

T. C.  
Harran Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**SERUM PROLİDAZ ENZİM AKTİVİTESİNİN  
PREEKLAMPSİ ESNASINDA GÖSTERDİĞİ  
DEĞİŞİKLİKLERİN PREEKLAMPSİDE BİR  
BİYOKİMYASAL BELİRTECİ OLUP OLAMAYACAĞININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mustafa Pehlivan

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı  
Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı  
Yrd. Doç. Dr. Ferda Verit

Şanlıurfa  
2008

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın başından sonuna kadar gerçekleşmesinde yardımlarını esirgemeyen, tüm konularda desteğini, içtenlikle ve titizlikle sürdüren, danışman hocam Anabilim Dalı Başkanımız Yrd. Doç. Dr. F. Ferda Verit'e şükranlarımı sunarım. Ayrıca eğitimime ve çalışmalarına katkılarından dolayı Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri Yrd. Doç. Dr. Hakan Camuzcuoğlu ve Yrd. Doç. Dr. Harun Toy'a teşekkür ederim.

. Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan; Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali UZUNKÖY' e, Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Muharrem BİTİREN'e, Üroloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Ercan YENİ'ye, Anestezi ve Reaminasyon ABD Başkanı Doç. Dr. Mustafa CENGİZ'e, Zeynep BAYSAL'a ve çalışmamda yardımcı olan Dr. Turan TOĞRUL'a ve Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Nurten AKSOY' a teşekkür ederim.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda çalışan tüm mesai arkadaşlarıma Biyokimya Anabilim Dalı asistanı Dr. Ali RIZA OCAK, Hakim ÇELİK ve Abdullah TAŞKIN'A teşekkür ederim.

Ayrıca tezimin hazırlanmasında desteğini hiç esirgemeyen eşim Hatice PEHLİVAN' a teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Mustafa PEHLİVAN  
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Preeklampsinin Tanımı ve Özellikleri.....	3
2.2.. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Etiyoloji- Patoloji.....	3
2.3.1. Kardiyovasküler Değişiklikler.....	4
2.3.2 Hemodinamik Değişiklikler.....	7
2.3.3. Kan Hacmi.....	8
2.3.4. Hematolojik Değişiklikler.....	8
2.3.5. Koagülasyon.....	8
2.3.6. Trombositopeni .....	8
2.3.7. Neonatal Trombositopeni.....	8
2.3.8. Fragmentasyon Hemoliz.....	9
2.3.9. Diğer Pıhtılaşma Faktörleri.....	9
2.4. Endokrin ve Metabolik Değişiklikler.....	9
2.4.1. Endokrin Değişiklikler.....	9
2.5. Sıvı ve Elektrolit Değişiklikler.....	10
2.5.1. Böbrek.....	10
2.5.2. Proteinüri.....	11
2.6.3. Körlük.....	12
2.6.4. Artmış Pressör Cevaplar.....	12
2.6.7. Endotelinler.....	13

2.6.8. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü.....	13
2.7. Genetik Predispozisyon.....	13
2.8. İmmünolojik Faktörler.....	14
2.9. İnflamatuar Faktörler.....	14
2.10. Endotelyal Hücre Aktivasyonu.....	15
2.11. Tanı.....	16
2.12. Tarama.....	17
2.13. Önceden Tahmin Etme ve Önleme.....	18
2.13.1. Anjiyotensin II İnfüzyonu.....	18
2.13.2. Ürik Asit.....	18
2.13.3. Kalsiyum Metabolizması.....	19
2.13.4. Üriner Kollikrein Atılımı.....	19
2.13.5. Fibronektin.....	19
2.13.6. Koagülasyon Aktivasyonu.....	19
2.13.7. Oksidatif Stres Markerleri.....	20
2.13.8. İmmünolojik Faktörler.....	20
2.13.9. Plasental Peptidler.....	20
2.13.10. Uterin Arterlerin Doppler Velosito- Metrisi.....	20
2.14. Önleme.....	21
2.14.1. Diyetin Düzenlenmesi.....	21
2.14.2. Kalsiyum.....	22
2.15. Preeklampside Yaklaşım.....	22
2.15.1. Hafif Preeklampside Yaklaşım.....	23
2.15.2. Şiddetli Preeklampside Yaklaşım.....	24
2.16. Maternal ve Fetal Komplikasyonlar.....	27

2.17. Eklampsi.....	28
2.18. Hellp Sendromu.....	29
2.19. Süperimpose Preeklampsi.....	31
2.20. Geçici Hipertansiyon.....	31
2.21. Gebelik ve Kronik Hipertansiyon.....	32
2.21.1. Postpartum Dönem.....	34
2.22. Çoğul Gebelik.....	34
2.23. Demografik Özellikler.....	34
3. TANIDA KULLANILAN YÖNTEMLER.....	35
3.1. Prolidaz.....	35
3.1.1. Prolidaz İnhibitörleri ve Aktivatörleri.....	35
3.1.2. Prolidazın Kollajen Yapım ve Yıkımında Önemi.....	36
3.1.3. Prolidaz Aktivite Düzeyinin Ölçülmesinde Kullanılan Yöntemler....	37
3.1.4. Prolidazın Hastalıklarla İlişkisi.....	38
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
4.1. Gereçler.....	40
4.1.1. Kullanılan Aletler.....	40
4.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	40
4.1.3. Yöntem.....	41
4.1.4. Prolidaz Aktivitesi Ölçümünde Kullanılan Ayıraçlar.....	41
4.1.5. Serum Prolidaz Aktivitesi Ölçüm Yöntemi (Chinard Metodu).....	41
4.1.6. Prolidaz Aktivitesinin Hesaplanması.....	42
4.1.7. Tam Kan Sayımı.....	43
4.1.8. Laktat Dehidrogenaz.....	43
4.1.9. İstatistiksel Değerlendirme.....	43

4.2. Bulgular.....	44
4.2.1. Prolidaz.....	44
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ.....	42
7. KAYNAKLAR.....	53

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo</b>		<b>Sayfa</b>
I	Preeklampsi tanı kriterleri	3
II	Preeklampsi için predispozan faktörler	4
III	Antepartüm eklampsi sırasında, gebeliğin olmadığı dönemde ve normotansif gebeliğin olduğu dönemde eritrositleri <sup>51</sup> cr ile işaretli 5 kadında kan hacimlerinin ölçümü	7
IV	Preeklampsi için predispozan faktörler	17
V	Preeklampsinin önlenmesine yönelik tedavi şekilleri	21
VI	Ağır preeklampsi kriterleri	23
VII	Hafif preeklampsideki doğum endikasyonu	25
VIII	Preeklampsik hastalarda kullanılan antihipertansif ilaçlar	26
IX	Maternal ve Fetal komplikasyonlar	28
X	Hellp Sendromun Tanı Kriterleri:	30
XI	Hellp Sendromu	30
XII	Hellp Sendromunda ilave Tedavi	31
XIII	Hellp Sendromun Ayrıcı Tanısı:	32
XIV	Gebelikte kronik HTA'nun sistol/diastol ve ortalama arteriyel basınç değerlerine göre sınıflaması	33
XV	Hipertansif gebelerin demografik özellikleri	45
XVI	Hipertansif gebelerin kan biyokimya değerleri	46
XVII	Hasta ve kontrol gruplarının prolidaz değerleri	46

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil		Sayfa
1	Preeklampsi etiyopatogenezinde suçlanan hipotezler.	5
2	Gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların gelişmesinde patofizyolojik hususlar.	15
3	Preeklampsi etiyopatogenezinde suçlanan hipotezler.	16
4	Hafif Preeklamptik olgularda takip ve tedavi algoritması	24
5	Şiddetli preeklampside takip ve tedavi algoritması	27
6	Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri	37
7	Anne plazma prolidaz değeri	47



## KISALTMALAR

AFI.....	Amniyotik sıvı indeksi
BMI.....	Body Mass İndex
Ca.....	Kalsiyum
COX.....	Siklooksijenaz
Dk.....	Dakika
Da.....	Dalton
FL.....	Femur uzunluğu
Gly.....	Glisin
Hyp.....	Hidroksi prolin
IL.....	İnterlökin
İUGR.....	İntrauterin Growth Retardasyon
LDH.....	Laktat Dehidrogenaz
MMP.....	Metalloproteinaz
Mn <sup>+2</sup> .....	Mangan
NO.....	Nitrik Oksit
NST.....	Non Stres Test
PAF.....	Platelet Aktive eden Faktör
PEPD.....	Prolidaz geni
Pro.....	Prolin
RR.....	Göreceli Risk
SAT.....	Son adet tarihi
SD.....	Standart sapma
SPSS.....	Statistical Package for Social Sciences
TİMP-1.....	Doku inhibe edici metalloproteinaz-1
TNF.....	Tümör nekrotizan faktör
BPD.....	Bipariatel Diametr

FKA.....	Fetal kalp atımı
USG.....	Ultrasonografi
PGI2.....	Prostasiklin
TXA2.....	Tromboksan
Pİ.....	Pulsatif İndex
Rİ.....	Resistans İndex
NPD.....	Negatif Prediktif Değer
PPD.....	Pozitif Prediktif İndex
HELLP.....	Hemoliz,Karaciğer foksiyon bozukluğu, trombositopeni
TTP.....	Trombotik Trombositik Trombositopeni
HUS.....	Hemolitik üremik sendrom
AKY.....	Akut karaciğer yetmezliği
VEGF.....	Vasküler endotelyal growth faktör



## ÖZET

Tüm gebeliklerin %7-10'unu etkileyen hipertansiyon gebelikte 4 şekilde görülür (1- 5). 1-Preeklampsi, 2- Kronik Hipertansiyon, 3-Hipertansiyona Süperimpoze Preeklampsi, 4-Gestasyonel Hipertansiyon. Hipertansiyonun gebelikte görülmesi halinde gelişen uteroplesantal yetmezlik nedeniyle fetal büyüme geriliği, preterm eylem, plasenta dekolmanı gibi komplikasyonların bir sonucu olarak fetus de risk altındadır.

Preeklampsi, obstetrik alanındaki gelişmelere rağmen hala maternal-fetal mortalite ve morbititenin önde gelen sebeplerinden birini oluşturmaktadır. Klasik triadı 20.gebelik haftasından sonra oluşan hipertansiyon, proteinüri ve ödemdir. Preeklampsi genel olarak genç ve nullipar kadınların hastalığı olarak bilinir. Gerçekten preeklampsi kadınlarda 2/3'ü primigravidadır. Bununla birlikte bimodel yaş dağılımı gösterir ve ikinci piki 35 yaş üzeri multipar kadınlarda görülür ve neonatal morbidite ve mortalitenin temel nedenidir. Preeklampsi olgularda görülen yüksek mortalite ve tedavinin mümkün olmayışı çalışmacıları bu hastalığın önlenmesi için araştırmaya zorlamıştır(1, 2, 5).

Birçok farmakolojik ajan araştırması yapılmıştır. En yaygın olanı profilaktik düşük doz aspirin verilmesidir. Bir diğer farmakolojik yöntem preeklampside endotel hasarından sorumlu tutulan serbest radikal artışı ve preeklampsi hastalarda antioksidan vitamin seviyelerinin anlamlı olarak düşük olması temeline dayanan antioksidanların kullanımınıdır. Gerçekten vitamin C ve E verilenlerde plasebo verilenlere göre preeklampsi insidansı daha az bulunmuştur(1, 2, 5- 8).

Prolidaz, kollajen turnoverinde rol alan bir enzimdir. Vücutta yaygın olarak bulunur. Buna dayanarak çalışmamızda anne serumunda prolidaz enzim aktivitesinin preeklampsi esnasında gösterdiği değişikliklerin

preeklampsinin bir biyokimyasal belirteci olarak kullanılabilir olup olmadığını, ortaya koymak amaçlanmaktadır. Çalışmaya; Preeklampsi tanısı almış 1 miad gebe ve miad gebelik tanısı almış 31 kontrol grubu hasta dahil edildi. Tüm hastaların doğumları acil olarak sezaryenle gerçekleştirildi. Hastaların tümünün anne kanı örnek numune alınarak biyokimya tüplerine alındı. Serum örnekten prolidaz enzimi, laktat dehidrogenaz (LDH düzeyleri) çalışıldı.

Sonuç olarak Prolidaz değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Laktat dehidrogenaz değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Bu çalışma ile preeklampsi ile serum prolidaz seviyesi arasındaki korelasyon ortaya konmuştur. Böyle bir korelasyonun preeklampsi için teşhis ve takibinde kullanılabileceği muhtemel gözükmektedir.

Anahtar kelimeler: Prolidaz, Preeklampsi, Laktat dehidrogenaz.

## **SUMMARY**

### **Assessment of the serum Prolidase activity changings during preeclampsia as a biochemical parameter for diagnosing of the preeclampsia.**

Pregnancy induced hypertension affects % 7-10 of total pregnancies and is seen as four types. These are; preeclampsia, chronically hypertension, preeclampsia superimposed hypertension and gestational hypertension. If hypertension occurs with pregnancy it leads to uteroplacental failure fetal growing deficiency, premature action and placental detachment may be seen and as a result these complications, the fetus undergoes some risks. Although the improvements of the obstetric theme, preeclampsia is still a common cause of materno-fetal morbidity and mortality. Its classical triads are the hypertension after the 20. Pregnancy week, proteinuria and edema. Preeclampsia is known as a disease of young nullipar women. Truly two of the three preeclamptic women are primigravida. However, it shows a bimodal range and so the second peak arises over thirty five old multipar women and is main cause of neonatal morbidity and mortality. The high mortality and treatment difficulties of preeclampsia has been forced the researchers to carry out new investigations about this subject. A lot of studies has been done up to now and the most common of them is giving acetylsalicylic acid. Another pharmacological method in the patients with preeclampsia, since increased free radicals which responsible for endothelium damage, is the using of antioxidants based on decreased antioxidant vitamins levels in these patients. In reality, the preeclampsia incidence has been found lower in the patients whom have been given vitamin C and E than placebo group. Prolidase is amply found in the body and plays an important role on the collagen metabolism. Therefore, in the present study, we aimed, whether Prolidase activity changes in the maternal serum, amnions fluid, placental deciduas, umbilical chord and chord blood during the preeclampsia, can be used as a biochemical parameter

of the disease. Forty one preeclamptic pregnant and as the control group thirty one normal pregnant women were accepted to the study. All of the patients underwent caesarean delivery as an urgent case. All of the patient's maternal blood samples and the other specimens were collected in the biochemical tubes. From the serum samples; lactate dehydrogenates (LDH) levels were measured.

As a result, significantly increased Prolidase levels were observed at all measurement time points. The ALP levels were significantly higher at fourth and fifth measurement time points and between third and fifth measurement time points comparing with first measurement time point. LDH levels were also significantly increased. In the present study we concluded that there is a correlation between preeclampsia and serum prolidase level and it may be used for the diagnosis and follow-up of this serious disease.

Key Words: Prolidase, preeclampsia, lactic dehydrogenates.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsinin klasik tanımı triadı 20. gebelik haftasından sonra oluşan hipertansiyon, proteinüri ve ödemdir (1,2). Obstetrik alanındaki gelişmelere rağmen hala maternal-fetal mortalite ve morbititenin önde gelen sebeplerinden birini oluşturmaktadır (1- 3). Renal hastalık, kronik hipertansiyon ve trafoblastik hastalık gibi durumlarda daha erken de ortaya çıkabilir. Tanı konabilmesi için triadın tamamlanması gerekmez. Bunlardan ödem, yeni başlayan bir preeklampside görülmeyebilir ya da tam tersi olarak normal bir gebelikte artmış olarak bulunabilir. Preeklampsi tanısı için hipertansiyon ve proteinüri mutlaka bulunmalıdır. Preeklampsideki tanı kriterleri tablo -1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Hipertansiyon, erişkin bireylerin %20-30'unu etkileyen yaygın bir genel sağlık problemidir. Şiddetiyle paralel olarak hipertansif hastalar myokardiyal iskemi, kalp yetmezliği, ilerleyici renal hasar, hipertansif ensefalopati ve hemoraji gibi serebrovasküler olaylar yönünden artmış risk altındadır.

Hipertansiyonun gebelikte görülmesi halinde yukarıda sayılanlara ilaveten gelişen uteroplesantal yetmezlik nedeniyle fetal büyüme geriliği, preterm eylem, plasenta dekolmanı gibi komplikasyonların bir sonucu olarak fetus de risk altındadır. Bu nedenle hipertansiyon gebe kadınlarda artmış maternal-fetal morbitite ve mortalite riskinden dolayı özel bir öneme sahiptir (4,5).

Gebeliklerde hipertansiyon tanısı kan basıncında meydana gelen değişiklikler nedeni ile bazı tanı hatalarına yol açabilir. Diastolik 90mm Hg, sistolik 140mm Hg ya da üzeri ise hipertansiyon tanısı konulabilir (1, 2, 5) Tüm gebeliklerin yaklaşık % 7-10'unu etkileyen hipertansiyon gebelikte 4 şekilde görülür. Bunlar;

- 1-Preeklampsi,
- 2-Kronik Hipertansiyon,
- 3- Hipertansiyona Superimpoze Preeklampsi,
- 4-Gestasyonel Hipertansiyon'dur (1, 2, 5).

Bu 4 klinik tablo ayrı ayrı başlıklar halinde incelenecektir. Biz bu çalışmamızda bir çok organ ve sistemi etkileyebilen hipertansiyonun preeklampside vücudumuzun en yaygın bulunan proteinlerinden biri olan kollajen dokusu üzerindeki etkilerini prolidaz enzim aktivitesini ölçerek belirlemeyi amaçladık.



Preeklampsili hastalarda anne kanı enzim aktivitesinin artıp artmadığını tespit etmek,prolidaz enzim aktivitesinin preeklampsisi esnasında gösterdiği değişiklikleri inceleyerek kollagen metabolizmasının preeklampsiden nasıl etkilendiğini ortaya çıkarmaktır.

## . GENEL BİLGİLER

### 2.1. Preeklampsinin Tanımı Ve Özellikleri

Preeklampsia klasik tanımı triadı 20. gebelik haftasından sonra oluşan hipertansiyon, proteinüri ve ödemdir. Obstetrik alanındaki gelişmelere rağmen hala maternal-fetal mortalite ve morbititenin önde gelen sebeplerinden birini oluşturmaktadır(1- 2). Renal hastalık, kronik hipertansiyon ve trofoblastik hastalık gibi durumlarda daha erken de ortaya çıkabilir. Tanı konabilmesi için triadın tamamlanması gerekmez. Bunlardan ödem, yeni başlayan bir preeklampside görülmeyebilir ya da tam tersi olarak normal bir gebelikte artmış olarak bulunabilir. Preeklampsia tanısı için hipertansiyon ve proteinüri mutlaka bulunmalıdır(1- 3, 5). Preeklampsideki tanı kriterleri tablo-1’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

**Tablo –I:** Preeklampsia tanı kriterleri.

Hipertansiyon:	En az iki ölçümde kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde olması, ya da ortalama arteriyel basıncın 105mmHg ve üzerinde olması.
Proteinüri:	Altı saat ara ile yapılan en az iki idrar örneğinde 10mg/L, ya da 24 saatlik toplanan idrar örneğinde 300 mg proteinüri.
Ödem:	Klinik olarak izlenebilen periorbital, pretibial ya da anazarka tipi ödem, ya da ani kilo artışı.

### 2.2. Epidemiyoloji

Preeklampsia genel olarak genç ve nullipar kadınların hastalığı olarak bilinir Gerçekten preeklampşik kadınların 2/3’ü primigravidadır. Bununla birlikte bimodal yaş dağılımı gösterir ve ikinci piki 35 yaş üzeri multipar kadınlarda görülür(1- 3,9, 10, 12). Preeklampsideki yaş dağılımına etkili birçok faktör vardır. Bu risk faktörlerine sahip kadınlarda preeklampsia görülme insidansı daha fazladır. İlk gebeliklerinde preeklampsia geçiren kadınların daha sonraki gebeliklerinde preeklampsia görülme sıklığı daha fazladır. Bady max indexi fazla olan kadınlarda preeklampsia daha fazla görülür. Buna ilaveten bu kadınların kronik hipertansiyon riski %25 olarak bildirilmiştir. İlk gebelikte görülen preeklampsia ikinci trimester gibi erken

dönemlerde görülmüşse daha sonraki gebelikte görülme riski %60'tır.Tablo-II'de preeklampsi için predispozan faktörler gösterilmiştir(1, 2, 5).

