

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI**

**PREEKLAMPSİ TANISI KONULAN HASTALARDA SERUM  
LİPOLİSAKARİT BAĞLAYICI PROTEİN SEVİYELERİNİN KLİNİK  
ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. NİLHAN ÖZEN**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. M. BABÜR KALELİ**

**DENİZLİ-2018**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI**

**PREEKLAMPSİ TANISI KONULAN HASTALARDA SERUM  
LİPOLİSAKARİT BAĞLAYICI PROTEİN SEVİYELERİNİN KLİNİK  
ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. NİLHAN ÖZEN**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. M. BABÜR KALELİ**

**DENİZLİ-2018**

Prof. Dr. M. Babür Kaleli danışmanlığında Dr. Nilhan Özen tarafından yapılan 'PREEKLAMPSİ TANISI KONULAN HASTALARDA SERUM LİPOLİSAKARİT BAĞLAYICI PROTEİN SEVİYELERİNİN KLİNİK ÖNEMİ' başlıklı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

PAÜ Eğt. Uyg. ve Arş. Hast.  
Prof. Dr. İ. Veyisel FENKÇİ  
Kadın Hast. ve Doğum A.D.  
Diploma No: 93011077  
Tescil No: 66951

PAÜ Eğt. Uyg. ve Arş. Hast.  
Prof. Dr. M. Babür KALELİ  
Kadın Hast. ve Doğum A.D.  
Diploma No: 7339 Tescil No: 45094

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
Prof. Dr. Hasan YÜKSEL  
Dipl. No: 49852  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı  
Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Uzmanı

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

19/09/2018

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

Prof. Dr. Osman ÇİFTÇİ  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Çalıőmamı yönlendiren ve destekleyen danıőman hocam Sayın Prof. Dr. M. Babür Kaleli'ye, eğitimimde emeği geçen ve bize huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Baőkanımız Sayın Prof. Dr. İ. Veysel Fençhi'ye, asistanlık eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi ve yardımlarından dolayı hocalarım Sayın Prof. Dr. Erkan Alataő, Doç. Dr. Özer Öztekin, Yrd. Doç. Dr. Cihan Kabukçu, Yrd. Doç. Dr. Derya Kılıç, Yrd. Doç. Dr. Özlem Koőar Can, Yrd. Doç. Dr. Ümit Çabuő, tez yazım süresince destek veren Doç. Dr. Ö. Tolga Güler'e ve çalışma arkadaşlarıma, bu süreçte hiçbir fedakârlıktan kaçınmaksızın yanımda olan aileme ve eőime içtenlikle teşekkür ederim.

<b>İÇİNDEKİLER</b>	
<b>TEZ KAPAGI .....</b>	<b>I</b>
<b>İÇ KAPAK.....</b>	<b>II</b>
<b>ONAY SAYFASI.....</b>	<b>III</b>
<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>IV</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>V</b>
<b>TABLO LİSTESİ.....</b>	<b>VII</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ.....</b>	<b>VIII</b>
<b>KISALTMA LİSTESİ.....</b>	<b>IX</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>X</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>XI</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. GİRİŞ.....</b>	<b>3</b>
<b>2.2. NORMAL GEBELİKTE HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER.....</b>	<b>3</b>
<b>2.3. GEBELİK VE TANSİYON YÜKSEKLİĞİ.....</b>	<b>4</b>
<b>2.3.1 Kronik Hipertansiyon.....</b>	<b>4</b>
<b>2.3.2 Gestasyonel Hipertansiyon.....</b>	<b>5</b>
<b>2.3.3 Preeklampsi .....</b>	<b>5</b>
<b>2.3.4 Kronik Hipertansiyon Zemininde Preeklampsi.....</b>	<b>6</b>
<b>2.3.5 Şiddetli Preeklampsi.....</b>	<b>6</b>
<b>2.3.6 Eklampsi.....</b>	<b>6</b>
<b>2.4. PREEKLAMPSİ PATOFİZYOLOJİSİ.....</b>	<b>7</b>
<b>2.5. PREEKLAMPSİ RİSK FAKTÖRLERİ.....</b>	<b>8</b>
<b>2.6. PREEKLAMPSİDE GÖRÜLEN SİSTEMİK DEĞİŞİKLİKLER.....</b>	<b>9</b>
<b>2.6.1 Kardiovasküler Değişiklikler .....</b>	<b>9</b>
<b>2.6.2 Hematolojik Değişiklikler.....</b>	<b>10</b>
<b>2.6.3 Hepatik Değişiklikler.....</b>	<b>10</b>
<b>2.6.4 Serebral ve Nörolojik Değişiklikler.....</b>	<b>11</b>
<b>2.6.5 Renal Değişiklikler.....</b>	<b>11</b>

<b>2.7. KOMPLİKASYONLAR.....</b>	11
<b>2.7.1 Eklampsi.....</b>	11
<b>2.7.2 HELLP Sendromu.....</b>	12
<b>2.7.3 PRES Sendromu.....</b>	12
<b>2.8. PREEKLAMPSİDE KLİNİK YÖNETİM.....</b>	13
<b>2.8.1 Preeklampsinin Değerlendirilmesi.....</b>	13
<b>2.8.2 Preeklampside Antihipertansif İlaçlar .....</b>	14
<b>2.8.3 Preeklampsinin Tedavisi .....</b>	15
<b>2.9. PREEKLAMPSİNİN UZUN DÖNEM ETKİLERİ.....</b>	18
<b>2.9.1 Kardiovasküler Sistem.....</b>	18
<b>2.9.2 Nörolojik Sistem.....</b>	18
<b>2.10. LİPOLİSAKKARİT BAĞLAYICI PROTEİN.....</b>	19
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	21
<b>3.1 OLGU SEÇİMİ.....</b>	21
<b>3.2 BİYOKİMYASAL PARAMETRELER.....</b>	21
<b>3.3 ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER.....</b>	21
<b>3.4 İSTATİKSEL ANALİZLER.....</b>	22
<b>4.BULGULAR.....</b>	23
<b>5.TARTISMA.....</b>	27
<b>6. SONUÇ.....</b>	30

## TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Preeklampsi tanı kriterleri

Tablo-2: Şiddetli Preeklampsi Tanı Kriterleri

Tablo-3: Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Antropometrik Özellikleri

Tablo-4: Hasta Ve Kontrol Grubunun Temel Fizik Muayene Ve Laboratuvar Bulguları

Tablo-5: Hasta Ve Kontrol Grubunda LBP İle Diğer Klinik Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Preeklampsi ve Kontrol Grubunda LBP Seviyeleri

Şekil-2: Preeklampsi Grubunda LBP Seviyeleri İle Kord Ph Arasındaki  
Korelasyon



## KISALTMA LİSTESİ

HELLP: Hemoliz, artmış karaciğer enzim düzeyi, düşük trombosit sayısı

IUGR: İntrauterin gelişme geriliği

TNF: Tümör nekroz faktör

ACOG: The American College of Obstetricians and Gynecologists

TNF-a: Tümör nekrozis faktör-a

IL-1: İnterlökin 1

TGF-b: Transforming growth faktör- beta

VGEF: Vasküler endotelyal growth faktör

Flt-1: Vasküler endotelyal growth faktör reseptör

DIC: Yaygın damar içi pıhtılaşma

PRES: Posterior reversibl lökoensefalopati sendromu

LDH: Laktat dehidrogenaz

MgSO<sub>4</sub>: Magnezyum sülfat

AFP: Akut faz proteinleri

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

LPS: Lipopolisakkarit

LBP: Lipopolisakkarit bağlayıcı protein

BMI: Beden kitle indeksi

## ÖZET

### **Preeklampsi Tanısı Konulan Hastalarda Serum Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein Seviyelerinin Klinik Önemi**

Dr. Nilhan Özen

Çalışmanın amacı, preeklampsi tanısı alan hastalarda serum lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP) seviyelerinin hastanın kliniğine yansımalarını ortaya koymaktır. 2016-2018 yılları arasında preeklampsi tanısı alan 29 gebe çalışmaya dahil edildi. Aynı gebelik haftasında 28 gebe kontrol grubu olarak alındı. Hastalardan alınan venöz kan santrifüje edildikten sonra LBP düzeyleri ELISA ile ölçüldü. Preeklampsi tanısı almış 29 gebe ve kontrol grubu olarak 28 sağlıklı gebeyi içeren bu çalışmada her iki grubun yaş, gravida, parite, gebelik günü gibi demografik özellikleri benzer, BMI ise hasta grubunda belirgin daha yüksek bulunmuştur. Preeklampsi tanısı alan gebelerin ortalama kan basıncı değerleri 155/97 mmHg iken sağlıklı gebe grubunun kan basıncı ortalama 116/73 mmHg saptanmıştır. Doğum sırasında alınan serum örneklerinden bakılan LBP düzeyleri karşılaştırıldığında, preeklampsi tanısı almış gebe grubunda 9350 ng/ml olan LBP düzeyi sağlıklı gebelerde 7450 ng/ml saptanmış olup preeklampsi grubunda anlamlı şekilde daha yüksek olduğu izlenmiştir ( $p<0.05$ ). Prognostik önem açısından LBP seviyeleri ile doğumdaki kordon kan gazı pH seviyeleri arasındaki ilişki analizine göre LBP seviyeleri ile kordon pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negative bir ilişki saptanmıştır. Preeklampside serum LBP seviyeleri artmıştır. Bu artışın kordon kan gazı için prediktif değeri izlenmiştir. Literatür taraması da göz önüne alındığı zaman LBP'nin preeklampsi patofizyolojinde yeri olabilir. LBP'nin klinik ve prognozuna etkisini daha net açıklayabilmek için daha fazla olgu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Gebelik, preeklampsi, lipopolisakkarit bağlayıcı protein

## ABSTRACT

### **The Levels and Clinic Outcome of Lipopolysaccharide Binding Protein In The Preeclamptic Pregnancies**

Dr. Nilhan Özen

The aim of this study is to determine the association between of lipopolysaccharide binding protein (LBP) levels in the preeclamptic pregnancies and clinic outcomes.

In this study; 29 preeclamptic pregnant women were enrolled between 2016-2018. 28 non-preeclamptic pregnant women were selected as control group. The LBP concentrations in the venous blood samples were measured by ELISA. Age, gravidity, parity and gestational age were comparable among preeclamptic women and controls. Mean BMI values however, were higher in the patients. The mean blood pressure were 155/97 and 116/73 mmHg among cases and controls, respectively. Mean serum LBP values were significantly higher in preeclamptic women (9350 ng/ml) than healthy controls (7450 ng/ml). With respect to the prognostic value of serum LBP levels, there was a negative correlation between LBP levels and cordon pH value at birth.

**Conclusion:** Serum LBP levels are elevated in preeclampsia.

Key words: pregnancy, preeclampsia, lipopolysaccharide binding protein

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi sadece insan gebeliklerine özgü, 20. haftadan sonra ortaya çıkan, tansiyon yüksekliği ve proteinüri ile seyreden multisistemik bir hastalıktır (1). Maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerinden olan preeklampsi, gebelerin yaklaşık %2-8'ini etkilemektedir. Klinik olarak preeklampsi tanısı 20. gebelik haftasından sonra tansiyon yüksekliği ( $\geq 140/90$  mmHg) ve proteinüri ( $\geq 300$  mg/gün veya çubuk yöntemiyle  $\geq 1+$ ) ile konulur.

