

Cilt 1, Sayı 1, Mart 1993 Volume 1, Number 1, MARCH 1993

PERİNATOLOJİ

DERGİSİ

Perinatoloji Derneği yayın organıdır

JOURNAL OF PERINATOLOGY

The Official Journal of Turkish Perinatology Society



**GEBELİKTE
HİPERTANSİYON**

LOGOS
KİMYA

Cilt 1, Sayı 1, Mart 1993 Volume 1, Number 1, MARCH 1993

PERİNATOLOJİ

DERGİSİ

Perinatoloji Derneği yayın organıdır

JOURNAL OF PERINATOLOGY

The Official Journal of Turkish Perinatology Society

**GEBELİKTE
HİPERTANSİYON**

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Perinatoloji Derneği Yayın Organı

EDITÖR

Vildan OCAK

YARDIMCI EDITÖRLER

Cihat ŞEN
Umur ÇOLGAR

DANIŞMA KURULU

Çiğdem ALTAY	Lütfü ÖNDEROĞLU
Ahmet ARVAS	Hadi ÖZER
Nazif BAĞRIAÇIK	Fahri KARAGÖZLÜ
Sinan BEKSAÇ	Umur KUYUMCUOĞLU
Gülây CAN	Nilgün KÜLTÜRSAY
Candan CENGİZ	Ferit SARAÇOĞLU
Yavuz CEYLAN	Ayhan SONGAR
Nur DANIŞMEND	Yunus SÖYLET
Uğur DİLMEN	Bekit Sıtkı ŞAYLI
Ali Ceylan ERDEN	Turgay ŞENER
Ayten ERGİNEL	Necati TOLUN
Erdoğan ERTÜNGEALP	Orhan ÜNAL
Eflatun GÖKŞİN	Hikmet YAVUZ
Hikmet HASSA	Atıl YÜKSEL
Özdemir HİMMETOĞLU	

YÜRÜTME KURULU

Rıza MADAZLI Seyfettin ULUDAĞ Can KAVUZLU

İÇİNDEKİLER

Cilt/Volume 1 Sayı/Number 1
Mart/March 1993

Editör:
Vildan Ocak

Yardımcı Editör:
Cihat Şen
Umur Çalgar

Yıldız Posta Cad.
Simsiz Apt. No: 36 D.66-67
80260 Gayrettepe-İSTANBUL
Tel: 288 05 41 - 288 50 22
Fax: 267 61 85

Baskı: Çiftay
Dizgi, Film: LOGOS A.Ş.

1993 yılı 4 sayı abone bedeli
120.000.- TL'dir (KDV dahil).
Abone olmak isteyenlerin
abone bedelini LOGOS
YAYINCILIK TİC. A.Ş.
254320 no'lu Posta Çeki
hesabına yatırmaları yeterlidir.

Yılda 4 kez,
Üç ayda bir yayınlanır

Gebelikte Hipertansiyon/Tanım ve Sınıflandırma	
<i>C. ŞEN, R. MADAZLI, V. OCAK</i>	7-10
Preeklampsi: Etiyoloji ve Patogenez	
<i>L.S. ÖNDEROĞLU</i>	11-17
Preklampsinin Erken Tanınmasında ve Takibinde Yardımcı	
Laboratuvar Yöntemler	
<i>C. CENGİZ, Y. KİMYA</i>	19-23
Preeklampsi ve Eklampside Maternal Fetal Morbidite-Mortalite	
<i>A.C. ERDEN, M. YAYLA</i>	24-30
Preeklampsinin Önceden Belirlenmesi ve Önlenmesi	
<i>M.S. BEKSAÇ</i>	31-34
Gebelik ve Hipertansiyonda Klinik Yönetim	
<i>C. ŞEN, V. OCAK</i>	37-44
Eklampsi'de Klinik Yönetim	
<i>R. MADAZLI, C. ŞEN, V. OCAK</i>	45-49
Preeklampsi-Eklampside Anestezi ve Yoğun Bakım	
<i>H. ÖZ, A. AKKOR, B. AYKAÇ, S. SUN</i>	50-54

Gebelikte Hipertansiyon/Tanım ve Sınıflandırma

Cihat ŞEN, Rıza MADAZLI, Vildan OCAK
İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Perinatoloji Bilim Dalı

Hipertansiyon tüm gebeliklerin %7 ile 10' una eşlik eder. Hipertansif bozukluklar gebelikte en çok görülen medikal komplikasyon olup, maternal ve perinatal mortaliteyi anlamlı olarak artırır⁽¹²⁾.

The Comitte on Terminology of the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) gebelikte hipertansiyon tanısı için 6 saat ara ile elde edilen iki kan basıncı değerinin 140/90 mmHg veya üzerinde bulunması ya da 20. gebelik haftasından önce ölçülen kan basıncı değerinden sistolik 30 mmHg veya daha fazla, diastolik 15 mm Hg veya daha fazla yükselme tespitini gerekli görmektedir @\ Mac Gillivary ve Sibai diastolik kan basıncındaki 15 mm Hg'lık artışın normotensif gebelerin çoğunda görüldüğünden dolayı gebelikte hipertansiyon tanısında kullanılmasını sakıncalı bulmaktadır (4,5) Neferi ise 90 mm Hg'nın üzerinde distolik kan basıncı bulgusunu hipertansiyon olarak tanımlamaktadır⁽⁶⁾. Ölçülen kan basıncı değeri kullanılan aletin doğruluğuna, kılıfın büyüklüğüne, gebenin postürüne, anksiyetesine, diastolik kan basıncı için kullanılan Korotkoff fazına (4 veya 5) göre değişir. Tüm kan basıncı ölçümleri gebe oturur pozisyonda iken sağ koldan ve kol kalp hizasında iken yapılmalı ve 4. Korotkoff fazı diastolik katı basıncı değeri için kullanılmalıdır⁷.

Kan basıncı yüksekliği bir semptomdur ve farklı nedenlerde dolayı oluşur. Bir gebede tespit edildiğinde; anne ve fetus üzerine etkisi alatta yatan nedene bağlı olarak farklılık arzeder. Bundan dolayı gebelikteki hipertansif bozuklukların sınıflaması, hastalığın prognozunun belirlenmesi, yükselmiş kan basıncının ve gebeliğin yönetimi, maternal ve fetal risklerin tespiti açısından son derece önemlidir ve bu amaçlara hizmet etmelidir. Sınıflama konusunda dünyada çok çaba harcanmıştır ve değişik sınıfla-

malar öne sürülmüştür Fakat bugün bile tam bir fikir birliğine varılamamıştır. Sibai'ye göre gebelikteki hipertansif bozuklukların doğru tanımı ve sınıflandırılabilmesi preeklampsiye özgü bir belirtecin tespiti ile mümkün olacaktır⁽⁸⁾.

Gebelikte tespit edilen hipertansiyon etyolojik olarak tamamen farklı iki gruba ayrılır. Birincisi gebeliğin neden olduğu, gebelikte ortaya çıkıp, doğum ile geriye dönen, "gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon", ikincisi ise herhangi bir nedene bağlı olarak gebelikten önceden mevcut olan ve gebeliğe eşlik eden "kronik hipertansiyon" dur.

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon, insanlara özgü bir hastalıktır. Hastalığa İngiliz literatüründe 60'dan fazla, Alman literatüründe ise 40' dan fazla isim verilmiştir. Kullanılan isimlerden başlıcaları; preeklampsi, toksemi, toksikoz, gestoz, gestasyonel hipertansiyon, EPH (ödem, proteinüri, hipertansiyon) sendromu ve proteinürik hipertansiyondur. Terminolojideki bu karışıklığın nedeni hastalığın etyolojisinin ve fizyopatolojisinin kesin olarak bilinmemesidir. Hastalığın oluşumu ile ilgili görüşlerdeki değişikliklere bağlı olarak kullanılan isimlerde değişikliğe uğramıştır.

Etyolojisi günümüzde de kesin olarak bilinmemekle birlikte, fetomaternal immünolojik reaksiyondaki bozukluğa bağlı olarak, normal plasentasyon için gerekli trofoblastik invazyonun oluşmaması veya yetersiz oluşması sonucu ortaya çıkan faktör veya faktörlerin uteroplaster ve sistemik dolaşımında endotel hasarına neden olmaları sonucu geliştiği fikri ağırlık kazanmaktadır (9,10,11,12) gu görüşten hareketle hastalık, sistemik bir hastalık olup, yaygın vazospazm ve değişik organlarda hipoperfüzyon ile karakterize bir sendromdur. Hipertansiyon bu sendromun yalnızca bir klinik bulgusudur ve tespit edildiğinde patoloji, organizmada yerleşmiş ve değişik organlar etkilenmiştir.

Gebedeki mevcut patolojiyi izah etmede ya da gebelik prognozu hakkında bir yorum oluşturabilme maksadı ile, ortaya çıkan semptomlara dayalı olarak, EPH sendromu, gebelik toksikozu ya da gestoz gibi tanımlamalar yapıldığı gibi, yine gözlenen semptomlara bağlı olarak pekçok sınıflamalar ortaya atılmıştır. Ancak 1972'de ACOG tarafından ortaya konulan sınıflandırma yaygın kabul görmüştür (3).

1-Transient hipertansiyon: Gebeliğin ikinci yarısında veya postpartum ilk 24 saat içinde ortaya çıkan proteinüri veya ödemin eşlik etmediği ve doğum sonrası on gün içinde normale dönen hipertansiyon.

2-Preeklampsi: Transient hipertansiyona proteinüri veya ödemin eşlik ettiği olgular.

3-Eklampsi: Preeklampsiye konvülsiyon veya komanın eklendiği olgular.

4-Kronik hipertansiyon: Gebelikten veya 20. gebelik haftasından önce hipertansiyonun var olduğu ve postpartum 6 haftadan daha uzun süre hipertansiyonun devam ettiği olgular.

5-Süperimposed preeklampsi: Kronik hipertansiyon olgularına preeklampsinin eklenmesi.

Yaygın kullanım alanı bulan bu sınıflama basit ve anlaşılır olmasına karşın, gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon kavramını içermemesi, gebelik öncesi kan basıncının bilinmediği olgularda yardımcı olmaması, hafif ve ağır preeklampsiyi ayırmaması ve prognostik grupları belirtmemesi açısından eksikliklere sahiptir.

Aynı grup, 1986 yılında, gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon tanımını ilave ederek ikinci bir sınıflama öne sürmüştür (13).

I-Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon

A-Preeklampsi

1-Hafif

2-Ağır

B-Eklampsi

II-Kronik hipertansiyon

III-Kronik hipertansiyon üzerine eklenmiş gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon

A-Süperimposed preeklampsi

B-Süperimposed eklampsi

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon tanımını ilave etme amacı ile ortaya konulan bu sınıflamada da prognostik grupları belirtmemekte, bir önceki sınıflamada tanımlanan transient hipertansiyonu içermektedir. Ayrıca superimpose eklampsi kavramı ilave edilmiştir.

1988 yılında Davey ve Mac Gillivray, semptomlara dayalı olarak yeni bir sınıflama ileri sürmüşlerdir (5).

A-Gestasyonel hipertansiyon ve/veya proteinüri:

Gebelik öncesi normotensif, nonproteinürik olduğu bilinen gebelerde, proteinüri ve/veya hipertansiyon tespiti.

1-Gestasyonel hipertansiyon (proteinürinin eşlik etmediği)

a-Antenetal dönemde gelişen b-Doğum eylemi sırasında gelişen c-Puerperal dönemde gelişen

2-Gestasyonel proteinüri (hipertansiyonun eşlik etmediği)

a-Antenetal dönemde gelişen b-Doğum eylemi sırasında gelişen c-Puerperal dönemde gelişen

3-Gestasyonel proteinürik hipertansiyon (Preeklampsi)

a-Antenetal dönemde gelişen b-Doğum eylemi sırasında gelişen c-Puerperal dönemde gelişen

B-Kronik hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı:

Gebelik öncesi kronik hipertansiyon veya böbrek hastalığı olduğu bilinen gebelerde hipertansiyon ve/veya proteinüri tespiti.

1-Kronik hipertansiyon (proteinürisiz)

2-Kronik böbrek hastalığı

3-Preeklampsinin eklendiği kronik hipertansiyon

C-Sınıflanamayan hipertansiyon ve/veya proteinüri:

Gebelik, doğum eylemi ve puerperiumda tesbit edilip, sınıflama için yeterli bigiye sahip olmadığımız olgular.

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

Oldukça karışık olan bu sınıflama önceki sınıflamalardan farklı, prognostik ve klinik yönetime belirgin katkı sağlamayan, semptomlara dayalı bir sınıflamadır. Patofizyolojiye bir açıklık getirememektedir.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Perinatoloji Bilim Dalı'nda, tarafımızdan ortaya konulan ve aşağıda belirtilen sınıflama kullanılmaktadır (¹⁴).

1-Kronik hipertansiyon: Daha önce bilinen hipertansiyonu olan ve/veya fundoskopik tetkikte hipertansif retinopati gözlenen veya puerperium sonrası hipertansiyonu devam eden olgular.

2-Gebelik hipertansiyonu: Gebelikte ortaya çıkan, fundoskopik muayenede hipertansif retinopati gözlenmeyen, proteinürisi olmayan (veya 0.3 gr/l'den az) ve puerperiumdan sonra kan basıncı normale dönen olgular.

3-Hafif preeklampsi: Gebelik hipertansiyonuna proteinürinin eşlik ettiği (0.3 gr/l'den fazla) ve diastolik kan basıncı 90 ile 100 mm/Hg arasında olan olgular.

4-Ağır preeklampsi: Yatak istirahatindeki bir gebede 6 saat ara ile ölçülen diastolik kan basıncı değerlerinin 100 mm/Hg üzerinde olması ve/veya 24 saatlik idrarda 5 gr/l üzerinde proteinüri ve/veya oligüri ve/veya baş ağrısı-skotom-bilinç bulanıklığı gibi serebral veya vizüel bozukluklar ve/veya pulmoner ödem, siyanoz ve/veya epigastrik, sağ üst kadran ağrısı ve/veya HELLP sendromu (hemoliz, karaciğer enzimlerinde bozulma, trombositopeni).

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

6-Eklampsi: Olaya konvülsiyonun eklendiği olgular.

Anne ve fetus üzerine etkisi gözönüne alınarak, kronik hipertansiyon, gebelik hipertansiyonu ve hafif preeklampsi "HAFİF GRUP"; ağır preeklampsi, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon ve eklampsi ise "AĞIR GRUP" olarak adlandırılmıştır. Kronik hipertansiyon dışındakilerin tümüne birden

"GEBELİĞİN OLUŞTURDUĞU HİPERTANSİYON" olarak adlandırılmıştır.

Sınıflamamızda; kronik hipertansiyon ve gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon ayırımı ortaya konularak, iki grup arasında altta yatan temel patoloji, hipertansiyona olan yaklaşım farkı, maternal-fetal morbidite ve mortalite özellikleri esas alınmıştır. Kronik hipertansiyonda mevcut hipertansiyonun tedavisi ön planda iken, gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubunda kan basıncı yüksekliğinin önemi altta yatan patolojinin bir göstergesi olmasıdır. Hafif ve ağır gruplar ortaya konularak prognostik değerlendirme ve gebeliğe yaklaşım prensipleri ortaya konmak istenmiştir. Kliniğimizde 252 olguyu içeren gebelikte hipertansiyon serimizde; kronik hipertansiyonda binde 125, gebelik hipertansiyonunda binde 0 hafif preeklampside binde 118, ağır preeklampside binde 305, eklampside binde 315, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyonda binde 285 perinatal mortalite tesbit edilmiştir (¹⁴). İntrauterin gelişme geriliği ve perinatal mortalite oranı aynı çalışmada ağır grupta, hafif gruptan yaklaşık 4 kat yüksek bulunmuştur. Bu bakış açısı ile; ağır preeklampsi, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon ve eklampsi, aynı klinik yaklaşım içinde ele alınmalıdır.

Kavram karışıklığını ortadan kaldırmak ve olayı anlaşılır kılmak amacı ile; Sibai, gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubundaki formların (preeklampsi, transient hipertansiyon, superimposed preeklampsi ve eklampsi) hepsinin preeklampsi terimi ile ifade edilmesini önermektedir (²). Son yıllardaki yayınların çoğunda, preeklampsi terimi bu anlamda kullanılmaktadır.

Hipertansiyon ve/veya proteinüri semptomu ile karşımıza gelen bir gebenin; preeklampsi, böbrek hastası, kronik hipertansif veya gebeliğin ağırlaştırdığı preeklampsi olup olmadığı ayırımı oldukça güçtür. Ayırım, özellikle, yetersiz tıbbi takibi olan hastalarda; gebelik öncesi kan basıncı ve böbrek fonksiyonları bilinmediğinden daha da güçtür. Gebelikte ilk kez görülen ve önceye ait yönlendirici yeterli bilgi olmayan olgularda; hipertansiyonun kronik yada gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon (preeklampsi ya da gebeliğin ağırlaştırdığı hipertansiyon) olduğunu ayırt etmek olguya olan yaklaşım açısından çok önemlidir. Bu amaçla değişik testler ortaya konul-

muştur: Ürik asit, idrarda kalsiyum atılımı, proteini, karaciğer fonksiyonları, trombositopeni, dopler gibi testler yanında antitrombin-III ve fibronektin son yıllarda üzerinde durulan parametrelerdir (15,16,17) Yapılan bir çalışmada⁽¹⁸⁾ kronik hipertansiyon ile preeklampsi ayırımında; antitrombin-III antijen testinin yararlı olmadığı, ancak fibronektinin %71.1 sensitivite, %100 spesifisite ve %100 pozitif belirleyiciliğe sahip olduğu saptanmıştır.

Hipertansif bozukluklar gebelikte en çok görülen medikal komplikasyon olup, maternal ve perinatal mortaliteyi anlamlı olarak artırırlar. Gebelikteki hipertansif bozuklukların sınıflaması, hastalığın prognozunun belirlenmesi, yükselmiş kan basıncının ve gebeliğin yönetimi, maternal ve fetal risklerin tespiti açısından son derece önemlidir ve bu amaçlara hizmet etmelidir. Sınıflama konusunda dünyada çok çaba harcanmıştır ve değişik sınıflamalar öne sürülmüştür. Fakat bugün bile tam bir fikir birliğine varılamamıştır. Gebelikte tespit edilen hipertansiyon etyolojik olarak tamamen farklı iki gruba ayrılır: Birincisi gebeliğin neden olduğu, gebelikte ortaya çıkıp, doğum ile geriye dönen "gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon", ikincisi ise herhangi bir nedene bağlı olarak gebelikten öncede mevcut olan ve gebeliğe eşlik eden "kronik hipertansiyon" dur. Kronik hipertansiyonda mevcut hipertansiyonun tedavisi ön planda iken, gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubunda kan basıncı yüksekliğinin önemi alta yatan patolojinin bir göstergesi olmasıdır. Anne ve fetus üzerine etkisi göz önüne alındığında kronik hipertansiyon, gebelik hipertansiyon ve hafif preeklampsi hafif grup olup aynı yaklaşım içinde ve yine

ağır preeklampsi, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon ve eklampsi benzer olumsuz etkiye sahip olup, aynı klinik yaklaşım içinde ele alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Zuspan FP: New Concepts in the Understanding of Hypertensive disease during pregnancy. Clinics in Perinatology, 18-4: 653-61,1991
2. Sibai BM: Medical disorders during pregnancy including hypertensive disorders. Curr Opin in Obstet Gynecol, 3:28-40,1991
3. Hughes HC (ed): Obstetric-Gynecologic Terminology. Philadelphia, FA Davis Company,422-23,1972
4. Sibai BM: Pitfalls in diagnosis and management of preeclampsia. Am. J. Obstet Gynecol 159:1-5,1988
5. Davey DA, MacGillivray I: The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 158:892-98,1988
6. Nelson TR: A clinical study of preeclampsia. J. Obstet. Gynecol. Br. Emp. 62:48-57,1955
7. Sibai BM: Preeclampsia-Eclampsia. Current Problems in Obstetrics, Gynecology and Fertility. 13-1:6-45,1990
8. Sibai BM: Medical disorders during pregnancy, including hypertensive diseases. Curr Opin in Obstet Gynecol. 2:13-22,1990
9. VVAllenburg HCS: Prevention of hypertensive disorders in pregnancy. din and Exper-Hyper in Pregnancy, B7:121-37, 1988
10. Redman CWG: Immunology of the placenta. Clinics in Obstet. Gynecol., 13-3:469-99,1986
11. Roberts JM, Taylor RN, Munci TJ: Preeclampsia: An endothelial celi disorder. Am. J. Obstet. Gynecol, 161:2000-4,1989
12. Dckkr GA, Van Geijn HP: Hypertensive disease in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol, 1:10-28,1992
13. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of preeclampsia. ACOG Technical Buletin, 91, February, 1986
14. Şen C, Madazlı R,Erdoğan S, Demirkıran F, Ocak V, Tolun N: Gebelik ve Hipertansiyonda klinik yönetim. Kadın Doğum Dergisi, 1:9-12,1992
15. Taufield PA, Ales K, Resnick L, Druzin M, Gertner JM, Laragh JH: Hypocalciuri in preeclampsia, New Eng. J. Med, 11:675-80,1985
16. Entman SS, Kambam JR, Bradley CA, Cousar JB: Increased levels of carboxy hemoglobin and serum iron as a n indication of increased celi turnover in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 156:1169-73,1987
17. Weiner CP, Brandt J: Plasma antithrombin II activity: An aid in the diagnosis of preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 142:275-82,1982
18. Madazlı R, Şen C, Kavuzlu C, Ocak V: The Value of Anti thrombin IÜ and Fibronektin in Hypertensive Disorders in Pregnancy. Journal of Perinatal Medicine, 1993 (Baskıda)

Preeklampsi: Etyoloji ve Patogenez

Lütfü S. ÖNDEROĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Preeklampsinin etyolojisi halen bilinmemektedir. Çeşitli organ sistemlerinde vasküler lezyonlar, vazospazm, artmış trombosit aktivasyonu ile trombosit tüketimi ve ardından damar içi koagülasyon sisteminin aktivasyonu önemli özellikleridir. 24'üncü gebelik haftasından sonra % 6-8 gibi bir oranda komplikasyon oluşturması ve tüm perinatal ölümlerin % 20-25'inden sorumlu tutulması nedeni ile ilgi odağı olmayı sürdürmektedir⁽¹⁾.

Normal gelişen gebelikte kan hacmi, kardiyak debi artmakta, periferik direnç ilk iki trimesterde azalmakta ve arteryal kan basıncı bu dönemde değişmektedir. Uteroplasental, serebral, hepatik ve renal kan akımlarında da artış olduğu bilinmektedir. Preeklampsi de ise kan hacminde azalma, kardiyak debide azalma veya artma, periferik dirençte ve arteryal kan basıncında artma görülürken, uteroplasental ve renal kan akımlarında azalma ile serebral ve hepatik kan akımlarında değişme olmamaktadır⁽²⁾. Bu fizyolojik değişiklikler fetal/paternal allograft ile maternal doku ilişkisi sonucunda başlamaktadır. I. trimesterde karşılıklı gösterilen immünolojik tolerans annenin sistemik ve uteroplasental dolaşımında önemli morfolojik, fizyolojik ve biyokimik değişikliklere neden olmaktadır⁽³⁾. Spiral arterlerin trofoblastlarca invazyonu neticesinde uteroplasental arteryal yatak, düşük dirençli, düşük basınçlı ve yüksek miktarda akım içeren bir modele dönüşmektedir. Endovasküler trofoblast spiral arterlerin mükümler tabakası ve otonom sinir innervasyonunu tahrip etmektedir. Uteroplasental arterlerin iç tabakasında ise vazodilatör etkili prostaglandinler üretilmeye başlanmaktadır⁽⁵⁾ Prostacyclin'in (PGI₂) trombosit agregasyon inhibisyon ve vazodilatasyon özelliklerinin Thromboxane-A₂'nin (TXA₂) vazokonstriktör ve trombosit agregasyon uyarıcı etkilerine baskın hale geçişi de normal gebeliğin özelliklerindedir. Preeklampside bu vazodilatör ve vazokonstriktör eicosanoid ürünler arasındaki fonksiyonel dengesizlik fizyopatolojide önemli olabilir.

Preeklampside TXA₂ biyosentezi artmış ve hastalığın şiddeti ile thromboxane B₂ metabolitlerinin atılımı arasında korrelasyon gösterilmiştir⁽⁶⁾ Spiral arterlerde normal şartlarda olması gerekli morfolojik değişiklik preeklampside decidual bölümde kalır, myometrial segmentlere ulaşamaz ve dilatasyon oluşmaz. Adrenerjik sinir ağı da mevcudiyetini sürdürür. Molar ve abdominal gebeliklerde de preeklampsi görülebilmesi uterin/fetal faktörlerin şart olmadığını düşündürmektedir⁽⁷⁾.

Preeklampside bloke edici antikorların yokluğu, hücresel yanıtın azalması, nötrofillerin aktivasyonu ve cytokinlerin katılımı gibi immünolojik faktörler de yer almaktadır. Muhtemelen yabancı paternal/fetal antijen ile ilk karşılaşma immün reaksiyonu başlatmaktadır. İlk gebeliklerde daha sık preeklampsi görülmesi, partner değiştirildiğinde ya da bariyer kontraseptif kullanımını takip eden gebeliklerde insidansın artması da olayın bu yönüne dikkati çekmektedir^(3-8,9,10). Genetik predispozisyonun da önemli katılımı bulunmaktadır⁽¹¹⁾ Fetal genotip ve maternal immün yanıt arasındaki dengenin bozulması da preeklampsiye yol açabilir. Çeşitli genetik çalışmalar resessif geçiş-defektif gen olasılığını düşündürmektedir⁽¹¹⁾ Şiddetli preeklampsi-eklampsi familial bir eğilim göstermektedir. Hastalık tek bir resessif gene ya da inkomplet penetransı olan dominant bir gene bağlanabilir, hatta penetrans fetal genotipe bağlı olabilir⁽¹²⁾

Maternal immünglobulin G düzeyleri preeklampsi de azalmıştır⁽¹³⁾. Kompleman faktörleri C3-C4 komponentlerinin de azalmış olarak bulunması kompleman kullanımının arttığına bir göstergesi kabul edilebilir⁽¹³⁾. Blokan antikorların bulunmayışı veya yetersiz üretimi preeklampsi gelişmesinden sorumlu tutulabilir⁽¹⁴⁾ Anne ile fetus arasındaki histokompatibilitenin artmış olması da gerçekten önemli görülmektedir. Sitotrofoblastlarca ortaya koyulan histokompatibilite antijeni (HLA-G) muhtemelen

plasentayı rejeksiyondan korumaktadır ⁽¹⁵⁾. Desidual hücresel immün yanıt trofoblastik invazyonu sınırlayabilmektedir. Desiduada immün işlevi bulunan makrofajlar, T-hücreleri ve geniş granüler lenfositler gibi çeşitli hücreler bulunmaktadır. Özellikle birinci trimesterde sitolitik granüler lenfositler (killer-cells) preimmünizasyon olmadan bile hedeflere saldırabilmektedir ⁽¹⁶⁾. Böylece desidua temelde lenfoid bir doku olarak tanımlanabilir ve immün yeteneği de fetal yaşam için gereklidir ^(17,18,19).

Makrofajlar lenfosit proliferasyonu, interleukin-2 reseptörlerinin ortaya çıkışı ve bu cytokinin üretimini inhibe ederler. Allograftın rejeksiyonunda interleukin-2 önemli bir rol oynamaktadır. Normal gebelikte interleukin-2 artışı bulunmakta ve bu killer-cell aktivitesi inhibisyonu ile ilişkili görülmektedir ⁽¹⁹⁾

Bazı preeklampsi-eklampsi vakalarında otoimmün fenomen ilişkisi kurulabilmektedir ^(20,21,22). Otuzdördüncü gebelik haftasından önceki şiddetli preeklampsi vakalarının % 16'sında antifosfolipid antikoları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak fetal gelişme geriliği ile komplike gebeliklerde antikardiyolipin antikörlere göre fosfatidilgliserol, fosfatidilinositol ve fosfatidik asite karşı otoantikörlere anlamlı olarak daha sık karşılaşılabildiği ve antifosfolipid antikörlere yapımının tek bir otoantikörlere bağımlı görülemeyeceği, fetal gelişme geriliği ile korelasyon gösterip preeklampsi ile birlikte bulunmasının şart olmadığı da bildirilmiştir ⁽²³⁾.

Preeklampside plasental yatağa özgü nötrofil aktivasyonu dikkat çekmektedir ⁽¹⁸⁾. Aktive olan nötrofiller vasküler hasara sebep olabilecek bazı maddeleri salabilirler. Nötrofil granülleri içeriğinde subendotelyal matriksi ve endotelyal hücre bütünlüğünü zedeleyebilecek elastaz ve proteazlar vardır. Ayrıca, membran lipid peroksidasyonuna, endotelyal hücre lizisine ve vasküler permeabilite artışına sebep olan toksik oksijen serbest radikallerde salınır ⁽²²⁾. Preeklampside, belirgin hipovolemiye rağmen normal renin-angiotensin sisteminin stimüle olmayışı ve angiotensin H'ye artmış vasküler sensitivite ile vazodilatatör prostaglandinlerin yapımı ve/veya aktivitele- rindeki yetersizliğe de sebep olarak endotelyal hücre hasarı mekanizması düşünülebilir ⁽²²⁾.

Vasküler hasara, makrofajlar, T-lenfositler, aktive

olan kompleman ve koagülasyon sistemi ile trombositlerin etkileşimi katkıda bulunmaktadır. Nötrofil aktivasyonu muhtemelen immünolojik mekanizmalar tarafından başlatılan olaylara ikincil bir yanıttır. Endotelyal fizyopatolojinin preeklampsideki önemi endotelyal fizyolojinin bu aşamada gözden geçirilmesini gerektirmektedir.