**Tablo –II:** Preeklampsi için predispozan faktörler(5).

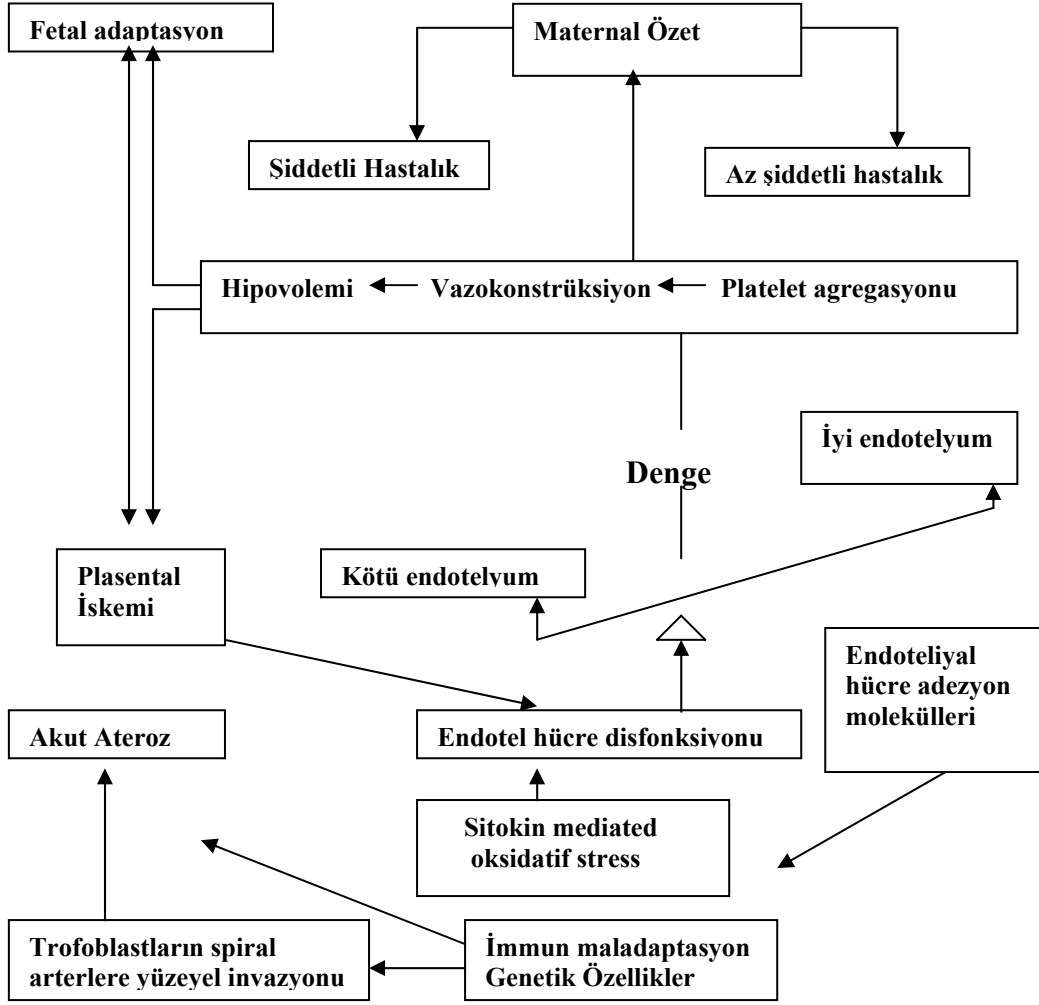
Nuliparite
Siyah ırk
Anne yaşının 20'nin altı, 35'in üzerinde olması
Düşük sosyo-ekonomik düzey
Çoğul gebelikler, mol hidatiform
Birinci dereceden akrabalarda preeklampsi öyküsünün varlığı
Geçirilmiş preeklampsi öyküsü
Kronik hipertansiyon, diabet, renal hastalık, kollogen doku hastalıkları
Artmış Body Mass Index

### 2.3. Etiyoloji

Günümüzde preeklampsinin etiyojisi hala kesin olarak bilinmemektedir. Üzerinde oldukça fazla çalışılmış olmakla birlikte etiopatogenezin açığa çıkarılmasında varılan nokta hipotezden ibarettir. Bunun birkaç nedeni vardır. Bunlardan en önemlisi preeklampsinin insana özgü olmasıdır. Bir diğeri bu hastalığın hangi gebe ve ne zaman ortaya çıkacağına bilinmemesidir. Son olarak altta yatan temel patoloji annenin vermiş olduğu reaksiyonun her vakada farklı olarak artaya çıkmasıdır(5, 9, 10, 12).

### Patogenez

Preeklampsiye ait patogenezde, bozulmuş prostaglandin  $I_2$  (PGI<sub>2</sub>)-tromboksan (TXA<sub>2</sub>) dengesi, serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit metabolizması, homosistein ve trombofilinin muhtemel tetikleyici etkisi ve kalsiyum metabolizmasındaki dengesizliklerin bir sonucu olan maternal vasküler endotelial disfonksiyon suçlanmaktadır(1, 2, 5, 12- 14) Endotel disfonksiyonu ile preeklampsideki multisistem tutulumu açıklamak mümkün olabilmektedir. Şekil-1'de preeklampsinin patogenezlerinde suçlanan hipotezler şematize edilmiştir.



**Şekil -1:** Preeklampsi etiyopatogenezinde suçlanan hipotezler

PGI<sub>2</sub>, endotel kaynaklı potent bir vazodilatör ve platelet agregasyonunun güçlü bir inhibitörü iken TXA<sub>2</sub>, platelet kaynaklı olup güçlü bir vazokonstrüktördür ve platelet agregasyonunu stimüle eder. Endotelial disfonksiyon sonucu PGI<sub>2</sub> salınımı azalır ve subendotelial kollogenin açığa çıkması TXA<sub>2</sub>'nin salınmasına ve platelet agregasyonuna neden olur. TXA<sub>2</sub> lehine bozulmuş PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> dengesi preeklampsideki patofizyolojik mekanizmanın merkezinde bulunan vazokonstrüksiyon ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur(5).

Artmış intravasküler basınç ve endotel hasarının birlikteliği beyin, retina, akciğer, karaciğer ve subkutanöz dokularda ödemle sonuçlanan, sıvının intravasküler aralıktan ekstravasküler alana geçişine sebep olur. Hipertansiyon ve glomerular endotelial hasar proteinüriye neden olur. Azalmış intravasküler ozmotik kolloid basınç intravasküler sıvı kaybını artırır. Tüm bunların sonucunda hemotokrit yükselmesiyle kendini gösteren

hemokonsantrasyon, endotelial bölgelerde aşırı platelet kaybı ile trombositopeni ve koagülasyon kaskatının aktivasyonu ile dissemine intravasküler koagülopati(DIC), mikrovasküler sahalarda koagülasyon kaskatının presipitasyonu, soluble fibrin monomerlerinin üretimi ile mikroanjiopatik hemoliz ve serum laktad dehidrogenaz enzim düzeylerinde artış görülebilir.

Serebral ödem, vazokonstrüksiyon ve kapiller endotelial hasar, hiperrefleksi, klonus, konvülsiyon ya da hemorajiye sebep olabilir. Hepatik ödem ve/veya iskemi serum transaminazların yükselmesine, glisson kapsülünün gerilmesine bağlı sağ üst kadran ağrısına neden olabilir. Plasentasyonda maternal vasküler cevap spiral arterlerin trofoblastik dokular tarafından endovasküler invazyonu ile oluşur. Böylece spiral arterler uteroplesantal arterlere dönüşür. Bu dönüşüm iki evrede gerçekleşir. Birinci evre ilk trimesterde görülür ve spiral arterlerin desidual segmentteki 1/3'lük kısmı, ikinci trimesterde olan ikinci evrede ise iç myometriyal segmentteki spiral arterlerde trofoblastik invazyon oluşur. Bu durum vasküler basıncın düşmesine ve yüksek kan akımına neden olur(11, 12, 14, 15, 16, 17).

Normal gebelikte görülen bu trofoblastik invazyon preeklampside yetersizdir. Buna bağlı olarak uteroplasental arterlerin lümeni daralır, intimadaki aterosiz ve vazospazmın bir sonucu olarak intervillöz perfüzyon azalır(11, 12, 14, 16, 17). Preeklampsi etiyojisinde gittikçe önem kazanan iki görüş daha vardır. Bunlardan birisi immunolojik, diğeri preeklampsiyi genetik açıdan değerlendiren çalışmalardır. Preeklampsinin yeni eşinden oluşan ilk gebelikte daha sık ve HLA-B'de daha fazla görülmesi immunolojik, annesinde preeklampsi olan gebelerin kızlarında daha yüksek oranda preeklampsi görülmesi ise genetik görüşleri desteklemektedir(1, 2, 5, 20- 22).

### **2.3.1. Kardiyovasküler Değişiklikler**

Normal kardiyovasküler fonksiyonda ağır bozuklukların meydana gelmesi preeklampsi veya eklampsi durumlarında oldukça sıktır. Bunlar temel olarak hipertansiyon nedeniyle artmış kardiyak afterload, gebeliğin patolojik olarak azalttığı hipervolemi veya intravenöz kristalloid veya onkotik solüsyonların iatrojenik olarak artması ile kendiliğinden etkilenen kardiyak preload, özellikle akciğerde olduğu gibi endotelial aktivite ile ekstraselüler alana ekstrasvazyon gibi durumlar ile yakından ilişkilidir(5).

### 2.3.2. Hemodinamik Değişiklikler

Preeklampsiye bağlı kardiyovasküler değişiklikler invazif hemodinamik monitörizasyon kullanılarak incelenmiştir. Bununla birlikte, klinik olarak preeklampsi aşikar olduğunda, bu tip invazif hemodinamik incelemeler gebeliğin daha erken dönemlerindeki hastalığın seyri hakkında anlamlı bilgiler vermekten uzaktır. Klinik preeklampsi ile birlikte kardiyak outputta ciddi bir azalma ve periferik dirençte önemli bir artış görüldü. Bu bulgularla uyuşmamakla birlikte, gestasyonel hipertansiyonu olan kadınlarda klinik hipertansiyonun gelişmesinden önce ve hipertansiyon devam ettiği müddetçe anlamlı derecede yüksek kardiyak output görüldü(5).

### 2.3.3. Kan Hacmi.

Pritchard ve arkadaşları eklampitik kadınlarda normalde beklenmesi gereken hipervoleminin genellikle olmadığını bildirmişlerdir(Tablo- III). Ortalama kilo ve boydaki bir kadın normal bir gebeliğin son haftalarında yaklaşık 5000 mL kan hacmine sahipken gebe olmayan benzer boy ve kilodaki bir kadının ise kan hacmi 3500 mL'dir. Preeklampsi olan kadınlarda, bu farklılıklar o kadar belirgin değildir ve gestasyonel hipertansiyonlu kadınların kan hacmi genellikle normaldir.

**TABLO- III:Grupların kan hacim ve hematokrit değişiklikleri.**

	<b>Eklampsi</b>	<b>Gebe değil</b>	<b>Normal Gebelik</b>
Kan Hacmi (mL)	3530	3035	4425
Değişiklik (%)	+16	+47	
Hematokrit	40,5	38,2	34,7

Antepartüm eklampsi sırasında, gebeliğin olmadığı dönemde ve normotansif gebeliğin olduğu dönemde eritrositleri<sup>51</sup> cr ile işaretli 5 kadında kan hacimlerinin ölçümü(5) Pritchard ve arkadaşlarından alınmıştır

### 2.3.4. Hematolojik Değişiklikler

Hematolojik anormallikler gebeliğe bağlı hipertansiyon gelişen kadınların tümünde değil ama bazılarında ortaya çıkabilir. Bunların arasında belli zamanlarda yaşamı tehdit edecek boyutlarda ağır olabilen trombositopeni, plazma pıhtılaşma faktörlerinin bazılarında

seviye düşüklüğü, aşırı travmatize olabilen ve bu nedenle garip şekilli olup hızlı hemolize giden eritrositler sayılabilir(1, 2, 5).

### **2.3.5. Koagülasyon**

Intravasküler koagülasyon ile tutarlı hemen göze çarpmayan değişiklikler ve daha nadir olmakla birlikte eritrosit yıkımı preeklampsi ve özellikle eklampsinin yaygın bulgularıdır. Nadir olarak ağır olabilen trombositopeni en yaygın bulgudur. Eğer belli bir derecede plasental ayrılma gerçekleşmezse, plazma fibrinojeni normal bir gebeliğin geç evrelerinde görülebilen düzeylerinden belirgin bir farklılık göstermez ve fibrin yıkım ürünleri nadir olarak yükselir(5).

### **2.3.6 Trombositopeni**

Maternal trombositopeni, preeklampsi-eklampsi durumunda aniden ve hızla gelişebilir. Doğumdan sonra trombosit sayısı 3- 5. gün içinde normal seviyesine ulaşacak şekilde ilerleyerek yükselir. Maternal trombositopeninin sıklığı ve şiddeti çeşitli çalışmalarda değişiklik göstermektedir. Muhtemelen bu değişiklik hastalığın kötü seyri, preeklampsi gelişimi ile doğum arasındaki sürecin uzunluğu ve trombosit sayısının yapıma sıklığı ile yakından ilişkilidir. Aşırı trombositopeni, trombosit sayısının 100,000/ul az olması ile karakterizedir.

Trombositopeninin nedeni, büyük olasılıkla trombosit üretiminin arttığı bir sırada trombosit aktivasyonu ve tüketimidir(5). Sebep ve sebepler henüz aydınlatılamamıştır, ancak immunolojik süreçler veya basit olarak trombositlerin endotelial hasar oluşan kenarlarda birikimi öne sürülebilir. Genel olarak, trombosit sayısı düşükçe maternal ve fetal mortalite ve morbidite artar.

### **2.3.7. Neonatal Trombositopeni**

Thiagarajah ve arkadaşları ve Weinstein preeklampitik annelerin yenidoğanlarında trombositopeni tespit etmişlerdir. Buna karşılık, Pritchard ve arkadaşları yaptıkları büyük bir

klirik çalışmada doğumda veya doğumdan hemen sonra fetus veya bebekte ağır trombositopeni gözlememişlerdir.

### **2.3.8. Fragmentasyon Hemoliz**

Ağır preeklampsi ve eklampsiye eşlik eden trombositopeninin beraberinde hemoliz, şizositoz, retikülositoz, hemoglobinüri ve bazen hemoglobinemisi ile karakterize eritrosit yıkımı kanıtları görülebilir. Bu düzensizlikler kısmen mikroanjiopatik hemoliz sonucu olmaktadır. İnsan ve hayvan çalışmaları yoğun vazospazmın trombosit adezyonu ve fibrin depolanması ile endotelial bozulmaya neden olduğuna işaret etmektedirler.

### **2.3.9. Diğer Pıhtılaşma Faktörleri**

Tktim koaglopatisini predispoze eden başka bir olay yoksa ağır preeklampsi-eklampside çözülebilir koagülasyon faktörlerinin ağır yetersizliği oldukça nadirdir. Bu tip olaylar arasında plasental ayrılma veya karaciğer infarktına bağlı derin hemoraji sayılabilir.

AntitrombinIII'un normal gebelere ve kronik hipertansiyonu olanlara göre preeklampitik gebelerde daha düşük olduğu bildirilmiştir. Fibronektin, vaskuler endotelial hücre bazal membranıyla ilişkili bir glikoproteindir ve preeklampsisi olan kadınlarda yüksektir.

## **2.4. Endokrin Ve Metabolik Değişiklikler**

### **2.4.1. Endokrin Değişiklikler**

Renin, anjiotensin ve aldosteron plazma seviyeleri gebelikte normal olarak yükselir. Gebeliğe bağlı hipertansif bozukluklar bu değerlerde gebelik öncesi normal değerlere doğru düşüşe neden olurlar. Sodyum retansiyonu, hipertansiyon veya her ikisi ile birlikte jukstaglomerüler aparatından renin sekresyonu azalır. Renin anjiotensinojenin anjiotensin I'e dönüşümünü katalize ettiğinden, anjiotensin II seviyeleri azalır ve bu durum aldosteron



sekresyonunda azalmaya sebep olur(5, 23). Bir diğerk güçlü mineralokortikoid, deoksikortikosteron(DOC), üçüncü trimesterde plazmada çarpıcı şekilde artar. Bu durum artmış maternal adrenal sekresyondan değil plazma progesteronundan dönüşüm sonucunda gerçekleşir.

Vazopressin seviyeleri azalmış plazma osmolalitesine rağmen normaldir. Atriyal natriüretik peptid'in gebelikte hafifçe artması normaldir. Bu peptid atriyal duvarda artmış kan akımına bağlı gerilme sonucunda salgılanır. Vazoaktiftir ve muhtemelen aldosteron, renin aktivitesi, anjiotensin II ve vazopressini inhibe ederek sodyum ve su atılımını destekler(5).

## **2.5. Sıvı Ve Elektrolit Değişiklikleri**

Genel olarak, ekstraselüler sıvı hacmi ödem olarak kendini belli eder ağır preeklampitik- eklampitik kadınlarda gebeliğin bir özelliği olan artmış hacmin ötesinde bir genişleme gösterir. Bu patolojik genişlemenin mekanizması henüz aydınlatılamamıştır. Endotelial yaralanması olan kadınlar anlamlı proteinüri olarak kendini belli eder, azalmış plazma onkotik basıncına sahiptirler. Bu durum intravasküler sıvıyı çevresindeki interstisyuma yönlendiren bir filtrasyon dengesizliğine yol açar

Aşırı diüretik tedavisi, sodyum kısıtlılığı veya antidiürezis oluşturmak için yeterli oksitosin ile birlikte su verilmesi gibi durumlar olmadıkça, elektrolit konsantrasyonları normal gebelerle preeklampitik gebeler arasında belirgin bir farklılık göstermez. Ödem varlığı her zaman kötü prognozu göstermediği gibi ödem yokluğu da iyi prognoz anlamına gelmez.

Eklampitik bir konvülsiyonu takiben, bikarbonat konsantrasyonları laktik asit asidozu ve karbon dioksitin kompensatuar respiratuar kaybına bağlı olarak azalır. Aksidozun şiddeti üretilen laktik asit miktarı ve metabolik oranıyla nefesle verilen karbondioksit oranına bağlıdır.

### **2.5.1. Böbreğe Ait Değişiklikler**

Normal gebelikte renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon belirgin olarak artar. Preeklampsi gelişmesi ile birlikte renal perfüzyon ve glomerüler filtrasyon azalır. Gebe olmayan kadınlardakinden bile düşük değerler hastalığın ağırlığı sonucunda ortaya çıkar. Plazma ürik asit konsantrasyonları, daha ağır hastalığı olan kadınlar başta olmak üzere, tipik

olarak yükselmiştir. Yükselme, preeklampsiye eşlik eden kreatinin klirensi ve glomerüler filtrasyon hızındaki azalmayı aşar (1, 2, 5).

Doğumdan sonra, altta yatan kronik bir renal hastalığın yokluğunda, renal fonksiyonlarda tamamen bir iyileşmenin olacağı genellikle önceden tahmin edilebilir. Eğer durum böyle değilse, elbette ki, renal kortikal nekroz gibi geri dönüşümsüz fakat nadir bir lezyon gelişecektir.

### **2.5.2. Proteinüri**

Preeklampsi-eklampsi tanısı konulabilmesi için herhangi bir derecede proteinüri mutlak olmalıdır. Yine de, proteinüri geç geliştiğinden bazı kadınlar proteinüri açığa çıkmadan doğurabilirler. (1, 2, 5, 24).

## **2.6. Anatomik Değişiklikler**

Böbreklerde ışık ve elektron mikroskopisi ile tanınabilen değişiklikler yaygın olarak bulunur. Kapiller kıvrımlar değişken derecelerde dilate ve kontrakte dirler. Endotelial hücreler şişmiştir ve bu hücrelerin altında ve içinde bazal membranın kalınlaşmasında yanlışlıkla rol alan fibriller depolanmıştır.

