

14729

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa
Tıp Fakültesi
Kadın Doğum Ana Bilim Dalı

GEBELİĞE BAĞLI HİPERTANSİYONDA ANTİTROMBİN III ve FİBRONEKTİNİN
BELİRLEYİCİLİĞİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Rıza Madazlı

R. Madazlı

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

İSTANBUL, 1991

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
1 . ÖNSÖZ	
2 . ÖZET	1
3 . GİRİŞ	2
4 . GENEL BİLGİLER	3
5 . MATERYEL ve METOD	19
6 . BULGULAR	21
7 . TABLOLAR	23
8 . GRAFİKLER	28
9 . TARTIŞMA	32
10 . SONUÇ	37
11 . KAYNAKLAR	38
12 . KISALTMALAR	44

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmeme ve mesleki tecrübelerime büyük katkıları olan Anabilim Dalı Başkan 'ım Prof.Dr.Necati Tolun 'a teşekkürü borç bilirim.

Tezimin ortaya çıkmasında değerli fikirlerinden her zaman yararlandığım Prof.Dr.Vildan Ocak ve bilfiil yardımlarını ve emeğini esirgemeyen Uz.Dr.Cihat Şen 'e, ayrıca Uz.Dr.Fahri Öçer 'e teşekkür ederim.

Cerrahpaşa 'da geçirdiğim dört sene boyunca emekleri geçen eski direktörlerim Prof.Dr.Şahap Karaaliler, Prof.Dr.Turgay Atasü ve tüm hocalarıma, mesai arkadaşlarıma minnetlerimi sunarım.

Tezimin laboratuvar çalışmalarında emekleri geçen biokimya laboratuvar şefi Sayın Saadet Şahin ve nazik yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr.Nezih Hekim 'e ayrıca teşekkür ederim.

Dr.Rıza Madazlı

ÖZET

Gebeliğe bağlı hipertansiyonun (gebelik hipertansiyonu, preeklampsi, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon, eklampsi) nedeni ve fizyopatolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Son yıllarda gebeliğe bağlı hipertansiyonun fetomaternal immünoloji reaksiyondaki bozukluğa bağlı olarak, normal plasentasyon için gerekli trofoblastik invazyonun oluşmaması veya yetersiz oluşması sonucu ortaya çıkan faktör veya faktörlerin uteroplaster ve sistemik dolaşımında sublethal endotel hasarına neden olmaları nedeniyle geliştiği fikri ağırlık kazanmaktadır. Endotel hasarı intravasküler koagülasyon sisteminin kronik aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu noktadan hareket ile çalışmamızda endotel hasarı belirteci olarak fibronektine, intravasküler koagülasyon sisteminin aktive olduğunu belirlemek amacı ile antitrombin III 'e bakıldı. Çalışmanın amacı gebeliğe bağlı hipertansiyon olgusunda fizyopatolojiye yorumda yardımcı olabilmek, klinik evreden önce preeklampsinin antitrombin III ve fibronektin ile önceden belirlenebilirliğini ortaya koymak ve hipertansiyonlu bir gebenin kronik hipertansiyon ve gebeliğe bağlı hipertansiyon ayırımında antitrombin III ve fibronektinin değerini araştırmaktır.

Çalışmaya dahil edilen 189 gebe üç grup altında incelendi. Birinci grubu gebelikleri takip edilen, hipertansiyon, preeklampsi yada eklampsi gelişmeyen ve ilave risk taşımayan 115 vaka oluşturdu. İkinci grubu preklinik evrede kan örnekleme yapılarak, daha sonra preeklampsi gelişen 10 gebe oluşturdu. Üçüncü grubu kronik hipertansiyon yada gebeliğe bağlı hipertansiyon (klinik evre) tanısı alıp, bu esnada kan örnekleme yapılan 64 gebe oluşturdu. Birinci grupta plazma fibronektin değerinin gebelik haftasına göre değişikliğe uğradığı, antitrombin III değerinin ise değişmediği saptandı. Kan örneğinin alındığı gebelik haftası için 2 standard sapmanın üzerindeki plazma fibronektin değerinin preeklampsiyi önceden belirlemekte % 90 sensitivite, % 98.2 spesifite, % 81.8 pozitif belirleyici değeri olduğu tespit edildi. Üçüncü grupta (hipertansif grup) fibronektinin gebeliğe bağlı hipertansiyon olgularını ayırmada % 60 sensitivite ve % 100 spesifitesi olduğu, pozitif belirleyici değerinin % 100, negatif belirleyici değerinin ise % 51.3 olduğu ortaya kondu. Preeklampsiyi önceden belirlemekte ve hipertansif grupta gebeliğe bağlı hipertansiyon olgularının ayırımında antitrombin III antijenitesine dayanan testlerin rolü olmadığı, aynı amaçlar için antitrombin III aktivitesini ölçen testlerin yapılması gerekliliği sonucuna varıldı.

GİRİŞ

Perinatal ve maternal mortaliteyi anlamlı olarak artıran gebelikte hipertansif bozuklukları "Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon" ve "Kronik Hipertansiyon" olmak üzere iki gruba ayırabiliriz. Gebeliğe bağlı hipertansiyon ise dört alt grupta incelenebilir: Gebelik hipertansiyonu, preeklampsi, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon ve eklampsi. Gebeliğe bağlı hipertansiyon ve kronik hipertansiyon gruplarında hipertansiyonun nedeni, perinatal mortalite ve morbidite, yükselmiş kan basıncının yönetimi ve gebeliğe yaklaşım birbirinden oldukça farklıdır. Bu nedenle bu iki olgurun ayırımı son derece önemlidir. Gebeliğe bağlı hipertansiyonun etyolojisi, fizyopatolojisi, tanımı, teşhisi, önlenmesi, önceden belirlenmesi ve tedavisi konuları kesinlik kazanmamış ve tartışılan konulardır. Son yıllarda gebeliğe bağlı hipertansiyonun feto-maternal immünolojik reaksiyondaki bozukluğa bağlı olarak, normal plasantasyon için gerekli trofoblastik invazyonun oluşmaması veya yetersiz oluşması sonucu ortaya çıkan faktör veya faktörlerin uteroplaster ve sistemik dolaşımında sublethal endotel hasarına neden olmaları nedeniyle geliştiği fikri ağırlık kazanmaktadır.

Gebeliğe bağlı hipertansiyona özgü bir belirtecin tespiti gebelikteki hipertansif bozuklukların doğru tanımı ve sınıflandırılmasına olanak sağlayacaktır. Ayrıca fizyopatolojinin klinik bulgulardan çok önce var olduğunu düşünürsek; hastalığın klinik bulgular oluşmadan önce belirlenebilmesini sağlayacaktır. Böylece ortaya konabilen risk grubunda profilaktik yöntemlerin etkinliği araştırılabilecektir.

Son yıllarda preeklampside endotel hasarının temel patolojiyi oluşturduğu ve intravasküler koagülasyon sisteminin aktive olduğu görüşleri üzerinde durulmaktadır. Bu görüşler doğrultusunda çalışmamızda endotel hasarı belirteci olarak fibronektine, intravasküler koagülasyon sisteminin aktive olduğunu belirlemek amacı ile antitrombin III'e bakıldı. Bu iki maddenin yukarıda belirtilen amaçları sağlamadaki etkinlikleri araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

Hipertansiyon tüm gebeliklerin % 7 ile % 10 'una eşlik eder(1). Gebelikte en sık görülen medikal komplikasyon olmasının yanı sıra hipertansif bozukluklar maternal ve perinatal mortaliteyi anlamlı olarak artırırılar (2). Gebelikteki hipertansif bozukluklar etyolojik olarak tamamen farklı iki gruba ayrılabilir. Birincisi gebeliğin neden olduğu, gebelikte ortaya çıkıp, doğum ile geriye dönebilir olan hipertansiyon; ikincisi gebelikten öncede var olup, gebeliğe eşlik eden kronik hipertansiyon. Bu iki farklı olguda yükselmiş kan basıncının yönetimi, anne ve fetus üzerine etkisi oldukça farklı olduğundan gebelikte görülen hipertansif bozuklukları sınıflama konusunda dünyada çok çaba harcanmış,değişik sınıflamalar öne sürülmüştür. Fakat bugün bile tam bir fikir birliğine varılamamıştır.

1972 yılında "Committe on Terminology of the American College of Obstetricians and Gynecologists'in önerdiği sınıflama şu şekildedir(3).

1. Transient hipertansiyon : Gebeliğin ikinci Yarısında veya post-partum ilk 24 saat içinde ortaya çıkıp, proteinüri veya ödemin eşlik etmediği doğum sonrası on gün içinde normale dönen hipertansiyon.
2. Preeklampsi: Transient hipertansiyona proteinüri veya ödemin eşlik ettiği olgular.
3. Eklampsi: Preeklampsiye konvülsiyon veya komanın eklendiği olgular.
4. Kronik hipertansiyon: Gebelikten veya 20.gebelik haftasından önce hipertansiyonun var olduğu ve PostPartum altı haftadan daha uzun süre hipertansiyonun devam ettiği olgular.
5. Gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon: Kronik hipertansiyon olgularına, preeklampsi veya eklampsinin eklendiği olgular.

Williams'in önerdiği sınıflama (4);

1. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon (P.I.H)
 - A - Proteinürinin eşlik etmediği
 - B - Proteinüri veya generalize ödem ile birlikte olan (preeklampsi)
 - C - Eklampsi
- 2 .Kronik hipertansiyon
- 3 .Gebelik ile artan hipertansiyon
 - A -Superimposed preeklampsi
 - B -Superimposed eklampsi

1988 yılında Davey ve Mac Gillivray (5)'in önerdiği sınıflama ise;

- A -Gestasyonel hipertansiyon ve/veya proteinüri: Gebelik öncesi normotensif, nonproteinürik olduğu bilinen gebelerde, proteinüri ve/veya hipertansiyon tespiti.
- 1 .Gestasyonel hipertansiyon (proteinürinin eşlik etmediği)
 - a. Antenatal dönemde gelişen
 - b. Doğum eylemi sırasında gelişen
 - c. Puerperal dönemde gelişen

2 .Gestasyonel proteinüri (hipertansiyonun eşlik etmediği)

- a. Antenatal dönemde gelişen
- b. Doğum eylemi sırasında gelişen
- c. Puerperal dönemde gelişen

3 .Gestasyonel Proteinürik hipertansiyon (preeklampsi)

- a. Antenatal dönemde gelişen
- b. Doğum eylemi sırasında gelişen
- c. Puerperal dönemde gelişen

B -Kronik hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı: Gebelik öncesi kronik hipertansiyon veya böbrek hastalığı olduğu bilinen gebelerde hipertansiyon ve/veya proteinürinin tespiti

- 1 .Kronik hipertansiyon (proteinürinin eşlik etmediği)
- 2 .Kronik böbrek hastalığı
- 3 .Preeklampsinin eklendiği kronik hipertansiyon

C -Sınıflanamayan hipertansiyon ve/veya proteinüri: Gebelik, doğum eylemi veya puerperiumda tespit edilip, sınıflama için yeterli bilgiye sahip olmadığımız koşullar.

1. Sınıflanamayan hipertansiyon
2. Sınıflanamayan proteinüri
3. Sınıflanamayan proteinürik hipertansiyon

D -Eklampsi: Gebelik, doğum eylemi ve postpartum ilk 7 gün içinde epilepsi ve diğer konvülsiyon nedenlerine bağlı olmaksızın gelişen generalize konvülsiyonlar.

Kliniğimizde kullandığımız sınıflama (6):

- Kronik hipertansiyon: Daha önce bilinen hipertansiyonu olan ya da gebeliğin ilk yarısında hipertansiyonu farkedilen, fundoskopik tetkikinde hipertansif retinopati gözlenen veya doğumdan 6 hafta sonra hipertansiyonu devam eden gebeler.

- Gebelik hipertansiyonu: İlk defa gebeliğin 2.yarisından sonra tespit edilen, fundoskopik tetkikte hipertansif retinopati gözlenmeyen proteinürisi olmayan veya 0.3 gr/lt'den az olan ve doğumdan sonra tansiyonu normale dönen vakalar.

- Hafif preeklampsi: Gebelik hipertansiyonuna proteinürinin (0.3 gr/lt üzeri) eşlik ettiği ve diastolik basıncı 90 ile 110 mm Hg arasında olan vakalar.

- Ağır preeklampsi: a- Yatak istirahatindeki bir gebede 6 saat ara ile ölçülen kan basıncı değerlerinin 160/100 mm Hg 'ın üstünde olması b-24 saatlik idrarda 5 gramın üstünde proteinüri, c-oligüri, d-baş ağrısı, skotom bilinç bulanıklığı gibi serebral veya visüel bozukluklar e-pulmoner ödem veya siyanoz, f-epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı, g-karaciğer fonksiyonlarında bozukluk h-trombositopeni kriterlerinden birinin varlığında konulmaktadır.

-Gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon: Kronik hipertansiyona preeklampsinin eşlik ettiği olgular

-Eklampsi: Olaya konvülsiyonun eklendiği olgular

Gebelikteki hipertansif bozukluklarla ilgili mevcut sınıflamaların hepsi eksiklere ve karışıklıklara sahiptir.Hipertansiyon ve/veya proteinüri semptomu ile karşımıza gelen bir gebenin preeklampsik, böbrek hastası, kronik hipertansif, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon olup olmadığının ayırımı oldukça güçtür. Ayırım özellikle yetersiz tıbbi takibi olan hastalarda, gebelik öncesi arteriyel kan basıncı ve böbrek fonksiyonları bilinmediğinden çok daha güç olmaktadır. Klinik olarak preeklampsi tanısı konulan gebelerde yapılan böbrek biopsileri ile ilgili çalışmalarda, preeklampsiye özgü kabul edilen renal glomerüler endoteliozisin (7)

tespiti kriter alındığında nullipalarda % 15, multiparlarda ise % 50 oranında hatalı tanı konulduğu gösterilmiştir(8). Sibai'ye göre gebelikteki hipertansif bozuklukların doğru tanımı ve sınıflandırılabilmesi, preeklampsiye özgü bir belirtecin tespitiyle mümkün olacaktır(2).

Gebelikte hipertansiyon olgusunda, hipertansiyon nedeninin preeklampsi (saf veya gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon) veya kronik hipertansiyon olduğunu belirlemede ve ayırımında kullanılabilecek pek çok test bildirilmiştir. Bunlardan güvenilir olmadığı ve yetersiz duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiş, klinik kullanımında değer kazanmamış olanları şu şekilde sıralayabiliriz; fraksiyonel ürat klirensinde azalma, serum fizyolojik infüzyonu sonrası Na atılımı kapasitesinde azalmanın tespiti ve vazopressin presör cevapta artmanın tespiti (9). Aynı amaç için günümüzde ileri sürülen testleri ise şu şekilde sıralayabiliriz; 24 saatlik idrarda Ca atılımı; Taufield ve ark.(10), saf ve superimposed preeklampsi gebelerde 24 saatlik idrarda Ca miktarının, kronik hipertansif gebelerdekinden anlamlı olarak düşük olduğunu bildirdiler. Serum Fe ve karboksihemoglobin düzeyi; Entman ve ark (11,12) preeklampsi olgularında eritrosit yıkımında artışa bağlı olarak serum Fe seviyesinin yükseldiğini ve serum Fe seviyesi yüksekliğinin, preeklampsi tanısında % 78 sensitiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Serum Ürik asit seviyesi; serum Ürik asit konsantrasyonunun, özellikle renal tubuler Ürik asit sekresyonunda azalmaya bağlı olarak, preeklampsi'de yükseldiği ve hastalığın şiddeti ve fetal prognoz ile ilişkisinin bulunduğu bildirilmiştir (13,14). Plasma AT III aktivitesi; Preeklampsi olgularında, kronik hipertansiyon ve gebelik olgularından anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir (15,16,17). Plasma fibronektin seviyesi; Preeklampsi olgularında kronik hipertansiyon ve gebelik olgularından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (18,19,20). In vitro hücre kültürlerinde preeklampsi olgularında endotel hücrelerine toksik ve/veya fibroblastlarda mitojenik aktiviteyi artıran bir serum faktörünün varlığı ortaya konulmuştur (21,22,23).

PERINATAL MORTALITE :

Gebelik ve hipertansiyon olgularında perinatal mortalite yüksektir. Kliniğimizde yapılan çalışmada perinatal mortalitenin 4 kat arttığı gösterilmiştir (6). Aynı çalışmada kronik hipertansiyonda %12.5, gebelik hipertansiyonunda %0, hafif preeklampside %11.8, ağır preeklampside %30.5 ,eklampside %31.5 ve gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyonda %28.5 perinatal mortalite oranı tespit edilmiştir. Sumnulu ve ark. preeklampside %32, eklampside %60 fetal mortalite bildirmişlerdir(24). Boran eklampside %59.09 fetal mortalite saptamıştır (25). Yıldırım ve ark hafif preeklampside %8.3, ağır preeklampside % 41.4 ve eklampside % 60 perinatal mortalite oranı bildirmişlerdir (26). Ferrazzani ve ark. kronik hipertansiyonda %3.1 gebelik hipertansiyonunda % 3, preeklampside % 12.9 perinatal mortalite oranı tespit etmişlerdir (27). Sibai gebelik hipertansiyonunda % 0.1, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyonda % 32, HELLP sendromlu ağır preeklampsi vakalarında %36.7 perinatal mortalite oranı tespit etmiştir(1).

Perinatal mortalite açısından kronik hipertansiyon, gebelik hipertansiyonu, hafif preeklampsi hafif grubu; ağır preeklampsi,

eklampsi ve gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon ise ağır grubu oluşturmaktadır. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada ağır grupta perinatal mortalitenin hafif gruptan 4 kat fazla olduğu gösterilmiştir (6).