Endotelyal hücreler vasküler duvara kollagenler ve fibronektinin de içinde bulunduğu çeşitli glikosaminoglikanlarca bağlanmaktadır. Bu endotelyal tabaka kapiller transportu düzenler, plazma lipid içeriğini kontrol eder, hemostazda görev alır ve vasküler düz kas reaktivitesini yönetir. Çeşitli otokoidler ile otoregülasyon uygulanabilmektedir ^(20,21). İki önemli vazodilatasyon mediyatörü PGI2 ve endoteliumderived relaxing factor (EDRF)'dir ^(23,24,25,26). EDRF'nin L-arginin ile beraber oluştuğu ve nitrik oksit (NO) olduğu bulunmuştur ^(27,28). Vazokonstriksiyonun başlamasında TXA2 ve prostaglandin H2 (PGH2) yer almakta. EDRF'yi inaktive edebilen endothelin ve superoksid anyon salınımı da anoksi sonucu başlayan kontraksiyonların nedeni olarak yorumlanmaktadır ^(29,30,31). Endotelyum pıhtı oluşmasının önlenmesinde de önemli işlev görmektedir. İntakt endotelyuma stimüle olmamış trombositler yapışmaz ⁽³²⁾. Hasar sonucu subendotelyal tabakanın ortaya çıkması trombosit agregasyonuna ve TXA2 ile koagülasyonda aktif komponentlerin salınmasına neden olur. PGI2 üretim inhibisyonu, uyarılmamış trombositlerin adhezyonunu arttırmaz, ancak stimüle olduklarında görülen adhezyon, PGI2 bağımlıdır. Endotelyal hücrelerde trombositlerce salınan prostaglandin endoperoksidi PGI2'ye çevirebilir. Bu mekanizma özellikle endotelyal hücre/trombosit oranı > 1:1 olduğunda önem kazanmaktadır.

PGI2 sentezi dışında da başka mekanizmalar trombozu önlemekte etkili olmaktadır. Agrege olan trombositler vasodilatator olarak adenosin difosfat (ADP) ve adenosin trifosfat (ATP) salarlar. Endotel hücreleri çeşitli enzimler aracılığı ile ADP ve ATP'yi güçlü bir trombosit fonksiyon inhibitörü olan adenosin monofosfat ve adenosine metabolize ederler. Adenosin kan akımını düzenleyen ve vazodilatasyon yapabilen lokal bir hormon olarak görülmektedir ⁽³³⁾. Böylece damar endotelinden PGI2 ve EDRF yapılarak trombosit adhezyonu inhibe edilebilmektedir. EDRF'nin bu işlevi PGI2 varlığında ko-

laylaşmaktadır. Normotensif gebeler ile karşılaştırıldığında preeklampitik vakaların umbilikal kord damarlarında endotelial EDRF salınımı azalmış olarak bulunmuştur⁽³⁴⁾. Eğer EDRF temel vazodilatör ve trombosit agregasyon inhibitörü ise uteroplental dolaşımında prostasiklin sentezi uteroplental perfüzyonun tehlikeye girdiği durumlarda bir kurtarıcı mekanizma olarak görülebilir. Sarrel ve ark. göre preeklampside saptanan hemoglobin artışı EDRF tarafından aracılık edilen vazodilatasyonu inhibe eder, vazokonstriksiyona sebep olur⁽³⁴⁾. Ancak preeklampside Hb artışı sekonder bir olay olup muhtemelen preeklampitik vazokonstriksiyonun primer nedeni değildir.

Endotelium aynı zamanda temelde arteria ve vena uterinanın çok güçlü bir vazokonstriktörü olan endothelin gibi maddeleri de yapmaktadır⁽³⁵⁾. Preeklampitik maternal endothelin plazma düzeyleri artmıştır ve hastalığın şiddeti ile plazma düzeyleri korele bulunmuştur⁽⁶⁾. Fakat hastalık gelişmeden önce bu olay tespit edilememektedir^(36,37).

Yüksek endothelin düzeyleri, aşırı endotelial hasarın bir göstergesi olabilir. Endothelin temelde yalnızca lokal olarak bulunduğu yerdeki düz kas üzerine etki etmektedir. Preeklampitik serumun endothelin üretimini baskıladığı gösterilmiştir⁽³⁸⁾. Preeklampitik serumun endopeptidaz aktivitesi içerdiği veya endotelium üzerinde hücre yüzey endopeptidaz oluşumunu ve aktivitesini uyardığı speküle edilmektedir⁽³⁸⁾.

Endotelium, plazminojen aktivatörlerinin serbestleştirilmesiyle de fibrinolizde aktif rol almaktadır⁽³³⁾. Plazminojenin, plazmine çevrilerek fibrinoliz başlatılmasında doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) ile ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA) görev alırlar. Böylece eriyemeyen fibrinin, eriyebilen yıkım ürünleri haline geçmesi mümkün olur. Plazminojen, lazmine aktive olmasında eksojen, entrensek ve eksrensek olaylar rol alabilir. Thrombin ve serum proteinleri tPA'nın endotel hücrelerinden salınmasını uyarabildikleri gibi endotel kaynaklı plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI)'nin daha fazla salınmasını uyararak sonuçta tPA aktivitesini düşürürler. Trombositlerin profibrinolitik (tPA ve uPA) ve antifibrinolitik (PAI) şeklinde katılımı, olayın tipine ve vasküler yatak tutulum miktarına

bağlıdır⁽³⁹⁾. Endotelium hücre disfonksiyonunun preeklampsisi fizyopatolojisinde önemli bir yeri olduğunun bir başka kanıtı da preeklampside gözlenen morfolojik lezyonlardır. Arteria uterina, plasental yatak ultrastrüktür değişiklikleri ve glomerüler endotheliosis en çok bilinenleridir. Glomerüler endotheliosis başka hiçbir hipertansiyon tipinde görülmeyen preeklampsisiye özgü bir renal lezyondur^(39,40). Preeklampsinin uterin damarları ve nonuterin dokularındaki mitokondriyal hasar ile ilişkisi gösterilmiş ve endotelium hücre sitoplazması ile mitokondriyalde belirgin şişme bildirilmiştir⁽⁴¹⁾.

Hasara uğrayan damar endotel hücrelerinden çıkan antijenler bu hücreleri, önemli immünolojik hedefler haline getirir. Vakaların önemli bir bölümünde endotel hücrelerine karşı antikorlar gösterilmiştir⁽⁴⁾. Preeklampitik serum in vitro olarak endotel hücrelerinde hasar oluşturmada ve bir sitotoksik madde varlığını düşündürmektedir⁽⁴³⁾. Antepartum kan örneklerinde mitojenik aktivite artışı görülmüş ve mitojenik indekslerin daha preeklampsisi gelişmeden artabileceği bulunmuştur^(44,45). Mitojenik büyüme faktör aktivitesi artışı endotelial hasarla da ilişkilidir.

Etiyoloji bilinmiyor olsa da giderek ortaya koyulan bulgular preeklampside eicosanoid sistemin önemli katkısı olduğu hipotezini desteklemektedir⁽⁴¹⁾. PGI2 ve TXA2 önde gelen eicosanoidlerdir. Normal gebelik fizyolojisine özgü vazoaaktif ajanlara duyarsızlık preeklampsisi gelişmesiyle yok olurken vazokonstriksiyon ortaya çıkar, angiotensin II'ye pressor yanıt başlar^(47,48).

Redman, preeklampsisi trombosit disfonksiyonu tarafından yönetilen ve en azından kısmen antitrombosit ajanlar tarafından önlenemeyen trofoblast bağımlı bir olay olarak yorumlamaktadır⁽⁴⁹⁾. Antiagregan PGI2 veya EDRF'nin yetersiz üretimi ya da eksikliğinde spiral arterlerin nonendotelialize yüzeylerinde trombosit aktivasyonu oluşması beklenebilir. Trombosit kaynaklı relatif PGI2 eksikliği ve TXA2 dominansı, selektif trombosit yıkımı, uteroplental kan akımında azalma ve tromboz ile plasental infarktlar preeklampsideki kötü perinatal prognoza götürülecektir. Temel patolojik sorun spiral arterlerdedir, ancak hipertansiyon ile renal fonksiyon değişiklikleri arasındaki ilişki de unutulmamalıdır. Intrarenal

PGE2 ve PGI2 yapımında azalma ile efektif renal plazma akımında, glomerüler filtrasyon hızında, ürik asit klirensinde azalmalar sonucu proteinüri gelişmesi arasında ilişki kurulabilir⁽⁵⁰⁾. İntrarenal vazodilatör prostaglandinlerdeki azalma, angiotensin II'nin vasküler etkisinin karşılanamaması ile sodyum atılımının bozulmasına sebep olabilir. Sodyum atılma-yınca damar tonüsü ve kan basıncı artışı görülür. PGI2/TXA2 dengesizliği preeklampsi kliniğinde bazı olayları açıklayabilmesine rağmen bu dengesizliğin temel patojenik mekanizma olduğu ispatlanamamıştır⁽⁵⁰⁾. Üstelik PGI2'lik normal gebelikteki tek fizyolojik vazodilatör olup olmadığı da bilinmemektedir. Yüksek doz prostaglandin sentetaz inhibitörü kullanan gebelerde preeklampsi insidansının arttığı gösterilememiştir. Angiotensin II'ye karşı artmış duyarlılığı bulunan normotansif gebelerde düşük doz aspirin tedavisi kullanıldığında bu duyarlılık ancak kısmen azaltabilmektedir⁽⁵¹⁾. Koruyucu mekanizma olarak PGI2 yapımı özellikle iskemi ve hipoksi karşısında işlev görmektedir. Diğer başka otokoidlerin preeklampside vazokonstriksiyon ve normotensiflerde fizyolojik vazodilatasyon mediatörü olarak görev yapması olasıdır. PGI2 yerine EDRF'nin antihipertansif bir faktör olabileceği bazı hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Hastalardan elde edilmiş umbilikal kordon damar endotelinden bradikinin ile başlatılabilen EDRF salınımında önemli azalma bulunduğu da bilinmektedir⁽⁵⁴⁾. Ancak EDF'nin gebelikte fizyolojik vazodilatasyonu hangi aşamaya dek ulaştırılabildiği bugün için karanlıktır.

Trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu takiben giderek artan miktarda TXA2 ve serotonin salınacaktır. Koagülasyon tetiğinin çekilmesiyle lokal trombin oluşumu trombosit agregasyonuna katılarak trombus stabilizasyonu için oluşan fibrin formasyonu kotiledonlara kan akımını engelleyerek plasental enfarktılara yol açacaktır. Düşük doz aspirin tedavi mekanizması dayanağı işte burada bulunmaktadır.

Dolaşımdaki serotoninin ana kaynaklarından birisi de trombositlerdir. Serotonin endotel hücrelerine ulaştığında, bir kısmı monoamin oksidaz ve ketesol-O-metil transferaz ile parçalanmaktadır. Serotoninin damar düz kasına olacak etkisi daha çok burayı kaplayan endotel tabakasının durumuna bağlıdır. İntakt endoteliumda serotonin 5-HT₂-serotonerjik reseptör ilişkisi kurulur. PGI2 ve EDRF sentezi için

bu işlem bir uyan işareti olmakta ve trombosit formasyonuna karşı koruyucu mekanizma işlemeye başlamaktadır^(53,52). Vasküler duvar bozukluğunda ise yanıt değişecektir. Serotonin, 5-HT₂-serotonerjik reseptör ile etkileşecek ve kontraksiyona sebep olacaktır. Bu arada agregasyon işleminin artışı ile serotonin salınması arasında pozitif-feedback çalışmaya başlayacaktır. 5-HT₂-serotonerjik antagonistleri trombosit agregasyon etkisinin önlenmesinde kullanılmıştır⁽⁵²⁾. Preeklampsi vakalarının plasenta ve kanlarında normotensiflere göre daha yüksek düzeylerde serotonin saptanmıştır⁽⁵²⁾. Böyle vakalardaki endotelial ve plasental monoamin oksidaz eksikliği de serotonin inaktivasyonunu etkilemektedir⁽⁵³⁾. Yine de trombosit kaynaklı serotonin preeklampsi nedeni değildir.

Hastalığın geliştiği gebelerde kliniğin görülmesinden önce trombosit sayısı azalmaktadır^(55,56). Trombosit sayısı bu vakalarda günlük değişkenlik göstermesine karşın 100x10⁹/L'den daha az bulunması da gerçekten enderdir. Preeklampside kanama zamanı uzayabilir ancak bu trombositopeninin şiddeti ile korele değildir, artmış tüketimine bağlı anti-trombin-III aktivitesi azalmıştır⁽⁵⁷⁾. Trombin-antitrombin III kompleks düzeyleri trombositopeni ve antitrombin-III aktivitesi ile korrelasyon göstermektedir. Protein C düzeylerindeki düşüklük de preeklampside bu bulgularla birlikte tromboembolizme olan eğilimin artmasına neden olmaktadır. Normotansif gebelikte fibrinoliz azalmıştır ve doğumu takiben ilk saatin sonunda yine normale döner. tPA salınımının ölçülmesi ile bu olay gösterilmiştir⁽⁵⁸⁾. tPA aktivitesinin azalması preeklampside daha erken olur. PAI (plasminogen aktivatör inhibitör aktivitesi) ve tPA arası dengesizlik uteroplental damarlar ve renal mikrosirkülasyonda fibrin mevcudiyetinin devamına katkıda bulunur⁽⁵⁸⁾. Preeklampside azalmış fibrinolitik aktivite PAI-I ve PAI-2'nin artmış düzeylerine bağlanmaktadır. Normalde PAI-1 düzeyi 20.nci haftadan itibaren artar. Bu artış preeklampside ise daha erken ve daha fazladır^(56,58). Kötü fetal sonuçlanan gebelikler ile düşük doğum ağırlıklı bebek ve plasentaların bulunduğu gebeler ile PAI-2 düzeyleri korelasyon göstermektedir⁽⁵⁶⁾.

Endotel hasarının nedenine yeniden eğilmek gerekmektedir. Bu aşamada oksijen serbest radikal yapımı ve lipid peroksidasyon artışı ile immünolojik meka-

nizmalar ve endovasküler trofoblast/endotelyum hücre hasan arası bir bağlantı mümkün görülmektedir. Serbest radikal denildiğinde, en dış yörüngesinde bir veya daha fazla çiftleşmemiş elektron bulunuşu anlaşılmaktadır. Nötr olabileceği gibi pozitif ya da negatif yüklü olabilirler. Oldukça reaktif olup biyolojik ömürleri mikrosaniyelerle ölçülmektedir⁽⁵⁹⁾. Moleküler oksijen bir diradikal olup oksidasyon yeteneği kısıtlıdır. Normal fizyolojik olaylar sırasında da serbest radikaller ortaya çıkabilmekte ancak iskemi, immun reaksiyon gibi durumlarda salınımları artmaktadır^(60,61).

Serbest radikaller aşırı üretildiklerinde veya koruma mekanizmaları bozulduğunda toksisiteleri artar. Uzamış iskemi ve immun yanıt esnasında nötrofil aktivasyonu olur.^(61,62) Aktivasyon ile nötrofil oksijen tüketimi artmakta, süperoksit anyon ve hidrojen peroksit salgılanmaktadır⁽⁶¹⁾. Nötrofiller ayrıca araşidonik asiti çeşitli hidrosile eicosanoidlere metabolize edebilmektedirler. Oksijen serbest radikallerin ortaya çıkışında önemli bir kaynak araşidonik asit metabolizması sırasındaki siklooksigenaz yoludur⁽⁶³⁾. Oksijen serbest radikallerin oluşumunda eksojen mekanizmalar olarak sigara, iyonize radyasyon ve aşırı oksijen konsantrasyonu gösterilmektedir⁽⁶²⁾. Oksijen tek elektrona indirildiğinde oluşan süperoksit anyon PGI2/TXA2 dengesini TXA2 lehine değiştirerek trombotik etkileri bulunmakta ve peroksitler endotel hasarına yol açabilmektedir, hatta plazma koagülasyon sistemi ile etkileşimlerinde trombojenik etkileri görülmektedir⁽⁵⁹⁾. Normal gebelik sırasında da serbest radikal aktivitesinde artış olur. Lipid peroksidasyon aktivitesi gebelik yaşına bağlı olup doğum sonrası düşer⁽⁵⁹⁾. Preeklampside nötrofil, makrofaj ve T-hücre aktivasyonu ile oksijen serbest radikal artışı beklenmelidir. İmmünolojik sorun ve vasküler yatakta oluşan iskemik ortam gerekli şartları oluşturmaktadır. Şiddetli preeklampsisi kliniği henüz gelişmeden yüksek miktarda oksijen serbest radikaller gösterilmiş ve kan basıncı düzeyi ile korele olduğu saptanmıştır^(64,65).

Hücre membranında üretilen lipid peroksitler yüksek dansiteli lipoproteine taşınarak dolaşıma katılmakta ve yaygın endotelial hasara neden olarak preeklampsie yol açabilmektedir⁽⁶⁶⁾ PGI2 sentezi, trombosit agregasyonu ve pıhtılaşmaya olan etkileri ile EDRF'nin süperoksit anyon ile inaktive edilebilirliği

bu görüşü desteklemektedir⁽⁶⁷⁾.

Periferik vasküler tonusun düzenlenmesinde, perivasküler sinir kaynaklı calcitonin gen-ilişkili peptid (CGRP) güçlü vazodilatör bir peptid olarak vazodilatasyondan sorumlu görülmektedir⁽⁶⁸⁾. İmmüno-reaktif CGRP ölçümleri gebelikte artış ve doğum sonu önemli düşüşü göstermiş ancak perivasküler orijin yine de karanlık kalmıştır⁽⁶⁹⁾. CGRP plazma düzeyleri ile yapılan bir çalışmada hastalığın şiddeti ile korelasyon bulunamamıştır⁽⁶⁹⁾ Bir başka dikkat çeken madde vazokonstriktör özelliği ile endothelindir⁽⁷⁰⁾. Vasküler ve nonvasküler dokulara değişik etkileri vardır. Vazodilatör özellikleri ile hemodinaminin, kardiyovasküler, renal ve endokrin fonksiyonların düzenlenmesinde önemli rol almaktadır⁽⁷¹⁾.

Endotelin sentezi trombin, angiotensin II gibi kimyasal veya mekanik uyarılarla başlatılabilir⁽³⁷⁾. Endotelyumun ortadan kaldırılması vasküler düz kasın endothelinin vazokonstriktör etkisine olan duyarlılığını da arttırmaktadır. Plazma endothelin düzeyi normal gebelikte değişmez iken endothelin-1 düzeyinin preeklampsisi, şiddetli preeklampsisi ve HELLP sendromunda arttığı bulunmuştur⁽⁷²⁾.

Ancak endothelinin plazma düzeyinde artışın preeklampsisi kliniği öncesi görülmeşi endothelinin klinik bulguların sonucunda ortaya çıktığını düşündürmektedir^(73,74).

Yukarıda özetlenen tüm bulgular ışığında immünolojik adaptasyon bozukluğu sonucunda gelişen bir olaylar zinciri preeklampsisi etiolojisinin üzerindeki kaim perdeyi aralamaktadır. Trofoblast invazyonun bozulması, spiral arterlerin gebelik öncesi durumunda kalarak dilate olmayışına sebep olmakta, birçok damar fibrinoid materyal ile tıkanarak atherosclerosis görülmektedir W. Desidua lenfoid dokusunda temel olarak üzere oksijen serbest radikallerin yapımı artmaktadır^(20,61). Plasental yatakta nötrofil aktivasyonu orijinli elastaz vasküler hasara yol açmaktadır⁽⁷⁵⁾. Endotelyumun fizyolojisi etkilenerek süperoksit anyonlarında sayesinde EDRF hızla inaktive edilmektedir⁽⁶⁷⁾. Lipit-peroksitler ve süperoksit anyonlar doğrudan düz kas kontraksiyonu yaparak vazokonstriksiyona sebep olabilirler^(61,66). Oksijen serbest radikaller preeklampside plazma endothelin seviyelerinin artışını da sağlar W. Lipid peroksitler

siklooksijenaz aktivasyonu ile endotel PGI2 sentezi bozularlar⁽⁷⁸⁾. Böylece trombosit kaynaklı TXA2 üretimi vasküler PGI2 üretiminin önüne geçebilir. Bu otokoidler arası dengesizlik intervillöz boşlukta perfüzyon azalmasına yol açar. Antiagregasyon özellikli otokoid EDRF ve ayrıca PGI2 yetersiz üretimi trombosit aktivasyonunu sağlayabilir. Trombosit orijinli serotonin preeklampsideki trombosit agregasyonu sonunda plazmada artış gösterir⁽⁵³⁾. Hafif preeklampside halen spiral arterlerde intakt endotel varlığında serotonin S-serotonerjik reseptörlerle ilişkiye girer, bir miktar PGI ve EDRF salınımı sağlanabilir⁽⁵⁰⁾. Lokal PGI2 uteroplasental angiotensin-II salınmasını uyarak perfüzyon basıncını artırır. Bu şekilde dengelenmiş bir durumda fetüsün ihtiyaçları annenin kan basıncı artışı ile karşılanmaya çalışılır. Bu yüzden nonproteinürik hafif preeklampside perinatal mortalite, morbidite artış göstermez.

Şiddetli vakalarda uteroplasental duvar trombosit agregasyonu ve serotonin artışına yeterli PGI2 ve EDRF salınımı ile yanıtı veremez. Endoteliumda ciddi hasar mevcuttur, S1-serotonerjik reseptörler bulunmamaktadır. Serotonin ister istemez S2-serotonerjik reseptörler ile ilişki kurar. Progressif vazokonstriksiyon ile trombosit agregasyonu giderek artar ve artık lokal trombin yapılmaktadır. Koagülasyon mekanizması çalışmaya başlamıştır^(76,77).

Böylesi bir mantık dizini kurulsa da preeklampsiyi bir multiorgan hastalığı olarak görerek endotel disfonksiyonunu etyoloji ve patogeneizde gelişen bir sonuç olarak kabul etmek gerekir. Ayrıca daha uzun vadeli ve ileri araştırmalar yapılarak tüm anlatılanların ne kadarının gerçekten preeklampsi etyolojisinde rol aldığını ortaya koymak gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. MacGillivray I: Preeclampsia: the hypertensive disease of pregnancy. Philadelphia, WB Saunders, 1983.
2. Zuspan Frederick P: Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the fetus and infant. Chapter 11. St Louis: Mosby, 1992.
3. Stirrat GM: The immunology of hypertension in pregnancy. In: Sharp F, Symonds EM. eds. Hypertension in Pregnancy. Ithaca, NY: Perinatology Press, 249, 1987.
4. Robertson WB, Khong TY: Pathology of the uteroplacental bed. In: Shapp F, Symonds EM. eds. Hypertension in Pregnancy. Ithaca, NY: Perinatology Press, 101, 1987.
5. Den Ouden M, Cohen-Ovcrbeck TE, Wladimiroff JW: Uterine and fetal umbilical artery flow velocity waveforms in normal first trimester pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 97:716-719, 1990.
6. Fitzgerald DJ, Rocki W, Murray M, Mayo G: Thromboxane A2 synthesis in pregnancy-induced hypertension. Lancet

335:751-754, 1990.

7. Rote NS: The immune response. In: Scott JR, Rote NS, eds. Immunology of obstetrics and gynecology. Norwalk, CT: Appleton-Century-Crofts, 27k, 1985.
8. Feeney JG, Scott JS: Preeclampsia and changed paternity. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 11:35, 1980.
9. Klonoff-Cohen HS, Sawitz DA, Cefalo RJ: An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. JAMA 262:3143, 1989.
10. Cooper DW: Immunological relationships between mother and conceptus in man. In: Heam JP. eds. Immunological aspects of reproduction and fertility control. Lancaster, UK: MTP Press, 33, 1980.
11. Arngrimsson R, Bjornsson S, Geirsson RT: Genetic and familial predisposition to eclampsia and preeclampsia in a defined population. Br J Obstet Gynaecol 97:762-769, 1990.
12. Johnson N, Moodley J, Hammond MG: HLA Status of the fetus born to African women with eclampsia. Clin Exp Hypertens Pregnancy 89:311-321, 1990.
13. Pettruchio O: Aetiology of preeclampsia. In: Studd J. ed. Progress in obstetrics and gynaecology. Vol. 1. Edinburgh: Longman Group, 51, 1981.
14. Radman CWG: The fetal allograft. Fetal Medicine Review 2:21, 1990.
15. Kovatz S, Main EK, Librach C: A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. Science 248:220, 1990.
16. Clark DA: Decidua-placenta immunologic interactions. In: Chauat G, ed. The immunology of the fetus. Boca Raton, FL: CRC, 161, 1990.
17. Fowier R: Presence of elevated serum interleukin-2 levels in pregnant women. N Engl J Med 322:270, 1990.
18. Greer IA, Butterworth B, Liston WA: Neutrophil activation in PIH: localisation to the placental bed. Proceedings VII World Congress of Hypertension in Pregnancy, Perugia, Italy, p. 276, 1990.
19. Harlan JD: Neutrophil mediated vascular injury. Acta Med Scand 715:123, 1987.
20. Greer IA, Haddad NG, Dawes J: Neutrophil activation in pregnancy induced hypertension. Br J Obstet Gynaecol 96:978, 1989.
21. El-Roeiy A, Myers SA, Gleichner N: The relationship between autoantibodies and intrauterine growth retardation in hypertensive
.....
22. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 327, 524, 1987.
23. Vanhoutte PM: Endothelium and control of vascular function. Hypertension 13:658, 1989.
24. Vanhoutte PM, Luscher TF: Peripheral mechanisms in cardiovascular regulation: transmitters, receptors and the endothelium. In: Zanchetti A, Tarazi RC, eds. Handbook of hypertension. Vol. 8, New York: Elsevier, 96, 1986.
25. Brenner BM, Troy JL, Ballerman MJ: Endothelium-dependent vascular responses, mediators and mechanisms. J Clin Invest 84:1373, 1989.
26. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. Nature 263:663, 1976.
27. Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 299:373, 1980.
28. Ignarro LJ: Biological actions and properties of endothelium derived nitric oxide formed and released from artery and vein. Circ Res 65:1, 1989.
29. Luscher TF: The endothelium, target and promoter of hypertension? Hypertension 15:482, 1990.
30. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 332:411, 1988.
31. Katusic ZS, Vanhoutte PM: Superoxide anion in an endothelium-derived contracting factor. Heart Circ Physiol 26:H33, 1989.
32. Jaffa EA: Endothelial cells. In: Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R, eds. Inflammation: basic principles and clinical correlates. New York: Raven, 559, 1988.
33. Pinto A, Sorrentino R, Sorrentino P, Biondi A: Endothelial-derived relaxing factor released by endothelial cells of human umbilical vessels and its impairment in pregnancy-induced hyper-

- tension. *Am J Obstet Gynecol* 164:507-513, 1991.
- 34. Sarrel PM, Lindsay DC, Collins Hypothesis P:** Inhibition of endothelium derived relaxing factor by haemoglobin in the pathogenesis of preeclampsia. *Lancet* 336:1030-33, 1990.
- 35. Fried G, Samuelson U:** Endothelin and neuropeptid Y are vasoconstrictors in human uterine vessels. *Am J Obstet Gynecol* 164:1330-36, 1991.
- 36. Ahokas RA, Mercer BM, Sibai BM:** Enhanced endothelium-derived relaxing factor activity in pregnant spontaneously hypertensive rats. *Am J Obstet Gynecol* 164(Suppl):242, 1991.
- 37. Ware D, Dudley DJ, Mitchell MD:** Preliminary evidence for homeostatic mechanisms regulating endothelin production in preeclampsia. *Lancet* 337:943-45, 1991.
- 38. Jorgensen M, Philips M:** Plasminogen activator inhibitor-1 is the primary inhibitor of tissue type plasminogen activator in pregnancy plasma. *Thromb Haemost* 58:872, 1987.
- 39. Shanklin DR, Sibai BM:** Ultrastructural aspects of preeclampsia: I. Placental bed and uterine boundary vessels. *Am J Obstet Gynecol* 161:735, 1989.
- 40. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ:** Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 161:1200, 1989.
- 41. Shanklin DR, Sibai BM:** Ultrastructural aspects of preeclampsia: II. Mitochondrial changes. *Am J Obstet Gynecol* 163:943-953, 1990.
- 42. Rappaport VJ, Hirata G, Kim Yap H:** Antivasular endothelial cell antibodies in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 192:138, 1990.
- 43. Rodgers GM, Taylor RN, Roberts JM:** Preeclampsia is associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 159:908, 1988.
- 44. Musci TJ, Roberts JM, Rodgers GM:** Mitogenic activity is increased in the sera of preeclamptic women before delivery. *Am J Obstet Gynecol* 159:1446, 1988.
- 45. Taylor RN, Heilbron DC, Roberts JM:** Growth factor activity in the blood of women in whom preeclampsia develops is elevated from early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 163:1839, 1990.
- 46. Walsh SW:** Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 152:335, 1985.
- 47. Friedman SA:** Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 161:1605, 1989.
- 48. Gant NF, Daley GI, Chand S:** A study of angiotensin-II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 52:2682, 1973.
- 49. Redman CWG:** Platelets and the beginning of preeclampsia. *N Engl J Med* 323:478-480, 1991.
- 50. Ferris TF:** Prostanoids in normal and hypertensive pregnancy. In: Rubin PC, ed. *Handbook of hypertension: hypertension in pregnancy*. Vol 10. New York: Elsevier, 102, 1988.
- 51. Spitz B, Magness RR, Cox SM:** Low dose aspirin: I. Effect on angiotensin II pressor responses and blood prostaglandin concentrations in pregnant women sensitive to angiotensin II. *Am J Obstet Gynecol* 159:1035, 1988.
- 52. Vanhoutte PM:** Serotonergic antagonists and vascular disease. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 4:7, 1990.
- 53. Weiner CP:** The role of serotonin in the preeclampsia-eclampsia syndrome. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 4:37, 1990.
- 54. Boer de K, Cate ten JW, Sturk A:** Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 160:95, 1989.
- 55. Condie RG, Ogston D:** Sequential studies on components of the homeostatic mechanism in pregnancy with particular reference to the development of preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 83:938, 1976.
- 56. Hathaway NE, Bonnar J:** Hemostatic disorders of the pregnant woman and the newborn infant New York, Elsevier, 1, 1987.
- 57. Ballegeer V, Spitz B, Kieckens L:** Predictive value of increased plasma levels of fibronectin in gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 161:432, 1989.
- 58. Boer de K, Leca-der I, Cate ten JW:** Placental-type plasminogen activator inhibitor in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 158:518, 1988.
- 59. Fehar J, Csomos G, Vreckei A:** The chemistry of free radical reactions. In: *Free radical reactions in medicine*. Berlin: Springer-Verlag 2, 1987.
- 60. Klebanoff SJ:** Phagocytic cells: products of oxygen metabolism. In: Gallin JI, Goldstein JM, eds. *Inflammation: basic principles and clinical correlates*. New York: Raven 391, 1988.
- 61. Kloner RA, Pryzklenk K, Whittaker P:** Deleterious effects of oxygen-radicals in ischemia/reperfusion, resolved and unresolved issues. *Circulation* 80:1115, 1989.
- 62. Frank L, Massaro D:** Oxygen toxicity. *Am J Med* 59:117, 1980.
- 63. Uotila J, Tuimala R, Pykko K:** Erythrocyte glutathione peroxidase activity in hypertensive complications of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 29:259, 1990.
- 64. Erskine KJ, Iversen SKA, Davies R:** An altered ratio of 18:2 (9,11) to 18:2 (9,12) linoleic acid in plasma phospholipids as a possible predictor of preeclampsia. *Lancet* 1:554, 1985.
- 65. Sane AS, Chokski SA, Alishra VV:** Serum lipoperoxide levels in PIH. *Panminerva Med* 31:119, 1989.
- 66. Maseki M, Nishigaki I, Hagihara M:** Lipid peroxide levels and lipid content of serum lipoprotein fractions of pregnant subjects with or without preeclampsia. *Clin Chim Acta* 115:155, 1981.
- 67. Gryglewski RJ, Palmer RMJ:** Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 320:454, 1986.
- 68. Struthers AD, Brown MJ, et al:** Human calcitonin gene-related peptide: a potent endogenous vasodilator in man. *Clin Sci* 70:389, 1986.
- 69. Stevenson JC, Macdonald DWR, Warren RC:** Increased concentration of circulating calcitonin gene-related peptide during normal human pregnancy. *Br Med J* 293:1329, 1986.
- 70. Dekker CA, Kraayenbrink AA, Kamp van GJ, Gein van HP:** Endothelial vasoactive mediators in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 164:(suppl):276, 1991.
- 71. Miller WC, Redfield MM, Burnett JC:** Integrated cardiac, renal and endocrine actions of endothelin. *J Clin Invest* 83:317, 1989.
- 72. Kamai K, Sudo N, Ishibashi M:** Plasma endothelin-1 levels in patients with PIH. *New Engl J Med* 323:1486, 1990.
- 73. Nova A, Sibai BM, Barton JR:** Maternal plasma level of endothelin is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 165:726, 1991.
- 74. Dvkker GA, Kraayenbrink AA, Zeeman GG, Kamp van GJ:** Increased plasma levels of the novel vasoconstrictor peptide endothelin in severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 40:215, 1991.
- 75. Greer IA, Leask R, Hodson BA, Dawers JR:** Endothelin, elastase, and endothelial dysfunction in preeclampsia. *Lancet* 337:228, 1991.
- 76. Dekker GA, Herman P van Geijin:** Hypertensive disease in pregnancy. *Curr Opin in Obstet Gynecol* 4(1):10, 1992.
- 77. Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN:** Lipid peroxidation in pregnancy: new perspectives on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 161:1025, 1989.
- 78. Higgs GA, Vane JR:** Inhibition of cyclooxygenase and lipoperoxidase. *Br Med Bull* 39:265, 1983.

