

**T.C**  
**HARRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**PREEKLAMPTİK VE EKLAMPTİK HASTALARDA YOĞUN  
BAKIMDA KALMA SÜRESİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Engin ÖZTÜRK**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Neşe Gül HİLALİ**

**ŞANLIURFA**

**2017**

**T.C**  
**HARRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**PREEKLAMPTİK VE EKLAMPTİK HASTALARDA YOĞUN  
BAKIMDA KALMA SÜRESİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Engin ÖZTÜRK**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Neşe Gül HİLALİ**

**ŞANLIURFA**

**2017**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim sürecinde emekleri olan, her türlü bilgi ve tecrübelerini aktaran sayın hocam Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Neşe Gül HİLALİ ve hocalarım Doç. Dr. M. Erdal SAK, Doç. Dr. Adnan İNCEBIYIK, Yrd. Doç. Dr. Hacer UYANIKOğLU, Yrd. Doç. Dr. A.Berkız TURP, Yrd. Doç. Dr. Sibel SAK ve Yrd. Doç. Dr. Mustafa DEMİR'e teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmalarım döneminde her türlü desteğini esirgemeyen, eğitim sürecinde gerek cerrahi gerekse insani donanımı ile bizlere öncülük eden tez hocam Doç. Dr. Neşe Gül HİLALİ' ye ve tez çalışmam döneminde bilgi ve birikiminden faydalandığım, her türlü desteğini aldığım Doç. Dr. Adnan İNCEBIYIK' a őükran duygularımı arz ederim.

Hastanemizde geçmişte ve bugün beraber çalıştığım, acı-tatlı pek çok şeyi paylaőtığımız tüm asistan arkadaşlarıma, tüm servis hemőirelerine ve çalışanlarına teőekkürlerimi sunarım.

Eğitimimde ve yetişmemde maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen varlıklarını hiçbir şeye değişmeyeceğim, her şart ve koşulda yanımda olan canım annem, babam, ablam ve kardeőim'e canımdan çok sevdiğim aileme minnetle teőekkürlerimi sunarım.

Her türlü desteği ile daima yanımda olan, hayat arkadaşım, çok değerli eşim, hayatımın anlamı Uzm. Dr. Emine Semra Küçük ÖZTÜRK'e ve sonradan aramıza katılan ve yaşama sevincimiz olan bir tanecik oğlum Erdem ÖZTÜRK'e teőekkürlerimi sunarım.

**Dr. ENGİN ÖZTÜRK**

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gebelik ve Hipertansiyon	3
2.1.1. Gestasyonel Hipertansiyon	3
2.1.2. Kronik Hipertansiyon	3
2.1.3. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi	4
2.1.4. Preeklampsi	5
2.1.5. Eklampsi	6
2.2. Preeklampsi Patofizyolojisi	6
2.2.1. Preeklampside Uteroplesantal Dolaşım	8
2.2.2. Preeklampside Kan Hacmi	11
2.2.3. Preeklampside Kan Basıncı	12
2.2.4. Preeklampside Kardiyak Output	13
2.2.5. Preeklampside Sistemik Periferel Direnç	14
2.3. Preeklampsi Oluşumunda Vasküler Trombofilik Mekanizmalar	14
2.3.1. Hiperhomosisteinemi ve Nedenleri	21
2.3.2. Hiperhomosisteinemi ve Etkileri	22
2.3.3. Hiperhomosisteinemi Tedavisine İlişkin Yaklaşımlar	23
2.4. Preeklampsi Risk Faktörleri	24
2.5. Preeklampsi Sınıflaması	24
2.5.1. Ağır Preeklampsi	24
2.6. Preeklampsi Öngörüsü	25
2.6.1. Kan Basıncı Ölçümü	25
2.6.2. Anjiyotensin İnfüzyon Testi	26
2.6.3. Roll Over Testi	26

2.6.4. Serum Ürik Asit Tayini	26
2.6.5. Fibronektin Düzeyi	27
2.6.6. Plasma Antitrombin III Düzey	27
2.6.7. İdrar Kalsiyum Ölçümü	27
2.6.8. Üriner Kallikrein Atılımı	27
2.6.9. Atrial Natriüretik Peptid Atılımı	28
2.6.10. Oksidatif Stres Marker Aktivitesi ve Düzeyi	28
2.6.11. İmmünolojik Faktörler	28
2.6.12. Plasental Peptidler	28
2.6.13. Homosistein	29
2.6.14. Doppler Ultrasonografi Kullanımı	29
2.7. Preeklampsinin Önlenmesi	30
2.7.1. Diyetin Düzenlenmesi	30
2.7.2. Düşük Doz Aspirin Kullanımı	31
2.7.3. Antioksidan Tedavi	31
2.8. Preeklampsinin Komplikasyonları	32
2.8.1. Fetal Komplikasyonlar	32
2.8.2. Maternal Komplikasyonlar	32
2.9. Preeklampsi Yönetimi	33
2.9.1. Temel Prensipler	33
2.9.2. Hafif Preeklampside Yönetim	33
2.9.3. İlaçlar	34
2.9.3.1. Antihipertansifler	34
2.9.3.2. Antikonvulsif İlaçlar	35
2.9.4. Ağır Preeklampside Yönetim	36
2.9.4.1. Sıvı Dengesinin Sağlanması	37
2.9.4.2. Antihipertansif Tedavi	37
2.9.4.3. Konvulzyon Proflaksisi	37
2.9.4.4. Kortikosteroid Uygulaması	37
2.9.4.5. Doğum Gerçekleştirilmesi	38
2.9.4.6. Ağır Preeklampside Agresif veya Konservatif Yaklaşım	38
2.9.5. Eklampsi Yönetimi	39
2.9.5.1. Maternal Vital Fonksiyonların Desteklenmesi	39
2.9.5.2. Konvulzyon Kontrolü	40

2.9.5.3. Hipertansiyonun Kontrol Altına Alınması	40
2.9.5.4. Sıvı Tedavisi	40
2.9.5.5. Maternal Hipoksinin Düzeltilmesi	40
2.9.5.6. Tetkikler	40
2.9.5.7. Doğum	41
3. MATERYAL VE METOD	42
3.1. Tartışma Ve Sonuçlar	43
4. TARTIŞMA ve SONUÇ	53
KAYNAKLAR	57



<b>Tablo-1:</b> Preeklampsi Tanı Kriterleri	5
<b>Tablo-2:</b> Antihipertansif İlaçlar	34
<b>Tablo 3:</b> Antikonvulsif İlaçlar	36
<b>Tablo-4:</b> Magnezyum Alan Gebelerin Takibi	36
<b>Tablo-5:</b> Konservatif yaklaşımda bulunulan ağır preeklamptik olgularda doğum Endikasyonlar	39
<b>Tablo-6:</b> Çalışmaya Dahil Edilen Hastalarımızın Demografik Verileri ile Laboratuvar Sonuçları	45
<b>Tablo-7:</b> Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Geçirilmiş Sezaryen ve Normal Spontan Vajinal Doğum Açısından Karşılaştırılması	48
<b>Tablo-8:</b> Çalışmaya Dahil Edilen Hasta Grubundaki Preeklampsi ve Eklampsi Dışındaki Ek Klinik Bulgu Olanlar ve Olmayanların Karşılaştırılması	49
<b>Tablo-9:</b> Çalışmaya Dahil Edilen Hastalarımızın Yoğun Bakımda Yatış Süresi ile Verilen Tedavi Süresinin İstatistiksel Oranları	50
<b>Tablo-10:</b> Çalışmaya Dahil Edilen Hastalarımızın Yoğun Bakımda Tedavi Şekli Olarak Perlinganit ve Esmolol+Perlinganit Alma Oranlarının Karşılaştırılması	50
<b>Tablo-11:</b> Çalışmaya Dahil Edilen Hastalarımızın Yoğun Bakımda Tedavi Şekli ve Yoğun Bakımda Kalma Gün Süreleri İstatistiksel Oranları	50
<b>Tablo-12:</b> Çalışmaya Dahil Edilen Hastalarımızın Yoğun Bakımda Tedavi Şekli ve Tedavi Süreleri İstatistiksel Oranları	51
<b>Tablo-13:</b> Tedavi Süresi ile Laboratuvar Sonuçları Arasındaki Korelasyon	51
<b>Tablo 14:</b> Tedavi Şekli ile Laboratuvar Sonuçları Arasındaki Korelasyon	53

<b>Grafik-1:</b> Yoğun Bakımda Kalma Süresi ile Ast-Alt Ortalamaları Arasındaki İlişki Grafiği	45
<b>Grafik-2:</b> Yoğun Bakımda Kalma Süresi İle Hastaların Yaş Ortalamaları Arasındaki İlişki Grafiği	46
<b>Grafik-3:</b> Yoğun Bakımda Kalma Süresi ile Hastaların Gebelik Sayısı Ortalamaları Arasındaki İlişki Grafiği	46
<b>Grafik-4:</b> Yoğun Bakımda Kalma Süresi İle Hastaların LDH Düzeyleri Ortalamaları Arasındaki İlişki Grafiği	47
<b>Grafik-5:</b> Yoğun Bakımda Kalma Süresi ile Hastaların Trombosit Düzeyi Ortalamaları Arasındaki İlişki Grafiği	47
<b>Grafik-6:</b> Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Geçirilmiş Sezaryen ve Normal Spontan Vajinal Doğum Sayı Grafiği	48
<b>Grafik-7:</b> Çalışmaya Dahil Edilen Hastalardan Ek Hastalığı Olanlarla Olmayanların Karşılaştırılma Grafiği	49



## KISALTMALAR

<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
<b>sFlt-1/sVEGFR-1</b>	: Solubl fms benzeri tirozin kinaz-1
<b>PIGF</b>	: Plasenta kökenli büyüme faktörü
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IUGG/IUGR</b>	: İntrauterin büyüme kısıtlılığı
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NOS</b>	: Nitrik oksit sentaz
<b>CTB</b>	: Sitotrofoblast
<b>STB</b>	: Sinsityotrofoblast
<b>DIC/DIK</b>	: Dissemine intravasküler kaogülasyon
<b>PIH</b>	: Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon
<b>ECM</b>	: Ekstraselüler matriks
<b>SVR</b>	: Sistemik vasküler rezistans
<b>VSM</b>	: Vasküler sitoplazma membranı
<b>PGI2</b>	: Prostaglandin
<b>TXA2</b>	: Tromboksan A2
<b>COX</b>	: Siklooksijenaz
<b>RAAS</b>	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
<b>PG</b>	: Prostaglandin
<b>HELLP</b>	: Hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı
<b>RES</b>	: Retikuloendotelyal sistem
<b>HLA</b>	: İnsan lökosit antijeni
<b>HPL</b>	: Human Plasental Laktojen
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>PCWP</b>	: Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı
<b>IV</b>	: İntravenöz
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>EC</b>	: Endotel hücresi
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktörü
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz

**ALT** : Alanin Aminotransferaz  
**LDH** : Laktat Dehidrogenaz  
**Ort** : Ortalama



## ÖZET

### **Kliniğimizde Preeklampsi ve Eklampsi Hastalarında Yoğun Bakımda Kalma Süresine Etki Eden Faktörlerin Araştırılması**

**Dr. Engin ÖZTÜRK**  
**Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi**

**Amaç:** Çalışmamızın amacı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde Ocak 2015 ve Ekim 2016 tarihleri arasında kliniğimizde yatmakta olan preeklampsi ve eklampsi hastalarından yoğun bakımda kalma süresinin araştırılmasıdır.

**Materyal ve Metod:** Ocak 2015 ve Ekim 2016 tarihleri arasında kliniğimizde yatmakta olan preeklampsi ve eklampsi hastalarından toplam 77 hastanın retrospektif olarak analizi yapıldı. Çalışma planımız hastanemiz etik kurulu tarafından incelenerek onaylandı. Hastanemiz elektronik kayıt sisteminden retrospektif olarak analiz yapılarak hastaların bilgilerine ulaşıldı.

Hasta dosyalarından preeklampsi ve eklampsi hastalarının klinik başvuru anındaki şikâyetleri, klinik muayene bulguları, ultrasonografi bulguları kaydedildi. Olguların demografik özellikleri (yaş, gravida, geçirilmiş cerrahi sayısı, gebelik haftası ), hasta epikrizinde klinik başvuru anındaki laboratuvar bulguları (hemoglobün, ast, alt, ldh, ggt, trombosit değerleri ), hastalardan alınan anamnez ve klinik ve sonografik muayeneye göre ek hastalık olup olmadığı (nöbet geçirme, dekolman plesanta, gestasyonel diyabetes mellitus), hastalara uygulanan tedavi şekli (tek başına perlinganit kullanımı, perlinganit tedavisine ek olarak esmolol kullanımı ) ve tedavi süresi (tek başına perlinganit kullanımının saat olarak süresi, perlinganit tedavisine ek olarak esmolol kullanımının saat olarak süresi ) retrospektif olarak kaydedildi. İstatistiksel çalışmalar için SPSS software programı kullanıldı. P değeri < 0.05 altında olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Hastalar yoğun bakımda verilen tedavi süresi ile yoğun bakımda total kalma süresi değerlendirilerek iki ayrı gruba ayrıldı. Tedavi süresinin hastanın yoğun bakımda kalma süresindeki etkisine göre gruplandırıldı. İstatistikleri çıkarılarak tablo tedavi süresi ile yoğun bakımda kalma süresi arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi. Hastalar yaş, gebelik sayısı, gebelik

haftası ve geçirilmiş sezaryen öyküleri açısından değerlendirildiğinde ise anlamlı bir fark bulunamadı. Çalışmaya alınan hasta grubunda mevcut olan ek hastalığa bağlı olarak yoğun bakımda kalma süresinin uzadığı görüldü.

**Sonuç:** Çalışmamızdan elde edilen veriler değerlendirildiğinde; kliniğimiz yoğun bakımında yatmakta olan preeklampsi ve eklampsi hastalarından yoğun bakımda kalma süresine etki eden faktörler açısından tedavi şekli ile uygulanan tedavi süresine bağlı olarak yoğun bakımda kalma süresinin anlamlı düzeyde uzadığı görülmüştür. Aynı zamanda hastada ek hastalık varlığı ve laboratuvar parametrelerinin(ast, alt, ldh, idrarda proteinüri düzeyi) de yükselmesine bağlı olarak yoğun bakımda kalma süresinin arttığı tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelime:** Preeklampsi, eklampsi, yoğun bakım, tedavi süresi, tedavi şekli, yoğun bakımda kalma süresi

## ABSTRACT

### Investigation of the Factors Affecting the Intensive Care Status of Preeclampsia and Eklampsi Patients in Our Clinic

Engin ÖZTÜRK, MD

Specialty Thesis, Department of Obstetrics and Gynecology

**Purpose:** The purpose of our study is to investigate the duration of intensive care from preeclampsia and eclampsia patients in our clinic between January 2015 and October 2016 in Harran University Medical Faculty Obstetrics and Gynecology Clinic.

**Materials and Methods:** A retrospective analysis of 77 patients from preeclampsia and eclampsia patients who lived in our clinic between January 2015 and October 2016 was performed. Our study plan was reviewed and approved by our hospital ethics committee. Patient information was obtained by retrospectively analyzing the patient's electronic record system.

Complaints, clinical examination findings, ultrasonography findings of patients with preeclampsia and eclampsia were recorded from patient files. The demographic characteristics of the cases (age, gravida, number of previous surgeries, gestational week), laboratory findings (hemoglobin, ast, alt, ldh, ggt, platelet values) at the time of the clinical presentation in the patient epicrisis, anamnesis from the patients and clinical and sonographic examination (Paroxysm, gestational diabetes mellitus, ablatio plasenta), disease-treated treatment (alone perlinganide treatment, esmolol treatment in addition to perling- nite treatment), and duration of treatment (time per hour of perling- nite treatment alone, esmolol treatment in addition to perling- Duration) were recorded retrospectively. SPSS sotware program was used for statistical studies.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

**Findings:** Patients were divided into two groups by evaluating the duration of treatment in intensive care unit and total stay in intensive care unit. The duration of treatment was grouped according to the effect of the patient during intensive care. Statistical analysis revealed that there was a significant relationship between the duration of the treatment and the duration of intensive care. When the patients were assessed in terms of age, number of pregnancies, gestational week,

and previous cesarean section stories, no significant difference was found. There was a prolonged period of intensive care due to the additional disease present in the study group.

**Results:** When evaluating the data obtained from our study; The duration of intensive care unit was found to be significantly longer, depending on the duration of treatment with the type of treatment in terms of factors affecting the duration of intensive care from preeclampsia and eclampsia patients in our clinic. It has also been found that the duration of intensive care is increased due to the increase in the presence of additional disease in the patient and laboratory parameters (ast, alt, ldh, urinary proteinuria)

**Key words:** Preeclampsia, eclampsia, intensive care, duration of treatment, type of treatment, duration of intensive care

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gebelik fizyolojik bir olaydır. Bununla beraber gebelikte bazı hastalıklar ortaya çıkabilir ve bu hastalıklar hem anne hem de fetusta olumsuz etkilere yol açar. Preeklampsi de bu hastalıklar içinde önemli bir yer tutar.

Preeklampsi obstetrimin çözüme kavuşmamış önemli problemlerinden biridir. Preeklampsi özellikle doğum öncesi bakım hizmetlerinden yeterince faydalanamayan bölgelerde sık görülmektedir ve maternal ölüm sebepleri arasında önemli bir yer kaplamaktadır (1).

Tüm gebeliklerin %5-10'u hipertansiyon ile komplike olur (2). Preeklampsi için yüksek risk grubunu; primigravid, çok genç veya ileri yaş, diabetes mellitus veya hipertansiyon gibi sistemik hastalıklardan birine sahip olma ve önceki gebeliklerde preeklampsi veya ailede preeklampsi öyküsünün bulunması oluşturmaktadır (3).

Preeklampsi; gebelikte komplikasyon yapan, maternal morbidite ve mortaliteyi artıran, etyolojisi tam olarak netleştirilememiş önemli bir sorundur. Damar endotel hasarı ile endotelial vazospazmın preeklampsi patofizyolojisinde önemli bir rol aldığı düşünülmektedir. Chesley preeklampsiyi ilk tanımlayan kişidir.

Etyolojisi tam olarak aydınlatılmadığı için günümüzde etkili primer korunma mümkün görünmemektedir. Son onyılda yapılan araştırmalar, preeklampsi için bazı major risk faktörlerini belirlemiştir. Bu risk faktörlerinin manipülasyonu, preeklampsi sıklığını azaltabilir (4). Perinatal, neonatal ve maternal morbidite ve mortaliteyi artıran preeklampsinin önlenmesi, perinatal ve maternal sonuçları iyileştirebilir. Bu nedenle preeklampsinin erken saptanması uygun koruyucu önlemlerin alınmasına yardımcı olur (5). Preeklampsinin öngörülebilmesi hatta erken teşhisi için yeni tanı yöntemleri geliştirilmesi, patofizyolojik bozuklukların düzeltilmesi için yeni tedavi metodları bulunması gerekmektedir (6).

Endotel disfonksiyonu ile seyreden okluziv vasküler hastalıklar ve aterosklerozis gibi durumlarda, tronbofilik faktörlerin yüksek bulunduğu bildirilmiştir (7). Preeklampsi patofizyolojisinde endotel hasarının önemli rol oynaması nedeniyle, son zamanlarda homosistein ile preeklampsi ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, artmış

homosistein düzeyi ile preeklamps riskinin arttığı ve preeklamptik gebelerde plazma homosistein düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (8).

Welch ve Loscalzo (1998), homosisteinin endotel hücre hasarı ve trombüs formasyonu oluşturarak vasküler etkilere neden olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca B6 vitamini, B12 vitamini ve folik asit alımıyla trombofilik faktörlerin plazma konsantrasyonunun düştüğünü ve bunların erken gebelikte kullanılmasıyla, preeklamps riskinin azaltılabileceğini ifade etmişlerdir (9).

Preeklamps ve eklamps gebelikte görülme insidansının son yıllarda artması ve bu hastaların aldıkları tedaviler nedeniyle uzun süre yoğun bakımda tedavi görmeleri gerekmektedir. Özellikle verilen magnezyum sülfat tedavisinin etkileri göz önüne alındığında yoğun bakımda takip ve tedavi bu hastalar için en uygun tedavi yeridir.

Biz de çalışmamızda preeklamps ve eklamps hastalarını baz alarak bu hastaların yoğun bakımda kalma sürelerine etki eden faktörleri araştırmak istedik.



## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Gebelik ve Hipertansiyon**

WHO tarafından 7 ülkede gerçekleştirilmiş bir çalışmada gebelerde diastolik hipertansiyona %5-33, proteinüriye %0.9 -21, ödeme %1- 38 gibi çok farklı oranlarda rastlanılmıştır (10).

Gebelikte hipertansiyon konusunda terminolojik farklılıklar ve karışıklıklar olması üzerine National High Blood Pressure Education Program Working Group 2000 (Working Grup) gebelerde görülen hipertansiyonu 5 gruba ayırmışken (11) 2013 yılında the American College Of Obstetricians and Gynecologists 4 gruba ayırmıştır.

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

#### **2.1.1. Gestasyonel Hipertansiyon**

Önceden gebeliğe bağlı indüklenen hipertansiyon veya geçici hipertansiyon olarak adlandırılıyordu. Gestasyonel hipertansiyon tanısı için kan basıncı 140/90 mmHg ya da daha fazla değere ilk defa gebelik sırasında yükselmiş olmalı, proteinüri eşlik etmemeli, ve postpartum 12. haftaya kadar kan basınç değerlerinin normal eşiğine dönmesi gerekir. Bu yüzden gestasyonel hipertansiyon tanısının konması doğumdan sonra mümkün olur.

Preeklampsinin semptomları arasında baş ağrısı, trombositopeni, epigastrik hassasiyet gibi bulgular da bulunabilir. Bu bulgular eşlik ederse hastada preeklampsi gelişme riski daha yüksektir (9).

#### **2.1.2. Kronik Hipertansiyon**

Kronik hipertansiyon tanısı koyabilmek için;

1. Gebelikten önceki süreçte kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde olması,
2. 20. gebelik haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde ölçülmesi (gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda)
3. Postpartum 12. hafta sonrasında da kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde devam etmesi gerekmektedir (9).

