki farklı, ancak çoğu basamakta iç içe geçmiş zincirleme reaksiyonlar sonucunda oluşmaktadır. Oluşan pıhtı ise, yine aynı sistemlerle ilişkili olarak, organizmada temizlenmektedir. İntrinsek pıhtılaşma reaksiyonları, kollagen gibi negatif yüklü bir yabancı yüzeyle temas ve ekstrinsek pıhtılaşma reaksiyonları ise hasarlanmış dokulardan dolaşıma katılan, doku tromboplastini (FIII) ile başlamaktadır (71,72). Pıhtı oluşumu sırasında ve sonrasında bir çok pıhtılaşmayı inhibe eden veya pıhtıyı eritmeye yönelik reaksiyonlar da başlamaktadır. Antitrombin III (ATIII), Heparin kofaktör II (HCII), Protein C, Protein S, plazminojen, Extrinsic pathway inhibitor (EPI) , Doku plazminojen aktivatör tPA, prourokinaz ... gibi faktörler pıhtılaşmada negatif yönde rol oynamaktadırlar. Ayrıca, bu inhibitör faktörlerin α<sub>2</sub> antiplazmin, PAI<sub>1</sub>, PAI<sub>2</sub> ... gibi engelleyicileri de vardır.

Preeklampside koagülasyon sistemi aktiflenmektedir. Oluşan endotel hasarı, PGI<sub>2</sub> azalması, çıplak kollagen ile trombositlerin teması trombositleri aktiflenmektedir. Preeklampitik hastalarda, trombosit adezyon, agregasyon ve sekresyon fonksiyonları kolaylaşmıştır. Bu davranış değişikliğinden trombosit membranındaki kolesterol / fosfolipid oranının kolesterol lehine değişmesi ifade edilmektedir (73). Normal gebeliklerde PAF - asetilhidrolaz (platelet activating factor - acetylhydrolase) aktivitesi düşmektedir. Preeklampside bu aktivitede düşme olmamaktadır (74). Trombositlerde agregasyon başlamaktadır. Bu

aktivitenin belirteçleri olan trombosit faktör 4, serotonin, beta tromboglobulin kan düzeyleri artmaktadır (75). Preeklampside trombositopeni düzeyi ile iyi korelasyon göstermeyen bir kanama zamanı uzaması söz konusudur (76). İntakt damar endoteli trombus oluşumuna dirençlidir. Hasar sonucunda çıplak kalmış kollagene trombositler yapışır. Doku ve trombosit tromboplastini ile ekstrensek koagülasyon faktörleri aktiflenir. Ayrıca kontakt aktivasyonla intrensek koagülasyon da başlar. Ağır preeklampstiklerin % 20'si laboratuvar bulgusu olarak prokoagulan tüketimi bulgusu gösterirler (77).

Preeklampstiklerde koagülasyon sisteminin aktivasyonunun birer göstergesi olarak kan fibrinojen ve FDP (fibrin parçalanma ürünleri) düzeyleri incelenmiş ve çelişkili sonuçlar alınmıştır. Fibrinojen düzeyinde düşme ve FDP artışı, hastalığın oldukça geç ve kötü evrelerinde; yani, yaygın damar içi pıhtılaşması başlamadan hemen önce görülmektedir (78,79,80,81). Koagülasyon sistemi aktivasyonunun en sensitif belirteci, azalmış antitrombin III aktivitesi (82) ve azalmış faktör VIII biyoaktivitesi / faktör VIII ilgili antijen (fVIIIrag) oranıdır (83,84). Normotansif gebelerde doku plazminojen aktivatör (tPA) aktivitesi azalmıştır. Preeklampside tPA aktivitesinin azalması daha erken başlamaktadır. Preeklampstiklerde plasental kitle ve fonksiyonların azalmasına bağlı plazminojen aktivatör inhibitör 2 (PAI<sub>2</sub>) düzeylerinde azalma ve gebeliğe özgü olmamakla birlikte renal hasara bağlanan PAI<sub>1</sub> düzeylerinde artma saptanmıştır. PAI<sub>1</sub>/PAI<sub>2</sub> oranının bozulmasının normal ve anormal gebeliklerin ayrımında kullanılabileceği iddia edilmektedir (85). tPA aktivitesi ile PAI arasındaki dengenin bozulması özellikle uteroplasental ve renal damarlardaki fibrinin devamına katkıda bulunmaktadır. İntrauterin gelişme geriliği ve perinatal mortalite oranları ile PAI<sub>2</sub> ve tPA düzeyleri korelasyon göstermektedir (86,87).

Günümüzde transplante edilen organın (allograftın) rejeksiyonuyla, preeklampside plasental mikrovasküler patolojiler analog olarak gösterilmektedir. Damar endotelinin, trombositlere karşı direnci endotel tabakasındaki yerel ve doğal antikoagulanlarla olmaktadır. Bu tabakadaki esas antikoagulan maddeler trombomodulin (TM) ve heparan sulfat proteoglikan - antitrombin III (HSPG-ATIII) kompleksidir. Placenta HSPG-ATIII antikoagulan sistemini içermez; ancak, normal koryon villuslarında TM sistemi trombosit adezyonunu ve koagülasyonu inhibe eder. Yapılan çalışmalarda preeklampstik gebelerin plasentalarında TM sisteminin bulunmadığı gösterilmiştir. Böylece plasentada trombozlar meydana gelmektedir (88,89).

9) Endotel hasarı: Preeklampsinin patofizyolojisinde endotel hasarı önemli bir komponent olarak son yıllarda irdelenmektedir (90). Gebe olmayan kişilerde preeklampsiye benzer bozukluklar oluşturan trombohemolitik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, endotel hasarı sonucu oluşan hastalıklardır. Glomerüler damar, fetal umbilikal arter, placenta ve çeşitli organ arter endotel hücrelerinde çeşitli çalışmalarda gösterilmiş belirgin hücre harabiyeti, artmış hücre içi inklüzyon cisimcikleri, hücre içi vakuolizasyonlar, mitokondrilerde belirgin şişme ve bozulmuş hücreler arası ilişki saptanmıştır (91,92,93).

Preeklamptiklerde, yapılan çeşitli organ biopsilerinde, mitokondrilerde, iki katına kadar büyüme, santral çatlama ve bozulma saptanmıştır (93). Hücreler arasında bir arada bulunmayı sağlayan adezyon moleküllerinde örneğin fibronektin, von Willebrand faktör antijeni (vWfAg) (Faktör VIII ilgili antijen) (fVIIIrag) serum seviyeleri hastalığın klinik belirtileri başlamadan yükselmektedir (94). Endotel hasarına sebep olarak trofoblastik hipoperfüzyon sonucu ortaya çıkan faktörler gösterilmiştir (95).

Endotel hücre fonksiyonları bozulmuştur. Bunlardan en önemli ikisi vasküler tonusun ayarlanması ve damar içi pıhtılaşmanın inhibisyonudur. Endotel tarafından üretilen bir çok madde damar tonusunu regüle eder. Hasar görmüş endotel, potent birer vazodilatatör olan PGI<sub>2</sub> ve EDRF (endotelium derived relaxing factor) yapamaz (96,97).

Endotel aynı zamanda güçlü bir vazokonstrüktör olan endotelin de yapar. 21 aminoasidden meydana gelen bu peptit, endotel hasarı sonucunda kana yüksek oranlarda geçmekte, düz kas hücrelerinde, hücre içi kalsiyum düzeylerinde artışa sebep olmaktadır (98). Preeklampside hastalığın şiddeti ile korele olarak maternal serum endotelin düzeyleri artmıştır (99). Kronik hipertansif grupta, endotelin yükselmemektedir (100). Preeklampside erken dönemde değil (101), klinik belirtiler başladıktan sonra yükselmeye başlamaktadır (102,103,104). Endotelin düzey yüksekliği, ürik asid artışı ve renal disfonksiyonla ilişkili (105), OAB düzeyi ile ilişkisiz bulunmuştur (99).

Preeklampitik gebelerin serumları invitro şartlarda fetal umbilikal arter gibi bir endotelial yüzeyle muamele edilirse hücreler üzerine toksik etkiler görülmektedir (106). Bu serumlar fibroblast kültürlerinde mitoz artışına sebep olmaktadır (107,108). Mitojenik aktivite preeklampsi kliniği gelişmeden çok önceleri ortaya çıkmaktadır (109). Mitojenik aktiviteden "elmer" adı verilen 160.000 D molekül ağırlığında bir protein ve antiendotelial antikolar sorumlu tutulmaktadır (110).

10) Serbest radikal aktivitesi: Birden çok doymamış bağ içeren bazı yağ asitleri oksijenli ortamda bir lipid metabolizma yolu olan lipid peroksidasyonla parçalanmaktadırlar. Bu reaksiyon sonucunda R-OO-, R-O-, -OH gibi, oldukça aktif olup, mikrosaniyeler içinde reaksiyona giren ve doku hasarlarına sebep olan serbest radikaller oluşmaktadır. Bu reaksiyon organizmada antioksidan adı verilen bir sistemle kontrol altında yürütülmektedir. Vitamin E yağda eriyen, urat ve vitamin C suda eriyen doğal antioksidanlardır. Düşük oksijen basınçlı ortamlarda beta karoten de antioksidan aktivite gösterir. Superoksit dismutaz da önemli bir antioksidandır. Antioksidanlar ya reaksiyonu yavaşlatarak, ya da reaksiyonu durdurarak etki gösterirler. Bu arada trombosit ve lökositlerde hem ve lipoksijenaz ile peroksidasyon uyarılır (111).

Normal gebelikte lipid peroksidasyonu artmıştır. Bu belki artmış hücre turnover'ına ya da antioksidan sistemin azalmış temizlik etkisine bağlıdır. Uzamış iskemi ve immun yanıtla nötrofil aktivasyonu olur (112). Preeklampside

artmış nötrofil, makrofaj ve T hücre aktivasyonu kanda malondialdehit, süperoksit ve hidrojen peroksit gibi serbest radikal oksidasyon ürünleri yükselir. Kan basıncı ile serbest radikal aktivitesi yüksekliği arasında ilişki saptanmıştır (113). Bunun yanında ağır preeklampside daha belirgin olarak vitamin E düzeyleri de düşmüştür (114). Serbest radikal oksidasyon ürünleri, preeklampsi kliniği başlamadan önce kanda yükselmektedir (115). Ayrıca, preeklampside, kompansatuar olarak yine antioksidan sisteminin birer parçaları olan, eritrosit - plazma glutatyon peroksidaz aktivitesi ve eritrosit glutatyon düzeyleri yükselmiştir (116,117). Serbest radikal aktivitesi PGI<sub>2</sub> eksikliğine katkıda bulunur. Serbest radikal oksidasyon ürünleri PGI<sub>2</sub>'nin azalmasına, TxA<sub>2</sub>'nin artmasına, trombosit agregasyonuna ve pıhtılaşmaya sebep olur.

11) Kallikrein kinin sistemi: Kallikrein böbrek dahil olmak üzere çeşitli dokularda üretilen bir peptidazdır. Kininojenden, dekapeptit yapısındaki kininleri (bradikinin ve kallidin) oluşturur. Kininler potent vazodilatatörlerdir. Renal kallikrein kinin sistemi lokal hormonal mekanizma ile renal kan akımı ve sodyum ekskresyonunu düzenler. Renal kallikrein renal kortekste yapılır ve idrara ekskrete edilir (118). Üriner kallikrein düzeyi, gebeliğin ilk trimestrinde maksimum düzeydedir. Daha sonra progressif olarak azalır. Üriner kallikrein preeklampside aynı iniş çıkışı göstermesine rağmen, bu kadınlarda gebeliğin erken dönemlerinde dahi düzeyleri oldukça düşük bulunmuştur (119). Amniotik sıvı düzeyleri de düşüktür (120). Kallikrein sayesinde üretilen bradikinin, vazodilatatör prostaglandinlerin sentezini uyarır. Bradikinin; norepinefrin, sempatik uyarı ve anjiotensin II'ye olan vazokonstrüktif cevabı baskılar. Kallikrein kinin sisteminde aktivite azalması, PGI<sub>2</sub> eksikliğine bağlı vazokonstrüktör cevabı artırarak preeklampsi patogenezinde katkıda bulunmaktadır.

12) Serotonin: Melatonin gibi, triptofandan sentez edilen bir indolamindir. Monoaminooksidaz (MAO) ve katekol N metil transferaz ile yıkılmaktadır. Esas görevi bir nöropeptit olarak hipotalamik hormon regülasyonunu sağlamaktır. Bu merkezi etkisinin yanında, dolaşımdaki serotoninin büyük bir kısmını sağlayan trombosit kaynaklı komponentinin periferik etkileri de vardır (121). Damarlara etkisi, endotelin durumuna göre değişmektedir. İntakt endoteliumda S<sub>1</sub> reseptörleri uyarılarak, PGI<sub>2</sub> ve EDRF salınmakta; vazodilatasyon ve koagulasyondan koruyucu etki oluşmaktadır. Endotel hasarında ise S<sub>2</sub> reseptörleri uyarılarak vazokonstrüksiyon, agregasyon ve trombositlerden serotonin salınımı için (+) feedback başlamaktadır (122).

Metiserjit ve siproheptadin serotoninergik reseptör antagonistleridir. Ayrıca ketanserin periferik S<sub>2</sub> reseptörlerinin, selektif inhibitörüdür. Yüksek dozlarda alfa bloker olarak antihipertansif etki göstermektedir. Ketanserinin, özellikle saf preeklampside hastalarda güçlü antihipertansif etkisi, ayrıca S<sub>2</sub> reseptör blokajıyla da ilgili olabilir. Bu ilaçlar trombosit agregasyonunu önlemede denenmektedirler (122). Serotonin preeklampside vakalarda plasenta ve kanda yüksek düzeylerde saptanmıştır. Bu vakalarda endotelial ve plasental kaynaklı MAO'nun yetersizliği,

serotoninin inaktivasyonunu engellemektedir (123). Preeklampside patogeneze katkı sağlamaktadır; ancak, primer sebeplerden değildir.

13) Kalsiyum dengesi: Preeklampitik gebelerde hipoabüminemiye bağlı olduğu düşünülen (124,125) serum kalsiyum (126) ve kalsitonin geniyle ilgili peptit (calcitonin gene-related peptide) (CGRP) (127) düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Normal gebeliklerde üçüncü trimestrede maksimuma ulaşan bir idrar kalsiyum ekskresyon artışı olmaktadır (128,129). Preeklampside ise idrarla kalsiyum atılımı azalmıştır (127,130,131,132). Günümüzdeki kanı, hipokalsiürinin paratiroid hormonları ve kalsitoninle ilişkili olmadığı; böbrek içi hemodinamik değişikliklerden ve bu durumun tubuler fonksiyonları aksatmasından dolayı geliştiği şeklindedir (133).

14) Tiroid fonksiyonları: Preeklamptiklerde, böbrek yolu ile hormona bağlı proteinlerin kaybı (134,135) ve  $T_4$ 'ün  $T_3$ 'e dönüşümünü sağlayan karaciğer ile böbreklerin disfonksiyonu nedeniyle hipotiroidiye eğilim saptanmıştır (136). Preeklampside; trombositopeni, ürik asid yüksekliği, dekolman, postpartum kanama, intrauterin gelişme geriliği ve perinatal mortalite oranı artışı ile ilişkili hipotiroidi saptanmıştır (137,138,139,140). Hipotiroidinin düzeltilmesiyle de dekoman, postpartum kanama ve kötü fetal prognoz gibi komplikasyonların görülme sıklığının azaltılabileceği iddia edilmiştir (137).

Antitiroperoksidaz ve antitiroglobulin antikoru gibi, antitiroid antikor pozitifliği ile habitüel abortus arasında ilişki bulunmasına rağmen, preeklampsile ilişki gösterilememiştir (141,142).

15) İnsülin direnci: Gebelikte göreceli kan şekeri düşüklüğüne rağmen artan östrojen ve progesteronun, pankreas beta hücrelerinde hiperplaziye sebep olması sonucu insülin seviyeleri yüksektir. Ancak, hPL artışıyla bağlantılı olarak, kendinden beklenen fizyolojik aktiviteyi gösterememekte ve insülin direnci meydana gelmektedir (143). Preeklamptiklerde OGTT'nin normotansiflerden farklı bulunmamasına karşın immünoreaktif insülin düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanmıştır (144,145). Hiperinsülinemi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu yaparak, norepinefrin salgılanmasına, böbrek tubuluslarından daha fazla sodyum reabsorpsiyonuna yol açmakta ve damar permeabilitesini arttırmaktadır. Sonuçta kardiyak output ve kan basıncı yükselmektedir (146). İnsülin direnci doğumdan sonra da devam etmektedir (147). Hiperinsülinemi, insülin direnci ile hipertansiyon arasında ilişki kurulmasına rağmen, preeklampsideki fizyopatolojiyi aydınlatmak için daha ayrıntılı araştırmalar gerekmektedir.

## PATOLOJİ VE FİZYOPATOLOJİ:

1) Beyindeki değişiklikler: Preeklampitik hastaların beyin damar duvarlarında, plasenta ve böbrekteki benzer fibrinoid değişiklikler saptanmıştır (148). Eklampsiden kaybedilen hastaların yapılan otopsilerinde beyin ödemi, hiperemi,

fokal anemi, tromboz ve kanama sık rastlanılan bulgulardır. Yaşayan hastaların yapılan bilgisayarlı tomografilerinde bu denli sık beyin lezyonu saptanmamaktadır. Sibai tomografilerde hiç bir patolojik bulgu tespit etmezken (149), Brown % 29 (150), Miller % 20 (151), Sheean ve Lynch % 20 (152) anormal bulgular tespit etmişlerdir. Preeklampside tomografi bulguları tamamen normalken; eklampside, gelişmiş aletlerle yapılan incelemelerde % 45 - 50'lere varan lezyonlar saptanmaktadır (153). Beyin korteksinde, subkortikal alanlarda hipodens alanlar, peteşial kanamalar ve infarktlar dikkat çekmektedir. Massif kanama nadiren görülmektedir. Beyinde diffüz ödem sık rastlanılan bir bulgu olmamaktadır (154). Bazı tomografi bulguları normal eklamptik hastalarda nükleer manyetik rezonans kullanılarak ödem ve iskemiye belirlemek daha kolay olmuştur (155). Postpartum geç dönemlerde ortaya çıkan nöbetlerde, koma ve nörolojik defisit durumlarında tomografi endike olmaktadır. Eklampside, EEG'de % 90 oranında normale dönen nonspesifik anormallikler görülebilir (153). Rutin takipte tomografi ve EEG'nin yararı olmamaktadır.

Preeklampside derin tendon refleksleri canlanmıştır. Hiperrefleksi bir belirti olabilir. Ancak hiperrefleksi olmadan da, eklampsi gelişebilir (156).

2) Göz değişiklikleri: Preeklampsi ve eklampside göz dibinin incelenmesi ayırıcı tanı ve yönetim açısından önemlidir. Preeklampside retinal kanama, eksuda ve papil ödemi nadirdir. Bu bulgular daha çok kronik hipertansiyonla ilgilidir. Preeklampside retina arteriollerinde vazospazm % 70 oranında görülmektedir (157). Retinada eksuda, sarı beyaz fokal alanlar ve retinal çizgilenmeler saptanabilir. Bu bulgular retina dekolmanı öncesi bulgulardır; gebelik sonlandırılmazsa retina dekolmanı gelişebilir. Preeklampside % 1.2, eklampside % 10.4 retina dekolmanı bildirilmektedir (157). Bu tek taraflı görme kaybına sebep olur. Ortalama bir haftada, cerrahi tedavi gerektirmeden normale döner. Görme bozuklukları preeklamptiklerde sık ortaya çıkmasına karşın, körlük nadiren görülmektedir. Amorozis genellikle oksipital lop hipodensitesi ile beraberdir. Bu durum da bir haftada kendiliğinden düzelir (158).

3) Karaciğer değişiklikleri: Ağır preeklamptiklerde değişik derecelerde karaciğer enzimlerinde yükselmeler saptanmaktadır. Bu tablo periportal kanama ve nekroza bağlanmaktadır. Eklampside kaybedilen kadınların otopsisinde karaciğerde % 60 oranında makroskopik lezyonlar saptanmakta, geriye kalanların üçte birinde mikroskopik lezyonlar görülmektedir. Hasarın başında arterioller vazodilatasyona sekonder, hepatik hücre kolonları içine kanama, hepatositlerde dislokasyon, deformasyon meydana gelmekte; daha ileri evrede şiddetli vazospazm nedeniyle hepatik infarktlar görülmektedir. Ayrıca karaciğer damarlarında hyalinizasyon ve tromboz saptanmaktadır. Eklamptik hastaların % 66'sında hemorajik, % 40'ında nekrotik karaciğer hasarı görülmektedir (152). Periportal kanama bazen kapsül altına kadar uzanmakta ve subkapsuler hematoma neden olabilmektedir. Gerilen karaciğer kapsülü bazı vakalarda yırtılarak, mortalitesi çok yüksek intraabdominal kanamalara sebep olmaktadır.

Preeklampside karaciğer tutulumu ciddi bir komplikasyondur ve beyin, böbrek gibi diğer organlar da ciddi olarak hastalığa eşlik etmektedir (159).

4) Böbrek değişiklikleri: Preeklampside renal histolojik ve fonksiyonel değişiklikler, hastalık kliniğinin önemli bir komponentini oluşturmaktadır. Böbreklerdeki patolojik değişiklikler, diğer böbrek hastalıkları ve hipertansiyon formlarından oldukça farklıdır. Bir çok yazar preeklampsideki glomerüler patolojinin, bu hastalık için potognomonik olduğunu savunmaktadırlar. Ancak preeklampsi kliniği göstermeyen, bazı dekolman olgularında da aynı tablonun görülmesi tartışmalara sebep olmaktadır (160). GFR'de azalma ve proteinüri en sık saptanan bulgulardır. Sodyum ekskresyonu bozulmuştur, RAAS'inde sapma söz konusudur. Sonuç olarak sıvı retansiyonu ve ödem gelişmektedir.

Renal patolojiyi ve fonksiyonel sapmayı iki grupta inceleyebiliriz:

a) Glomerüler patoloji ve fonksiyon değişiklikleri: İlk olarak başlatılan ışık mikroskopu çalışmalarında; glomerüler hacimde önce hafif azalma, sonra genişleme, glomerül kapiller damar lümenlerinde daralma, lümen içi kan hücrelerinde azalma, endotelial - mezangial hücre sitoplazmalarında şişme saptanmıştır. Glomerül içeriği proksimal tubulusa doğru çıkıntı yapmıştır. Böylece glomerül genişlemiş; ancak, kanlanması azalmıştır (161). Elektron mikroskopu ile yapılan çalışmalarla daha ayrıntılı incelemeler mümkün olmuştur. Her iki metodla da saptanan ana patoloji endotelial hücrelerdedir. Sitoplazmalarında elektron dens materyal toplanmış, şişerek glomerüler lümeni tıkamışlardır. Bazal membran kalınlaşmıştır (162,163). Bu tablo glomerüler kapiller endotelialyozis olarak adlandırılmaktadır. Glomerüler endotel hücrelerine karşı IgG, IgM ve kompleman aktivitesi gösterilmiştir (164). Glomerüllerde fibrin toplanmaktadır. Glomerüler lezyonların immünolojik olaya sekonder olduğu savunulmaktadır. Preeklampsi tanısı alan nulliparlarda % 70, multiparlarda % 14 glomerüler kapiller endotelialyozis saptanmaktadır (165). Bu yüzden bazı yazarlar bu tabloyu patognomonik değil, preeklampsi için karakteristik kabul ederler. Bazı yazarlar ise bu çalışmadaki preeklampsi tanı kriterlerinin, ACOG sınıflamasındakinden farklı olmasından dolayı bu sonucun alındığını ifade etmektedirler.

Glomerüler filtrasyon azalmıştır. Glomerüler endotelialyozis yanında, renal kan akımında azalma da olaydan sorumludur. GFR % 50'lere düşmedikçe kan kreatinin seviyeleri anormal sınırlara (0,8-1 mg/dl) yükselmez (157).

Glomerüler hasara bağlı proteinüri gelişmektedir. Normalde büyük molekül ağırlıklı proteinler filtre olmaz. Küçük molekül ağırlıklılar filtre olsa bile tubuler reabsorpsiyonla dolaşıma geri alınır. Glomerüler endotelialyozis sonucunda, permeabilite artışına bağlı non selektif bir proteinüri gelişir. Preeklampside idrar kreatinin ve protein konsantrasyonunda, diğer proteinüriyle seyreden böbrek hastalıklarından farklı olmak üzere; günlük, hatta saatlik varyasyonlar vardır. Bu durum böbrek damarlarında, zaman zaman meydana gelen spazma

bağlanmaktadır. Daha önce kliniğimizde kullanılan sınıflama açıklanırken değindiğimiz üzere; 0,3 gr/L/gün'ün üzerindeki kayıplar proteinüri olarak değerlendirilmektedir. Yaklaşık olarak, proteinüri başlamasından 3 hafta sonra fetal kayıp veya zorunlu doğum şartları oluşmaktadır. Proteinürisiz hipertansiyonlarda; ki sınıflamamızda gebelik hipertansiyonu grubu altında incelenmektedir, klinik tablo proteinürlü grup kadar ağır seyretmemektedir. Ayrıca perinatal mortalite ve gelişme geriliği proteinüri ağırlığıyla korelasyon göstermektedir (166,167). Bunun yanında hastaların % 5 veya % 13'ünde proteinüri olmadan eklampsi gelişebilmektedir (168).

Glomerüler lezyonlar doğumdan sonra birkaç hafta içerisinde geriye dönmektedir.

b) Tubuler patoloji ve fonksiyon değişiklikleri: Çeşitli araştırmacılar tarafından tanımlanan tubuler değişiklikler şöylece özetlenebilir:

1. Juksta glomerüler aparatusta genişleme (169)
2. Epitel inceliğiyle birlikte, proksimal tubuluslarda dilatasyon (152)
3. Tubuluslarda lipid ve hyalin birikmesi (152)
4. Henle kulpunda belirgin olmak üzere, tubulus nekrozu (161,169)

Bu patolojik bulgular genellikle glomerüler lezyona sekonderdir. Çünkü tubulusların dolaşımı, glomerüllerden efferent arteriollerle gelen kanla sağlanmaktadır. Çoğu zaman reversibl olan bu tablo; kronik hipertansiyon gibi temelde böbrek arteriollerini ilgilendiren bir klinik durum söz konusu olduğunda, geriye dönmemektedir.

Ürik asidin kan düzeyi, normal gebelikte ikinci trimestrede düşme göstermekte, üçüncü trimestrede gebelik öncesi değerlere yükselmektedir (170). Preeklampside hiperürisemi saptanmaktadır. Kanda ürik asit, GFR henüz bozulmadan önce yükselmektedir. Proksimal tubulus hücrelerinin ekskresyon kapasitesini ölçen fenolsulfonftalein testi, henüz GFR düşmeden ve klinik bulgular başlamadan bozulmaktadır (171). Tubuler ekskresyon sonucunda atılan bir madde olan ürik asidin retansiyon mekanizması, tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuya daha ayrıntılı olarak ileride değinilecektir.

Preeklampside nadiren ağır böbrek lezyonları görülebilmektedir. Akut tubuler ve kortikal nekroz gelişebilir. Anüri ve azotemi ortaya çıkabilir.

5) Plasentadaki değişiklikler: Preeklampside hastaların plasentalarında yapılan ultrastrüktürel araştırmalarda, sinsitiotrofoblastlarda nekrotik ve dejeneratif alanlar saptanmıştır. Canlı görülenlerde, mikrovilluslarda azalma, endoplazmik retikulumlarda dilatasyon, pinositotik ve sekretuar aktivitede azalma tespit edilmiştir. Villöz sitotrofoblastlarda ise sayıca artma ve mitojenik aktivitede artma gözlenmiştir. Trofoblast bazal membranı düzensiz bir şekilde kalınlaşmıştır (172). Bu patolojik değişikliklerin nedenleri üzerinde tartışmalar yapılmıştır.