Preklampsinin Erken Tanınmasında ve Takibinde Yardımcı Laboratuvar Yöntemler

Candan CENGİZ, Yalçın KİMYA

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Gebeliğin en sık medikal komplikasyonu olan, preklampsinin erken tanınması; risk altında oları popülasyonda klinik belirtiler ortaya çıkmadan hastalığın saptanması ve alınabilecek önlemler yönünden önem taşır.

Hastalığın önlenmesi amacıyla 1950 lerden bu yana yatak istirahati ve yüksek proteinli diyet önerilmektedir. 1970'lerin sonunda bu önlemlerin preklampsi gelişimini engellemediği ve oluşabilecek hastalığın ciddiyetini etkilemediği ortaya çıkmıştır. Son yıllarda etiopatogeneizde tromboxane ve prostasiklin'in öneminin anlaşılması ile uygulamaya başlanılan düşük doz aspirin tedavisinin faydalı etkisi olduğu öne sürülmektedir ⁽¹⁾. Hastalığın erken tanınması ve takibinde yararlı, halen kullanılan laboratuvar yöntemleri başlıca şunlardır:

ÜRİK ASİT

Maternal serum ürik asit konsantrasyonunun preklampsi olgularında yükseldiği ayrıca erken tanı değeri olduğu uzun zamandan beri öne sürülmektedir. Preeklampside serum ürik asit konsantrasyonu normale oranla yaklaşık % 150-200 artış gösterir. Artış oranı hastalığın ciddiyeti ve fetal gidiş ile orantılıdır. Serum ürik asit'in diurnal varyasyonundan dolayı normalde % 30'luk bir yükselme görülebilir.

Günümüzde ürik asit değerlerinin hastalığın klinik olarak ortaya çıkışından önce yükseldiği öne sürülse de tartışmalıdır ve ürik asit prediktif amaçla kullanılmamalıdır ⁽²⁾.

MATERNAL SERUM ALFA-FETOPROTEİN (MSAFP)

MSAFP düzeylerinin preklampsi de erken tanı değeri olduğu konusunda çelişkili görüşler vardır. Walters ve ark'ın 3500 gebeyi kapsayan çalışmalarında,

MSAFP düzeyi 3 MOM (multiples of the median) üzerinde olan 89 gebenin % 15 inde preklampsi geliştiği öne sürülmektedir ⁽³⁾.

Diğer bir çalışmada ise MSAFP düzeyinin 2 MOM veya üzerinde olmasının riski % 25 artırdığı öne sürülmektedir ⁽²⁾.

Günümüzde halen MSAFP düzeylerinin prediktif amaçla kullanımı konusunda yeterli kanıt yoktur.

MATERNAL SERUM HCG

Açıklanamayan ikinci trimestir Beta HCG düzeyi artışlarının, anlamlı düzeyde hipertansiyon gelişme riski ile birlikte olduğu öne sürülmektedir ⁽⁴⁾. Ancak bu konudaki bilgiler henüz yetersizdir.

FİBRONEKTİNLER

Fibronektinler, esas olarak karaciğer ve endotel olmak üzere, organizmanın birçok yerinde üretilen glokoproteinlerdir. Plazma içine fibronektin salınımı vasküler harabiyetin bir göstergesi olabileceğinden dolayı, preklampside erken tanı amacıyla kullanımı düşünülmüştür. Normal gebelikte plazma fibronektin düzeyi 3. trimestirde % 20 artar ve erken postpartum döneme kadar bu düzeyini korur ⁽²⁾.

Birçok çalışmada fibronektin düzeyinin preklampside yaklaşık 2.5 kat arttığı bulunmuştur. Hipertansiyon ortaya çıkışından önce 400 mg/ml lik değer kriter olarak alındığında, bu değer ve üzerindeki olguların yaklaşık % 94 ünde preklampsi gelişeceği öne sürülmektedir. Bu yükselme, olguların 3/4 ünde hipertansiyonun ortaya çıkışından bir ay önce olmaktadır ^(5,6).

ENDOTELİN

Endotelin kardiovasküler fizyolojide etkili bir mediatördür. 21 aminoasitten oluşan bir peptittir ve güçlü bir vazokonstrüktördür. Normal gebelikte düzeyi azalan endotelin'in, endotel tarafından yapıldığı ve lokal etki ile altındaki düz adaleyi kontrakte ettiği öne sürülmektedir. Ağır preeklampside düzeyi belirgin ölçüde artmıştır. Ancak erken patogeneze sorumluluğu olup olmadığı ve erken tanı değeri halen açık değildir^(2,7,8).

İDRARDA ALBUMİN VE KALSİYUM ATILIMI

Preeklampitik gebelerin idrar kalsiyum atımlarının normalden düşük olduğu ve bunun erken tanı değeri olduğu öne sürülmektedir⁽⁹⁾.

Ayrıca 24 saatlik idrarda kalsiyum-kreatinin oranını 0.04 veya daha az olduğu olgularda preeklampsi gelişme riskinin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde arttığı bildirilmektedir⁽¹⁰⁾.

TROMBOSİT KALSİYUM METABOLİZMASI

Bazı çalışmalarda preeklampitik gebelerde intrasellüler trombosit kalsiyum konsantrasyonunun arttığı ve bunun erken tanı değeri olabileceği öne sürülmektedir⁽²⁾.

DOPPLER VELOSİMETRİ

Son zamanlara kadar uteroplasental sirkülasyon ancak invaziv metodlarla araştırılabiliyordu. Noninvaziv bir metod olan doppler velosimetri ile uterin ve umbilikal sirkülasyon hakkında önemli bilgiler elde edilebilmektedir. Bu bilgiler preeklampsinin fizyopatolojisinin anlaşılmasına katkıda bulunduğu gibi, hastalığın erken tanınmasına da yardımcı olmuştur.

Uterin arterlerdeki kan akımı uteroplasental sirkülasyondaki resistansı yansıtır ve inceleme subplasental, arkuat arterler ve direk uterin arterlerin incelenmesi şeklinde yapılabilmektedir. Umbilikal arterlerin şekli ve özelliği nedeniyle lokalize edilebilmeleri kolaydır ve fetusun abdomenini takip edilerek kolayca bulunabilirler⁽¹¹⁾.

Umbilikal ve uterin arterin resistansı birçok gösterge ile ölçülebilir. Bunlar başlıca sistol/diastol (S/D) oranı, pulsatilite indeksi ve resistans index olarak sıralanabilir. S/D oranı basit bir orandır ve bu sirkülasyondaki impedansı indirek olarak ölçebilir⁽¹²⁾.

2. trimesterde uterin sirkülasyondaki resistans dramatik olarak azalır ve 26. gebelik haftasında S/D oranı 2.6 dan küçüktür ve dalga form'unda diastolik çentik yoktur. Diastolik çentik damar elastisitesini gösterir ve 2. trimesterde normalde kaybolur. 26. gebelik haftasından sonra S/D > 2.6 ve diastolik çentik görünümü varsa bu uterin arterlerdeki normal morfolojik değişikliklerin olmadığını ve resistansın arttığını gösterir⁽¹¹⁾.

Bu anormal doppler bulgularının hastalığın klinik olarak ortaya çıkışından önce oluşabileceği bildirilmektedir⁽¹³⁾.

Yine resistans index kullanılarak yapılan bir çalışmada; 1014 nullipar kadında 16-22 gebelik haftalarında resistans index 0.58 den yüksek ise 24. gebelik haftasında tekrar doppler velosimetri çalışılmış, 118 olguda bu anormal kabul edilen bulgu persiste etmiş ve bu çalışmada preeklampsi erken tanısı için sensitivite % 63, spesifite % 90 olarak bulunmuştur⁽¹⁴⁾.

PREEKLAMPSİ TANI VE İZLENMESİNDE KULLANILAN DİĞER LABORATUAR YÖNTEMLER

MATERNAL HEMODİNAMİK ÖLÇÜMLER

Preeklampside hemodinamik değişiklikler klasik olarak artan vasküler resistans, azalan perfüzyon ve plazma volümünde azalma olarak ifade edilir⁽¹⁵⁾.

Ancak bu konuda çelişkili veriler vardır. Örneğin plasental perfüzyonun bir göstergesi olan dehidroisoepiandrosteron sülfat klirensinin angiotensin II sensitif olgularda arttığını bildiren çalışmalar vardır⁽¹²⁾.

Yine son yapılan çalışmalarda preeklampitik olgularda atriyel natüretik faktör (ANF) ün arttığı bildirilmektedir. Plazma volümünün azaldığı öne sürülen preeklampitik olgularda ANF'nin tersine azalmasının

gerektiği düşünüldüğünde, bu konuda halen karmaşık verilerin olduğu görülmektedir⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

Pulmoner arter kateteri yerleştirilen preeklampitik olgularda toplanan verilerin heterojen olduğu görülmüştür^(18,19). Ancak bu olguların çoğunun ağır ve oligüri, pulmoner ödem, renal bozuklukla komplike olduğu ve antihipertansif tedavi aldıkları belirtilmiştir.

Herhangi bir tedavi uygulanmamış hastalarda pulmoner arter kateteri yerleştirilerek yapılan bir çalışmada, olgularda vazokonstriksiyon olduğu saptanmış, elektroliti sıvı ile hidrasyonu takiben, vasküler resistansın düştüğü ve kardiyak verimin arttığı bulunmuştur⁽²⁰⁾.

İnvaziv metodlar yanında doppler incelemeleri preeklampsili olgularda hemodinamik değişiklikler konusunda yeterli bilgiler vermiştir. Bu verilere göre gebeliğin erken devrelerinde, preeklampsi aday olgularda kardiyak verimin arttığı ve buna bağlı vazodilatasyon olduğu, bunlarla uyumlu olarak dehidroizoepiandrosteron klirensinin ve ANF düzeyinin arttığı, ancak ağır olgularda kardiyak verimin azalıp periferik resistansın anabildiği bildirilmektedir. Sonuç olarak preeklampside hemodinamik değişikliklerle ilgili bilgiler henüz kesinlik kazanmamıştır ve daha ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır⁽¹²⁾.

BÖBREK FONKSİYONLARI İLE İLGİLİ LABORATUAR YÖNTEMLERİ

Preeklampsi olgularında renal kan akımı ve glomerular filtrasyon oranı azalır. Renin angiotensin sistemi normal gebelikten farklıdır. Sodyum atılımı azalmıştır. Ürik asit klirens azalma ve serum ürik asit seviyesinde artma meydana gelir.

Kreatinin klirens ağır preeklampsili olguların çoğunda azalmıştır ancak orta ve hafif olgularda değişmemiştir. Serum kreatinin düzeyi belirgin yükselmedikçe yardımcı değildir. Çünkü normal değer sınırları geniştir. Değerdeki küçük oynamalar, fonksiyonel değişikliklere veya laboratuara ait teknik değişikliklere bağlı olabilir⁽²¹⁾.

Bu değerdeki değişiklikler kreatinin değişikliklerine benzer BUN, aynı zamanda diyetteki protein alınan-

dan da etkilenir⁽²¹⁾. İdrar sedimentinde preeklampsiye özgü spesifik değişiklikler yoktur⁽²¹⁾.

Proteinüri, preeklampsinin diagnostik bulgularındandır. Proteinürinin artması maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin artışı ile paralellik gösterir. 300 mg/gün üzeri proteinüri patolojik kabul edilir. Proteinürinin 5 g/gün dan fazla olması ağır preeklampsi kriteridir⁽²²⁾.

Chesley preeklampsidedeki proteinürinin saatten saate değişiklik gösterdiğini, bu özelliğin diğer proteinüri renale hastalıklarda olmadığını bildirmiştir⁽²³⁾.

Normal gebelikte plazma renin aktivitesi, renin konsantrasyonu, angiotensin II ve aldosteron artar. Preeklampside bu değerler konusunda karmaşık veriler vardır. Yükseldiği, değişmediği veya azaldığını söyleyen çalışmalar vardır. Bu konu halen açıklığa kavuşmamıştır⁽²¹⁾.

RENAL BİYOPSİ

Elektron mikroskopik incelemede renal değişiklikler spesifiktir. Esas değişiklik endotel hücrelerini kapsar. Bu hücrelerinin boyutları artmıştır, kapiller lümeni yer yer tıkanmıştır, sitoplazmalarında elektron-dens materyaller ihtiva ederler. Bazal membran, epitel sınırı kalınlaşmıştır. Bu bulgular, glomerular kapiller endoteliosis olarak adlandırılır⁽²¹⁾.

KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ

Bilirubin, alkalen fosfataz, SGOT ve SGPT değerlerinde yükselme görülebilir. Ancak bu değerlerin prognoz ve hastalığın ciddiyetinin göstergesi olmaya yönünden fazla faydalı olmadıkları bildirilmiştir^(23,24).

Ancak SGOT, SGPT yükselmesi ile subkapsüler hematoma ve karaciğer rüptürü arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hemoliz, SGOT, SGPT düzeylerinde artma ve trombositopeni ile saptanan HELLP sendromu, oldukça kötü perinatal prognozunu göstergesidir.

NÖROLOJİK LABORATUAR YÖNTEMLER

EEG, tomografi (CT) ve manyetik rezonans (MR)

incelemeleri nonspesifik sonuçlar verir. Margaret ve ark. tarafından yapılan çalışmada eklamptik olguların % 46 sında MR, % 33 ünde CT anormal bulgular gösteriyordu. Anormal bulgular çoğunlukla kortikal, subkortikal ve beyaz matrix'te ödem olmak üzere nonspesifikdir. Bu ötepler komplike olmayan olgularda bu incelemelerin gerekmediğini öne sürmektedirler.

KOAGÜLOPATİ İLE İLGİLİ LABORATUAR BULGULARI

Koagülasyon sisteminin aktivasyonunu gösteren klasik laboratuar incelemeler preeklamptik ve eklamptik hastalarda sınırlı kullanıma sahiptir. Trombosit sayısı anlamlı seviyelere düştüğünde bile protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), kanama zamanı gibi incelemeler ancak % 20 den daha az olguda anormallik gösterir. Bu laboratuar değişiklikler sıklıkla gelişen dissemine intravasküler koagülasyona sekonder oluşur. Örneğin PT ve PTT, ancak koagülasyon faktörlerinin aktivitelelerinde yeterli azalma olduğunda uzar ve azalan trombosit sayısından etkilenmez. Kanama zamanı ise trombosit sayısı ve fonksiyonu aşırı bozulduğu zamanı zar. Koagülasyon faktörleri, fibrinolitik sistem aktivasyonu ve trombosit aktivasyonunu yansıtan daha sensitif ve gelişmiş laboratuar yöntemler kullanılmaktadır⁽²⁶⁾.

FİBRİNOJEN, FİBRİN YIKIM ÜRÜNLERİ

Koagülasyon olayının en son ürünü fibrindir. Plazmin, fibrinojenin D ve E fragmanları denen iki parçaya bölünmesini kolaylaştırır. Trombin'in etkisi ile fibrinopeptid A ve B salınır ve fibrin D-dimer haline yıkılır. Proteaz plazmin, fibrin'in fibrin yıkım ürünü X,Y,D ve E olarak parçalar. Dolayısıyla yukarıda sıralanan bu maddelerdeki artış trombin üretimindeki ve fibrinojenin fibrin haline dönüşümündeki artışı yansıtır.

Normal gebelikte serum fibrin yıkım ürünleri (FDP) artmıştır ancak preeklampsi ve eklampsida bu daha belirgindir. Fibrinojen, ağır preeklamptik olgularda azalmıştır⁽²⁶⁾.

Preeklampsida monoklonal antikor yöntemi ile D-dimer saptanması, FDP ve platelet miktarı ile kore-

lasyon gösterir. D-dimer negatif olguların üçte ikisinde FDP <10 mg/dl ve platelet sayısı > 100.000/l'dir.

Fibrinopeptid A seviyesi artan trombozsis ve koagülopatinin iyi bir belirleyicisidir. Fibrinopeptid A ve B hafif preeklampsida minimal artış gösterirken, ciddi olgularda belirgin olarak artmışlardır⁽²⁶⁾.

Faktör VII antijen endotel harabiyetine sekonder olarak artar, dolayısı ile faktör VIII antijen/faktör VIII aktivite oranındaki artış preeklampsili gebelerde gözlenmektedir ve hastalığın ciddiyeti ile orantılıdır⁽²⁷⁾.

ANTİTROMBİNLER

Antitrombin III, koagülasyon faktörleri ile irreversible kompleksler yaparak, pıhtılaşmayı yavaşlatan majör inhibitördür. Antitrombin III-aktivitesi düzeyi preeklamptiklerde azalır. Bu azalma trombin üretim artışına sekonderdir. Antitrombin III ün kronik tüketiminde artış söz konusudur. Düşük antitrombin III-aktivitesi seviyeleri maternal morbiditenin ciddiyeti ile orantılıdır⁽²⁸⁾.

Trombin-antitrombin III kompleksi düzeyi de preeklampsi ve eklampsida, normal gebeliğe oranla anlamlı ölçüde artmıştır⁽²⁹⁾.

TROMBOSİTOPENİ

Preeklampsili gebelerin yaklaşık % 15 inde trombositopeni vardır. Bu olguların çoğunda koagülopati bulguları mevcut değildir. Trombositopeninin muhtemel nedenleri: trombin üretiminin artışı, trombosit agregasyonunda artış, immün mekanizmalar nedeniyle trombosit aglütinasyonunda artış olarak sıralanabilir⁽³⁰⁾. Aynı zamanda preeklamptik olgularda kalitatif trombosit disfonksiyonu ile ilişkili kanıtlarda bulunmaktadır⁽³¹⁾.

Trombosit aktivasyonu, preeklampsida artmıştır. Bunun kanıtları, trombosit miktarında azalma, trombosit agregasyonunda artış, betatromboglobulin salınımında artma olarak sıralanabilir. Aynı zamanda genç trombosit miktarında artma ve megatrombositlerin mevcudiyeti de bunu desteklemektedir⁽³²⁾. Preeklamptik hastaların serumlarında trombosit ak-

tive eden faktör'ün (PAF) ün inhibisyonunda belirgin azalma bulunmuştur. Bu defektin trombosit aktivite artışını izah edebileceği öne sürülmüştür⁽³³⁾. Prostatiklin ile trombositlerin agregasyonunun inhibisyonu normal gebelerde, gebe olmayan duruma kıyasla, azalmıştır. Bu azalmanın preeklampsili olgularda daha belirgin olduğu bildirilmektedir⁽²⁶⁾.

Preeklampside fibrin birikiminin artması doğal olarak fibrinolitik sistemin aktivasyonunda artmaya yol açacaktır. Fibrinolitik aktivite konusunda çelişkili raporlar olmasına rağmen birçok çalışmada plazminojen aktivatör ve plazminojen aktivatör inhibitör'leri arasındaki dengenin preeklampside değiştiği ve plazminojen seviyesinin buna bağlı olarak arttığı bildirilmektedir.

Endotel tarafından oluşturulan, doku plazminojen aktivatör'ün (tPA), endotel harabiyetine sekonder arttığı, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) seviyesinin de arttığı, ancak plasental kaynaklı plazminojen aktivatör inhibitör-2 (PAI-2) nin azaldığı bildirilmektedir⁽²⁶⁾.

Protein C, trombin üretimini inhibe etmekle görevlidir. Aktive edildiği zaman fibrinolizi sağlar ve aktive faktör V ve VIII i yıkar. Başlıca trombin tarafından aktive edilir. Preeklampitik olgularda protein C düzeyinin azaldığı bildirilmektedir⁽³⁴⁾. Ağır preeklampside kan volümünde azalmaya sekonder, hızlı bir hematokrit artışı vardır. Postpartum veya volüm replasmanı ile değerler normale döner. Hafif olgularda sıklıkla normal değerler saptanır⁽²¹⁾.

KAYNAKLAR

1. Bcaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC: Prevention of preeclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet* 1:840,1985.
2. O. Brien WF: The prediction of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 35:351,1992.
3. Walters BNJ, Lowe T, Smith V: Alpha-fetoprotein elevation in proteinuric preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 92:341, 1985.
4. Gonen R, Perez R, David M, Dar H, Mcrksamer R, Sharf M: The association between unexplained second trimester maternal serum hCG elevation and pregnancy complication. *Obstet Gynecol* 80:83, 1992.
5. Brubaker DB, Ross MG, Marinoff D: The fubation of elevated plasma fibronectin in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 166:526, 1992.
6. Lazarchich J, Stubbs TM, Romcin L, Dorsten JPV, Loadhold CB: Predictive value of fibronectin levels in normotensive gravid women destined to become preeclamptic. *Am J Obstet Gynecol* 154:1050,1986.
7. Clark BA, Halvorson L, Sachs B, Epstein FH: Plazma endothelin levels in preeclampsia: elevation and correlation with uric acid levels and renal impairment. *Am J Gynecol* 166:962,1992.
8. Schiff E, Baruch GB, Peleg E, Rosenthal T, Akalay M, De-

- vir M, Mashiach S: Immunoreactive circulating endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 166:624,1992.
9. Sanchez-Remos L, Jones DC, Cullen NT: Urinary calcium as a marker for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 77:685,1991.
10. Rodriguez MH, Maskaka DI, Mestman J, Kumar D, Rude R: Calcium/creatinine ratio and microalbuminuria in the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 159:1452,1988.
11. Trudinger B: Doppler ultrasound assesment of blood flow. *Maternal Fetal Medicine: Principles and Practice*. WB Saunders Company, Philadelphia, p:254-267, 1989.
12. Trudinger BJ: Obstetric doppler applications. *The Priciples and Practice of Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. Appleton & Lange, California p:173-191, 1991.
13. Easterling TR: The maternal hemodynamics of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1:375,1992.
14. Steel SA, Pearce JM, McParkland P, Chamberlain GVP: Early doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet* 335:1548, 1990.
15. Pritchard JA, MacDonald PC, Gant NF: Hypertensive disorders in pregnancy. *Williams Obstetrics*. Appleton Century Crofts, Connecticut, p. 525, 1985.
16. Harai N, Yanaiharu T, Nakayama T, Ishibashik M, Yamaji T: Plasma levels of atrial natiuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 160:1112, 1989.
17. Bond AL, August P, Drusin M, Atlask SA, Sealey JE, Larragh JH: Atrial natiuretic factor in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 160:1112, 1989.
18. Henderson DW, Vilow GA, Milne KJ, Nichol PM: The role of Swan-Ganz catheterization in severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 148:570,1984.
19. Benedetti TJ, Cotton DB, Read JC, Miller FC: Hemodynamic observations in severe preeclampsia with a flow-directed pulmonary artery catheter. *Am J Obstet Gynecol* 136:465, 1980.
20. Grocendijk R, Wallenburg HCS: Hemodynamic measurements in preeclampsia: preliminary observations. *Am J Obstet Gynecol* 150:232, 1984.
21. Roberts JM: Pregnancy related hypertension. *Maternal Fetal Medicine: Principles and Practice*. WB Saunders Company, Philadelphia, p.777-823,1989.
22. Tervila L, Goecke C, Timonen S: Estimation of gestosis of pregnancy (EPH gestosis). *Acta Obstet Scand* 52:235,1973.
23. Chesley LC: Hypertensive Disorders in Pregnancy. New York. Appleton-Century-Crofts, 1978.
24. Gordon SC, Schiff ER: Liver disease, Medical and surgical complications of pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. J.B. Lippincott Company, Philadelphia p. 527.
25. Dahinus MA, Barton JR, Sibai BM: Cerebral imaging in eclampsia: magnetic resonance imaging versus computed tomography. *Am J Obstet Gynecol* 167:935, 1992.
26. Perry KG, Martin JN: Abnormal hemostasis and coagulopathy in preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 35:338, 1992.
27. Thorton CA, Bonnar J: Factor VITI related antigen and factor Vm coagulant activity in normal and preeclamptic pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 84:919, 1977.
28. Weiner CP, Brandt J: Plasma antitrombin III activity: an aid in the diagnosis of preeclampsia eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 142:275, 1982.
29. Rcinthaller A, Mursch-Eldmayr G, Tatra G: Trombin anti trombin III complex levels in normal pregnancy with hypertensive disorders and after delivery. *Br J Obstet Gynecol* 97:506, 1990.
30. Burrows RF, Hunter DJS, Andrew M, Kilton JG: A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 70:334,19X7.
31. Samuels P, Main EK, Tomaski A, Mvnnutti MT, Gabbe SG, Cines DB: Abnormalities in platelet antiglobulin tests in preeclamptic mothers and their neonates. *Am J Obstet Gynecol* 157:109, 1987.
32. Inglis TCM, Stuart J, George AJ, Davics AJ: Haemostatic and rhcological changes in normal pregnancy and preeclampsia. *Br J Haematol* 50:461, 1982.
33. Benedetto C, Massobrio M, Bertini E, Abbondanza M, Enricv N, Tetta C: Reduced scrum inhibition of platelet activating factor activity in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 160:100, 1989.
34. Zccinan GG, Dekker GA: Pathogenesis of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 35:317,1992.

Preeklampsi ve Eklampside Maternal Fetal Morbidite-Mortalite

A. Ceylan ERDEN, Murat YAYLA

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Gebeliğin hipertansif hastalığı, kanama ve enfeksiyonun yamsıra maternal ve fetal prognozda rol oynayan önemli diğer bir nedendir. Hatta bazı ülkelerde bu hastalığın yol açtığı morbidite ve mortalite sıklığı ön planda gelmektedir.

Gelişmiş ülkelerde prenatal takip, tanı ve rasyonel tedavi yöntemlerinin ilerlemesi ile prognoz düzelirken, ülkemizde bu konu hala güncelliğini korumaktadır.

MATERNAL MORBİDİTE

Gebeliğin hipertansif hastalığında bakım ve tedavi ile prognoz çoğu kez olumlu sonuçlanırken, bazen çeşitli sistemik fonksiyon bozuklukları (kardiopulmoner, hepatik, renal, serebral, hematolojik) morbidite oranını arttırmakta, hatta uygulanan ilaçların seçimi ve uygulamadaki farklılıklar dahi prognozu yakından etkilemektedir.

Özellikle ağır hipertansiyon nedeniyle kardiopulmoner yetersizlik, pulmoner ödem, subkapsüler karaciğer hematomu, akut renal yetersizlik gelişebileceği gibi yüksek oranlarda plasenta dekolmanı ve koagülopati riski bildirilmiştir⁽¹⁻⁵⁾. Pulmoner ödem nedenleri iatrojenik sıvı yüklenmesi ve eklampside görülen aspirasyondur⁽⁶⁾.

Hipertansif olgularda serebral kan akımı, vasküler rezistans ve oksijenlenmenin genellikle etkilenmediği ancak fokal perfüzyon bozukluklarının olabileceği bildirilmiştir⁽⁶⁾. Ancak ani tansiyon artışları, serebral kan akımındaki otoregülasyonu bozarak serebral ödem, kanama, infarktüs, kafa içi basınç artışı, hipertansif ensefalopati ve komaya neden olabilir^(1,5,6). Gedekoh⁽⁷⁾ eklampstiklerdeki serebral bulguların oranını % 17 olarak bildirirken, başka çalışmalarda bu oran ortalama % 8 olarak bulunmuştur⁽⁸⁾

Eklampstiklerin % 75'inde 48 saat süreyle, % 50'sinde 1 hafta boyunca anormal EEG bulguları saptanmıştır. Anormal EEG bulgularına sahip olguların çoğunun 3 ay içinde normale döndüğü bildirilmiş ve eklampsinin epilepsiye neden olduğu tezi doğrulanmamıştır⁽⁹⁾.

Ağır olgularda retina dekolmanına veya oksipital lob patolojilerine bağlı görme bozuklukları sık görülürken, nadiren rastlanan körlük genellikle birinci hafta sonunda kendiliğinden düzelir^(5,6).

Ender olarak (% 0.8) eklampsi sonrası bir-iki hafta süren psikoz tablosu da ortaya çıkabilmektedir⁽⁵⁾.