Kronik hipertansiyon multigravid, obez, 30 yaş üzeri, multiple organ patolojileri (diabet, renal hastalık, SLE, v.b.) olan hasta grubunda daha siktir. Etyolojisi multifaktöriyel olmasına rağmen çoğunlukla hipertansiyon sebebi bilinmemektedir (esansiyel hipertansiyon). Hipertansiyon zemininde ailevi öykü de mevcuttur. Hastada gebelik olsun veya olmasın kronik hipertansiyon ventriküler hipertrofi ve buna bağlı kardiyak yetmezlik, serebrovasküler olay ve renak hasara neden olur ve önemli bir morbidite nedenlerindedir (9). Gebelikte kronik hipertansiyonu olan kadınlarda süperempoze preeklampsi, dekolman plasenta, fetal gelişme geriliği ve prematürite riski artmıştır (12).

Eğer hasta daha önce 20. haftaya kadar vizite görülmemişse kronik hipertansiyon tanısı koymak daha zorlaşır. Kan basıncı gebelikte özellikle 2.trimester ve 3.trimester başlarında düşmekte ve daha sonra tekrar yükselmektedir. Bu yüzden preeklampsi ve kronik hipertansiyonda ayırım tam olarak yapılamaz. Ancak postpartum hipertansiyonun devam etmesi ile ayırıcı tanı yapılabilir.

### **2.1.3. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi**

Kronik hipertansiyon tanısı almış gebede 20. gebelik haftasından sonra kan basıncının artması ve buna proteinüri ve end organ hasarının eklenmesi ile oluşur. Kronik hipertansif bir gebede preeklampsi oluşması, gebe için önemli risklerdendir. Kronik hipertansif gebelerin %25 ve daha fazlasında süperempoze preeklampsi görülür (13). Ayrıca bu hastalarda ablasyo plasenta riski de artmıştır (13).

Kronik hipertansiyonlu gebelerde tipik olarak 24. gebelik haftasından sonra daha da kötüleşir ve kronik hipertansiyon olmadan preeklampsi gelişen gebelere göre klinik daha kötü seyreder (9). Ayrıca kronik hipertansiyon zemininde oluşan preeklampsiye bağlı intrauterin fetal gelişme geriliği ihtimali normalden fazladır (9).

#### 2.1.4. Preeklampsi

Preeklampsi gebeliğe özgü, endotel disfonksiyonu ve vazospazma sekonder azalmış organ perfüzyonu ile seyreden bir durumdur. Chesley (1985), proteinürinin preeklampsinin önemli bir bulgusu olduğunu tanımlamıştır (9). 2013 yılında the American College Of Obstetricaians and Gynecologists tarafından yayınlanan son çalışmalara göre ise proteinüri tanı kriterlerinden çıkarılmış olup preeklampsinin takibinde esas alınan bir kriterdir.

**Tablo-1:** Preeklampsi Tanı Kriterleri (14)

-20 gebelik haftasından sonra daha önce normal kan basıncı ölçüleri olan kadında sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri ve/veya diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde ölçülmesi ve bu yüksek tansiyon değerlerine proteinüri ve/veya end organ hasarının eşlik etmesi; postpartum en geç 12 hafta içinde tansiyonun normal değerlere dönmesi
--

Daha önceleri sistolik kan basıncının 30 mmHg, diastolik kan basıncının 15 mmHg ve üzerinde artışı preeklampsi tanısında kullanılan bir kriterdi. Ancak Levine ve ark. (2000) bu değerlerin sonuçlar üzerinde etkili bir prognostik faktör olmadığını göstermişlerdir (15). Bunun üzerine Working Grup bu değerleri preeklampsi tanı kriterlerinden çıkarmış, ancak bu kadınların daha yakın takibini önermiştir (11).

Kan basıncında meydana gelen anlık değişimler ve ikinci trimesterde basıncın düşüp sonradan yükselmesi, kronik hipertansif gebelerin yüksek olasılıkla preeklampitik olarak değerlendirilmesine yol açabilir (9).

Preeklampside hipertansiyon, olguların erken ve kesin bulgusudur. Working Grup'a göre diastolik kan basıncı sesin kaybolduğu değerdir (Korotkof faz 5). Yanlış ölçümleri önlemek için uygun kaf kullanılmalıdır (üst kol çevresinin 1.5 katı). Kan basıncı hastanın 10 dakika veya daha fazla dinlenmesini takiben oturur pozisyonda alınmalıdır. Kan basıncı ölçümünden 30 dakika öncesine kadar, sigara veya kahve içilmemiş olmalıdır (11).

Proteinüri glomerüler hasara ait bir göstergedir. Proteinüri dipstik veya sülfosalisilik asit ile ölçülmektedir. 24 saatlik idrarda 300 mg ve üstü protein saptanması, 6 saatlik veya daha fazla ara ile alınan en az 2 idrar örneğinde 1+'den fazla proteinüri olması patolojik proteinüri tanısı için yeterlidir (14). Yapılan çalışmalarda dipstik ile tespit edilen protein düzeyi ve 24 saatlik idrardaki protein miktarı arasında zayıf bir korelasyon vardır. O yüzden 24 saatlik idrarda protein miktarı proteinüri için ana belirleyici test olmalıdır (11). Preeklampsi zaman zaman renal damarlardaki spazm ile karakterize bir durum olup farklı idrar örneklerine ait testlerde değişen miktarlarda protein düzeyi ölçülür. İdrardaki protein miktarı hematüri, bakteri, ve amnion sıvısı kontaminasyonuna bağlı değişebilir. Dansitenin 1010 altında ya da 1030 üstünde olması, pH'nın 8 üzerinde olması, egzersiz ve postür de proteinüri miktarı üzerinde etkilidir (16). İdrar proteinin kreatine oranı 0.3 den büyükse bu da preeklampsi açısından anlamlıdır.

Ödem, serum kolloid onkotik basıncının düşmesi ve kapiller permeabilitenin artması sonucu meydana gelir (17). Preeklampstik hastalarda, hem proteinüri hem de vasküler endotel hasarı ile permeabilite artışı ve ödem oluşur. Bazı çalışmalarda hafif ve orta derecede ödemin %80 oranında görüldüğünün gösterilmesi, ödemin tanındaki yerinin sorgulanmasına neden olmuştur (18). Ödem, birçok normal gebe kadında görüldüğü için günümüzde tanısal kriter olmaktan çıkmıştır (9).

### **2.1.5. Eklampsi**

Preeklampstik hasyada yeni başlangıçlı grand mal konvülsiyonların ortaya çıkması eklampsi olarak ele alınır (14). Doğumdan 48-72 saat sonra hastada ilk defa görülen grand mal konvülsiyonda tanı büyük olasılıkla eklampsidir. Konvülsiyon ve komanın başka nedenleri dışlanmalıdır. Önceki iki dekatta görülme sıklığı 1/700 iken günümüzde insidansı 1/2000-3250 arasındadır (9).

Eklampside konvülsiyonlar tonik- klonik tiptedir ve doğumdan önce, doğum sırasında ve doğumdan sonra görülebilir. Konvülsiyonlar en çok doğumdan 48 saat sonra ve nulliplarlarda görülmesine rağmen postpartum 10.güne kadar görülebilir (9). Eklampside mortalite oranı %14 civarında iken günümüzde azalmıştır. Mattar ve Sibai (2000), 399 eklampstik hastayı değerlendirmiş ve major komplikasyonları; %10 dekolman plasenta, %7 nörolojik defekt, %7 aspirasyon pnömonisi, %5 pulmoner ödem, %4 kardiovasküler arrest, %4 akut böbrek yetmezliği, %1 maternal ölüm olarak tespit etmişlerdir (9).

## 2.2. Preeklampsi Patofizyolojisi

Preeklampsi patofizyolojisi, net olarak aydınlatılamamıştır. Patofizyolojisiyle ilgili olarak J.Whitridge Williams (1903), hastalığın kanda dolaşan zehirli bir maddeye bağlı olduğunu ve bu maddenin çeşitli organların küçük damarlarında tromboza yol açarak, organlarda dejeneratif nekrozla sonuçlanan bir patolojiye yol açtığını ileri sürmüştür (9).

Preeklampsi-eklampsi patofizyolojisinin temeli vasospazmdır. Bu görüş ilk kez Valhard (1918) tarafından öne sürülmüş ve Hinselmann (1924), Landesman ve ark.(1954) bunu doğrulayan gözlemler yapmışlardır (9). Günümüzde, damar endotel hasarı ve vazospazmın preeklampsi patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Vazospazm ile kan akımına gelişen direnç ve arteriyel basınçta artış oluşur. Damar endotelyel hasar ve vazospazm oluşumunda artmış presör cevap, prostoglandinler, NO, endotelin, vasküler büyüme faktörü, genetik alt yapı, immünolojik faktör, inflamatuvar faktör ve sonuç olarak endotelyal hücrede oluşan aktivasyon ile yakın ilişki vardır (14).

Gebelikte birçok fizyolojik olay meydana gelir. Özellikle kardiyak değişikliklere bağlı gebe kadınların kan volümü ve kardiyak debisinde artış olur. Arteriollerde dilatasyon meydana gelerek varolan periferdeki direnç gebelik başlangıcından itibaren azalmaya başlar. Bu bağlı gebelikte arteriyel basınçta minimal düşme meydana gelir (19).

Gebelikte maternal allojenik fetal greftle uyum sağlanabilmesi için immünolojik faktörler aracılı birtakım immünolojik fonksiyonlarda baskılanma ile ilişkili olduğu düşünülüyor. Gebelikte meydana gelen fizyolojik değişiklikler, fetüsün annenin dokusuyla karşılaşır karşılaşmaz oluşması da buna bağlıdır. İmmünolojik gelişen değişiklikler sistemik dolaşımda da, uteroplasental kan akımında da değişikliklerin oluşmasına sebep olur (9).

Uterus kan akımı, asıl olarak uterin arter ile sağlanır. Uterin arter dalları, uterus etrafını sararak uterus çevresinde dairesel olarak dolaşan arkuat arterlere dönüşür. Arkuat arterler de radial arterlere dönüşerek myometriyumun 1/3 dış kısmına dik açı ile girerler. Bu damarlar, bazal ve spiral arterlere dönüşerek myometriyum ile gebelik süresince plasentanın desidua tabakasını ve intervillöz mesafesini beslerler (20).

Gebelikte, fetus ve plasentanın oksijen ve besin ihtiyacının karşılanması için uterin kan akımı 10 kat artar. Bunun oluşabilmesi için spiral arterlerin fizyolojik değişimi gereklidir. Spiral arterlerin uteroplazental arterlere dönüşümü, fizyolojik değişiklik olarak adlandırılmaktadır. Bu değişim iki aşamada meydana gelir. Birinci trofoblastik dalga invazyonu; 1.trimesterde spiral arterlerin desidual segmentlerini, ikinci trofoblastik dalga invazyonu ise 2. trimesterde spiral arterlerin myometrial segmentlerini değiştirmektedir (20). Bunun sonucunda spiral arterlerin çapı 15-20 mikrondan 300-500 mikrona çıkmakta, intervillöz mesafede akım direnci azaltılarak yüksek akımlı hale gelmekte ve fetomaternal alışveriş artırılmaktadır. Brosens ve ark. mikroskopik olarak plasental yatak biyopsisi ile yaptıkları çalışmada, spiral arterlerin sitotrofoblastik hücrelerce istila edildiğini ve bu arterlerde lümenin dilate olarak mürsküler dokunun tamamen kaybolduğu endotelyal tabakada mural trombüs ve fibrinoid depolanmanın olmadığını göstermişlerdir (20). Preeklampside meydana gelen bu fizyolojik olaylar sadece arterin desiduada seyreden kısmında oluşur. Myometrium içindeki damarların invazyonu ve dilatasyonu oluşamaz. Bu yüzden gebeliğin ilerleyen dönemlerinde fetoplazental kan akımında artış olmaz ve preeklampitik gebelerde görülen fetal gelişme geriliği oluşur (21-23). Normal gebeler infüze edilen vazopresörlerden kolay etkilenmez. Preeklampitik gebelerin presörlere, özellikle anjiyotensine karşı artmış vasküler duyarlılık gösterdiği gösterilmiştir (9). Yine Cunningham ve ark.(1975), Gant ve ark. (1974) körelmiş presör cevap gelişiminde prostoglandin ve benzeri maddelerin vasküler endotelyal sentezi ile ilişkili olduğunu düşündüren çalışmalar yapmışlardır (9).

### **2.2.1. Preeklampside Uteroplazental Dolaşım**

Gebelikte fetal allogreftin maternal doku ile etkileşmesi sonucu, genel olarak tüm kadriyovasküler sistemde, lokal olarak da uteroplazental yatakta fizyolojik değişiklikler oluşur. İlk trimesterde plasentasyonla birlikte anne ile embryo arasında karşılıklı immunolojik tolerans gelişmesi ile sistemik ve lokal olarak da uteroplazental yatakta yapısal değişiklikler oluşur. Bu yapısal değişiklikler, spiral arteriollerde trofoblastların endovasküler invazyonu ile oluşur ve uteroplazental yatağı düşük rezistanslı, düşük basınçlı ve yüksek akımlı hale getirir. Gebe olmayan bir uterusun spiral arteriollerinin uteroplazental artere dönüşmesini 1967'de Brosens fizyolojik bir değişiklik olarak tanımlamıştır.

Normal gebelikteki bu trofoblastların indüklediği vasküler değişiklikler myometriyal tabakanın iç 1/3'ünde yer alan spiral arteriollerde de meydana gelir. Spiral arteriollerin endotelyal trofoblast migrasyonu 2 evrede oluşur. İlk trimesterde yalnızca desidual

segmentteki endovasküler invazyon, ikinci trimesterde ise iç myometriyal tabakaya endovasküler invazyon gerçekleşir. Spiral arteriollerin trofoblastlarca invazyonu sonucu damar duvarında müsküler ve elastik komponent kaybı olur ve bu da yukarıda bahsedilen düşük rezistans, düşük basınç ve yüksek akıma neden olur. Preeklampside ise spiral arterlerde meydana gelen fizyolojik değişiklikler, bu arterlerin desidual bölümleri için geçerlidir. Myometriyal segmentler anatomik olarak sağlam kalır ve dilate olmazlar. Spiral arterlere adrenerjik sinir iletimi sağlam kalır. Plasental yataktaki spiral arterlerin 1/3'ten 1/2' sine kadar olan kısmı, endovasküler trofoblast göçünün tamamen kaybını belirten trofoblastın invazyonu sonrası tamamen endovasküler alandan kaçarlar. Böylece, spiral arterlerdeki fizyolojik değişmelerle birlikte uteroplazental arter sayısı azalır.

Normal gebeliklerde intraluminal sitotrofoblast, trofoblast hücrelerinin damar duvarına dahil olamamasından dolayı geç gebelik haftalarında görülmez. Fakat spiral arterlerdeki intraluminal sitotrofoblast, preeklampside ve IUGR'de görünmeye devam eder. Ayrıca birçok damar fibrinoid materyalle tıkalıdır ve bitişik köpük hücre invazyonu (aterom) görülür. Akut ateros, damar duvarının fibrinoid nekrozu, lipid yüklü makrofaj (foam cell) birikimi ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Preeklampside akut ateroza bağlı tromboz, plasental enfarkta neden olur. Preeklamptik gebelerde spiral arterlerin intramyometriyal bölümlerinden alınan biyopsilerde patolojik bir değişiklik olarak multinükleer dev hücreler görülmektedir. Spiral arterlerde ateroskleroz gelişimi, lipoprotein (a) ile ilişkili bulunmuştur. Aynı patolojik vasküler değişiklikler gebeliklerinde IUGR'si olan normotansif kişilerde de görülebildiğinden, bunlar preeklampsiye spesifik değildir.

Uteroplazental yetmezliğin patogenezinde anjiyogenik büyüme faktörlerinin muhtemel rolleri pek çok kez çalışılmıştır. Desidual makrofajlar tarafından VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) üretimi ile intermediate ve ekstravillöz trofoblastlardaki flt (fms-like tirozin kinaz) reseptör varlığı sonucunda makrofajlar ile T ve B hücre reseptörleri tarafından büyüme faktörlerinin ekspresyonu, preeklampsi ve IUGR'deki ekstravillöz trofoblast invazyonunun engellenmesinden sorumlu tutulmuştur. Bilindiği üzere VEGF, anjiyogenezin uyarılmasında anahtar role sahip endotele özgün bir mitojendir, aynı zamanda preeklampside düzeylerinin azaldığı gösterilmiş olan nitrik oksit ve prostasiklin adlı sinyal moleküllerinin üretimini uyararak vazodilatasyona neden olur. Faaliyetleri, yüksek afiniteli reseptör tirozin kinazlarla olan etkileşimleri ile kontrol edilir. Bunlardan biri de flt-1 olup sadece vasküler endotel yüzeyinde tanımlanır; endojen bir protein olan sFlt-1 (VEGF reseptörü-1 olarak da bilinir.)'e

dönüştükten sonra hücre zarına yapışamaz ve maternal kana salıverilir. Dolaşımında VEGF'ye bağlanıp onun endojen reseptörlerle etkileşmesini önler; sFlt-1 ayrıca VEGF ailesinin bir üyesi olan ve esas olarak plasentada yapılan plasental büyüme faktörüne (PlGF) bağlanır ve etkilerini antagonize eder. Genetik yapıları modifiye edilerek renal VEGF üretimi % 50 oranında azaltılan farelerde glomerüler endotelyoz ve proteinüri gözlenmiştir. sFlt-1 preeklampitik kadınların plasenta ve kanlarında normal gebelere göre daha yüksek miktarlarda bulunmaktadır. Hipertansiyon ve proteinüri oluşmadan 5 hafta kadar önce sFlt-1 düzeylerinin arttığı ortaya konmuştur. Normal gebeliklerde 35.haftadan doğuma kadar olan dönemde sFlt-1 düzeylerinde belirgin bir artış olsa da preeklampitik gebelerde söz konusu artış 20.gebelik haftasından sonra olmaktadır. Her iki grupta da doğumdan sonra sFlt-1 düzeyleri hızlı bir şekilde düşmekte olup, bu da enzimin büyük oranda plasenta kökenli olduğuna işaret etmektedir.

sFlt-1 düzeyleri, preeklampitik gebelerde proteinürinin şiddeti ile de doğrudan ilişkili bulunmuştur. Bir adenoviral vektör kullanılarak sFlt-1 geninin gebe farelere transfer edilmesi, preeklampsinin klasik patolojik renal lezyonu olan glomerüler endotelyoza yol açmakta ve söz konusu farelerde hipertansiyon ve proteinüri gelişmektedir. Bu verilerden yola çıkarak; artmış sFlt-1 düzeylerinin, VEGF ve PlGF'ü nötralize ederek preeklampsideki maternal sendromun patogenezinde nedensel bir rol oynayabileceği söylenebilir. Burada kısaca PlGF'den de söz etmek gerekirse, VEGF ailesinden plasentaya spesifik bir anjiyogenetik faktör olduğu ve sFlt-1'e zıt olarak preeklampsinin başlangıcından 9-11 hafta önce azalmaya başladığı, hipertansiyon ve proteinüri gelişiminden 5 hafta kadar önce belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir.

Adezyon molekülleri hakkında artan ilgi, yeni araştırma alanları açmıştır. Hücre göçü extrasellüler matriks proteinlerinin (ECM) adezyonuna bağlıdır. Adezyonu sağlamaya ek olarak ECM proteinlerinin spesifik transmembran reseptörlerine bağlanması, hücre büyüme ve farklılaşmasını etkiler. İmplantasyon sırasındaki trofoblast davranışları, aynı zamanda desidual ECM proteinleri tarafından da etkilenir. Hücreler ECM proteinlerine adezyon molekülleri adı verilen uygun yüzey reseptörleri ile bağlanırlar. Adezyon moleküllerinin 4 majör ailesi; integrinler, kaderinler, immunoglobulin süperailisi ve selektinlerdir. E-kaderinler, sitotrofoblastın (CTB) sinsityotrofoblasta (STB) differansiasyonu ile ilgiliyken integrinler ECM adezyonunda görev alırlar. İntegrinler, alfa ve beta subünitlerin non kovalent olarak bağlanmış olduğu transmembran glikoproteinlerdir. Halen 15 alfa ve 8 beta subüniti



bilinmektedir. İntegrinin bağ özelliği değişik alfa ve beta subünitleri ile belirlenmektedir. Örneğin alfa-1beta-1 ve alfa-6 beta-4, laminin için reseptör iken alfa-5beta-1, alfa-4beta-1, alfa-4beta-7 fibronektine bağlanır. Ayrıca değişik hücre tiplerinde aynı integrin değişik ligandlara bağlanır. Bu da integrin spesifitesinin göstergesidir. Trofoblastlar fibronektin ile örtülü yüzeyler üzerinde çok iyi bir yayılma ve göç gösterir ve bu, onların multinükleer dev hücreler oluşturmak üzere füzyonunu kolaylaştırır. Trofoblastların invazif ve migratuar davranışlarının temelinde integrinlerin durumundaki değişiklik etkin rol oynamaktadır. Preeklampitik hastaların plasental yataklarındaki trofoblastlar, beta-4'leri baskılayıp alfa-6 alt biriminden alfa-5 ve alfa-1 alt biriminin yerine geçmede başarısız kalırlar.

Pijnenborg ve arkadaşları(24), preeklampitik hastalarda trofoblastların fibronektin ve vitronektin üzerine bağlanmalarında azalma gözlemişlerdir. Bu durum trofoblastların integrinlerle olan ilişkilerindeki farklılığı yansıtır. Aksine Divers ve arkadaşları (25) normal ve preeklampitik gebelerde fark görmemişlerdir. İnvazif CTB tarafından anormal integrin değişimi, primer bir özellik değildir. Alternatif açıklamalar; trofoblastlar ve desidual lenfatik hücreler arasındaki anormal ilişki veya sadece hipoksidir.