Preeklampsideki sito ve sinsitotrofoblastik değişiklikler diğer hipoksik şartlarda da görülmektedir (173). Sitotrofoblastlar hasara, proliferasyonla cevap verirler. Bu değişiklikler, preeklampsideki bozulmuş doku perfüzyonuna bağlı olabileceği gibi, sitotrofoblastlara karşı toksik maddelere de bağlı olabilir.

Preeklampside dekolman riski artmıştır. Literatürde bu oran % 5 - 10 olarak verilmektedir (174).

#### ÖNCEDEN BELİRLENEBİLİRLİğİ:

Preeklampsinin belirti ve bulguları, genellikle  c nc  trimestre gibi, geç bir dönemde karşımıza çıkmakta; tedavide doğurtma dışında bize pek başka bir seçenek bırakmamaktadır. Trofoblastlarla, anne arasındaki anormal ilişki gebeliğin çok erken dönemlerinde başlamaktadır (175). Son yıllarda, preeklampsi geliştirebilecek gruplarda başlatılan antiagregan ve reseptör antagonisti tedavileri umut vericidir (176,177,178). Bu mantıkla, preeklampsinin önceden belirlenebilirliği ve önlenebilmesi için çok yönlü çalışmalar yürütülmektedir. Literatürde incelemeye değer olanlar özetle, 4 başlık altında toplanabilir:

- 1) Klinik muayeneler.
- 2) Biyokimyasal belirleyiciler
- 3) Hematolojik belirleyiciler
- 4) Doppler alışmaları

#### 1) KLİNİK MUAYENELER:

a) Kan basıncı: Kan basıncı nadiren gebeliğin erken dönemlerinde değişiklik göstermektedir. İkinci trimestredeki, orta arteriyel basınc (OAB) (MAP)'ta artış belirleyicilikte araştırılmıştır (179,180,181,182) İkinci trimestrede, OAB için, üst sınır 87 veya 90 mmHg. kabul edilerek yapılan çalışmalarda: Montquin pozitif belirleyiciliği % 13, negatif belirleyiciliği % 97 (183), Villar % 23 ve % 82 (184) Conde - Agudelo % 11 ve % 97 (185) Mass  % 23 ve 92 (186) olarak vermişlerdir. Bazı alışmalarda OAB  l mlerinin preeklampsiyi önceden belirleyebilme oranının çok düşük olduğu; ancak, roll over testi ile kombine edildiğinde bu oranın % 64'de yükseldiği bildirilmiştir (187). Sonuç olarak; ikinci trimestrede OAB ölçümüyle yüksek riskli saptanan gruptaki gebelerin yalnızca 1/4'ünde preeklampsi gelişmekte, preeklampsi gelişen gebelerin ancak yarısı yakalanabilmektedir (188). OAB  l m  preeklampsiden çok gebelik hipertansiyonunu önceden belirleyebilmektedir.

b)  dem ve kilo artışı: Ödem preeklampsinin belirtilerinden biridir. Normotansif kadınların % 60-80'inde hafif ve orta derecede ödem görülebilir. Preeklampitik gebelerin % 85'inde patolojik ödem görülür. Patolojik ödem ani başlar ve hızlı kilo artışıyla bebaberdir. Gebede hızlı kilo artışı, klinik olarak  dem saptanmasından önce meydana gelir. Bir hafta içinde 2 kg.'dan fazla ağırlık

artışı, preeklampsi için bir belirti kabul edilebilir. Ancak preeklampsi kliniği olmadan da, normal gebeliklerde hızlı kilo artışı olabilir. Preeklampside, hidrostatik basıncın sebep olduğu alt ekstremitelerde ödemden çok, sodyum retansiyonuna bağlı el ve yüzdeki ödemler önemlidir. Ancak normal gebeliklerin % 10 - 15'inde de el ve yüzde ödem görülebilir. Ödem preeklampside erken bir belirtidir. Ancak daha önce de değinildiği üzere, ödem ve hızlı kilo artışı belirleyici olarak kullanılamaz. Ayrıca kilo artışı tek başına gebeliğin prognozunu ve perinatal sonuçları etkilememektedir (175)

c) İzometrik ekzersiz testi: 28-32. haftalar arasındaki gebenin, istirahat halinde, kalp seviyesinden kan basıncı ölçülür. Daha sonra gebenin eline tansiyon aleti pompası gibi, bir elastik madde verilerek, 3 dakika boyunca sıkıp gevşetmesi istenir. Diyastolik basınçta 20 mmHg.'dan daha fazla bir artışta, test pozitif olarak değerlendirilir. İzometrik ekzersiz sistemik damar direncini arttırarak, kan basıncında yükselmeye sebep olur. İlk denemeler, preeklampsiyi önceden belirleme açısından umut verici olarak sonuçlanmışsa da, literatürde çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Yeni bir prospektif çalışmada, izometrik ekzersiz testinin preeklampsiyi önceden belirleyiciliğinde sensitivite % 73, spesifisite % 98, pozitif belirleyicilik değeri % 90, negatif belirleyicilik değeri % 94 bulunmuştur (189).

d) Roll over testi: 28-32. haftalar arasındaki gebenin, oturur pozisyonda kan basıncı ölçülür. Daha sonra gebe 15-20 dakika sol yanına yatırılır. Sırt üstü çevrildikten sonraki 5'inci dakikada ölçülen diyastolik kan basıncında 20 mmHg.'dan daha fazla bir artışta, test pozitif olarak değerlendirilir (190). Literatürde bu testin preeklampsiyi önceden belirleyebilirliği konusunda yapılan çalışmalarda sensitivitesi % 0-93, spesifisitesi % 54-94 gibi değişik sonuçlar bildirilmiştir (189). Yeni bir çalışmada ise kan basıncı artışını, roll over testi pozitif olanlar olarak değerlendirmede Gant'ın orjinal yayınındaki gibi 20 mmHg. değil de 15 mmHg. artışı pozitif kabul edilen, 31'i pozitif bulunan 49'u negatif olup kontrol grubu olarak kullanılan, toplam 80 vakalık çalışmalarında ise sensitivite % 93, spesifisite % 91, pozitif belirleyicilik % 55 ve negatif belirleyicilik % 94 olarak bildirilmiştir (191). Bazı yazarlar roll over testindeki kan basıncı yükselmelerini, gebe lateral pozisyona alındığı zaman, tansiyon aleti kılıfının kalp seviyesine inmesine bağlamakta ve testin belirleyicilikte anlamlı olmadığını savunmaktadırlar (175).

e) Anjiyotensin infüzyon testi: Preeklampsi geliştirecek gebelerde, daha önce değinildiği üzere, anjiyotensin II gibi pressör meddelere artmış hassasiyet söz konusudur. 28-32'inci haftalar arasındaki gebelere anjiyotensin II infüzyonu yapılır. Diyastolik kan basıncında 20 mmHg.'dan daha fazla bir artışta, test pozitif olarak değerlendirilir (192). Gebelerin çoğunda, 10 ng/kg/dk. dozundaki infüzyonda pressör cevap alınmaktadır. Testin pozitifliği için bazı çalışmalarda 8, bazılarında 10 ng/kg/dk.'nın altında dozlarda, diyastolik basınçta 20 mmHg'nin üzerinde artışlar kabul edilmiştir. Gant ve ark'nın 8 ng/kg/dk.'nın altındaki infüzyon hızlarında kan basıncı yükselmeleri gösterenleri pozitif kabul ettikleri 153 gebelik çalışmalarında sensitivite % 78, spesifisite % 87, pozitif belirleyicilik

% 90, negatif belirleyicilik % 87 saptanmıştır ( 193 - ). Öney ve Kaulhausen'in sınırı 10 ng. kabul ettikleri 231 gebelik çalışmalarında değerler sırasıyla 77, 84, 45, 95 bulunmuştur (194).

## 2) BİYOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER:

a) Ürik asid: Preeklampside, üre klirensiyle orantısız olarak, ürik asid klirensi azalmıştır. Bu durum; önce hipovolemi ve intrarenal, peritubuler vazokonstrüksiyona bağlı olarak ürik asidin tubuler ekskresyonunun bozulmasına, sonra da glomerüler fonksiyonların aksamasına bağlıdır. Preeklampside tubuler fonksiyon aksaması erken dönemlerde başlamaktadır. Böylece serum ürik asid düzeyleri, nispeten erken dönemlerde artış göstermektedir. Daha geç dönemlerde glomerüler patolojinin ağırlaşmasıyla, proteinüri ve kreatinin klirensinde bozulma başlamaktadır. Preeklamptik hiperürisemi, az ya da çok plazma volümü ve plazma renin aktivitesindeki azalmayla korelasyon göstermektedir. Ürik asid yüksekliği aynı zamanda, renal biopsilerdeki böbrek hasarının ağırlığı, uteroplasental damar patolojilerinin ağırlığı ve kötü fetal gelecek ile korelasyon göstermektedir (195). Hatta bazı yazarlar hiperürisemi düzeylerinin, kötü fetal geleceği kan basıncı düzeylerinden daha iyi bir şekilde önceden belirleyebileceğini ifade etmişlerdir (196). Hiperüriseminin, klinik bulguların ortaya çıkmasından 4 hafta önce ortaya çıktığını saptamıştır (197). Kronik hipertansif olgularda, ürik asid düzeylerinde 0,5 mg/dl.'lik artışın, superempoze preeklampsi gelişiminden yaklaşık 6 hafta önce tespit edildiğini bildirilmiştir (198). Ancak, literatürde genel kanı şudur: ürik asid proteinüri başlamadan yükselmektedir. Ürik asid yükselmesi, kan basıncının yükselmeye başladığı zamanlara denk düşmektedir. O halde ürik asid, çoğu zaman hastalığı değil, ağırlığını belirleyebilmektedir (199,175,200).

b) Kreatinin ve kreatinin klirensi: Kreatinin klirensi bir glomerüler fonksiyondur. Preeklampside, serum kreatinin düzeyleri ve kreatinin klirensi hastalığın gelişmesini önceden belirleyememektedir. Kreatinin yükselmesi ve klirensinin düşmesi, proteiüriyle az ya da çok ilişkili olarak, geç bulgulardır. Kreatinin düzeyleri ve klirensinin ölçülmesi, tanı koymak amacıyla değil; akut renal yetersizliğin önceden belirlenebilmesi için şarttır (175).

c) Proteinüri: Proteinüri preeklampside geç bir bulgudur. Glomerüler fonksiyon bozukluğunun bir sonucudur. Az ya da çok kreatinin klirensi ile koreledir. Yani, tanı koymaktan çok, hastalığın ağırlığını, anne ve bebek için kötü prognozu belirlemekte işe yaramaktadır (201). Gebede rutin dipstikle proteinüri taranması, belirleyici olmamaktadır. Ayrıca; preeklampsinin en ağır formları olan HELLP sendromu ve eklampside, bazen proteinüri olmamaktadır. Öte yandan daha hasas ve karmaşık yöntemlerle, mikroalbuminürinin saptanmasıyla, belirleyicilik araştırılmıştır. Rodriguez ve ark.'ı 24-38. haftalar arasındaki gebelerde mikroalbuminürinin (> 11 µg/L), idrar kalsiyum/kreatinin oranında düşme (< 0,004) ile kombine edilmesinin, belirleyicilikte % 50 sensitiviteye, % 99 spesifisiteye, % 83 pozitif belirleyiciliğe ve % 94 negatif belirleyiciliğe sahip

olduğunu bildirmişlerdir (132). Ancak, kan basıncında artma, trombosit sayısında azalma ve ürik asid düzeylerinde yükselme gibi, nispeten saptanması çok daha kolay ve ucuz olan patolojik parametreler mikroalbüminürden önce ortaya çıkmaktadır (175). Nadiren bazı gebeler çok erken dönemlerde bilinen bir renal hastalığı olmadan, renal disfonksiyon göstermeden, başka hiç bir preeklampsi bulgusu göstermeden; yani, asemptomatik olarak 500 mg/gün'ün üzerinde proteinüri gösterebilirler. Bu kadınlar incelendiklerinde % 62'sinin böbrek hastası, % 40'ının kronik hipertansiyonlu olduğu gözlenir. İlk bakışta asemptomatik proteinürik kabul edilen bu grupta gebelik sırasında % 58 renal yetersizlik, hatta % 20 son dönem böbreği gelişir. Fetal gelişme geriliği görülme oranı % 23, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon geliştirme olasılıkları ise % 62 olarak verilmektedir. Proteinüri görülmesi anlaşıldığı üzere preeklampsinin önceden belirlenebilirliğinden çok, gebelikle komplike olabilecek renal veya kardiovasküler diğer hastalıkların belirlenmesinde işe yaramaktadır (202).

d) İdrarda kalsiyum atılımı: Preeklampsinin ağır formlarında, hastaların büyük bir çoğunluğunda hipokalsiüri görülmektedir. Preeklampsik hipokalsiüri, muhtemelen azalmış ürat klirensi gibi, tubuler fonksiyon aksamasının bir sonucudur. Rodriguez ve ark.'ı gibi bazı araştırmacılar, belirleyici olarak umut verici sonuçlar bildirmelerine karşın, (124,125,126,203) sonradan yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar alınamamıştır (126,133).

e) Serum demir konsantrasyonu: Gebelikte serum demirinde düşüş söz konusudur. Yapılan bazı çalışmalarda, preeklampsi gelişecek gebelerde serum demirinde düşmenin olmadığı yorumu yapılmıştır. Preeklampsik hastaların % 83'ünde serum demiri 100 µg/dl'den yüksek konsantrasyondadır (204,205). Buna sebep olarak da, eritrosit "turnover"ında hızlanma sonucu, hem katabolizmasının artışı gösterilmektedir (206). Kronik hipertansif grupta ise % 87 hastada demir yüksekliği görülmemektedir (205). Preeklampsi ve kronik hipertansiyon ayrımında, serum demiri için üst sınır 100 µg/dl alındığında sensitivite % 83, spesifisite % 87, pozitif belirleyicilik değeri % 86, negatif belirleyicilik değeri % 84 olarak verilmiştir (205). Serum demiri yüksekliği yanında, serum ferritininde anlamlı artmalar da olmaktadır. Ferritin artışından, plasental hasara bağlı, plasental ferritin salınımının artışı sorumlu tutulmaktadır (207). Belirleyicilik değeri hakkında araştırmalar sürdürülmektedir.

f) Human chorionic gonadotropin (hCG), Human placental lactogen (hPL) ve alfa fetoprotein (MS-AFP): 1934 yılından beri preeklampsik gebelerde, plasental hormonlarda aşırı sekresyon dikkat çekmiştir. Molar ve çoğul gebeliklerde yüksek hCG düzeyleri ile preeklampsi insidansındaki artış arasında paralellik kurulmaya çalışılmıştır. Özellikle ağır preeklampsiklerde belirgin olmak üzere; alfa, beta ve total hCG düzeylerinde anlamlı artış bildirilmiştir (208). Ayrıca, belirleyicilik konusunda Sorensen ve ark.'nın, 7718 nondiabetik, 15-18. haftalardaki tekiz gebe üzerinde yaptıkları çalışma oldukça ilgi çekicidir. Bu çalışmada fetal anomalisi olan, sigara içen ve aynı zamanda AFP'de de 2 MOM'dan daha yüksek değerler saptanan gebeler çalışma grubu dışında

birakılmış. Sonuç olarak ikinci trimestrede, total hCG düzeyleri 2 MOM'dan daha yüksek gebelerde, proteinürisiz hipertansiyon gelişme riskinin 1,7, preeklampsi gelişme riskinin 5,1 kat arttığı bildirilmiştir (209). Buna benzer bir çalışmada da ikinci trimestrede hCG'nin beta subüniti değerlendirilmiş. 14 - 20 gebelik haftaları arasında nulliplarlarda, 43.000 IU'nin üzerinde beta hCG saptanmasının preeklampsiyi önceden belirlemedeki sensitivitesi % 67, spesifisitesi % 91.6, pozitif belirleyicilik değeri % 36, negatif belirleyicilik değeri % 97, rölatif riski 5,4 olarak verilmiştir. Multiparlarda üst sınır 38.000 IU kabul edildiğinde oranlar sırasıyla 67, 98, 61, 97.3 rölatif risk 8,4'dür (210).

hPL'ye gelince; bu hormonun belirleyicilikte önemi yoktur. Ancak, özellikle ağır preeklampstiklerde ve eklampstiklerde, plasental yetersizlikle korele olarak düzeyleri düştüğü iddia edilmekte ve diğer fetusun intrauterin durumunu değerlendiren testlerle birlikte monitörizasyonda işe yaradığı ifade edilmektedir (211).

Bazı çalışmalara ikinci trimestrede MS-AFP düzeyinin rölatif olarak düşük olduğu gebelerde, preeklampsi gelişme riskinin arttığı iddia edilmiştir (212). Gerçekten de preeklampstik gebelerde MS-AFP düzeyleri düşük bulunmuştur (87). Buna sebep olarak da patolojik plasantasyon göstermektedir (212).

g) Plasental proteinler: Literatürde PAPP-A, hPL, SP1 gibi bazı plasental proteinlerin belirleyicilikte kullanılabileceği iddia edilmiştir. Güncel kanı bunun doğru olmadığıdır (175).

h) Deoksitidilat deaminaz, sitidin deaminaz, sistil aminopeptidaz (oksitosinaz): İlk iki enzimin perinatal geleceği belirleyebilirliği aynı düzeydedir. Sitidin deaminaz enziminin aktivitesini ölçmek daha basittir. Bu test de, ürik asid gibi, preeklampsiyi önceden belirlemekten çok, hastalığın monitörizasyonunda işe yaramaktadır. Sonradan preeklampsi geliştirecek gebelerde, 30 - 32'inci haftalar arasında yapılan ölçümlerde, sistil aminopeptidaz (oksitosinaz) düzeyleri yüksek saptanmıştır. Prediktif değerinin belirlenebilmesi için daha geniş hasta gruplarında çalışmalara gerek vardır (213).

i) Atrial natriüretik peptid (ANP): Daha önce de değinildiği üzere, ANP konjestif kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon gibi CVP'ı yükseltip, atrium duvarında gerilmeye neden olan durumlarda kanda artmaktadır. Natriüreze, diüreze, düz kas gevşemesine, RAAS'nin baskılanmasına neden olmaktadır. Preeklampside CVP düşüktür. Beklenenin tersine, preeklampside ANP düzeyleri artma (3 kat) göstermektedir. Bunun sebebi açıklanamamaktadır. Belirleyicilikte kullanımı konusunda çeşitli çalışmalar yapılmışsa da, güncel kanı; ANP'in kan basıncı yükselmesiyle paralellik gösterdiği gibi, kronik hipertansif grupta da yükseldiği ve preeklampsiyi önceden belirleyemediğidir. (214,215,216, 217).

j) Beyin natriüretik peptid (endoksin) (digoxinlike substance) (DLS): Daha önce özellikleri anlatılan bu maddenin preeklampstik gebelerde, kan düzeylerinin

yüksek olduğu (8 kat) belirtilmiştir ( 216,218,219). Ancak gebelikle ilgisi olmayan hipertansiyonlar ve karaciğer, böbrek hastalıklarında da yükselmektedir (188).

k) Plazma nötrofil elastaz: Nötrofil aktivasyonunun bir belirtecidir. Plasental yatakta lokal olarak, preeklampside nötrofil aktivasyonu olmaktadır. Plazma nötrofil elastaz, aynı zamanda preeklampitik gebe yenidoğanlarının kordon kanında da yüksek seviyelerde saptanmıştır. Nötrofil aktivasyonu erken dönemlerinde başlamasına rağmen, bu maddenin anne kanında yükselmesi ürik asid ile korelasyon göstermektedir ve aynı nedenden ötürü belirleyicilikten çok, preeklampitik gebenin izlenmesinde işe yaramaktadır (36).

### 3) HEMATOLOJİK BELİRLEYİCİLER:

a) Faktör VIII ilişkili antijen (vWfAg), Faktör VIIIc oranı (fVIIIrag/fVIIIc): fVIIIrag endotel hücreleri tarafından yapılan, endotel hasarı sırasında kanda düzeyleri yükselen bir antijendir (220). Normalde, fVIIIrag/fVIIIc oranı 1'dir. Bu oranın yükselmesi; hastalığın ağırlığı, hiperüriseminin derecesi, plasental enfarktlar, kötü perinatal gelecek ve gelişme geriliğiyle koreledir. Kronik hipertansiyonda bu oran değişmemektedir. Bu nedenle hipertansif gebeliklerde, grupların ayırıcı tanısında işe yaramaktadır. fVIIIrag'nin yükselmeye başlaması, ürik asid ve kan basıncının artışıyla paralellik göstermektedir (175).

b) Trombosit sayısı, trombosit anjiotensin II reseptörleri ve trombosit kalsiyumunun arginin vazopressine duyarlılığı: Preeklampside trombosit ömrü anlamlı olarak kısalmıştır (221,222). Eğer preeklampsi, gelişme geriliği ile de komplike olmuşsa, fark daha belirgin olmaktadır. Trombositopeni, ürik asid yükselmesiyle anlamlı korelasyon göstermekte ve proteinüri başlamadan 3 hafta önce saptanabilmektedir. Trombosit sayısının standart sapma aralığı çok geniştir. Bu yüzden tek tek bakılan trombosit sayımlarından çok, seri ölçümler yararlı olabilmektedir (175).

Trombositler, vasküler düz kas hücreleri ile birçok ortak özelliğe sahiptir. Bilimsel çalışmalarda düz kas hücre modeli olarak kullanılmaktadır. Gebeliğin erken dönemlerinde trombosit - anjiotensin II bağlanmasında fizyolojik bir düşme olduğu ve bunun anjiotensin II'ye vasküler cevabın azalmasıyla paralellik gösterdiği saptanmıştır. Preeklampside ise trombosit anjiotensin II reseptörlerinin arttığı bulunmuştur (223,57). Kronik hipertansiflerde ise tersine azalmıştır (224). Bu olay olasılıkla anjiotensin II düzeylerindeki değişikliklerin bir ifadesidir. Reseptör artışının kan basıncı artışından önce olduğu da belirlenmiştir. Bu reseptörlerin 26 - 32'nci gebelik haftaları arasında tayininin, preeklampsiyi önceden belirleyicilikte % 87,5 sensitivite, % 86,7 spesifisite, % 77,8 pozitif belirleyicilik, % 82,9 negatif belirleyicilik bildirilmiştir (225). Ancak reseptör tayini yapılan yeni çalışmalarda, bunun tersi bir görüş de bildirilmiştir (226).

Daha sonra preeklampsi gelişen gebelerde, trombosit intraselüler kalsiyum düzeylerinin arginin vazopressine olan duyarlılığında, birinci trimester sonunda

belirlenebilen ve normotansif gebelere göre fazla bir artış olduğu gösterilmiştir (227). Preeklampsi gelişecek gebelerde, erken dönemlerde arginin vazopressinle intrasitoplazmik serbest kalsiyum düzeylerinde artış olmasının yanında, serotonine karşı ADP cevabında da düşüş gözlenmektedir (228). Preeklampside değişen trombosit davranışının nedeni henüz tam açıklığa kavuşturulamamıştır (229). Sibai, son değinilen bu iki yöntem için "belirleyici bir testin geliştirilmesi için gelecek vaad etmektedir" yorumunu yapmaktadır (225).

c) Hemoglobin düzeyi ve hematokrit: Hb/Hct oranı, perinatal geleceğin belirleyiciliğinde kullanılmaktadır. Bu oranın yükselmesi, preeklampitik gebelerde, düşük östriol veya hPL'den daha iyi belirleyici olmaktadır. Yüksek maternal Hb/Hct düzeyleri, düşük doğum ve plasenta ağırlığı, yükselmiş prematürite ve perinatal mortaliteyle koreledir. İkinci trimestrede Hb düzeyinde belirgin artış, preeklampsinin önceden belirleyiciliğinde ortaya atılmıştır (175).

d) Beta tromboglobulin: Trombosit agregasyonu sırasında salınan, trombositlere özgü bir proteindir. Preeklampitik gebelerde plazma düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (230). Bu maddenin plazma düzeyi gebelik ilerledikçe artış göstermekte, preeklampside ise çok yükselmektedir (231). Trombosit yapım ve yıkım artışının bir belirtisi olduğundan, preeklampside, belirleyici olarak kullanılabilmesi düşünülebilir. Kan alırken, damar cidarındaki hasara bağlı olarak da artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Kullanım için ileri araştırmalara gereksinim vardır (188).

e) Antitrombin III (ATIII) antijenitesi, ATIII aktivitesi ve trombin - ATIII kompleksi: ATIII karaciğerden sentez edilen, 58.000 dalton moleküler ağırlığında, plazmada bulunan inhibitör bir proteindir. Enzimatik aktif bölgelerinde, serin aminoasidi içeren ve serin proteinazlar olarak adlandırılan pıhtılaşma faktörlerini inhibe eder (232). Bunlar trombin (FII), FIX, FX ve FXI'dir. ATIII ile trombin ve FXa'nın inaktivasyonu, FIXa ve FXIa'ya oranla daha hızlı gerçekleşmektedir. ATIII, trombin aktivitesini, trombin ile 1:1 moleküler kompleks oluşturarak nötralize eder. Heparin, ATIII'ün trombin ile reaksiyonunu 1000 kat hızlandırır. İn vivo ATIII aktivitesi incelendiğinde, ATIII aktivitesi için gerekli heparinin mast hücrelerinden salgılanmasıyla birlikte kanda yeterli düzeyde olmadığı, buna karşılık pıhtılaşma faktörlerinin mikrovasküler düzeyde inhibisyonunda endotel hücre yüzeyinde mevcut heparine benzer maddelerin, ATIII ile birlikte rol aldığı gösterilmiştir. Kalıtsal ya da edinsel ATIII eksikliği sendromları mevcuttur. Otozomal resesif tipte kalıtıma uyan kalıtsal ATIII eksikliğinde, özellikle 20 yaşından önce, atipik yerleşimli ve tekrarlayan venöz trombozlar görülmektedir (233). Erişkinlerde ATIII düzeyleri 0,84 - 1,2 U/ml. arasındadır. Kalıtsal ATIII eksikliğinde, kalitatif bozukluk da tabloya eşlik etmektedir. Edinsel ATIII eksikliğine ise: şok veya sepsiste, büyük cerrahi girişimlerde, preeklampside olduğu gibi tüketim koagülopatilerinde; akut karaciğer yetersizliği, siroz, prematürite gibi karaciğer disfonksiyonlarında; nefrotik sendrom, hemolitik üremik sendrom gibi böbrek hastalıklarında; akut promiyelositik lösemi gibi malinitelerde; malnütrisyonlarda;

östrojen - progesteron gibi hormon tedavilerinde; heparin tedavisinde; lupus gibi vaskülitlerde; hemodiyaliz ve plazmaferez sonrasında rastlanılmaktadır (234).