Renal biyopsiler üzerinde yapılan pek çok elektron mikroskopisi çalışmasındaki bulgular glomerüler kapiller endotelial şişme ile uyumludur. Bu değişiklikler, Spargo ve arkadaşları tarafından, protein materyalinin subendotelial birikimi ile birlikte glomerüler kapiller endoteliozis olarak adlandırılmıştır

### **2.6.1. Karaciğere Ait Değişiklikler**

Ağır preeklampside zaman zaman karaciğer bütünlük ve fonksiyon testlerinde değişiklikler görülür. Bu değişikliklere bromsulfophalein atılımında gecikme ve serum aspartat amniyon transferaz düzeylerinde yükselme dahildir. Ağır hiperbilirubinemi görülmesi, ağır preeklampsi durumunda dahi nadirdir. Karaciğer lobunda periferinde meydana gelen periportal hemorajik nekroz en büyük olasılık artmış karaciğer enzimleri nedeniyle ortaya çıkar. Böylesine geniş lezyonlara ölümle sonuçlanmayan vakalarda karaciğer biyopsilerinde nadiren rastlanır. Bu lezyonlardan kaynaklanabilecek kanama, karaciğer rüptürüne yol açabilir

veya hepatik kapsülün altına yayılarak bir subkapsüler hematoma sebep olabilir(1, 2, 5, 32,44).

### **2.6.2. Beyine Ait Değişiklikler**

Preeklampsinin santral sinir sistemi bulguları ve özellikle eklampsi konvülsiyonu uzun süreden beri bilinmektedir. Görsel semptomlar kısmen daha çok ilgi çekmiştir. Betin iştirakinin ilk tanımları büyük ve histolojik muayeneler ile yapılmıştır, ancak modern ve invazif olmayan görüntüleme ve Doppler teknikleri ile yapılan çalışmalar serebrovasküler tutuluma yeni bir anlayış getirmiştir(1, 2, 5).

### **2.6.3. Körlük:**

Görsel bozukluklar ağır preeklampside sık olsa da körlüğün, tek başına veya konvülsiyonla birlikte görülmesi sık değildir. Değişik derecelerde amarozisi olan pek çok kadında geniş oksipital lob hipodensitesinin kanıtları bulunmuştur. Şekil 24-6'da verilen örnek, daha önce anlatılan lezyonların abartılı görünümü gibidir. 14 yıllık bir zaman zarfında ağır preeklampsi veya eklampsili aynı zamanda kör olan 15 kadın tanımlanmıştır. Bu durum 4 saat ile 8 gün arasında sürmüş, ancak hepsinde tamamen açılmıştır.

Retinal arter spazmı da görsel bozukluklarla ilişkili olabilir. Retinal ayrılma, görmede değişikliğe neden olabilirse de genellikle tek taraflıdır ve kortikal körlüğü olan bazı kadınlarda olduğu gibi seyrek olarak görme yetisinin tamamen kaybı ile sonuçlanır(1-3).

### **2.6.4. Artmış Pressör Cevaplar**

Normalde gebe kadın infüze edilen vazopressörlerden kolay etkilenmeyen bir yapı geliştirir. Norepinefrin ve anjiyotensin II kullanarak Raab ve arkadaşları erken preeklampsili kadınlarda pressörlere karşı artmış vasküler reaktiviteyi tanımlamışlardır(1, 2).

### **2.6.5 Prostoglandinler**

Bazı çalışmaların bulguları ışığında daha önceden tarif edilen körelmiş pressör cevabın başlıca, prostoglandin veya prostaglandine benzer maddelerin vasküler endotelial sentezi ile kısmen yönlendirilen azalmış vasküler yanıt vermeye bağlı olduğuna karar verilmiştir. Pek çok gözlemlerde, normal gebelikle karşılaştırıldığında preeklampside, prostosiklin ürünlerinin anlamlı düzeyde düştüğü ve tromboksan A<sub>2</sub> nın anlamlı düzeyde arttığına dair kanıtlara

rastlanmıştır. O halde preeklampitik kadınlarda tromboksan yükselmekte ve prostoglandin E<sub>2</sub> ve prostosiklin düşmekte, sonuçta vazokonstriksiyon ve infüze edilen anjiotensin II'ye duyarlılık gelişmektedir(1, 2, 5).

### **2.6.6. Nitrik Oksit**

Daha önce endotelyum kökenli gevşetici faktör (EDRF)olarak adlandırılan nitrik oksit endotelial hücreleri tarafından L-argininden sentezlenmektedir. Gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların etiolojisinde yokluğunun veya azalmış konsantasyonun rol oynayabileceği güçlü bir vazodilatatördür. Ağır preeklampside üretimi artıyor gibi görünmektedir(5).

### **2.6.7. Endotelinler**

Bu polipeptitler güçlü vazokonstrktörler ve endotelin-1 insan endoteli tarafından sentez edilen tek türdür. Plazma endoteli-1 doğum eyleminde olan veya olmayan normotansif kadınlarda ater ve hatta preeklampitik kadınlarda bile yüksek seviyeler bildirilmiştir. Barton ve arkadaşları, preeklampitik kadınlarda üriner endotelin-1 seviyelerinde artış tespit etmemişlerdir(5).

### **2.6.8. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü**

Bu bir glikozillenmiş glikoproteindir ve endotelial hücreler için seçici mitojeniktir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) vaskülogenezde ve mikrovasküler permabilite kontrolünde önemlidir. VEGF<sub>2</sub> nin serum seviyeleri gebeliğin ilk yarısında gebeliğin karakteristik özellikleri olan trofoblastik ve uterin vasküler olaylarla eş zamanlı olarak yükselir(5).

## **2. 7. Genetik Predispozisyon**

Preeklampsi- eklampsiye eğilim kalıtsaldır. Chesley ve Cooper 1935- 1984 arasında Margeret HagueMaternity Hastanesinde doğum yapan eklampitik kadınların kız kardeşleri, kızları, torunları ve gelinleri üzerinde bir çalışma yapmışlardır. reeklampsi –eklampsi yüksek oranda kalıtsal olduğu kararına varmışlardır. 0.25'lik bir sıklıkla tek gen modeli bu çalışmadaki gözlemleri en iyi açıklayan modeldir.

Multifaktöryel kalıtımın da mümkün olduğu değerlendirilmiştir. Kilpatrick ve arkadaşları, doku uyuşumu antijeni HLA-DR4 ve proteinürik hipertansiyon arasında bir ilişki

bildirirken Hayward ve arkadaşları kendi çalışmalarında böyle bir ilişki bulamamışlardır(5, 20- 22). Hoff ve arkadaşları, fetal anti-HLA-DR immünglobulin antikoruna karşı yönlendirilen maternal humoral cevabın gestasyonel hipertansiyon gelişimine etki edebileceği sonucuna ulaşmışlardır(5, 18- 22).

## **2.8. İmmünolojik Faktörler**

Gebeliğe bağlı hipertansif bozukluklar açısından risk, plasentadaki antijenik bölgeleri bloke eden antikorların oluşumunda bir bozukluk söz konusu olursa, fark edilecek düzeyde artar. Bu durum ilk gebelikte olduğu gibi bir önceki gebeliğin efektif bir immünizasyon gerçekleştirilmediğinde yetersiz kaldığı koşulda ortaya çıkabilir veya çoğul gebeliklerde olduğu gibi plasenta tarafından sunulan antijenik alanların antikor miktarı ile karşılaştırıldığında bazen oldukça fazla olabildiği koşulda kendini gösterebilir. İmmünizasyon konusu yeni bir eş tarafından gebe bırakılan multipar kadınlarda preeklampsinin daha sık geliştiği gözlemiyle desteklenmiştir(1- 3, 5, 20).

## **2.9. İnflamatuvar Faktörler**

Redman ve arkadaşları, preeklampsi ile ilişkili endotel hücre disfonksiyonunun “normalin generalize düzensizlik durumu, gebeliğin generalize maternal intravasküler inflamatuvar adaptasyonu” sonucunda meydana gelebileceğini öne sürmüşlerdir(Şekil: 24- 10). Bu hipotezde preeklampsi, maternal dolaşımdaki aktif lökositlerin ekstrem durumuna bağlı bir hastalık olarak değerlendirilmektedir.

Desidua’da aktive olduğunda zararlı maddeler salgılayabilecek bol miktarda hücre mevcuttur. Bunlar daha sonra endotel hücre yaralanmasını kışkırtan mediatörler olarak işlev görürler.

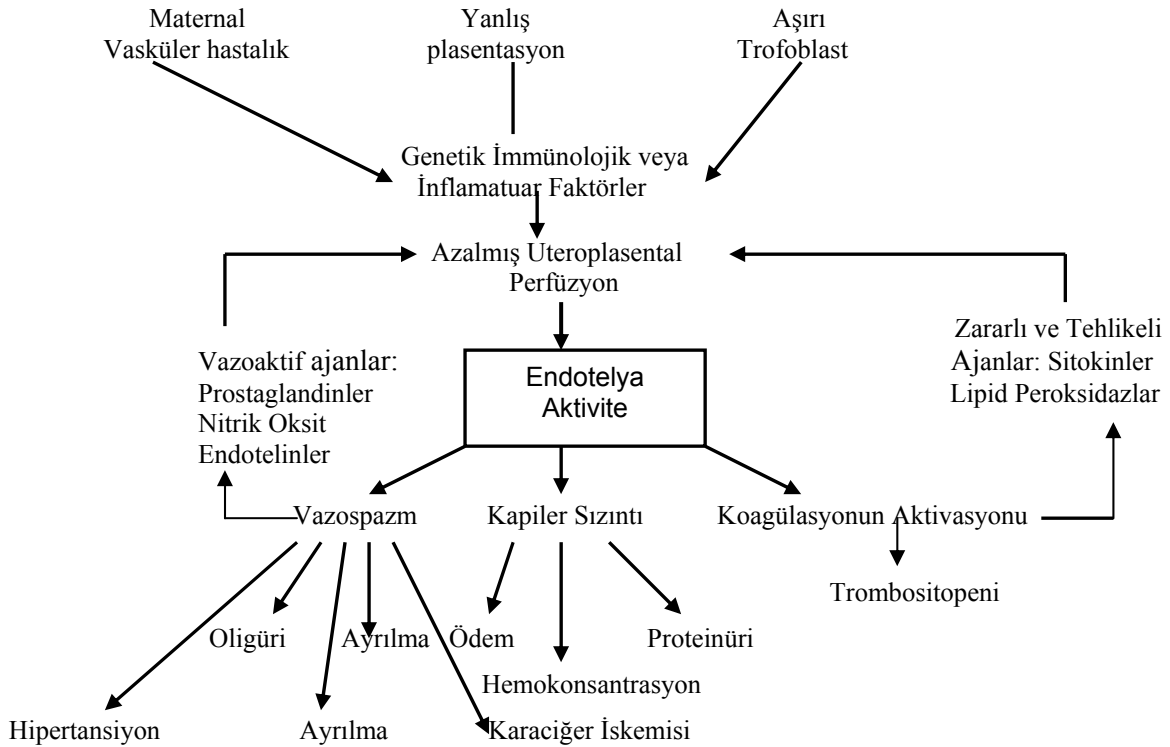
Özetle, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF) ve interlekinler içeren sitokinler preeklampsi ile ilişkili oksidatif strese katkıda bulunabilir(1- 3, 5, 25). Bu şablonda, serbest oksijen radikalleri kendiliğinden çoğalan lipidperoksitlerin oluşumuna yol açarlar ki, bu durum sırasıyla endotel hasarına sebep olan oldukça toksik radikallerin üretimine zemin hazırlarlar.

Oksidatif stresin diğer sonuçları arasında afeozisin karakteristik bulgusu olan lipid yüklü makrofaj köpük hücrelerinin üretimi, mikrovasküler koagülasyonunun aktivasyonu (trombositopeni) ve artmış kapiller permeabilite (ödem ve proteüri) sayılabilir. Oksidatif

stresin preeklampsi üzerindeki etkisini gösteren bu tip gözlemler, gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların önlenmesinde antioksidan tedavinin potansiyel yararlarına yönelik bilgiyi arttırmıştır. Antioksidanlar, farklı yanları olan, çeşitli bileşiklerden oluşan bir ailedir. Zararlı serbest radikallerin aşırı üretimi veya bu radikallerin yaptığı zararları önlemeye yönelik işlevleri vardır. Antioksidan örnekleri arasında E vitamini ( $\alpha$ -tokoferol), C vitamini (askorbik asit) ve  $\beta$ -keroten sayılabilir(1- 6,8).

## 2.10. Endotelial Hücre Aktivasyonu.

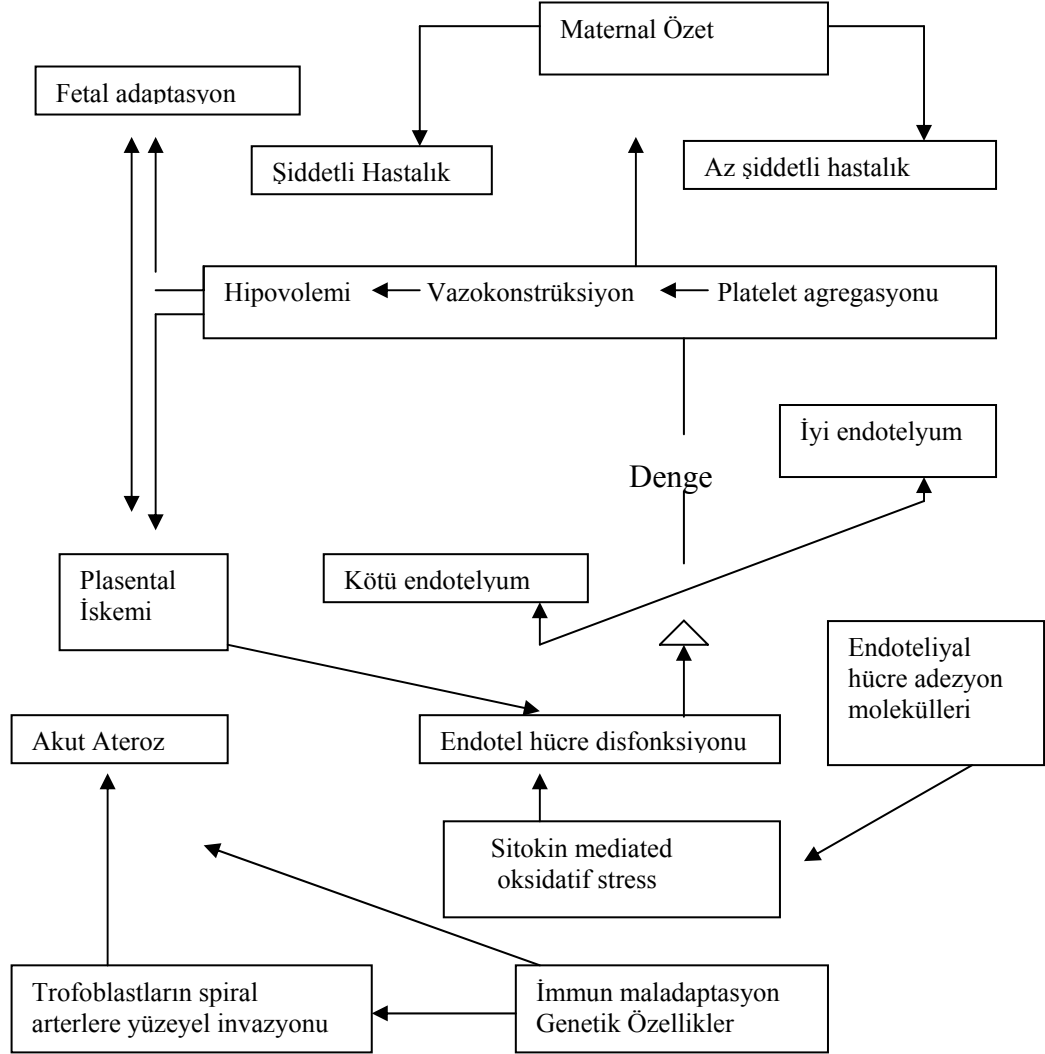
Hakim olan kanıtların ışığında preeklampsi patogenezi derinlemesine anlayabilmek için endotelial hücre aktivasyonu temel nokta olarak görülmektedir. Preeklampsi; fetoplazental hipoperfüzyon ile sonuçlanan, spiral arterlerin trofoblastik invazyonun immunolojik olarak yönlendirilen bir yetersizliğidir. Tüm bunların sonucunda maternal dolaşıma faktör veya faktörlerin salınımını gerçekleştirir. Bu değişiklikler sırasıyla vasküler endotelin aktivasyonunu kışkırtır. Endotel hücre fonksiyonunda yaygın değişiklikler sonucu preeklampsi klinik sendromu ortaya çıkar(5).



**ŞEKİL.-2:** Gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların gelişmesinde patofizyolojik hususlar(Friedman ve Lindheimer'dan uyarlanmıştır. ).

## 2.11. Tanı

Geleneksel olarak preeklampsi, normotensif bir gebede 20.gebelik haftası sonrası gelişen hipertansiyon, proteinüri ve ödem triadı olarak tarif edilmiştir. Bununla beraber trofoblastik hastalık, renal hastalık ve kronik hipertansiyon varlığında daha erken başlayabilir.



Şekil -3: Preeklampsi etiopatogenezinde suçlanan hipotezler

Kan basıncı, preeklampsi tanısı için en önemli parametredir. Bu nedenle ölçümü dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Kan basıncı; ırk, obezite, sigara içimi, hastanın pozisyonu, anksiyetesi ve dinlenme durumları ile yakın ilişkilidir. Daha önceki kan basıncı bilinen bir gebede sistolik değerlerde 30 mmHg ve üzeri, diastolik değerlerde 15 mmHg ve üzeri artışlar kan basıncının yüksekliğini gösterir. Daha önceki değerleri bilinen ya da bilinmeyen ve en az iki ölçümde 140/90 mmHg üzerinde saptanan kan basınçları hipertansiyon tanısı için yeterlidir. Tansiyon ölçümü öncesi hasta en az 10- 15

dakika dinlendirilmelidir. Bir defalık tansiyon yüksekliği mutlaka en az 6 saat sonra ikinci bir ölçümle teyit edilmelidir.

Kan basıncının en doğru ölçümü sol lateral rekümbet pozisyonunda her iki koldan ölçülen kan basıncının ortalaması ile sağlanır. Bu ölçüm hastane ortamı, yorgunluk, anksiyete gibi pek çok sebepten etkileneceğinden kan basıncı değerlendirilmesinde hastanın belirli bir süre istirahat etmesi varsa endişe halinin azaltılması gerekir.

Preeklampsisi tanısı için yüksek kan basıncının proteinüri ve ödem birlikte olması gerekir(5).

Preeklampitik bir hastada proteinüri ve hipertansiyon belirgin olarak yüksek olduğunda gerekli yaklaşımlara başlanmalı ve değerli vakitler kaybedilmemelidir. Preeklampsisi triadından bir diğeri olan ödem tanısı oldukça subjektiftir. Zira normal gebeliklerin en azından yarısında ödem bulunmaktadır. Bu nedenle patolojik olarak tanımlanacak ödemin genellikle el, yüz ve ayakları içeren jeneralize tarzda olması gerekir.

Preeklampsinin tanısından sonra optimal yaklaşım fırsatı verecek bir diğer önemli durum erken tanıdır. Bugünkü şartlarda yerleşmiş bir preeklampsisi tablosunda yapılabilecek girişimler sınırlıdır. Bu nedenle erken tanı metodları gereklidir.

## 2.12. Tarama

Riskli grupların bilinmesi preeklampsisi taramasında ana unsurdur. Daha önceden geçirilmiş preeklampsisi öyküsü, çoğul gebelik, diyabet, renal ve hipertansif hastalık, birinci derece akrabalarında preeklampsisi öyküsü olan gebenin preeklampsisi açısından yakın takip altında tutulmalıdır(Tablo- 2). Bu olgularda sık kan basıncı ölçümleri ve uterin arter doppler değerlendirmeleri preeklampsinin erken yakalanmasını sağlayabilir. (5, 29, 30).

**Tablo -.IV:** Preeklampsisi için predispozan faktörler.

Nuliparite
Siyah ırk
Anne yaşınnın 20'nin altı, 35'in üzerinde olması
Düşük sosyo-ekonomik düzey
Çoğul gebelikler, mol hidadiform,
Birinci dereceden akrabalarda preeklampsisi öyküsünün varlığı.
Geçirilmiş preeklampsisi öyküsü.
Kronik hipertansiyon, diyabet, renal hastalık, kollogen doku hastalıkları
Artmış Body Mass Index



Geleneksel bu yöntemlere ilaveten son 10 yılda gittikçe artan şekilde erken uterin ve arkuat arter doppler çalışmaları yapılmış ve anormal dalga şekillerinin, artmış rezistans indeksin ileride gelişecek preeklampsiyi belirleyebilme açısından önemi vurgulanmıştır. Bu çalışmalar riskli gruplarda ve genel popülasyonlarda olmak üzere farklı gruplarda çalışılmıştır.

