

T.C.
ÇALIŞMA VE SOSYAL GÜVENLİK BAKANLIĞI
SOSYAL SİGORTALAR KURUMU BAŞKANLIĞI
SAĞLIK İŞLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
GÖZTEPE EĞİTİM HASTANESİ
III. KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ: Doç. Dr. Necdet SÜER

AĞIR PREEKLAMPTİK HASTALARDA
MAGNESİUM SÜLFAT TEDAVİSİNİN
KANAMA ZAMANINA ETKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Elif MEŞECİ

İSTANBUL 2003

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi gördüğüm S.S.K. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimini Sayın Prof. Dr. Hasan ERBİL'e , eğitimime ve tezime yön veren hocam Sayın Doç. Dr. Necdet SÜER'e , birlikte çalışarak mesleğe ve hayata dair çok değerli bilgiler edindiğim diğer şeflerim, şef muavinlerim, başasistan ve uzmanlarıma ;

Tez çalışmamın her aşamasında bana yardımcı olan Op. Dr. Gülçin DEMİRDÖVEN'e , dört yıl boyunca aynı çalışma ortamını paylaştığım her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm Op. Dr. Sedat TOMRUK, Op. Dr. Selma SONGÜLALP, Dr. M. Murat NAKİ ve tüm asistan arkadaşlarıma ;

Ebe, hemşire ve yardımcı sağlık personeline ;

Beni bugünlere getiren hayatım boyunca hiçbir zaman sevgi, güven ve desteğini esirgemeyen sevgili annem, babam, ablam ve yeğenime teşekkür ederim.

*Dr. Elif MEŞECİ
İstanbul 2003*

KISALTMALAR

AFP:	Alfa fetoprotein
ALT:	Alanin aminotransferaz
AST:	Aspartat aminotransferaz
ATP:	Adenozin tri fosfat
ADP:	Adenozin di fosfat
CPK:	Kreatinin fosfokinaz
Ca:	Kalsiyum
DRL:	Dekstroz laktatlı ringer
LDH:	Laktat dehidrogenaz
HELLP syndrome:	Hemolysis, ELevated liver enzymes, Low Platelets
hCG:	Human koryonik gonadotropin
hPL:	Human plasental laktojen
SGOT:	Serum glutamik oksaloasetik transaminaz
SGPT:	Serum glutamik pirüvik transaminaz
SP1:	Schwangerschafts protein
PAPP-A:	Pregnancy associated plasma protein-1
Ig:	İmmunoglobulin
MgSO ₄ :	Magnesium sülfat
Mg:	Magnesium
IUGG:	İntrauterin gelişme geriliği
PLT:	Platelet
S / D:	Sistol / Diastol
PI:	Pulsatilite indeksi
RI:	Rezistans indeksi

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYAL ve METOD.....	44
BULGULAR.....	46
TARTIŞMA.....	52
SONUÇ.....	56
KAYNAKLAR.....	57

GİRİŞ

Fizyolojik bir süreç olan gebelik, anne ve bebek için mortalite ve morbiditeye neden olabilecek komplikasyonlarla birliktedir.

Gebeliklerin %7-10'unu komplike eden preeklampsi ve eklampsi; prematürite, intrauterin gelişme geriliği, perinatal asfiksi, plasenta dekolmanı gibi komplikasyonlara yol açarak, gebelikte maternal-fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Bu nedenle preeklampsi ile ilgili yapılan çalışmalarda amaç, hastalığın tanısını erken koymak ve prognozu belirlemektir. Bu konuda literatürde bir çok biokimyasal ve hematolojik parametrenin preeklampsi ile ilgisi araştırılmıştır. Fakat etyolojideki belirsizlik bu konuda yapılan çalışmalarda sıkıntıya neden olmaktadır.

Konvülsiyon profilaksisi ve tedavisinde özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde farmakolojik antikonvülsan ajanların yerine yaklaşık elii yıldır alınan başarılı sonuçlar nedeniyle magnesium sülfat kullanılmaktadır. Magnesium sülfat beyin korteksinde spesifik antikonvülsan etkiye sahiptir. Toksik sınırlara ulaşmadıkça anne ve bebek üzerinde olumsuz etkisi yoktur.

Patogenezinde vasküler hiperaktivasyon ve hiperkoagülasyonun rol oynadığı, tromboemboli eğiliminin arttığı preeklampşik olgularda magnesium sülfatın kanama zamanını nasıl etkilediğini araştırmak amacıyla bu çalışmayı yaptık.

GENEL BİLGİLER

Hipertansiyon, tüm gebeliklerin % 7 ile 10'una eşlik eder. Hipertansif bozukluklar gebelikte en çok görülen medikal bozukluklar olup, maternal ve perinatal mortaliteyi önemli oranda arttırmırlar. Preeklampsi tüm perinatal ölümlerin %20-25'den sorumlu tutulmaktadır.

Sınıflandırma

Gebelikte hipertansif hastalıklar, halen maternal-fetal ve neonatal morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi olarak görölmektedir (1,2). Sınıflandırılması pek çok ölkede farklı ve oldukça karmaşıktır. Bu yazıda beş ayrı uluslararası klasifikasyon karşılaştırılmalı olarak tablo halinde verilmiştir (3).

WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
NHBPEPWG	: National High Blood Pressure Education Program Working Group
ISSH	: International Society for Study of Hypertension
CHS	: Canadian Hypertension Society
ASSH	: Australian Society for Study of Hypertension

Tablo 1: Uluslararası Klasifikasyon Sınıflaması

WHO	ACOG	NHBPEPWG	ISSH	CHS	ASSH
Önceden varolan HT, Renal HT ve/veya gebelikte proteinüri, altta yatan HT veya renal hastalık	Kronik HT	Kronik HT	Kronik HT, Kronik renal hastalık	Önceden varolan HT, esansiyel / sekonder	Kronik HT, Esansiyel / sekonder
Gestasyonel HT, Gestasyonel proteinüri	Gebeliğin oluşturduğu HT=PIH (preeklampsi, eklampsi HELLP Sy)	Transient HT	Gestasyonel HT, Gestasyonel proteinüri	Proteinürisiz Gestasyonel HT ve/veya yan durumlar	-
Preeklampsi / eklampsi	-	Preeklampsi / eklampsi	Gestasyonel proteinürik HT	Proteinürlü Gestasyonel HT ve/veya yan durumlar	Preeklampsi hafif/ciddi
Süperempoze preeklampsi	Kronik HT üzerine eklenmiş preeklampsi	Kronik HT üzerine eklenmiş preeklampsi	Kronik HT üzerine eklenmiş preeklampsi	Proteinürlü Gestasyonel HT'nin üzerine eklendiği önceden varolan HT	Kronik HT üzerine eklenmiş preeklampsi
Sınıflandırmayan	-	-	-	Sınıflandırmayan	-

HT: Hipertansiyon

Görüldüğü gibi oldukça karışık olan bu sınıflandırılmalarından 1986 ACOG, 1988 ISSH ve 1997 CHS sınıflandırılmalarına gözatacak olursak:

• American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)(1986)

Kriterler:

1. Hipertansiyon: En az altı saat ara ile indirekt yöntem kullanılarak ölçülen kan basınçlarından:

a. Sistolik basıncın en az 140 mmHg ya da

Diastolik basıncın 90 mmHg olması,

b- Sistolik basınçta en az 30 mmHg ya da diastolik basınçta 15 mmHg artış olmasıdır.

2- Proteinüri:

a- 24 saatlik idrarda en az 200 mg ya da,

b- 6 saat ara ile alınmış temiz idrar örneklerinde 100mg/dl'den fazla protein olmasıdır.

Sınıflandırma:

I. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon

1- **Preeklampsi:** Gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan proteinüri ve/veya ödem ile birlikte görülen hipertansiyondur. Eğer koryonik villuslarda aşırı hidatiform değişiklikler varsa daha da erken ortaya çıkabilir.

a. Hafif preeklampsi

b. Ağır preeklampsi

2- **Eklampsi:** Preeklampsi hastalarında nörolojik nedenlere bağlı olmayan konvülsiyonların görüldüğü klinik tablodur.

II. Kronik hipertansiyon: Gebelikten önce de varolan, mol hidatiformu olmayanlarda 20 haftadan önce ortaya çıkan ya da postpartum 6. haftadan sonra da sebat eden hipertansiyondur.

III. Kronik hipertansiyon üzerine eklenmiş, gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon:

1. **Süperempoze preeklampsi:** Kronik hipertansif, vasküler ya da renal hastalığı olanlarda gelişen preeklampsidir.

2. **Süperempoze eklampsi:** Kronik hipertansif, vasküler ya da renal hastalığı olanlarda gelişen eklampsidir.

- International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (1988) (4).

Kriterler:

1- Hipertansiyon

- a. Diastolik kan basıncının bir defalık indirekt ölçümünde 110 mmHg ya da daha yüksek bulunması,
- b. En az 4 saat ara ile iki kez indirekt olarak ölçülmüş diastolik kan basıncının 90 mm Hg'den yüksek olması.

2- Proteinüri:

- a. 24 saat içinde toplam protein atılımının 300 mg veya daha fazla olması
- b. 4 saat ara ile alınan iki, randomize, temiz alınmış ya da kateter ile alınmış idrar örneklerinde stick ile yapılan ölçümlerde
 - İdrar dansitesi 1030'dan fazla ise: 1 g/L (++)
 - İdrar dansitesi 1030'dan az ise: 0,3 g/L (+)
 - Ya da daha fazla protein varlığının gösterilmesi.

Sınıflandırma:

I. Gestasyonal hipertansiyon ve/veya proteinüri:

Daha önce normotansif ve proteinürisi olmayan gebelerde 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyon ve/veya proteinürinin gösterilmesi.

1- Gestasyonel hipertansiyon (proteinürinin eşlik etmediği)

- Antenatal dönemde gelişen
- Doğum eylemi sırasında gelişen
- Puerperal dönemde gelişen

2- Gestasyonel proteinüri (hipertansiyonun eşlik etmediği)

- Antenatal dönemde gelişen
- Doğum eylemi sırasında gelişen
- Puerperal dönemde gelişen

3- Gestasyonel proteinürik hipertansiyon (Preeklampsi)

- Antenatal dönemde gelişen
- Doğum eylemi sırasında gelişen
- Puerperal dönemde gelişen

II. Kronik hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı:

Gebelik öncesi kronik hipertansiyon ve böbrek hastalığı olduğu bilinen gebelerde hipertansiyon ve/veya proteinürinin gösterilmesi.

- 1- Kronik hipertansiyon (proteinürisiz)
- 2- Kronik böbrek hastalığı
- 3- Preeklampsinin eklendiği kronik hipertansiyon

III. Eklampsi:

Gebelik, doğum eylemi ve postpartum ilk 7 gün içinde, epilepsi ve diğer konvülsiyon nedenlerine bağlı olmaksızın gelişen konvülsiyonlardır.

IV. Sınıflandırılmayan hipertansiyon ve/veya proteinüri:

Gebelik, doğum eylemi ve puerperiumda tespit edilip sınıflandırma için yeterli bilgiye sahip olmadığımız olgulardır.

- Canadian Hypertension Society (1997) (3).

Kriterler:

- 1- Sistolik ya da diastolik kan basınç artışlarını dikkate almaksızın, diastolik kan basıncının 90 mmHg ya da daha yüksek olması. Sistolik kan

basıncının 140 mmHg'den yüksek olması hipertansiyon tanımı için yeterli değildir.

- 2- Çok yüksek diastolik kan basınçları (110 mmHg ve üstü) hariç, tüm diastolik 90 mmHg ve üstü basınçlar 4 saat ara ile tekrar ölçülmelidir.
- 3- 24 saat içinde toplam protein atılımı 300 mg veya daha fazla olmalıdır.

Sınıflandırma:

I. Önceden var olan (kronik) hipertansiyon:

Gebelikten veya 20. gebelik haftasından önce var olan diastolik hipertansiyon. Postpartum 42. günden sonra da devam eder. Proteinüri olabilir.

- 1- Esansiyel = Primer
- 2- Sekonder = Renal hastalık, feokromasitoma ve Cushing Hastalığı gibi durumlarla birlikte

II. Gestasyonel hipertansiyon:

Diastolik hipertansiyon, 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkar ve postpartum 42. güne kadar yok olur.

- 1- Proteinürisiz: Daha önceki terminolojilerdeki karşılığı "gebeliğin yol açtığı hipertansiyon" (pregnancy induced hypertension), "geçici hipertansiyon" (transient hypertension) ve "nonproteinürik hipertansiyon"dur. Günlük protein atılımı 300 mg'dan azdır.

- a. Eşlik eden durumlar olmaksızın
- b. Eşlik eden durumlar olarak: Konvülsiyon (eklamps), çok yüksek diastolik kan basıncı (> 110 mmHg), trombositopeni ($<100.000/mm^3$), oligüri (<500 ml/gün), pulmoner ödem, artmış karaciğer enzimleri, ciddi bulantı ve kusma, frontal baş ağrısı, görme bozukluğu, persistan sağ üst kadranda ağrısı, göğüs ağrısı veya solunumda sıkıntı, ablatio plasenta, HELLP sendromu, intrauterin gelişme geriliği, oligohidroamnios, Doppler

ultrasonografide umbilikal arterde end diastolik akım kaybı ya da ters akım varlığı.

2- **Proteinürili:** Daha önceki terminolojilerdeki karşılığı “preeklampsi”, “preeklampik toksemi” ve “toksemi”dir. Günlük protein atılımı 300 mg’dan fazladır.

- a. Eşlik eden durumlar olmaksızın
- b. Eşlik eden durumlar olarak: 1b’deki durumlar geçerlidir.

III. Önceden var olan hipertansiyon + proteinürili gestasyonel hipertansiyon

20. gebelik haftasından sonra, önceden var olan hipertansiyonun daha da kötüleşmesi ve günlük 300 mg’dan fazla protein atılımı ile birlikte. Önceki terminolojik karşılığı “preeklampsi ile süperempoze olmuş kronik hipertansiyon”dur.

IV. Sınıflandırılmayan:

Sistemik bulgusu olsun veya olmasın, ilk defa 20. gebelik haftasından sonra tesbit edilen tansiyon yüksekliğidir. Postpartum 42. gün ve sonrasını değerlendirmek gerekir. Eğer tansiyon düzeliyor ise gestasyonel hipertansiyon; düzelmiyor ise kronik hipertansiyon olarak klasifiye edilir.