Preeklampstiklerde, % 2-12 oranında HELLP sendromuna rastlanır^(10,11). Bu sendromun belirtileri ve bulguları diğer hastalıklarda da görülebilmektedir^(1,11). Gebelik sırasında konservatif davranılan olgularda 1-10 gün içinde tablo ağırlaşır, bu tip olgular pulmoner ödem, renal yetersizlik, dekolman, koagülopati ve hepatik hematom rüptürüne adaydır⁽¹¹⁾. HELLP sendromu ile birlikte ileri derece asit varsa konjestif kalp yetersizliğinin 6 kat, solunum zorluğu sendromunun 9 kat arttığı bildirilmiştir⁽¹²⁾. Koagülopati gelişmemiş olguların belirtileri, destekleyici uygun tedaviler de yapılmışsa, genellikle 48 saat içinde geriler⁽¹¹⁾. Sibai⁽¹¹⁾, HELLP sendromlu 59 olgunun daha sonraki gebeliklerini izlemiş ve 2 olguda (% 3.4) hastalık reküransı saptamıştır.

Preeklampstiklerin % 4-16'sında görülen trombositopeninin, genellikle ilk 4 gün içinde düzeldiği bildirilmiştir⁽¹³⁾.

Preeklampstiklerde oligüri ve azotemi ile karakterize olan renal yetersizliğin doğumdan sonra dialize gerek duyulmaksızın bir hafta içinde düzeldiği bilinmektedir⁽²⁾. Sibai⁽¹⁴⁾ ise, 31 olguluk akut renal yetersizlik serisinde % 50'ye yakın dializ gerekliliği

bildirmiştir. Sağ kalan olgular 6 hafta içinde normale dönmüştür⁽¹⁴⁾. Proteinüri ilk haftanın sonunda kaybolurken, hipertansiyonun normal düzeyine inmesi iki hafta sürebilmektedir⁽⁶⁾.

Saf tipteki olgularda renal fonksiyonların uzun dönemde normal seyrettiği, kronik hipertansiyon ile birlikte görülen olgularda ise dializ gerekliliğinin arttığı bildirilmiştir⁽¹⁴⁾.

Eklampsi sonrası uzun dönemde maternal prognoz incelendiğinde, % 14-23 oranında kronik hipertansiyon prevalansı bulunmuştur⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Bu bulgunun daha çok multiparlar için geçerli olduğu ileri sürülmüştür⁽¹⁸⁾. Eklampstiklerin sonraki gebelikleri incelendiğinde hipertansiyonun % 12-51 oranında geliştiği, eklampsinin de % 0-21 arasında tekrarladığı bulunmuştur⁽¹⁵⁾.

30. gebelik haftasından önce preeklampsi komplikasyonlarının görüldüğü olguların sonraki gebeliklerinde de preeklampsi ve eklampsi sıklığı yüksek bulunmuştur. Daha geç belirti vermiş olan olguların sonraki gebelikleri daha az komplikasyonlu seyretmiştir⁽¹⁷⁾. Gebeliğin hipertansif hastalığının abdominal doğum oranını % 23-50'lere çıkarması da diğer bir bulgudur^(2,4,7,15).

Maternal morbiditeye etki eden diğer bir faktör anti-convulsif ilaç seçimidir; 51 eklampstik gebenin incelendiği bir çalışmada magnezyum sülfat kullanımının diazepama üstünlüğü vurgulanmıştır⁽¹⁹⁾. Sibai⁽⁵⁾, diazepam, fenobarbital ve fenitoin kullanımının magnezyum sülfat kadar etkili olmadığını ileri sürmüştür. Pritchard⁽²⁾ olguların % 4'ünde konvülsiyonların magnezyum sülfat tedavisine cevap vermeyebileceğini bildirmiştir.

24-27. gebelik haftasındaki ağır preeklampsi olguları yoğun olarak takip edilirlse maternal morbiditenin düşük olacağı ileri sürülmüştür⁽²⁰⁾. Herşeye rağmen, olguların % 31-47'sinde tıbbi bakım ve kontrol altındayken dahi eklampsinin ortaya çıkabileceği bildirilmiştir^(7,21). Gedekoh⁽⁷⁾, 52 olguluk eklampsi serisinde hastaların % 83'ünün daha önceden doktor kontrolü altında olduğunu vurgulamış ve konvülsiyonlara bağlı morbiditeyi şu şekilde sıralamıştır: omuz çıkığı, humerus kırığı, yüzde laserasyon, orbita ve dil hematoları, dil ampütasyonu ve

buna bağlı hava yolu obstrüksiyonu, entübasyon ve trakeostomi gereksinimi.

Ülkemizde yapılmış çalışmalarda ağır preeklampsi ve eklampsi olgularında, % 50-75 oranında göz bulgusu, % 30-45 hepatik, % 32-62 renal fonksiyon yetersizliği, % 12-15 plasenta dekolmanı, % 10 aspirasyon pnömonisi, % 5-66 serebral kanama, % 3-10 akut renal yetersizlik, % 3-8 dissemine intravasküler koagülopati saptanmıştır⁽²²⁻²⁷⁾. Bir çalışmada konvülsiyonların % 42'sinin hastane şartlarında oluştuğu bildirilmiştir⁽²⁸⁾.

MATERNAL MORTALİTE

19. yüzyılda, özellikle ağır olgularda acil doğum girişimi prensibinin uygulandığı dönemlerde gebelerin % 20-30'u kaybedilirken, 20. yüzyıl başlarında önce maternal sedasyon ve bunu takiben doğumu başlatma yöntemi ile bu oran yarıya indirilmiş, 1930'lu yıllardan itibaren de "magnezyum sülfat+hidralazin+zamanında doğum" politikası izlenerek maternal mortalite oldukça azaltılmıştır⁽²⁾.

Gebeliğin hipertansif hastalığında maternal mortalite oranını bölgesel, sosyoekonomik ve medikal yaklaşım farklılıkları yakından etkilemektedir⁽⁸⁾. En geniş araştırma serileri genellikle 3. Dünya ülkelerinden bildirilmektedir. Dünya literatüründe eklampsiye bağlı maternal mortalite oranı % 0-14 arasında kabul edilmektedir⁽⁸⁾. (Tablo I). Bu oranın üzerinde bulgular da bildirilmiştir^(27,29,30).

120 mmHg'nın üzerindeki diastolik kan basıncına sahip olanlarda görülen ani basınç artışları serebral kanama, ağır ventrikül aritmisi, dekolman ve dissemine intravasküler koagülopati tablosu ortaya çıkararak maternal mortaliteye neden olur⁽¹⁾. Akut renal yetersizlikte % 10, pulmoner ödemde % 11, kronik renal yetersizlikte % 50'ye yakın maternal mortalite bildirilmiştir^(14,31). Plasenta dekolmanında % 21, hepatik hematoma rüptüründe % 30, HELLP sendromunda ise % 0-24 arasında maternal mortalite görülmektedir^(1,11,32,33).

Eklampsi sonrası ölen olguların terminal bulguları, serebral kanama ve buna bağlı serebral disfonksiyon, pulmoner ödem, respiratuar, hepatik ve renal yetersizlik olarak sıralanmıştır⁽⁸⁾.

Tablo I. Bazı ülkelerde eklampsiye bağlı maternal mortalite (8)

Araştırmacı	Ülke	Yıllar	Eklampsi	Mortalite	%
Lopez	Meksika	1963-79	704	98	13.9
Akinkugbe	Nijerya	1967-76	273	29	10.6
Ekwempu	Nijerya	1978-79	100	9	9.0
Gedekoh	ABD	1970-80	52	3	5.8
Zuspan	ABD	1956-65	69	2	2.9
Möller	İsveç	1976-80	74	1	1.4
Pritchard	ABD	1955-83	245	1	0.4
Sibai	ABD	1977-89	254	1	0.4

Antenatal kontrol eksikliği de eklampsiye bağlı ölümlerde dikkati çekmektedir. Ülkemizde yapılmış çalışmalarda olguların % 75-100'ünde antenatal kontrollerin yapılmamış olduğu bildirilmiştir^(22,34,35). Yine de eklampsi olgularının % 31-42'sinde eklampsinin önceden önlenemeyeceği ileri sürülmüştür^(21,28).

Chesley⁽³⁶⁾, primigravid eklampstiklerin uzun dönemde beklenen ölüm oranlarını normal popülasyonla eşdeğer bulurken, 28. haftadan sonra eklampsi geçiren multiparların uzun dönemde ölüm oranlarının 3 kat arttığını saptamıştır.

Tüm anne ölümleri içinde gebeliğin hipertansif hastalığına bağlı anne ölüm oranı için ülkemizde yapılmış olan çalışmalarda çok değişik bulgular bildi-

ilmekle beraber genel ortalama yaklaşık % 25'dir (Tablo II).

Ülkemizde yapılmış olan bazı çalışmalarda gebeliğin hipertansif hastalığında maternal mortalite % 0 ile % 5.2 arasında bulunmuştur (Tablo III).

Olguların yaklaşık % 50'sinin serebral kanama, % 25'inin kardiopulmoner nedenler, diğerlerinin de renal yetersizlik, koagülopati ve sepsis ile kaybedildikleri bildirilmiştir^(22,27,28,34,35).

Hafif preeklampstikleri incelemiş olan araştırmacılarımız hiçbir olguda maternal mortalite bildirmemişlerdir^(28,34,35,44,46,48).

Ağır preeklampstiklerde Baser⁽²⁸⁾, maternal mortalite saptamazken Altıntaş⁽²⁸⁾, 266 olguda 7 maternal mortalite bildirmiştir.

Eklampstik olgularda ise ülkemizde % 0 ile % 14.6 arasında maternal mortalite oranlarına rastlanmaktadır (Tablo IV).

PERİNATAL MORBİDİTE-MORTALİTE

Gebeliğin hipertansif hastalığında perinatal prognzun iyi olmadığı bilinmektedir. Obstetrikteki geliş-

Tablo II. Türkiye'de bazı merkezlerde maternal mortalite ve gebeliğin hipertansif hastalığına bağlı maternal mortalite

Hastane	Yıllar	Doğum	A	B	B/A (%)
İstanbul Tıp Fak. (37)	1956-84	105.299	58	19	32.7
Zeynep Kamil H. (38)	1961-87	400.588	218	50	22.9
Samsun D. evi (39)	1980-90	68.022	76	13	17.1
Z.T. Burak D. evi (40)	1982-91	214.338	129	32	24.8
Kayseri D. evi (41)	1983-88	38.080	92	26	28.0
Cerrahpaşa Tıp Fak. (42)	1985-91	24.148	7	6	84.7
SSK Bakırköy H. (43)	1987-91	90.619	11	6	54.5

A: Toplam maternal mortalite

B: Gebeliğin hipertansif hastalığına bağlı maternal mortalite

Tablo III. Türkiye'deki bazı merkezlerde gebeliğin hipertansif hastalığında (GHH) maternal mortalite

Araştırmacı	Hastane	Yıllar	Doğum	GHH	GHH/Doğum (%)	Mortalite (%)
Ayhan (34)	Hacettepe Ü.	1968-79	19.254	756	3.9	0.52
Altıntaş (28)	Çukurova Ü.	1980-85	6.852	572	8.3	2.90
Yıldırım (44)	Anadolu Ü.	1980-86	3.032	155	5.1	0.64
Yiğit (45)	Dicle Ü.	1985-89	3.255	492	15.1	5.20
Altuğ (47)	Süleymaniye D. evi	1987-91	50.855	653	1.2	1.20

Tablo IV. Türkiye'de bazı merkezlerde eklampside saptanan maternal mortalite (MM)

Araştırmacı	Hastane	Yıllar	Doğum	Eklampsi	Doğum/Eklampsi	MM	MM (%)
Ayhan (34)	Hacettepe Ü.	1968-79	19.254	38	0.19	4	10.5
Altıntaş (28)	Çukurova Ü.	1980-85	6.582	135	1.97	10	7.4
Yıldırım (44)	Anadolu Ü.	1980-86	3.032	10	0.32	1	10.0
Boran (49)	Erciyes Ü.	1987-88	1.700	22	1.29	1	4.5
Yalçın (48)	İstanbul Ü.	1987-88	12.642	14	0.11	0	0.0
Taner (27)	Dicle Ü.	1987-90	2.372	137	5.7	20	14.6

melerin yetersiz olduğu yıllarda bu hastalığa maruz kalan kişilerin tedavilerinde anne sağlığı ön planda tutulurken, teorik bilgilerin ve teknolojik gelişmelerin yoğun olduğu son dönemlerde anne sağlığı kadar fetal sağlığın da göz önüne alınması sevindiricidir. Tedavi şekli, gebelik haftası, annenin hastalığının derecesi gibi etkenler perinatal prognozda önemli rol oynamaktadır.

Bilindiği gibi bu hastalıkta oluşabilen plasenta yetersizliği ve dekolman yanında prematürite de fetal sağlığı negatif yönde etkilemektedir. Özellikle 34. haftadan önceki olgularda fetal sağlık halen ciddi bir sorundur⁽⁵⁰⁾.

Crowther⁽⁵¹⁾ neonatal morbidite kriterlerinin prematürite, düşük doğum tartısı, neonatal bölüme sevk edilme gerekliliği ve neonatal bölümde kalış süresine bağlı olduğunu bildirmiştir.

Merz⁽⁵²⁾. 1275 olguluk gebelik + hipertansiyon serisinde % 5 prematürite, % 23 düşük doğum tartısı bulmuş ve bu oranların normal popülasyondan 2 kat fazla olduğunu saptamıştır.

Brazy⁽⁵³⁾. hipertansif annelerin yeni doğanlarında gelişme geriliği, mikrosefali, trombositopeni, lökopeni, nötropeni, düşük apgar skoru, gecikmiş adaptasyon, patent duktus arteriosus, hipotoni ve gastrointestinal hipomotilite bulmuştur. Son üç belirtinin anneye verilmiş olan antihipertansif ve antikonvülsiflerden ileri geldiği düşünülmektedir⁽⁵³⁾.

Ancak trombositopeninin neonatal prognoza etkisi üzerinde kesin bir görüş birliği yoktur^(54,56). Perry'ye göre⁽⁵⁴⁾ neonatal trombositopeni, hipoksi, asidoz ve sepsisin bir sonucudur.

Kordon kanında yapılmış çalışmalarda fetal fibrinogen seviyeleri yüksek, II,V,VII. faktör aktiviteyi ise

düşük bulunmuş, antitrombin III aktivitesinin ise de-ğişmediği bildirilmiştir^(54,57).

Tedavi Şekli ve Perinatal Prognoz

Tedavi şekli perinatal morbiditede önemli rol oynar. Antepartum konservatif tedavi yöntemlerinin fetustan çok anneyi koruduğu ileri sürülmektedir⁽⁵¹⁾. Martin⁽¹⁶⁾, 36. gebelik haftasından sonra konservatif tedavi ile gebelik yaşını 2.5 hafta uzatabilmiş, ancak olgulardan % 50'sinde gelişme geriliği ve % 27'sinde intrapartum fetal distres saptamıştır.

HELLP sendromunda konservatif tedavi uygulamasının fetus için oldukça riskli olduğu gösterilmiştir⁽¹¹⁾.

Kronik hipertansiyonlulara uygulanan beta bloker tedavisinin yanı sıra, hipertansiyonlulara kullanılan anjiyotensin konverting enzim inhibitörü ile de perinatal morbiditenin arttığı gösterilmiştir^(8,58).

Komplike olmamış kronik hipertansiyon olgularında metil dopa ve diüretiklerin kullanımının fetal prognoza olumlu veya olumsuz etkileri olmadığı bildirilmiştir. Ancak metil dopanın midtrimester fetus kayıplarını azalttığı bilinmektedir⁽⁸⁾.

Profilaktik olarak düşük doz aspirin kullanımının da fetal, neonatal prognoza olumlu etki yaptığı bildirilmiştir^(59,60).

Diğer taraftan 2. trimester sonunda ve 28-32. haftalar arasında yapılan konservatif tedavilerin neonatal morbidite ve mortaliteyi azalttığını ileri süren yayınlar da mevcuttur^(20,61).

Ülkemizde yapılmış olan çalışmalarda ise özellikle 32. gebelik haftasından önce yapılan konservatif hi-

pertansiyon tedavilerinde perinatal prognozun kötü olduğu savunulmuştur ^(46,62,63).

Gebelik Haftası ve Perinatal Prognoz

Doğumun gerçekleştiği hafta da perinatal prognozda rol oynamaktadır. 28. gebelik haftasından önce saptanan hipertansiyon olgularında prognoz kötüdür ^(64,66). Gebeliğin hipertansif hastalığında ülkemizin bazı merkezlerinin perinatal mortalite hızlarını incelediğimizde, 28. haftadan önceki olgularda % 100, 28-32. haftalar arasında % 686-770, 34. haftadan önce de % 578-800 arasında sonuçlar bildirildiği saptadık (Tablo V).

Anne Morbiditesi ve Perinatal Prognoz

Diastolik kan basıncının 95 mmHg'nın üzerinde olmasının fetus mortalitesini 3 kat arttırdığı bildirilmiştir ⁽⁶⁸⁾. Diastolik kan basıncındaki ani artışlar da plasenta dekolmanına yol açarak fetal mortaliteyi arttırır ⁽¹⁾. Dekolmanda perinatal mortalite hızı % 450 olarak bildirilmiştir ^(3,32). Rüptüre hepatik hematoma perinatal mortalite hızı % 500 olarak saptanmıştır ⁽³³⁾. Akut pulmoner ödem ile birlikte % 500, akut renal yetersizlik ile birlikte % 400 perinatal mortaliteye rastlanmıştır ^(14,31). Gebelikteki hipertansiyona proteinüri de eklenirse gelişme geriliğinin 5 kat, perinatal mortalitenin 4 kat arttığı izlenmiştir.

HELLP sendromunda % 32 gelişme geriliği bildirilirken % 77-600 perinatal mortalite saptanmıştır ^(11,17,70).

Ülkemizde ise HELLP sendromunda perinatal mortalite hızı % 315-660 arasında bildirilmiştir ^(62,70-73).

Tablo V. Türkiye'de bazı merkezlerde gebeliğin hipertansif hastalığı, perinatal mortalite ve gebelik haftası

Araştırmacı	Yıl	Perinatal Mortalite (%)	Gebelik Haftası
Kal (62)	1992	1000	< 28
Kal (62)	1992	766	28-32
Bulut (67)	1992	770	28-32
Şen (46)	1992	686	< 32
Yıldırım (44)	1987	578	< 34
Erden (24)	1990	578	< 34
Şen (46)	1992	116	≥ 32

Preeklampsisi Derecesi ve Perinatal Prognoz

Kronik hipertansiyonlularda % 10-15 olan gelişme geriliği riski, superimpoze olgularda % 19-43'e çıkmaktadır ^(8,69). Kronik hipertansiyonda perinatal mortalite % 0-32 arasındayken, superimpoze hipertansiyonda % 29-320'ye çıkmaktadır ^(15,69,74-77). Ülkemizde de Şen'in ⁽⁴⁶⁾ 252 olguluk, ayırıcı tanısı iyi yapılmış serisinde bu oranlar sırasıyla % 125 ve % 285'tir.

Gebelikte rastlanan saf hipertansiyonda % 18, preeklampside ise % 52 oranında gelişme geriliği bildirilmiştir ⁽⁶⁹⁾. Ülkemizde ise hafif preeklampside % 7-20, ağır preeklampside % 18-50, eklampside ise % 28-50 arasında gelişme geriliği oranları bildirilmiştir ^(23,24,35,46,48).

Diğer ülkelerde, hafif preeklampside % 5-21, ağır preeklampside ise % 118-375 arasında perinatal mortalite hızları bildirilmiştir ^(5,6,11,16,64,66,78,79). Ülkemizde ise bu hızlar sırasıyla % 0-203 ve % 152-836 arasındadır; ayrıca eklampside % 135-735 arasında perinatal mortalite olduğu bildirilmiştir ^(24,27,34,35,44,46,48,49,62,81).

Ülkemizde, gebeliğin hipertansif hastalığına bağlı perinatal mortalite hızı % 67 ile % 434 arasındadır.

Uzak Prognoz

Eklampitik annelerin yenidoğanları 1 yıl süreyle izlendiğinde görülen cerrahi ve medikal komplikasyonların kontrol grubundan farklı olmadığı saptanmış ve sorunun eklampsiden değil düşük doğum tartısından kaynaklandığı bildirilmiştir ⁽⁷⁸⁾. Komplike olmamış olguların çocuklarının uzun sürede somatik ve nörolojik gelişimleri normal bulunmuştur ⁽⁸⁾. Ancak eklampsiden sonraki gebeliklerde % 39-70 arasında perinatal mortalite saptanmıştır ⁽⁸⁾.

SONUÇ

Obstetrik teknolojideki tüm yeniliklere rağmen gebeliğin hipertansif hastalığı, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, anne ve fetusun morbidite ve mortalitelerinde daha uzun yıllar önemli bir rol oynayacağı benzetilmektedir. Hastalığın derecesi, doğum sı-

rasındaki gebelik haftası, yenidoğanın kilosu, neonatal bölümün özelliği yenidoğanı ilgilendirirken, erken tanı, konvülsiyonların önlenmesi, zamanında ve etkin tedavi ise anneyi yakından ilgilendirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Barton JR, Sibai BM: Acute life threatening emergencies in preeclampsia. Hypertension In Pregnancy. Clin Obstet gynecol 35(2):402, 1992.
2. Pritchard J A, Pritchard SA: Standardized treatment of 154 consecutive cases of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 123:543, 1975.
3. Abdella TN, Sibai BM, Hays JM, et al: Relationship of hypertensive disease to abruptio placenta. Obstet Gynecol 63:365, 1984.
4. Lopez-Llera MM: Complicated eclampsia. Fifteen years experience in a referral medical center. Am J Obstet Gynecol 142:28, 1982.
5. Sibai BM: Eclampsia VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 163:1049, 1990.
6. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF: (Eds). Hypertensive Disorders in Pregnancy. Williams Obstetrics. 18th Ed. Appleton Lange Connecticut p:653-694, 1989.
7. Gedckoh R, Hayashi T, Mac Donald H: Eclampsia at Magee Women's Hospital 1970-1980. Am J Obstet Gynecol 140:860, 1981.
8. Sibai BM: Hypertensive Disease. In Gleicher N (Ed). Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy. 2nd Ed. Appleton Lange Connecticut p:845-904, 1992.
9. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, et al: Eclampsia TV. Neurological findings and future outcome. Am J Obstet Gynecol 152:184, 1985.
10. Sibai BM, Taslimi Mm, El-Nazer A, et al: Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 155:501, 1986.
11. Sibai BM: The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets): Much ado about nothing? Am J Obstet Gynecol 162:311, 1990.
12. Woods JB, Blake PG, Perry KG Jr, et al: Ascites: a portent of cardiopulmonary complications in the preeclamptic patient with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. Obstet Gynecol 80(1):87, 1992.
13. Neger R, Contag SA, Oustau DR: The resolution of preeclampsia related thrombocytopenia. Obstet Gynecol 77(5):692, 1991.
14. Sibai BM, Villar MA, Mabie BC: Acute renal failure in hypertensive disorders of pregnancy: pregnancy outcome and remote prognosis in thirty-one consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 162(3):777, 1990.
15. Chesley LC: Hypertensive Disorders in Pregnancy. Appleton-Century Crofts. N York p:421, 1978.
16. Martin TR, Tupper WRC: The management of severe toxemia in patients of less than 36 weeks gestation. Obstet Gynecol 54:602, 1979.
17. Sibai MB, El-Nazer A, Gonzales A: Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravida, subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. Am J Obstet Gynecol 155:1011, 1986.
18. Dekker GA, Sibai MB: Pathophysiology of Hypertensive Disorders. In Gleicher N (Ed). Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy. Appleton Lange Connecticut p:868, 1992.
19. Crowther C: Magnesium sulphate versus diazepam in the management of eclampsia: a randomized controlled trial. Br J Obstet Gynecol 163:733, 1990.
20. Sibai MB, Ak S, Fairlie F, Marctti M: A protocol for managing severe preeclampsia in the second trimester. Am J Obstet Gynecol 163:733, 1990.
21. Sibai BM, Abdella TN, Spinnato JA, Anderson CD: Eclampsia V. The incidence of nonpreventable eclampsia. Am J Obstet Gynecol 154:581, 1986.
22. Arıdoğan N, Köker İ, Altıntaş A, Gümürdülü B, Özden A: 108 Eklampsi olgusunun retrospektif incelenmesi. Anadolu Tıp Dergisi 6:133, 1984.
23. Baser İ, Dilek S, Pabuçcu R, Mermut S: Ağır preeklampsi-
li 174 gebeliğin incelenmesi. K. Doğum Dergisi 5(1):8, 1989.
24. Erden AC, Özler İH, Özel N: Gestasyonel hipertansiyonlu hastalarda klinik tablonun fetal ve maternal sonuca etkisi. Z. Kamil Tıp Bülteni 22(2):537, 1990.
25. Tezcan S, Alpay E, Turhanoğlu B, Ünsür V: Hipertansiyonlu gebede maternal ve fetal prognoz. Z. Kamil Bülteni 22(2):809, 1990.
26. Yıldırım A, Şener T, Özalp S, Hassa H, Karagöz R: Gebelik toksikozu olgularının retrospektif analizi. Z. Kamil Tıp Bülteni 22(2):855, 1990.
27. Taner CE, Erden AC, Gökçe S, Hakverdi AU, Doğan K: Management and outcome in eclampsia. Int. Istanbul Symposium on Obstet Gynecol 3-6 June 1991, İstanbul Abst Book 195.
28. Altıntaş A, Arıdoğan N, Kadayıfçı O, Köker İ, Özden A: Preeklampsi olgularının incelenmesi. K. Doğum Dergisi 2(3):123, 1986.
29. Moses V, Dcpersio S, Lorenz D, et al: A thirty-year review of maternal mortality in Oklohomia 1950 through 1979. Am J obstet Gynecol 157:1189, 1987.
30. Adetoro OO: A sixteen year survey of maternal mortality associated with eclampsia in Ibadan, Nigeria. Int J Gynecol Obstet 30:117, 1989.
31. Sibai BM, Mabie BC, Harvey CJ, Gonzales AR: Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia: analysis of thirty seven consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 156:1174, 1987.
32. Lopez L'M: Eclampsia and placental abruption: basic patterns, management and morbidity. Int J Gynecol Obstet 27(3):335, 1988.
33. Smith LG Jr, Moise KJ Jr, Dildy GA, Carpenter RJ Jr: Spontaneous rupture of the liver during pregnancy: Current therapy. Obstet Gynecol 77(2):171, 1991.
34. Ayhan A, Bıyıklı S, Kişniçi H, Erdoğan M: Gebelik toksikozlarında perinatal ve maternal mortalite. Hacettepe Tıp Cerrahi Bülteni 13:407, 1980.
35. Aydemir V, Mocan H, İleri İ, Kareteke A, Gökmen O: Gebelik toksikozlarında perinatal ve maternal mortalite. Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Dergisi 8(3):267, 1991.
36. Chesley LC, Anitto Je, Cosgrove RA: The remote prognosis of eclamptic women; sixth periodic report. Am J Obstet Gynecol 124:446, 1976.
37. Uçak T, Uçak S, Sevilen F, Orhon C: Perinatal maternal mortalite (29 yıllık klinik materyalinin incelenmesi). İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Mec. 48:625, 1976.
38. Baysal C, Lekay K, Duröz E, Süer N, Yücesoy İ: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastanesinde perinatal maternal mortalite. Z. Kamil tıp Bülteni 19(4):1099, 1987.
39. Malatyahoğlu E, Demirbaş Y: Samsun Doğum ve Çocuk Bakım evinde 1980-1990 arası maternal mortalite. K. Doğum Dergisi 8(2):83, 1992.
40. Orbay G, Yapar EG, Gökmen O: Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesinde 1982-1991 yılları içinde maternal mortalite oranları ve nedenleri. IX. Jinekolo-patoloji Kongresi 20-22 Mayıs 1992, İstanbul. Kongre El Kit: 20.
41. Şahin Y: Kayseri Doğum evinde maternal mortalite. K. Doğum Dergisi 6(2):89, 1990.
42. Öçer F, Şentürk L, Çağdaş A, Kazancıgil A: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında maternal mortalite oranı. IX. Jinekolo-patoloji Kongresi. 20-22 Mayıs 1992, İstanbul. Kongre El Kit: 19.
43. Tekirdağ Aİ, Kal U, Ceylan Y, Arsan B: SSK Bakırköy Doğum ve Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinde 1987-1991 yılları arasında maternal mortalite. IX. Jinekolo-patoloji Kongresi 20-22 Mayıs 1992, İstanbul. Kongre El Kit: 19.
44. Yıldırım A, Dölen İ, Karacadağ O, Hassa H, Özalp S, Şüküröğlu MA: 155 GEPH'li olgunun değerlendirilmesi. Z. Kamil tıp bülteni 19(2):545, 1987.
45. Yiğit S: Maternal yaşın gebelik seyri ve sonuçlarına etkisi. Uzmanlık Tezi. Dicle Üniversitesi, 1990.
46. Şen C, Madazlı R, Erdinç S, Demirkıran F, Ocak V, Tolun N: Gebelik ve hipertansiyonda klinik yönetim. K. Doğum Dergisi 8(1):9, 1992.
47. Altuğ M: Geç gebelik toksikozlarının retrospektif değerlendirilmesi ve kliniğimizde uyguladığımız tedavi protokolleri. 3. Ulusal Perinatoloji Kongresi. 1-5 Mart 1992, Bursa. Kongre Özet Kit. Post: 22.
48. Yalçın Ö, Tekin M, Karadeniz Z, Buyru F: Preeklampsi ve eklampside plazma ürik asit düzeyleri ile intrauterin gelişme geriliği ilişkisi. İ.Ü. İstanbul tıp Fak. Mecmuası 52(1):95, 1989.
49. Boran B, Ökten S: Eklampside feial-maternal mortalite. Z.

Kamil Tıp Bülteni. 21(1):73,1989.

50. Robert JM: Pregnancy related hypertension. In Creasy RK, Resnik R (Eds). Maternal Fetal Medicine: Principles and Practice. W.B. Saunders Comp p:777-823,1989.

51. Crowther C, Bouwincester AM, Ashurts MM: Does admission to hospital for bed rest prevent disease progression or improve fetal outcome in pregnancy complicated by non proteinuric hypertension? Br J Obstet Gynecol 99(1): 13,1992.

52. Merz R, Said A, Bergstrom S, et al: Pregnancy associated hypertension in Maputo. A study on maternal characteristics and perinatal outcome in 127S consecutive cases. Int J Gynecol Obstet 39(1):11, 1992.