### **2.2.2. Preeklampside Kan Hacmi**

Yetersiz plazma volüm genişlemesi; artmış IUGR riski, erken doğum, oligohidramnios ve gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıklar ile ilişkilidir. Chesley, preeklampitik kadınlardaki ortalama plazma hacminin beklenenin % 9 altında olduğunu ve hatta ciddi hastalığı olanlarda normalin % 30-40 aşağısında olduğunu belirtmiştir. Aslında plazma hacmindeki azalma hipertansiyon varlığından çok IUGR ile ilişkilidir. Preeklampsideki kırmızı küre hacmi ile normotansif bir gebe arasında belirgin bir fark olmamasından dolayı hemogloblin (Hb) seviyesinin takibi plazma volümünü yansıtmada değerli bir yöntemdir. Kötü perinatal sonuçların takibinde anormal derecede yüksek Hb seviyeleri; anormal derecede düşük estriol veya HPL seviyelerine oranla daha iyi bir göstergedir. Bu durum düşük doğum ağırlığı, düşük plasenta ağırlığı, prematürite, perinatal mortalitedeki artış, artmış sistemik vasküler rezistans (SVR) ve hipertansiyonla ilişkilidir. Birbirini takip eden patolojik gebeliklerde Hb konsantrasyonu ilk ve ikinci trimesterlerde zaten artmış bulunabilir. Hipovolemi ve hemokonsantrasyon, preeklampsideki artmış kan vizkozitesinin en önemli sonucudur. Plazma volümündeki bir azalmanın hipertansiyona yol açabileceği gerçeği, bazı araştırmacıları plazma hacmindeki azalmanın preeklampsinin temel özelliği

olduğuna inandırmıştır. Plazma volümündeki azalma hipertansiyon gelişmesine sebep olsa da vazokonstrüksiyon sağladığına dair bulgu yoktur.

Preeklampside vazoaktif ajanlara karşı vasküler refrakterliğin azalması ve takiben vazokonstrüksiyon olur, bu da intravasküler hacimde azalma ve kapillerlerden ekstravasküler alanlara şanta neden olur.

Gebelikleri daha sonra IUGR ile komplike olan kadınlar; kardiak outputta azalma, sol atrium çapında önce artma, daha sonra da azalma ile karakterizedir. Hacim adaptasyonu yetersizdir. Total ekstrasellüler sıvı hacminin preeklamptiklerde değişmediğinin gözlenmesi, ekstrasellüler sıvının intravasküler ve ekstravasküler kompartmanlarda dağıldığını düşündürmektedir. Ödem ve şişlik, preeklampsinin güvenilir işareti olması da, ekstrasellüler sıvı dağılımındaki bu değişikliğin klinik göstergeleridir. Patolojik ödemin nedeni normal gebelikte olduğu gibi artmış intrakapiller hidrostatik basınç değildir. Preeklampsideki artmış prekapiller direnç nedeniyle, intrakapiller hidrostatik basınç altında azalmıştır. Patolojik ödem; plazma proteinlerine artmış mikrovasküler geçirgenlik, plazma kolloid osmotik basıncında düşme ve interstisyel protein miktarında artma ile oluşur.

### **2.2.3.Preeklampside Kan Basıncı**

Preeklampside hipertansiyon, hastalığın erken ve kesin bulgusudur. Gebelik hipertansiyonu tek başına bir hastalık değildir. Altta yatan hastalığa annenin cevabıdır, bir risk göstergesidir. Gestasyonel hipertansiyon, preeklampsiden daha farklı bir hastalık gibi davranır. Conde-Agudelo ve arkadaşlarının (26), 20.haftadan sonra takip edilen 588 nullipar hastada yaptıkları çalışmada, gestasyonel hipertansiyon grubunda (N=63) , preeklamptik (N=23) ve normotansif kadınlardan çok daha yüksek arteriyel kan basıncı saptamışlardır. Bu fark gebelik boyunca aynı kalmış ve preeklamptik kadınlarda tansiyon artışıının 35.haftadan sonra gözükmesi nedeniyle, preeklamptik ve gestasyonel hipertansiyon hastalarının tansiyonları ancak doğum zamanı birbirine yakın hale gelmiştir. Tüm bunlar, gestasyonel hipertansiyonun latent esansiyel hipertansiyonun başlangıç bulgusu olduğunu desteklemektedir.

Sonuç olarak kan basıncında artma olmadan preeklampsinin diğer bulgularını gösteren hastalar yanlış tedavi edilebilir. şu anda gebeliğin indüklediği hipertansiyonu doğru

bir biçimde klasifiye edecek uluslar arası bir konsensus yoktur. Gebelik sırasında artmış kan basıncına yönelik olarak söylenebilecek tek şey “yüksekse kötü, düşükse (limitler dahilinde) iyi olduğudur.” Kan basıncı arttıkça, perinatal mortalite de artar.

#### 2.2.4. Preeklampside Kardiyak Output

Preeklampside kardiyak output artmıştır, azalmıştır, değişmemiştir şeklinde değişik yorumlar vardır. Easterling ve arkadaşlarının (27), komplike olmamış nullipar gebeler üzerinde yaptıkları longitudinal çalışmada doppler ile kalp atımları ölçülmüş ve preeklampsi ile sonuçlananlarda kardiyak outputun arttığı gösterilmiştir. Postpartum 6.haftada preeklampitik hastalardaki hipertansiyon çözülmüş ancak kardiyak output artmış bir şekilde seyretmiş ve periferel direnç normotansif hastalardan daha düşük saptanmıştır.

Easterling ve Benedetti (27), klinik olarak ciddi hastalığın başlangıcında kardiyak outputun artmasının karakteristik olduğunu belirterek bazı hastaların yüksek kardiyak output-düşük SVR durumundan, düşük kardiyak output-yüksek SVR durumuna geçtiklerini söylemişlerdir. Bu gebe olmayan olgulardaki kronik hipertansiyona benzer bir modeldir ve “hiperdinamik hastalık modeli” olarak isimlendirilir. Bu modele göre endotelial hücre hasarı, preeklampitik klinik bulgulara yol açar ve bu, mikrosirkülasyondaki artmış akımın sonucudur. Fakat bu hipotez hatalı olabilir ve Easterling’in çalışmalarının diğer açıklamalara daha yakın olduğu görünmektedir. Easterling’in çalışmalarına göre; hipertansiyonlu hastalar normotansif hastalardan daha kısa ve belirgin olarak daha ağırdır. Obesite hipertansiyon ile yüksek korelasyon gösterir ve kan basıncındaki artış, strok volümdeki artışa dayanır ve artmış kardiyak outputa sebep olur. Kişi ne kadar şişmansa herhangi bir kan basıncında daha yüksek bir kardiyak outputa sahiptir ve aynı kan basınçlı zayıf bireylerden daha düşük SVR’a sahiptir. Bu iddia, ilk trimestrdeki artmış kan basıncı ve postpartum 6.haftada preeklampitik hastalardaki artmış kardiyak output ile desteklenir. Bu nedenle;”hafif- ılımlı preeklampsi” denilebilecek hastaların artmış kardiyak outputları büyük ihtimalle kişilerin obesiteleri ile ilişkilidir ve preeklampsi göstergesi değildir. IUGR ile komplike olan gebelikler birinci trimestrin erken döneminde görülmeye başlanan düşük kardiyak output ve yetersiz plazma volüm artışı ile karakterizedir. Ayrıca, tedavi edilmemiş, primigravid preeklampitik hastalarla

çalışma yapan tüm yazarlar; azalmış kardiyak output, artmış SVR ve düşük veya normal pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP) bulmuşlardır.

Tedavinin hemodinami üzerindeki etkilerini değerlendirmek için Visser ve Wallenburg (28), 87 tedavi almamış preeklampitik kadındaki pulmoner arter kateter ölçüm sonuçlarını, 47 değişik ilaç ve IV sıvı almış preeklampitik kadın sonuçları ile karşılaştırdılar. 10 normotansif gebe ise kontrol grubu olarak alındı. Tüm ölçümler 25-34 haftalarda yapılmış, tedavi edilmemiş hastalardaki ortalama kardiyak indeks, tedavi edilmiş ve normotansiflere oranla belirgin olarak düşük bulunmuştur. Pulmoner kapiller wedge basınç her iki grupta da aynı saptanmıştır. Tüm hemodinamik değişkenler tedavi edilmemişlerde, tedavi edilenlere oranla daha düşük bulunmuştur. Tedavi edilmemiş hakiki preeklampitik hastalarda; düşük kardiyak indeks, yüksek SVR ve düşük-normal dolum basıncı görülür.

#### **2.2.5. Preeklampside Sistemik Periferel Direnç**

Sistemik vazospazm, preeklampsinin karakteristik özelliği olup pulmoner arter kateter ölçümleri ile kendini yansıtır. Visser ve Wallenburg (28) çalışmalarında tedavi edilmemişlerin SVR indeksini, tedavi edilmiş olanlardan ve normotansiflerden daha yüksek bulmuşlardır.

### **2.3. Preeklampsi Oluşumunda Vasküler Trombofilik Mekanizmalar**

Preeklampside glomerüler kapiller endotelial hücrelerde oluşan ve glomerüloendotelyozis adını alan değişiklikler, hipertansiyonun diğer şekillerinde veya renal hastalıklarda görülmez ve gebelikten sonra gözden kaybolur. Bu nedenle; her ne kadar önceden mevcut olan esansiyel hipertansiyon, mikrovasküler hastalıklar, endokrinolojik ve koagülatif bozukluklar preeklampsinin gelişmesine bir zemin hazırlasa da, preeklampsi farklı bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Gebeliğin neden olduğu hipertansiyonun etyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuda birçok teori ortaya atılmıştır.

PIH'ın en yaygın olarak ilk gebeliklerde olması, multiparlarda yeni eşinden veya donör inseminasyonu sonucu gebe kalmasıyla oranın artması immunolojik teoriyi destekleyen bulgulardır. Chesley, Cooper ve Liston (29,30,31) hastalığın genetik temelini öne sürmüşlerdir. Bu araştırmacılar eklampsili kadınların kız çocuklarında gelinlerine göre daha

yüksek risk saptamışlar ve resesif bir genden bahsetmişlerdir. Bununla birlikte multifaktöriyel kalıtımın da göz ardı edilmemesi gerektiği belirtilmektedir. Beslenmede aşırılıklar ve yetersizlikler, endotelinler, endotel kaynaklı genişletici faktörler ve diğer vazoaaktif maddelerin hastalığın etyolojisindeki rolleri hakkında çelişkili raporlar mevcuttur.

Dizon-Townson ve arkadaşları(32) faktör V Leiden mutasyonu sonucu oluşan protein C rezistansını şiddetli preeklampsi ile ilişkili bulmuşlardır. Çoğul gebeliklerde veya trofoblastik hastalıklarda görülen aşırı plasantasyon veya uterin spiral arterlerin duvarlarındaki patolojiler PIH olgularında defalarca rapor edilmiştir. İkiz gebelik, hidramnios gibi uterusun gergin olduğu hallerde uterus kaslarında gerilme sonucu oluşan iskemi de suçlanan faktörlerdendir.

Son yıllarda trofoblastik hipoperfüzyon ve endotelyal hücre harabiyeti, hastalığın patogenezi açıklamada önem kazanmıştır. Preeklampsinin gelişmesinde erken patofizyolojik olayın plasental hipoperfüzyon olduğu iddia edilmektedir. Preeklampsi ve normal gebe kadınlar arasındaki en erken tespit edilen ayırıcı fark, yaklaşık 20.gebelik haftasında plasental yataktaki spiral arteriollerde bulunur. Normal gebelerde trofoblastik hücreler arteriollerin duvarlarını işgal ederler ve bunların yerine geçerler. Bu durum vazokonstriksiyon yapamayan dilate olmuş damarların oluşumu ile sonuçlanır. İlginç olarak bu damarlarda trofoblastik hücreler (fetal orijinli) maternal kan ile direkt bağlantı kurarlar. Halbuki preeklampsi gebelerde trofoblastik hücreler invazyonda başarısızlık gösterip, muskulo-elastik elementleri kalan ve böylece vazokonstriksiyon yapabilen daha küçük çaplı damarlanmaya yol açarlar. Bu başarısızlık muhtemelen trofoblastların hücre yüzey reseptörlerinde immunolojik olarak uyarılmış bir hatanın sonucudur.

Etkilenen damarlar genellikle uterusun spiral arterlerinin terminal segmentleri olup vazodilatasyon yapamamaları nedeniyle plasental kan akımında azalmaya yol açarlar. Böylece birçok araştırmacı, sağlıklı kadınlarda preeklampsi gelişimini fetus ve anne arasındaki immunolojik etkileşimin başarısızlığına bağlamışlardır. Trofoblastların hipoperfüzyonunda maternal aterosklerozis veya vaskülitis gibi diğer mekanizmalar da annede preeklampsinin gelişmesinde predispoze olabilirler.

Hastalığın patogeneziinde rol oynadığı ileri sürülen endotelyal hücreler; vazodilatatör maddelerin sekresyonu, vasküler kompartmanın bütünlüğünün sağlanması ve intravasküler

koagülasyonun önlenmesi gibi çeşitli önemli fonksiyonlara sahiptir. Endotelial hücrelerin disfonksiyonu, preeklampside gözlenen birçok patofizyolojik değişikliğin sebebinin izah eder. Endotelial hücreler prostasiklinin, trombositler ise tromboksanın primer kaynağıdır. Prostrasiklin vazodilatatör, tromboksan ise vazokonstrüktör özelliklere sahip olduğundan endotelial hücre harabiyeti; tromboksan prostasiklin oranında artmaya, bu da aşırı vazospazma yol açar. İlâveten endotelial hücreler aynı zamanda endotelial kaynaklı genişletici faktör gibi vazodilatatör maddeler ürettiklerinden, disfonksiyonları bu gibi faktörlerin üretimini de azaltır.

Preeklampitik kadınların bütün vazokonstrüktörlerin etkilerine normal gebe kadınlardan daha hassas oldukları bilinmekte olup, içlerinde en iyi çalışılanı, anjiyotensin-II'dir. Anjiyotensin-II'ye artmış hassasiyetin vasküler sitoplazma membranı (VSM) ndaki artmış anjiyotensin-II reseptörlerini yansıttığı düşünülmektedir. VSM'deki anjiyotensin-II reseptörleri direkt olarak ölçülemez. Trombositler üzerindeki anjiyotensin-II reseptörleri de normal gebeliklerde ilk trimesterde azalır. 3.trimesterde preeklampsi oluşumuyla artar. Vazodilatatör ve vazokonstrüktör eikosanoidler arasındaki fonksiyonel dengesizlik; preeklampsideki vasküler cevap kaybı ve vazokonstrüksiyonun ana sebebi olarak görülmektedir. PGI<sub>2</sub> ve TXA<sub>2</sub> preeklampsiyle en ilişkili eikosanoidlerdir. TXA<sub>2</sub> plateletlerdeki majör COX (siklooksijenaz) ürünü olup vazokonstrüksiyon ve platelet agregasyonunu sağlar. PGI<sub>2</sub> ters etkiye sahiptir. PGI<sub>2</sub> metabolitlerinin idrarda atımı azaldığı zaman hastalığın klinik bulguları ortaya çıkar.

Preeklampside TXA<sub>2</sub> sentezi artar. TXA<sub>2</sub> metabolitlerinin idrarla atılımındaki artma hastalığın klinik gelişimini gösterir. Aspirin ile yapılan deneyler TXA<sub>2</sub> üretiminin ana kaynağının plateletler olduğunu göstermiştir. Plasental TXA<sub>2</sub> üretimi de biraz artmıştır. Plasental PGI<sub>2</sub> üretimi değişmemiş veya azalmıştır. RAAS (renin- anjiyotensin-aldosteron sistemi) de, belirgin bir hipovolemi olmadığı halde, normal stimülasyon cevabının azalması ve anjiyotensin-II ile norepinefrine artmış vasküler duyarlılık şu mekanizma ile açıklanır: Endotelial hücre hasarı vazodilatatör PGlerin (özellikle PGI<sub>2</sub>'nin) üretiminde bir eksikliğe sebep olur. Artmış TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> oranı seçici platelet yıkımının sebebi olabilir ve buna bazen mikroanjiyopatik hemoliz ve azalmış uteroplasental kan akımı (spiral arter trombozu ve plasental enfarkt ile birlikte) eşlik edebilir. Galery ve arkadaşları desidual endotelial hücrelerden PGI<sub>2</sub> sekresyonunun preeklamptiklerde daha fazla olduğunu tespit etmişlerdi. Bu tabloya yol açabilecek mekanizmalar arasında preeklampsideki artmış fosfolipaz A<sub>2</sub>,

lipoprotein veya lipid peroksid aktiviteleri yer alır. Plazma fosfolipaz A2 seviyeleri hafif preeklamp tiklerde normal gebelerle benzer olup ağır preeklampside artmıştır. PGI2-TXA2 dengesizliği kavramı preeklampsinin pek çok klinik bulgusunu açıklıyor olsa da, bu dengesizliğin majör patogenetik mekanizma olduğu hala net değildir. PGI2 eksikliği primer faktör olmayabilir. İdrar PGI2 atılımı çalışmalarında Fitzgerald ve arkadaşları, PGI2 metabolitlerinin üriner atılımı ve anjiyotensin-II duyarlılığı arasında bir korelasyon bulamamışlardır. Vazodilatör prostaglandinler, doku perfüzyonunun tehlikeye girdiği durumlarda etkili olmaktadır. Vazodilatör prostaglandin (PG) lerin sentezi bir kurtarıcı mekanizma olarak düşünülebilir. Vasküler PG salınımı daha ileri vasküler hasarı önlemek için oluşan platelet agregasyonu ve trombin üretimi sonucunda olmaktadır. Brown ve arkadaşlarının bir çalışmasıyla bu durum desteklenmiştir. Düşük doz aspirin sonrası anjiyotensin-II'ye duyarlı kalan kadınlarda PGI2 metabolitlerinin plazma konsantrasyonları en yüksek bulunmuştur.

IUGR ve/veya fetal ölümle sonuçlanan ağır preeklampsilerde uteroplazental PGI2 sentezinde eksiklik olup koruma mekanizması bulunmamaktadır. Preeklampside endotelial hücre hasarı asıl olarak PG sentezi veya NO gibi maddelerin sentezinde azalmaya neden olabilecek platelet fonksiyon bozukluklarına neden olabilmektedir. Preeklampside görülen hemostatik sistem bozukluğu DİK'te görülen fibrinojen azalması ve trombositopeniden çok, zarar görmüş EC bölümlerine trombosit bağlanması sonucu oluşan lokal vasküler bozukluktur. Sadece bazı organlarda (uteroplazental vasküler yatak, karaciğer ve böbrekler) fibrin ve trombin oluşumunda lokal artış bulunmaktadır. Trombositopeni, HELLP sendromunun önemli bir bulgusudur ve preeklampsinin ciddi bir komplikasyonudur. HELLP sendromunda görülen hepatik tutulum, daha önceki doppler USG çalışmalarındaki gibi hepatik arter sirkülasyonundaki vazokonstrüksiyona primer olarak bağlı değildir. Hepatik sinuzoidlerde fazla miktarda fibrin-fibrinojen depolanması sıklıkla bulunmaktadır ve bu RES tarafından intravasküler fibrinin atılımını engellemektedir. Ağır preeklampside, sinuzoidlerde bulunan büyük fibrin benzeri materyaller kan akımını tıkayıp hepatik kapsüler distansiyona neden olmakta ve üst epigastrik ağrı yapmaktadır.

Yukarıda bahsedildiği gibi preeklampsinin etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte immunolojik etkileşimlerin önemi ve endotelial hücre harabiyeti gittikçe kabul edilen bir gerçek olmaktadır. Şiddetli hipertansiyon ve proteinürili gebe kadınların hemodinamikleri; artmış sistemik vasküler rezistansla birlikte azalmış kardiyak output ve

düşük plazma volümüyle karakterizedir. Hastalıkta organ perfüzyonunda azalmaya ve sonuçta organ disfonksiyonuna yol açan en önemli olayın damar direncindeki artış olduğu halen düşünülen en önemli sebeptir. Serebral vazokonstrüksiyon, arteriyografide gösterilecek derecede şiddetli olabilir.

Normal gebelikte artmış prostaglandin üretimi vasküler tonus, kan basıncı ve sodyum dengesinde merkezi bir rol oynayabilir. Renal medullada prostaglandin E2 sentezi gebeliğin son dönemlerinde belirgin olarak artmıştır (9).

Prostaglandin ve benzeri maddelerin hangi mekanizma ile gebelikte vasküler reaktiviteyi yönlendirdikleri tam olarak bilinmemektedir. Birçok çalışmada normal gebelerde antiagregan ve vazodilatatör prostaglandin I2 (prostosiklin)' nin arttığı, vazokonstrüktör ve agregan tromboksan A2'nin azaldığı gösterilmiştir (9).

Ayrıca tromboksan A2 düzeyi ile preeklampsi şiddetinin doğru orantılı olduğu, tromboksan A2 reseptör sentezinin preeklampitik hastalarda arttığı gösterilmiştir (33,34).

Normal gebelikle kıyaslandığında, preeklampside prostosiklin düzeyinin anlamlı olarak düştüğü, tromboksan A2'nin anlamlı olarak yükseldiği ve sonuçta vazokonstrüksiyonun geliştiği gösterilmiştir (34).

Damar endotel tabakası kapiller transportu düzenler, mekanik ve metabolik bariyer görevi görür, damar çevresinde bulunan düz kasların aktivitesi yönetir ve hemostazda görev alır. NO, endotel hücreleri tarafından NO sentaz tarafından L -argininden sentezlenen vazodilatatör bir maddedir. Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklarda, NO'nun yokluğu veya azalmış konsantrasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir. Conrad ve Vernier (1989) NO geri çekilmesinin, gebe hayvanlarda preeklampsiye benzer bir klinik tablo oluşturduğunu göstermişlerdir. NO yıkım ürünlerinin, preeklampitik kadınlarda arttığı ve bunun uteroplasental ünitadaki azalmış kan akımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29). Morris ve ark. (1996) NO konsantrasyonundaki değişikliklerin hipertansiyonu kışkırtan bir olaydan çok hipertansiyonun sonucu olduğunu düşünmüşlerdir (9).