Tüm bu sınıflandırmaları tanı kriterleri açısından tablo halinde göreceğ olursak:

Tablo II: Tanı kriterleri sınıflamaları tablosu

KRİTER	WHO	ACOG	NHBPEBWG	ISSH	CHS	ASSH
Hipertansiyon mmHg	DP $\geq$ 90	DP $\geq$ 90 veya SP $\geq$ 140	BP $\geq$ 140/90 yada SP'da $\geq$ 30 ve DP'da $\geq$ 15 yükseliş	DP $\geq$ 90	DP $\geq$ 90	DP $\geq$ 90 ve/veya SP $\geq$ 140 yada SP'da $\geq$ 25 ve DP'da $\geq$ 15 yükseliş
Ciddi hipertansiyon mmHg	DP $\geq$ 110 SP $\geq$ 160	DP $\geq$ 110 SP $\geq$ 160- 180	DP $\geq$ 110 veya SP $\geq$ 160	DP $\geq$ 110	DP $\geq$ 110	DP $\geq$ 110 ve/veya SP $\geq$ 170
Ciddi proteinüri g/gün	-	>5	$\geq$ 2	$\geq$ 3	$\geq$ 3	3 veya $\geq$ ++ dipstick

BP: Kan basıncı

SP: Sistolik basınç

DP: Diastolik basınç

Sibai kavram karışıklığını ortadan kaldırmak için, gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon grubundaki formların (transient hipertansiyon, preeklampsi, süperempoze preeklampsi ve eklampsi) hepsinin "preeklampsi" terimi ile ifade edilmesini önermektedir (6). Biz de preeklampsi terimini bu anlamda aldık.

Tüm bu bilgileri kısaca özetleyecek olursak; preeklampsi, 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan ödem, hipertansiyon ve proteinüri ile sıklıkla diğer organ bozukluklarını da içeren bir gebelik hastalığıdır. Hipertansiyon, altı saat ara ile ölçülen tansiyon arteriyelin sistolik 140 mmHg, diastolik 90 mmHg üzerinde olmasıdır.

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 kan basıncı değeri için kullanılmalıdır (1).

Ayrıca diastolik kan basıncında 15 mmHg, sistolik kan basıncında ise 30 mmHg basınç artışı da kullanılan bir tanımdır. Mac Gillivray ve Sibai diastolik kan basıncındaki 15 mmHg'lık artışın normotansif gebelerin çoğunda görüldüğünden dolayı gebelikte hipertansiyon tanısında kullanılmasını sakıncalı bulmaktadır. Nelson ise 90 mmHg üzerindeki diastolik kan basıncı bulgusunu hipertansiyon olarak tanımlamaktadır. Sonuç olarak hipertansiyon, preeklampsinin olmazsa olmaz koşuludur (6).

Patolojik proteinüri, spot idrar numunesinde 0,1 g/L (+, 100 mg/dl)'dan fazla protein veya 24 saatlik idrarda 0,3 g'dan fazla protein miktarı olarak tanımlanır.

Ödem beraberinde hipertansiyon olmadıkça tanı koydurucu değildir ve preeklampsi tanısı koymak için gerekmez (7). Tüm gebelerin %8'inde ödem ve fazla kilo alımı mevcuttur. Ayrıca eklampsi ile seyredenlerin %40'ında ödem olmadığı bildirilmiştir (31).

Preeklampsi, klinik belirtilerin şiddetine göre hafif ve ağır olarak ikiye ayrılır

Ağır preeklampsi kriterleri:

- 1- İstirahatte, 6 saat aralıklarla ölçülen kan basıncının sistolik 160 mmHg, diastolik 110 mmHg üzerinde sebat etmesi
- 2- Saatlik idrarda 2g üzeri veya gelişigüzel alınmış idrar örneğinde +++ (3+) üzeri veya günlük 5g üzeri proteinürinin olması
- 3- Oligüri: Günlük <500cc veya saatlik <30 cc den az idrar çıkışı
- 4- Trombositopeni: $<100.000/mm^3$
- 5- Mikroanjiopatik hemolitik anemi, hiperbilirubinemi, artmış LDH

- 6- Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk (artmış AST, ALT)
- 7- Giderek artan serum kreatinin düzeyleri ($>1,2$ mg/dl)
- 8- Baş ağrısı, görme bozukluğu gibi serebral bulgular, konvülsiyonlar
- 9- Sağ üst kadranda ve epigastrik ağrı
- 10- Göz dibinde eksüda, hemoraji ve papilla ödemi
- 11- Akciğer ödemi ve siyanoz
- 12- Belirgin fetal büyüme geriliği veya oligohidramnios

Ağır preeklampsi, bazı özellikler arz ediyor ise HELLP Sendromu çatısı altında toplanır. Bu sendromu ilk kez 1982 yılında Weinstein tanımlamıştır (8). Mikroanjiopatik hemolitik anemi (haptoglobin $<1,0$ g/dl, LDH >600 IU/L), yükselmiş karaciğer enzimleri (AST, ALT >40 IU/L) ve trombositopeni (PLT $<100,000/mm^3$) ile karakterizedir. Preeklampsinin ağır bir formu olduğu düşünülmektedir.

HELLP Sendromu için Mississippi ve Tennessee Sınıflandırması (9).

* Mississippi 3-Class

TROMBOSİTOPENİ

- CLASS I: PLT $\leq 50.000/mm^3$
- CLASS II: PLT $\leq 50.000-100.000/mm^3$
- CLASS III: PLT $\geq 100.000/mm^3$

HEMOLİZ+HEPATİK DİSFONKSİYON

- LDH ≥ 600 IU/L
- AST ve/veya ALT ≥ 40 IU/L

* Tennessee

KOMPLET

- $< 100.000/mm^3$ PLT
- LDH ≥ 600 IU/L
- AST ≥ 70 IU/L

INKOMPLET

Yukarıdakilerden sadece biri veya ikisi

HELLP Sendromunda trombositopeninin olması en istikrarlı bulgudur.

Hayatı tehdit eden ağır preeklampsi ve HELLP Sendromu, 24 saat gibi kısa bir süre içinde ortaya çıkabilir.

HELLP Sendromunda belirgin maternal morbidite yaratacak risk faktörleri ise (10):

LABORATUVAR

- ❖ $PLT < 50.000/mm^3$
- ❖ $LDH > 1400 IU/L$
- ❖ $AST > 150 IU/L$
- ❖ $ALT > 100 IU/L$
- ❖ Ürik asit $> 7,8 mg/dl$
- ❖ $CPK > 200 IU/L$
- ❖ Kreatinin $> 1,2 mg/dl$

KLİNİK

- ❖ Epigastrik ağrı
- ❖ Bulantı
- ❖ Kusma
- ❖ Eklampsi
- ❖ Ciddi hipertansiyon
- ❖ Dekolman plasenta

EKLAMPSİ: Gebeliğe bağlı gelişen veya gebeliğin ağırlaştırdığı ağır hipertansif olgularda ortaya çıkan generalize konvülsiyon nöbetleridir. Tonik klonik karakterde bir konvülsiyondur. En sık son trimesterde görülür. %50 kadarı da doğum eylemi öncesinde ortaya çıkar. Postpartum 48 saat içinde %25 oranında görülürse de bu süreden sonra ortaya çıkan konvülsiyonlarda altta yatan başka sebepler araştırılmalıdır. Eklamptik hastalarda intrakranial kanama ve ölüm görülebilir. Kronik hipertansiyon zemini olan ileri yaş gebeliklerde bu risk daha yüksektir. Kanamaya bağlı hemipleji görülebilir. Ağır beyin ödemi, bilinç kaybı, retina dekolmanı, serebral infarkt ve körlük gelişebilir.

KRONİK HİPERTANSİYON: Gebelikten önce veya 20. gebelik haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olmasıdır. Ayrıca ilk trimesterde tanınıp, postpartum 6. haftadan sonra da devam etmesi kronik hipertansiyon olarak tanımlanır. Hastalar genellikle 30 yaşın üzerinde, obez ve multipar olup sıklıkla diyabet, böbrek hastalığı gibi medikal problemler eşlik

etmektedir. %90 sebep esansiyel hipertansiyon olmakla birlikte beraberinde şu hastalıklar bulunabilir:

- Renal hastalıklara bağlı kronik hipertansiyon
 - İnterstisiyel nefrit
 - Akut ve kronik glomerulonefrit
 - Sistemik lupus eritematozus (SLE)
 - Diabetik glomeruloskleroz
 - Skleroderma
 - Poliarteritis nodosa
 - Polikistik böbrek hastalığı
 - Renovasküler stenoz
 - Dializ tedavisi altındaki kronik böbrek yetmezliği
 - Renal transplantasyon
- Endokrin hastalıklara bağlı kronik hipertansiyon
 - Cushing hastalığı ve sendromu
 - Primer hiperaldoosteronizm
 - Tirotoksikoz
 - Feokromasitoma
 - Akromegali
- Aort koarktasyonuna bağlı kronik hipertansiyon

Kronik hipertansiyonu olan hastaların %15-30 kadarında kronik hipertansiyon zemininde gelişen tansiyon yükselmesi görülür. Önceki tansiyon ölçümlerine göre sistolik basıncın en az 30 mmHg, diastolik basıncın en az 15 mmHg artması ve bunun proteinüri ve/veya genéralize ödem ile beraber görülmesi

olarak tanımlanır (31). Genellikle preeklampsiye göre daha erken görülür ve daha ağır seyreder. Çoğunda fetal gelişme geriliği olup morbidite daha yüksektir.

Kronik hipertansiyonu, gebeliğe bağlı diğer hipertansiyon tiplerinden ayırt edebilmek için bulgular şunlardır:

- * Hipertansif öykü ve multiparite
- * Retinal kanamalar veya sıvı sızıntıları
- * Kan üre azotu >20 mg/dl veya serum kreatinini >1 mg/dl
- * Radyolojik veya elektrokardiografik kanıtlı kardiyak büyüme
- * Diabetes mellitus, renal hastalık, otoimmün veya kollajen vasküler hastalık

İnsidans ve Epidemiyoloji

Farklı yayınlarda farklı oranlar verilse de preeklampsi insidansı %7-10 (6-8)'dir (5,11). Daha çok ilk gebelikleri etkiler (%85); çoğul gebeliklerde %14-20, major uterin anomalisi olanlarda %30 ve kronik hipertansiyon ve/veya böbrek hastalığı olanlarda %25 oranında görülür (12).

Yaş, sosyoekonomik durum, obezite, beslenme alışkanlıkları, etnik köken, ırk, herediter geçiş ve immünolojik faktörler üzerinde durularak yapılan birçok araştırma mevcuttur. Buna göre yaş, önemli bir faktördür. Preeklampsi adolesan gebelerde daha sık ortaya çıkmakta ve yaş arttıkça kronik hipertansiyon sıklığı da artmaktadır. Obezite, glukoz intoleransı ve hipertansiyon gelişmesi için önemli bir risk faktörü olup, aşırı kilo alma preeklampsinin klinik belirtilerinden biridir.

Preeklampsinin siyah ırkta daha sık ortaya çıkması ve pozitif aile hikayesinin riski artırması olayın genetik kökenli olabileceğini düşündürmektedir.

PREEKLAMPSİDE RİSK FAKTÖRLERİ (13)

I. Prekonsepsiyonel ve/veya Kronik Risk Faktörleri

- Partnere bağlı risk faktörleri
 - Nulliparite, primipaternalite, erken yaş gebeliği
 - Sınırlanmış sperm maruziyeti, donör inseminasyon, oosit donasyonu
 - Oral seks (riski azaltır)
- Partnere bağlı olmayan risk faktörleri
 - Preeklampsisi hikayesi
 - Yaş, gebelikler arasındaki süre
 - Aile hikayesi
- Altta yatan spesifik hastalıklar
 - Kronik hipertansiyon ve renal hastalık
 - Obesite, insülin rezistansı, düşük doğum ağırlığı
 - Gestasyonel diabet, Tip 1 diabetes mellitus
 - Aktive protein C rezistansı, protein S eksikliği
 - Antifosfolipid antikorları
 - Hiperhomosisteinemi
 - Orak hücreli anemi ve taşıyıcılığı
- Dış faktörler
 - Sigara içimi (riski azaltır)
 - Stress. İşe bağlı psikososyal stress
 - İn utero dietilstilbesterol (DES) maruziyeti

2. Gebeliğe bağlı risk faktörleri

- oğul gebelik
- Yapısal konjenital anomaliler
- Hidrops ftalis
- Kromozomal anomaliler (trizomi 13, triploidi)
- Mol hidatiform
- Üriner sistem enfeksiyonu

Etyoloji

Günümüzde popüler olan hipotezlerden biri "immün maladaptasyon hipotezi"dir (13). Fetoplasental nite anneye yabancı olan paternal antijenler içerir. Bu hipotezi çeşitli epidemiyolojik çalışmalar desteklemektedir. Bunlar:

a) partner değişimi, b) sperm maruziyetinin koruyucu etkisi ve c) donör inseminasyon ve/veya oosit donasyonundan sonra artmuş preeklampsi insidensidir. Bu hastalıkta bloke edici antikorlar ve hücresel immün yanıt azalmakta, sitokinler ve nötrofiller aktive olmaktadır. Hastalığın ilk gebeliklerde daha sık ortaya çıkması, partner değişikliği ve uzun süreli bariyer kontrasepsiyon yönteminin kullanılarak antijenik uyarıdan uzak kalınması immünolojik yaklaşımı desteklemektedir (14).

Fetal antijenik yk ile maternal bloke edici antikorlar arasındaki dengesizlik bir hipotez olarak öne sürülmektedir. Blokan antikorların yapılamaması, T-helper hücre azlığı ve hücresel immünitenin aşını baskılanması olayda etkili olabilir.

Immnolojik yanıt genetik olarak belirlendiğinden genetik predispozisyon önemli bir faktör olabilir. Bazı çalışmalarda maternal genotipe bağlı HLA DR₄'le ilişkili veya ilişkisiz çok genli resesif geçişin söz konusu olabileceği, bazılarında ise fetal 13. kromozomdaki genlere bağlı olabileceği iddia edilmiştir (15,16). Multifaktöriyel kalıtım ya da inkomplet penetrant dominant gen ile ilişkili olduğunu ileri sürenler de vardır. eNOS geni, anjiotensinojen geni ve kromozom 4'n uzun kolu üzerinde aday genler halen araştırılmaktadır (17). Towson ve ark.

1996'da preeklampitik kadınlarda yüksek oranda faktör V Leiden mutasyonu bulunmuştur (18).

Desidua makrofajlar, T lenfositler ve geniş granüler lenfositler içeren lenfoid bir organdır. Preeklampside plasental yatağa özgü nötrofiller aktive olmakta ve endotel hasarına yol açmaktadırlar (1,19). Nötrofil granülleri içinden elastaz, proteaz gibi enzimler ve toksik serbest oksijen radikalleri salınır. Tüm bunlar vasküler hasara yol açar.

Preeklampside hedef organ endoteldir (1). Preeklampside vasküler hasar ve vazospazm söz konusudur. Makrofajlar, T lenfositler, aktive olan kompleman ve koagülasyon sistemi ile trombositlerin etkileşimi, vasküler hasarı artırır. Pressör ajanlara karşı artmış duyarlılık ise vazospazm sebebidir.

Prostasiklin (PGI_2) ve endotel kaynaklı relaksasyon faktörü (EDRF) ya da yeni adıyla nitrik oksit (NO), preeklampitik vakaların trofoblast, fetoplasental ünite ve umbilikal kordonunda normal düzeylerin altında saptanmıştır (20). Bu da vazokonstrüktör etkili Tromboksan A_2 'nin (TXA_2) göreceli olarak sistemde hakim olmasına yol açar. Sonuçta trombosit fonksiyon bozukluğu ve hemodinamik değişiklikler ortaya çıkar.