53. Brazy JE, Grimm JK, Little VA: Neonatal manifestations of severe maternal hypertension occurring before the thirty-sixth week of pregnancy. J Pediatr 100(2):265,1982.

54. Perry KG, Martin JN: Abnormal hemostasis and coagulopathy in preeclampsia and eclampsia. Hypertension in pregnancy. Clinical Obstet Gynecol 35(2):346,1992.

55. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA, et al: How often does maternal preeclampsia-eclampsia incite thrombocytopenia in the fetus? Obstet Gynecol 69:292,1987.

56. Weinstein L: Preeclampsia-eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia. Obstet Gynecol 66:657, 1985.

57. Weiner C, Keller S: Preeclampsia is not associated with excess fetal clotting. Obstet Gynecol 68:871k, 1986.

58. Hanssens M: Fetal and neonatal effects of treatment with an angiotensin converting enzyme inhibitors in pregnancy. Obstet Gynecol 78(1):128,1991.

59. Impiciale TF, Petrusis AS: A meta analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy induced hypertensive disease. J Am Med Association 266(2):260,1991.

60. Beaufils M, Uzan S, Darsiinoni R, Colau JC: Prevention of preeclampsia by early antiplatelet therapy. Lancet 1:840,1985.

61. Odendaal HJ, Pattison RC, Bam R, et al: Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks gestation. A randomized controlled trial. Obstet Gynecol 76(6):1070,1990.

62. Kal U, Tekirdağ Aİ, Ceylan Y, Arsan B: Gebelikte hipertansif hastalıkta perinatal mortalite. IX. Jineko-patoloji Kongresi 20-22 Mayıs 1992, İstanbul. Kongre El kit.: 31.

63. Öçer F, Sarıkamış B, Erel T, Madazlı R, Ocak V: Ağırpreklampsi ve eklampside tedavi ve sonuçları: 73 olgunun analizi. J Obstet Dergisi 5:90,1991.

64. Sibai BM, Taslimi A, Abdella TN, et al: Maternal perinatal outcome of consecutive management of severe preeclampsia in mid trimester. Am J Obstet Gynecol 152:32, 1985.

65. Sibai BM, Taslimi A, Abdella TN, et al: Maternal perinatal outcome of consecutive management of severe preeclampsia in mid trimester. Am J Obstet Gynecol 152:32, 1985.

66. Odendaal HJ, Pattison RC: Fetal and neonatal outcome in patients with severe preeclampsia before 34 weeks. S Afr Med J 71(9):555,1987.

67. Bulut S, Osmanağaoğlu T, Ünal O Unsal M: Gebelik ve hipertansiyonda perinatal mortalite. IX. Jineko-patoloji Kongresi. 20-22 Mayıs 1992, İstanbul, Kongre El KIL: 31.

68. Friedman EA, Neft RK: Pregnancy outcome as related to hypertension, edema and proteinuria. In Lindheimer MD, Katz Al, Zuspan FP: (Eds). Hypertension in Pregnancy. N. York p:13, 1976.

69. Ferrazzani S, Caruso A, Carolis S, et al: Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. Am J Obstet Gynecol 162(2):366,1990.

70. Lenox JW, Uguru V, Cibils LA: Effects of hypertension on pregnancy monitoring and results. Am J Obstet Gynecol 163(4):1173,1990.

71. Sosyal ME, Doğan M, Gökmen O, Yeşilyurt H: Hellp sendromlarının değerlendirilmesi. 3. Ulusal Perinatoloji kongresi. 1-5 Mart 1992, Bursa. Kongre Özet Kit. Post: 71.

72. Ezgin V, Ceylan Y, Tekirdağ Aİ, Atik A, Erbyık H: Bir yıl içinde saptanan 10 adet Hellp vakası. DC. Jineko-patoloji Kongresi 20-22 Mayıs 1992, İstanbul. Kongre El Kit.: 32.

73. Maral İ, balık E, Sözen U, Koyunca F, Velibeşe S: Hellp Sendromu. 3 Ulusal Perinatoloji Kongresi 1-5 Mart 1992, Bursa. Kongre Özet Kit. Post: 10.

74. Mabie VVC, Ratts TE, Ramanathan KB, Sibai BM: Circulatory congestion in obese hypertensive women: a subset of pulmonary edema in pregnancy. Obstet Gynecol 72:553, 1988.

75. Redman CW, Beilin L, Bonnar J, et al: Plasma urate measurements in predicting fetal death in hypertensive pregnancy. Lancet 1:1370,1976.

76. Sibai BM, Anderson GD, Abdella TN, et al: Eclampsia HI. Neonatal outcome, growth and development. Am J Obstet Gynecol 146:307,1983.

77. Sibai BM: Preeclampsia-eclampsia: Current problems. Obstet Gynecol Fertil 13(1):6,1990.

78. Sibai BM, Anderson GD: Me Cubbin JH. Eclampsia IL Clinical significance of laboratory findings. Obstet Gynecol 59:153, 1982.

79. Sibai BM, Gonzales AR, Mabie WC, Morretti M: A comparison of labetalol plus hospitalization versus hospitalization alone in the management of preeclampsia remote from term. Obstet Gynecol 70:323, 1987.

80. Tuğrul S, Gürbüz A, Görgeç H, Eren S: Preeklampside maternal perinatal mortalite ve morbidite. DC. Jineko-patoloji Kongresi 20-22 Mayıs 1992, İstanbul. Kongre El Kit.: 21.

Preeklampsinin Önceden Belirlenmesi ve Önlenmesi

M. Sinan BEKSAÇ

Hacettepe Üniv. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,

Maternal ve Fetal Tıp alanında çalışanların amacı perinatal morbidite ve mortalitefinin azalmasına katkıda bulunmaktır. Bu nedenle yüksek riskli gebeliklerin yakın takibi ve risklerin önceden belirlenerek tedbirinin alınması gereklidir. Preeklampsi yüksek riskli gebelikler içinde önemle üzerinde durulması gereken bir durumdur. Primigravidlerde preeklampsinin % 5 oranında görülmesi, riskin bu kişilerin kız kardeşleri için % 38, kızları için de % 22 oranında görülmesi konunun önemini vurgulamaktadır ^(1,2). İkinci gebeliklerde preeklampsinin görülme sıklığı 10-20 kat azalmaktadır. Preeklampside perinatal morbidite ve mortalitenin yüksek olması, bu hususta etyoloji ile patogenezin tam bilinmemesi, dikkatleri koruyucu hekimlik yaklaşımlarına çekmektedir. Arzu edilen preeklampsinin önceden belirlenmesi ve tedbir alınmasıdır. Preeklampsinin nedeninin tam bilinmemesi onun önceden belirlenmesi hususunda sıkıntı yaratmaktadır. Son zamanlardaki çalışmalar prostasiklin ve tromboksan yapımını etkileyen ilaçların preeklampsi gelişimini etkilediğini göstermektedir. Bu nedenle de düşük-doz aspirin uygulaması ve tromboksan sentez inhibitörleri ve reseptör antagonistleri tedavi ve önlem almada kullanılmaktadırlar.

Preeklampside olayın ne zaman gelişeceğini belirlemesi önemlidir, ve de esas semptom tansiyon yüksekliği olduğundan gebeliğin erken döneminde ve ikinci trimesterde tansiyon ölçümleri önem kazanmaktadır. İkinci trimesterdeki tansiyon ölçümleri ile gebeliğin daha sonraki döneminde hipertansiyon gelişebileceğinin belirlenmesi ile ilgili çalışmalar vardır ^(3,4). En azından erken gebelik dönemindeki tansiyon ölçümleri daha sonraki aşamalarda karşılaştırma açısından önemlidir. Literatürde, preeklampsinin önceden belirlenmesi amacıyla kullanılan ancak belirleyici değerleri tartışmalı olan bazı testler mevcuttur (Tablo I).

Preeklampsinin Önceden Belirlenmesi 1.

Kan basıncı ile ilgili testler:

a) Angiotensin infüzyon testi: Kan basıncında 20 mmHg'lik artış sağlayan Angiotensin II dozu "etkin basınç dozu" kabul edilir. Preeklampside anjiotensin H'ye duyarlılık artar. Sabit doz kullanıldığında preeklampsi adaylarında tansiyon çok duyarlıdır, diyastolik basınç artar ^(5,6). Bu test kullanım açısından pratik değildir ve üzerinde tartışmalar vardır ^(5,7).

b) "Roll over testi": Kendi başına veya anjiotensin testi ile birlikte kullanılabilir. Hasta sol yan yatar pozisyonda diyastolik kan basıncı açısından stabilize edilir, daha sonra sırt üstü pozisyona getirilip hemen ve 5 dakika sonra tansiyon ölçümleri yapılır. 20 mmHg'lik diyastolik kan basıncı artımı test açısından pozitif kabul edilir ^(8,9). Bu test ile ilgili tartışmalı hususlar vardır.

2. Biyokimyasal Testler:

a) Serum ürik asit tayini: İdrarda protein ölçümleri ile birlikte en eski testlerden bir tanesidir ^(10,11). Pre-

Tablo I. Preeklampsinin önceden belirlenmesinde kullanılacak testler

I. Kan basıncı ile ilgili testler

1. Anjiotensin stimülasyon testi
2. "Roll-over" testi

II. Biyokimyasal testler

1. Serum ürik asit tayini
2. Serum demir konsantrasyonu tayini
3. İdrarda albumin tayini
4. İdrarda kalsiyum/kreatinin tayini
5. Antitrombin III tayini
6. Atrial natriuretik peptid tayini
7. Beta tromboglobulin tayini
8. Endoksin tayini
9. Fibronektin tayini

eklampsidede ürik asit düzeyleri artar ⁽¹¹⁾. Preeklampsiye aday hastalarda da ürik asit düzeylerinin yüksek olduğu iddia edilmektedir.

b) Serum demir konsantrasyonu: Genel olarak kabul edilen, preeklampsidede serum demir konsantrasyonunun yüksek olduğu şeklindedir ⁽¹²⁾. Genellikle bu hastalarda demirdeki fizyolojik düşüş olmamak tadır.

c) İdrarda kalsiyum tayini: İdrarda kalsiyum düzeyleri preeklampitik gebelerde düşer ⁽¹³⁾. Bu nedenle kalsiyum/kreatinin tayanleri kullanılmaktadır ⁽¹⁴⁾. Bu test preeklampsinin gelişip gelişmeyeceğini anlamada sık kullanılan bir testtir.

d) İdrarda protein tayini: Genellikle gebeliğin erken döneminde idrarda protein preeklampsi gelişebilecek hastalarda görülebilir. Mikroalbuminüri bu grup hastalarda tansiyon yüksekliği belirginleşmeden ortaya çıkabilir ⁽¹⁵⁾. Yine de bu testin önceden belirleyici özelliği tam açık değildir.

e) Antitrombin III: Bu bir serin protease inhibitörüdür. İnvasküler koagulyasyonda rol alır. Preeklampsidede antitrombin III düzeyleri azalır, kronik hipertansiflerde ise bu azalma yoktur ^(16,17). Bu test preeklampsinin mevcudiyetini belirlemede etkindir ancak riskin önceden belirlenmesi hususunda tartışmalıdır.

f) Atrial natriüretik peptidler: Bu grup peptidler kalpte atrial myokarda bulunan hücrelerden salınır; Alfa, beta ve alfa/beta tipleri vardır. Salınımları kan hacminin artmasına bağlı atriumun genişlemesi, konjestif kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon gibi durumlarda artar ^(18,19). Gebelikte hipertansiyon durumlarında bu peptidlerin düzeyleri artar. Farklı peptidlerin mevcudiyeti ve konunun tam açıklanması bu testin gebelikte preeklampsinin önceden belirlenmesi amacıyla kullanılmasını tartışmaya sokmaktadır.

g) Beta-tromboglobulinler: Trombositlere spesifik olan bu protein preeklampsidede artmaktadır ⁽²⁰⁻²¹⁾. Bu testin önceden belirleyici özelliği tartışmaya açıktır.

h) Endoksinler: Diğer bir deyişle endojen digoksin

benzeri immünreaktif maddeler preeklampsidede artmaktadır ^(22,23). Endoksinler bir protein grubu olmaları nedeniyle preeklampsidedeki rolleri yoğun çalışma gerektirmektedir.

i) Fibronektinler: İki ayrı tipi vardır. 1) Doku fibronektinleri birçok dokuda bazal membranlarda bulunur ve hücreler arası ilişkide rol oynarlar; 2) Plasma fibronektini ise bakterilere karşı fagositik faaliyetlerde rol oynar. Plasma fibronektininin preeklampsidede arttığı gösterilmiştir ^(24,25). Önceden belirleme hususundaki yeri açık değildir.

III. Preeklampsinin Önlenmesi

Preeklampsinin önlenmesi konusu çok tartışmalı bir konudur. Bu tartışmanın ana kaynağı ise preeklampsinin nedeninin bilinmemesidir. O nedenle de ancak hipotetik yaklaşımlar mevcuttur. Halihazırda diüretikler, beta-blokörler, kalsiyum tedavisi ve düşük doz aspirin tedavisi preeklampsinin önlenmesi amacıyla kullanılabilir.

a) Diüretikler: Diüretikler ödem ve aşırı kilo şikâyeti olanlarda kullanılabilir ⁽²⁶⁾. Bu tip hastalarda diüretik kullanımı ile daha az preeklampitik gelişme olduğu iddia edilmektedir, ancak neonatal trombositopeni ve pankreatit riski göz önünde tutulmalıdır ⁽²⁷⁾.

b) Beta mimetikler: Preeklampsinin önlenmesinde atenolol'ün etkili olacağına dair yayın vardır ⁽²⁸⁾. Bu sonuç tartışmalıdır ve başka yayınlarda benzer bulgular gösterilememiştir ⁽²⁹⁻³⁰⁾.

c) Kalsiyum uygulaması: Son zamanlarda günde 1-2 gr kalsiyum uygulamasının preeklampsinin önlenmesinde yeri olduğu kabul edilmektedir ⁽³¹⁻³³⁾. Bu uygulama preeklampsinin fizyopatolojisinin aydınlatılmasında önemlidir. Teorik olarak iddia edilen preeklampsidede fizyolojik hiperparatiroidi durumunun olduğu ve bunun serbest iyonize kalsiyum düzeylerinde artma ve sonucunda da düz kaslarda kasılma ya neden olduğudur. Damarlardaki düz kaslarda kasılma yüksek tansiyona neden olmaktadır ⁽³⁵⁾. Dışarıdan kalsiyum verilmesi bu hiperparatiroidi durumunu bozacaktır, ancak oluşabilecek preeklampsinin kalsiyum uygulaması ile önlenmesi hususu açık değildir ve yeni araştırmaları gerekli kılmaktadır ⁽³¹⁻³⁴⁾.

d) Düşük doz aspirin uygulaması: Preeklampsinin önlenmesinde düşük doz aspirin uygulaması yaygın bir biçimde kabul görmekte ancak yine de tedbirli olunması belirtilmektedir^(35,36). Normalde gebelik prostasiklin ve tromboksan A2 düzeyleri artmaktadır. Preeklampside ise prostasiklin artımı daha belirgindir. Aspirin uygulaması ile tromboksan A2 baskılanmaktadır, prostasiklin düzeyleri ise etkilenmemektedir^(37,38).

Genel olarak kabul edilen aspirinin tek başına veya dipirydamole uygulaması ile preeklampsinin gelişmesini önleyebildiğidir⁽³⁹⁾. Risk gruplarında 60-100 mg/gün aspirin, uygulaması tercih edilmektedir⁽³⁵⁻³⁸⁾. Aspirin dozu 150 mgr/gün olarak günde 300 mg dipirydamole ile birlikte kullanılabilir⁽³⁹⁾.

Düşük doz aspirin maternal trombositlerde tromboksan A2 yapımında azalmaya neden olmaktadır. Günde 60 mgr'lık aspirin uygulaması tromboksan A2 yapımını baskıladığı halde prostasiklin yapımı üzerinde etkili değildir.

KAYNAKLAR

1. **MacGillivray I:** Some observations on the incidence of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 65:536-9, 1958.
2. **Chesley LC, Cooper DW:** Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol* 93:898-908, 1986.
3. **Villar MA, Sibai BM:** Clinical significance of elevated mean arterial blood pressure in second trimester and threshold increase in systolic or diastolic blood pressure during third trimester. *Am J Obstet Gynecol* 160:419-23, 1989.
4. **Reiss RE, O'Shaughnessy RW, Quilligan TJ, Zuspan FP:** Retrospective comparison of blood pressure course during preeclamptic and matched control pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 156:894-8, 1987.
5. **Gant WF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC:** A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 52:2682-9, 1973.
6. **Morris JA, O'Grady JP, Hamilton C, Davidson EC:** Vascular reactivity to angiotensin II infusion during gestation. *Am J Obstet Gynecol* 130:379-84, 1978.
7. **Oney T, Kaulhausen H:** The value of the angiotensin sensitivity test in the early diagnosis of hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 142:17-20, 1982.
8. **Kuntz WD:** Supine pressor (roll-over) test: An evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 137:764-8, 1980.
9. **Dhall k, Dhall GI:** Evaluation of the supine pressor test. *Gynecol Obstet Invest* 11:225-30, 1980.
10. **Selmons JM, Bogert LJ:** The uric acid content of maternal and fetal blood. *J Biol Chem* 32:63-9, 1917.
11. **Sagen N, Haram K, Nilsen ST:** Serum urate as a predictor of fetal outcome in severe pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 63:71-5, 1984.
12. **Entman SS, Moore RM, Richardson LD, Killam AP:** Elevated serum iron in toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 143:398-404, 1982.

13. **Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin ML, Gartner JM, Laragh JH:** Hypocalcemia in pre-eclampsia. *N Engl J Med* 316:715-8, 1987.
14. **Rodriguez MH, Maskaki DI, Mestman J, Kumar D, Rude R:** Calcium/creatinine ratio and microalbuminuria in the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 159:1452-5, 1988.
15. **Irgens-Moller L, Hemmingsen L, Holm J:** Diagnostic value of micro-albuminuria in pre-eclampsia. *Clin Chim Acta* 157:295-8, 1986.
16. **Weiner CP, Brandt J:** Plasma antithrombin III activity: An aid to the diagnosis of pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 142:275-81, 1982.
17. **Weenink GH, Borm JJJ, Ten-Cate JW, Treffers PE:** Anti thrombin III levels in normotensive and hypertensive pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 16:230-42, 1983.
18. **Hirai N, Yanaihara T, Nakayama T, Ishibashi M, Yainaji T:** Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 159:27-31, 1988.
19. **Miyamoto S, Shimokawa H, Sumioki H, Touno A, Nakano H:** Circadian rhythm of plasma atrial natriuretic peptide, aldosterone, and blood pressure during the third trimester in normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 158:393-9, 1988.
20. **Douglas JT, Shaw M, Lowe GD, Belch JJ, Forbes CD, Prentice CR:** Plasma fibrinogen and beta-thromboglobulin in preeclampsia and pregnancy hypertension. *Thromb Haemost* 47:54-5, 1982.
21. **Leiberman JR, Aharon M, Schuster M, Plotnik-Schadler T, Nathan I, Dvilansky A:** Beta-thromboglobulin in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 64:407-9, 1985.
22. **Witherspoon L, Shuler S, Alyea K, Figueroa J, Neely H:** Digoxin-like substance in term pregnancy, newborns, and renal failure. *J Nucl Med* 27:1418-22, 1986.
23. **Gusdon JP, Buckale VM, Hennessy JF:** A digoxin-like immunoreactive substance in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 140:83-5, 1984.
24. **Mosesson MW, Amrani DL:** The structure and biological activities of fibronectin. *Blood* 56:145-9, 1980.
25. **Stubbs TM, Lazarchick J, Horger EO:** Plasma fibronectin levels in pre-eclampsia: A possible biochemical marker for vascular endothelial damage. *Am J Obstet Gynecol* 150:885-7, 1984.
26. **Collins R, Yusuf S, Peto R:** Overview of randomized trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J* 290:17-23, 1985.
27. **Chesley LC:** The control of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynaecol Annu* 10:69-84, 1981.
28. **Rubin PC, Butter L, Clark DM, et al:** Placebo-controlled trial of atenolol in treatment of pregnancy-associated hypertension. *Lancet* 1:431-4, 1983.
29. **Wichman K, Ryden G, Karlberg BE:** A placebo controlled trial of metoprolol in the treatment of hypertension in pregnancy. *Scand Jk Clin Lab Invest* 169:90-5, 1984.
30. **Walker JJ, Belch JFF, Erwin L, et al:** Labetolol and platelet function in pre-eclampsia. *Lancet* 2:279, 1982.
31. **Pitkin RM, Reynolds WA, Williams GA, Hargis GK:** Calcium metabolism in normal pregnancy: A longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 133:781-90, 1979.
32. **Belizan JM, Villar J, Zalazar A, et al:** Preliminary evidence of the effect of calcium supplementation on blood pressure in normal pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 146:175-80, 1983.
33. **Villar J, Repke J, Belizan JM:** Calcium and blood pressure. *Clin Nutr* 5:153-6, 1986.
34. **Belizan JM, Villar J, Repke J:** The relationship between calcium intake and pregnancy-induced hypertension: Up-to-date evidence. *Am J Obstet Gynecol* 158:898-902, 1988.
35. **Elder MG, de Swiet M, Robertson A, et al:** Low-dose aspirin in pregnancy. *Lancet* 1:410, 1988.
36. **Wallenburg HC, Dekker GA, Makovitz JW, et al:** Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet* 1:1-3, 1986.
37. **Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, et al:** The use of aspirin to

Gebelik ve Hipertansiyonda Klinik Yönetim

Cihat ŞEN, Fahri KARAGÖZLÜ, Vildan OCAK
İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Perinatoloji Bilim Dalı

Gebelikte hipertansiyon, tanımlama ve sınıflandırma bölümünde belirtildiği üzere, kronik hipertansiyon ve gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon olmak üzere iki ayrı olgu grubu olarak ele alınmaktadır.

KRONİK HİPERTANSİYON

Esansiyel hipertansiyon veya böbrek ya da diğer patolojilere bağlı olarak gelişen kronik hipertansiyonda klinik uygulama, mevcut patoloji ve hipertansiyonun kontrol altında tutulması şeklindedir. Gebelikten önce, bu amaca yönelik olarak kullanılmakta olan tedavi, gebelikte de devam ettirilir. Anne ve fetus, kronik hipertansiyon ya da zemininde mevcut sistemik hastalığın oluşturduğu patolojiye bağlı olarak etkilenir. Hafif ya da orta derecede esansiyel hipertansiyon olgularında gebelik prognozu olumludur. Buna karşılık böbrek veya sistemik hastalık zemininde gelişen hipertansiyon olgularında, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon ve buna bağlı komplikasyon riski artar. Kreatinin 1.5 mg/dl üzerinde olan hipertansiyon olgularında; gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon gelişmesi, perinatal morbidite ve mortalitede artma, böbrek fonksiyonlarda bozulma riski yüksektir.

Kronik hipertansiyonlu hastalarda, gebe olmadığı dönemde uygulanan sıkı diyet, tuz kısıtlaması ve egzersiz uygulamaları gebelikte tavsiye edilmez. Diastolik kan basıncı 100 mm/Hg'nın üstünde olmadıkça, fiziksel aktivite ve alkol-sigara kullanımının kısıtlanması, yatak istirahatinin sağlanması ile kontrol altına alınmaya çalışılmalıdır. Olguların çoğunluğunda, hipertansiyon ağır formda olmadığından, akut kardiyovasküler komplikasyonlar oldukça nadir olmakla beraber, ağır hipertansiyon olgularında ise serebral kanama, kalp yetmezliği, infarktüs riski artmıştır. Gebelikten öncede antihipertansif kullanımı gerektiren ya da diyet ve istirahat ile kontrol altında olan, ancak gebelikte kan basıncında artma meydana gelen olgularda, kan basıncında ani ya da sürekli artış, kronik hipertansiyona ya da üzerine eklenen preeklampsiye bağlı olarak gelişebilir. Kan ba-

sıncında bir artış, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon olarak ele alınıp tetkik edilmeli ve ayırıcı tanıya gidilmelidir.

Kronik hipertansiyon olgularında perinatal mortalite üzerinde literatürde değişik görüşler olmakla beraber, daha çok kabul edilen görüş; normotensif gebelerdeki perinatal mortalite oranlarından pek farklı olmadığı yönündedir. Hipertansiyona ilave sistemik hastalık varlığı, perinatal mortaliteyi etkileyen esas faktördür. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada antenatal izlemi kliniğimizde olan ya da olmayan kronik hipertansiyon olgularında perinatal mortalite oranı %0 125'dir. Bu oran; gebelik hipertansiyonu ve hafif preeklampsi grubu ortalama perinatal mortalite oranı ile yaklaşık aynı değerdedir. İntrauterin gelişme geriliği (İUGR) sıklığı ise % 7.5'dir. Ancak kronik hipertansiyona preeklampsinin eklendiği olgularda, yani gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyonda, perinatal mortalite ve İUGR belirgin olarak artmaktadır.

Kronik hipertansiyon olguları, gebelik hipertansiyonu ya da hafif preeklampsi (sınıflandırma için ilgili bölüme bakınız) takip kriterleri çerçevesinde izlenmelidir. Maternal takipte; serum kreatinin, ürik asit, proteinüri, hemoglobin seviyeleri aylık muayenelerde kontrol edilmelidir. Fetus sağlığı açısından; fetal gelişim, fetal hareketlerin izlenmesi, nonstress test (NST), uterin ve fetal dolaşım için dopler tetkikinün uygun zaman ve aralıklarda yapılması gereklidir. Kronik hipertansiyondan ziyade, zeminde mevcut olan sistemik hastalığın getireceği intrauterin gelişme geriliği ve oligohydramnios açısından kontrol altında tutulmalıdır. Akut hipertansiyon hecmeleri olmadıkça ya da gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyona dönüşmediği sürece, hastaneye yatırma gereği oluşmaz. **Kronik hipertansiyonda hipertansiyonun kontrol altında tutulması; fetus sağlığını risk altına sokmadan, tansiyon yükselmesinin anneye getireceği riskleri minimumda tutmaya yönelik olmalıdır.**

Kronik hipertansiyon olgularında amaç, gebeyi ağır hipertansiyonun kardiovasküler komplikasyonlarından ve eğer mümkünse preeklampsiden korumaktır. Diastolik kan basıncının 90 mm/Hg üzerine çıkması halinde antihipertansif başlanmalı ya da gebelikten evvel antihipertansif gereksiniminde olan olgularda aynı tedavi sürdürülmelidir. Antihipertansif olarak alfa-metildopa, labetalol, nifedipin ve hidralazin kullanılabilir. Antihipertansif kullanımında, kan basıncının aşırı düşmesinin utero-plasental kan akımında düşmeye sebep olarak fetal gelişimi bozabileceği her zaman akılda tutulmalıdır⁽¹⁾. Diastolik kan basıncının 90 mm/Hg'nın üzerine, özellikle 100 mm/Hg'nın üzerine çıktığı durumlarda istirahat yanında antihipertansif tedavi başlanmalıdır. Ancak 90-100 mm/Hg arasındaki değerlerde, genelde, antihipertansif kullanılmasına gerek kalmadan kan basıncı kontrol altında tutulabilir. Kan basıncının yakın kontrol altına alınmasının, preeklampsi gelişmemesine katkıda bulunup bulunmadığı tartışmalı olmakla beraber, kan basıncının yükselmesinden kaynaklanan vasküler komplikasyonları önleyerek, maternal ve fetal morbiditeye azaltmada etkisi olduğu kabul edilmektedir. Antihipertansif kullanımında, kan basıncının aşırı düşürülmemesine, utero-plasental dolaşımı azaltacağı nedeni ile, özen gösterilmelidir.

Antihipertansif olarak ilk tercih edilen alfa-metildopa olmalıdır. Kan basıncında ani düşüslere ve utero-plasental kan akımında azalmaya neden olması nedeni ile; angiotensin converting enzyme inhibitörleri kullanımından kaçınılmalıdır. Beta blokerler ikincil derecede tercih edilen antihipertansiflerdendir. Ancak plasentayı geçmesi nedeni ile, fetal hipoksi varlığında fetal kalp atım hızı değişikliklerinin (NST) değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Kalsiyum kanal blokeri olan nifedipin, myokardı etkilemeden damar düz adale üzerine etki etmesi nedeni ile, son yıllarda çok iyi neticeler alınan bir antihipertansiftir. Vazodilatatör etkiye sahip hidralazin yaygın kullanılmakla beraber, tek başına kullanıldığında, refleks taşikardiye sebep olarak, kalp iş hacminde artmaya sebep olmaktadır. Parenteral kullanımında kan basıncında ani düşüslere yol açarak anne ve utero-plasental dolaşımı kötü etkilediği ve fetal distress oluşturduğunu bildiren çalışmalar vardır⁽²⁾. Ancak beta-blokerlerle birlikte kullanıldığında; refleks taşikardi engellenerek optimal etki elde edi-

lebilir. Diüretik kullanımının, kalp yetmezliği yokluğunda, yararlı olmadığı, hatta kötüleştirici etkisi olduğu kabul edilmektedir⁽³⁾.

GEBELİK HİPERTANSİYONU

Gebelikten evvel hipertansiyonu olmayan, retinopati ya da nefropati saptanmayan, proteinürisi olmayan ve gebelikte hipertansiyon gelişen olguları içermektedir. Ürik asit, karaciğer fonksiyon testleri ve hematolojik değerleri normal olan olgulardır. Diastolik kan basıncı 90-100 mm/Hg civarındadır. Hafif preeklampsiden farkı, proteinürinin olmamasıdır. Gebelik hipertansiyonu tanısı, gebelikten önce ya da gebeliğin önceki dönemlerinde kan basıncının normal olması ile belirlenir. Lohusalıktan sonra kan basıncı normal sınırlara döner. Literatürde gebelik hipertansiyonu, proteinürisiz gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon "mild pregnancy-induced hypertension without proteinuria" ya da geçici hipertansiyon "transient hipertansiyon" olarak belirtilmektedir. Bu grupta perinatal mortalite ve morbidite normotensif olgulardan farklılık göstermez. Kliniğimizde çalışılan 252 vakalık gebelikte hipertansiyon serisinde, 39 gebelik hipertansiyonu olgusunda perinatal mortalite gözlenmemiş ve İUGR sıklığı ise % 2.5 olarak saptanmıştır⁽⁴⁾. Yapılan bir diğer çalışmada ise; perinatal mortalite ve İUGR saptanmamış olup, ortalama doğum zamanı, 38 hafta olarak gözlenmiştir⁽⁵⁾.