PREEKLAMPSİ TANIMI:

The Committee on Terminology of the American College of Obstetricians gebelik hipertansiyonu tanısı için 6 saat ara ile elde edilen iki kan basıncı değerinin 140/90 mm Hg veya üstünde olması veya 20. gebelik haftasından önce ölçülen kan basıncı değerinden sistolik 30 mm Hg veya daha fazla, diastolik 15 mm Hg veya daha fazla yükselme tespitini gerekli görmektedir. Preeklampsiyi ise hipertansiyon ile birlikte proteinüri ve/veya ödem şeklinde tarif etmektedir (28). Nelson ise preeklampsiyi 90 mm Hg'nın üstünde diastolik kan basıncı tespiti şeklinde tanımlamakta, ödeme yer vermekte ve proteinüriyi hafif ile ağır formların ayırımında kullanmaktadır (29). Redman ise ilk ölçülen diastolik kan basıncı değerinin 90 mm Hg'nın altında olması ve daha sonra ölçülen diastolik kan basıncı değerlerinden birinin 90 mm Hg'nın üstünde ve maximum değer ile birinci değer arasındaki farkın 25 mm Hg veya daha fazla olması ve proteinürinin eşlik etmesini preeklampsi olarak tanımlamaktadır (30).

Ödem, gebeliklerin % 80'inde mevcut subjektif bir bulgu olduğundan ve prognostik bir değer taşımadığından dolayı son yıllarda preeklampsi tanımında kullanılmamaktadır.

Normal gebelikte kan basıncı düşüş gösterip, ikinci trimesterde en düşük seviyesine erişir ve daha sonra üçüncü trimesterde tekrar yükselir, termde gebelik öncesi değerine ulaşır. Diastolik kan basıncında 15 mm Hg'dan fazla artışı normotensif normal primigravid gebelerin; Mac Gillivray ve ark.(31) % 73'ünde, Sibai ve Villar (32) % 68 'inde tespit ettiler. Tansiyon arteriyelin normal gebelikteki bu seyirinden dolayı Sibai (33) ve Mac Gillivray (5) gebelikte hipertansiyon tanısında kan basıncı değerlerindeki artışın kullanılmasını sakıncalı bulmaktadır.

Ölçülen kan basıncı değeri kullanılan aletin doğruluğuna, kılıfın büyüklüğüne, gebenin postürüne, anksiyetesine, dinlenmişlik durumuna, diastolik kan basıncı için kullanılan Korotkoff fazına (4 veya 5) göre değişir. Tüm kan basıncı ölçümleri gebe oturur pozisyonda iken sağ koldan ve kol kalp hizasında yapılıp, 4. Korotkoff fazı diastolik kan basıncı değeri için kullanılmalıdır (1).

Normal gebelikte idrarda protein atılımı 1.ve 2.trimesterde 0.05 gr/lt'den 3.trimesterde 0.15 gr/lt'ye çıkmaktadır ve bu değerler kalitatif yöntem ile belirlenebilir değerlerin altındadır. 24 saatlik idrarda 300 mg ve tam idrar tahlilinde 1 gr/lt üstünde proteinüri gebelikte anlamlı proteinüri olarak önerilmektedir. Tek bir idrar örneğinde kalitatif yöntem ile yapılan ölçümlerde idrarın dansitesi ve pH'ı sonuç üzerine etkili olmaktadır. Bu yöntem ile dansitesi 1010'nun altında olan idrarlarda yanlış-negatif sonuçlar; dansitesi 1030'un üstünde ve alkalin idrarlarda ise yanlış-pozitif sonuçlar elde edilebilir (34).

Preeklampsidedeki bu iki semptom, hipertansiyon ve proteinüri, perinatal mortalite açısından incelendiğinde; 36. gebelik haftasından önce 85 mm Hg, 36. gebelik haftasından sonra ise 95 mm Hg üstündeki diastolik basınçta perinatal mortalitenin anlamlı olarak arttığı, +1 değer üstündeki proteinürilerde, proteinüri şiddeti ile doğru orantılı olarak perinatal mortalitenin arttığı ve hipertansiyon ve proteinürinin birlikte perinatal mortaliteyi daha da artırmakta paralel etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (35).

Preeklampsi hafif ve ağır gruplara ayrılmaktadır. Ağır preeklampsi tanısı aşağıdaki kriterlerden birinin varlığında konulmaktadır: 1-Yatak istirahatindeki bir gebede 6 saat ara ile ölçülen kan basıncı değerlerinin 160/100 mm Hg'nin üstünde olması. 2-24 saatlik idrarda 5 gr'ın üstünde proteinüri, 3 - Oligüri, 4 - Baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, skotom gibi serebral veya görme bozuklukları, 5-Pulmoner ödem ve siyanoz, 6 - Epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı, 7-Karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, 8 - Trombositopeni.

FIZYOPATOLOJİ

Normal gebelikte sistemik ve uteroplazental dolaşımında önemli morfolojik ve biokimyasal değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişiklikler fetal allograft ile maternal dokuların etkileşimi ve gelişen immünolojik tolerans sonucu ortaya çıkar (1,36):

A- Uterin damarlardaki değişiklikler; Plazenta kan ihtiyacını 100'den fazla utero-plazental arterden sağlar. Spiral arterler endovasküler trofoblast göçü ve invazyonu ile uteroplazental arterlere dönüşür ki buna gebeliğin fizyolojik değişimi adı verilir (37). Bu olay iki fazda gerçekleşir. Birinci fazda, ilk trimestirde spiral arterlerin desidual segmentleri değişime uğrar, ikinci faz ise ikinci trimestirde gerçekleşir, non-villöz endovasküler trofoblast invazyonu spiral arterlerin myometriyum içinde radial arterlerden kaynaklandıkları yere kadar uzar (38,39).

Sonuç olarak spiral arterler daha az düz kas hücresi içeren vazokonstriktör ajanlara karşı cevapları çok azalmış, genişlemiş tünel şeklinde, düşük basınç ve dirençli yüksek debili utero-plazental arterlere dönüşür (35,40). Preeklampsi ve pek çok intrauterin gelişme geriliği olgusunda spiral arterlerdeki trofoblast invazyonu oluşmamış veya desidual segmente sınırlı kalmıştır (35,41,42). Bu damarlar kalın ve lümenleri dar olup aterosklerotik lezyonlar içerir ve tonusları yüksektir. Dolayısıyla plazentaya olan kan akımı azalmıştır (40).

B- Volüm homeostazı: Normal gebelikte kan hacmi artarak yaklaşık 30. haftada gebelik öncesi değerinin % 40 üstüne çıkar. Bu artışta hem eritrosit hacminin, hemde plazma hacminin rolü olmakla birlikte, plazma hacmi eritrosit hacminden daha fazla artar ve yaklaşık 32-34. haftada gebelik öncesi değerinin % 50 üstüne çıkar. Normal gebelikte glomerüler filtrasyon hızı da gebelik haftasıyla orantılı olarak artarak, gebelik öncesi değerinin % 30 ile 50 üstüne çıkar. Bu değişikliklerin renin-angiotensin-aldosteron sistemine bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir.

Chesley hafif preeklampsi olgularında % 9, ağır preeklampsi olgularında ise % 30-40 oranında plasma hacminin normotensif gebelerdekinden düşük olduğunu bildirmiştir (43). Sibai ve ark (44) ise plasma hacmi açısından normal gebelikler ile hafif preeklampsi olgular arasında anlamlı fark olmadığını buna karşılık ağır preeklampsi olgularında ise anlamlı olarak azaldığını bildirmişlerdir. Plasma hacminde azalma hemokonsantrasyona ve kan viskozitesinde artmaya neden olup, utero-plasental arterlerde trombus oluşumuna yol açabilir.

C- Renin-Angiotensin-Aldosteron sistemi(RAAS); Bu sistemde karaciğerden salgılanan angiotensin renin etkisi ile Angiotensin-I'e dönüşür; Angiotensin-I ise damar endotelinde mevcut angiotensin-converting enzim etkisiyle Angiotensin-II'ye dönüşür. Angiotensin-II ise düz kaslarda kontraksiyon ve aldosteron yapımında artışa neden olur. Normal gebelikte bu sistemin tüm komponentlerinin plasma seviyeleri yükselmiş olmasına karşılık, bu presör maddelere karşı vasküler cevap azalmıştır. Bu olgunun da prostaglandinler etkisiyle olduğu sanılmaktadır(45). Preeklampsi vakalarında plasma renin aktivitesi, angiotensin-II ve aldosteron konsantrasyonlarının normal gebeliğe kıyasla azaldığı bildirilmiştir (46). Fakat preeklampsi gebelerde bu presör maddelere karşı cevapta artma söz konusudur(47).

D- Na retansiyonu; Preeklampsi gebelerde Na retansiyonu mevcuttur (1). Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, preeklampside tespit edilen plasma hacminde, angiotensin duyarlılığında ve böbrek fonksiyonlarındaki değişiklikler neticesinde olduğu kabul edilmektedir. Burada üzerinde durulması gereken nokta preeklampsinin önlenmesinde ve tedavisinde tuz kısıtlamasının ve diüretik tedavinin yeri olmadığı ve özellikle diüretik kullanımının zaten azalmış olan plasma hacmini daha da azaltarak fetusu ve anneyi tehlikeye sokacağıdır.

E- Adrenerjik sistem; Preeklampside kandaki katekolamin seviyelerinin arttığını, azaldığını, değişmediğini bildiren yayınlar vardır. Buna karşılık preeklampside norepinefrin infüzyonuna karşı presör cevapta artma olduğu kesindir(1).

F-Prostaglandin sistemi: Normal gebelikte vazodilatator ve trombosit agregasyonunu inhibe edici etkiye sahip prostasiklin (PGI), vazokonstriktör ve trombosit agregasyonuna neden olan tromboksana (TxA2) üstünlük sağlar (36,40). Böylece angiotensin-II, katekolamin ve diğer vazopressör maddelere karşı duyarsızlık oluşur ve yaygın vazodilatasyon sonucu vasküler resistans düşer. Preeklampsi olgularında maternal kanda TxA2/PGI oranında artma(1); plasental TxA2 sentezinde artma, prostasiklin sentezinde azalma (40,48) tespit edilmiştir. Sonuç olarak preeklampside TxA2 dominansı söz konusudur. Mikrosirkulatuar TxA2/PGI oranında artma vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonuna neden olup, preeklampsideki multisistemik tutulumu açıklayabilir (35).

G- Koagulasyon sistemi; Preeklampside koagulasyon sisteminin aktivasyonu söz konusudur (2). Trombosit sayısında azalma (49),trombosit büyüklüğünde artma (50),trombositlerin in-vivo agregasyonunun belirteçleri olan trombosit faktör-4, serotonin ve beta thromboglobulin'in plasma konsantrasyonlarında artma preeklampsi'de trombosit aktivasyonu olduğunu göstermektedir (51,52). Ayrıca AT-III, plasminojen, alfa-2 antiplasmin miktarında azalma, fibrin yıkım ürünlerinde ve trombosit-antitrombin III kompleksinde artma bildirilmiştir (53,54,55,56).

Bu bilgiler preeklampsinin intravasküler koagülasyon sisteminin kronik aktivasyonuna neden olup, kronik DIC durumu oluşturduğunu göstermektedir.

Literatürde preeklampitik olguların % 5-10'unda hemoliz karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombosit sayısında azalma ile karakterize HELLP sendromu bildirilmektedir (57). Yurdumuzda yapılan bir çalışmada 39 ağır preeklampitik ve eklampitik olguda bu oran % 10 olarak bildirilmiştir (58). Bu sendromda bildirilen maternal mortalite % 0 ile 24 arasında, perinatal mortalite ise % 7.7 ile 60 arasında değişmektedir (59). Sendromun fizyopatolojik mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, son yıllarda mikrovasküler endotel hasarı ve trombosit aktivasyonu sonucu oluştuğu kabul edilmektedir (57,59). Yüksek maternal mortalite, morbidite ve perinatal mortalite nedeni ile sendromun varlığı gebeliğin sonlandırılması için endikasyon oluşturmaktadır.

H - Endotel Hasarı: Pek çok çalışma preeklampitik kadında meydana gelen patolojik ve fizyopatolojik değişikliklerin hipertansiyona bağlı olmadığını ve perinatal prognozun kan basıncı değeri ile tam bir korelasyon göstermediğini ortaya koymuştur (60). Preeklampside görülen böbreklerdeki morfolojik değişiklikler, diğer hipertansiyon formlarında görülmemektedir. Koagülasyon sisteminde aktivasyon, presör maddelere artan duyarlılık, plazma volümünde azalma ve renal tübüler fonksiyonda bozukluklar kan basıncı yükselmesinden önce mevcuttur. Ayrıca gebe olmayan kişilerde preeklampsideki benzer bozukluklar oluşturan trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom sublethal vasküler endotel hasarı sonucu oluşan hastalıklardır. Roberts ve arkadaşlarına göre trofoblastik hipoperfüzyon sonucu ortaya çıkan faktör veya faktörler endotel hücre disfonksiyonu oluşturup preeklampsi-eklampsi'ye neden olmaktadır(61).

Endotel kan komponentlerini intravasküler alanda tutan hücresel bir bariyer oluşturmalarının yanı sıra AT-III, fibrinolitik ve protein C ve protein S sistemleri sayesinde trombosit agregasyonuna ve pıhtılaşmaya aktif olarak engel olur (62). Prostasin, endotel kaynaklı kontraktıl faktör, endotel kaynaklı gevşetici faktör etkisiyle düz kasın kontraktıl cevabını etkiler (61). Endotel hasarı sonucu vazodilatatör maddelerin ve antikoagülan maddelerin yapımı azalır, hasara uğrayan endotel bölgesinde trombosit agregasyonu ve pıhtı oluşumu gerçekleşir. Aktive trombositlerden TxA₂ ve serotonin salınımı sonucu vazospazm, trombosit agglutinasyonu ve agregasyonu gerçekleşir. Bu da endotel hasarını fazlalaştırır. Ayrıca hasara uğramış endotelden mitojen maddeler salgılanır.

Shanklin ve Sibai (63), preeklampitik gebelerde plasenta yatağı ve nonplasental bölgelerdeki venüllerde elektron mikroskopisi ile endotelde şişme, erozyon, fibrin ve subendotelyal sıvı birikimi varlığını gösterdiler. Rodgers ve ark(21) preeklampitik gebelerin serumlarının insan endotel hücrelerine in-vitro sitotoksik etkiye sahip olduğunu bildirdiler. Musci ve ark (22) preeklampitik gebelerin serumlarının insan fibroblast kültüründe mitojenik (hücre bölünmesi) aktivitede normal gebe serumundan anlamlı olarak daha fazla artmaya neden olduğunu ve bu etkinin doğumdan 24-48 saat sonra kaybolduğunu gösterdiler. Taylor ve ark (64) preeklampsi gelişecek olan kişilerin serumunda mitojenik aktivitede artmanın 1.trimesterde klinik preeklampsi bulguları oluşmasından çok önce var olduğunu tespit ettiler.

Aynı grup preeklampitik gebe serumunda ELMER adını verdikleri insan fibroblastlarında kuvvetli mitojen aktiviteye sahip 160000 dalton ağırlığında asit-ısı labil proteini belirlediler (23). Hubel ve ark (65) preeklampitik gebelerin serumunda lipid peroksidasyon ürünlerinin normal gebelerdekine oranla anlamlı olarak arttığını tespit ettiler. Plasentasyondaki bozukluk sonucu, plasental lipid peroksiditlerin açığa çıktığını ve bunların membrandaki doymamış yağ asitleri ve kolestrolün peroksidasyonuna neden olarak, membran akışkanlığını ve permabilitesini değişikliğe uğratarak endotel hasarına yol açtığı hipotezini ortaya attılar. Rappaport ve ark (66) preeklampitik gebelerin serumunda antiendotelial antikorların varlığını gösterdiler.

Bu bulgular son yıllarda gittikçe güçlenen "Preeklampsi fizyopatolojisinde temel bozukluğun endotel hasarı" olduğu görüşünü desteklemektedir. Extra-villöz trofoblast göçü ve invazyonundaki bozukluk plasenta perfüzyonunda azalmaya neden olmakta, hipoksik trofoblastlardan salgılanan faktör veya faktörler sistemik dolaşımda sublethal endotel hasarına yol açmaktadır. Hasara uğramış endotel hücreleri pıhtılaşmayı aktive etmekte, presör maddeleri tamponlayıcı etkilerini yitirmekte ve ekstrasvasküler sıvı birikimine neden olmaktadır. Intravasküler koagülasyon, intravasküler sahadan sıvı kaybı ve presör maddelere karşı artan hassasiyet klinik olarak preeklampsiye neden olmaktadır (61).

PATOLOJİ:

BÖBREK: Preeklampside böbreklerde tespit edilen tipik morfolojik lezyona glomerüller kapiller endotelioz adı verilir (7). Bu lezyonda endotel hücreleri şişmiş, kapiller lümeni daralmıştır. Kanlanması azalmış ve genişlemiş glomerül görüntüsü oluşmuştur. Ultrastrüktürel olarak glomerüllerde epiteldeki ayaksı çıkıntılarda füzyon, endotel hücreleri içinde yağ içeren sitoplasmik vakuoller ve subendotelial bölgede elektron-yoğun fibrinojen birikimi tespit edilmiştir (67). Pek çok araştırmacıya göre böbreklerdeki bu lezyon preeklampsiye özgü olup, patognomonik kabul edilebilir (68). Glomerüllerde biriken fibrin renal lezyonların hasara uğramış plasentadan salgılanan bazı maddeler sonucu gelişen intravasküler kuagülasyona bağlı geliştiği fikrini desteklemektedir. Buna karşılık bazı araştırmacılar böbreklerde IGG, M ve kompleman mevcudiyetini gösterip, asıl patolojinin immünolojik nedenlerle geliştiğini ve fibrin birikiminin buna sekonder oluştuğunu savunmuşlardır (69). Preeklampside tespit edilen böbrek lezyonları doğum sonrası hızla geriler ve 2 ile 4 hafta içinde normal glomerül görüntüsü tespit edilir (68).