Endotel güçlü bir vazokonstrüktör olan endotelin adlı bir peptit yapar. Ancak preeklampside meydana gelen vasküler hasar neticesinde, endotel hasarı ile kana yüksek oranda geçiş gösterir. Düz kas hücrelerinde hücre içi kalsiyum düzeylerinde artışa neden olur. Preeklampside hastalığın şiddeti ile orantılı olarak maternal serum endotelin düzeyleri artmıştır (21).

Preeklampside damar düz kaslarının pressör maddelere karşı duyarlılığı da artmıştır. Normal gebe kadınlar Anjiotensin II ve benzeri vazopressör ajanlara refrakterdir. Bunun nedeni normal gebelikte kan damarlarının duvarlarından salınan prostaglandinlerin (özellikle PGI_2) pressör maddelere cevabı azaltmasıdır. Oysa preeklampside PGI_2 seviyesinde azalma olduğu için vazopressör maddelere karşı

refrakterlik gelişir. Sonuçta damarlarda dilatasyon olmadığı için organ perfüzyonu azalır.

Normal gebelikte spiral arterlerin duvarlarındaki muskuloelastik doku erode edilip, maksimum kan akımına elverişli, duyarsız arterler elde edilerek koryonik villuslara yeterli kan akımı sağlanır. Preeklampsili gebelerde ise desidua-myometrial bileşkede erozyon duraklamıştır. Sonuçta spiral arterlerin proksimal kısımları vazopressör ajanlara duyarlı kalırlar (22). Buna sebep olarak desidua-myometrial bileşkede bazı enzimlerin aktivitelerinin artması ya da eksikliği sorumlu tutulmuştur. Spiral arteriollerde gelişen patoloji, plasentada iskemi ve sonucunda plasentadan yüksek düzeyde renin ve anjiotensin II (AII) salgılanmasına yol açmaktadır. Sistemik olarak PGI_2/TXA_2 oranındaki dengesizlik sonucunda duyarlılığı artmış olan arteriollerde bunlar vazokonstriktör etki ile hipertansiyona neden olmakta ve spiral arteriollerde daha da fazla daralma ile bir kısır döngü oluşmaktadır. AII'nin intrarenal kapiller basıncı artırması ile sodyum tutulumu olmakta, bu da dolaşıma ek bir yük getirmektedir.

Trofoblastalara karşı gelişmiş olduğu düşünülen anormal maternal immün yanıt, desiduanın lenfoid dokusundan serbest oksijen radikallerinin salınımına neden olur (23). Doymamış yağ asitleri, oksijen radikalleri ile birleşerek lipid peroksitleri oluştururlar. Bu reaksiyon organizmada antioksidanlar ile kontrol edilir. Antioksidanlar, lipid peroksitlerin üretimini engeller veya inaktivasyon yoluyla miktarını azaltırlar. Preeklampitik kadınlarda Vitamin E gibi antioksidan düzeyleri azalmıştır. Antioksidan aktiviteye sahip Glutasyon Peroksidaz enziminin plasental eksikliğine bağlı olarak da plazma lipid peroksit ve TXA_2 düzeyleri artar. Sonuçta yine plasental damarlarda vazokonstriksiyon ortaya çıkar (24).

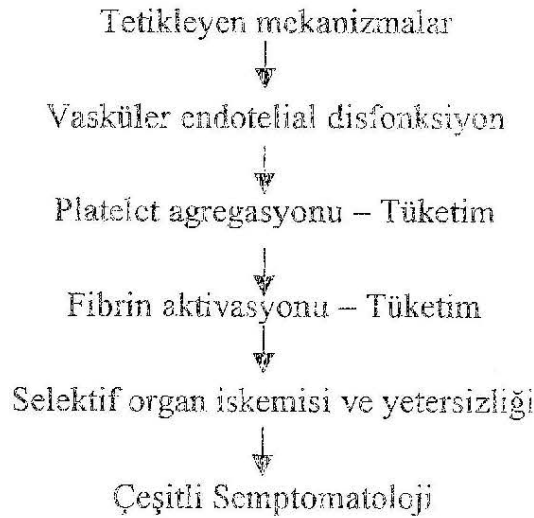
Preeklampside ortaya çıkan endotel hasarı sonucunda hücreler arasında birarada bulunmayı sağlayan fibronektin ve von Willebrand faktör de kana geçmektedir. Bu maddelerin, preeklampsinin önceden belirlenebilmesinde rol oynadığı ileri sürülmektedir (25).

Endotelial hasar, PGI_2 ve EDRF (NO) azalması ile birlikte, trombositlerin aktive ve agreve olmalarına yol açmakta ve dolayısı ile bunlardan daha fazla TXA_2 salınımı olmaktadır. Trombositlerden salınan TXA_2 ve serotonin ile, diğer trombositler de aktive olur. Serotonin müsküler tabakada arterioller üzerinde, S_2 reseptörleri üzerinden vazokonstriksiyona katkıda bulunur. Hepsinin sonucunda lokal trombin ve fibrin oluşumu süreci başlar. Tüketime bağlı olarak Antitrombin III düzeyleri düşer. Bu preeklampside tromboembolizme neden olur. Plasminojen aktivatör inhibitörleri de preeklampside artarak hiperkoaglabilityi artırmaktadır (26).

NO sentetaz eksikliği de bazı preeklampitik vakalarda gösterilmiştir (17).

Tüm bu patofizyoloğik mekanizmalar sonucunda görülen endotel hasarı, vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonunda artış ve nihayet mikroanjiopati, trombozis, uteroplasental iskemi, glomerüler disfonksiyona bağlı proteinüri ve hipertansiyondur.

PATOFİZYOLOJİ



Fizyopatoloji

Preeklampsia bir çok organ ve sistemi etkilemektedir. Etiyoloji tam olarak bilinmesinde altta yatan temel patoloji vazospazm, endotelial hasar, vasküler permeabilite artışı, trombosit agregasyonu ve fibrin birikimi ile oluşan koagülasyon ve infarktlerdir. Organ ve sistemlerdeki değişiklikler şunlardır:

1. Santral Sinir Sistemi: Otoregülasyon sayesinde, genel kan basıncında değişiklikler meydana gelse dahi, serebral perfüzyon sabit tutulur (55 ml/dak/100gr). Kan basıncında otoregülasyon ile kontrol edilemeyen değişiklikler meydana gelirse, endotelial aralıklar açılır ve plazma ile kan hücreleri ekstravasküler aralığa sızar. Beyin ödemi ve peteşial kanamalar meydana gelir. Otoregülasyonun eşik değeri kişiden kişiye, yaştan yaşa ve tansiyonun süresine göre değişiklik gösterir. Bu nedenle normal sınırlarda kan basıncı olan bir nullipar eklampsia krizi geçirebilirken, kan basıncı çok yüksek olan kronik hipertansiyonlu bir gebe hiç semptom vermeyebilir.

Eklampsia krizinin etyolojisinde vazospazm, mikroinfarktüsler, punktat hemorajiler ve serebral ödem vardır. Patolojik bulgular beyin arteriollerinde trombüs ve fibrin birikmesi, mikroinfarkt alanları ve peteşial kanamalardır.

Preeklampsia olgularında tomografi bulguları normalken, eklampside %50'lere varan lezyonlar saptanmıştır (27). Özellikle posterior serebral arter bölgesinde iskemik ve peteşial subkortikal lezyon alanları vardır.

Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve Magnetik Rezonans İmaging (MRI) preeklampsinin ağır komplikasyonları olan eklampsia, koma, körlük ve intrakranial kanamaların spesifik ve nonspesifik görüntülerinin tanısında kullanılmaktadır. Eklampsinin rutin takibinde tomografi ve EEG'ye gerek yoktur. Eklampsia sonrası Elektro Ensefalografi (EEG) bulguları %75 olguda vardır. Nörolojik bir defisit olmadığı takdirde postpartum 6-8 hafta sonra bu nonspesifik EEG bulguları normale döner.

Postpartum geç dönemde eklampsi geçiren hastalarda, koma ve nörolojik defisitinin bulunduğu hastalarda tomografik tetkik endikedir. Komplike olmamış eklampsi krizi sonrası nörolojik sekel kalmaz.

2. Göz: Daha çok kronik hipertansiyonda görülen eksüda, papil ödemi retinal kanama preeklampside nadir olarak gözlenir. Preeklampside retinal arteriollerde %70 oranında vazospazm vardır. Retinada sarı-beyaz fokal alanlar, eksüda ve retinal çizgilenmeler saptanır ise bunlar retinal dekolmanın işareti olabilirler. Preeklampside %1,2 , eklampside %10,4 oranında retina dekolmanı bildirilmektedir (28). Eğer gebelik sonlandırılmazsa tek taraflı görme kaybına neden olabilir.

Beyindeki lezyonlar tam amaroza varabilen görme bozukluklarına neden olabilmektedir. Görme bozuklukları preeklampside görülmesine karşılık körlük çok nadirdir.

3. Karaciğer: İki tip lezyon tarif edilmiştir: Birincisi periportal hemoraji, ikincisi ise iskemi ve infarktüstür. Ayrıca subendotelial fibrin birikimi, böbrekteki gibi endotelial hasarın temel neden olabileceğini düşündürmektedir. Çoğunlukla karaciğer hasarı çok yüksek enzim düzeyleri ve trombositopeni ile beraberdir. Preeklampside karaciğer tutulumu tablonun ağırlığının göstergesidir. Subkapsüler hematom ve karaciğer rüptürü görülebilir; rüptür %30 mortaldır.

Hepatik tutulumu olan preeklampsiklerde komplikasyon sıklığı da artmaktadır; plasenta dekolmanı %20, akut böbrek yetmezliği %8 ve pulmoner ödem insidansı %5'e yükselir.

4. Böbrek: Preeklampside ve eklampside böbreklerde görülen morfolojik değişiklikler diğer hipertansiyon ve böbrek hastalıklarından farklıdır. Preeklampsinin en karakteristik lezyonu "glomerüler kapiller endoteliozis"tir. Bu, glomerül kapiller endotelinin şişmesi olup, glomerüler perfüzyon ve filtrasyon oranlarının azalmasına yol açar. Glomerüllerde fibrin yıkım ürünleri, anti-immünglobülin, IgM, IgG ve kompleman gibi kan ürünlerinin biriktiğini gösteren çalışmalar vardır (29).

Böbrek tübüllerinde, jukstaglomerüler aparatı ve arteriollerde patolojik değişiklikler meydana gelebilmekte ise de bunlar preeklampsiye özgü olmayıp diğer böbrek hastalıkları ve hipertansif değişikliklerde de görülebilir. Glomerüllerdeki değişiklikler, primiparların %70'inde, multiparların %14'ünde ortaya çıkmakta ve postpartum 5-10 hafta sonra kaybolmaktadır (30).

Glomerüler hasar sonucu permeabilite artar ve proteinüri görülür. Minimal hasarda sadece küçük molekülü proteinlerin kaçışı varken, hasar arttıkça normalde büyük molekülü proteinler de idrarda görülürler. Perinatal mortalite ve gelişme geriliği, proteinürinin ağırlığı ile artar (31). %5-13 oranında proteinüri olmaksızın da eklampşik konvülsiyonlar görülebilir.

Preeklampşik kadınlarda, renal plazma akımı ve glomerüler filtrasyon normal gebelere oranla oldukça azalmıştır. Ağır preeklampside ise bu daha ciddidir. Ancak üre ve kreatinin düzeylerindeki yükselme glomerüler filtrasyon hızı %50'nin altına düşmedikçe anormal sınırlarda görülmez. Tübüler sekresyonla atılan ürik asit, glomerüler filtrasyon hızı bozulmadan retansiyonuna bağlı olarak yükselmeye başlar. Bu da preeklampsinin önceden tahmininde kullanılabilir. Ayrıca preeklampşik gebelerde, hem kalsiyum hem de sodyum atılımı azalmış ve bunların tubuler reabsorbsiyonları artmıştır.

Sibai, HELLP Sendromu gelişen hastaların %7'sinde akut renal yetmezlik geliştiğini, bu hastaların %50'sinde dekolman ve postpartum hemoraji görüldüğünü bildirmiştir (32). Burada akut böbrek yetmezliği kan kaybı sonucu oluşan tubuler nekrozdan kaynaklanmaktadır. Nadir de olsa akut kortikal nekroz gelişebilmekte ve bu geri dönüşümsüz olmaktadır.

5. Kardiovasküler Sistem: Preeklampşik gebelerde hipovolemi, hipertansiyon ve artmış sistemik vasküler direnç vardır. Normal sol ventrikül dolma basıncı ve hiperdinamik ventriküler fonksiyon bulunur. Normal gebelikte görülen %50'ye varan kan hacmi artışı bu hasta grubunda olmamaktadır. Plazma hacmi normal gebelerden %9 azdır. Ağır preeklampside bu oran %30-40'a ulaşır.

Preeklampitik gebelerin azalmış intravasküler kompartmanları, vazospazm nedeni ile dışarıdan verilen sıvı ile doldurulamaz. Bunların sonucunda preeklampitik gebeler aşırı sıvı yüklenmesi ve ani kan kaybına ileri derecede duyarlıdırlar (33).

6- Hematopoetik Sistem: Trombositopeni, bazı pıhtılaşma faktörlerinin miktarında azalma ve hemoliz preeklampside en sık görülen hematolojik patolojilerdir.

Trombositopeni en sık görülen hematopoetik patoloji olup %15-20'sinde $150.000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır. Neden olarak endotel yaralanması ve immünolojik faktörlerden bahsedilmektedir. Trombosit sayısı düştükçe maternal ve fetal mortalite ve morbidite artar.

Hemolitik anemi preeklampitik hastaların %5'inde tek başına veya dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gelişenlerin %5'inde görülür.

DIC'de koagülasyon sisteminin aktivasyonu sonucu, intravasküler fibrinojen gibi prokoagülanlar azalır; fibrin yıkam ürünleri artar. Mikrotrombüslerin oluşması sonucu end organ hasarları meydana gelir. Preeklampside DIC oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Pritchard ve arkadaşları vazospazma bağlı endotel hasarını sorumlu tutmaktadır (34). Aynı şekilde vasküler endotelin bazal membranında bulunan glikoprotein yapısındaki fibronektinin de preeklampside artması bu düşünceyi desteklemektedir.

Preeklampside Antitrombin III seviyeleri diğer hastalara göre daha düşüktür. Biyoaktif faktör VIII'in (von Willebrand faktör), faktör VIII aktivitesine olan oranı preeklamptiklerde azalır.

Preeklamptiklerde azalmış plazma volümüne bağlı olarak rölatif hemokonsantrasyon ile hematokrit değerleri yükselir. Kanın viskozitesinde artış olur. Bu da endotel hasarını, eritrosit fragilitasını ve koagülasyonu artırabilir. Vazospazm ve endotel hasarından kaynaklanan travma sonucu mikroanjiopatik hemolitik anemi gelişir. Eritrosit morfolojisi bozulur, şistositler ve ekinositler görülür.