Kronik hipertansiyon, daha evvel preeklampsi öyküsü ve fetal kayıpları olan riskli gruplarda yapılan çalışmalarda 18- 20. gebelik haftasında arkuat arterlerde rezistans indeks (RI) 0.57 ve üzeri anormal kabul edildiğinde bu gebelerin %37'sinde preeklampsi geliştiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada pozitif prediktif değer (PPD) %70, negatif prediktif değer (NPD) %80, sensitivite %64, spesifidite %94 olarak saptanmıştır.

### **2.13. Önceden Tahmin Etme Ve Önleme**

Gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların fizyolojisi ve patofizyolojisinde yer alan olaylar temel alınarak pek çok biyokimyasal ve biyofiziksel göstergelerin, ileriki gebelik dönemlerinde preeklampsi gelişip gelişmeyeceğini tahmin etmek amacıyla kullanımı önerilmiştir. Araştırmacılar hatalı plasantasyon, azalmış plasental perfüzyon, endotel hücre disfonksiyonu ve koagülasyon aktivasyonu gibi durumlara ait gereken göstergeleri tanımlamaya yönelik çaba içerisinde olmuşlardır. Hemen hemen tüm çabalar preeklampsinin önceden tahmini için düşük duyarlılık gösteren test stratejileri ile sonuçlanmıştır(5).

#### **2.13.1. Anjiotensin İnfüzyonu**

Bu testte, anjiotensin II, diastolik kan basıncında 20mmHg artış olana dek basamak basamak artırılarak infüze edilir. 8 ng/kg/dk2 dan az infüzyona ihtiyaç duyan kadınlar yüzde 20- 40 oranında preeklampsi geliştirme açısından pozitif prediktif değere sahiptir. Diğer tahmin testleri ile karşılaştırıldığında bu sonuç oldukça iyi olmasına rağmen anjiotensin II infüzyonu uygulama açısından oldukça güçtür ve bu yüzden klinik pratikte kullanılmaz.

#### **2.13.2. Ürik Asit**

Maternal kanda yükselmiş ürik asit seviyeleri, muhtemelen renal urat atımındaki azalmaya bağlıdır. Preeklamptik kadınlarda sıklıkla görülür.

Ürik asit seviyelerinin, eldeki gözlemlerin ışığında varolan gestasyonel hipertansiyonu preeklampsiden ayırmada yararlı olduğu bile henüz kanıtlanmamışken, sonraki gebelik döneminde preeklampsi gelişimini tahmin etmede yardımcı olabileceğinin kanıtlanması pek fazla olası değildir(5).

### **2.13.3. Kalsiyum Metabolizması**

Kalsiyum metabolizmasındaki değişiklikler ve kalsiyumun diyetteki alımında yetersizliklerin preeklampsi patofizyolojisinde rolü vardır. Preeklampsi ile hipokalsiürinin birlikteliği tanımlanmıştır. Bu nedenle birçok araştırmacı gebeliğin ortalarında alınan üriner kalsiyum seviyesinin, gelişmesi muhtemel bir preeklampsiyi tahmin edebilme gücünü belirlemeye yönelik çalışmalar yapmışlardır(1, 3, 5, 26- 28, 30).

### **2.13.4. Üriner Kallikrein Atılımı**

Kallikrein kan basıncının önemli bir düzenleyicisidir ve kallikreinin azalmış atılımının, preeklampsi gelişimine öncülük edebileceği hipotezi öne sürülmüştür(5).

### **2.13.5. Fibronektin**

Gelişmiş veya gelişmekte olan preeklampsisi olan kadınlarda plazma fibronektin seviyelerine değinen pek çok makale vardır. Preeklampsi patofizyolojisinde önemli bir yer tutan endotel hücre hasarının, hipertansif kadınlardaki yükselmiş fibronektin düzeylerinin temel sebebi olduğu düşünülmektedir. Örneğin, Halligan ve arkadaşları, preeklampsi gelişen kadınlarda fibronektin seviyelerinin ilk trimesterde yüksek olduğunu bildirmişlerdir(1- 3, 5).

### **2.13.6. Koagülasyon Aktivasyonu**

Trombositopeni ve trombosit fonksiyon anormallikleri (agregasyon), preeklampsinin mutlak bir özelliğidir. Aşırı trombosit aktivasyonu maternal vazokonstrüksiyon, endotel hücre hasarı, plasental infarkt (aterozis ve fetal gelişme geriliği) ve geçici böbrek fonksiyon bozukluğu ile bağlantılıdır. Trombosit aktivasyonu, aynı zamanda Tromboksan A<sub>2</sub> salınımına neden olarak vazospazmı desteklemekte ve daha sonra trombosit agregasyonu ile endotel hücre hasarına yol açmaktadır. Trombosit kaynaklı tromboksan preeklampitik kadınlarda tromboksan/prostasiklin oranını artırır.

Bu bulgu, düşük doz aspirinin profilaktik olarak uygulanışının preeklampsiyi önleyebileceğine dair hipotezin temelini oluşturmaktadır(5, 26- 28, 30).

### **2.13.7. Oksidatif Stres Markerları**

Preeklampitik kadınlarda artmış lipid peroksidaz seviyelerine eşlik eden azalmış antioksidan aktivite, preeklampsinin önceden tahmininde oksidatif stres markerlarının kullanımının faydalı olma olasılığını arttırmıştır. Olası markerlar arasında malondialdehid lipid peroksidasyonu demir gibi pek çok pro-oksidan ve pro-oksidanları güçlendirici maddeler homosistein trigliseridler, serbest yağ asitleri, lipoproteinler gibi kan yağları; askorbik asit ve E vitamini gibi antioksidanlar sayılabilir. Daha önce bahsettiğimiz prostaglandin sentezindeki azalmanın preeklampsi gelişecek kadınlarda en erken birinci trimesterde gösterilebileceği bildirilmiştir. Yine de idrarda prostasiklin metabolitlerini ölçme konusunda önemli teknik problemler mevcuttur. Diğer prostaglandin izomerleri, örneğin güçlü bir vazokonstrüktör ve lipid peroksidasyonunun bir sonucu olan 8-izoprostan, gelişebilecek bir preeklampsinin potansiyel markerları olarak çalışılmışlardır(1- 5, 14).

### **2.13.8. İmmünolojik Faktörler**

Sitokinler immün hücrelerden salgılanan messenger proteinlerdir. Sitokin salgılayan bu immün hücreler diğer immün hücrelerin fonksiyonlarını düzenlerler ve trofoblast ile desiduanın ara yüzeyinde makrofajlar ve lenfositler tarafından üretilirler. En az 50 farklı sitokin vardır. Bunların arasında başlıcaları interferonlar, interlökinler, büyüme faktörleri, tümör nekroz faktörleridir(1, 3, 5, 25).

### **2.13.9. Plasental Peptidler**

Preeklampsinin önceden tahmini için plasenta tarafından üretilen çeşitli peptidler olası markerlar olarak araştırmacıların ilgi odağı olmuşlardır. Bu peptidlere örnek olarak kortikotropin salgılatıcı hormon, koryonik gonadotropin, aktivin A ve inhibin A gibi peptidler verilebilir. Özellikle aktivin A ve inhibin A, preeklampsi gelişimi açısından erken gebelik markerlarının araştırılması çalışmalarında ümit vaat edici gözükmektedir(5).

### **2.13.10. Uterin Arterlerin Doppler Velosito-Metrisi**

Doppler ultrason kullanılarak uteroplasental vasküler direnç tespit edilebilir. Bu olarak uterin arter impedansının ikinci trimesterde Doppler ile ölçümünün, preeklampsi için erken tarama testi olarak kullanımını değerlendiren çalışmaların başlamasını sağlamıştır). Bu uygulamanın nedenlerinin temel aldığı köken spiral arterlerin uteroplasental kan akımında obstrüksiyona yol açan bozulmuş trofoblastik invazyonunun preeklampsi patofizyolojisinde rol aldığı varsayımına dayanır. Artmış uterin arter direnci olan kadınlar (%13) 24.haftada renkli Doppler kullanılarak tekrar teste tabii tutulmuşlardır. Bu iki basamaklı testin preeklampsiyi önceden tahmin edebilme açısından duyarlılığı %78 iken pozitif prediktif değeri sadece %28 olmuştur(29).

### **2.14. Önleme**

Preeklampşik olgularda görülen yüksek maternal-fetal mortaliteye tedavinin mümkün olmayışı çalışmaları bu hastalığın önlenmesi için araştırmaya yapmaya zorlanmıştır. Etiyolojiye yönelik kısıtlı bilgilere rağmen bu konuda birçok farmakolojik araştırma yapılmıştır. Bunlardan en yaygın olan proflaktik düşük doz aspirin verilmesidir. Aspirin etkisine ait ileri sürülen mekanizma preeklampsi etiyolojisinde suçlanan PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> dengesinin yeniden sağlanmasına yöneliktir(1- 8, 25- 29). Düşük dozda kullanılan aspirin trombositlerdeki siklooksijenaz enzimine irreversible bağlanır ve böylece TXA<sub>2</sub> sentezini inhibe eder. Bir diğer farmakolojik yöntem preeklampside endotel hasarından sorumlu tutulan serbest radikal artışı ve preeklampşik hastalarda antioksidan vitamin seviyelerinin anlamlı olarak düşük olması temeline dayanan antioksidanların kullanımınıdır. Gerçekten vitamin C ve E verilenlerde plasebo verilenlere göre preeklampsi insidansı daha az bulunmuştur. Farmakolojik olmayan tedaviler gebelikte hipertansiyon gelişimini önlemek amacıyla öteden beri yaygın olarak kullanılmaktadır(28- 29). Bunlardan en yaygın olanı evde veya hastanede uygulanan yatak istirahatidir. Teorik olarak yatak istirahati uterin ve renal kan akımının artmasına ve sempatik sistemin baskılanmasına neden olur. Fakat preeklampsiyi önlediği bilimsel olarak kanıtlanmış değildir.

### **2.14.1. Diyetin Düzenlenmesi**

Preeklampsiyi önlemeye yönelik ilk çabalardan biri gebelik boyunca tuz kısıtlamasıydı ancak bu konuda herhangi bir randomize klinik çalışma yılına kadar yayınlanmamıştır. Bu çalışmada 361 kadına reçete edilen sodyum kısıtlayıcı diyetin gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukları önlemede etkili olmadığı kanıtlandı((1- 8, 25-27).

İlk olarak Amerika Birleşik Devletler dışındaki çalışmaların, diyetle düşük kalsiyum alan kadınların gebeliğe bağlı hipertansiyon geliştirme açısından anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

Preeklampsiyi önlemeye yönelik test edilen diğer diyet düzenlemeleri arasında dört ile dokuz arasında balık yağı kapsülünün her gün alımında yer alır. Diyete ek balık yağı verilmesi, preeklampsi patofizyolojisinde olumsuz rolü olan prostaglandin balansı olumlu yönde değiştirmek amacıyla seçilmiş bir yöntemdir. Avrupada 19 hastanede yapılan 1474 gebeyi kapsayan bu çalışmada balık yağı etkisiz bulunmuştur.

### **2.14.2. Kalsiyum**

Yetersiz kalsiyum alımının, preeklampside etkn olduğuna inanılmaktadır, preeklampsi vakarında hipokalsiüri saptanmıştır. 52 hastayı içeren bir grupta yürütülen bir çift kör kontrollü çalışmada, 26 gebelik haftasından sonra, 25 kadına kalsiyum takviyesi ( günde 1,5 gr kalsiyum eklendi) verilmiştir(5). Tedavi edimemiş kontrollerle kıyaslandığında, bu takviye, gebelikteki hipertansiyon insidensinde küçük bir azalma saptanmıştır. Bu ön sonuçlar yüreklendirici olmakla beraber, kalsiyumun preeklampsiyi önlemedeki rolünü saptamak için çok merkezli çalışmaların tamamlanması gerekmektedir.

### **2.15. Preeklampside Yaklaşım**

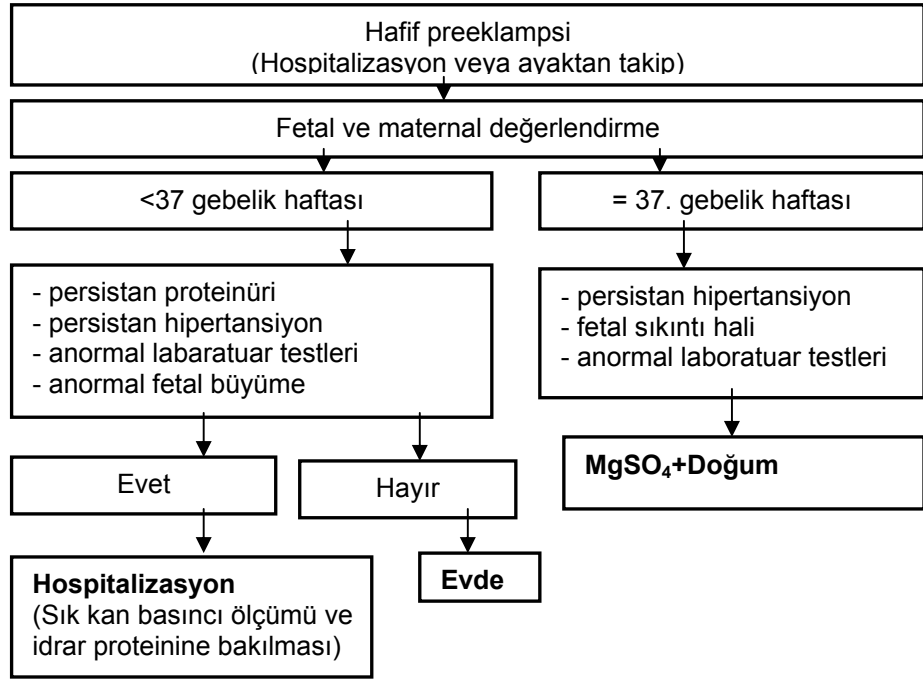
Preeklampsi tanısı konulduktan sonra ilk yapılması gereken gebeyi hastaneye yatırmak ve tablonun hafif ya da ağır preeklampsi olup olmadığının ayrımını yapmaktır. Zira yaklaşımı etkileyen en önemli parametre preeklampsinin derecesidir. Preeklampsinin yaklaşık %15 kadarı şiddetli preeklampsi olarak görülür. Tablo-V'deki kriterlerden herhangi birinin varlığı preeklampsinin şiddetli olduğunu gösterir.

### **Talbo –V: Ağır preeklampsia kriterleri**

1. Arteriyel kan basıncında sistolik 160mmHg'den üzerinde olması veya diastolik basıncın 110 mmHg'nin üzerinde olması.
2. Protein atımının 24 saatte 5 gr'ın üstünde olması veya stikle 3+, 4+ olması.
3. Artmış serum kreatinin değeri (>1,2 mg/I olması).
4. Karaciğer enzimlerinin yüksekliği (AST nin 70U/I üzerinde olması).
5. Trombositopeninin varlığı. (Trombosit sayısının <100.000/mm <sup>3</sup> olması).
6. Oligüri <500 ml/24 saat.
7. Pulmoner ödem.
8. Retinal hemorajiler, eksüdasyon veya papil ödem varlığı.
9. Ciddi end organ hasarını düşündüren semptomlar(baş ağrısı, görme bozukluğu, epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı).

#### **2.15.1 Hafif Preeklampside Yaklaşım**

Yaklaşımı etkileyen en önemli parametre gestasyonel yaştır. 37 hafta ve üzerinde bishop skoru uygun (7 ve üzeri) ise doğurtulur. Skor uygun değil ise eylem başlayıncaya kadar beklenir. 37 haftadan daha küçük olanlarda optimum yaklaşım içerisinde gebeliğin miyada ulaştırılması gerekir. Bu esnada hastalar öncelikle yatak istirahatine alınmalıdırlar. Bu yöntemle hastaların bir kısmının tansiyonu stabilize olabilir. Takip sırasında haftada iki kez maternal ve fetal değerlendirme yapılmalıdır. Maternal değerlendirme; kan basıncı, ağırlık, proteinüri açısından değerlendirmeyi ve baş ağrısı, görme bozukluğu, epigastrik ağrı, bulantı, kusma, açısından sorgulamayı gerekli kılar. Ayrıca bu semptomlar için hasta eğitilmelidir. Laboratuvar değerlendirmesi her iki günde bir hematokrit ve trombosit, haftada iki kez karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesini gerektirir. Kan basıncındaki yükselmelerin minimal olduğu durumlarda bile karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve trombositopeni gelişebilir. Fetal değerlendirme günlük fetal hareket sayımı, haftada en az bir kez nonstress test (NST) ya da biyofizik profil şeklinde yapılmalı, en az üç haftada bir fetal büyüme değerlendirilmelidir. Bahsedilen bu izlem şekli evde ya da hastanede yapılabilir. Özellikle hafif preeklampşik hastalarda doğum endikasyonları Tablo 4'de anlatılmıştır. Hafif preeklampsideki takip protokolü şekil 4'de gösterilmiştir.



**Şekil -4:** Hafif Preeklampşik olgularda takip ve tedavi algoritması

**Tablo –VI:** Hafif preeklampsideki doğum endikasyonları.

Gebelik haftası >40.hafta ise.
Gebelik haftası >37 hafta ise Bishop skoru > 5 ise Fetal ağırlık 10. Persentilin altında ise Non reaktif NST varlığı
Gebelik haftası >34 hafta ise. EMR varlığında Vajinal kanama Persiste baş ağrıları visuel semptomların varlığı. Epigastrik ağrı, bulantı, kusma.
Anormal biofizik profilin varlığı Şiddetli preeklampsi varlığında.

### 2.15.2 Şiddetli Preeklampside Yaklaşım

Burada kritik sınır 34. haftadır. Bu gebelik haftasının üzerinde fetal akciğer maturasyonuna bakmaksızın doğum yaptırılır. Zira preeklampside doğum kesin tedavi

şeklidir. Bazı merkezler gebelik yaşına bakmaksızın tüm gebelik haftalarında doğumu zorunlu kılmaktadır. Bu agresif tedavi ve doğumun gerçekleştirilmesi yöntemi iatrojenik prematürite ve sonucunda perinatal morbidite ve mortalitede belirgin bir artışa neden olmaktadır.

Bu nedenle bazı merkezler akciğer maturasyonu için zaman kazanmaya çalışırlar. Yapılan çalışmalarda ekspektan tedavinin uygulanabileceği ileri sürülmüştür.

Konservatif yaklaşım seçildiğinde hastalar hastaneye yatırılır ve maternal-fetal yönden yakından takip edilir. Bu hastalara konvulsiyonlar proflaksisi için intravenöz (IV) MgSO<sub>4</sub> ve fetal akciğer maturasyonu için steroid verilir. Kan basıncı diastolik 90mmHg ila 105mmHg, ortalama arteriyel basınç 105- 126mmHg olacak şekilde yakından takip edilir ve gerekirse anti hipertansif tedavi başlanır. Bu hastalar relatif olarak hipovolemik olmaları nedeniyle diastolik basıncın 90mmHg'nın altına indirilmesi uterin perfüzyonu bozabilir. Preeklampitik hastalarda antihipertansif tedavi için kullanılacak olan ilaçlar ve dozları tablo-VII'de verilmiştir(5, 25- 29).

