

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PREEKLAMPSİ OLAN VE ANTİHİPERTANSİF İLAÇ
KULLANAN GEBELERDE ANTİOKSİDAN SAVUNMA
SİSTEMİ

Fatma SEMERCİ
Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman
Doç. Dr. Nadide Nabil KAMILOĞLU

2008-KARS

**T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PREEKLAMPSİ OLAN VE ANTİHİPERTANSİF İLAÇ
KULLANAN GEBELERDE ANTİOKSİDAN SAVUNMA
SİSTEMİ**

Fatma SEMERCİ
Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman
Doç. Dr. Nadide Nabil KAMILOĞLU

2008-KARS

T.C. Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Fatma SEMERCİ'nin Doç. Dr. Nadide N. KAMILOĞLU danışmanlığında yüksek lisans tezi olarak hazırladığı “**Preeklampsi Olan ve Antihipertansif İlaç Kullanan Gebelerde Antioksidan Savunma Sistemi**” adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy ile kabul edilmiştir.

...../...../2008

Adı ve Soyadı

İmza

Başkan :

.....

Üye :

.....

Üye :

.....

Üye :

.....

Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/...../ 2008 gün ve/.....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç. Dr. Hakan KOCAMIŞ
Enstitü Müdürü

Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak hazırlanmıştır.

Yüksek lisans eğitimim boyunca tez çalışmamın her aşamasında hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, bilimsel katkı ve önerileri ile bana yol gösteren, çalışmamı yürütme ve sonuçlandırma konusunda olumlu eleştirileri ile beni yönlendiren danışman hocam Doç. Dr. Nadide Nabil KAMILOĞLU'na çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen, Barış ÖZTÜRK'e, istatistiksel çalışmalarımın yardımcı olan Muammer TILKI'ye, Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üye ve elemanlarına, canım arkadaşım Serpil BİÇER'e, Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimisi Op. Dr. Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU'na, Klinik Şefi Doç.Dr. Nuri DANIŞMAN'a Biyokimya Şefi Ümran BÜYÜKKAĞNICI'ya, hastane çalışanlarına, eğitimim boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen canım aileme içtenlikle sonsuz teşekkür ederim.

Kars -2008

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar	I
Grafik Dizini	III
Tablolar Dizini	IV
Şekiller Dizini	V
ÖNSÖZ	VI
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
1.1. GEBELİKTE HİPERTANSİYON	1
1.2. PREEKLAMPSİ	4
1.2.1. PREEKLAMPSİ YATKINLIĞINA NEDEN OLAN RİSK FAKTÖRLERİ	5
1.3. SERBEST RADİKALLER VE ANTİOKSİDAN SAVUNMA	6
1.4. SERBEST RADİKALLER VE HÜCRE HASARI	6
1.4.1. LİPİD PEROKSİDASYONU	6
1.4.2. MEBRAN ANTİOKSİDANLARININ LİPİD PEROKSİDASYONA KARŞI KORUYUCU MEKANİZMALARI	7
1.4.2.1. Koruyucu Antioksidanlar	7
1.4.2.2. Zincir –Kırıcı Antioksidanlar (radikal tutucu)	7
1.4.2.2.1. Lipide Çözünen Zincir – Kırıcı Antioksidanlar	7
1.4.2.2.2. Suda Çözünen Zincir- Kırıcı Antioksidanlar	7
1.5. PREEKLAMPSİ VE LİPİT PEROKSİDASYONU	8
1.5.1. Kan Lipid Peroksitleri	9
1.5.2. Preeklampsi ve Plasental Lipid Peroksidasyonu	10
1.5.3. Vasküler Endotelyum ve Lipid Peroksitler	11
1.6. PREEKLAMPSİ VE ANTİOKSİDANLAR	13

1.6.1.	E Vitamini ve Preeklampside E vitamininde Meydana Gelen Değişiklikler	15
1.6.2.	Glutasyon (GSH)	16
1.7.	PREEKLAMPSİ SONUCU DOKULARDA MEYDANA GELEN HASARLAR	17
1.8.	GEBELİKTE, KREATİNİN ÜRE ve PROTEİN	18
1.9.	PREEKLAMPSİLİ VE HİPERTANSİYONLU GEBELERDE KULLANILAN İLAÇLAR	20
1.9.1.	Diüretikler	22
1.9.2.	Tokoliz	22
1.9.3.	α -Metil-Dopa	22
1.9.4.	Kardioselektif Betablocker	23
1.9.5.	Dihidralazin	24
1.9.6.	Diğer Oral Antihipertensifler	24
1.9.6.1.	Glukokortikoid	25
1.9.6.2.	Magnezyumsülfat	26
1.9.6.3.	Kalsiyum eklenmesi	28
1.9.6.4.	Aspirin	28
1.10.	TEDAVİNİN UYGUN OLDUĞU DURUMLAR	28
1.11.	KAÇINILMASI GEREKEN İLAÇLAR	29
1.12.	ANNEDE GÖRÜLEN UZUN SÜRELİ ETKİLER	30
2.	MATERYAL VE METOD	31
2.1.	MATERYAL	31
2.1.1.	Çalışmada kullanılan aletler	32
2.1.2.	Çalışmada Kullanılan Sarf Malzemeleri	32

2.1.3.	Çalışmada Kullanılan Çözeltiler	33
2.1.3.1.	GSH Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	33
2.1.3.1.1	Trisma	33
2.1.3.1.2.	TBA	33
2.1.3.1.3.	% 10'luk TCA Çözeltisi	33
2.1.3.1.4.	DTNB Çözeltisi	34
2.1.3.2.	MDA Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	34
2.1.3.2.1.	TBA	34
2.1.3.2.2	% 10'luk TCA Çözeltisi	34
2.1.3.2.3.	Renk Ayracı	34
2.1.3.2.4.	Kör Olarak	34
2.1.3.3.	E Vitamini Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	34
2.1.3.3.1.	Askorbik asit Çözeltisi	34
2.1.3.3.2.	KOH Çözeltisi	35
2.1.3.3.3.	Bathophenontrolin	35
2.1.3.3.4.	Ferriklorid	35
2.1.3.3.5.	Fosforik Asit	35
2.2.	METOD	36
2.2.1.	Uygulanan Genel Metod	36
2.2.2.	Kan Örneklerinin Alınması	36
2.2.3.	Plazmada Lipid Peroksidasyonu (MDA) Tayini	37
2.2.3.1.	Prensip	37

2.2.3.2.	Metod	37
2.2.4.	Eritrositte GSH Tayini	38
2.2.4.1.	Prensip	38
2.2.4.2.	Metod	38
2.2.5.	Plazmada E vitamini Tayini	38
2.2.5.1.	Prensip	39
2.2.5.2.	Metod	39
2.3.	İstatistiksel Hesaplamalar	39
3.	BULGULAR	41
3.1.	Yaş, Gestasyonel Yaş, Sistolik Kan Basıncı ve Diastolik Kan Basınçlarının Gruplara Göre Değişimi.	42
3.2.	Alyuvar, Akyuvar, Hemoglobin ve Hemotokrit Düzeylerinin Gruplara Göre Değişimi.	43
3.3.	Kreatinin, Protein, Üre Değerlerinin Gruplara Göre Değişimi	44
3.4.	E vitamini Düzeylerinin Gruplara Göre Değişimi	46
3.5.	Malonyldialdehide (MDA) Düzeylerinin Gruplara Göre Değişimi.	47
3.6.	Glutathione (GSH) Düzeylerinin Gruplara Göre Değişimi	48
4.	TARTIŞMA	50
5.	ÖZET	56
6.	SUMMARY	57
7.	KAYNAKLAR	58
8.	ÖZGEÇMİŞ	69

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

mmHg	: Milimetre civa
µM	: Mikromolar
mg /dl	: miligram/desilitre
°C	: Santigrad derece
%	: Yüzde
AA	: Askorbik Asit
A II	: Anjiyotensin II
ACE	: Anjiyotensin Converting Enzim
ADP	: Poliriboz
ATP	: Adenozin Trifosfat
CAT	: Katalaz
CCl₃OO[·]	: Triklorometilperoksil
DHA	: Dehidroaskorbik Asit
DBPs	: Diastolik Kan Basıncı
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DTNB	: Ditiyobis Nitrobenzoik asit
GNH	: Gebeliğin Neden Olduğu Hipertansiyon
GSH	: Redükte Glutatyon
GSSG	: Okside Glutatyon
GSH-Px	: Glutatyon Peroksidaz
GST	: Glutatyon-S-Transferaz
HGB	: Hemoglobin
HCT	: Hemotokrit
HO[·]	: Hidroksil
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HT	: Hipertansiyon
KOH	: Potasyum Hidroksit

II

KCl	: Potasyum Klorür
K₂HPO₄	: Dipotasyumfosfat
KH₂PO₄	: Potasyumdihidrojenfosfat
LDL	: Lipoproteinler
LP	: Lipit Peroksit
LO[·]	: Alkoksil Radikali
LOO[·]	: Peroksil Radikali
LT-B₄	: Lökotrien B ₄
MDA	: Malondialdehit
NO	: Nitrik Oksit
NaCl	: Sodyum Klorür
NaOH	: Sodyum Hidroksit
O₂⁻	: Süperoksit Radikali
¹O₂	: Singlet Oksijeni
PGI₂	: Prostaglandin
PGE₂	: Prostaglandin E ₂
PLA₂	: Prostaglandin A ₂
PLOOH	: Fosfolipid Hidroperoksit
PGG₂	: Siklik endoperoksit
PGH	: Prostaglandin Sentaz
RBC	: Alyuvar
SOD	: Süperoksit dismütaz
SYA	: Serbest Yağ Asidi
SBPs	: Sistolik Kan Basıncı
TBA	: Tiyobarbitürik asit
TCA	: Trikloroasetik asit
TxA₂	: Tromboxan
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler
WBC	: Akyuvar
SOD	: Süperoksit dismütaz

GRAFİK DİZİNİ

- 3.1.1. Kontrol, Preeklampsi ve Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama Sistolik Kan Basınçları.
- 3.1.2. Kontrol, Preeklampsi ve Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama Diastolik Kan Basınçları.
- 3.3.1. Kontrol, Preeklampsi ve Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama Kreatinin Düzeyleri.
- 3.3.2. Kontrol, Preeklampsi ve Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama Üre Düzeyleri.
- 3.3.3. Kontrol, Preeklampsi ve Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama Protein Düzeyleri.
- 3.5.1. Kontrol, Preeklampsi ve Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama MDA Düzeyleri.
- 3.6.1. Kontrol, Preeklampsi ve Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama GSH Düzeyleri.

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1.1.1. Gebeliğin Neden Olduğu Hipertansiyonun Şiddetine Göre Parametreler
- Tablo 1.8.1. Hamilelik de kronik hipotonide kan basıncının düşmesine neden olan madde (antihipertansif)kullanımı
- Tablo 1.8.2. Kan basıncının ani düşürülmesi
- Tablo1.8.2.1. Gebelik görüşünden antihipertansif talebi
- Tablo 3.1.1. Kontrol, preeklampsi ve gebeliğe bağlı hipertansiyon gruplarının yaş ortalamaları ve gestasyonel yaşları.
- Tablo 3.2.1. Kontrol, Preeklampsi ve Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama Alyuvar (RBC), Akyuvar (WBC), Hemoglobin (HGB) ve Hemotokrit (HTC) Düzeyleri.
- Tablo 3.4.1. Kontrol, Preeklampsi ve Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama E Vitamini Düzeyleri.

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.1.1. Gebelikten dolayı yüksek tansiyonun patogenezi
- Şekil 1.5.1. Lipid Peroksidasyon ve Prostaglandin Sentezi
- Şekil 1.5.2.1. Plasental debri ve hücre ölümü
- Şekil 1.5.3.1. Siklooksijenaz Enziminin Peroksitlerce Uyarılması Sonucu Oluşan Serbest Radikaller, Tromboksan Prostaglandin I₂ ve LPO 'nun Şematik Gösterimi
- Şekil 1.6.1. GSH-Px'in Tromboksan Sentaz ve Lipid Peroksidasyonu Üzerinde Etkileri.

ÖNSÖZ

Preeklampsi, Gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve buna eşlik eden proteinüri ve ödem ile karakterize gebeliğe ait bir hastalıktır. Preeklampsinin genel nöbet veya komayla sonuçlanma şekline ise eklampsi denir (8).

Preeklampsi tüm gebelerin yaklaşık % 7-10'unda komplikasyonlara yol açarken, nulliparların %20'sinde kronik renal veya vasküler hastalıklı gebelerin % 40'ında sorun yaratmaktadır (8). Fetal komplikasyonlar arasında intrauterin gelişme geriliği, prematür doğum, perinatal asfiksi, maternal komplikasyonlarda ise plasenta dekolmanı, intrakranial kanama, karaciğer ve böbrek yetmezliğinden ölüm sayılabilir (55). Preeklampsia'nın üzerinde çok fazla araştırma yapılsa da nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Yapılan araştırmalarda etyopatogenezi ile ilgili olarak;

- Endotel disfonksiyonu teorileri
- Plasental İskemi hipotezleri
- Prostosiklin (vazodilatör) eksikliği
- Normal olmayan yağ asidi ve lipoprotein metabolizması
- Oksidatif stres
- Nitrik Oksit (vazodilatör) eksikliği
- Hipoksi teorisi
- Anormal sitotrofoblast farklılaşması ve invazyonu teorisi ile açıklanmaya çalışılmıştır (13).

Ayrıca ;

- 1-Bağıışıklık sisteminin adaptasyon bozukluğu
- 2-Genetik faktörler
- 3-Plasenta iskemisi
- 4-Çok düşük dansiteli lipoproteinlere karşı toksisite engelleyici aktivitesi teorileri de ileri sürülmüştür (18).

VII

Etiyolojisi ne olursa olsun vazospazm, pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu, anormal hemostaz ve prostasiklin tromboksan oranının değişmesi preeklampsinin bilinen patofizyolojik değişikliklerindedir.

Preeklampsi oksidatif stres ile de ilişkilidir. Prooksidan ve antioksidan faktörleri arasında prooksidanların lehine bir dengesizlik vardır. Dolaşımda lipid peroksitler artmıştır ve bunlar serbest oksijen radikallerinin lipidleri oksitlemesi ile oluşmaktadır. Ayrıca serbest radikallerin endotel hücre disfonksiyonuna neden oldukları da gösterilmiştir (92). Bunun sonucunda vazodilatatör maddeler olan prostaglandin (PGI_2) ve nitrik oksit (NO) ile vazokonstriktör maddeler olan tromboxan A_2 (TxA_2) ve endotelin arasındaki denge bozulur. Sonuç olarak koagülasyon sistemi aktive olur (67). Buna karşılık antioksidan aktivitenin preeklampside yeterince artmadığı tespit edilmiştir. Preeklampside artan oksidatif stres hücre veya doku hasarına neden olur. Serbest oksijen radikalleri, lipid peroksitlerinin oluşumuna yol açarlar. Lipid peroksidasyonu, membran lipidleri ve diğer hücre komponentlerine zarar vererek, membran geçirgenliğini ve fonksiyonlarını tahrip ederek hücre ölümüne neden olmaktadır. Preeklampside artmış olan lipid peroksidasyon ürünlerinin asıl kaynağının plasenta olduğu bilinmektedir.

Antioksidanlar, serbest radikallerin aşırı üretimini ve oluşturdukları hasarı engelleyen ajanlardır. Organizmada oksijenden türeyen serbest radikallerin yok edilmesi ve buna bağlı olarak ortaya çıkan peroksidatif doku hasarının önlenmesinde çeşitli antioksidan mekanizmalar bulunmaktadır. Sağlıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge içindedir. Örneğin ; SOD (süperoksit dismutaz enzimi) süperoksit radikalini H_2O_2 'ya dönüştürür. Katalaz ise H_2O_2 'yi O_2 ve H_2O parçalayarak hücre için zararsız organik moleküller haline getirir. Ayrıca; lipid peroksidasyonunu başlatan hidroksil gibi ($HO\cdot$) toksik oksijen radikallerinin oluşumu, düşük moleküler ağırlıklı demir ve diğer geçiş metallerinin varlığını gerektirir. Buna karşılık bir grup antioksidan etkili; transferin, ferritin ve albumin gibi proteinler; metalleri bağlayarak serbest radikal üretimini engeller (32,67). Çeşitli çalışmalarda (47,75,90), preeklampside antioksidan olan E ve C vitamini

VIII

düzeylerinin düşük olduğunu gösterilmiştir. C vitamininin lipid metabolizmasında düz kasları gevşeterek peroksidasyonu engellediği ve gebelerdeki C vitamini eksikliğinin damar sertliğine yol açarak preeklamsiye neden olduğu bilinmektedir (85). E vitamini ile ilgili yapılan çalışmalarda ise, E vitamininin preeklampsi üzerine etkisinin olmadığı belirtilmiştir (47). NO potent bir vazodilatördür. Metabolitleri olan nitrit ve nitratların preeklampside azaldığı, normal kaldığı veya arttığı gösterilmiştir (3). Ayrıca preeklampside nitrik oksit sentetaz aktivitesinin azaldığı ya da değişmediği, idrarla atılan nitrik oksit metabolitlerinin miktarının azaldığı gösterilmiştir (3,13).

Preeklampside lipid peroksidasyon artınca oluşan ürünler vasküler endoteli etkileyip klinik sendroma yol açmaktadır (69). Preeklampitik gebelerin serumlarındaki lipid peroksidasyon düzeyleri normal gebelere göre yüksek, plazma antioksidan düzeyi ve aktivitesi düşüktür (83). Yine preeklampsili gebelerin plasentalarında geniş infarkt alanları, retroplasental hemotomlar, villus iskemisi, sinsisyal düğümler, trofoblastik bazal membran kalınlaşması, spiral arter uç dallarında fibrinoid nekroz ve intramural lipid depolanması normal gebelerin plasentalarına göre daha sıktır (35).

Preeklampsi patogenezi açıklamaya yönelik genel hipotez artmış oksidatif stres ile lipid peroksidasyonu arasındaki dengesizlik ve buna eşlik eden antioksidan savunma yetersizliğine dayanır. Preeklampsinin önceden tahmin edilmesinde HDL, LDL, total kolesterol ve trigliseridlerin yeterli olmadığı belirtilmiştir. Yapılan bir araştırmada, preeklampsinin klinik semptomları ortaya çıkmadan yaklaşık 4 hafta önce maternal eritrosit için malondialdehid düzeylerinde tespit edilen düşmenin önemliliği ve preeklampsinin önlenmesinde antioksidan ajanlar denenebileceği gösterilmiştir (19).

Zor geçen gebelikten dolayı yüksek tansiyonda kan basıncı annenin beyin kanamasını önlemek için düşürülmelidir. Fetüs için antihipertansif bir terapi şarttır. Gebelikte oluşan yüksek tansiyonda ilk kez α -metil-dopa uzun süreli oral bir antihipertansif ilaç olarak kullanılmıştır. Gebelikte antihipertansif kullanımından doğabilecek sedasyon, depresyon, Na-su tutması ve otoimmün reaksiyonlar gibi yan etkilerin α -metil-dopa kullanılarak en aza indirildiği belirtilmektedir. Ayrıca, ilacın fetal hemodinamiğe negatif

bir etki yaratmadığı da bildirilmiştir (51). Bundan başka α -metil-dopa kan basıncı düşüşünün yanı sıra göbek bağı ve plasenta vasküler direncin azalmasında etkilemektedir. Yavruda postpartum periyotta ve 7 yaşına kadar sakıncalı bir etki gözlenmediği tespit edilmiştir (7). E vitamininin antioksidanlar ve hastalıklardan koruyucu etkisinin olup olmadığıyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Ayrıca E vitaminini doğal antioksidanların etkisi içinde en fazla antioksidan olduğu için diğer antioksidanlar ile kombinasyonları üzerinde de pek çok çalışma yapılmıştır. Preeklampsi gelişmeyen gebelerde yapılan çalışmada da kord kanı E vitamini değerlerinin anne kanı vitamin E değerlerinden daha düşük olduğunu, bunun nedenini de yeni doğandaki kan lipidlerinin düzeyinin düşük olması ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir (22). Bizde Preeklampsinin ve hipertansiyonun proflaksisinde vitamin E antioksidanının antihipertansif tedaviye etkisi olup olmadığını belirlemek için kullandık.