Ayrıca preeklampside tromboksan sentezi bozulmuş ve trombositlerde intrasellüler serbest kalsiyum düzeyleri artmıştır. Trombosit agregasyonu bozulmuştur.

7. Endokrin Sistem: Normal gebelik süresince renin, anjiotensin II ve aldosteron seviyeleri artarken, preeklamptiklerde bu seviyeler düşüktür. Preeklampside PGI_2 'nin sentezindeki eksikliğe bağlı olarak sistemin bozulması, plazma reninini yükseltir iken, AII'ye vazokonstriktör yanıtı sebep olur. Uterin kan akımı azalır ve bir kısır döngü meydana gelir (35).

Preeklamptiklerde volüm azalmasına rağmen atrial natriüretik peptidin (ANP) yükselme sebebi bilinmemektedir.

Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS)'ın metabolik klirens oranının, plasental kan akımının yeterliliğini yansıttığı düşünülmektedir. Klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce DHEAS'nin metabolik klirens oranı düşmektedir (36) DHEAS, hPL ve estriol muhtemelen plasental iskemi ve yetersizliğe bağlı düşmektedir. Human koryonik gonadotropin (hCG) düzeyleri ise azalan estriol düzeylerini kompanse edebilmek için artmaktadır (37).

8. Plasenta: Normal gebelikte trofoblastların invazyonu ile spiral arterler dilate olur ve direnci düşük damarlara dönüşürler. Trofoblastların 1. invazyonu 10-16. haftalar arasında desidual segmentte; 2. invazyonu 16-22. haftalar arasında myometrial segmentte olur. Preeklampside myometriumda ikincil trofoblastik invazyon gerçekleşmemiştir. Tipik histopatolojik bulgusu "akut ateros"dur. Burada spiral arter duvarında hasar vardır ve fibrin, trombosit ve lipofajlar tarafından okluze olmuşlardır. Bu bulgu preeklampside karakteristiktir ama spesifik değildir.

Spiral arterlerin kas tabakası erodike edilemediği için uteroplazental kan akımı düşer. Endotelial hasar ile plazma sızması ve myointimal hücrelerin proliferasyonu ve medial nekroz ile plasental infarkt alanları gelişir. Trofoblastik invazyonun neden yetersiz olduğu konusu açık değildir. Preeklampside adezyon moleküllerinin yetersiz olduğu saptanmış ancak nedeni belirlenememiştir.

Sonuç olarak fetoplasental iskemi, endotel hasarı ve fetal hipoksi meydana gelir. Uteroplasental perfüzyonu; spiral arterlerin çapının ölçümü, DHEAS klirensi ve Doppler velosimetri ölçümleri ile değerlendirmek mümkündür (6).

Tanı:

1. Erken Tanı, Prediktif Testler:

Uzun yıllardır obstetrikte problem oluşturan preeklampsisi konusu halen popüleritesini korumaktadır. Hangi gebenin 20. gebelik haftasından sonra preeklampsiyi alacağını kesin olarak bilemiyoruz. Ama bir takım risk faktörlerinin olduğunu ve bazı prediktif testlerin varlığını biliyoruz. Tüm risk faktörlerini konu başında özetlemiştik. Bazı prediktif testlere göz atacak olursak bunlardan Roll-Over testi ve anjiyotensin infüzyon testi kullanılabılır olanlardır. Diğerlerinden vazopressin infüzyonu, katekolamin infüzyonu, izometrik egzersiz testi, Flicker füzyon testi ve soğuk basınç testi gibi vazokonstriksiyon esasına dayalı testler hem kullanımlarının zor olması, hem sonuçların değişken olması, hem de güvenilirliklerinin fazla olmaması sebebiyle terkedilmişlerdir.

Erken tanı için kullanılan Roll-Over testi yan yatar pozisyondan supin pozisyona geçildiğinde 5 dakikada 20 mmHg'nın üzerinde diastolik kan basıncı artışı esasına dayanır. Dakikada 8 ng/kg'lık anjiyotensinden daha düşük dozda anjiyotensin infüzyonu ile diastolik kan basıncında 20 mmHg'den fazla artış olması ise bu testin pozitif olduğunu gösterir.

İkinci trimesterde ortalama 90 mmHg'nın üzerinde arteriyel kan basıncı saptanması ve uterin arterlerin Doppler ultrason ile değerlendirilerek diastolik çentik, artmış S/D oranı, PI, RI ve birden büyük her iki uterin arterde S/D oranlarının gösterilmesi kullanılan diğer erken tanı yöntemlerindendir (38).

Hipertürisemi daha geç dönemde ortaya çıkan bir bulgu olduğundan erken tanı kriteri değildir (6).

Antifosfolipid antikorü (lupus antikoagülan) pozitif olan 34. gebelik haftasından önce preeklampsî gelişmiş kadınlarda bir sonraki gebeliklerde preeklampsî gelişme riski yüksek bulunmuştur (7).

Maternal serum AFP ve hCG düzeyleri, endotel hasarını gösteren fibronektin düzeyleri, üriner albümin ve kalsiyum düzeyleri ve trombosit kalsiyum metabolizmasının değerlendirilmesi ,araştırılmış biokimyasal yöntemlerdir (39,40).

2. Klinik Tanı:

Belirtiler: İlk belirtiler çoğu kez hızlı kilo alımı ve şişkinlik hissidir. Ödem preeklampside prognostik bir kriter olmasa da, hastanın haftada 900 gr. ya da ayda 1800 gr'dan fazla kilo alması söz konusu ise preeklampsinin gelişmekte olduğundan şüphe edilmelidir. Tansiyon yüksekliği ve proteinüri ile preeklampsî tanısı konulduktan sonra hastanın özellikle baş ağrısı, epigastrik ağrı, görme bozukluğu, bulantı-kusma, sağ üst kadrarı ağrısı ve bilinç halinde değişiklik gibi durumlar açısından analizi gerekir. Ağır preeklampside çok yüksek tansiyon arteriyel değerleri olmayabilir. Bu yüzden son trimestirde bu sayılan belirtilere dikkat edilmesi gerekir (7).

Epigastrik ağrı ve sağ üst kadrarı ağrısı karaciğer kapsülünün gerilmesine bağlıdır, hepatik bir patolojiyi gösterir; konvülsiyonların habercisi olabilir. Bu durumda HELLP sendromuna gidiş her zaman hatırlanmalıdır.

Laboratuvar Bulguları: Dekker ve Sibai'nin preeklampsinin erken tanısı için önerdiği testler mevcuttur (41). Bunlardan antenatal takipte önemli olanlar:

- 1- Kan basıncında artış
- 2- İkinci trimestirde ortalama arteriyel kan basıncının artması
- 3- Dipstick yöntemi ile proteinürinin gözlenmesi
- 4- Aşırı ağırlık artışı ve ödemdir.

Bunun yanında hematolojik testler ve biokimyasal markerlar da önemlidir. Örneğin hemoglobin ve hematokrit değerleri hemokonsantrasyonun belirlenmesi

açısından değerlidir ve mutlaka rutin olarak bakılırlar. Serum aspartat aminotransferaz (AST=SGOT), laktat dehidrogenaz (LDH) ve trombosit sayımı ise mikroanjiopatik hemoliz, hepatik nekroz ve koagülopatinin belirlenmesi için gereklidir. Tüm hematolojik testler ve biokimyasal markerları sıralayacak olursak:

- 1- Plazma volümü, hemoglobin konsantrasyonu, hematokrit. Preeklampside ortalama plazma volümü azalsa da bunu hesaplayan yöntemler güvenilir olmadığı gibi bu testi uygulamak ratik de değildir.
- 2- Trombosit sayımı ve trombosit volümü. Trombositopeni özellikle HELLP Sendromunun en önemli kriteridir. Preeklamptik gebelerin %20'sinde trombositopeni saptanmış olup, ağır preeklampsisi ve eklampside %50 oranında gözlenmiştir.
- 3- Antitrombin III düzeyi (azalma plasental infarktlar ve kötü fetal prognoz ile ilişkili bulunmuştur).
- 4- Tromboglobülin, trombosit faktör IV
- 5- Protein C
- 6- Plazminojen aktivatör inhibitörü – I
- 7- Plazma faktör VIII ile ilişkili antijen aktivitesi (artış IUGG ile ilişkili bulunmuştur.)
- 8- Faktör VIII ile ilişkili antijenin, koagülasyon faktör VIII'e oranı
- 9- Fibronektin
- 10-Endotelin
- 11-Endoksin
- 12-ANP (atrial natriüretik peptit)
- 13-Serum demir konsantrasyonu
- 14-Serum ürik asit konsantrasyonu
- 15-Serum AFP düzeyi

16-Serumda plasental proteinlerin düzeyi (β -hCG, hPL, SPI, PAPP-A)

17-DHEA-S klirensi

18-Trombosit anjiotensin – II reseptörleri

19-Arginin vazopressine, trombosit kalsiyum cevabı

20-Çeşitli enzimler (sistolik aminopeptidaz, deoksitidilat deaminaz)

21-Üriner kalsiyum atılımı (hipokalsiüri)

22-Üriner tubuler enzim atılımı

23-Üriner prostasiklin metabolitlerinin atılımı

Tedavi:

Preeklampsinin kesin olan tek tedavisi doğumdur. Ancak hastalığın klinik seyri, hangi gebelik haftasında görüldüğü, dolayısı ile fetal matürasyon ve serviksin durumu tek tek gözönüne alınmalıdır. Buna göre hangi kriterlere sahip hastalara nasıl yaklaşımda bulunacağı iyi değerlendirilmelidir. Eğer preeklampsiyi hafif ve ağır preeklampsi olarak ayırırsak tedavi yaklaşımımız da daha kolay olacaktır.

Hafif Preeklampside Yaklaşım: Amaç, kontrol altındaki gebenin terme kadar izlenmesidir. Gebeliğin yönetiminde etkili faktörler; gebelik yaşı, anne ve fetusun sağlık durumunun değerlendirilmesi, ağır formun dışlanması ve doğumun zamanlamasıdır. Bu nedenle öncelikle tüm rutin tetkiklerin ve fetomaternal değerlendirmenin yapılabilmesi için hastanın hospitalize edilmesi gerekir. Normal günlük aktivite fazla kısıtlanmaz. Katı tuz kısıtlanması ve ciddi bir diete gerek yoktur. Diastolik kan basıncı 100 mmHg'yi aşmadıkça antihipertansif tedaviye başlanmaz. Gerekirse metil-dopa kullanılır.

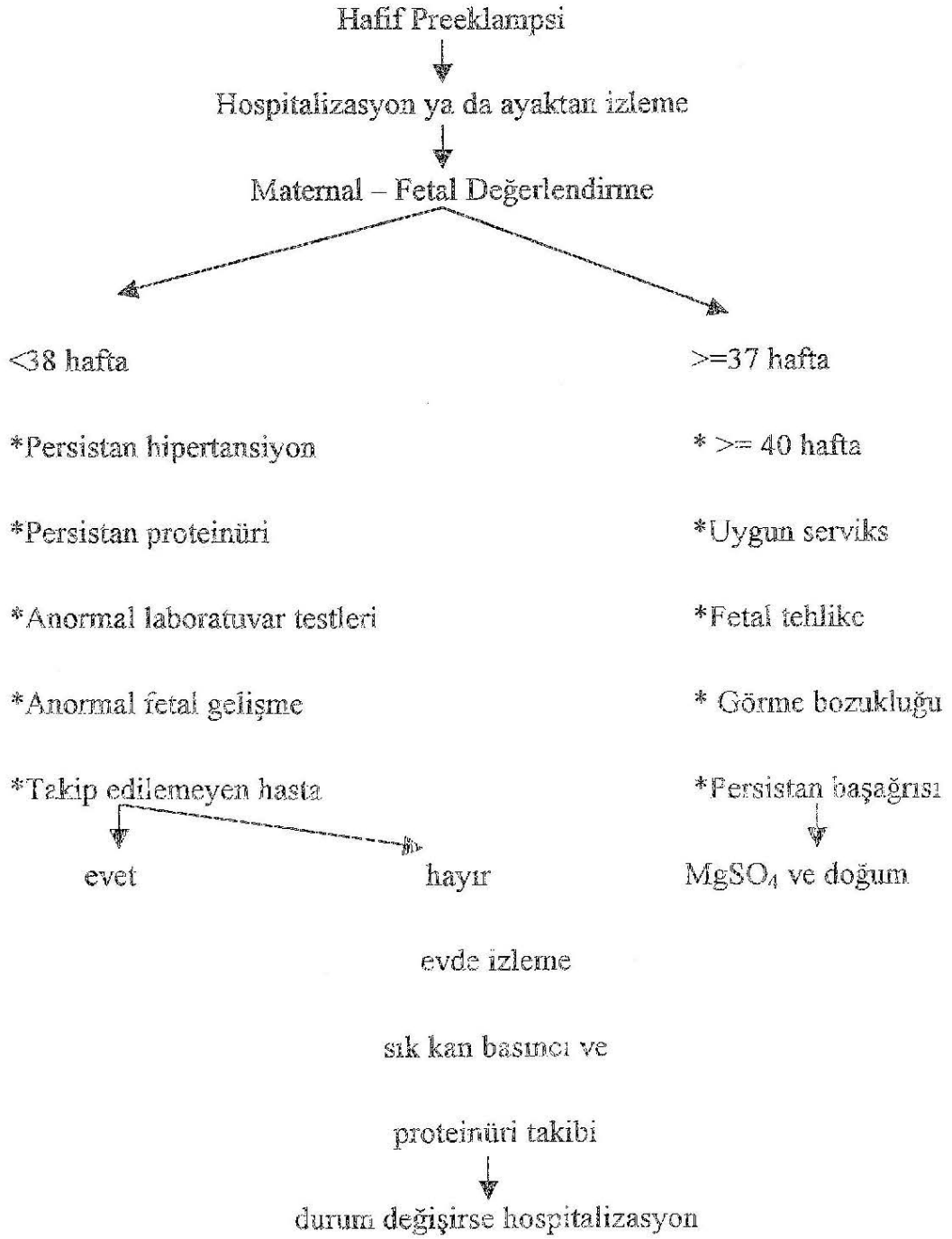
Hafif preeklampitik hastalarda plasenta dekolmanı ve konvülsiyon riski az miktarda artmıştır.

Hastalarda kan basıncı düşer, proteinüri kaybolur ve fetal parametrelerde risk gözlenmez ise hospitalizasyona son verilir. Ancak hasta özellikle baş ağrısı,

epigastrik ağrı ve görme bozukluğu açısından uyarılmalıdır. Kan basıncı yükselmelerinde ve proteinüri saptandığında hasta tekrar hospitalize edilmelidir. Terme ulaşan bebek uygun servikal Bishop skoru varsa doğurtulmalıdır.