Preeklampsinin maternal komplikasyonları; renal yetmezlik, HELLP (H: hemoliz, EL: yükselmiş karaciğer enzim düzeyleri, LP: düşük trombosit sayısı) sendromu, karaciğer yetmezliği, nadiren ölümdür. Fetus ve yenidoğanlar için ise morbidite ve mortalitenin başlıca sebeplerinin uteroplasental yetmezlik, ablasyo plasenta, intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve prematüre doğum olduğu bilinmektedir (2). Olası komplikasyonları nedeniyle preeklampsiyi ve klinik tabloyu önceden öngörebilmek maternal ve neonatal sonuçlar açısından olumlu etkilere yol açacaktır.

Klinik bulgular ortaya çıkmadan tanı koyabilmek ve önlem alabilmek için preeklampsi patogenezi ile ilgili birçok çalışma yürütülmektedir. Kesin patofizyolojisi ortaya konulamamış olmakla birlikte maternal spiral arterlerde trofoblastik invazyonun yetersiz veya hiç olmaması sonucu anormal plasenta oluşumu ve uteroplasental yetmezlik ile ilişkilendirilmiştir (3). Bunun sonucunda oluşan sistemik inflamasyon ve yaygın endotel hücre disfonksiyonu hastalığın patofizyolojisinde önemli bir yere sahiptir (4).

Lipopolisakkaritbağlayıcı protein (LBP), gram negative bakterilerin hücre duvarında bulunan lipopolisakkariti bağlayarak CD14 hücrelere taşıma görevini yapmaktadır (5). Lipopolisakkaritler makrofaj ve monosit aktivasyonuna ve makrofajlardan tumor nekroz factor (TNF) salgılanmasına sebep olmaktadır (6). Bunun yanında LPS-LBP-CD14 kompleksinin TLR4 reseptörleri üzerinden sitokinler aracılığı ile proinflamutuar cevabı başlattığı bilinmektedir (7). Sistemik inflamasyonun patogeneizde önemli bir rolü olduğu göz önüne alındığında, benzer bir yolağın preeklampsi için de işliyor olması akla gelmektedir.

Literatürde preeklampsi ve sistemik inflamasyon arasındaki ilişkiyi değerlendiren pek çok çalışma sonuçları mevcuttur. Bu çalışmalarda genellikle ortak bir sonuç olarak inflamatuvar sitokinlerin preeklampsi hastalarında kontrollere göre artmış olduğu dokümente edilmektedir. Ancak sistemik literatür analizi yapıldığında proinflamatuvar cevabı başlattığını bildiğimiz LBP hakkında yeterli çalışma mevcut değildir. Bu nedenle serum LBP seviyelerinin klinik önemini değerlendiren ileri çalışmalar ihtiyaç olduğu gözükmektedir. Biz bu çalışmada preeklampsi ve kontrol grubu arasında LBP seviyelerini karşılaştırmayı ve kliniğe yansımalarını değerlendirmeyi amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 GİRİŞ

Hipertansif hastalıklar gebelerin yaklaşık %6-20'sinde karşımıza çıkmakta ve maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin en sık dört sebebi arasında yer almaktadır. Preeklampsi ise insan gebeliklerine özgü olup, tüm gebelerin yaklaşık %2-8'ini etkilemektedir ve sadece tansiyon yüksekliği olmayıp gebelik sonrası bile etkilerinin devam ettiği multisistemik bir hastalıktır (1). Gerek prenatal gerek postnatal komplikasyonları nedeniyle preeklampsi patofizyolojisinin anlaşılması hastalığın önlenmesi ve tedavisi konusunda avantaj sağlayacaktır.

### 2.2 NORMAL GEBELİKTE HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER

Gebelik, anne ve fetusun artmış metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilmek için diğer sistemlerde olduğu gibi kardiyovasküler sistemde de değişikliğe neden olmaktadır. Bu değişiklikler kan hacminde ve kalp hızında dolayısıyla kalp debisinde artış, sistemik vasküler dirençde azalmayı içerir.

Gebeliğin 6. haftasında başlayan kan hacmindeki artış, 24. haftada en yüksek seviyeye ulaşarak doğuma kadar devam eder. Kan hacmindeki bu artış daha çok plazma ilişkili olduğundan gebelerde dilüsyonel anemi görülebilir. Kalp hızı da gebelikte 32. haftaya kadar ortalama 10-20 / dakika artar. Çoğul gebeliklerde bu artış daha fazla olabilir. Gebelik süresince %30-50 oranında artan kalp debisi, gebeliğin erken evresinde atım hacmindeki artışla ilişkili olmasına rağmen ileri evrede artmış kalp atımı başlıca sebeptir.

Sistolik kan basıncı gebeliğin ilk trimesterinde düşerken ikinci trimesterde buna diyastolik kan basıncındaki düşme de eşlik eder. Sistemik kan basıncındaki bu düşüş, prostasiklin ve nitrik oksit gibi lokal mediyatörlerin damar genişletici etkileriyle periferik vasküler direncin azalmasından kaynaklanmaktadır. Üçüncü trimesterde kan basıncı yavaş yavaş yükselir ve term dönemde gebelik öncesi değerlere döner.

Doğum eylemi sırasında ise uterin kontraksiyonlar, hastanın pozisyonu (sol yan veya sırt üstü), anksiyete, ağrı önemli hemodinamik değişikliklere neden olmaktadır. Uterin kontraksiyonlar sırasında kalp atım hacminde %50'ye varan oranda artma

olurken, sistolik ve diyastolik kan basıncı da sırasıyla %15-25 ve %10-15 oranında yükselir.

Doğumda fetusun çıkmasıyla vena kava inferiora uygulanan bası ortadan kalkar ve kalbe gelen venöz kan miktarı belirgin oranda artar. Uterusun kontrakte olmasıyla uterus içerisindeki kan da sistemik dolaşıma geçer, preload artar. Böylece kalp atım hacmindeki artış % 80'e ulaşır. Doğumdan sonra kalp hızında azalma başlar ve 24 saatte gebelik öncesi değerlere döner.

## **2.3 GEBELİK VE TANSİYON YÜKSEKLİĞİ**

Gebelikte tansiyon yüksekliği sık karşılaşılan medikal sorunlardan bir tanesi olup artmış maternal ve fetal morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Tüm gebelikler göze alındığında prevalansı %3,7 olarak bildirilmektedir (8). Gebelikte tansiyon yüksekliği tanısı koyabilmek için 6 saat ara ile iki ölçüm yapılması ve bunlarda kan basıncı >140/90 mmHg olması veya izole sistolik basıncın basal basıncın 30 mmHg üzerinde ve diastolik basıncın basal basıncın 15 mmHg üzerinde olması gerekmektedir.

Hastalığın prognozunu belirlemek, yönetimi konusunda ortak bir dil oluşturabilmek için gebelikteki tansiyon yüksekliklerini sınıflandırmak son derece önemlidir. Bu nedenle gebelikte görülen tansiyon yüksekliği ilk kez 1972 yılında ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) tarafından sınıflandırılmıştır. Ancak preeklampsi dinamik ve progresif bir süreç olduğundan ve bu konuda yapılan çalışmalar da göz önünde bulundurulduğunda zamanla bu sınıflamada güncellemeye ihtiyaç duyulmuştur. En son 2013 yılında yapılan güncellemeye göre gebelikte tansiyon yüksekliği temel olarak dört başlıkta toplanmıştır (9).

### **2.3.1 Kronik Hipertansiyon**

Gebelikten önce de varolan tansiyon yüksekliğidir. %90'ında esansiyel hipertansiyon olup etiyoloji bilinmemektedir ve postpartum dönemde 3 aydan sonra da devam eder. Bu hastaların yaklaşık %20-25'inde preeklampsi gelişmektedir (10). Bu nedenle daha önceden bilinen hipertansiyon öyküsü olan hastalara 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takibi önerilmektedir.

### 2.3.2 Gestasyonel Hipertansiyon

20. gebelik haftasından sonra başlayan ve postpartum 3. aydan önce normale dönen kan basıncı yükseklidir. Proteinüri ve diğer sendromik bulgular eşlik etmez. Bazı hastalarda ise kan basıncı yüksekliliği postpartum 3. aydan sonra da devam eder. Bu durumda hastaya kronik hipertansiyon tanısı koyulur.

### 2.3.3 Preeklampsi

20. haftadan sonra başlayan hipertansiyona proteinüri veya organ fonksiyon bozuklukları eşlik eder. En az 4 saat arayla bakılmış iki ölçümde 140/90 mmHg ve üzeri ya da tek seferde 160/110 ve üzerinde kan basıncı ve buna eşlik eden 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzeri protein veya 0.3 ve üzeri protein/kreatin oranı veya dipstick testinde 1+ ve üzeri proteinüri ile preeklampsi tanısı koyulur. 2014 yılında yapılan revizyonla proteinüri preeklampsi tanısında kesin diyagnostik kriter olmaktan çıkarılmıştır. Proteinürinin eşlik etmediği yeni başlangıçlı hipertansiyonda ise diğer yeni başlangıçlı diğer parametrelerin eşlik etmesi de preeklampsi tanısı koydurur (11). Bu parametreler; trombositopeni (Plt <100.000/microlitre), bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri (karaciğer transaminazlarının normal konsantrasyonunun iki katı ve üzerine çıkması), bozulmuş böbrek fonksiyon testleri (serum kreatinin > 1,1 mg/dL olması ya da serum kreatinin değerlerinin iki kat artması), akciğer ödemi ve serebral ve görme bozukluklarıdır. Tanı kriterleri Tablo 1’de gösterilmektedir.

**Tablo 1:** Preeklampsi Tanı Kriterleri

<b>Kan Basıncı</b> ve	20. haftadan sonra en az 4 saat arayla bakılmış iki ölçüm $\geq$ 140/90 mmHg ya da tek seferde $\geq$ 160/110 mmHg
<b>Proteinüri</b> Proteinürinin eşlik etmediği durumlarda	24 saatlik idrarda $\geq$ 300 mg protein veya $\geq$ 0.3 protein/kreatin oranı veya dipstick testinde 1+ ve üzeri
<b>Trombositopeni</b>	< 100.000 /microlitre
<b>Bozulmuş Karaciğer Fonksiyon Testleri</b>	Normal konsantrasyonunun iki katı ve üzeri
<b>Bozulmuş Böbrek Fonksiyon Testleri</b>	Serum kreatinin >1,1 mg/dL ya da başka böbrek hastalığı yokluğunda normal konsantrasyonunun iki katı
<b>Akciğer Ödemi</b>	
<b>Serebral veya Görme Bozuklukları</b>	



### 2.3.4 Kronik Hipertansiyon Zemininde Preeklampsi

Önceden varolan hipertansiyonun 20. gebelik haftasından sonra kötüleşmesi ve proteinürinin ya da diğer yeni başlangıçlı organ fonksiyon bozukluklarının eşlik etmesi olarak tanımlanabilir (12). Bu hastalarda klinik daha ağır izlenebilir.

### 2.3.5 Şiddetli Preeklampsi

ACOG 2013 kılavuzuna göre şiddetli preeklampsi tanısı koyabilmek için hastada olması gereken bulgular; en az iki ölçümde  $\geq 160/110$  mm/Hg kan basıncı, sağ urost kadran ağrısı veya epigastrik ağrısı, serebral veya görme bozukluğu bulguları, pulmoner ödem, karaciğer enzimlerinin normalin 2 katına çıkması,  $<100.000$  /microlitre trombosit sayısı ve progresif böbrek fonksiyon testlerinde bozulmadır (9). Daha önceleri şiddetli preeklampsi tanı kriterlerinde yer alan proteinüri, oligüri artık dahil edilmemektedir. Tanı kriterleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

**Tablo-2: Şiddetli Preeklampsi Tanı Kriterleri**

<b>Kan Basıncı</b> ve	En az iki ölçümde $\geq 160/110$ mm/Hg
<b>Trombositopeni</b>	$<100.000$ /microlitre
<b>Bozulmuş Karaciğer Fonksiyon Testleri</b>	Normal konsantrasyonun iki katı ve üzeri
<b>Bozulmuş Böbrek Fonksiyon Testleri</b>	Serum kreatinin $>1,1$ mg/dL ya da başka böbrek hastalığı yokluğunda normal konsantrasyonun iki katı
<b>Sağ Üst Kadranda veya Epigastrik Ağrı</b> <b>Serebral veya Görme Bozuklukları</b>	
<b>Pulmoner Ödem</b>	

### 2.3.6 Eklampsi

Preeklampsi tanısı koyulmuş bir hastada herhangi patolojik bir sebep olmaksızın tonik klonik konvülsiyonların mevcut kliniğe eşlik etmesi durumunda tablo eklampsi olarak isimlendirilmektedir. Nöbetler antenatal ya da postpartum dönemde görülebilir.