Gebelik hipertansiyonu, gebeliğin ileri evrelerinde hafif ya da ağır preeklampsiye dönüşebilir. Bu nedenle yakın izleme altında tutulmalıdır. Proteinüri, ürik asit, fibronektin, hematokrit, karaciğer enzim testleri, dopler değerleri başlangıçta kaydedilmelidir. Bunun yanında fetus gelişimi ve sağlığı fetal hareketler, ultrasonogram, nonstress test (NST), fetal dopler ile izlenir. Kan basıncı, hasta tarafından, evde hergün, kontrol edilmeli ve kaydedilmelidir. Bu hastaların hastaneye yatırılmalarının, sonuca herhangi bir katkısı yoktur. Nitekim Mathew ve Feeney yaptıkları randomize çalışmada anlamlı fark bulamamışlardır^(6,7). Maternal ve fetal açıdan muayene ve testler normal kaldığı sürece gebe 32.haftaya değin 2 haftada bir, 32. haftadan sonra ise haftalık kontrollerle izlenmelidir. Kan basıncı değerlerinde artmaya da testlerde bir patoloji geliştiğinde, gebe hastaneye yatırılmalı ve tetkik edilmelidir. Dikkat edilecek olan husus, gebenin bir üst gruba geçip geç-

mediğidir. Gebelik hipertansiyonu olarak devam ettiği sürece terme kadar beklenir. Fetusta İUGR veya oligohidramnios gelişirse, gebelik bu patolojilere göre yönlendirilir. Ancak terme kadar doğurmayan olgularda, serviks olgunlaştırıldıktan sonra induksiyon ile doğum sağlanır ⁽⁴⁾.

HAFİF PREEKLAMPSİ

Gebelik hipertansiyonuna proteinürinin eklendiği (0.3 gr/1 - 5 gr/1) olgulardır. Başlangıçta hastaneye yatırılmalı, kan basıncı takibi ve laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. Ürik asit seviyesi normal veya hafif yükselmiş olabilir. Proteinüri 0.3 gr/1'den fazladır. Proteinürinin 3 gr/1 ya da daha da artması, ağır preeklampsie gidişin bir göstergesi olarak alınmalıdır. İdrarda kalitatif protein tesbiti her zaman yol gösterici olamamaktadır. Günlük proteinüri dalgalanmaları nedeni ile, Esbach ile kantitatif olarak tayin edilmelidir. Ürik asit seviyesinde artış hastalığın şiddeti ile bağlantılı olup haftalık takibi yapılmalıdır. Dopler tetkiki perinatal sonuç açısından yol göstericidir. Hafif preeklampsie fibronektin değerleri yüksektir ve fetal prognozu belirlemede iyi bir göstergedir (Dopler ve fibronektin ileride ayrıca ele alınacaktır). Hafif preeklampsie hospitalizasyonun yararlı olduğuna dair görüşler mevcuttur. Ancak hastanın kendi ortamında yatak istirahatinin sağlanması ile elde edilen sonuçlar aynıdır ⁽⁷⁾. Hafif preeklampsie antihipertansif kullanımının perinatal sonuçlarda iyileşmeye ve tablonun ağırlaşmasını önlediğine dair araştırmalar mevcutsa da; yapılan geniş serilerde, bu yaklaşımı destekleyen sonuçlar saptanamamıştır. Özellikle diastolik kan basıncının, antihipertansif tedavi ile 90 mm/Hg'nın altına inmesi, uteroplazental dolaşımında yetersizliğe sebep olmaktadır. Hafif preeklampsie, kliniğimizde uygulamamız; hospitalize edilmeden hastanın evde günlük aktivitelerini kısıtlamayan istirahatinin sağlanması, aşın kilo alma ve aşın tuz kullanımından kaçınmak kaydı ile tuz ve diyet kısıtlanmaması, antihipertansif kullanılmaması ve 1-2 hafta aralıklarla, klinik ve laboratuvar takibi şeklindedir. Gerek fetal hareketlerin izlenmesi gerekse ultrasonografik izleme (İUGR ve oligohidramnios), NST ve dopler testleri ile fetus sağlığı hakkında fikir sahibi olunabilir. Fiziopatolojinin ve klinik tablonun 28-32 haftalarda şiddetlendiği gözönüne alınarak, bu gebelik haftalarında daha sıkı takip altında tutulmakta

ve eğer dopler, ürik asit, proteinüri, fibronektin değerlerinde artma mevcut ya da diastolik kan basıncı 100 mm/Hg'yı buluyorsa, bu şartlarda hastaneye yatırılarak tetkik ve takibi yapılmaktadır. Hafif preeklampsie perinatal mortalite oranı %11.8, İUGR oranı ise %10.2 olarak tesbit edilmiştir ⁽⁴⁾. Ağır preeklampsie dönüşmediği ya da İUGR veya oligohidramnios gelişmediği sürece, hafif preeklampsie terme kadar beklenir. Oligohidramnios ya da İUGR geliştiğinde, doğum zamanı ve şekline, bu patolojilerin gerektirdiği çerçevede karar verilmelidir. Terme ulaşan olgularda ise induksiyon ile vaginal doğum sağlanır.

AĞIR PREEKLAMPSİ VE GEBELİĞİN AĞIRLAŞTIRDIĞI KRONİK HİPERTANSİYON

Ağır preeklampsie, maternal-fetal morbidite ve mortalite belirgin ölçüde artmıştır. Ağır preeklampsie geliştiğinde, fiziopatoloji sistemik hale gelmiştir. Bu nedenlerden ötürü, ağır preeklampsie anne ve fetus ciddi risk altındadır. Aynı şekilde gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon ve eklampsie olgulanında da maternal ve fetal riskler, ağır preeklampsie ile aynı ölçüde artmıştır. Kronik hipertansiyona preeklampsinin eklenmesi ile sadece kan basıncının artması yanında, diğer laboratuvar bulgulanında da bozulma görülür ve fiziopatoloji süratle ve ağır şekilde tabloya hakim olur. Ağır preeklampsie, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon ve eklampsie, birlikte ağır grubu oluştururlar ve aynı klinik, laboratuvar takibe ve yönetime sahiptirler.

Ağır olgularda, fetal ya da neonatal komplikasyonlar, daha ziyade, İUGR ve prematüritedir. Ancak anne de aynı ölçüde ciddi morbidite ve mortaliteye sahiptir. **Uygulanacak olan tedavi ya da yaklaşım, önce annenin ve daha sonra fetusun sağlığını gözönünde bulundurmalıdır.** Ağır olgularda uygulanacak tek tedavi, doğumun sağlanmasıdır. Fiziopatolojinin yaygın ve ciddi boyutlara ulaşması nedeni ile, gebe risk altındadır. Preeklampsieyi oluşturan fiziopatoloji belirli bir zamandan beri zaten mevcut olup, süregelmektedir ve artık sistemik bozukluklara yol açacak ölçüde artmıştır. Fetus süregelen bu patolojiden, aynı zaman süreci içinde etkilenmiştir ve suboptimal koşullardadır. Dolayısı ile

gebeliğin daha fazla devam etmesinin fetusa bir katkısı yoktur. Bu nedenlerden ötürü; ağır preeklampsi, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon ya da eklampsi olgularında, anne ve fetus açısından en uygun çözüm doğumun sağlanmasıdır.

Ağır preeklampside perinatal mortalite oranlarına göz atıldığında; literatürde % 6.3 ile 32 arasında değişen oranlar bildirilmiştir ⁽⁸⁾. Sibai; 303 vakalık serisinde (48 saat içinde doğurtulan) total perinatal mortaliteyi % 13.5, İUGR'li olan olgularda ise % 20 olarak vermektedir. Bu olguların 21'ini teşkil eden gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon olgularında ise % 32 ve İUGR saptananlarda % 33'tür. Olguları gebelik haftalarına göre irdelendiğinde ise; 28 hafta ve altında neonatal mortalite % 100, 29-32 hafta arasında % 6 ve 32 hafta üzerinde neonatal mortalite % 0 olarak verilmektedir ⁽⁹⁾. Odendaal ise antihipertansif alan 129 vakalık 34 gebelik haftası altındaki serisinde; gebeliğin ortalama uzatılabilme süresini 11 gün, total perinatal mortaliteyi % 32.6 ve dekolmana bağlı intrauterin ölüm oranını % 36 olarak bildirmektedir ⁽¹⁰⁾. Şen ve ark., 252 olguluk gebelikte hipertansiyon serisinde; ağır preeklampsi, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon ve eklampside perinatal mortalite, sırası ile, % 30.5, 28.5 ve 31.5 olarak tesbit edilmiştir. Antihipertansif kullanan ve kullanmayan olgular karşılaştırıldığında; antihipertansif kullanmayan ağır preeklampsi olgularında perinatal mortalite % 27 iken, kullananlarda % 38.4 olarak bildirilmiştir. Perinatal mortalitenin görüldüğü vakaların tamamına yakını, uzun süre konservatif yaklaşım ile izlenen ve sonunda kliniğimize başvuran hastalar teşkil etmektedir ⁽⁴⁾. Yine aynı çalışmada; gebelik haftaları ile mortalite ilişkisi irdelendiğinde; 32 haftanın üstünde % 11.6 iken, 32 hafta altında % 68.6 olarak saptanmıştır.

Ağır preeklampsi tanısı alan olgular, hospitalize edilerek izlenmelidir. Gerekli klinik ve laboratuvar tetkikler titizlikle uygulanmalıdır. Ürik asit düzeyi, proteinüri ve fibronektinde artma gözlenir. Fizyopatolojinin ağırlaştığı olgularda, trombositopeni, karaciğer enzimlerinde yükselme ve hemoliz (HELLP sendromu) gözlenebilir. (HELLP sendromu, ileride, ayrıca ele alınacaktır). Epigastrik ya da sağ yan ağrısı, görme bozuklukları ya da skotom, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı gibi semptomların

görülmesi kliniğin ağır olduğunu ve muhtemel konvülsiyonu belirler. Ayrıca oligürinin gelişmesi, kreatinin yüksekliği, kan basıncının kontrol altında tutulmaması ve proteinürinin 5 gramın üzerine çıkması annenin daha da ciddi risk altında olduğunu ifade eder (Preeklampside laboratuvar bulguları ile ilgili ayrıntılı bilgi, daha önceki bölümlerde verilmiştir). Diastolik kan basıncının 110 mm/Hg veya üzerinde olması ve seyretmesi durumunda, anneyi hipertansiyonun getireceği komplikasyonlardan korumak amacı ile, acil antihipertansif tedavi uygulanmalıdır. Nifedipin; yanlanma süresinin kısa olması, terapötik konsantrasyona (dilaltı veya oral) çabuk ulaşabilmesi, aşın kan basıncı düşmesine sebep olmadığı (MgSO₄ ile beraber hipotansif etkisi vardır) ve utero-plasental kan akımını etkilemediği için tercih edilen, kullanımı kolay bir antihipertansifdir ⁽³⁾. Akut hipertansiyon hecmelerinde 15 dakika aralıklarla dilaltı ve birlikte oral uygulanarak kan basıncı kolaylıkla kontrol altına alınabilir. Nifedipin dışında tercih edilen diğer antihipertansiflerden alfa-metildopa, labetalol ve hidralazin de antihipertansif olarak kullanılabilir. Kan basıncında ani artışlar olduğunda ya da antihipertansife rağmen diastolik kan basıncının 110 mm/Hg'nin altına inmemesi ve buna serebral ya da görme bozukluklarının eklenmesi, konvülsiyon habercisi olarak kabul edilmeli ve MgSO₄ tedavisine alınmalıdır. İlk doz olarak 3-4,5 gr İV bolus şeklinde uygulandıktan sonra, 500 cc serum içinde 9 gr MgSO₄ saatte 1-1,5 gr yani dakikada 20-30 damla gidecek şekilde perfüzyon uygulanır. MgSO₄ tedavisi esnasında kan seviyelerinin kontrol edilmesi, gerekli olan doz ayarlamalarında ya da Mg intoksikasyonunu belirlemede yardımcı olur. Ancak MgSO₄ perfüzyonu ile birlikte uygulanan nifedipin tedavisinde kan basıncı, olası hipotansiyon nedeni ile, yakın izleme altında sürdürülmelidir. Bu tedbirlerle kısa zamanda sonuç alınır ve 8-12 saatten fazla MgSO₄ tedavisine ve antihipertansife ihtiyaç duyulmaz. Eğer bir düzelme elde edilemezse, anne ve fetus ciddi risk altındadır ve doğum süratle sağlanmalıdır. Bazı hastalarda, nadiren, kan basıncı 100 mm/Hg ve proteinüri 5 gr/l'nin altına inebilir, ödem azalabilir ya da kaybolur, yani olgu hafif preeklampsi grubuna geçebilir. Bu tür olgularda kan basıncı ve proteinüride azalma, genellikle, kısa süreli ve geçicidir. Eğer proteinürisi düşük ve kan basıncı 100 mm/Hg altında seyrediyorsa ve diğer laboratuvar bulguları

ve fetusun durumunu gösteren testler normal ise, hasta sıkı kontrol altında izlenebilir. Ancak hospitalizasyona ve uygulanan ilk tedbirlere rağmen hasta halen ağır preeklampitik özellikleri taşıyorsa ve gebelik haftası 32 haftanın üzerinde ise doğum (obstetrik endikasyon olmadıkça, vaginal doğum) sağlanır.

Ağır preeklampside en çok sıkıntı duyulan dönem 28-32 hafta arasındır. İlk ele alınacak sorun, anneyi daha fazla risk altına sokmamaktır. Erken doğurtulduğunda oluşacak olan neonatal morbidite ve mortalite ile, beklenildiğinde oluşacak olan maternal-fetal morbidite ve mortalite esas sorunu teşkil etmektedir. Ağır preeklampside en uygun seçim doğumun sağlanmasıdır. Hospitalize edildikten sonra; diastolik kan basıncının 100 mm/Hg'nın üzerinde seyretmesi, proteinürinin 3-5 gr/l'nin üzerinde oluşu, ürik asit ve fibronektin düzeylerinin yüksekliği, ani kilo artışı ve ödemlerin görülmesi ve devam etmesi, maternal ve fetal prognozun kötü olduğunun işareti olarak kabul edilmelidir. Neonatal şartların yeterli olduğu merkezlerde, 28-32 haftalarda olan ağır preeklampitik olgular doğurtulmalıdır. Gebeliğin bu döneminde gelişen ağır preeklampsi, erken başlayan ve şiddetli seyreden olgulardır ve İUGR ile oligohydramnios çoğunlukla eşlik eder. Dekolman, fetal distres ve serviksin yeterli olgunlukta olmaması nedeni ile tercih edilen doğum yöntemi genelde sezaryendir. Neonatal şartların yeterli olmadığı merkezlerde 28-32 haftada gelişen ağır preeklampsi olgularında, eğer antihipertansiflerle kan basıncı kontrol altına (diastolik 90-100 mm/Hg arasında tutulmalı) alınabiliyorsa ve diğer klinik-laboratuvar parametreler normal ya da hafif seyrediyorsa; bu şartlarda yakın kontrol altında ve hastanede izlenebilir. Fetal akciğer olgunlaşması açısından kortikosteroid uygunabilir. Ancak kortikosteroid kullanımı üzerine değişik görüşler vardır. Zaten belirli bir sıkıntı altında olan fetusta, akciğer matürasyonunun hızlanması beklenir. Dekolman olasılığı her zaman gözönünde bulundurulmalıdır. Ancak en iyi şartlarda bile gebelik süresinin 10-15 günden daha fazla uzayabilmesi zayıf olasılıktır⁽¹¹⁾. Annenin ciddi risk altında olduğu unutulmamalı ve laboratuvar kontrolü iyi sağlanmalıdır.

Gebelik haftası ne olursa olsun. İUGR veya oligohydramnios varlığında, doğum yönetimi mevcut pa-

tolojinin gereklerine göre yapılmalıdır. Gebelik haftası 28 haftanın altında olan olgularda hem maternal hem de fetal risk oldukça yüksektir. Erken dönemde gelişen ağır preeklampsilerde, patoloji çok erken ve şiddetli olarak başlamıştır ve prognoz kötüdür. Genellikle İUGR ve ağır oligohydramnios eşlik eden fetal patolojilerdir. Bekleme ile elde edilen sonuçlar, hem fetus hem de anne açısından yüz güldürücü değildir. Bu tür hastalarda, hastanın (ayrıntılı bilgilendirme sağlandıktan sonra) karara katılımı ile gebelik sonlandırılmalıdır.

Preeklampsinin önlenmesinde ve belkide fizyopatolojinin hafifletilmesine yönelik olarak; kalorisi az - proteinden zengin - tuzdan fakir diyet, kalsiyum- magnezyum-balık yağı kullanımı, düşük doz aspirin, dipirydamole ve heparin gibi antitrombotikler, sık antenatal kontrol, yan yatar pozisyonda istirahat, sigara ve kahve kullanımının kısıtlanması gibi tedbirler ileri sürülmüştür. İleri sürülen bu tedbirlerin uygulanması yararlı olmakla beraber, tek başına çözüm getirememektedirler. Özellikle düşük doz aspirin, dipirydamole ve heparin konusunda çok iyi neticeler bildiren çalışmalar giderek artmaktadır^(12,13). Bu konuda gerekli bilgi, ilgili bölümde ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

HELLP SENDROMU

Hemoliz, karaciğer enzimlerinde artma ve trombositopeni bulguları ile tariflenen bir sendromdur⁽¹⁴⁾. Literatürde HELLP sendromunun tanımı, sıklığı, sebebi, teşhis ve tedavisi konusunda değişik görüşler mevcuttur. Sıklık olarak % 2-12 arasında değişen değerler bildirilmektedir⁽¹⁵⁾. Bildirilen sıklık farklılıkları; tanı kriterleri, zamanı ve metod farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Bazıları hemolizi dahil etmez iken, bazıları ise 100.000 üzerindeki trombosit değerlerini de kriter olarak almaktadırlar. Aynı şekilde hangi karaciğer fonksiyon testlerinin esas alınması konusunda fikir birliği yoktur. Sibai ise tanı kriteri olarak; hemoliz için anormal periferik yayma, 1.2 mg/dl üzerinde bilirubin ve artmış LDH (600 U/L ve üzeri)'yü; karaciğer enzimleri için artmış SGOT (>70 U/L) ve LDH'yü; trombositopeni için 100.000'nin altında değerlerin dikkate alınmasını önermektedir⁽¹⁴⁾. Erken dönemde ortaya çıkan preeklampsi olgularında daha sık gözlenir. Sağ hipokondriyal bölgede ağrı ve hassasiyet (% 80), ani kilo

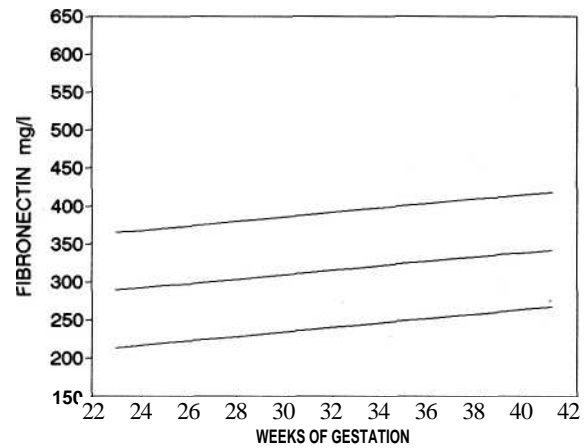
ve ödem artışı (% 60), epigastrik ağrı (% 90), bulantı ve kusma (% 50) semptomları eşlik eder. Bazı olgularda gastrointestinal kanama, sarılık ve omuz ağrısı gözlenebilir. Bazen hipertansiyon gözlenmez (% 20) veya hafif seyredir (% 30). Ancak genelde ağır hipertansiyonla birlikte seyredir ⁽¹⁶⁾. HELLP sendromunu, kompanse intravasküler koagülopati olarak değerlendirenler vardır. Ancak HELLP sendromu olmadan da kompanse intravasküler koagülopati saptanabileceği bildirilmektedir. HELLP sendromunda; fibrinojende azalma ve fibrin yıkım ürünlerinde artma esas alındığında, dissemine intravasküler koagülopati % 38 oranda ve fibrinojende azalma, fibrin yıkım ürünleri, trombositopeni, anti-trombin-III aktivitesinde artma ve protrombin zamanı esas alındığında ise % 83 oranında görüldüğü bildirilmiştir ^(17,18). HELLP sendromu saptandığında, fizyopatolojinin ağır seyrettiğinin bir bulgusu olarak alınmalı ve doğum sağlanmalıdır. Bu vakalarda kanama riski nedeni ile pudental ve epidural anestezi kontrendikedir ⁽¹⁹⁾. Keza sezaryen esnasında trombosit solüsyonları ile trombositopeni düzeltilmelidir. Pulmoner ödem ve ağır oligüri yönünden dikkatli olunmalıdır ⁽²⁰⁾.

POSTPARTUM İZLEME

Ağır preeklamps, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon ve eklamps olguları, doğumu takiben 12-24 saat yakın izleme altında tutulmalıdır. Özellikle HELLP sendromu gözlenen olgular, yoğun bakım şartlarında tutulmalıdır. Kklampsilerin yaklaşık % 25'i postpartum dönemde gelişir ⁽²⁰⁾. Yakın izleme altında tutulan olgularda morbidite ve mortalite minimuma indirilebilmektedir. Gebelikte olduğu gibi tuz kısıtlaması ve diüretik kullanımına ihtiyaç yoktur. Klinik semptomlar ilk 24 saat içinde süratle geriler. Ancak ikinci trimester ağır olgularda ve HELLP sendromu gözlenen olgular, 2-4 gün yoğun izleme altında tutulması gerekebilir ve bazen ilk 24 saat içinde MgSO₄ perfüzyon uygulamasına ihtiyaç duyulabilir. Hipertansiyonun devam ettiği durumlarda antihipertansif kullanımına devam etmek gerekebilir. Kan basıncı süratle ve birkaç gün içinde normale döner. Eğer 6 hafta geçtiği halde hipertansiyon devam ediyorsa, hipertansiyonun nedeni detaylı olarak araştırılmalıdır.

FİBRONEKTİN

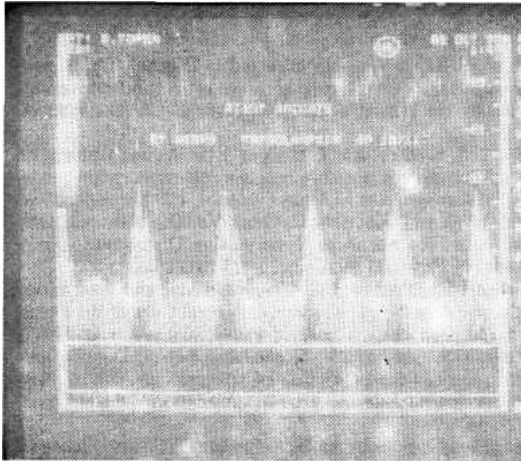
Glikoprotein yapısında olan fibronectin, başlıca karaciğer ve endotel kaynaklıdır. Preeklampside oluşan endotel hasarı sonucu, fibronectinin yükseldiği yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Lazarchick ve ark (1986) fibronectinin gebelik boyunca artış gösterdiğini (3.trimesterde % 20) ve preeklampsinin klinik olarak ortaya çıkışından yaklaşık 1 ay önce yükseldiğini ve bu olguların % 94'ünde, fibronectinin 400 mg/ml üzerinde olduğunu bildirmişlerdir (21,22,23) Madazlı ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise; fibronectinin gebelik haftası ile arttığını (Resim 1) ve klinik olarak preeklampsisi belirginleşmeden yaklaşık 4-6 hafta önce saptanan fibronectin gebelik haftasına göre yüksek tesbitinin preeklampsiyi önceden belirlemede, % 90 sensitiviteye ve % 94.4 spesifisiteye sahip olduğu ve bu dönemde ortalama 522 mg/ml değerinde olduğu belirlendi. Aynı çalışmada kronik hipertansiyon ve preeklampsiyi ayırtmada, fibronectinin % 100 spesifisite ve % 100 pozitif belirleyiciliğe sahip olduğu saptanmıştır. Böylece fibronectinin, gebelik haftasına bağlı olarak değişimini, preeklampsinin önceden belirlenmesi ve kronik hipertansiyonla ayırtedilmesinde oldukça etkin bir test olduğu bildirilmiştir @*\ Fibronectin, gerek ilk kez gebelikte saptanan ve öncesine ait yeterli bilginin mevcut olmadığı olgularda, kronik hipertansiyon ile preeklampsiyi ayırtmada ve gerekse de risk grubu hastalarda, preeklampsiyi erken devrede ortaya koymada ve belirlemede kullanılabilir bir parametredir.



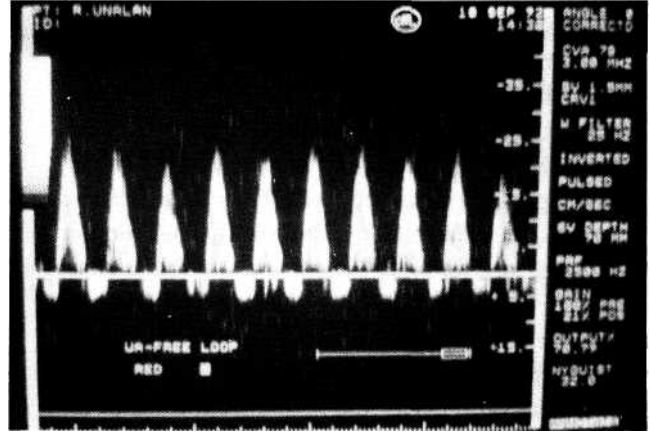
Resim 1

DOPLER

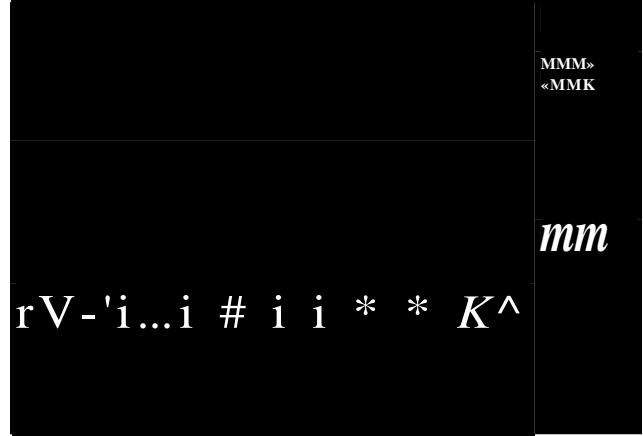
Preeklampside gerek uteroplazental dolaşım gerekse de fetal dolaşım hakkında ayrıntılı bilgi, dopler ile elde edilebilir. Uterin arter doplerinde, 18.-19. gebelik haftalarından önce, "notch" saptanması normal bir bulgu olmasına karşın; myometrial spiral arterlerin sekonder trofoblastik invazyon ile yapısal değişikliğe uğraması ile, 20-22 gebelik haftalarından sonra, "notch" belirtisi gözlenmez. Özellikle 22-24 gebelik haftasından sonra notch gözlenmesi (Resim 2) patolojik ve preeklampsinin bir bulgusu olarak kabul edilir⁽²⁵⁾. Uterin arterde notch (-) fakat anormal umbilikal arter bulgusu olan olgulara oranla, uterin arter notch (+) fakat normal umbilikal arter bulgusu olan olgularda (Resim 3); morbiditenin daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur⁽²⁶⁾. Uterin arter rezistan indeksi (RI)'nin 0.58 den yüksek ve umbilikal arter sistolik/diastolik oranının (S/D) ya da pulsatile indeksi (PI)'nin yüksek olduğu durumlarda prognozun kötü olduğu bilinmektedir. Ayrıca sağ ve sol uterin arter S/D oranları arasındaki farkın 1'den büyük olmasının da kötü prognozu gösterdiği ileri sürülmüştür⁽²⁷⁾. Uterin arter ve umbilikal arterlerde normal ya da anormal dopler bulgusuna göre; gebelikte hipertansiyon 4 vasküler grup halinde irdelenmiştir: 1-Uterin ve umbilikal arter dopler bulgusu normal olgularda morbidite normal popülasyondan farklılık göstermemektedir. 2-Uterin arter dopler bulgusu normal, ancak umbilikal arterde anormal olan olgularda; İUGR, trombositopeni, fetal di strese bağlı sezaryen ve erken doğum oranında artma gözlenmiştir. 3-Umbilikal arter dopler bulgusu normal, ancak uterin arterde anormal (olan olgularda: fetal patoloji hastalıklarına karşı)



Resim 2.



Resim 3



Resim 4

şını. normal semptomların (başağrısı, oligüri ve kan basıncında artış) daha belirgin olduğu saptanmıştır. 4-Hem uterin hem de umbilikal arter dopler bulgusu patolojik olan olgularda maternal-fetal prognozun kötü ve bu olgularda patolojinin erken gebelik haftalarında başladığını ifadesi olduğu ileri sürülmüştür⁽²⁷⁾.

Dopler, preeklampsinin erken belirlenmesi yanında, klinik yönetime de katkıda bulunabilir. Preeklampside klinik bulgular ortaya çıktığında utero-plazental dolaşımında % 50 kayıp söz konusudur ve fizyopatoloji iyice yerleşmiştir. Bu nedenlerden dolayı, gerekli tedavi ve yaklaşım için geç kalınmış olunabilmektedir. Fetusta aorta, middle serebral arter, ana karotid arter, internal karotid arter gibi damarlardaki dopler dalga değişikliklerinin incelenmesi ile fetus sağlığı hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir (Resim 4). Ancak burada, preeklampsisi ile doğrudan ilişkili olmaması nedeni ile, değinilmeyecektir. Preeklampsisi klinik yönetiminde; uterin ve umbilikal ar-

ter dopler bulgularından yararlanılabilir. **Umbilikal ve uterin arter dopler bulguları normal olan olgularda;** herhangi bir patoloji beklenmez, normal gebelik kontrolleri ile takip edilir. Dopler, 32 haftada tekrarlanır ve bulgular normal ise NST ve ultrasonografi takipleri azaltılabilir. Sınırdaki değerler haftalık tekrarlanmalıdır. **Umbilikal arter dopler bulgularının patolojik seyretmesi halinde;** fetal gelişim ve anomali açısından ultrasonografi ve NST takibine alınır ve beta-bloker kullanımından kaçınmak gerekir. Diastol sonu akım yokluğu ya da tersine akım varlığı, fetal hipoksinin belirtisi olarak ele alınmalı ve doğrulanmalıdır ⁽²⁵⁾. Bu bulgulara sahip fetusların, doğum eylemi sırasında, fetal distres göstereceği gözönünde bulundurulmalıdır. **Umbilikal arter dopler bulgularının normal ancak uterin arter bulgularının patolojik olduğu durumlarda;** maternal sirkülasyondan kaynaklanan fetal distres beklenmelidir. Hipotansiyon yada hipovoleminin düzeltilmesi ya da antihipertansiflerin kesilmesi ile fetal distreste düzelmeye meydana gelebilir. Yani uterin arter kan akımında düzelmeye ile fetal hipokside düzelmeye meydana gelecektir. **Anormal uterin arter dopler bulgusuna sahip, özellikle notch (+) olan olgularda** maternal semptomlar nedeni ile doğum gerekliliği doğabilecektir. Hem uterin hem de umbilikal arter dopler bulgusu patolojik olduğu durumda; hospitalize edilmelidir. Bu gebelerde, hem maternal hem fetal dolaşım etkilenmiştir. Bu nedenlerden ötürü, anne ve fetus sağlığı açısından detaylı tetkik yapılmalıdır. Özellikle bu grupta fetal anomali açısından ultrasonografi ile fetus irdelenmelidir.