Tablo III: Hafif Preeklampside Maternal Fetal Değerlendirme

Maternal
Gün boyunca 4 saatte bir kan basıncı ölçümü
Fasial ya da abdominal ödem oluşması
Günlük tartılma
Görme bulanıklığı
Persistan oksipital ve frontal baş ağrısı
Sağ üst kadranda ya da epigastrik ağrı
Günlük dipstick ile proteinüri tespiti
Haftada 2 kez hematokrit ve platelet ölçümü
Haftada 1 veya 2 kez karaciğer fonksiyon testleri
Fetal
Günlük fetal hareketler
Haftada 2 kez non stres test (NST)
Nonreaktif NST var ise Biofizik profil (BFP)
Her 3-4 haftada ultrason kontrolü



Şekil 1: İzlem şeması

Tablo IV: Preeklampside Önerilen İlaçlar

Tedavi Amacı: Diastolik kan basıncını 80-90 mmHg'de tutmak
İlk Seçilecek İlaç:
* Metildopa (500 mg 2-4 tb/gün)
İkinci Tercih İlaçlar:
* Labetolol
* Pindolol
* Oxprenolol
* Nifedipin
Üçüncü Tercih İlaçlar:
* Klonidin+Hidralazin
* Metoprolol+Hidralazin
* Klonidin
* Metildopa+ikinci tercihlerden biri veya hidralazin
Özel Endikasyonlarda:
* Diüretikler (renal veya kardiyak hastalıklar)
Kontraendike olmaları:
* Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri
* Anjiyotensin II reseptör antagonistleri

Ağır Preeklampside Yaklaşım: Ağır preeklampsisi fetus ve anne sağlığı için önemli bir problemdir. Anne açısından tek uygun tedavi doğum olmasına rağmen aynı şey prematüre bir bebek için geçerli olmayabilir. Bu nedenle gebelik haftasına göre ayırım yapılabilir.

28. hafta öncesi ağır preeklampsisi nadir gelişir ancak olur ise maternal risk oldukça yüksektir. Bu dönemde beklemek anneyi daha da riske sokar. 24. haftadan önce ağır preeklampsisi gelişirse hemen doğum gerçekleştirilmelidir.

28-32. hafta arası bir grup beklemeden yana olsa da bir grup iki hafta içinde doğumu önermektedir.

32-35. hafta arası fetüsün akciğer matürasyonu kortikosteroidler ile sağlanarak doğum gerçekleştirilmelidir. 34. hafta altındaki gebeliklerde, bekleme ve gebeliğin devamı, anne hayatını tehlikeye soktuğu gibi, perinatal mortalite ve morbidite açısından fayda sağlamamaktadır.

Haftası ne olursa olsun ciddi maternal komplikasyonlar söz konusu ise fetüsün durumuna bakılmaksızın doğum gerçekleştirilmelidir.

Preeklampside Doğum Endikasyonları

Tablo V: Preeklampside Doğum Endikasyonları

Maternal Endikasyonlar:
1- Ciddi seviyelere doğru persistan kan basıncı yükselmesi
2- Persistan serebral semptomların ortaya çıkması
3- Persistan epigastrik ağrı
4- Progresif trombositopeni
5- Hemolizle beraber anormal karaciğer enzimleri
6- Doğumun başlaması, membranların rüptürü veya kanama
Fetal Endikasyonlar:
1- Ultrasonografide ciddi gelişme geriliği
2- Nonreaktif NST ve anormal BFP
3- Oligohidroamnios gelişmesi
4- 38-40. Gestasyon haftasında olmak

Ciddi preeklampside tedavinin amacı konvülsiyon gelişimini engellemek, maternal kan basıncını normal sınırlarda tutmak ve doğumun sağlıklı bir şekilde gerçekleşmesini sağlamaktır. Antihipertansif tedavi diastolik kan basıncı 110

mmHg üzerinde ise verilir. Amaç diastolik kan basıncını 90-100 mmHg arasında tutmaktır.

Ancak:

- 1- İlaçlara karşı bireysel farklılıklar mevcuttur. Bunlar tansiyon arteriyeli kesin, tam ve düzenli olarak düşürmezler.
- 2- Kan basıncını hızlıca düşürmek fetal distrese yol açabilir (özellikle IUGG ve anormal fetal kalp trasesi durumlarında)
- 3- Epidural anestezi kan basıncını %15 düşürür.
- 4- Kronik renal yetersizlikli hipertansiyonda kan basıncını kontrol etmek kısmen volüm ekspansiyonuna bağlı olarak daha zordur.
- 5- Uzamış bilinç bulanıklığı, papilla ödemi, lateralizasyon bulguları, MgSO₄'e rağmen krizler ya da doğumdan 48 saat sonra dahi görülen krizlerde intrakranial kanama açısından BBT yapılmalıdır.

Tablo VI: Preeklampside kullanılan antihipertansiflerin dozaj, etkinin başlama zamanı, etki süresi ve yan etkiler açısından değerlendirmesi

İLAC	DOZ	ETKİ BAŞL.	ETKİ SÜR.	YAN ETKİLER
PARENTERAL				
HİDRALAZİN	5-10mg İV 20dk	10-20 dk	3-6 saat	Taşikardi, baş ağrısı, flashing angina agrevasyonu
LABETOLOL	20-80mg İV 10dk	5-10 dk	3-6 saat	Skalp sızlaması, kusma, kalp bloğu
SODYUM NİTROPRUSİD	0,25-10ug/kg/dk İV	hemen	1-2 dakika	Bulantı, kusma, kas seğirmesi Tiosiyanat ve siyanit intoksik.
NİTROGLİSERİN	5-100 ug/dk İV	2-5 dk	3-5 dakika	Baş ağrısı, methemoglobinemi
NİKARDİPİN	5-15mg/saat İV	5-10 dk	1-4 saat	Taşikardi, baş ağrısı, flebit
ORAL				
NİFEDİPİN	10mg PO 30dk	10-15 dk	4-5 saat	Baş ağrısı, taşikardi, MgSO ₄ ile sinerjistik etki
KLONİDİN	0,2mg PO sonra	30 dk	6-8 saat	Sersemlik, bradikardi,
				Ortostatik hipotansiyon ani kesilmeyi takiben rebound hipertansiyon

Postpartum dönemde olan hipertansiyon durumlarında ilaç kullanma endikasyonları; ciddi hipertansiyonun devam etmesi, semptomların olması ve diastolik kan basıncının 100mmHg üzerinde olup end-organ hasarı bulunmasıdır. Kullanılan ilaçlar; metildopa, nifedipin ve timolol'dur.

Hipertansiyona bağlı gelişebilecek konvülsiyonları önlemek veya oluşmuş ise tedavi etmek amacıyla kullanılan ilaç "magnesium sülfat"tır.

MAGNESIUM SÜLFAT TEDAVİSİ

Ağır preeklampitik olgularda baş ağrısı, özellikle retro-orbital ağrı, görme bozuklukları, karaciğer bölgesinde ağrı, şuur bulanıklığı, kan basıncında ani veya kontrol edilemeyen yükselme olması gibi durumlar konvülsiyonların habercisi ya da ön belirtisi kabul edilerek konvülsiyon profilaksisi yapılmalıdır. Bu amaçla, parenteral magnesium sülfat ($MgSO_4$) kullanılır. Magnesium sülfat kullanımında iki temel yöntem vardır. Prichard 2-4 gr IV yükleme dozu sonrası 10 gr İM verilmesini önermiştir. İlk doz renal fonksiyon hakkında bilgi olmadan güvenle verilebilir. Ardından 2 saatte bir 5 gr İM verilmesi gerekmektedir. Fakat tekrarlayan dozlar oligürik hastalarda güvenli olmaz (42). İntramüsküler uygulama ağırlı olduğu için intravenöz uygulama önerilmiş ve yaygın kabul görmüştür. 2-4 gr IV yükleme dozunu takiben saatlik 1-2 gr idame IV infüzyon ile uygulanır. Bazı hastalarda özellikle ilk saatler için 3 gr idame tedavi verilebileceği ve bunun kriz önlemede seçilmiş hasta grubunda gerekli olduğu Sibai tarafından söylenmiştir (43). Önerilen tedavi edici serum düzeyi 4.3-8.4 mg/dl'dir. $MgSO_4$ 'ün periferik nöromüsküler blok ve santral antikonvülzan etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Mg terapötik değerlerde endotel hücrelerinde prostasiklin yapımını arttırmakta ve kalsiyuma karşı antagonistik etki yapmaktadır. $MgSO_4$ nöromüsküler plakta asetilkolin salınımını etkileyerek terapötik etki yapar. Serum düzeyi 9 mg/dl nin üzerinde olduğunda, magnezyum toksisitesi riski vardır. Sıcaklık hissi, kas zayıflığı, somnolans hali, konuşma güçlüğü magnesium toksisitesinin erken semptomları olup, serum düzeyi 9-12 mg/dl olduğunda gözlenir. Serum Mg düzeyi 15-17 mg/dl olduğunda kas paralizi, solunum durması, 30-35 mg/dl de kalp durması gelişir. Bu sebeple

MgSO₄ tedavisi esnasında kan Mg düzeyi sıkı takip edilmelidir. Mg tedavisi esnasında, idrar miktarının 100 ml/4 saat den az olması, patella refleksinin kaybolması, solunum sayısının 12 nin altında olması durumunda toksisite düşünülerek tedaviye son verilmelidir. MgSO₄'ün antidotu kalsiyum glukonattır.

MgSO₄'ün Faydaları:

- 1- Vasküler yatakta vazodilatasyon
- 2- Uterin kan akımı artışı
- 3- Renal kan akımı artışı
- 4- Endotel üzerinden prostasiklin salınımında artış
- 5- Plazma renin aktivitesinde azalma
- 6- Anjiotensin konverting enzim seviyesinde azalma
- 7- Pressör ajanlara vasküler cevapta zayıflama
- 8- Bronkodilatasyon
- 9- Platelet agregasyonunda azalma

İstenmeyen Etkileri:

- 1- Uterin aktivitede azalma ve uzamış doğum eylemi
- 2- Fetal kalp hızı varyabilitesinde azalma
- 3- Doğumdan sonra artmış kan kaybı
- 4- Neonatal respiratuvar ve nöromusküler depresyon
- 5- Düşük APGAR skoru

Eklampsi Protokolü:

Eklampsi, gebeliğin yaşamı tehdit eden ciddi bir komplikasyonudur. Maternal ve fetal morbidite ve mortaliteyi en aza indirebilmek için acil tedaviyi gerektirir. Eklampsinin tedavisinde genel prensipler:

1-Maternal vital fonksiyonların desteklenmesi: Hasta karartılmış, gürültüden uzak bir odaya alınır.Oksijenasyon sağlanır, aspirasyon riski ve nöbet anında kendine zarar vermesini önleyecek tedbirler alınır.

2-Konvülsiyonların kontrol altına alınması ve tekrarının önlenmesinde en sık $MgSO_4$ kullanılır.100 ml, %5 DRL içine 6 gr $MgSO_4$ konarak 15-20dk içinde bolus şeklinde verilir. Doğum eylemi ve postpartum 12-24 saat boyunca 2gr/saat hızında verilir. Patellar refleks ve üriner output takibi şarttır.

3-Hipertansiyonun kontrol altında tutulması: Bu amaçla ağır preeklampside kullanılan ilaçlar kullanılır. Oral nifedipin, parenteral olarak; labetalol, sodyum nitroprusid ve hidralazin kullanılabilir.

4-Maternal hipoksemi ve/veya asidemini düzeltilmesi: Tekrarlayan konvülsiyonlar, aspirasyon, kullanılan antikonvülsif ilaçların solunum depresyonu yapıcı etkisiyle, maternal hipoksemi ve/veya asidemi gelişebilir. Özellikle myokard üzerine depresif etkiye sahip anestezi ilaçların kullanımından önce, maternal hipoksemi ve/veya asidemini düzeltilmesi gereklidir.

5-İndüksiyon ve doğum, maternal stabilizasyonu takiben 4 saat içinde başlatılmalıdır.

Myasteria Gravis gibi $MgSO_4$ 'ün kontrendike olduğu durumlarda fenitoin seçilecek ilaçtır.

Genel görüş eğer fetus 24-34. hafta arasında ise kortikosteroidlerin kullanılmasından yanadır. Çünkü yenidoğandaki iyi taraflarını bir kenara bırakacak olursak kortikosteroidlerin preeklampitik anneye de faydaları vardır. Bunlar:

- Antepartum platelet seviyesini stabilize eder veya artırır.
- LDH seviyesini stabilize eder veya düşürür.
- AST ve ALT seviyelerini stabilize eder veya düşürür.

Bu nedenlerle antepatum kortikosteroid kullanımı:

- 1- Çok preterm fetüslerde doğumu geciktirir.
- 2- Anneye kan ve kan ürünlerinin transfüzyon ihtiyacını azaltır.
- 3- Maternal ve perinatal mortalite ve morbiditeyi düşürür. Anne ve bebeğin tersiyer bakım ünitesine transferini kolaylaştırır.

Prognoz:

Ağır preeklampsi veya gebeliğin erken dönemlerinde preeklampsi gelişmiş olgularda bir sonraki gebelikte preeklampsi gelişme riski yüksektir. Mississippi Üniversitesi'ndeki bir çalışmaya göre bu oran %42-43 bulunmuştur (44). HELLP Sendromunda rekürrens %19-27 olarak verilmiştir. Eğer klinik tablo 32. gebelik haftasından önce ortaya çıkmış ise tekrar riski %61 kadar yüksek bulunmuştur.

Doğumdan 6 hafta sonra hipertansiyonun sürmesi kronik hipertansiyon lehine bir bulgu olup, sonraki gebeliklerde preeklampsi ile komplike olma riskini artırır (7).

Hipoksik veya asidotik olmayan bebeklerin yenidoğan prognozu iyidir. Ancak preterm doğuma bağlı olan risk artmaktadır (6).

HEMOSTAZ

Hemostaz organizmada kanama ve pıhtılaşma dengesini normal sınırlarda sürdüren olaylar dizisidir ve hemostazda;

- 1) Damar
- 2) Trombosit
- 3) Plazma faktörleri rol oynar

Bir damar travmaya uğradığı zaman, ilk gözlenen olay, açığa çıkan endotel altı dokuya trombositlerin yapışmasıdır(adezyon).

Trombositlerin yüzey membranına çeşitli pıhtılaşma faktörleri adsorbe edilmiştir. Reseptör görevi yapan glikoproteinler ve trombosit faktör 3 (TF-3) aktivitesini sağlayan fosfolipidler membranda yer alır.

Endotel altı dokunun trombositlerle reaksiyona giren en önemli komponenti kollajendir. Trombosit plazma membranındaki glikoprotein Ia-IIa trombositlerin kollogene yapışmasını sağlar.