## 2.4. PREEKLAMPSİ PATOFİZYOLOJİSİ

Preeklampsia patofizyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte bu konuda birçok tez öne sürülmüştür. Bulguların sadece gebelerde görülmesi ancak molar gebeliklerde de gelişebilmesi hastalığın oluşumunda fetusa ihtiyaç olmadığını, plasentanın gerekliliğini ve hastalığın oluşumunda en önemli etken olduğunu göstermektedir. Kısaca preeklampsia plasenta oluşumuna ve plasenta kaynaklı faktörlere bağlı gelişen bir gebelik patolojisidir.

Preeklampside etiolojisinde temel olarak plasenta oluşumu ve yaygın endotel hasarı rol alır. Normal plasenta gelişiminde 6-18. haftalar arasında ekstavillöz trofoblastların materyal spiral arterleri invazyonu ile yeniden yapılanma gerçekleşir (13). Böylece spiral arterler dilate ve yüksek kapasiteli utero-plasental damarlara dönüşerek fetus ve plasentanın yeterli kanlanması sağlar (14). Preeklampşik gebe plasentaları ile yapılan çalışmalarda ise bu fizyolojik değişikliklerin oluşmadığı gösterilmiş, yetersiz trofoblastik invazyon, kalın duvarlı yüksek dirençli spiral arterler izlenmiştir (15). Bu durum fetoplasental kanlanmada azalmayla sonuçlanır. Spiral arterlerde yeterli dilatasyon oluşmaması plasental hipoksi, iskemi-reperfüzyon tipi doku hasarına neden olur (16). İntervillöz mesafede ortaya çıkan bu hipoksi plasentada oksidatif stres sonucu serbest radikallerin açığa çıkmasına, sitokin salınımında bozukluğa, lökosit ve makrofaj aktivasyonuna yol açar (14). Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller sistemik dolaşıma geçer, lipid peroksidasyonuna, protein ve DNA hasarına dolayısıyla yaygın damar endotel hasarına sebep olur (17).

Normal gebelikte hafif artmış bir inflamatuvar cevap vardır. Bunda sağlıklı bir plasentadaki trofoblastlar ve endotel hücrelerinden sentezlenen sitokinlerin katkısı vardır. Düzenli sitokin ekspresyonu normal plasenta gelişimi ve endotel hücre fonksiyonlarının düzenlenmesi için gereklidir (18). Preeklampşik gebelerde plasental hipoksi trofoblastlarda apoptozis yerine nekroza yol açar, hipoksiye sekonder artmış lökosit, monosit aktivasyonu sitokin konsantrasyonunu dolayısıyla da endotel hasarını artırır (19). Normotansif gebe ile karşılaştırıldığında; tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleükin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, transforming growth faktör- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) gibi sitokin düzeyleri preeklampşik gebelerde artmış izlenilmiştir (19). Ayrıca

anjiojenik sitokin olan vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve reseptörü vasküler endotelial growth faktör reseptör (Flt-1) düzeylerinin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (20). Preeklampitik hastalarda artmış sFlt-1 düzeylerine bağlı renal VEGF'de azalma olduğu bunun sonucunda da glomerüle endotelialyozis ve proteinüri görüldüğü öne sürülmektedir.

Preeklampside patogenezinde immünolojik faktörlerin de yer aldığı düşünülmektedir. Fetüs ile anne arasındaki etkileşim sınırını trofoblastlar belirlemekte ve fetal antijen ile ilk karşılaşma immün reaksiyonu başlatmaktadır. Normal gebelikte I. trimesterde Th2 lehine olan lenfosit dengesi Th1 sitokinlerin fetal allograftını engellemekte bu da fetusa immünolojik tolerans sağlamaktadır. Preeklampsisi olgularında ise Th1/Th2 oranında Th1 lehine kayma CD8 (+) sitotoksik T lenfositleri aracılığı ile gelişen hücre immünite ve NK hücre aktivitesinde artış ile sonuçlanmaktadır. Böylece plasental ve fetal antijenlere karşı mevcut olan maternal immüntolerans bozulmaktadır. İlk gebeliklerde daha sık görülmesi, partner değişiminde insidansın artması olayın immünolojik yönüne dikkati çekmektedir.

Preeklampsisi olguları genellikle sporadik olmasına karşın anne veya kız kardeşinde preeklampsisi ya da eklampsisi öyküsü riski artırmaktadır. Bu da benzer genetik özelliklere sahip kişilerde kardiyovasküler ve immünolojik enzimlerin benzer aktiviteye sahip oldukları düşüncesine sebep olmaktadır. Bu nedenle patofizyolojide genetik faktörlerin etkili olabileceği düşünülmekle birlikte geçiş paterni tam olarak gösterilememisdir.

Bu konuda yapılan çalışmalar göz önüne alındığında preeklampsisi kliniği yaygın endotel hasarı ile açıklanabilir. Anormal plasentasyona bağlı endotel hücre bağımlı vasküler tonusun kaybolmasıyla oluşan vazokonstriksiyon hipertansiyona, böbrek glomerüller hücre endotel hasarı proteinüriye, kapiller hücre endotel hasarı permeabilitede artmaya ve ödeme, iskemi karaciğer hasarına yol açar. Sonuç olarak preeklampsisi; anormal plasentasyona bağlı anormal sitokin salınımı, oksidatif stres, serbest radikallerin ortaya çıkması, artmış lökosit makrofaj aktivitesi sonucu oluşan yaygın endotel hasarının sebep olduğu sistemik bir hastalıktır.

## **2.5. PREEKLAMPSİ RİSK FAKTÖRLERİ**

Preeklampsinin multisistemik etkiler ile hem anne hem fetus üzerinde olumsuz etkilere sahip olması nedeniyle erken tanı hayat kurtarıcı olabilmektedir. Ancak yapılan çalışmalara rağmen preeklampsisi kliniği gelişmeden hastalığın öngörülebilmesi henüz mümkün olmamaktadır. Risk faktörleri ise burada devreye girmekte ve hekime uyanık olması konusunda yardımcı olmaktadır. Mevcut çalışmalar incelendiği zaman ileri anne yaşı, obezite, çoğul gebelik, önceki gebeliklerde preeklampsisi öyküsü, diabetes mellitus ya da esansiyel hipertansiyon varlığı, molar gebelik gebeyi yüksek riskli gebe grubuna dahil edilebilir (21, 22). Ayrıca otoimmün hastalık ve trombofili öyküsü, kronik böbrek hastalığı da preeklampsisi riskini artıran etkenler arasında sayılabilir.

## **2.6. PREEKLAMPSİDE GÖRÜLEN SİSTEMİK DEĞİŞİKLİKLER**

Preeklampsisi en başta kardiyovasküler sistem olmak üzere hematolojik, nörolojik, hepatolojik ve renal sistemi etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Kliniğe bakıldığında izole kan basıncı artışından end organ hasarına, ölüme varan geniş bir spektrum gözlemlenmektedir ve bu klinik tablo sistemik endotel disfonksiyonu ile açıklanabilir. Yaygın endotel hücre hasarı sonrası vasküler sisteme geçen sitokinlerin sebep olduğu vazokonstriksiyon nedeniyle azalmış organ perfüzyonu ve aktive olmuş koagülasyon sistemi hem annede hem de fetusta olumsuz etkilere sebep olmaktadır. Annede tansiyon yüksekliği, kalp yetmezliği, vazokonstriksiyona sekonder iskemik karaciğer hasarı, aşırı aktif koagülasyon sistemi nedeniyle trombositopeni hemoliz ve akut yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), nöbet ve ölüm görülebilir. Fetal komplikasyonlara bakıldığında ise intrauterin gelişme geriliği, prematüre doğum, fetal asfiksi, ani ölüm görülebilir. Ayrıca post-partum dönem çalışmalarına bakıldığından preeklampsinin anne üzerinde uzun dönem etkileri de mevcuttur (23).

### **2.6.1 Kardiyovasküler Değişiklikler**

Preeklampsinin major kriteri tansiyon yüksekliğidir ve buna artmış kardiyak output ya da artmış sistemik damar direnci sebep olmaktadır. Normal gebelerde fizyolojik olarak 1. trimester sonuna kadar kardiyak output %30-50 artar, sonrasında

durur ve gebelik bitene kadar seviyesi değişmez. Preeklampitik gebede ise artış gebeliğin sonuna kadar devam eder. Normal gebelerde %25'e varan oranda azalan sistemik vasküler direnç ise preeklampitik gebelerde yapılan ölçümlerde artmış bulunmuştur (24).

Preeklampside hipertansiyonun yanısıra hipovolemi de klinikte etkilidir. Normal gebelerde fizyolojik anemiye sebebiyet veren %50'ye kadar varan plazma volümündeki artış preeklampitik gebede ancak %16 civarında olmaktadır. Ayrıca endotel disfonksiyonu nedeniyle bozulan kapiller yataktan sıvı kaybı da hipovolemiyi artırmaktadır. Bunlar sonucu oluşan hemokonsantrasyon da organ perfüzyonunu bozmaktadır (25).

### **2.6.2 Hematolojik Değişiklikler**

Preeklampitik gebelerde trombositopeni, hematokritte artış, hemoliz, hiperkoagulopati, DIC gibi hematolojik bozukluklar görülebilir.

Normal gebelerde %50'ye varan plazma volum artışının preeklampitik gebelerde %16 civarında kalması hematokritte artışa, hemokonsantrasyona sebep olur. Vazospazm ve endotel hücre disfonksiyonu sonucu mikroanjyopatik hemolize gelişirken hemolize sekonder preeklampitik gebelerin eritrosit morfolojilerinde şizositozis ve ekinositozis izlenmiştir. Trombositlerin hasarlı yüzeylere yapışmasıyla trombüsler, hemolize bağlı fibrin yıkım ürünlerinde artma gözlenebilir. Klinik olarak belirgin olmasa da koagülasyon sisteminde de değişiklikler meydana gelir ve hiperkoagulopati izlenir. Preeklampitik gebede faktör 2,5,10 gibi pıhtılaşma faktörleri ve Von Willebrand faktör aktivitesi artmış, fibrinojen ve Antitrombin III seviyesi ise azalmıştır (26). Preeklampitik gebelerin hepsinde görülmemekle birlikte hemoliz ve artmış kullanım sonucu trombositopeni izlenebilir. Ayrıca bazı trombosit bağlayan antikorlar da trombositopeniden sorumlu tutulmuştur (27). Preeklampside fonksiyon bozukluğu da olduğundan trombosit sayısından bağımsız kanama zamanında uzama olduğu görülmüştür. Tüm bunların sonucunda preeklampsi olgularının yaklaşık %7'sinde DIC, trombüslere sekonder end organ hasarı gelişebilir (28).