Normal gebelikte artmış pıhtılaşmaya yatkınlık, ATIII artışıyla da dengede tutulmaya çalışılır. Gebelikte trombin - ATIII konsantrasyonu artmıştır (235,236,237). Bu denge nedeniyle; gebelikte, kanda saptanabilir ATIII düzeyi normal sınırlardadır (82,238). Preeklampside gerek intrensek, gerekse ekstrinsek pıhtılaşma reaksiyonları, özellikle ağır olgularda kendiliğinden başlamaktadır. Preeklampside intravasküler pıhtılaşma sisteminin kronik aktivasyonu söz konusudur. Klinik ve laboratuvar bulguları bakımından akut ve kronik formu bulunan, yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC)'nin ağırlığı, dolaşıma katılan prokoagulanların miktarı, karışma sürati ve eliminasyon hızıyla direkt bağlantılıdır. Pıhtılaşma reaksiyonlarının aktivasyonunda, doku hasarıyla FXII'nin aktivasyonu, doku tromboplastininin dolaşıma geçmesi, hemoliz sonucunda veya trombosit salgılama fonksiyonunun uyarılmasıyla bazı lipoprotein faktörlerinin kana geçmesi rol oynamakta ve sonuçta pıhtı meydana gelmektedir. Bu arada, pıhtılaşmayı önleyici ve pıhtıyı parçalayıcı sistemler aktive olmakta, kanda bu maddelerin miktarları, aktivite düzeyleri ve ara ürünlerin kan düzeyleri değişmektedir. Preeklampside trombin - ATIII kompleksinin normal gebelikten daha yüksek miktarda (235,236,239), aktivitesinin ise daha düşük oranda olduğu gösterilmiştir (82,239,240,241,242). Ayrıca, preeklampitik hastalarda koagülasyon sistemindeki değişikliklerin en hasas belirtecinin, trombin - ATIII kompleksinin kan düzeylerinin yükselmesi olduğu gösterilmiştir (243). ATIII düşüklüğü düzeyiyle, fetal ve maternal mortalite arasında korelasyon saptanmıştır (244). Preeklampsi geliştirecek bazı gebelerde, klinik belirtiler başlamadan 10 hafta önce bile ATIII aktivitesinde düşme saptanabilmektedir. ATIII aktivitesi, preeklampsinin ağırlaşması ve remisyonuyla oldukça uyumlu oynamalar göstermektedir (175). ATIII aktivitesinde düşme alt sınırı % 70 kabul edildiğinde, preeklampsiyi önceden belirlemede sensitivite % 76, spesifisite % 91, pozitif belirleyicilik % 80, negatif belirleyicilik % 89 olarak verilmektedir (245).

d) Fibronektin: Molekül ağırlığı 440.000 dalton olan, dimerik bir glikoproteindir. Epitel, deri, endotel gibi örtücü dokularda kollagen ve kendi gibi kollagen olmayan laminin, büllöz pemfigoid antijen gibi yapılarla birlikte; hücre - hücre teması, hücre bazal membran adezyonu gibi bağlantı fonksiyonları vardır (246,247). Bu yönüyle, hücre göçü, hücre farklılaşması, hemostaz, pıhtı stabilizasyonu, yara iyileşmesi gibi biyolojik fonksiyonlarda rol alır. Organizmada, çözünebilir ve bağlı formlarda bulunur. Çözünebilir fibronektin; plazmada, beyin omurilik sıvısında, eklem sıvısında, tükürükte, servikal mukusta, amniotik sıvıda, inflamatuvar eksudada saptanabilir (248). Bağlı fibronektin ise örtücü dokuların bazal membranının, hücre yüzeyinin ve ara konnektif dokunun bir komponentidir. İn vitro kültürlerde; fibroblast, kondrosit, myosit, trombosit, hepatosit, glial ve endotel hücrelerinin fibronektin sentezleyip salgıladıkları gösterilmiştir (249). İn vivo koşullarda plazma fibronektininin, hepatosit ve endotel kaynaklı olduğu kabul edilmektedir (248,249). Her biri farklı aminoasid zincirinden oluşmuş, tekrarlayan, 3'er alt birim içeren, iki zincirden oluşmuştur. Domain adı verilen bu



alt birimler, farklı farklı olmak üzere, fibrin, heparin, kollagen, DNA, bazı bakteriler bağlamaktadırlar. Plazmada bulunan fibronektinle, ekstraselüler matrikste çözünür halde bulunan hücresel fibronektin arasında bu alt birimlerde bazı küçük farklılıklar bulunmaktadır. Karaciğer kaynaklı fibronektinde, 90 aminoasidlik, tekrarlayan bir domain (alt birim) bulunmamaktadır (250). Dolayısıyla bu domain'i içeren (Extra domain 1, ED1+) fibronektin, hepatosit kaynaklı değildir. ED1+ erken trofoblastik bazal membran yapısında yer alır ve koryonik villusların matürasyonunda önemli rol oynar (251). Endotel hasarıyla plazma fibronektin düzeyleri artış göstermektedir (240,241,252). Özellikle ED1+ fibronektinin artışı, endotel hasarının bir belirteci olarak kabul edilmektedir (250,253,254,255,256,257). Preeklampsisi dışında; renal hastalıklar, diabet, koagülasyon bozuklukları, kan transfüzyonları, erken membran ruptürü ve korioamniyonitlerde fibronektin düzeyleri yüksek saptanabilir (252).

Fibronektin düzeyleri, normal gebelikte, gebe olmayanlara göre hafifçe yükselmiştir. Üst sınır 300 veya 400 mg/L ( $\mu\text{g/ml}$ ) olarak kabul edilmektedir. Preeklampside bu düzeyin üzerinde artışlar olur (258,259,260). Hatta bazı çalışmacılar, fibronektin düzeylerinde 2-3 kat artış saptamışlardır. Ayrıca, bir çok çalışmada, normotansif gebelerle preeklampitik gebelerin fibronektin düzeyleri dağılımının üst üste gelmediği gösterilmiştir. Preeklampsideki fibronektin yüksekliği, uteroplasental damar yatağı, böbrek ve karaciğerdeki endotel hücre hasarına ve hepatositler tarafından artmış üretimine bağlıdır. Hipertansiyon endotel hasarına neden olmamaktadır. Dolayısıyla, kronik hipertansif gebelerde fibronektin yükselmemektedir (261). Fibronektin düzeyi ile hastalığın ağırlığı arasında iyi korelasyon saptanmamıştır (262). Preeklampsinin önceden belirlenebilirliği ile ilgili çalışmalarda da; fibronektin, PAI<sub>1</sub>, fVIIIrag ve ürik asid ile karşılaştırıldığında, en iyi prediktör olarak bulunmuştur. Fibronektin için 25 - 32'inci gebelik haftaları arasında sensitivite % 96 - 100, spesifisite % 94 - 96, pozitif belirleyicilik % 86 bulunmuştur. Fibronektin, kan basıncı artışından 4-6 hafta önce yüksek olarak saptanabilmektedir (175,263). Akgül ve ark.'ı tarafından yürütülen bir çalışmada antenatal takip sırasında, hiç bir preeklampsisi bulgusu göstermeyen 30 gebede fibronektin bakılmış, 7'sinde 400 mg/L'nin üzerinde saptanmıştır. Daha sonra bu gebelerin 6'sında preeklampsisi gelişmiş, ortalama olarak kan örneklemeinden 27 gün sonra doğum gerçekleştirilmiştir. Preeklampsisi gelişen tüm gebelerde de (n=6) fibronektin düzeyinin önceden yüksek olduğu saptanmıştır (264). Madazlı tarafından yapılan bir çalışmada fibronektinin preeklampsiyi önceden belirlemede, % 90 sensitivite, % 98,2 spesifisite, % 81,8 pozitif belirleyicik değerine sahip olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada preeklampitik grubu, diğer hipertansif gruptan ayırmada % 60 sensitivite, % 100 spesifisite, % 100 pozitif belirleyicilik, % 51,3 negatif belirleyicilik değeri saptanmıştır (265).

e) Otoantikolar: Daha çok habitüel abortuslarla ilişkili olduğu ifade edilen antifosfolipid antikolarının, preeklampitik hastalarda da sıklıkla pozitif saptandığı iddiasından sonra (41), bir çok otoantikör, çeşitli farklı laboratuvar yöntemleriyle araştırılmıştır. Sistemik lupus eritematozus (SLE)'ta pozitif olarak saptanan

antifosfolipid antikorları daha sonraki çalışmalarda, preeklampsiyle ilişkisiz bulunmuştur (40). Aynı şekilde antitiroid antikorları (141,142) da preeklampside normal popülasyondan farklı bulunmamıştır. Preeklampsiyle ilişkili olduğu iddia edilen tek otoantikör antivasküler endotel hücre antikorudur (110).

Anti nükleer antikor: Hücrenin nükleusunun değişik öğelerine karşı gelişmiş bir grup otoantikördür. SLE başta olmak üzere bir çok kollagenozda pozitif olabilir. Daha hasas olması ve yanlış pozitiflik göstermediği için taramada en uygun metot indirekt immunofloresansdır (266)

Anti gastrik parietal hücre antikoru: Dokuya özgü bir otoantikördür. Gastrik parietal hücelere karşı gelişir. Klinik olarak atrofik gastrik ve pernisiyöz anemiyle ilişkilidir. Sistemik hastalıklarda önemi olmadığı ifade edilmektedir (267).

Antimikrozomal antikor: Karaciğer ve böbrek mikrozomlarına karşı gelişen heterojen bir otoantikör grubudur. Alt gruplarına bağlı olmak üzere, otoimmün kronik aktif hepatitte, hepatit δ'da ve ilaçlara bağlı hepatitte; özellikle çocuklarda ve Akdeniz bölgelerinde pozitif saptanmaktadır. Sistemik hastalıklarda önemi olmadığı ifade edilmektedir (268).

Antimitokondrial antikor: Preeklampside hücre kasanı, hücrenin solunumunu sağlayan mitokondilerden başlamaktadır (93). Literatürde preeklampside antimitokondrial antikor düzeyi araştırılmamıştır. 9 alt grubu bulunan antimitokondrial antikorlar başta primer bilier siroz olmak üzere, sifiliste, miokarditte, bazı kollagenozlarda, ilaç allerjilerinde pozitif saptanmıştır (269).

#### 4) DOPPLER ÇALIŞMALARI:

Gebeliğin ikinci trimestresinde görülen sekonder trofoblastik dalganın, myometrial segmentteki spiral arterleri invaze etmesi veya edememesi ile ilgili olarak uteroplasental dolaşımın fizyolojik veya patolojik değişiklikleri Doppler çalışmalarının temelini oluşturmaktadır. Uterin arterde direnç ve akım hızı artışı, plasenta ve plasental yataktaki patolojilerle koreledir. Normalde trofoblastik invazyonla, spiral arterlerin musküler tabakası dejenere edilir. Böylece Doppler incelemesi sırasında, arterlerin medya tabakalarına ait işlevi, yani elastikliği gösteren notch, gebeliğin 20 - 22'inci haftasından sonra görülmez. Özellikle 22 - 24'üncü gebelik haftasından sonra görülmesi patolojiktir. Bu bulgunun saptanması, preeklampsinin önceden belirleyiciliğinde kullanılmaktadır (270). Plasentanın yerleştiği tarafta uterin arter Doppler'inde notch kaybolması ve direnç düşmesi, karşı taraftan daha önce gerçekleşmektedir. Uterin arter kan akımı dalga formalarını değerlendirmek için standart bir metod halen kullanılmamaktadır; ancak, uterin arter rezistans indeksi (RI)'nin 0,58'den yüksek saptanması, ayrıca, kan akımında sistolik / diastolik akım hızı oranları (S/D)'nin yüksek oluşu, pulsatilite indeksi (PI)'nin yüksek saptanması, sağ ve sol uterin arter S/D oranları arasındaki farkın 1'den büyük olması kötü prognozla ilişkili olduğundan önceden belirleyicilikte kullanılmaktadır (271,272). Bu kriterler

kullanıldığında yüksek yalancı pozitiflik oranına rağmen, preeklampsi gelişebilecek gebelerin % 63'ü, fetal gelişme geriliği gösterebileceklerin % 100'ü saptanabilmektedir (273). Hatta, Bower'in 2058 gebelik çalışmasında 18 - 22'inci gebelik haftaları arasında yüksek direnç ve diastolik notch araştırılmış, 24'üncü haftada aynı bulguların persistansıya, normal popülasyondan 68 kat daha fazla preeklampsi gelişeceği ve bugüne kadar denenmiş belirleyicilik testlerinin en iyisi olduğu iddia edilmiştir (274).

#### PREEKLAMPSİDEN KORUNMA:

Bu konuda, antihipertansif ve diüretik verilmesi, kalsiyum, diet gibi bir çok yöntem önerilmiştir. Kalsiyum destek tedavisi dışında diğer yöntemlerin etkinliği net olarak kanıtlanmamıştır. Ayrıca preeklampsideki esas patolojinin endotel hücre hasarı sonucunda gelişen  $TxA_2$  ve  $PGI_2$  dengesi bozukluğu ve EDRF eksikliği olduğu anlaşıldığından sonra, aktive olmuş trombosit fonksiyonlarını inhibe etmeye yönelik antiagregan profilaksi de günümüzde büyük umutlarla üzerinde durulan bir yöntem olmuştur. Dünyada genişçe tartışılan koruyucu tedbirleri sıralayacak olursak:

1) Diyet: Düşük kalorili diyet, yüksek proteinli diyet, düşük tuzlu diyet, kalsiyum, magnezyum, çinko, çuha çiçeği yağı (gamma linolenik asid) balık yağı (ikosapentaenoik -dokaheksaenoik asid) destek tedavisi (275).

2) İlaçlar: Diüretikler, antihipertansifler, beta sempatomimetikler, antiserotoninerjikler, teofilin ve düşük doz aspirin, dipiridamol, dezoksiben, heparin, vitamin E ... gibi antitrombotikler.

3) Kişisel davranış değişiklikleri: Sık perinatal kontrol, yatak istirahati, sigarayı bırakma veya azaltma, kahve içmeme.

Üzerinde durmaya değer olanları kısaca irdelenecek olursak:

1) Diüretikler: Kronik hipertansif olup, daha önce diüretik kullananlarda, ödem ve aşırı kilo şikayeti olanlarda diüretikler kullanılabilir (276). Bu hastalarda diüretik kullanımı ile daha az gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon gelişmesi söz konusu olduğu iddia edilmiştir (277). Ancak günümüzde diüretik kullanımı tartışmalıdır. Çünkü, preeklampsi plazma volüm azalmasıyla seyreden bir tablodur (278). Plazma volüm azlığı derecesi, fetal geleceğin kötülüğüyle koreledir (279). Etki ve yarar oranı net olarak değerlendirilememiştir. Erken dönemde diüretik kullanan kadınlarda, normal gebeliklerde meydana gelen volüm artışı olmamaktadır (280). Ancak buna rağmen kontrollü çalışmalarda bebek ölüm ve morbidite oranı yükselmemiştir (281). 7.000 gebelik üzerinde, 9 çalışmalı bir meta analizde, ödemin ve hipertansiyonun azaldığı ve bebeğe olan etkilerin artmadığı gösterilmiştir (276). Kronik hipertansif olmayan grupta profilakside diüretik kullanılmasının, faydalı olduğu kanıtlanmamıştır (282).

2) Kalsiyum destek tedavisi: Hipokalsemi hipertansiyona sebep olmaktadır. Aç bırakılan ve kalsiyumsuz su verilen gebe koyunlarda % 16 hipertansiyon, % 43 uteroplental akımda azalma gözlenmiştir (283). İnsan çalışmalarında, kalsiyum desteğinin hem hipertansif, hem de normotansif gruplarda hipotansif etkili olduğu gösterilmiştir. Günde 1 - 2 gr. kalsiyum uygulamasının, hem preeklampsi, hem de erken doğum riskini azalttığı saptanmıştır (284,285,286). Kalsiyumun hangi yolla hipotansif etki gösterdiği bilinmemektedir. Ancak; dolaşımdaki parathormon düzeylerini azaltıp, intraselüler kalsiyum miktarında azalmaya neden olarak, arteriollerde dilatasyon yaptığı ve kan basıncını düşürdüğü iddia edilmektedir (287).

3) Aspirin profilaksisi: Aspirin trombosit siklooksigenaz aktivitesini inhibe eder. Trombositlerin salgı fonksiyonları inhibe olur. Bu arada aksayan adezyon ve agregasyon fonksiyonları sonucu kanama zamanı uzar. Aspirin, siklooksigenaz enziminin aktif bölümündeki alanin amino asidini, kovalent bir bağla asetile ederek, irreversibl bir şekilde bu enzimi inaktive eder. Aynı trombosit, yaşam süresi boyunca bir daha sikloksigenaz üretemez. Endotelial siklooksigenaza gelince; damar duvarları aspirine daha az duyarlıdır ve yeniden siklooksigenaz üretebilme kapasitesine sahiptir. Aspirin düşük dozda verildiği zaman vena portada, periferik dolaşımdan çok daha yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Bu damarın, barsak tarafındaki kapillerlerinden geçerken kümülatif olarak trombosit siklooksigenazı inhibe olur. Karaciğer tarafından deasetile edilerek periferik dolaşıma çıkan aspirin, oldukça dilüe olur ve bu dozlarda endotel siklooksigenazını etkileyemez. Sonuç olarak düşük dozlarda, trombosit kaynaklı PG yapımı azalırken; başka bir deyimle trombositlerin esas PG komponentini oluşturan  $TxA_2$  sentezi azalırken, endotel kaynaklı  $PGI_2$  yapımı azalmaz. Böylece  $TxA_2/PGI_2$  oranını  $PGI_2$  lehine değiştirir (288). Preeklampsi profilaksisinde, roll over testi, anjiotensin infüzyon testi, Doppler'de uterin arterde notch ve direnç artışı araştırmaları gibi incelemelerle, risk grupları saptanıp, 60, 80, 100, 120, 150 mg. dozlarda aspirin veya 300 mg. dipiridamol ile aspirin verilen gebelerle ilgili çalışmalar olumlu sonuçlar vermişlerdir. (289,290,291, 292,293,294,295,296). Tabii ki, aspirin rutin olarak her gebeliğe önerilmemektedir. Aspirin profilaksisinin en önemli faydası, ağır preeklampsinin başlangıcını geciktirmesidir. Çünkü, ciddi morbidite ve perinatal mortalite erken başlayan ağır preeklampsi grubunda görülmektedir. Aspirin uygulaması, preeklampsi kliniğinin görülmeye başlandığı gebelik dönemlerinde, gerek klinik gelecekte, gerekse perinatal gelecekte iyileşme sağlayamamaktadır. O halde preeklampsinin tekrarlama riski olduğundan, daha önceki gebeliğinde veya gebeliklerinde preeklampsi görülmüş gebelerde, az önce değinilen çeşitli test ve araştırmalarla, risk grubunda olduğu saptanmış gebelerde, 10 - 24'üncü gebelik haftalarında düşük doz aspirin tedavisi başlatılmalıdır (288).

# HİPERTANSİYONLU GEBELİKLERDE KLİNİK VE YÖNETİM:

## LABORATUAR BULGULARI:

Bazı testler preeklampsiyi, bazıları da perinatal geleceği önceden belirlemek için kullanılmaktadır. Daha önce de değinildiği üzere; hiç bir laboratuvar testi yalnız başına gerekli sensitiviteye ve spesifisiteye sahip değildir. Ayrıca, bazıları ise klinik kullanıma uygun değildir. Genellikle laboratuvar anormallikleri organ ve sistemlerin tutulma ağırlığıyla uyumludur; ve bize hastalığın ağırlığı ve ilerlemesiyle ilgili bilgiler verir. Preeklampitik hastalar normal laboratuvar bulgularından; böbrek, karaciğer, pıhtılaşma sistemi testleri bozukluğuna kadar değişen geniş spektrumda görüntüler verebilir. Hafif preeklampside kreatinin klirensi ve serum kreatinini genellikle normaldir. Ağır preeklampside ise anlamlı olarak kreatinin klirensi bozulur ve serum kreatinini artar. Serum ürik asid düzeyleri preeklampitik gebelerin çoğunda yüksektir. Ürik asid yüksekliği daha önce ayrıntılarıyla değinildiği üzere hastalığın ağırlığına paraleldir. Ürik asid düzeyleri perinatal gelecekle ilgili değildir. Karaciğer testleri hafif preeklampitik grupta normaldir. Ağır grupta % 20 - 30 bozulmuş olarak saptanır. Yine aynı şekilde karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu perinatal gelecekle paralel değildir (297). Ağır preeklampitiklerin % 10'unda milimetreküpte 100.000'nin altında trombositopeni saptanmaktadır. Bu durum hastalığın ciddi bir boyutta olduğunu gösterir. Fetal ölüm ya da dekolman ile komplike olmuş ağır preeklampsiler haricinde PT, aPTT ve fibrinojen düzeyleri normaldir.

## HELLP SENDROMU:

Hemoliz, anormal karaciğer fonksiyon testleri, trombositopeni gibi bulgular preeklampside bir komplikasyon olarak uzun yıllar dikkat çekmiştir. İlk olarak 1982'de Weinstein bu komplikasyonları HELLP adı altında bir sendrom olarak tanımlamıştır (298). H harfi hemoliz, EL yükselmiş karaciğer enzimleri, LP ise düşmüş trombosit sayısı için kullanılmıştır. HELLP sendromu sıklığı, preeklampitik gebelerde, % 2 - 12 olarak verilmektedir. HELLP sendromunun saptanması ağır bir sistemik hasarı göstermekte ise de, hiç bir anormal klinik ve laboratuvar bulgusu göstermediği için konservatif takibe alınan hafif preeklampitiklerde veya doğumdan sonra da, aniden gelişebilmektedir. HELLP sendromu gelişmeden eklampsi ya da eklampsi gelişmeden HELLP sendromu görülebilmektedir. Bazı çalışmalarda muhtemelen hemoliz tanımı için kullanılan yöntemlerin farklı oluşundan, bu kriterlerin hepsinin bir arada görülmeyebildiği iddia edilmiştir. Sibai literatürdeki bu karmaşıklığı gidermek için kendi kullandığı kriterleri 1986'da şöyle yayınlamıştır:

1) Hemoliz üç yöntemle kanıtlanabilir: A) Anormal periferik yayma, B) Bilirubin düzeyinin 1,2 mg/dl'den yüksek olması, C) LDH düzeyinin 600 U/L'den yüksek olması.

2) Karaciğer enzimlerinde yükselme: A) SGOT düzeyinin 70 U/L'den yüksek olması, B) LDH düzeyinin 600 U/L'den yüksek olması.

3) Trombositopeni için milimetreküpte 100.000'den daha az trombosit sayılması (299).

Bu hastaların % 90'ı epigastrik ya da üst sağ kadran ağrısıyla, hastaların % 50'si bulantı, kusmayla ve bazıları da nonspesifik viral sendroma benzer semptomlarla başvururlar. Hastaların % 90'ında birkaç gün önceden geçirilmiş, nezle benzeri bir durum sözkonusudur. Hipertansiyon ya da proteinüri çok hafif olabilir veya olmayabilir (300). Hastaların bazıları ağır preeklampsi tanısını koydurmayacak kadar hafif ve değişik belirti ve bulgularla gelebilir. Muayene sırasında, semptomların süresine ve ağırlığına bağlı olarak, vakaların % 80'inde sağ üst dış kadran ağrısı, % 60'ında ödem ve kilo artışı, % 30'unda hafif derecede, % 50'sinde ağır derecede hipertansiyon saptanır. Hastaların % 20'sinde kan basıncı yükselmemiştir. Bazı hastalar gastrointestinal kanama, hematüri, omuz ağrısı, sarılık ile baş vurabilirler. HELLP sendromunun viral hepatit, gastroenterit, safra kesesi hastalıkları, böbrek taşları, pyelonefrit, peptik ülser, idiyopatik trombositopenik purpura, trombohemolitik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, akut glomerülonefrit, çeşitli etiyolojili ansefalopatiler gibi, birçok medikal veya cerrahi durumlardan ayırıcı tanısının yapılması gerekebilir (301,302). Rachdi, HELLP sendromunda % 16,7 maternal mortalite bildirmiştir (303). Sibai'nin HELLP sendromlu hastalarda yaptığı analizde, % 13 anne ölümü, % 31 bebek ölümü, % 84 DIC, % 44 pulmoner ödem, % 31 dializ gerekliliği, % 72 prematür doğum saptanmıştır. Hastaların % 88'i yaşamlarına normotansif olarak devam etmişler, % 7'si hafif renal yetersizlik, % 5'i dializ gerektiren kronik renal yetersizlik göstermişlerdir (304).

#### PREEKLAMPSİDE KLİNİK YÖNETİM:

Preklampsinin etiyolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır. Tanımlanmış bir çok belirleyicilik testine ve korunma tedavilerine rağmen fetal ve maternal morbidite ve mortalite nedenlerinin başında gelmektedir. Bu nedenle patofizyoloji göz önüne alınarak kısaca tedavi üzerinde durulacaktır.

Preklampsinin tedavisi doğumdur. Gebeye konservatif mi davranılacağı ya da acilen doğuma mı alınacağı kararını vermek şu bir kaç faktöre bağlıdır:

- 1) Hastalığın ağırlığı ve ilerleme hızı
- 2) Gebelik haftası
- 3) Annenin şartları
- 4) Bebeğin şartları
- 5) Servikal Bishop skoru

## KRONİK HİPERTANSİYON:

Gebelik sırasında, esansiyel hipertansiyon ile böbrek ve diğer organ patolojilerine bağlı kronik hipertansiyonda yönetim, gebelikten önce var olan patolojinin ve kan basıncının kontrol altında tutulması şeklindedir. Bu nedenle tedavi gebelikten önce nasıl yürütülüyorsa, gebelik için kontrendikasyon bulunmadıkça aynı şekilde devam ettirilir. Gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon gelişmediği takdirde prognoz gerek anne için, gerek bebek için kötü değildir. Bu gebeler kreatinin, ürik asid, proteinüri, kan sayımları ile aylık olarak takip edilir. Fetal gelişim için, ultrason, Doppler muayeneleri, NST, bebek hareketlerinin takibi (305) yapılmaktadır. Burada amaç, gebeyi ve bebeği hipertansiyonun getireceği risklerden korumaktır. Kronik hipertansiyonda antihipertansif tedavinin erkenden başlatılmasının, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon gelişme riskini azalttığı ve prognozu iyileştirdiği görüşü tartışmalı olmasına rağmen yönetimde genellikle kullanılmaktadır. Gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon gelişen gebelerde yönetim, preeklampsik gruptaki gibidir (306).

## GEBELİK HİPERTANSİYONU:

Gebelikte ortaya çıkan, proteinürisiz, retinopatisiz, nefropatisiz, dolayısıyla prognozu kötü olmayan gruptur. Gebelik hipertansiyonunda yönetim hospitalizasyon gerektirmez. Bazı gebelik hipertansiyonu vakaları preeklampsi geliştirebilirler. Az önce bahsedilen maternal ve fetal testlerle takip edilirler. Preeklampsi geliştiğinde yönetim preeklampsik gruptaki gibidir (306).

## HAFİF PREEKLAMPSİ:

Preeklampsi kliniği yerleştikten sonra, uteroplental kan akımı % 50 azalmıştır. Bazı yazarlar evde ve hastanede yapılan yatak istirahatiyle, perinatal gelecek açısından fark saptamadıklarını iddia etmektedirler. Genel görüş tanı konduktan sonra preeklampsik gebelerin hospitalize edilmesi yönündedir. Anne yönünden dekolman ve konvülsiyon riski hafif olarak artmıştır. Dekolman riski % 1, konvülsiyon riski % 0,2 olarak verilmektedir (307,308). Başlangıç olarak maternal ve fetal testler yapılır. Hasta evde ya da hastanede günlük aktivitesini tam olarak sınırlandırmadan yatak istirahatine alınır. Katı tuz kısıtlaması ve diyet önerilmez. Bu hastalara normal hastane diyeti verilir. Antihipertansif öneren gruplar olmasına karşın, genel kanı hafif preeklampsiklerde buna gerek olmadığıdır. Testlerin sıklığı bebeğin gebelik haftasına ve annenin hospitalizasyonuna verdiği cevaba göre değişir. Gelişme geriliği ve % 10 - 30 oranında ortaya çıkabilecek oligohidramnios riski açısından 1 - 2 haftalık aralıklarla ultrasonografik inceleme yapılır (309). Anne günlük olarak bebek hareketlerini sayar. NST her hafta tekrarlanır. Yüksek riskli gebeliklerin takibinde 1 - 2 haftalık aralarla yapılan amniotik sıvı hacmi kontrolleri ve NST (modifiye biofizik profil olarak adlandırılmaktadır) kullanılmaktadır (310,311). Gebeye her gün persistan baş ağrısı, görme bozukluğu, epigastrik ağrı gibi bazı semptomlar sorulur. 1 -2 gün

arayla, idrarla günlük protein kaybı miktarı, hematokrit, trombosit sayısı takip edilir. HELLP sendromu akılda tutularak, haftada 1 - 2 kere karaciğer fonksiyon testleri araştırılır. Hafif vakalarda bile bu takip önemlidir. Çünkü, kan basıncında çok hafif yükselmeler olan gruplarda bile, karaciğer enzimleri yükselebilir, trombositopeni gelişebilir. Bazı hastalar, kan basıncı normal düzeylere iner, belirgin proteinüri kaybolursa evine gönderilebilir. Bu, bebek için herhangi bir tehlikenin olmadığı durumlarda söz konusudur. Gebeye evde yatak istirahati verilir. Kan basıncı ve idrar proteini evde takip edilebilir. Gebe, kan basıncı ve proteinüri artışında tekrar hospitalize edilir. Takip sırasında ağır preeklampsi bulguları saptanırsa doğum gerçekleştirilir. Fetal gelişme geriliği, oligohidramnios ve fetal distres yokluğunda, gebe terme kadar takip edilir. Fetal matürasyon tamamlandığı sırada servikal Bishop skoru 7'nin üzerinde ise indüksiyon başlatılır. Termde serviksin olgun olmadığı durumlarda PGE<sub>2</sub> jel ile serviks olgunlaştırılarak vaginal doğum sağlanır.