Bu araştırma ile, preeklampsili ve gebeliğe bağlı hipertansiyonlu gebelerde ve antihipertansif ilaç kullanımından sonra gebelerdeki lipid peroksidasyon ve savunma sisteminde meydana gelen değişiklikleri incelemeyi amaçladık.

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

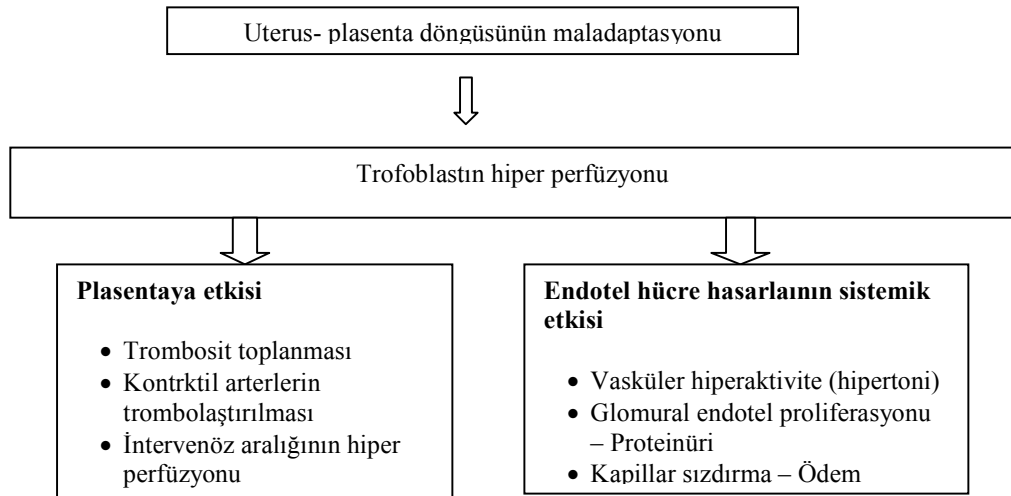
1.1. GEBELİKTE HİPERTANSİYON

Gebeliğin 20. haftasından sonra gelişen önemli bir maternal ve fetal morbidite veya mortalite nedeni olan gebeliğe ait hipertansiyon, henüz tam anlamıyla üzerinde uzlaşmaya varılmamış tanı kriterleri, etiopatogenezi ve tedavi yöntemleriyle araştırmaya oldukça açık bir konudur.

Tüm gebeliklerin % 5 ile % 10'unda gebeliğe bağlı hipertansiyon problemi görülmektedir. Ancak etiopatolojisi hakkında kesin olarak bir şey söylemek mümkün olmadığından tedavisi semptomatik olarak yapılmaktadır. Hastalığın erken tanınması, şiddetinin belirlenmesi, maternal ve fetal prognozun tahmin edilmesi, uygulanacak tedavi açısından önemi büyüktür .

Gebelikte hipertansiyon etiyolojik olarak tamamen farklı iki gruba ayrılır. Birincisi, gebelikte ortaya çıkan ve gebeliğin neden olduğu hipertansiyon, ikincisi herhangi bir nedene bağlı olarak gebelikten önce şekillenmiş olan ve gebeliğe de eşlik eden hipertansiyon, Ayrıca, doğumdan sonraki 12 hafta içinde bile düzelmeyen kan basıncı yüksekliği de kronik hipertansiyon olarak kabul edilir (40).

Şekil 1.1.1. Gebelikten dolayı yüksek tansiyonun patogenezi



Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon farklı seyirler gösterebilir:

- 1- Tüm gebelik boyunca hipertansiyon aşamasında kalabilir. Buna saf hipertansiyon yada gestasyonel hipertansiyon (gestasyonel=gebelikle alakalı) adı verilir. Gebeliğin bitmesiyle hipertansiyon kısa zamanda ortadan kalkar. Çoğu durumda gestasyonel hipertansiyon bu aşamada kalır.
- 2- Preeklampsi gelişebilir. Gelişen bu preeklampsi ağır seyredebilir yada hafif düzeyde kalır.
- 3- Eklampsi gelişebilir. Eklampsi geliştiği andan itibaren preeklampsi tümüyle farklı bir boyut kazanır ve anne adayının ve bebeğin hayatını tehdit eden durumlar ortaya çıkabilir. Tanısı erken konmuş bir preeklampsi ender olarak eklampsiye dönüşür.
- 4- HELLP sendromu (H=Hemoliz, EL=Karaciğer enzimlerinin yükselmesi, LP=Düşük trombosit sayısı) gelişebilir. HELLP Sendromu bazen preeklampsi gelişmeden direkt olarak başlayabilen, her zaman hipertansiyon ve proteinüri görülmeyen hayati tehlikesi olan bir durumdur ve oldukça ender görülür. HELLP Sendromunda maternal ve perinatal morbidite ve mortalite daha da artmıştır. HELLP Sendromu ile komplike gebeler enfeksiyon, hepatik rüptür-infarktüs, kardiopulmoner yetmezlik ve dissemine intravasküler koagülopati gibi çok ciddi klinik tablolarla karşı karşıyadırlar (44).

Gelişmiş ülkelerde gebelikte hipertansiyon (HT) insidensi % 8-15 tir. Irk, coğrafi bölge, sosyal özellikler gibi faktörleri ayırt etmeksizin tüm gebeliklerin % 6'sında preeklampsi ortaya çıkar. Daha önceden bilinen bir medikal sorunu olmayan sağlıklı ilk gebeliklerde preeklampsi sıklığı % 2-7 arasındadır. İkiz gebeliklerde bu oran % 14' e daha önceden preeklampsi öyküsü olan gebelerde ise % 18'lere kadar çıkmaktadır.

Tablo 1.1.1. Gebeliğin Neden Olduğu Hipertansiyonun Şiddetini Gösteren Parametreler (40).

Bozukluk	Hafif Preeklampsi	Ağır Preeklampsi
Diastolik Kan Basıncı	< 100mmHg	≥ 110mmHg
Proteinüri	Eserden -1+	≥2 +
Baş ağrısı	Yok	Var
Görme bozukluğu	Yok	Var
Üst abdomen ağrısı	Yok	Var
Oligüri (24 saatte 400 ml'den az idrar)	Yok	Var
Konvülsiyon	Yok	Var (Eklampsi)
Serum Kreatinin	Normal	Yükselmiş
Trombositopeni (<100.000 mm ³)	Yok	Var
Hiperbilirubinemi	Yok	Var
Karaciğer enzim yüksekliği	Minimal	Belirgin
Fetal büyüme geriliği	Yok	Var
Pulmoner Ödem	Yok	Var

1.2. PREEKLAMPSİ

Gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan kan basıncı yüksekliğine (sistolik kan basıncı $> 140\text{mmHg}$ veya diyastolik kan basıncı $>90\text{mmHg}$) proteinürinin ($300\text{mg}/24$ saat) de eşlik etmesi olarak tanımlanır. Preeklampsi, gebelerin % 7 ila % 10'unda komplikasyona yol açan sepsis ve hemorajinin yanında maternal ve neonatal mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerinden biridir (66). Gebelikte hayatı tehdit eden konvülsiyonlar ortaya çıkmışsa eklamsinin varlığından söz edilir ve bütün doğumların yaklaşık % 2 -5'inde ortaya çıkar.

Preeklampsi ve eklampsi terimleri yerine gebeliğin neden olduğu hipertansiyon terimi de (GNH) kullanılabilir. 20 yaş altında ve 35 yaş üzerinde sık görülür. GNH'un etiyolojisinin gelişiminde birçok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir (85).

Damar duvarında ve trombositler üzerindeki etkileri açısından prostasiklin (PGI_2) ve tromboksan A_2 (TxA_2) arasında birbirine zıt etkiler mevcuttur. TxA_2 potent vazokonstrüktör bir ajandır; platelet agregasyonunu artırır ve damar düz kas hücrelerinde konstrüksiyona neden olmaktadır. GNH'a, PGI_2 eksikliği ve TxA_2 hakimiyetinin neden olduğuna inanılmaktadır (85).

Normal gebelerde anjiotensin II (AII)'nin vazopressör etkisine karşı bir direnç söz konusudur. Bu muhtemelen plasentadan PGI_2 yapımının artmasına bağlı olabilir. GNH'de ise A-II, renin ve aldestoronun azalmış plazma konsantrasyonlarına rağmen, vazokonstriksiyon ve bu vazokonstriktör mekanizmaya karşı vasküler cevapta artış vardır.

Epidemiyolojik çalışmalar immunolojik faktörlerin GNH'un gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini söylemektedir. GNH'deki bu fenomen engelleyici antikorların yokluğu hücrel immun cevapta azalma, nötrofil aktivasyonu ve sitokinleri içerir (87). Son zamanlarda preeklampside plasental yatakta bölümler halinde nötrofillerin aktive

olduğu saptanmıştır. Bu n6trofiller vask6ler zarara neden olan elastaz ve proteazlar gibi maddeler içermektedir. Ayrıca maternal l6kositlerdeki araşidonik asit metabolizması 6r6n6 olan l6kotrienler de vask6ler geçirgenlikte artış, vazokonstriksiyon ve n6trofillerin aktivasyonuna neden olabilmektedir. İnterl6kin-1 (IL-1) eşitli etkilerle monosit/makrofaj ve endotel h6crelerinden salıverilerek T ve B lenfositlerin aktivasyonunu, endotel h6cre proliferasyonu ve prostaglandin E₂ (PG E₂) salınımını uyaran bir peptiddir. Preeklampside n6trofillerden 6retilen l6kotrien B₄ (LT-B₄) seviyeleri artmıştır ve n6trofiller, makrofajlar ve T lenfositler vask6ler zarara katkıda bulunmaktadırlar (18).

Uzun s6redir aileye bağlı bir fakt6r6n hastalığın insidansını etkilediği d6ř6n6lmektedir. Gebeler arasında GNH'nun insidansı % 5-7 olduğu halde GNH'lu kadınların, kız kardeşlerinde % 39, kızlarında % 22'dir (18). Bunaların dışında ; Proteinden fakir beslenme ve Fe⁺², Ca⁺², thiamin eksikliğinin preeklampsi insidansını arttırdığı 6ne s6r6lm6řt6r, fakat bu fikirler destek g6rememiştir (85).

1.2.1. Preeklampsi Yatkınılığına Neden Olan Risk Fakt6rleri

Gebelerde preeklampsi insidansı genellikle % 5 olup, farklı nedenlerle artış g6stermektedir (16). Bu fakt6rlerden başlıcaları;

- 1) Primigravidavidite
- 2) Aile 6yk6s6nde preeklampsi veya eklampsi
- 3) Daha 6nceki gebeliklerinde preeklampsi
- 4) Yeni eř
- 5) Yaş <20, >35
- 6) Mevcut hipertansif vask6ler , otoimmun veya b6brek hastalığı
- 7) Diabet6s mellitus
- 8) oğul Gebelikler
- 9) Fetal hidrop
- 10) Trizomi 13

11) Mol hidatiform

12) Obezite

1.3. SERBEST RADİKALLER VE ANTİOKSİDAN SAVUNMA

Serbest radikaller, dış orbitallerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren atom veya moleküllerdir. Mikrosaniye olarak ölçülen çok kısa yaşam süreleri olmasına rağmen oldukça reaktiftirler. Aerobik organizmalar yaşamlarını sürdürebilmek için kendilerini serbest radikallerin etkisinden koruyacak savunma sistemleri, yani antioksidan sistemler geliştirmektedirler. Bu sistemler enzimatik veya düşük molekül ağırlıklı serbest radikal tutucuları olarak, serbest radikallerin hücresel konsantrasyonlarını kısıtlarlar ve geniş oksidatif hasarı engellerler (31).

1.4. SERBEST RADİKALLER VE HÜCRE HASARI

Serbest radikallerin yarattığı hücre hasarında birbiriyle etkileşen mekanizmalar mevcuttur.

Lipid peroksidasyonu tek primer hücre hasarı geliştiren mekanizma olmasa da, çoğu araştırmacılar lipid peroksidasyonun son ürünlerini ölçerek, serbest radikallerin reaksiyonlarının hücre hasarında ve dolayısıyla çeşitli patolojik durumlardaki rolünü anlama yoluna gitmişlerdir (31).

1.4.1. LİPİD PEROKSİDASYONU

Tüm hücrelerde saptanabilen, önemli lipid peroksidasyon mekanizması otooksidasyon denilen serbest radikal zincir reaksiyonlarıdır (34,61).

Lipid peroksidasyon Şu aŐamaları izler:

- | | |
|-------------------------------|---------------------|
| 1. Başlangıç
(İlerleme) | 2. Propagasyon |
| 3. Singlet Oksijen BaŐlangıcı | 4. Tekrar Başlangıç |
| 5. Sonlandırma | |

1.4.2. MEMBRAN ANTİOKSİDANLARININ LİPİD PEROKSİDASYONA KARŞI KORUYUCU MEKANİZMALARI

Aerobik organizmalar lipidlerin otooksidasyonundan çeşitli defans sistemleriyle korunmaktadır. Bu sistemler genel olarak “koruyucu” ve zincir kırıcı” antioksidanlar diye ayrılmıŐtır (28).

1.4.2.1 Koruyucu Antioksidanlar (Enzimatik)

- A) Süperoksit Dismutaz (SOD)
- B) Katalaz
- C) Selenyum- bağımlı Glutasyon Peroksidaz (Se- GSHPx)
- D) Fosfolipid Hidroperoksit glutasyon peroksidaz (PLOOH-GSHPx)
- E) Glutasyon S - Transferaz

1.4.2.2. Zincir –Kırıcı Antioksidanlar (radikal tutucu)

1.4.2.2.1. Lipide Çözünen Zincir – Kırıcı Antioksidanlar

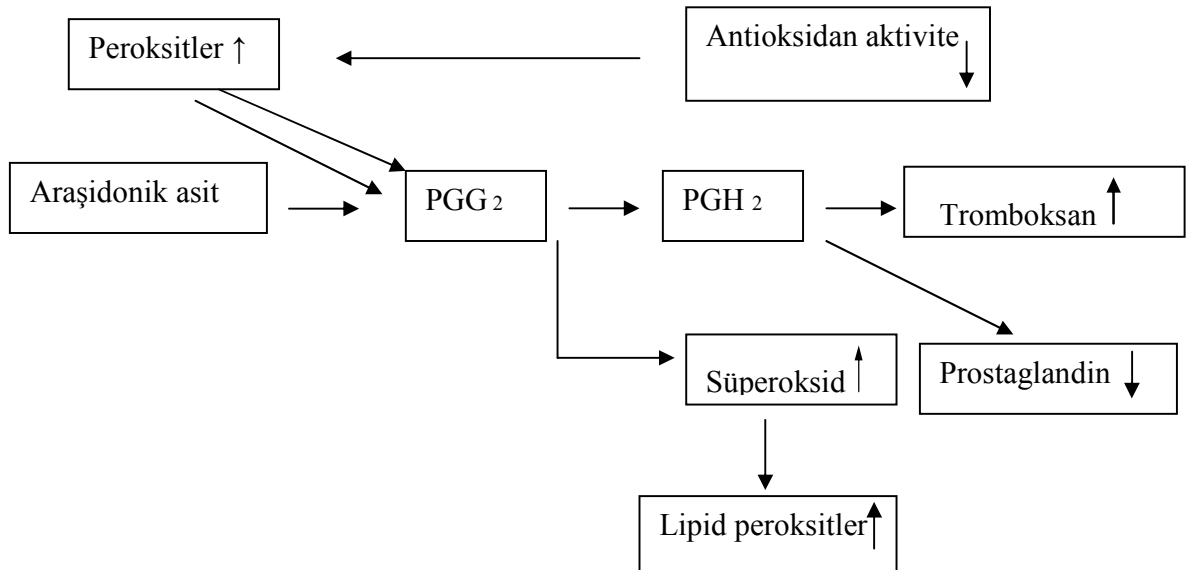
- a) Alfa Tokoferol (vitamin E)
- b) Karotenoidler
- c) Koenzim Q (ubikinon)
- d) Bilirubin

1.4.2.2.2. Suda Çözünen Zincir- Kırıcı Antioksidanlar

- a) Askorbik Asit (AA)
- b) Ürik Asit
- c) Glutasyon- Sistein- Histidin Peptitleri ve Kreatinin

1.5. PREEKLAMPSİ VE LİPİT PEROKSİDASYONU

Lipid peroksidasyonu, hücre membranında bulunan ve fosfolipid, glikolipid, gliserid ve sterol yapısında yer alan poliansatüre yağ asitlerinin, serbest oksijen radikalleri tarafından peroksitler, alkoller aldehydler hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli ürünlere yıkılmasını içeren oksidatif reaksiyonlardır. Bunun sonucunda membran lipid yapısı değişerek hücre yapı ve fonksiyonlarını bozan olaylar meydana gelmektedir. Doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu lipid peroksitler (aldehid, keton, alkoller) ortaya çıkarlar (Şekil 1). Lipid peroksidasyonu hücre membranlarının protein ve fosfolipid yapılarını bozarak permeabilityyi arttırmaktadır. Plazmadaki düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) oksidatif hasar olan bölgeye geldiğinde lipid peroksidasyonuna uğramaktadır. Oluşan lipid peroksitler hücre hasarına yol açan ve prostasiklin sentezini inhibe eden sitotoksik ajanlardır (34).



Şekil 1.5.1. Lipid Peroksidasyon ve Prostaglandin Sentezi

1.5.1. Kan Lipid Peroksitleri

Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan lipid peroksit (LOOH) ve konjuge dienler daha sonra alkan aldehidler ve alken, hidroksialken aldehidler, MDA ve uçucu hidrokarbon gibi çok sayıda ürünleri oluşturmak üzere parçalanırlar. Üç yada daha fazla çift bağ ihtiva eden yağ asitlerinin peroksidasyonundan tiobarbütirik asitle ölçülebilen MDA oluşur. MDA, lipid peroksidasyonunun küçük bir ürünüdür ve in vivo lipid peroksidasyonunun analizi için uygun bir maddedir. Bu yol lipid peroksid düzeylerin ölçülmesinde sıklıkla kullanılır. MDA, lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi kolerasyon gösterir (95).

Normal gebelerde hem kandaki MDA miktarlarında hemde serum total lipid peroksit miktarlarında artış olması ile lipid peroksit/total lipid oranında bir değişme olmadığı görülmektedir (34). Gebelerdeki lipid peroksit miktarındaki yükselme, özellikle çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) olmak üzere serum lipoprotein fraksiyonlarındaki değişmelere bağlanmıştır (70).

Preeklampsili hamilelerde normal hamilelere göre serum total lipid ve triliserit fraksiyonlarındaki yükselişin yanında LDL ve VLDL'in düzeylerinde de yükseliş görülmüştür. Preeklampitiklerdeki MDA yükselişi ikinci trimesterden itibaren normal gebelerdeki seviyelerin üzerinde bulunmuştur (34).

Preeklampside dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeyleri (SYA) klinik hastalık ortaya çıkmadan yaklaşık 15-20 hafta önce artar. Serumlarında hem SYA/albumin oranı yüksektir, hemde lipolitik aktivite artmıştır. Sonuçta endotel hücrelerin SYA alımı ve bunların trigliseritlere esterifikasyonu artar linoleik ve oleik asitler trombin ile stimüle edilen prostasiklin salınımını azaltırlar. Toksikite engelleyici aktivitedeki düşme/VLDL oranı endotel hücrelerinde sitotoksositeye ve trigliserit birikimine neden olarak gebelikte enerji ihtiyacını arttırır. Bu durum gebelik süresince yüksek VLDL konsantrasyonları ile kendini gösterir. Düşük albumin konsantrasyonu olanlarda, ekstra SYA'lerinin

adipoz dokudan karaciğere taşınması; toksisite engelleyici aktiviteyi, VLDL toksisitesini ortaya çıkaracak kadar düşürerek endotel hasarına sebep olabilir. Ayrıca preeklampside serum LDL seviyeleri de artmıştır (24).

Eritrosit membran lipidlerinin peroksidasyonunda ve eritrositlerin hemolize duyarlılığında görülen yükseliş membranlarda peroksidatif hasarın preeklampside oluştuğuna işaret etmektedir (34). Antihipertansif bir tedavi yaklaşımı ile preeklampsilerdeki hipertansiyonun yanında yükselen lipid peroksit miktarı da normal seviyelere düşürülmüştür (70).