### **2.6.3 Hepatik Değişiklikler**

Hepinde olmasa da preeklampsi hastalarında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hemolize bağlı hiperbilirubinemi görülebilir. Bu durumun olası sebebi vazokonstrüksiyon ve iskemiye bağlı karaciğer hasarı olabilir. Yükselmiş karaciğer enzim seviyelerine trombositopeni ve hemolizin eşlik ettiği tablo HELLP sendromu olarak isimlendirilir. Ayrıca klinik olarak karın ağrısı ya da epigastrik ağrı tarifleyen hastada kanamaya bağlı subkapsüler hematomdan şüphelenilmelidir.

### **2.6.4 Serebral ve Nörolojik Değişiklikler**

Preeklampsik gebede kan basıncındaki ani değişiklikler serebral otoregüasyonda bozulmaya bu da beyinde lokal hipoperfüzyona yol açar. Klinik olarak gebede baş ağrısı, görme bozuklukları, ajitasyon, hipoperfüzyona bağlı oluşan vazojenik ödem ve iskemi sonucu ise en korkulan komplikasyon intrakranial kanama görülebilir. İntrakranial kanamaya tonik-klonik nöbetlerin eşlik etmesi eklampsi olarak isimlendirilir. Eklampside posterior reversibl lökoensefalopati sendromu (PRES) ve hipertansif ensefalopati görülebilirken serebral hemoraji de %10 oranında materyal mortaliteye sebep olabilir (29, 30).

### **2.6.5 Renal Değişiklikler**

Normal gebede renal perfüzyon ve glomerüler filtrasyon artmasıyla kreatinin seviyeleri düşer. Preeklampsik gebede ise renal perfüzyon %20, glomerüler filtrasyon %32 oranında daha azdır. Yaygın endotel hasarına bağlı glomerüler vasküler permeabilite artışı proteinüriye, kapiller permeabilite artışı üçünü boşluğa sıvı kaybına ve ödeme, buna bağlı volüm konstrüksiyonuna da akut böbrek hasarına neden olur (31). Ödemin eşlik ettiği renal hasarda sıvı kısıtlaması durumun kötüleşmesine neden olurken, hasar kalıcı olmayıp preeklampsi tedavisiyle düzelir.

## **2.7. KOMPLİKASYONLAR**

### **2.7.1 Eklampsi**

Preeklampsik gebede antepartum veya postpartum dönemde basıka bir nedenle açıklanamayan konvülsiyon ve/veya koma durumu eklampsi olarak

tanımlandırılır. Konvulsiyonlar tonik- klonik tiptedir ve en sık doğum sonrası 48 saat içerisinde görülmesine rağmen, doğumdan önce ve postpartum dönemde de görülebilir. Eklampsi çoğunlukla 28. Gebelik haftasından sonra görülse de yapılan bazı çalışmalarda daha erken haftalarda da görülmüştür (32). Klinik olarak hastada persistan baş ağrısı, bulanık görme, fotofobi, mental durum değişikliği izlenebilir. Eklampsinin major komplikasyonlarına bakıldığında; plasenta dekolmanı, nörolojik bozukluklar, aspirasyon pnömonisi, kardiovasküler arrest, maternal ölüm karşımıza çıkmaktadır (33). Gebelikte görülen nöbetler aksi ispat edilene kadar eklampsi olarak sayılmakla birlikte ayırıcı tanıda tümör, ensefalit, menenjit, metabolik hastalıklar, intrakranial kanama, tromboz akılda tutulmalıdır.

### **2.7.2 HELLP Sendromu**

Preeklampside mortaliteden sorumlu önemli klinik tablolardan biri olan HELLP sendromu hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombositopeni ile karakterizedir. HELLP sendromunun normotansif hastada da gelişebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (34). Genellikle 27. gebelik haftasından sonra doğuma kadar görülmekle birlikte doğumdan sonra da izlenebilir (35). Klinik olarak hastalar genelde epigastrik bölgede ya da sağ yan ağrısı, bulantı, kusma şikayetiyle başvururlar. Anemi, artmış indirek bilüribin ve yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) hemolizi gösterirken, eşlik eden AST>40 IU/L, ALT>40 IU/L ve trombosit sayısının <150.000 hücre/mm olması tanı koydurur. Hastalarda DIC, ablasyo plasenta, subkapsüler karaciğer hematomu ve retinal dekolman görülebilir. Ayırıcı tanıda gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığı, hepatit, safra kesesi hastalıkları, immün trombositopeni, nefritin eşlik ettiği lupus alevlenmesi, hemolitik üremik sendrom ya da trombotik trombositopenik purpura düşünülmelidir. Hipoglisemi, ateş yüksekliği, yaygın döküntü gibi klinik bulgular ve laboratuvar bulguları ayırıcı tanıda yardımcıdır.

### **2.7.3 PRES Sendromu**

Baş ağrısı, mental bozukluk, görme kaybı, nöbetle giden PRES sendromu nöroradyolojik bir tanı olup ilk kez 1996'da tanımlanmıştır (36). Hipertansif ensefalopati ile karışabilir. Etiyolojisinde sitoksik ilaçlar, hipertansiyon, sepsis,

otoimmün hastalıklar, elektrolit bozuklukları, renal yetmezlik yer almaktadır (37). Preeklampside kompanse edilemeyen ani kan basıncı değişikliklerine bağlı serebral vazokonstriksiyon sonrası iskemi ve ödem nedeniyle geliştiği düşünülmektedir (38). Beyin bilgisayarlı tomografisinde oksipital ve paryetal loblarda hipodens alanlar, manyetik rezonans görüntülemeye ise beyaz ve gri cevheri tutan hiperdens alanlar tanı koydurur.

## **2.8. PREEKLAMPSİDE KLİNİK YÖNETİM**

### **2.8.1 Preeklampsinin Değerlendirilmesi ve Önlenmesi**

Hipertansif hastada medikal tedavinin yanı sıra egzersiz, diyet, tuz kısıtlaması gibi yaşam tarzı değişiklikleri önemli yer tutmaktadır. Ancak gebe hastada sağlıklı kilo alımı desteklenmeli, kalori kısıtlaması önerilmemelidir. Yapılan çalışmalarda gebelikte kalori kısıtlamasının fetal gelişimde probleme neden olabileceği, diyet yapan obez gebelerde düşük doğum ağırlığı gösterilmiştir. Ayrıca gebelerde ağır egzersizler ve preeklampsi gelişimini engellemek için tuz kısıtlaması önerilmemektedir (39). Sıkı tuzsuz diyetin oligohidramniyoza ve damar içi kan hacminin azalmasını neden olabileceği düşünülmektedir. Beslenmede balık yağı, folik asit, magnezyum ve vitamin takviyelerinin preeklampsi gelişimini engellemede etkili olduğunu gösteren çalışma yokken gebelik sırasında günde 1 gr kalsiyum takviyesi preeklampsi riskini azaltır (40). Çalışmalara bakıldığında günlük 50-150 mg dozda antitrombotik ajan aspirin kullanılması hem yüksek hem düşük riskli grupta preeklampsi gelişimini azaltmıştır (41). Yapılan iki çalışmada ise erken gebelik haftasında başlanan aspirinin geç gebelik haftasında başlanan aspirine göre daha etkili olduğunu ortaya koyulmuştur (42, 43).

Preklampsi tanısını doğrulamak için hastanede yatış gerekebilir. Hastaneye yatışta en az dört saatte bir kan basıncı takibi yapılır, tam kan sayımı, koagülasyon profili, renal ve karaciğer fonksiyonları için kan alınır. Proteinüriyi saptamak için 24 saatlik idrar biriktirmeye başlanır. Venöz tromboemboli riski artmışsa yatan hastaya düşük molekül ağırlıklı heparinle profilaksi başlanır. Takipte kan basıncı 150/100 sınır değerini persistan aşarsa antihipertansif tedavi başlanır. Fetal iyilik halini değerlendirmek için fetal ultrason ve umbilikal arter doppler çalışması yapılır.



Sürekli yatak istirahati ve hastanede yatış ven trombozu ve enfeksiyonu artırabilir. Ayrıca ayaktan takip ve hastanede yatışla takip arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır (44). Kan basıncı stabil seyrediyor, laboratuvar tetkikleri normal, hastada baş ağrısı, epigastrik ağrı gibi klinik bulgular ve fetal distres yoksa hasta ayaktan sıkı takibe alınmak üzere taburcu edilebilir. Ayaktan takipte günlük kan basıncı monitorizasyonu, hastalığın şiddetine göre haftada 2-3 kez laboratuvar tetkiki gerekir. Proteinüri bir kez saptanmışsa 24 saatlik idrar tekrarına gerek yoktur.

### **2.8.2 Preeklampside Antihipertansif İlaçlar**

Preeklampside antihipertansif tedavi serebrovasküler olayları, maternal ve fetal ölüm ve diğer komplikasyonları azaltmak amacıyla başlanır. Gebe kadında  $\geq 170/110$  mmHg kan basıncı acil hastaneye yatış ve takibi gerektirir. Kan basıncı sınırda olan gebelerde farmakolojik tedavi annenin yaşı, preeklampsi öyküsü gibi risk faktörlerine bağlı olup antihipertansif tedavi başlanmadan önce aktivite kısıtlaması, yakın tansiyon takibi yapılmalıdır. Ancak artan enfeksiyon ve tromboz riski nedeniyle gebede uzun süren yatak istirahati önerilmemelidir (45). ACOG 2013 kılavuzuna göre antihipertansif tedavi başlamak için sınır tansiyon değeri 160/110 mmHg'dır (10). 2013 yılında Avrupa kardiyoloji derneği tarafından yayımlanan klavuza göre de kan basıncı  $>160/110$  mmHg ise ya da  $>140/90$  mmHg üzerine ve klinik bulgu var ise antihipertansif tedavi başlanmalıdır (40). Daha düşük seviyelerde antihipertansif başlanmamasının sebebi tedavinin yan etkilerden korunmak ve fetusa yeterli uteroplental akım olduğundan emin olmaktır. Tedavide hedef kan basıncını 160 / 110 mmHg'nın altında tutmaktır. Bu nedenle tedavi süresince kan basıncı monitorizasyonu yapılmalı, hasta yakından takip edilmelidir. Preeklampsik gebede hipotansiyona ve uteroplental dolaşım yetersizliğine sebep olabileceğinden kan basıncını 110/80 mmHg sınırı altına düşürmekten kaçınılmalıdır. Ayrıca hipotansiyon serebrovasküler olaylarla da ilişkilendirilmiştir (46).

Preeklampsik gebede genel durum ve klinik değerlendirmeden sonra tedavide kullanılacak antihipertansif ilaçlar parenteral yolla hidralazin, labetalol ve sodyum nitroprussit, oral ise metildopa ve nifedipindir. Sistolik kan basıncı 180 mmHg üzerinde ise intravenöz tedavi önerilir. Maternal ve fetal yan etkiler daha az olması nedeniyle labetalol, nifedipin ve metildopa ön plana çıkmaktadır. Ancak bu

ilaçların birbirine üstünlüğünü kesin gösteren çalışma olmadığından hekimin tecrübesi ve kullanım alışkanlığı tercihi belirlemektedir.

**Metildopa:** Gebelikte ilk trimester dahil öncelikle tercih edilen oral preparattır. Alfa 2 agonisti olup santral etkili sempatik salınım inhibitörüdür. Karaciğere toksik olabileceğinden karaciğer fonksiyon testleri takip edilmeli, hepatit hastalığı olan gebelerde kullanılmamalıdır. Başlangıç dozu günde 2-3 kez 250 mg p.o, maksimum dozu 3000 mg/gündür. Kan basıncı üzerindeki etkisi 3-6 saat içerisinde başlar 24 saate kadar devam eder.