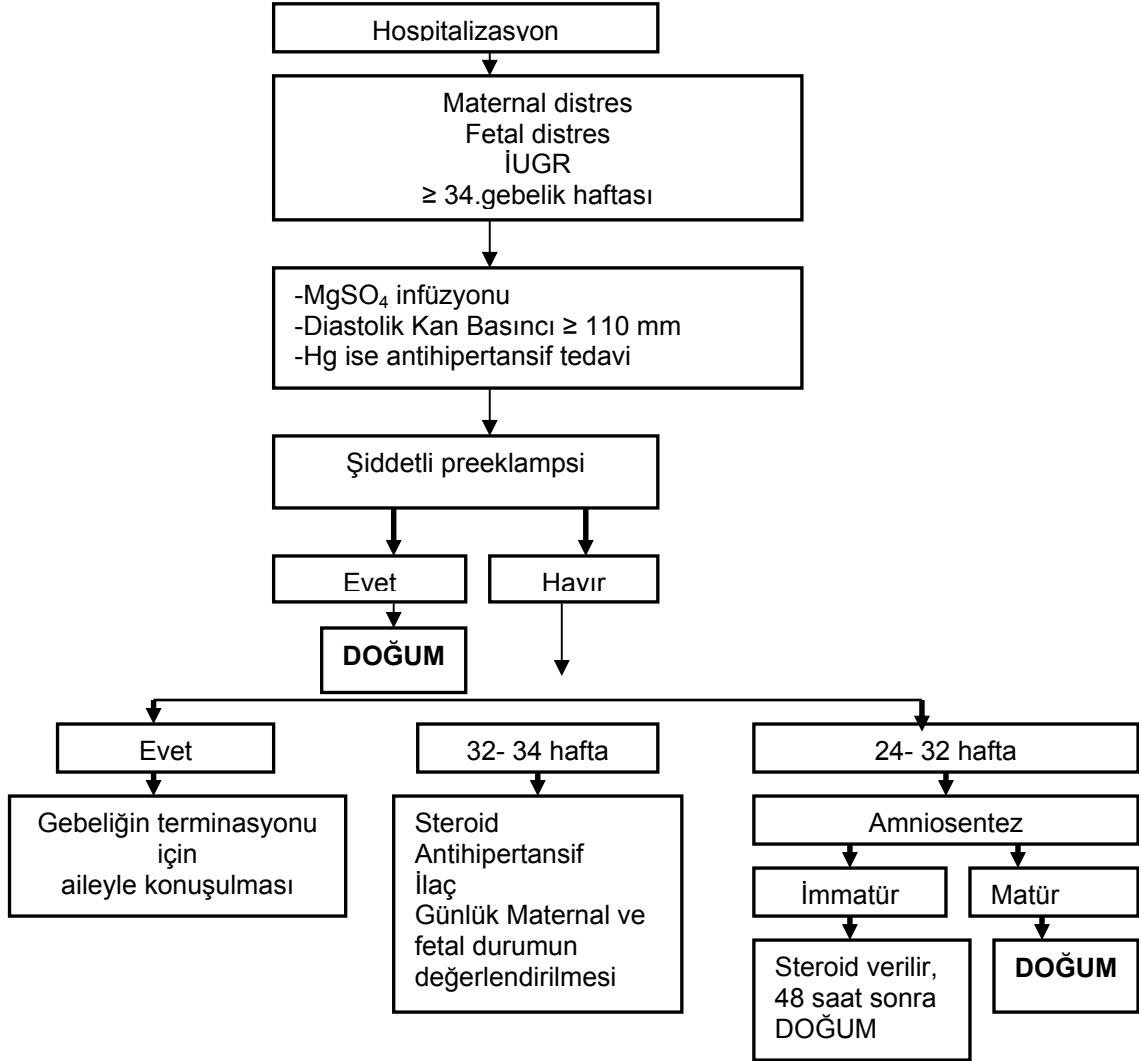
**Tablo –VII:** Preeklampitik hastalarda kullanılan antihipertansif ilaçlar.

İlaç	Dozu	Etki başlangıç	Etki süresi	Yan etkiler
Hidralazin	5-10mg iv .	10- 20 dk	3- 6 saat	Taşikardi, başağrısı, flushing
Labetolol	20- 80mg iv	5- 10 dk	3- 6 saat	Kusma, kalp bloğu
Na nitroprusid	Na nitroprusid	Hemen 1- 2.dk	1- 2 dk	Tiyosiyanat ve siyanid intoksikasyonu
Nitrogliserin	5- 100 mg/dk iv	2- 5 dk	3- 5 dk	Methemoglobinemi, taşiflaksi
Nifedipin	10 mg po	10- 15 dk	4- 5 saat	Baş ağrısı, taşikardi, MgSO <sub>4</sub> ile sinerjik etki
Klonidin	0,2 mg po	30 dk	6- 8 saat	Sersemlik, bradikardi, ortostatik hipotansiyon

Takip altındaki hastalar hipertansiyon dışında maternal-fetal durum yönünden de yakından takip edilmelidir. Maternal takiplerde kan basıncı, nabız, idrar çıkışı, serebral durum, epigastrik ağrı yakından izlenmelidir. Laboratuar takiplerinde platelet sayımı, karaciğer enzimleri, fetal iyilik halinin günlük olarak değerlendirilmesi gerekir. Kontrol edilemeyen şiddetli hipertansiyon, eklampsi, trombositopeni, AST, ALT yüksekliği, epigastrik ağrı, inatçı baş ağrısı ve vizüel semptomları olan, pulmoner ödem, renal fonksiyon bozukluğu gelişen hastalar 24 saat içinde doğurtulmalıdır. Şiddetli



preeklampitik hastalar için takip ve tedavi protokolü şekil-3’de sunulmuştur.



**Şekil -5:** Şiddetli preeklampside takip ve tedavi algoritması.

Preeklampitik hastalarda konvülsiyonların ve rekürenslerin önlenmesinde MgSO<sub>4</sub> tedavisi önemli bir yer tutmaktadır. En yaygın protokol, Sibai protokolü olup, 4-6gr. IV, 20 dakika içinde bolus enjeksiyonu takiben saatte 1-2gr infüzyona geçilen uygulamadır. MgSO<sub>4</sub> esas olarak böbreklerden atılır ve renal fonksiyonu bozuk hastalarda toksisite riski artar. MgSO<sub>4</sub> ‘ün 3. 5-7mEq/L (4-8mg/dl) düzeyi terapötiktir(5). 8-12mg/dL düzeylerinde patella refleksi kaybı, 15-17mg/dL’da muskuler paralizi ve solunum arresti, 30-35mg/dL’de kardiyak arrest olmaktadır. MgSO<sub>4</sub> infüzyonu sırasında idrar çıkışı, pulmoner ödem belirtileri ve patella refleksi yakından izlenmelidir. MgSO<sub>4</sub> toksisitesinin ilk bulgusu patella refleksinin kaybıdır. Biz kendi kliniğimizde 4,5 gr yükleme dozunu takiben saatte 1,5gr olacak şekilde infüzyon yapmaktayız. Yakın takip

altındaki hastalarda patella refleksinin kaybı durumunda infüzyonu kesilmektedir. Birkaç saatlik takip sonunda hastaların çoğunda patella refleksi tekrar dönmektedir.

MgSO<sub>4</sub> infüzyonu, konvülsiyonların %20'sinin hafif preeklampsi vakalarında görüldüğü hesaba katılırsa tüm preeklampitik hastalarda yapılmalıdır. Konvülsiyonların %50'si antepartum, %25'i intrapartum, %25'i de postpartum dönemde gelişmektedir. Bu bilgi dikkate alınarak MgSO<sub>4</sub> tedavisine postpartum dönemde de devam edilmelidir. Genel eğilim doğum sonu 24 saat daha devam etmesi ve daha sonra kesilmesidir.

MgSO<sub>4</sub> infüzyonu yapılan bir hastanın yakınında diazem, fenobarbital, Na amobarbital gibi ikinci bir antikonvulsif ajan ve %10'luk kalsiyum glukonat hazır bulunmalıdır. MgSO<sub>4</sub> 'ün antikonvülsiyon olarak etkisiz olduğu durumlarda yani hasta MgSO<sub>4</sub> tedavisi altında iken konvülsiyon geçirirse, 2 gr bolus MgSO<sub>4</sub>, 250 mg Na amobarbital, 5- 10 mg Diazem veya 125 mg fenobarbital'den biri kullanılabilir. MgSO<sub>4</sub> toksisitesi durumlarında %10'luk kalsiyum glukonat infüzyonu (10 ml, 10- 15 dakikada) hayat kurtarıcıdır. Konvülsiyon profilaksisinde MgSO<sub>4</sub> 'e alternatif olarak fenitoin de kullanılabilir(5, 25- 29).

## 2.16. Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

Preeklampsi, bir multiorgan hastalığı olması nedeniyle hastalığın etkileri de birçok sistem ve organı etkilemektedir. Komplikasyonlar genelde akut dönemde görülür. Kronik dönemde bu hastalarda kalıcı hipertansiyon, böbrek yetmezliği, yeni doğanlarda ise prematürite sorunları bulunur. Tablo-VIII'de maternal ve fetal komplikasyonlar gösterilmiştir.

**Tablo–VIII:** Maternal ve fetalkomplikasyonlar(5).

<b>Maternal komplikasyonlar</b>	<b>Fetal komplikasyonlar</b>
Eklamptik konvülsiyonlar ve buna bağlı nörolojik sekeler HELLP sendromu İntraserebral hemoraji Kalp yetersizliği Pulmoner ödem Akut tubuler ve kortikal nekroz Akut ve Kronik böbrek yetmezliği Dissemine intravasküler koagülopati Ölüm	Plasenta dekolmanı İntrauterin gelişme geriliği Prematür doğum Fetal ölüm

## 2.17. Eklampsi

Preeklampsi tablosuna konvulsiyonların eklenmesi durumuna eklampsi denir. Eklampsi insidansı tahminen 1/1000 ile 3/1000 arasında değişir. Preeklampsiden eklampsiye geçişi sağlayan konvulsiyonların nedeni hala bilinmemektedir. Ancak konvulsiyonlara neden olan patofizyolojik olay serebral vazospazmdir.

Eklampsi, tüm dünyada maternal mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olup, acil hayatı tehdit eden bir durumdur. Konvulsiyonların yaklaşık %50 kadarı antepartum dönemde meydana gelir. İntrapartum ve postpartum dönemde ise yaklaşık %25 oranlarında görülür. Postpartum dönemde görülenler geç ve erken olmak üzere ikiye ayrılır. 48 saatten sonra görülenler geç eklampsi olarak adlandırılır. Oldukça nadir görülmekle birlikte eklampsi postpartum 3- 4 hafta sonra da görülebilir.

Preeklampitik hastalarda eklampsinin proflaksisi çok önemli bir yer oluşturur ve preeklampitik hastanın takibinde başarı, bu hastaları konvulsiyonlardan korumaktır. Zira konvulsiyon oluşması durumunda maternal ve fetal mortalite oldukça yüksektir. Konvulsiyon geçiren hastaların yaklaşık %20'si normotansif, %20'si nonproteinürik, %30'u ise ödemsizdir.

Eklampitik konvulsiyonlar, tonik-klonik şekilde olup maksimum 60- 90 saniye içinde kendini sınırlayıcı tiptedir. Çoğunda dil ve dudakta ısırmalara bağlı lezyonlar, istemsiz idrar kaçırmalar görülebilir. Postiktal ajitasyon eklampitik hastaların önemli bir kısmında görülür. Preeklampitik hastaların hastanede buldukları süre içinde yaygın olarak kullanılan MgSO<sub>4</sub> tedavisinden dolayı bu hastaların hastane koşullarında konvulsiyon geçirmesi nadir bir durumdur. Bu nedenle konvulsiyonların çoğu hastalar hastaneye ulaşmadan önce oluşmaktadır.

Eklampsi proflaksisinde yaygın olarak kullanılan ilaç MgSO<sub>4</sub>'dir. Alternatif olarak şiddetli preeklampitik hastalarda bir kalsiyum kanal blokeri olan ve serebral vazokonstrüksiyonu azalttığı bilinen nimodipinin kullanıldığı bir çalışmada, bu iacın konvulsiyon proflaksisinde etkili olduğu, ancak MgSO<sub>4</sub> ile aralarında anlamlı bir farklılığın olmadığı tesbit edilmiştir. Bir diğer alternatif olan fenitoinin de MgSO<sub>4</sub>'e üstünlüğü gösterilememiştir. MgSO<sub>4</sub>, eklampitik konvulsiyonları esas olarak serebral vazokonstrüksiyonu ve iskemiye azaltarak engellemektedir.

Konvulsiyon geçiren bir hastada acil yaklaşımda özellikle maternal oksijenasyon sağlanmalı, aspirasyon riski azaltılmalı ve konvulzif epizotlar durdurulmalıdır. Maternal konvulziyonlar kontrole alındıktan sonra arteriyel kan gazı ölçümü yapılmalıdır.

Ađır preeklampitik hastalarda konvulsiyonlar durdurulduktan ve hemodinamik durum stabilizeřirildikten sonra dođum dűřünűlmelidir. Ancak termden uzak, preeklampsi bulgularının hafif olduđu ve konvulsiyondan sonra hastaların tamamen stabilizeřip oriyente olduđu “intercurrent eklampsi” olarak adlandırılan durumlarda ya da konvulsiyon anamnezinin güvenilir olmadığı durumlarda hastanın dođurtulması yerine preeklampsi takip protokolű çerçevesinde izlenmesinde fayda vardır.

## 2.18. Hellp Sendromu

HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets )sendromu ağır preeklampsi ve eklampsilili hastaların %5-10’unda labaratuvar sonuçları ile kanıtlanan hemoliz, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve trombositopeniyi iğereren bir tablo olup ilk defa 1954 yılında Pritchard tarafından dikkati çekilmiş, 1982’de ise Weinstein tarafından tanımlanmıştır. HELLP sendromu tanı kriterleri tablo 8’de gösterilmiştir. Preeklampitik olgularda HELLP Sendromu sıklıkla 34. gebelik haftasında ortaya çıkmaktadır(1- 5, 30- 32).

**Tablo -IX:** HELLP Sendromu tanı kriterleri,

Hemoliz
Anormal periferik yayma bulguları
Total billurbin > 1,2 mg/dl
LDH> 600 U/L
Karaciğer enzimlerinin yükselmesi.
AST>70 U/L
LDH> 600 U/L
Dűřűk trombosit sayısı
Trombosit sayısı < 100.000 mm <sup>3</sup>

HELLP Sendromu ile preeklampsi arasında yakın bir iliřki bulunsa da bu sendromun %16’sında hipertansiyon hafif, %15’ine ise hipertansiyon eřlik etmeyebilir. Benzer olarak proteinűride bazı vakalarda bulunmayabilir. HELLP Sendromu %80 vakada antepartum dűnemde gözlenir ve preeklampside farklı olarak beyaz ırk ve multiparlarda daha sık rastlanır. HELLP Sendromunda görűlen semptom, bulgu ve komplikasyonlar tablo-IX’da sunulmuřtur(30- 32).

**Tablo –X: HELLP Sendromu**

<b>Klinik Semptomlar (%)</b>	<b>Komplikasyonlar (%)</b>
Kırgınlık, halsizlik (90- 95)	DIC (20- 38)
Epigastrik ağrı (65- 90)	Plasenta dekolmanı (16- 20)
Palpasyonda sağ üst kadranda hassasiyeti (80)	Akut renal yetersizlik (7- 8)
Hipertansiyon (80)	Plevral effüzyon (6)
Bulantı kusma (35- 50)	Pulmoner ödem (4- 7)
Baş ağrısı (31)	Serebral ödem (1)
Visüel bozukluklar (6)	ARDS (1)

HELLP Sendromunda tedavi gestasyonel yaştan bağımsız olarak doğumun gerçekleştirilmesidir. Ancak uygun vakalarda akciğer maturasyonunu hızlandırabilmek için kortikosteroid tedavisi verilebilir ve 48 saate kadar yakın takibe alınabilir. Seri karaciğer enzim takibi ve trombosit takiplerinde ortaya çıkabilecek bir kötüleşme durumunda doğum hemen gerçekleştirilmelidir. Ancak bu durum acil sezeryan için bir endikasyon değildir. Otuz hafta ve üzerindeki durumlarda komplike olmamış gebeliklerde uygulanan indüksiyon protokolleri uygulanabilir. Otuz haftadan daha az ya da bishop skorunun elverişli olmadığı durumlarda ya servikal olgunlaşmayı sağlayıcı girişimler ve takiben indüksiyon ya da elektif sezaryen yapılabilir.

Son yıllarda HELLP sendromunda iyileştirmeyi hızlandırmak amacıyla maternal dexametazon uygulamasının faydalı olduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda doğum sonrası 12 saat ara ile 10 mg, ertesi gün 12 saat arayla iki defa 5 mg olmak üzere toplam 30 mg deksametazon uygulanmasıyla HELLP sendromunda iyileşmenin hızlandığı ifade edilmiştir(Tablo- XI).

**Tablo -XI: HELLP Sendromunda ilave destek tedavi seçenekleri**

Plazma hacim genişleticileri (%5 ya da %25'lik albumin).
Antitrombotik ajanlar.
Antitrombin 3
Dipiradamol
Heparin
Prostosiklin infüzyonu
Steroid
Taze donmuş plazma infüzyonu
Plazmaferez

HELLP sendromu ile benzer klinik ve/veya laboratuvar tanısına neden olan klinik ve laboratuvar bulguları, trombotik trombositopenik purpura (TTP), hemolitik üremik sendrom (HÜS), Akut karaciğer yağlanması (AKY) ile karışabilir. Ayırıcı tanı tablo-XII'de verilmiştir(5).

**Tablo -XII:** HELLP Sendromunda ayırıcı tanısı

	<b>HELLP</b>	<b>TTP</b>	<b>HUS</b>	<b>AKY</b>
Etkilenen primer organ	Karaciğer	Serebral	Böbrek	Karaciğer
Gebelik yaşı	2 ve 3. trimester	2.trime Postpartum	3.trimester	
Trombosit	Düşük	Düşük	Düşük	Normal ya da düşük
PT/PTT	Normal	Normal	Normal	Yüksek
Hemoliz	Var	Var	Var	Yok
Glukoz	Normal	Normal	Normal	Düşük
Fibrinojen	Normal	Normal	Normal	Çok düşük
Kreatinin	Normal ya da yüksek	Yüksek	Çok yüksek	Yüksek

### **2.19. Süperimpoze Preeklampsi**

Tanım olarak Kronik HTA'a sahip bir gebede preeklampsi gelişmesidir. Kronik HTA'lı kadınların yaklaşık %25 'inde süperimpoze preeklampsi gelişir. Süperimpoze preeklampsi gelişmesinde kan basıncının şiddeti önemlidir ve diastolik basınç 110 mmhg ya da üzerinde olduğunda süperimpoze preeklampsi gelişme riski 5,2 dir. Süperimpoze preeklampsi tanısında aşağıdaki kriterler bulunmalıdır:

1-Erken gebelik döneminde kronik hipertansiyon tanısı almış ama preteinüri saptanmayan hastalarda, 24 saatlik idrarda yeni ortaya çıkmış 300 mg ve üstündeki proteinürinin varlığı,

2-Preeklamptik hastalarda olduğu gibi visüel semptomların görülmesi, epigastrik ağrının ortaya çıkması ve karaciğer enzimlerindeki artış ya da platelet sayısının  $100.000/mm^3$  olması halinde süperimpoze preeklampsi tanısı konabilir(5).

### **2.20. Geçici Hipertansiyon**

Gebelik sırasında ya da postpartum ilk 24 saat içinde kan basıncı yüksekliğinin saptanması ve bu duruma diğer preeklampsi bulgularının ya da gebelik öncesi hipertansiyonun eşlik etmemesi durumudur. Bu durum latent kronik hipertansiyonun bir belirtisidir. Genellikle sonraki gebeliklerinde de tekrarlar ve multipar kadınlarda yanlışlıkla preeklampsi tanısı konabilir(5).

### **2.21. Gebelik Ve Kronik Hipertansiyon**

Kronik HTA, tüm gebeliklerin %1-5'ini komplike eder. Günümüzde ileri yaş gebeliklerinin artmasına paralel olarak hipertansiyonla komplike gebelik insidansının da artacağı beklenmektedir. Zira gebelikte kronik HTA gençlere göre erişkinlerde daha fazla görülmektedir(42). Bir gebede kronik HTA olduğunu söyleyebilmek için 20. gebelik haftasından önce sistolik kan basıncının 140 mmHg, diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde olması gerekir. Bunların yanı sıra daha önceden hipertansif olduğu bilinen bir kadının gebe kalması ya da hipertansiyonun postpartum 6 haftadan daha uzun sürmesi tanı koydurucu diğer bulgulardır(5).

Gebelikte kronik hipertansiyon hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılır(Tablo-12). Bu sınıflama end organ hasarının olup olmadığına bakılmaksızın kan basıncı değerlerine göre yapılır. Kan basıncı değerlerinde sistol / diastol oranları kullanılabilir gibi ortalama arteriyel basınç değerleri de kullanılabilir. Son zamanlarda ortalama arteriyel basınç tercih edilmektedir. Ortalama arteriyel basınç = Diastolik basınç + Sistolik – diastolik / 3 olarak hesaplanır. Yapılan çalışmada ortalama arteriyel basıncın farklı ölçüm metodlarına ve ölçen kişilere bağlı olarak değişmediği ve intra arteriyel basıncı çok yakın olarak yansıttığı tespit edilmiştir.