Endotel tabaka, pıhtı oluşmasının önlenmesinde etkilidir. Endotel vazodilatatör maddeler salgıladığı gibi endotelin deneni çok güçlü bir vazokonstrüktör madde de salgılar. Endotelin seviyesi gebelikte artar (9,34). Bazı çalışmalarda endotelin miktarının normal ve preeklampitik



gebelerde farklılığı gösterilememiştir (9). Bir çalışmada ise gebelik hipertansiyonu olan hastalarda amniotik sıvıda endotelin 1 düzeyinin arttığı gösterilmiştir (35).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), insan plasentasında bulunan glikozillenmiş bir glikoproteindir. Vaskülogenez ve vasküler permeabilite kontrolünde önemlidir. Baker ve ark. (1995), preeklampsi kadınlarda VEGF serum değerini yüksek bulmuşlardır. Simmons ve ark.(2000), plasental VEGF artışı ile uteroplental damar direncinde artışı ilişkili bulmuşlardır (9).

Genetik predizpozisyon preeklampsi patogenezinde önemli yer tutmaktadır. Preeklampsi ve eklampsinin kalıtsal olabileceği yönünde çalışmalar vardır. Anne ve kızkardeşte preeklampsi varlığında preeklampsi görülme riski artar. Killpatrick ve ark. (1989), multifaktöriyel kalıtımın rolünü göstermiş; ancak Hayvard ve ark.(1992) bunu doğrulamamıştır (9).

Preeklampside immünolojik faktörler de önemli rol oynamaktadır. Krause ve ark (1987) normal gebelerde polimorf nüveli lökositlerin kemotaksisi ve yapışma fonksiyonlarının 2. trimesterden başlayarak giderek azaldığını göstermiştir (9). Gebe kadınlardaki bu immünolojik baskılanma bazı kadınlarda otoimmün hastalıklardaki düzelmeyi ve enfeksiyonlara daha kolay yakalanmayı kısmen açıklayabilir. Preeklampside ise blokan antikörler azalmakta, sitokinler ve nötrofiller aktive olmaktadır. Bardequez ve ark. (1991) preeklampsi kadınlarda yardımcı T hücre sayısının daha düşük olduğunu göstermiştir (9).

Preeklampside HLA (Human Leukocyte Antigen) genotipiyle ilgili çalışmalarda HLA'nın artık etyolojik bir faktör olmadığı düşünülmektedir. Ancak bu çalışmalarda, çalışma metodu, sonuçlar ve değerlendirmelerde farklılık vardı. O yüzden maternal fetal HLA'nın preeklampsi riskine etkisini hedefleyen yeterince güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır (36).

Nulliplarlarda daha sık izlenmesi, partner değiştirenlerde sıklığının azalması immünolojik görüşü destekler (9).

Preeklampside görülen nötrofil aktivasyonu, immünolojik mekanizmalara sekonder başlayabilir. Desidua, farklı etkileri olan medyatör salgılayacak çok sayıda hücre içermektedir.

Preeklampsinin, gebeliğin generalize maternal intravasküler adaptasyonu sonucu olduğu hipotezi son yıllarda ağırlık kazanmıştır (37). Hayashi (2003) sistemik sitokin dengesizliği ve sistemik immün maladaptasyonun preeklampsi patogenezinde önemini göstermiştir (38). Faas ve ark. (2000), Gervasi ve ark. (2001) preeklampsinin dolaşımdaki lökositlere bağlı olduğunu düşünmüşlerdir (9).

Ancak, CRP düzeylerine bakılarak preeklampsi gelişen kadınlarda maternal inflamatuvar cevaba bakılmış ve kontrol grubu ile anlamlı bir fark bulunamamıştır (39).

Gebelik, oksidatif stres durumudur. Oksidatif stres patlamasıyla ilk trimesterde intervillöz sahaya kan akımı sağlanmaktadır. Preeklampside geç gebelik döneminde etkin antioksidan defansın yetersizliği görülmüş ve bunun trofoblast apoptozisi ve plasental vasküler reaktivitede değişikliğe yol açtığı düşünülmüştür. Preeklampsi ve fetal gelişme geriliği gibi durumlarda reaktif oksijen radikallerinin daha fazla üretildiği de gösterilmiştir (40).

Sonuçta inflamatuvar reaksiyonlar TNF- $\alpha$  ve interlökinler oksidatif stresse yol açabilirler. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar. Bu da endotel hasarına yol açan oldukça toksik radikallerin oluşumuyla sonuçlanır. Bu tip bir hasar NO'in endotel hücrelerce üretimini azaltır ve prostoglandin dengesini bozar (41).

Oksidatif stresin diğer sonuçları arasında; aterosizis karakteristik bulgusu olan lipid yüklü makrofajların (köpük hücreleri) üretimi, mikrovasküler koagülasyonun aktivasyonu (trombositopeni) ve artmış kapiller permeabilite (ödem ve proteinüri) sayılabilir (9,42).

Oksidatif stresin etkilerini gösteren çalışmalar gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkları önlemede antioksidan tedaviye olan ilgiyi arttırmış ve E vitamini, C vitamini ve  $\beta$ -karoten ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (9).

Sigara ve preeklampsi ilişkisi birçok kez araştırılmıştır. Sigara içmenin ağır ve hafif preeklampsi riskini azalttığı; ancak preeklamptik kadınlarda, günde 10 tane ve daha fazla sigara içmenin perinatal mortalite, dekolman plasenta ve fetal gelişme geriliğini artırdığı gösterilmiştir (43).

Trombofilik faktörlerle preeklampsi ilişkisi birçok çalışmada gösterilmeye çalışılmıştır. İlk kez Dekker ve ark.(1995) tarafından incelenmiştir. Dekker ve ark., erken başlangıçlı ağır preeklampitik hastalarda tromboza yol açabilecek hemostatik veya metabolik anormallikleri araştırmış, hastalarda protein S eksikliği, aktive protein C rezistansı, hiperhomosisteinemi, antikardiolipin antikoru varlığı ile ilişkisini bulmuş ve hastaların bu yönden taranması gerektiğini belirtmiştir (44). Yapılan bir çalışmada, faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin gen mutasyonunun fetal gelişme geriliğine yol açtığı gösterilmiş, muhtemel nedenin de plasental iskemi olduğu varsayılmıştır (38).

Düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) kullanımının trombofilili gebelerde preeklampsiyi ve kötü sonuçlarını azalttığı gösterilmiştir (45).

Preeklampsi patogenezinde, hiperhomosisteinemi de yer almaktadır. Tek başına hiperhomosisteinemi, preeklampsi patofizyolojisindeki olaylara yol açabilir.

Homosistein sülfür içeren bir aminoasittir. Hayvansal proteinlerde bol miktarda bulunan metiyoninin demetilasyonu sonucu oluşur. Metiyonin, diyetle alınır ve endojen proteinlerin bozulması ya da homosisteinin remetilasyonu ile oluşur. Metiyonin yeni sentezlenen proteinlerin yapısına katıldığı gibi ATP yardımı ile enzimatik olarak bir sülfonyum bileşiği olan S-adenozil metiyonin (SAM)'e de dönüşebilir (10-14 ). SAM'ın metil grubu DNA metiltransferaz aracılığıyla koparılarak, S-adenozil homosisteine (SAH) dönüşür. Bunun adenozil kısmının hidrolitik olarak parçalanmasıyla da homosistein oluşur (46).

Homosistein transsülfürasyon veya remetilasyon yollarından birini kullanarak metabolize olur. Transsülfürasyon yolunda vitamin B6 bağımlı olan sistatyonin  $\beta$  sentetaz enzimi (CBS) (47); remetilasyon yolunun kısa yolunda betain homosistein metil transferaz (BHMT) enzimi; uzun yolunda ise metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi etkilidir (48). Plazmada, total homosisteinin %70'i proteinlere bağlanarak, %25'i disülfid bağı ile birbirlerine bağlanarak (disülfid homosistein) ve %5'i de homosistein tiolaktan halinde bulunur (49). Plazma homosistein konsantrasyonu yaş ve cinsiyetle yakın ilişkilidir. Yaşa bağlı olarak plazma homosistein seviyesi hafif artma eğilimi gösterir. Östrojen, total homosistein konsantrasyonunu beslenme ve kas kitlesinden bağımsız olarak düşürdüğü için, erkeklerde homosistein kadınlara göre 1  $\mu\text{mol/L}$  daha yüksek olabilir (49).

### 2.3.1. Hiperhomosisteinemi ve Nedenleri

Plazma homosistein düzeyi standardize edilememiş olmakla birlikte, normal değerler 5-15 µmol/L olarak kabul edilmekte, 16 µmol/L üzerindeki değerler hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir (50). Homosisteinin yüksekliği, trombozis, inme, miyokard infarktüsü ve kronik renal yetersizlik için önemli bir risk faktörüdür (47,51,52). Yapılan çalışmalarda plazma homosistein düzeyinin orta derecede artışlarının; serebral, koroner ve periferel damar hastalıkları ile ilişkisi olduğu açıklanmıştır (53). Yine hiperhomosisteinemi ile hipertroidi, Helicobacter pylori enfeksiyonu, kronik gastrit, orak hücre anemisi ve çeşitli kanser tipleri arasındaki ilişki ortaya konmuştur (54).

Homosistein düzeylerini etkileyen çok sayıda faktör mevcuttur:

1. Metabolizmadaki Genetik Bozukluklar (CBS eksikliği, MTHFR eksikliği, MS eksikliği)
2. Kronik Hastalıklar (Kronik böbrek yetmezliği, Akut lenfoblastik lösemi, Diyabet)
3. Vitamin Yetersizliği ve Beslenme Bozuklukları (Vitamin B12, Folat, Vitamin B6 )
4. Kişisel Özellikler ( İleri yaş, Erkek cinsiyet, Sigara kullanımı, Fiziksel inaktivite, Menapoz)
5. İlaçlar (Metotreksat, Fenitoin ve karbamazepin)

Homosistein metabolizması için koenzim görevi yapan ve besinle alınan vitamin B12, vitamin B6 ve folat eksikliği hiperhomosisteinemiye neden olabilir (46).

### 2.3.2. Hiperhomosisteinemi ve Etkileri

Homosisteik asit gibi homosistein metabolitleri, hücre içi  $Ca^{+2}$  artışı ve proapoptotik proteinlerin aktivasyonu ile apoptoza neden olur. Bu nedenle homosistein düzeyinin artması, nörodejeneratif etkiler için potansiyel bir kaynak olmaktadır (47).

Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, homosisteinin çeşitli düzeylerde damar endotel disfonksiyonuna neden olduğu kabul edilmektedir.

Homosisteinin, faktör V, X ve XII'nin aktivitesini artırdığı, protein C aktivasyonunu baskıladığı, endotelin normal antitrombotik özelliğini değiştirdiği ve protrombotik bir ortam yaratarak trombin oluşumunu hızlandırdığı ile ilgili çalışmalar vardır (55). Homosisteinin etkilerini oksidatif hasar yaratarak gösterdiğini ortaya koyan kanıtlar da giderek artmaktadır (53). Homosistein, plazmada okside olurken reaktif oksijen ürünleri oluşarak lipid peroksidasyonunu başlatır (53). Normal endotel hücreleri, homosisteinin toksik etkilerini ortadan kaldırmak için nitrik oksit (NO) salgılar. NO'nun bu koruyucu etkisi, endotelin uzun dönemli hiperhomosisteinemiye maruz kalması sonucunda bozulur. Çünkü homosistein, lipid peroksidasyonuna yol açarak endotelyal NO sentaz salınımını azaltır. Endoteli, homosistein kökenli oksidatif hasara maruz bırakır ve endotel fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar (55).

Hiperhomosisteineminin etkilediği birçok aterosjenik mekanizma vardır. Bunlar; damar duvarının intima tabakasının kalınlaşması, damar intima tabakasındaki düz kas hücre proliferasyonunun uyarılması, damar duvarındaki lipid birikiminin artması, trombosit ve lökositlerin aktivasyonu, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunun artışı, tromboksan sentezinin aktivasyonu ve homosistein oksidasyonu sırasında oluşan oksidatif hasarın artmasıdır.

Bir çalışmada da homosisteinin vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve her 4 µmol/L'lik artışın koroner kalp hastalığı riskini 1.4 kat arttırdığı ileri sürülmüştür (56).

Buna karşılık 6 prospektif çalışmada, homosistein düzeyi ile ölümcül olan ve olmayan koroner arter hastalığı ve inme arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Bir meta-analizde, araştırmaların çoğunun heterojen olduğu ve homosisteinin düşünüldüğü gibi kalp üzerine zararlı etkisinin olmadığı fakat sağlıklı yaşantının bir göstergesi olabileceği vurgulanmıştır (57).

### **2.3.3. Hiperhomosisteinemi Tedavisine İlişkin Yaklaşımlar**

Folik asidin, vitamin B6 ve vitamin B12 ile birlikte veya tek başına kullanımı plazma homosistein seviyesini düşürebilir. Homosistein düzeyini düşürme açısından yüksek folik asit dozları (1-5 mg/gün) ile 400 µg'lık doz arasında fark bulunmamıştır. Bu nedenle günlük olarak alınan ve 400 µg folat, B6 ve B12 vitamini içeren multivitamin preparatlarının tedavi için yeterli olduğu ileri sürülmektedir (49).

Sonuç olarak bugünkü bilgiler ışığında endotel hücre aktivasyonu preeklampsi patogenezinde temel noktadır. Hayman ve ark. (2000), Ness ve Roberts (2000), Walker (2000), çalışmalarında endotel hücre fonksiyonlarındaki değişiklikler sonucu preeklampsi klinik bulgularının ortaya çıktığını göstermişlerdir (9).

## 2.4. Preeklampsi Risk Faktörleri

- 1- Daha önceki gebeliğinde preeklampsi veya eklampsi hikayesi
- 2- Nulliparite
- 3- İleri anne yaşı (40 yaş üstü)
- 4- Çoğul gebelik
- 5- Kronik hipertansiyon 6- Kronik renal hastalık
- 7- Genetik (anne ve/veya kızkardeşte preeklampsi öyküsü varsa, risk artar.)
- 8- Diabetes mellitus
- 9- Antifosfolipid sendromu
- 10- Non-immun hidrops fetalis
- 11- Gestasyonel trofoblastik hastalık

## 2.5. Preeklampsi Sınıflaması

Preeklampsi, hafif ve ağır olarak iki gruba ayrılır.

### 2.5.1. Ağır Preeklampsi

1. Kan basıncının en az 6 saat arayla ölçülmesi ve sistolik basıncın 160 mmHg ve üzeri, diastolik basıncın 110 mmHg ve üzeri ölçülmesi
2. 24 saatlik idrarda 5 gr ve üzeri proteinüri saptanması ve en az 4 saat arayla yapılan iki rastgele alınmış idrar örneğinde dipstikle 3+ ya da daha fazla proteinüri saptanması
3. Oligüri (24 saatlik idrar çıkışının 500 ml'den az olması)
4. Serebral ya da vizüel bozukluklar (göz dibi muayenesinde papilla ödemi, eksüda ya da hemoraji saptanması)
5. Pulmoner ödem veya siyanoz
6. Epigastrik ağrı veya sağ üst kadranda ağrısı

7. Karaciğer fonksiyonlarının bozulması
8. Trombositopeni
9. Fetal büyüme geriliği

Bu bulguların dışında kalan, hastalar hafif preeklampitik olarak değerlendirilir (14). Renal tutulum ağır olduğu zaman, renal damar vazospazmı ve glomerüler filtrasyondaki azalmaya bağlı olarak plazma kreatinin seviyesi artar. Plazma ürik asit konsantrasyonu, ağır preeklampitik hastalarda daha fazla olmak üzere yükselmiştir (9).

Proteinüri, preeklampitik hastalarda glomerüler lezyonlara bağlıdır ve geç dönemde ortaya çıkar. Ferrazzani (1990), hipertansiyonun proteinüri ile birlikteliğinin perinatal mortalite ve morbidite riskini artırdığını göstermiştir (9).

Karaciğer enzim artışı ve epigastrik ağrı ise hepatoselüler nekroz, iskemi ve ödemden kaynaklanır. İskemi sonucu infarkt hatta subkapsüler kanama oluşarak şiddetli ağrıya yol açabilir ve nadir de olsa karaciğer rüptürü izlenebilir (9).

Trombositopeni ise endotel aktivasyonu sonrası oluşan vazospazm ve sonucunda trombosit aktivasyonu ve agregasyonu ile seyreden mikroanjiopatik hemoliz nedeniyledir (9). Mikroanjiopatik hemoliz nedeniyle hemoglobinemi, hemoglobinüri ve hiperbilirübinemi oluşması hastalığın ağırlığını gösterir.

Görme bozukluğu preeklampside izlenebilir. Ancak körlük sık izlenen bir bulgu değildir ve geçicidir. Retinal arter vazospazmı ve retina dekolmanı körlük etyolojisinde sorumlu tutulan iki faktördür (9).

Preeklampitik hastalarda eklampsi gelişiminin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Eklampside serebral kan akımında değişiklik olmaktadır. Patofizyolojik olayın serebral vazospazm olduğu düşünülmektedir (58).

## 2.6. Preeklampsi Öngörüsü

Preeklampsinin önceden tahmini için bazı testler kullanılmaktadır.

### **2.6.1. Kan Basıncı Ölçümü**

Kan basıncı; alet, obezite, anksiyete, dinlenme süresi, ölçen kişi, pozisyon ve sigara içimi ile etkilenir. 9.-20. gebelik haftaları arasında 983 gebeyi kapsayan bir çalışmada diastolik kan basıncı 85 mmHg ve üzeri olan gebelerde spesifite %95, pozitif prediktivite %39 olarak bulunmuştur (59). Bu yüzden tek başına kan basıncı ölçümü tarama testi olarak kullanılmamalıdır.

### **2.6.2. Anjiotensin İnfüzyon Testi**

Bu testte diastolik kan basıncında 20 mm hg artış oluşana kadar anjiotensin 2 infüzyonu yapılır. 8 ng/kg/dk' dan az infüzyona gerek duyan kadınlar preeklampsi için risk altındadır. %20-40 arasında pozitif prediktif değeri vardır. Test ilk kez Assali tarafından uygulanmıştır. Zaman alıcı ve komplike olması uygulama açısından güçlük oluşturur. Yanlış negatiflik oranı yüksektir. Klinik pratikte kullanımının yeri günümüzde yoktur (9).

### **2.6.3. Roll Over Testi**

İlk kez Gant ve ark. sol yan olarak yatırdıkları 28-32 haftalık gebeleri sırt üstü yatırıp diastolik kan basınçlarını ölçmüşler, bu manevra ile 20 mm hg ve daha fazla yükselmeyi pozitif kabul etmişlerdir. Pozitif test bulgusu olan kadınların çoğu sonradan gebeliğe bağlı hipertansiyon geliştirmişlerdir. Sensitivite %0- 90, spesifite %24-91, negatif prediktif değer %85-90 bulunmuştur. Preeklampsi gelişen kadınlarda ise pozitif prediktif değer %33'tür (Dekker ve ark. 1990). Roll-over testi basit olmakla beraber prediktivitesi düşük bir testtir (9).

### **2.6.4. Serum Ürik Asit Tayini**

Preeklampside renal damarlarda vazospazm ve glomeruler fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak maternal kanda ürik asit artar. Sibai ve ark.(1990) ürik asit yüksekliğinin hastalığın şiddeti ile korele olduğunu ve bu değerlerin perinatal sonuçlarla ilişkili olmadığını göstermiştir (60). Williams (2002) serum ürik asit düzeyinin preeklampsi ve gebelik hipertansiyonu olan olgularda yükseldiğini, ancak maternal ve fetal komplikasyonların ağırlığını göstermede iyi bir prognostik faktör olmadığını göstermiştir (61). Yapılan bir çalışmada preeklampsi taramasında 24 saatlik idrarda protein miktarının 375mg /dl ve üstünde olması ile sensitivite %73 ve spesifite %67



bulunmuştur. Özellikle 375 mg/dl üstündeki değerlerin tarama testi olarak kullanılabilceği gözlenmiştir (58).

### **2.6.5. Fibronektin Düzeyi**

Fibronektin endotelin bazal tabakasında bulunan ve endotel hasarı ile miktarı artan bir maddedir. Preeklampsi patogenezinde endotel hasarına bağlı olarak yükseldiği düşünülmektedir. Paalberg ve ark.(1998) 347 sağlıklı nullipar kadında 2. trimester fibronektin seviyelerini ölçmüş ve testin duyarlılığını %69 ve pozitif prediktif değerini %12 bulmuştur (9). Xiong ve ark. (2001) plazma fibronektin düzeyinin preeklampside özellikle fetal büyüme geriliği gelişmişse anlamlı olarak yükseldiğini göstermiştir (62). Ayrıca fibronektinin gebelik kan basıncıyla ilgili olduğu, preeklampsi gelişen kadınlarda 16. gebelik haftasında bile daha yüksek olduğu ve organ tutulumu olan vakalarda daha da yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir (63).

### **2.6.6. Plasma Antitrombin III Düzeyi**

Antitrombin 3 serin proteaz inhibitör ailenin bir üyesi olup karaciğerde sentezlenir. Trombine bağlanarak trombinin fibrinojen üzerine etki etmesini engeller. Ayrıca faktör 10 ve 12'yi inhibe ederek antikoagülan etki oluşturur. Yapılan çalışmalarda preeklampitik gebelerde antitrombin 3 düzeyinin belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak bu düşüş hastalığın ağırlığının belirlenmesinde önemlidir ve geç bir bulgudur. Bu yüzden erken tanı testi olarak kullanımını uygun değildir (9).

### **2.6.7. İdrar Kalsiyum Ölçümü**

Preeklampsi ile hipokalsiüri birlikteliği bir çok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca kalsiyumun diyetle alımındaki yetersizlik preeklampsi patogenezinde suçlanmıştır (63). Preeklampitik gebelerde idrar kalsiyumu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak günümüzde daha geniş randomize kontrollü araştırmalara ihtiyaç vardır.

### **2.6.8. Üriner Kallikrein Atılımı**

Kallikrein vazospazma yol açan ve kan basıncını düzenleyen bir peptiddir. Kallikrein azalmış atılımının preeklampsi oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir. Testin prediktif değerini yüksek bulan çalışmalar yanında bu bulguları desteklemeyen çalışmalar da vardır (9).

### **2.6.9. Atrial Natriüretik Peptid Atılımı**

Atrial natriüretik peptid atriumların myokardial hücrelerinden salgılanır. Tuz ve su tutulumunu artırarak renin aldosteron sentezini azaltır. Sonuçta vazokonstrüksiyonu inhibe eder. Preeklampşik gebelerde atrial natriüretik peptid artışını gösteren çalışmalar vardır. ANP'nin preeklampşik gebelerde hipertansiyonu engellemek için artığı düşünülmektedir (64).