Preeklampsi doğum sonrası hiç bir sekel bırakmadan tamamen geriye dönüşümlüdür. Singh ve ark (70) ağır preeklampitik gebelerin doğum sonrası takiplerinde böbrek fonksiyonları açısından kontrole kıyasla anlamlı bir fark bulunmadığını göstermişlerdir. Preeklampitik hastalarda glomerül büyüklüğünde artma, endotel hücresinde şişme ve vasokonstrüksiyona bağlı kapiller lumende daralma sonucu renal iskemi, proteinüri ve glomerüler filtrasyon hızında azalma meydana gelir. Proteinüri selektif olmayıp miktarı renal lezyonun şiddeti ve kötü fetal sonuç ile orantılıdır (71). Glomerüler filtrasyon hızında, normal gebelik miktarına oranla % 25 oranında azalma olmasına karşılık, gebelikteki artış dolayısıyla % 50 fonksiyon kaybında bile

serum kreatinin seviyeleri normal bulunur (68). Nadiren akut tubuler nekroza bağılı akut böbrek yetmezliğı ve azotemi, anüri ile karakterize renal kortikal nekroz gelişebilir.

KARACİĞER: Eklampsi nedeniyle ölen hastaların % 60'ında karaciğerde makroskopik lezyon gözlenirken, geriye kalanların 1/3 'ünde mikroskopik lezyonlar mevcuttur (60). Hepatik sıüüler kolonlar içine kanama, hepatositlerde dislokasyon, deformasyon ve daha ileri dönemde hepatik infarktler mevcuttur.

BEYİN: Eklampside ölen hastalarda yapılan otopsilerde beyinde ödem ve/veya kanama sık rastlanan bir bulgudur. Eklampside ölüm nedenlerinin başında serebral kanama gelir. Eklampside oluşan konvülsiyonların nedeni için suçlanan faktörler ise; serebral ödem, vazospazm, tromboz, iskemi, hipertansif ensefalopati ve intraserebral veya subaraknoid kanama şeklinde sıralanabilir. Eklampitik olgularda komputere tomografilerle yapılan çalışmalarda; Sibai ve ark (72) hiç bir patolojik bulgu tespit edemezken, Brown ve ark (73) % 29 anormal bulgu, Miller ve ark (74) % 20 anormal bulgu bildirmişlerdir. Literatürde bu konudaki ortak kanı eklampsi olgularında lokalize nörolojik bulgular ve uzamış koma haricinde komputere tomografinin rutin endike olmadığı yönündedir.

GÖZ: Retinal arteriollerde vazospazm, preeklamptiklerin % 70'inde bildirilmiştir (68). Damarlardaki daralmanın yanı sıra optik diskte hafif ödem ve disk kenarlarının belirginliğinin kaybı da görülen bulgulardandır. Ağır preeklampsi olgularında retinada eksüda, sarı beyaz fokal lezyonlar ve retinal çizgiler gelişebilir. Bu durumda gebelik sonlandırılmaz ise retina dekolmanı gelişebilir. Retina dekolmanı sıklığı preeklampside % 1.2, eklampside % 10.4 olarak bildirilmiştir (68). Dekolmanın nedeni retinal ve choroid damarlardaki hasara bağlanmaktadır. Preeklampsi olgularında optik fundusun incelenmesi retinopatinin erken tespitine ve retinal hasarın önlenmesine olanak sağlayacaktır.

PLASENTA: Plasentalardan yapılan ultrastrüktürel incelemelerde sinsi-yotroblastlarda dejenerasyon ve nekroz, canlı görünenlerinde de mikrovilluslarda azalma, endoplasmik retikulumda dilatasyon, sekretuar aktivitede azalma tespit edilmiştir. Villöz sitotroblastlarda ise sayıca artma ve mitojenik aktivitelerinde artma gözlenmiştir. Trofoblast bazal membranında da kalınlaşma mevcuttur. Preeklampitik olguların plasentalarının ışık mikroskopisi ile incelendiğı iki ayrı çalışmada benzer sonuçlar elde edilip; fibrinoid nekroz, villüs damarlarında tıkanma, perivillöz alanda fibrin birikimi ve villöz fibrozis gözlenmiştir (75,76).

Preeklampsi-eklampsi olgularında organlarda tespit edilen değişiklikler, preeklampsinin maliğn hipertansiyonun bir şekli olmadığını ve tansiyon arteriyel yüksekliğinden önce, preeklampsi fizyopatolojisine bağılı doku perfüzyonundaki bozukluğun, organlardaki patolojiye neden olduğu sonucunu çıkarmaktadır.

ETYOLOJİ

Preeklampsi etyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır. Bu konuda pek çok teori ileri sürülmüştür. Bugün üzerinde durulan teoriler; immünolojik bozukluklar, genetik faktörler ve anormal plasentasyondur. Birbirleriyle iç içe girmiş bu faktörlerin bugün için net açıklanamayan bir şekilde endotel hasarına neden olmaları sonucu preeklampsi-eklampsinin geliştiği görüşü günümüzde ağırlık kazanmaktadır.

Preeklampsi-eklampsinin immünolojik bir bozukluk olduğu görüşü ilk olarak 1902 yılında ortaya atılmıştır. Yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda benzer fetal (paternal) antijenlere önceden maruz kalmanın preeklampsi oluşumu açısından koruyucu etkisi olduğu, yeni veya farklı fetal antijenlerle karşı karşıya kalındığı durumlarda ise sıklığın arttığı gösterilmiştir. Birinci gebelikte, farklı eşlerden olan gebeliklerde, gebelik öncesi bariyer yöntemlerle korunulduğu durumlarda, trofoblastik kitlenin arttığı koşullarda preeklampsi sıklığı artarken; aynı eşden normotensif bir gebelik, düşük, gebelik öncesi seminal sıvıyla sık karşılaşma, kan transfüzyonu ve lökosit immünizasyonu sonrası oluşan gebeliklerde ise sıklık azalmaktadır (77).

Preeklampsik gebelerin bazılarında dolaşımda immün-kompleksler, bazılarında ise plasenta, deri, karaciğer ve glomerüllerde Ig ve kompleman birikimleri gösterildi. Bazı preeklampsik gebelerin serumlarında trofoblastlara, plasental ve renal antijenlere karşı anormal düzeyde otoantikörlerin varlığı belirlendi (77). Preeklampsi olgularında lenfosit subgrupları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda; Moore ve ark (78) preeklampsik grupta helper (OK-4-pozitif) hücrelerde anlamlı artış buldular. Sridman ve ark (79) total T-hücresi oranının azaldığını fakat helper supresör T hücreleri oranında değişiklik olmadığını gösterdiler. Bailey ve ark, çeşitli T subgrupları arasında preeklampsiklerle normotensifler arasında fark olmadığını bildirdiler (80).

HLA üzerinde yapılan çalışmalarda, literatürde preeklampsik eşlerde, HLA-B homojenitesinin anlamlı olarak yüksek bulunduğunu bildiren yayınların yanısıra (81), kontrol grubuna göre anlamlı bir fark olmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur (82). Ayrıca HLA-DR4'un preeklampsiklerde yüksek sıklıkta olduğu bildirildiği gibi (83), normotensiflerde yüksek sıklıkta olduğunu bildiren yayılar da mevcuttur (84).

Preeklampside ailesel yatkınlık ve genetik geçişin üzerinde uzun yıllardır durulmaktadır. Bazı araştırmacılar maternal genotipe bağlı ressesif geçiş olduğunu bildirmektedir (85). Bazı araştırmacılar ise fetal genotipi sorumlu tutarak, fetal kromozom 13'deki gen veya genlere bağlı olarak preeklampsinin oluşabileceğini ileri sürmektedir (86).

Wallenburg'a göre; preeklampsi anormal fetal-maternal immünolojik reaksiyon sonucu oluşan sirkulatuvar maladaptasyon hastalığının klinik bir formudur (36). Redman'a göre ise normal gebelikte, annede genetik olarak farklı yapıdaki fetusuna karşı oluşan uygun immün cevap, fetusun immünolojik rejeksiyonunu önleyerek, gebeliğin devamına

olanak sağlar. Maternal immün regulasyondaki tam bozukluk erken fetal rejeksiyon ve abortusa neden olurken, kısmi bozukluk preeklampsi gelişimine neden olmaktadır (87). Sibai'ye göre normal plasantasyon için gerekli trofoblastik invazyonu maternal immün cevap ile fetal genotip arasındaki denge regüle etmektedir. Maternal veya fetal faktörlere bağlı olarak bu dengede oluşan bozukluk sonucu preeklampsi gelişmektedir (77).

ÖNCE DEN BELİRLENEBİLİRLİĞİ

Son yıllarda preeklampsinin oluşum mekanizmasıyla ilgili görüşlerdeki gelişmeler ve düşük doz aspirin, tromboxane sentetaz inhibitörleri ve reseptör antagonistleri ile yapılan çalışmalarda hastalığın önlenebilirliği konusunda elde edilen umut verici sonuçlar (36, 40,88), hastalığın klinik bulgular oluşmadan önce belirlenebileceğini ve bunun önemini ortaya koymaktadır. Literatürde preeklampsinin önceden belirlenebilirliği konusunda yüzden fazla klinik, biofiziksel ve biokimyasal test bildirilmiştir (1). Bunların içinde bahsedilmeye değer olanlar şunlardır:

MAP (ikinci trimesterde ortalama arteriyel kan basıncı (MAP) değeri): [(Sistolik kan basıncı + 2) x Diastolik kan basıncı]/3 olarak tarif edilir. İkinci trimesterde MAP değerinin 90 mm Hg veya üstünde tespitin preeklampsiyi önceden belirlemekteki etkinliği konusunda yapılan çalışmalarda: Villar ve Sibai (32) pozitif belirleyici değeri % 23, negatif belirleyici değeri % 82; Moutquin ve ark (89) % 13 ve % 97 olarak bildirmişlerdir. Bu konuda literatürdeki çalışmaların ortak sonucuna göre preeklampsi gelişebileceği belirlenen grubun 1/4'ünden azında preeklampsi gelişirken, preeklampsi gelişen hastaların ancak yarısı belirlenebilmektedir (90).

ANGİOTENSİN İNFÜZYONU: Preeklampitik olgularda angiotensin-II'ye karşı duyarlılığın artmış olması esasına dayanıp, 26 ile 30'uncu gebelik haftası arasında diastolik kan basıncında 20 mm Hg veya daha yüksek artışa neden olan angiotensin-II miktarının tespitine dayanır; 10 mg/kg/dk'nın altındaki değerler pozitif sonuç olarak yorumlanmaktadır (91). Literatürde %90-95 oranında spesifite'ye karşılık düşük sensitivite oranı ve yüksek yanlış pozitiflik oranları bildirilmektedir (1,90). Invazif bir test olması, yanlış-pozitiflik oranının yüksek olması klinik kullanımını zorlaştırmaktadır.

ROLL OVER TEST: 28-32.gebelik haftaları arasında lateral pozisyonda kan basıncı değeri ölçüldükten sonra supine pozisyona döndürülen gebede 5 dakika sonra ölçülen diastolik kan basıncı değerinin 20 mm Hg veya daha fazla yükselmesi pozitif test sonucu olarak değerlendirilir (92). Literatürde bu testin preeklampsiyi önceden belirleyebilirliği konusunda yapılan çalışmalarda sensitivitesi %0 ile 93, spesifitesi % 54 ile 91 arasında değişen sonuçlar bildirilmiştir (1).

SERUM ÜRİK ASİT KONSANTRASYONU: Serum ürik asit konsantrasyonunun preeklampsi'de yükseldiği ve hastalığın şiddeti ve fetal prognoz ile ilişkisinin bulunduğu bildirilmiştir (13). Fay ve ark (93) serum ürik asit konsantrasyonlarının, klinik bulguların ortaya çıkmasından 4 hafta

önce yükseldiğini bildirmişlerdir. Redman ve ark (94) kronik hipertansif olgularda serum ürik asit konsantrasyonunda 0.5 Mg/dl'lik artışın superimpoze preeklampsi oluşumundan yaklaşık 6 hafta önce tespit edildiğini göstermiştir.

IDRARDA ALBUMIN ve Ca ATILIMI: Rodriguez ve ark (95) 24 ile 34'üncü gebelik haftaları arasındaki 88 normotensif gebede idrarda mikroalbuminüri (≥ 0.011 mg/lt) ve Ca atılımında azalmanın (Ca/kreatininin $0.004 \leq$) preeklampsiyi önceden belirlemede % 50 sensitivite, % 99 spesifite, % 83 pozitif belirleyici değere sahip olduğunu bildirdiler.

DOPPLER: Trofoblastik invazyon, genellikle, 20.gebelik haftasında tamamlandığından teorik olarak bu süreden sonra da devam eden uteroplacenter kan akımındaki anormal dopler bulgusu yetersiz uteroplacenter perfüzyona bağlı gelişebilecek komplikasyonları önceden belirliyebilir. Yetersiz trofoblastik invazyon sonucu uterin arterlerde akıma karşı direnç artar. Akıma karşı yüksek direnç, erken diastolik notch varlığı veya rezistans indeksinin yüksekliği ile gösterilir. Bu kriterler esas alınarak doppler ile yapılan çalışmalarda Steel ve ark. 22 ile 24. gebelik haftasında yapılan dopplerin preeklampsiyi önceden belirlemede %100 sensitivite ve % 90 spesifiteye sahip olduğunu gösterdiler (96). Adriani ve ark.18 ile 20.gebelik haftası arasında uterin arterlerde tespit edilen yüksek rezistans indeksinin % 70 pozitif belirleyici değeri, % 64 sensitivite ve % 84 spesifitesi olduğunu gösterdiler (97).

AT III ve FIBRONEKTİN: Son yıllarda üzerinde durulan bu iki madde çalışmamızın konusudur. Daha ileri bölümlerde ayrıntısı ile tartışılacaktır.

PROFİLAKSİ

Preeklampsiyi önleme veya risk grubunda sıklığını azaltma konusunda pek çok yöntem önerilmiştir. Diyetle ilgili olarak önerilen; Mg ve çinko desteklenmesi, tuzdan fakir ve proteinden zengin diyet gibi yöntemlerin etkinliği ispat edilememiştir. Profilaktik anlamda diüretik ve antihipertansif kullanımında fayda sağlamadığı gösterilmiştir. Günümüzde üzerinde durulan iki yöntem Ca desteklenmesi ve düşük doz aspirin tedavisidir.

Kalsiyum desteklenmesinin hem hipertansif, hem normotensif gebelerde kan basıncı üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (98). Yapılan randomize prospektif çalışmada adolesant gebelerden bir grup plasebo alırken, bir gruba 2 gr/günde elementer Ca verilmiş, Ca olan grupta preeklampsi ve erken doğum sıklığının, diğer gruptan anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir (98). Kalsiyumun hipotansif etkisini hangi yolla yaptığı bilinmemekle birlikte, dolaşımdaki parathormon düzeyini azaltıp, intraselüler Ca miktarında azalmaya neden olarak, arterioller relaksasyon sonucu, kan basıncını düşürdüğü ileri sürülmektedir.

Aspirin cyclooxygenaz enzimini irreversible asetelizasyonla inaktive ederek prostaglandin sentezini inhibe eder. Düşük doz aspirin (80 mg/gün) barsaktan absorbe olduktan sonra portal dolaşımda sistemik dolaşıma nazaran yüksek konsantrasyona erişir. Portal dolaşımda yüksek miktarda bulunan trombositlerden TxA2 sentezini,

daha düşük miktarda bulunduğu sistemik dolaşımında endoteldeki prostasiklin sentezinden daha fazla oranda inaktive eder. Sonuçta TxA2/prostasiklin oranını prostasiklin lehine değiştirir. Wallenburg ve ark(99) anjiotensin infüzyonu ile riskli tespit ettikleri grupta yaptıkları randomize prospektif çalışmada, düşük doz aspirin profilaksisinin preeklampsi gelişimini anlamlı oranda düşürdüğünü gösterdiler. Schiff (100) ve Tüfekçi (101) rollover testle belirledikleri riskli grupta yaptıkları çalışmada düşük doz aspirin tedavisi alan grupta preeklampsi sıklığını anlamlı olarak düşük buldular. Mc Parland ve ark (102) doppler ile tespit ettikleri riskli grupta, düşük doz aspirin tedavisinin kontrol grubuna kıyasla azaldığını gösterdiler. Sonuç olarak düşük doz aspirin profilaksisi umut verici bir yöntem olup, bu konuda çalışmalar günümüzde de devam etmektedir.

TEDAVİ

Preeklampsi tedavisinde üç temel prensip unutulmamalıdır. Preeklampsi tanısı konulduktan sonra tek ve kesin tedavisi uygun zamanda gebeliğin sonlandırılmasıdır. Tüm preeklampşik gebelerin preeklampsinin şiddetine ve gebelik haftasına bakılmaksızın doğurtulmaları, annenin menfaatine bir sonuç olmakla birlikte, fetus için her zaman bu geçerli değildir. Fetus açısından olaya bakıldığında, hafif preeklampşik bir gebenin, fetusunun açısından gerekmedikçe, doğurtulmasına gerek yoktur. Sonuç olarak preeklampside doğum dışındaki herhangi bir tedavinin son noktadaki başarısı perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltması ile anlam kazanır.

Preeklampsideki temel patoloji doku perfüzyonunun azalmasıdır. Hipertansiyon, proteinüri ve ödem bu temel patolojinin birer bulgularıdır. Antihipertansif ve diüretik kullanımı gibi semptomlara yönelik tedavi, bu semptomları maskeleyse bile temel fizyopatoloji üzerine etkili değildir.

Klinik preeklampsi bulguları oluştuğunda; uteroplaseanter kan akımının % 50 oranında azaldığı ve klinik bulgulardan çok daha önce plazma hacmi, vasküler reaktivite ve renal fonksiyon bozukluklarının mevcut olduğu gösterilmiştir. Yani bir gebeye klinik olarak preeklampsi dediğimiz anda, organizmadaki patolojik süreç yerleşmiştir.

