

# 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<sup>(1)</sup>.

Normal gelişen gebelikte kan hacmi, kardiyak debi artmakta, periferik direnç ilk iki trimesterde azalmakta ve arteriyel 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 arteriyel kan basıncında artma görülürken, uteroplasental ve renal kan akımlarında azalma ile serebral ve hepatik kan akımlarında değişme olmamaktadır<sup>(2)</sup>. 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<sup>(3)</sup>. Spiral arterlerin trofoblastlarca invazyonu neticesinde uteroplasental arteriyel yatak, düşük dirençli, düşük basınçlı ve yüksek miktarda akım içeren bir modele dönüşmektedir. Endovasküler trofoblast spiral arterlerin müküler tabakası ve otonom sinir innervasyonunu tahrip etmektedir. Uteroplasental arterlerin iç tabakasında ise vazodilatör etkili prostaglandinler üretilmeye başlanmaktadır<sup>(5)</sup> Prostacyclin'in (PGI<sub>2</sub>) trombosit agregasyon inhibisyon ve vazodilatasyon özelliklerinin Thromboxane-A<sub>2</sub>'nin (TXA<sub>2</sub>) 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 TXA<sub>2</sub> biyosentezi artmış ve hastalığın şiddeti ile thromboxane B<sub>2</sub> metabolitlerinin atılımı arasında korrelasyon gösterilmiştir<sup>(6)</sup> 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<sup>(7)</sup>.

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<sup>(3-8,9,10)</sup>. Genetik predispozisyonun da önemli katılımı bulunmaktadır<sup>(11)</sup> Fetal genotip ve maternal immün yanıt arasındaki dengenin bozulması da preeklampsiye yol açabilir. Çeşitli genetik çalışmalar resessif geçiş-defektif gen olasılığını düşündürmektedir<sup>(11)</sup> Şiddetli preeklampsi-eklampsi familial bir eğilim göstermektedir. Hastalık tek bir resessif gene ya da inkomplet penetransı olan dominant bir gene bağlanabilir, hatta penetransı fetal genotipe bağlı olabilir<sup>(12)</sup>

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

plasentayı rejeksiyondan korumaktadır <sup>(15)</sup>. 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 <sup>(16)</sup>. Böylece desidua temelde lenfoid bir doku olarak tanımlanabilir ve immün yeteneği de fetal yaşam için gereklidir <sup>(17,18,19)</sup>.

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 <sup>(19)</sup>.

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

Preeklampside plasental yatağa özgü nötrofil aktivasyonu dikkat çekmektedir <sup>(18)</sup>. Aktive olan nötrofiller vasküler hasara sebep olabilecek bazı maddeleri salabilirler. Nötrofil granülleri içeriğinde subendotelial matriksi ve endotelial hücre bütünlüğünü zedeleyebilecek elastaz ve proteazlar vardır. Ayrıca, membran lipid peroksidasyonuna, endotelial hücre lizisine ve vasküler permeabilite artışına sebep olan toksik oksijen serbest radikallerde salınır <sup>(22)</sup>. 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 endotelial hücre hasarı mekanizması düşünülebilir <sup>(22)</sup>.

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. Endotelial fizyopatolojinin preeklampsideki önemi endotelial fizyolojinin bu aşamada gözden geçirilmesini gerektirmektedir.

Endotelial hücreler vasküler duvara kollagenler ve fibronektinin de içinde bulunduğu çeşitli glikosaminoglikanlarca bağlanmaktadır. Bu endotelial tabaka kapiller transportu düzenler, plazma lipid içeriğini kontrol eder, hemostazda görev alır ve vasküler düz kas reaktivitesini yönetir. Çeşitli otokoidler ile otoregülasyon uygulanabilmektedir <sup>(20,21)</sup>. İki önemli vazodilatasyon mediyatörü PGI2 ve endoteliumderived relaxing factor (EDRF)'dir <sup>(23,24,25,26)</sup>. EDRF'nin L-arginin ile beraber oluştuğu ve nitrik oksit (NO) olduğu bulunmuştur <sup>(27,28)</sup>. 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 <sup>(29,30,31)</sup>. Endotelial pıhtı oluşmasının önlenmesinde de önemli işlev görmektedir. İntakt endotelialya stimüle olmamış trombositler yapışmaz <sup>(32)</sup>. Hasar sonucu subendotelial 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. Endotelial hücrelerde trombositlerce salınan prostaglandin endoperoksidi PGI2'ye çevirebilir. Bu mekanizma özellikle endotelial hücre/trombosit oranı > 1:1 olduğunda önem kazanmaktadır.