### AĞIR PREEKLAMPSİ:

Bu gebelerde perinatal morbidite ve mortalite çok yükselmiştir. Bebek için komplikasyonlar sıklıkla gelişme geriliği ve prematüriteye bağlıdır. Ayrıca bu gebelikler anne ölümü ve morbiditesiyle de sonuçlanabilir (19,312). Bu nedenle, 34'üncü gebelik haftasını aşmış gebeliklerde, ağır preeklampsinin tedavisinin doğumu gerçekleştirmek olduğu kabul edilmiştir. 28 - 34'üncü haftalar arasında çeşitli görüşler ileri sürülmekte ise de, güncel kanı akciğer olgunluğu saptanmışsa veya anne ve bebek için tehlike söz konusuysa hemen doğumun gerçekleştirilmesidir (313). Sibai 303 vakalıklı ağır preeklampsi gebeyi irdelediği yayınında 32'nci gebelik haftasından önce yüksek oranda perinatal morbidite saptamıştır. Eğer gebelik 28'inci haftadan küçükse perinatal morbidite % 100 olarak verilmiştir (314). Bu nedenle şu protokol önerilmiştir: Ağır preeklampsi kriterleri ile tanıları konulmuş eklampsi riski taşıyan tüm gebeler, hastaneye kabul edilir edilmez magnezyum sülfat tedavisine alınmalıdır. Kan basıncı oynamalar gösteriyorsa hidralazin ya da nifedipin gibi antihipertansifler verilerek, diastolik kan basıncı 110 mmHg'nin altında tutulmaya çalışılır. Bu hastalarda kısa sürede medikal tedavi girişimleri işe yaramıyorsa, akciğer matürasyonu önemsenmeden, gebelik haftasına bakılmaksızın doğum gerçekleştirilir. 35'inci haftanın üzerinde akciğer matürasyonu var kabul edilir. 35 haftadan büyük gebelikler 24 saat içinde sonlandırılır. 32 -35'inci haftalar arasında eğer hasta magnezyum tedavisi altında, yeterli diürezisi gösteriyor, antihipertansif almadan diastolik kan basıncı 100 mmHg'nin altına düşüyorsa steroid verilir ve sonra doğum gerçekleştirilir. Sorun 28 - 32 gebelik haftaları arasında çıkmaktadır. Az önce değinilen iyilik kriterlerini gösteren gebelerde, magnezyum tedavisi kesilip, steroid verilerek akciğer matürasyonu sağlanana dek, tam teşekküllü bir hastanede yoğun takip önerilmektedir. Sibai'nin bu önerisine karşın bir çok hekim, hospitalizasyonda her şey yolunda gitse de gebeliği 2 hafta içerisinde sonlandırmayı istemektedirler (315). 28'inci haftadan önce seyrek olarak ağır preeklampsi gelişmektedir. 24 - 28'inci haftalar arasında perinatal mortalite % 60, morbidite % 100 olarak verilmektedir (308). 28'inci haftadan önce gelişen



preeklampside anne de yüksek oranda tehlikededir. Hemen doğum bebek için yüksek mortalite riski taşırken; beklemek anne için aynı tehlikeleri taşır. Hele gebelik 24'üncü haftadan küçükse, kesinlikle doğum önerilmektedir. Ağır preeklampitik gebelerde doğum sırasındaki yönetim de halen tartışılmaktadır. 32'inci haftadan büyük gebeliklerde malprezantasyon veya fetal distres yoksa, servikal olgunluk yeterliyse doğum indüklenir. Servikal olgunluk yeterli değilse, serviksi olgunlaştıracak metodlar denenebileceği gibi, elektif sezaryen uygulanabilir. 32'ci haftadan küçük gebeliklerde, serviks uygun değilse elektif sezaryen uygulanır. Bu yaklaşım, özellikle bu hastalarda gelişme geriliği, fetal distres ve dekolman gelişme olasılığı nedeni ile seçilir.

Doğum sırasında morfin türevleri ile maternal analjezi sağlanmalıdır. Pudental blok kullanılabilir. Epidural anestezinin ağır preeklampitiklerde kullanımı tartışmalıdır. Maternal hipotansiyon ve buna bağlı uteroplental akım bozulması yanında, HELLP sendromlu, trombositopenili hastalarda ponksiyon yerinde kanamalar sorunlar çıkartabilir. Epidural anestezi fetal distres, koagulopati, trombositopeni varlığında kontrendike olarak kabul edilmektedir (316).

Özellikle HELLP sendromlu ağır preeklampitiklerde, sezaryen sonrasında, % 25 hematoma riski bildirilmektedir. Uterustaki sütür alanında ve fasya altındaki hematoma riskini azaltmak için, visseral peritonun dikilmemesi ve fasya altı drenajının kullanılması önerilmektedir.

Yine özellikle HELLP sendromlu ağır preeklampitiklerde, pulmoner ödem gelişme olasılığı çok fazladır. Bütün hastaların aldığı ve çıkardığı sıvı miktarının takibinin çok titizlikle yapılması gereklidir. Saatte 150 ml'den fazla sıvı verilmemelidir. Saatte 25 ml, 4 saate 100 ml'den az idrar çıkışı saptandığında, sıvı ve magnezyum verilmesi azaltılmalıdır.

Doğum sırasında bebeğin resusitasyonu için yenidoğan hekimi hazır bulunmalıdır.

Ağır preeklampsinin en korkulan komplikasyonu tablonun ilerleyip, anne için çok ciddi tablolara yol açabilecek eklampsinin; yani, konvülsiyonların ortaya çıkmasıdır. Kan basıncı ağır preeklampsi tanı kriterlerine uyan düzeylerin altında veya proteinüri olmadan da % 20 oranında eklampsi gelişebilmektedir. Eklampsi profilaksisi için, diazepam, barbituratlar, klometiazol ve difenilhidantoin kullanılmıştır (317). Ancak bu drogların hiç birinin gerek klinik kullanımda, gerekse eklampsiyi önlemede magnezyum sulfat tedavisine üstünlükleri saptanamamıştır. Ek olarak, magnezyum sulfat tedavisi altında NST dahil olmak üzere fetal biofizik profilde değişiklik olmamaktadır (318). Günümüzde eklampsi profilaksisi için yaygın olarak magnezyum sulfat kullanılmaktadır. Pritchard'ın 1979'da önerdiği intramusküler enjeksiyon şeklindeki magnezyum tedavisi (319) yanında intravenöz infüzyonla kullanım mümkündür. Kliniğimizde Sibai'nin önerdiği şekilde intravenöz infüzyon yöntemi kullanılmaktadır. Konvülsiyon riski taşıyan ağır preeklampitik veya eklampitik hasta kabul edilir edilmez damar yolu açılmakta, 6 gr. (veya 3-4,5 gr.) magnezyum sulfat 15 - 20 dakikada bolus

tarzında intravenöz verilmektedir. Daha sonra saatte 2 gr. (veya 1,5 gr.) ile devam edilmektedir. Bu rejim bir çok gebede uygun magnezyum düzeylerini sağlamaktadır. Aşağıda etkili ve toksik magnezyum dozları (mg/dl = mEq/L) verilmektedir (320):

<u>ETKİ:</u>	<u>MAGNEZYUM DÜZEYİ</u>
Antikonvulzan profilaksi	4,8-8,4
EKG değışiklikleri	5-10
Patellar refleks kaybı	10-12
Solunum felci	14,6
Genel anestezi	15
Kardiak arrest	25-30

Magnezyum alan hastalarda, her saat patellar refleks, idrar çıkışı, solunum frekansı ve derinliği kontrol edilmelidir. Entoksikasyonun ilk belirtisi patellar refleksin kaybıdır. Oligüri varsa magnezyum infüzyonu azaltılır veya kesilir. Tedavi sırasında antidot olarak 1 gr'lık kalsiyum glukonat ampuller hazır bulundurulur.

Doğumdan sonra annenin vital bulguları 12 -24 saat yakından takip edilir. Eklampsi, % 25 oranında doğumdan sonra gelişebilmektedir. Hastaların çoğu 24 saat içinde düzelme gösterirler. HELLP sendromunda, erken gebelik haftalarında başlayan preeklampsilerde 2 - 4 gün gibi daha uzun süre monitörizasyon gerekebilir. Bu hastalarda magnezyum 24 saatten fazla devam ettirilir. Kan basıncı bir hafta içinde normale döner. Eğer kan basıncı yüksekliği 6 haftadan uzun sürmüőse, hasta hipertansiyon hastası olarak kabul edilir.

# MATERYAL VE METOT

## HASTALAR:

Mart 1992 - Haziran 1994 tarihleri arasında, kliniğimize başvuran 455 gebe takibe alındı. Bu gebeler antenatal takipleri sırasında, iki hafta veya aylık aralarla görüldü ve klinik muayeneleri yapıldı. Her gebede antitrombin III aktivitesi, fibronektin, ürik asid, kalsiyum, kreatinin, anti mitokondrial antikor, gastrik parietal hücre antikoru, anti nükleer antikor, anti mikrozomal antikor bakıldı. Ağır preeklampsi ve gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon olguları doğum servisine yatırılarak takip edildi.

Bu gebelerden 315'i gebeliklerinin sonuna kadar takip edilebildi. 140 gebe takip dışı kaldı. 49 gebe ise takip sırasında diabet, abortus, erken membran ruptürü, dekolman, çoğul gebelik gibi özellikler göstermeleri nedeniyle çalışma grupları dışına alındı. Çalışma 266 gebenin verileriyle tamamlandı.

Takip sırasında hipertansiyon gelişen veya ilk muayenede hipertansif oldukları saptanan gebeler aşağıdaki sınıflamayla değerlendirildi:

### 1) Kronik hipertansiyon:

Daha önce bilinen hipertansiyonu olan ve/veya fundoskopik muayenede hipertansif retinopati gözlenen veya puerperium sonrası hipertansiyonu devam eden olgular.

### 2) Gebelik hipertansiyonu:

Gebelikte ortaya çıkan, fundoskopik muayenede hipertansif retinopati gözlenmeyen, proteinürisi olmayan (veya 0,3 gr/L'den az) ve puerperiumdan sonra kan basıncı normale dönen olgular.

### 3) Hafif preeklampsi:

Gebelik hipertansiyonuna proteinürinin eşlik ettiği (0,3 gr/L'den fazla) ve yatak istirahatindeki bir gebede 6 saat ara ile ölçülen diastolik kan basıncı 90-100 mmHg. arasında olan olgular.

### 4) Ağır preeklampsi:

- Yatak istirahatindeki bir gebede 6 saat ara ile ölçülen diastolik kan basıncı değerlerinin 100 mmHg.'nin üzerinde olması,
- 24 saatlik idrarda 5 gr/L'nin üzerindeki proteinüri,
- Oligüri,
- Baş ağrısı, skotom, bilinç bulanıklığı gibi serebral veya vizüel bozukluklar,
- Pulmoner ödem veya siyanoz,
- Epigastrik bölgede veya sağ üst kadranda ağrı,
- HELLP sendromu (hemoliz, karaciğer enzimlerinde artma, trombositopeni)

5) Gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon:  
Kronik hipertansiyona preeklampsinin eşlik ettiği olgular.

6) Eklampsi:  
Olaya konvülsiyonun eklendiği olgular.

Gebelik hipertansiyonu, hafif ve ağır preeklampsi, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon ve eklampsi olgularının tümü birden gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon adı altında toplandı.

#### GRUPLAMA:

Çalışmamızdaki 266 gebe 3 ana grup halinde incelendi.

I) Birinci ana grubu gebelikleri birinci trimestreden, postpartum birinci ay sonuna dek takip edilen, preeklampsi veya eklampsi geliştirmeyen, düşük yapmayan, diabet, erken membran ruptürü, dekolman gelişmeyen, tekiz 128 gebelik oluşturdu. Bu gebelerden elde edilen verilerle, gebelik haftasına göre; ATIII aktivitesi, fibronektin, otoantikolar, ürik asid, kalsiyum, kreatinin düzeylerinin dağılım grafiği çizilip, 1'ci ve 2'ci standart sapma değerleri belirlendi. Patolojik sonuçları değerlendirmede bu normal dağılım grafikleri esas alındı. Bu grup kontrol grubunu oluşturdu.

II) İkinci ana grubu prelinik evrede kan örnekleme yapılan ve daha sonra preeklampsi geliştiren 17 gebe oluşturdu. Bu grup takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon gelişen grup olarak adlandırıldı. Bunlardan 5'i normotensif olup takiplerinde preeklampsi geliştiren, 12'si ise kronik hipertansiyon olup takiplerinde gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon geliştiren olgulardı. Takiplerinde preeklampsi gelişen olguların prelinik evredeki ATIII, fibronektin, ürik asid, kalsiyum, kreatinin değerlerinin önceden belirleyiciliği kontrol grubuyla, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon gelişen olguların değerleri ise kronik hipertansiyon grubuyla kıyaslanarak değerlendirildi.

III) Üçüncü ana grubu ise kronik hipertansiyon ya da gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon tespit edilen (klinik evrede yakalanan) ve bu dönemde kan örnekleme yapılan 121 gebe oluşturdu. Bunlardan, 17'si gebelik hipertansiyonu, 22'si hafif preeklampsi, 31'i ağır preeklampsi, 23'ü gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon ve 28'i kronik hipertansiyon olgularıydı. Ağır ve hafif preeklampsi, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon, gebelik hipertansiyon gruplarının verileri ile kronik hipertansiyon grubunun verileri arasında ilişki araştırıldı.

## LABORATUAR METOTLARI:

Her gebeden 5 ml. sitratlı, 5 ml. kuru kan alındı. Sitratlı ve kuru kanlar 3000 devirde 10 dk. santrifüje edildi. Sitratlı kandan elde edilen plazmada aynı gün içinde ATIII aktivitesi ölçüldü. Ayrılan serumda 48 saat içinde fibronektin düzeyi değerlendirildi. Artan serumlar ise -20 derecede, en fazla 2 ay olmak üzere, diğer parametrelerin değerlendirileceği zamana kadar muhafaza edildi.

Antitrombin III aktivitesi sentetik kromojenik substrat metoduyla kantitatif olarak ölçüldü. Hasta plazması, miktarı belli trombin ile heparinli ortamda 37 derecede enkübe edildi. ATIII, heparinli ortamda, trombinle güçlü bir şekilde kompleks oluşturarak onu nötralize eder. ATIII tarafından nötralize edilemeyen trombin miktarı kromojenik madde eklenerek belirlendi. Meydana gelen renk 405 nm dalga boyunda okunarak artan trombinle ters orantılı olan ATIII aktivitesi yüzde değeri olarak grafikten tespit edildi. ATIII aktivitesine Stachrom ATIII 3'lü seti (Diagnostica Stago, Fransa) ile bakıldı.

Fibronektin miktarı radial immünodiffüzyon yöntemi ile tespit edildi. LC Partigen - Fibronektin immünodiffüzyon plakları (Fibronektin, Behring, Almanya) kullanıldı. Tavşanlardan elde edilen fibronektin antiserumu içeren plaklardaki kuyucuklara 20 mikrolitre plasma damlatılıp 24 saat beklendi. Oluşan agglutinasyon halkasının çapının karesi alınarak, standartlara göre hazırlanmış grafikte bu değere karşı gelen konsantrasyon, fibronektin konsantrasyonu olarak mg/L cinsinden tespit edildi.

Otoantikörlere indirekt immunfloresans metoduyla bakıldı. - 20 derecede saklanan hasta serumları 1/10 oranında sulandırıldı. Disseke edilen sıçan karaciğer, böbrek, mide dokuları Tissue - Tek içerisinde - 20 derecede donduruldu. Cryo - Cut'ta 6-8 mikron kalınlığında kesilerek, 8 delikli slaytlar hazırlandı. Sulandırılmış serumlar, slayt deliklerine damlatılıp 20 dakika enkübe edildikten sonra fosfat tamponlu salin (PBS) ile yıkandı. Ardından 1/10 sulandırılmış fluorescein isotiocyanate (FITC) konjuge anti - human immunglobulin total (IgG-A-M) (Behring, Almanya) deliklere konup 20 dakika boyanma beklendi. İkinci yıkama işleminden sonra slaytlar lamele kapatıldı. Slaytlar Nikon immunfloresans mikroskobu ile incelendi. Boyanma şiddeti kalitatif olarak değerlendirildi.

Serum kreatininini, serum kreatinininin alkalik sodyum pikrat çözeltisi ile oluşturduğu renkli çözeltinin absorbansının 520 nm. dalga boyunda Obas Mira Roche biyokimya otoanalizatörü ile okunmasıyla saptandı.

Serum ürik asid düzeyi, ürikaz enzim yöntemiyle, oluşan kinonemin konsantrasyonunun 480 - 550 nm. dalga boyunda Obas Mira Roche biyokimya otoanalizatörü ile okunmasıyla saptandı. Kit olarak, Ürik asid PAP, Roche Diagnostica (Milano, İtalya) kullanıldı.

Serum kalsiyumu, serumdaki kalsiyumun alkali ortamda kromojen madde o-Cresolphthalein Complexone ile oluşturduğu mor rengin absorbansının Obas Mira Roche biyokimya otoanalizatörü ile 575 nm. dalga boyunda okunmasıyla saptandı. Kit olarak Calcium, Sigma Diagnostics (St. Luis, ABD) kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirme için varyans analizi, Student t testi, korelasyon ve regresyon analizleri kullanıldı. Belirleyicilik için sensitivite, spesifisite, pozitif belirleyicilik ve negatif belirleyicilik değerlerine bakıldı.

## BULGULAR

Kontrol grubu (1'ci grup), takiplerinde preeklampsi gelişen grup (2'ci grup) ve hipertansif gruptaki (3'cü grup) klinik özellikler Tablo 1'de gösterildi.

Ortalama yaş ve parite açısından kontrol grubu ile takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon gelişen, gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi grupları arasında anlamlı fark bulunmadığı halde ( $p>0.05$ ), kronik hipertansif ve gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon grubundan anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ( $p<0.001$ ).

Diastolik ve orta arteriyel kan basıncı değerleri tüm gruplarda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Normotansif gebelerde (1'inci grup, kontrol grubu) ortalama orta arteriyel kan basıncı değeri  $84,13 \pm 7,71$  olarak bulundu.

Ortalama doğum haftası, ortalama doğum ağırlığı, ortalama 5'inci dakika apgar skorları ve intrauterin gelişme geriliği açısından kontrol grubu ile takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon gelişen, hafif preeklampşik, ağır preeklampşik, kronik hipertansif ve gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon saptanan gruplarda ileri derecede anlamlı farklılık bulunurken ( $p<0.001 - 0.01$ ), gebelik hipertansiyonu saptanan grup arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Hipertansif gruplar içinde gebelik hipertansiyonu ve hafif preeklampsiyle, ağır preeklampsi ve gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon arasında ortalama doğum haftası, ağırlığı, 5'inci dakika apgar skorları ve intra uterin gelişme geriliği açısından anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ).

Perinatal mortalite oranları açısından kontrol grubu ile kronik hipertansiyon ve gebelik hipertansiyonu grupları arasında anlamlı fark saptanmazken ( $p>0.05$ ), mortalite oranları, takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon gelişen, hafif preeklampşik, ağır preeklampşik ve gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon saptanan gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.001 - 0.05$ ).

Normotensif gebelerde (1'inci grup, kontrol grubu) tespit edilen ortalama ATIII aktivitesi, fibronektin, ürik asid, kalsiyum ve kreatinin değerleri Tablo 2'de gösterildi. ATIII aktivitesi ( $r = 0,036$ ), fibronektin ( $r = 0,134$ ), ürik asid ( $r = -0,012$ ), kreatinin ( $r = -0,11$ ) ve kalsiyum ( $r = -0,18$ ) değerlerinin gebelik haftasıyla değişmediği saptandı. Normotensif gebelerde tespit edilen ATIII aktivitesi, fibronektin, ürik asid, kalsiyum ve kreatinin değerlerine dayanılarak, gebelik haftalarına göre çizilen normal dağılım grafikleri, Grafik 1, 2, 3, 4 ve 5'de gösterildi.

ATIII aktivitesi ortalama değeri normotensif gebelerde  $110,3 \pm 13,7$  saptandı. Gruplardaki ortalama ATIII aktivite değerleri Tablo 2'de görülmektedir. ATIII aktivitesi açısından kontrol grubuyla, diğer tüm hipertansif gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon gelişen 17 olgunun prelinik evredeki ATIII aktivitesi değerleri Grafik 1'de gösterildi. ATIII aktivitesi ölçümünün, takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonu önceden belirlemedeki sensitivitesi % 17, spesifitesisi % 88, pozitif belirleyicilik değeri % 16, negatif belirleyicilik değeri % 88, yanlış pozitiflik oranı % 12, yanlış negatiflik oranı % 83 olarak bulundu (Tablo 3).

Normotensif gebelerde (kontrol grubu) ortalama serum fibronektin değeri,  $291,9 \pm 83,7$  mg/L olarak bulundu. Ortalama serum fibronektin değerleri, takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon gelişen grupta  $490,1 \pm 125,8$  mg/L, gebelik hipertansiyonu grubunda  $384,5 \pm 104,2$  mg/L, hafif preeklampitik grupta  $443,6 \pm 133$  mg/L, ağır preeklampitik grupta  $482,5 \pm 110,7$  mg/L, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon grubunda  $476 \pm 115,3$  mg/L ve kronik hipertansiyonlu grupta  $290,4 \pm 70,1$  mg/L olarak saptandı.

Ortalama serum fibronektin değerleri açısından kontrol grubuyla kronik hipertansiyon grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Buna karşılık takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon gelişen, gebelik hipertansiyonu, hafif preeklampitik, ağır preeklampitik ve gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon gruplarında ortalama serum fibronektin değerleri kontrol grubundan ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ).

Gebelik hipertansiyonu saptanan 17 hastanın 9'unda (% 53), hafif preklampsi saptanan 22 hastanın 16'sında (% 73), ağır preklampsi saptanan 31 hastanın 28'inde (% 90), gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon saptanan 23 hastanın 20'sinde (% 86), kronik hipertansiyon saptanan 28 hastanın 4'ünde (% 14) fibronektin değeri yüksek bulundu. Fibronektin değerleri, kronik hipertansif gruptaki hastaların anlamlı olarak daha azında yüksekti ( $p < 0,02$ ). Ağır preeklampitik grupta, hafiflere oranla daha çok sayıda hastada yüksek değerler saptandı ( $p < 0,02$ ).

Gebelik hipertansiyonlu ve hafif preeklampitiklerden oluşan 39 olguluk "hafif" grupta 25 olgunun (% 64), ağır preeklampitik ve gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyonlulardan oluşan 54 olguluk "ağır" grupta 48 olgunun fibronektin değerleri yüksek bulundu. Fibronektin değerleri "ağır" grupta, "hafif" gruptakinden anlamlı olarak daha çok olguda yüksek bulundu ( $p<0.02$ ).

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon (hafif ve ağır preeklampsi, gebelik hipertansiyonu, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon) grubundaki 93 olgudan 73'ünde (% 78) fibronektin değerleri yüksek saptanırken, kronik hipertansif gruptaki 28 olgudan 4'ünde (% 14) yüksek bulundu. Fibronektin değerleri gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubunda, kronik hipertansif gruptakinden ileri derecede anlamlı olarak daha çok olguda yüksek bulundu ( $p<0.001$ ).

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubunda ( $n=93$ ) intrauterin gelişme geriliği olan bebek doğuran 37 gebenin 31'inde (% 84) fibronektin değeri yüksek saptanırken, normal fetal ağırlık persantilinde doğum yapan 56 gebenin 40'ında (% 71) yüksek saptandı. Bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ).

Ağır preeklampsi ve gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyondan oluşan ağır gruptaki 54 gebenin ortalama fibronektin değeri  $479,7 \pm 112,7$  mg/L, gebelik hipertansiyonu, hafif preeklampsi ve kronik hipertansiyondan oluşan hafif gruptaki 67 gebenin ortalama fibronektin değeri  $364,6 \pm 99,5$  mg/L bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). Hafif gruptan kronik hipertansiyonlu hastalar çıkartıldığında ( $n=39$ ) ortalama fibronektin değeri  $417,8 \pm 120,4$  mg/L olarak bulundu. Bu değer ağır gruptaki hastaların fibronektin değerinden farklı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Ağır gruptaki intrauterin gelişme geriliği gösteren gebelerin ortalama fibronektin değeri  $464,1 \pm 112,7$  mg/L, hafif grupta intrauterin gelişme geriliği gösteren gebelerin ortalama fibronektin değeri  $373,4 \pm 92,8$  mg/L, kronik hipertansif gebelerin çıkartılmasından sonra hafif grupta intrauterin gelişme geriliği gösteren gebelerin ortalama fibronektin değeri  $455,6 \pm 137,4$  mg/L olarak bulundu. İntrauterin gelişme geriliği gösteren gebelerde gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Gelişme geriliği göstermeyen gebelerde ortalama fibronektin değerleri şöyleydi: ağır grupta  $496,4 \pm 109,4$  mg/L, hafif grupta  $361,1 \pm 99,1$  mg/L, hafif gruptan kronik hipertansiyonlu hastalar çıkartıldığında  $408,8 \pm 96,8$  mg/L. Grupların kendi aralarında istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Ayrıca her grupta intrauterin gelişme geriliği gösteren ve göstermeyen gebelerde ortalama fibronektin değerleri açısından da istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Korelasyon bakıldığında fibronektin değeri ile OAB ( $r = 0,17$ ) ve diastolik kan basıncı ( $r = 0,192$ ) ile ilişkili bulunmazken, serum ürik asid yüksekliği ( $r = 0,348$ ),



albüminüri düzeyi ( $r = 0,446$ ) ve oligohidramnios derecesiyle ( $r = 0,30$ ) ilişkili bulundu.

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubunda ( $n=93$ ) ante ya da neonatal kaybı olan 24 gebenin 19'unda (% 79) fibronektin değeri yüksek saptanırken, kaybı olmayan 69 gebenin 50'sinde (% 72) yüksek saptandı. Bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ).

Takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon gelişen 17 olgunun preklamik evredeki serum fibronektin değerleri Grafik 2'de gösterildi. Takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon gelişen 17 gebenin 15'inde preklamik evrede ölçülen fibronektin değerlerinin belirlenen standartların üstünde olduğu saptandı. Fibronektin değerindeki yükseklik, klinik preeklampsi tespitinden 3 gebede 1, 1 gebede 1.5, 4 gebede 2, 4 gebede 4, 1 gebede 5 ve 2 gebede 6 hafta (15 gebede ortalama  $3 \pm 1,7$  hafta) önce tespit edildi. Preeklampsi geliştiği halde fibronektin değeri normal sınırlarda kalan iki gebenin kan örneklemeleri, klinik preeklampsi tespitinden 3 ve 8 hafta önce yapılmıştı.