**Tablo- XIII.**—Gebelikte kronik HTA'nun sistol/diastol ve ortalama arteriyel basınç değerlerine göre sınıflaması (59,60)

<b>Kronik HTA</b>	<b>Sistol / Diastol (mmHg)</b>	<b>Ortalama arteriyel basınç (mmHg)</b>
Hafif	>140/90 ve <150/100	107 -113
Orta	>150/100 ve <170/110	114 – 129
Ağır	>170/110	130 ve daha fazla

Gebelikte kronik HTA'nun %90'ı, altında herhangi bir patolojinin ortaya konulmadığı esansiyel HTA'dur. Kalan %10'u ise renal ya da endokrin patolojilere bağlı olarak gelişebilen sekonder hipertansiyondur. Sekonder HTA nedenleri; renal hastalık (glomerulonefrit, interstisyel nefrit, polikistik böbrek, renal arter stenozu), kollogen vasküler hastalıklar (lupus, skleroderma), endokrin bozukluklar (diabet, feokromasitoma, tirotoksikoz, Cushing Hastalığı, hiperaldosteronizm) ve aort koarktasyonu gibi durumlardır.

Kronik HTA için tanı koyduran en önemli parametre kan basıncı olduğuna göre kan basıncı ölçümü özen ve bilgiler dahilinde yapılmalıdır. Sfigmanometre

kullanılarak yapılan ölçümlerde iki ayrı ölçen arasında 10 mmHg'den daha fazla bir fark bulunabilir ve genel olarak sağ kolda daha düşüktür.

Yapılan çalışmaların birinde en doğru ölçümün sol lateral rekümbet pozisyonunda her iki koldan ölçülen kan basıncının ölçümünün ortalaması önerilmektedir.

Kronik HTA ile komplike gebelerde, perinatal mortalite, preeklampsi, fetal büyüme geriliği, prematür doğum, gestasyonel diabet, plasenta dekolmanı, doğum indüksiyonu, primer sezeryan oranları ve düşük apgar skorları normal gebe popülasyonlarına göre belirgin olarak artmıştır. Ananth ve ark'larının çalışmasında normotansiflere göre kronik HTA'lu gebelerde plasenta dekolmanı üç kat fazla bulunmuştur(1- 5).

Hipertansif bir gebede en ideal yaklaşım hipertansiyonun gebelik öncesinde tespit edilip hedef organ hasarı yönünden değerlendirilmesidir. Bu değerlendirme sol ventrikül hipertrofisi, retinopati, renal fonksiyonlar ve funduskopik inceleme dahil tam bir fizik muayeneyi içeren multidisipliner bir yaklaşım şeklinde olmalıdır.

Kronik hipertansiyon ile komplike gebelikte kullanılan bir çok antihipertansif medikasyon vardır. Tedavide ilk ve en yaygın seçilen antihipertansif ajan metildopadır. Yapılan çalışmalarda fetal ve uteroplesantal hemodinamiklerde değişiklik yapmadığı ve bu ilaca in utero maruz kalan çocukların 7,5 yıl takip edilen çalışmasında herhangi bir etki görülmediği bildirilmiştir. Bu ilacın tolere edilemediği durumlarda labetalol seçilebilir. Labetolol  $\alpha$  ve  $\beta$  blokördür. Genellikle geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Etki ve maternal yan etki insidansı metildopa ile benzerdir. Plaseboya üstünlüğü olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Bu nedenle ikinci seçenek olarak kullanılır. Gebelikte geniş kullanım alanı bulan güvenli bir diğer ilaç hidralazindir. Taşikardi dışında yan etkileri oldukça azdır. Özellikle çok yüksek kan basıncının düşürülmesinde önemli bir ilaçtır.

$\beta$ -Blokörlerin erken gebelikte (özellikle atenolol için) kullanımı ile fetal büyüme geriliği olabileceği ileri sürülmüştür. Kalsiyum kanal blokörleri ile ilgili klinik deneyim az olmakla birlikte toplanan veriler maternal ve fetal yönden güvenli olduğunu göstermektedir. Gebeliğin acil hipertansif durumlarında oral nifedipin intravenöz labetololden daha etkin bulunmuştur.

Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri fetal büyüme geriliği, oligohidramnios, neonatal renal yetmezlik ve neonatal ölüme yol açabildiklerinden gebelikte kullanımı kontrendikedir.



### **2.21.1. Postpartum Dönem**

Bu dönemde devam eden hipertansiyon iki nedenden dolayı önemlidir. Bunlardan birisi kullanılan ajanın laktasyondaki güvenilirliği, diğeri ise kontrasepsiyondur. Kontraseptif olarak ilk 6 haftalık kontrole gelene oral kontraseptif verilmemeli bunun yerine bariyer metodlardan birisi önerilmelidir, etkiler rapor edilmemiştir. Diüretiklerin süte geçişi az olmakla birlikte süt miktarını azaltabilir.

### **2.22. Çoğul Gebelik**

İkiz gebelikler tek fetuslu gebeliklerle karşılaştırıldığında, ikiz gebeliklerde gestasyonel hipertansiyon (yüzde 13'e karşı yüzde 6) ve preeklampsi (yüzde 13'e karşı yüzde 5) insidansları anlamlı olarak artmıştır.

### **2.23. Demografik Özellikler**

Gestasyonel hipertansiyon daha çok Nulliparaları etkiler. Yaş ilerledikçe artan bir kronik hipertansiyon insidansına sahip yaşlı kadınlarda süperimpoze preeklampsi riski daha yüksektir. O halde üreme çağının her iki ucunda bulunan kadınlara daha şüpeci ve dikkatli yaklaşılmalıdır ve yaşlı gebeliklerde preeklamptik doğum tehditi daha sık oluşmaktadır. Ayrıca yaşam biçimi, obezite, anemi ve reproduktif öykü gibi özellikler de preeklampside etkili faktörlerdendir.

### 3. TANIDA KULLANILAN YÖNTEMLER

#### 3.1. Prolidaz

Prolidaz, EC 3.4.13.9. iminopeptidaz, prolin dipeptidaz, peptidaz D olarakta bilinen hidrolazlar sınıfında bulunan bir enzimdir. Prolidaz, mikroorganizmalarda ve birçok memeli dokusunda yaygın dağılım gösterir. Doğal enzim sitoplazmik, homodimerik bir metalloenzimdir.  $Mn^{+2}$  ye ek olarak enzimin maksimum aktivitesi için aktif merkezinde arginin ve anyonik amniyon asit artıklarının bulunması gerekir.  $Mn^{+2}$  ile prolidaz aktivitesi 5- 10 kat artmaktadır. Bilinen tüm proteazlar monomer yapıda olmasına rağmen tüm prolidazlar dimer yapı gösterir ve ancak bu şekilde katalitik aktiviteye sahiptirler.

##### 3.1.1. Prolidaz Geni

Prolidaz geni, insanda 19 numaralı kromozomun kısa kolunda lokalize olup (19p 13.2 bölgesi ), sembolü PEPD 'dir(33, 34)

Prolidaz 2 izoenzimden oluşur; prolidaz I ve II. bunlar substrat spesifitesi ve bazı biyokimyasal özellikler yönünden birbirinden farklılık göstermektedir(35). Prolidaz I tüm insan dokularında bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, prolidaz I 'in tüm iminopeptidlerle reaksiyona girmesine rağmen glisin-prolin (gly-pro) dipeptidini tercih ettiği bulunmuştur.

Prolidaz I'in molekül ağırlığının 112 kilodalton (kDa) olduğu ve birbirini tamamlayan eşit molekül ağırlığında 2 subüniteden oluştuğu (56 kDa) bulunmuştur. Prolidaz II 'nin ise molekül ağırlığının 185 kDa olduğu ve birbirine eş iki subüniteden (95 kDa) oluştuğu gözlenmiştir(35).

Kollajen yıkımının son basamağı prolidaz aracılığı ile olmaktadır. Prolidaz kollajen sentezi ve hücre gelişiminde rol alan prolinin dönüşümünde önemli rol almaktadır(35, 36, 41).

##### 3.1.2. Prolidaz İnhibitörleri Ve Aktivatörleri

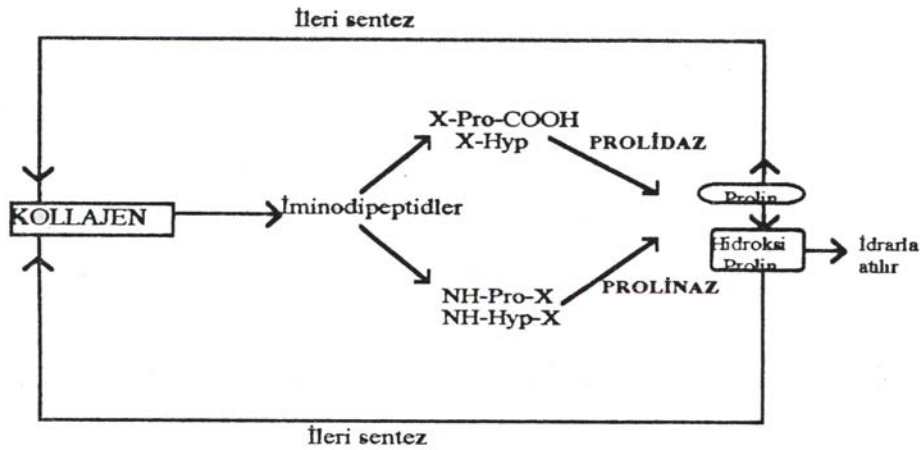
Yapılan çalışmalarda enzimin aktivasyonu için gerekli olan  $Mn^{+2}$  iyonu yerine başka metal iyonlarının ilavesi ile inhibisyon olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmalar domuz böbrek prolidazı üzerinde 1957 yılında yapılmıştır.  $Fe^{+2}$ ,  $Co^{+2}$ ,  $Ni^{+2}$ ,  $Cu^{+2}$ ,  $Zn^{+2}$ ,  $Cd^{+2}$ ,  $Ag^{+1}$ ,  $Hg^{+2}$ ,  $Pb^{+2}$  ve  $Pt^{+4}$  iyonlarının prolidazı inhibe ettiği bulunmuştur(51). Ortalama

0,001–0,0004M aralığındaki konsantrasyonlarda glutatyon kullanıldığında optimal stabilizasyon ve aktivite sağlandığı ancak glutatyonun yüksek konsantrasyonunun inhibisyona sebep olduğu bulunmuştur(62, 65, 66, 67).

### 3.1.3. Prolidazın Kollajen Yapım Ve Yıkımında Önemi

Kollajen yıkımı interstisyel kollajenaz enziminin kollajen molekülünün amniyon ucuna yakın bir yüzeyine bağlanmasıyla başlar. Üçlü sarmal yapıdaki kollajen molekülüne etkili enzim orijinal kollajen molekülünün %25 ve %75 kadarını taşıyan iki adet sarmak yapıda molekül açığa çıkarmaktadır. Sarmal yapıları dayanıklı olmayan bu küçük moleküllerin vücutta parçalanması ile elde edilen polipeptitler, proteazlar tarafından daha küçük peptitler veya serbest amniyon asitlere yıkılmaktadır(66, 67). Prolidazın bütün biyolojik fonksiyonunun prolin döngüsüyle beraber kollajen dejenerasyon ürünleri ve diğer Xaa – Pro dipeptidlerin metabolizması olduğuna inanılmaktadır. Prolidaz C-terminalinde amniyon asidi prolin veya hidroksiprolin olan dipeptidleri hücre içinde hidroliz eder. Prolin yeniden döngüye girer ve yeni protein sentezinde kullanılırken hidroksiprolin idrarla atılmaktadır(66, 67).

Kollajen dokudaki amniyon asitlerin yaklaşık %25'ini prolin ve hidroksiprolin oluşturduğundan, prolidaz kollajen yıkımında önemli rol oynamaktadır. Prolidaz hücre içi protein yıkımının son basamağında, özellikle yüksek miktarda prolin içeren prekollajenin yıkımı aşamasında rol oynamaktadır. Enzim için substrat kaynağı kollajen olup iminopeptidler kollajenin yıkımının son basamağında ortaya çıkmaktadır. Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri aşağıdaki şekilde görülmektedir (Şekil - 6).



Şekil-6. Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri (Myara ve Myara 1984)(70).

Prolidaz beslenme ile alınan proteinlerden ve vücuttaki depo kollajeninden imino asitlerin geri kazanılmasında önemli rol oynar(70, 71). Prolidaz eksikliği prolinin normal döngüsündeki bozulmayla sonuçlanır. Prolidaz eksikliğinde büyük miktarda prolin ve hidroksprolin üre ile dışarı atılır. İminopeptidler gibi amniyon asitleri bağlar ve sonuç olarak toplam prolin eksikliği oluşur. Prolidaz enzim aktivitesi eritrosit, lökosit ve fibroblastlarda çok düşüktür. Etkilenen hasta bireylerde prolidaz enzim aktivitesi saptanamaz. İminopeptiduri, aynı zamanda raşitizm, hiperparatiroidizm ve paget hastalığı gibi durumlarda tanımlanır. Fakat İminopeptiduri prolidaz eksikliğinde çok daha yüksektir.

Prolidaz eksikliği cilt ve diğer kollajen dokulardaki anormalliklerle karakterize bir sendromla sonuçlanır(61, 63, 70, 71). İdrara salınan peptidler prolidaz için substrat olarak görev yaparlar. Bu nadir genetik prolidaz eksikliği otozomal resesif olarak kalıtımsaldır. Prolidaz geni başka bir kalıtımsal rahatsızlık olan miyotonik distrofi ile ilgili olması açısından önemlidir. Prolidaz enzimi uzun zamandan beri bilinmesine rağmen önemi son yıllarda eksikliği çalışmalarıyla iyice anlaşılmıştır. Prolidaz enziminin genetik eksikliğinin sonucunda mental gerilik, tekrarlayan infeksiyonlar ve deri lezyonları ile karakterize bir klinik tablonun ortaya çıktığı bildirilmiştir(70, 71).

#### **3.1.4. Prolidaz Aktivite Düzeyinin Ölçülmesinde Kullanılan Yöntemler**

Alparıslan ve arkadaşları 1993 yılında viral hepatit, kronik aktif hepatit ve sirozlu hastaların serum prolidaz aktivitesini Chinard metoduyla ölçmüşlerdir. Bu hastaların serum prolidaz aktiviteleri bu metotla ölçülmüş ve değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede farklı bulunmuştur.

Mustafa Gültepe ve arkadaşları prolidaz aktivitesi ölçüm yönteminin mutlak aktiviteyi yansıtmadığını araştırmışlar. Yöntemdeki mangan iyonları ile yapılan aktivasyon işleminin proteinlerin çöktürülmesi ve okuma basamaklarını incelemişler. Mangan içeren aktive edici reaktifin inkübasyon süresince stabil kalmadığını ve derişiminin enzim aktivasyonu için uygun olmadığını düşünmüşler. Bu nedenlerle, fotometrik yöntemin mangan derişimleri, ön inkübasyon solüsyonunun pH'sını en uygun hale getirmişler.

### 3.1.5. Prolidaz'ın Hastalıklarla İlişkisi

Prolidaz beslenme ile alınan proteinlerden ve vücuttaki depo kollajeninden imino asitlerin geri kazanılmasında önemli rol oynar. Prolidaz C-ucunda prolin veya hidroksiprolinin imino azotunu içeren peptid bağı bulunduran bileşiklerin hızlı hidrolizini katalizleyen tek enzim olduğu için spesifitesi yüksektir. Prolidaz eksikliği prolinin normal döngüsündeki bozulmayla sonuçlanır.

Prolidaz eksikliğinde büyük miktarda prolin ve hidroksiprolin üre ile dışarı atılır(80). İminopeptidler gibi aminoasitleri bağlar ve sonuç olarak toplam prolin eksikliği oluşur. Prolidaz enzim aktivitesi eritrosit, lökosit ve fibroblastlarda çok düşüktür. Etkilenen hasta bireylerde prolidaz enzim aktivitesi saptanamaz. İminopeptiduri aynı zamanda raşitizm, hiperparatiroidizm ve paget hastalığı gibi durumlarda tanımlanır(70, 71).

Prolidaz eksikliği cilt ve diğer kollajen dokulardaki anormallik sendromuyla sonuçlanır. Etkilenen bölümler idrara aşırı miktarda iminopeptid salgırlar ve bu peptidler prolidaz için substrat olarak görev yaparlar. Bu nadir genetik prolidaz eksikliği otozomal resesif özellik olarak kalıtımsaldır(63, 70, 71).

Prolidaz geni başka bir kalıtımsal rahatsızlık olan miyotonik distrofi ile ilgili olması açısından önemlidir. Prolidaz açlığı kronik deri ülseri tekrarlanan enfeksiyonlar zihinsel engelli splenomegali karakteristik bir yüz görünümü (örneğin zayıf saçlar yassı burun düz alın kalın dudaklar hipertelarizm) gibi çeşitli klinik bulgularla bağlantılıdır(55, 63, 64, 69- 71). İlk defa 1968 yılında Goadma tarafından tanımlandı. Powell ve arkadaşları prolidaz eksikliği olduğunu gösterdi.

## 4. GEREÇ VE YÖNTEM

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun ve hastaların yazılı onayı alındıktan sonra Kasım 2006 ile Haziran 2008 tarihleri arasında; Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvurup; preeklampitik gebelik tanısı almış 41 kişilik hasta grubu ve sezeryan endikasyonu almış 31 kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Olgular aşağıda belirtilen kriterlere uygun olarak seçildi.

Olgu Seçim Kriterleri;

1. 38- 40. hafta arası gebelikler,
2. EMR olmaması,
3. Enfeksiyon olmaması,
4. Polihidroamnios olmaması,
5. Çoğul gebelik olmaması,
6. İUGR,
7. Diabetes Mellitus, hipotiroidi gibi metabolik hastalıkların olmaması
8. Canlı gebelik olması,
9. Sefalo-pelvik uygunsuzluk (CPD) olmaması.

Kliniğe acil olarak doğum ağrıları şikayeti ile başvuran gebelerin ayrıntılı anamnezleri alındı. Tüm hastaların şikayetleri, yaş, gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı, varsa daha önceki gebelik hikayesi gibi demografik verileri kaydedildi. Rutin tam kan, biyokimya tam idrar tetkikleri çalışıldı. Sistemik fizik muayene ve jineklojik muayeneleri yapıldı. Tüm gebelerin ultrasonografi ( shimadzu SDUI 1200) ile fetal prezentasyon, AFI (amniyotik fluid indeks), BPD (Bipariyetaldiameter), FL (femur length) ölçümleri, fetal kalp hareketleri (Hewlette packard M1351A) kaydedildi. Gebeler acil olarak sezaryene alındı. Sezaryen sırasında anne kanı, amniyon mayisi, plasenta desiduası, kordon kanı ve umbilikal kordtan 5 cm'lik örnek parça alındı. Alınan kan örnekleri dakikada 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri çalışılincaya kadar -80 °C 'de derin dondurucuda muhafaza edildi. Çalışma günü serum örnekleri eritildi ve prolidaz enzimi Chinard yöntemiyle, LDH(Laktik dehidrojenaz), düzeyleri çalışıldı.