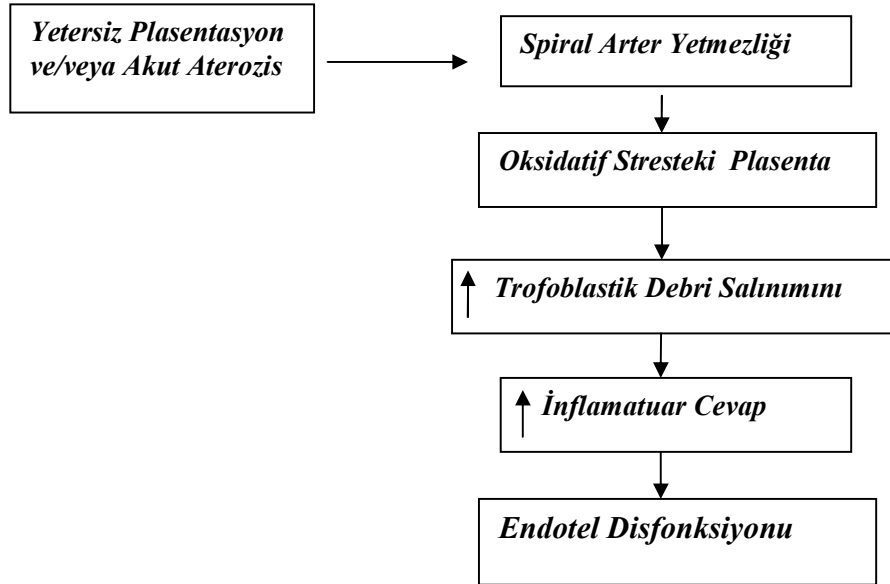
1.5.2. Preeklampsi ve Plasental Lipid Peroksidasyonu

Plasenta dokusu gebelikteki lipit peroksidasyonunda önemli bir yer tutmaktadır. Plasenta, poliansatüre yağ asitleri için oldukça zengin bir kaynaktır. İnsan plasenta dokuları yüksek miktarlarda trigliserit oluşturmaktadır. Preeklamptik bayanlardan alınan plasentalardaki önemli düzeyde artmış trigliserit içeriğinin plasentadaki artmış lipid peroksidasyonu ve zarardan sorumlu olabileceği belirtilmektedir. Plasental kaynaklı lipit peroksitlerin önemli bir kısmı maternal dolaşıma geçmektedir. Lipit peroksitler preeklampsi gelişen gebelerin plasentalarında normal gebelerin plasentalarına oranla daha yüksek olarak saptanmıştır (95,96).

Plasenta yüksek seviyede intrinsik lipoksijenaz aktivitesi içermektedir. Bunun arşidonik asit peroksidasyon ürünlerinin yapımında artma ile sonuçlanabileceği ve böylece preeklampsinin komplikasyonlarına katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. Preeklampside plasentadaki LP'ndaki yükselişin, muhtemelen maternal dolaşımdaki yükselmiş peroksidasyon ürünlerinin kaynağı olabileceği ileri sürülmüştür (24,34,69).

Normalde, sinsityotrofoblastlar apoptotik artıkları maternal dolaşıma bırakarak kendisini yenilemektedir. Trofoblastik artıklar artmış ancak normal sistemik inflamasyona neden olmaktadır. Preeklampside durum değişir, çünkü oksidatif stres sinsityotrofoblast

apoptosisini, dolayısıyla dökülmeyi artırır. Bu da endotel disfonksiyonuna neden olan inflamatuvar cevabı artırır (Şekil 3).

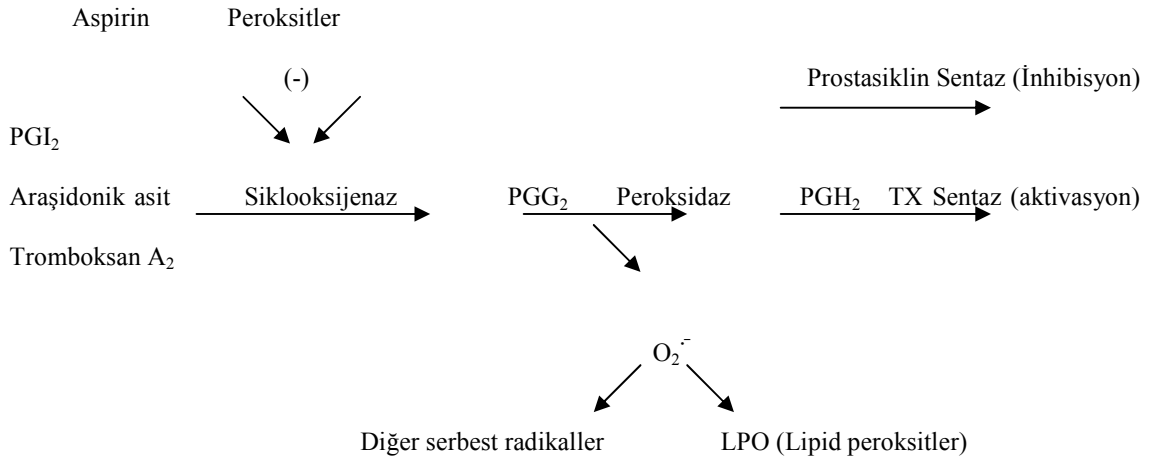


Şekil 1.5.2.1. Plasental debris ve hücre ölümü

1.5.3. Vasküler Endotelyum ve Lipid Peroksitler

Preeklampside oluşan endotel hücre fonksiyon bozukluğu, vazospazma ve vazopressör ajanlara karşı duyarlılığın artmasının sebebi olarak gösterilmektedir. Bu endotel hücre fonksiyon bozukluğuna reaktif oksijen bileşikleri ve LP'nun birden fazla yolla katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Arteriyel endotel hücreleri arteriyel kan ile yüzyüze oldukları için diğer birçok dokuya kıyasla daha yüksek oksijen basıncına maruz kalırlar ve reaktif oksijen bileşikleri tarafından başlatılan LP'ndan görecekleleri hasar daha yüksektir. Organizmada prostasiklin ve tromboksan A₂, prostaglandin sentez yolağında rol alan siklooksijenazın (prostaglandin sentetaz) ürünüdürler. Aroşidonik asit siklooksijenaz aracılığı ile 2 molekül oksijen ile birleşir ve siklik endoperoksit olan PGG₂'yi oluşturur ki buda bir tür lipid peroksittir. PGG₂ redüklenerek diğer prostaglandinlerin, tromboksan ve prostasiklinlerin oluşumunda anahtar rolü oynayan PGH₂'i oluşturur. Lipid peroksitlerin

normal seviyelerinin siklooksijenaz aktivatörü olarak esansiyel fizyolojik rolleri olduğu görülmektedir. Ancak dolaşımdaki lipid peroksitler, miktarları bazı patolojik durumlarda (preeklampside olduğu gibi) normal düzeylerin üzerine çıktığında ($> 1 \text{ mol /L}$), endotel hücre kaynaklı prostasiklin sentezini, prostasiklin sentetazı inhibe etmek suretiyle inhibe ederler. Tromboksan A_2 sentezi ise lipid peroksitlerden etkilenmemektedir. Neticesinde de preeklampatik bayanlarda tromboksan/prostasiklin oranının arttığı rapor edilmiştir (32,34). Vasküler endotel hücrelerinin bir fonksiyonu, endotel kaynaklı gevşetici faktörleri oluşturmaktır. Fakat bu faktörlerin O_2 tarafından hızla inaktive edildiği görülmüştür. Bu durum endotelyumun vazospazm ve trombozdan korunmasını zayıflatacaktır. Bunların yanı sıra lipid peroksitler preeklampside ulaşılan konsantrasyonlarda, düz kaslarda kasılma yapabilmektedirler (42).



Şekil 1.5.3.1. Siklooksijenaz Enziminin Peroksitlerce Uyarılması Sonucu Oluşan Serbest Radikaller, Tromboksan Prostaglandin I₂ ve LPO'nun Şematik Gösterimi (95).

1.6. PREEKLAMPSİ VE ANTIOKSİDANLAR

Antioksidanlar, okside olabilir bir substratla karşılaştırıldığı zaman anlamlı olarak oksidasyonu önleyen ya da geçiktiren ajanlardır. Bir çok substratın antioksidan gibi davrandığı düşünülür. Antioksidanlar vücutta serbest radikalleri ortadan kaldırarak hücrenin zarar görmesini engellerler .

Fizyolojik olarak aktif bir antioksidanın şu özelliklere sahip olması gerekir;

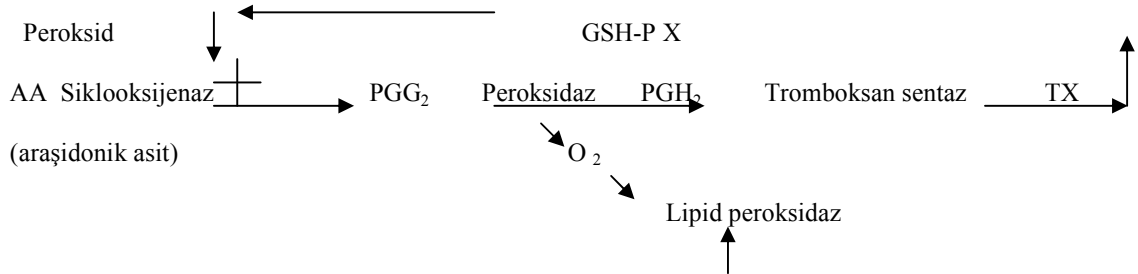
- Vücut kompartmanları için uygun olmalı
- Böbrek tarafından korunmalı
- Toksik durumlara dayanabilmeli
- Dokuların rejenerasyonu için kullanıma uygun olmalı
- Vücutta uygun miktarlarda olmalı
- Çeşitli serbest radikallerle reaksiyona girebilmeli

Gebelerde serbest radikal aktivitesi ve lipid peroksidasyonunda bir artış görülür. Gebelik süresince lipid peroksid seviyelerindeki bu yükseliş trombo-emboli riskini yükseltir (40). Buna paralel olarak antioksidanların plazma seviyelerinde de bir yükseliş olur. Bu da normal bir gebelikte antioksidasyonun önemli olduğunu düşündürür.

Preeklampsia ve normal gebelikte antioksidan aktivitedeki değişme gebe olmayanlara göre serum antioksidan aktivitesi belirgin biçimde artmıştır. Bu artışın serum Cp (katalaz) konsantrasyonundaki artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (40). Bunun yanı sıra kan selenyum düzeyleri düşerken eritrosit ve plazma GSHP_x (glutasyon perosidaz) aktiviteleri gebelik boyunca artmaktadır (5) Gelişen plasentanın artan oksijen ihtiyacı bu aktivitedeki artışın sebebi olarak gösterilmektedir (74). Preeklamptik bayanların net serum antioksidan aktivitelerinde azalma olduğu bulunmuştur (45). Normalde ilerleyen hamilelik ile birlikte artan LP'na karşı antioksidan korunma sistemleri de artmakta ve vücutta bir denge sağlanmaktadır. Preeklampside artan lipid peroksidasyon/antioksidan aktivite oranı, bu dengenin bozulduğunu göstermekte ve bu bozukluğun vasküler endotel hücre hasarından sorumlu olabileceği düşünülmektedir (45).

Yapılan araştırmalarda, gebelerde antioksidan aktivite seviyesi ile prostanglandin seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Antioksidanlar, serbest radikalleri lipid peroksidasyonu oluşumunu kontrol ederek prostaglandin sentezini etkilemektedirler. Preeklampdiklerin plasentalarında antioksidan enzim olan glutatyon peroksidaz aktivitesinin azalması ve hipoksik ortam oluşması lipid peroksidlerin oluşumunu arttırmaktadır. İnsan plasenta eksraktı rat peritonuna enjekte edildiğinde, rat kan ve karaciğerinde lipid peroksidasyonunun yükseldiği görölmüştür. Katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktazın doza bağlı olarak inhibisyonları yükselirken, glutatyon S transferazın da doza bağlı olarak aktivitesi yükselmiştir. Normal gebelikte plasental dokuda, glutatyon peroksidaz, PGH sentazın sikloksijenaz komponentini inhibe eder. Glutatyon peroksidazın trombositlerde de aynı yolla inhibisyonu, lipit peroksidasyonunda tromboksan sentezinde de artışa yol açar (96).

İnsan plasentası lipid peroksid sekrete eder. Sekresyon maternal yüzle plasenta arasında fetal yüzdekinden daha fazladır. Plasentanın doğumdan sonra lipid peroksid seviyeleri azalır. Plasentadan sekrete edilen lipid peroksidler aracılığı ile maternal sirkülasyonda lipid peroksid artışı olduğu kabul edilir. Sirkülasyondaki artan lipid peroksidler antioksidanlar aracılığı ile azaltılır. Antioksidanlar etkilerini lipit peroksidleri lipid peroksidleri inaktive ederek veya oluşumlarını önleyerek gösterirler. Antioksidan sistemdeki bir yetersizlik gebelikte aşırı lipid peroksid artışına yol açabilir (93). Davidge ve arkadaşları (14) yaptıkları çalışmalarında preeklampsi gelişenlerde antioksidan aktivitenin azaldığını bunun da endotelial hasara neden olduğunu belirtmişlerdir.



şekil 1.6.1. GSH-Px'in Tromboksan Sentaz ve Lipid Peroksidasyonu Üzerinde Etkileri.

1.6.1. E Vitamini ve Preeklampside E vitamininde Meydana Gelen Değişiklikler

E vitamini biyolojik sistemler için önemli bir antioksidandır. α - tokoferol biyolojik membranların lipid tabakalarında mevcuttur ve önemli bir yapısal rol oynar. E vitamini hem intrasellüler hem de ekstrasellüler alanda etkili olan antioksidandır. E vitamini buğday, ayçiçeği tohumu, mısır, soya fasülyesi yağlarında bulunur. Pişirme ve dondurma işlemleri sırasında kolayca harabiyete uğramaktadır (46). Antioksidanlar ve hastalıklardan koruyucu etkileri üzerine bir çok çalışma yapılmıştır. E vitamini doğal antioksidanlar içinde etkisi en fazla olan antioksidan olduğu için diğer antioksidanlar ile kombinasyonları üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Preeklampsi gelişmeyen gebelerde yapılan çalışmada kord kanı E vitamini değerlerinin anne kanı Vitamin E değerlerinden daha düşük olduğu gösterilmiştir (22). Bunun nedenin de yeni doğandaki kan lipidlerinin düzeyinin düşük olması ile ilgili olduğu belirtilmiştir. Preeklampsinin profilaksisinde düşük doz aspirin, antihipertansif ilaçlar, Ca, çinko, magnezyum, balık yağı, E vitamini gibi çok sayıda ajanın faydalı etkileri tam olarak gösterilememiştir (47).

Schift ve arkadaşları (80) yaptıkları çalışmada preeklampsi gelişenlerde E vitamini seviyelerini kontrol grubuna göre daha yüksek düzeylerde bulmuşlardır. Bunun nedenin ise mevcut oksidatif hasara reaksiyonel artış ile ilgili olduğu belirtilmiştir. Magdy ve ark.'ları (45) preeklampside antioksidan olan E vitamini seviyelerinde azalma, lipid peroksidasyonunda artış olduğunu belirtmişlerdir. Wang ve ark.'larına (94) göre, normal gebeliklerde E vitamininin lipid peroksidlere ve prostasiklinin T_xA_2 'ye oranı, E vitamininin antioksidan ve prostasiklinlerin vazodilatör etkisini desteklerken, ağır preeklampside lipid peroksid seviyeleri artmış ve E vitamini seviyeleri azalmıştır. Bu dengesizlik artmış T_xA_2 ve azalmış prostasiklin ile ve artmış kan basıncı ile uyumludur. Ancak birçok çalışmada E vitamini seviyelerinde değişiklik saptanmamıştır (14,18,41).

1.6.2. Glutasyon (GSH)

İlk kez 1890 yılında “philothion” olarak adlandırılan glutasyon (gamma-glutamilsisteinilglisin) RH_2 formülü ile gösterilmiştir. Daha sonraları bileşik glutasyon olarak adlandırılarak, glutamat ve sisteinden oluşmuş bir dipeptit olduğu belirtilmiştir. Bugünkü tripeptit yapısı ise 1929 yılında Kendal ve ark. tarafından açıklanmıştır. Tiyol grubu bir bileşik olan GSH, bütün canlı hücrelerinde milimolar (0.5-10 Mm), plazmada ise mikromolar (μM) derişimlerde bulunur. Tripeptit yapısında olan GSH molekülü, gamma-glutamil köprüsü ve sülfidril grubu şeklinde iki kısımdan meydana gelmiştir. Hücre içinde daima belirli miktarlarda bulunan GSH’ın metabolik faaliyetler esnasında cereyan eden DNA ve protein sentezi, hücre taşıma sistemleri ile enzim aktiviteleri ve oluşan oksidatif strese karşı hücrelerin korunması gibi önemli biyolojik olaylarda etkili olduğu bilinmektedir (49).

Glutasyon; glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan, intrasellüler konsantrasyonu daha fazla olan bir tripeptiddir (75). Canlıların yaşayabilmesi için yüksek miktarda redükte glutasyon (GSH) ve düşük miktarda okside glutasyon (GSSG) gereklidir (25) Glutasyon, bazı amino asitlerin hücre içine taşınmasında, biyotransformasyon ile oluşan zehirli maddelerin detoksifikasyonunda görev alırlar (75).

Glutasyon, doku ve hücre içi düzeylerini düzenleyen, γ -glutamilsistein sentetazı, nonallosterik feedback inhibisyon yoluyla kontrol eder. Glutasyon biyosentezinde inhibitör etkili bir bileşik olan bütionin sülfoksimin, γ -glutamil sisteinil sentetaz enzimini inhibe eder. Bir konvulsan ajan olarak bütionin sülfoksimin, glutamin sentetaz inhibitörü olan metionin sülfoksim’in anoloğudur. Metionin sülfoksim, γ -glutamil sistein sentetaz enzimini de inhibe eder. Metionin sülfoksim’in ATP tarafından fosforillenerek enzimin aktif bölgesine irreverzibil olarak bağlanmaktadır. γ -glutamil sentetazı inhibe eden diğer bileşikler arasında S-(n-pentil) homosistein sülfoksimin, γ -metilen-D-glutamat sayılabilir (49).

1.7. PREEKLAMPSİ SONUCU DOKULARDA MEYDANA GELEN HASARLAR

Preeklampsia anne adayının kapiller adı verilen damar bölgelerinde gelişen bir hastalıktır. Kapiller atardamarlarla toplardamarların arasında yer alan ve organlara yaşamsal maddelerin götürüldüğü ve artık maddelerin toplandığı en uçta yer alan ince damarlardır. Bu yüzden preeklampsia vücudun tüm organlarını etkileyebilen bir hastalıktır. Kapiller damarlardan organların etrafında bulunan damar dışı bölgelere anormal sıvı kaçağı olur bu da vücutta şişme ve kilo alma şeklinde kendini gösterir. Böbreklerde kapiller yapılardan damar dışına kaçan albumin böbreklerden süzülerek idrara geçer. Bu durum kendini albüminüri şeklinde gösterir. Kandaki albumin kanın sıvısını damar içinde tutmak için çalışan en önemli maddedir. Bu durum kanda albuminin azalmasına neden olur ve ödem meydana getirir. Uteroplazental ünite (bebeğe besin maddelerini götüren yapıların tümü) kapiller hasardan etkilenen diğer bir organdır ve bebeğe giden besin maddeleri azalınca da uteroplazental yetmezlik adı verilen tablo oluşur. Bu ise bebek için ciddi bir durumdur. Preeklampsinin erken başlaması ve uzun sürmesi durumunda gelişme geriliği meydana gelir. Bebeğe oksijenin az gitmesi bebekte sıkıntıya neden olacaktır. Uteroplazental üniteye basıncın artmış olması plasentanın erken ayrılmasında sebep olabilir. Bu durumda bebeği sıkıntıya, bebeğin rahim içinde ölümüne veya doğduktan sonra ciddi sorunlara sebep olabilir.

Karaciğer özellikle ağır preeklampside etkilenen önemli bir organdır. Hafif karaciğer hasarından, göz aklarında sarılık ortaya çıkmasına, ciddi karaciğer yetmezliği ve buna bağlı olarak ortaya çıkan ölüme kadar gedebilen tablolar oluşabilir.