Serum fibronektin ölçümünün, takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonu önceden belirlemedeki sensitivitesi % 88, spesifisitesi % 84, pozitif belirleyicilik değeri % 42, negatif belirleyicilik değeri % 98, yanlış pozitiflik oranı % 16, yanlış negatiflik oranı % 12 olarak bulundu (Tablo 4).

Serum fibronektin ölçümünün gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonu, kronik hipertansiyondan ayırd etmedeki sensitivitesi % 78, spesifisitesi % 85, pozitif belirleyicilik değeri % 94, negatif belirleyicilik değeri % 54, yanlış pozitiflik oranı % 15, yanlış negatiflik oranı % 22 olarak bulundu (Tablo 5).

Takip edilen 266 gebeden antimitokondrial antikor, antinükleer antikor, gastrik parietal hücrelere karşı antikor ve antimikrozomal antikor bakıldı. Çalışma grubumuzda yalnızca 30 yaşında kronik hipertansif bir gebede gastrik parietal hücrelere karşı otoantikor saptandı. Bu gebe 37'inci gebelik haftasında ağır oligohidramnios geliştirdi, fetal distres endikasyonu ile sezaryen uygulanıp, ağırlığı 8 olan 2610 gr. ağırlığında bir bebek doğurtuldu.

Normotensif gebelerde (kontrol grubu) ortalama serum ürik asid değeri,  $4,38 \pm 1,25$  mg/dl olarak bulundu. Ortalama serum ürik asid değerleri, takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon gelişen grupta  $5,64 \pm 1,78$  mg/dl, gebelik hipertansiyonu grubunda  $6,82 \pm 1,49$  mg/dl, hafif preeklampşik grupta  $6,32 \pm 1,39$  mg/dl, ağır preeklampşik grupta  $7,21 \pm 1,66$  mg/dl, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon grubunda  $7,24 \pm 2,6$  mg/dl ve kronik hipertansiyonlu grupta  $4,95 \pm 1,61$  mg/dl olarak saptandı.

Ortalama serum ürik asid değerleri açısından kontrol grubuyla kronik hipertansiyon grubu arasında anlamlı fark bulunmazken ( $p>0.05$ ), diğer tüm hipertansif gruplardaki değerler kontrol grubundan ileri derecede anlamlı olarak

yüksek saptandı ( $p < 0.001$ ). Kronik hipertansiyon dışında, diğer tüm hipertansiyonlu gruplarda ortalama ürik asid değerleri açısından, kendi aralarındaki farklılıklar istatistiksel anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubunda, serum ürik asid değerleri, serum kalsiyum ( $r = 0,169$ ), serum kreatinin ( $r = 0,209$ ), diastolik kan basıncı ( $r = 0,199$ ), OAB ( $r = 0,177$ ) düzeyleri, yenidoğan apgar skoru ( $r = -0,008$ ), oligohidramnios ağırlığı ( $r = 0,232$ ) ile ilişkisiz bulunurken, albüminüriyle ( $r = 0,347$ ) zayıf ilişkili bulundu.

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubunda 93 gebenin 82'sinde ürik asid değerlendirildi. İntrauterin gelişme geriliği olan bebek doğuran 36 gebenin 27'sinde (% 75) ürik asid değeri yüksek saptanırken, normal fetal ağırlık persantilinde doğum yapan 46 gebenin 30'unda (% 65) yüksek saptandı. Bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı ( $p > 0.05$ ).

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubunda ante ya da neonatal kaybı olan 22 gebenin 14'ünde (% 64) ürik asid değeri yüksek saptanırken, kaybı olmayan 60 gebenin 43'ünde (% 72) yüksek saptandı. Bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı ( $p > 0.05$ ).

Takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon gelişen 17 gebenin 16'sında prelinik evrede ürik asid değerlendirildi. Bu olguların prelinik evredeki serum ürik asid değerleri Grafik 3'de gösterildi. 8 olguda ürik asid değerlerinin belirlenen standartların üstünde olduğu saptandı. Serum ürik asid ölçümünün, takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonu önceden belirlemedeki sensitivitesi % 50, spesifitesi % 92, pozitif belirleyicilik değeri % 66, negatif belirleyicilik değeri % 84, yanlış pozitiflik oranı % 8, yanlış negatiflik oranı % 50 olarak bulundu (Tablo 6).

Normotensif gebelerde (kontrol grubu) ortalama serum kalsiyum değeri,  $9,54 \pm 1,51$  mg/dl olarak bulundu. Ortalama serum kalsiyum değerleri, takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon gelişen grupta  $8,61 \pm 1,77$  mg/dl, gebelik hipertansiyonu grubunda  $9,67 \pm 1,55$  mg/dl, hafif preeklampatik grupta  $8,75 \pm 1$  mg/dl, ağır preeklampatik grupta  $7,87 \pm 1,9$  mg/dl, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon grubunda  $9,48 \pm 1,66$  mg/dl ve kronik hipertansiyonlu grupta  $9,12 \pm 1,7$  mg/dl olarak saptandı.

Serum kalsiyumu açısından hafif ve ağır preeklampatik grupta, kontrol grubundan ileri derecede anlamlı olarak daha düşük değerler saptandı ( $p < 0.001$ ). Serum kalsiyumu takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon gelişen, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon, gebelik hipertansiyonu ve kronik hipertansiyon saptanan gruplarda kontrol grubundan farklı bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Preeklampatik grupta kalsiyum değerleri, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon, gebelik hipertansiyonu ve kronik hipertansiyonu saptanan gruplardan anlamlı olarak daha düşüktü ( $p < 0.01 - 0.02$ ).

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubunda, serum kalsiyum değerleri, serum ürik asid ( $r = -0,169$ ), serum kreatinin ( $r = -0,07$ ), diastolik kan basıncı ( $r = -0,272$ ), OAB ( $r = -0,275$ ) düzeyleri, yenidoğan apgar skoru ( $r = 0,039$ ), oligohidramnios ağırlığı ( $r = -0,109$ ) ile ilişkisiz bulunurken, albüminüriyle ( $r = -0,368$ ) zayıf olarak negatif ilişkili bulundu.

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubunda 93 gebenin 82'sinde kalsiyum değerlendirildi. İntrauterin gelişme geriliği olan bebek doğuran 36 gebenin 17'sinde (% 47) kalsiyum değeri düşük saptanırken, normal fetal ağırlık persantilinde doğum yapan 46 gebenin 17'sinde (% 36) düşük saptandı. Bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ).

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubunda ante ya da neonatal kaybı olan 22 gebenin 9'unda (% 41) kalsiyum değeri düşük saptanırken, kaybı olmayan 60 gebenin 24'ünde (% 40) düşük saptandı. Bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ).

Takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon gelişen 17 gebenin 16'sında prelinik evrede kalsiyum değerlendirildi. Bu olguların prelinik evredeki serum kalsiyum değerleri Grafik 4'de gösterildi. 6 olguda serum kalsiyum değerlerinin belirlenen standartların altında bulundu. Serum kalsiyum ölçümünün, takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonu önceden belirlemedeki sensitivitesi % 38, spesifisitesi % 85, pozitif belirleyicilik değeri % 46, negatif belirleyicilik değeri % 80, yanlış pozitiflik oranı % 15, yanlış negatiflik oranı % 62 olarak bulundu (Tablo 7).

Normotensif gebelerde (kontrol grubu) ortalama serum kreatinin değeri,  $0,73 \pm 0,26$  mg/dl olarak bulundu. Ortalama serum kreatinin değerleri, takiplerinde saf preeklampsi gelişen grupta  $0,8 \pm 0,36$  mg/dl, takiplerinde gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon gelişen grupta  $1,62 \pm 1,28$  mg/dl, gebelik hipertansiyonu grubunda  $0,81 \pm 0,23$  mg/dl, hafif preeklampşik grupta  $1,21 \pm 0,58$  mg/dl, ağır preeklampşik grupta  $1,27 \pm 0,49$  mg/dl, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon grubunda  $1,21 \pm 0,49$  mg/dl ve kronik hipertansiyonlu grupta  $1,15 \pm 0,43$  mg/dl olarak saptandı.

Ortalama serum kreatinin değerleri açısından kontrol grubuyla gebelik hipertansiyonu ve takiplerinde saf preeklampsi gelişen grup arasında anlamlı fark bulunmazken ( $p>0.05$ ), diğer tüm hipertansif gruplardaki değerler kontrol grubundan ileri derecede anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0.001$ ). Gebelik hipertansiyonu dışında, diğer tüm hipertansiyonlu gruplarda ortalama kreatinin değerleri açısından, kendi aralarındaki farklılıklar istatistiksel anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubunda serum kreatinin değerleri, serum ürik asid ( $r = 0,209$ ), serum kalsiyum ( $r = -0,07$ ) düzeyi, yenidoğan apgar skoru ( $r$

= 0,098), oligohidramnios derecesi ( $r = 0,106$ ) ilişkisiz bulunurken, diyastolik kan basıncı, OAB düzeyleri ve albüminüriyle zayıf ilişkili bulundu ( $r \cong 0,3$ ).

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubunda 93 gebenin 82'sinde kreatinin değerlendirildi. İntrauterin gelişme geriliği olan bebek doğuran 36 gebenin 24'ünde (% 67) kreatinin değeri yüksek saptanırken, normal fetal ağırlık persantilinde doğum yapan 46 gebenin 22'sinde (% 48) yüksek saptandı. Bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ).

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon (hafif ve ağır preeklampsi, gebelik hipertansiyonu, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon) grubunda ante ya da neonatal kaybı olan 22 gebenin 13'ünde (% 59) kreatinin değeri yüksek saptanırken, kaybı olmayan 60 gebenin 33'ünde (% 55) yüksek saptandı. Bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ).



3.

## GRUP

## GEBELİĞE BAĞLI HIPERTANSİYON

1. GRUP	2. GRUP	3. GRUP						
NORMOTENSİF GRUP	TAKİPTE PREEKL. GELİŞEN	GEBELİK HIPERTANSİYONU	HAFİF PREEKLAMPSI	AĞIR PREEKLAMPSI	GEB. AĞIRLAŞ. KRONİK HIPERTAN	KRONİK HIPERTANSİYON		
N	17	17	22	31	23	28		
YAŞ	28,8±4,1	27,5±4,3	27,1±4,7	25,7±4,8	29,7±5,5	31,1±5,3		
PARİTE	1 ± 1,1	0,64±0,8	0,54±1	0,54±0,8	2 ± 1,8	2,67±3,8		
DIAST. BASINÇ	82,9±9,4	93,9±1,7	97,3±6,9	107±11	106±13	97,9±14		
OAB	98,8±9,7	110±4,6	114±6,8	126±11	127±15	117±16		
DOĞUM HAFTASI	36,2±2,5	39,2±1,6	36,7±4,7	33,7±3,7	34 ± 4,3	37,1±4,6		
DOĞUM KİLO GR	2336±737	3292±674	2540±913	1757±822	1993±1033	2769±1044		
İUGR	4/17 (% 24)	2/17 (% 12)	4/22 (% 18)	17/31 (% 55)	11/23 (% 48)	8/28 (% 29)		
C/S	9/17 (% 53)	10/17 (% 59)	11/22 (% 50)	14/31 (% 45)	14/23 (% 61)	11/28 (% 40)		
ORANI	4/17 (% 24)	0/17 (% 0)	3/22 (% 14)	12/31 (% 39)	9/23 (% 39)	3/28 (% 11)		
PERİNATAL MORTALİTE								
APGAR SKORU	5,88±3,7	8,58±0,8	7,9±2,5	5,4±3,6	5,8±3,7	7,6±2,8		

50

TABLO 1. Grupların klinik özellikleri.

1. GRUP	2. GRUP		3. GRUP				
	NORMOTENSİF GRUP (KONTROL)	TAKİPTE PREEKLAMPSİ GELİŞEN	GEBELİK HIPERTANSİYON YONU	HAFİF PREEKLAMPSİ	AĞIR PREEKLAMPSİ	GEBELİĞİN AĞIR. KRONİK HIPERTANSİYON	KRONİK HIPERTANSİYON
N	128	17	17	22	31	23	28
ATIİİ AKTİVİTESİ (%)	110,3 ± 13,7	108,5 ± 20,1	111,9 ± 14,5	111,2 ± 13,8	104,2 ± 15,9	105,7 ± 12,9	108,4 ± 14,6
FİBRONEKTİN (mg/L)	291,9 ± 83,7	490,1 ± 125,8	384,5 ± 104,2	443,6 ± 133	482,5 ± 110,7	476 ± 115,3	290,4 ± 70,1
ÜRİK ASİD (mg/dl)	4,38 ± 1,25	5,64 ± 1,78	6,82 ± 1,49	6,32 ± 1,39	7,21 ± 1,66	7,24 ± 2,6	4,95 ± 1,61
KALSİYUM (mg/dl)	9,54 ± 1,51	8,61 ± 1,77	9,67 ± 1,55	8,75 ± 1	7,87 ± 1,9	9,48 ± 1,66	9,12 ± 1,7
KREATİNİN (mg/dl)	0,73 ± 0,26	1,36 ± 1,14	0,81 ± 0,23	1,21 ± 0,58	1,27 ± 0,49	1,12 ± 0,49	1,15 ± 0,43

TABLO 2. Gruplarda ortalama Antitrombin III aktivitesi, serum fibronektin, ürik asid, kalsiyum, kreatinin değerleri. 51

	PREEKLAMPSİ GELİŞEN GR.	NORMOTESİF GRUP	
TEST +	3	15	18
TEST -	14	113	127
TOPLAM	17	128	145

Sensitivite: % 17 Pozitif belirleyicilik: % 16 Yanlış pozitiflik: % 12  
 Spesifisite: % 88 Negatif belirleyicilik: % 88 Yanlış negatiflik: % 83

TABLO 3: Antitrombin III aktivitesinin preeklampsiyi önceden belirleyiciliği.

	PREEKLAMPSİ GELİŞEN GR.	NORMOTESİF GRUP	
TEST +	15	21	36
TEST -	2	107	109
TOPLAM	17	128	145

Sensitivite: % 88 Pozitif belirleyicilik: % 42 Yanlış pozitiflik: % 16  
 Spesifisite: % 84 Negatif belirleyicilik: % 98 Yanlış negatiflik: % 12

TABLO 4: Serum fibronektinin preeklampsiyi önceden belirleyiciliği.

	GEBELİĞE BAĞLI HIPERTAN.	KRONİK HIPERTANSİYON	
TEST +	73	4	77
TEST -	20	24	44
TOPLAM	93	28	121

Sensitivite: % 78 Pozitif belirleyicilik: % 94 Yanlış pozitiflik: % 15  
 Spesifisite: % 85 Negatif belirleyicilik: % 54 Yanlış negatiflik: % 22

TABLO 5: Hipertansif grupta, fibronektinin gebeliğe bağlı hipertansiyonu ayıd edebilmedeki belirleyiciliği (Grup 3)

	PREEKLAMPSİ GELİŞEN GR.	NORMOTESİF GRUP	
TEST +	8	4	12
TEST -	8	43	51
TOPLAM	16	47	63

Sensitivite: % 50 Pozitif belirleyicilik: % 66 Yanlış pozitiflik: % 8  
 Spesifisite: % 92 Negatif belirleyicilik: % 84 Yanlış negatiflik: % 50

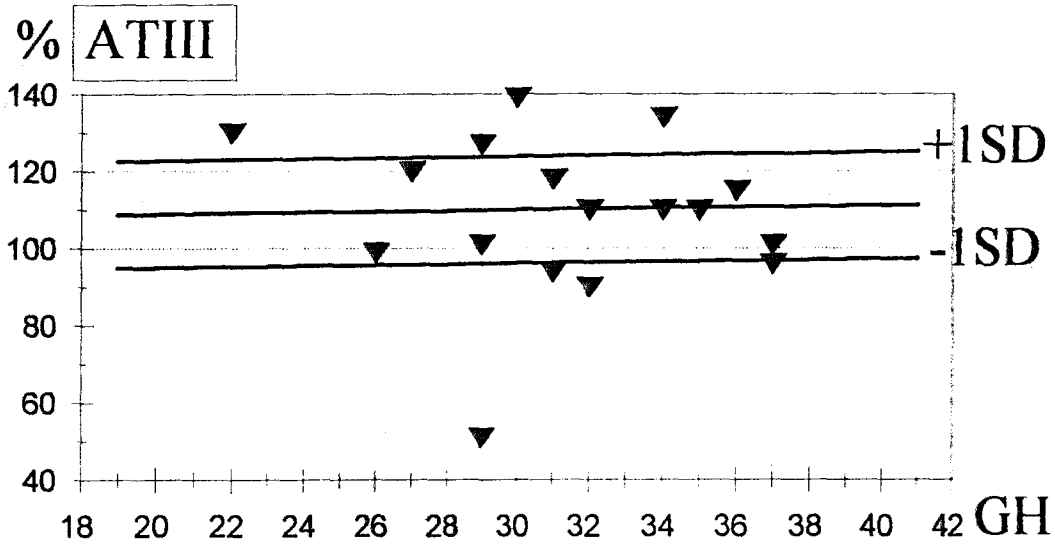
TABLO 6: Serum ürik asid değerinin preeklampsiyi önceden belirleyiciliği.



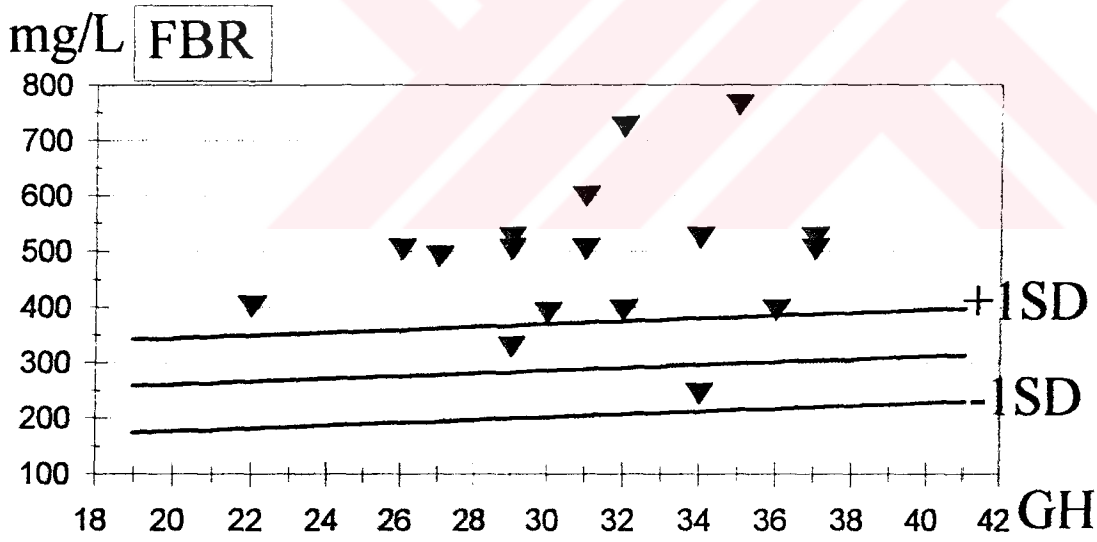
	PREEKLAMPSİ GELİŞEN GR.	NORMOTESİF GRUP	
TEST +	6	7	13
TEST -	10	40	50
TOPLAM	16	47	63

Sensitivite: % 38 Pozitif belirleyicilik: % 46 Yanlış pozitiflik: % 15  
Spesifisite: % 85 Negatif belirleyicilik: % 80 Yanlış negatiflik: % 62

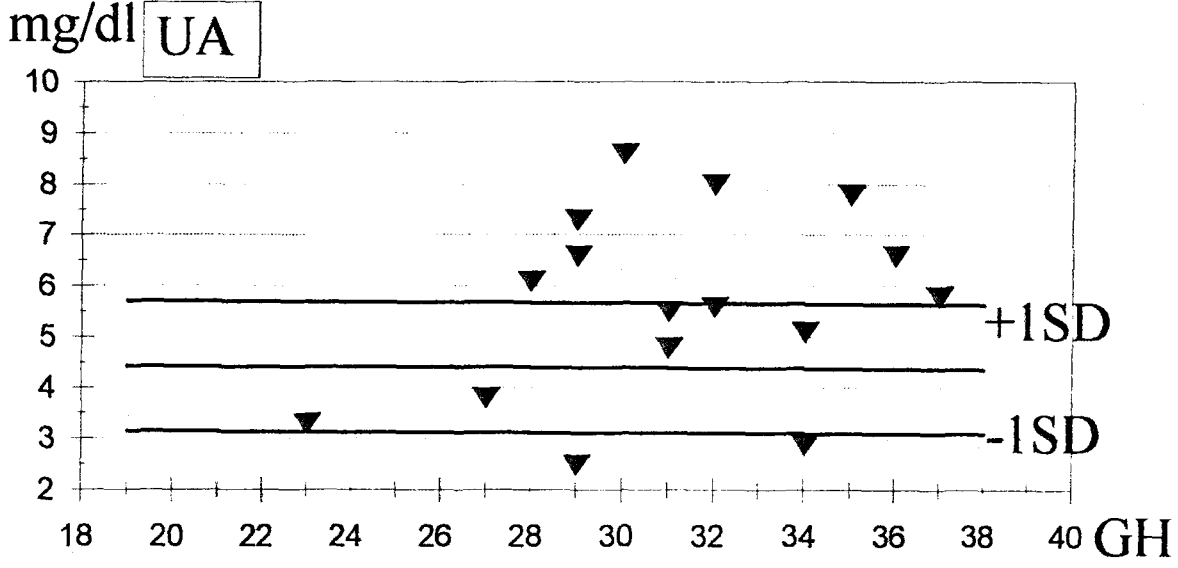
TABLO 7: Serum kalsiyum değerinin preeklampsiyi önceden belirleyiciliği.



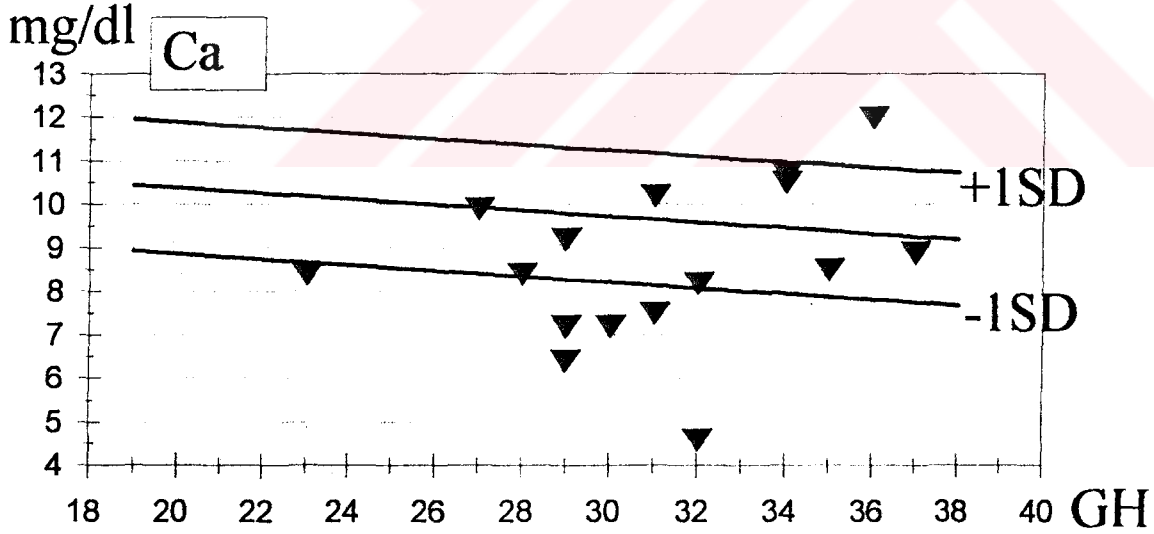
GRAFİK 1: Gebelik haftasına göre normal ATIII aktivitesi oranı dağılımı (%) ( $r^2 = 0.0013$ ) ve preeklampsisi gelişen gebelerin prelinik ATIII oranları



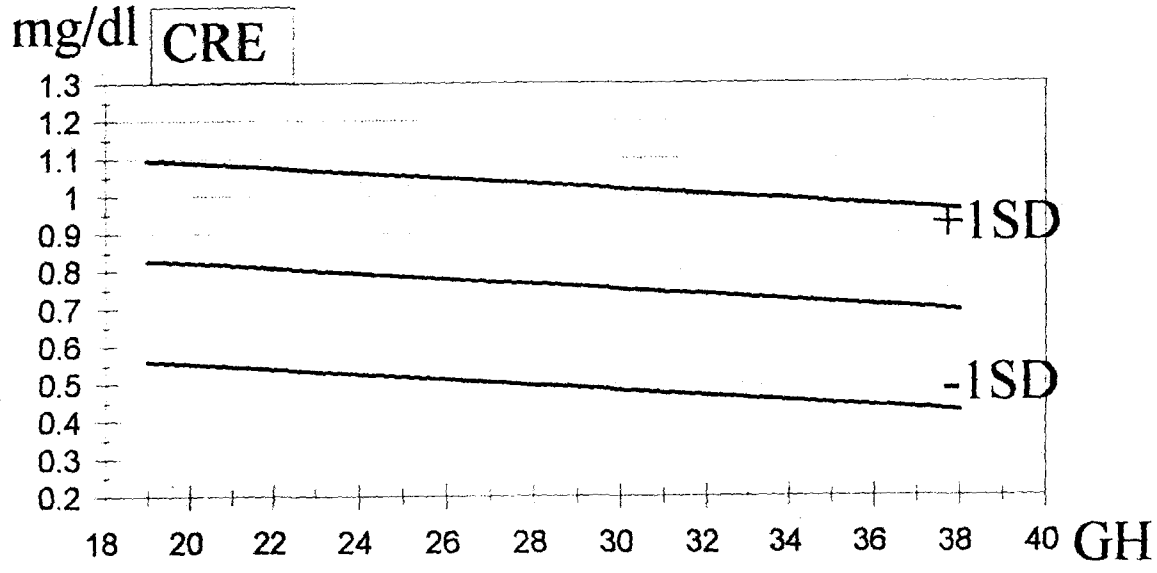
GRAFİK 2: Gebelik haftasına göre normal plazma fibronektin dağılımı (mg/L) ( $r^2 = 0.018$ ) ve preeklampsisi gelişen gebelerin prelinik fibronektin değerleri



GRAFİK 3: Gebelik haftasına göre normal serum ürik asid dağılımı (mg/dl) ( $r^2 = 0.0001$ ) ve preeklampsi gelişen gebelerin prelinik ürik asid değerleri



GRAFİK 4: Gebelik haftasına göre normal serum kalsiyum dağılımı (mg/dl) ( $r^2 = 0.0342$ ) ve preeklampsi gelişen gebelerin prelinik kalsiyum değerleri



GRAFİK 5: Gebelik haftasına göre normal serum kreatininin dağılımı (mg/dl)  
( $r^2 = 0.0126$ )

## TARTIŞMA

Gebelikte hipertansiyon, perinatal ve maternal morbidite ve mortaliteyi anlamlı olarak artırır. Gebelikte hipertansiyonu etiopatogenezi farklı iki grupta inceleyebiliriz. Birincisi gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon, diğeri kronik hipertansiyondur. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon kendi içinde gebelik hipertansiyonu, preeklampsi ve gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon olarak alt gruplara ayrılabilir. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon ve kronik hipertansiyon olgularında, hastalığın bebek ve anne üzerine etkileri ve klinik yönetim oldukça farklıdır. Çalışmamızda perinatal mortalite oranının preeklampsi ve gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyonlu grupta kronik hipertansiyon grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı.