Preeklampside dopler, fizyopatolojinin değerlendirilmesinde yardımcı bir yöntem olup, klinik ya da laboratuvar bulgularla paralellik içinde olması beklenmemelidir. Anormal dopler bulguları, preeklampatik olguların yaklaşık % 80'inde klinik semptomların oturmasından önce yol göstericidir ⁽²⁷⁾. Bu nedenle gereksiz maternal-fetal testler ve uygulamalardan kaçınmamıza yardımcı olur ve gerek maternal gerekse de fetal riskleri önceden belirlememize yardım eder.

KAYNAKLAR

1. **Zuspan FP, Zuspan KJ:** Antihipertansiyon tedavisi gebelikte. In Rayburn WF, Zuspan FP (eds) Drug therapy in Obstetrics and Gynecology. St Louis, Mosby Year Book, 105-126, 1992
2. **Barron WM, Murphy MB, Lindheimer MD:** Management

- of hypertension during pregnancy. In Laragh JH, Brenner BM (eds) Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Raven Press, 1809-27, 1990
3. **Dekker GA, van Geijn HP:** Hypertensive disease in pregnancy. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 4:10-27, 1992
4. **Şen C, Madazli R, Erdinç S, Demirkıran F, Ocak V, Tolun N:** Gebelik ve hipertansiyonda klinik yönetim. Kadın Doğum Dergisi, 8:9-12, 1992
5. **Madazli R:** Gebeliğe bağlı hipertansiyonda antitrombin-III ve fibronektinin belirleyiciliği. Uzmanlık Tezi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 1991
6. **Mathews DD:** A randomized controlled trial of bed rest and sedation or normal activity and non-sedation in the management of non-albuminuric hypertension in late pregnancy. Br J Obstet Gynaecol, 84:108-114, 1977
7. **Feeney JG:** Hypertension in pregnancy managed at home by community midwives. Br Med J, 288:1046-1047, 1984
8. **Sibai BM:** Preeclampsia-Eclampsia. Current problems in Obstetrics, Gynecology and Fertility, 13:6, 1990
9. **Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL et al:** Pregnancy outcome in 303 cases with severe preeclampsia. Obstet Gynecol, 64:319-322, 1984
10. **Odendaal JH, Pattinson RC, Dutoit R:** Fetal and neonatal outcome in patients with severe preeclampsia before 34 weeks. S Afr Med J, 71:555-558, 1987
11. **Sibai BM:** Management of preeclampsia remote from term. Eur J Obstet Gynecol and Reprod, 42:96-101, 1991
12. **Spitz B, Magness RR, Cox SM et al:** Low dose aspirin: effect of angiotensin II pressor responses and blood prostaglandin concentrations in pregnant women sensitive to angiotensin II. Am J Obstet Gynecol, 159:1035-1043, 1988
13. **Walsh SW:** Physiology of low dose aspirin therapy for prevention of preeclampsia. Semin Perinatol, 14:152-170, 1990
14. **Weinstein L:** Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 142:159-161, 1982
15. **Sibai BM, Taslirni MM, El-Nazer A et al:** Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol, 155:501-504, 1986
16. **Swartz ML, Brenner WE:** Pregnancy induced hypertension presenting with life-threatening thrombocytopenia. Am J Obstet Gynecol, 146:756-758, 1983
17. **De Boer K, Buller HR, Ten Cate JW, Treffers PE:** Coagulation studies in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. Br J Obstet Gynecol, 98:42-43, 1991
18. **Van Dam PA, Renier M, Baekelandt M, Buytaert P, Uytendaele F:** Disseminated intravascular coagulation and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia. Obstet Gynecol, 73:97-99, 1989
19. **Lindheimer MD, Katz AI:** Hypertension in pregnancy. N Engl J Med, 313:675-677, 1985
20. **Sibai BM, Rodriguez J J:** Preeclampsia: Diagnosis and Management. In Gleicher N (ed) Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy. New-York, Appleton&Lange, 871-879, 1992
21. **Lazarchick J, Stubbs T, Romein L, Van-Dorsten JP, Loadholt CB:** Predictive value of fibronectin levels in normotensive gravid women destined to become preeclamptic. Am J Obstet Gynecol, 154:1050-1054, 1986
22. **Hess LW, O'Brien WF, Holmberg JA, Winkel CA, Monaghan P, Hemming VG:** Plasma and amniotic fluid concentrations of fibronectin during normal pregnancy. Obstet Gynecol, 68:25-28, 1986
23. **Stubbs TM, Lazarchick J, Horger EO:** Plasma fibronectin levels in preeclampsia: a possible biochemical marker for vascular endothelial damage. Am J Obstet Gynecol, 150:885-888, 1984
24. **Madazli R, Şen C, Kavuzlu C, Ocak V:** The Value of Antithrombin III and Fibronectin in Hypertensive Disorders in Pregnancy. Journal of Perinatal Medicine, 1993 (Baskıda)
25. **McParland PJ, Pearce JM:** Uteroplacental and fetal blood flow. In Chamberlain G (ed) Modern Antenatal Care of the Fetus, Oxford-London, Blackwell Scientific Publications, 89-126, 1990
26. **Berkowitz GS, Chitkara U, Rosenberg J et al:** Doppler umbilical velocimetry in the prediction of adverse outcome in pregnancies at risk for intrauterine growth retardation. Obstet Gynecol, 71:742-746, 1988
27. **Farmakides G, Schulman H, Schneider E:** Surveillance of the pregnant hypertensive patient with doppler flow velocimetry. Clinical Obstet Gynecol, 35:387-394, 1992

Eklampsi'de Klinik Yönetim

Rıza MADAZLI, Cihat ŞEN, Vildan OCAK İÜ
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Perinatoloji Bilim Dalı

Eklampsi, preeklampsi semptom ve bulguları olan gebelerde antepartum veya postpartum dönemde epilepsi veya diğer konvülziyon nedenlerine bağlı olmaksızın gelişen konvülziyon ve/veya koma olarak tanımlanır. Literatürde belirtilen sıklığı 100 ile 3448 gebelikte 1 olarak değişmektedir ^(1,2). Düşük sosyoekonomik seviyeye sahip genç nullipar gebelerde ve çoğul gebeliklerde sıklığı artmaktadır. Preeklampsi-eklampsi etyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır. Son yıllarda, fetomaternal immünolojik reaksiyondaki bozukluğa bağlı olarak normal plasantasyon için gerekli trofoblastik invazyonun oluşmaması veya yetersiz oluşması sonucu ortaya çıkan faktör veya faktörlerin uteroplâsenter ve sistemik dolaşımında endotel hasarına neden olmaları sonucunda geliştiği fikri ağırlık kazanmaktadır ^(3,4). Eklampsi sistemik bir hastalık olup değişik organ sistemlerinin (kardiyovasküler, hepatik, renal, hematolojik ve merkezi sinir sistemi) fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Maternal ve fetal mortalitesi yüksek, obstetrik acil bir hastalık olan eklampsi, uygun takip ve bakım şartlarında önenebilir bir olgudur.

TANI VE KLİNİK BULGULAR

Hipertansiyon ve proteinürisi olan bir gebede, 20. gebelik haftasından sonra veya postpartum ilk 48 saat içerisinde generalize konvülziyonların ve/veya komanın oluşması ile eklampsi tanısı konulur. Eklampstik konvülziyonlar grand mal tipinde, tonik-klonik tarzdadır ve gelişen komanın süresi değişkendir. Konvülziyonlar nadiren devamlılık kazanır ve ancak kas paralizisi ile durdurulabilir. Nadiren 20. gebelik haftasından önce ve postpartum 48 saatten sonra da eklampsi olguları bildirilmiştir ^(5,6).

Eklampsi tanısında hipertansiyon temel bulgudur. Hipertansiyon ağır (sistolik 160 mmHg ve/veya

diastolik 110 mmHg üzerinde), hafif (sistolik 140 ile 160 mmHg veya diastolik 90 ile 110 mmHg arasında) veya göreceli olabilir. Göreceli olduğu durumlar (eklamptik hastaların % 20'si) kan basıncı sistolik 120 ile 140, diastolik 80 ile 90 mmHg arasındadır ve gebelerin 1. trimester kan basıncı ölçümlerinden sistolik 30 mmHg ve diastolik 15 mm Hg yüksektir ^(7,8).

Eklampsi genellikle belirgin proteinim ile birlikte dir. Buna karşılık eklampsi tanısı için proteinürinin varlığı şart değildir. Eklampstik hastaların kalitatif yöntem ile % 49'unda >2+, % 29 'unda <2+ proteinüri tesbit edilirken, % 22'sinde proteinüri tespit edilmiştir. Proteinüri derecesi 24 saat içinde dalgalanmalar gösterdiğinden 24 saatlik idrarda kantitatif yöntemle (Esbach) ölçüm yapmak, tek bir idrar örneğinde kalitatif yöntemle yapılan ölçümlerden daha doğru sonuç verir ⁽⁹⁾.

Eklampsi tanısında yardımcı olacak ve daha önemlisi gelişecek konvülsiyonların habercisi olabilecek bulgu ve belirtiler ise şunlardır: Şiddetli ve ısrarlı oksipital baş ağrısı, skotom ve fotofobi gibi görme bozukluktan, epigastrik ağrı, kusma ve klonusla birlikte olan derin tendon reflekslerinde artma. Sibai ve ark ⁽⁸⁾. yaptıkları bir çalışmada konvülziyonlardan önce en sık gözlenen semptomları, baş ağrısı (% 82.5), görme bozuklukları (% 44.4) ve epigastrik ağrı (% 19) olarak bildirilmiştir.

Eklampsiye özgü hematolojik ve biyokimyasal bir laboratuvar bulgu yoktur. Hematokrit, hemokonsantrasyondan dolayı genellikle yüksektir. Karaciğer fonksiyon testleri olguların % 11 ile 74'ünde, böbrek fonksiyon testleri ise % 50-70 olguda bozuktur. Kanda ürik asit genellikle yüksektir. Eklampstik hastaların yaklaşık % 10'unda HELLP sendromu tespit edilmiştir ⁽¹⁰⁾.

Gebelikte hipertansiyon ve proteinüri ile birlikte

olan konvülzh onların en sık ve başlıca nedeni eklampsidir. Gebelikte diğer etyolojik nedenler de nadiren konvülziyona sebep olabilir ve eklampsinin ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Ayırıcı tanıda gözönünde bulundurulması gereken hastalıklar şunlardır: 1-Serobrovasküler olaylar (intraserebral kanama, serebral tromboz) 2-Yer kaplayan santral sinir sistemi lezyonları (beyin tümörleri, beyin apseleri) 3-Hipertansif hastalıklar (Hipertansif ensefalopati, feokromositoma) 4-Epilepsi 5-Metabolik bozukluklar (hipoglisemi, hipokalsemi, su intoksikasyonu) 6-İnfeksiyon hastalıkları (menenjit, ensefalit) 7-Trombotik trombositopenik purpura.

SEREBRAL PATOLOJİ

Eklampside oluşan konvülziyon ve komanın nedeni bilinmemekle birlikte serebral ödem, iskemi, kanama veya geçici vasospazm suçlanan faktörlerdir. Eklampsiden ölen hastalarda yapılan otopsilerde beyinde ödem ve/veya kanama sık rastlanan bir bulgudur. Buna karşılık yaşayanlardaki beyin bozukluklarının sıklığı ve etyolojisi açıklığa kavuşmamıştır. Nörodiagnostik testlerden elektroensefalografi (EEG), kompüterize tomografi (CT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) eklampitik hastalarda klinik yönetim ve ayırıcı tanıda yardımcı olabilmek amacı ile uygulanan yöntemler arasındadır. Yapılan bir çalışmada; eklampitik hastaların % 75'inde ilk 48 saat içinde EEG'de bozukluk olduğu tespit edilmiştir⁽¹¹⁾. Bu hastalarda hipoksi ve su intoksikasyonu, hipokalsemi gibi metabolik bozukluklardakine benzer EEG bulgusu gözlenmiştir ve postpartum 6 ay içinde tüm hastalarda normale dönmüştür. EEG bozukluğu ile hipertansiyon şiddeti arasında bir ilişki bulunamamıştır. Yazarlar EEG'nin eklampsinin ayırıcı tanısında önemli rol oynayamayacağı yorumuna varmışlardır.

Yaşayan eklampitik hastalarda CT, beyin hasarının varlığını, şeklini ve şiddetini belirleyebilme olanağı sağlamıştır. Serebral ödem, kanama ve infarkt tespit edilebilen CT bulgularıdır. Eklampitik hastalarda Brown ve ark⁽¹²⁾. % 29, Miller ve ark⁽¹³⁾ % 20 anormal bulgu bildirmişlerdir. Literatürde bu konudaki ortak kanı, eklampsi olgularında lokalize nörolojik bulgular ve uzamış koma haricinde kompüterize tomografinin rutin endike olmadığı yönündedir. MRI bulguları olarak, eklampitik hastalarda serebral

kanama, ödem ve infarkt gözlenmiştir⁽¹⁴⁾. Noninvasif ve daha güvenilir bir yöntem olan MRI, eklampitik konvülziyonların nedenini anlamada ve ayırıcı tanıda umut veren bir yöntem olarak gürülmektedir.

KLİNİK YÖNETİM

Eklampsi, gebeliğin yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Maternal ve fetal morbitide ve mortaliteyi en aza indirebilmek için acil tedaviyi gerektirir. Eklampsi tedavisindeki temel prensipler şunlardır:

- 1-Maternal vital fonksiyonların desteklenmesi 2-Konvülziyonların kontrol altına alınıp, tekrarının önlenmesi
- 3-Maternal hipoksemi ve/veya asidemini düzeltilmesi
- 4-Hipertansiyonun kontrol altında tutulması 5-Doğumun gerçekleştirilmesi.

Hasta karartılmış, her türlü gürültüden uzak bir odaya alınır. İvedilikle yapılması gereken hastanın nöbet anında kendine zarar vermesini önleyici tedbirlerin alınmasıdır. Bu amaçla nöbet sırasında dilini ısırması için 'airway', tahta spatül veya sert kauçuk dişler arasına yerleştirilerek kafa ve etraf travmalarını önleyici tedbirler sağlanır. Yeterli maternal oksijenizasyon sağlanır. Tükürük ve kusmukların hava yollarına aspirasyonunu önlemek için yana yatırılır, ağızda biriken köpüklü ve kanlı salgılar sonda ile temizlenir, gerekirse nazo-trakeal sonda ile aspirasyon yapılır. Tedavinin hemen hiç zaman kaybetmeden yapılması gereken kısmı, etraf ve kafa travmalarını önleyici tedbirlerin alınması, maternal oksijenizasyonun sağlanması ve aspirasyon riskinin önlenmesi olarak özetlenebilir. Ayrıca hastaya hemen bir damar yolu açılmalı ve kalıcı idrar sondası takılmalıdır.

Konvülziyonların tedavisinde ve tekrarının önlenmesinde en sık magneziyum sülfat (MgSO₄) kullanılır. Uygun kullanıldığı koşullarda maternal ve neonatal santral sinir sistemi depresyonuna neden olmadığı ve güvenilirliği uzun yılların kullanım tecrübesi ile gösterilmiştir⁽¹⁵⁾. Günümüzde Pritchard'ın⁽¹⁶⁾ intramusküler, Zuspan⁽¹⁷⁾ ve Sibai'nin⁽¹⁸⁾ intravenöz rejimleri olmak üzere üç kullanım rejimi popülerdir. Her üç kullanım şekli de klinik olarak etkin ve güvenilirdir. Pritchard'ın yönteminde O gr in-

tramusküler yükleme dozunu takiben her 4 saatte bir 5 gr intramüsküler idame dozu yapılır. Zuspan'ın rejiminde ise 4 -6 gr intravenöz yükleme dozunu takiben 1-2 gr/saate gidecek şekilde MgSO₄ perfüzyonu uygulanır. Sibai'nin rejiminde 10-15 dakika içinde intravenöz yavaş olarak verilen 6 gr MgSO₄ yükleme dozunu takiben 2-3 gr/saate gidecek şekilde perfüzyon yapılır. Hastaların % 10-15'inde konvülsiyonlar tekrarlar, bu durumda 2 gr MgSO₄'ın intravenöz bolus şeklinde uygulanımı çoğunlukla etkindir. Bu tedavilere rağmen konvülsiyonların devam ettiği durumlarda 250 mg sodyum thiopental intravenöz olarak yavaşça verilmelidir. Kliniğimizde; konvülsiyon tedavisinde veya profilaksisinde, 3-4,5 gr İV bolus MgSO₄ uygulandıktan ve diğer tedbirler alındıktan sonra, 500 ml serum içinde 9 gr MgSO₄ konularak, saatte 1-1.5 gram yani dakikada 20-30 damla gidecek şekilde perfüzyon şeklinde verilir. Kan düzeyi ölçümlerine göre doz ayarlaması sağlanmalıdır. Bu tedavi protokolü ile etkin sonuçlar alınmaktadır.

Gebelikte normal serum magnezyum düzeyi 1.5-2.5 mg/dl'dir. önerilen tedavi edici düzeyi ise 4.3-8.4 mg/dl dir. Serum düzeyi 9 mg/dl'nin üzerinde olduğunda, magnezyum toksisitesi riski vardır. Sıcaklık hissi, kas zayıflığı, somnolans hali, konuşma güçlüğü magnezyum toksisitesinin erken semptomları olup, serum Mg düzeyi 9-12 mg/dl de gözlenir. Serum magnezyum düzeyi 15-17 mg/dl'de kas paralizisi, solunum durması, 30-35 mg/dl de kalp durması gelişir. Bu nedenlerden ötürü MgSO₄ tedavisi, kan düzeylerinin kontrolü ile uygulanmalıdır. Magnezyumun antidotu kalsiyum glukonatdır ve magnezyum zehirlenmesi durumlarında uygulanır. Magnezyum tedavisine, idrar miktarının 100ml/4 saat'ten az, patella refleksinin kaybolduğu ve solunum sayısının dakikada 12'nin altında olduğu durumlarda son verilmelidir. MgSO₄ uygulanmasının 24 saatten fazla sürdürülmesinin, konvülsiyon tedavisi ve profilaksisinde çok anlamlı bir yeri yoktur.

Magnezyum sülfatın, periferik nöromüsküler blok ve santral antikonvülzan etkisi olduğu ileri sürülmektedir ⁽¹⁹⁾. Magnezyum terapötik düzeylerde endotel hücrelerinde prostasiklin yapımını arttırmaktadır ⁽²⁰⁾. ve kalsiyuma karşı antagonistik etkiye sahiptir. İntravenöz bolus şeklinde uygulandığında geçici hafif bir hipotansif etkisi vardır. Ayrıca uteroplaster arterlerde vasodilatator etkisinin olduğu bildirilmiştir ⁽²¹⁾.

Magnezyum sülfat, nöromüsküler plakta asetilkolin salınımını engeller ve kalsiyum yerine geçerek membran potansiyelini etkiler ve bu yolla terapötik etkisini oluşturur.

Son yıllarda fenitoin, özellikle, Avrupada eklampatik konvülsiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Fenitoinin etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte; hücre düzeyinde kalsiyum ve sodyum değişimi ve prostaglandinler üzerine olan etkilerinin konvülsiyonların önlenmesinde etkin olduğu yönünde görüşler vardır ⁽²²⁾. Fenitoinin intravenöz uygulanımı, uygulanım yerinde flebit ve yanmaya neden olabilmektedir. Ayrıca uygulanım dozu, kiloya göre ayarlanmalı ve disritmilere neden olabileceğinden elektrokardiyografi ile monitorizasyon gerekmektedir. En önemli avantajı ise, bilinci etkilememesidir. Magnezyum sülfat ile kıyaslamalı çalışmalarda; fenitoinin de konvülsiyonların önlenmesinde magnezyum kadar etkili olduğu gösterilmiştir ^(23,24). Buna karşılık bu konudaki çalışmaların yeni olması ve yetersizliği nedeniyle, magnezyum sülfat, konvülsiyonların tedavisinde birinci seçenek ilaç olma özelliğini korumaktadır.

Maternal konvülsiyonların kontrolünden sonra arteriyel kan gazlarına bakarak maternal hipoksemi ve/veya asideminin varlığı kontrol edilmelidir. Tekrarlayan konvülsiyonlar, aspirasyon, kullanılan anti-konvülzif ilaçların solunum depresyonu yapıcı etkisiyle, maternal hipoksemi ve/veya asidemi gelişebilir. Özellikle myokard üzerinde depresif etkiye sahip anestetik ilaçların kullanımından önce, maternal hipoksemi ve/veya asideminin düzeltilmesi gereklidir.

Konvülsiyonların önlenmesi ve maternal oksijenizasyonun sağlanmasından sonra, kan basıncının güvenli, kabul edilebilir sınırlarda (sistolik 160 mmHg'nin, diastolik 110 mmHg'nin altında) tutulması amaçlanmalıdır. Hipertansiyon tedavisinde amaç; maternal serobravasküler hasan ve konjestif kalp yetmezliğini önlemek ve ayrıca serebral perfüzyonu ve uteroplaster kan akımını yeterli düzeyde tutmaktır. Bu aşamada uygulanan tedavi, akut antihipertansif tedavi olmalıdır. Kan başmandaki ani yükselme (diastolik >120 mmHg), intraserebral kanama, hipertansif ensefalopati, akut böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, ventriküler aritmi ve pla-

senta dekolmanına neden olabilir.

Hidralazin, labetalol ve sodyum nitroprussit; yükselmiş kan basıncının akut tedavisinde kullanılan parenteral antihipertansiflerdir. Hidralazin arteriollerde vazodilatasyon yaparak etkili olur. Etkisi 10-20 dakikada başlar ve 60 dakikada maksimuma ulaşır, 4-6 saat sürer. Hidralazin, 20 dakikada bir 5-10 mg'lık bolus enjeksiyonlar şeklinde uygulanır ve her 5 dakikada bir kan basıncı kontrol edilmelidir. Ancak son yıllarda yapılan pekçok çalışmada; hidralazin kullanımı ile kan basıncında ani düşme, utero-plasental kan akımında düşme ve buna bağlı olarak fetal distrese yol açtığı bildirilmiştir ⁽²⁵⁾. Labetalol postsinaptik alfa-1 ve beta adrenerjik antagonistik etkisiyle periferik vasküler resistansı düşürerek etkili dir. Sodyum nitroprussit arterioller ve venöz düz kasları gevşeterek etkili olur. Hemen etkisini gösterir ve etkisi kısa süreli (1-10 dakika) olduğundan, intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır ve dozu, ölçülen kan basıncına göre, damla damla ayarlanır.

Akut antihipertansif tedavide oral yolla etkili ilaç ise nifedipindir. Kalsiyum kanal blokeri olan nifedipin, periferik arteriyel dilatasyon yapar. Dil altı verildiğinde 2-3 dakikada etkisi başlar ve 1 saat içinde maksimum etkiye ulaşır. İdame olarak hemen oral uygulamaya başlanır. Oral uygulamada etkisi 15-90 dakikada maksimum plasma konsantrasyonu sağlanır ve yanlanma zamanı ortalama 2-3 saattir. Bu nedenle 10-20 mg 4-6 saat aralıklarla uygulanır. Kliniğimizde de akut hipertansiyon tedavisinde nifedipin kullanılmaktadır. Nifedipin ile kan basıncı kolayca kontrol altında tutulabilmektedir.

Eklampsinin kesin ve tek tedavisi doğumdur. Konvülsiyonlar ve hipertansiyon kontrol altına alınıp, annenin durumu stabilize olduktan sonra doğum gerçekleştirilmelidir. Konvülsiyon sonrası; gelişen apne ve aspirasyon nedeni ile fetal distres gelişebilir, ancak konvülsiyonun kontrol altına alınması ve destek tedbirlerin uygulanması ile fetal distres ortadan kalkar. Bu nedenle, ilk tedbir olarak konvülsiyonun tedavisi sağlanmalıdır. Konvülsiyonun giderilmesinden hemen sonra ya da üstüste gelen konvülsiyon sebebi ile uygulanan acil sezaryenin, gebedeki morbidite ve mortaliteyi azaltmayacağı, aksine daha da artıracığı bilinmelidir. Bu esnada uygulanacak anestezi, anneyi maksimum risk altına sokacaktır. Aspi-

rasyon meydana gelmiş olabilir ve nörolojik durumunu daha da komplike hale getirebilir. En önemlisi, bu hastalarda serebral kanama ve ödem riski oldukça artmıştır. Acil şartlarda uygulanan anestezi ile intraserebral basınç artar ve böylece beyin hasarı gelişebilir. Bu nedenlerden ötürü, gebenin genel durumu stabilize olduktan, düzeltildikten sonra (ortalama 4-6 saat) doğum sağlanmalıdır ⁽²⁶⁾.

Doğum şekline gestasyonel yaş, fetal prezantasyon, fetal distres varlığı ve serviksin durumuna göre karar verilir. Serviksin uygun olduğu durumlarda, çocuk kalb sesleri ve uterus aktivitesinin sürekli takibiyle, induksiyon denenmelidir. Eklampsinin kendisi bir sezaryen endikasyonu değildir. Sezaryen uygulanan eklampitik hastalarda, genel anestezi risk taşıdığı bilinmeli ve bu konuda tecrübeli kişilerce uygulanmalıdır. Yapılan bir çalışmada; eklampsi nedeni ile uygulanan sezaryenin, vaginal doğuma kıyasla neonatal mortalite üzerine iyileştirici etkisi saptanmamıştır. Bu şartlarda vaginal doğumun tercih edilmesi gerekliliği ortaya konulmuştur ⁽²⁷⁾. Sibai ise 32. gebelik haftasının üzerindeki hastalarda obstetrik endikasyon olmadıkça vaginal doğum önermekte, 32. haftanın altındaki olgularda gerek prematürite gerekse serviksin uygun olmaması ve dekolman sıklığı nedeni ile, elektif sezaryeni tavsiye etmektedir ⁽²⁸⁾.

Doğumdan sonra hastalar en az 24 saat yoğun bakım altında takip edilmelidir. Bu süre zarfında MgSO₄ 'e devam edilmeli ve maternal vital fonksiyonlar yakinen izlenmelidir. Bu hastalarda pulmoner ödem, böbrek fonksiyon bozuklukları, yaygın intravasküler koagülasyon riski yüksektir.

Eklampitik konvülsiyonların % 17-25'i postpartum dönemde gelişir ve büyük bir çoğunluğu ilk 48 saat içinde görülür ⁽²⁹⁾. Literatürde postpartum 3. ve 23. gün arasında bildirilen 50 vaka tesbit edilmiştir ⁽⁶⁾. Postpartum eklampsinin tedavisi antepartum dönemdeki konvülsiyonların tedavisi ile aynı prensipleri taşır. Tek farkı, göz önüne alınacak fetus olmadığından, antihipertansif tedavi daha güvenli ve etkin yapılabilir.

MATERNALVE FETAL KOMPLİKASYONLAR ve SONUÇLARI

Eklampsi maternal mortalitenin önemli nedenlerin-

den biridir. Literatürde bildirilen maternal mortalite % 13.9 ile 0.4 arasında değişmektedir (7,29). Beyin kanaması, pulmoner ödem, renal, hepatik ve solunum yetmezliği başlıca ölüm nedenleridir. Eklampside perinatal mortalite yüksektir ve % 10 ile 28 arasında bildirilmektedir (9). Erken doğum, intrauterin gelişme geriliği ve plasenta dekolmanı başlıca perinatal mortalite nedenleridir. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada eklampside perinatal mortalite % 31.5, IUGR % 36.8 oranında saptanmış olup, olguların tamamına yakını, yeterli antenatal takibi olmayan olgulardır (27).

Eklampsi geçiren gebelerin daha sonraki gebeliklerinde, Chesley (30). % 0.9 eklampsi ve %19.5 hipertansiyon, Adelusi (31) % 15.6 tekrarlayan eklampsi bildirmiştir (Maternal-perinatal morbidite ve mortalite ile ilgili ayrıntılı bilgi, ilgili bölümde ele alınmıştır).