Beyinde ağır preeklampside etkilenen bir organdır. Hem hipertansiyon hem de beyinde meydana gelen kapiller hasar ve ödem beynin olaydan etkilenmesine katkıda bulunur. Eklampsia gelişmesi beynin olaydan etkilendiğinin kesin göstergesidir. Eklampsia geliştiği andan itibaren anne adayının hayati tehlikesi önemli derecede artar.

Beynin etkilenmesi her zaman eklampsi gelişmesine neden olmaz. Hafif bilinç bulanıklığından, beyin ödemi (beyin dokusunda sıvı toplanması), koma ve ölüme kadar gidebilen değişik şiddette durumlar ortaya çıkabilir. Beynin görmeden sorumlu bölgesinin etkilenmesi sonucu geçici körlükler oluşabilir.

Kapiller hasardan kan ve pıhtılaşma sistemide zarar görebilir. Trombositler hasarın olduğu kapiller bölgelerinde parçalandıklarında trombositlerin sayısında azalma ve bu durum ciddi kanamaların oluşmasına neden olabilir. Kandaki pıhtılaşma faktörlerinin gereksiz yere harcanması, karaciğerde pıhtılaşma faktörlerinin az üretilmesi ve trombosit sayısının azalması yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC=disseminated intravaskular coagulation) oluşur. Bu çok ender rastlanan ve ölüme sonuçlanabilen bir durum olabilir (97).

1.8. GEBELİKTE KREATİNİN, ÜRE ve PROTEİN

Gebelik böbrek ve üriner sistemde anatomik ve fizyolojik değişikliklere yol açar (9). Anatomik değişiklikler düz kaslarda progesteronun etkisi ile ortaya çıkan gevşemedir. Bu ureterde, kalikslerde ve renal pelviste dilatasyona neden olur. Aynı zamanda fizyolojik bazı değişiklikler de vardır. Glomeruler filtrasyon hızı gebelik boyunca % 50 artmıştır (150ml/dak), ortalama kreatinin 0.5 mg/dl'dir. Gebe bir kadında serum kreatininin 0,8 mg/dl ve kan üre düzeyi 13 mg/dl'nin üzerinde olması böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesini gerektirir (15).

Kreatinin düzeyi kas metabolizması ile yakından alakalı bir değerdir. İlerlemiş böbrek fonksiyon hastalıklarında kreatin miktarı iki katına çıkabilir. Bu tür durumlarda 24 saat biriktirilen idrarda yapılan kreatinin klirens hesaplamaları renal fonksiyonlar hakkında bize bilgi verilebilir. Ancak kreatinin miktarının yüksek olması sadece böbrek fonksiyon bozukluklarında ortaya çıkmaz. Ağır spor yapan sporcularda kas metabolizmasının hızlı olması nedeniyle kreatinin düzeyi de yüksek çıkabilir. Serum kreatinin denilen ve kanda bakılan kreatinin miktarı genel anlamda gebelikteki renal fonksiyonun ne durumda

olduğu hakkında bilgi verir. Yapılışı ve tam kan tetkiki ile birlikte istenilmesi genel bir değerlendirme açısından oldukça pratiktir.

İdrarda protein varlığı gebelikte dikkat edilmesi gereken bir diğer durumdur. Çok su içen yada idrara sık çıkan dilüe olmuş idrarda protein değerleri şaşırtıcı boyutta az çıkabilir. Bu nedenle idrarda protein miktarı taini genellikle 24 saat idrar toplanarak yapılır. Gebelik boyunca 200-300 mg/24 saatlik proteinüri normaldir. 500 mg/24 saat in üzeri patolojik kabul edilmelidir. Gebelikte idrarda protein bakılmasının nedeni preeklampsi bulgusunun olup olmadığına tanı konulmasını sağlamaktır. Gebelikte yüksek tansiyonla birlikte idrarda protein bulunması böbreklerin yükünün gebeliğe bağlı artması ve böbreklerin hasara uğramış olabileceği düşüncesini akla getirmiştir.

Üre, normalde vücuttan proteinli gıdaların kullanılması ve parçalanması sonrasında oluşan ve atılması gereken zararlı maddeler arasındadır. Bu madde böbrekler tarafından süzülerek idrarla dışarı atılır. Normal koşullarda 100 ml. kanda 50 mg'dan daha az bulunması gerekir. Eğer böbrekler bu maddeyi yeterince uzaklaştıramıyorsa kanda birikmeye başlar. Bunun yükselmesi, vücut için toksik etki yaratır, aşırı yükseldiğinde ölüme neden olur. Ürenin zarar vermesi, başka birçok etkene de bağlı olduğu için hangi düzeyden daha fazla olduğunda hayati riske neden olacağını önceden belirlemek mümkün değildir. Ürenin yükselmesinde temel etken böbreğin süzmesi olmakla beraber, süzme oranını etkileyen birçok mekanizma da bulunur. Örneğin, bir kişide ileri düzeyde sıvı kaybı varsa, böbrekler bu maddeyi eritmek ve idrar halinde atmak için yeterli sıvı bulamayacağı için atılım azalır ve üre yükselebilir. Eğer doku ezilmeleri gibi nedenlerle böbreğin süzme yeteneğinin üstünde üre üretimi olursa o zaman da kanda üre artışı ve böbrek hasarı görülebilir. Böbreğin glomerül adı verilen süzme birimleri çeşitli nedenlerle hasarlanırsa süzme kapasitesi de azalmış olacaktır. Bu durumda, üre üretimi normal düzeyde bile olsa, atılım azalacağı için kanda birikme olacaktır. Böbreğin hasarlanmasına yol açan birçok neden mevcuttur. Bazen sorun böbrekten sonraki idrar kanallarındadır. Böbrekle mesane arasında ureterler, mesane, prostat ve dış idrar yolu (üretra) gibi organlarda, idrar boşaltımını engelleyen taş, iltihaba bağlı büzüşme, tümör

veya benzeri bir oluşum olursa idrar atılması engelleneceği için kanda üre yükselmesi görülür. Tedavisi, öncelikle nedenin araştırılmasına bağlıdır. Eğer neden tedavi ile ortadan kaldırılması mümkün bir sorun ise, bunun ortadan kaldırılmasıyla üre yükselmesi de düzelecektir. Gebelik durumunda da böbreklerin yükü artacağından üre miktarının genellikle böbrek fonksiyonlarının bozulması sonucu artacağını söyleyebiliriz (97).

1.9. PREEKLAMPSİLİ VE HİPERTANSİYONLU GEBELERDE KULLANILAN İLAÇLAR

Hafif ve zorunlu geçen bir hipertonde kan basıncının düşmesine neden olan madde (Antihypertensif) ile terapi tartışılmazdır. Rastgele yapılan deneme sonuçlarına göre kan basıncının düşmesine neden olan antihypertensif tedavisi ile gebelikteki pıhtı oluşumundan dolayı yüksek tansiyon (p-fropf-preeklampsia) riskini azalttığı ve doğumu kolaylaştırdığı gösterilmektedir (76). Tedaviye gebeliğin ilk yarısında başlanabilir. Hamilelikte hafif geçen bir hipertontinin fetus üzerinde istenmeyen bir sonuca neden olmaması için antihypertansif ile terapi önerilmemektedir. Aynı zamanda, antihypertansif kullanımının gebeliği uzattığı da ileri sürülmektedir (39,68). Antihypertansif ilaç ile tedaviye hamileliğin ilk yarısında başlanabilir ve artan kan basıncı değerleri ile ileriki bir zamanda yine kullanılabilir.

α -metil-dopa, Labetalol, Nifedipin gibi bazı antihypertansif ilaçların hamilelikteki kullanımı ve yan etkileri Tablo 1.8.1'de gösterilmiştir. Sempatolitik Clonidin ve α_1 -Blocker Prazosin fetus ve yeni doğan üzerinde negatif bir etki olmadan kullanılmıştır. Her iki madde de sadece özel durumlarda; örneğin zor geçen ayarlanabilir hipertonde uygulanmalıdır.

Tablo 1.8.1. Hamilelik ve kronik hipertonde antihipertansif kullanımı

Madde	Doz	Yan etki/ etkileşim
α -metildopa	1-4 g / gün	hemolitik anemi / hepatopati
Labetalol	0,2 – 1,6 g / gün	baş ağrısı, hepatopati
Nifedipin	40 – 80 mg / gün	magnezyumlu baş ağrısı: hipotoni ve nöro muskular abluka

Zor geçen gebelikten dolayı yüksek tansiyonda kan basıncı annenin beyin kanamasını önlemek için düşürülmelidir. Fetüs için antihipertansif bir terapi şarttır. Ani kan basıncı düşüşü fetüste tehlikeli bir duruma yol açabilir. Ani ve kontrollü kan basıncı düşüşü için öncelikle Dihidrazin, Labetalol ve Nifedipin kullanılır (Tablo 1.8.2.).

Tablo 1.8.2. Kan basıncının ani düşürülmesi

Antihypertensiva	Dozaj	Yan etki
Dihidralazin	Hap: 5 mg i.v. Sürekli: saatte 20 – 80 mg i.v.	Baş ağrısı Yıkım birikimi: 20 -30dk sonra tekrarlanmalı
Labetalol	Hap: yavaşça 20 mg i.v. Sürekli: 20 -160 mg/h	
Nifedipin	10 mg p.o.	Baş ağrısı Yıkım birikimi: 10dk sonra
tekrarlanmalı		Sublingual uygulamada hipertoni

Diazoxid, Natriyumnitroprussid ve Nitrogliserin gibi ilaçlar sadece ani ve belirgin kan basıncı düşmesi istenen zor, terapiye ihtiyaç duyulan hipertonde tıbbi gözetim altında verilebilir. Natriyumnitroprussitin fetüste siyanat zehirlenmesine, Nitrogliserinin ise methemoglobin anemisine yol açtığı bilinmektedir.

1.9.1. Diüretikler

Diüretikler sadece kalp yetmezliği ve akciğer ödemi durumlarında verilmektedir. Oluşması muhtemel bir oligüri çoğu zaman yeterli bir hacim yedeği ve 20 g Mannitol karıştırılması ile düzeltilebilir. Sürekli bir oligüri zorunlu olarak gebeliği sonlandırır.

1.9.2. Tokoliz

Betamimetika Tokoliz gebelikten dolayı yüksek tansiyonda kullanıma uygun değildir. Betamimetika gebelikten dolayı yüksek tansiyonda glukokortikoidlerle beraber uygulandığında kalp yetmezliği ve akciğer ödeme neden olurlar. Bağımsız olarak hipertansif gebeliklerde hastalıklarında hangi ilaçların kullanılabileceği tartışma konusudur. Tablo 1.8.2.1.'de uygun hipertansif için gerekli şartlar verilmektedir.

Tablo 1.8.2.1. Gebelikte istenen antihipertansif etkileri

1. Uterusa etkisi
 - uterus tonusunu yükseltmemeli
 - Tokolitik ile negatif etkileşmemeli
2. utero plasenta dolaşımına etkisi
 - ekstrem perifer va izodilasyonun olmamalı (steal – etkisi)
3. plasenta kanalı ile çocuğa etkisi
 - teratojen etkisi olmamalı, fetal gelişimi etkilememeli
 - yeni doğmuş post natuma negatif etkisi olmamalı

Gebelikteki tansiyonun uzun süreli tedavisi için tercihen oral antihipertansifler kullanılır.

1.9.3. α -Metil-Dopa

Kronik hipertonide uzun süreli oral bir antihipertansif ilaç olarak ilk kez α -metil-dopa kullanılmıştır ve 3 x 125 mg'dan 3 x 500 mg/gün'e kadar verilebilmektedir. Günlük 1500 mg ile yeterli bir kan basıncı düşüşü sağlanamaz ise çocuğa yan etkisi (Mekoniyumileus tehlikesi, Lathargi) dihidralazin (Doz: 2 – 3 x 50 mg/gün) olabileceği

de göz önünde bulundurulmalıdır. Annede olabilecek tipik ve nadir yan etkiler; sedasyon, depresyon, Na-su tutması ayrıca otoimmün reaksiyonlara sebep olmasındır.

24 saat orta kullanım talimatı ile kullanılmış ilacın fetal hemodinamiğe negatif bir etki yaratmadığı bildirilmiştir (51). Bundan başka α -metil-dopa kan basıncı düşüşünün yanı sıra göbek bağı ve plasenta vasküler direncin azalmasında etkilemektedir. Yeni doğanlarda nadir durumlarda hipertoni, hipoglikemi, azalmış baş çevresi ve parkinson benzeri titremeler gözleendiği, bununla birlikte çocuk doğum ağırlığını etkilemediği bildirilmiştir. Ne yeni doğmuş periyotta ne de 7. yaşa kadar sakıncalı bir etki gözlenmediği tespit edilmiştir (9). 4 - 6 saatte etki etmesi sebebiyle α -metil-dopa zor geçen preeklampsinin akut tedavisinde kullanılamamaktadır (51).

1.9.4. Kardiyoselektif Betablocker

Anne ve çocuğa yan etkilerinin bilinmesi yüzünden artık selektif olmayan Propanolol gibi Betablockerler kullanılmamalıdır. Çocuğa bu tür ilaçların etkileri ile ilgili bilgilerin yetersizliği (77) ve ilk kullanımındaki olumsuz etkileri (kalp zaman volümünü azaltması) bilinmekle birlikte, hipertensif gebelik hastalıklarında Metopolol (örneğin Beloc) ve Atenolol (örneğin Tenormin) ile iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir; ayrıca gebelik öncesi mevcut olan kronik hipertoni için kullanılabilceği de bildirilmektedir (52).

Atenolol, Metopolol ve Oksprenolol ile yapılan çalışmalarda neonatal ölümler, doğum ağırlığında değişiklik ve hipoglisemi frekansı değişmediği gösterilmiştir. Redman (63) çalışmasında, betablockerlerin büyüme üzerine negatif etkilerine dikkat çekerek gebelikte uzun süre kullanımını tavsiye etmemektedir. Diğer taraftan kardoselektif Betablocker kullanımı bazı ülkelerde kullanışlı olarak değerlendirilmektedir (21,29). β -blokerlerin yeni doğanda bradikardi ve hipertoniye neden olmaması için doğumdan 1 – 2 gün önce kesilmesi tavsiye edilir (21). Çoğu zaman tedavi edilmesi gereken sürekli yüksek hipertonide ve tahmin edilemeyen doğum zamanından dolayı ilacın kullanımını

bırakmak pek mümkün olmamaktadır. Bu nedenle önlem olarak yeni doğan çocuk 48 – 72 saat göz altında tutulmalıdır.

Uzun süre β - bloker kullanan annelerinin 1500 gr altındaki çocuklarında diğer çocuklara göre hipertansiyon hastası olma riski belirgin derecede yüksek iken, doğan bebeklerde mortalite oranıda artmaktadır. Unutulmamalıdır ki β - blokerlerin kalp yetmezliğinde, astım bronşitte kullanımı uygun görülmemektedir.

1.9.5. Dihidralazin

Kullanılması daha az tavsiye edilen Dihidralazin (Nepresol), direk arteriyol kasını etkileyerek perifer direnci azaltır ve renal dolaşımının artmasıyla refleks olarak kalp zaman volümünü arttırır. Dihidralazinin oral olarak verilmesiyle hemen reabsorbe olur ve 6 – 8 saat etkili olur. Bu farmakolojik özelliklerinin yanı sıra baş ağrısı, çarpıntı, baş dönmesi, kızarıklık ve ekstremitelerde parestesi gibi yan etkilerden ve tehlikeli bir hipertoniye yol açabilmesinden dolayı kullanılmaz. Dihidralazin rahim içi ölümlere ve neonatal komplikasyonlara yol açması nedeniyle diğer antihipertensiflere göre daha kötü bir antihipertansif olduğu düşünülür (20).

1.9.6. Diğer Oral Antihipertensifler

Kan basıncını düşüren, postsinaptik alfa-1-adrenerjik anatagonisti olarak Urapidil (Ebrantil) kalp zaman volümünü ve beyin kan dolaşımını etkilemeyen bir antihipertansif olarak kullanılabilir. Refleks taşikardi ve baş ağrılarının olmaması nedeniyle dihidralazinden daha kullanışlıdır. Uzun süreli tedavilerde iyi sonuç verir ve 24 saatlik bir kan basıncı düşmesine yardımcı olur. Buna karşın uzun süre kullanımının yarattığı sonuçlar ve diğer antihipertensifler ile etkileşimleri hala bilinmemektedir (79).

Resepinin, çocukta burundan solumayı zorlaştırması ve; Clonidininde başlangıçta kan basıncını aşırı düşürmesi ve sonradan hastaları daha zor duruma sokabilmesinden dolayı kullanılmaları tavsiye edilmez.

Fetal hipertoni ve yeni doğanda böbrek yetmezliği yapmasından dolayı ACE-blokerleri kullanılmaz. Buna karşın ACE-blokerleri ile de yapılmış başarılı tedaviler mevcuttur (82).

1.9.6.1. Glukokortikoid

Liggins ve Howie (43), glukokortikoid ile tedavide başarı insidansının yüksek olduğunu ve hiçbir istenmeyen etkinin tespit edilemediğini bildirmiştir. Glukokortikoidlerin intramusküler olarak, örneğin β -metason 2x12 mg ya da Deksametason 2x10 mg 24 saat ara ile verilmesi gerekmektedir. Kalsiyum, düşük doz aspirin ve magnezyum sülfat ile preeklampsinin önlenmesinde umut verici sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir (48).

1.9.6.2. Magnezyumsülfat

Yükselmiş serebral kramp durumunda eklampitik krizde magnezyumsülfat ile tedavi uzun zamandır kullanılmaktadır. Magnezyumsülfat başlangıçta intravenöz solüsyon olarak verilmektedir.

Magnezyumsülfat terapisi

- Solüsyon 500ml NaCl'de çözülmüş 4g MgSO₄
- Terapi: saatte 1 – 2 g MgSO₄

Terapatik alanda magnezyumsülfat anne ve fetus için tehlike arz etmez. Annede nadiren baş ağrısı ve nöro-oftalmolojik yan etkiler (diplopi, pitoz, yavaşlamış gözbebeği refleksi) ortaya çıkar. Önemle dikkat edilmesi gereken husus kalsiyum antagonistleri etkileşimidir, çünkü kaslarda şiddetli hipertoniye ve müküler kilitlenmeye neden olur.

Magnezyumun terapatik plazma düzeyi değeri 2 – 3 mmol/l'tir. 5 mmol/l'ten fazla değerlerde tendon refleksi azalması ve nefes düzensizliği oluşur. 7 mmol/l'ten fazla değerlerde kalp atış dengesizliği, nefes felci ve kalp durmasına neden olur. Aşırı dozdaki tehlike kısıtlı böbrek fonksiyonunda oluyor, çünkü magnezyum çoğunlukla böbrekler sayesinde atılır. Plazmadaki magnezyum değerinin belirlenmesi zaman harcıyıcı ve çoğu yerde imkansızdır. Rutin için idrar, tendon refleksi ve nefes frekansının ölçülmesi yeterlidir (Tablo 1.8.6.2.2.).

Magnezyum takviyesi şu durumlarda azaltılmalı ya da durdurulmalıdır:

- İdrarın 4 saatlik aralarında 100 ml aşağı düşmesi
- Tendon refleksi gösterilemezse
- Dakikada 12 nefes frekansında

Magnezyum zehirlenmesinde antidot olarak 1 gr kalsiyumglukonat intravenöz olarak yavaşça verilmelidir.

Standley ve ark. (81) Hipertansif gebelerin hipomagnezemili olduklarını ve eklampsiyalı gebelerin hipomagnezemi gelişmesine daha eğilimli olduğunu bildirmiştir. Hipomagnezeminin gebelik öncesi oluşan hipertansiyonda geliştiği ve bunun da gebelikteki yüksek tansiyona neden olabileceği belirtilmektedir (65).

1.9.6.3. Kalsiyum eklenmesi

Gebeliğe bağlı hipertansiyonu ve preeklampsiyi önlemek için kalsiyum verilmesi plasebo ile karşılaştırınca preeklampsiya riskini azalttığı bildirilmiştir.

Kalsiyum verilmesinin 2500g ağırlığın altında bebek doğması riskini azalttığını sistolik ve diyastolik kan basıncı düşüşünü sağladığı bildirilmekle birlikte anne ve fetal morbidite üzerine pozitif etkisi hala doğrulanmamıştır (2).