PGI2 sentezi dışında da başka mekanizmalar trombozu önlemekte etkili olmaktadır. Agregatör olan trombositler vasodilatatör olarak adenosin difosfat (ADP) ve adenosin trifosfat (ATP) salarlar. Endotelial 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 <sup>(33)</sup>. 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<sup>(34)</sup>. Eğer EDRF temel vazodilatör ve trombosit agregasyon inhibitörü ise uteroplental dolaşımda 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<sup>(34)</sup>. 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<sup>(35)</sup>. Preeklampitik maternal endothelin plazma düzeyleri artmıştır ve hastalığın şiddeti ile plazma düzeyleri korele bulunmuştur<sup>(6)</sup>. Fakat hastalık gelişmeden önce bu olay tespit edilememektedir<sup>(36,37)</sup>.

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<sup>(38)</sup>. Preeklampitik serumun endopeptidaz aktivitesi içerdiği veya endotelium üzerinde hücre yüzey endopeptidaz oluşumunu ve aktivitesini uyardığı speküle edilmektedir<sup>(38)</sup>.

Endotelium, plazminojen aktivatörlerinin serbestleştirilmesiyle de fibrinolizde aktif rol almaktadır<sup>(33)</sup>. 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<sup>(39)</sup>. 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<sup>(39,40)</sup>. Preeklampsinin uterin damarları ve nonuterin dokularındaki mitokondriyal hasar ile ilişkisi gösterilmiş ve endotelium hücre sitoplazması ile mitokondriyalde belirgin şişme bildirilmiştir<sup>(41)</sup>.

Hasara uğrayan damar endotel hücrelerinden çıkan antijenler bu hücreleri, önemli immünolojik hedefler haline getirir. Vakaların önemli bir bölümünde endotel hücrelerine karşı antikorlar gösterilmiştir<sup>(4)</sup>. Preeklampitik serum in vitro olarak endotel hücrelerinde hasar oluşturmada ve bir sitotoksik madde varlığını düşündürmektedir<sup>(43)</sup>. Antepartum kan örneklerinde mitojenik aktivite artışı görülmüş ve mitojenik indekslerin daha preeklampsisi gelişmeden artabileceği bulunmuştur<sup>(44,45)</sup>. 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<sup>(41)</sup>. 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<sup>(47,48)</sup>.

Redman, preeklampsisi trombosit disfonksiyonu tarafından yönetilen ve en azından kısmen antitrombosit ajanlar tarafından önlenemeyen trofoblast bağımlı bir olay olarak yorumlamaktadır<sup>(49)</sup>. 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 infarktler 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<sup>(50)</sup>. 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<sup>(50)</sup>. 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<sup>(51)</sup>. 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<sup>(54)</sup>. 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 endotelium hücrelerine ulaştığında, bir kısmı monoamin oksidaz ve ketesol-O-metil transferaz ile parçalanmaktadır. Serotoninin damar düz kasına olacak olan etkisi daha çok burayı kaplayan endotel tabakasının durumuna bağlıdır. İntakt endoteliumda serotonin 5-HT<sub>2</sub>-serotonerjik reseptör ilişkisi kurulur. PGI2 ve EDRF sentezi için

bu işlem bir uyan işareti olmakta ve trombosit formasyonuna karşı koruyucu mekanizma işlemeye başlamaktadır<sup>(53,52)</sup>. Vasküler duvar bozukluğunda ise yanıt değişecektir. Serotonin, 5-HT<sub>2</sub>-serotonerjik reseptör ile etkileşecek ve kontraksiyona sebep olacaktır. Bu arada agregasyon işleminin artışı ile serotonin salınması arasında pozitif-feedback çalışmaya başlayacaktır. 5-HT<sub>2</sub>-serotonerjik antagonistleri trombosit agregasyon etkisinin önlenmesinde kullanılmıştır<sup>(52)</sup>. Preeklampşik vakaların plasenta ve kanlarında normotensiflere göre daha yüksek düzeylerde serotonin saptanmıştır<sup>(52)</sup>. Böyle vakalardaki endotelial ve plasental monoamin oksidaz eksikliği de serotonin inaktivasyonunu etkilemektedir<sup>(53)</sup> Yine de trombosit kaynaklı serotonin preeklampsi nedeni değildir.

Hastalığın geliştiği gebelerde kliniğin görülmesinden önce trombosit sayısı azalmaktadır<sup>(55,56)</sup>. Trombosit sayısı bu vakalarda günlük değişkenlik göstermesine karşın 100x10<sup>9</sup>/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<sup>(57)</sup>. 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 fibrinolitik azalmıştır ve doğumu takiben ilk saatin sonunda yine normale döner. tPA salınımının ölçülmesi ile bu olay gösterilmiştir<sup>(58)</sup>. tPA aktivitesinin azalması preeklampside daha erken olur. PAI (plasminogen aktivatör inhibitör aktivitesi) ve tPA arası dengesizlik uteroplazental damarlar ve renal mikrosirkülasyonda fibrin mevcudiyetinin devamına katkıda bulunur<sup>(58)</sup>. Preeklampşiklerde azalmış fibrinolitik aktivite PAI-I ve PAI-2'nin artmış düzeylerine bağlanmaktadır. Normalde PAI-1 düzeyi 2.Ö.nci haftadan itibaren artar. Bu artış preeklampside ise daha erken ve daha fazladır<sup>(56,58)</sup>. Kötü fetal sonuçlanan gebelikler ile düşük doğum ağırlıklı bebek ve plasentaların bulunduğu gebeler ile PAI-2 düzeyleri korelasyon göstermektedir<sup>(56)</sup>.