**Nifedipin:** Kalsiyum kanal blokörüdür. 20. gebelik haftasından itibaren kullanılabilir. Akut tabloda 20 dakika arayla 10 mg p.o, maksimum 5 doz kullanılabilir. Maksimum günlük doz 90 mg/gündür. Dil altı kullanımı kısa etkilidir ancak maternal hipotansiyonla birlikte fetal distrese neden olabileceğinden kullanımı önerilmemektedir. Taşikardi, baş ağrısı, yüzde flushing neden olabilir. Magnezyum sülfat ile birlikte kullanımında nöromusküler blokaj ve myokard depresyonuna sebep olabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

**Labetalol:** Nonselektif B-adrenerjik antagonistidir. Akut durumlarda başlangıç dozu 20 mg iv, maksimum dozu 80 mg/gündür. Oral kullanımda 2x100 mg/gün başlanır, maksimum 400 mg/güne kadar çıkılır. Bronkospazma neden olabileceğinden dolayı astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında, bradikardi yapabileceğinden dolayı kalp bloğu olanlarda kullanımı kontraendikedir.

**Hidralazin:** Direkt etkili periferik vazodilatördür. Oral, iv ya da intramusküler kullanılabilir. Akut tedavide 5 mg iv bolus başlanır, gerekli ise 20 dakikada tekrar edilir. Maksimum 20 mg'a kadar devam edilir, etki gözlenmemişse başka tedaviye geçilir. Oral kullanımda 2-4 dozda 50-300 mg/gün önerilir. Yüksek yan etkiden dolayı artık tercih edilmemektedir. Yan etki olarak hipotansiyon, taşikardi, baş ağrısı, neonatal trombositopeni gözlenebilir. Uzun süreli ya da yüksek dozda kullanımda lupus benzeri tabloya neden olabilir.

**Sodyum Nitroprussit:** Sadece iv formu vardır. Arteriyel ve venöz dilatasyon etkilidir Etki etme süresi 3 dakikadır. Hipertansif krizde 0,25-5 mg/kg dozlara iv infüzyon tercih edilebilir. Tiyosiyana metabolize olup idrarla atılır. Uzun süreli kullanımı fetusta siyanür zehirlenmesiyle ilişkilendirilmiştir (47).

### 2.8.3 Preeklampsinin Tedavisi

Tedavide amaç anne ve fetusun iyilik halini korumaktır ve bunda da erken tanı, yakın takip, doğru doğum zamanını belirlemek önemlidir. Yapılan çalışmalarda hastanede yatışın fetal iyilik hali üzerine etkisi olmadığı, yatışlı ya da ayaktan takipte prenatal ya da neonatal ölüm açısından farklılık olmadığı gösterilmiştir (48). Hastanede takipte artmış enfeksiyon ve tromboemboli riski, artmış maliyet nedeniyle preeklampsi tanısı konmuş gebe kan basıncı stabil, laboratuvar tetkikleri normal, klinik bulgular ve fetal distres yok ise ayaktan takibe alınabilir, yakın maternal ve fetal izlem önerilir. Fetal izlemde haftalık ultrasonografi, umbilikal arter doppler, biyofizik skorlaması yapılır. Maternal izlemde ise günlük kan basıncı takibi yapılır, haftada bir 24 saatlik idrar ve laboratuvar testleri tekrarlanır.

Preeklampsinin kesin tedavisi doğumdur. Tanı koyulmuş gebe takiplerde sıkıntı olmazsa 37. haftadan sonra doğurtulur. Takipte kontrolsüz tansiyon, laboratuvar testlerinde bozulma, hastanın kliniğinde bozulma, fetal gelişme geriliği, doppler ultrasonda bozulma, şiddetli preeklampsiye gidiş var ise 34 haftanın üzerindeki hasta doğurtulur. Doğum yöntemi olarak genellikle sezaryen gerekli değildir, normal vajinal yoldan doğum tercih edilir. 24-34 hafta arasında ise maternal stabilizasyondan sonra IUGR, fetal distres, eklampsi, kontrol altına alınamayan tansiyon yüksekliği, plasenta dekolmanı, DIC ya da HELLP bulguları var ise anne hayatı öncelikli olup doğum endikasyonu vardır. Fetusa zaman kazandırmak için konservatif tedavi seçeneği tartışmalıdır. Literatürde yapılan bir çalışmada anne hayatını tehlikeye atmadan ortalama 1-89 gün arasında süre kazanıldığı gösterilmiştir (49). Yapılan bir Cochrane derlemesine göre ise konservatif tedavi ile agresif tedaviyi karşılaştıracak yeterli veri yoktur (50). Mümkünse fetal akciğer maturasyonu amacıyla steroid uygulaması için zaman kazanılmaya çalışılmalıdır. Bu süre içerisinde annenin sıvı dengesi sağlanmalı, antihipertansif tedavisi düzenlenmeli, gerekli ise nöbet profilaksisi uygulanmalıdır. 24 hafta altı gebeliklerde ise konservatif yaklaşımın prenatal yararı sınırlı kalırken anne morbidite ve Mortalite riskini attırmaktadır. Bu nedenle fetal yaşam beklentisi olmadığında annenin hayatı ve sağlığı ön planda tutulmalıdır.

Gebede özellikle şiddetli preeklampsi bulguları, kontrolsüz tansiyon yüksekliği, baş ağrısı, görme bulanıklığı, nörolojik bulgular var ise doğum öncesi ve

postpartum dönem boyunca nöbet geçirme riski artmıştır, bu nedenle intrapartum ve postpartum konvülsiyon profilaksisi önerilir. 2013 ACOG önerilerine ve plasebo ve diğer antikonvülzanlarla kıyaslama yapılan çalışmalardan oluşan bir Cochrane derlemesine göre gebe hastada nöbet profilaksisinde magnezyum sülfat (MgSO<sub>4</sub>) uygulaması önerilmektedir (51). Magnezyum glutamatın NMDA reseptörüne bağlanmasını antagonize ederek santral gösterir. Periferik sinir-kas kavşağında presinaptik bölgede kalsiyum tasarrufu ve asetilkolin salınımını azaltarak postsinaptik membranın duyarlılığını ve kas uyarılmasını azaltır.

MgSO<sub>4</sub> tedavisi yükleme ve idame dozundan oluşmaktadır. Yükleme dozu: 4-6 gr olarak belirlenmiştir. Her biri 10 ml/1,5 gr MgSO<sub>4</sub> içeren ampüllerden 3 adet 150 ml %5 dekstroz içerisinde 15-20 dk'da infüzyon şeklinde uygulanır. İntravenöz verilemediği durumlarda im formu da kullanılabilir. İdame dozu: 1,5-2 gr/saat olarak devamlı infüzyon şeklinde uygulanır. İntravenöz tedavi verilemeyecekse saatte 1,5 gr im uygulanabilir. Doğumdan ya da son nöbetin üzerinden 24 saat geçene kadar devam edilir.

MgSO<sub>4</sub> tedavisi sırasında yan etki olarak hem anne hem fetusta nöromusküler depresyon, olabilir. Ayrıca azalmış renal klirenste toksik olabileceğinden tedavi süresince 6-12 saat arayla kanda magnezyum seviyesi takibi yapılmalıdır. Terapötik düzey 4-8mg/dl kabul edilirken kandaki seviye bunun üzerine çıktığında hastada bulantı, çift görme, güçsüzlük, derin tendon refleksi kaybı, 15 mg/dl üzerine çıktığında ise solunum depresyonu, kardiyak arrest gelişebilir. Bu nedenle magnezyum tedavisi uygulanırken hasta sıkı takip edilmeli solunum sayısının minimum 16/dk olduğundan, son 4 saatte idrar çıkışının minimum 30 ml/saat olduğundan, her 4 saatte bir patella refleksi var olduğundan emin olunmalıdır. Bu bulgulardan herhangi birinden bozulma olması durumunda tedavi kesilmelidir. Solunum ya da kardiyak arrest riskine karşı MgSO<sub>4</sub> tedavisi sırasında mutlaka acil müdahale kiti ve magnezyum antikotu kalsiyum glukonat hazır bulundurulmalıdır. Solunum adrestisi olması durumuna alternatif hava yolu ile solunum desteklenmeli, EKG monitörizasyonu altında 1 gr kalsiyum glukonat min 5 dakikada olacak şekilde iv verilmelidir. Solunum geri gelene kadar devam edilmelidir. Magnezyum bulunmadığı ya da kullanılmadığı durumlarda diazepam ikinci seçenek olarak tercih edilebilir. Nöbet esnasında 10 mg Diazepam iv yavaş verilir, nöbet devam

ederse doz tekrarlanabilir. Gerekli görülürse idame olarak 40 mg Diazepam 500 ml salin veya laktatlı ringer içerisinde 12 saatte gidecek şekilde verilir. Günlük maksimum 100 mg verilmelidir.

Konvülziyon profilaksisine rağmen hastada eklampsi tablosu gelişirse hava yolu açıklığını sağlamak ve aspirasyonu önlemek önceliklidir. Hastanın genel durum ve vital değerlendirmesi hızlıca yapıldıktan sonra hasta nefes alamıyor ise alternatif hava yolu denenir, hava yolu açılır, maske ambu ile solunuma yardımcı olunur, gerekli ise entübe edilir. Aspirasyon riskine karşı hasta yan üstü yatırılır. Magnezyum yüklemesi yapılır, monitörize edilip sıvı desteğine başlanır. 15 dakikada bir vital bulgu, fetal kalp atımı kontrol edilir. Mümkünse fetal kalp atımı sürekli izlenir ve en kısa sürede doğum gerçekleştirilir.

## **2.9. PREEKLAMPSİNİN UZUN DÖNEM ETKİLERİ**

Preeklampitik gebede birçok klinik tablo akut olarak gelişip doğum sonrası normale dönse de preeklampsinin multisistemik uzun dönem etkileri de vardır.

### **2.9.1 Kardiovasküler Sistem**

Preeklampsi kalıcı metabolik ve vasküler hasara neden olabilir. Preeklampsi patofizyolojisinde rol alan oksidatif stres, endotelial disfonksiyon ateroskleroz gelişiminde önemli yer tutar. Preeklampsi sonrası venöz ve arteriyel kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı bir metaanalizde gösterilmiştir (52). Diğer bir çalışmada ise preeklampsi öyküsü olanlarda ilerleyen yaşlarda artmış hemorajik ve iskemik kalp hastalıkları riski gösterilmiştir (53). Kronik hipertansiyon gelişimine bakıldığında ise gebelikte preeklampsi öyküsü olan kadınlarda hipertansiyon gelişiminin referans grubuna göre 7 kat artmış olduğu görülmüştür (54).

### **2.9.2 Nörolojik Sistem**

Önceleri preeklampsi ve eklampsinin beyin üzerinde uzun dönem sekelleri olmadığı kabul edilse de yapılan yeni çalışmalar tam iyileşmenin her zaman olmadığını göstermektedir. Yeni veriler eklampitik nöbet sırasında oluşan beyaz cevher lezyonlarının kalıcı olabileceğini öne sürmektedir. Eklampsi öyküsü olan kadınların dörtte birinde doğumdan 6-8 hafta sonra yapılan MRG ile kalıcı serebral

iskemi ve infarkt gösterilmiştir (55). Bazı hastalarda kronik epilepsi gelişebilir. Ayrıca ilerleyen dönemlerde normal gebelerle kıyaslandığında preeklampsi veya eklampsi öyküsü olan gebe kadınlarda serebrovasküler olayların arttığı da gözlenmiştir (56).