### **2.6.10. Oksidatif Stres Marker Aktivitesi ve Düzeyi**

Gebelik, plasental mitekondrial aktivitenin arttığı, özellikle süperoksit anyonları olmak üzere reaktif oksijen türlerinin artışının izlendiği oksidatif stresin arttığı bir durumdur. Preeklampsi ise bu reaktif oksijen ürünlerinde aşırı artışın olduğu bir durumdur (40). Oksidatif stress markerları arasında malonilaldehid, demir, trigliseridler, serbest yağ asitleri, lipoproteinler vardır (9).

### **2.6.11. İmmünolojik Faktörler**

İmmün hücrelerden çeşitli mediatörler salgılanarak allograftın reddi önlenmeye çalışılır. Preeklampşik kadınlarda bu mediatörlerin çoğu yükselmiştir (interferon, interlökinler, TNF). Preeklampşik hastalarda TNF  $\alpha$ , İnterlökin 1 ve İnterlökin 10 değerlerinin yüksekliği ve bu yüksekliğin de, preeklampside global endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu ve plasental hipoksiye yol açtığı düşünülmüştür (65). Yine interlökin 4 düzeyinin ilk trimesterde normotensif kadınlarda yüksek olduğu, ancak gebeliğin 2. yarısından itibaren yüksekliğinin preeklampsi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (66).

### **2.6.12. Plasental Peptidler**

Plasenta kaynaklı çok sayıda peptid bulunmaktadır. PAP A, HPL, Pregnancy spesifik beta 1 glikoprotein(SP1) düzeylerinin 17. hafta gibi erken 2. trimesterde azalmış düzeyi

preeklampsi ile ilişkili bulunmuştur (67). İnhibin A ve Aktivin A, plasentadan salgılanan dimerik glikoproteinlerdir ve preeklamptik ve gebelik hipertansiyonu olan kadınlarda serum seviyeleri anlamlı olarak artmıştır (68- 71). Bir çalışmada da serum İnhibin A düzeyinin preeklamptik ve gebelik hipertansiyonu olan grupta kontrol grubuyla anlamlı bir fark göstermediği ancak fetal büyüme geriliği olan olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu izlenmiştir (72).

Leptin adiposit kökenli bir hormondur. Plasental trofoblastlarca da salgılandığı gösterilmiştir. Ağır preeklampside leptin gen ekspresyonu artar. Maternal leptin seviyesinin ortalama kan basıncı ile iyi korele olduğu, ayrıca fetal gelişme geriliği olan preeklamptik gebelerde gelişme geriliği olmayan preeklamptik gebelere göre daha yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir (73). Ancak Tomaselli ve ark.(2004) leptin düzeyi ile preeklampsi gelişmesi arasında hiçbir ilişki gösterememiştir (74).

### **2.6.13. Homosistein**

Yapılan birçok çalışmada plazma homosistein düzeyinin preeklamptik kadınlarda yüksek olduğu gösterilmiştir (75-78). Artmış homosistein düzeyi ile spontan düşük, fetal büyüme geriliği ve nöral tüp defekti riski artar. Son çalışmalarda preeklampsi hiperhomosisteineminin bir komplikasyonu olarak görülmektedir.

Erken tarama testi olarak henüz protokolde yer almamaktadır ve geniş araştırmalara gereksinim vardır.

### **2.6.14. Doppler Ultrasonografi Kullanımı**

Günümüzde prenatal olarak fetustaki patolojilerin saptanması perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltmıştır. Renkli Doppler Ultrasonografi noninvaziv tekrarlanabilir bir inceleme yöntemidir. Gebelik sırasında uteroplasental ve fetal dolaşımdaki fizyolojik ve patolojik değişikliklerin gösterilmesinde yardımcıdır. Bewley (1991) ve Chapel (1998) uterin arter impedansının 2. trimesterde ölçümünü, preeklampsinin erken taranması amacıyla kullanmışlardır. Doppler kullanma sebepleri ise preeklamptik hastalarda yetersiz trofoblastik invazyon ve uteroplasental kan akımda azalma olduğunun düşünülmesidir (9,79).

Doppler Ultrasonografi preeklampitik gebelerde ve fetal gelişme geriliğinde yaygın olarak kullanılır (79).

Schwarze ve ark. (2005) 23-26. haftalar arası uterin arter Doppler bulgularının preeklampsi, fetal gelişme geriliği, plasenta dekolmanı gibi gebeliğin kötü sonuçlarını önceden belirlemede prediktif olduğunu göstermiştir (80).

Ancak 2. trimester Doppler ultrasonografinin düşük risk grubunda olan gebelerde gebelik komplikasyonlarını ve dolayısıyla preeklampsiyi saptaması düşük pozitif prediktif değere sahiptir. O yüzden yüksek risk grubunda olan gebelerde kullanımı önerilmektedir (81).

## **2.7. Preeklampsinin Önlenmesi**

Preeklampsi gelişmesini önlemek ve insidansını azaltmak için birçok klinik çalışma yapılmıştır. Ancak hastalığın etyolojisinin multifaktöriyel olması ve tam olarak bilinmemesi nedeniyle yapılan tedavilerin hiçbiri hastalığı önlemede tam olarak etkili değildir (4).

Diyetin düzenlenmesi, düşük doz aspirin tedavisi ve antioksidanlar preeklampsiyi önlemeye yönelik güncel girişimlerdir.

### **2.7.1. Diyetin Düzenlenmesi**

Preeklampsiyi önlemede bilinen en eski yöntem sodyum kısıtlamasıdır. Ancak yapılan randomize kontrollü klinik çalışmalarda sodyum kısıtlayıcı diyetin, gebelikte görülen hipertansiyonu önlemede etkisiz olduğu gösterilmiştir (1998 knuist).

İlk kez Belizan (1989) diyetle kalsiyum alımında azlığın gebeliğe bağlı hipertansif hastalık gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir. Preeklampside hiperparatiroidizm gelişmesi ile iyonize kalsiyumun artarak düz kaslarda kasılmaya ve bunun da kan basıncında artmaya yol açtığı gösterilmiştir. Diyetle verilen kalsiyum ile hiperparatiroidinin önlendiği düşünülmektedir (9). Bucher (1996) preeklampsinin önlenmesinde kalsiyumun etkili olduğunu göstermiştir. Ancak Levin ve ark.(1997), 4589 sağlıklı nullipar hastayı kapsayan çalışmada diyetle günde 2 gr kalsiyum ve plasebo vermiş, verilen kalsiyumun gebelikte görülen hipertansif hastalıkların hiçbirinin engellemediğini göstermişlerdir (9). Yine Sibai (1998) ve Crowther (1999) kalsiyumun

etkisiz olduğunu göstermiştir (82,83). Preeklampsinin önlenmesinde kalsiyum alınması önerilmemektedir (14).

Diyetle balık yağı kapsülleri verilerek dışardan esansiyel yağ asidi verilmiş ve prostoglandinlerin dengesini prostosiklin yönüne çekmek amaçlanmış ancak etkili olduğu gösterilememiştir (84).

### **2.7.2. Düşük Doz Aspirin Kullanımı**

Aspirin düşük dozlarda trombositlerde tromboksan A<sub>2</sub> sentezini selektif olarak baskılamakta ve bu etkisini siklooksijenazı irreversibl inhibe ederek yapmaktadır. Günlük 60-100 mg aspirin desteğinin preeklampsiyi önlemede etkili (9,85,86) ve etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar vardır (9,87).

Vainio ve ark. (2002) aspirin kullanımının preeklampsi ve gebelik hipertansiyonu insidansını anlamlı olarak azalttığını göstermişlerdir. Özellikle 37. gebelik haftası öncesi preeklampsi görülme insidansı belirgin olarak azalmıştır (86).

Yapılan çalışmalarda düşük risk grubunda olan hastalarda düşük doz aspirin kullanımı preeklampsiyi önlemede etkisiz bulunmuş, ancak yüksek riskli hastalarda etkili olduğu ve bu hasta grubunda kullanılabileceği belirtilmiştir (14).

Düşük doz aspirin kullanımına 14.-16. gebelik haftaları arasında başlanması önerilmektedir ve düşük doz aspirinin hem anne hem de fetusta güvenli olduğu düşünülmektedir (87).

### **2.7.3. Antioksidan Tedavi**

Preeklampside oksidatif strese maruz kalınmaktadır. Yapılan çalışmalarda E vitamini ve C vitamini verilmesinin endotel hücre aktivasyonunu azaltarak preeklampsi insidansında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Chappell (1999) günlük 1000 mg C vitamini ve 400 mg E vitamininin preeklampsiyi önlediğini göstermiştir (82). Ancak bunun için daha geniş randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 2.8. Preeklampsinin Komplikasyonları

### 2.8.1. Fetal Komplikasyonlar

Fetal gelişme geriliği, perinatal ölüm (dekolman plasentaya bağlı), prematüre doğum, oligohidroamnios, fetal asfiksi.

### 2.8.2. Maternal Komplikasyonlar

Konvülsiyonlar, akut böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, pulmoner ödem, intrakranyal kanama, körlük, karaciğer subkapsüler hematoma ve rüptürü, trombositopeni, dissemine intravasküler koagülasyon, HELLP sendromu.

**HELLP Sendromu:** İlk kez Weinstein 1985' te tanımlamıştır. Ciddi karaciğer tutulumu ile birlikte endotel hasarına bağlı trombosit agregasyonu ve mikroanjiopatik hemolitik anemi ile karakterizedir. Tüm preeklampsi hastalarının %2-12' sinde, ağır preeklampsi ve eklampsi olgularının %20'sinde tespit edilmiştir (Sibai 1993) (9). Olguların %70'inde antepartum, %30'unda postpartum görülür. Hastaların çoğu 27.-36. gebelik haftaları arasındadır (9).

**HELLP Sendromu:** Hemoliz-H (hemolysis) , karaciğer enzim yüksekliği- EL (elevated liver enzim), düşük trombosit sayısı-LP (low platelets) ile karakterize bir durumdur.

### HELLP Sendromunun Komponentleri

1. SGOT ve SGPT >70U/L
2. Düşük trombosit sayısı <100000
3. Hemoliz: Anormal periferik yayma, 600 IU üzerinde LDH ve bilirubin düzeyinde artma (>1.2 mg/dl)
4. Bulantı, kusma, şiddetli epigastrik ağrı. Sıklıkla sağ üst kadranda ağrıya eşlik eder.

## 2.9. Preeklampsi Yönetimi (89)

### 2.9.1. Temel Prensipler

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

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

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

### 2.9.2. Hafif Preeklampside Yönetim

- \* Bu grupta altta yatan patoloji hafiftir.
- \* Annenin hayatı ciddi tehlikede değildir.
- \* Gebeliğin devamı anneyi ciddi riske atmayarak, bebek için zaman kazandırır.
- \* 38 hafta üzerinde doğum gerçekleştirilmelidir. Gebeliğin 40 haftayı aşmasına izin verilmemelidir.

- \* Vaginal doğum tercih edilen doğum şeklidir.
- \* Takipte yatak istirahati ve hastanede takibin yararı gösterilememiştir.
- \* Antihipertansif tedaviye gerek yoktur.
- \* Antenatal takipte:
  - Evde hergün kan basıncı ölçümü
  - Haftada 2 kez dipstik ile idrarda proteinüri takibi
  - Haftada bir kere, kanda ürik asit, SGOT, SGPT, bilirübin ve tam kan sayımı
  - Fetusun gelişimi, amnion sıvı miktarı ve fetal iyilik hali yakından takip

edilmelidir. Fetal endikasyon doğarsa doğum gerçekleştirilmelidir.

\* Doğumdan 6 hafta sonra kan basıncı normale dönmüyorsa, hipertansiyon etyolojisi açısından araştırılmalıdır.

### 2.9.3. İlaçlar

#### 2.9.3.1. Antihipertansifler

Antihipertansif tedavide amaç, kan basıncının güvenli, kabul edilebilir sınırlarda (sistolik 160 mmHg'nın, diastolik 110 mmHg'nın altında) tutulmasıdır. Hipertansiyon tedavisinde dikkat edilecek husus, maternal serebrovasküler hasarı ve konjestif kalp yetmezliğini önlemek ve ayrıca serebral perfüzyonu ve uteroplental kan akımını yeterli düzeyde tutmaktır. Kan basıncındaki ani yükselme (diastolik >120 mmHg), intraserebral kanama, hipertansif ensefalopati, akut böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, ventriküler aritmi ve plasenta dekolmanına neden olabilir. Bu aşamada uygulanan tedavi **akut antihipertansif** tedavi olmalıdır (Tablo-2).

**Tablo-2:** Antihipertansif İlaçlar

İLAÇ	DOZ	ETKİ BAŞLANGICI	ETKİ SÜRESİ	YAN ETKİ
<b>HİDRALAZİN</b>	5-10 mg iv her 20 dk	10-20 dk	3-6 saat	Taşikardi, başağrısı, flushing, angina
<b>LABETALOL</b>	20-80 mg iv her 10 dk	5-10 dk	3-6 saat	Kusma, kardiyak blok
<b>NİFEDİPİN</b>	10 mg oral her 30 dk	5-10 dk	3-6 saat	Baş ağrısı, taşikardi
<b>NİTROPRUSSİD</b>	0.25-10 mg/kg/dk iv	hemen	1-2 dk	Bulantı, kusma, siyanid intoksikasyon



<b>NİCARDİPİN</b>	5-15 mg/saat iv	5-10 dk	1-4 saat	Taşikardi, başağrısı
<b>NİTROGLİSERİN</b>	5 mg/dk iv			

### **Antepartum ve İntrapartum**

- Sürekli (en az 1 saat) kan basıncı yüksekliği (Sistolik kan basıncı  $\geq 180$  mmHg, diastolik kan basıncı  $\geq 110$  mmHg, MAP  $\geq 130$  mmHg)
- Sürekli (en az 30 dakika) kan basıncı yüksekliği (Sistolik kan basıncı  $\geq 200$  mmHg, diastolik kan basıncı  $\geq 120$  mmHg, MAP  $\geq 140$  mmHg)
- Trombositopeni ve konjestif kalp yetmezliği varsa (Sistolik kan basıncı  $\geq 160$  mmHg, diastolik kan basıncı  $\geq 105$  mmHg, MAP  $\geq 125$  mmHg)

### **Postpartum**

- Sistolik kan basıncı  $\geq 160$  mmHg, diastolik kan basıncı  $\geq 105$  mmHg, MAP  $\geq 125$  mmHg)

Antihipertansif ilaç kullanımında ilaçlar arasında belirgin bir üstünlük gösterilememiş ve seçim klinisyenin tecrübe ve kullanım yatkınlığına bağlıdır.

### **2.9.3.2. Antikonvulsif İlaçlar**

MgSO<sub>4</sub> konvulsiyon profilaksisinde plasebo ve diğer ilaçlara (fenitoin) kıyasla daha etkindir (Tablo 3). MgSO<sub>4</sub>'ın periferik nöromüsküler blok ve santral antikonvulsif etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Magnezyum terapötik düzeylerde endotel hücrelerinde prostosiklin yapımını artırır ve kalsiyuma karşı antagonistik etkiye sahiptir. İntravenöz bolus şeklinde uygulandığında geçici hafif bir antihipertansif etkisi vardır. Ayrıca uteroplasental arterlerde vazodilatatör etkisinin olduğu da bildirilmiştir. MgSO<sub>4</sub>, nöromüsküler plakta asetilkolin salınımını engeller veya kalsiyum yerine geçerek membran potansiyelini etkiler ve bu yolla terapötik etkisini oluşturur. MgSO<sub>4</sub>'ın önerilen tedavi edici düzeyi 4.3-8.4 mg/dl'dir. Serum düzeyi 9 mg/dl'nin üzerinde olduğunda, Mg toksisitesi riski vardır. Sıcaklık hissi, kas zayıflığı, somnolans hali, konuşma güçlüğü, Mg toksisitesinin erken semptomları olup, serum Mg düzeyi 9-12 mg/dl'de gözlenir.

Serum Mg düzeyi 15-17 mg/dl'de kas paralizi, solunum durması, 30-35 mg/dl'de kalp durması gelişir. Bu nedenlerden ötürü MgSO<sub>4</sub> tedavisi, kan düzeylerinin kontrolü ile uygulanmalıdır. Magnezyumun antidotu kalsiyum glukonattır ve magnezyum zehirlenmesi durumlarında uygulanır. Mg tedavisine, idrar miktarının 100 ml/ 4 saatten az, patella refleksinin kaybolduğu ve solunum sayısının dakikada 12'nin altında olduğu durumlarda son verilmelidir (Tablo-4).

**Tablo 3:** Antikonvulsif İlaçlar

İLAC	YÜKLEME DOZU	DEVAM DOZU	TEDAVİ DÜZEYİ
<b>Magnezyum Sulfat</b>	4-6 gr iv (10 20dk) → 10 gr im →	2-3 gr/saat infüzyon 5 gr her 4 saatte	4-8 meq/L
<b>Fenitoin</b>	1-1.5 gr iv	250-500 mg q 10-12 saat oral veya iv	10-20µg/ml
<b>Diazem</b>		10 mg/saat iv infüzyon	

**Tablo-4:** Magnezyum Alan Gebelerin Takibi:

Fonksiyon	Monitorizasyon	Mg toksisite şüphesi
Patella refleksi	1-4 saat	Refleks kaybı
Solunum sayısı	1-4 saat	
Akciğer oskultasyonu	Hergün	<14 dakika Raller mevcutsa
Pulse oksimetre	1-4 saat	<%95 saturasyon
İdrar takibi	1-4 saat	<100 ml/4 saat
Serum Mg düzeyi	Oliguri, toksik belirtiler	<8 meq/L

#### 2.9.4. Ağır Preeklampside Yönetim

Ağır preeklampsi anne hayatını tehdit eden bir hastalıktır. Obstetrik acil bir durumdur ve gebeler yoğun bakım gerektiren, ciddi olarak hasta kişilerdir. Kesin tedavisi doğum olmakla birlikte, doğumun kendisi hastanın genel sağlık durumunu düzeltmez. Dolayısıyla hastanın klinik ve laboratuvar durumunun tüm detayları ile ortaya konulması ve hemodinamik dengenin

sağlanması gerekir. Anne ve çocuk açısından olumlu sonuçların elde edilebilmesi için bu tip gebelerin bir ekip anlayışı içinde (kadın doğum ve anestezi hekimi v.b.) ve uygun koşulların bulunduğu merkezlerde takipleri gerekmektedir.

#### **2.9.4.1. Sıvı Dengesinin Sağlanması**

Serum uygulanıyorsa, verilen miktar 100 ml/saatten az olmalıdır. Aksi halde sıvı yüklenmesi ile pulmoner ödem riski artacaktır. Konvulsiyon proflaksisi için MgSO<sub>4</sub> uygulanması, ya da doğum eylemi esnasında oksitosin ile beraber MgSO<sub>4</sub> verilmesi aşırı sıvı yüklenmesine yol açabilir. Bu nedenle sıvılar otomatik kontrollü damla sayıcılar ile verilmeli ve gebenin hemodinamik durumu yakından takip edilmelidir. Plazma hacim genişleticilerinin yararı konusunda yeterli kanıt yoktur.

#### **2.9.4.2. Antihipertansif Tedavi**

Antihipertansif tedavide amaç kan basıncının güvenli, kabul edilebilir sınırlarda (sistolik 160 mmHg'nın, diastolik 110 mmHg'nın altında) tutulmasıdır. Bu aşamada uygulanan tedavi akut hipertansif tedavi olmalıdır. Hidralazin, labetalol ve sodyum nitroprusit; yükselmiş kan basıncının akut tedavisinde kullanılan parenteral antihipertansiflerdir, oral yolla etkili ilaç ise nifedipindir. Kan basıncı otomatik olarak monitorize edilmeli ve sıkı kontrol altında tutulmalıdır.

#### **2.9.4.3. Konvulsiyon Proflaksisi**

Ağır preeklampsi olgularında baş ağrısı özellikle retro-orbital ağrı, görme bozuklukları (bulanık görme ya da lekeli görme), karaciğer bölgesinde ağrı, şuur bulanıklığı, kan basıncında ani ya da kontrol altına alınamayan yükselmeler gibi belirtiler konvulsiyonun habercisi ya da ön belirtisi olarak kabul edilmeli ve bu hastalarda konvulsiyon proflaksisi yapılmalıdır. Bu amaçla, 4-6 gr MgSO<sub>4</sub> intravenöz ve yükleme dozu olarak, bolus halinde verilmelidir. Takiben saatte ortalama 2-3 gr gidecek tarzda serum içinde perfüzyon yapılmalıdır. Antenatal dönemde MgSO<sub>4</sub> tedavisi haftalar boyunca sürececek bir tedavi değildir ve genellikle 24 saatten fazla MgSO<sub>4</sub> tedavisinin sürdürülmesinin anlamı yoktur. Eğer bu tedaviye ihtiyaç duyulacak koşullar devam ediyorsa kısa sürede doğum gerçekleştirilmelidir.

#### **2.9.4.4. Kortikosteroid Uygulanması**

34. gebelik haftasından önce respiratuar distress sıklığını azaltmak için maternal kortikosteroid uygulanmasında yarar vardır (12 mg intramüsküler 12 saat arayla 2 doz).

#### **2.9.4.5. Doğum Gerçekleştirilmesi**

Annenin durumu stabilize olduktan sonra doğum gerçekleştirilmelidir. Doğum şekline gestasyonel yaş, fetal prezentasyon, fetal distress varlığı ve serviksin durumuna göre karar verilir. Serviksin uygun olduğu durumlarda, çocuk kalp sesleri ve uterus aktivitesinin sürekli takibi ile, indüksiyon denenmelidir. Ağır preeklampsi bir sezeryan endikasyonu değildir. Ancak serviksin uygun olmadığı koşullarda doğum çoğunlukla sezeryan ile gerçekleşmektedir. Ağır preeklampşik gebeler; anestezi yaklaşımı, özel bilgi birikimi ve deneyim gerektiren bir durumdur. Bu konuda deneyimli ve özelleşmiş anestezi doktorları tarafından uygulanmalıdır.