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonun etiyojisi ve fizyopatolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Bugün üzerinde durulan teori fetal allograftla maternal dokular arasında meydana gelen immünolojik toleransın bozulması, buna bağlı olarak normal plasentasyon için gerekli trofoblastik invazyonun yetersiz oluşması, sistemik ve uteroplasental dolaşımda endotel hasarına neden olan faktörlerin dolaşıma geçmeleridir (108). Endotel hasarı belirteci olarak fibronektin düzeyleri araştırıldı. Endotel hasarı sonucunda intravasküler koagülasyon sistemi de kronik olarak aktive olmaktadır (321). Bu aktivasyonu araştırmak için antitrombin III aktivitesi ölçüldü. Yapılan çalışmalarda preeklampsinin ailevi yatkınlık gösterdiği ve hücre hasarının mitokondrilerden başladığı gösterilmiştir (93). Bu noktadan hareketle antimitokondrial, antimikrozomal, antinükleer ve antigastrik paryetal hücre antikoru gibi otoantikörlerin preeklampsideki yerleri araştırıldı. Preeklampsi sistemik bir hastalık olduğundan, patolojiye katkıda bulunan sistemlerin fonksiyonları etkilenme derecesine bağlı olarak aksamaktadır. Bu nedenle gebelerimizde ürik asid, kalsiyum ve kreatinin düzeyleri de değerlendirildi.

Çalışmamızın amacı, gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonun fizyopatolojisinin yorumunda yardımcı olmak, prelinik evrede ATIII, fibronektin, otoantikörler, ürik asid, kalsiyum ve kreatinin düzeylerinin değişimiyle preeklampsinin önceden belirlenebilirliğini araştırmak, gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubunu kronik hipertansiyonlu gruptan ayırımında bu parametrelerin önemini ortaya koymak ve perinatal gelecekle ilişkisini saptamaktır.

ATIII karaciğerde sentez edilen serin proteaz inhibitörü bir glikoproteindir. Önemli doğal bir antikoagülandır. Plazmada ATIII'ün fonksiyonlarını değerlendiren testler iki kategoride incelenebilir. Birincisi doğrudan immünolojik yolla plazmadaki ATIII antijen miktarını, diğeri ise ATIII aktivitesini ölçer.

Normal gebelikte ATIII antijen düzeyi ve aktivitesi gebe olmayanlardan farklı bulunmamıştır. Gebelik haftalarıyla değişiklik göstermemektedir (237). Çalışmamızda da ATIII aktivitesinin (% 110,3 ± 13,7) gebelik haftalarıyla

değişikliğe uğramadığı ve gebe olmayanlar için bildirilen sınırlar (% 70 - 130) içerisinde olduğu görülmüştür.

ATIII antijen miktarını ölçen metodlar ile yapılan çalışmalarda gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon ve kronik hipertansiyon olgularında ATIII değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (265,322). Bu durum, ATIII'ün trombin ve diğer aktif koagülasyon proteinleriyle birleşerek kompleksler oluşturması sonucu aktivitesi azalırken, ölçülebilir antijenitesini kaybetmemesiyle açıklanmaktadır (239).

ATIII aktivitesini ölçen metodlarla yapılan çalışmalarda ise Weiner, 74 kontrol, 25 preeklampatik, 11 kronik hipertansiyonlu ve 17 gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyonlu gebede yaptığı çalışmada plazma ATIII aktivitesinin gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubunda, kronik hipertansiyon grubundan anlamlı olarak düşük olduğunu ve plazma ATIII aktivitesi için % 70 oranı sınır kabul edildiğinde sensitivitenin % 76, spesifisitenin % 91, pozitif belirleyicilik değerinin % 80 ve negatif belirleyicilik değerinin % 89 olduğunu bildirmiştir (245). Liberman ve Saleh çalışmalarında ATIII aktivitesinin preeklampatik grupta, kronik hipertansiyonlu gruptan ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (241,323). de Boer ve Reinthaller yaptıkları çalışmalarda Trombin - ATIII kompleksinin preeklampatik olgularda normotensif ve kronik hipertansif gruptan anlamlı olarak yüksek, ATIII aktivitesinin ise düşük olduğunu göstermişlerdir (236,237). Böylece preeklampsinin intravasküler koagülasyonun kronik aktivasyonuna sebep olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak çalışmamızda ATIII aktivite değerleri gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubu ve kronik hipertansiyon grubunda, normotensif kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. ATIII aktivitesi takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon gelişen 17 gebenin sadece 3'ünde belirlenen değerlerin altında bulunmuştur. Cut-off oranı % 97 kabul edildiğinde sensitivite % 17, spesifisite % 88, pozitif belirleyicilik % 16, negatif belirleyicilik % 88 olarak bulunmuştur (Tablo 3). Sonuç olarak çalışmamızda ATIII aktivite ölçümü gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonu önceden belirleyememiş, gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon ve kronik hipertansiyon ayırımını yapamamıştır.

Çalışmamızda ATIII aktivitesi literatüre uygun olarak sentetik kromojenik substrat medoduyla ölçüldü. Ancak farklı olarak, Stachrom ATIII 3'lü kiti (Diagnostica Stago, Fransa) kullanıldı. ATIII kontrolleri kalıtsal ATIII eksikliği gösteren hasta plazmalarıyla yapıldı ve kullanılan kitle düşük değerler saptanarak metodun doğruluğu kanıtlandı.

Fibronektin, molekül ağırlığı 440.000 dalton olan, dimerik bir glikoproteindir. Bir adezyon molekülü olarak hücre göçü, hücre farklılaşması, hemostaz, pıhtı stabilizasyonu, yara iyileşmesi gibi biyolojik fonksiyonlarda rol alır. Organizmada, çözünebilir ve bağlı formlarda bulunur. (248). Çözünebilir formda plazma fibronektininin, hepatosit ve endotel kaynaklı olduğu kabul edilmektedir (248,249). Karaciğer kaynaklı fibronektinde, 90 aminoasidlik, tekrarlayan bir

domain (alt birim) bulunmamaktadır (250). Dolayısıyla bu domain'i içeren (Extra domain 1, ED1+) fibronektin, hepatosit kaynaklı değildir. Özellikle ED1+ fibronektinin artışı, endotel hasarının bir belirteci olarak kabul edilmektedir (255,256,257).

Literatürde kullandığımız metodla yapılan çalışmalarda gebelik haftasıyla fibronektin düzeyi arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (240,324). Total fibronektin gebelik haftalarına göre değişiklik göstermezken, ED1+ fibronektin düzeyinde progressif artış olmaktadır (255). Çalışmamızda da fibronektin düzeyinin gebelik haftasıyla yükselme eğilimi göstermesine rağmen bunun anlamlı olmadığı saptandı ( $r = 0,134$ ) (Grafik 2).

Fibronektin endotel hasarının bir belirtecidir. Bu nedenle gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubunda yüksek oranlarda dolaşıma geçerken, endotel hasarının temel patoloji olmadığı kronik hipertansiyonda kan düzeyleri yükselmemektedir. Literatürde yapılan çalışmalarda gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubunda ortalama plazma fibronektin düzeyleri kontrol grubuna ve kronik hipertansiyonlu gruba oranla daha yüksek bulunmuştur (261). Çalışmamızda da gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubunda ortalama plazma fibronektin düzeyi ( $459,4 \pm 117,5$  mg/L) kontrol grubuna ( $291,9 \pm 83,7$  mg/L) ve kronik hipertansiyonlu gruba ( $290,4 \pm 70,1$  mg/L) oranla istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ). Kontrol grubu ile kronik hipertansiyon grubu arasında fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Hipertansif grupta gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonu, kronik hipertansiyondan ayırmada standartların üzerinde fibronektin değerlerinin sensitivitesi % 78, spesifitesi % 85, pozitif belirleyicilik değeri % 94, negatif belirleyicilik değeri % 54, yanlış pozitiflik oranı % 15, yanlış negatiflik oranı % 22 olarak bulundu (Tablo 5).

Calvin'in yaptığı çalışmada fibronektin düzeyi ile hastalığın ağırlığı arasında iyi korelasyon saptanmamıştır (262). Çalışmamızda fibronektin düzeyi açısından gebelik hipertansiyonu grubu ile ağır preeklampsi ve gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyonlu gruptan anlamlı derecede farklılık saptanırken ( $p < 0.01$ ), ağır ve hafif preeklampsi grubunda fark bulunamadı ( $p > 0.05$ ). Fibronektin düzeyi OAB ( $r = 0,17$ ) ve diastolik kan basıncı ( $r = 0,192$ ) ile ilişkili bulunmazken, serum ürik asid yüksekliği ( $r = 0,348$ ), albüminüri düzeyi ( $r = 0,446$ ) ve oligohidramnios derecesiyle ( $r = 0,30$ ) ilişkili bulundu.

İntrauterin gelişme geriliği gerek preeklampsiyle, gerekse de idiyopatik olsun plasental iskemi söz konusudur. Az miktarda beslenen trofoblastlar da endotel hasarı belirteçlerini salgılamaktadır. Ancak preeklampsi gibi sistemik bir hastalıkta o kadar fazla endotel hasarı belirteci kana karışmaktadır ki, uteroplasental alandan salınan komponent oldukça önemsiz kalmaktadır. Bu nedenle Freidman'ın intrauterin gelişme geriliği gösteren preeklampitik, intrauterin gelişme geriliği göstermeyen preeklampitik, normotensif İUGG olan gebeler üzerinde yaptığı bir çalışmasında intrauterin gelişme geriliği ile fibronektin düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır. İdiyopatik İUGG olgularında kontrol grubundan daha yüksek fibronektin düzeyleri saptanırken, preeklampitik

gruptan daha düşük düzeyler gözlenmiştir (257). Çalışmamızda gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon hastalarında intrauterin gelişme geriliği oranları ile fibronektin düzeyleri arasında ilişki bulunamadı.

Preeklampsinin önceden belirlenebilirliği ile ilgili çalışmalarda da; fibronektin, PAI<sub>2</sub>, fVIIIrag ve ürik asid ile karşılaştırıldığında, en iyi prediktör olarak bulunmuştur (263). Fibronektin için 25 - 32'inci gebelik haftaları arasında sensitivite % 96 - 100, spesifisite % 94 - 96, pozitif belirleyicilik % 86 bulunmuştur. Fibronektin, kan basıncı artışından 4-6 hafta önce yüksek olarak saptanabilmektedir (94,175,263). Madazlı tarafından yapılan bir çalışmada fibronektinin preeklampsiyi önceden belirlemekte, % 90 sensitivite, % 98,2 spesifisite, % 81,8 pozitif belirleyicik değerine sahip olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada preeklampatik grubu, diğer hipertansif gruptan ayırmada % 60 sensitivite, % 100 spesifisite, % 100 pozitif belirleyicilik, % 51,3 negatif belirleyicilik değeri saptanmıştır (265). Akgül ve ark.'ı tarafından yürütülen bir çalışmada antenatal takip sırasında, hiç bir preeklampsi bulgusu göstermeyen 30 gebede fibronektin bakılmış, 7'sinde 400 mg/L'nin üzerinde saptanmıştır. Daha sonra bu gebelerin 6'sında preeklampsi gelişmiş, ortalama olarak kan örneklemesinden 27 gün sonra doğum gerçekleştirilmiştir. Preeklampsi gelişen tüm gebelerde de (n=6) fibronektin düzeyinin önceden yüksek olduğu saptanmıştır (264). Çalışma grubumuzdaki gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon gelişen 17 olgunun 15'inde prelinik evrede ölçülen fibronektin değerlerinin belirlenen standartların üzerinde olduğu saptandı. 15 gebede klinik belirtiler başlamadan ortalama  $3 \pm 1,7$  hafta önce yükseklik tespit edildi. Serum fibronektin ölçümünün, takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonu önceden belirlemedeki sensitivitesi % 88, spesifisitesi % 84, pozitif belirleyicilik değeri % 42, negatif belirleyicilik değeri % 98, yanlış pozitiflik oranı % 16, yanlış negatiflik oranı % 12 olarak bulundu (Tablo 4). Bu sonuçlar preeklampsiyi önceden belirlemekte fibronektinin oldukça etkin bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Son yıllarda endotel hasarının total fibronektine göre daha spesifik belirtecinin ED1+ fibronektin fraksiyonunun olduğu iddia edilmektedir. Dolaşımdaki total fibronektin konsantrasyonunun % 2'den azı ED1+ fibronektine aittir. Preeklampside göreceli olarak bu oranın da arttığı belirtilmiştir. Çünkü ED1+ fibronektin, ED1- fibronektin gibi karaciğer kaynaklı değil, endotel kaynaklıdır. Preeklampside endotel hasarı yanında, trombosit yarı ömrü azalmasına bağlı trombosit kaynaklı ED1+ fibronektin de artmaktadır. Böbrek disfonksiyonuna bağlı olarak da ED1+ fibronektin klirensi azalmıştır. Sayılan özelliklerinden dolayı yeni çalışmalarda preeklampside belirleyicilik konusunda ED1+ fibronektinin daha çok üzerinde çalışılmaktadır.

Daha çok habitüel abortuslarla ilişkili olduğu ifade edilen antifosfolipid antikollarının, preeklampatik hastalarda da sıklıkla pozitif saptandığı iddiasından sonra (41), bir çok otoantikör, çeşitli farklı laboratuvar yöntemleriyle araştırılmıştır. Sistemik lupus eritematozus (SLE)'ta pozitif olarak saptanan antifosfolipid



antikorları daha sonraki çalışmalarda, preeklampsiyle ilişkisiz bulunmuştur (40). Aynı şekilde antitiroid antikorları (141,142) da preeklampside normal popülasyondan farklı bulunmamıştır. Preeklampsiyle ilişkili olduğu iddia edilen tek otoantikör antivasküler endotel hücre antikörüdür (110).

Preeklampside hücre hasarı, hücrenin solunumunu sağlayan mitokondilerden başlamaktadır (93). Literatürde preeklampside antimitokondrial antikör düzeyi araştırılmamıştır. 9 alt grubu bulunan antimitokondrial antikörler başta primer bilier siroz olmak üzere, sifiliste, miokarditte, bazı kollagenozlarda, ilaç allerjilerinde pozitif saptanmıştır (269). Preeklampsinin ailevi yatkınlık göstermesi ve mitokondrial hasarın spesifik bir otoantiköre bağlı olabileceği düşünceleriyle çalışma grubumuzdaki gebelerde indirekt immunfloresans metoduyla antimitokondrial antikör pozitifliği araştırıldı. Hazırlanan doku kesitlerinde aynı zamanda antinükleer antikör, antimikrozomal antikör ve gastrik paryetal hücre antikörü de değerlendirildi. Çalışma grubumuzda yalnızca 30 yaşında kronik hipertansif bir gebede gastrik parietal hücrelere karşı otoantikör saptandı. Bu gebe 37'inci gebelik haftasında ağır oligohidramnios geliştirdi, fetal distres endikasyonu ile sezaryen uygulanıp, apgarı 8 olan 2610 gr. ağırlığında bir bebek doğurtuldu. Preeklampsinin aranan 4 otoantikörün hiç biriyle ilişkili olmadığı saptandı.

Preeklampside hipovolemi ve intrarenal, peritubuler vazokonstrüksiyona bağlı olarak tubuler fonksiyon aksamaları hastalığın erken dönemlerde başlamaktadır. Tubüler fonksiyon aksamalarının bir göstergesi olarak da, ekskrete edilemeyen ürik asidin serum düzeyleri, nispeten erken dönemlerde artış göstermektedir. Daha geç dönemlerde glomerüler patolojinin ağırlaşmasıyla, proteinüri ve kreatinin klirensinde bozulma başlamaktadır. Çalışmamızda serum ürik asit düzeyleri gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubunda ( $6,74 \pm 1,79$  mg/dl), kontrol grubundan ( $4,38 \pm 1,25$  mg/dl) ve kronik hipertansiyonlu gruptan ( $4,95 \pm 1,61$  mg/dl) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Ürik asit yüksekliği aynı zamanda, renal biopsilerdeki böbrek hasarının ağırlığı, uteroplasental damar patolojilerinin ağırlığı ve kötü fetal gelecek ile korelasyon göstermektedir (195). Hatta bazı yazarlar hiperürisemi düzeylerinin, kötü fetal geleceği kan basıncı düzeylerinden daha iyi bir şekilde önceden belirleyebileceğini ifade etmişlerdir (196). Ağır preeklampsik grupta, hafife oranla daha yüksek düzeyler saptandığı bildirilmiştir (325). Ancak çalışmamızda, hafif ( $6,32 \pm 1,39$  mg/dl) ve ağır preeklampsi gruplarında ( $7,21 \pm 1,66$  mg/dl) istatistiksel anlamlı fark saptanmamış, gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubunda serum ürik asit düzeyleri yalnızca albüminüri ( $r = 0,347$ ) ve fibronektin ( $r = 0,348$ ) düzeylerinin yüksekliğiyle zayıf korelasyon göstermiş, kalsiyum düşüklüğü ( $r = 0,169$ ), kreatinin yüksekliği ( $r = 0,209$ ), diastolik kan basıncı ( $r = 0,199$ ), OAB ( $r = 0,177$ ), yenidoğan apgar skoru ( $r = -0,008$ ) ve oligohidramnios derecesine ( $r = 0,233$ ) ilişkili bulunmamıştır. Ürik asit düzeyleri, intrauterin gelişme geriliği ve perinatal kaybı olan gebelerde olmayan gebelerden farklı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Hiperüriseminin, klinik bulguların ortaya çıkmasından 4 hafta önce ortaya çıktığını saptamıştır (197). Kronik hipertansif olgularda, ürik asid düzeylerinde 0,5 mg/dl.'lik artışın, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon gelişiminden yaklaşık 6 hafta önce tespit edildiğini bildirilmiştir (198). Ancak, literatürde genel kanı şudur: ürik asid proteinüri başlamadan yükselmektedir. Ürik asid yükselmesi, kan basıncının yükselmeye başladığı zamanlara denk düşmektedir. O halde ürik asid, çoğu zaman hastalığı değil, ağırlığını belirleyebilmektedir (175,199,200). Çalışmamızda takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon gelişen 17 gebenin prelinik evrede 16'sının serum ürik asid düzeyleri değerlendirildi. Bunlardan 8'inde belirlenen standartların üzerinde saptandı. Klinik belirtiler başlamadan ortalama  $3,5 \pm 2$  hafta önce serum ürik asid düzeyleri yüksekti. Serum ürik asid ölçümünün, takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonu önceden belirlemedeki sensitivitesi % 50, spesifitesi % 92, pozitif belirleyicilik değeri % 66, negatif belirleyicilik değeri % 84, yanlış pozitiflik oranı % 8, yanlış negatiflik oranı % 50 olarak bulundu (Tablo 6). Serum ürik asid ölçümünün, çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonda belirleyicilikte düşük sensitiviteye sahip olduğu gösterildi.

Preeklampitik gebelerde serum kalsiyum (126) ve kalsitonin geniyle ilgili peptit (calcitonin gene-related peptide) (CGRP) (127) düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Serumdaki düşük kalsiyum düzeylerinden hipoproteinemi sorumlu tutulmaktadır (326). Diğer etkili mekanizmalar ise diette kalsiyum eksikliği ve magnezyum sülfat tedavisidir (327). Öte yanda bazı yazarlar da preeklampitik hastalarda hipokalsemi saptamamışlardır (328). Çalışmamızda serum kalsiyumu açısından hafif ( $8,75 \pm 1$  mg/dl) ve ağır preeklampitik ( $7,87 \pm 1,9$  mg/dl) grupta, kontrol grubundan ( $9,54 \pm 1,51$  mg/dl) ileri derecede anlamlı olarak daha düşük değerler saptandı ( $p < 0.001$ ). Serum kalsiyumu diğer tüm hipertansif gruplarda kontrol grubundan farklı bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Düşük serum kalsiyum değerlerinden hipoalbumineminin sorumlu olabileceği hipotezine destek olarak çalışmamızda sadece albüminüriyle zayıf negatif ilişki saptandı ( $r = -0,368$ ).

Preeklampsinin ağır formlarında, hastaların büyük bir çoğunluğunda hipokalsiüri görülmektedir. Preeklampitik hipokalsiüri, muhtemelen azalmış urat klirensi gibi, tubuler fonksiyon aksamasının bir sonucudur. Rodriguez ve ark.'ı gibi bazı araştırmacılar, üriner kalsiyum düzey düşüklüğünü belirleyici olarak umut verici sonuçlar bildirmelerine karşın, (132,203) sonradan yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar alınamamıştır (133,126).

Kreatinin klirensi bir glomerüler fonksiyondur. Preeklampside, serum kreatinin düzeyleri ve kreatinin klirensi hastalığın gelişmesini önceden belirleyememektedir. Kreatinin yükselmesi ve klirensinin düşmesi, proteiüriyle az ya da çok ilişkili olarak, geç bulgulardır. Çalışmamızda takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon gelişen grupta, prelinik evrede serum kreatininini kontrol grubundan istatistiksel farklı bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Ancak klinik evrede,

gebelik hipertansiyonu dışındaki tüm hipertansif gruplarda kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek kreatinin değerleri saptandı ( $p < 0.001$ ). Ayrıca hastalığın ağırlığının gösterebilme açısından, serum kreatinin ölçümleri ATIII aktivitesi, fibronektin, ürik asid ve kalsiyum değerlerinden daha iyi ilişkili bulundu. Kreatinin düzeyleriyle, diastolik kan basıncı, OAB ve albüminüri derecesiyle zayıf ilişki bulundu ( $r \cong 0,30$ ). Serum kreatinin düzeyleriyle yenidoğan apgar skorları ( $r = -0,098$ ) ve oligohidramnios dereceleri ( $r = 0,107$ ) ilişkili bulunmadı. Kreatinin düzeyleri yüksek ve normal gruplarda intrauterin gelişme geriliği ve perinatal mortalite oranları istatistiksel farklı bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Literatürde, kreatinin düzeyleri ve klirensinin ölçülmesi, belirleyicilik amacıyla değil; akut renal yetersizliğin önceden belirlenebilmesi için şarttır yorumu yapılmaktadır (175).

## SONUÇ

Çalışmamızda plazma ATIII aktivite düzeylerinin gebelik haftasıyla değişiklik göstermediği, kontrol grubu ile hipertansif gruplar arasında fark bulunmadığı saptandı. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonu önceden belirleyemediği ve kronik hipertansif gruptan ayırımının yapılamayacağı gösterildi. Plazma fibronektin değerlerinin ise gebelik haftalarına anlamlı olarak değişmediği, ancak gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonu önceden belirleyebildiği, kronik hipertansif gruptan ayırımının yapılabileceği saptandı. Çalışmamızda gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubunda ortalama plazma fibronektin düzeyi ( $459,4 \pm 117,5$  mg/L) kontrol grubuna ( $291,9 \pm 83,7$  mg/L) ve kronik hipertansiyonlu gruba ( $290,4 \pm 70,1$  mg/L) oranla istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ). Kontrol grubu ile kronik hipertansiyon grubu arasında fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Serum fibronektin ölçümünün, takiplerinde gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonu önceden belirlemedeki sensitivitesi % 88, spesifisitesi % 84, pozitif belirleyicilik değeri % 42, negatif belirleyicilik değeri % 98, yanlış pozitiflik oranı % 16, yanlış negatiflik oranı % 12 olarak bulundu. Hipertansif grupta gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonu, kronik hipertansiyondan ayırmada standartların üzerinde fibronektin değerlerinin sensitivitesi % 78, spesifisitesi % 85, pozitif belirleyicilik değeri % 94, negatif belirleyicilik değeri % 54, yanlış pozitiflik oranı % 15, yanlış negatiflik oranı % 22 olarak bulundu. Bu sonuçlar preeklampsiyi önceden belirlemekte ve gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonun kronik hipertansiyondan ayırımında plazma fibronektin ölçümünün oldukça etkin bir yöntem olduğunu göstermektedir. Otoantikörlerin gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonda gerek belirleyicilikte, gerekse prognozun belirlenmesinde yeri olmadığı gösterildi. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonlu gruplarda serum ürik asid, kreatinin değerlerinin yüksek, serum kalsiyum değerlerinin düşük olduğu saptandı. Ancak bu biyokimyasal testlerin belirleyicilikte ve prognozun belirlenmesinde kullanılamayacağı gösterildi.

Günümüzde kullanılan klinik ve laboratuvar testlerinin gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonu önceden belirleyicilikte ve prognozu kestirebilmede kullanımını halen istenilen düzeyde değildir. Bu nedenle bazı yazarlar kullanılan parametreleri kendi içlerinde gruplayarak bazı lojistik modeller geliştirmişlerdir (186). Sibai'ye göre gebelikteki hipertansif bozuklukların doğru tanımı ve sınıflandırılabilmesi preeklampsiye özgü bir belirtecin tespitiyle mümkün olacaktır (21). Böylece belirleyicilikte ve prognozu kestirebilmede daha sensitif ve spesifik sonuçlar alınabilecektir. Çalışmamız sonucunda genel bilgiler bölümünde ayrıntılarıyla incelenen testlerden en hasas belirtecin plazma fibronektin düzeyleri olduğu saptanmıştır. Fibronektin değeri ölçülerek yüksek riskli gebelerin tespiti, yine genel bilgiler bölümünde değinilen kalsiyum destek tedavisi ve düşük doz aspirin profilaksisi gibi koruyucu yöntemlerin denenmesine, böylece fetal ve maternal morbidite ve mortalitenin azaltılmasına yardımcı olacaktır.

## ABSTRACT

The definite cause and physiopathology of pregnancy induced hypertension are still unclear. The current hypothesis is inadequate trophoblastic invasion due to immunological intolerance widely accepted. Subsequently, the toxic products, that eventually damage vascular endothelial cells are released into the circulation and cause systemic disease. Following this process, chronic DIC and multiple organ dysfunction are initiated. The cell damage begins within the mitochondria.

In our study: we investigated the fibronectin levels for predicting endothelial cell damage and antithrombin III levels as a predictor for chronic DIC. In order to understand the role of antimitochondrial antibodies in the aetiology of mitochondrial damage in pre-eclampsia, we also studied antimicrosomal, antinuclear and antigastric parietal cell antibody levels. We investigated serum uric acid, calcium, creatinine levels to determine the degree of multiorgan dysfunction. The predictive values of these parameters were calculated.

266 pregnant women were divided into 3 main groups. The first group was constituted from 128 singleton pregnancies that were followed up from the first trimester until the 1st post-partum month. The pregnant women in this group did not have diabetes, hypertension, miscarriages, PROM and placental abruption. The second group consisted of 17 pregnancies that developed pre-eclampsia during the follow-up. 5 of these were initially normotensive and developed pre-eclampsia, 12 were chronic hypertensives that developed superimposed pre-eclampsia subsequently. The 3rd group consisted of 121 pregnancies that presented with clinically overt hypertension. 17 of these had transient hypertension, 22 were mild pre-eclampsia, 31 severe pre-eclampsia, 23 superimposed pre-eclampsia and 28 chronic hypertension. In the control group the parameters studied did not change with the gestational age and the auto antibodies were negative. We observed the predictivity of high fibronectin levels as follows: sensitivity 88 %, specificity 84 %, positive predictive value 42 %, negative predictive value 98 %, false positivity 16 % and false negativity 12%. We found no significant predictive values for ATIII, uric acid, calcium and creatinine. The sensitivity of high fibronectin levels in excluding pre-eclampsia from chronic hypertension was 78 % and specificity, positive predictive value, negative predictive value, false positivity and false negativity 85, 94, 54, 12, 22 % respectively. In the 3rd group a relationship was found between fibronectin and uric acid; fibronectin, uric acid, creatinine levels and albuminuria as well as creatinine levels with blood pressure. However since these parameters were not well correlated with IUGR and perinatal mortality. In conclusion: It was noted that they were not able to predict the severity of pre-eclampsia.