Temel prensipler çerçevesinde preeklampside önerilen tedavi yöntemlerini şu şekilde özetleyebiliriz: Hafif preeklampside; termdeki olgularda serviks uygunsa indüksiyon denemelidir. Serviks uygun olmadığı koşullarda ise uteroplaseanter perfüzyonun suboptimal olduğu bilinerek gebeliğin uzamasına pek izin verilmemelidir. Termde olmayan gebelere yaklaşımda hospitalizasyon ya da ayaktan takip yöntemleri tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda iki yöntem arasında belirgin bir fark ortaya konulamamıştır (1). Tuz kısıtlaması ve diüretik kullanımının tedavide yeri yoktur. Antihipertansif kullanımı açısından yapılan çalışmalarda, perinatal sonuç üzerine olumlu etkisi olmadığı ve hatta bazı çalışmalarda zararlı etkisi olduğu gösterilmiştir (1-6). Preterm hafif preeklampside önerilen yöntem; labaratuvar sonuçları ve fetal gelişimin normal olduğu koşullarda fetusu günlük fetal hareketlerin sayımı, haftada iki kere NST ve her iki haftada

bir ultrason ile takip etmek, annede haftada iki kere tansiyon arteriyel ölçümü ve idrarda protein araştırması yaparak ayaktan takiptir.

Ağır preeklampsi: Klinik olarak hem fetusta hem de annede ilerleyici bozuklukla karakterizedir. Maternal ve perinatal mortalite ve morbidite yüksektir. Gebelik haftası 32 ve üzerinde ise magnesium sülfat ile konvülsiyon proflaksisi ve akut antihipertansif tedavi ile kan basıncı güvenilir sınırlarda tutularak, indüksiyon ve doğum kabul edilen yöntemdir. Gebelik haftası 28-32 arasında olan olgularda yaklaşım ise tartışmalıdır. Ağırılık kazanan görüş bu haftalar arasında da anne endikasyonu ile gebeliğin sonlandırılması yönündedir. Kliniğimizde yapılan çalışmalarda ağır preeklampsi ve eklampside konservatif yaklaşımın perinatal mortalite üzerine olumlu bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (6,103). Gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyonda yaklaşım ağır preeklampside olduğu gibidir. Eklampside ise magnesium sülfat ile konvülsiyon tedavisi yapılarak genel durum stabilize ettikten sonra doğum gerçekleştirilmelidir.

ANTITROMBIN III

Karaciğerde sentez edilen glikoprotein yapısında 58 000 dalton moleküler ağırlığında plazmada mevcut inhibitör bir proteindir. Antitrombin III (AT III) pıhtılaşmada rol alan serine proteaz sınıfı enzimler olan (enzimatik aktif bölgelerinde serine aminoasiti içeren proteinler) trombin, aktif faktör X, aktif faktör IX ve aktif faktör XI'ı inaktive eder (104). AT III ile trombin ve faktör Xa'nin inaktivasyonu, faktör XIa ve IXa'ya göre daha hızlı gerçekleşir (105). AT III, trombin aktivitesini trombin ile 1:1 moleküler kompleks oluşturarak nötralize eder. Heparin AT III'ün trombin ile reaksiyonunu 1000 kat hızlandırır (105). İn vivo AT III aktivitesi incelendiğinde, AT III aktivitesi için gerekli heparinin mast hücrelerinden salgılanmakla birlikte kanda yeterli düzeyde olmadığı, buna karşılık pıhtılaşma faktörlerinin mikrovasküler düzeyde inhibisyonunda endotel hücre yüzeyinde mevcut heparine benzer maddelerin, AT III ile birlikte rol aldığı gösterilmiştir.

AT III eksikliği konjenital veya edinsel olabilir. Otozomal dominant geçiş gösteren konjenital AT III eksikliği, venöz trombus oluşumuna sebep olur. Edinsel AT III eksikliği ise yapımın azalmasına (sirozda olduğu gibi), bubrekten atılımının artmasına (nefrotik sendromda olduğu gibi) veya kullanımın artmasına (dissemine intravasküler koagülasyonda olduğu gibi) bağlı olarak gelişebilir.

Trombin, pıhtılaşma sürecinde, fibrinojeni fibrine çevirir ve trombositleri aktive eder. AT III major inhibitörü olduğu trombin ile birleşerek inaktive eder ve trombin-AT III kompleksini oluşturur. Oluşan bu kompleksin tespiti intravasküler koagülasyon aktivasyonunun duyarlı bir belirteçidir (107). Normal gebelikte Faktör XIII dışındaki tüm pıhtılaşma faktörleri artar ve gebelikte bir koagülasyona eğilim oluşur. Normal gebelikte intravasküler koagülasyon sisteminin aktive olduğu, oluşan trombinin AT III ile inaktive edilerek trombin-AT III konsantrasyonunun arttığı (53,54,108), fakat AT III yapımının kullanımını karşılaması suretiyle AT III seviyelerinin normal sınırlar içinde kaldığı (15,109) gösterilmiştir. Sonuçta

normal gebelikte intravasküler koagulasyon aktive olmakta fakat kanda mevcut fizyolojik inhibitörler etkisiyle pıhtılaşma faktörleri inaktif formda tutularak intravasküler koagulasyon gerçekleşmemektedir.

Preeklampside trombin-AT III kompleksinin normal gebelikten daha yüksek miktarda (53,54,108,110), ATIII aktivitesinin ise daha düşük oranda olduğu gösterilmiştir (55,110,111). Buna göre preeklampsi intravasküler koagulasyon sisteminin kronik aktivasyonuna sebep olur.

FIBRONEKTİN

Moleküler ağırlığı yaklaşık 440 000 dalton olan dimerik bir glikoproteindir.Vücutta çözünebilir ve bağlı formlarda bulunur. Çözünebilir fibronektin plasmada, amniyotik sıvıda, seminal sıvıda, eklem sıvısında,beyin omurilik sıvısında, salivada, inflamatuvar eksüdata mevcuttur(112).Bağlı fibronektin ise bazal membranın, hücre yüzeyinin ve intertisyel konnektif dokunun bir komponentidir.Invitro hücre kültüründe fibroblast, kondrosit, myosit, trombosit, hepatosit, glial ve endotel hücrelerinin bol miktarda fibronektin sentezleyip salgıladıkları gösterilmiştir(18).Plasma fibronektin konsantrasyonunun endotel hücreleri ve hepatositlerin sentezi sonucu olduğu kabul edilmektedir(18,112). Fibronektin 1940 yılında Morrison tarafından belirlenmiş ve 1970 yılında Mosesson ve Umfleet tarafından plasmadan izole edilmiştir(18).

Fibronektin 220 000 dalton moleküler ağırlığında ve 2000 aminoasit içeren, karboksil terminalinde iki disülfid bağı ile birbirine bağlanmış ve 70 derece açısı oluşturan iki alt birimden oluşur.Her alt birimde 3 farklı tipte tekrarlayan, homolog yapıda aminoasit dizilerinden meydana gelmiştir.Tip I homolog dizi 45 aminoasitten, Tip II 60 aminoasitten ve Tip III 90 aminoasitten oluşmuştur.Alt birimlerdeki belirli bölgelerin(domain) belirli maddelere bağlanabildiği saptanmıştır.Domain 1'in fibrin, heparin, stafilokok aureus;domain 2'nin gelatin, kollagen ve S.pyogenez; domain 4'un DNA ;domain 7'nin heparin; domain 8'in fibrin bağlayan bölümler olduğu gösterilmiştir(112).

Plasma fibronektini ile hücreyel fibronektin arasında (kültürde çeşitli hücreler tarafından sentezlenen veya ekstrasellüler matrikste çözünen formda bulunan fibronektin) arasında küçük yapısal farkların olduğu saptanmıştır (113). Bu farklılıkların aynı genom tarafından kodlanmakla birlikte transkripsiyonel veya posttranskripsiyonel olaylara bağlı olarak geliştiği kabul edilmektedir.90 aminoasitli Tip III dizilimini (extra domain 1,ED1) kodlayan spesifik bir exonun hepatositlerdeki mRNA transkriptinde bulunmadığı saptanmıştır (114). Hepatositlerin sentez ettiği fibronektin ED1 içermez, bu özellik plasma fibronektininin kaynağını belirlemede önemlidir.

Fibronektin hücre göçü, hücre differansiasyonu, hemostaz, yara iyileşmesi ve fagositoz gibi pek çok farklı ve önemli biyolojik fonksiyonda rol alır. Hücre hücre teması, hücre bazal membran adezyonu ve pıhtı stabilizasyonunda fonksiyonları vardır.Makrofajların ve nötrofillerin kapasitesini artırır.Damar hasarı olduğu bölgelerde

hemostaz ve doku onarımında rolü vardır. Invivo ve invitro çalışmalarda endotel hasarının plasma fibronektin seviyesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (113,114,115). Dolayısıyla plasma fibronektin düzeyi özellikle ED1 müspet fibronektin düzeyi endotel hasarının bir belirteci olarak kabul edilmektedir.



MATERYEL ve METOD

Kliniğimize Haziran 1990 - Haziran 1991 tarihleri arasında antenatal takip için başvuran 189 vaka değerlendirmeye alındı. Bu gebeler antenatal takiplerinde iki hafta aralıklarla görüldü ve muayene edildi. Vakalardan ağır preeklampsi, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon ve eklampsi olguları klinikte yatırılarak izlendi. Hipertansiyon tanısı olan vakalar, fundoskopik tetkik, tansiyon takibi, kreatinin, ürik asit, transaminazlar, bilirubinler, hematokrit, kan proteinleri, proteinüri, ödem, ultrasonografi ve NST takipleriyle değerlendirildi.

Kronik hipertansiyon : Daha önce bilinen hipertansiyonu olan ya da gebeliğin ilk yarısında hipertansiyonu fark edilen, fundoskopik tetkikte hipertansif retinopati gözlenen veya doğumdan 6 hafta sonra hipertansiyonun devam ettiği olgular olarak tanımlandı. **Gebelik hipertansiyonu :** İlk defa 20. gebelik haftasından sonra diastolik kan basıncı 6 saat ara ile iki ayrı ölçümde 90 mm Hg'nin üstünde tespit edilen, fundoskopik tetkikte hipertansif retinopati gözlenmeyen proteinürisi olmayan veya 0.3 gr/lt'den az olan ve doğumdan sonra tansiyonu normale dönen olgular olarak tanımlandı. **Preeklampsi :** İlk defa gebeliğin 20. haftasından sonra diastolik kan basıncı 6 saat ara ile iki ayrı ölçümde 90 mm Hg'nin üstünde tespit edilen, fundoskopik tetkikte hipertansif retinopati gözlenmeyen ve 0.3 gr/lt üstünde proteinürinin eşlik ettiği olgular olarak tanımlandı. **Gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon :** Kronik hipertansiyona preeklampsinin eşlik ettiği olgular **Eklampsi :** Olaya konvulsiyonun eklendiği olgular olarak tanımlandı. Gebelik hipertansiyonu, preeklampsi, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon ve eklampsi gruplarının tümüne birden gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon adı verildi.

Her gebeden sodyum sitrat içeren tüplere 10 ml venöz kan alındı. Alınan kanlar 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek trombositten fakir plazmaları elde edildi. Plazmalar -20C saklanarak, üç gün içinde analizleri yapıldı.

Fibronektin radyal immündefüzyon yöntemi ile tespit edildi. LC Partigen-Fibronektin immündefüzyon plakları kullanıldı. Tavşanlardan elde edilen fibronektin antiserumu içeren plaklardaki kuyucuklara 20 mikrolitre plazma damlatılıp 18 saat beklenildi. Oluşan agglutinasyon halkasının çapının karesi alınarak, standartlara göre hazırlanmış grafikte bu değere karşı gelen konsantrasyon, fibronektin konsantrasyonu olarak mg/lt cinsinden tespit edildi.

Antitrombin-III radyal immündefüzyon yöntemi ile tespit edildi. NOR-Partigen-Antitrombin III immündefüzyon plakları kullanıldı. Tavşanlardan elde edilen antitrombin III antiserumu içeren plaklardaki kuyucuklara 5 mikrolitre plazma damlatılıp 18 saat beklenildi. Oluşan agglutinasyon halkasının çapı NOR-Partigen cetveli ile ölçüldü. Mevcut standard tablodan bulunan değere karşı gelen konsantrasyon mg/lt cinsinden antitrombin III konsantrasyonu olarak tespit edildi.

Çalışmamızdaki 189 vaka üç ana grup halinde incelendi :
Birinci grubu gebelikleri takip edilen, hipertansiyon, preeklampsi yada eklampsi gelişmeyen ve ilave risk taşımayan 115 vaka oluşturdu. Bu 115 vakadan 23 ile 40 gebelik haftaları arasında 124 kan örnekleme- si yapıldı. Gebelik haftalarına göre ortalama AT III ve fibronektin değerleri hesaplandı. Gebelik haftalarına göre bulunan ortalama değerlerin dağılım grafiği çizilip, 1. ve 2. standard deviasyonları belirlendi. Patolojik sonuçları değerlendirmede bu normal dağılım grafiği esas alındı. Bu grup kontrol grubunu oluşturdu.

İkinci grubu preklinik evrede kan örnekleme yapılan ve daha sonra 31 ile 40. gebelik haftaları arasında preeklampsi gelişen 10 vaka oluşturdu. Takiplerinde preeklampsi gelişen bu olguların preklinik evredeki AT III ve fibronektin değerlerinin preeklampsiyi belirleyiciliği kontrol grubu ile kıyaslanarak değerlendirildi.

Üçüncü grubu 26 ile 40 gebelik haftaları arasında kronik hipertansiyon yada gebeliğe bağlı hipertansiyon tespit edilen (klinik evre) ve bu esnada kan örnekleme yapılan 64 vaka oluşturdu. Bu grup- ta gebeliğe bağlı hipertansiyon olgularının AT III ve fibronektin değerleri, kronik hipertansiyon ve kontrol olgularıyla kıyaslanarak belirleyiciliği araştırıldı. Ayrıca gebeliğe bağlı hipertansiyon grubunun alt grupları olan gebelik hipertansiyonu, preeklampsi, gebe- liğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon ve eklampsi olgularının AT III ve fibronektin değerleri ile kronik hipertansiyon vakalarının AT III, fibronektin değerleri kıyaslanarak aralarındaki ilişki araş- tırıldı.

İstatistiki değerlendirme için varyans analizi ve Student t testi kullanıldı. Belirleyicilik için sensitivite, spesifite, poziti- tif belirleyici değer ve negatif belirleyici değere bakıldı.

BULGULAR :

Kontrol (1.grup) ,takiplerinde preeklampsi gelişen (2.grup - preklinik evre), kronik hipertansiyon, gebelik hipertansiyonu, Preeklampsi, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon ve eklampsi (3. grup - klinik evre) olgularının klinik özellikleri Tablo - 1'de gösterilmiştir. Ortalama yaş açısından kontrol grubunun gebelik hipertansiyonu, preeklampsi ve gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon grubu ile aralarında anlamlı fark bulunmadığı halde ($p > 0.05$), kronik hipertansiyon ve eklampsi grubundan anlamlı olarak ($p < 0.05$) düşük olduğu tespit edildi. Ortalama diastolik basınç tüm hipertansif gruplarda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Ortalama doğum haftası, ortalama doğum kilosu, intrauterin gelişme geriliği (IUGG) oranı ve perinatal mortalite oranları açısından kontrol, kronik hipertansiyon ve gebelik hipertansiyonu grupları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Buna karşılık preeklampsi, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon ve eklampsi gruplarında ortalama doğum hafta ve ortalama doğum kilolarının diğer üç gruptan anlamlı derecede düşük ($p < 0.001$), IUGG ve perinatal mortalite oranlarının ise anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < 0.001$) tespit edildi.

Normotensif gebelerde (1.grup) tespit edilen AT III değerlerine dayanılarak, gebelik haftalarına göre ortalama değerlerin dağılımı Grafik - 1'de gösterilmiştir. AT III ortalama değeri 307.87 ± 35.80 mg/lt 'dir ve gebelik haftasına göre değişmediği tespit edilmiştir. Gebelik haftaları ortalama değerleri birbirleriyle kıyaslanmış ve yapılan istatistiksel çalışmada bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$).

İkinci grubu oluşturan ve takiplerinde preeklampsi gelişen preklinik 10 vakanın kan örnekleme yapıldığı gebelik haftasındaki ortalama AT III değeri 310.7 ± 32.95 mg/lt'dir ve kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Bu değerler kan örneklemesinin yapıldığı gebelik haftası için normal dağılım eğrisinde normal sınırlar içinde kalmıştır (Grafik - 3).

Üçüncü grubu oluşturan klinik evredeki hipertansiyon olgularının ortalama AT III değerleri kronik hipertansiyon için 317.21 ± 60.58 mg/lt, gebeliğe bağlı hipertansiyon için 289.40 ± 65.07 mg/lt'dir. Gebeliğe bağlı hipertansiyon alt gruplarına ait AT III değerleri de Tablo - 2'de görülmektedir. Kontrol, kronik hipertansiyon ve gebeliğe bağlı hipertansiyon gruplarındaki dağılım ve ortalama değerler Grafik - 5'de, tüm gruplardaki dağılım ve ortalama değerler Grafik - 6'da gösterilmiştir. Kontrol, kronik hipertansif ve gebeliğe bağlı hipertansiyon grupları arasında ortalama plazma ATIII değerleri açısından anlamlı fark saptanamamıştır ($p > 0.05$). Gebeliğe bağlı hipertansiyonun alt grupları arasında da ortalama plazma AT III değerleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Normotensif gebelerde (1.grup) tespit edilen fibronektin değerlerine dayanılarak, gebelik haftalarına göre ortalama değerlerin dağılımı Grafik - 2'de gösterilmiştir. Plazma fibronektin seviyesi gebelik haftasına bağımlı olarak değişikliğe uğramaktadır. Ortalama

Plasma fibronektin değerleri 28. gebelik haftasından önce 315.78 \pm 68.04 mg/lt, 28 ile 34 gebelik haftası arasında 278.90 \pm 49.24 mg/lt, 34. gebelik haftası üstünde ise 339.90 \pm 87.41 mg/lt dir. Bu verilere göre 28 ile 34 gebelik haftası arasındaki ortalama plasma fibronektin değeri, 28. haftadan önceki ve 34. haftadan sonraki değerlerde anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$), fakat 28. haftadan önceki ve 34. haftadan sonraki değerler arasında ise anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Normotensif gebe grubundaki 115 vakanın 113'ünde plasma fibronektin değeri belirlenen standartlara göre (Grafik -2) normal sınırlar içinde, 37 ve 38. gebelik haftalarında kan örnekleme yapılan iki vakada ise yüksekti.