#### **2.9.4.6. Ağır Preeklampside Agresif veya Konservatif Yaklaşım**

Ağır preeklampsinin kesin tedavisi doğumdur. Anne hayatını tehdit eden bir hastalık olduğundan genel yaklaşım gebelik haftasını dikkate almaksızın maternal endikasyon ile gebeliğin sonlandırılmasıdır. Ancak erken gebelik haftalarında (32. gebelik haftasından önce) fetusa zaman kazandırmaya yönelik konservatif yaklaşım literatürde tartışılmaktadır. Konservatif yaklaşım ile agresif yaklaşımı kıyaslayan ve kanıta dayalı bir sonuca ulaşılmasını sağlayacak yeterli veri yoktur. Ülkemiz şartlarında çok iyi seçilmiş ve uygun takip ve yenidoğan koşulları mevcut olgular dışında ağır preeklampşik olgulara agresif yaklaşım önerilmektedir.

**Tablo-5:** Konservatif yaklaşımda bulunulan ağır preeklampitik olgularda doğum endikasyonlar

Fetal endikasyonlar:

- 33-34 gebelik haftasından büyük olması
- Fetal distress
- Ağır oligohidroamnios
- Erken membran rüptürü

Maternal endikasyonlar:

- Erken doğum tehdidi
- Tedavi ile kontrol edilemeyen hipertansiyon
- Pulmoner ödem
- Böbrek yetmezliği
  - Tedavi ile düzelmeyen oligüri
- Trombositopeni
- Serebral ve vizüel bulgular
- Annenin isteği

### 2.9.5. Eklampsi Yönetimi

Eklampsi, gebeliğin yaşamı tehdit eden bir komplikasyonudur. Maternal mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Beyin kanaması, pulmoner ödem, renal, hepatik ve solunum yetmezliği başlıca ölüm nedenleridir. Maternal ve fetal morbidite ve mortaliteyi en aza indirebilmek için acil tedaviyi gerektirir.

#### 2.9.5.1. Maternal Vital Fonksiyonların Desteklenmesi

İvedilikle yapılması gereken hastanın nöbet anında kendine zarar vermesini önleyici tedbirlerin alınması ve solunum yolunun açık tutulmasıdır. Bu amaçla nöbet sırasında dilini ısırması için “airway” tahta spatül veya sert kauçuk dişler arasına yerleştirilir. Kafa ve etraf travmalarını önleyici tedbirler alınır. Yeterli maternal oksijenizasyon sağlanır. Tükürük ve kusmukların havayollarına aspirasyonunu önlemek için yana yatırılır, ağızda biriken köpüklü ve

kanlı salgılar sonda ile temizlenir, gerekirse nazotrakeal sonda ile aspirasyon yapılır. Ayrıca hastaya hemen bir damar yolu açılmalı ve kalıcı idrar sondası takılmalıdır.

### **2.9.5.2. Konvulzyon Kontrolü**

Konvulsiyonların durdurulması ve tekrarının önlenmesinde ilk tercih ilaç  $MgSO_4$ 'dir. İntramüsküler enjeksiyonlar ağırlı ve %0.5 oranında abse oluşumuna neden olabileceğinden intravenöz yol tercih edilmelidir. Tekrarlayan ataklarda 2 gr bolus  $MgSO_4$  yapılmalıdır. Mg tedavisine rağmen ataklar kontrol altına alınamıyorsa, diazem (10 mg iv) veya thiopentone (50 mg iv) denenebilir ve son çare olarak genel anestezi ve entübasyon uygulanabilir.

### **2.9.5.3. Hipertansiyonun Kontrol Altına Alınması**

Akut antihipertansif tedavi ile ağır hipertansiyonun kontrol altına alınması gerekir. Antihipertansif ilaç kullanımında ilaçlar arasında belirgin bir üstünlük gösterilememiştir. Seçim klinisyenin tecrübe ve kullanım yatkınlığına bağlıdır.

### **2.9.5.4. Sıvı Tedavisi**

Plazma hacim genişleticilerin yararı konusunda yeterli kanıt yoktur. Kristalloidler, 85 ml/saat veya saatlik idrar miktarı en az 30 ml olacak şekilde verilmelidir.

### **2.9.5.5. Maternal Hipoksinin Düzeltilmesi**

Maternal konvulsiyonların kontrolünden sonra arteriyel kan gazlarına bakarak maternal hipoksemi ve/veya asideminin varlığı kontrol edilmelidir. Tekrarlayan konvulsiyonlar, aspirasyon, kullanılan antikonvulsif ilaçların solunum depresyonu yapıcı etkileriyle maternal hipoksemi ve/veya asidemi gelişebilir. Özellikle myokard üzerinde depresif etkiye sahip anestezik ilaçların kullanımından önce, maternal hipoksemi ve veya asideminin düzeltilmesi gerekir.

### **2.9.5.6. Tetkikler**

Eklampsi pek çok organ ve sistemi etkileyen bir hastalıktır. Hemoglobin, trombosit sayısı, transaminazlar, üre, kreatinin ve oksijen saturasyonu sık kontrol edilmelidir. Fokal

nörolojik defisit veya uzun süreli koma olgularında beyin MRI ya da BT çekilmesinde yarar vardır.

### **2.9.5.7. Doğum**

Eklampsinin kesin tedavisi doğumdur. Fetusun gelişimi için gebeliğin uzatılmasında yarar yoktur. Ancak öncelikle gebenin genel durumunun düzeltilmesi gerekir. Konvulsiyonlar ve hipertansiyon kontrol altına alınmalı, hipoksi düzeltilmelidir. Vaginal doğum tercih edilen doğum şeklidir. Ancak serviksin uygun olmadığı koşullarda genellikle sezeryan uygulanmaktadır. Doğum sonrası da en az 24 saat yoğun takip devam etmelidir. Eklampside tercih edilecek anestezi epidural anestezi olmalıdır ve bu konuda deneyimli anestezistlerce uygulanmalıdır. Eklampsi maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenidir. Herzaman önlenemez bir olgu değildir. Uygun şartlara sahip merkezlerde hospitalize edilerek, konvulsiyonların önlenmesi, kan basıncının kontrol altına alınması, hipoksinin önlenmesi ve uygun zamanda doğumun gerçekleştirilmesi ile en iyi yaklaşım sağlanabilir.

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Harran üniversitesi tıp fakültesi kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde ocak 2015 ve ekim 2016 tarihleri arasında kliniğimize preeklampsi ve eklampsi tanıları ile başvurup bu başvuranlar arasında yoğun bakımda kalanlarda yoğun bakımda kalma süresine etki eden faktörler araştırıldı. Yoğun bakımda kalan preeklampsi ve eklampsi hastalarından 77'si çalışmaya dahil edildi. Çalışma planımız hastanemiz etik kurulu tarafından incelenerek onaylandı. Hastanemiz elektronik kayıt sisteminden retrospektif olarak analiz yapılarak hastaların bilgilerine ulaşıldı. İstatistiksel çalışmalar da varyans analizi ve t-test kullanılmıştır.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hasta dosyalarından preeklampsi ve eklampsi hastalarının klinik başvuru anındaki şikâyetleri, klinik muayene bulguları, ultrasonografi bulguları kaydedildi. Olguların demografik özellikleri (yaş, gravida, geçirilmiş cerrahi sayısı, gebelik haftası ), hasta epikrizinde klinik başvuru anındaki laboratuvar bulguları (hemoglobün, ast, alt, ldh, ggt, trombosit değerleri ), hastalardan alınan anamnez ve klinik ve sonografik muayeneye göre ek hastalık olup olmadığı (nöbet geçirme, dekolman plesanta, gestasyonel diyabetes mellitus), hastalara uygulanan tedavi şekli (tek başına perlinganit kullanımı, perlinganit tedavisine ek olarak esmolol kullanımı ) ve tedavi süresi (tek başına perlinganit kullanımının saat olarak süresi, perlinganit tedavisine ek olarak esmolol kullanımının saat olarak süresi ) retrospektif olarak kaydedildi.

Kliniğimize başvuran preeklampsi ve eklampsi hastalarından yatış yapıp kliniğimizde tedavi alan ve yoğun bakıma yatırılan hastalardan yoğun bakımda kalmış ve tedavi görmüş olmasına rağmen ex olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar yoğun bakımda verilen tedavi süresi ile yoğun bakımda total kalma süresi değerlendirilerek iki ayrı gruba ayrıldı. Tedavi süresinin hastanın yoğun bakımda kalma süresindeki etkisine göre gruplandırıldı. Tablo-9 görüldüğü üzere istatistikleri çıkarılarak tablo halinde sunulduğu gibi tedavi süresi ile yoğun bakımda kalma süresi arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi.

Hastaların yoğun bakımdaki kalma süreleri boyunca olan tüm kayıtlarına hastane elektronik kayıt sisteminden ulaşıldı. Bu süre boyunca hastaların tedavi şekli, tedavi süresi, laboratuvar kayıtları olmak üzere hastaların tüm verilerine ulaşıldı. Hastalar yoğun bakımda kalma



süresince günlük laboratuvar, klinik seyir, tedavi şekli ve tedavi süresi yakın takip edildi. Tedavi süresi uzadıkça yoğun bakımda kalma süresinin de uzadığı tespit edildi.

### 3.1. Tartışma Ve Sonuçlar

Çalışmaya dâhil edilen yoğun bakımda tedavi alan preeklampitik ve eklampitik hastaların demografik ve laboratuvar verileri tablo-6'da sunulmuştur.

Demografik veriler incelendiğinde her iki grup arasında; yaş, gravida, geçirilmiş cerrahi, gebelik haftası, ek hastalık değerleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmediği gözlemlendi. Buna karşın tedavi süresi ve tedavi şeklinin yoğun bakımda kalma süresine pozitif anlamlı bir ilişkisi olduğu tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen 77 hastanın yaş ortalaması  $29.48 \pm 7.29$  yıl, gebelik sayısı ortalaması  $3.71 \pm 2.92$ , gebelik haftası ise  $32.75 \pm 4.74$  idi. Çalışmaya dahil edilen 77 hastanın  $32(\%41.6)$  'nın daha önce geçirilmiş sezaryen öyküsü mevcut iken 45 hastamızın geçirilmiş sezaryen öyküsü yoktu(Tablo-7). Hastalarımızın öyküleri değerlendirildiğinde; 77 hastanın  $4(\%5.2)$ 'inde gestasyonel diyabetes mellitus 11 hastada ( $\%14.3$ ) plasental dekolman öyküsü,  $14(\%18.2)$  hastada eklampsi nöbeti geçirdiği tespit edilmiş iken  $48(\%62.3)$  hastada yoğun bakımda kalma süresini uzatabilecek ek hastalık varlığı ortaya konulmamıştır(Tablo-8).

Araştırmamızın temelini oluşturan preeklampitik ve eklampitik hastaların yoğun bakımda kalma sürelerine bakıldığında hastalarımızın ortalama yoğun bakımda kalma süreleri  $3.09 \pm 1.7$  gün olarak tespit edilmiştir. Kliniğimize başvuran ve yatışı düzenlenerek yoğun bakımda takip ve tedavileri yapılan hastalarımız arasında yapılan değerlendirmede hastalarımız en az 1(Bir) gün en fazla ise 10(On) gün yoğun bakımda kalmışlardır(Tablo-9). Yapılan çalışmamızda preeklampitik ve eklampitik hastaların yoğun bakımda kalma süreleri ile verilen intravenöz antihipertansif tedavi arasındaki ilişki araştırılmış hastaların yoğun bakımda kalma süreleri ile intravenöz antihipertansif tedavi arasında pozitif anlamlı bir korelasyon bulunmuştur( $r=0.833$ ,  $p<0.001$ ).

Kliniğimiz yoğun bakımında takip ettiğimiz 77 preeklampsi ve eklampsi hastamızın  $38(\%49.4)$ 'üne intravenöz antihipertansif tedavi olarak sadece perlinganit verilirken  $39(\%50.6)$  hastaya ise perlinganitin tansiyonu düşürmede yeterli olmaması üzerine ek olarak esmolol tedavisi

uygulandı.(Tablo-10). Hastalarımıza intravenöz uygulanan antihipertansif tedavi süresininin 4 saat ile 47 saat arasında ( $18.97\pm 10.39$ ) olduğu tespit edildi(Tablo-9).

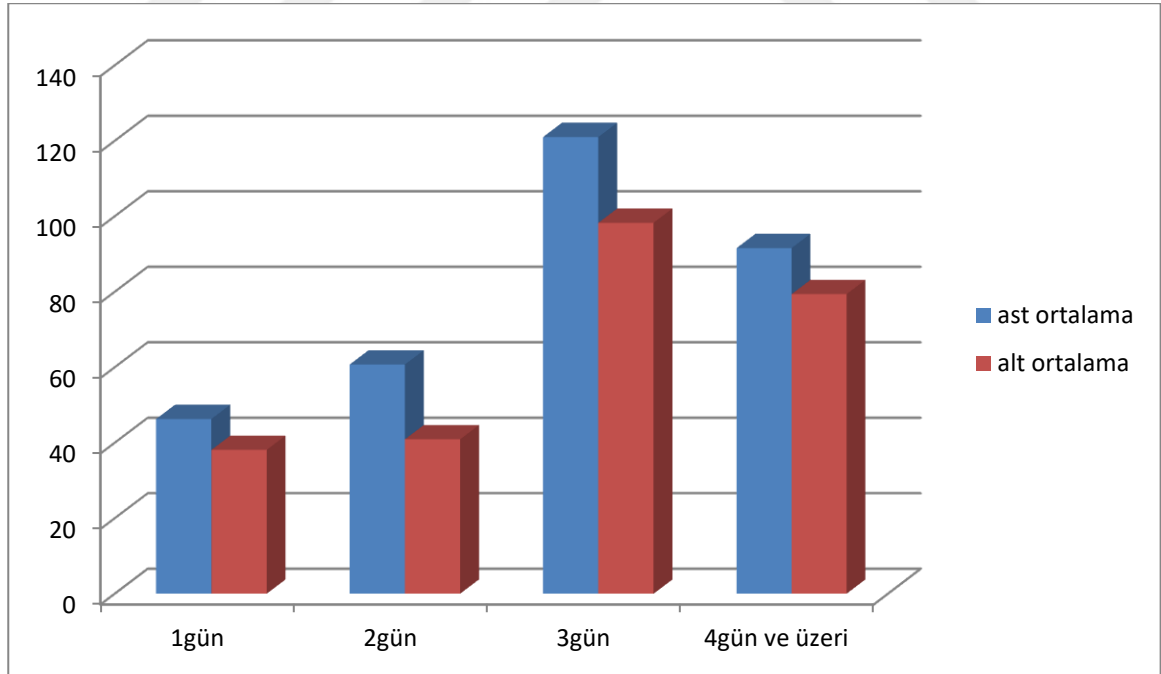
Çalışmaya dahil edilen hastalara antihipertansif tedavi şekli olarak perlinganit ve perlinganit+esmolol intravenöz olarak uygulandı(Tablo-12). Yoğun bakımda kalan preeklampitik ve eklampitik hastalardan sadece perlinganit tedavisi uygulananların tedavi süresi  $11.15\pm 4.16$  saat iken perlinganit+esmolol alan grupta ise tedavi süresi  $26.58\pm 8.86$  saattir. Bu her iki tedavi uygulanan hasta grubu takip edildiğinde iki tedavi şekli arasında uygulanan tedavi süresi açısından bir farklılığın olup olmadığının tespit edilmesi için Independent Sample t Test uygulandı. Sonuç olarak yoğun bakımda kalan preeklampitik ve eklampitik hastalardan perlinganit+esmolol grubunda tedavi süresinin anlamlı olarak yüksek olduğu ve bu tedaviyi alan grubun diğre gruba göre yoğun bakımda daha uzun süre kaldığı görüldü ( $p<0.001$ ). Yoğun bakımda kalma süresi ile uygulanan tedavi şekli arasında yapılan Independent Sample t Test'e göre anlamlı bir ilişki tespit edildi(Tablo-11) ( $p<0.001$ ).

Kliniğimizde yoğun bakımda takip ve tedavi edilen çalışmamıza dahil olan preeklampitik ve eklampitik hastalara intravenöz antihipertansif tedavi olarak uygulanan tedavi şekli ile tedavi süresi arasında bir ilişkinin olup olmadığının tespit edilmesi amacıyla Pearson Correlation test uygulandı. Bu test ile yapılan istatistiki sonuç değerlendirildiğinde tedavi süresi ile AST ( $r=0.255$ ,  $p=0.025$ ), ALT ( $r=0.281$ ,  $p=0.013$ ), idrarda proteinüri ( $r=0.263$ ,  $p=0.021$ ) ve LDH ( $r=0.267$ ,  $p=0.019$ ) düzeyleri açısından pozitif anlamlı bir ilişki tespit edildi(Tablo-13).

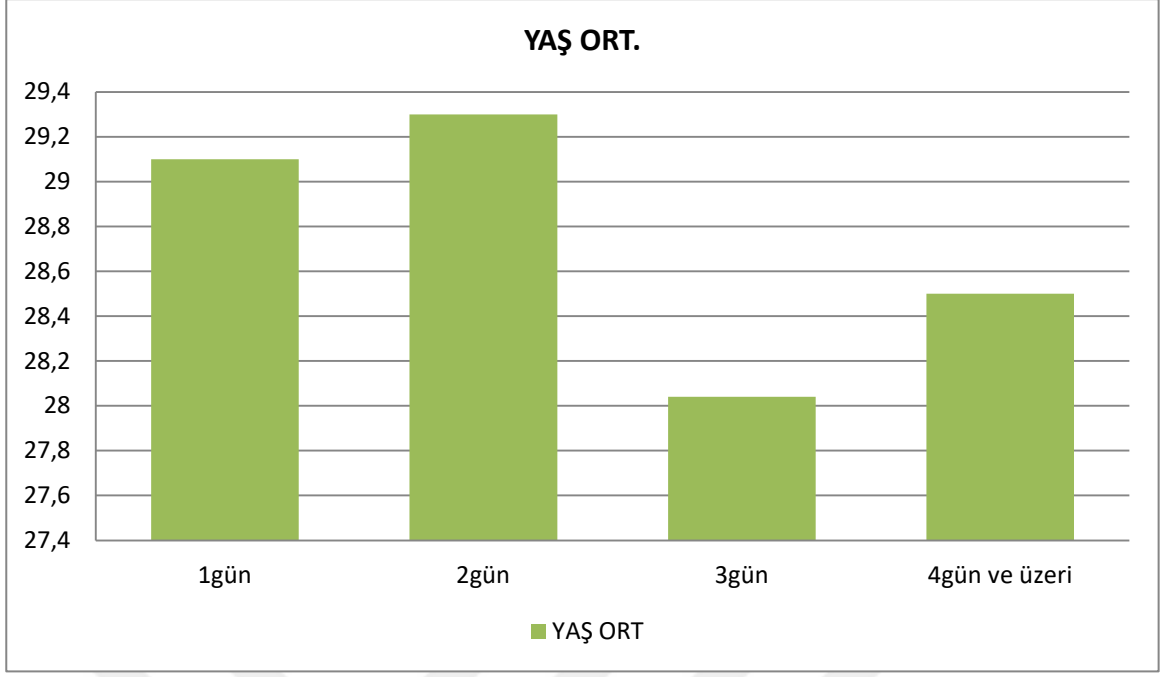
Çalışmamıza dahil edilen 77 hastaya uygulanan tedavi şekli laboratuvar tetkik sonuçları arasında ise sadece spot idrarda proteinüri değeri açısından pozitif anlamlı bir korelasyon tespit edildi(Tablo-14) ( $r=0.418$ ,  $p<0.001$ ). Diğer laboratuvar tetkikler arasında yoğun bakımda kalma süresini etkileyen anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**Tablo-6:**Çalışmaya Dahil Edilen Hastalarımızın Demografik Verileri ile Laboratuvar Sonuçları

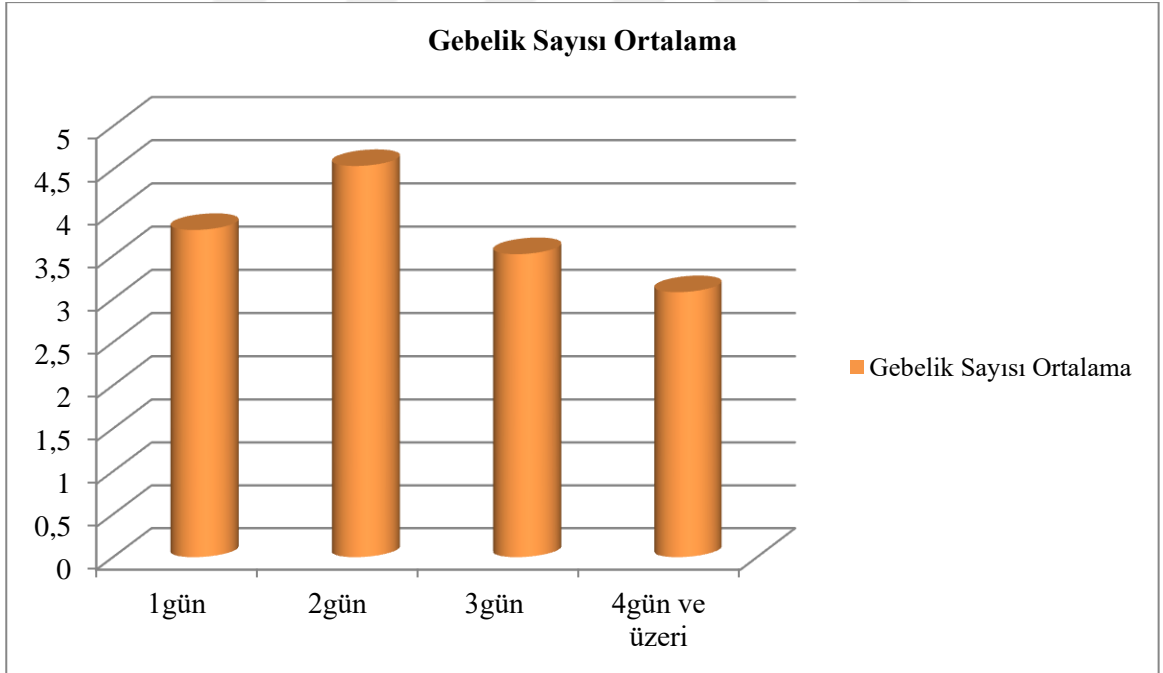
Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
yas	77	15,00	43,00	29,4805	7,29205
gebesayi	77	1,00	15,00	3,7143	2,92385
ast	77	9,00	785,00	85,0130	132,43931
alt	77	6,00	564,00	68,1818	108,52634
plt	77	19,00	561,00	230,8312	105,64307
tit	77	1,00	4,00	2,4286	1,01862
hb	77	6,88	16,70	11,6425	2,13413
ggt	77	5,00	135,00	21,9481	19,88447
ldh	77	122,00	1533,00	480,6623	304,24456
gebehft	77	20,00	40,00	32,7532	4,74662