Teorik olarak kalsiyumun yetersiz alınması sonucu paratiroid hormonunun dengeleyici olarak Ca düzeyini yükseltmekle birlikte, düz kas kasılmalarını arttırması ve hipertansiyona yol açması gibi sonuçlar oluşturması nedeniyle araştırmacılar (2,78) kalsiyum takviyesinin preeklamsi vakalarını düşürebileceğini önermektedirler.

Hipokalseminin angiotensin II' ye duyarlılığı arttırdığı ve kalsiyum takviyesi almış preeklamsili deneklerde D vitamini seviyelerini düşüren çeşitli sonuçlar elde edilmiştir (76).

Yapılan bir çalışmada (73), düşük kalsiyum alımının olduğu popülasyonlardan seçilmiş hamile kadınlara uygulanan kalsiyum takviyesinin preeklamsi frekansında belirli azalma sağlamamakla birlikte, eklampsi ve şiddetli gebelik hipertansiyonu oluşumunda Ca verilen grupta kontrol grubuna kıyasla belirli bir düşüş gözlemlenmiştir. Kalsiyum takviyesi alan grupta, aynı zamanda anneden kaynaklanan ölümlerde de azalma gözlemlenmiştir (73,89).

1.9.6.4. Aspirin

Hastalığın başlangıç evrelerinden elde edilen kanıtlar, yaygın endotel fonksiyon bozukluğu ve trombosit rahatsızlıklarının preeklamtik sendromdan sorumlu olabileceği şüphesini kuvvetlendirmektedir. Birçok araştırmacı düşük doz aspirinin preeklamsiyi önlemede kullanılabileceği olasılığını araştırmaktadırlar. Düşük doz aspirinin angiotensin II ye duyarlı hamile kadınlarda, tromboxan A2 sentezini engelleyerek trombosit kümelenmelerini önlediği, yağların perokside dönüşümlerini engellediği ve tedaviye yanıt vermeyen damarların tedavisine için katkıda bulunduğu bildirilmektedir (73).

1994'de CLASP çalışmalarında (Collaborative Low Dose Aspirin Study in Pregnancy-hamilelikte düşük doz aspirin kullanımının ortak çalışması), rasgele seçilmiş 9364 hamile kadın üzerinde yapılan plasebo kontrollü olası araştırmada yüksek preeklamsi ve yavru büyümesinde yavaşlama riski taşıyan kadınlara düşük dozda rutin olarak verilen

aspirinin hastalıktan koruyucu veya hastalığın iyileşmesinde düzenleyici rolü olduğu fikrini desteklememiştir. Buna rağmen CLASP grubu hamile kadınlara şiddetli preeklamsinin başlangıç döneminde risk taşıyan alt guruba düşük dozda aspirin kullanmanın yararlı olabileceğini bildirmişlerdir. Birçok merkez tarafından finanse edilen 1996'da ECPA (Estudo Colaborativo para Provencao da Pre-eclampsia com Aspirina hamilelikte düşük doz aspirin kullanımının ortak çalışması) tarafından yürütülen çalışmada spesifik olarak yüksek preeklampsi riski taşıyan hamilelerde aspirinin etkileri incelenmiştir (37). Çalışma yüksek risk taşıyan kadınlarda preeklampsi sıklığında azalmayı göstermekte başarısız olmuştur. Doğum yapmamış 600 sağlıklı kadında, yapılan diğer bir çalışmada aspirin kullanımı ile hamilelik kayıplarında olduğu kadar preeklampsi meydana gelme olasılığında kayda değer bir azalma olduğu gösterilmiştir (27). Rasgele düzenlenmiş deneylerin (6,23) analiz sonuçları, ölü doğumlar ve ilk birkaç haftada ölen bebeklerin olduğu hastalık koşullarında bile düşük doz aspirin kullanımının preeklampsi gelişim riskini önemli derecede azalttığı bulunmuştur. Aynı zamanda son çalışmalar (86) normal tansiyonlu hamile kadınlarda 12-14. haftalarda verilmeye başlanan aspirinin preeklampsi ve gebelik hipertansiyonunu 37 haftadan önce düşürdüğünü göstermiştir. Bütün deneylerdeki ortak fikir düşük dozda (<81mg/gün) verilen aspirin hamilelikte güvenlidir ve anne karnında aspirine maruz kalmış 2 yaşındaki çocuklarda yapılan takip çalışmaları ile bu fikir desteklenmiştir. Aspirinin faydalarıyla alakalı birbirinden farklı sonuçlar hastalığın birden çok faktöre sahip olması ve hala anlaşılammış etiyojisi nedeniyle olabileceği fikrini kuvvetlendirmektedir (33).

1.10. TEDAVİNİN UYGUN OLDUĞU DURUMLAR

Kronik hipertansiyonlu hamile kadınlarda ilaç tedavisine başlanıp başlanmayacağı hala tartışma konusudur. Çoğu uzman hipertansiyonlu ve Diastolik kan basıncı <100mmHg olan hastalarda ilaç kullanımına karşı öğütler verilmektedir. Çünkü kan basıncı azalması anne için faydalı olabilir. Üstelik ilaç tedavisi fetal gelişimi tehlikeye sokabilir (1,78). Hastanın ilaç terapisine ihtiyacını değerlendirmek için ilave bazı faktörler

değerlendirilmektedir. Bunlar, hedef organ hasarı riski ve daha önceden kardiovasküler hastalık geçirip geçirmediği gibi niteliklerdir. Buna rağmen, böbrek rahatsızlığı gibi organ hasarı kanıtları bulunduran, damar hastalığı, şeker hastalığı veya toplardamar fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda görülen yüksek tansiyonun tedavi edilmemesi düşünülemez (36). Yapılan çalışmalar (36) bu kadınlarda iyi huylu ve tolare edilebilir hipertansiyonun tedavisinin ileride gelişebilecek kardiyovasküler komplikasyonları azaltabileceğini göstermektedir. Bu kadınların sistolik kan basıncı değeri < 140 ve diastolik kan basıncı değeri < 90 'ın altında tutulması gerekmektedir. Bunlar organ hasarı olmayan ve sistolik kan basıncı 140–150 arasında diastolik kan basıncı 90–100 arasında tutulması gereken kronik hipertansiyonlu hastalara benzemez.

Organ hasarı bilinmeyen ve uzun süredir hipertansiyonu olan veya kontrol edilemeyen hipertansiyon geçmişine sahip hastaların tedavileri planlanmadan önce toplardamar hipertropisi, retinopati ve böbrek yaralanması gibi bulgularının varlığı değerlendirilmelidir (64). Doğum aşamasına gelindiğinde hastalar gebeliğin 37. haftasında kan basıncında yükselme, kısıtlı fetal büyümeyi gösteren ultrason kanıtları veya üst üste gelişen preeklamsi gösteriyorlarsa hastaneye yatırılarak doğum gerçekleştirilmelidir. Düzenli kontrol edilen, herhangi bir komplikasyon gelişmemiş, kronik hipertansiyonlu hastaların hamilelikleri 40. Haftaya kadar taşınmalıdır (36).

1.11. KAÇINILMASI GEREKEN İLAÇLAR

Gebelerde sartan ve anjiyotensin II antagonistleri hipertansiyon tedavisinde kullanıldığında 5 fetal veya neonatal ölüm gözleendiği bildirilmiştir (59). Bir araştırmada telmisartan tedavisi sonucu renal bozukluğa rastlandığı bildirilmiş ve bu tür ilaçlardan kaçınılması gerekliliği vurgulanmıştır. 2. ya da 3. Trimesterde tedavi maksadıyla kullanılan anjiyotensin konverting enzim inhibitörünün fetal ölüme ve renal problemlere neden olduğu bildirilmiştir (59).

1.12. ANNEDE GÖRÜLEN UZUN SÜRELİ ETKİLER

Bebeğin doğumunu izleyen ilk birkaç gün içinde kan basıncının normale dönmesiyle preeklamsinin annede hiçbir kalıcı etki bırakmadan sonlandığı düşünülmekteydi. Son zamanlarda preeklamsi geçmişine sahip kadınların diğer hamile kadınlara oranla ileriki yaşamlarında daha fazla kardiyovasküler komplikasyon riski geliştirdikleri tespit edilmiştir. Doppler ultrasonu ile normal gebeler ile karşılaştırıldığında preeklamsi geçmişine sahip kadınların mikrodamar sistemindeki fonksiyon bozukluklarına daha fazla rastlandığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, preeklamsinin koroner arter hastalıkları için bağımsız olarak risk oluşturan bir faktör olduğu bildirilmiştir (98). Preeklematik hastaların beyнинin parieto-occipital loblarında genellikle yüksek kan basıncında ortaya çıkan kanama ve pıhtı gibi küçük lezyonlar bulunmuştur. Neyse ki lezyonlardan çoğu tolare edilebilir; ancak bazıları kalıcı olabilmektedir. Hastalık döneminde karaciğerinde akut yaralar görülen preeklamsi hastalarının, karaciğer kapsülünde veya karaciğer subkapsülünde meydana gelen yırtılmalar sonucu hematomlar oluşsa bile, karaciğerlerinde uzun süreli hasara rastlanmamıştır (98).

2. MATERYAL VE METOD

2.1. MATERYAL

Bu çalışma Ağustos 2007-Şubat 2008 tarihleri arasında Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Doğum ve Kadın Sağlığı Hastanesine başvuran 20 preeklampsili, 20 gebeliğe bağlı hipertansiyonlu ve 20 normotensif sağlıklı gebe üzerinde yapıldı. Gruplar oluşturulurken kullanılan hastalar 25-36 yaş arasında ve gebeliğin 28-38 haftası içinde bulunan gebelerden seçildi.

Gruplar oluşturulurken, preeklampsi ve hipertansiyon tanısı için şu kriterler kullanıldı :
Preeklampsi için;

- En az 6 saat arayla iki kez ölçülen kan basıncının 140/90 mmHg veya üzerinde olması
- 24 saatlik idrarda 300 mg veya üzerinde yada rastgele alınmış bir idrar numunesinde yarı kantitatif reaksiyonda 2+ şiddetinde proteinüri olması.
- Mevcut ödemin olması (+),
- 24 saatlik idrarın 400 ml'nin üzerinde olması,

Hipertansiyon için;

- En az 6 saat arayla iki kez ölçülen kan basıncının 140/90 mmHg veya üzerinde olması
- Mevcut ödemin olmaması (-)
- 24 saatlik idrarın 400 ml'nin üzerinde olması,
- Tansiyonun sadece gebeliğe bağlı yükselmesi.

Kontrol Grubu; Yüksek kan basıncı belirtisi olmayan normotensif ve komplikasyonsuz gebeliği olan normal gebeleri kapsamaktaydı.

2.1.1. Çalışmada Kullanılan Aletler

- Spektrofotometre (Tecan Spectre III, A 5082, Uniequip, Austria)
- Vorteks (Velp Scientifica, ZX³, Italy)
- Santrifüj (Helius, Germany)
- Çalkalayıcı (Heidolph promax 2020, Germany)
- Hassas terazi (Precisa, 205A SCS, Switzerland)
- PH metre (Orion, 420 A, USA)
- Manyetik karıştırıcı (Nüve, MK 318, Türkiye)
- Derin dondurucu (Arçelik, 2560, Türkiye)
- Buzdolabı (Arçelik, Türkiye)
- Ayarlanabilir otomatik pipetler (0,5-10 µl, 10-100 µl, 100-1000 µl, Ependorf, Varipette 4710, Germany)
- Isısı ayarlanabilir su banyosu (Clifton, England)
- BC-3000 Plus 19 parametre mindray hemogram cihazı (şafak medikal)
- Toshiba accute marka biyokimya cihazı

2.1.2. Çalışmada Kullanılan Sarf Malzemeleri

- Etanol (Merck)
- TBA (Sigma)
- TCA (Merck)
- DTNB (Sigma)
- Perchloric acid %60 (Merck)
- Trisma (Merck)
- K₂HPO₄ (Merck)
- KH₂PO₄ (Merck)
- KCl (Merck)
- NaOH (Merck)
- Na₂HPO₄ (Merck)

- 1,5 ml'lik ependorf mikro santrifüj tüpleri
- Otomatik pipet uçları
- 10 ml'lik cam ve polyetilen santrifüj tüpleri
- FeCl (Sigma)
- Bathophenontrolin (Sigma)
- KOH (Sigma)
- Hexan(Sigma)
- L-Askorbic Acid (Sigma)

2.1.3. Çalışmada Kullanılan Çözeltiler

2.1.3.1. GSH Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

2.1.3.1.1. Trisma

- 48,46 gr Trisma
- 1000 ml distile suda çözünür
- pH HCl ile 8,9' a ayarlanır

2.1.3.1.2. TBA

- 0,67 gr TBA
- 60 ml % 10'luk perklorik asitte çözünür
- 100 ml distile su ile tamamlanır
- 4 °C' de saklanır

2.1.3.1.3. % 10' luk TCA Çözeltisi

- 10 mg TCA
- Distile su ile 100 ml' ye tamamlanır.

2.1.3.1.4. DTNB Çözeltisi

- 0,099 gr DTNB
- 25 ml absolut metanolde çözünür ve koyu renkli şişede dolapta saklanır

2.1.3.2. MDA Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler**2.1.3.2.1. TBA**

- 0,67 gr TBA
- 60 ml % 10'luk perklorük asitte çözünür
- 100 ml distile su ile tamamlanır
- 4 °C' de saklanır

2.1.3.2.2. % 10' luk TCA Çözeltisi

- 10 mg TCA distile su ile 100 ml' ye tamamlanır.

2.1.3.2.3. Renk Ayracı

- 3 kısım TCA + 1 kısım TBA

2.1.3.2.4. Kör Olarak

- Serum fizyolojik (%0,9 NaCl)

2.1.3.3. E Vitamini Ölçümü İçin Kullanılan Çözeltiler**2.1.3.3.1. Askorbik Asit Çözeltisi**

- 1 gr L-Askorbik asit Ethanol içinde 100 ml'ye tamamlanır.

2.1.3.3.2. KOH Çözeltisi

- 50 gr KOH distile su ile 100 ml'ye tamamlanır.

2.1.3.3.3. Bathophenontrolin

- 50 mg Bathophenontrolin Ethanol içinde 100 ml'ye tamamlanır

2.1.3.3.4. Ferriklorid

- 30 mg Ethanol içinde 100 ml'ye tamamlanır

2.1.3.3.5. Fosforik asit

- 0.7 ml fosforik asit Ethanol içinde 100 ml'ye tamamlanır

2.2. METOD

Uygulanan metodların rutin hale getirilmesi için araştırmaya başlamadan önce gerekli ön çalışmalar yapıldı. Araştırmadan daha iyi sonuçların alınması amacıyla en duyarlı metodların kullanılmasına çalışıldı. Hemolizat hazırlanması metodlarda belirtildiği şekilde yapıldı.

2.2.1. Uygulanan Genel Metod

Bu araştırma üç grup üzerinde yürütölmüş ve gruplar Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Doğum ve Kadın Sağlığı Hastanesine başvuran hastalar arasından seçilerek oluşturulmuştur. Çalışmada kullanılan gruplar;

Kontrol Grubu: 20 normotensif gebeden,

I. Grup: Preeklampitik gebelerden,

II. Grup: Gebeliğe bağlı hipertansiyonlu gebelerden oluşturuldu.

Preeklampsia ve hipertansiyon hastalarına tedavi amacı ile α -Metildopa (Alfamet 250 mgr \times 30 tb günlük 2 \times 1, Ulagay ilaç Sanayi Türk A.ř.) ve Vitamin E (Elevit 15 mgr \times 60 tb günlük 1 \times 1, Bayer ilaç sanayi) verilerek tedavi edildi. Preeklampsia ve yüksek tansiyon şüphesiyle hastane aciline başvuran ve teşhis konulan hastalardan ilk kan örnekleri alındıktan sonra, aynı hastalardan yüksek tansiyon tedavisi ve vitamin E takviyesi yapılp tedaviden 6 hafta sonra ikinci defa kan örnekleri alındı. Alınan numuneler gerekli analizler için metodlarda belirtildiği şekilde değerlendirildi.

2.2.2. Kan Örneklerinin Alınması

Bu çalışma için preeklampitik, gebeliğe bağlı tansiyonu yükselen gebeler ve sağlıklı gebelerin ön kol venlerinden 5 ml heparinize kan örneği alınıp 15 dk oda ısısında bekledikten sonra 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildi ve plazmaları ayrılıp numuneler MDA analizleri yapılıncaya kadar -20°C'de saklandı. GSH ve E vitamini

düzeylerinin belirlenmesi için hemolizat hazırlamak maksadıyla kalan kan %9 NaCl ile 3 kez yıkandı. Hazırlanan eritrosit paketinden 100µl alınarak 900 µl distile suyla hemolizat hazırlandı ve analizler yapılncaya kadar -20°C’de saklandı.

2.2.3. Plazmada Lipit Peroksidasyonu (MDA) Tayini

Plazmada lipit peroksidasyonu (MDA) belirlemek için Placer ve ark.’nın (62) tanımladığı spektrofotometrik yöntem kullanıldı.

2.2.3.1. Prensip

Plazma lipid peroksidasyonunun hidrolize ile oluşan lipit peroksidasyonun son ürünü olan malondialdehidin (MDA), tiobarbitürik asitle (TBA) reaksiyona girip ; pembe renkli MDA-TBA bileşimini oluşturması prensibine dayanır. pH’nın 3.4 olduğu aerobik bir ortamda tiyobarbitürik asit (TBA) ile plazmanın 100 °C’de inkübasyonu, lipit peroksidasyonunun sekonder bir ürünü olan malondialdehidi (MDA) oluşturmaktadır. Oluşan MDA, TBA ile pembe renkli bir kompleks yapar. Suda eriyebilen bu ürün sentrifüj edilerek protein ve diğer lipitlerden ayrıştırılır. Pembe rengin 532 nm’de spektrofotometrik olarak ölçümü ile lipit peroksidasyonu saptanır.

Standart eğri çizimi için 1, 1, 3, 3 tetraethoxypropane’den 10µl alındı. Daha sonra 10 ml absolut ethanolde çözülerek +4 °C’de koyu bir şişede saklandı. Bu stok çözeltilerden farklı konsantrasyonlarda çalışma çözeltileri hazırlanarak standart eğri çizildi. Belirlenen absorban değerleri MDA standart eğrisinden nmol/ml olarak hesaplandı.

2.2.3.2. Metod

Her tüpe 0,2 ml plazma, üzerine 2 ml renk ayracı (3 kısım TCA + 1 kısım TBA) konuldu ve tüpler portüpe yerleştirildi. Tüplerin ağızlarına tıpa konularak 10 dk kaynar suda kaynatıldı. Tüpler kaynar sudan çıkartıldıktan sonra musluk suyunda soğutulularak yine musluk suyu konulmuş bir kaptan 10 dk bekletildi. Kör 0,2 ml serum fizyolojik ve 2 ml

renk ayracı konularak hazırlandı. Ardından, tüpler 3000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Santrifüj işleminden sonra tüplerin üzerindeki supernatanttan 1 ml alınıp quartz tüpe konularak 532 nm'de absorbans değerleri köre karşı okundu. Spektrofotometre köre karşı sıfırlandı.

2.2.4. Eritrositte GSH Tayini

Eritrositte GSH düzeylerini belirlemek için Sedlak ve Lindsay'ın (72) tanımladığı spektrofotometrik yöntem kullanıldı.

2.2.4.1. PrensiP

GSH'nın sülfidril grubunun asitte çözünerek, tiyol grubunun enzimatik veya kimyasal işlemler ile ölçülmesi bu bileşiğin miktar tayininin temelini oluşturur. Belirlenen absorbans değerleri GSH standart eğrisinden $\mu\text{mol/ml}$ red blood cell (RBC) olarak hesaplandı.

2.2.4.2. Metod

0,1 ml hemolizat alındı. Üzerine 0,5 ml % 10' luk TCA konuldu ve 3000 rpm' de 5 dk santrifüj edildi. Süpernatanttan 0,5 ml alınarak üzerine 2 ml Tampon II konuldu ve hazırlanan DTNB' den 0,1 ml konularak 5 dk bekletildi ve 412 nm' de distile suya karşı okundu. GSH standartları da aynı protokol gerçekleştirilerek çalışıldı ve standart eğri çizilerek miktar tayini yapıldı.

2.2.5. Plazmada E Vitamini Tayini

Plazmada E vitamini düzeylerini belirlemek için Lawrence ve Burk'un (38) spektrofotometrik yöntem kullanıldı.