Normal adezyon işlevi için von Willebrand faktörü multimerlerine gereksinim vardır. Endotel altı dokuya adsorbe edilmiş olan bu multimerler, trombosit membranındaki reseptörleriyle (glikoprotein Ib) bağlanarak adezyonun sağlanmasında yardımcı olurlar. Trombositler kollajene adezyondan sonra granüllerindeki maddeleri dışarı verirler (release). Yoğun granüllerden çıkan ADP güçlü bir agregan ajandır. ADP hasar bölgesinden geçen trombositleri, membranlarındaki reseptörlerini (glikoprotein IIb – IIIa) açığa çıkarmak suretiyle, plasmadaki fibrinojeni bağlamalarına elverişli kılar. Fibrinojen köprüleriyle birleşen trombositler, damardaki gediği kapatmak üzere bir küme oluştururlar. Ayrıca, trombositlerde sentez edilen tromboksan A₂, agregasyon ve “release” yapıcı etkileriyle, trombosit kümelerinin büyümesini hızlandırır. Diğer taraftan, pıhtılaşma reaksiyonlarının aktivasyonu sonucu meydana gelen bir ara ürün olan trombin de trombositlerden release olayında çok güçlü bir uyarıcıdır. Trombosit kümesinin

büyümesine yardım ettiği gibi, başlangıçta reversibl olarak agregе olmuş trombositlerin teşkil ettiği hemostaz tıkaçını pekiştirir ve irreversibl olarak kümelenmiş trombositlerin yaptığı bir kütleye dönüştürür. Hemen sonra, meydana gelen fibrin tarafından ağ gibi sarılan hemostaz tıkaçı daha da sağlam duruma getirilir.

Prostaglandin sentezi:

Trombositlerin endotel altı kollajen dokuya adezyonu bir taraftan release reaksiyonuna yol açarken, diğer taraftan trombosit fonksiyonlarında önemli rol oynayan prostaglandin sentezini başlatır. Trombin ve epinefrin gibi diğer release yapıcı ajanlar da aynı etkiye sahiptirler. Bunların trombosit membranındaki reseptörlerine bağlanması, membran lipazlarını (fosfolipaz A₂ ve C) aktive ederek membrandaki fosfolipidlerden araşidonik asidin serbestleşmesini sağlar. Siklo-oksijenaz, araşidonik asidi siklik endoperoksidlere (PGG₂, PGI₂) çevirir. Bunlardan, trombositlerde bulunan tromboksan sentetaz enzimiyle tromboksan A₂ oluşur. Labil bir madde olan tromboksan A₂ (yarı ömrü 30 saniye), çok güçlü olarak agregasyonu ve release'ı uyaran bir ajandır. Vazokonstriksiyon yapıcı etkiye sahiptir.

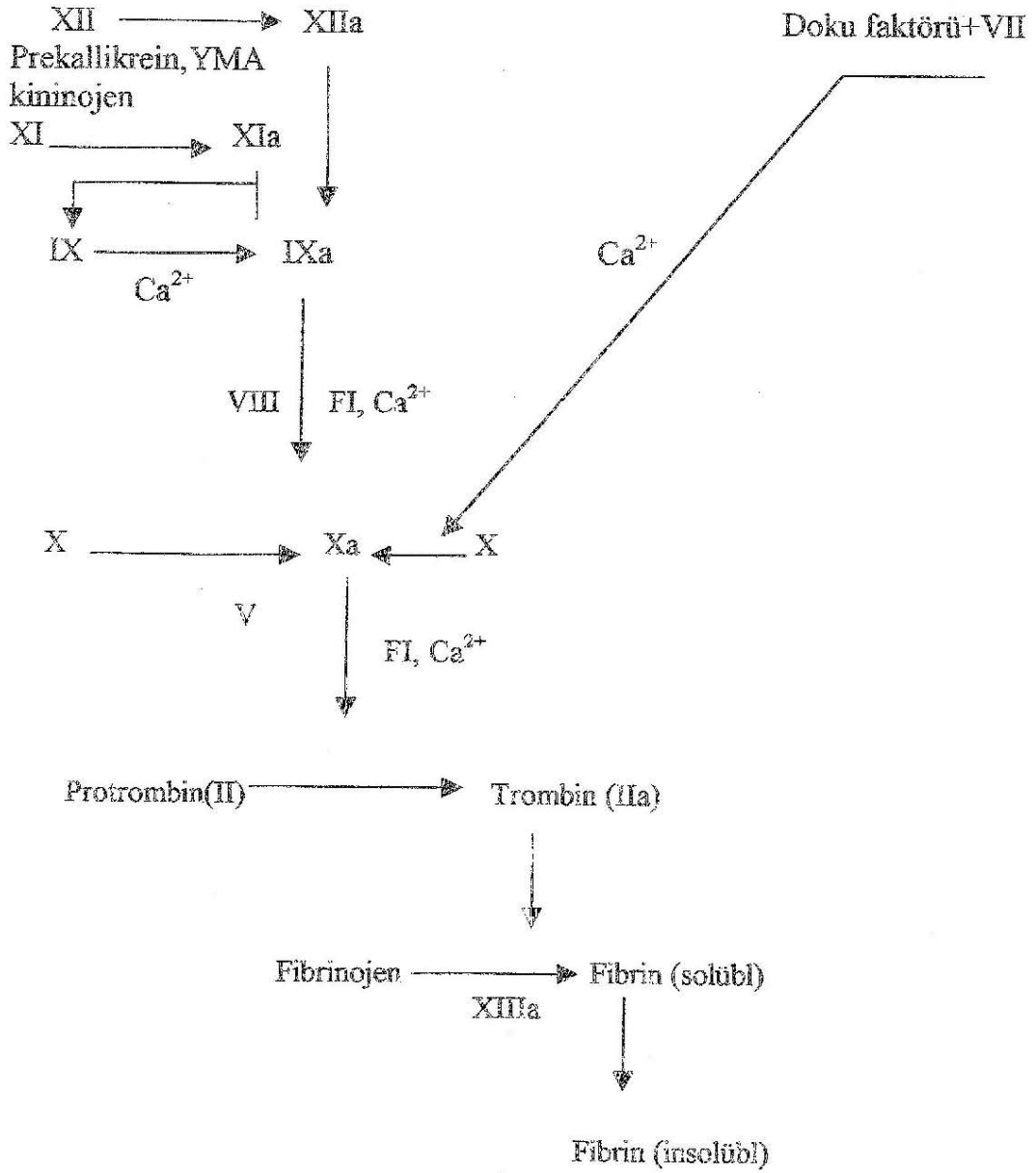
Damar endotel hücrelerindeki araşidonik asitten sentez edilen prostasiklin (PGI₂) ise, çok güçlü bir agregasyon ve release inhibitörüdür, vazodilatatör etkilidir. Prostasiklin, damar hasarıyla açığa çıkan endotel altı yüzeylere aşırı trombosit birikimini ve dolayısıyla tıkaçıcı trombüs oluşumunu önleyerek hemostazın denetiminde önemli rol oynar.

Pıhtılaşma mekanizması:

Pıhtılaşma olayında üç evre gözlenir: protrombini trombine dönüştürecek olan ara ürünün (protrombinaz) oluşumu, trombin oluşumu ve fibrin oluşumu. Protrombinaz oluşumu için faktör X'in aktive edilmesi gereklidir. Faktör X'un aktivasyonu, iki ayrı reaksiyon dizisi tarafından sağlanabilir. Bunlardan biri intrinsik diğeri ise ekstrinsik pıhtılaşma sistemidir. (Şekil 2).

İNTRİNSİK SİSTEM

EKSTRİNSİK SİSTEM



Şekil 2. Pıhtılaşma mekanizması

(FI: fosfolipid, a: aktive olmuş, YMA: yüksek molekül ağırlıklı)

İntrinsik pıhtılaşma sistemi:

Bu sistemde pıhtılaşma, dolaşan kanda mevcut olan intrinsik komponentlerle meydana gelir. Faktör XII'nin yabancı bir yüzeyle teması sonucu aktive olması intrinsik pıhtılaşmayı başlatır.

Damar lezyonuyla açığa çıkan endotel altı kollajen doku faktör XII'yi aktive etmek yeteneğindedir. Aktive faktör IX, faktör VIII:C ile birlikte faktör X'u aktive ederler. Bu reaksiyon agrege olmuş trombositlerin yüzeyinde cereyan eder. Faktörlerin trombosit membran fosfolipidlerine bağlanması kalsiyum iyonu köprüleriyle sağlanır. Faktör X'un aktive olduktan sonra, faktör V, kalsiyum iyonları ve trombosit fosfolipidleriyle, trombosit yüzeyinde oluşturduğu ara ürün "protrombinaz" adını alır.

Protrombinazın, protrombini proteolitik olarak parçalanmasıyla trombin oluşur. Güçlü bir proteolitik enzim olan trombin, fibrinojen molekülünden küçük peptidleri ayırarak fibrin monomerini oluşturur. Bu monomerler birleşerek fibrin polimerini (fibrin pıhtısı) meydana getirirler.

Trombin tarafından aktive edilen faktör XIII, kalsiyum iyonlarının aracılığıyla, fibrin polimerini mekanik yönden sağlam bir şekle dönüştürür. Trombinin diğer etkileri ise, faktör V ve VIII:C'yi aktive etmek, trombosit agregasyonunu ve release reaksiyonunu uyarmak, plasminojenin ve protein C'nin aktivasyonunu sağlamaktır.

Ekstrinsik pıhtılaşma sistemi:

Bu sistemde kanda bulunmayan (ekstrinsik) doku faktörü (faktör III) rol alır. Doku faktörü, faktör VII ve kalsiyum iyonu ile birlikte, faktör X'u direkt olarak aktive eder. Faktör X'un aktivasyonundan sonraki trombin ve fibrin oluşumu evreleri intrinsik sistemdekinin aynıdır. Bundan dolayı, bu evrelerdeki reaksiyon dizisi için "ortak yol" deyimini de kullanılır.

TARAYICI HEMOSTAZ TESTLERİ

Trombosit sayımı:

Trombositler elektronik partikül sayımı yapan cihazlarla veya kontrastfaz mikroskobu ile sayılır. Normal değerler $150.000-400.000/\text{mm}^3$ 'tür.

Kanama zamanı:

Primer hemostazi ölçen bir testtir. Kanama zamanı tayininde en yaygın "Ivy yöntemi" uygulanır. Bu test yapılırken kol tansiyon aletiyle 40 mmHg'lik bir basınç altında tutulur ve ön kolun ön yüzünde, damarsız bir alanda, 1 cm uzunluğunda ve 1 mm derinliğinde küçük bir kesik yapılır. Bu kesğin kenarında biriken kan yarım dakikada bir süzgeç kağıdıyla alınır. Normalde kanama zamanı Ivy yöntemiyle 9 dakikadan kısadır.

Uzamış kanama zamanı platelet anormallikleri, von Willebrand Faktör eksikliği, Ehlers-Danlos sendromu gibi vasküler problemlerden kaynaklanır. Plateletler hasarlı damarlarda adhezyon ve agregasyon ile görevlerini yapar. Platelet agregasyonundaki bir bozukluk uzamış kanama zamanına neden olur.

Pıhtılaşma zamanı:

Pıhtılaşma zamanı intrinsik pıhtılaşma sistemini ölçer. Bu test için Lee-White yöntemi uygulanır. Damara girildiği anda kronometre çalıştırılır ve 4 ml kan alınır, iki ayrı pıhtılaşma tüpüne 1 ml'lik miktarlarda konulur ve tüpler 37°C lik su banyosuna yerleştirilir. Tüplerden bir tanesi 30 saniyede bir eğilerek pıhtılaşmanın olup olmadığına bakılır. Diğerine ise hiç dokunulmaz. Hareket ettirilen tüpte pıhtılaşma olduktan sonra, duran tüpteki kan da eğilerek kontrol edilmeye başlanır ve pıhtılaşmanın süresi, pıhtılaşma zamanını gösterir. Normal değerler 4-10 dakikadır.

Protrombin zamanı (Quick zamanı):

Protrombin zamanı ekstrinsik pıhtılaşma sistemini ölçen bir testtir. Bu testte, hazırlanan trombositten fakir plasmanın, doku tromboplastini (fosfolipoprotein, faktör III) ve kalsiyum ilâvesinden sonra, pıhtılaşma süresi belirlenir. Normalde bu süre 12-14 saniyedir.

Parsiyel tromboplastin zamanı:

İntrinsik pıhtılaşma sistemini yansıtan bir testtir. Trombositten fakir plasmanın, fosfolipid (sefalin, parsiyel tromboplastin) ve kalsiyumla pıhtılaştırılması esasına dayanır. Faktör XII ve XI'in aktivasyonunu sağlamak için plasma pıhtılaştırılmadan önce kaolin kullanılırsa "aktive parsiyel tromboplastin zamanı" adını alır. Parsiyel tromboplastin zamanı 60-80 saniye, aktive şekli ise 30-40 saniyedir (45).

MATERYAL ve METOD

Çalışma Nisan 2002-Şubat 2003 tarihleri arasında Göztepe S.S.K. Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yapıldı.

Çalışmaya toplam 50 ağır preeklampatik gebe dahil edildi. ACOG kriterlerinden bir veya daha fazlasını taşıyanlar ağır preeklamsi olarak değerlendirildi. Özgeçmişinde trombosit hastalığı, aspirin ya da kanama zamanını uzatıcı ilaç kullanma öyküsü, karaciğer hastalığı olanlar, başlangıç kanama zamanı, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı uzun olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Magnesium sülfat tedavisine başlamadan önce kanama zamanı, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, platelet sayımı, magnesium seviyesi, biyokimyasal parametreler, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri tespit edildi. Bu değerler magnesium sülfat tedavisi başladıktan 4 saat sonra tekrarlandı.

Magnesium sülfat tedavisine başlama kriteri olarak TA: 160/110 mmHg ve üzeri olanlar, idrarda + + + ve üzeri proteinüri, transaminazların 40 IU/L üzeri olması, trombosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ ve daha düşük değerde olması, epigastrik ağrı, baş ağrısı, vizüel semptom olması göz önüne alındı. Magnesium sülfat 6 gr IV bolus olarak başlandı, 2 gr/s idame olarak devam edildi. Tedavi sırasında saatlik tansiyon, nabız, solunum sayısı, patella refleksi, idrar çıkışı takip edildi.

Kanama zamanı ölçümünde Ivy yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde üst kola tansiyon aleti takılır ve 40 mmHg basıncında tutulur. Alkolle ön kolda damarların görülmediği bir saha temizlenir. Deriye bir lansetle 2-3 mm derinlikte 2 delik açılır ve kronometre çalıştırılır. Kan her 30 sn de bir süzgeç kağıdının değişik bölgelerine emdirilir. Bu işlemi yaparken süzgeç kağıdı yaraya temas etmemelidir. Kanama durunca kronometre durdurularak geçen süre saptanır ve tansiyon aleti açılır. Her iki delinen yerde saptanan kanama zamanlarının ortalaması alınır. Normal değeri 1-7 dakikadır.

Çalışmaya pospartum bebeklerin kilo ve Apgar'ı dahil edildi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra normal dağılım gösteren niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki eş arasındaki farkın Student t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerde ise Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılmıştır ($p<0,05$). Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma Nisan 2002-Şubat 2003 tarihleri arasında Göztepe S.S.K. Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisinde toplam 50 olgu üzerinde yapılmıştır. Olgulardan tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere iki kez ölçüm alınmıştır. Olguların demografik özelliklere göre dağılımları Tablo VII'de görülmektedir.