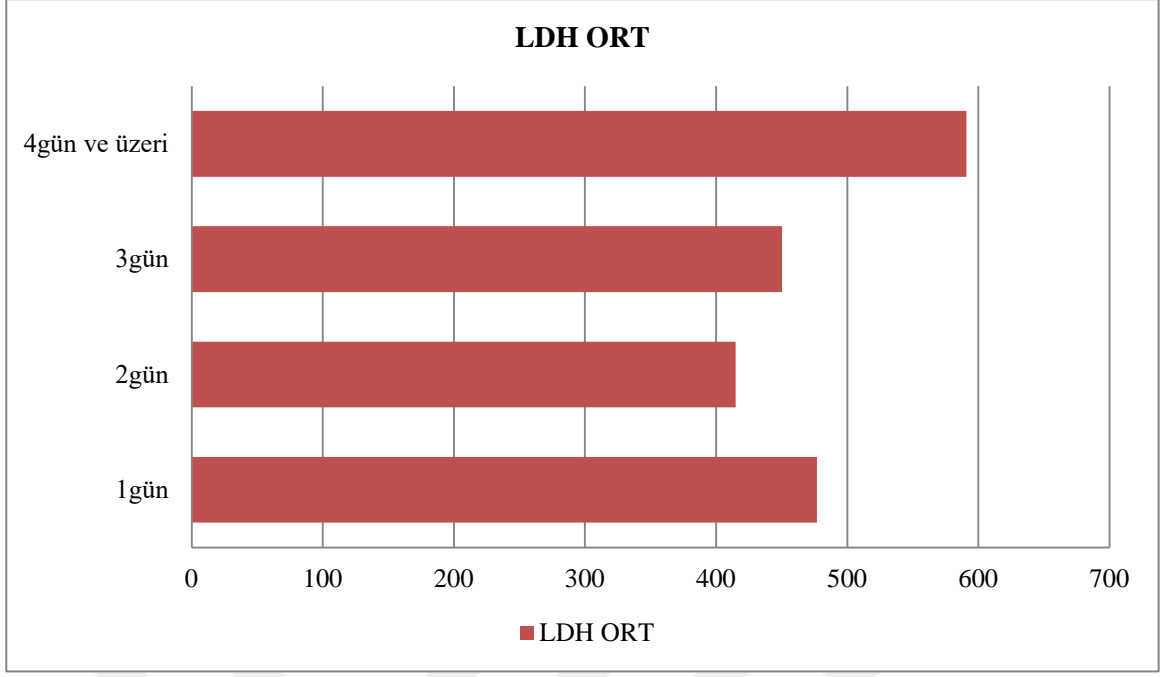
**Grafik-1:** Yoğun Bakımda Kalma Süresi ile Ast-Alt Ortalamaları Arasındaki İlişki Grafiği



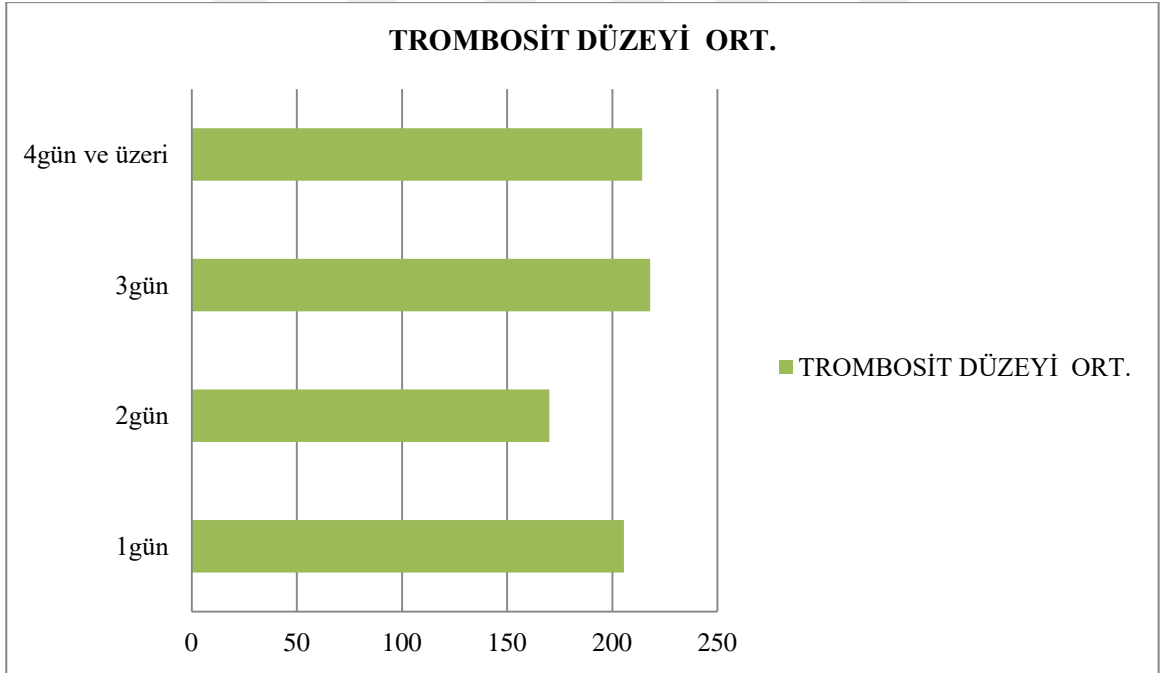
**Grafik-2:** Yoğun Bakımda Kalma Süresi İle Hastaların Yaş Ortalamaları Arasındaki İlişki Grafiği



**Grafik-3:** Yoğun Bakımda Kalma Süresi ile Hastaların Gebelik Sayısı Ortalamaları Arasındaki İlişki Grafiği



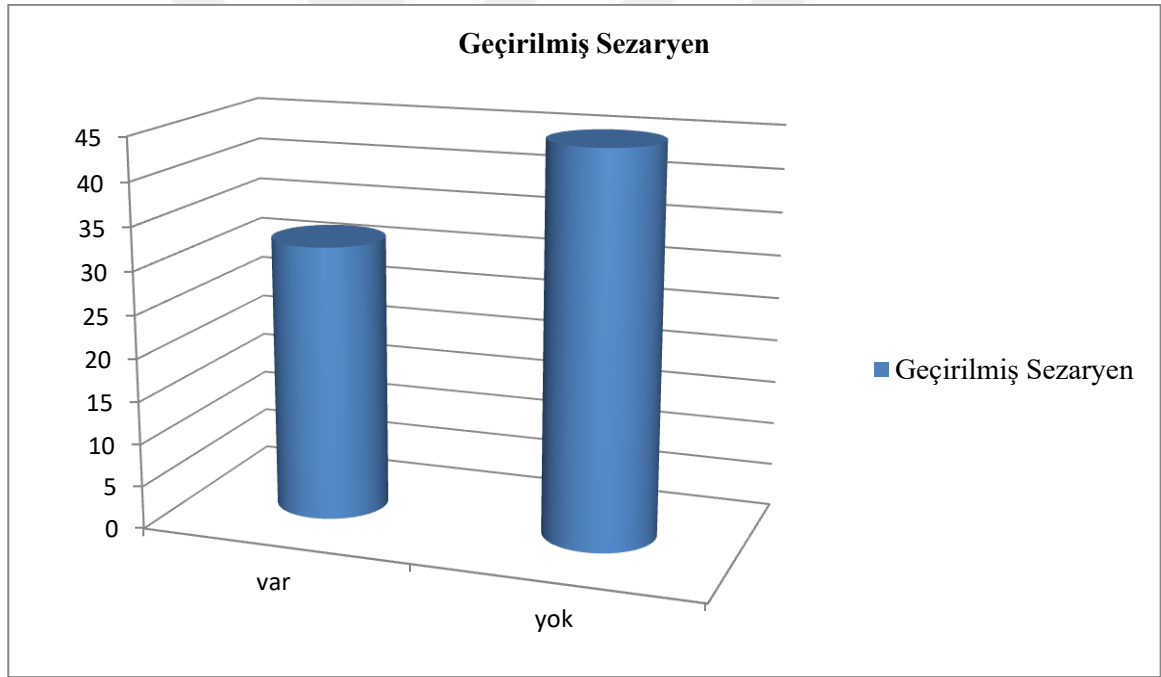
**Grafik-4:** Yoğun Bakımda Kalma Süresi İle Hastaların LDH Düzeyleri Ortalamaları Arasındaki İlişki Grafiği



**Grafik-5:** Yoğun Bakımda Kalma Süresi ile Hastaların Trombosit Düzeyi Ortalamaları Arasındaki İlişki Grafiği

**Tablo-7:** Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Geçirilmiş Sezaryen ve Normal Spontan Vajinal Doğum Açısından Karşılaştırılması

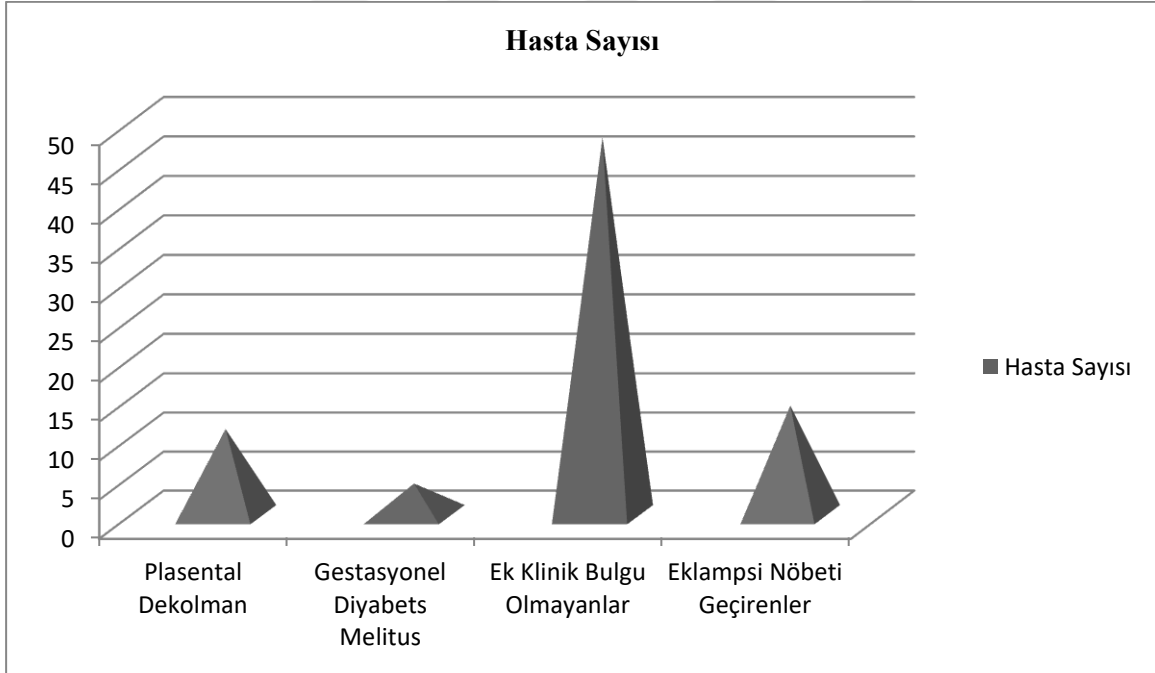
Geçirilmiş sezaryen	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Var	32	41.6	41.6	41.6
Yok	45	58.4	58.4	100
Total	77	100	100	100



**Grafik-6:** Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Geçirilmiş Sezaryen ve Normal Spontan Vajinal Doğum Sayı Grafiği

**Tablo-8:** Çalışmaya Dahil Edilen Hasta Grubundaki Preeklampsi ve Eklampsi Dışındaki Ek Klinik Bulgu Olanlar ve Olmayanların Karşılaştırılması

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Plasental Dekolman	11	14.3	14.3	14.3
Gestasyonel Diyabetes Mellitus	4	5.2	5.2	19.5
Ek Klinik Bulgusu Olmayanlar	48	62.3	62.3	81.8
Eklampsi Nöbeti Geçirenler	14	18.2	18.2	100
Total	77	100	100	100



**Grafik-7:** Çalışmaya Dahil Edilen Hastalardan Ek Hastalığı Olanlarla Olmayanların Karşılaştırılma Grafiği

**Tablo-9:** Çalışmaya Dahil Edilen Hastalarımızın Yoğun Bakımda Yatış Süresi ile Verilen Tedavi Süresinin İstatistiksel Oranları

	<b>N</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mean</b>	<b>Standart Deviation</b>
<b>Yoğun Bakım Yatış Süresi(gün)</b>	77	1	10	3.0909	1.70280
<b>Verilen Tedavi Süresi(saat)</b>	77	4	47	18.9740	10.39607

**Tablo-10:** Çalışmaya Dahil Edilen Hastalarımızın Yoğun Bakımda Tedavi Şekli Olarak Perlinganit ve Esmolol+Perlinganit Alma Oranlarının Karşılaştırılması

	<b>Frequency</b>	<b>Percent</b>	<b>Valid Percent</b>	<b>Cumulative Percent</b>
<b>Perlinganit</b>	38	49.4	49.4	49.4
<b>Esmolol+Perlinganit</b>	39	50.6	50.6	100
<b>Total</b>	77	100	100	100

**Tablo-11:** Çalışmaya Dahil Edilen Hastalarımızın Yoğun Bakımda Tedavi Şekli ve Yoğun Bakımda Kalma Gün Süreleri İstatistiksel Oranları

<b>Tedavi Şekli</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Standart Deviation</b>	<b>Standart Error Mean</b>
<b>Perlinganit(gün)</b>	38	1.9737	0.82156	0.13327
<b>Esmolol+Perlinganit(gün)</b>	39	4.1795	1.63630	0.26202



**Tablo-12:** Çalışmaya Dahil Edilen Hastalarımızın Yoğun Bakımda Tedavi Şekli ve Tedavi Süreleri İstatiksel Oranları

Tedavi Şekli	N	Mean	Standart Deviation	Standart Error Mean
Perlinganit(saat)	38	11.1579	4.16891	0.67629
Esmolol+Perlinganit(saat)	39	26.5897	8.86661	1.41979

**Tablo-13:** Tedavi Süresi ile Laboratuvar Sonuçları Arasındaki Korelasyon

		tedavisure	gunsayi	ast	alt	plt	tit	hb	ggt	ldh
tedavisure	Pearson Correlation	1	,833**	,255*	,281*	-,181	,263*	-,078	,061	,267*
	Sig. (2-tailed)		,000	,025	,013	,115	,021	,502	,599	,019
	N	77	77	77	77	77	77	77	77	77
gunsayi	Pearson Correlation	,833**	1	,091	,108	-,134	,167	-,132	,066	,250*
	Sig. (2-tailed)	,000		,432	,350	,247	,147	,254	,570	,028
	N	77	77	77	77	77	77	77	77	77
ast	Pearson Correlation	,255*	,091	1	,833**	-,482**	,394**	,370**	,117	,643**
	Sig. (2-tailed)	,025	,432		,000	,000	,000	,001	,309	,000
	N	77	77	77	77	77	77	77	77	77
alt	Pearson Correlation	,281*	,108	,833**	1	-,406**	,363**	,343**	,263*	,468**
	Sig. (2-tailed)	,013	,350	,000		,000	,001	,002	,021	,000
	N	77	77	77	77	77	77	77	77	77
plt	Pearson Correlation	-,181	-,134	-,482**	-,406**	1	-,214	-,083	,100	-,391**
	Sig. (2-tailed)	,115	,247	,000	,000		,062	,473	,388	,000
	N	77	77	77	77	77	77	77	77	77
tit	Pearson Correlation	,263*	,167	,394**	,363**	-,214	1	,082	,069	,210
	Sig. (2-tailed)	,021	,147	,000	,001	,062		,480	,553	,066
	N	77	77	77	77	77	77	77	77	77
hb	Pearson Correlation	-,078	-,132	,370**	,343**	-,083	,082	1	,085	,191
	Sig. (2-tailed)	,502	,254	,001	,002	,473	,480		,461	,095
	N	77	77	77	77	77	77	77	77	77
ggt	Pearson Correlation	,061	,066	,117	,263*	,100	,069	,085	1	,227*
	Sig. (2-tailed)	,599	,570	,309	,021	,388	,553	,461		,047
	N	77	77	77	77	77	77	77	77	77
ldh	Pearson Correlation	,267*	,250*	,643**	,468**	-,391**	,210	,191	,227*	1
	Sig. (2-tailed)	,019	,028	,000	,000	,000	,066	,095	,047	
	N	77	77	77	77	77	77	77	77	77

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

\* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Hastalarımıza uygulana antihipertansif tedavi süresi ile laboratuvar tetkik sonuçları arasında bir korelasyonun olup olmadığının tespit edilmesi amacıyla Pearson Correlation test uygulandı. Sonuç olarak tedavi süresi ile AST ( $r=0.255$ ,  $p=0.025$ ), ALT ( $r=0.281$ ,  $p=0.013$ ), idrarda proteinüri ( $r=0.263$ ,  $p=0.021$ ) ve LDH ( $r=0.267$ ,  $p=0.019$ ) düzeyleri açısından pozitif anlamlı bir ilişki tespit edildi (Tablo-13).



**Tablo 14:** Tedavi Şekli ile Laboratuvar Sonuçları Arasındaki Korelasyon

		Correlations							
		ast	alt	plt	tit	hb	ggt	ldh	Tedavi şekli
ast	Pearson Correlation	1	,833**	-,482**	,394**	,370**	,117	,643**	,184
	Sig. (2-tailed)		,000	,000	,000	,001	,309	,000	,109
	N	77	77	77	77	77	77	77	77
alt	Pearson Correlation	,833**	1	-,406**	,363**	,343**	,263*	,468**	,188
	Sig. (2-tailed)	,000		,000	,001	,002	,021	,000	,101
	N	77	77	77	77	77	77	77	77
plt	Pearson Correlation	-,482**	-,406**	1	-,214	-,083	,100	-,391**	-,170
	Sig. (2-tailed)	,000	,000		,062	,473	,388	,000	,140
	N	77	77	77	77	77	77	77	77
tit	Pearson Correlation	,394**	,363**	-,214	1	,082	,069	,210	,418**
	Sig. (2-tailed)	,000	,001	,062		,480	,553	,066	,000
	N	77	77	77	77	77	77	77	77
hb	Pearson Correlation	,370**	,343**	-,083	,082	1	,085	,191	-,064
	Sig. (2-tailed)	,001	,002	,473	,480		,461	,095	,578
	N	77	77	77	77	77	77	77	77
ggt	Pearson Correlation	,117	,263*	,100	,069	,085	1	,227*	,114
	Sig. (2-tailed)	,309	,021	,388	,553	,461		,047	,322
	N	77	77	77	77	77	77	77	77
ldh	Pearson Correlation	,643**	,468**	-,391**	,210	,191	,227*	1	,156
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,066	,095	,047		,175
	N	77	77	77	77	77	77	77	77
tedaisekli	Pearson Correlation	,184	,188	-,170	,418**	-,064	,114	,156	1
	Sig. (2-tailed)	,109	,101	,140	,000	,578	,322	,175	
	N	77	77	77	77	77	77	77	77

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

\* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Uygulanan tedavi şekli ile laboratuvar tetkik sonuçları arasında ise sadece idrarda proteinüri açısından pozitif anlamlı bir korelasyon tespit edildi (Tablo-14) ( $r=0.418$ ,  $p<0.001$ ).

#### 4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Harran üniversitesi tıp fakültesi kadın hastalıkları ve doğum kliniğine preeklampsi ve eklampsi öyküsü ile başvuran ve yoğun bakıma yatırılarak takip ve tedavileri yapılan 77 hasta incelendiğinde; günümüze kadar yapılan çalışmalarda yaş açısından hastaların tedavi süreleri ve yoğun bakımda kalma sürelerine olan etkinliği değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılığın olmadığı görülmektedir. Çalışmaya dahil edilen kliniğimize başvuran ve yoğun bakımda kalarak takip ve tedavi edilen preeklamptik ve eklamptik 77 hastanın yaş ortalaması  $29.48 \pm 7.29$  yıl olarak görülmüştür. Yaş ortalamaları açısından takip ve tedavi edilen hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ahmet Kireççi ve arkadaşlarının yaptığı ağır preeklampsi ve trombofili ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmaya göre; çalışmaya alınan tüm hastaların yaş ortalaması  $29.80 \pm 5.17$  olarak kaydedilmiştir. Bu çalışmada da yaşın çalışma grubundaki hastalar üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı ortaya konmuştur ( $p > 0.05$ ).