2.2.5.1. Prensip

% 1'lik askorbik asit içeren etil alkol %50'lik KOH içeren solusyon (suda hazırlanmış olan) ve diğer reaktifler ile E vitamini seviyesi belirlendi.

2.2.5.2. Metod

Santifürj tüpüne 1 ml plazma konur ve üzerine 1 ml askorbik asit ilave edilir ağzı kapatılarak karıştırılır. Sıcak su banyosunda 2 dakika bekletilip çıkarılarak üzerine 150 ml KOH konur ve mikserde karıştırılan tüpler sıcak su banyosuna konarak 70 derecede 30 dakika bekletilir. 30 dakikanın sonunda su banyosundan çıkarılan tüpler musluk suyunda soğutularak derin dondurucuda 10 dakika bekletilir. Derin dondurucudan alınan tüplerin üzerine 4 ml hekzan konur ve 1 dakika elle karıştırılır. Bu işlemin ardından 3000 devirde 5 dk santifürj edilir. Santifürj işleminden sonra tüplerin üzerindeki süpernatanttan 0,5 ml alınır ve başka bir tüpe konur. Kör için ayrı bir tüpe 1 ml hekzan konur. Alınan süpernatantların üzerine 0,1 ml Bathophenenthrolin eklenir ve karıştırılır. 460 nm dalga boyunda absorbans değerleri okunmasının ardından üzerlerine 0,1 ml Feriklorid ilave edilip karıştırılır. 2 dakika beklemenin ardından. tüplere 0,1 ml fosforik asit solüsyonu eklenir ve 535 nm dalga boyunda Vitamin E değerleri okunur. Okunan absorbans değerlerinden Vitamin E düzeyleri hesaplanır.

2.3. İstatistiksel Hesaplamalar

İstatiksel hesaplamalarda araştırılan parametrelerde meydana gelen farklılıkların belirlenmesi amacıyla, deneme gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası belirlenen düzeyleri kontrol grubuna göre One-Way Anova Testi kullanılarak kıyaslandı. Aynı zamanda deneme gruplarının tedavi öncesi ve sonrası düzeyleride Tukey Testi kullanılarak kıyaslandı. Sonuçlar Ortalama \pm Standart Sapma ($X \pm SD$) olarak belirlendi ve $p < 0.05$ istatistiksel farklılığı gösterdi.

Tüm istatistiki hesaplamalar SPSS (12.0-2008) bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı.

3. BULGULAR

3.1. Yaş, Gestasyonel Yaş Sistolik Kan Basıncı ve Diastolik Kan Basınçlarının Gruplara Göre Değişimi

Çalışmamızda I. grubu 20-34 yaşları arasında 20 kişi, II. grubu 25-36 yaşları arasında 20 kişi, kontrol grubunu ise 25-34 yaşları arasında 20 kişi oluşturdu. Seçilen grupların yaş açısından belirlenen istatistiksel farklılıkları Tablo 3.1.1.'de gösterilmiştir. I. grubun yaş ortalaması 28.3, II. grubun yaş ortalaması 31.1, kontrol grubunun yaş ortalaması 28.6 olarak belirlendi. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Gruplar arasındaki belirlenen gestasyonel yaş farklılıkları Tablo 3.1.1'de gösterilmiştir. Seçilen gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde gestasyonel yaş açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür.

Kontrol grubu, preeklampsili hasta grubu (I. Grup), gebeliğe bağlı hipertansiyon hasta gruplarının (II. Grup), tedavi öncesi tedavi sonrası sistolik ve diastolik kan basınçları belirlenerek gruplar arasındaki istatistiksel önemlilikler Grafik 3.1.1.'de ve Grafik 3.1.2'de gösterilmiştir. I. ve II. Grupta tedavi öncesi sistolik kan basınçları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek olduğu ($p < 0.001$) bulundu. Tedavi sonrasında sistolik kan basınçlarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p > 0.05$). I. Grup ve II. Grubun tedavi öncesi diastolik kan basınçları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diastolik kan basıncının istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) derecede yüksek olduğu belirlendi. Tedavi sonrasında ise gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) değildi. Aynı zamanda, I Grup ve II. Grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrasında sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenemedi.

Tablo 3.1.1. Kontrol, Preeklampsi ve Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon Gruplarının Yaş Ortalamaları ve Gestasyonel Yaşları.

	n	Yaş X±SD	Gestasyonel Yaş X±SD
Kontrol	20	28.5±2.9	35.6±2.4
Grup I	20	28.3±2.8	36.3±2.5
Grup II	20	31.2±3.9	37.3±1.7

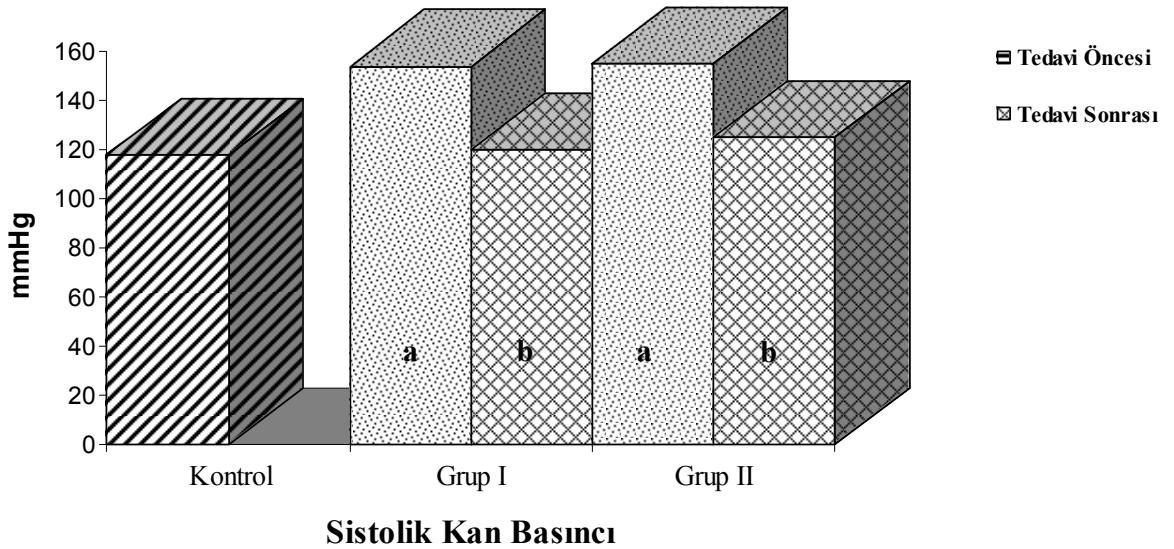
Kontrol : Normotensif gebelerden oluşturuldu.

Grup I : Preeklampsiyalı gebelerden oluşturuldu.

Grup II : Gebeliğe bağlı hipertansiyonlu gebelerden oluşturuldu.

n : Denek Sayısı.

3.1.1. Grafik Kontrol, Preeklampsi ve Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama Sistolik Kan Basıncıları.



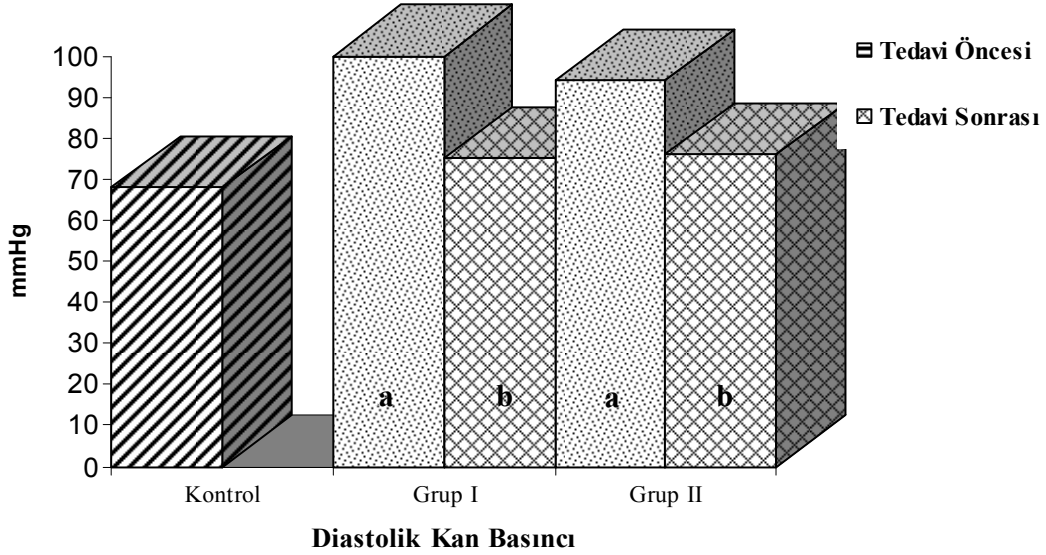
Kontrol : Normotensif gebelerden oluşturuldu. **Grup I** : Preeklampsiyalı gebelerden oluşturuldu.

Grup II : Gebeliğe bağlı hipertansiyonlu gebelerden oluşturuldu.

a: deneme gruplarının tedavi öncesi ve sonrası kontrol grubuna göre istatistiksel farklılıkları (p< 0.001).

b: deneme gruplarının tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel farklılıkları (p<0.01).

3.1.2. Grafik Kontrol, Preeklampsi ve Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama Diastolik Kan Basınçları.



Kontrol : Normotensif gebelerden oluşturuldu.

Grup I : Preeklampsiyalı gebelerden oluşturuldu.

Grup II : Gebeliğe bağlı hipertansiyonlu gebelerden oluşturuldu.

a: deneme gruplarının tedavi öncesi ve sonrası kontrol grubuna göre istatistiksel farklılıkları ($p < 0.001$).

b: deneme gruplarının tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel farklılıkları ($p < 0.01$).

3.2. Alyuvar (RBC), Akyuvar (WBC), Hemoglobin (HGB) ve Hemotokrit (HTC)

Düzeylerinin Gruplara Göre Değişimi

Kontrol grubu, I. Grup ve II. Grubun tedavi öncesi ve sonrası alyuvar (RBC), akyuvar (WBC), hemoglobin (HGB) ve hemotokrit (HTC) düzeyleri Tablo 3.2.1'de verilmiştir. I. Grup ve II. Grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki RBC, WBC, HGB ve HTC değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p > 0.05$) belirlenemedi. I. ve II. Grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki RBC, WBC, HGB ve HTC düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark ($p > 0.05$) bulunamadı.

Tablo 3.2.1. Kontrol, Preeklampsi ve Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama Alyuvar (RBC), Akyuvar (WBC), Hemoglobin (HGB) ve Hemotokrit (HTC) Düzeyleri.

	n	HGB		RBC		WBC		HCT	
		(g/dL)		(X.10 ⁶)		mg/dL		(%)	
		X±SD		X±SD		X±SD		X±SD	
		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Kontrol	20	12.9±1.2	12.9±1.2	4.3±0.5	4.3±0.5	7.1±1.6	7.1±1.6	37±4.0	37±4.0
Grup I	20	13.3±1.2	12.6±1.6	4.4±0.4	4.3±0.4	14.2±5.1	10.9±2.8	36.2±2.7	36.4±4.0
Grup II	20	12.6±1.9	11.9±2.2	4.5±1.9	4.3±1.7	12.1±2	10.3±1.9	34±5.7	31±5.8

Kontrol : Normotensif gebelerden oluşturuldu.

Grup I : Preeklampsiyalı gebelerden oluşturuldu.

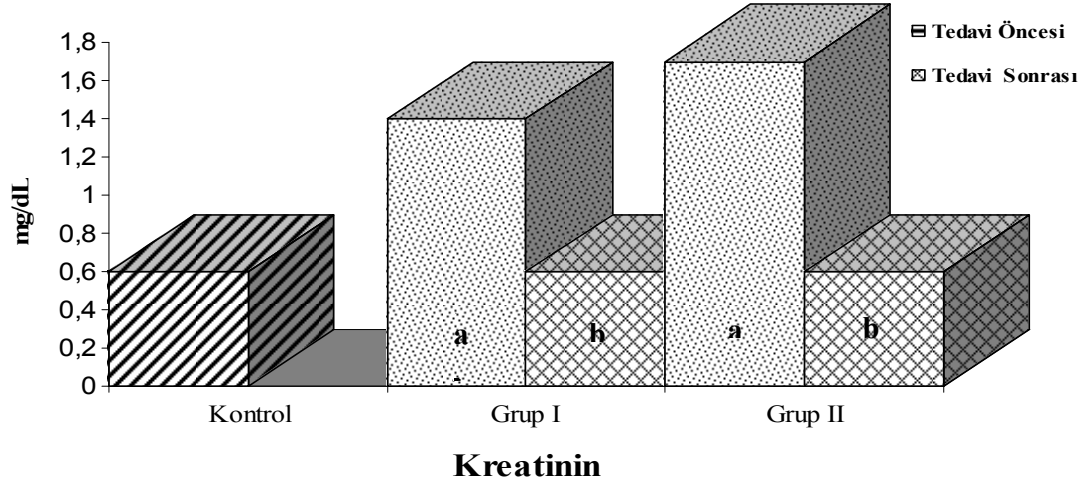
Grup II : Gebeliğe bağlı hipertansiyonlu gebelerden oluşturuldu.

n : Denek Sayısı.

3.3. Kreatinin, Üre ve Protein Değerlerinin Gruplara Göre Değişimi

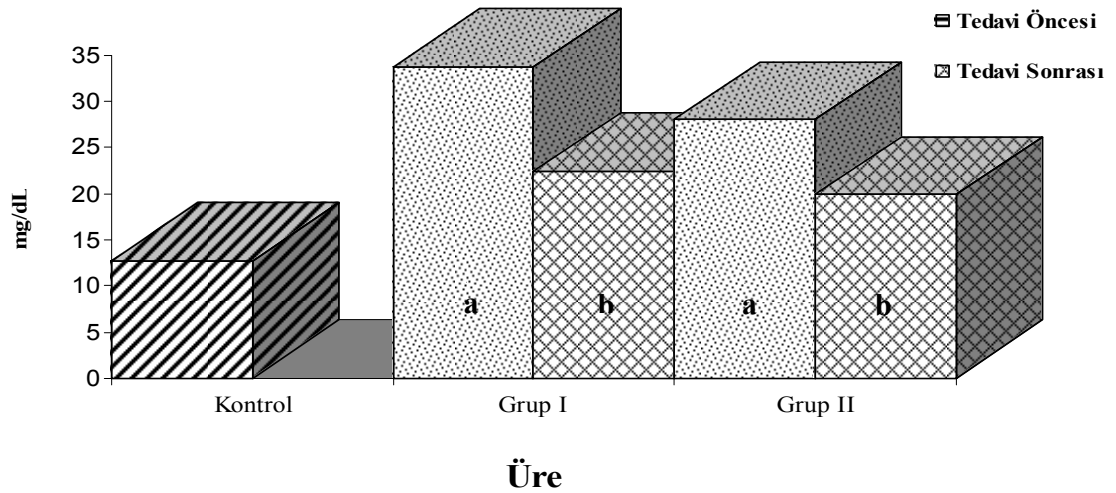
Kontrol grubu, I. Grup ve II. Grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası kreatinin, üre ve protein düzeyleri belirlenerek gruplar arasındaki istatistiksel önemlilikler Grafik 3.3.1.'de, Grafik 3.3.2.'de ve Grafik 3.3.3.'de gösterilmiştir. I. Grup ve II. Grubun tedavi öncesi kreatinin, üre ve protein düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) düzeyde yüksek iken, tedavi sonrasında ise gruplar arasındaki istatistiksel olarak bir farklılık belirlenemedi.

3.3.1. Grafik Kontrol, Preeklampsi ve Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama Kreatinin Düzeyleri.



Kontrol : Normotensif gebelerden oluşturuldu.**Grup I** : Preeklampsiyalı gebelerden oluşturuldu.
Grup II : Gebeliğe bağlı hipertansiyonlu gebelerden oluşturuldu.**a**: deneme gruplarının tedavi öncesi ve sonrası kontrol grubuna göre istatistiksel farklılıkları ($p < 0.001$). **b**: deneme gruplarının tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel farklılıkları ($p < 0.01$).

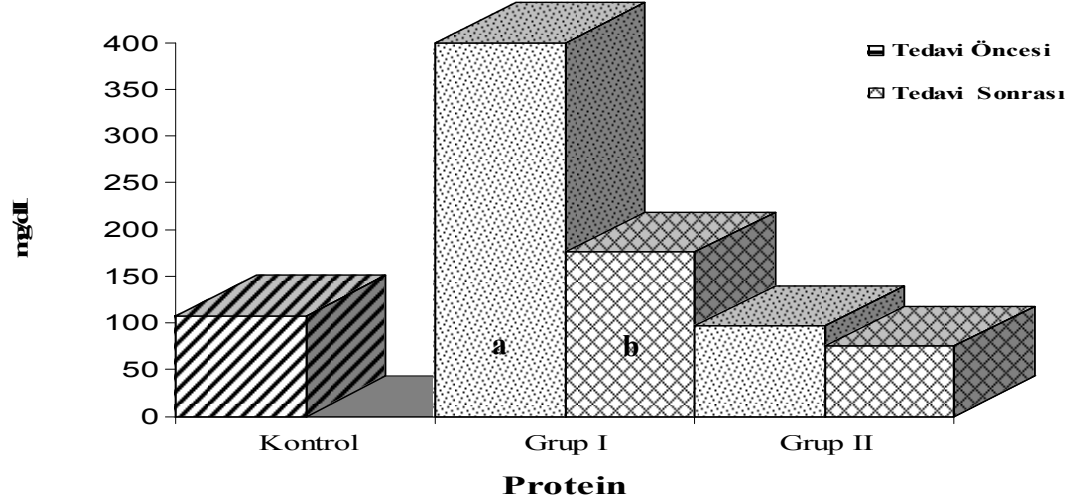
3.3.2. Grafik Kontrol, Preeklampsi ve Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama Üre Düzeyleri.



Kontrol : Normotensif gebelerden oluşturuldu.**Grup I** : Preeklampsiyalı gebelerden oluşturuldu.**Grup II** : Gebeliğe bağlı hipertansiyonlu gebelerden oluşturuldu.**a**: deneme gruplarının tedavi öncesi ve sonrası

kontrol grubuna göre istatistiksel farklılıkları ($p < 0.001$). **b**: deneme gruplarının tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel farklılıkları ($p < 0.01$).

3.3.3. Grafik Kontrol, Preeklampsi ve Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama Protein Düzeyleri.



Kontrol : Normotensif gebelerden oluşturuldu.

Grup I : Preeklampsiyalı gebelerden oluşturuldu.

Grup II : Gebeliğe bağlı hipertansiyonlu gebelerden oluşturuldu.

a: deneme gruplarının tedavi öncesi ve sonrası kontrol grubuna göre istatistiksel farklılıkları ($p < 0.001$).

b: deneme gruplarının tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel farklılıkları ($p < 0.01$).

3.4. E Vitamini Düzeylerinin Gruplara Göre Değişimi

Kontrol Grubu, I. Grup ve II. Grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası E vitamini düzeyleri ve gruplar arasındaki istatistiksel önemlilikleri Tablo 3.4.1.'de verilmiştir. I. Grup ve II. Grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki E vitamini düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) olmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 3.4.1. Kontrol, Preeklampsi ve Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama E Vitamini Düzeyleri.