İkinci grubu oluşturan ve takiplerinde Preeklampsi gelişen 10 vakanın kan örnekleme yapıldığı gebelik haftasındaki (preklinik evre) ortalama plasma fibronektin değeri 522.00 \pm 127.58 mg/lt'dir ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir ($p < 0.001$). On olgunun özellikleri Tablo -3'de gösterilmiştir. Fibronektin değerlerinin normal dağılım eğrisindeki yerleri ise Grafik -4'de gösterilmiştir. On gebeden dokuzunda kan örneğinin alındığı gebelik haftasındaki fibronektin değeri o gebelik haftası için 2 standard sapmanın üzerindeki değerlerdir (Grafik -4). Fibronektin değerindeki yükseklik klinik preeklampsi tespitinden ikişer gebede 2 ve 3 hafta önce, diğerlerinde ise 5,7,9,10 hafta önce tespit edilmiştir. Preeklampsi geliştiği halde fibronektin değeri normal sınırlar içinde bulunan 1 vakanın bu değeri ise 15 hafta önceki değeridir. Bu sonuçlara göre kan örneğinin alındığı gebelik haftası için 2 standard sapmanın üzerindeki fibronektin değerinin preeklampsiyi önceden belirlemedeki rolü Tablo -4'de gösterilmiştir.

Üçüncü grubu oluşturan klinik evredeki hipertansiyon olgularının ortalama plasma fibronektin değerleri, kronik hipertansiyon için 303.15 \pm 75.44 mg/lt; gebeliğe bağlı hipertansiyon için 499.82 \pm 176.12 mg/lt'dir. Gebeliğe bağlı hipertansiyon alt gruplarına ait değerler Tablo -2'de görölmektedir. Kontrol, kronik hipertansiyon ve gebeliğe bağlı hipertansiyon gruplarındaki dağılım ve ortalama değerler Grafik -7'de, tüm gruplardaki dağılım ve ortalama değerler Grafik -8'de gösterilmiştir. Kontrol grubu ile kronik hipertansiyon grubundaki ortalama plasma fibronektin değerleri arasında anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$). Gebeliğe bağlı hipertansiyon grubundaki plasma ortalama fibronektin değerinin ise kontrol ve kronik hipertansiyon grubundaki değerlerden anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Gebeliğe bağlı hipertansiyon alt gruplarında; gebelik hipertansiyonu ile kronik hipertansiyon ve kontrol grupları arasında plasma ortalama fibronektin değerleri açısından anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ($p > 0.05$). Buna karşılık preeklampsi, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon ve eklampsi gruplarındaki plasma ortalama fibronektin değerlerinin kronik hipertansiyon ve kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p < 0.001$).

Hipertansif grupta (3.grup) gebelik haftasına göre 2 standard sapmanın üstündeki fibronektin değerinin gebeliğe bağlı hipertansiyonu belirlemedeki rolü Tablo -5'de gösterilmiştir.

TABLO- 1 :

GRUPLARIN KLİNİK
ÖZELLİKLERİ

	1.GRUP	2.GRUP	3.GRUP				
				GEBELİĞE	BAĞLI	HİPERTANSİYON	
	NORMOTENSİF GRUP(KONTROL)	TAKİPLERİNDE PREEK. GELİŞEN	KRONİK HİPERTANSİF	GEBELİK HİPERTANSİYONU	PREEKLAMPİ	GEB. AĞIRLAŞTIRDIĞI KR. HİPERTANSİYON	EKLAMPİ
N	115	10	19	4	29	9	3
YAŞ (MEAN \bar{x} SD)	25.74 \bar{x} 4.22	27.30 \bar{x} 4.16	29.68 \bar{x} 5.54	28.75 \bar{x} 3.59	25.27 \bar{x} 4.07	27.55 \bar{x} 4.44	31.66 \bar{x} 3.45
PARİTE (MEAN \bar{x} SD)	0.47 \bar{x} 0.78	0.70 \bar{x} 0.94	1.10 \bar{x} 1.47	1.00 \bar{x} 0.8	0.62 \bar{x} 0.82	1.33 \bar{x} 1.93	3.33 \bar{x} 3.51
DİASTOLİK BASINÇ (MEAN \bar{x} SD)	73.22 \bar{x} 8.71	95.00 \bar{x} 7.07	98.42 \bar{x} 10.14	97.5 \bar{x} 5.0	107.93 \bar{x} 14.30	105 \bar{x} 5.0	110 \bar{x} 10.0
DOĞUM HAFTA (MEAN \bar{x} SD)	39.61 \bar{x} 1.59	38.20 \bar{x} 3.11	38.05 \bar{x} 3.00	38.75 \bar{x} 1.89	36.03 \bar{x} 2.99	34.44 \bar{x} 3.04	30.33 \bar{x} 5.85
DOĞUM KİLO (GR) (MEAN \bar{x} SD)	3411 \bar{x} 488	3077 \bar{x} 552.53	3490 \bar{x} 733	3500 \bar{x} 1314	2356 \bar{x} 841	1998 \bar{x} 688	1558 \bar{x} 926
İUGG ORANI	1/115 (%0.8)	0/10 (%0)	1/19 (%5)	0/4 (%0)	9/29 (%31)	3/9 (%33)	1/3 (%33)
SEZARYEN ORANI	23/115 (%20)	2/10 (%20)	11/19 (%57)	0/4 (%0)	14/29 (%48)	8/9 (%88)	3/3 (%100)
PERİNATAL MORTALİTE ORANI	0/115 (%0)	1/10 (%10)	1/19 (%5)	0/4 (%0)	8/29 (%27)	4/9 (%44)	2/3 (%66)

TABLO-2 ;GRUPLARDA ORTALAMA PLAZMA
AT III VE FİBRONEKTİN DEĞERLERİ
(N=189)

		AT III(MG/LT) (MEAN \bar{x} SD)	FİBRONEKTİN(MG/LT) (MEAN \bar{x} SD)	
KONTROL	(N=115)	307.87 \bar{x} 35.80	317.49 \bar{x} 79.16	1.GRUP
TAKİPLERİNDE PREEKLAMPSİ GELİŞEN GRUP	(N=10)	310.70 \bar{x} 32.95	522.00 \bar{x} 127.58	2.GRUP
KRONİK HİPERTANSİYON	(N=19)	317.21 \bar{x} 60.58	303.15 \bar{x} 75.44	3. G R U P
GEBELİĞE BAĞLI HİPERTANSİYON	(N=45)	289.40 \bar{x} 65.07	499.82 \bar{x} 176.12	
GEBELİK HİPERTANSİYONU	(N=4)	263.00 \bar{x} 51.40	297.50 \bar{x} 107.76	
PREEKLAMPSİ	(N=29)	306.37 \bar{x} 59.05	507.17 \bar{x} 133.62	
GEBELİĞİN AĞIRLAŞTIRDIĞI KRONİK HİPERTANSİYON	(N=9)	262.11 \bar{x} 77.41	567.88 \bar{x} 275.65	
EKLAMPSİ	(N=3)	242.33 \bar{x} 64.49	494.00 \bar{x} 88.01	

TABLO- 3: NORMOTENSİF GRUPTA PREEKLAMPSİ GELİŞEN VAKALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ (GRUP 2)

GEBE. NO	PLASMA FIBRONEKTİN (MG/LT)	PLASMA ANTİTROMBİN III (MG/LT)	KAN ORNEĞİNİN ALINDIĞI GEBELİK HAFTASI	KLİNİK PREEKLAMPSİNİN TESPİT EDİLDİĞİ GEBELİK HAFTASI	GEÇEN SÜRE (HAFTA)	TANSİYON ARTERİYEL (mm Hg)	PROTEİNÜRİ
1	300	329	25	40	15	140/90	+++
2	505	375	25	31	6	160/100	+++
3	625	329	29	39	10	140/90	+
4	550	315	34	39	5	140/90	+
5	450	300	32	34	2	150/100	+
6	475	300	30	39	9	170/110	++
7	505	300	36	39	3	140/90	+
8	505	272	37	40	3	140/90	+
9	505	329	32	39	7	140/90	+
10	800	258	38	40	2	170/100	+++

TABLO- 4: FIBRONEKTİNİN PREEKLAMPSİYİ ÖNCEDEN BELİRLİYEBİLİRLİĞİ (GRUP 2)

	PREEKLAMPTİK	NORMOTENSİF	
POZİTİF TEST	9	2	11
NEGATİF TEST	1	113	114
	10	115	125

SENSİTİVİTE - %90 POZİTİF BELİRLEYİCİ DEĞER - %81.8 YANLIŞ POZİTİFLİK ORANI- %1.7

SPEŞİFİTE - %98.2 NEGATİF BELİRLEYİCİ DEĞER - %99 YANLIŞ NEGATİFLİK ORANI- %10

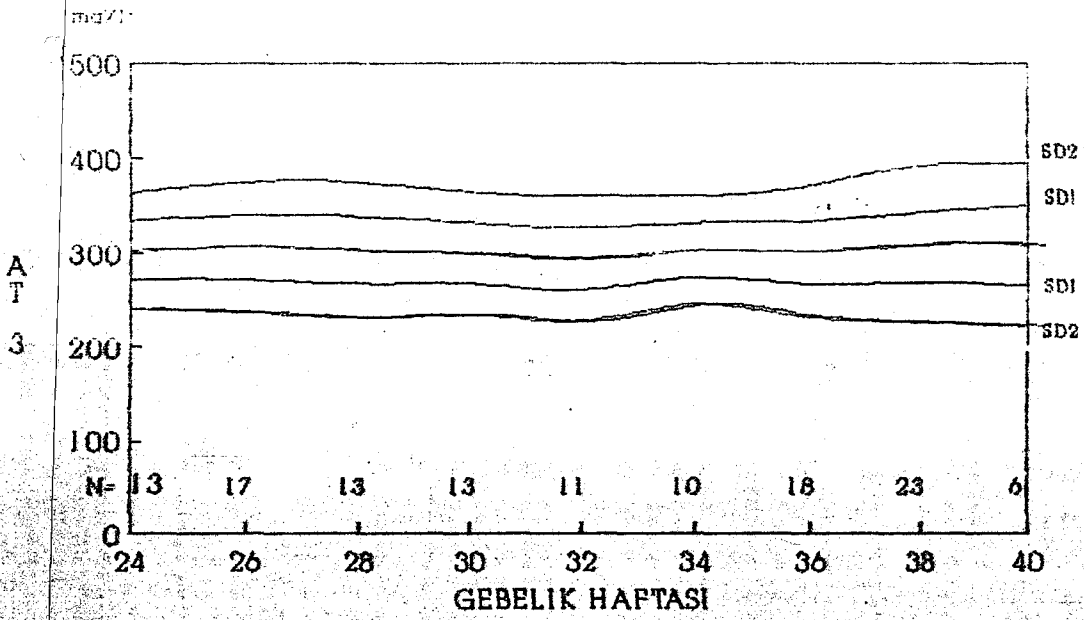
TABLO- 5:HİPERTANSİF GRUPTA FİBRONEKTİNİN GEBELİĞE BAĞLI HİPERTANSİYONU
AYIRT EDEBİLMEKTEKİ BELİRLEYİCİLİĞİ (GRUP 3)