Tablo VII: Demografik özelliklere göre dağılım

	Ortalama	Standart sapma
Yaş	28,08	5,26
SAT'a Göre Gebelik Hf.	34,73	3,47
Gravida	1,92	1,64
Parite	0,46	0,83

SAT: Son adet tarihi

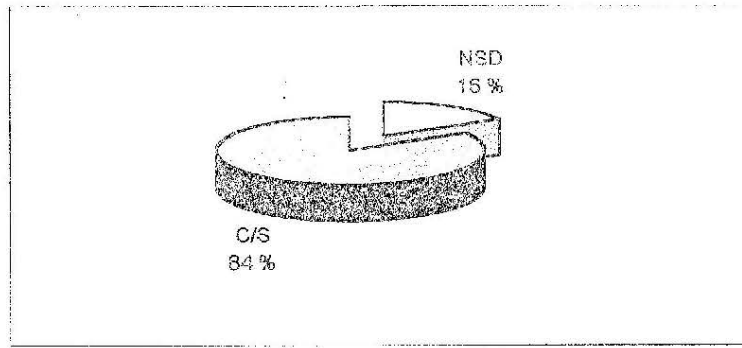
Çalışma toplam 50 ağır preeklampitik gebe üzerinde yapıldı. Çalışma grubunda ortalama maternal yaş $28,08 \pm 5,26$ (21-38 yaş arası), SAT'a göre ortalama gebelik haftası $34,73 \pm 3,47$ (27-40. gebelik haftası), ortalama gravida $1,92 \pm 1,64$ (1-7 arası), ortalama parite 0,46 (0-3 arası) idi.

Tablo VIII: Doğum şekillerine göre grupların dağılımı

Doğum şekli	N	%
NSD	8	16
C/S	42	84

NSD: Normal spontan doğum

C/S: Cesarean sectio



Şekil 3: Doğum şekline göre olguların dağılımı

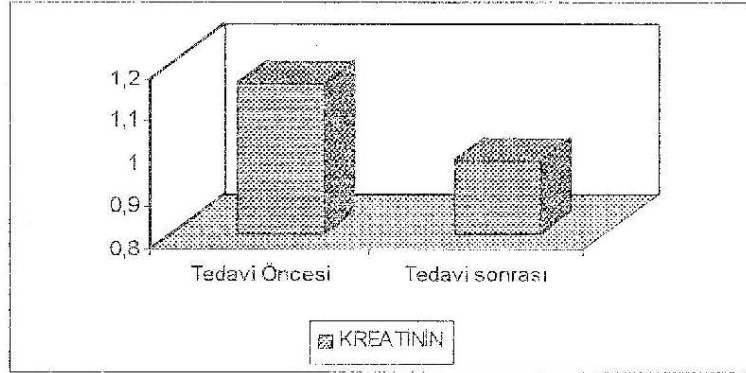
Preeklampatik hastaların % 84’de gebelik sectio ile sonlandırıldı. Yenidoğanların ortalama kilosu 2191,7 gr olup 1’ Apgar değerleri 3 olan %4,3 olgu, 6 olan % 52,2 olgu ve 8 olan % 43,5 olgu mevcuttu.

Tablo IX: Hemogram ve biyokimyasal parametrelere göre tedavi öncesi ile tedavi sonrasının karşılaştırması

	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	P
HB	11,27 ± 1,74	10,72 ± 1,95	0,091
HCT	34,63 ± 4,17	33,73 ± 5,02	0,296
PLT	197,5 ± 101,46	205,08 ± 100,86	0,520
AKŞ	97,38 ± 24,14	103,13 ± 15,68	0,306
ÜRE	32,63 ± 13,42	37,54 ± 15,19	0,056
SGOT	71,67 ± 124,81	55,92 ± 57,36	0,754
SGPT	75,54 ± 133,59	57,21 ± 64,84	0,132
ÜRİK ASİT	5,95 ± 1,54	5,61 ± 1,63	0,362
KREATİNİN	1,15 ± 0,28	0,97 ± 0,21	0,012*
LDH	688,92 ± 225,74	681,17 ± 420,30	0,063

* $p < 0,05$ anlamlı

Tedavi sonrası üre miktarı tedavi öncesine göre yükselme göstermiş olup anlamlılık sınırına yakın olmakla birlikte anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Kreatinin düzeyi tedavi sonrasına göre anlamlı derecede düşüş göstermiştir ($p<0,05$). Diğer biyokimyasal parametrelerin tedavi öncesine göre tedavi sonrası değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).



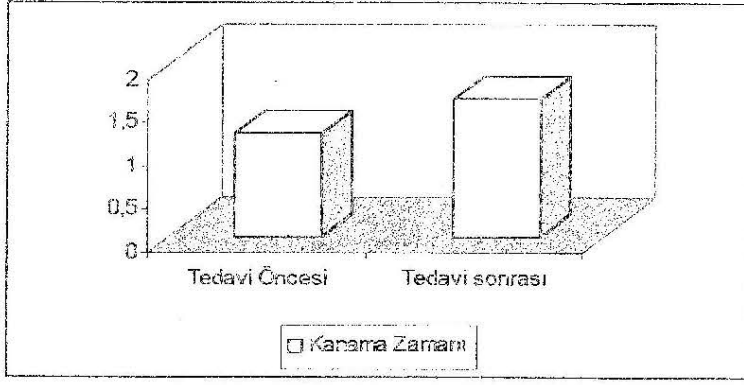
Şekil 4: Kreatinin seviyesine göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası dağılım

Tablo X: Kanama ve pıhtılaşma zamanına göre dağılım

	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	P
Kanama Zamanı	1,19 ± 0,40	1,60 ± 0,60	0,005**
Pıhtılaşma Zamanı	4,66 ± 0,86	4,77 ± 0,76	0,630

** $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

Tedavi sonrası kanama zamanı istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı derecede yükselme göstermiştir ($p<0,01$). Pıhtılaşma zamanı ise tedavi öncesine göre tedavi sonrası bir değişim göstermemiştir ($p>0,05$).



Şekil 5: Kanama zamanına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası dağılım

Tablo XI: Protrotrombin ve parsiyel tromboplastin zamanına göre dağılım

	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	p
Protrombin zamanı	10,17 ± 1,29	10,21 ± 1,23	0,858
Parsiyel tromboplastin zamanı	30,60 ± 16,76	29,09 ± 4,37	0,670

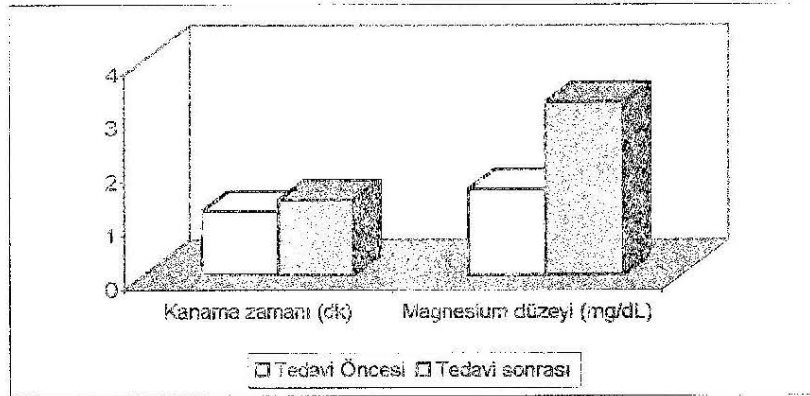
Protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanları tedavi öncesine göre tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermemişlerdir ($p>0,05$).

Tablo XII: Kanama zamanı, Mg düzeyi, platelet sayımı ve tansiyon arteriyel ölçümlerinin tedavi öncesi ve sonrası durumları

	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	P
Kanama zamanı (dk)	1,19 ± 0,40	1,60 ± 0,60	0,005**
Magnesium düzeyi (mg/dL)	1,4 ± 0,5	3,22 ± 0,63	0,001**
Platelet sayımı (10 ³ /mm ³)	197,5 ± 101,46	205,08 ± 100,86	0,520
Diastolik Tansiyon	104,6 ± 13,2	88,3 ± 7,6	0,001**
Sistolik Tansiyon	165,8 ± 16,4	137,9 ± 9,8	0,001**

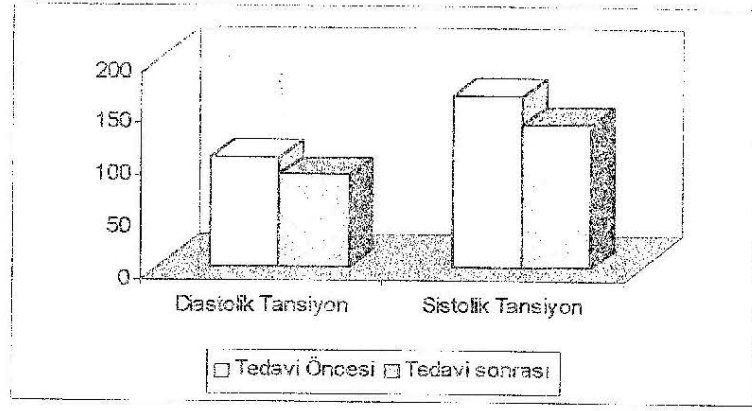
** p<0,01 ileri düzeyde anlamlı

Tedavi sonrası kanama zamanı ve magnesium düzeyleri istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı derecede yükselme göstermiştir (p<0,01). Tedavi öncesine göre tedavi sonrası platelet düzeyleri anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05).



Şekil 6: Kanama zamanı ve magnesium düzeylerinin dağılım grafiği

Sistolik ve diastolik tansiyon ölçümleri tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0,01).



Şekil 7: Tansiyon ölçümlerine göre dağılım grafiği

TARTIŞMA

Preeklampsia gebeliği komplike eden morbidite ve mortaliteyi hem anne hem fetus açısından arttıran en ciddi durumdur. Etyolojisi tam aydınlatılmamıştır. Patogenezinde en çok suçlanan durum endotelial hücre hasarıdır. Zeeman ve Dekker preeklampside trombosit disfonksiyonuna yol açan endotelial hasarın esas olduğunu ortaya koymaktadır (46). Prostasiklin (PGI_2) ve nitrikoksit (NO) yokluğunda, endotel hasarı ile ortaya çıkan trombosit aktivasyonu oluşmakta ve böylece spiral arterlerdeki endotel hasarı ile trombositlerin adezyonu ve agregasyonu meydana gelmektedir. Takiben tromboksan ve serotonin salgılanması ile trombosit agregasyonu hızlanmaktadır.

Ağır preeklampsia olgularında uteroplesental damarlardaki endotel hasarı maksimum düzeydedir. Bu damarlar endotel 5HT_1 reseptörlerinin (serotonejik reseptör) uyanılması ile açığa çıkan PGI_2 ve NO salgılanması özelliğine sahip değildir. Bu şartlarda salgılanan serotonin, damar düz kas hücrelerindeki 5HT_2 reseptörleri üzerine etki eder. Keza trombositlerden salgılanan serotoninler, aynı zamanda trombosit 5HT_2 reseptörleri üzerine etki ederek trombosit agregasyonunu hızlandırır. Nitekim ketanserin (5HT_2 serotonerjik reseptör blokeri) ile yapılan bir çalışmada preeklampsia, hipertansiyon ve trombosit agregasyonu engellenmiştir (47). Oluşan endotel hasarı trombositleri aktive eder ve trombositopeni meydana gelir. Ancak trombositopeni nadiren $100.000/\text{mm}^3$ 'ün altına iner. Ayrıca preeklampşik hastalar tromboemboliye yatkındır. Bu ise von Willebrand Faktör (FVIII-Rag) ile Faktör VIII-koagülaz (FVIII-C) aktivitesi arasındaki oranın değişmesi ile meydana gelir. Endotel hasarı ile FVIII-Rag sirkülasyona geçer. Aynı zamanda trombinin FVIII-C'yi inaktive etmesi ile FVIII-Rag/FVIII-C oranı artar böylece tromboemboli eğilimi artar (48).

Ruksinin ve arkadaşları magnesium sülfat ve trombosit glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri tirofiban ve eptifibatidin antitrombotik etkisini stent modelde karşılaştırdıkları çalışmada, magnesiumun akut stent trombus oluşumunda belirgin

azalma meydana getirdiğini ve tirofiban, eptifibatid ile klinik olarak eş etki gösterdiğini saptamışlardır (49).

Preeklampsiyi önlemeye yönelik çalışmalar şu an için preeklampsinin tedavi edilemeyeceğini göstermiştir. Preeklampsi önlenememesine rağmen komplikasyonlarından korunmak için uygulanan tedavi yöntemleri vardır. Eklampsinin önlenmesi amacıyla elli yıl önce kullanılmaya başlanan ve halen günümüzde ilk seçenek olan ajan magnesium sülfattır. Diğer yaygın kullanılan ajanlar diazepam ve fenitoin'dir. Fakat bu ajanların eklampsiyi önlemede magnesium sülfat kadar etkili olmadığı kanıtlanmıştır (50). Bizim magnesium sülfat tedavisinde tercih ettiğimiz protokol ağır preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu olgularında magnesiumun hemen başlanması ve tedavinin postpartum 24 saat devam ettirilmesi şeklindedir.

Magnesium sülfatın en önemli etkilerinden biri serebral damarlarda potent vazodilatatör olmasıdır. Beyin kan akımını artırır. Magnesium *invivo* ve *invitro* PGI_2 yapımını artırır. PGI_2 potent vazodilatasyon meydana getirir, Ca^{++} ile yarışarak Ca^{++} 'ın hücreye girişini engeller, endoteli korur, iskemik hasarı önler. Aynı zamanda kompetitif olarak glutamat-N-metil-D aspartat reseptörünü antagonize eder. Bu reseptör epileptojeniktir (51). Magnesium, ATP'nin transfer reaksiyonlarında rol alan ve Ca^{++} 'ın etkisini antagonize eden bir divalent katyondur (52).

Plateletler hasarlı alanda hemostatik tıkaç oluşumunda görev alan primer defanstir. Platelet adezyonu ve agregasyonu için hem ATP hem Ca^{++} gereklidir. Magnesium *invitro* ve *invivo* antiagregan özellikler taşır. Plateletler agregasyon için bir agoniste ihtiyaç duyar. ADP, bir platelet agonisti olarak davranır ve platelet aktivasyonunda görev alır. Ca^{++} da ADP tarafından platelet agregasyonunda kullanılan kofaktör olarak gereklidir (53).

PGI_2 'nin platelet agregasyonunun güçlü bir inhibitörü olarak magnesium tarafından stimüle edildiği düşünülmektedir. Watson ve arkadaşları magnesiumun

PGI₂ yapımını umbilikal ven endotel hücrelerinde artırdığını göstermişlerdir (54).