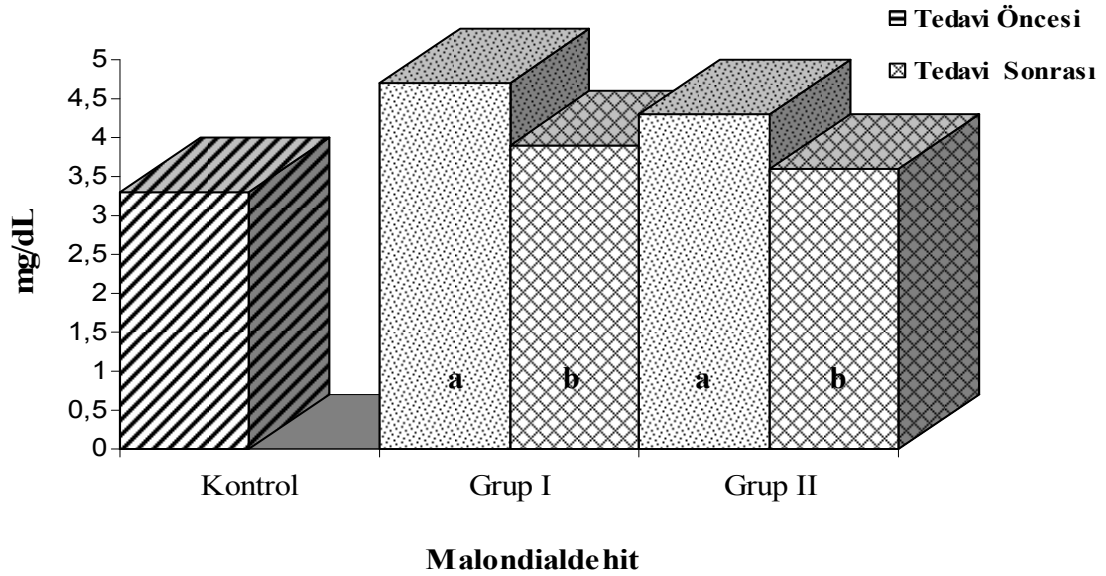
		E Vitamini	
		mg/dL	
		X±SD	
	N	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Kontrol	20	0.61±0.4	0.61±0.4
Grup I	20	0.63±0.5	0.66±0.4
Grup II	20	0.64±0.5	0.65±0.4

Kontrol : Normotensif gebelerden oluşturuldu,
Grup I : Preeklampsiyalı gebelerden oluşturuldu,
Grup II : Gebeliğe bağlı hipertansiyonlu gebelerden oluşturuldu.
n : Denek Sayısı.

3.5. Malonyldialdehide (MDA) Düzeylerinin Gruplara Göre Değişimi.

Kontrol Grubu, I. Grup ve II. Grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası MDA düzeyleri ve gruplar arasındaki istatistiksel önemlilikleri Grafik 3.5.1.'de verilmiştir. Deneme gruplarının tedavi öncesi MDA düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ($p < 0.01$) yüksek iken, tedavi sonrasında gruplar arasında belirgin bir fark tespit edilemedi. Deneme gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası MDA düzeyleri arasında da istatistiksel olarak bir anlamlılık yoktu.

3.5.1. Grafik Kontrol, Preeklampsi ve Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama MDA Düzeyleri.



Kontrol : Normotensif gebelerden oluşturuldu, **Grup I** : Preeklampsiyalı gebelerden oluşturuldu, **Grup II** : Gebeliğe bağlı hipertansiyonlu gebelerden oluşturuldu.

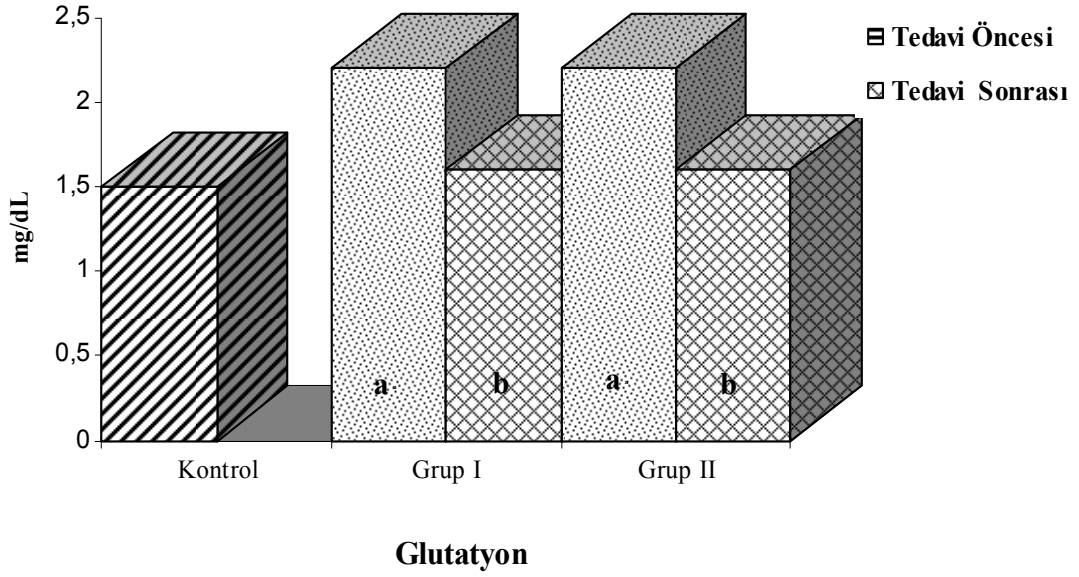
a: deneme gruplarının tedavi öncesi ve sonrası kontrol grubuna göre istatistiksel farklılıkları $p < 0.01$.

b: deneme gruplarının tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel farklılıkları $p < 0.01$.

3.6. Glutathione (GSH) Düzeylerinin Gruplara Göre Değişimi.

Kontrol Grubu, I. Grup ve II. Grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası GSH düzeyleri ve gruplar arasındaki istatistiksel önemlilikleri Grafik 3.6.1.'de verilmiştir. I. Grup ve II. Grubun tedavi öncesi GSH düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek olarak belirlendi ($p < 0.01$). Tedavi sonrasında ise gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmadı. Deneme gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası GSH düzeyleri arasında da istatistiksel olarak bir anlamlılık yoktu.

3.6.1. Grafik Kontrol Preeklampsi ve Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama GSH Düzeyleri.



Kontrol : Normotensif gebelerden oluşturuldu, **Grup I** : Preeklampsiyalı gebelerden oluşturuldu,

Grup II : Gebeliğe bağlı hipertansiyonlu gebelerden oluşturuldu.

a: deneme gruplarının tedavi öncesi ve sonrası kontrol grubuna göre istatistiksel farklılıkları $p < 0.01$.

b: deneme gruplarının tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel farklılıkları $p < 0.01$.

4. TARTIŞMA

Preeklampsi, kan basıncı yüksekliği ve proteinürinin eşlik ettiği, maternal sistemlerin çoğunda meydana gelen derin bozuklukların göstergesi olan geniş klinik özelliklere sahip, dünyada maternal ve neonatal ölümün yaygın bir sebebi olan gebeliğe özgü bir sendromdur.

Preeklampsinin kesin olarak nedeni ve erken tanısı henüz bilinmemektedir. Preeklampsi sadece gebelik sırasında meydana gelmekte ve meydana gelişi plasentaya ihtiyaç göstermektedir. Hidatiform mol gibi fetüsün olmadığı durumlar preeklampsi için daha yüksek risk taşımaktadır. Vasküler endotelial hasar preeklampsinin patofizyolojik mekanizmalarında rol oynadığı bilinen bir gerçektir. Lipid peroksidasyonunun aracılık ettiği serbest radikallerin endotelial hasara yol açtığı ve bu hasarın prostosiklin sentezini azalttığı, periferal vasküler dirençte artma ve platelet agregasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (85). Preeklampside lipid peroksidasyon ürünleri ve antioksidan aktivitesi normal gebelerdekilerle karşılaştırıldığında, preeklamptik gebelerin serum lipid peroksid düzeyleri normal gebelere göre yüksek iken ve hipertansiyonun şiddeti ile lipid peroksid seviyeleri arasında korelasyon olduğu, aynı zamanda plazma antioksidan aktivitesi ve plazma antioksidan seviyelerinin preeklamptik gebelerde daha düşük olduğu bildirilmiştir (50).

Hipertansif hastalıklarda kan basıncını düşürmede antioksidanların etkisi üzerine yapılmış birçok çalışma; klinikte preeklampsinin önlenmesinde ve tedavisinde bu ajanların kullanılıp kullanılmayacağını akla getirmiştir. Yapılan randomize, çift kör bir çalışmada erken başlayan (24-32 hafta) preeklampsi olgularında yüksek doz vitamin E (800 mg/gün), vitamin C (1000 mg/ gün) ve allopurinal (100 mg/gün) verilmiş, kontrol olgularıyla karşılaştırıldığında lipid peroksidaz seviyelerinin değişmediği gösterilmiştir. Galley ve ark.'ları (30) yaptıkları çalışmaya dayanarak insanlarda kısa süreli oral antioksidan (yüksek doz içeren vitamin C ve E) kullanımının kan basıncını düşürmede kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Aynı şekilde, Chappell ve ark.'ları (10) da 16-22

haftalar arasında 1000 mg-gün vitamin C ile birlikte 400 İÜ/gün vitamin E verilerek yapılan çalışmalarında preeklampsia insidansında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmaların ışığında E vitamininin preeklampsia tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, Sarıkaya'nın (71) yapmış olduğu bir çalışmada, 100 İÜ/ gün vitamin E tedavisi yapılan preeklampsialı hastalarda, vitamin E tedavisinin preeklampsia tedavisi üzerinde etkisi olmadığını bildirmiştir. Ayrıca, gebelere ilave vitamin veya hipertansif verilmeden kan vitamin düzeyleri üzerine yapılan çalışmalarda tespit edilen vitamin E düzeyleri arasında da farklılıklar görülmektedir. Örneğin, Poranen ve ark.'ları (60) preeklampitik ve sağlıklı gebelerde vitamin E düzeylerinin istatistiksel olarak belirgin bir farklılık göstermediğini bildirirken, Schiff ve ark.'ları (80) preeklampitik gebelerin plazma vitamin E düzeylerinin sağlıklı gebelere göre daha yüksek ($p<0.05$) olduğunu tespit etmişlerdir. Diğer taraftan hipertansiyon tedavisi amacıyla kullanılan α -metil-dopanin E vitamini üzerine etkisine dair literatür bilgiye ulaşamadık. Yaptığımız çalışmada, tedavi öncesi ve sonrasındaki E vitamini düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında E vitamini düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını ve tedavinin E vitamini düzeyleri üzerine etkisi bulunmadığını tespit ettik (Tablo 3.4.1.).

Araştırmacılar, preeklampside eritrosit membran lipidlerinin peroksidasyonunda ve eritrositlerin hemolize duyarlılığında yükseliş görüldüğüne işaret etmektedir (32,34,57). Ayrıca, antihipertansif bir tedavi yaklaşımı ile preeklampsilerdeki hipertansiyonun yanında yükselen lipid peroksit miktarının normal seviyelere düşürüldüğü bildirilmiştir (70). Serbest radikallerin hücre membranına poliansatüre yağ asitlerini çekerek lipid peroksidasyonunu başlattığı ve membran ilişkili yağ asitlerinin ve kolesterolün lipid peroksidasyonunu hücre membran akıcılığını ve geçirgenliğini değiştirerek hücre membran hasarına yol açtığı bilinmektedir (50). Preeklampitiklerdeki lipid peroksidasyon (MDA) düzeylerinin normal gebelerle karşılaştırıldığında ikinci trimesterden itibaren oldukça yüksek olduğu bildirilmektedir (34). Araştırmacılar (57,85) preeklampsia ve gebeliğin indüklediği hipertansiyona sahip hastaların antepartum MDA konsantrasyonlarının normotensif gebelere göre anlamlı ölçüde yüksek olduğunu

bildirmişlerdir. Bu sonuçlara zıt bir şekilde, Morris ve ark.'nın (53) yaptıkları bir çalışmada ise preeklampitik gebe grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında plazma MDA düzeylerinin değişmediği tespit edilmiştir. Yaptığımız literatür araştırmalarında vitamin ilavelerinin ve hipertansif tedavisinin preeklamside ve gebeliğe bağlı hipertansiyonun üzerine etkisi ile ilgili olarak yeterli bilgiye ulaşamadık. Bu çalışmada E vitamini ve Metil-dopa verilmesinin preeklamsi ve gebeliğe bağlı hipertansiyonda yükselmiş olan ($p<0.001$) MDA düzeyleri üzerine düzeltici etkisi olduğunu istatistiksel olarak belirledik. Gözlemlediğimiz plazma MDA düzeylerinde görülen artışın gebeliğe bağlı hipertansiyon ve preeklampsia sonucu yükselmiş olan plasenta ve kan lipid peroksitlerinin plazma peroksit düzeylerini yükseltmesine bağlanabilir. Tedavi sonrası azalan MDA düzeyleri ise, E vitamini ve antihipertansif kullanımı sonucu stres faktörünün ortadan kaldırılmasına ve E vitamini ile lipid peroksit ürünlerinin ingenmesinden kaynaklanmış olabileceğine atfedilebilir.

Organizmayı stres altına sokan gebelikte meydana gelen biyokimyasal değişikliklerin neden olduğu oksidatif hasara karşılık antioksidan vitaminler ve glutasyon (GSH) gibi serbest radikal tutucu antioksidatif moleküller organizmayı korumaktadır. Önemli bir antioksidan olan GSH normal koşullarda hücrede bulunur ve serbest radikaller ve peroksitlere karşı hücrelerdeki oksidatif hasarı önler (31). Pek çok çalışmada (34,75,83) gebelik esnasında plasentada oluşan serbest radikallerin kan MDA düzeylerini arttırdığı bildirilmekle birlikte gebeliğin bir antioksidan olan GSH ile ilişkisinin tartışıldığı bir yayına rastlanılamamıştır. Yaptığımız çalışmada, vitamin E ve hipertansif verilmesinin preeklamsi ve gebeliğe bağlı hipertansiyonda yükselmiş olan ($p<0.01$) GSH düzeylerini düzeltici etkisi olduğunu istatistiksel olarak belirledik. Tedavi öncesi artmış olan GSH düzeylerinin gebeliğe bağlı hipertansiyon ve preeklamsi sonucu artmış olan MDA düzeylerini konpanze etmek için oluşturulmuş bir düzenleme mekanizmasından kaynaklanacağı ve tedavi ile E vitamini ve antihipertansif uygulamasının serbest radikal oluşumunu azaltırken, ortamdaki radikallerin toplanmasına katkı sağlayarak GSH düzeylerini düzelttiği sonucu çıkarılmıştır (Grafik 3.6.1).

Gebelikte hipertansiyon etiyolojik olarak tamamen farklı iki gruba ayrılır. Birincisi, gebelikte ortaya çıkan ve gebeliğin neden olduğu hipertansiyon, ikincisi herhangi bir nedene bağlı olarak gebelikten önce şekillenmiş olan ve gebeliğe de eşlik eden hipertansiyon, Ayrıca, doğumdan sonraki 12 hafta içinde bile düzelmeyen kan basıncı yüksekliği de kronik hipertansiyon olarak kabul edilir (94). Daha önce normal kan değerlerine sahip olan kadınlarda gebeliğin neden olduğu hipertansiyon için, 20. gebelik haftasından sonra sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olması idrarda proteinin olmaması ve doğumdan 12 hafta sonra tansiyonun normale dönmesi tanı kriteri olarak kabul edilir. Preeklampsiyi ayırıcı tanı kriteri ise; gebe kadınlarda 20. gebelik haftasından sonra sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olması ve idrarda proteinin olmasıdır. Yapılan çalışmalarda (66,94) preeklampsi ve hipertansiyonda sistolik kan basıncı değerinin ≥ 140 mmHg veya diastolik kan basıncı değerinin ≥ 90 mmHg olduğunu bildirmektedirler.

Bizim çalışmamızda grupların kan basıncı ölçümleri karşılaştırıldığında ortalama sistolik ve diastolik kan basıncının kontrol grubuna göre preeklampsi ve gebeliğe bağlı hipertansiyon olgularında anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Preeklampsi ve gebeliğe bağlı hipertansiyon olgularındaki sistolik ve diastolik kan basınçları arasında ise fark görülmemiştir (Grafik 3.1.1 ve Grafik 3.1.2). Bulgularımız klinik tablo açısından hastalığın şiddetini açıklamaktadır.

Yaptığımız çalışmada tam kan sayımları ele alındığında, hemoglobin, hemotokrit, lökosit ve eritrosit sayımlarında tedavi öncesi ve sonrasında gruplar arasında fark olmaması ölçüm sonuçları üzerine normotensif gebelik, preeklampsi ve gebeliğe bağlı hipertansiyonun etkisinin eşit olduğu düşünülüp sonuçlar bu düşünce ışığında değerlendirilmiştir. Ozan (1994) ve Vicdan ve ark.'larında (88) preeklampsili ve normotensif gebelerde ortalama hemoglobin, hemotokrit, lökosit ve eritrosit düzeylerinin istatistiksel olarak farklılık göstermediğini bildirmişlerdir. Bizde yapmış

olduğumuz çalışmada tedavi ile E vitamini ve antihipertansif uygulanmasının kan değerleri üzerinde etkili olmadığı sonucunu elde ettik (Tablo 3.2.1.).

Gebelikte idrarda protein ve serum kreatinin denilen ve kanda bakılan kreatinin miktarı genel anlamda gebelikteki renal fonksiyonun ne durumda olduğu hakkında bilgi verir (15). Ozan'ın (1994) çalışmasında preeklampsili grupların plazma üre ve kreatinin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu sonucun renal fonksiyonda glomerüler endoteliozis sonucu meydana gelen bozukluğa bağlı olabileceği düşünülmektedir (8,56). Bizde yapmış olduğumuz çalışmada üre ve kreatinin düzeylerini preeklampsisi ve gebeliğe bağlı hipertansiyon olgularında kontrol grubuna göre yüksek bulduk (Grafik 3.3.1 ve Grafik 3.3.3.).

Preeklamsiyi kontrol ve hipertansiyondan ayırıcı en önemli özelliğin idrarda protein miktarının normalin üzerinde olmasıdır. Gebelikte idrarda proteinin bulunması böbreklerin yükünün gebeliğe bağlı artmasına ve böbreklerin hasara uğramış olabileceğine atfedilmektedir (97). Araştırmacılar (9,15) birçoğuda idrarda protein olmasının önemli bir durum olduğuna vurgu yaparak, akut böbrek yetmezliği gibi nedenlerden kaynaklanabileceğini söylemişlerdir Bizde yapmış olduğumuz çalışma sonucunda preeklampsili hastaların idrardaki protein değerlerini kontrol ve hipertansiyonlu gebelere göre yüksek bulduk (Grafik 3.3.2.) Tedavide α -metildopa uygulanmasının ardından protein değerlerinin değiştiğini ve anlamlı düzelme olduğunu saptadık. Sonuç olarakta idrarda protein miktarının artmasını böbrek kan basıncı artışına bağlı olduğu ve α -metildopa ve E vitamini verilerek sistemik kan basıncının düzeltilmesine bağlı olarak proteinürinin düzeldiği düşünülmüştür.

Yaptığımız çalışmada ve literatür bilgileri ışığında, preeklampsili ve gebeliğe bağlı hipertansiyonlu gebelerde, bir antihipertansif ve E vitamini kullanımı ile preeklampsianın patogenezinin çeşitli basamaklarında yer alan MDA'nın negatif etkilerinin giderilebileceği ve antioksidan sistemin desteklendiği kanısına varılmıştır.

Çalışmamız ile elde ettiğimiz verilerin ve sonuçların daha sonra yapılacak olan benzer çalışmalara kaynak ve yararlı olacağı, bu konu ile ilgili daha kesin sonuçlara ulaşabilmek için ayrıntılı ve çok sayıda çalışma yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

5. ÖZET

Bu çalışma ile preeklampsianın artan oksidatif stres ve azalan antioksidan savunma ile ilişkisi belirlenerek, antihipertansif ve E vitamini kullanımının preeklampsianın sebep olduğu oksidatif stresin etkilerini azaltıp azaltmadığı konusunu araştırmak amaçlanmıştır.

Bu amaçla, 20 preeklampsili (Grup I), 20 gebeliğe bağlı hipertansiyonlu (Grup II) ve 20 normotensif gebeler (Kontrol) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Bunun maksatla, hastane aciline başvuran preeklampsi, gebeliğe bağlı hipertansiyon şüpesiyle ve kontrol için gelen gebelerin tedavi öncesi kan basınçları ve *v.brachialis*'ten kan numuneleri ayrıca, idrar numuneleri alındı. Preeklampsia ve hipertansiyon hastalarına tedavi amacı ile α -Metildopa (Alfamet 250 mgr \times 30 tb günlük 2 \times 1, Ulagay ilaç Sanayi Türk A.Ş.) ve Vitamin E (Elevit 15 mgr \times 60 tb günlük 1 \times 1, Bayer ilaç sanayi) verildi. Aynı işlemler tedaviden 6 hafta sonra tekrarlandı. Kan numuneleri kan parametreleri, üre, kreatinin, MDA, GSH ve E vitamini düzeylerinin belirlenmesi için, idrar numuneleri protein düzeylerinin belirlenmesi için kullanıldı.