	GEBELİĞE BAĞLI HİPERTANSİYON	KRONİK HİPERTANSİYON	
POZİTİF TEST	27	0	27
NEGATİF TEST	18	19	37
	45	19	64

SENSİTİVİTE -%60 POZİTİF YANLIŞ
BELİRLEYİCİ DEĞER -%100 POZİTİFLİK ORANI -%0

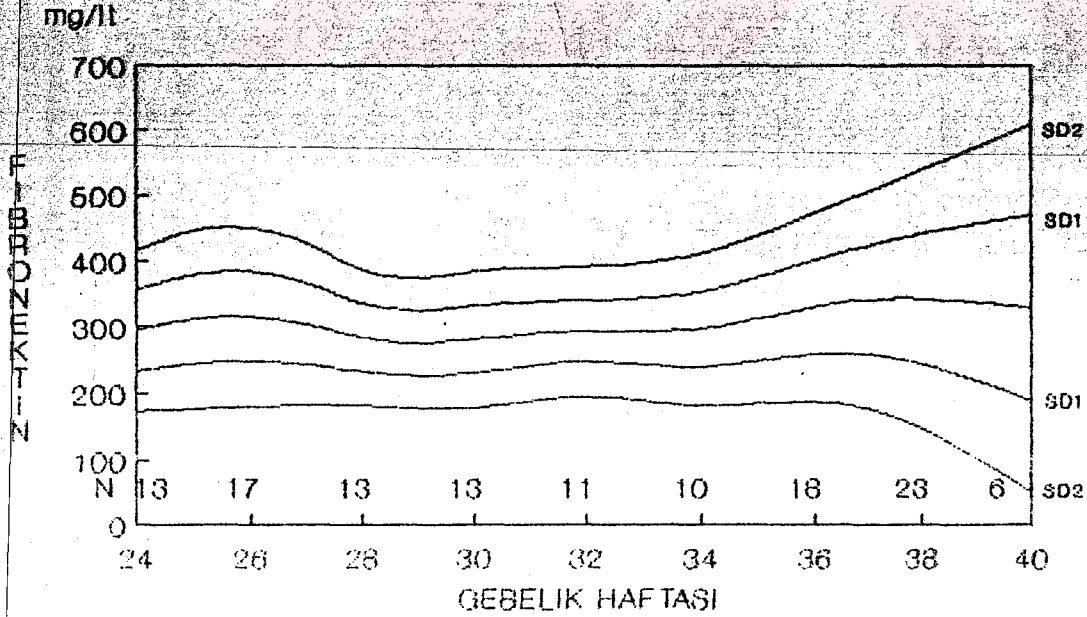
SPESİFİTE -%100 NEGATİF YANLIŞ
BELİRLEYİCİ DEĞER -%51.3 NEGATİFLİK ORANI -%40

**GEBELİK HAFTASINA GÖRE
AT III DAĞILIMI
N=124**



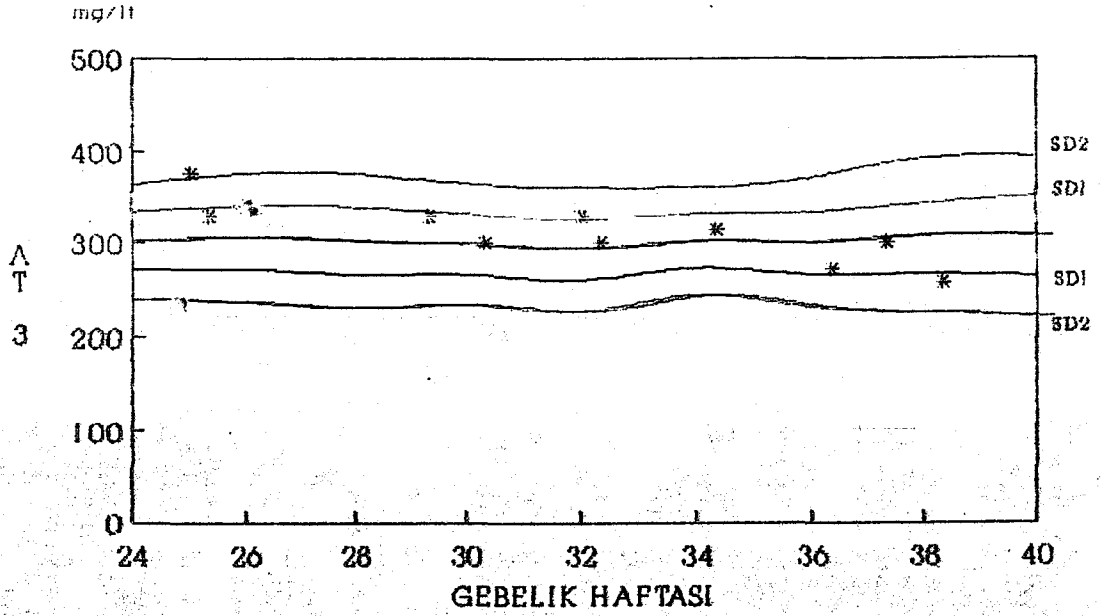
GRAFİK 1

**GEBELİK HAFTASINA GÖRE
FIBRONEKTİN DAĞILIMI
N=124**



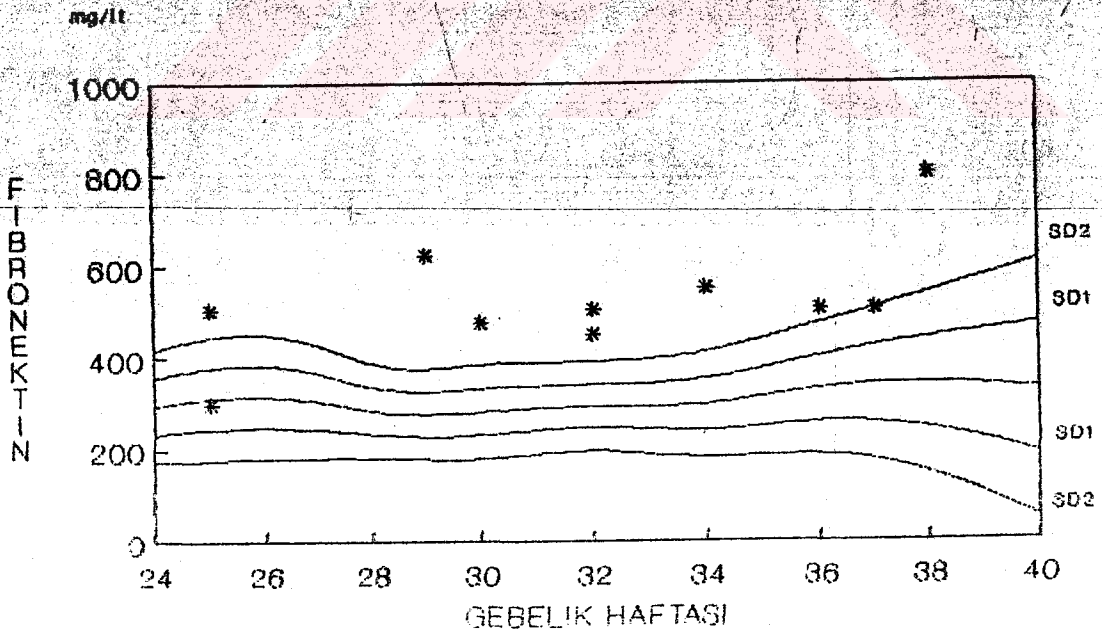
GRAFİK 2

**PREEKLAMPSI GELISEN VAKALARIN
PREKLINIK DONEMDEKI AT III
DEGERLERI N=10**



GRAFİK 3

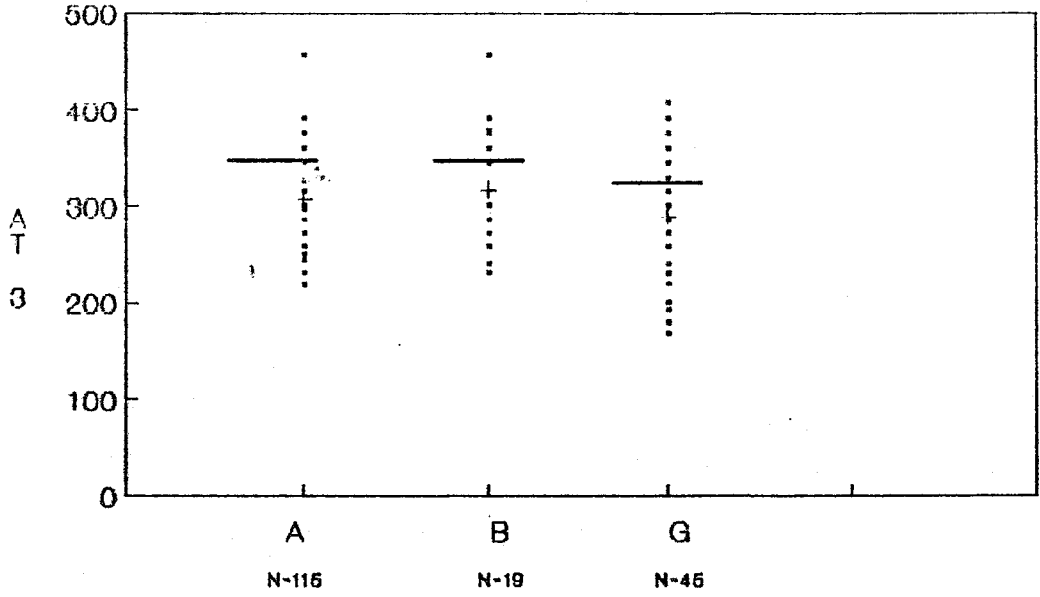
**PREEKLAMPSI GELISEN VAKALARIN
PREKLINIK DONEMDEKI FIBRONEKTIN
DEGERLERI N=10**



GRAFİK 4

mg/l

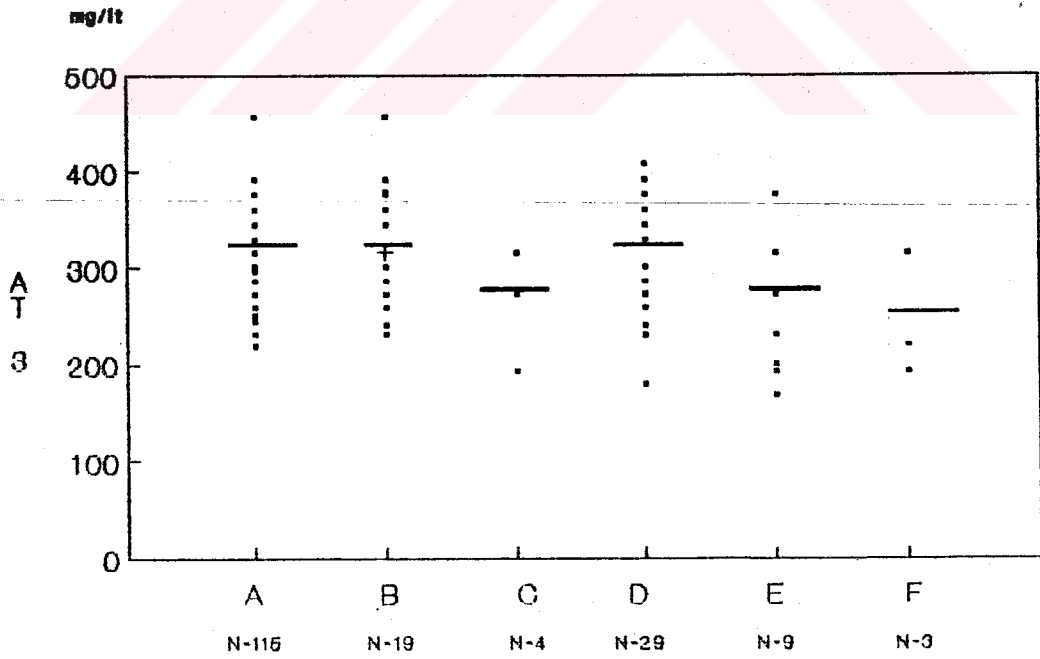
GRUPLARA GORE PLASMA ORTALAMA AT III DEGERI VE DAGILIMI



GRAFİK 5

A- KONTROL
B- KRONİK HİPERTANSİYON
G- GEBELİĞE BAĞLI HİPERTANSİYON

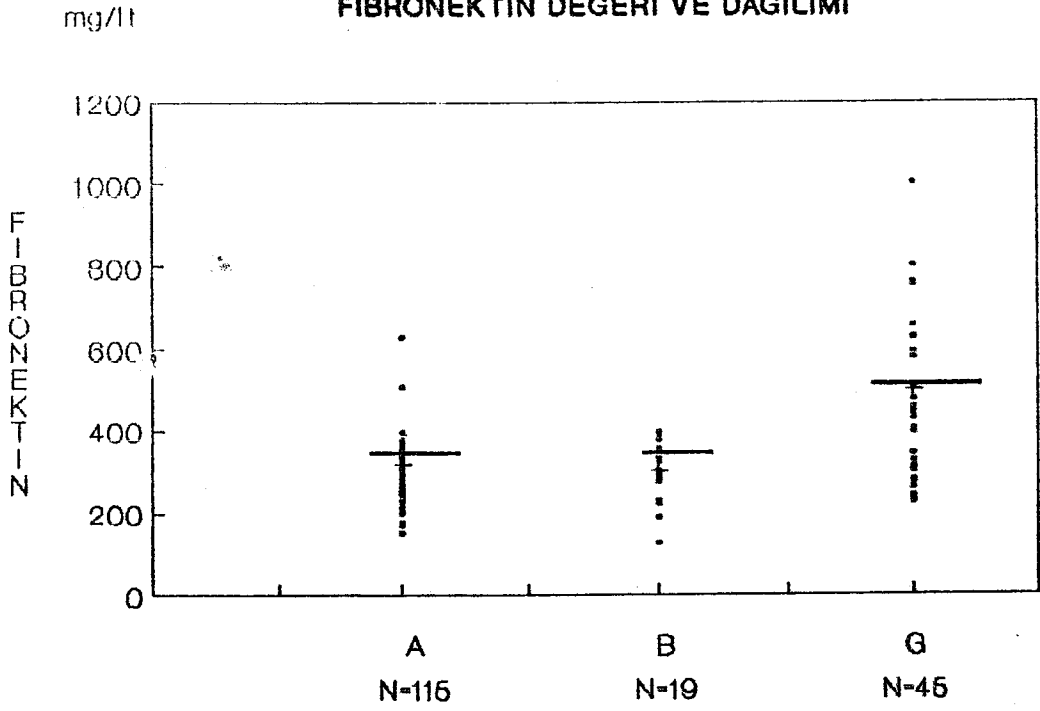
ALT GRUPLARA GORE PLASMA ORTALAMA AT III DEGERI VE DAGILIMI



GRAFİK 6

A- KONTROL
B- KR.HİPER
C- GEB.HİPER
D- PREEKLAMPSİ
E- GEB.AĞIR.KR.HİPER
F- EKLAMPSİ

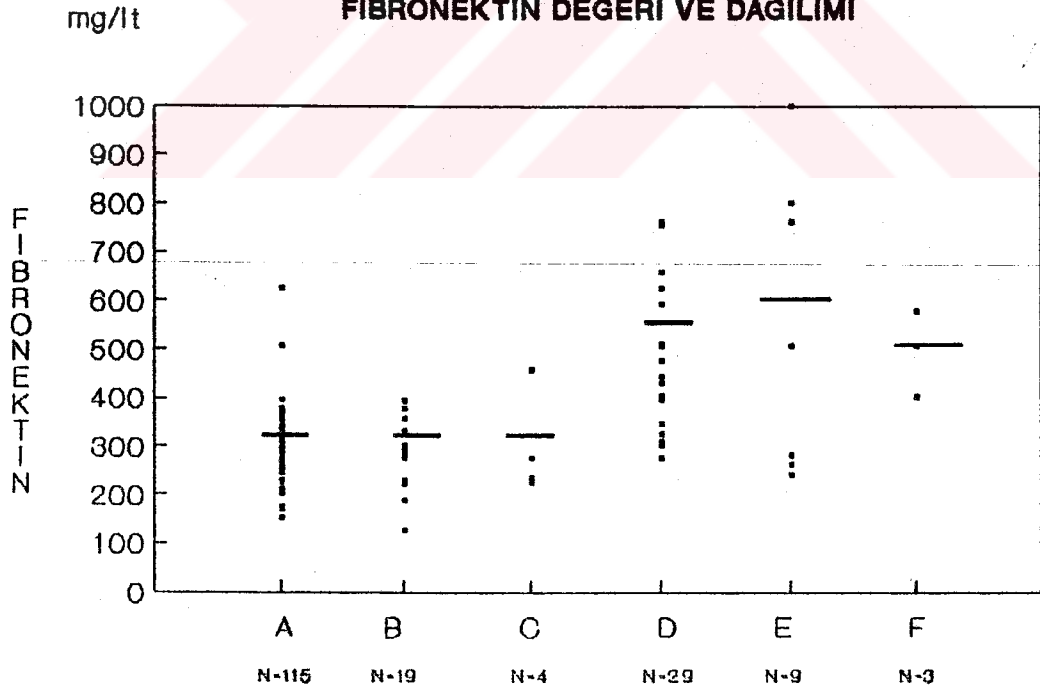
**GRUPLARA GÖRE PLASMA ORTALAMA
FİBRONEKTİN DEĞERİ VE DAĞILIMI**



GRAFİK 7

A- KONTROL
B- KRONİK HİPERTANSİYON
G- GEBELİĞE BAĞLI HİPERTANSİYON

**ALT GRUPLARA GÖRE PLASMA ORTALAMA
FİBRONEKTİN DEĞERİ VE DAĞILIMI**



GRAFİK 8

A- KONTROL
B- KR.HİPER
C- GEB.HİPER
D- PREEKLAMPSİ
E- GEB.AĞIR.KR.HİPER
F- EKLAMPSİ

TARTIŞMA

Gebelikte hipertansiyon perinatal ve maternal mortaliteyi anlamlı olarak artırır(2). Gebelikteki hipertansif bozuklukları etyolojik olarak tamamen farklı iki ana gruba ayırabiliriz. Bunlardan biri gebeliğe bağlı hipertansiyon diğeri kronik hipertansiyondur. Gebeliğe bağlı hipertansiyonu kendi içinde gebelik hipertansiyonu, preeklampsi, eklampsi ve gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon olarak alt gruplara ayırabiliriz. Gebeliğe bağlı hipertansiyon ve kronik hipertansiyon olgularında yükselmiş kan basıncının yönetimi, gebeliğe yaklaşım ve her iki olgunun anne ve fetus üzerine etkisi oldukça farklıdır. Çalışmamızdaki hipertansif grupta da IUGG ve perinatal mortalite oranlarının preeklampsi, eklampsi ve gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon olgularında, kronik hipertansiyon olgularından anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir.

Gebeliğe bağlı hipertansiyonun nedeni ve fizyopatolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Bugün için üzerinde durulan teori fetal-maternal immünolojik reaksiyondaki bozukluğa bağlı olarak normal plasentasyon için gerekli trofoblastik invazyonun oluşmaması veya yetersiz oluşması sonucu ortaya çıkan faktör veya faktörlerin sistemik veya uteroplasenter dolaşımında sublethal endotel hasarına neden olmaları sonucu geliştiği şeklindedir (1,36,61,87). Endotel hasarı intravasküler koagülasyon sisteminin kronik aktivasyonuna neden olmaktadır (53,54, 110, 111). Bu noktadan hareket ile çalışmamızda endotel hasarını belirteci olarak fibronektine, intravasküler koagülasyon sisteminin aktive olduğunu belirlemek amacı ile AT III'e bakıldı. Çalışmanın amacı gebeliğe bağlı hipertansiyon olgusunda fizyopatolojiye yorumda yardımcı olabilmek , klinik olarak preeklampsi oluşmadan AT III ve fibronektin ile önceden belirlenebilirliğini ortaya koymak ve hipertansiyonlu bir gebenin kronik hipertansiyon ve gebeliğe bağlı hipertansiyon ayırımında, gebeliğe bağlı hipertansiyonu belirlemede, AT III ve fibronektinin değerini araştırmaktır.

AT III karaciğerde sentez edilen serine proteaz inhibitörü bir glikoproteindir. Pıhtılaşmanın en önemli fizyolojik inhibitörüdür. Literatürde normal gebelikte plasma AT III seviyesinin normal sınırlar içinde olduğu, gebe olmayanlarla arasında anlamlı fark bulunmadığı ve gebelik haftası ile değişikliğe uğramadığı bildirilmiştir (15,108,109). Çalışmamızda da plasma AT III seviyesinin (307.87±35.80 mg/lt) gebelik haftası ile değişikliğe uğramadığı ve gebe olmayanlar için bildirilen sınırlar (210-350 mg/lt) içinde olduğu görülmüştür. Plasma AT III tespiti için kullanılan testler iki kategoriye ayrılabilir: Bir grup AT III aktivitesini ölçer, diğer bir grup immünolojik olarak mevcut AT III antijen miktarını ölçer. Çalışmamızda radyal immüno difüzyon yöntemi ile mevcut AT III antijen miktarı ölçülmüştür. Literatürde bu konuda her iki metod ile yapılan çalışmalar mevcuttur.

AT III antijen miktarını ölçen metodlar ile yapılan çalışmalarda gebeliğe bağlı hipertansiyon ve kronik hipertansiyon olgularında plasma ATIII değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (110,11).

Çalışmamızda da normotensif kontrol grubu (307.87 ± 35.80 mg/lt), kronik hipertansiyon grubu (317.21 ± 60.58 mg/lt) ve gebeliğe bağlı hipertansiyon grubu (289.40 ± 65.07 mg/lt) ortalama AT III değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

AT III aktivitesini ölçen metodlarla yapılan çalışmalarda ise Weiner 1985 yılında 74 kontrol, 25 preeklampatik, 11 kronik hipertansif ve 17 gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansif gebe üzerinde yaptığı çalışmada plasma AT III aktivitesinin gebeliğe bağlı hipertansiyon grubunda, kronik hipertansiyon grubundan anlamlı olarak düşük olduğunu ve plasma AT III aktivitesi için % 70 aktiviteyi sınır kabul ettiğimizde gebeliğe bağlı hipertansiyonu belirlemekte bunun % 76 sensitivite, % 91 spesifite, % 80 pozitif belirleyici değeri ve % 89 negatif belirleyici değeri olduğunu bildirdi (117). Liberman 1988 yılında yaptığı çalışmada preeklampatik grupta plasma AT III aktivitesinin kronik hipertansif ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak azaldığını ve bu azalmanın hastalığın şiddeti ile birlikte arttığını gösterdi (16). Karin de Boer 1989 ve Reinthaller 1990 yılında yaptıkları çalışmalarda trombin-AT III kompleksinin preeklampatik olgularda normotensif ve kronik hipertansif gruptan anlamlı olarak yüksek, AT III aktivitesinin ise anlamlı olarak düşük olduğunu göstererek, preeklampsinin intravasküler koagülasyonun kronik aktivasyonuna neden olduğu sonucuna vardılar (54,108).

AT III trombin ve diğer aktif pıhtılaşma enzimleri ile birleşerek kompleksler oluşturup inaktive olur. Dolayısıyla plasma AT III aktivitesi azalır. Buna karşılık antijeniteleri devam ederek immünolojik olarak tespit edilebilir. Dolayısıyla immünolojik testlerde değerleri değişmez. Nitekim Hayakawa ve ark yaptıkları çalışmada gebeliğe bağlı hipertansiyon olgularında AT III aktivitesinin azaldığını buna karşılık aynı grupta AT III antijen miktarını ölçen metod ile çalıştıklarında kronik hipertansiyon ve kontrol grubuna kıyasla aralarında anlamlı fark olmadığını gösterdiler (110).

AT III'ün preeklampsiyi önceden belirleyebilirliği incelendiğinde çalışmamızda takiplerinde preeklampsi gelişen 10 olguda da plasma AT III değerleri, kan örnekleme zamanı alındığı gebelik haftası için normal sınırlarda bulunmuştur. Sonuç olarak immüno-difüzyon yöntemi ile AT III değerinin ölçümünün preeklampsiyi önceden belirlemekte rolü yoktur. AT III antijenitesinin yerine, AT III aktivitesinin preeklampsiyi önceden belirlemekte yararlı olacağını düşünmekteyiz. Bu konuda daha ileri çalışmalara gerek vardır.

Fibronektin yaklaşık 450.000 dalton moleküller ağırlığında bir glikoproteindir. Vücutta çözünebilir ve bağlı formlarda bulunur. Hücre adezyonu, göçü ve farklılaşmasında, embriyogenezde, onkojenik transformasyonda, yara iyileşmesinde, fagositozda ve koagülasyonda önemli biyolojik fonksiyonları vardır (112).