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 hasarı arasında bir bağlantı mümkün görülmektedir. Serbest radikal denildiğinde, en dış yörüngesinde bir veya daha fazla çiftleşmemiş elektron bulunması anlaşılmaktadır. Nötr olabileceği gibi pozitif ya da negatif yüklü olabilirler. Oldukça reaktif olup biyolojik ömürleri mikrosaniyelerle ölçülmektedir<sup>(59)</sup>. Moleküler oksijen bir diradikal olup oksidasyon yeteneği kısıtlıdır. Normal fizyolojik olaylar sırasında da serbest radikaller ortaya çıkabilmekte ancak iskemi, immün reaksiyon gibi durumlarda salınımları artmaktadır<sup>(60,61)</sup>.

Serbest radikaller aşırı üretildiklerinde veya koruma mekanizmaları bozulduğunda toksisitetleri artar. Uzamış iskemi ve immün yanıt esnasında nötrofil aktivasyonu olur<sup>(61,62)</sup>. Aktivasyon ile nötrofil oksijen tüketimi artmakta, süperoksit anyon ve hidrojen peroksit salgılanmaktadır<sup>(61)</sup>. Nötrofiller ayrıca araşidonik asit çeşitli hidroksile eicosanoidlere metabolize edebilmektedirler. Oksijen serbest radikallerin ortaya çıkışında önemli bir kaynak araşidonik asit metabolizması sırasındaki siklooksijenaz yoluudur<sup>(63)</sup>. Oksijen serbest radikallerin oluşumunda eksojen mekanizmalar olarak sigara, iyonize radyasyon ve aşırı oksijen konsantrasyonu gösterilmektedir<sup>(62)</sup>. Oksijen tek elektrona indirgenince oluşan süperoksit anyon PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> dengesini TXA<sub>2</sub> lehine değiştirerek trombotik etkileri bulunmakta ve peroksitler endotel hasarına yol açabilmektedir, hatta plazma koagülasyon sistemi ile etkileşimlerinde trombojenik etkileri görülmektedir<sup>(59)</sup>. Normal gebelik sırasında da serbest radikal aktivitesinde artış olur. Lipid peroksidasyon aktivitesi gebelik yaşına bağlı olup doğum sonrası düşer<sup>(59)</sup>. 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<sup>(64,65)</sup>.

Hücre membranında üretilen lipid peroksitler yüksek dansiteli lipoproteine taşınarak dolaşıma katılmakta ve yaygın endotelial hasara neden olarak preeklampsiyeye yol açabilmektedir<sup>(66)</sup> PGI<sub>2</sub> sentezi, trombosit agregasyonu ve pıhtılaşmaya olan etkileri ile EDRF'nin süperoksit anyon ile inaktive edilebilirliği

bu görüşü desteklemektedir<sup>(67)</sup>.

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

Endotelin sentezi trombin, angiotensin II gibi kimyasal veya mekanik uyarılarla başlatılabilir<sup>(37)</sup>. 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<sup>(72)</sup>.

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

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<sup>(20,61)</sup>. Plasental yatakta nötrofil aktivasyonu orijinli elastaz vasküler hasara yol açmaktadır<sup>(75)</sup>. Endotelyumun fizyolojisi etkilenerek süperoksit anyonlarında sayesinde EDRF hızla inaktive edilmektedir<sup>(67)</sup>. Lipit-peroksitler ve süperoksit anyonlar doğrudan düz kas kontraksiyonu yaparak vazokonstriksiyona sebep olabilirler<sup>(61,66)</sup>. Oksijen serbest radikaller preeklampside plazma endothelin seviyelerinin artışını da sağlar W. Lipid peroksitler

siklooksijenaz aktivasyonu ile endotel PGI2 sentezi bozularlar<sup>(78)</sup>. 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<sup>(53)</sup>. Hafif preeklampside halen spiral arterlerde intakt endotel varlığında serotonin S-serotonerjik reseptörlerle ilişkiye girer, bir miktar PGI ve EDRF salınımı sağlanabilir<sup>(50)</sup>. 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<sup>(76,77)</sup>.

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-Overbeck 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. Jaffe 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:** Antivasculature 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:** GRII with 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 generated peptide: a potent endogenous vasodilator in man. *Clin Sci* 70:389, 1986.
- 69. Stevenson JC, Macdonald DWR, Warren RC:** Increased concentration of circulating calcitonin generated 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 Geijn:** 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.