## 2.10. LİPOLİSAKKARİT BAĞLAYICI PROTEİN

Travma, toksin, enfektif organizma, radyasyon veya stres gibi dokuya zararlı etmenler sonrası oluşan hasara cevap ve uyarıcı olarak dokulardan proinflatuar maddeler olan sitokinlerin salgılanması akut faz reaksiyonu olarak isimlendirilir (57). Amaç etmenin dokuya zarar vermesini engellemek, oluşan hasarı onarmak, organın normal fonksiyonlarını devam ettirebilmek ve zararlı etmenleri ortamdaki uzaklaştırmaktır. Kliniğe ateş, iştahsızlık, halsizlik, lökositoz olarak yansıyan akut faz reaksiyonu multisistemik bir süreç olup endokrinolojik, immünolojik, metabolik, nörolojik değişimler gözlenir. Dokulardan sistemik sitokin salınımı akut faz proteinleri (AFP) olarak bilinen destekçi proteinlerin karaciğerden sentezini artırır.

Akut faz proteinleri genel olarak pozitif ve negatif faz proteinleri olarak sınıflandırılır. Pozitif AFP temel olarak sitokin uyarısıyla hepatositler tarafından sentezlenen ve salınan, serumda düzeyi artan proteinler iken negatif AFP kanda bulunan yapısal plazma proteinlerdir. Pozitif AFP serbest radikallerin toplanmasında, mikroorganizmanın fagosit ve makrofaja sunulmasında, kompleman sistemin aktivasyonunda, immün yanıtın düzenlenmesinde rol alırlar (57). CRP,  $\alpha$ 1 antitripsin,  $\alpha$ 2 makroglobulin, seruloplazmin, lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP), fibrinojen, protrombin pozitif AFP iken; albumin, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), protein C, protein S, prostaglandinler ve antitrombin III negatif akut faz proteinleridir.

Lipopolisakkarit (LPS), gram negatif bakteri duvarında yer alan yaşamsal önemi olan bir komponenttir. Endotoksin ise ısıya dayanıklı, lipopolisakkarit komplekslerinin yapısında bulunan dokuda akut faz reaksiyonlarını başlatıp, bakterinin sebep olduğu enfeksiyonun morbidite ve mortalitesini belirleyen organik moleküllerdir (58). Bu LPS ve endotoksinler, normalde florada bulunan ve zarar vermeyen gram negatif bakteri, bağışıklık sisteminin zayıflaması, preeklampsi ya da benzer mekanizmalarla epitelyal hücre geçirgenliğinin artması gibi durumlarda

konakçının kan akımına geçtiğinde ise inflamatuvar olayı başlatır. Lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP) ise esas olarak karaciğerde, az miktarda yağ ve barsak dokuda sentezlenen, bakteriye karşı verilen doğal immün yanıtın anahtar elemanlarından biridir. LBP 50 kDa ağırlığında bir polipeptiddir ve posttranslasyonel süreçten sonra kan dolaşımına 60-65 kDa ağırlığında bir glikoprotein olarak salınır (59). LBP kanda düşük yoğunlukta proinflamatuvar etkiye sahip iken yüksek konsantrasyonlarda antiinflamatuvar olarak görev alır. Bakteri bölüldüğü ya da öldüğü zaman açığa çıkan LPS inflamatuvar süreci başlatır ve karaciğerde LBP sentezi artar (60). LPS LBP ile birleşir, oluşan kompleks dolaşıma geçerek CD14 reseptörüne yapışır, monosit ve makrofajları uyarır ve inflamatuvar süreci başlatır. LBP-LPS kompleksi tek başına LPS ile kıyaslandığında opsonizasyonu hızlandırmanın yanında makrofajlardan TNF ve sitokin salınımını uyarmada daha potenttir. LPS-LBP kompleksi tarafından başlatılan inflamatuvar cevap sitokinler tarafından kompleman sistemi aktivasyonu, nitrik oksit sentezi gibi immün sistem aktivasyonu yoluyla devam ettirilir (61).

Travma, toksin, stres gibi durumlara cevap olarak sentezlenen akut faz proteinleri genellikle tedavinin etkinliğinin takibinde, hastalığın teşhisinde ve prognoz belirlemede öne çıkmaktadır. Bu nedenle AFP'ler sepsis, akut organ yetmezlikleri, enfeksiyon, kronik inflamasyon çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Literatürde preeklampsi ve AFP değerleri ile ilgili de pek çok çalışma sonuçları mevcuttur. Bu çalışmalarda genellikle ortak bir sonuç olarak inflamatuvar sitokinlerin preeklampsi hastalarında kontrollere göre artmış olduğu dokümente edilmektedir. Literatür taraması yapıldığında AFP'lerinden biri olan LBP ile ilgili pek çok çalışma karşımıza çıkmaktadır (62-64). Ancak artmış inflamatuvar yanıtla ilişkili olan preeklampside proinflamatuvar cevabı başlattığını bildiğimiz LBP hakkında yeterli çalışma mevcut değildir. Bu nedenle biz de çalışmamızda akut faz proteinlerinden biri olan LBP'nin sağlıklı gebeye kıyasla preeklampsi hastalarındaki seviyesini ve klinik önemini araştırmayı amaçladık.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 OLGU SEÇİMİ

Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümüne başvuran, ACOG 2014 tanı kriterlerine uyan (en az 4 saat arayla iki ölçümde  $\geq 140/90$  mmHg ya da tek seferde  $\geq 160/110$  mmHg kan basıncı ve eşlik eden 24 saatlik idrarda  $\geq 300$  mg protein veya  $\geq 0.3$  protein/kreatin oranı veya dipstick testinde  $\geq 1+$  proteinüri ya da eşlik eden yeni başlangıçlı trombositopeni, bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri, bozulmuş böbrek fonksiyon testleri, akciğer ödemi ve serebral ve görme bozuklukları) 24-38 hafta arası gebeler çalışma grubuna alınmıştır.

Takiplerinde yukarıda sayılan klinik bulgulara sahip olmayan 24-38 hafta arası normal gebeler kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır.

#### 3.2 BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Çalışmaya dahil edilen olguların tümünden açlık tokluk durumlarına bakılmaksızın gün içerisinde herhangi bir saatte doğum öncesi venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde serum lipopolissakkarit bağlayıcı protein (LBP) düzeyleri çalışıldı.

Serum  $\alpha$ -klotho ölçümlerine, uygun şartlarda saklanan serum örneklerine ticari kit ile ELISA uygulanılarak ve ardından 450 nm'de okunarak ulaşılmıştır (Double Antibody Sandwich Microelisa, Cloud-Clone Co., Ltd)

#### 3.3 ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Serum örneklerinin alındığı gün eş zamanlı olarak hastanın kan basıncı bakılmış, boy ve ağırlık ölçümleri yapılmış ve beden kitle indeksi (BMI) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) hesaplanmıştır.

#### 3.4 İSTATİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Science, version 17.0) programı kullanılmıştır. Elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart hata ( $\bar{x} \pm \text{SE}$ ) ile belirtilmiştir. Çalışılan birçok parametrede normal "Gaussian" dağılım



gözlendiği için verilerin değerlendirilmesinde parametrik bir yöntem olan “T-test” metodu kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyon analizi “Pearson’s Korelasyon Kat Sayısı” ile hesaplandı. Tüm istatistiksel analizler için anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## 4.BULGULAR

Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde yapılan bu prospektif çalışmaya takiplerinde ACOG kriterlerine göre preeklampsi tanısı almış 29 hasta gebe ile takiplerinde preeklampsi kliniği göstermeyen 28 sağlıklı gebe dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun temel demografik ve antropometrik özellikleri Tablo 3’de gösterilmiştir. Hasta grubunda Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, gravida, parite ve gebelik günü için anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Hasta grubunda yaş ortalaması  $31.1\pm 5.7$  iken kontrol grubunda  $28.3\pm 6.0$  olarak bulunmuştur. BMI’e bakıldığında ise hasta grubunun BMI ortalaması 34.14 iken sağlıklı gebe grubunun BMI ortalaması 29.16 olup anlamlı farklılık izlenildi ( $p<0,05$ ).

**Tablo 3:** Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Antropometrik Özellikleri

Parametreler	Hasta Grubu (n=29) $\bar{X} \pm SE$	Kontrol Grubu (n=28) $\bar{X} \pm SE$	P Değeri
Yaş (yıl)	$31.17 \pm 5.78$	$28.39 \pm 6.08$	0,083
Gravida	$2.38 \pm 1.39$	$2.57 \pm 1.64$	0,636
Parite	$1.14 \pm 0.91$	$1.21 \pm 1.47$	0,814
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$34.14 \pm 4.24$	$29.16 \pm 5.01$	0,000
Gebelik yaşı (gün)	$230.41 \pm 38.21$	$219.28 \pm 21.6$	0,184

Çalışmaya dahil edilen 29 preeklampşik gebe ve kontrol grubu 28 sağlıklı gebenin serum örneği alındığı zaman bakılan temel fizik muayene ve laboratuvar bulguları ayrıca değerlendirilmiştir (Tablo 4). Preeklampsi tanısı alan gebelerin ortalama kan basıncı değerleri 155/97 mmHg iken sağlıklı gebe grubunun kan basıncı ortalama 116/73 mmHg saptanmıştır. Preeklampsi tanısı alan gebelerde doğum öncesi sadece 18 tanesinde 24 saatlik idrar toplanabilmiştir.

**Tablo 4: Hasta Ve Kontrol Grubunun Temel Fizik Muayene Ve Laboratuvar Bulguları**

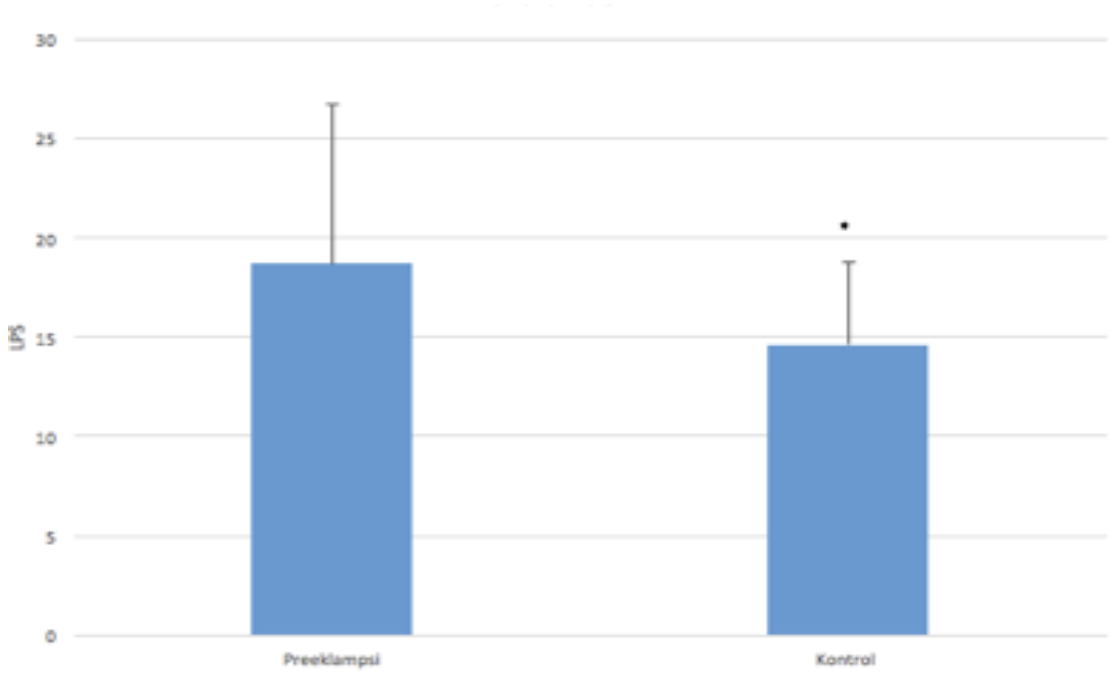
Parametreler	Hasta Grubu (n=29) $\bar{x} \pm SE$	Kontrol Grubu (n=28) $\bar{x} \pm SE$	P Değeri
Sistolik Tansiyon (mmHg)	155.52 ± 15.31	116.79 ± 9.83	0,000
Diastolik Tansiyon (mmHg)	97.24 ± 9.31	73.75 ± 7.53	0,000
Hemoglobin (g/dl)	12.15 ± 1.68	11.58 ± 0.96	0,122
Platelet	220.86 ± 95.63	239.96 ± 51.63	0,355
Proteinüri (24 saatlik)	2006 ± 2205	-	

Fizik muayene ve laboratuvar bulguları yanısıra gerek preeklampsi grubunda gerekse de kontrol grubunda LBP seviyelerinin diğer klinik parametreler ile korelasyon gösterip göstermediği incelenmiştir. Yapılan korelasyon analizi Tablo 5’te özetlenmiştir. Sonuçlar incelendiği zaman hastanın demografik özelliklerinin serum LBP düzeylerini etkilemediği gözlemlenmiştir.