## 4.1.Gereçler

### 4.1.1.Kullanılan Aletler

Santrifüj	Universal 30 rf
Vorteks	DCA-VF-2
Otomatik pipetler	Gilson
Visible spektrofotometre	Jasco V-530 UV/Vİ3 Spektrofotometri
Hassas terazi	Sartorius
Su banyosu	Nüve BM 402
Derin dondurucu (-80°C)	Ugur
pH metre	Hana

### 4.1.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler :

Madde Adı	Formülü	Firma ve Katalog no
Prolin	$C_5H_9NO_2$	Sigma P-0380
Glisil-Prolin	$C_7H_{12}N_2O_3$	Sigma G-3002
Glasiyel asetik asit	$CH_3COOH$	Merck 541
Ortofosforik asit	$H_3PO_4$	Merck 564
Ninhidrin	$C_9H_6O_4$	Merck 6762
Mangan klorür	$MnCl_2 \cdot 2H_2O$	Merck 5917
(II)hidrat	$C_4H_{11}NO_3 \cdot HCl$	Sigma T-3253
Trizma HCl	$C_2H_3ClO_2$	Fluka 91232
Triklorasetik asit	1 00 ünite 2,4 mg	Sigma P-6675
Prolidaz (Porcine Kidney)	$FeCl_2$	CarloErba 51575
Demir(II) klorür	$ZnC_4H_6O_4 \cdot 2H_2O$	Fluka 96458
Çinko Asetat (II) hidrat	$MgCl_2 \cdot 6H_2O$	Riedel(IV) hidrat
Magnezyum klorür	$C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$	Merck 8421
EDTA (Triplex III) TRIZMA BASE	$C_4H_{11}NO_3$	SİGMA T 1503

### 4.1.3 Yöntem

#### Örneklerin Hazırlanması

Tüm hastalar acil olarak sezaryenle doğumları gerçekleştirildikten sonra hastalardan ve kontrol gruptan anne kanı, amniyon mayi, umbilikal kordon kanı alınıp elde edilen örnekler 3000 rpm'de 5 dakika santrifuj edilip -80°C'de derin dondurucuda çalışma zamanına kadar muhafaza edildi. Yine hastalardan ve kontrol gruptan alınan umbilikal kord ve plasenta desidua dokuları 1 gr'a 10 ml, 140mM KCL ile homojenize edildikten sonra elde edilen örnekler 3000 rpm'de 5 dakika santrifuj edilip -80°C'de derin dondurucuda çalışma zamanına kadar muhafaza edildi.

#### 4.1.4. Prolidaz Aktivitesi Ölçümünde Kullanılan Ayıraçlar:

1. 0.45 mol/L Trikloroasetik asit (TCA)
2. 1mM L-Prolin standartı 0,012g./100 ml 0.45 m/L TCA içinde hazırlandı.
3. 1mmol/L MnCl<sub>2</sub>, 4H<sub>2</sub>O, 0,132g tartılıp pH 8 olan 0.05mol/L Tris tamponuyla litreye tamamlandı.
4. 0.05 mol/L Tris HCl tamponu: 0,7850 Tris HCl biraz distile suda çözülür, 1N NaoH ile pH 8'e ayarlanır distile su ile litreye tamamlanır.
5. Glisil - L prolin (sigma) 100 mmol/ L: 1,720g tartılıp, 100 ml Tris tamponunda eritilir. pH 8 'e ayarlanır. Taze hazırlanır.
6. Chinard çözeltisi: 60 ml glisial asetik asit, 40 ml 6 mol/ L ortofosforik asit, 2,5g ninhidrin 70<sup>0</sup>C ' de bu karışımda eritilir.
7. 100mM Trizma HCl tamponu 7,88gr tartılır pH:8'e ayarlanır ve distile su ile 500ml'ye tamamlanır.

#### 4.1.5. Serum Prolidaz Aktivitesi Ölçüm Yöntemi(Chinard Yöntemi).

Substrat olarak glisil-prolin kullanılarak enzim aracılığı ile oluşan prolinin asidik ortamda ısı etkisiyle ninhidrin ile renkli bir bileşik (pembe) oluşturma ilkesine dayanarak serum prolidaz düzeyi ölçülür. Rengin şiddeti prolin konsantrasyonuna bağlıdır ve spektrofotometrik olarak ölçülür.





Deney 3 basamaktan oluşur:

1. Enzim aktivasyonu için; Numunenin Tris-HCl, MnCl<sub>2</sub> ile preinkübasyonu

2. Örnek ile glisil - prolinin inkübasyonu

3. Serbestleşen prolinin spektrofotometrik olarak chinard metodu ile ölçülmesi (Chinard, F.P:Photometric estimation of proline and ornithine. J.Biol. Chem. 199: 91-95, 1952).

Her örnek için serum 1: 6 oranında Tris-HCl, MnCl<sub>2</sub> ile 37 °C'de preinkübasyon için 2 saat bekletildi. Daha sonra inkübasyonlu ve inkübasyonsuz diye iki ayrı tüpler hazırlandı ve aşağıdaki işlemler uygulandı.

<u>Ayıraçlar</u>	<u>İnkübasyonlu</u>	<u>İnkübasyonsuz</u>
100mM TrisTamponu	400uL	400uL
100mM Glisil - L prolin	400uL	400uL
Preinkübe edilmiş numune.	100 uL	100 uL
0,45 mmol/l TCA	-	500 uL

İnkübasyonlu tüpler 37 °C'de 30 dakika inkübe edildikten sonra 500uL 0,45 mmol/l TCA ilave edilerek reaksiyon durduruldu. İnkübasyonsuz ve inkübasyonlu tüplerinin hepsi 2000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Süpernatant alınıp spektrofotometrik prolin ölçümü için kullanıldı.

<u>Ayıraçlar</u>	<u>Kör</u>	<u>standart</u>	<u>İnkübasyonlu</u>	<u>İnkübasyonsuz</u>
Gasiyal asetik asit(ml)	2,5	2,5	2,5	2,5
Süpernatant(ml)			1	1
Chinard reaktifi	0,5	0,5	0,5	0,5
Standart		1		

Yukarıdaki işlemler uygulandıktan sonra tüplerin ağzı kapatılıp 20 dk 90 °C'de tutulur daha sonra buzlu su banyosunda soğutulup 515 nm'de okutulur.

#### 4.1.6 Prolidaz Aktivitesinin Hesaplanması:

$$\text{Prolidaz aktivite düzeyi} : \frac{(A-B) \times [S] \times \text{Faktör}}{S}$$

A: İnkübasyon tüpü absorbans değeri

B: Sıfır zaman tüpü absorbans değeri(İnkübasyonsuz)

[S] : Standart konsantrasyonu(mmol/l)

S: standart absorbans değeri

Faktör: Preink. Ortamındaki sulandırma x İnk. Ortamındaki sulandırma  
İnkübasyon zamanı

F: 40x15  
30'

Prolidaz aktivite düzeyi : (A-B) x [S] x Faktör: 1 litrede 1 dakikada oluşan  
S mmol prolin miktarı

Prolidaz aktivite düzeyi: (A-B) x [S] x Faktör x 60: 1 litrede 1 saatte oluşan  
S mmol prolin miktarı

Serumda aktivite tanımı: 1mikromol substratı 1 dakikada değişikliğe uğratan enzim miktarı olarak yapılmıştır. Birim U/l olarak tanımlanmıştır.

#### **4.1.7. Tam Kan Sayımı:**

Tam kan sayımı otomatik olarak Abbott Cell-Dyn 3700 cihazı ile yapılmıştır.

#### **4.1.8. Laktat Dehidrogenaz (LDH):**

Serum LDH değerlerine laktat pürivat yöntemi ile Abbott Aeroset (Teksas USA) otoanalizör cihazında bakılmıştır.

#### **4.1.9. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

Veriler bilgisayar ortamında SPSS 11,5 (Statistical Package for Social Sciences for Windows, 11,0, inc; USA) programı kullanılarak analiz edildi.

Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde sunulmuştur. Serum prolidaz seviyesi student *t* testi ile hesaplandı. Preeklampsi ile serum prolidaz aktivitesi arasındaki ilişki Spearman's korrelasyon analiz ile ölçüldü. P değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

## 4.2. Bulgular

Çalışmaya alınan hipertansif ve sağlıklı gebe kadın grupları arasında yaş, gravida, parita, yaşayan, abortus, gebelik yaşı ve ultrasonografik doğum haftası açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Sistolik, diastolik, BMI, LDH, SGPT, SGOT ve hasta kilo açısından hipertansif gebe grubu ve sağlıklı gebe grubunun arasında anlamlı farklar vardı ( $p<0,001$ ). Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo XIV’ de gösterilmiştir.

**Tablo- XIV:** Hipertansif gebe grubu ve sağlıklı gebe grubunun demografik özellikleri

Parametre	Hasta (n=41)	Kontrol (n=31)	P Değeri
Yaş (yıl)	29,37±7,54	29,86±6,11	0,735
Boy(cm)	160,83±6,16	158,89±8,14	0,155
Kilo(kg)	82,46±12,64	72,72±11,01	<0,0001
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	31,82±4,59	28,79±3,79	<0,0001
Gravida	3,40±3,10	3,48±2,35	0,887
Parite	2,23±2,75	2,29±2,23	0,903
Yaşayan çocuk	1,90±2,44	2,16±1,99	0,584
Abortus	0,16±0,80	0,30±0,66	0,387
Gebelik yaşı (hafta)	37,19 ± 2,45	38,51 ± 1,91	0,01
Ultrasonografi (hafta)	37,13 ± 2,31	38,21 ± 1,79	0,01
Doğum şekli (sezaryen)	0,22 ± 0,63	0,23 ± 0,42	0,05
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	151,65±26,65	126,33±19,99	<0,0001
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	92,66±17,76	77,77±14,81	<0,0001
Yenidoğan ağırlığı (gram)	3661,33±4835,90	3310,81±756,50	0,663

Hipertansif gebeler ve sağlıklı gebeler arasında hemoglobin değerleri arasında fark yoktu ( $p>0,05$ ). SGOT(serum glutamat oksaloasetat transaminaz), SGPT(serum glutamat Piruvat transaminaz), LDH(Laktat dehidrogenaz) düzeyleri açısından anlamlı derecede fark vardı ( $p<0,01$ ). Çalışma ve kontrol gruplarının kan biyokimya değerleri Tablo-XIV de gösterilmiştir.

**Tablo- XV:** Hipertansif gebe grubu ve sağlıklı gebe grubunun kan biyokimya değerleri

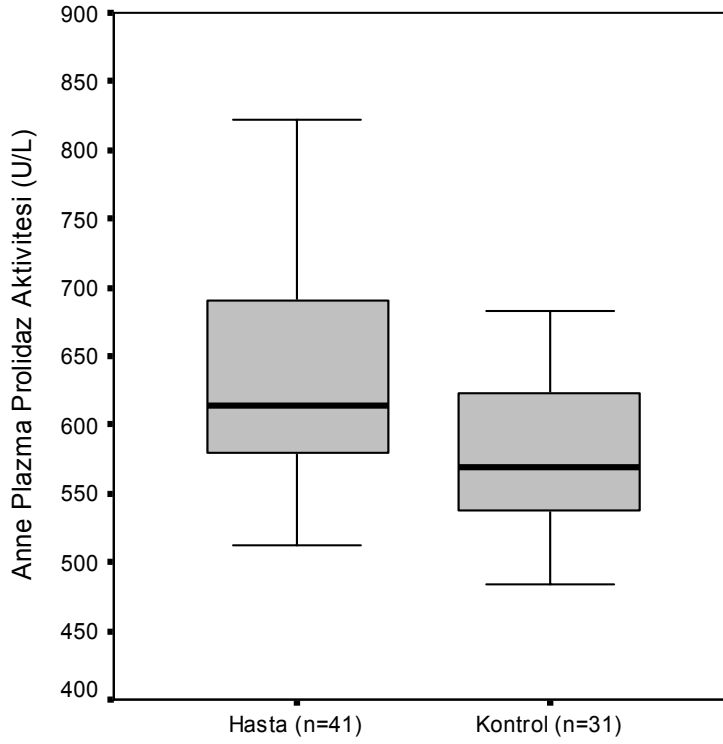
Parametre	Hasta (n=41)	Kontrol (n=31)	P değeri
LDH	357,96±163,73	259,22±86,78	<0,001
SGPT	28,65±19,33	18,80±9,16	<0,005
SGOT	35,44±20,57	22,22±9,84	<0,001
Hemoglobin	11,47±1,50	12,17±1,39	0,024
Hematokrit (%)	33,29 ± 5,08	33,93± 3,08	0,05
Platelet(10000/mcL)	230,04 ± 71,27	230,98 ± 61,11	0,05
Lökosit(10000/mcL)	10,83 ± 4,81	10,05 ± 2,18	0,05

#### 4.2.1. Prolidaz:

Çalışmaya dahil edilen gebelerin serum prolidaz seviyeleri, acil travayda olan 38 hafta üzerindeki miad gebelerde sezaryen sırasında anne kanından elde edilen serum örneğinde çalışıldı. Sonuç olarak serum prolidaz değeri ölçümünün istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği gözlendi ( $p<0.05$ ).

**Tablo- XVI:** Hasta ve kontrol grupları arasındaki prolidaz parametreleri

	Hasta (n=41)	Kontrol (n=31)	P Değeri
Anne Plazma Prolidaz Aktivitesi (U/L)	635 ± 82	582 ± 64	0,005



**Şekil-7:** Hastaların anne plazma prolidaz değeri.

Preeklampsi ile serum prolidaz aktivitesi arasındaki ilişkiyi saptamak için Spearman's korrelasyon analizi uygulandı. Korrelasyon analizinde çalışma grubu ile serum prolidaz aktivitesi arasında ileri derecede anlamlılık tespit edildi (  $r= 0,32$ ,  $p=0.006$ ).

## 5. TARTIŞMA

Preeklampsinin klasik triadı; 20. gebelik haftasından sonra oluşan hipertansiyon, proteinüri ve ödemdir. Obstetrik alanındaki gelişmelere rağmen hala maternal-fetal mortalite ve morbititenin önde gelen sebeplerinden birini oluşturmaktadır (1- 5).

Bu çalışmada preeklampsi hastalarında, kollajen metabolizma bozukluklarının bir göstergesi olan serum prolidaz aktivitesindeki değişimleri incelenerek bunun preeklampsinin tanı ve tedavisi için biyokimyasal bir parametre olarak kullanılabilirliği hedeflendi.

Kollajen; yapısında her beş amino asitten biri prolin veya hidroksprolin bulunan önemli bir destek proteinimizdir. Kemik, diş, tendon, deri, damarlar gibi birçok dokuda yer almaktadır. Kollajenin primer yapısı polipeptid zincirindeki her üç pozisyondan birinde en küçük aminoasit olan glisinin bulunması açısından değişiktir. Glisin heliks yapıdaki kollajenin üç zincirinin bir araya geldiği kısıtlı alana sığabilir. Vücudumuzda önemli birçok dokunun yapısında yer alan kollajenin döngüsünde prolidaz spesifik bir enzim olduğu için önemi büyüktür. Kollajenin yıkımında ve prolinin kollajen yapımı döngüsüne yeniden katılımında prolidaz aktif görev almaktadır. Preeklampsinin patofizyolojisinde damarlardaki endotel hasarına bağlı olarak kollajen döngüsü artmış olup bu da, çalışmamızın temelini oluşturan serum prolidaz aktivitelerindeki yükselmeleri anlamlı kılmaktadır (71).

Zofia Galewska ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda; ödem, proteinüri hipertansiyon umbilical kord arterinde kollajen birikimi ile ilişkili olan preeklampsinin bu proteinlerin artmış biosentezi ve azalmış yıkımı sonucu olduğunu bildirmişlerdir. Kollajenolitik enzim aktivitesi kollajen yıkım regulasyonunda ana faktördür. Umbilical kord arter duvarında kollajen yıkımında yer alabilecek proteolitik enzim aktivitesine preeklampsinin etkisini araştırdıkları çalışmada umbilical kord arter duvarında ekstratlarda jelatinaz (Tip 4 kollajen) düşük aktivitesini tespit etmişlerdir (37-40).

Fetusun intrauterin gelişiminde, annenin ve plasentanın vasküler sisteminin çok önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. EPH(Edema, Proteinuria, Hypertension)-gestosis olarak da bilinen preeklampsi hamileliğe bağlı olarak gelişen en yaygın patolojik sendromlardan birisidir. Preeklampsi, uterus ve plasentanın vasküler duvarlarında ciddi/önemli derecede morfolojik ve fonksiyonel bozukluklara yol açabilmektedir. Küçük arterlerin kasıldığı-daraldığı, ortamın hipertrofik olduğu ve intima'da ödem ve

arteryel duvarlarda dejeneratif bozukluklar görüldüğü bildirilmektedir. Normotansif kadınlarla karşılaştırıldığında, preklampsik kadınlarda omental arterlerin iç çapının önemli derecede azaldığı bulunmuştur (37- 40).

Zofia Galewska ve arkadaşlarının çalışmalarında, preklampsinin umbilikal kord'un hücre dışı matriksinde yoğun bir yeniden modellenme olduğunu gözlemlemişlerdir. Preklampsik gebelere ait yenidoğanların umbilikal kord arterlerinde umbilikal kord arteri normalin iki katı kollagen ve normalden çok daha az elastin olduğu (normotansif gebelere ait yenidoğanlarla karşılaştırıldığında) bulunmuştur. Ayrıca çeşitli kollagenlerde ve çeşitli glikozaminoglikanlarda oransal ilişkilerin çok değiştiğini tespit etmişlerdir. Sonuçta, preklampsiye bağlı olarak, umbilikal kord arterinde kollagen miktarının artmasının, hem kollagen biyosentezinin artmasına ve hem de yeni sentezlenmiş kollagenin degradasyonunun azalmasına bağlı olduğunu belirtmişlerdir (37-40).

Masaaki ve arkadaşları preklampsili hastaların plasentalarındaki kollajen döngüsünü araştırdıkları çalışmada; normal gebe plasentasına göre hastaların plasentalarında tip V kollajen miktarlarını kaydedeğer ölçüde yüksek bulmuşlardır(41).

Preklampside de damarların histopatolojik olarak etkilenmeleri sözkonusu olduğundan bizim çalışmamızdaki sonuçlar da bu literatürlerle uyumlu görünmektedir.

Prolidaz hidrolazlar sınıfına ait bir enzimdir. Uluslararası sınıflandırmaya göre; EC 3.4.13.9 sınıfında yer alır. Hidrolazlar çeşitli bağların hidrolizini kataliz ederler. Bu bağlar; C-O, C-N, C-C ve fosforik anhidrit bağını da içeren bazı bazlardır. Prolidaz enzimi karboksil terminal pozisyondaki prolin veya hidroksiprolin içeren dipeptitlerin hidrolizini katalizler. 1937 yılında Bergmann ve Fruton glisil-prolin'in önceden bilinen peptidazlardan farklı intestinal mukozal bir enzim tarafından hidroliz edildiğini saptamışlardır. O tarihten itibaren prolidaz adı verilen bu enzimin pek çok memeli dokusunda varlığı gösterilmiştir. Kollajenin yapısında yüksek miktarda %25 oranında Pro ve Hyp bulunduğu için bu enzim kollajen ve prokollajen yıkımında önemli rol oynar. Fibroblastlardan ekstre edilen prolidazın iki formu olduğu ve bunlardan prolidaz I diye adlandırılan formun mol ağırlığının 105000 Da (Dalton) ve prolidaz II diye adlandırılan formun mol ağırlığının 151000 Da olduğu bildirilmiştir. Bunlardan sadece prolidaz I formunun insan plazmasında bulunduğu ortaya konmuştur.  $Mn^{2+}$  iyonları ile preinkübasyonu prolidaz aktivitesini arttırdığı bilinir. Ancak uzun süreli  $Mn^{2+}$  preinkübasyonunun prolidaz II aktivitesini inhibe ettiği bilinmektedir(70, 71).

Kollajen sentezinin hızlandığı yara iyileşmesi esnasında da bu enzimin önemli rolünün olduğu düşünülmektedir. Kollagen deregulasyonunun son basamağı prolidaz enzimine bağlıdır. Prolidaz sitozolik bir ektopepditazdır ve kollajen sentezi ve hücre büyümesi için gerekli olan prolinin geri dönüşümünde önemli bir rol oynar. Bu enzimin aktivitesinin artmasının kollajen degradasyonunu artırdığı düşünülmektedir. Kollajen dokudaki amino asitlerin yaklaşık %25'ini prolin ve hidroksoprolin oluşturduğundan prolidaz kollajen yıkımında önemli rol oynamaktadır(70, 71). Neoplastik transformasyonu sonuçlarından birisi de doku kollagen metabolizmasının düzensizliğidir. Meme kanseri kadınları etkileyen malign hastalıkların başında gelmektedir ve ayrıca kemik metastazına yol açan karsinomların da başında yer alır(46, 47). Prolidaz enziminin kollajen metabolizmadaki rolü; yetersizliğinde karaciğer sirozu, akciğer karsinomu, uterin leiomyomasi gibi patolojik durumlar oluşabilir, ayrıca meme kanser hücrelerinde prolidaz 1 aktiviteleri sadece plazmada vardır ve kollagen akümülyasyonu sonucu miktarının arttığı bildirilmiştir. Prolidaz iminoasitlerin geri dönüşümünde rol alır ve prolinin korunmasında önemli rolü vardır. Bu enzimin aktivitesinin artmasının kollajen degradasyonunu artırdığı düşünülmektedir ve osteoporozda izleme ve/veya diagnostik bir marker olabilir. Tip2 DM ve DM ye bağlı olarak osteoporozla ilişkisinin incelendiği bir çalışmada tip 2 DM olan hastalarda serum prolidaz aktivitesinin sağlıklı bireylere oranla daha düşük olduğu bulunmuştur (50-55). İyidoğan ve arkadaşları kemik yapım-yıkım indeksi olarak değerlendirme çalışmasında serum prolidaz aktivitesinin ölçümünün kolaylıkla uygulanabilir olması ve enzim aktivitesinin sağlıklı erişkinde çok büyük değişimler göstermemesi, bu enzimin klinik laboratuarda kemik yapım ve yıkımının bir göstergesi olabileceğini düşünmektedirler (56).