Literatür incelendiğinde gebelik sayısı ve gebelik haftasının preeklamptik ve eklamptik hastaların yoğun bakımda kalma süreleri üzerinde etkili olmadığı gözlenmektedir. Çalışmamızda preeklampsi ve eklampsi nedeniyle yoğun bakımda kalan hastaların gebelik sayısı ortalaması  $3.71 \pm 2.92$ , gebelik haftası ise  $32.75 \pm 4.74$  idi. İstatistiksel olarak gebelik haftası ve gebelik sayısının çalışma grubunda anlamlı fark görülmediği ve yoğun bakımda kalma süresini etkilemediği görüldü.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalında Mürüde Çakarto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların gebelik sayısı ortalaması istatistiksel olarak  $2.13 \pm 1.24$ , gebelik haftası ortalaması ise  $35.06 \pm 3.37$  idi. Yapılan istatistiksel çalışmalar baz alınarak çalışmadaki hasta gruplarının gebelik sayısı ve gebelik haftası değerlendirildiğinde çalışma grubundaki hastalar üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı ortaya konulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen 77 hastanın  $32(\%41.6)$  'nın daha önce geçirilmiş sezaryen öyküsü mevcut iken 45 hastamızın geçirilmiş sezaryen öyküsü yoktu. Çalışmamızda geçirilmiş sezaryen öyküsü olanlar ve kliniğimize başvurdıklarında doğumlarını sezaryen ile gerçekleştiren hastalarla;

geçirilmiş sezaryen öyküsü olmayanlar ve kliniğimize başvurduklarında doğumlarını normal spontan vajinal yol ile yapanlar arasında yoğun bakımda kalma süreleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Hastalarımızın öyküleri değerlendirildiğinde; 77 hastanın 4(%5.2)'inde gestasyonel diyabetes mellitus 11 hastada (%14.3) plasental dekolman öyküsü, 14(%18.2) hastada eklampsi nöbeti geçirdiği tespit edilmiş iken 48(%62.3) hastada yoğun bakımda kalma süresini uzatabilecek ek hastalık varlığı ortaya konulmamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların ek hastalık varlığının yoğun bakımda kalma süresine etki bakıldığında ise ek hastalığa bağlı olarak tedavi süresinin uzadığı tespit edilmiştir. Ek hastalıkların oluşturduğu komplikasyon ve preeklampsi ve eklampsi tedavisi dışındaki ek tedavi varlığı hastaların yoğun bakımda kalma sürelerini artırmıştır.

Kliniğimizde yoğun bakımda preeklampsi ve eklampsi tanılarıyla yatan ve çalışmaya dahil edilen 77 hastanın hemoglobin değerleri ile hastaların yoğun bakımda kalma süreleri değerlendirildiğinde hemoglobin değerinin yoğun bakımda kalma süresi açısından bir etkinliğe sahip olmadığı görülmüştür. Yoğun bakımdaki hastaların hemoglobin değerlerinin minimum değeri 6.88 gr/dl, maksimum değeri 16.70 gr/dl olup istatistiksel olarak ortalama değeri  $11.64 \pm 2.13$  gr/dl'dir.

Literatür tarandığında Şişli Etfal Kadın Hastalıkları ve Çocuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinden Figen EZEN İŞLER ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada preeklampşik ve eklampşik hasta grubunda çalışmaya dahil edilen hastaların hemoglobin değeri ortalaması  $11.5 \pm 1.9$  gr/dl olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmada hastaların hemoglobin değerlerinin çalışma üzerinde anlamlı bir fark oluşturmadığı istatistiksel olarak görülmüştür.

Kliniğimizde yoğun bakımda takip ve tedavi edilen çalışmamıza dahil olan preeklampşik ve eklampşik hastalara intravenöz antihipertansif tedavi olarak uygulanan perlinganit ve perlinganit+esmolol tedavisinde tedavi süresi ile laboratuvar arasında bir ilişkinin olup olmadığının tespit edilmesi amacıyla Pearson Correlation test uygulandı. Bu test ile yapılan istatistiki sonuç değerlendirildiğinde tedavi süresi ile AST ( $r=0.255$ ,  $p=0.025$ ), ALT ( $r=0.281$ ,  $p=0.013$ ), idrarda proteinüri ( $r=0.263$ ,  $p=0.021$ ) ve LDH ( $r=0.267$ ,  $p=0.019$ ) düzeyleri açısından pozitif anlamlı bir ilişki tespit edildi.

Çalışmamızda yoğun bakımda yatan preeklampitik ve eklampitik hastalardan perlinganit ve perlinganit+esmolol tedavisi alanlara bakılmış olup ve hastaların laboratuvar değerlerinden sayısal olarak AST, ALT, LDH ve idrarda proteinüri düzeyi arttıkça hastaların yoğun bakımda kalma süreleri de bu düzeylerdeki artış doğrultusunda uzadığı tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki laboratuvar değerlerinin istatistiksel olarak ortalamaları alınmış AST 85.013±132.43 U/L, ALT 68.181±108.526 U/L, LDH 480.66±304.24 U/L, idrarda proteinüri düzeyi 2.42±1.01 pozitifdir.

Şişli Etfal Kadın Hastalıkları ve Çocuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinden Figen EZEN İŞLER ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada preeklampitik ve eklampitik hasta grubunda çalışmaya dahil edilen hastaların AST, ALT, LDH düzeylerine bakılmış istatistiksel olarak ortalamaları AST 36.7±24 U/L, ALT 29.7±27.8 U/L, LDH 408.0±185.80 U/L olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi laboratuvar değerlerinin ileri düzeyde anlamlı olduğu istatistiksel olarak ortaya konmuştur.

Çalışmamıza dahil edilen 77 hastaya uygulanan tedavi şekli laboratuvar tetkik sonuçları arasında ise sadece spot idrarda proteinüri değeri açısından pozitif anlamlı bir korelasyon tespit edildi( $r=0.418$ ,  $p<0.001$ ). Diğer laboratuvar tetkikler ile tedavi şekli kıyaslandığında ise yoğun bakımda kalma süresini etkileme açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Araştırmamızın temelini oluşturan preeklampitik ve eklampitik hastaların yoğun bakımda kalma sürelerine bakıldığında hastalarımızın ortalama yoğun bakımda kalma süreleri 3.09±1.7 gün olarak tespit edilmiştir. Kliniğimize başvuran ve yatışı düzenlenerek yoğun bakımda takip ve tedavileri yapılan hastalarımız arasında yapılan değerlendirmede hastalarımız en az 1(Bir) gün en fazla ise 10(On) gün yoğun bakımda kalmışlardır.

Yapılan çalışmamızda preeklampitik ve eklampitik hastaların yoğun bakımda kalma süreleri ile verilen intravenöz antihipertansif tedavi arasındaki ilişki araştırılmış hastaların yoğun bakımda kalma süreleri ile intravenöz antihipertansif tedavi süresi arasında pozitif anlamlı bir korelasyon bulunmuştur( $r=0.833$ ,  $p<0.001$ ).

Yoğun bakımda takip ettiğimiz bu hasta grubunda tedavi süreleri arttıkça hastaların yoğun bakımda kalma süreleri uzamış ve bunun yanı sıra tedavi şekli değişmiştir. Hastaların kullandıkları intravenöz ilaç etkinliği düşük görülmesi üzerine hastaların tedavi protokolüne intravenöz antihipertansif etkinliği daha yüksek ilaç grubu eklenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen yoğun bakımda takip ve tedavileri yapılan preeklampsi ve eklampsi tanısı konan 77 hastanın antihipertansif tedavi şekli olarak 38(%49.4) hastaya perlinganit ve 39(%50.6) hastaya perlinganit+esmolol intravenöz olarak uygulandı.

Yoğun bakımda kalan preeklamptik ve eklamptik hastalardan sadece perlinganit tedavisi uygulananların tedavi süresi  $11.15 \pm 4.16$  saat iken perlinganit+esmolol alan grupta ise tedavi süresi  $26.58 \pm 8.86$  saattir. Yoğun bakımda takip ettiğimiz hastalardan yalnızca perlinganit tedavisi alan hasta grubunun istatistiksel olarak ortalama yoğun bakımda kalma süreleri  $1.973 \pm 0.821$  gün iken, yine yoğun bakımda takip ettiğimiz hastalardan perlinganit+esmolol tedavisi alanların yoğun bakımda kalma süreleri ise istatistiksel olarak ortalama  $4.179 \pm 1.636$  gündür.

Bu her iki tedavi uygulanan hasta grubu takip edildiğinde iki tedavi şekli arasında uygulanan tedavi süresi açısından bir farklılığın olup olmadığının tespit edilmesi için Independent Sample t Test uygulandı. Yoğun bakımda kalma süresi ile uygulanan tedavi şekli arasında yapılan Independent Sample t Test'e göre anlamlı bir ilişki tespit edildi ( $p < 0.001$ ).

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalında Cafer Kaplan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya göre yoğun bakım hastalarının aldıkları tedavi şekli karşılaştırılmış ve hastalara intravenöz antihipertansif tedavi dışında kardiyak glikozid ve bronkodilatörler de tedaviye başlanmıştır.

Bu çalışmada çalışmaya dahil edilen hastaların 4(%6.9) tanesi kardiyak glikozid, 7(%12.1) tanesi bronkodilatör, 30(%51.7) tanesi de yoğun bakımda kaldığı süre boyunca intravenöz antihipertansif tedavi almış. Tedavi şeklinin tedaviye olan etkinliği araştırılan bu çalışmada yoğun bakımda kalma süresi boyunca kardiyak glikozid, bronkodilatörler ve intravenöz antihipertansif tedavisi dışında verilen ilaçlarla ilgili istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilemezken yapılan çalışmada her üç ilaç türü için de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ( $p < 0.005$ ).

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada yoğun bakımda kalan preeklamptik ve eklamptik hastalardan perlinganit+esmolol grubunda tedavi süresinin anlamlı olarak yüksek olduğu ve bu tedaviyi alan grubun diğer gruba göre yoğun bakımda daha uzun süre kaldığı görüldü ( $p < 0.001$ ).

## KAYNAKLAR

1. Eren N, Öztekin Z. Halk sağlığının gelişimi, in Bertan M, Güler Ç (eds): Halkın sağlığında temel bilgiler. Ankara Güneş Kitabevi1999; 10-1.
2. Hebisich G. Hypertension and pregnancy Schweiz Rundsch Med Prax 2003 Dec; 92(50): 2137-43.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı AÇSAP Genel Müdürlüğü: Ana Sağlığı Ankara1992; 37-9.
4. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre- eclampsia. Lancet 2001 Jan 20; 357(9251): 209-15.
5. Tjoa ML, Oudejans CB, van Vugt JM, N-Blankenstein MA, van Wijk IJ. Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction Hypertens Pregnancy 2004;23(2):171-89.
6. Dekker GA. Prediction and prevention of pregnancy induced hypertensive disorders: a clinical pathophysiologic study (thesis). Rotterdam: Erasmus university, 1989; 17(1):41-51
7. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. Annu Rev Med 1998; 49:31-62.
8. Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocyst (e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: A systematic review. Placenta 1999; 20:519-29.
9. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL. Williams Obstetrics. 21<sup>th</sup> edition Connecticut, the McGraw- Hill 2001; 567-609.
10. WHO/MCH: Hypertensive disorders of pregnancy, report of a WHO/MCH interregional collaborative study. Geneva 1991; 12-62.
11. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183:1-22.
12. Haddad B, Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy Ann Med 1999 Aug; 31(4):246-52.
13. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, et al. Risk factors for preeclampsia, abruption placenta, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. N Eng J Med 1998; 339: 667-8.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Practice Bulletin no. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia Obstet. Gynecol. 2002; 99: 159-60.



15. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Crisafulli A, Ientile R, Buemi M, Squadrito F. Neurokinin B and nitric oxide plasma levels in pre-eclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *BJOG* 2004 Oct; 111(10):1046-50.
16. Kaya E. Gebelik hipertansiyonu, preeklampsia ve eklampsia. *Nobel Kitabevi* 2001;660-70.
17. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno kKJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics*. 21<sup>th</sup> edition Connecticut, the McGraw- Hill 2001;174-178.
18. WHO/MCH/MSM: Safe motherhood. Detecting preeclampsia: a practical guide, Geneva, 1992 (3); 33-5.
19. Sibia BM. Hypertension in pregnancy. In Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics: Normal and problem Pregnancies*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1996;935–996.
20. Nicolaides KH, Rizzo G, Hecher K, (Çeviri editörü Doç.Dr.B Hayri Ermiş). *Plasental ve Fetal Doppler*. Parthenon publishing. Mayıs 2002; 2: 36- 7.
21. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003 Jul;69(1):1-7.
22. Zygmunt M. Placental circulation: Clinical significance. *Early Pregnancy* 2001 Jan; 5(1):72-3.
23. Ong SS, Baker PN, Mayhev TM, Dunn WR. Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005 feb; 192(2):572-9.
24. Pijenborg R, Anthony J, Davey DA. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 468-9.
25. Divers MJ, Bulmer JN, Miller D, Lilford RJ. Beta 1 integrins in third trimester human placenta: No differential expressions in pathological pregnancies. *Placenta*. 1995; 16: 245-6.
26. Conde-Agudelo A, Belizan JM, Lede R, Bergel E. What does an elevated mean arterial pressure in the second half of pregnancy predict gestational hypertension or preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:509-10.
27. Easterling TR, Benedetti TJ. Preeclampsia: A hyperdynamic disease model. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:1447-8.
28. Visser W, Wallenburg H. Temporizing management of severe preeclampsia with and without the Hellp syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:111-2.
29. Chesley LC. *Hypertensive Disorders in Pregnancy* New York: Appleton-Century-

Crofts; 1978; 199-200.

30. Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93:898-9.
31. Cooper DW, Liston WA. Genetic control of severe preeclampsia *J Med Genet* 1979; 16: 409-10.
32. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Easton K. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 902-3.
33. Rocca B, Loeb AL, Strauss JF 3rd, Vezza R, Habib A, Li H, FitzGerald GA. Directed vascular expression of the thromboxane A2 receptor results in intrauterine growth retardation *Nat Med* 2000 Feb; 6(2): 219-21.
34. Fitzgerald DJ, Rock W. Tromboxane A2 synthesis in pregnancy induced hypertension. *Lancet* 1990; 335: 751-2.
35. Di Iorio R, Marinoni E, Anceschi MM, Emiliani S, Letizia C, Cosmi EV. Amniotic fluid endothelin-1 levels are increased in pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation. *Am J Reprod Immunol* 1996 Nov; 36(5): 260-3.
36. Saftlas AF, Beydoun H, Triche E. Immunogenetic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2005 Jul; 106(1): 162-72.
37. Redman CWG, Sacks CP, Sergeant IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 499-500.
38. Hayashi M. Aetiology of pre-eclampsia and thrombophilic genetic mutations *Clin Sci (London)* 2003 Sep; 105(3): 269-71.
39. Savvidou MD, Lees CC, Parra M, Hingorani AD, Nicolaides KH. Levels of C-reactive protein in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia *BJOG* 2002 Mar; 109(3): 297-301.
40. Myatt L, Cui X. Oxidative stress in the placenta *Histochem Cell Biol* 2004 Oct; 122(4): 369-82.
41. Takagi Y, Nikaido T, Toki T, Kita N, Kanai M, Ashida T, Ohira S, Konishi I Levels of oxidative stress and redox-related molecules in the placenta in preeclampsia and fetal growth restriction. *Virchows Arch* 2004 Jan; 444(1): 49-55.
42. Von Dadelszen P, Magee LA. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia 2002 Jul; 81(7): 642-8
43. Cnattingius S, Mills JL, Yuen J, Eriksson O, Salonen H. The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of

perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Jul; 177(1): 156-61.

44. Dekker GA, de Vries JI, Dozlitisch PM, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 oct;173 (4): 1042-8.
45. Mello G, Parretti E, Fatini C, Riviello C, Gensini F, Marchionni M, Scarselli GF, Gensini GF, Abbate R. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension* 2005 Jan; 45(1): 86-91.
46. Dekou V, Whincup P, Papacost O, et al. The effect of C677T and A1298C polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene on homocysteine levels in elderly men and women from the British region heart study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 659-66.
47. Engbersen AMT, Franken DG, Boers GHJ, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet* 1995; 56:142-50.
48. Nelen WLDM, Blom HJ, Thomas CMG, Steegers EAP, Boers GHJ, Eskes TKAB. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *Nutrition Org* 1998; 128: 1336-7.
49. Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıklar. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 181-90.
50. Utku U, Çelik Y. Serebrovasküler hastalıklar. In: Balkan S, ed. Ankara: Güneş Kitapevi Ltd Şti; 2002; 49-61.
51. Reis RP, Azinheira J, Reis HP, et al. Homocysteinaemia after methionine overload as a coronary artery disease risk factor: Importance of age and homocysteine levels. *Coronary Artery Disease* 1995; 6: 851-6.
52. Fattal-Valevski A, Bassan H, Korman SH, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: Importance of early diagnosis. *J Child Neuro* 1999; 15: 39-543.
53. Hanratty CG, Mcgrath LT, Mcauley DF, et al. The effects of oral methionine and homocysteine on endothelial function *Heart* 2001; 85: 326-30.
54. Diekman MJM, Van Der Put NM, Blom HJ, et al. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2001; 54:197-204.
55. McDowell IFW, Long D. Homocysteine and endothelial dysfunction: A link with cardiovascular disease. *J Nutr* 2000; 130: 3695-725.
56. Arsene E, Refsum H, Bonna KH. Serum total homocysteine and coronary heart disease *Int*

- J Epidemiol 1995; 24(4): 704-9.
57. Cleophas TJ, Hornstra N, Hoogstraten B, Der Meulen J. Homocysteine a risk factor for coronary artery disease or not? A meta-analysis Am J Cardiol 2000; 86(9): 1005-9.
58. Çiçek NM, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara Güneş Kitabevi 2004; 313-25.
59. Moutquin JW, Rainville C: A prospective study of blood pressure in pregnancy: prediction of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol, 1985; 151: 191-2.
60. Sibai BM, Anderson GD. Eclampsia.II.clinical significance of laboratory findings. Obstet Gynecol 1990; 59: 153-4.
61. Williams KP, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies J Obstet Gynaecol Can 2002 Aug; 24(8): 628-32.
62. Xiong G, Wang Z, Yu Q. The predictive value of plasma fibronectin concentration on fetal growth retardation and preeclampsia at earlier stage of the third trimester Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi(abstract) 2001 Dec; 36(12): 734-7.
63. Ray J, Vasishta K, Kaur S: Calcium metabolism in pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet 1999 sep; 66(3): 245-50.
64. Hirai N, Yanaihara T, Nakayama T: Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 27-8.
65. Rinehart BK, Terrone DA, Lagoo-Deenadayalan S, Barber WH, Hale EA, Martin JN Jr, Bennett WA. Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin 1beta, and interleukin 10 is increased in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1999 Oct; 181(4): 915-20.
66. Omu AE, Al-Qattan F, Diejomaoh ME, Al-Yatama M. Differential levels of T helper cytokines in preeclampsia: pregnancy, labor and puerperium. Acta Obstet Gynecol Scand 1999 Sep; 78(8): 675-80.
67. Bersinger NA, Odegard RA. Second and third trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small for gestational age pregnancies Acta Obstet Gynecol Scand 2004 Jan; 83(1): 37-45.
68. Florio P, Ciarmela P, Luisi S, Palumbo MA, Lambert-Messerlian G, Severi FM, Petraglia F. Preeclampsia with fetal growth restriction: placental and serum activin A and inhibin A levels. Gynecol Endocrinol 2002 Oct; 16(5):365-72.
69. Keelan JA, Taylor R, Schellenberg JC, Groome NP, Mitchell MD, North RA. Serum activin A,

- inhibin A, and follistatin concentrations in preeclampsia or small for gestational age pregnancies. *Obstet Gynecol* 2002 Feb; 99(2): 267-74.
70. Hamasaki T, Masuzaki H, Miyamura T, Yoshimura S, Hamaguchi N, Ishimaru T. High concentrations of serum inhibin in pre-eclampsia *Int J Gynaecol Obstet* 2000 Oct; 71(1): 7-11.
  71. D'Antona D, Reis FM, Benedetto C, Evans LW, Groome NP, de Kretser DM, Wallace EM, Petraglia F. Increased maternal serum activin A but not follistatin levels in pregnant women with hypertensive disorders *J Endocrinol* 2000 Apr; 165(1):157-62.
  72. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Leonardi I, Buemi M, Jasonni VM. Is mid-trimester maternal serum inhibin-A a marker of preeclampsia or intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002 Jun; 81(6): 540-3.
  73. Sagawa N, Yura S, Itoh H, Mise H, Kakui K, Korita D, Takemura M, Nuamah MA, Ogawa Y, Masuzaki H, Nakao K, Fujii S Role of leptin in pregnancy--a review. *Placenta* 2002 Apr; 23 Suppl A: 80-6.
  74. Tommaselli GA, Pighetti M, Nasti A, D'Elia A, Guida M, Di Carlo C, Bifulco G, Nappi C. Serum leptin levels and uterine Doppler flow velocimetry at 20 weeks' gestation as markers for the development of pre-eclampsia. *Gynecol Endocrinol*. 2004 Sep; 19(3): 160-5.
  75. Raykovic A, Catalano PM, Makinov MR: Elevated homocysteine levels with preeclampsia. *Obstet gynecol* 1997; 90:168-71.
  76. Wang J, Trudinger BJ, Duarte N, Wilcken DE, Wang XL. Elevated circulating homocysteine levels in placental vascular disease and associated preclampsia *British Journal of Obstet and Gynecol*. July 2000; 107: 935-8.
  77. Cotter AM, Mooloy AM, Scott JM, Dary ST. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Oct; 185(4): 781-5.
  78. Rajkovic A, Makinov MR. Plasma homocysteine concentrations in eclamptic and preeclamptic African women postpartum. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 355-63.
  79. Çiçek NM, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Ankara Güneş Kitabevi 2004; 54-5.
  80. Schwarze A, Nelles I, Krapp M, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K, Axt- Fliedner R. Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies *Arch Gynecol Obstet* 2005 Jan; 271(1): 46- 52.
  81. Axt-Fliedner R. Second trimester uterine artery Doppler ultrasound as a screening test for adverse pregnancy outcome *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31(1): 9-11.

- 82.** Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly jJC, Lee R, Hunt BJ, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of the preeclampsia in women at increased risk: a randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 810-6.
- 83.** Levine RJ, Hauth jJC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997; 337: 69-76.
- 84.** Olsen SF, Secher nNJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:382-3.
- 85.** Klockenbusch W, Rath W. Prevention of pre-eclampsia by low-dose acetylsalicylic acid-a critical appraisal *Z Geburtshilfe Neonatol* 2002 Jul Aug; 206(4): 125-3.
- 86.** Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajarvi M, Maenpaa J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches *BJOG* 2002 Feb; 109(2): 161-7.
- 87.** Ebrashy A, Ibrahim M, Marzook A, Yousef D. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery doppler ultrasound at 14-16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *Croat Med J* 2005 Oct; 46(5): 826-7.
- 88.** Steegers EAP. *Textbook of perinatal medicine* London: 1998; 1889-90.
- 89.** Madazlı R, *Gebelik ve hipertansiyon/ preeklampsi yönetimi. Maternal-fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Kılavuzları Güneş Kitabevi* 2005; 73-79.