**Tablo 5: Hasta Ve Kontrol Grubunda LBP İle Diğer Klinik Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi**

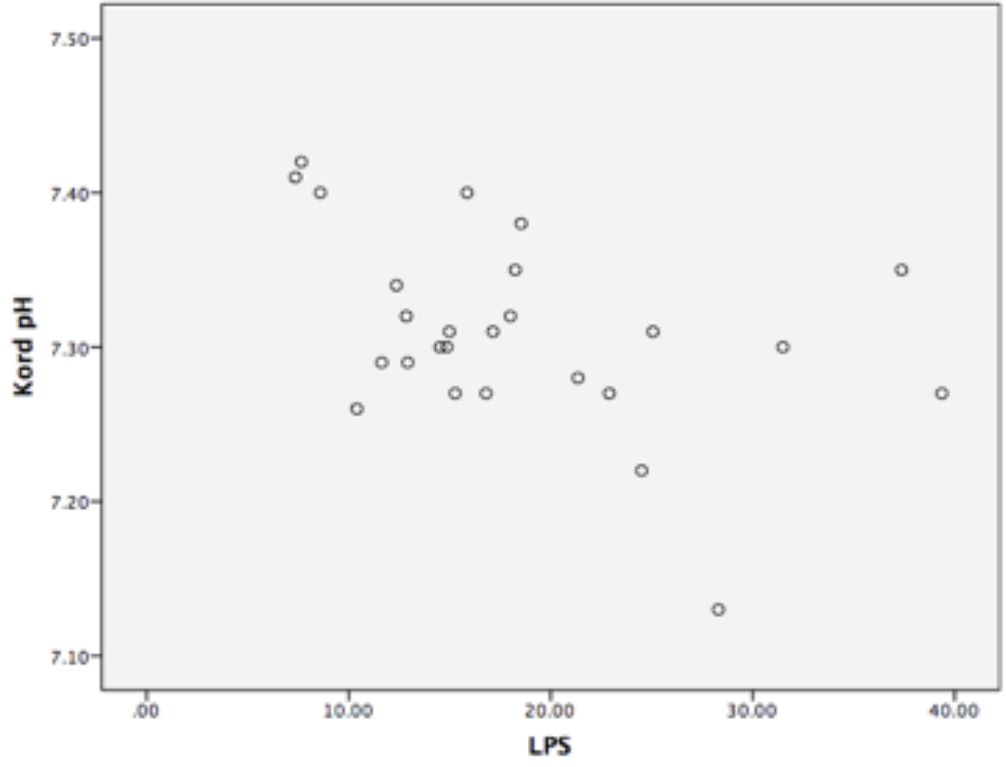
	Hasta Grubu (n=29)		Kontrol Grubu (n=28)	
	Pearson Korelasyon Katsayısı	P Değeri	Pearson Korelasyon Katsayısı	P Değeri
Anne Yaşı	-.337	.074	.178	.374
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	.009	.962	-.050	.804
Gebelik Yaşı (gün)	-.156	.420	-.116	.566

Preeklampsi ve kontrol grubunda doğum sırasında plazmadan bakılan LBP düzeyleri karşılaştırıldığında, LBP düzeylerinin preeklampsi grubunda anlamlı şekilde daha yüksek olduğu izlenmiştir ( $p<0.05$ ) (Şekil 1). Preeklampsi tanısı almış gebe grubunda 9350 ng/ml olan LBP düzeyi sağlıklı gebelerde 7450 ng/ml saptanmıştır.



**Şekil 1:** Preeklampsi ve Kontrol Grubunda LBP Seviyeleri (\* $p<0.05$ )

LBP seviyelerinin prognostik bir önemi olup olmadığını incelemek amacıyla sadece preeklampsi grubunda LBP seviyeleri ile doğumdaki kordon kan gazı pH seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu analize göre LBP seviyeleri ile kordon pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negative bir ilişki saptanmıştır (Pearson korelasyon katsayısı:  $-0.417$ ,  $p=.034$ ) (Şekil 2).



**Şekil 2:** Preeklampsi Grubunda LBP Seviyeleri İle Kord Ph Arasındaki Korelasyon

## 5. TARTIŞMA

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yürüttüğümüz bu çalışmada preeklampsi tanısı almış 29 gebe ile sağlıklı olarak değerlendirilen 28 gebe değerlendirilmiştir. Her iki grup karşılaştırıldığında yaş, gravida, parite ve gebelik günü oranları benzer olarak bulunmuştur. BMI incelendiği zaman ise oran hasta grupta belirgin yüksek izlenilmiştir. Grupların klinik ve laboratuvar değerlerine bakıldığında laboratuvar parametreleri arasında anlamlı farklılık yok iken preeklampsi tanısı alan gebelerin ortalama kan basıncı değerleri 155/97 mmHg, sağlıklı gebe grubunun kan basıncı ortalama 116/73 mmHg saptanmıştır. Preeklampsi tanısı alan gebelerde doğum öncesi sadece 18 tanesinde 24 saatlik idrar toplanabilmiştir. Hasta grubundaki gebelerin demografik özellikleri ile serum LBP düzeyleri karşılaştırıldığı zaman serum LBP düzeylerinin demografik özelliklerden bağımsız olduğu gözlemlenmiştir. Doğum sırasında bakılan serum LBP düzeyleri preeklampsi tanısı almış gebe grubunda 9350 ng/ml iken LBP düzeyi sağlıklı gebelerde 7450 ng/ml saptanmış olup preeklampsi grubunda anlamlı yüksektir ( $p<0,05$ ). Doğumda bebekten bakılan kord kanı Ph değerleri ile serum LBP değerleri kıyaslandığı zaman ise istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon bulunmuştur.

Tüm gebelikler değerlendirildiğinde %3,7 karşımıza çıkan gebelikte tansiyon yüksekliği sık karşılaşılan medikal sorunlardan bir tanesi olup artmış maternal ve fetal morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (8). Prognozu ve tedaviyi belirlemede ortak bir dil oluşturabilme adına ilk kez 1972 yılında ACOG tarafından sınıflandırılmıştır. Sonrasında yapılan çalışmalardan elde edilen veriler ışığında 2013 yılında güncelleme yapılmış ve gebelikte tansiyon yüksekliği kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi ve şiddetli preeklampsi olmak üzere 5 başlık toplanmıştır (9).

Preeklampsi sadece insan gebeliklerine özgü, 20. haftadan sonra ortaya çıkan, tansiyon yüksekliği ve eşlik eden proteinüri veya organ fonksiyon bozuklukları ile seyreden multisistemik bir hastalıktır (1). Patofizyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalarda molar gebeliklerde de görülmesi fetusa ihtiyaç olmadığını gösterirken, hastalığın etiolojisinde anormal plasenta oluşumu, bunun

sebepe olduğu yaygın endotel hasarı ve artmış inflamatuvar süreç en önemli etken olarak karşımıza çıkmaktadır.

20. gebelik haftasından sonra en az 4 saat arayla bakılmış iki ölçümde 140/90 mmHg ve üzeri ya da tek seferde 160/110 ve üzerinde kan basıncı ve buna eşlik eden proteinüri veya yeni başlangıçlı organ fonksiyon bozuklukları preeklampsi tanısı koydurur (11). Proteinüri 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzeri protein veya 0.3 ve üzeri protein/kreatin oranı veya dipstick testinde 1+ ve üzeri olarak değerlendirilir. 2014 yılında yapılan revizyonla proteinüri preeklampsi tanısında kesin diyagnostik kriter olmaktan çıkarılmış, yeni başlangıçlı diğer parametreler de tanı kriterlerine eklenmiştir. Bu parametreler; trombositopeni (Plt <100.000/microlitre), bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri (karaciğer transaminazlarının normal konsantrasyonunun iki katı ve üzerine çıkması), bozulmuş böbrek fonksiyon testleri (serum kreatinin > 1,1 mg/dL olması ya da serum kreatinin değerlerinin iki kat artması), akciğer ödemi ve serebral ve görme bozukluklarıdır.

Mevcut çalışmamızda preeklampsi tanısı almış gebe grubu ile sağlıklı gebe grubu arasında yaş, gravida, parite, gebelik günü oranları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamış olup bu da hasta ve kontrol gruplarında homojenizasyon sağlandığını karşılaştırmaların eş ve güvenilir olduğunu göstermektedir. Preeklampsi gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri olan yüksek BMI oranları ise benzer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (65-67).

Literatür taraması yapıldığında preeklampsi ve fizyopatolojideki en önemli etkenlerden biri olan sistemik inflamasyon arasındaki ilişkiyi değerlendiren pek çok çalışma sonuçları mevcuttur. Bu çalışmalarda genellikle ortak bir sonuç olarak inflamatuvar sitokinlerin preeklampsi hastalarında kontrollere göre artmış olduğu dokümente edilmektedir (19, 20, 68, 69). Biz de çalışmamızda inflamatuvar süreci başlatıp diğer inflamatuvar faktörlerin de salınımını tetiklediği bilinen serum LBP'yi değerlendirdik. Gruplar karşılaştırıldığı zaman preeklampsi tanısı almış gebe grubunda 9350 ng/ml olan LBP düzeyi sağlıklı gebelerde 7450 ng/ml saptanmış olup LBP düzeylerinin preeklampsi grubunda anlamlı şekilde daha yüksek olduğu izlenmiştir (p<0.05). Çalışmaya dahil edilen gebelerin demografik özellikleri ve serum LBP düzeyleri arasında ise istatistiksel anlamlı bir ilişki sağlanmamış olup bu da

bize serum LBP'nin demografik özelliklerden bağımsız sadece hastalıkla korele salındığını düşündürmektedir. LBP seviyelerinin prognostik bir önemi olup olmadığını incelemek amacıyla hasta grubunda LBP seviyeleri ile doğumdaki kordon kan gazı pH seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu analize göre LBP seviyeleri ile kordon pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negative bir ilişki saptanmıştır (Pearson korelasyon katsayısı:  $-0.417$ ,  $p=0.034$ ). Hasta grubunda sadece 18 hastadan 24 saatlik idrar toplanabilmiştir. Bu nedenle 24 saatlik idrarda protein ile serum LBP değerleri arasındaki korelasyon çalışmaya dahil edilememiştir. Literatür gebelik çalışmalarına bakıldığında; erken membran rüptüründe, sistemik endotoksemide, HIV enfekte gebelerde LBP düzeyleri çalışılmıştır (70-72). Preeklampside LBP seviyesi olarak ise sadece bir Rusça çalışma mevcut olup preeklampsis hastalarında bu konuda yeterli çalışma mevcut değildir (73). Bu nedenle serum LBP seviyelerinin preeklampsis hastalarının klinik ve prognozuna etkisi konusunda daha fazla olgu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇ

Preeklampsi tanısı almış 29 gebe ve kontrol grubu olarak 28 sağlıklı gebeyi içeren bu çalışmada her iki grubun yaş, gravida, parite, gebelik günü gibi demografik özellikleri benzer, BMI ise hasta grubunda belirgin daha yüksek bulunmuştur. Preeklampsi tanısı alan gebelerin ortalama kan basıncı değerleri 155/97 mmHg iken sağlıklı gebe grubunun kan basıncı ortalama 116/73 mmHg saptanmıştır. Prognostik önem açısından LBP seviyeleri ile doğumdaki kordon kan gazı pH seviyeleri arasındaki ilişki analizine göre LBP seviyeleri ile kordon pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negative bir ilişki saptanmıştır. Doğum sırasında alınan serum örneklerinden bakılan LBP düzeyleri karşılaştırıldığında, preeklampsi tanısı almış gebe grubunda 9350 ng/ml olan LBP düzeyi sağlıklı gebelerde 7450 ng/ml saptanmış olup preeklampsi grubunda anlamlı şekilde daha yüksek olduğu izlenmiştir ( $p<0.05$ ). Literatür taraması da göz önüne alındığı zaman LBP'nin patofizyolojideki yerini daha net belirleyebilmek, artmış LBP seviyelerinin preeklampsi hastalarının klinik ve prognozuna etkisini daha net açıklayabilmek için daha fazla olgu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* [Internet]. 2010 Aug 21 [cited 2018 Feb 22];376(9741):631–44
2. Çelik HT, Yiğit Ş, Turgal M, Deren Ö, Yüksek riskli gebeliklerden doğan bebekler. İçinde: Yurdakök M, Deren Ö, Yiğit Ş, Özyüncü Ö, Korkmaz A (ed). *Prenatal Pediatri*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2012: 33-48
3. Sibai B. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol*, 2005;105:402–10
4. Roberts JM, Lain KY. Recent Insights into the Pathogenesis of Pre-eclampsia. *Placenta* [Internet]. 2002 May [cited 2018 Feb 22];23(5):359–72
5. Schumann RR. Old and new findings on lipopolysaccharide-binding protein: a soluble pattern-recognition molecule. *Biochem Soc Trans* [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2018 Feb 22];39(4):989–93
6. López M, Figueras F, Coll O, Goncé A, Hernández S, Loncá M, Vila J, Gratacós E, Palacio M.J *Infect Dis. Inflammatory Markers Related to Microbial Translocation Among HIV-Infected Pregnant Women: A Risk Factor of Preterm Delivery*. 2016 Feb 1;213(3):343-50
7. Schröder NW, Opitz B, Lamping N, Michelsen KS, Zähringer U, Göbel UB, et al. Involvement of lipopolysaccharide binding protein, CD14, and Toll-like receptors in the initiation of innate immune responses by *Treponema* glycolipids. *J Immunol* [Internet]. 2000 Sep 1 [cited 2018 Feb 22];165(5):2683–93

8. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122(5):1122-31

9. Hypertension in pregnancy: Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1122

10. ACOG practice bulletin. Committee on Adolescent Health Care; Committee on Gynecologic Practice. *Obstet Gynecol*. 2013 Dec;122(6):1378-82

11. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33:8–15

12. Hüsnü Değirmenci, Gebelerde Hipertansiyona Güncel Yaklaşım, *Erzincan Tıp Dergisi*, Cilt:1 Sayı:1, Nisan 2018 / *Erzincan Medical Journal* , Volume:1, Number:1, April 2018

13. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation* 2002;9(3):147- 60

14. Roberts JM, Bell MJ. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? *J Reprod Immunol* 2013;99(1-2):1-9

15. Madazlı R, Somunkıran A, Calay z, Ilvan S, Aksu MF. Histomorphology of the placenta and the placental bed of growth restricted fetuses and correlation with the Doppler velocimetries of the uterine and umbilical arteries. 2003;24(5):510-6

16. Burton GJ, Hung TH. Hypoxia-Reoxygenation; a potential source of placental oxidative stress in normal pregnancy and preeclampsia. *Fet Mat Med Rev* 2003; 14:97-117
17. Poston L, Raijmakers MT. Trophoblast Oxidative Stress, Antioxidants and Pregnancy outcome-A Review. *Placenta* 2004;18: S72-S8
18. Saito S. Cytokine network at the feto-maternal interface. *J Reprod Immunol* 2000;47(2): 87-103
19. Madazlı R, Aydın S, Uludag S, Vildan O, Tolun N. Maternal plasma levels of cytokines in normal and preeclamptic pregnancies and their relationship with diastolic blood pressure and fibronectin levels. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:797-802
20. Raghupathy R. Cytokines as key players in the pathophysiology of preeclampsia. *Med Princ Pract* 2013;22 Suppl 1:8-19
21. Gaillard R, Steegers EA, Hofman A, Jaddoe VW. Associations of maternal obesity with blood pressure and the risks of gestational hypertensive disorders. The Generation R Study. *J Hypertens* 2011;29(5):937-44
22. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 12:(7491):565
23. Johnson R, Feehally J, Floege J. Comprehensive clinical nephrology. Renal Complications in Normal Pregnancy. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2015
24. Cotton DB, Gonik B, Dorman KF: Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: acute effects of intravenous magnesium sulfate. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148,152

25. Cotton DB, Lee W, Huhta JC. et al: hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158,523
26. Weiner CP, Brandt J. Plasma antitrombin III activity: An aid the diagnosis of preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142,275
27. Samuels P, Main AK, Tomaski A, Mennuli MT, Gabbe SG, Cines DB: Abnormalities in platelet antiglobulin tests in preeclamptic mothers and their neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157,69
28. Salch AA, Bottoms SF, Welch RA, Ali AM, Mariona FG, Mammom EF: Preeclampsia, delivery and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157,331
29. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Hypertension Guideline Committee. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(5):416–441
30. Von Dadelszen P, Payne B, Li J, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet.* 2011; 377:219–227
31. Payne B, Hutcheon JA, Ansermino JM, et al. A risk prediction model for the assessment and triage of women with hypertensive disorders of pregnancy in low-resourced settings: the miniPIERS (Pre-eclampsia Integrated Estimate of RiSk) multi-country prospective cohort study. *PLoS Med.* 2014;11(1): e1001589
32. Lopez-Llera M. Main. Clinical types and subtypes of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 93:554-62

33. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:307–12
34. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004;103(5):981-91
35. O'Brien JM, Barton JR. Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2005;48(2):460-77
36. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a misnomer reviewed. *Intern Med J* 2005; 35:83-90
37. Legriél S, Pico F, Azoulay E. Understanding Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 2011; 1:631-53
38. Rangi PS, Partridge WJ, Newlands ES, Waldman AD. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a possible late interaction between cytotoxic agents and general anesthesia. *Neuroradiology* 2005; 47:586-90
39. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. WHO Press, Geneva, Switzerland; 2011
40. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, Volume 34, Issue 28, 21 July 2013, Pages 2159–2219
41. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(2):CD004659

42. Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116(2 Pt 1):402-14

43. Villa P, Kajantie E, Raikkonen K, Pesonen AK, Hamalainen E, Vainio M, et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG* 2012 Nov 6

44. Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. (Cochrane review). In: *The Cochrane Library* 2005, Issue 4. Chichester

45. Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R, et al. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(3)

46. Rosemary Townsend, Patrik O Brien, Asma Khalil. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy. *Integrated Blood Pressure Control*. 2016:9

47. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2

48. Crowther CA, Bouwmeester AM, Ashurst HM. Does admission to hospital for bed rest prevent disease progression or improve fetal outcome in pregnancy complicated by non-proteinuric hypertension? *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99:13.

49. Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:514e1-514e9
50. Churchill D, Duley L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia before term (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2004 Issue 3, 2004
51. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database System Rev.* 2010 Nov 10
52. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335(7627): 974-85
53. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003;326(7394):845-9
54. Nissel H, Lintu H, Lunell NO. Blood pressure and renal function seven years after pregnancy complicated by hypertension. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995; 102:876-881
55. Zeeman GG, Fleckenstein JL, Twickler DM, Cunningham FG. Cerebral infarction in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(3): 714-20
56. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003;326(7394):845-9



57. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. 2005. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J. Zhejiang Univ-SC.* 6B(11), 1045- 1056
58. Fısgın NT. Sepsis, *OMÜ Tıp Dergisi* 2004; 21,2 100-109
59. Ceciliani F, Ceron JJ, Eckersall PD, Sauerwein H. 2012. Acute phase proteins in ruminants. *J. Proteomics.* 75, 4207-4231
60. Atilla ENGIN: Yoğun Bakım Hastasında Sepsis Patogenezi ve Tedavi Önerileri, *ANKEM Derg* 11 (No.3) 1997; 353-364
61. Bone RC: The pathogenesis of sepsis, *Ann Intern Med* 1991; 115,457
62. Chen KF, Chaou CH, Jiang JY, Yu HW, Meng YH, Tang WC, Wu CC. Diagnostic Accuracy of Lipopolysaccharide-Binding Protein as Biomarker for Sepsis in Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Apr 7;11(4)
63. Su GL, Fontana RJ, Jinjavadia K, Bayliss J, Wang SC. Lipopolysaccharide binding protein is down-regulated during acute liver failure. *Dig Dis Sci.* 2012 Apr;57(4):918-24
64. Vollmer T, Piper C, Kleesiek K, Dreier J. Lipopolysaccharide-binding protein: a new biomarker for infectious endocarditis? *Clin Chem.* 2009 Feb;55(2):295-304
65. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology*, 2003 May; 14(3)
66. Jeyabalan A et al. *Nutr Rev.* Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity. *Nutr Rev.* 2013 Oct;7

67. Fernández Alba JJ, Mesa Páez C, Vilar Sánchez Á, Soto Pazos E, González Macías MDC, Serrano Negro E, Paublete Herrera MDC, Moreno Corral LJ. Overweight and obesity at risk factors for hypertensive states of pregnancy: a retrospective cohort study. *Nutr Hosp.* 2018 Aug 2;35

68. Black KD, Horowitz JA. Inflammatory Markers and Preeclampsia: A Systematic Review. *Nurs Res.* 2018 May/Jun;67(3):242-251

69. Mihiu D, Razvan C, Malutan A, Mihaela C. Evaluation of maternal systemic inflammatory response in preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015 Apr;54(2):160-6

70. Chen FC, Sarioglu N, Büscher U, Dudenhausen JW. Lipopolysaccharide binding protein in the early diagnosis of intraamniotic infection of pregnant women with premature rupture of the membranes. *J Perinat Med.* 2009;37(2):135-9

71. Mavziutov AR, Bondarenko KR, Enikeev AN, Bondarenko VM. Systemic endotoxemia as a pathogenetic factor of pregnancy complication. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2012 Sep-Oct;(5):16-21

72. López M, Figueras F, Coll O, Goncé A, Hernández S, Loncá M, Vila J, Gratacós E, Palacio M. Inflammatory Markers Related to Microbial Translocation Among HIV-Infected Pregnant Women: A Risk Factor of Preterm Delivery. *J Infect Dis.* 2016 Feb 1;213(3):343-50

73. Bondarenko KR, Mavziutov AR, Ozolinia LA. The indicators of anti-endotoxin immunity under preeclampsia. *Klin Lab Diagn.* 2014 Jul;59(7):55-7