Gawaz ve arkadaşları, IV magnesium uygulamasının ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyonunu %40 azalttığını, trombosit yüzey glikoproteini GMP-140 ekspresyonunu %30 azalttığını bulmuşlardır. Aynı çalışmada fibrinojen aracılı agregasyonun anlamlı bir şekilde magnesium tarafından inhibe edildiği ve invitro kanama zamanının %30 arttığı saptanmıştır (55). Biz de kendi çalışmamızda IV magnesium sülfat infüzyonunun kanama zamanını uzattığını belirledik.

Ravn ve arkadaşları, deneysel hayvan çalışmalarında magnesiumun arteriel trombus formasyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Magnesium infüzyonu sırasında kanama zamanının %48 arttığını, invitro trombosit agregasyonunun trombositten zengin plazmada anlamlı şekilde inhibe edildiğini saptamışlardır. Bu çalışmada trombosit aktivitesinde azalma, kanama zamanında uzama olmasına rağmen fibrinolitik aktivitede değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Magnesiumun bu antitrombotik etkisinden ağır preeklampsi ve miyokard enfarktüsünde yararlanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (56).

Magnesium antiagregan özellikler gösterdiği için, platelet disfonksiyonu riski olan ağır preeklampitik gebelerde magnesium sülfatın etkisini araştırmayı düşündük. Sonuçlarımız magnesium sülfatın kanama zamanını belirgin artırdığı yönündedir. Bu sonuç önceden yapılmış olan çalışmalardaki magnesiumun platelet agregasyonunu engellemesi yönündeki iddiaları desteklemektedir.

Kanama zamanı, invivo platelet fonksiyonlarını belirlemek için kullanılan yaygın bir testtir. Ancak kanama zamanını etkileyen parametrelerin çeşitliliği kullanımını kısıtlamaktadır. Yaranın büyüklüğü, derinliği, lokalizasyonu, derinin ısı derecesi testin zamanlamasında rol oynayan faktörlerdir. Ayrıca aspirin ve non-steroid antienflamatuar ilaçlar da kanama zamanını etkiler. Bulgularımız göstermektedir ki kanama zamanı magnesium sülfat tedavisi olan hastalarda dikkatli incelenmelidir.

Assaley ve arkadaşları, konvülsiyonları önlemek için kullanılan magnesium sülfat infüzyonunun preeklampitik hastalarda hangi mekanizma ile kanama zamanını uzattığını araştırmışlardır. Trombosit agregasyon paterni, araşidonik asit metabolitleri olan tromboksan B₂ (TxB₂) ve 6-Ketoprostaglandin F₁ alfa (6-Keto-PGF₁ alfa) düzeyleri magnesium sülfat tedavisi olan grupta ve kontrol grubunda değişmemiştir. Bu çalışmada agregasyon paterninde de değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir. Ancak kanama zamanının magnesium sülfat tedavisi olan preeklampitik hastalarda uzadığı konfirme edilmiştir. Bu etki ne trombosit sayısı, ne trombosit agregasyon paterni ne de araşidonik asit metabolitlerinin seviyesi ile ilgili bulunmuştur. Magnesium sülfat tedavisinin kanama zamanını hangi mekanizma ile uzattığı konusunda ileri çalışmalar yapılması gerekliliği vurgulanmıştır (57).

Biz de çalışmamızda gördük ki magnesium sülfat infüzyonu ağır preeklampitik hastalarda kanama zamanını uzatmaktadır. Bu durum ağır preeklampitik hastalarda mevcut tabloyu ve olası komplikasyonları ağırlaştırması açısından klinik önem taşır. Diğer taraftan patogenezinde vasküler hiperaktivasyon ve hiperkoagülasyonun rol oynadığı, tromboemboli eğiliminin arttığı preeklampitik olgularda antitrombosit etkinin magnesiumün yararlı bir etkisi olarak değerlendirilmesi de preeklampsi tedavisinin esasını oluşturacaktır.

Magnesium sülfatın kanama zamanını hangi mekanizma ile uzattığı konusunda ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir. Bu çalışmalar gelecekte belki de preeklampsi etyolojisini gün ışığına çıkaracaktır.

SONUÇLAR

1. Preeklampsi maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebidir.
2. Preeklampsi etyolojisindeki belirsizlik tedaviyi sınırlandırmaktadır.
3. Magnesium *invivo* ve *invitro* antiagregan özellik taşır.
4. Ağır preeklampşik hastalarda IV magnesium sülfat infüzyonu kanama zamanını belirgin olarak uzatır.
5. Ağır preeklampşik hastalarda magnesium sülfat tedavisi ile kanama zamanının uzaması, mevcut tabloyu ve olası komplikasyonları ağırlaştırabilir. Bu nedenle kanama zamanına göre düzenlenen magnesium sülfat infüzyonu konusunda ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.
6. Tromboemboli eğiliminin arttığı ağır preeklampşik hastalarda magnesium sülfatın antitrombosit etkisi tedavideki başarıyı arttıracaktır.
7. Magnesium sülfat infüzyonu ile trombosit aktivitesinde azalma, kanama zamanında uzama olmasına rağmen fibrinolitik aktivitede değişiklik olmamaktadır.
8. Magnesium sülfatın hangi mekanizma ile kanama zamanını uzattığı bilinmemektedir. Bu konuda yapılacak ileri çalışmalar preeklampsi etyopatogenezini aydınlatmada dönüm noktası olabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Zeeman G, Dekker G. Pathogenesis of Preeclampsia: A hypothesis. In: Pitkin RM, Scott JR, eds. Clinical Obstetrics and Gynecology, Philadelphia: Lippincott. 1992: 317-337
- 2- Farlie FM, Sibai BM. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Reece EA, Hobbins JC, Mahoney MJ, Petrie RH, eds. Medicine of the Fetus and the Mother. Philadelphia: JB Lippincott, 1992:925-942
- 3- Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. CMAJ 1997; 157: 715-25
- 4- Davey DA, Mac Gillivray I. The classification and definition of hypertensive disorders of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1988; 158,892
- 5- Sibai BM. Medical disorders in pregnancy, including hypertensive diseases. Curr Opin Obstet Gynecol 1991, 98; 853
- 6- Cunningham FG, MacDonald PC, Leveno KJ, Gant NF, Gilstrap LC, eds. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Williams Obstetrics. East Norwalk: Appleton&Lange, 1997: 693-744
- 7- Gyves MT. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Ashmead GG, Reed GB, eds. Essentials of Maternal Fetal Medicine New York: Chapman&Hall, 1997: 116-125
- 8- Weinstein L: Preeclampsia-eclampsia with hemolysis elevated liver enzymes and trombocytopenia. Obstet Gynecol 66:657,1985
- 9- Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP Syndrome. Am J Obstet Gynecol. 1966;175:460-464

10-Magann EF, Martin Jr. Twelve steps to optimal management of Hellp Syndrome. *Clinical Obstet and Gynecol* 42 No:3 Sep. 1999;532-550

11-Sibai BM. Hypertension in pregnancy. In Roberts WE ed. Medical complications during pregnancy. *Obstetrics and Gynaecology. Clinics of North America*. December 1992; 19:4 615-32

12-Zuspan FP. New concepts in the understanding of hypertensive diseases during pregnancy. In:Sibai BM ed, ed. *Clinics in Perinatology* 18:4. Philadelphia: WB Saunders, 1991:653-659

13-Dekker GA. Risk factors for preeclampsia. *Clinical Obstet and Gynecol*. Vol 142 No:3 Sep. 1999; 422-35

14-Stirrat GM. The immunology of hypertension in pregnancy. In: Sharp F, Symonds HM, eds. *Hypertension in Pregnancy*. Ithaca, NY: Perinatology Press, 249,1987

15-Klipatrick DC, Listo WA, Gilson F, Livengstone J. Association between susceptibility to preeclampsia within families and HLA DR4. *Lancet* 1989, ii:1063-5

16-Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy. Possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic woman. *Br. J Obstet. Gynecol* 1984 93:898-908

17-Higgins JR, Brennecke SP. Preeclampsia-still a disease or theories? *Curr Opin Obstet Gynecol Rapid Science* 10:129-133, 1998

18-Dizon-Towson D, Nelson L, Moline L, Easton K, Ward K. Severe preeclampsia is associated with the factor V leiden mutation. *Am J Obstet Gynecol* 174:343, 1996

19-Greer IA, Butterworth B, Liston WA. Neutrophil activation in PIH: Localization to the placental bed. *Proceedings VII World Congress of hypertension in pregnancy, Perugia, Italy, p.276,1990*

20-Levis PG, Shepherd J, Ritter S. Prostacyclin and preeclampsia *Lancet* 1981; 1:559

21-Nova A, Sibai BM, Barton JR, Mercer BM, Mitchel MD. Maternal plasma level of endothelin is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:724-7

22-Brosens LA. Morphological changes in the uteroplacental bed in pregnancy hypertension: in Symonds EM ed. *Hypertensive states in pregnancy*. Clin Obstet and Gynecol. London Saunders. 1997 pp:573

23-Sibai BM: Clinical Obs. And Gyn. Vol 35, No:2,15;1992

24-Hutt R, Ogunniyi SO, Wang Y. Secretion of lipid peroxides by the human placenta *Am J Obstet Gynecol*. 169:1462-66, 1993

25-Balleger V, Sibai B, Kieckens L, Moreau H, Van Assche A, Collen D, Predictive value of increased plasma level of fibronectin in gestational hypertension *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:432-436

26-Estelles A, Gillibert J, Espana E, Aznar J, Galbis M. Fibrinolytic parameters in normotensive pregnancy with fetal growth retardation and severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 165:138-142,1991

27-Moodley J, Bobat SM, Hoffman M, Bill PLA. Electroencephalogram and computerised cerebral tomography findings in eclampsia B, *J. Obstet Gynecol* 1993; 100:984-8

28-Seidman DS, Serr DM. Renal and ocular manifestations of hypertensive diseases of pregnancy. *Obstetrical and Gynecological Survey* 1991; 46:2:71-6

29-Kincaid-Smith P: The renal lesion of preeclampsia revisited. *Am J Kidney dis*. 144:148;1991

30-Creasy R, Resnik R: *Maternal Fetal Medicine Principles and Practice*, 3th ed. Chap 49, 1994, PP: 804-825

31-Ferrazani S, et al. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension Am J Obstet Gynecol 162: 366;1990

32-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 162:777,1990

33-Cotton DB, Huhta JC, et al. Hemodynamic profile of severe pregnancy induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 1988; 158,523

34-Pritchard JA, Cunningham PG, Mason RA: Coagulation changes in eclampsia: Their frequency and pathogenesis. Am J Obs Gynecol 1976;124,855

35-Davey DA. Hypertensive disorders of pregnancy. In: Whitfield CR. Ed. Obstetrics and Gynecology for Postgraduates. Oxford: Blackwell Science, 1995:175-215

36-De Cherney AH, Pernoll ML: Current Obstetric and Gynecologic diagnosis and treatment 8th edit. 1994

37-Chaar-Dongs HSU, et al. Elevated serum human chorionic gonadotropin as evidence of secretory response in severe preeclampsia. Am J Obs Gyn 170 (4):1135-38,1994

38-Farmokidas G, Schulman H, Schulman E. Surveillance of the pregnant hypertensive patient with doppler flow velocitometry. Clinical Obstet Gynecol 1922;35:387-94

39-O'Brien WF. The prediction of preeclampsia. In: Pitkin RM, Scott JR, eds. Clinical Ostetrics and Gynecology. Philadelphia: JB Lippincott, 1992:351-364

40-Heinonen S, Rhynanen, Kirkinen P, Sarikoski S. Elevated midtrimester maternal serum hCG in chromosomally normal pregnancies is associated with preeclampsia and velamentous umbilical cord insertion. Am J Perinatol 13:437-441,1996

- 41-Dekker GA, Sibai BM. Early detection of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165,467
- 42-Dr.L.Duley. Magnesium sulphate regimens for women with eclampsia: messages from the Collaborative Eclampsia Trial, *Br. J.Obstet Gynaecol* 1996, vol.103, pp:103-105
- 43-Sibai BM, Ramanathan J. The case for magnesium sulfate in preeclampsia-eclampsia, *Int. J. Obstet anesth* 1992; 1: 167-175
- 44-Maulik D, PhD:Basic principles of Doppler ultrasound as applied in obstetrics.Clinical Obstetrics and Gynecology Vol:32 No:4 December 1989
- 45-Prof. Dr. Kemalettin BÜYÜKÖZTÜRK, İç Hastalıkları Kitabı Cilt 1 1992 Sayfa 559-566
- 46-Zeeman GG, Dekker GA, Pathogenesis of preeclampsia; A hypothesis. *Clin Obstet. Gynecol*, 1992; 35:317-357
- 47- Weiner CP, Socol ML, Vaisrub N. Control of preeclamptic hypertension by ketanserin a new serotonin receptor antagonist. *A.M.J. Obstet. Gynecol* 1984; 149:496-500
- 48- Scholtes MC, Gerrtson G; Haak HL. The factor VIII ratio in normal and pathological pregnancies. *Enr. J. Obstet. Gynecol. Reprod Biol* 1983; 16:89-95
- 49- Rukshin V, Shah PK, Cercek B, Finkelstein a, Tsang V, Kaul S. Comparative antithrombotic effects of magnesium sulfate and the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors tirofiban and eptifibatide in a canine model of stent thrombosis. *Circulation* 2002 Apr. 23; 105 (16):1970-5
- 50-Patrick F.W. Chien, Khalid S. Khan, Neil Arnott magnesium sulfate in the treatment of eclampsia and pre-eclampsia: an overview of the evidence from randomised trials. *Br. J.Obstet Gynecol* 1996; Vol 103, pp 1085-1091

51-Tennyson O, Idama, Stephan W, Lindow. Magnesium sulfate a review of clinical pharmacology applied to obstetrics. *Br J. Obstet Gynaecol* 1998, Vol 105, pp:260-268

52-Fuentes A, Rojas A, Porter K, et al. The effect of magnesium sulphate on bleeding time in pregnancy. *Am J. Obstet Gynecol* 1995; 173:1246-9

53-Charo IF, Feinman RD, Detwiler TC. Interrelations of platelet aggregation and secretions. *J.Clin Invest* 1977; 60:866-73

54-Watson KV, Moldan CF, Ogburn PL, Jacob HS. Magnesium sulfate: rationale for its use in preeclampsia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:1075-88

55-Gawaz M, Ott I, Reininger AI, Neumann FJ. Effects of magnesium on platelet aggregation and adhesion. Magnesium modulates surface expression of glycoproteins on platelets in vitro and ex vivo. *Thromb Haemost* 1994 Dec; 72(6):912-8

56-Ravn HB, Vissinger H, Kristensen SD, Wennmalm A, Thygesen K, Husted SE. Magnesium inhibits platelet activity.... an infusion study in healthy volunteers. *Thromb. Haemost* 1996 Jun; 75 (6): 939-44

57-Assalely J, Baron JM, Cilibs LA. Effects of magnesium sulfate infusion upon clotting parameters in patients with pre-eclampsia. *J.Perinat Med.* 1998; 26(2):115-9