Eklampsi, maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. Her zaman önlenebilir bir olgu değildir. Uygun şartlara haiz merkezlerde hospitalize edilmesi, konvülsiyonların önlenmesi, kan basıncının kontrol altına alınması, hipoksinin önlenmesi ve uygun zamanda doğumun gerçekleştirilmesi ile en iyi yaklaşım sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Moller B, Lindmark G: Eclampsia in Sweeden. 1976-1980. Acta Obstet Gynecol Scand. 65:307, 1986
2. Richards AM, Moodley J, Graham Di: Active management of the unconscious eclamptic patient. Br. J. Obstet Gynecol 93:554. 1986
3. Sibai BM: Immunologic aspects of preeclampsia. Clinical Obstet Gynecol 34-1:27-34, 1991.
4. Roberts JM, Taylor RN, Munci TJ: Preeclampsia: An endothelial cell disorder. Am J Obstet Gynecol, 161:2000-4, 1989
5. Sibai BM, Abdella TN, Taylor HA: Eclampsia in the first half of pregnancy: Report of three cases and review of the literature. J Reprod Med 27:11, 1982
6. Sibai BM, Schneider JM, Morrison JC: The late postpartum eclampsia controversy. Obstet Gynecol 55:74, 1980
7. Sibai BM, McCubbin JH, Anderson GD, Lipshitz J: Eclampsia I. Observations from 67 recent cases. Obstet Gynecol 58:609, 1981

8. Sibai BM: Eclampsia VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 163: 1049-55, 1990
9. Sibai BM, Fairlie FM: Eclampsia. In Gleisher N (ed) Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy. New-York Appleton and Lange, 880-887, 1992
10. Weinstein L: Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 142:159, 1982
11. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL: Eclampsia IV. Neurological findings and future outcome. Am J Obstet Gynecol 152:184, 1985
12. Brown CEL, Purdy P, Cunningham FG: Head computed tomographic scans in women with eclampsia. Am J Obstet Gynecol 159: 915-20, 1988
13. Millez J, Dahmun A, Boudraa M: Computed tomography of the brain in eclampsia. Obstet Gynecol 75: 975-79, 1990
14. Raroque HG Jr, Orrison WW, Rosenberg GA: Neurologic involvement in toxemia of pregnancy. Reversible MRI Lesions. Neurology 40:167, 1990
15. Barton JR, Sibai BM: Cerebral pathology in eclampsia. Clinics in Perinatology. 18-4: 891-910, 1991
16. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA: The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia. Evaluation of 245 cases. Am J Obstet Gynecol 148:951, 1984
17. Zuspan FP: Problems encountered in the treatment of pregnancy-induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 131: 591, 1978
18. Sibai BM: Magnesium sulphate in preeclampsia-eclampsia. Contemp Obstet Gynecol 29: 155, 1986
19. Sibai BM: Preeclampsia-Eclampsia: Curr Prob Obstet Gynecol Fertil 13-1: 6-45, 1990
20. Redman CWG: Drugs, Hypertension and Pregnancy. Prog Obstet Gynecol 9: 83-97, 1991
21. Nelson SH, Suresh MS: Magnesium sulphate induced relaxation of uterine arteries from pregnant and nonpregnant patients. Am J Obstet Gynecol 164: 1344-50, 1991
22. Pincus JH, Hsiao K: Phenytoin inhibits both calcium uptake and efflux. Exp Neurol 74: 293, 1981
23. Conyaji KJ, Otiv SR: Single high dose of intravenous phenytoin sodium for the treatment of eclampsia. Acta Obstet Gynecol 69: 115-118, 1990
24. Domisse J: Phenytoin sodium and magnesium sulphate in the management of eclampsia. Br J Obstet Gynecol 97: 104-9, 1990
25. Barron WM, Murphy MB, Lindheimer MD: Management of hypertension during pregnancy. In Laragh JH, Brenner BM (eds) Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Raven Press, 1809-27, 1990
26. Zuspan FP, Zuspan KJ: Antihypertensive therapy during pregnancy. In Rayburn WF, Zuspan FP (eds) Drug therapy in Obstetrics and Gynecology. St Louis, Mosby Year Book. 105-126, 1992
27. Şen C, Madazli R, Erdinç S, Demirkıran F, Ocak V, Tolun N: Gebelik ve hipertansiyonda klinik yönetim. Kadın Doğum Dergisi. 8:9-12, 1992
28. Sibai BM, Anderson GD, Abdella TN: Eclampsia III. Neonatal outcome, growth, and development. Am J Obstet Gynecol 146:307, 1983
29. Lopez-Llera MM: Complicated eclampsia. Fifteen years experience in a referral medical center. Am J Obstet Gynecol 142: 28, 1982
30. Chesley LC: Remote prognosis. In Chesley LC (ed) Hypertensive disorders in pregnancy. New York. Appleton-Century-Crofts, 421-428, 1978
31. Adelusi B, Ojengbade OA: Reproductive performance* after eclampsia J Obstet Gynecol. 155: 1011, 1986

Preeklampsi-Eklampside Anestezi ve Yoğun Bakım

Hüseyin ÖZ , Ashıhan AKKOR , Bora AYKAÇ, Sadi SUN
I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı

TANIM

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan, klinikte hipertansiyon, proteinim ve ödem triadı ile kendisini gösteren ve çeşitli organ sistemlerini etkisi altına alan bir durumdur. Preeklampsiye konvülsiyonların eklenmesiyle eklampsi tablosu ortaya çıkar. Preeklampsi ve eklampsinin temelinde yatan fizyopatolojik nedenlerin ışığında anestezi öncesinde, sırasında ve sonrasında hastanın genel durumu değerlendirilmeli, gereğinde uygun yoğun bakım koşullarında takip ve tedavi uygulanmalıdır.

Hastalığın fizyopatolojisinde rol alan etkenler çeşitlidir. Annede gelişen immünolojik reaksiyonlar sonucu oluşan vaskülit, vazopresör maddelere karşı damar duvarındaki düz kasların anormal yanıtına bağlı vazospazm , trombosit aktivasyonunu etkileyen ve arteriol düzeyinde vazokontrüksiyona neden olan (Tromboksan A2 ve prostasiklin) vazoaktif prostaglandinlerin üretimindeki dengesizlik preeklampsinin temelinde rol oynayan nedenler olarak belirtilmektedir ^(1,2).

Gebeliğe bağlı gelişen immünolojik reaksiyonlar sonucu endotel hasarı oluşur. Buna bağlı olarak vazodilatatör maddelerin salınımı inhibe olur, damar duvarının vazopressörlere duyarlılığı artar ve vazospazm meydana gelir. Vazospazma bağlı olarak renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızının azalması sonucu sodyum ve su tutulması hipertansiyon ve ödem oluşumuna neden olur. Glomerüllerde damar cidarındaki geçirgenliğin artmasıyla proteinüri gelişir ve böylece preeklampsi triadı ortaya çıkar. Normal gebelere göre preeklampşik hastalarda gebeliğin erken dönemlerinde (12-14. haftalarda) yüksek kardiyak outputun ortaya çıktığı saptanmıştır ^(1,3). Endotel hasarına bağlı olarak ortaya çıkan vazoaktif maddeler bu olayın oluşumunda rol oynar. İlerleyen dönemlerde kardiyak outputtaki artışın yanısıra sistemik venöz dirençte artma, dolaşım hacminde azal-

ma ve sol ventrikül işinde (LVW) de artma gözlenir ⁽⁴⁾. Pulmoner kapiller uç basıncı genellikle normaldir ⁽⁵⁾.

Preeklampşik hastalarda, pıhtılaşma sisteminde de bozukluklar gözlenir. Prostaglandin dengesindeki etkilenmeler nedeniyle trombosit ömrü azalır. % 10-15 hastada trombosit sayısı normal olmasına rağmen trombositlerde işlev bozukluğuna bağlı olarak kanama zamanının uzamış olduğu saptanmıştır. Ayrıca, artmış trombosit agregasyonu, trombositopeni, mikroanjiopatik hemolitik anemi, artmış karaciğer enzimleri ile HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count syndrome) sendromu da gelişebilir. Preeklampsinin ağırlığı ile trombosit sayısı arasında doğrudan bir ilişki bulunmadığı belirtilmektedir. Trombosit sayısının 100000/mm³' den az olması yada kanama zamanının uzaması lokal anestezi için rölatif bir kontrendikasyon oluşturduğu unutulmamalıdır. Postpartum 4. günden sonra trombosit sayısı ve işlevleri normale dönmeye başlar. Doğum sonrası trombositopeninin uzaması plazmaferez uygulaması için endikasyon oluşturur ^(1,6).

PREOPERATİF HAZIRLIK

Preeklampsi ve eklampside anestezi öncesi hazırlık dönemi büyük önem taşır. Öncelikle annenin genel durumu stabil hale getirilmelidir ^(7,8). Bu amaçla;

a) Kan basıncı kontrol altına alınmalıdır. Bunun için intravenöz hidralazin (50-200 mg/gün.), inatçı olgularda diazoksid (30 mg bolus) önerilmektedir. Kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin ve verapamil) de son zamanlarda kullanılmış, ancak MgSO₄ ile uyumsuzluğu (hipotansiyon, solunum arresti, kardiyak toksisite) kullanımlarını kısıtlamıştır ⁽¹⁾. Sodyum nitroprusid hayvanlarda fetal siyanid zehirlenmesine, ganglion blokerleri bebekte mekonyum ileusuna, furasemid bazı gebelerde doğum sırasında hipotansiyona ve puerperal vasküler kollapsa neden olması

bu droglara kontrendikasyon oluşturur. Fetusun ölü olduğu durumlarda bunlar dikkate alınmaz. 24-48 saat tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan hipertansiyonlu olgularda gestasyon yaşı da değerlendirilerek bebeğin çıkartılması düşünülmelidir. Kanama-pıhtılaşma ve karaciğer testlerinde anormallikler, böbrek işlevlerinin ileri derecede azalması, konvülsiyona gidiş belirtilerinde artma (başağrısı, epigastrik ağrı, hiperrefleksi, vb.) gebeliğin sona erdirilmesi yönünden değerlendirilmesi gereken durumlardır. Proteinürinin artması da fetusun tehlikede olduğunun bir belirtisi (7) olup bu durumda da gebeliğin sonlandırılması düşünülmelidir.

b) Konvülsiyonlara karşı profilaktik tedavi uygulanmalı ve doğumdan önce MgSO₄ tedavisine başlanmalıdır.

c) Aşırı hipertansiyon (SAB 200 mmHg'nın, DAB 120 mmHg'nin üzerinde), ödem, koma ve konvülsiyon geçiren hastalarda santral venöz basınç ve/veya pulmoner arter kateterizasyonu ile kardiyak output (CO), pulmoner arter basıncı (PAP), pulmoner kapiller uç basıncı (PCWP), sistemik damar direnci (SVR), pulmoner damar direnci (PVR) gibi parametrelerin izlenmesiyle operasyon öncesinde, süresince ve sonrasında gerekli sıvı-elektrolit tedavisinin yapılmasına yardımcı olur.

d) Hastalarda intravasküler hacmin düşük olmasına karşın onkotik basınçta azalma ve kapiller geçirgenlikte artma nedeniyle büyük miktarda sıvının ekstravasküler alana geçtiği unutulmamalıdır. Farkına varılmaksızın verilebilecek fazla miktarda kristalloid ve/veya kolloid solüsyonlar hastada aşırı volüm yüklenmesine bağlı çeşitli komplikasyonların gelişmesine neden olacaktır. Bu nedenle dikkatli sıvı replasmanı yapılmalıdır.

e) Kan sayımı kanama-pıhtılaşma zamanı, trombosit sayımı, pT, PTT, fibrin yıkım ürünleri baktırılmalıdır.

Hastalarda periferde ödem gelişiminin yarıya havayollarında da ödem gelişebilir. Anestezi uygulaması sırasında zor entübasyon olasılığı yüksektir. Bu yüzden fiberoptik entübasyon ve acil trakeostomi gerekebilir (1).

ANESTEZİ

Anestezi öncesi hazırlık döneminin ardından uygun anestezi tekniğinin seçimi de anne ve bebeğin sağlığı yönünden ileri derecede önem taşır. Preeklampatik

hastalarda seksiyo uygulaması sırasında seçilecek en uygun anestezi tekniği (tek doz/sürekli) epidural anestezi (1,8). Bu teknik hemodinamik ve nöroendokrin yanıtların önlenmesi (9), hipertansiyonun kontrolü (10), intervillöz kan akımı üzerindeki iyileştirici etkileri (11,12,13) yönünden yeğlenmektedir. Epidural anestezide (özellikle de spinal anestezide) intravasküler volümün azalmış olabileceği, hemokonsantrasyonun anemiyi maskeleyebileceği ve hastanın aortokaval kompresyona aşırı duyarlı olabileceği göz önüne alınmalı; aşırı olmayan volüm kayıplarında hızla hipotansiyon gelişebileceği unutulmamalı ve yeterli sıvı replasmanı yapılmalıdır. Bu hastalarda, rejijonal anestezi sırasında gelişebilecek hipotansiyonda vazopressör ajanlar (adrenalin, noradrenalin, efedrin, vb.) çok dikkatle kullanılmalı, vazopressörlere duyarlılığın arttığı göz önünde tutularak düşük dozlar yeğlenmelidir. Ancak, epidural anestezi tekniği trombosit sayısı veya işlev bozukluğuna bağlı kanama zamanının uzadığı durumlarda, şuur bozukluğu olan, konvülsiyon geçiren, olegüri-anürisi olan akciğer ödemi veya solunum bozukluğu olan olgularda uygun değildir. Bu gibi durumlarda genel anestezi seçilmelidir.

Crosby ve arkadaşlarının (14) da belirttikleri gibi preeklampatik gebelerin %15'inde rastlanılan HELLP sendromlu olgularda anestezi yöntemi olarak genel anestezi seçilebilir. Ancak bu hastaların anestezi öncesi hazırlık dönemi ayrı önem taşır. Bu hastalara trombosit sayısını vajinal doğum için 20x10⁹/lt.'nin üzerinde, seksiyo uygulamalarında 50x10⁹/lt.'nin üzerinde tutacak şekilde trombosit süspansiyonu verilmeli; Hb 10 g/dl altına düşerse taze kan transfüzyonu uygulanmalıdır. Gelişebilecek olası hipoglisemileri önlemek amacıyla operasyon sırasında kan şekeri izlenmelidir. Genel anestezi uygulaması sırasında ise düşük biyotransformasyona sahip (ör: isofluran), böbreklerden atılımı az (ör: propofol), yanlanma ömrü kısa, aktif metaboliti az (ör: atrakurium) olan droglar tercih edilmelidir. Anestezi indüksiyonu sırasında gelişebilecek hipertansiyon atağını önlemek için nitrogliserin, sodyum nitroprusid fentanil, alfentanil, MgSO₄ ve lignokain önerilmiş ve MgSO₄ ve alfentanilin daha uygun olduğu saptanmıştır (7,8). Anestezi uygulaması süresince hemodinamik parametreler (kalp hızı ve ritmi arter basıncı, CO CVP PCWP, PAP, vb) ile idrar çıkışı dikkatle izlenmeli ve hastaya yeterli miktarda ve gerekli elek-

trolikleri içeren kristaloidler ile sıvı replasmanı yapılmalıdır. Ameliyat sırasında bebeğin çıkartılmasını takiben gelişebilecek olası hipotansiyon da dik-Skate alınmalıdır.

YOĞUN BAKIM

Ameliyat sonrası takip ve tedavinin yönlendirilmesinde hastanın ameliyat öncesinde ve ameliyatın seyri süresince yapılan değerlendirmeler çok önemlidir. Yukarıda da söz edildiği gibi preeklamp-tik hastalarda değişik organ sistemlerinin etkilendiği, dolaşım, böbrek, karaciğer, hematolojik ve santral sinir sisteminde çeşitli bozukluklar ortaya çıkabileceği göz önünde tutulmalıdır ⁽¹⁵⁾. Bu nedenle gereğinde hastalar ameliyat sonrası dönemde yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi altına alınmalıdır.

Yukarıda da belirtildiği gibi hastalarda yaygın arteriel vasospazm nedeniyle sistemik damar direncinde artma (afterloadda artış), plazma hacminde azalma (preloadda düşüş), sol ventrikül stroke work indeksinde artma nedeniyle hiperdinamik kalp görülür. Yapılan çalışmalarda hipertansiyon gelişiminden daha önceki dönemlerde kardiyak outputta artma saptanmıştır ⁽³⁾. Ayrıca renal fonksiyonlarda bozulma, serum albümininde azalma ve endotel hasarına bağlı kapiler permeabilite artışı sebebiyle akciğer ödemi riski artar ⁽⁴⁾. Bu tür hastalarda postpartum ortalama 71 saat (2-360 h) içinde akciğer ödemi geliştiği ve ödem gelişme insidansının da %2.9 olarak saptandığı bildirilmiştir ⁽¹⁵⁾. Biz de ⁽¹⁶⁾, 1989-1992 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Reanimasyon Ünitesinde ağır preeklampsi veya eklampsi tanısıyla tedavi görmüş olan toplam 13 olgunun 3'ünde 1-6 gün içinde akciğer ödemi gelişmiş olduğunu saptadık. Bu hastalardan birinde uzamış erişkin sıkıntılı solunum sendromu gelişmiş ve hasta eksilus olmuştur. Diğer iki hastada ise akciğer ödeminin yanında böbrek yetersizliği ortaya çıkmış, hastalara sürekli arteriovenöz hemofiltrasyon uygulanmış ve sonuçta hastalar şifa ile taburcu edilmiştir. Yapılan çalışmalarda akciğer ödeminin takiben ileri dönemlerde fibrozis ile sonuçlanan uzamış erişkin sıkıntılı solunum sendromunun (ARDS) ortaya çıktığı saptanmıştır. Ayrıca, az sayıda da olsa ani ölümlerle sonuçlanan masif akciğer embolisi olguları da bildirilmektedir ⁽¹⁵⁾. Bizim olgularımızdan birinde de eksitus ile sonuçlanan masif akciğer embolisi geliştiğini gördük.

Akciğer ödemi ve ani solunum sorunu gelişen bu olgularda entübasyonu takiben kontrole ventilasyon+PEEP uygulaması ile birlikte, hemodinamik monitörizasyon altında hemofiltrasyon uygulayarak hızla sıvı çekilmesinin prognozu büyük oranda iyileştirdiğini gözledik ⁽¹⁶⁾.

Bu hastalarda santral venöz basınç (CVP) her zaman pulmoner kapiller uç basıncı (PCWP) ile korelasyon göstermemektedir ⁽⁵⁾. Bu nedenle santral venöz basınç (CVP) takibi hemodinamik parametrelerin izlenmesinde yeterli olmadığı gibi çeşitli yanlıgilara da neden olabilir. Hastalara Swan-Ganz pulmoner arter kateteri ile invazif hemodinamik monitörizasyon uygulanması takip ve tedavide önemli rol oynamaktadır. Azalmış onkotik basınç, artmış hidrostatik basınç ve artmış kapiller geçirgenlik nedeniyle damar içi ve damar dışı alan arasındaki sıvı hareketleri ancak bu şekilde yakından izlenebilir ve sıvı-elektrolit tedavisi ile kolloid replasmanı yapılabilir ^(4,5,17,18,19). Tedavide amaç sol ventrikül ard yükünü ve eğer artmışsa ön yükü düşürmek, yeterli diürezisi sağlamak ve destek inotropik tedavi uygulayarak hastanın hemodinamiğini kontrol altında tutmaktır. Yeterli kardiyak outputun sağlanması organ perfüzyonunu dengede tutacaktır.

Hipertansiyonun kontrolünde hidralazin, diazoksid, sodyum nitroprusid, ganglion blokerleri, loop diüretikleri kullanılmalıdır ⁽²⁰⁾. Takip için hastaya invazif arter basıncı monitörizasyonu yapılmalıdır. Kirshon ve arkadaşları ⁽²¹⁾ çalışmalarında eklamp-tik hastalarda böbrek yetersizliğini önlemek amacıyla düşük doz dopamin infüzyonunun (1.5 mikrog/kg/dak.) azalmış böbrek kan akımını arttırarak yarar sağladığını göstermişlerdir. Kardiyak outputta (pozitif inotropik etkiyle) artışın yanısıra doğrudan böbrek arterlerinde vazodilatasyon sağlayan dopamin, invazif hemodinamik monitörizasyon yapılan hastalarda gerekli hacim tamamlanmasıyla birlikte en yüksek düzeyde yarar sağlayacaktır.

İleri derecede böbrek yetersizliği olan ve diüretik tedaviye yanıt vermeyen, özellikle akciğer ödemi gelişmiş olgularda hızla hemodiyaliz veya hemofiltrasyon uygulanmasına geçilmelidir ⁽¹⁵⁾. Biz ünitemizde böbrek yetersizliği saptadığımız toplam 5 olgunun birinde diüretik tedavi, dördünde ise sürekli hemofiltrasyon uyguladık. Hastalardan üçü şifa ile taburcu

olurken diğer ikisi ise yanda komplikasyonlar (intra-serebral kanama) nedeniyle eksitus olmuştur. Yukarıda saydığımız 4 olguya birde yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ile eksitus olan olguyu ilave edersek, Reanimasyon tedavisi gerektiren ağır preeklampsia ve eklampsia olgularımızda maternal mortalite % 38 idi ⁽¹⁶⁾. Eksitusla sonuçlanan 5 olgunun 2'si (intra-serebral kanamalar) dışındakiler genel anestezi altında sezaryen uygulanan olgulardı. Eklampitik hastalarda pulmoner ödem ve böbrek yetersizliğinin yanında en sık görülen komplikasyon da santral sinir sistemi bozukluklarıdır ⁽²²⁾. Kontuz--yondan komaya dek uzanan çeşitli düzeyde bilinç bozuklukları görülebilir. Postmortem çalışmalarda, hastaların %60'ından fazlasında intraserebral kanamaya rastlanmıştır ^(23,24). Hastaların kranial BT tetkiklerinde diffüz beyin ödemi, mikroinfaktlar, intraserebral kanamalar saptanmaktadır. Beyin ödemeine %70 oranında rastlanmaktadır. Nöbetlerin kısa zamanda kontrol altına alınması gelişebilecek hipoksik beyin hasarını en aza indirir.

Serebral fonksiyon bozukluğu olan hastalara yaklaşımda konvülsiyonların kontrolü açısından ortalama 1.5 g/h'te %15'lik MgSO₄ intravenöz infüzyon halinde kullanılır ⁽²⁵⁾. Terapötik serum Mg⁺⁺ düzeyi 4-6 mEq/l'tır. MgSO₄, antikonvülzan etkisinin dışında nöromüsküler plakta asetilkolinin salinimim inhibe ederek nöromüsküler plak duyarlılığını azaltır. Nöromüsküler blokerlerin etkisini potansiyalize eder. Ayrıca, santral sinir sisteminde depresyona neden olur ve vazodilatatör etki ile uteroplasental kan akımını artırır.

Konvülsiyonları kontrol altında tutmak, metabolizmayı minimal düzeye indirerek beyni korumak, aynı zamanda da sedasyon sağlamak amacıyla tiopentan veya propofol infüzyonu kullanılabilir ⁽²⁶⁾. Beyin perfüzyonunu en iyi düzeyde tutmak amacıyla kontrole ventilasyon ile sağlanan 28-32 mmHg arasındaki PCO₂ ^(22,27) düzeyi ile yeterli oksijenasyonun sağlanması önemlidir. Beyin kan dolaşımını en iyi şekilde sağlayabilmek amacıyla hipertansiyon kontrol altına alınmalı, ani tansiyon oynamalarından kaçınılmalıdır. Aşırı hipotansiyon beyin perfüzyonunu olumsuz yönde etkileyeceğinden ortalama arter basıncı 100-120 mmHg civarında tutulmalıdır. Hastalara plazma osmolaritesi 300-320 mosmol. arasında olacak şekilde osmotik diüretikler uygulanabilir

⁽²⁸⁾. Hastanın hemodinamiği ve plazma osmolaritesi izlenerek sıvı-elektrolit tedavisi düzenlenmelidir. Hipoksik-iskemik serebral hasarlarda kan şekerinin yüksek olması hasarlı beyin bölgesinde laktik asidoza yol açarak hasan arttırdığı saptanmıştır. Bu nedenle erken dönemlerde (ilk 48 saat) dekstrozu sıvılar verilmemelidir ⁽²⁹⁾. Bu dönemde kan şekeri izlenmeli ve hipoglisemi gelişimi de önlenmelidir. İleri derecede bilinç bozukluğu olan hastalarda eklampsinin patogeneğinde rol oynayan vaskülopatik olayın durdurulması amacıyla gebelik sonlandırılmalıdır. Eklampside yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve sepsis sık görülen komplikasyonlardır. Bu gibi durumlarda da tanı erken konmalı, sepsiste uygun antibiyoterapi, solunum ve dolaşım desteği. DIC'te ise, heparinizasyon, taze donmuş plazma, trombosit süspansiyonu ve taze kan verilmelidir. Riskli gebeler doğum öncesi ve sonrası dönemde gelişebilecek komplikasyonlar yönünden iyi değerlendirilmeli ve gereğinde zaman geçirmeksizin bir yoğun bakım ünitesine nakledilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Mokriski BK, Malinow AM: Preeclampsia and eclampsia: Anesthetic management. ASA 1992, Vol 20; Chapter 13; 143-154.
2. Schiff E, Peleg E, Goldenber M, & at al.: The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A₂ to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. N Engl J Med 1989; 321: 351-356.
3. Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, Millard SV: Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: A longitudinal study. Obstet Gynecol 1990; 76: 1061-1069.
4. Benedetti TJ, Kates R, Williams V: Hemodynamic observations in severe preeclampsia complicated by pulmonary edema. Am J Obstet Gynecol 1985; 152: 330-334.
5. Cotton DB, Gonik B, Dorman K, Harist R: Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: Relationship of central venous pressure to pulmonary capillary wedge pressure. Am J Obstet Gynecol 1985; 151: 762-764.
6. Martin JN, Blake PG, Lowry SL, Perry KG, Files JC, Morrison JC: Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: How rapid is postpartum recovery? Obstet Gynecol 1990; 76: 737-741.
7. Lindheimer MD, Katz AI: Current concepts Hypertension in pregnancy. N Engl J Med. 1985; Sept 12; Vol.313; No.11: 675-680.
8. Gatt SP: Gestational proteinuric hypertension. Current Opinion in Anaesthesiology 1992. 5: 354-359.
9. Rainanathan J, Coleman P, Sibai B: Anesthetic modification of hemodynamic and neuroendocrine stress responses to cesarean delivery in women with severe preeclampsia. Anesth Analg 1991; 73: 772-779.
10. Moore TR, Key TC, Reisner LS, Resnik R: Evaluation of the use of continuous lumbar epidural anesthesia for hypertensive pregnant women in labor. Am J Obstet Gynecol 1985; 152: 404-412.
11. Ramos-Santos E, Devoe LD, Wakefield ML, Sherline DM, Metheny WP: The effects of epidural anesthesia on the Doppler Velocimetry of umbilical and uterine arteries in normal and hypertensive patients during active term labor. Obstet Gynecol 1991; 77: 20-26.
12. Jouppila P, Jouppila R, Hollmin A, Koivula A: Lumbar ep-

idural analgesia to improve intervillous blood flow during labor in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 2: 158-161.

13. Albright GA, Juoppila R, Hollmin A, Jouppila P, Vierola H, Koivula A: Epinephrine does not alter human intervillous blood flow during epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1981; 54: 131-135.

14. Crosby ET: Obstetrical anaesthesia for patients with the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *Can J Anaesth* 1991; 38: 227-233.

15. Sibai BM, Mabie BC, Harvey CJ, Gonzales AR: Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia: Analysis of thirty-seven consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1174-1179.

16. Aykaç B, Akkor A, Öz H, Bozkurt P: The severe preeclampsia and eclampsia cases treated in the ICU. *European Academy of Anesthesiology. 14th Annual Meetings Poznan, 1992.*

17. Clark SL, Cotton DB: Clinical indications for pulmonary artery catheterization in the patient with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 453-458.

18. Cunningham FG, Pritchard JA, Hankins GDV, Anderson PL, Lucas MJ, Armstrong K: Peripartum heart failure. Idiopathic cardiomyopathy or compounding cardiovascular events? *Obstet Gynecol* 1986; 67: 157-168.

19. Benedetti TJ, Cotton DB, Read JC, Miller FC: Hemodynamic observations in severe pre-eclampsia with a flow-directed pulmonary artery catheter. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 465-470.

20. Maikranz P, Lindheimer MD: Hypertension in pregnancy.

Medical Clinics of North America Sept. 1987; 71:5: 1031-1041.

21. Kirshon B, Lee W, Mauer MB, Cotton DB: Effects of low-dose dopamine therapy in the oliguric patient with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 604-607.

22. Richards AM, Moodley J, Graham DJ, Bullock MR: Active management of the unconscious eclamptic patient. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, June 1986; 93: 554-562.

23. Melrose EB: Maternal deaths at King Edward VIII Hospital, Durban. *S Afr Med J* 1984; 65: 161-165.

24. Sheehan HL, Lynch JB: Pathology of toxemia in pregnancy. Williams and Williams Co, Baltimore, 1973.

25. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Lewis JA, Anderson GD: Effect of magnesium sulfate on electroencephalographic findings in preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 261-266.

26. Monsalve F, Rucabado L, Ruano M, Cunat J, Lacueva V, Vinuales A: The neurologic effects of thiopental therapy after cardiac arrest. *Intensive Care Medicine* 1987; 13: 244-248.

27. Cold GE, Christensen MS, Shmidt K: Effect of two levels of induced hypocapnia on cerebral autoregulation in the acute phase of head injury coma. *Acta Anaesth Scand* 1981; 25: 397-401.

28. Mendelow AD, Teasdale GM, Russel T, Flood J, Patterson J, Murray GD: Effect of mannitol on cerebral blood flow and cerebral perfusion pressure in human head injury. *J Neurosurg* July 1985; 63:43-48.

29. Sieber FE, Traystman RJ: Special issues: Glucose and the brain. *Critical Care Medicine* 1992; 20: 1: 104-114.

Discover the mystery of ISTANBUL, Turkey and learn more about Perinatal Doppler

DOPPLER ULTRASOUND IN FETAL EXAMINATION

*(This is also 3rd POSTGRADUATE PERINATOLOGY COURSE OF TURKISH
PERINATOLOGY SOCIETY)*

INTERNATIONAL POSTGRADUATE COURSE UNDER PATRONAGE OF:

International Perinatal Doppler Society
Turkish Perinatology Society
Istanbul University, Cerrahpaşa Medical School, Department of Perinatology

COURSE DIRECTORS:

Prof. Vildan Ocak, MD (Istanbul, Turkey)
Prof. Karel Marsal, MD (Malmö, Sweden)
Prof. Dev Maulik, MD (Kansas City, USA)

FACULTY

D. Arduini, Roma, Italy (Fetal-Maternal Medicine)
S.H. Eik-Nes, Trondheim, Norway (Fetal-Maternal Medicine)
R. Laurini, Lausanne, Switzerland (Developmental and Pediatric Pathology)
K. Marsal, Malmö, Sweden (Fetal-Maternal Medicine)
D. Maulik, Kansas City, USA (Fetal-Maternal Medicine)
G. Tulzer, Linz, Austria (Perinatal Cardiology)
K. Vetter, Berlin, Germany (Fetal-Maternal Medicine)

DATE: September, 6-8, 1993

PLACE: ISTANBUL-TURKEY

FOR FURTHER INFORMATION, PLEASE CONTACT:

Prof. Vildan Ocak, MD
P.O. BOX:35 Cerrahpaşa
Istanbul - 34301 - TURKEY

Phone:90-1-275 02 97
Fax: 90-1-275 02 99

Asc Prof Cihat Şen, MD
PO Box: 33 Cerrahpaşa
Istanbul-34301 TURKEY

Phone:90-1-5891141
Fax: 90-1-5299937

P.S. English-Turkish translation will be provided.