## KISALTMALAR:

- PROM: Erken membran ruptürü
- DIC: Yaygın damar içi pıhtılaşması
- IUGR: İntrauterin gelişme geriliği
- TPR: Total periferik direnç
- RAAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
- GFR: Glomerüler filtrasyon hızı
- PG: Prostaglandin
- NH: Natriüretik hormon
- ANP: Atrial natriüretik peptit
- DLS: Digoxine-like substance
- ADH: Antidiüretik hormon
- CVP: Santral venöz basınç
- OAB: Orta arteriyel basınç
- ATIII: Antitrombin III
- fVIIIrag: Faktör VIII ilgili antijen
- vWfAg: von Willebrand faktör antijen
- D: Dalton
- OGTT: Oral glüköz tolerans testi
- PT: Protrombin zamanı
- aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
- NST: Non stres test
- FBR: Fibronektin
- UA: Ürik asid
- Ca: Kalsiyum
- CRE: Kreatinin

## LİTERATÜR:

- 1- Robertson WB, Khong TY, Brosens I, De Wolf F, Sheppard BL, Bonnar J. The placenta bed biopsy: Review from three European centers. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:401-12
- 2- Romero R, Lockwood C, Oyarzun E, Hobbins JC. Toxemia: New concepts in an old disease. *Seminars in Perinatology* 1988;12:14:302-23
- 3- De Lia JE. Plasental ve fetal gelişim. In: Scott JR, DiSaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN ed. *Danforth Obstetrik ve Jinekoloji*. Çeviri ed: Erez S. 6'inci baskı, Yüce yayınları AŞ. İstanbul 1992;6:119-41
- 4- Khong TY, Dewolf F, Robertson WB. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and small for gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:1049-59
- 5- Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J* 1992;68:540-3
- 6- Mabie WC, DiSessa TG, Crocker LG, Sibai BM, Arheart KL. A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:849-56
- 7- Groenedijk R, Trimpos JBMJ, Wallenburg HCS. Hemodynamic measurements in preeclampsia: Preliminary observations. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:232-6
- 8- Dekker GA, Sibai BM. Pathophysiology of hypertensive disorders. In: Gleicher N ed. *Principles and practice of medical therapy in pregnancy*. Appleton & Lange, East Norwalk, Connecticut 1992;138:845-6
- 9- Baxter JD. Regulation of adrenal steroid production. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennet JC ed. *Cecil textbook of medicine*. 19'th ed. Saunders company Philadelphia 1992;XVI:217.3:1275-7
- 10- Talledo OE, Chesley LC, Zuspan FP. Renin, angiotensin system in normal and toxemic pregnancies. Differential sensitivity to angiotensin II and norepinephrine in toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968;100:218
- 11- FitzGerald GA. Prostaglandins and related compounds. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennet JC. *Cecil textbook of medicine*. 19'th ed. Saunders company, Philadelphia 1992;XVI:210:1206-12
- 12- Furuhashi N, Tsujiei M, Kimura H, Nagae H, Yajima A. Effects of thromboxane synthetase inhibitor (OKY-046) on placental blood flow, placental weight and fetal weight in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Gynecol Obstet Invest* 1993;35:23-6
- 13- Weiner CP, Martinez E, Chestnut DH, Ghodsi A. Effect of pregnancy on uterine and carotid artery response to norepinephrine, epinephrine and phenylephrine in vessels with documented functional endothelium. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1605-10
- 14- Hughes EC. *Obstetric Gynecologic terminology*. Philadelphia: Davis, 1972:422
- 15- Şen C, Madazlı R, Ocak V. Gebelikte hipertansiyon: Tanım ve sınıflama. *Perinatoloji Dergisi* 1993;1:1:7-10

- 16- Pritchard JA. Gebelikte hipertansif hastalıklar. In: Pritchard JA, MacDonald PC, Gant NF ed. Williams Doğum Bilgisi. Çeviri ed. Yılmaz İ, Aydemir A. 17'inci baskı, Güneş Kitabevi. Ankara 1989;27:661-2
- 17- ACOG. Management of preeclampsia. ACOG Technical Bulletin. February 1986;91
- 18- Dave DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:892-8
- 19- Şen C, Madazlı R, Erdiñç S, Demirkıran F, Ocak V, Tolun N. Gebelik ve hipertansiyonda klinik yönetim. *Kadın Doğum Dergisi*. 1992;1:9-12
- 20- Sibai BM. Medical disorders during pregnancy including hypertensive disorders. *Curr Opin in Obstet Gynecol* 1991;3:28-40
- 21- Sibai BM. Medical disorders in pregnancy, including hypertensive diseases. *Curr Opin in Obstet Gynecol* 1990;2:13-22
- 22- Frohlich ED, Grim C, Labarthe DR, Maxwell MH, Perloff D, Weidmar W. Recommendations for human blood pressure determination by sphygmomanometers: report of a special task force appointed by the Steering Committee, American Heart Association. *Hypertension* 1988;11:209A
- 23- Wallenburg HCS. Hemodynamics in hypertensive pregnancy. In: Ruben PC ed. *Handbook of hypertension*. Elsevier, Amsterdam 1988;66
- 24- Quinn M. Automated blood pressure measurement devices: A potential source of morbidity in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1303-7
- 25- Sibai BM. Hypertension in pregnancy. In: Roberts WE ed. *Medical complications during pregnancy*. Obstetrics and gynecology clinics of North America. December 1992;19:4:615-32
- 26- Chesley LC, Copper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:898
- 27- Arngrimsson R, Björnsson S, Geirsson RT, Björnsson H, Walker JJ, Snaedal G. Genetic and familial predisposition to eclampsia and preeclampsia in a defined population. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:762-9
- 28- Dekker GA, Sibai BM. Pathophysiology of hypertensive disorders. In: Gleicher N ed. *Principles and practice of medical therapy in pregnancy*. Appleton & Lange. East Norwalk, Connecticut 1992;138-1:857
- 29- Kilpatrick DC, Liston WA, Gibson F, Livingstone J. Association between susceptibility to preeclampsia within families and HLA DR4. *Lancet* 1989;ii:1063-5
- 30- Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:898-908
- 31- Byod PA, Lindenbaum RH, Redman CWG. Preeclampsia and trisomy 13: A possible association. *Lancet* 1987;2:425-7
- 32- Robillard PY, Hulsey TC, Alexander GR, Kenan A, de Caunes F, Papiernik E. Paternity patterns and risk of preeclampsia in the last pregnancy in nulliparae. *J Reprod Immunol* 1993;24:1:1-12
- 33- Sibai BM. Immunological aspects of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:1:27-34



- 34- Moore MP, Carter NP, Redman CWG. Lymphocyte subsets in normal and preeclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:326-31
- 35- Sridama V, Yang SL, Moawad A, DeGroot LJ. T cell subsets in patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:566-9
- 36- Dekker GA. Pathophysiology of preeclampsia. *Perinatoloji dergisi* 1994 2:1;13-4
- 37- Pettruchio O. Aetiology of preeclampsia. In: Studd J ed. *Progress in obstetrics and gynaecology*. Longman Group, Edinburgh 1981;1:51
- 38- Kupfermanc MJ, Peaceman AM, Wington TR, Rhenberg KA, Socol ML. Tumor necrosis factor -  $\alpha$  is elevated in plasma and amniotic fluid of patients with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1752-9
- 39- Schiff E, Friedman SA, Baumann P, Sibai BM, Romero R. Tumor necrosis factor -  $\alpha$  in pregnancies associated with preeclampsia or small for gestational age newborns. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1224-9
- 40- Out HJ, Bruinse HW, Christiaens GCML, van Vliet M, de Groot PG, Nieuwenhuis HK, Derksen RHWM. A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risk of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:26-32
- 41- Önderoğlu LS. Preeklampsi: Etyoloji ve patogenezi. *Perinatoloji Dergisi* 1993;1:1:11-17
- 42- Greer IA, Haddad NG, Dawes J. Neutrophil activation in pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:978-82
- 43- Robertson WB, Khong TY. Pathology of the Uteroplacental bed. In: Sharp F, Symonds EM ed. *Hypertension in pregnancy*. Perinathology Press Ithaca New York 1987;101-13
- 44- Chesley LC. Plasma and red cell volumes during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:440-8
- 45- Sibai BM, Anderson GD, Spinnato JA, Shaver DC. Plasma volume findings in patients with mild pregnancy induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:16-9
- 46- Gant NF, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. The nature of pressor responsiveness to angiotensin II in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974;43:854
- 47- Gant NF, Chand S, Werley RJ. A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1974;120:1-6
- 48- Miyamoto S, Makino N, Shimokawa H, Akazawa K, Wake N, Nakano H. The characteristics of erythrocyte Na<sup>+</sup> transport system in normal pregnancy and pregnancy induced hypertension. *J Hypertens* 1992;10:367-72
- 49- Bolton LM, Thomas TH, Macphail S, Taylor A, Davison JM, Dunlop W. Alterations in erythrocyte chloride content accompanying the changes in erythrocyte hydration and potassium content in normal human pregnancy: a comparison with pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:679-83

- 50- Tranquilli AL, Gerzetti GG, Roman C. The trend of erythrocyte sodium parallels the pattern of diastolic blood pressure in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:6:439-42
- 51- Anceschi MM, Coata G, Cosmi EV, Gaiti A, Trovarelli GF, Di Renzo GC. Erythrocyte membrane composition in pregnancy induced hypertension; evidence for an altered lipid profile. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:503-7
- 52- Hilmann L, Schmid - Schonbein H. Hemodynamic and hemorheologic findings in patients with pregnancy induced hypertension: comparison of preeclampsia and chronic hypertension. *Klin Wochenschr* 1990;68:11:559-64
- 53- Roberts JM. Pregnancy related hypertension. In: Creasy RK, Resnik R ed. *Maternal fetal medicine: Principles and practice*. Saunders company. Philadelphia 1989;41:791
- 54- Macphail S, Thomas TH, Wilkinson R, Davison JM, Dunlop W. Erythrocyte sodium lithium countertransport in normal and hypertensive pregnancy: relation to haemodynamic changes. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:673-8
- 55- Brown MA, Zammit VC, Mitar DA, Withworth JA. Renin aldosterone relationships in pregnancy induced hypertension. *Am J Hypertens* 1992;5:366-71
- 56- Beker PN, Broughton - Pipkin F, Symonds EM. Platelet angiotensin II binding sites in normotensive and hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991;98:436-40
- 57- Pawlak MA, Macdonald GJ. Altered number of platelet angiotensin II receptors in relation to plasma agonist concentrations in normal and hypertensive pregnancy. *J Hypertens* 1992;10:813-9
- 58- Beker PN, Pipkin FB, Symonds EM. Comparative study of platelet angiotensin II binding and the angiotensin II sensitivity test as predictors of pregnancy induced hypertension. *Clin Sci* 1992;83:89-95
- 59- Ausiello DA. Natriuretic hormones. In: Wyngaarden JB, Smith JLH, Bennet JC ed. *Cecil textbook of medicine*. 19<sup>th</sup> ed. Saunders company. Philadelphia 1992;XVI:211:1212-3
- 60- Visser W, Vanden Dorpen MA, Derkx FMH. Atrial natriuretic peptide and haemodynamics in untreated preeclampsia. *J Hypertens* 1987;5(Suppl 5):533
- 61- Levis PG, Shepherd J, Ritter J. Prostacyclin and preeclampsia (Letter). *Lancet* 1981;1:559
- 62- Moodley J, Norman RJ, Reddi K. Decreased central venous concentration of immunoreactive prostaglandins, E,F, and 6 keto F1 $\alpha$  in eclampsia. *Br Med J Clin Res Ed* 1984;288:1487-9
- 63- FitzGerald DJ, Entman SS, Mulloy K, FitzGerald GA. Decreased prostaglandin biosynthesis preceding the clinical manifestation of pregnancy induced hypertension. *Circulation* 1987;75:956
- 64- Remuzzi G, Marchesini D, Zoja C, Muratore D, Mecca G, Misiani R, Rossi E. Reduced umbilical and placental vascular prostacyclin in severe preeclampsia. *Prostaglandin* 1980;20:105-10
- 65- Wilson T. Raised serum gravidin levels are associated with pregnancy induced hypertension. *Am J Preinatol* 1993;10:168-71

- 66- Dekker GA, Sibai BM. Pathophysiology of hypertensive disorders. In: Gleicher N ed. Principles and practice medical therapy in pregnancy. Appleton & Lange. East Norwalk Connecticut 1992;XI:138:849
- 67- Wallenburg HCS, Rotmans N. Enhanced reactivity of the platelet thromboxane pathway in normotensive and hypertensive pregnancies with insufficient fetal growth. Am J Obstet Gynecol 1982;144:523-8
- 68- FitzGerald DJ, Rocki W, Murray R, Mayo G, FitzGerald GA. TxA<sub>2</sub> synthesis in pregnancy induced hypertension. Lancet 1990;335:751-4
- 69- Walsh SW. Preeclampsia: An imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. Am J Obstet Gynecol 1985;157:335-40
- 70- Dekker GA, Sibai BM. Pathophysiology of hypertensive disorders. In: Gleicher N ed. Principles and practice of medical therapy in pregnancy. Appleton & Lange, East Norwalk Connecticut 1992;XI:138:850
- 71- Mosher D. Disorders of blood coagulation. In: Wyngaarden JB, Smith JMD, Bennet JC ed. Cecil textbook of medicine. Saunders company, Philadelphia 1992;XII:155:999-1017
- 72- Ulutin O. Kanama Diatezi. In: Berkarda B, Müftüoğlu AÜ, Ulutin O ed. Kan Hastalıkları. ÜCTF Yayınları İstanbul 1981;187-227
- 73- Coata G, Frusca T, Baranzelli D, Cosmi EV, Di Renzo GC, Anceschi MM. Abnormal platelet lipid membrane composition in pregnancy induced hypertension. J Perinat Med 1992;20:123-7
- 74- Maki N, Magness RR, Miyaura S, Gant N, Johnston JM. Platelet activating factor - acetylhydrolase activity in normotensive and hypertensive pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1993;168:50-4
- 75- Ballegeer VC, Spitz B, De Baene LA, Van Assche AF, Hidajad M, Criel AM. Platelet activation and vascular damage in gestational hypertension. Am J Obstet Gynecol 1992;166:629-33
- 76- Condie RG, Ogston D. Sequential studies on components of the homeostatic mechanism in pregnancy with particular reference to the development of preeclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1976;83:938-42
- 77- Pritchard JA, Cunningham FG, Mason RA. Coagulation changes in eclampsia: Their frequency and pathogenesis. Am J Obstet Gynecol 1976;124:885-64
- 78- Perry KG, Martin JN. Abnormal hemostasis and coagulopathy in preeclampsia and eclampsia. Clin Obstet Gynecol 1992;35:338
- 79- Pritchard JA, Cunningham FG, Mason RA. Coagulation changes in eclampsia. Their frequency and pathogenesis. Am J Obstet Gynecol 1976;124:855-64
- 80- Wodzicki AM, Coopland AT. Coagulation and the hypertensive disease of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1977;129:393-6
- 81- Tanaç MG, Kanit H, Menteşoğlu S. Preeklampsi ve eklampside koagülasyon bozuklukları. ZKTB 1989;21:4:685-95
- 82- Weiner CP, Brand J. Plasma antithrombin III activity: An aid in the diagnosis of preeclampsia eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1985;142:275-81
- 83- Redman CW, Denson KW, Beilin LJ, Bolton FG, Stirrat GM. Factor VIII consumption in preeclampsia. Lancet 1977;2:1249-52

- 84- Caron C, Goudemand J, Marey A, Beague D, Ducroux G, Drouvin F. Are haemostatic and fibrinolytic parameters predictors of preeclampsia in pregnancy associated hypertension? *Throm Haemost* 1991;66:410-4
- 85- Reith A, Booth NA, Moore NR, Cruickshank DJ, Bennet B. Plasminogen activator inhibitors in normal pregnancies, preeclampsia and hydatiform mole. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:370-4
- 86- de Boer K, Lecander I, ten Cata JW, Borm JJJ, Treffers PE. Placental type plasminogen activator inhibitor in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:518-22
- 87- Schrocksnadel H, Daxenbichler G, Artner E, Steckel - Berger G, Dapunt O. Tumor markers in hypertensive disorders of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1993;35:4:204-8
- 88- Labarrere CA, Faulk WP. Microvascular perturbations in human allografts: Analogies in preeclamptic placentae. *Am J Reprod Immunol* 1992;27:109-116
- 89- Labarrere CA, Faulk WP. fetal stem vessel endothelial changes in placentae from normal and abnormal pregnancies. *Am J Reprod Immunol* 1992;27:97-100
- 90- Lim KH, Friedman SA. Hypertension in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993;5:1:40-9
- 91- Dadak C, Ulrich W, Sinzinger H. Morphological changes in the umbilical arteries of babies born to preeclamptic mothers: an ultrastructural study. *Placenta* 1984;5:419-26
- 92- Shanklin DR, Sibai BM. Ultrastructural aspects of preeclampsia: I. Placental bed and uterin boundary vessels. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:735-41
- 93- Shanklin DR, Sibai BM. Ultrastructural aspects of preeclampsia: II. Mitochondrial changes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:943-53
- 94- Ballegeer V, Spitz B, Kieckens L, Moreau H, Van Assche A, Collen D. Predictive value of increased plasma levels of fibronectin in gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:432-6
- 95- Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: An endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1200-4
- 96- Sarrel PM, Lindsay DC, Poole - Wilson PA, Collins P. Hypothesis: Inhibition of endothelium relaxing factor by heamoglobin in the pathogenesis of preeclampsia. *Lancet* 1990;336:1030-2
- 97- Pinto A, Sorrentino R, Sorrentino P, Guerritore T, Miranda L, Biondi A, Martinelli P. Endothelial derived relaxing factor released by endothelial cells of human umbilical vessels and its impairment in pregnancy induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:507-13
- 98- Yanagisawa K, Kurihara H, Kimura S. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-5
- 99- Nova A, Sibai BM, Barton JR, Mercer BM, Mitchel MD. Maternal plasma level of endothelin is increased in preeclampsia. *Am J Obset Gynecol* 1991;165:724-7
- 100- Dekker GA, Kraayenbrink AA, Zeemann GG, Kamp van GJ. Increased plasma levels of the novel vasoconstrictor peptide endotheline in severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;40:215-20

- 101- Lumme R, Laatikainen T, Vuolteenaho O, Leppaluoto. Plasma endothelin, atrial natriuretic peptide and uterin and umbilical artery flow velocity waveforms in hypertensive pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:761-4
- 102- Kamoi K, Sudo N, Ishibashi M, Yamaji T. Plasma endothelin-1 levels in patients with pregnancy induced hypertension. *N Engl J Med* 1990;323:1186-7
- 103- Fried G, Samuelson U. Endothelin and neuropeptid Y are vasoconstrictors in human uterine vessels. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1330-6
- 104- Dekker GA, Kraayenbrink AA, Zeemann GG, Kamp van GJ. Increased plasma levels of the novel vasoconstrictor peptide endotheline in severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;40:215-20
- 105- Clark BA, Halvorson L, Sachs B, Epstein FH. Plasma endothelin levels in preeclampsia: Elevation and correlation with uric acid levels and renal impairment. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:962-8
- 106- Rodgers GM, Taylor RN, Roberts JM. Preeclampsia is associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:908-14
- 107- Musci TJ, Roberts JM, Rodgers GM, Taylor RN. Mitogenic activity is increased in sera of preeclamptic women before delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1446-51
- 108- Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Hypertens* 1991;4:700-8
- 109- Taylor RN, Heilbron DC, Roberts JM. Growth factor in the blood of women in whom preeclampsia develops is elevated early in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1839-44
- 110- Rappaport VJ, Hirata G, Yap HK, Jordan SC. Antivascular endothelial cell antibodies in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:138-46
- 111- Murray RK. Lipids of Physiologic Significance. In: *Harper's Biochemistry*. East Norwalk, Connecticut, 1991;15:138
- 112- Frank L, Massaro D. Oxygen toxicity. *Am J Med* 1980;59:117-26
- 113- Wickens D, Wilkins MH, Luney J. Free radical oxidation (peroxidation) products in plasma in normal and abnormal pregnancy. *Ann Clin Biochem* 1981;18:158-62
- 114- Wang Y, Walsh SW, Guo J, Zhang J. The imbalance between thromboxane and prostacyclin in preeclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1695-700
- 115- Erskine KJ, Iversen SA, Davies R. An altered ratio of 18:2 (9,11) to 18:2 (9,12) linoleic acid in plasma phospholipids as a possible predictor of preeclampsia. *Lancet* 1985;1:554-5
- 116- Uotila JT, Tuimala RJ, Aarnio TM, Pyykkö KA, Ahotupa MO. Findings on lipid peroxidation and antioxidant function in hypertensive complications of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:270-6
- 117- Wisdom SJ, Wilson R, McKillop JH, Walker JJ. Antioxidant systems in normal pregnancy and in pregnancy induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1701-4

- 118- Klahr S. Structure and function of the kidneys. In: Wyngaarden JB, Smith JMD, Bennet JC ed. Cecil Textbook of Medicine. 19<sup>th</sup> ed. Saunders company Philadelphia 1992;IX:73:492
- 119- Kovatz S, Arber I, Korzets Z, Rathaur M, Ben-Aderet N, Bernheim J. Urinary kallikrein in normal pregnancy with hypertension and toxemia. *Nephron* 1985;40:48-51
- 120- Bodzenta A, Thomden JM, Paller L. Prostacyclin like and kallikrein activity of amniotic fluid in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:1217-22
- 121- Frohman LA. Neuroendocrine regulation and it's disorders. In: Wyngaarden JB, Smith JLH, Bennet JC. Cecil textbook of medicine. 19<sup>th</sup> ed. Saunders company Philadelphia 1992;XVI:212:1217
- 122- Weiner CP. The role of serotonin in the genesis of hypertension in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:885-8
- 123- Dekker GA, van Geijn HP. Hypertensive disease in pregnancy. *Curr Opin in Obstet Gynecol* 1992;4:1:10-27
- 124- Ramos LS, Sandroni S, Anders FJ, Kaunitz AM. Calcium excretion in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1991;77:510-3
- 125- Lopez Jaramillo P, Narvaez M, Weigel RM, Yopez R. Calcium supplementation reduces the risk of pregnancy induced hypertension in an Andes population. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:648-55
- 126- Taner CE., Erden AC., Kaplan A., Aban M., Özelbalkay U., Satici Ö. Calcium excretion in preeclampsia: Anatolian *J Gynecol Obst* 1994;4:81-83
- 127- Taufield PA, Alex KL, Resnick LM, Druzin ML, Gertner JM, Laragh JH. Hypocalciuria in preeclampsia. *N Eng J Med* 1987;316:715-8
- 128- Gertner JM, Coustan DR, Kliger AS, Malette LE, Ravin N, Broadus AE. Pregnancy as state of physiologic absorptive hypercalciuria. *Am J Med* 1986;81:451-6
- 129- Howarth AT, Morgan DB, Payne RB. Urinary excretion of calcium in late pregnancy and its relation to creatinine clearance. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:499-502
- 130- Ramos LS, Jones DC, Collen MT. Urinary calcium as an early marker for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1991;77:685-8
- 131- Belizan JM, Villar J, Zalazar A, Rojas L, Chan D, Bryce GF. Preliminary evidence of the effect of calcium supplementation on blood pressure in normal pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:175-80
- 132- Rodriguez MH, Maskai DI, Mestman J, Kumar D, Rude R. Calcium / creatinin ratio and microalbuminuria in the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1452-5
- 133- Roelofsen JMT, Berkel JM. Urinary excretion rate of calcium and magnesium in normal and complicated pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988;27:227-36
- 134- Lao TT, Chin RKH, Swaninathan R. Thyroid function in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:880-3
- 135- Lao TT, Chin RKH, Panesar NS, Lam YM. Birth weight and thyroxine binding globulin in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1989;28:8-10

- 136- Osathanondth R, Tulchinsky D, Chopra JJ. Total and free thyroxine and triiodothyroxine in normal and complicated pregnancy. *J Clin Endoc Metab* 1976;42:98-104
- 137- Davis LE, Leveno KJ, Cunningham G. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;72:108-12
- 138- Kaya E, Şahin Y, Özkeçeci Z, Paşaoğlu H. Preeklampsi ve eklampside tiroid fonksiyonları ile doğum ağırlığının ilişkisi. *T Klin Jineköl Obstet* 1993;3:4:263-6
- 139- Kaya E, Şahin Y, Özkeçeci Z, Paşaoğlu H, Ökten S. Preeklampsi ve eklampside tiroid fonksiyonları. *Kadın Doğum Dergisi* 1991;7:2:80-3
- 140- Gül T, Erden AC, Kaya H, Özelbaykal U. Preeklampsi ve eklampside tiroid fonksiyonları. *T Klin Jineköl Obst* 1993;3:3:199-202
- 141- Lejeune B, Grun JP, de Nayer PH, Servais G, Glincoer D. Antithyroid antibodies underlying thyroid abnormalities and miscarriage or pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;669-72
- 142- Uncu G, Kadioğlu M, Selim F, Daragenli Ö. Gebeliğe bağlı hipertansiyon olgularında tiroid hormonları ve antitiroid antikörler. (Bildiri özeti) *Perinatoloji Dergisi* 1994;2:1:43
- 143- Roos JL, Wilbell L, Medhin MG, Lindmark G. placental hormones and maternal glucose metabolism. A study of fetal growth in normal pregnancy. *Br J Obstet Gnaecol* 1989;96:320-6
- 144- Bauman WA, Maimen M, Langer O. An association between hyperinsulinemia and hypertension during the thirt trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:446-50
- 145- Ercan H, Taner CE, Erden AC, Kocabağlı C. Hipertansif gebelerde artan insülin direnci. *Kadın Doğum Dergisi* 1991;7:3:158-60
- 146- Reaven GM. A role for insulin in the aetiology and course of hypertension. *Lancet* 1987;22:2:435-7
- 147- Sowers JR, Stadley PR, Jacober S, Niyogi T, Simpson L. Postpartum abnormalites of charbonhydrate and cellular calcium metabolism in pregnancy induced hypertension. *Am J Hypertens* 1993;6:302-7
- 148- Fox H. Histopathology of preeclampsia and eclampsia. In: Sharp F, Symonds EM ed. *Hypertension in pregnancy*. Perinatology Press 1987;119
- 149- Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL. Eclampsia: Neurodiagnostic findings and future outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1985;146:184-92
- 150- Brown CEL, Purddy P, Cunningham FG. Head computed tomografic scans in women with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:915-20
- 151- Miller J, Dahoun A, Boudraa M. Computed tomography of the brain in eclaampsia. *Obstet Gynecol* 1990;75:975-9
- 152- Sheehan HL, Lynch JB. *Pathology of toxemia of pregnancy*. London. Churchill Livingstone 1973
- 153- Moodley J, Bobat SM, Hoffman M, Bill PLA. Electroencephalogram and computerised cerebral tomography findings in eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:984-8
- 154- Milliez J, Dahoun A, Boudra M. Computed tomography of the brain in eclampsia. *Obstet Gynecol* 1990;75:975-80