Çözülebilir plasma fibronektini hepatosit ve endotel hücreleri tarafından sentez edilir (18,112). Son yıllarda yapılan çalışmalarda hepatositlerden sentezlenen fibronektinin, 90 amino-asit'li Tip III dizilimini (Extra Domain 1=ED1) içermedikleri gösterilmiştir (114,115). Dolayısıyla plasmada tespit edilen ve ED1 içeren fibronektin (ED+fibronektin) yalnızca endotelden sentezlenen fibronektini göstermektedir. In vitro (113) ve in vivo (114,115) çalışmalarda vasküler hasarının plasma fibronektin düzeyinde yükselmeye neden

olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmalarda total fibronektin düzeyindeki artışın endotel kaynaklı ED+ fibronektindeki artışa bağlı olduğu da gösterilmiştir. Dolayısıyla plasma fibronektin düzeyi özellikle ED+ fibronektin düzeyi endotel hasarının bir belirteci olarak kabul edilmektedir (113, 114, 115).

Çalışmamızda plasma fibronektin düzeyinin gebelik haftasına bağlı olarak değişikliğe uğradığı saptandı. 28 ile 34. gebelik haftaları arasındaki ortalama plasma fibronektin seviyelerinin 28. haftanın altındaki ve 34. haftanın üstündeki değerlere kıyasla anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Pignot(118) ve Eriksen(20) gebelikte plasma fibronektin konsantrasyonunun progresif olarak yükseldiğini bildirdiler.

Çalışmamızda ortalama plasma fibronektin seviyesinin gebeliğe bağlı hipertansiyon grubuna(499.82 ± 176.12 mg/lt) kontrol (317.49 ± 79.16 mg/lt) ve kronik hipertansiyon (303.15 ± 75.44 mg/lt) grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (p < 0.001). Kronik hipertansiyon grubu ile normotensif kontrol grubu arasında ise anlamlı fark bulunamadı (p > 0.05). Ayrıca hipertansif grupta (3.grup) gebelik haftasına göre 2 SD'nın üstündeki fibronektin değerinin gebeliğe bağlı hipertansiyonu belirlemede % 60 sensitivitesi, % 100 spesifitesi, % 100 pozitif belirleyici değeri, % 51.3 negatif belirleyici değeri, olduğu yanlış pozitiflik oranınının % 0, yanlış negatiflik oranınının ise % 40 olduğu belirlendi(Tablo 5).

Literatürde bu konuda yapılan çalışmalarda; Stubbs ve ark 1984 yılında 6 preeklampitik ve 9 normotensif gebede yaptıkları çalışmada, preeklampitik grupta ortalama fibronektin değerinin, normotensif gebelerden anlamlı olarak yüksek olduğunu gösterdiler (119). Graninger ve ark 1985 yılında 52 normotensif, 9 gebelik hipertansiyonu (proteinüri yok) ve 17 preeklampitik gebede yaptıkları çalışmada, plasma fibronektin düzeyinin preeklampitik grupta normotensif ve gebelik hipertansiyonu grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğunu ve gebelik hipertansiyonu ile normotensif grup arasında anlamlı fark olmadığını gösterdiler (120). Eriksen ve ark 1987 yılında 111 normotensif ve 23 preeklampitik gebede yaptıkları çalışmada plasma ortalama fibronektin değerini preeklampitik grupta normotensif gruptan anlamlı olarak yüksek buldular ve doğumdan 6 ay sonra preeklampitik gebelerdeki yüksek fibronektin seviyelerinin normale döndüğünü bildirdiler (20). Thurnau ve ark 1987 yılındaki yayınlarında 9 preeklampitik ve 9 normal gebede, ortalama plasma fibronektin değerinin preeklampitik gebelerde normotensiflerden anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirdiler (19). Salah ve ark 1987 yılındaki çalışmalarında 33 preeklampitik gebede ortalama plasma fibronektin değerinin 59 normotensif gebeden anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirdiler (55). 1988 yılındaki çalışmalarda ise (26 normotensif, 19 preeklampitik, 11 kronik hipertansif, 11 gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansif) preeklampitik ve gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansif grupların ortalama plasma fibronektin seviyesini kontrol ve kronik hipertansif gebelerden anlamlı olarak yüksek tespit ettiler ve fibronektinin gebelikte hipertansiyon olgularında; gebeliğe bağlı hipertansiyonu belirlemede kullanabileceğini bildirdiler (121). Leonardi ve ark. 1988 yılındaki çalışmalarında 24 vakalılık preeklampitik grupta, 36 vakalılık kontrol grubuna kıyasla ortalama plasma fibronektin seviyesinin anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirdiler (18).

Fibronektinin yapılan in vivo ve invitro çalışmalarda endotel hasarının bir belirtici olduğu gösterilmiştir (113,114,115). Preeklampside endotel hasarının temel rolü olduğu ise Shanklin ve Sibai'nin elektronmikroskopisi ile yaptığı bir çalışmada (63) ve California grubunun preeklampitik gebelerin serumlarıyla in vivo ve in vitro yaptıkları çalışmalarda ortaya konmuştur (21,22,23,64). Sonuç olarak fibronektin düzeyinin gebeliğe bağlı hipertansiyon olgularında anlamlı olarak yüksek tespiti, son yıllarda üzerinde durulan endotel hasarının bu olgularda temel patolojiyi oynadığı görüşünü desteklemektedir. Gebeliğe bağlı hipertansiyon alt gruplarından gebelik hipertansiyonunda fibronektin düzeyinin yüksek tespit edilmemesi ve klinik olarakta perinatal mortalite ve IUGG oranlarının diğer alt gruplardan anlamlı düşüklüğü bu grubun, fizyopatolojinin minimal düzeyde olduğunu düşündürmektedir.

Hipertansiyon ile karşımıza gelen bir gebede hipertansiyon nedeninin kronik hipertansiyon veya gebeliğe bağlı hipertansiyon olduğu ayırımı son derece önemlidir. Gebeliğe bağlı hipertansiyonu belirlemede gebelik haftasına göre 2 SD'nun üstündeki fibronektin değerinin % 100 spesifite ve %60 sensitivitesi olduğu tespit edilmiştir. Plasma fibronektin sonucu 2 SD'nun üstündeki değerler (pozitif test) % 0 yanlış pozitiflik oranı ve % 100 pozitif belirleyici değeri ile çok etkin biçimde vakanın gebeliğe bağlı hipertansiyon vakası olduğunu göstermektedir. Buna karşılık 2 SD'nun altındaki değerlerde (negatif test) % 40 yanlış negatif oranı ve % 51.3 negatif belirleyici değer ile plasma fibronektin ölçümü, ayırimda daha başarısız olmaktadır.

Çalışmamızda kan örneklemeinin yapıldığı gebelik haftasındaki fibronektin değerinin o gebelik haftası için 2 SD'nun üstünde tespitinin preeklampsiyi önceden belirlemekte % 90 sensitivite, % 98.2 spesifite, % 81.8 pozitif belirleyici değer, % 99 negatif belirleyici değer, % 1.7 yanlış pozitiflik oranı ve % 10 yanlış negatiflik oranına sahip olduğu bulundu (Tablo-4). Takiplerinde preeklampsi gelişen 10 olgudan dokuzunda testin müsbet olduğu belirlendi. Fibronektin yüksekliği klinik preeklampsi tanısı konulmasından 2 şer olguda 2 ve 3 hafta diğer olgularda ise 5,6,7,9 ve 10 hafta önce tespit edildi. Bu sonuçlar preeklampsiyi önceden belirlemede fibronektinin oldukça etkin bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Literatürde bu konudaki çalışmalarda; Lazarchick ve ark (1986) takiplerinde preeklampsi gelişen 17 olgudan 13'ünde hipertansiyon tespitinden 4 hafta önce olmak üzere toplam 16'sında plasma fibronektin seviyesini 400 mg/lt'den yüksek buldular (122). Balleger ve ark 1989 yılındaki yayınlarında 120 normotensif nullipar gebenin 32 'sinde takipte preeklampsi geliştiğini bildirdiler. 26 ile 36 gebelik haftası arasında tespit edilen plasma fibronektin seviyesinin normal gebe değerinin 2 SD üstünde tespiti preeklampsi gelişen 32 gebenin 31 'inde, gebelikleri normotensif sonlanan 88 gebenin ise 5 'inde gözlemlendi. Araştırmacılar preeklampsiyi belirlemede testin % 96 sensitivite ve % 94 spesifitesi olduğunu bildirdiler (123). Lockwood ve ark. 1990 yılında yaptıkları çalışmada ED müsbet fibronektin değerlerinin takiplerinde preeklampsi gelişen olgularda klinik preeklampsi bulguları oluşmadan önce kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğunu saptadılar(124).

Preeklampside klinik bulgular (hipertansiyon ve protein-
ürü) ileri dönemde ortaya çıkmaktadır.Klinik bulgular tespit edilmeden
önce de patoloji mevcuttur.Preeklampsiyi önceden belirlemek için kul-
lanılan testler genel bilgiler bölümünde anlatılmıştır.Fibronektinin
bu konudaki etkinliğinin bahsedilen testlerin hepsinden yüksek olduğu
saptanmıştır. Son yıllarda preeklampsinin oluşum mekanizmasıyla ilgili
görüşlerdeki gelişmeler ve düşük doz aspirin ve heparin ile yapılan
çalışmalarda elde edilen umut verici sonuçlar, hastalığın klinik bul-
gular oluşmadan belirlenmesinin önemini ortaya koymaktadır.Preeklampsi
gelişimi açısından risk taşıyan gebelerin takiplerinde plasma fi-
bronektin değerlerinin ölçümü preeklampsinin önceden belirlenmesinde
faydalı olacaktır.Plasma fibronektin değeri yüksek gebelerin tespiti,
bu gebelerin yakın takip edilmelerine ve son yıllarda üzerinde durulan
düşük doz aspirin ve kalsiyum desteklenmesi gibi profilaktik yöntemle-
rin denenmesine olanak sağlayacaktır.

SONUÇ

Çalışmamızda plasma AT III seviyesinin gebelik haftası ile değişikliğe uğramadığı ve normotensif kontrol grubu ile kronik hipertansiyon ve gebeliğe bağlı hipertansiyon grupları arasında anlamlı fark bulunmadığı gösterildi (yaklaşık 300 mg/lt). Preeklampsiyi önceden belirlemede ve hipertansif grupta gebeliğe bağlı hipertansiyon olgularının ayırımında AT III antijenitesine dayanan testlerin rolü olmadığı, aynı amaçlar için AT III aktivitesini ölçen testlerin yapılması gerektiği sonucuna varıldı. Plasma fibronektin değerinin ise gebeliğe bağlı hipertansiyon olgularında (499.82 ± 176.12 mg/lt) normotensif (317.49 ± 79.16 mg/lt) ve kronik hipertansif gruptaki değerlerden (303.15 ± 75.44 mg/lt) anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($P < 0.001$). Bu sonuç gebeliğe bağlı hipertansiyonda endotel hasarının önemli rolü olduğu görüşünü desteklemektedir. Fibronektinin hipertansif grupta gebeliğe bağlı hipertansiyonu belirlemede %60 sensitivite, %100 spesifite, %100 pozitif belirleyici değer ve %51.3 negatif belirleyici değeri olduğu saptandı. Bu veriler ışığı altında 2 SD'nun üstündeki plasma fibronektin değeri vakanın çok etkin biçimde gebeliğe bağlı hipertansiyon vakası olduğunu gösterirken, 2 SD'nun altındaki değerlerde ayırımında daha başarısız olmaktadır. Preeklampsiyi önceden belirlemede fibronektinin %90 sensitivite, %98.2 spesifite, %81.8 pozitif belirleyici değer ve %99 negatif belirleyici değeri olduğu ortaya kondu. Bu veriler fibronektinin bu konuda oldukça etkin bir yöntem olduğunu ortaya koymaktadır. Preeklampsi riski taşıyan gebelerin belirlenmesinde ve preeklampsi profilaksisi uygulanacak vakaların seçiminde plasma fibronektin ölçümünün değerli bir test olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR:

- 1 -Sibai BM :Preeclampsia-Eclampsia.Current Problems in Obstetrics, Gynecology and Fertility ,Vol 13, 1:6-45 , 1990.
- 2 -Sibai BM :Medical disorders in pregnancy,including hypertensive diseases.Current opinion in Obstetrics and Gynecology , 2:13-22 , 1990.
- 3 -Hughes E.C.(ed):Obstetric-Gynecologic Terminology. Philadelphia, FA Davis, 1972.
- 4 -Pritchard JA,MacDonald PC,Gant NF (eds):Hypertensive disorders in Pregnancy, in Williams Obstetrics seventeen edition, pp:525-561, Prentice-Hall Inc.,Connecticut,1985
- 5 -Davey DA,MacGillivray I :The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy.Am.J.Obstet.Gynecol 158:892-8, 1988.
- 6 -Sen C,Madazlı R,Erdinç S,Demirkıran F,Ocak V,Tolun N :Gebelik ve Hipertansiyonda Klinik Yönetim.Kadın Doğum dergisi (Baskıda)
- 7 -Mc Cartney P:Acute hypertensive disorders of pregnancy,classified by renal histology.Gynaecologia 167:214-220, 1969.
- 8 -Lindheimer MD.,Katz AI :Current Concepts,Hypertension in pregnancy: New England Journal of Medicine Vol 313,11:675-680, 1985.
- 9 -Chesley LC:Hypertensive Disorders in Pregnancy.New York:Appleton-Century-Crofts 628 pp, 1978.
- 10 -Taufield PA,Ales K,Resnick L,Druzın M,Gartner JM,Laragh JH :HYPOCALCIURI in preeclampsia, New England Journal of Medicine, 316:715-718, 1987.
- 11 -Entman SS, Richardson LD:Clinical applications of the altered iron kinetics of toxemia of pregnancy.Am.J.Obstet.Gynecol. 146:568-84, 1983.
- 12 -Entman SS,Kambam JR,Bradley CA, Cousar JB:Increased levels of carboxy hemoglobin and serum iron as an indication of increased red cell turnover in preeclampsia.Am.J.Obstet.Gynecol. 156:1169-73, 1987
- 13 -Sagen N,Haram K,Nilsen ST :Serum urate as a predictor of fetal outcome in severe preeclampsia.Acta Obstet.Gynecol.Scand. 63:71-5,1984.
- 14 -Oian P,Monrad HP,Maltau JM :Serum uric acid correlates with beta₂ microglobulin in preeclampsia.Acta Obstet.Gynecol. 152:1038-9, 1985.
- 15 -Weiner CP,Brandt J :Plasma Antithrombin III activity:An aid in the diagnosis of preeclampsia-eclampsia.Am.J.Obstet.Gynecol. 142:275-282 ,1982.
- 16 -Lieberman JR,Hagay ZJ,Mazor M,Wiznitzer A,Aharon M,Nathan I, Dvilansky A:Plasma antithrombin levels in preeclampsia and chronic hypertension.Int.J.Gynecol.Obstet. 27:21-24, 1988.
- 17 -Weenink GH,Treffers PE,Vign P,Smorenberg ME,Ten Cate JW. : Antithrombin III levels in preeclampsia correlate with maternal and fetal morbidity.Am.J.Obstet.Gynecol. 148:1092-1097,1984.
- 18 -Leonardi R,Oliva A,Anna RD,Mancusco A:Plasma fibronectin and gestosis. Clin.and Exper.-Hyper.in Pregnancy B7,189-197,1988.
- 19 -Thurnau GR,Morgan MA,Brubaker D,Romine M,Blackshaw C,Fishburne JJ:Plasma fibronectin levels in normal pregnancy and preeclampsia:A preliminary report.Int.J.Gynecol obstet. 25:441-444,1987.

- 20 -Eriksen HD,Hansen KP,Brocks V,Jensen BA:Plasma fibronectin concentration in normal pregnancy and preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 66:25-28, 1987.
- 21 -Rodgers GM,Taylor RN,Roberts JM:Preeclampsia is associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells. *Am.J. Obstet. Gynecol.* 159:908-914, 1988.
- 22 -Musci TJ,Roberts JM,Rodgers GM,Taylor RN:Mitogenic activity is increased in the sera of preeclamptic women prior to delivery. *Am. J. Obstet.Gynecol.* 159:1446-51, 1988.
- 23 -Taylor RN,Musci TJ,Kuhn RW,Roberts JM:Partial characterization of a novel growth factor from the blood of women with preeclampsia. *J. Clin.Endocrinol. Metab.* 70:1285, 1990.
- 24 -Sumnulu I,Ildeniz M,Ozel N:The incidence of pregnancy induced hypertension in southeast Turkey. *Int.J.Gynecol.Obstet.* 28- 3:211, 1989.
- 25 -Boran B,ökten S:Eklampside Fetal Maternal Mortalite. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni Cilt 21 sayı:1 sayfa:73-77*, 1989.
- 26 -Yıldırım A,Dölen I,Karacadağ O,Hassa H,özalp S,Sükrüoğlu A: 155 G.E.P.H'li olgunun değerlendirilmesi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni Cilt 19 sayı:2 sayfa:545-556*, 1987.
- 27 -Ferrazzni S,Caruso A,Carolis S,Martino IV,Mancuso S:Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. *Am.J. Obstet.Gynecol.* 162:366, 1990.
- 28 -American College of Obstetricians and Gynecologists Technical Bulletin #91, 1986.
- 29 -Nelson TR:A clinical study of preeclampsia. *J.Obstet.Gynecol. Br.EMP.* 62:48-57, 1955.
- 30 -Redman CWG,Jefferies M:Revised definition of preeclampsia. *Lancet* April 9,pp:809-812, 1988.
- 31 -MacGillivray I,Rose GA,Rowe D:Blood pressure survey in pregnancy *Clin.Sci* 37:395-8, 1969.
- 32 -Villar MA,Sibai BM:Clinical significance of elevated mean arterial blood pressure in second trimester and treshold increase in systolic or diastolic blood pressure during third trimester. *Am.J.Obstet Gynecol* 160:419-423, 1989.
- 33 -Sibai BM.:Pitfalls in diagnosis and management of preeclampsia *Am.J.Obstet.Gynecol.* 159:1-5,1988.
- 34 -Lindheimer MD,Katz AI:Preeclampsia :Pathophysiology,diagnosis and management. *Ann.Rev.Med.* 40:233-250, 1989.
- 35 -Romero R,Lockwood C,Oyarzun E,Hobbins JC:Toxemia:New concepts in an old disease. *Seminars in Perinatology Vol 12 No14 pp:302-323*, 1988.
- 36 -Wallenburg HCS:Prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Clin and Exper-Hyper in Pregnancy*, 87, 121-137, 1988.
- 37 -Brosens IA.:Morphological changes in the uteroplacental bed in pregnancy hypertension. *Clin Obstet Gynecol* 4:583-593, 1977.
- 38 -Pijnenborg R,Robertson WB,Brosens I :Review article:Trophoblast invasion and the establishment of haemochorial placentation in man and laboratory animals. *Placenta* 2:71,1981
- 39 -Robertson WB,KHong TY Brosens I et al.:The placental bed biopsy: Review from three European centers. *Am.J.Obstet.Gynecol* 155:401-412, 1986.
- 40 -Walsh SW:Physiology of low dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia. *Seminars in Perinatology Vol14 No:2,pp:152-170*, 1990.