Bu sonuçlar çalışmamızdaki prolidaz enzim aktivitelerindeki artışlarla paralel gözükmektedir.

Damarların duvarlarında özellikle media tabakasında, farklı tip damarlarda oranları değişmek üzere, kollajen fibriller bulunmaktadır. Damarlarımız büyük ölçüde kollajen doku içermektedir. Bu nedenle pek çok organ ve doku gibi damar sistemini de etkileyebilen hipertansiyon, komplikasyonlara neden olabilen preeklampsi gibi hastalık durumlarında yapısal bir eleman olarak kollajen proteinin yapım-yıkım ve yeniden yapım döngüsünün de etkilenmesi beklenir(71).

Demirbağ ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hipertansiyon hastalarında sol ventrikul hipertrofisi ve serum prolidaz aktivitesi arasındaki bağlantı olabileceği



düşünülmüştür. Yapılan çalışmada hipertansiyon vakalarında serum prolidaz aktivitesi artmış olduğu tespit edilmiştir. Fakat sol ventrikül hipertrofisi veya sol ventrikül hipertrofisiz hastalarda serum prolidaz aktivitesinde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Sonuç olarak hipertansiyon hastalarında serum prolidaz aktivitesinde önemli artış olup bu, artmış kollajen yıkımı ve yüksek kollajen dönüşümüyle ilişkili olabilir ( 74- 76).

Öner ve arkadaşları çalışmalarında kemik yapım -yıkım indeksi olarak serum prolidaz 1 aktivitesini değerlendirmişlerdir (56). Prolinin glisin ile yaptığı peptid bağınyıkı bir enzim olan prolidaz aktivitesinin kollajen yıkım hızı ile direk olarak ilişkili olması beklenir. Bu nedenle çalışmalarında bu enzimin serumdaki aktivitesinin kemik yıkımı göstergesi olarak kabul edilip edilmeyeceğini araştırmışlar. Çeşitli yaş guruplarındaki sağlıklı kadınlarda ve erkeklerde serum prolidaz aktivitesi diğer kemik yapım-yıkım göstergeleri ile birlikte ölçmüşler. Prolidaz 1 aktivitelerinde postmenopozal gurupta premenopozal guruba göre anlamlı artış sağlandığını tespit etmişlerdir ( Preeklampsi vakalarında da hipertansiyona bağlı artmış kollajen turn-overından dolayı serum prolidaz seviyeleri de yükselmektedir).

Demirbağ ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada kapak replasmanı yapılmış atrial fibrilasyon veya fibriasyonsuz mitral stenozlu vakalarda plazma prolidaz değerindeki değişimi incelenmiş ve atrial fibrilasyonlu hastalarda oksidatif stres atrial dokudaki hasara ve remodelinge katkıda bulunduğu gösterilmiştir (71,74- 76).

Camhson ve arkadaşları prolidaz eksikliği olan hastalarda immunidipeptidüri olduğunu göstermiştir (Chamson ve grubu prolidaz eksikliğinde en önemli değişikliğin kollajen yıkımının hızla artması olduğunu saptamışlardır. Bu olayın gerçekte bağ dokusu hastalığının değil, kollajen biosentezinin azalan prolin havuzu tarafından kısıtlanmasından kaynaklandığını düşünmektedirler (67).

Preeklampsi hastalarında hipertansiyon temel bulgulardan biridir. Yukarıda belirtilen çalışmalar da hipertansiyonlu hastalarda serum ve doku prolidaz aktivitei artmış olduğu tespit edilmiştir.

Prolidaz aktivitesinin laboratuvar şartlarında kolay değerlendirilmesi rutin gebelik kontrollerinde preklampsinin belirteci olarak kullanılabileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamızda preeklampside kollajen yıkımında rol alan serum prolidaz seviyelerinin arttığını bulduk. Ayrıca preeklampsi ile serum prolidaz aktivitesi arasında anlamlı korelasyon tespit ettik. Bu sonuçlara göre böyle bir korelasyonun, preeklamptik

doğumun teşhis ve takibinde kullanılabileceği gözükmektedir. Bu da prolidazın aynı zamanda rutin gebelik kontrollerinde preeklampitik doğum eyleminin teşhisinde değerli bir belirteç olabileceği ihtimalini düşündürmektedir. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlı olduğundan ve bizim çalışmamızda on bir çalışma olduğundan, yeni ve daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varıldı.

## 6. SONUÇ

Bugüne kadar yapılan literatür taramalarında, anne serum prolidaz aktivitesi ile preeklampitik doğum eylemi arasında ilişkiyi gösteren bir araştırmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda term gebelerde preeklampitik doğum eylemi süresince anne serum prolidaz aktivitesinin preeklampsi ile orantılı şekilde arttığını bulduk.

Sonuç olarak, bu çalışma preeklampsi ile serum prolidaz aktivitesi arasındaki korelasyonu ortaya koyan ilk çalışmadır. Böyle bir korelasyonun preeklampitik doğum teşhis ve takibinde kullanılabileceği muhtemel gözükmektedir. Fakat preeklampitik doğuma neden olan faktörlerin ayrı ayrı incelenerek bu korelasyonu ne yönde etkileyeceklerini ve/veya serum prolidaz-preeklampsi korelasyonunun hiçbir faktörden etkilenmeyeceğini gösterebilmek için daha detaylı klinik ve laboratuvar çalışmalarına ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR:

1. Kişnişçi AH, G.E. Durukan T, Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1rd ed. Preterm Eylem ve Doğum, ed. Ş. T. 1996, Ankara: Güneş Kitabevi 1465- 1480.
2. Çiçek, M.N. Kadın Hastalıkları Ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi ed. Vol. 27. 2004, Ankara. 313- 327.
3. Scott RJ, D.J., Hammond BC, Danforth' s Obstetrics and Gynecology. 7th ed. Causes and Management of Preterm Labor, ed. S.N. Parsons TM. 1997, Philadelphia: Lippincott-Raven. 289- 304.
4. Beksaç S, D.N. Koç A, Yüksel A, Obstetrik Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji. 1 ed. Normal Doğum, ed. N. Demir. 2001, İstanbul: MN Medikal ve Nobel Basım Yayın Tic. ve Sanayi Ltd.Şti. 1258- 1298.
5. Cunningham, F.G. Williams Doğum Bilgisi. Nobel Tıp Kitabevleri Ed, Ed. 21. Vol. 24. 2001, Ankara. 567- 614.
6. Heyborne, K.D. Preeclampsia prevention: lessons from the low-dose aspirin therapy trials. Am J Obstet Gynecol, 2000; 183:3, 523- 8.
7. Schiff, E. S.A. Friedman, M. Stampfer, et al. Dietary consumption and plasma concentrations of vitamin E in pregnancies complicated by preeclampsia. Am J Obstet Gynecol, 1996; 175:4 Pt 1, 1024- 8.
8. Chappell, L.C. P.T. Seed, F.J. Kelly, et al. Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function. Am J Obstet Gynecol, 2002; 187:3, 777- 84.
9. Kilpatrick, D.C. E.C. Jazwinska, W.A. Liston, et al. Severe pre-eclampsia in multiparous women: indication of an environmental triggering agent? Scott Med J, 1987; 32: 1, 8- 10.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of preeclampsia and eklampsia. ACOG Practice Bulletin.Number33, January2002.
11. Bisseling, T.M. E. Maria Roes, M.T. Raijmakers, et al. N-acetylcysteine restores nitric oxide-mediated effects in the fetoplacental circulation of preeclamptic patients. Am J Obstet Gynecol, 2004; 191:1, 328- 33.
12. Klacansky, T. O. Bendova, and T. Veselska, [On the localization of the placenta with regard to the etiopathogenesis of toxicosis]. Bratisl Lek Listy, 1969; 52: 1, 84– 7.

13. Oyarzun, E. [Etiopathogenesis of pre-eclampsia and eclampsia]. *Rev Chil Obstet Ginecol*, 1989; 54: 5, 267–9.
14. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Tiltman A, Vercruyssen L, van Assche A. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 648- 55.
15. McKinney, E.T. R. Shouri, R.S. Hunt, et al. Plasma, urinary, and salivary 8-epi-prostaglandin f2alpha levels in normotensive and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 183:4, 874–7
16. Haram, K. L. Bjorge, and K. Guttu, [Pathophysiology and clinical manifestations in pre-eclampsia]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2000; 120: 12, 1426- 31.
17. Pijnenborg R. Trophoblast invasion. *Reprod Med Review* 1994; 3: 53- 73.
18. Dekker GA, Sibai BM. Pathogenesis and etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359.
19. Mandel, H. N. Abeling, A. Gutman, et al. Prolidase deficiency among an Israeli population: prenatal diagnosis in a genetic disorder with uncertain prognosis. *Prenat Diagn*, 2000; 20: 11, 927–9. De LUCA(Umbilical Kord Arteri) Brunori, I. L. Battini, M.L. Mariotti, et al. Gestosis
20. and fetal rejection: immunopatho genetic role of HLA-DR. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 1994; 21: 4, 228- 30.
21. Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of preeclampsia and eklampsia in the descendants of eklamptik women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986; 93: 898- 908.
22. Samsami Dehaghani, A. M. Doroudchi, T. Kalantari, et al. Heterozygosity in CTLA- 4 gene and severe preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*, 2005; 88: 1, 19- 24.
23. Spaanderman, M.E. T.H. Ekhart, P.W. de Leeuw, et al. Angiotensin II sensitivity in nonpregnant formerly preeclamptic women and healthy parous controls. *J Soc Gynecol Investig*, 2004; 11: 6, 416- 22.
24. NewmanMD, M.G. Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 188, 1.
25. Kupferminc, M.J. Tumor necrosis factor- $\uparrow$  is elevated in plasma and amniotic fluid of patients with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1994; 170, 6.
26. Desvaux, D. and B. Haddad, [Prevention of preeclampsia]. *Presse Med*, 2003; 32: 33, 1559- 65.

27. Koontz, S.L. S.A. Friedman, and M.L. Schwartz, Symptomatic hypocalcemia after tocolytic therapy with magnesium sulfate and nifedipine. *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 190:6, 1773- 6.
28. Repke JT. Calcium, Magnesium and zinc supplementation and perinatal outcome. *Clinical Obstet and Gynecol*. 1991; 34: 262- 267.
29. Coomarasamy A, Papaianou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for the prevention of preeclampsia in woman with abnormal uterine artery Doppler: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 861- 6.
30. Dawson, L.M. P.S. Parfrey, D. Hefferton, et al. Familial risk of preeclampsia in Newfoundland: a population-based study. *J Am Soc Nephrol*, 2002; 13: 7, 1901- 6.
31. Report of the National High Blood Pressure EdUCA(Umbilical Kord Arteri)tion Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 183:1, S1-S22.
32. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN Jr. Maternal mortality associated with HELLP( hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets ) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:924- 28.
33. Endo F. Tanoue A. :Primary Structure and Gene Localization of Human. Prolidase. *J Biol Chem*.264: 4476- 4481, 1989.
34. Endo F. Tanoue A. structural organization of the gene for human prolidase (Peptidase D) and Demonstration of a partial gene deletion in a patient with prolidase deficiency. *J. Biol chem*, 265(19): 11306- 11311, 1989.
35. Ohhashi, T. T. Ohno, J. Arata, et al., Characterization of prolidase I and II from erythrocytes of a control, a patient with prolidase deficiency and her mother. *Clin Chim Acta*, 1990; 187:1, 1- 9.
36. Surazynski, A. and J. Palka, FAK-independent regulation of prolidase activity and collagen biosynthesis in MCF- 7 cells. *Folia Histochem Cytobiol*, 2001;39 Suppl 2, 212- 3.
37. Galewska Z. L. Romanowicz, E. Bankowski, et al. Preeclampsia-associated decrease of potential collagenolytic and gelatinolytic activities in the wall of the umbilical cord vein. *Int J Biochem Cell Biol*, 2002; 34: 1, 24- 32.
38. Galewska Z, E. Bankowski, L. Romanowicz, Jaworski S. et al. EPH-gestosis (pre-eclampsia)- induced decrease of gelatinase activity may promote an accumulation of collagen in the umbilical cord artery. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 88 (2000) 189- 195.

39. Galewska Z, E. Bankowski, L. Romanowicz, Jaworski S. et al. Pre-eclampsia (EPH-gestosis)- induced decrease of MMP-s content in the umbilical cord artery. *Clinica Chimica Acta* 335 (2003) 109- 115.
40. L. Romanowicz, Jaworski S. et al. Collagen of umbilical cord vein and its alterations in pre-eclampsia. *Acta Biochimica Polonica*. Received: 25 July, 2001; 24 April, 2002; accepted 10 May, 2002.
41. Iwahashi M., Ooshima A. And Nakano R. Increase in the relative level of type V collagen in the placenta of patients with pre-eclampsia. *Molecular Human Reproduction* vol.3 no.8 pp. 725- 728, 1997.
42. North, R.A. The relationship of smoking, preeclampsia, and secretory component. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 183.
43. Oner, P. F. Gurdol, Y. Oner-Iyidon, et al. Evaluation of the effect of low-dose oral theophylline therapy on some bone turnover markers and serum prolidase I activity in mild asthmatics. *Pharmacol Res*, 1999; 40: 2, 189- 93.
44. Dolenga, M. and P. Hechtman, Prolidase deficiency in cultured human fibroblasts: biochemical pathology and iminodipeptide-enhanced growth. *Pediatr Res*, 1992; 32: 4, 479- 82.
45. Garnero, P. and P.D. Delmas, New Developments in Biochemical Markers for Osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 1996; 59: 7, 2- 9.
46. Palka, J.A. and J.M. Phang, Prolidase in human breast cancer MCF- 7 cells. *Cancer Lett*, 1998; 127:1- 2, 63- 70.
47. Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1023- 8.
48. Rinehart BK, Terrone DA, Magann EF, Martin RW, May WL, Martin JN Jr. Preeclampsia- associated hepatic hemorrhage and rupture: mode of management related to maternal and perinatal outcome. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 196- 202.
49. Ozkan SO, Korbeyli B, Bese T, Erel CT. Acute cortical blindness complicating preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265: 231- 2.
50. Erbağcı A, Araz M, Erbağcı A, et al. Serum prolidase activity as a marker of osteoporosis in type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem*, 2002; 35: 4, 263- 8.
51. Mock WL, Green PC: Mechanism and Inhibition of prolidase. *J Biol Chem*, 265 (32): 19606- 19610, 1990.

52. Brosset B, Myara I, Fabre M, Lemonnier A: Plasma proli­dase and proli­nase activity in alcoholic liver disease Clin Chim Acta 175: 291 (1988).
53. Söner Y, Gürdöl F, Tuğrul Y, Bekpınar S: Prolidase I activity in liver tissue: effects of ethanol and selenium. Res Commun Alcohol Subs Abuse 16: 125 (1995).
54. Myara I, Miech G, Fabre M, Mangeot M, Lemonnier A: Changes in proli­nase and proli­dase activity during CCl<sub>4</sub> administration inducing liver cytolysis and fibrosis in rat Br J Exp Pathol 68: 7 (1987).
55. Yıldız A. Hiperbarik oksijen tedavisinde proli­daz enzim seviyeleri Gülhane Tıp Dergisi, 2004; 46(2): 144- 148.
56. İyi doğan YÖ, Gürdöl F, Öner P: Serum proli­daz I aktivitesinin kemik yapım-yıkım indeksi olarak değerlendirilmesi İst. Tıp Fak. Mecmuası 62: 2, 1999.
57. Erbagci, A.B. M. Araz, A. Erbagci, et al. Serum proli­dase activity as a marker of osteoporosis in type 2 diabetes mellitus. Clin Biochem, 2002; 35: 4, 263- 8.
58. Aksoy N. Çelik H. Selek Ş. Güzel S. Aslan M. Elçi K. Turk J Biochem 2005; 30 (1) 1- 172.
59. Çelik H. Aksoy N Aslan M. Nalgül Y. Barut Ş. Turk J Biochem 2005; 29 (1) 1- 172.
60. Söner Y. Gürdöl F. Tuğrul Y. Bekpınar S: Prolidase I activity in liver tissue: effects of ethanol and selenium. Res Commun Alcohol Subs Abuse 16: 125 (1995).
61. Arata J. Umemura S. Yamamoto Y. Hagiya­ma M. Nohara N: Prolidase deficiency: Its dermatological manifestations and some additional biochemical studies. Arch Dermatol 115 62 (1979). 5
62. Gürdöl F., Genç S., Yalçın Ö., Gültepe M: The presence of proli­dase activity in amniotic fluid and its evaluation as a maturity test. Biol Neonate 67: 34 (1995).
63. Zuyderhoudt M. C. Brugman A. M. Smith J. J. H. Jong L. Plasma proli­dase in the rat; no index of liver fibrosis. Clinical Chemistry 31: 4, 1985.
64. Oono T. Fujiwara Y. Yoshioka T. Arata J: Prolidase activity in chronic wound and blister fluids. J Dermatol. 24(10): 626- 9 1997.
65. Zanaboni G. Viglio S. Direct Monitoring of Prolidase Activity in Cultured Skin Fibroblasts Using Capillary Electrophoresis. J Chromatogr. 695 77- 84, 1997.
66. Kodama H. Mikasa H. Biochemical Investigations on Prolidase and Prolinase in Erythrocytes from Patients with Prolidase Deficiency. Clin Chim Acta, 173: 317- 324, 1988.



67. Chamson A, Voigtlander V. Collagen Biosynthesis Anomalies in Prolidase Deficiency. Effect of Glycyl-L-Proline on the Degradation of Newly Synthesized Collagen Clin. Physiol Biochem. 7: 128- 136, 1989.
68. Myara I, Myara A: plasma prolidase activity: A Possible Index of Collagen Catabolism in Chronic Liver Disease. Clin Chem. 30(2): 211- 215, 1984.
69. Oono T. Arata J. Characteristics of prolidase and prolidase in prolidase-deficient patients with some preliminary studies of their role in Skin. J dermatol. 15 212- 219, 1988.
70. Elçi K. Hipertansiyonun Kollajen Doku Üzerindeki Etkilerini Prolidaz Enzim Aktivitesini Ölçerek Belirlemeye Çalışmak Uzmanlık Tezi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Dalı Şanlıurfa. 2007
71. Göçebe M. Prolidaz Enziminin Serum Aktivite Değerlerini Kardiyak Hipertrofi Hastalarda Tespit Ederek Hastalığın Erken Tanısı Açısından Prolidaz Enzim Aktivitesinin Bir Rolü Olup Olamayacağını İncelemek Uzmanlık Tezi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Dalı Şanlıurfa. 2007.
72. Myara I, Cosson C. Moatti, N. Lemonnier, A. Human kidney prolidase-purification, preincubation properties and immunological reactivity. Int. J Biochem. 26(2): 207- 214, 1994.
73. Radzicka A. Wolfenden R: Analogues of Intermediates in the Action of Pig Kidney Prolidase. Biochemistry. 30: 4160- 4164, 1991.
74. Yıldız A. Demirbag R. Yılmaz R. The association of serum prolidase activity with the presence and severity of coronary artery disease 2008 Aug;19(5):319-25.
75. Rabus M. Demirbag R. Yıldız A. Association of prolidase activity, oxidative parameters and presence of atrial fibrillation in patients with mitral stenosis Archives of Medical Research 39 (2008) 519- 524
76. Demirbag R. Yıldız A Gür M. Serum prolidase activity in patients with hypertension and its relation with left ventricular hypertrophy Clinical Biochemistry 40 (2007) 1020- 1025