Deneme gruplarında tedavi öncesi sistolik ve diyastolik kan basınçları ile protein, üre ve kreatinin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek ($p<0.001$) iken, tedavi sonrasında istatistiksel olarak bir fark olmadığı belirlendi. Tedavi öncesi ve sonrasında kan parametreleri açısından istatistiksel bir önemlilik belirlenemedi. Deneme gruplarının tedavi öncesi plazma MDA düzeyleri ile eritrosit GSH düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ($p<0.01$) yüksek iken, tedavi sonrasında gruplar arasında belirgin bir fark tespit edilemedi.

Sonuç olarak, yaptığımız çalışma ile, preeklampsili ve gebeliğe bağlı hipertansiyonlu gebelerde, bir antihipertansif ve E vitamini kullanımı ile antioksidan sistem desteklenerek preeklampsianın patogenezinin çeşitli basamaklarında yer alan MDA'nın negatif etkilerinin giderilebileceği kanısına varılmıştır.

6. SUMMARY

In this research, the aim is to indicate the relationship between the preeclampsia with increased oxidative stress and decreased antioxidant protection, and to search if the use of antihypertensive and vitamine E decrease the effects of oxidative stress, which preeclampsia causes, or not.

For this purpose, the pregnancy has been divided into three groups as twenty women with preeclampsia (Group 1), twenty women with hypertension, which pregnancy causes,(group 2) and twenty normatensive pregnant women. Then, some samples of urine, blood(from branchialise) and blood pressure were taken from the preeclampsia women, the pregnant women coming for the suspicion of hypertension related with pregnancy and the pregnant women comin for controlling to the emergency department of the hospital.A-metil-dopa and vitamine E were given to the pregnant suffering from preeclampsia and hypertension for the purpose of cure. After the cure, the same process has been carried out 6 hours later. The samples of blood, the blood parameters, urea, creatinen, MDA, GSH and vitamine E were used to determine the levels, and the samples of urine were used to determine the protein levels.

In conclusion, before using a-metil-dopa and vitamine E, the preeclampsia level and the products of lipid peroxydation (MDA) in plasma in the phenomenon of hypertension related with pregnancy, GSH, Uric asid, Creatin and the protein values in urine are higher than normal values. Also, after the use of a-metil-dopa and vitamine E, it has reached to the normal values distinctly. In addition, it has showed that, the drug treatment has affected the antioxidant system in a positive way and the values of hematocrit, WBC, RBC before the treatment and after the treatment are the same.

6. KAYNAKLAR

1. American College of Obstetricians and Gynecologists, practice bulletin No. 33. Diagnosis and management of pre-eclampsia and eclampsia. *Int J. Gynecol Obstet* 2002; 77:67-75.
2. Atallah AN, Hofmeyr GJ., Duley L. Calcium supplementation During pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1): CD001059.
3. Boccardo P., Soregaroli M., Aiello S et al. Systemic and fetal-maternal nitric oxide synthesis in normal pregnancy and pre-eclampsia *Br J. Obstet Gynaecol* ;103:879-886, 1996.
4. BULGAN Esra; Uzmanlık tezi, ELAZIĞ ; 2000.
5. Butter J.A., Whanger P.D., Tripp M.J.: Blood Selenium and Glutathione Peroxidase Activity in Pregnant Women: Comparative Assays in Primates and other Animals *AM. J. Clin.Nutr.*, 36:15-238, 1982.
6. Coomarsamy A., Honest H., Papaioannou S., Gee H., Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1319-32.
7. Cockburn, J., V.A. Moore, M. Ounsted, C.W.G. Redman: Final report of study on hypertension in pregnancy: the effect of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1 (1986) 647.
8. Cunningham FG., McDonald PC. Gant NF. Hypertensive disorders in pregnancy *Williams Obstetrics*. 18th Ed Connecticut. Appleton & Large pp: 653-94, 1989.
9. Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, Coffin C, Merouani A, Young D, Johnson A, Osorio F, Goldberg C, Moore LG, Dahms T, Schrier RWTemporal

relationship between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy *Kidney Int.* 54:2056-2063,1998.

10. Chappell LC, Seed PT, Briley AL et al. Effects of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet.* 354:810-6, 1999.
11. Chen G., Wilson R., Cumming G et al. Prostacyclin, thromboxane and antioxidant levels in pregnancy induced hypertension. *Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol;* 50:243-250, 1993.
12. Chen HW, Lii CK., Ou CC, Wong YC, Kuo BJ, Liu CH. Plasma vitamins A and E and red blood cell fatty acid profile in newborns and their mothers. *Eur J. Clin Nutr* 1996.
13. Chwalisz K, Buhimsehi I and Garfield E.: Role of NO' in obstetric Prenat Neonat *Med* 1:292-328, 1996.
14. Davidge S.T., Hubel C.A., Brayden R.D., Capeless E.C., Mclaughlin M.K.: Sera Antioxidant Activity in Uncomplicated and Preeclamptic Pregnancies. *Obstet. Gynecol.*, 79, 887-901, 1992.
15. Davison JM, Dunlop W. Renal hemodynamics and tubular function normal human pregnancy. *Kidney Int.* 18:152-161,1980.
16. De Alvarez R.R. Preeclampsia-Eclampsia and Other Gestational Edema-Proteinuria-Hypertensive Disorders (GEPH). *Current OBSTETRIC AND GYNECOLOGIC DTAGNOSIS and TREATMENT* 5th Edition kitabından pp 763-79.
17. Dekker GA, Sibai BM. The immunology of preeclampsia. *Semin perinatol;* 23:24-33, 1999.

18. Dekker G.A., Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia : Current concepts. *Am J Obstet Gynecol*; 179:1359-75, 1998.
19. Demir İ. Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkların önceden tahmininde serum lipidleri ve eritrosit içi malondialdehid düzeyleri. Uzmanlık Tezi Kayseri 1999.
20. Derham, R. J.,J. Robinson: Severe preeclampsia: is vasodilatation therapy with hydralazine dangerous for the preterm fetus? *Am. J. Perinat.* 7 (1990) 239.
21. Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks: Hochdruck in der Schwangerschaft und in der Stillperiode. 2. Aufl. 11/1991.
22. Dostenburg GS, Mensing RP, Hovwelingen AC, Hornstra G. Maternal and neonatal plasma antioxidant levels in normal pregnancy and the relationship with fatty acid unsaturation. *Br J Nutr*; 80:67-73, 1998.
23. Duley L., Meher S., Abalos E. Management of pre-eclampsia. *BMJ* 2006; 332:463-8.
24. Endersen MJ., Lorentzen B., Henriksen T. Increased lipolytic activity and high ratio of free fatty acids to albumin in sera from women with preeclampsia leads to triglyceride accumulation in cultured endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol*; 167:440-447, 1992.
25. Erenel G. Erbaş D. Arıcıoğlu A. Serbest radikaller ve antioksidan sistemler Gazi. *Medical Journal.*: 3:243-250, 1992.
26. Erhan Y. Özercan R. Demirtaş E. Bilgin O. Preeclampside Plasenta Değişiklikleri VIII Ulusal Patoloji Kongre Kitabı Cilt 1. editör Prof. Dr. Behsan Önal. Ankara Patoloji Derneği: 636-640, 1989.
27. Eser S., Wolburg K., Wolburg H., Breier G., Kurzchalia T., Risau W. Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestrations in vitro. *J. Cell Biol* 1998; 140:947-59.

28. Etsuo NIKI. Antioksidants in relation to Lipid Peroxidation. CHEM PHYS LIPIDS 1987; 44:227-53
29. Faridi, A.,H. Kaulhausen: Bluthochdruck in der Schwangerschaft: Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Schwangerschaftshochdruck / Gestose der Deutschen Gesellschaft für Gynakologie und Geburtshilfe. Frauenarzt 34 (1993) 845.
30. Galley HF., Thornthorn J., Howdle PD., Walker BE., Webster NR. Combination oral antioksidant supplementation reduces blood pressure. Clin sci (lond) 1997;92:361-5.
31. Halliwell B. , Grootveld M. The measurement of free radikal reactions in humans. FEBS LETT 1987; 213:9-14.
32. Henriksen T. The role of lipid peroxidation and oxidative lipid derivatives in the development of preeclampsia. Semin Perinatol; 2429-32, 2000.
33. Hermida RC., Ayala DE., Inglesias M. Administration time dependent influence of aspirin on blood pressure in pregnant women. Hypertens 2003;41(Pt2):651-6.
34. Hubel C.A., Roberts J.M. Taylor R.N.: Lipid Peroxidation in Pregnancy: New Perspectives on Preeclampsia, Am. J. Obstet. Gynecol.,161,1025-1034(1989).
35. İnalöz S., Yayla M., Sarı İ.,Deveci E., Akkaş M. Preeklampside Umblikal Kordon Damarlarındaki Histopatolojik Değişiklikler fetüse doğru azalır mı?. İstanbul Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi: 1:52-5, 1997.
36. Jones D., Hayslett J. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. N. Engl J Med 1996;335:226-32.
37. Karumanchi SA., Maynard SE., Stillman IE., Epstein FH., Sukhatme VP., Preeclampsia: a renal perspective Kidney Intl 2005;67:2101-13.
38. Lavrence ve Burk 'un Plazmada E vitamini Tayini,

39. Leather HM., Humphreys DM., Baker P, Chadd MA. A controlled trial of hypertensive agents in hypertension in pregnancy. *Lancet* 1968;2:488-90.
40. Levorre G., Greco P., Capuaho F et al. Lipoperoxidation and antioxidant enzymes activity in pregnancy complicated with hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*: 70:123-127, 1996.
41. Levy SL. Burnham WM., Bishai A., Hwang PA.: The anticonvulsant effects of vitamin E: A further evaluation. *Can J Neurol Sci* 19;201-3, 1992.
42. Liang X. Lin Y. Cheng Y. Changes in plasma endothelin-1 and lipid peroxide levels and amount with pregnancy-induced hypertension.(abstrakt) *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih* 31:220-2,1996.
43. Liggins GC., Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of RDS in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515.
44. Magann EF., Perry KG., Meydrech EF., et al. Postpartum corticosteroids: Accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets(HELLP). *Am J Obstet Gynecol*; 174:1154-8, 1994.
45. Magdy SM. , Akolisa A. ,David G. ,et al Preeclampsia and antioxidant nutrients decreased plasma levels of reduced ascorbic acid. A-tocopherol and beta- carotene in women with preeclampsia. *Am.J. Obstet Gynecol*; 171:150-7, 1994.
46. Mayes PA. Structure and function lipid soluble vitamin. In: Murray RK, Granner BK.(eds *Harper's Biochemistry* Norwalk Connecticut. California 1990, pp 704-713.
47. Mattar F, Sibai BM. Prevention of preeclampsia. *Semin Perinatol*: 23:58-64, 1999.
48. Ment LR., Oh W. Ehrenkraj RA., Philip AGS, Duncan CC., Makuch RW. Antenatal steroids, delivery mode, and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Am J. Obstet Gynecol* 1995; 172:795.

49. Meister A., Anderson M.E.:Glutathione. *Ann. Rev. Biochem.* 52:711-760, 1983.
50. Mikhail M.S. Anyaegbunam A. Garfingel D. Palan P.R. Basu J. Romney S.L., Preeclampsia and antioxidant nutrients: Decreased plasma levels of reduced ascorbic acid. α -tocopherol. And beta- carotene in women with preeclampsia. *Am J. Obstet Gynecol* 1994; 171:150-7.
51. Montan, S, C, Anandakurmar, S. Arulkumaran, J. Ingemarsson, S. S. Ratnam: Effects of methyldopa on uteroplacental and fetal hemodynamics in pregnancy-induced hypertansion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 168 (1993) 152.
52. Montella, K.R.,R.S. Kurt: Hypertansion in pregnancy. *Rhode Island Medicine* 76 (1993) 233.
53. Moris M., Gopaul N. K., Endersen M. J. R., Knight M., Linton E.A., Dhir S., and at all Circulating markers of oxidative stres are raised in normal pregnancy and pre-eclampsia. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1996 :105:1195-1199.
54. Mutlu- Türkoğlu U. Ademoğlu E., İbrahimoğlu L., Aytaç-Toker G., Uysal M. imbalance between lipid peroxidation and antioxidant statut in preeclampsia. *Gynecol Obstet. İnvest* 1998.
55. Narin N., Kurtoğlu S., Başbuğ M., et al. Tyroid function test in the newborn infants of preeclamptic women. *J Pediatr Endocrinol Metab*; 12:69-73, 1999.
56. Niki E: Action of ascorbic acid as a scavenger af active and stable oxygen radicals. *Am J Clin Nutr* 54; 1119S-24S, 1991.
57. Noyan T., Şekeroğlu MR., Dülger H., Kamacı M. Preeklampsi ve sağlıklı gebelikte lipid peroksidasyonu ve antioksidan durum. *T. Klin Tıp bilimleri* 2002;22:461-465.

58. Pandey S. Gujrati VR. , Chandravati et al Status of free – radicals and their scavenging enzymes in pregnancy induced hypertension .Boll Chim Form: 135:472-476, 1996.
59. Pietrement C., Malot L., Santerne B., et al. Neonatal acute renal failure secondary to maternal exposure to telmisartan, angiotensin II receptor antagonist. J. Perinatol 2003; 23:254-255.
60. Poranen AK., Ekblad U., ulotrla P. Antioksidants in normal and pre-eclamptic pregnancies. Placenta 1997;17:401-406.
61. Porter N.A. chemistry of lipid peroxidation. METHODS IN ENZYMOL 1984; 105:273-82.
62. Placer ve ark. Plazmada lipid peroksidasyonu tayini.
63. Redman, C. W. G.: Controlled trials of antihypertensive drugs in pregnancy Am. J. Kidney Dis. 17 (1991) 149.
64. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am. J. Obstet Gynecol 2000;183:S1-S21.
65. Resnick LM., Cellular calcium and magnesium metabolism in the pathophysiology and treatment of hypertension and related metabolic disorders, Am J. Med 1992;93:11S-20S.
66. Roberts JM. Pregnancy- Related Hypertansion. In: Creasy RK., Resnik R: Maternal Fetal Medicine 4 th Ed. USA:WB Saunders Company; 833-72, 1999.
67. Roberts JM., Preeclampsia: What we know and what we do know.Semin Perinatol; 24:24-28, 2000.
68. Rubin PC., Clark DM., Sumner DJ., et al. Placebo-controlled trial of atenonol in treatment of pregnancy-associated hypertansion. Lanced 1983;1:431-4.

69. Sağol S., Özkınay E. Preeklampsi etyopatogenezinde lipid peroksidasyonu Türkiye Klinikleri Jinekolojik Obstetrik Dergisi: 10:7-15, 2000.
70. Sane A.S., Chokshi S.A., Mishra V.V., Barad D.P., Shah V.C., Nagpal S.: Serum Lipoperoxide Levels in Pregnancy Induced Hypertension. Panminerva Med., 31,119-122(1989).
71. Sarıkaya Müslüm Uzmanlık Tezi Kayseri 2001.
72. Sedlak J., Lindsay R.H. : Estimation of total protein-bound and non-protein sulfhydryl groups in tissue with ellman's reagent. Anal. Biochem. 25: 192-205, 1968.
73. Seely EW., Lindheimer MD. Pathophysiology of preeclampsia. In: Hypertansion Primer, 3rd ed. Izzi JL. Jr., Black HR., editors. Dallas: American Heart Association; 2003.p.160-3.
74. Sekiba K., Yoshioka T.: Changes of Lipid Peroxidation and Superoxide Dismutase Activity in the Human placenta. Am. J Obstet. Gynecol.,135,368-371, (1979).
75. Seven A., Candan G. Antioksidan savunma sistemleri. Cerrahpaşa. Medi. Rev.;27:41-50, 1996.
76. Sibai BM.Treatment of hypertansion in pregnant women.New Engl J. Med. 1996;335:275.
77. Sibai BM.Treatment of hypertansion in pregnant women.New Engl J. Med. 1996;335:257-65.
78. Sibai BM., Mabie WC., Shamsa F., Villar M.A., Anderson GD. A. Comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertansion during pregnancy. Am J. Obstet Gynecol 1990; 162:960-7.

79. Sicking, K., Ch. Puchstein, H. Von Aken: Blutdrucksenkung mit Urapidil: Einflub auf die Hirndurchblutung. *Anasth. Intensiv. Med.* 27 (1986) 147.
80. Schiff E, Friedman S, Stampfer M. Et al. Dietary consumption and plazma concentrations of vitamin E in pregnancies complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 175:1024-1028; 1996.
81. Standley CA., Whitty JE., Mason BA., Cotton DB., Serum ionized magnesium levels in normal and preeclamptic gestation, *Obstet Gynecol* 1997;89:24-27.
82. Taslimi, M. M., A. R. Harbin, A. GonzalesRuiz: Captopril in severe preeclampsia. *J. Natl. Med. Assoc.* 83 (1991) 721.
83. Tuimala R., Pyykkö K. Erythrocyte glutathine Peroxidase Activity in Hypertensive Complications of Pregnancy. *GYNECOL OBSTET INVEST* , 29:25; 1990.
84. Trojan S.; Protective effect of vitamin E in stagnant hypoxia of the brain. *Physiol Res* 40;595-7,1991.
85. Uotila J.T. Tuimala R.J. Aarino T.M. Pyykkö K.A., Ahotupa M.O. Findings on lipid peroksidation and antioxidant function in hypertensive complications of pregnancy *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*: 100:270-276, 1993.
86. Vainio M., Kujansuu E., Iso- Mustajarvi M. Maenpaa J. Low dose acetylsalicylic acid in *BJOG* 2002; 109:161-7.
87. Vesiljevic N., Vasiljevic M., Plecas D. The role of nutritional factors in preeclampsia and eclampsia. *Sarpski Arhiv Za Ce Lokupno Lekorstuo*; 124:156-159, 1996.
88. Vicdan K., Işık A.Z., Akan H. Preeklampsi-eklampside laboratuar bulgularının analizi: Maternal Koagülasyon Sistemindeki Değişiklikler. *MEDİKAL KADIN DOĞUM DERGİSİ* 1992; 8:26-29.

89. Villar J., Abdel-Aleem H., Merialdi M., Mathai M., Ali MM., Zavaleta N. Et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006;199:639-49.
90. Vinatier D., Prologeau SF., Dufour P. Et al. Physiopathology of preeclampsia; the role of immunology. *Journal de Gynecologie obstet et biol dela Reproduction*; 24:387-399, 1995.
91. Yamamoto K., Niki E. Interaction of α -tocopherol with iron: Antioxidant and prooxidant effects of α -tocopherol in the oxidation of lipids in aqueous dispersions in the presence of iron. *BIOCHIM BIOPHYS ACTA* 1988; 958:19-23.
92. Yoshioka M., Matsushita T., Chuman Y.: Inverse association of serum ascorbic acid level and blood pressure on rate of hypertension in male adults aged 30-39 years *Int J. Vitam Nutr. Res* 54;342-7, 1984.
93. Walsh SW. Lipid Peroxidation in pregnancy. *Hypertens Pregn* 13(1):1-32, 1993.
94. Wang Y., Walsh S.W., Guo and Zhang J. The imbalance between thromboxan and prostacyclin in preeclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxidation and vitamin E in maternal blood. *Am J. Obstet Gynecol* 1991;165:1695-1700.
95. Wilcken B. Leung K.C. Hammond J. Kamath R. Leonard J.V. Pregnancy and fetal long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme: a dehydrogenase deficiency. *Lancet*: 341:407-8, 1993.
96. Wyllie AH. Duvall E. Cell injury and death. In: McGee JO'D Isaacson PG. *Oxford Textbook of Pathology*. New York: Oxford University Press. 141-193, 1992.
97. www.google.com.

98. Qasgas SA, McPherson C., Frisman WU., Elkayam U. Cardiovascular pharmacotherapeutic considerations during pregnancy and lactation. *Cardiol Rew* 2004;12:240-61.

7. ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Çorum'un Oğuzlar İlçesi'nde doğdu. İlköğrenimini Oğuzlar ilköğretim Okulunda, Liseyi Çorum Cumhuriyet Lisesi'nde tamamladı. 2002 yılında Kafkas Üniversitesi Kars Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümünü kazandı. 2006 yılında mezun oldu. 2006 yılında Kafkas Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisansa başladı.