- 155- Crawford S, Varner MW, Digre KB, Servais G, Corbett JJ. Cranial magnetic resonance imaging in eclampsia. *Obstet Gynecol* 1987;70:474-7
- 156- Sibai BM, Lipshitz J, Anderson GD, Dilts JPV. Reassessment of intravenous magnesium sulfate therapy in preeclampsia eclampsia. *Obstet Gynecol* 1981;57:199-202
- 157- Seidman DS, Serr DM. Renal and ocular manifestations of hypertensive diseases of pregnancy. *Obstetrical and Gynecological Survey* 1991;46:2:71-6
- 158- Dekker GA, Sibai BM. Pathophysiology of hypertensive disorders. In: Gleicher N ed. *Principles and practice of medical therapy in pregnancy*. Appleton & Lange, East Norwalk Connecticut 1992;XI:138-1:858
- 159- Sibai BM, Taslimi MM, el Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in severe preeclampsia eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:501-9
- 160- Thomson D, Peterson WG, Smart GE, MacDonald MK, Robson JS. The renal lesions of toxemia and abruptio placentae studies by light and electron microscopy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1972;79:311-20
- 161- Pollak VE, Nettles JB. The kidney in toxemia of pregnancy: A clinical and pathologic study based on renal biopsies. *Medicine* 1960;39:469
- 162- Spargo BH, McCartney CP, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. *AMA Arch Pathol* 1959;68:593
- 163- Spargo BH, Lichtig C, Luger AM. The renal lesion in preeclampsia: Examination by light -, electron - and immunofluorescence - microscopy. In: Lindheimer MD, Katz AI, Zuspan FP ed. *Hypertension in pregnancy*. New York, Jhon Willey & Sons 1976
- 164- Pertuccho OM, Thomson NM, Lawrence JR, Weldon MW. Immunofluorescent studies in renal biopsies in preeclampsia. *Br Med J* 1974;1:473-6
- 165- McCartney CP. Pathological anatomy of acute hypertension of pregnancy. *Circulation* 1964;30(Suppl II):37
- 166- MacGillivray I. Some observations on the incidence of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1958;65:536
- 167- Tervila L, Goecke C, Timonen S. Estimation of gestosis of pregnancy (EPH gestosis). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1973;52:235-43
- 168- Naidoo DV, Moodley J. A survey of hypertension in pregnancy at the King Edward VIII Hospital, Durban. *S Afr Med J* 1980;58:556-9
- 169- Altchek A, Albright NL, Sommers SC. The renal pathology of toxemia of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1968;31:595-607
- 170- Köseoğlu G, Alpay E, Turhanoğlu B, Ünsür V. Gebelerde ürik asid değerleri. *ZKTB* 1990;22:2:805-8
- 171- Gallery EDM, Györy AZ. Glomerular and proximal renal tubular function in pregnancy associated hypertension: a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1979;9:3-12
- 172- Jones CJP, Fox H. An ultrastructural and ultrahistochemical study of human placenta in maternal preeclampsia. *Placenta* 1980;1:61-76



- 173- Fox H. Effect of hypoxia on trophoblast in organ culture. *Am J Obstet Gynecol* 1970;107:1058-64
- 174- Baloğlu A, Őengün HI, Soy K, Karcı L. Gebeliğin indüklediği hipertansiyonlu gebelerde, fetal ve neonatal verilerin irdelenmesi. *ZKTB* 1990;22:2:571-7
- 175- Dekker GA. Prediction of preeclampsia. *Perinatoloji Dergisi* 1994;2:1:15-8
- 176- Wallenburg HCS. Prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Clin and Exper-Hyper in Pregnancy* 1988;B7:121-37
- 177- Walsh SW. Physiology of low dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia. *Seminars in Perinatology* 1990;14:2:152-70
- 178- Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, Rosenthal T. The use of aspirin to prevent pregnancy induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A<sub>2</sub> to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Eng J Med* 1989;321:351-6
- 179- Page EW, Christianson R. The impact of mean arterial pressure in the second trimester upon the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:740-6
- 180- Gallery ED, Hunyor SN, Ross M, Györy AZ. Predicting the development of pregnancy associated hypertension: The place of standardized blood pressure measurement. *Lancet* 1977;i:1273-5
- 181- Reiss RE, O'Shaughnessy RW, Quillingan TJ, Zuspan FP. Retrospective comparison of blood pressure course during preeclamptic and matched control pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:894-8
- 182- Lao TT, Chin RR. Blood pressure during first and second trimesters as a prediction of preeclampsia (letter) *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1017-8
- 183- Montquin JM, Rainville C, Giroux L, Raynauld P, Amyot G, Bilodeau R, Pelland N. A prospective study of blood pressure in pregnancy: Prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:191-6
- 184- Villar MA, Sibai BM. Clinical significance of elevated mean arterial blood pressure in second trimester and threshold increase in systolic or diastolic blood pressure during third trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:419-23
- 185- Conde - Agudelo A, Belizan J, Lede R, Bergel EF. What does an elevated mean arterial pressure in the second half of pregnancy predict gestational hypertension or preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:509-14
- 186- Massé J, Forest JC, Montquin JM, Marcoux S, Brideau NA, Bélanger M. A prospective study of several potential biologic markers for early prediction of the development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:501-8
- 187- Yıldırım A, Őener T, TaŐkeli M, Hassa H, Özalp S. Gebeliğe bağlı hipertansiyon düzensizliğinin önceden saptanmasında rolü ve ortalama arteriyel basıncın değeri. *ZKTB* 1990;22:2:547-55
- 188- O'Brien WF. Predicting preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1990;75:445-52
- 189- Tekin B, Őener T, İnan M, Hassa H, Özalp S. Gestasyonel hipertansiyon riskinin belirlenmesinde izometrik ekzersiz testinin yeri. *Perinatoloji Dergisi (Bildiri özeti)* 1994;2:1:52
- 190- Gant NF, Chand S, Werley RJ. A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1974;120:1-6

- 191- Tüfekçi C, Bayırlı E, Girit S, Güzin K, Oral Ö, Yaltı S, Kahramanpur D, Bulgur M. Roll over testinin gebeliğe bağlı hipertansiyonu önceden saptama değeri. ZKTB 1990;22:3:953-7
- 192- Dekker GA, Makovitz JM, Wallenburg HCS. Prediction of pregnancy induced hypertension disorders by angiotensin II sensitivity and supine pressor test. *Obstet Gynecol* 1990;97:817-21
- 193- Gant Wf, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 1973;52:2682-9
- 194- Öney T, Kaulhausen H. The value of the angiotensin sensitivity test in the early diagnosis of hipertansive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:17-20
- 195- Sagen N, Haram K, Nilsen ST. Serum urate as a predictor of fetal outcome in severe preeclampsia *Acta Obstet Gynecol Scan* 1984;63:71-5
- 196- Redman CWG, Beilin LJ, Bonnar J, Wilkinson RH. Plasma urate measurements in predicting fetal death in hypertensive pregnancy. *Lancet* 1976;ii:1370-3
- 197- Fay RA, Bromham DR, Brooks JA, Gebiski VJ. Platelets and uric acid in the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:1038-9
- 198- Redman CWG, Bonnar J, Beilin I. Early platelet consumption in preeclampsia. *Br J Med* 1978;1:467-9
- 199- Voto SL, Ricardo I, Hector A. Uric acid levels: A useful index of severity of preeclampsia and perinatal prognosis. *J Perinat Med* 1988;16:123-6
- 200- Taner CE, Aban M, Özelbaykal U, Saticı Ö, Erden AC. Preeklampitik gebelerde serum ürik asid düzeyleri. *Perinatoloji Dergisi (Bildiri özeti)* 1994;2:1:51
- 201- Ferrazzani S, Caruso A, De Carolis S, Martino IV, Mancuso S. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:366-71
- 202- Stettler RW, Cunningham FG. Natural history of chronic proteinuria complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1219-24
- 203- Görgen H, Karaosmanoğlu S, Köse D, Yücesoy İ, Baysal C. Hipertansif gebelerde idrar kalsiyum miktarının değerlendirilmesi. *Perinatoloji dergisi Aralık* 1993;1:4:213-8
- 204- Entman SS, Moore RM, Richardson LD, Killam AP. Elevated serum iron in toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:398-404
- 205- Entman SS, Richartson RD. Clinical applications of the altered iron kinetics of toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:568-74
- 206- Entman SS, Kambam JR, Bradley CA, Cousar JB. Increased levels of carboxyhemoglobin and serum iron as an indicator of increased red cell turnover in preeclampsia. *Am J obstet Gynecol* 1987;156:1169-73
- 207- Raman L, Pawasha AB, Yasodhara P. Hyperferritinemia in pregnancy induced hypertension and eclampsia. *J Postgrad Med* 1992;38:2:65-7
- 208- Hsu CD, Chan D, Iriye B, Jhonson TRB, Hong SF, Repke JT. Elevated serum human chorionic gonadotropin as evidence of secretory response in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1135-8

- 209- Sorensen TK, Williams MA, Zingheim RW, Clement SJ, Hickok DE. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin and subsequent pregnancy induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:834-8
- 210- Vailland P, David E, Lemay C, Boitte F, Devulder G, Fievet P, Fournier A. Gonadotropines chorioniques  $\beta$  plasmatiques entre 14 et 20 semaines d'amenorrhée: un marqueur de l'hypertension gravidique. *Preese Med* 1992;21:30:1413-8
- 211- Gül T, Erden AC, Kaya H, Özelbaykal U. Preeklampsi ve eklampside hPL düzeyleri. *Jinekoloji Obstetrik Dergisi* 1993;7:1:28-30
- 212- Leiberman JR, Shoham I, Chattach F, Romem Y, Glezerman M. Relatively reduced values of plasma alfa fetoprotein at early second trimester of pregnancies with hipertensive disorders. *Am J Perinatol* 1992;9:5-6:319-21
- 213- Wood PL, Durham BH. Change in plasma cystyl aminopeptidase (ocytocinase) between 30-34 weeks' gestation as a predictor of pregnancy induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1988;72:850-2
- 214- Hirai N, Yanaihara T, Nakayama T, Ishibshi M, Yamaji T. Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:27-31
- 215- Sagnella GA, Markandu MD, Shore AC, McGregor GA. Raised circulating levels of atrial natriuretic peptides in essential hypertension. *Lancet* 1986;i:179-81
- 216- Itoh H, Sagawa N, Mori T, Mukoyama M, Nakao K, Imura H. Plasma brain natriuretic peptide level in pregnant women with pregnancy induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1993;82:71-7
- 217- Bond AL, August P, Druzin ML, Atlas SA, Sealey JE, Laragh JH. Atrial natriuretic factor in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1112-6
- 218- Gusdon JP, Buckale VM, Hennessy JF. A digoxinlike immunoreactive substance in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:83-5
- 219- Seely EW, Williams GH, Graves SW. Markers of sodium and volume homeostasis in pregnancy induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:150-6
- 220- Roberts JM, Edep ME, Goldfien A, Taylor RN. Sera from preeclamptic women specifically activate human umbilical vein endothelial cells in vitro: Morphological and biochemical evidence. *Am J Reprod Immunol* 1992;27:101-8
- 221- Burrows RF, Hunter DJS, Andrew M, Kelton JG. A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1987;70:334-8
- 222- Kelton JG, Hunter DJS, Neame PB. A platelet function defect in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1985;65:107-9
- 223- Beker PN, Broughton - Pipkin F, Symonds EM. Platelet angiotensi II binding sites in normotensive and hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991;98:436-40
- 224- Baker PN, Broughton - Pipkin F. Platelet angiotensin II binding in pregnant women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1301-2

- 225- Dekker GA, Sibai BM. Early detection of preeclampsia . Am J Obstet Gynecol 1991;15:160-72
- 226- van der Post JAM, Konijnenberg A, de Boer K, Schaap MCL, van Bortel CEA, Sturk A, Boer GJ, Swaab DF. Preeclampsia is not associated with altered platelet vasopressin binding and cytosolic Ca<sup>++</sup> concentration. Am J Obstet Gynecol 1993;169-78
- 227- Zemel MB, Zemel PC, Berry S, Norman G. Altered platelet calcium metabolism as a early predictor of increased peripheral vascular resistance and preeclampsia in urban black women. N Engl J Med 1990;323:434-8
- 228- Cunningham FG, Gant NF. Prevention of preeclampsia: A reality? N Eng J Med 1989;321:606-7
- 229- Redman CWF. Platelets and the beginnings of preeclampsia. Lancet. 1990;16:478-80
- 230- Redman CWF, Allington MJ, Bolton FG, Stirrat GM. Plasma beta thromboglobulin in preeclampsia (letter). Lancet 1977;ii:248
- 231- Socol ML, Weiner CP, Louis G, Rehnberg K, Rossi EC. Platelet activation in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1985;151:494-7
- 232- Comp PC. Control of coagulation reactions. In: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Litchman MA ed. Haematology. 4<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill Inc. 1991;1307
- 233- Cosgriff TM, Bishop DT, Hershgold EJ, Skolnick MH, Martin BA, Baty BJ, Carlson KS. Kalıtsal ATIII eksikliği: Doğal hikayesi, soyaçekimi, tanısı ve tedavisi. (Medicine 1983;62:4'den tercüme) (İlsan ve İltaş AŞ.) Araştırma Dergisi 1993;64:30
- 234- Hathaaway WE. ATIII eksikliğinin klinik görünümü. (Seminars in hematology, 1991;28:1:19-23 'den tercüme) (İlsan ve İltaş AŞ.) Araştırma Dergisi 1993;64:31-3
- 235- Kobayashi T, Terao T. Preeclampsia as chronic disseminated intravascular coagulation. Gynecol Obstet Invest 1987;24:170-78
- 236- de Boer K, ten Cate JW, Sturk A, Borm JJ, Treffers PE. Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1989;160:95-100
- 237- Reinthaller A, Mursch - Edlmayr G, Tatra G. Thrombin - antithrombin III complex levels in normal pregnancy with hypertensive disorders and after delivery. Br J Obstet Gynaecol 1990;97:506-10
- 238- Weenink GH, Treffers PE, Kahle LH, ten Cate JW. Antithrombin III in normal pregnancy. Thromb Res 1982;26:281-7
- 239- Hayakawa M, Maki M. Coagulation -, fibrinolytic - and kinin forming systems in toxemia of pregnancy. Gynecol Obstet Invest 1988;26:181-90
- 240- Saleh AA, Bottoms SF, Welch RA, Ali AM, Mariona FG, Mammen EF. Preeclampsia, delivery and hemostatic system. Am J Obstet Gynecol 1987;157:331-6
- 241- Saleh AA, Bottoms SF, Norman G, Farag A, Mammen EF. Hemostasis in hypertensive disorders of pregnancy. Obstet Gynecol 1988;71:719-22
- 242- de Boer K, Büller HR, ten Cate JW, Treffers PE. Coagulation studies in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. Br J Obstet Gynaecol 1991;98:42-7

- 243- Cadroy Y, Grandjan H, Pichon J, Desprats R, Berrebi A, Fouriné A, Boneu B. Evaluation of six markers of haemostatic system in normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension or preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:416-20
- 244- Weenink GH, Treffers PE, Vijin P, Smorenberg - Schoorl ME, Ten Cate JW. Antithrombin III levels in preeclampsia correlate with maternal and fetal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:1092-7
- 245- Weiner CP, Kwaan HC, Xu C, Paul M, Burmeister L, Hauck W. Antithrombin III activity in women with hypertension during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;65:301-6
- 246- Mosesson MW, Amrani DL. The structure and biologic activities of plasma fibronectin. *Blood* 1980;56:145-58
- 247- Parker F. The structure and function of skin. In: Wyngaarden JB, Smith JLH, Bennet JC ed. *Cecil textbook of medicine*. Saunders company, Philadelphia 1992;XXV:522:2282
- 248- Mosher DF. Physiology of fibronectin. *Ann Rev Med* 1984;35:561-75
- 249- Leonardi R, Oliva A, Anna RD, Mancusco A. Plasma fibronectin and gestosis. *Clin and Exper-Hyper in Pregnancy* 1988;B7:189-97
- 250- Peters JH, Ginsberg MH, Bohl BP, Sklar LA, Cochrane CG. Intravascular release of intact cellular fibronectin during oxidant induced injury of the in vitro perfused rabbit lung. *J Clin Invest* 1986;78:1596-603
- 251- Virtanen I, Laitinen L, Vartio T. Differential expression of the extra domain containing form of cellular fibronectin in human placentas at different stages of maturation. *Histochemistry* 1988;90:25-30
- 252- Stubbs TM, Lazarchick J, Horger EO. Plasma fibronectin levels in preeclampsia: A possible biochemical marker for vascular endothelial damage. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:885-7
- 253- Peters JH, Ginsberg MH, Case CM, Cochrane CG. Release of soluble fibronectin containing an extra type III domain (ED1) during acute pulmonary injury mediated by oxidants or leucocytes in vivo. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:167-74
- 254- Peters JH, Maunder RJ, Woolf AD, Cochrane CG, Ginsberg MH. Elevated plasma levels of ED+ (cellular) fibronectin in patients with vascular injury. *J Lab Clin Med* 1989;113:586-97
- 255- Lockwood CJ, Peters JH. Increased plasma levels of ED+ cellular fibronectin precede the clinical signs of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:358-62
- 256- Azar R, Turpin D. La fibronectine plasmatique: Marquer de l'hypertension artérielle gravidique? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1989;18:863-6
- 257- Freidman SA, de Groot CJM, Taylor RN, Golditch BD, Roberts JM. Plasma cellular fibronectin as a measure of endothelial involvement in preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:838-41
- 258- Brady K, Duff D, Yancey MK. Plasma fibronectin concentrations during normal term labor. *Obstet Gynecol* 1990;75:619-21

- 259- Hess LW, O'Brien WF, Holmberg JA, Winkel CA, Monaghan P, Hemming VG. Plasma and amniotic fluid concentrations of fibronectin during normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1986;68:25-8
- 260- Türe HD, Karaosmanoğlu S, Köse D, Baysal C. Preeklampitik gebelerde plazma fibronektin düzeyleri. *T Klin Jinekoloj Obst* 1994;4:2:84-8
- 261- Taylor RN, Crombleholme WR, Freidman SA. High plasma cellular fibronectin levels correlate with biochemical and clinical features of preeclampsia but cannot be attributed to hypertension alone. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:895-901
- 262- Calvin S, Weinstein L, Witte MH, Finley PR. Plasma levels of fibronectin and prostacyclin metabolite in peripartum preeclamptic women. *Am J Perinatol* 1990;7:2:125-9
- 263- Lazarchick J, Stuubs TM, Romein L, Van Dorsten JP, Loadholt CB. Predictive value of fibronectin levels in normotensive gravid women destined to become preeclamptic. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1050-2
- 264- Akgül C, Salmayenli N, İbrahimoğlu L, Sivaslı A, Çizmecioglu F. The value of determining plasma fibronectin concentration in the early diagnosis of preeclampsia. *T Klin Jinekoloj Obst* 1993;3:10-2
- 265- Madazlı R. Gebeliğe bağlı hipertansiyonda ATIII ve fibronektinin belirleyiciliği. *Uzmanlık Tezi İstanbul* 1991
- 266- Elkön BK. Autoantibodies in SLE. In: Klippel JH, Dippe PA ed. *Rheumatology*, Mosby Year Book Europa Limited London UK 1994;6:4:1-7
- 267- Taylo KB, Thomas HC. Gastrointestinal and liver disease. In: Stites DP, Stobo JD, Wells JV ed. *Basic and clinical immunology*. Appleton & Lange Lebanon 1987;25:461
- 268- Dienstag JL, Isselbacher KJ. Chronic Hepatitis. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL ed. *Harrison's principles of internal medicine*. Mc Graw - Hill Inc. USA 1994;10:267:1478-9
- 269- Berg PA, Klein R. Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis and other disorders: Definition and clinical relevance. *Dig Dis* 1992;10:2:85-101
- 270- Jacobson SL, Imbof R, Manning N. The value of Doppler assessment of the uteroplacental circulation in predicting preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:110-4
- 271- Farmakides G, Schulman H, Schneider E. Surveillance of the pregnant hypertensive patient with doppler flow velocimetry. *Clinical Obstet Gynecol* 1992; 35:387-94
- 272- Şen C, Karagözlü F, Ocak V. Gebelik ve hipertansiyonda klinik yönetim. *Perinatoloji dergisi*. 1993;1:1:37-44
- 273- Pearce JM. Gebeliğin hipertansif bozukluklarının saptanmasında erken Doppler ultrason taraması. *Etnews* 1990;6:12-6
- 274- Bower S, Bewley S, Champbell S. Improved prediction of preeclampsia by two stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch color doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993;82:78-83
- 275- D'Almeida A, Carter JP, Anatol A, Prost C. Effects of a combination of evening primrose oil (gamma linolenic acid) and fish oil (eicosapentaenoic +

- docahexaenoic acid) versus magnesium and versus placebo in preventing preeclampsia. *Women Health* 1992;19:117-31
- 276- Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomized trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J* 1985;290:17-23
- 277- Chesley LC. The control of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol Annu* 1983;10:69-84
- 278- Hays PM, Curikshank DP, Dunn LJ. Plasma volum determination in normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:958-66
- 279- Arias F, Zamora J. Antihypertensive treatment and pregnancy outcome in patients with mild chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1979;53:489-94
- 280- Sibai BM, Grossman RA, Grossman HG. Effects of diuretics on plasma volume in pregnancies with long term hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:831-5
- 281- Kraus GW, Marchese JR, Yen SSC. Prophylactic use of hydrochlorothiazide in pregnancy *JAMA* 1966;198:1150-4
- 282- Sibai BM, Rodriguez JJ. Preeclampsia: Diagnosis and management. In: Gleicher N ed. *Principles and practice of medical therapy in pregnancy*. Appleton & Lange, East Norwalk Connecticut 1992;XI:139:873-4
- 283- Prada JA, Ross R, Clark KE. Hypocalcemia and pregnancy induced hypertension produced by maternal fasting. *Hypertension* 1992;20:5:620-6
- 284- Repke JT. Calcium, magnesium and zink supplementatation and perinatal outcome. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:2:262-7
- 285- Pitkin RM, Reynolds WA, Williams GA, Hargis GK. Calcium metabolism in normal pregnancy: A longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:781-90
- 286- Belizan JM, Villar J, Zalazar A, Rojas L, Chan D, Bryce GF. Preliminary evidance of the effect of calcium supplementation on blood pressure in normal pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:175-80
- 287- Belizan JM, Villar J, Repke J. The relationship between calcium intake and pregnancy induced hypertension: Up to date evidance *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:898-902
- 288- Dekker GA. Prevention of preeclampsia. *Perinatoloji Dergisi* 1994;2:1:19-20
- 289- Spitz B, Magness RR, Cox SM, Brown CEL, Rosenfeld CR, Gant NF. Low dose aspirin: I. Effect on angiotensin II pressor responses and blood prostaglandin concentrations in pregnant women sensitive to angiotensin II. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1035-43
- 290- Elder MG, de Swlet M, Robertson A. Low dose aspirin in pregnancy (Letter). *Lancet* 1988;1:410
- 291- Wallenburg HC, Dekker GA, Makovitz JW. Low dose aspirin prevents pregnancy induced hypertension and preeclampsia in angiotensin sensitive primigravidae. *Lancet* 1986;1:1-3
- 292- Schiff E, Peleg E, Goldenberg M. The use of aspirin to prevent pregnancy induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A<sub>2</sub> to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med* 1989;321:351-6

- 293- Wallenburg HC, Rotmans N. Prevention of recurrent idiopathic fetal growth retardation by low dose aspirin and dipyridomole. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1230-5
- 294- Hauth JC, Goldenberg RL, Parker R, Philips JB, Copper RL, DuBard MB, Cutter GR. Low dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1083-93
- 295- Viinikka L, Hartikainen - Sorri AL, Lumme R, Hiilesmaa V, Ylikorkala O. Low dose aspirin in hypertensive pregnant women: effect on pregnancy outcome and prostacyclin - thromboxane balance in mother and newborn. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:809-15
- 296- McParlant P, Pearce JM, Chamberlain GVP. Doppler ultrasound and aspirin in recognition and prevention of pregnancy induced hypertension. *Lancet* 1990;335:1552-5
- 297- Sibai BM, Anderson GD, McCubbin JH. Eclampsia II. Clinical significance of laboratory findings. *Obstet Gynecol* 1982;59:153-7
- 298- Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:159-67
- 299- Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia - eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:501-9
- 300- Schwartz ML, Brenner WE. Pregnancy induced hypertension presenting with life threatening thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:756-9
- 301- Sibai BM, Rodriguez JJ. Preeclampsia: Diagnosis and management. In: Gleicher N ed. *Principles and practice of medical therapy in pregnancy*. Appleton & Lange, East Norwalk, Connecticut 1992;139:875
- 302- Sibai BM. The HELLP syndrome: Much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:311-6
- 303- Rachdi R, Fekih MA, Massoudi L, Mouelhi C, Souissi M, Secourgeon JF, Brahim A, Abroug F. HELLP syndrome. Apports epidemiologique, nosologique et pronostique. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1993;88:230-5
- 304- Sibai BM, Ramadan MK. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1682-7
- 305- Erdoğan E, Uncu G, Cengiz C. Normal ve preeklampatik gebelerde günlük fetal hareketler. *Kadın Doğum Dergisi* 1992;7:4:238-40
- 306- Şen C, Mutlu H. Gebelik ve hipertansiyonda klinik yönetim. *Perinatoloji Dergisi* Mart 1994;2:1:21-2
- 307- Gilstrap LC, Cunningham GF, Whhalley PJ. Management of pregnancy induced hypertension in the nulliparous patient remote from term. *Semin Perinatol* 1978;2:73-81
- 308- Sibai BM, Gonzalez AR, Mabie WC, Morretti M. A comparison of labetalol plus hospitalization versus hospitalization alone in the management of preeclampsia remote from term. *Obstet Gynecol* 1987;70:323-7



- 309- O'Brien JM, Mercer BM, Freidman SA, Sibai BM. Amniotik fluid index in hospitalized hypertensive patients managed expectantly. *Obstet Gynecol* 1993;82:247-50
- 310- Ocak V, Şen C, Madazlı R. Is fetal biophysical profile with all parameters needed ? *J Matern Fetal Invest* 1994;4:37-41
- 311- Nageotte M, Towers C, Asrat T, Freeman RK. Perinatal outcome with the modified biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1672-6
- 312- Öçer F, Sarıkamış B, Erel T, Madazlı R, Ocak V. Ağır preeklampsia ve eklampsia tedavisi ve sonuçları. *Jinekoloji Obstetrik Dergisi* 1991;5:2:90-4
- 313- Sliutz G, Schater B, Obwegeser R, Joura E, Hammerle A, Dadak C. Geburtshilfliches Management bei Patientinnen mit HELLP Syndrom. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1993;197:3:112-8
- 314- Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Hill GA, Anderson GD. Pregnancy outcome in 303 cases with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1984;64:319-25
- 315- Sibai BM, Rodriguez JJ. Preeclampsia: Diagnosis and management . Gleicher N ed. *Principles and practice of medical therapy in pregnancy*. Appleton & Lange, East Norwalk, Connecticut 1992;139:876-7
- 316- Jones MM, Joyce TH. Anesthesia for the parturient with pregnancy induced hypertension. *Clin Obstet Gynecol* 1987;30:591-600
- 317- Slater RM, Wilcox FL, Smith WD, Donnai P, Patrick J. Phenytoin infusion in severe preeclampsia. *Lancet* 1987;1:1417-21
- 318- Gray SE, Rodis JF, Lettieri L, Egan JFX, Vintzileos A. Effect of intravenous magnesium sulfate on the biophysical profile of the healthy preterm fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1131-5
- 319- Pritchard JA. The use of magnesium sulfate in preeclampsia - eclampsia. *J Reprod Med* 1979;23:107-14
- 320- Villar MA, Sibai BM. Eclampsia. *Obstet Gynecol Clin N Amer* 1988;15:355-77
- 321- Weiner CP. The mechanism of reduced antithrombin III activity in women with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1988;72:847-9
- 322- Gow L, Campbell DM, Ogston D. Blood levels of proteinase inhibitors in preeclampsia *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:950-2
- 323- Liberman JR, Hagay ZJ, Mazor M, Wiznitzer A, Aharon M, Nathan I, Dvilansky A. Plasma antithrombin III levels in preeclampsia and chronic hypertension *Int J Gynecol Obstet* 1988;27:21-4
- 324- Brubaker DB, Ross MG, Marinoff D. The function of elevated plasma fibronectin in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:526-31
- 325- İnan İ, Çamlı L. Preeklampsi gebelilerin takibinde serum ürik asit düzeyleri. *T Klin Jinekol Obst* 1993;3:212-3
- 326- Ramos LS, Sandroini S, Andres FJ, KKaunitz AM. Calcium excretion in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1991;77:510-3
- 327- Monif GR, Savory J. Iatrogenic maternal hypocalcemia following magnesium sulfate therapy. *JAMA* 1972;219:1469-70
- 328- Richards SR, Nelson DM, Zuspan FP. Calcium levels in normal and hypertensive pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:168-71