- 41 -Robertson WB, Khong TY: Pathology of the uteroplacental bed. In Sharp F, Symonds EM eds. Hypertension in Pregnancy. Perinatology Press Ithaca NY, 101-113, 1987
- 42 -Fruska T, Morrassio L, Pecorelli S, Grigolato P, Gastaldi A: Histological features of uteroplacental vessels in normal and hypertensive patients in relation to birthweight. Br. J. Obstet. Gynaec. Vol 96, pp: 835-839, 1989.
- 43 -Cheslay LC: Plasma and red cell volumes during pregnancy. Am. J. Obstet Gynecol 112: 440-448, 1972.
- 44 -Sibai BM, Anderson GD, Spinnato JA et al: Plasma volume findings in patients with mild pregnancy induced hypertension. Am. J. Obstet. Gynecol 147: 16-19, 1983.
- 45 -Symonds EM.: The renin-angiotensin system in pregnancy induced hypertension, In Sharp F, Symonds EM (eds): Hypertension in Pregnancy. Ithaca, New York, Perinatology Press, pp 91-98, 1987.
- 46 -Broughton PF: The renin-angiotensin system in normal and hypertensive pregnancies, In Rubin PL (ed): Handbook of Hypertension, vol 10. Hypertension in pregnancy. Amsterdam, Elsevier Science BV, pp 118, 1988.
- 47 -Everett RB, Worley RJ, Mac Donald PC et al: Oral administration of theophylline to modify pressor response to angiotensin II in women with pregnancy induced hypertension. Am J. Obstet. Gynecol 132: 359-363, 1978.
- 48 -Walsh SW, Parisi VM: The role of arachidonic acid metabolites in preeclampsia. Semin Perinatol 10: 335-340, 1986
- 49 -Kelton JG, Hunter DJS., Neame PB: A platelet function defect in preeclampsia. Obstet Gynecol 65: 107-109, 1985.
- 50 -Stubbs TM, Lazarchick J, Van Dorsten JP: Evidence of accelerated platelet production and consumption in nonthrombocytopenic preeclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol 155: 263-265, 1986.
- 51 -Socol UL, Weiner CP, Louis G et al: Platelet activation in preeclampsia. Am J. Obstet. Gynecol 151: 494-497, 1985.
- 52 -Weiner CP: The role of serotonin in the genesis of hypertension in preeclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol 156: 885-888, 1987.
- 53 -Kobayashi T, Terao T: Preeclampsia as chronic disseminated intravascular coagulation. Gynecol Obstet Invest 24: 170-178, 1987.
- 54 -Boer K, Ten Cate JW, Sturk A, Borm JJJ, Treffers PE: Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol 160: 95-100, 1989.
- 55 -Saleh AA, Bottoms SF, Welch RA, Ali AM, Mariona FG, Mammen EF: Preeclampsia, delivery and the hemostatic system. Am. J. Obstet. Gynecol. 157: 331-6, 1987.
- 56 -Tanaş MG, Kanit H, Menteşoğlu S: Preklampsi ve Eklampside Koagulasyon Bozuklukları. Zeynep Kamil Tıp Bülteni Cilt: 21, Sayı: 4 1989.
- 57 -DeBoer K, Buller HR, Ten Cate JW, Treffers PE: Coagulation studies in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. British Journal of Obstetrics and Gynecol Vol 99, pp 42-47, 1991.
- 58 -Altınok AT, Kuyumcuoğlu U, Artuğ Z, Guzin K, Dayıcioğlu V.: HELLP sendromu. Zeynep Kamil Tıp Bülteni, Cilt 18, 4: 1055-58, 1986.
- 59 -Sibai BM: The HELLP syndrome: Much ado about nothing. Am. J. Obstet. Gynecol 162: 311-6, 1990.
- 60 -Roberts JM: Pregnancy related hypertension In: Creasy R.K., Resnik R eds, Maternal fetal medicine: Principles and practice. Philadelphia: WB Saunders, 1989.

- 61 -Roberts JM,Taylor RN,Munci TJ et al:Preeclampsia;An endothelial cell disorder.*Am.J.Obstet.Gynecol* 161:2000-4,1989.
- 62 -Gerlach H.,Esposito C.,Stern D:Modulation of endothelial hemostatic properties.*Annu.Rev.Med.* 41:15-24, 1990.
- 63 -Shanklin DR,SibaiBM :Ultrastructural aspects of preeclampsia, plasental bed and uterin boundary vessels.*Am.J.Obstet.Gynecol* 161:735- 741, 1989.
- 64 -TaylorRN,Heilbron DC,Roberts JM:Growth factor activity in the blood of women in whom preeclampsia develops is elevated early in pregnancy. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 163:1839-44, 1990.
- 65 -Hubel CA,Roberts JM,Taylor RNet al:Lipid Peroksidation in pregnancy.New perspectives on preeclampsia.*Am.J.Obstet.Gynecol* 161:1025-34, 1989.
- 66 -Rappaport VJ,Hirata G,Yap HK,Jordan SC:Anti-vasculer endothelial cell antibodies in severe preeclampsia. *Am.J.Obstet. Gynecol* 162:138-46, 1990.
- 67 -Bricker NS,Kircherbaum MA:The kidney in pregnancy:Toxemi.In *The kidney Diagnosis and Manangement* John Wiley and Sons, New York, PP 492-494, 1984.
- 68 -Seidman DS,Serr DM,Ben-Rafel:Renal and oculer manifestations of hypertensive diseases of pregnancy. *Obstetrical and Gynecological Survey* Vol 46 , 2:71-76, 1991.
- 69 -Petrucco DM,Thomson NM,Lawrence JR,Weldon MW:Immunofluorecent studies in renal biopsies in preeclampsia.*Br.Med. J.* 1:473, 1974
- 70 -Singh MM,MacGillivary I,Mahaffy RG:A study of the long term effects of preeclampsia on blood pressure and renal function.*J. Obstet.Gynecol Commonw.* 81:903,1974.
- 71 -Simanowitz MD,MacGregor WG,Hobbs JR:Proteinuri in preeclampsia. *J.Obstet.Gynecol.Commonw.*80:103,1973.
- 72 -Sibai BM,Spinnato JA,Watson DLet al:Eclampsia:Neurodiagnostic findings and future outcome.*Am.J.Obstet.Gynecol* 146:184-192,1985.
- 73 -Brown DEL,Purdy P.,Cunningham FG:Head computed tomographic scans in women with eclampsia.*Am,J,Obstet.Gynecol.* 159:915-920, 1988.
- 74 -Millez J.,Dahoun A.,Boudraa M.:Computed tomography of the brain in eclampsia.*Obstet Gynecol* 75:975-979, 1990.
- 75 -özgünen S,Alpay E,Sav A,Turhanoglu B:Preeklampside plasenta degişiklikleri.*Zeynep Kamil Tıp Bülteni. Cilt 21, Sayı:3 sayfa:523-530,1989.*
- 76 -Erhan Y,özercan R,Demirtaş E,Bilgin O:Preeklampside plasenta degişiklikleri.8. Ulusal Patoloji Kongresi Kasım 1988,Ankara.
- 77 -Sibai B.M.:Immunological aspects of preeclampsia.*Clinical Obstetrics and Gynecol.* Vol:34 1:27-34, 1991
- 78 -Moore MP,Carter NP,Redman CWG:Lymphocyte subsets in normal and preeclamptic pregnancies.*Br.J.Obstet.Gynecol* 90:326, 1983.
- 79 -Sridman V,Yang SL,Moaword A,Degroot LJ.:T-cell subsets in patients with preeclampsia.*Am.J.Obstet.Gynecol* 147:566, 1983.
- 80 -Bailey K,Herrod HC,Younger R,Shaver D:Functional aspects of T-lymphocyte subsets in pregnancy.*Obstet Gynecol* 66:211, 1985.
- 81 -Redman CWG,Bodmer WF,Bodmer JG,Beilin LJ:HLA antigens in severe preeclampsia .*Lancet* 2:245, 1987.
- 82 -Johnson N.,Moodley j,Hammond MG:Human leucocyt antigen status in African women with eclampsia.*Br.J.Obstet Gynecol* 95:877,1988.
- 83 -Kilpatrick DC,Gibson F,Liston WA,Livingston J:Association between susceptibility to preeclampsia within families and HLADR4 *Lancet* 2:1063 1989.
- 84 -Hoff C,Stevens RG,Menderhall H,Peterson RDA,Spinnato JA:Association between risk for preeclampsia and HLADR4.*Lancet* 1:660, 1990.

- 85 -Chesley L, Cooper D:Genetics of hypertension in pregnancy in the descendants of eclamptic women.Br J.Obstet.Gynecol. 93:898, 1986.
- 86 -Boyd PA,Lindenbaum RH,Redman C.Preeclampsia and trisomy 13:a possible association.Lancet 2:425,1987.
- 87 -Redman CWG:Immunology of the Placenta.Clinics in Obstet.Gynecol. Vol 13,3:469-499, 1986.
- 88 -Schiff E,Peleg E,Goldenberg M et al:The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to Prostacyclin in relatively high risk pregnancies.N.Eng.J.Med. 321:351 1989.
- 89 -Moutquin JM,Rainville C,Giroux L,et al:Aprospective study of blood pressure in pregnancy:Prediction of preeclampsia.Am.J. Obstet. Gynecol. 151:191-6,1985.
- 90 -O'Brien WF:Predicting preeclampsia. Obstet Gynecol.75:445, 1990.
- 91 -Dekker GA,Makowitz JW,Wallenburg HCS:Prediction of pregnancy induced hypertension disorders by anjiotensin II sensitivity and supine pressor test.Obstet Gynaec. Vol 97, pp 817-821, 1990
- 92 -Gant NF, Chand S, Werley RJ et al:A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension of pregnancy.Am J. Obstet.Gynecol. 120:1-6,1974.
- 93 -Fay RA,Bromham DR, Brooks JA, Gebski VJ:Platelets and uric acid in the prediction of preeclampsia.Am.J.Obstet.Gynecol. 152:1038- 9, 1985.
- 94 -Redman CWG,Bonnar J, Beilin I:Early platelet consumption in preeclampsia. Br.Med.J. 1:467-9,1978.
- 95 -Rodriguez MH,Masaki DI,Mestman J, Kumar D,Rude R:Calcium /creatinine ratio and microalbuminuria in the prediction of preeclampsia. Am.J.Obstet.Gynecol 159:1452-5,1988.
- 96 -Steel SA,Pearce JM,Chamberlain GV:Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation as a screening testfor severe preeclampsia with intra uterine growth retardation.Eur J.Obstet.Gynecol. Reprod. Biol. 28:279-87,1988.
- 97 -Adruini D,Rizzo G,Romanini C et al:Uteroplacental blood flow velocity waveforms as predictors of pregnancy induced hypertension.Eur.J.Obstet. Gynecol Reprod.Biol. 26:335-341,1987.
- 98 -Repke JT:Calcium,Magnesium,and zinc supplementation and perinatal outcome.Clinical Obstet.and Gynecol. Vol:34, 2:262-267, 1991
- 99 -Belizan JM, Villar j.:The relationship between calcium intake and edema-proteinuriaand hypertension gestosis:a hypothesis. Am.J.Clin. Nutr 33:2202, 1980.
- 100-Wallenburg HLS,Dekker GA,Makowitz JW.Low dose aspirin prevents pregnancy induced hypertension an preeclampsia in anjiotensin sensitive primigravida.Lancet 1:1, 1986.
- 101-Tüfekçi C.,Güzin K,Girit S, Bayırlı E,Yaltı S,Dişçi R:Düşük doz aspirinin gebeliğe bağlı hipertansiyonu önleme etkinliği. Jinekoloji ve Obstetrik dergisi Vol:4 , 4:240-244, 1990.
- 102-McParland P,Pearce JM,ChamberlainGVP.Dopler ultrasound and aspirin in recognition and prevention of pregnancy induced hypertension. Lancet 335(8705):1552, 1990.
- 103-ÖSer F,Sarıkamış B,Erel T,Madazlı R,Ocak V :Ağır preeklampsi ve eklampside tedavi ve sonuçları:73 olgunun analizi.Jinekoloji ve Obstetrik dergisi Vol:5, 2:90-94, 1991.
- 104-Comp P.C.:Control of coagulation reactions.In Williams WJ,Beutler E,Erslev AJ,Litchman MA (eds):Hematology fourth edition,McGraw-Hill Inc, pp:1307, 1991.
- 105-Vinazzer H:Alteration of AT III,Protein C and other natural inhibitors in atherosclerosis and thromboembolism.In Ulutin O.N.

- and Vinazzer H. (eds): Thrombosis and Hemorrhagic Diseases, Gozlem Printing and Publishing Co, Istanbul, pp:6, 1986.
- 106-Winter JH, French A, Ridley W et al: Familial antithrombin III deficiency. *Q.J. Med* 204:373-395, 1982.
- 107-Hock JA, Sturk A, TenCate JW, Lamping RJ, Berends F, Borm JJJ: Laboratory and clinical evaluation of an assay of thrombin-antithrombin III complexes in plasma. *Clin Chem* 34:2058-2062, 1988.
- 108-Reinthaller A, Edlmayr G, Tatra G: Thrombin-antithrombin III complex levels in normal pregnancy with hypertensive disorders and after delivery. *Br.J. Obstet. Gynecol.* 97:506-510, 1990.
- 109-Weenink GH, Treffers PE, Kahle LH, TenCate JW: Antithrombin III in normal pregnancy. *Thromb. Res.* 26:281, 1982.
- 110-Hayakawa M, Maki M: Coagulation-Fibrinolytic and Kinin-Forming Systems in Toxemia of Pregnancy. *Gynecol Obstet. Invest.* 26:181-190, 1988.
- 111-Weiner CP: The mechanism of reduced antitrombin III activity in women with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 72:847-849, 1988.
- 112-Mosher DF: Physiology of fibronectin. *Ann. Rev. Med.* ,35:561-75, 1984.
- 113-Peters JH, Ginsberg MH, Bohl BP, Sklar LA, Cochrane CG: Intravaskuler release of intact cellular fibronectin during oxidant-induced injury of the in vitro perfused rabbit lung. *J. Clin. Invest.*, vol:78, pp:1596-1603, 1986
- 114-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 leukocytes in vivo. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 138:167-174, 1988.
- 115-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.*, 113:586-97, 1989.
- 116-Gow L., Campbell DM, Ogston D: Blood levels of proteinase inhibitors in preeclampsia. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, Vol 90, pp:950-952, 1983.
- 117-Weiner CP, Kwaan HC, Xu C, Palil M, Burmeister L, Walter H: Antithrombin III activity in women with hypertension during pregnancy. Vol 65 No:3 pp:301-306, 1985.
- 118-Pignot S, Busine A: La fibronectine: marquer precoce de la preeclampsie. *J. Gynecol Obstet. Biol. Reprod.* 18:867-870, 1989.
- 119-Stubbs TM, Lazarchick J, Horger EO: Plasma fibronectin levels in preeclampsia: A possible biochemical marker for vascular endothelial damage. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 150:885-7, 1984.
- 120-Graninger W, Tatra G, Pirich K, Nasr F: Low antithrombin III and high plasma fibronectin in preeclampsia. *Europ. J. Obstet. Gynec. reprod. Biol.*, 19:223-229, 1985.
- 121-Saleh AA, Bottoms SF, Norman G, Farag A, Mammen EF: Hemostasis in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 71:719, 1988.
- 122-Lazarchick J, Stubbs T, Romein C, Van-Dorsten SP, Loadholt CB: Predictive value of fibronectin levels in normotensive gravid women destined to become preeclamptic. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 154:1050-2, 1986.
- 123-Ballegger V, Spitz B, Kieckens L, Moreau H, Assche AV, Collen D: Predictive value of increased plasma levels of fibronectin in gestational hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 161:432-6, 1989.
- 124-Lockwood CJ, Peters JH: Increased plasma levels of ED+ cellular fibronectin precede clinical signs of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 162:358-62, 1990.

KISALTMALAR

- AT III : Antitrombin III
- TAT : Trombin-Antitrombin III kompleksi
- ED + Fibronektin = ED1 fibronektin : Ekstra domain müsbet fibronektin veya ekstra domain 1 fibronektin
- RAAS : Renin-Angiotensin-Aldosteron sistemi
- PGI : Prostaglandin
- TXA2 : Tromboksan
- MAP : Mean arteriyel kan basıncı
- Ca : Kalsiyum
- IUGG : Intrauterin gelişme geriliği
- NST : Non stres test
- Kr.Hiper : Kronik hipertansiyon
- Geb.Hiper : Gebelik hipertansiyonu
- Geb.Ağır.Kr.Hiper. : Gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon
- SD : Standard deviasyon

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi