



T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**MATERNAL İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN, NON
STRES TEST, VE DOPPLER
ULTRASONOGRAFİNİN PERİNATAL ASFİKSİYİ
ÖNGÖRMEDEKİ YERİ**

DR. FERRUH ACET

UZMANLIK TEZİ

İZMİR- 2013



T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**MATERNAL İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN, NON
STRES TEST, VE DOPPLER
ULTRASONOGRAFİNİN PERİNATAL ASFİKSİYİ
ÖNGÖRMEDEKİ YERİ**

DR. FERRUH ACET

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: PROF. DR. MURAT CELİLOĞLU

ÖNSÖZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum alanındaki uzmanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bu uzmanlık alanını sevmemde ve yetişmemde büyük katkıları olan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri, sayın hocalarım; Prof. Dr. Ata Önvural, Prof. Dr. Berrin Acar, Prof. Dr. Namık Demir, Prof. Dr. Turhan Uslu, Prof. Dr. Bülent Gülekli, Prof. Dr. Cemal Posacı, Prof. Dr. Yakup Erata, Prof. Dr. Murat Celiloğlu, Prof. Dr. Uğur Saygılı, Prof. Dr. Sabahattin Altunyurt, Prof. Dr. Serkan Güçlü, Prof. Dr. Erbil Doğan, Yrd. Doç. Dr. Bahadır Saatli, Uzm. Dr. Emre Okyay, Uzm. Dr. Erkan Çağlıyan, Uzm. Dr. Turab Janbakhishov, Uzm. Dr. Nuri Yıldırım, Uzm. Dr. Semir Köse ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı başta sayın hocalarım Prof. Dr. Murat Celiloğlu, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Gül Hüray İşlekel, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan arkadaşım Dr. Merve Akış ve emeği geçen tüm arkadaşlarım ile ilgili bölüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca en sıkıntılı zamanlarımda güler yüzüyle yanımda olan sevgili eşim Uzm Dr. Hülya Acet'e, biricik oğlumuz Faruk Efe Acet'e, beni bugünlere getiren ve her zaman bana destek olan çok değerli anneme, babama ve değerli arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler...

Dr. Ferruh ACET

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	II
ŞEKİL LİSTESİ	II
KISALTMALAR.....	III
ÖZET	1
SUMMARY	2
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1.Gebelikte Görülen Hipertansiyonun Sınıflandırılması.....	5
2.2.Preeklampside Patogenez	7
2.3.Preeklampside Endotel Disfonksiyonu.....	9
2.4. Oksidatif Stres Ve Antioksidan Mekanizma.....	10
2.5.Preeklampsi Risk Faktörleri.....	12
2.6.Komplikasyonlar.....	13
2.7.Klinik Yönetim.....	17
3. İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN	28
4.OBSTETRİK DOPPLER ULTRASONOGRAFİ	32
5. NON STRES TEST	38
6.MATERYAL VE METODLAR	48
7.BULGULAR.....	55
8.TARTIŞMA	64
9.SONUÇ	71
10.KAYNAKLAR.....	73

TABLO - ŞEKİL- GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1 Gebelikte Hipertansiyon Sınıflandırması

Tablo 2 Preeklampsi Etyopatolojisi İle İlgili Teoriler

Tablo 3 Reaktif Oksijen Türleri

Tablo 4 MgSO₄ terapötik dozları

Tablo 6 Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 7 Kontrol Grubu Ve Preeklampsi Grubunda Ortalama IMA Düzeyi

Tablo 8 Umbilikal arter doppler bulguları ile IMA düzeyi

Tablo 9 Her iki grupta Umbilikal arter doppler bulguları ile IMA düzeyi

Tablo 10 Beyin koruyucu etki ve ortalama IMA düzeyi

Tablo 11 Her iki grupta Beyin koruyucu etki ve ortalama IMA düzeyi

Tablo 12 NST ve ortalama IMA düzeyi

Tablo 13 Her İki Grupta NST ve ortalama IMA düzeyi

Tablo 14 APGAR skoru ve ortalama IMA düzeyi

Tablo 15 Her iki grupta APGAR skoru ve ortalama IMA düzeyi

Tablo 16 Kord kanı pH ve ortalama IMA düzeyi

Tablo 17 Her iki grupta Kord kanı pH ve ortalama IMA düzeyi

Tablo 18 Doğum şekli ve ortalama IMA düzeyi

Şekil 1 İskemi Modifiye Albumin Moleküler Yapısı

Şekil 2 Araştırma Veri Kayıt Formu

Şekil 3 Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Şekil-4: IMA ROC eğrisi

Grafik Serum IMA standart grafiği

NST : NON STRES TEST

HELLP:HEMOLİZ ELEVEYAD LİVER ENZYMES LOW PLATELETS

ROT:REAKTİF OKSİJEN TÜRLEİ

TxA2:TROMBOKSAN A2

PGI2 :PROTAGLANDİN I2

NO:NİTRİK OKSİT

PGE:PROTAGLANDİN E

IMA:İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN

IUGG:INTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ

EFM:EKSTERNAL FETAL MONİTÖR

UAD:UMBLİKAL ARTER DOPPLER

MCA:MİDDLE CEREBRAL ARTER

ÖZET

MATERNAL İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN, NON STRES TEST, VE DOPPLER ULTRASONOGRAFİNİN PERİNATAL ASFİKSİYİ ÖNGÖRMEDEKİ YERİ

AMAÇ: Çalışmanın amacı anne kanında çalışılan iskemi modifiye albuminin, doğum öncesi fetal Doppler ultrasonografinin ve non stress testin fetal asfiksiyi öngörmedeki yeri ile normal ve preeklampsili gebelerin karşılaştırılmasıdır.

YÖNTEM: Çalışmamız 9 Eylül Üniversitesi Etik Kurulu başkanlığından onay alındıktan sonra Mayıs 2011 ile Haziran 2013 tarihleri arasında prospektif vaka kontrol çalışması olarak planlandı. Toplam 110 sağlıklı gebe 104 preeklampsi ile komplike olmuş gebelik çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya 34-42 gestasyonel hafta, tekil, normal fetal anatomiye sahip gebelikler dahil edildi. 34-42 gestasyonel hafta arası normal vaginal doğum veya acil ve/veya planlı c/s için kliniğimize yönlendirilen tüm hastalara doğum öncesi Doppler usg ve fetal biyometrik ölçüm yapıldı. MCA PI de 2 SD< bir azalma, umbilikal arterde S/D oranında 2 SD< bir artış anormal doppler bulgusu olarak kabul edildi. Ayrıca Umbilikal arter PI/ MCA PI inin 1,08'in üzerinde olması beyin koruyucu etki olarak kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan doğum öncesi iskemi modifiye albümin ölçümü için yaklaşık 5 ml maternal venöz kan non-heparinize tüplere alınarak santrifüje edildi. Santrifüj sonrası örnekler -80°C de saklandı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen sağlıklı gebeler ve preeklampsi tanısı almış olan gebelerde maternal kan iskemi modifiye albumin düzeyi ortalamalarına bakıldığında, preeklampsi grubunda IMA istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. ($p<0,0001$) Umbilikal arter doppler S/D oranı, beyin koruyucu etki varlığı, NST anormalliği ile IMA arasındaki ilişki incelendiğinde her iki grupta S/D oranı 2 standart sapmanın üzerinde olduğunda, beyin koruyucu etki başladığında ve anormal NST varlığında IMA istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. ($p<0,0001$) Fetal iyilik halinin değerlendirilmesi için APGAR skoru ve kord kan gazı incelendiğinde APGAR skoru 6 ve altında olduğunda ve $pH<7,15$ olduğunda IMA düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. ($p<0,0001$) Doğum şekli ile IMA arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ($p:0,080$)

SONUÇ: Maternal IMA preeklampsi hastalarında belirgin olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Yine anormal doppler bulguları ve anormal NST bulguları olan hastalarda IMA anlamlı yüksek saptanmıştır. Buna ek olarak fetal hipoksi bulguları gösteren bebeklerde maternal IMA düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak saptamış olduğumuz, IMA'nın fetal iyilik halinin belirlenmesinde başarılı sonuçları daha geniş serili araştırmalara desteklenip, geleceğe ışık tutabilir.

Anahtar kelimeler: Preeklampsi, iskemi modifiye albumin, fetal hipoksi, NST, doppler ultrasonografi

SUMMARY

The importance of maternal ischemia modified albumin , non stress test and doppler ultrasonography in foreseeing perinatal asphyxia

Objective : The aim of this study is the place of ischemia modified albumin , fetal doppler ultrasonography and non stress test , in foreseeing fetal asphyxia and comparing it between normal and preeclampsia pregnant.

Method: Our study is conducted in 9 Eylül University between May 2011 and September 2013 as prospective case-control study after the approval of local ethic committee. 110 healthy pregnant and 104 preeclamptic pregnant recruited in the study. The pregnant in the study were between 32 to 42 gestational weeks , single and with normal fetal anatomy. Before birth, doppler ultrasonography and fetal biometric measuring performed to all pregnant between 34 to 42 gestational weeks who has been referred to our clinic for normal vaginal birth and c- sections (emergent and planned) . $2\text{ SD} <$ decrease in MCA PI and $2\text{ SD} <$ increase in umbilical artery S/D ratio is accepted as abnormal doppler finding. Besides it has been accepted as brain sparing effect when the umbilical artery PI / MCA PI ratio is above 1,08.

Approximately 5ml of venous blood is taken into non-heparinised tubes and centrifuged ,from all patients added to study to measure ischemia modified albumin. Samples are kept in -80°C degrees after centrifuge.

Findings: When examining the average of the maternal blood ischemia albumin levels in healthy and preeclamptic pregnant added to study , in preeclamptic group IMA levels are found statistically high ($p < 0,0001$) . The relation between umbilical artery doppler S/D ratio , brain sparing effect , NST abnormality and IMA analysed . In both groups , IMA has been found statistically high when S/D ratio is above 2 standard deviation , brain sparing effect started , abnormal NST findings happened. ($p < 0,0001$) When APGAR score and cord blood gas is examined for fetal well being evaluation , IMA levels has been found statistically high when APGAR score is 6 and under and pH is under 7,5. ($p < 0,0001$) . There is no significant difference found between birth way and IMA

Result: Maternal IMA levels are found clearly high in preeclampsia pregnancies. Also in patients with abnormal doppler findings and abnormal NST findings , IMA levels are determined significantly high. Together with this in babies with hypoxia symptoms, maternal IMA levels found clearly high. As a result , if it's been supported with contentful studies, IMA levels can light the way to the future for foreseeing preeclampsia and determining fetal well being.

KEY WORDS: Preeclampsia , , ischemia modified albumin , fetal hypoxia , NST , Doppler ultrasonography

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğin hipertansif hastalığı, gebelikte en sık görülen komplikasyon olup,insidansı bölgeler ve ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte % 5-10'dur(2). Gebeliğin hipertansif hastalığı, hafif kan basıncı yüksekliğinden organ disfonksiyonuna sebep olabilen ağır preeklampsiye kadar değişen, hipertansif durumların tamamını tanımlamakta kullanılır.

Preeklampsi, tüm dünyada maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir(3). Preeklampsinin etiyoloji ve patogenezi tam olarak açıklığa kavuşmamakla birlikte, annenin vasküler endotelindeki patolojik değişikliklerden köken alan ve birçok organ sistemini etkileyen vazospazm ve vasküler değişikliklerin patogeneizde önemli rolü olduğuna ilişkin çeşitli görüşler bulunmaktadır.

Sağlıklı gebelerde, gebelik nedeniyle oluşan oksidatif stresin etkisiyle, lipid peroksidasyonu ve serbest radikal aktivitesinde artış meydana gelmektedir. Preeklampitik gebelerde, serbest radikaller ile antioksidan sistemler arasındaki dengenin bir veya birkaç basamakta bozulduğu ve özellikle plasental dokuda olmak üzere tüm dokularda, kontrol edilemeyen lipid peroksidasyonunun meydana geldiği bildirilmektedir (21,23).

Neonatal asfiksi yenidoğan ölümlerine ve uzun dönemde nörolojik problemlere yol açabilen ciddi bir komplikasyondur. Gelişmiş ülkelerde asfiksiye bağlı ölüm insidans 1/1000 canlı doğum iken gelişmekte olan ülkelerde bu oranın daha fazla olduğu düşünülmektedir. Farklı biyokimyasal ve biyofizik testler bu hipoksik beyin hasarını doğum öncesi saptayabilmek için tavsiye edilmiş ancak birçoğu sınırlı fayda sağlamıştır

Son yapılan çalışmalarda iskemi modifiye albüminin koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalığı erken dönemde tanıyabilecek bir biyokimyasal marker olduğu saptanmıştır. Albümin karaciğerde yapılan bir proteindir. Kanda bulunan proteinlerin yaklaşık %60 ını albumin oluşturmaktadır. Albumin kan damarlarında bulunan sıvı miktarını düzenlemeye yardımcı olmakta ve vücut diğer kısımlarına bileşikler taşımada önemlidir. Doku iskemisi olduğu zaman bazı albumin moleküllerinde değişiklikler oluşmaktadır. Birkaç dakika içinde ve birkaç saatlik bir

sürede, iskemi , albuminin kobalt gibi maddelere bağlanmasını azaltır. Bu özelliğin keşfedilmesi yeni bir testin geliştirilmesine yol açmıştır. Bu test aracılığıyla metal bağlanmasındaki azalma miktarı ölçülmek suretiyle iskemi ile modifiye olan albumin miktarıda ölçülebilmektedir.

Gebelik takiplerinde doppler ultrasonografinin bazı hastalık ve durumlar açısından risklerin saptanmasında önemli rolü vardır. Normalde gebelik ile birlikte uterusu besleyen damarlardaki direnç azalır ve uterusu dolayısı ile plasenta ve bebeğe olan kan akımı artar. Bu direncin azalmaması ve kan akımının düşük kalması durumunda doppler akım eğrilerinde çentikleşmeler gözlenir. Kan akımlarının ölçülmesi ve buradaki direncin değerlendirilmesi ile preeklampsisi , intrauterin gelişme geriliği , ablasyo plasenta, intrauterin mort fetalis, perinatal hipoksi gibi durumlar açısından artmış risklerin öngörülebileceği iddia edilmektedir. Hipertansiyon, diyabet gibi birçok klinik patolojide fetusa giden oksijen miktarı azalmaktadır. Hipoksiye yanıt olarak kan vital organlara yönelmektedir. Bu yeniden dağılımın erken evresinde umbilikal arterde direnç artmakta orta serebral arterde direnç azalmakta ve beyin koruyucu etki ortaya çıkmaktadır.

Tipik olarak anne karnındaki bebeğin hareketleri fetal kalp atım hızında geçici bir artışı beraberinde getirir. Bu olay non stress test yani NST'nin temelini oluşturur. Normalde bebeğin kalp atım hızı sabit değildir. Saniyeler içerisinde değişim gösterir. Buna atım variabilitesi adı verilir. Bu variabilitenin kaybı bebeğin oksijen seviyesinin kalp atım hızını düzenleyen merkezi sinir sistemi kısmının içindeki hücrelerde fonksiyon kaybına neden olabilecek düzeyin altına düştüğünü gösterir. Bu durum fetusun strese olan direncinin en alt seviyede olduğunun belirtisidir. 20 dakikalık süre içinde en az 15 saniye süren ve dakikada 15 atımlık bir artış bulunan en az 2 adet hızlanma varsa test reaktif olarak kabul edilir. Reaktif NST bebeğin 1 hafta daha anne karnında güvende olacağını gösterir. Eğer istenilen türde artışlar olmaz ise test 40 dakikaya uzatılır. Bu sürenin sonunda hala daha kalp hızlanması saptanmaz ise veya kalp hızında düşüşler saptanırsa test non-reaktif olarak değerlendirilir. Eğer test süresince fetus hiç hareket etmez ise bu kez yetersiz olarak yorumlanır. Bu durumda fetus uykuda olabilir ya da anne adayı aç olabilir. Bir süre bekledikten ve/veya anne adayına yemek yedirdikten sonra test tekrarlanır.

Çalışmanın amacı anne kanında çalışılan iskemi modifiye albuminin, doğum öncesi fetal Doppler ultrasonografinin ve non stress testin fetal asfiksiyi öngörmedeki yeri ile normal ve preeklampsili gebelerin karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar, tromboembolik hastalıklardan sonra anne ölümlerinde ikinci sırayı oluşturur (1).

2. 1. GEBELİKTE GÖRÜLEN HİPERTANSİYONUN SINIFLANDIRILMASI

Gebelikte görülen hipertansif hastalıkları tanımlamada kullanılan terminoloji ve sınıflandırma zaman içerisinde değişiklikler göstermiştir. Günümüzde kabul edilen sınıflandırma ortaya çıkan klinik tablolara göre yapılmaktadır(2).

Tablo 1 Gebelikte Hipertansiyon Sınıflandırması

A. Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon
1) Preeklampsi
a) Hafif
b) Şiddetli
2) Eklampsi
B. Kronik hipertansiyon
C. Gebelikte akut hipertansiyon ile süperimpoze olmuş kronik hipertansiyon
1) Süperimpoze preeklampsi
2) Süperimpoze eklampsi
D. Geçici hipertansiyon

Preeklampsi

Preeklampsi, gebeliğin üçüncü trimesterinde oluşan ve anne ve yeni doğan ölümlerine neden olan sebeplerin başlıcaları arasındaki gebelik komplikasyonudur (3). Gebelerde preeklampsi görülme sıklığı primigravidlerde % 10-14, multigravidlerde ise % 5.7-7.3 arasında değişmektedir (2). Preeklampsi genel olarak hipertansiyon, proteinüri ve ödem triadı olarak tanımlanır. Preeklampsi tanısı için yüksek kan basıncının proteinüri, ödem ya da her ikisi ile birlikte olması gerekmektedir (4). Hipertansiyon, gebelik öncesi veya ilk trimesterdeki kan basıncına

göre sistolik basıncın 30 mmHg, diastolik basıncın ise 15 mmHg' dan fazla yükselmesi durumudur (5). Önceki kan basıncı değerleri bilinmeyen hastalarda, 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzeri, diastolik kan basıncının ise 90 mmHg veya üzeri olması hipertansiyon olarak kabul edilmektedir (2, 4, 5). Proteinüri 24 saatlik idrarda 300 mg'dan fazla protein kaybı olarak tanımlanmaktadır (5).

Hafif preeklampsi, gebelik hipertansiyonu üzerine proteinürinin eklendiği olgulardır ve proteinüri 5 g/L'nin altındadır. Siddetli preeklampsi, diastolik kan basıncının istirahat ve antihipertansif tedaviye rağmen 110 mmHg veya üzerinde olması ve/veya proteinürinin 5 g/L üzerinde olması ve/veya ağır klinik ya da laboratuvar bulgularının olmasıdır (oligüri, baş ağrısı, konfüzyon, epigastrik ağrı, retina kanamaları, pulmoner ödem vb. (6).

Eklampsi

Eklampsi, gebelik ya da lohusalık sırasında preeklampsi kriterlerini taşıyan hastalarda nörolojik hasar olmadan gelişen konvülsiyon ve/veya koma durumudur. % 60 oranda doğum öncesinde izlenir. Doğum sonrası vakalar genellikle ilk 24 saatte oluşurken, 22 gün sonrasında oluşan vakalarda bildirilmiştir. Preeklampsinin klasik triadı olan hipertansiyon, proteinüri ve ödem % 50 hastada görülmektedir (7).

Kronik hipertansiyon

Gebelikte kronik hipertansiyon sıklığının % 1 olduğu tahmin edilmektedir. Gebelikten önce varolan veya 20. gebelik haftasından önce sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzeri, diastolik kan basıncının ise 90 mmHg veya üzeri olması durumudur (2). Ayrıca doğum sonrası 42. günden itibaren kan basıncı yüksekliğinin devam ettiği durumlar da kronik hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (2, 8). Kronik hipertansiyonu olan gebelerde preeklampsi gelişsin veya gelişmesin intaruterin gelişme geriliği ve fetal ölüm görülme oranı oldukça yüksektir (9).

Süperimpoze preeklampsi

Daha önceden hipertansif olduğu bilinen gebelerde sistolik kan basıncında 30 mmHg veya üzerinde, diastolik kan basıncında 15 mmHg veya üzerinde artış olması ya da ortalama arteriyel basınçta 20 mmHg ve üzerinde artış olmasıdır. Ayrıca bu bulgulara proteinüri veya ödem eklenebilir (8, 10).

Geçici hipertansiyon

Gebelik esnasında veya doğum sonrası ilk 24 saat içerisinde ortaya çıkan ve 10 gün içerisinde normale dönen kan basıncı yüksekliği olarak tanımlanmaktadır (8). Preeklampsinin diğer bulguları yoktur. Bu durumun ileride kronik hipertansiyon gelişmesi açısından belirleyici değeri olduğu ileri sürülmektedir (2).

HELLP sendromu

Hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombositopeni ile karakterize, ağır preeklampsinin bir formudur (11). % 0.3-0.8 oranında izlenirken, preeklampsi ile beraber veya proteinüri ve hipertansiyon olmadan da % 20 oranında izlenir(7).

2. 2. PREEKLAMPSİDE PATOGENEZ

Preeklampside Uteroplasental Dolaşım

Gebelikte fetal allogreftin maternal doku ile etkileşmesi sonucu, genel olarak tüm kadriyovasküler sistemde, lokal olarak da uteroplasental yatakta fizyolojik değişiklikler oluşur. İlk trimestrde plasantasyonla birlikte anne ile embryo arasında karşılıklı immunolojik tolerans gelişmesi ile sistemik ve lokal olarak da uteroplasental yatakta yapısal değişiklikler oluşur. Bu yapısal değişiklikler, spiral arteriollerde trofoblastların endovasküler invazyonu ile oluşur ve uteroplasental yatağı düşük rezistanslı, düşük basınçlı ve yüksek akımlı hale getirir. Gebe olmayan bir uterusun spiral arteriollerinin uteroplasental artere dönüşmesini 1967'de Brosens fizyolojik bir değişiklik olarak tanımlamıştır.

Normal gebelikteki bu trofoblastların indüklediği vasküler değişiklikler myometriyal tabakanın iç 1/3'ünde yer alan spiral arteriollerde de meydana gelir. Spiral arteriollerin endotelyal trofoblast migrasyonu 2 evrede oluşur. İlk trimestirde yalnızca desidual segmentteki endovasküler invazyon, ikinci trimestrde ise iç myometriyal tabakaya endovasküler invazyon gerçekleşir. Spiral arteriollerin trofoblastlarca invazyonu sonucu damar duvarında müsküler ve elastik komponent kaybı olur ve bu da yukarıda bahsedilen düşük rezistans, düşük basınç ve yüksek akıma neden olur.

Preeklampside ise spiral arterlerde meydana gelen fizyolojik değişiklikler, bu arterlerin desidual bölümleri için geçerlidir. Myometriyal segmentler anatomik olarak sağlam kalır ve dilate olmazlar. Spiral arterlere adrenerjik sinir iletimi sağlam kalır. Böylece, spiral arterlerdeki fizyolojik değişmelerle birlikte uteroplental arter sayısı azalır.

Normal gebeliklerde intraluminal sitotrofoblast, trofoblast hücrelerinin damar duvarına dahil olamamasından dolayı geç gebelik haftalarında görülmez. Fakat spiral arterlerdeki intraluminal sitotrofoblast, preeklampside ve IUGG'de görünmeye devam eder. Ayrıca birçok damar fibrinoid materyalle tıkalıdır ve bitişik köpük hücre invazyonu (aterom) görülür. Akut ateros, damar duvarının fibrinoid nekrozu, lipid yüklü makrofaj (foam cell) birikimi ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Preeklampside akut ateroza bağlı tromboz, plasental enfarkta neden olur. Preeklamptik gebelerde spiral arterlerin intramyometriyal bölümlerinden alınan biyopsilerde patolojik bir değişiklik olarak multinükleer dev hücreler görülmektedir.

Spiral arterlerde ateroskleroz gelişimi, lipoprotein (a) ile ilişkili bulunmuştur. Aynı patolojik vasküler değişiklikler gebeliklerinde IUGG'liği olan normotansif kişilerde de görülebildiğinden, bunlar preeklampsie spesifik değildir.

Tanımlanmasının üzerinden yaklaşık 100 yıl geçmesine ve patofizyolojisinin açıklığa kavuşturulabilmesi için çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, preeklampsie etyopatolojisi halen tam olarak belirlenebilmiş değildir. Bu konuda birçok teori öne sürülmüş olup, bu teoriler Tablo 2 ' de gösterilmiştir (2, 5, 12, 13).

Tablo 2 Preeklampsi Etyopatolojisi İle İlgili Teoriler

Tablo 2. 2. Preeklampsi etyolojisi ile ilgili teoriler (5)
• Anormal trofoblastik invazyon • Koagülasyon anormallikleri • Vasküler endotelial hasar • Kötü kardiovasküler adaptasyon • İmmünolojik fenomen • Genetik yatkınlık • Diyet özellikleri • Prostaglandin dengesizliği

2. 3. PREEKLAMPSİDE ENDOTEL DİSFONKSİYON

Damar endoteli yapısal, metabolik ve endokrin fonksiyonları olan aktif bir organdır. Endotel damar tonusunu düzenlemek için prostaglandin I₂ (PGI₂), Nitrik oksit (NO) ve prostaglandin E (PG E) gibi vazodilatör maddeler salgılar (14). Endotel hasardan dolayı vazodilatör maddelerin salınımı azalırken, endotelin ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi vazokonstrüktör maddelerin salınımı ise artmaktadır. Bunun sonucunda da vazospazm meydana gelmekte ve birçok organın kan akımında azalma görülmektedir (15).

Endotel hasar sonucu vazodilatör ve antikoagülan maddelerin yapımı azalır, hasara uğrayan endotel bölgesinde trombosit agregasyonu ve pıhtı oluşumu gerçekleşir. Aktive trombositlerden tromboksan A₂ (TxA₂) ve serotonin salınımı sonucu vazospazm ve trombosit agregasyonu gerçekleşir. Bu da endotel hasarını fazlalaştırır, hasara uğramış endotelden de mitojen maddeler salgılanarak bir kısır döngü oluşur (16).

Endotel hücre hasarının preeklampsi patofizyolojisindeki esas faktör olduğu düşünülmektedir (2).

2. 4. OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDAN MEKANİZMA

Serbest radikaller; bir veya daha fazla paylaşılmamış elektron içeren, reaktif ve kısa ömürlü moleküllerdir. Bu moleküller, hem normal metabolizmanın yan ürünü olarak hem de ilaçlar ve diğer zararlı kimyasalların etkisiyle oluşabilmektedir (17).

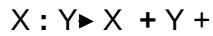
Atomlarındaki elektronlar yörünge olarak bilinen boşluklarda hareket ederler. Her yörüngede birbirine zıt yönde hareket eden en fazla iki elektron bulunur.

Bir serbest radikal 3 yolla ortaya çıkabilir (18) :

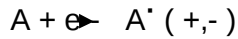
1. Kovalent bağ taşıyan normal bir molekülün homolitik yıkımı sonucu oluşurlar. Bölünme sonrası her bir parçada ortak elektronlardan biri kalır.



2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı ya da bir molekülün heterolitik olarak bölünmesi ile oluşurlar. Heterolitik bölünmede kovalent bağ oluşturan her iki elektron, atomlardan birisinde kalır.



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile oluşurlar.



Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve durum 'oksidatif denge' olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur.

'Oksidatif stres' olarak adlandırılan bu durum; serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (19).

Belirli bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artışı yani vücutta daima belirli düzeyde bulunan doğal antioksidan moleküller tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Böylece sağlıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge içindedir. Oksidanlar belirli bir düzeyin üzerinde oluşur veya antioksidanlar yetersiz olursa yani denge bozulursa söz konusu oksidan moleküller organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbohidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açarlar (20).

Preeklampsia oluşumunda, potansiyel hücre ya da doku hasarına yol açan oksidan maddeler ve bunları önleyici etki gösteren antioksidan maddeler arasında dengenin bozulmasıyla karakterize oksidatif stresin önemli rolü olduğuna ilişkin çeşitli görüşler bulunmaktadır (21-23).

Aerobik organizmalarda oksijen kaynaklı serbest radikallerin oluşumu diğer radikallerden çok daha fazla olmaktadır. Reaktif oksijen türleri (ROT) olarak adlandırılan bu moleküllerden bazıları radikal tanımlamasına uyarken, bazıları radikal olmamakla birlikte benzer reaktiviteye sahiptirler (24).

Tablo 3 Reaktif Oksijen Türleri

ROT içinde radikal olanlar

- Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$)
- Hidroksil radikali ($\cdot OH$)
- Peroksi radikali ($L_2O^{\cdot}$)
- Alkoksi radikali ($LO^{\cdot}$)
- Hidroperoksi radikali ($HO_2^{\cdot}$)

Radikal olmayan ROT'lar

- Hidrojen peroksit (H_2O_2)
- Hipoklorik asit ($HOCl$)
- Ozon (O_3)
- Singlet oksijen (1O_2)
- Lipit peroksitler

Oksidatif stresin doku hasarı oluşturmada rol oynayan başlıca mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir (25);

_ Lipid peroksidasyonu

_ Protein oksidasyonu

_ Mukopolisakkaritlerin yıkımı

_ DNA yapısının bozulması

2.5 RİSK FAKTÖRLERİ

Gebelik; hipertansiyonu ortaya çıkaran etkenlerin başında gelir, mevcut hipertansiyonu ise olumsuz etkiler. Olayın oluşması için trofoblastik dokunun varlığı gerekli olup, fetus oluşması şart değildir. Risk faktörleri şunlardır:

- 1) Parite (Hastaların üçte ikisi nullipardır.)
- 2) Ailesinde preeklampsi-eklampsi hikâyesi
- 3) Medikal problemler (Diabetes mellitus, kronik hipertansiyon, renal hastalık, bağ doku ve vasküler doku hastalıkları, v.s.)
- 4) Ekstrem yaşlar (Çok genç yaş grubunda paritenin düşük olmasına, yaşlı grubunda ise kronik hipertansiyon gibi medikal problemlere daha sık rastlanmasına bağlı olarak)
- 5) Obstetrik problemler (Çoğul gebelikler, mol hidatiform ve hidrops fetalis gibi durumlarda trofoblastik dokunun artması nedeni ile)
- 6) Daha önceki gebeliğinde preeklampsi-eklampsi hikayesi
- 7) Düşük sosyoekonomik seviye

2.6 KOMPLİKASYONLAR

Maternal Komplikasyonlar

a) Eklampitik Konvülziyonlar: Preeklampsi tablosuna tonik ve klonik konvülziyonların eklenmesi olup, preeklampsik hastaların % 1'inde oluşur. Konvülziyonlar serebral korteks kökenlidir, santripedaldır. Yüzden ve üstten başlayarak bütün çizgili adalelere yayılır. Çizgili adalenin irade dışı kasılmalarına solunum adaleleri ve diyafragmanın katılması ile solunum durur, anoksi gelişir. Çene adalelerin sürekli kasılması ile dil ısırılabilir, hatta bazen kopabilir. Gebelerde konvülziyonlar genellikle öncü belirtiler sonrasında olabildiği gibi bazen de baş ağrısı, vizüel bozukluklar, ödem, proteinüri ve hipertansiyon gibi uyarıcı belirtiler olmadan aniden gelişebilir..Konvülziyonlar

gelişmeden önce görülebilen uyarıcı semptomlar arasında şiddetli ve sebat eden baş ağrısı, görmede bulanıklık, fotofobi, iritabilite, geçici mental değişiklikler, epigastrik ağrı, bulantı ve kusmadır. Dikkat edilmesi gereken husus, bu semptomların sadece % 50 hastada görüldüğüdür. Eklampsisi, % 0,5-14 oranında mortaliteye yol açıp, intraserebral hemoraji en sık rastlanan en sık rastlanan ölüm sebebidir. Perinatal mortalite % 10-28 oranında olup, kısmen prematürite ve fetal gelişme geriliğine bağlıdır. Eklampsideki ölü doğumların çoğu, ablasyo plasenta yüzündendir. Eklampsilerin % 50'si, çoğunluğu 3.trimestirde olmak üzere antepartum dönemde, % 25'i doğum esnasında, % 25'i erken lohusalıkta olur. Doğum sonrası görülen eklampsiler çoğunlukla doğumdan sonraki 48 saati kapsar, çok nadiren 6 haftaya kadar da görülebilir. İlk trimestir ve geç postpartum dönemdeki konvülsiyonlarda gebelikle ilgili olmayan ve kapsamlı nörolojik değerlendirmeyi gerektiren serebrovasküler bozukluklar, beyin tümörleri, menenjitis ve epilepsi gibi santral sinir sistemi patolojileri düşünülmelidir. Olayın patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamakla birlikte bilgisayarlı tomografi ve serebral arteriyografi bulguları ile postmortem incelemeler peteşiyal hemoraji, ödem ve infarktüsle olan intrakraniyal vazospazmı göstermektedir. Eklampsinin diğer komplikasyonları arasında pulmoner ödem, retina dekolmanı, gastrik muhtevanın aspirasyonu (% 2), hipertansif ensefalopati, konjestif kalp yetmezliği, malign ventriküler aritmiler ve dissemine intravasküler koagülasyon yer alır.

b) İntraserebral Hemoraji: Preeklampsinin nadir bir komplikasyonu olmakla birlikte preeklampsiden ölen kadınların otopsilerinde sık rastlanan bir bulgudur. Hayvan deneylerinde önceden normal kan basınçlı hayvanlarda diyastolik basıncın 120 mmHg'ya yükseltilmesi intraserebral hemoraji riski yaratmaktadır. Dolayısıyla diyastolik basıncın 110 mmHg'dan fazla olduğu olgularda antihipertansif tedavinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

c) Körlük: Nadir bir komplikasyon olup retinal veya serebral ödeme ya da arteriyel spazma sekonder olarak gelişir.

d) Akut Tübüler Nekroz: Böbreklerin yetersiz perfüzyonundan oluşur. Renal vazokonstriksiyon ve hipovolemi, şiddetli preeklampsinin yaygın elemanlarıdır. Birçok şiddetli preeklampitik gebede oligüri oluşur, bununla birlikte akut tübüler nekrozun olabileceği şiddette olgulara sık rastlanmaz.

e) Akut Kortikal Nekroz: Renal iskeminin uzun ve şiddetli olması glomerül hasarıyla sonuçlanabilir. Akut kortikal nekroz, akut tübüler nekroz gibi reversibl bir lezyon değildir

f) Subkapsüler Hematom: Hepatik iske mi sonucu oluşup hemoraji aşırı olabilir ve nadiren hepatic rüptürle sonuçlanabilir.

g) Kalp Yetmezliği ve Pulmoner Ödem: Şiddetli preeklampsilerde sol ventrikül yetmezliği olabilir. Pulmoner kapiller wedge basınç yaklaşık 20-25 mmHg olduğunda saf kardiyojenik pulmoner ödem kendini gösterir. Bu hastalarda sık rastlanan düşük kolloid onkotik basınç veya artmış kapiller permeabilite, pulmoner ödemin daha erken oluşmasına neden olur. Uzamış oksitosin infüzyonu ile dengesiz ve yanlış sıvı tedavisi de pulmoner ödem oluşumunu kolaylaştırır.

h) Trombositopeni: Şiddetli preeklampsilerde % 10 oranında gözlenir. Trombosit tüketiminin mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte endotel harabiyetinden oluşan aşırı trombin aktivitesine sekonder olarak intravasküler tüketimin olduğuna inanılmaktadır.

ı) Akut Disse mine İntravasküler Koagülopati: Şiddetli preeklampsilerde olabilen ablasyo plasenta olgularında, tromboplastin gibi prokoagülanların salınımına bağlı olarak akut koagülopati oluşabilir.

i) HELLP Sendromu: 1982'de Weinstein(27) tarafından yayınlanan ve şiddetli preeklampsisi olgularının % 4-12'sinde hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, trombosit sayısında azalma ile kendini gösteren bir sendromdur. Tüm gebeliklerin % 0,1-0,6'sında oluştuğu rapor edilmiştir. Hastalığın karakteristiği; mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve lokal trombosit agregasyonudur. Sonuçlanmış hemoliz; anormal periferik kan yayması (şistosit varlığı) , plazma laktik dehidrogenaz seviyesinde artma (>600 U/l) ve bilirubin seviyesinde artma (>1.2 mg/dl) ile kolayca teşhis edilebilir. İlaveten haptogloblin seviyesinin azalması da tanıyı koymada yardımcı olur. Trombositopeni, trombosit sayımı ile kolayca anlaşılabilir. (<100.000/cc) . Hepatik hasar muhtemelen hipoperfüzyon ve hepatic hipoksi ile ilgili olup serum aminotransferaz seviyesinde artma (>70 U/l) ve yine laktik dehidrogenaz

konsantrasyonunda yükselme (>600 U/l) ile belirlenebilir. Küçük hepatik damarlardaki mikrovasküler trombozis, ayrıca hepatik doku nekrozuna neden olur ve dolayısıyla karaciğer enzimlerinin kandaki konsantrasyonlarının yükselmesine katkıda bulunur. Son zamanlarda plazmadaki glutathion-S-transferaz-alfa enziminin; hepatosellüler hasarın belirlenmesinde aminotransferazdan daha erken ve çok daha hassas bir endikatör olduğu belirlenmiştir.

Olguların çoğunluğu 27-36.gebelik haftalarında oluşur. Bununla birlikte olguların % 30'u postpartum 6 gün içinde gelişmektedir. Maternal mortalite oranı % 1-3'tür. Perinatal mortalite oranı yaklaşık % 35 olup, bu durum fetal gelişme geriliği, prematürite, ablasyo plasenta ve asfiksi gibi nedenlere bağlı olarak oluşmaktadır. En yaygın klinik semptomlar;kırıklık, keyifsizlik, epigastrik ağrı ve sağ üst kadranda hassasiyettir. Komplikasyonlar, % 13-65 oranında görülüp en sık rastlananlar; D.I.C., ablasyo plasenta, akut renal yetmezlik ve pulmoner ödemdir. HELLP ile karışabilen hastalıklar şunlardır: gebelikte akut karaciğer yağlanması, apandisit, diabetes insipitus, safra kesesi hastalıkları, gastroenteritis, glomerülofrit, hemolitik üremik sendrom, hepatik ensefalopati, hiperemesis gravidarum, idiopatik trombositopeni, böbrek taşları, peptik ülser, pyelonefrit, sistemik lupus eritematozus, trombotik trombositopenik purpura ve viral hepatit.

Fetal Komplikasyonlar

Yapılan bir araştırmada; diyastolik kan basıncının >95 mmHg olması durumunda fetal mortalitenin 4 kat arttığı saptanmıştır. Hipertansiyonun belirgin proteinüri ile birlikte olması ise bu oranı 7 kat arttırmaktadır. Preeklampsik kadınlarda; uterusun plasental kısım damarlarında endotel ve düz kas kaybı gibi normal fizyolojik değişiklikler oluşmaz. Histolojik çalışmalar desidual damar lezyonlarının, rejekte edilmiş transplante böbreklerin damarlarında gözlenen lezyonlara benzediğini göstermektedir. Bu değişiklikler; plasental perfüzyonda azalma ve sonuçta intrauterin gelişme geriliğine yol açmaktadır. Gelişme geriliği, şiddetli preeklampside sık rastlanan bir komplikasyon olup, bir çalışmada hastaların % 56'sında olduğu gözlenmiştir.

Şiddetli preeklampstiklerde doğumun bir an önce yaptırılma zorunluluğu % 40'lık bir prematürite oranı yaratmaktadır. Yine şiddetli preeklampstiklerde sık rastlanan ablasyo plasenta da perinatal mortalite oranını artıran nedenlerden biridir. Ayrıca kullanılan antihipertansifler de perfüzyon basıncında aşırı düşme sonucu fetusu yetersiz kanlanma riskiyle karşı karşıya bırakmaktadır. Böylece preeklampsinin kendisi kadar preeklampsi için uygulanan değişik tedavi rejimleri de perinatal mortalitenin artmasından sorumlu olmaktadır.

2.7. KLİNİK YÖNETİM

Erken tanı, yakın medikal takip, doğumun zamanlamasının iyi yapılması ve nihai küratif tedavi hastalığın klinik yönetiminde önemlidir. Hastalığın tedavisinde doğum en önemli konudur. Tedavide amaç önce annenin sağlığını korumak, sonra yoğun ve uzun neonatal bakımı gerektirmeyen canlı matür bir bebeğin doğmasını sağlamak olmalıdır. Doğum ile bekleme arasında seçim yapmak için maternal ve fetal durum, gestasyonel yaş, doğum eyleminin başlamış olması, hastalığın şiddeti, Bishop skoru ve annenin isteği gibi durumlar göz önüne alınır. Orta derecede hipertansiyonda, antihipertansif tedavinin, şiddetli hipertansiyonu önlemedeki faydası tartışmalı olduğundan, antihipertansif tedavinin diyastolik kan basıncı 110 mm Hg veya daha yüksek olan olgularda serebral hemoraji ve ensefalopatiyi önlemek için uygulanması önerilmektedir.

2.7.1. Ilımlı (Hafif) Preeklampsinin Değerlendirilmesi

Termden uzak ılımlı preeklampsinin optimal değerlendirilmesi tartışmalıdır. Genellikle hospitalizasyon ve ayaktan tedavi arasında bir ikilem söz konusudur.

Geleneksel Tedavi Yönetimi

Tarihte hospitalizasyon, dünya genelinde eklampsiyi azaltan ve perinatal sonucu düzelten bir tedavi olduğu şeklinde kabul görmüştür. Bu yaklaşım ağır forma dönüş sıklığını azaltmak ve fetal sağ kalımı arttırmak için önerilmiştir. Gilstrap(28) ve arkadaşları, gebeliğe bağlı ılımlı hipertansiyonlu 576 kadını incelemişlerdir. Bu

hastalar 25-38. gestasyonel haftalar arası hospitalize edilmiştir ve çoğu (% 81'i) hospitalizasyondan sonra 5 gün içine normotansif olmuştur. Sadece % 6'sı zayıf yanıt vermiştir ve 1 hafta içinde doğurtulmuşlardır. Gebeliğin uzatılması 2-120 gün arasında (ortalama 24 gün) mümkün olmuştur. Vakaların % 68'i hospitalizasyon sırasında 37 haftadan küçük gebelikler olsa da, % 87'si 37 hafta ve üstünde doğurtulmuşlardır.

Benzer şekilde Sibai ve arkadaşları, 26-35.gebelik haftaları arası hospitalize edilmiş ve gebeliği boyunca hastanede kalmış ciddi preeklampsili 200 kadın bildirmişlerdir. Tüm hastalarda ısrarlı kan basıncı yükselmesi (>140/90 mmHg) , proteinüri (>300 mg/24 saat) ve artmış ürik asit seviyeleri vardı. Gebeliğin ortalama uzatılma süresi 21 gündü.

Hastalar 26-36. gebelik haftaları arası hospitalize edildi ve bu hastalar randomize olarak sadece yatak istirahati alanlar ve yatak istirahati+oral nifedipin tedavisi alanlar olarak ayrılmıştı. Bu çalışmada terapiye uygun kan basıncı cevabı olan ve 500mg/24 saatten az proteinürisi olan tüm hastalar sonuçta ayaktan poliklinik takibine yönlendirilmişlerdir. Her iki grupta gebeliğin uzatılma süresi yaklaşık olarak 22 gün bulunmuştur.

Ev Yönetimi Yerine Hastane Yönetimi

Gestasyonel HT-preeklampsinin hospitalizasyonla yönetimi kontrollü randomize denemelerden daha çok klinik deneyime dayanır. Teoride, yatak istirahati için hastaneye kabul, ciddi hipertansiyona gidişi erteleyebilir veya önleyebilir. Bu uygulamaya gestasyonel hipertansiyonu olup, hospitalize edilenlerle poliklinikten takip edilenler arasında perinatal ölüm açısından fark bulmayan Matthews ve arkadaşları(29) karşı çıkmıştır. Daha sonra, yine Matthews ve arkadaşları, randomize denemede 135 gestasyonel hipertansiyonlu hastayla çalışmışlardır. Maternal hastalığın yönetiminde tam yatak istirahatinin “istendikçe ayağa kalkmaya” hiçbir avantajı olmadığını göstermişlerdir. Benzer şekillerde, Crowther ve arkadaşları(30) 218 hastayla randomize kontrollü bir çalışma yürütmüşlerdir. Gestasyonel hipertansiyonla komplike gebeliklerde yatak istirahatinin fetal büyümede ilerleme ve neonatal ölümden azalma ile ilgisi olmadığını göstermişlerdir. Bunun yerine, evde fetal

hareket takibi ve devamlı antenatal poliklinik bakımının hastanede yatmaya karşı güvenilir bir alternatif olduğu belirtilmiştir.

İzlem Protokolü

Dışarıdan hasta takibinin başarısı daha çok hastanın çalışmaya katıldığı dönemdeki maternal sağlık durumuna bağlıdır(proteinüri varlığı-yokluğu, diyastolik kan basıncı ve gestasyonel yaş). Proteinüri ile komplike olmuş gestasyonel hipertansiyonlu gebelikler doğumda daha düşük gestasyonel yaş, hamileliğin daha erken sonlanması ve antepartum dönemde daha uzun bir süre hospitalizasyon gerektirir.

Ayrıca, 100 mmHg'dan daha az diyastolik basıncı olan ve proteinürisi olmayan hastalar, proteinürisi olanlara göre daha uzun bir hamilelik yaşarlar. Deneyimler erken gestasyonel yaşta hipertansiyon ve preeklampsisi olan hastaların daha erken gestasyonel yaşta doğum yaptığını gösterir. Bu tip hastalar için yönetim planı, gestasyonel yaşa ve maternal ile fetal bulgulara dayanır. 37 haftayı geçmiş gestasyonel yaşı olan olguların servikal Bishop skoruna göre tedavi protokolü planlanır. Sadece iyi bir serviksi olanlar doğum indüksiyonu alırlar. İyi bir Bishop skoru olmayanlar serviksin olgunlaşması ve doğum için hastaneye yatırılırlar veya dışarıdan hasta olarak izlenirler(ancak 40 haftanın ötesinde olanlar değil). 37 haftanın altındaki hastalar ayaktan veya yatarak tedavileri için planlanır ve bu servikal kriterlere göre yapılır. Güvenilir olmayanlar veya diyastolik kan basıncı 100 mm Hg ve proteinürisi 500 mg üzeri olanlar, anormal fetal testleri ve erken travayı olanlar ile vajinal kanamalılar hospitalize edilirler. Tuz kısıtlaması olmadan normal hastane diyeti alırlar ve aktiviteleri mutlak yatak istirahati ile kısıtlanmaz. Son olarak, antihipertansif ilaçlar reçete edilmez. Belirgin proteinüri olmadan (<500 mg/24 saat veya <+2) diyastolik kan basıncı 100 mmHg üstünde seyrederse veya fetal tehlike belirtisi varsa ayaktan hasta takibi sadece motive olmuş uyumlu hastalarda denenmelidir. Bu hastalar proteinüri için günlük stick ölçümleri, günlük ağırlık takibi, fetal hareket takibi, sık kan basıncı ölçümü için uyarılmalı ve eklampsinin prodromal belirtilerini ve semptomlarını rapor edebilecek şekilde eğitilmelidirler.

Daha sonra hastalar antepartum dönemde maternal ve fetal iyilik bakımından değerlendirilirler. 1g'dan fazla proteinüri hastalar en az haftada iki kez, proteinüri

saptanmayan hastalar ise en az bir kez kontrol edilmelidirler. Eğer hastalığın progresyonu yönünde kanıtlar varsa veya ciddi (ağır) preeklampsisi gelişirse hastalar mutlaka hospitalize edilmelidirler. İzlemci yaklaşımla takip edilen hastalar, haftada bir iki kez platelet sayımı ve karaciğer enzimleri bakılmasıyla, fetal gelişimin 3 haftada bir USG ile takibiyle ve haftada bir de NST ile değerlendirilmelidir. Özet olarak ılımlı preeklampsili hastalar öncelikle anne sağlığını sonra da uzun süreli yoğun bakım gerektirmeyecek yenidoğan bebeği hedefleyecek şekilde takip edilmelidir.

İlmlı (Hafif) Preeklampside Antihipertansif İlaçlar

Çeşitli retrospektif ve prospektif çalışmalar, ılımlı preeklampside antihipertansif ilaçların etkilerini anlattılar. Bu çalışmalarda kullanılan ilaçlar; hidralazin, metildopa, nifedipin, prazosin, diüretikler ve betablokerlerdir. Bu çalışmalarda gestasyonel hipertansiyonlu (proteinüri yok) ve hafif preeklampsili hastalar incelendi. Bunlarda antihipertansif kullanımının amacı kan basıncında iyileşme sağlamak değildi. Amaç termden uzak bütün gebeleri mümkün olduğu kadar terme yaklaştırmaktı. Bu çalışmalardan bazıları labetolol'ün hastalığın progresyonu üzerinde olumlu etkileri olduğunu gösterirken bazıları da tam tersi etkilerden söz etmektedirler. (mesela fetal büyüme geriliği sıklığının artması gibi) Genel olarak; bu çalışmaların hiçbir perinatal veriler açısından, sadece hospitalizasyonla tedavi edilen hastalardan daha iyi sonuçlar vermemektedir. Özet olarak, ılımlı gestasyonel hipertansiyonun ve termden uzak ortaya çıkan ılımlı preeklampsinin tedavisinde antihipertansif ilaç kullanımının çok fazla destekleyicisi bulunmamaktadır.

2.8.2.Ciddi (Ağır) Preeklampsinin Tedavisi

Preeklampsisi, hem anneyi hem de fetusu etkilemektedir. Geleneksel olarak preeklampsili hastalar fetal durum dikkate alınmaksızın doğurtulurlar. Doğum anne için uygun tedavi olmasına rağmen fetüs için termden uzaklaştıkça prematüriteden dolayı mortaliteyi ve morbiditeyi arttırmaktadır. Çalışmalar ciddi preeklampsinin konservatif tedavisinin olumlu neonatal sonuçlarını göstermektedir. Konservatif tedavi denenecek hastalar dikkatli seçilmeli ve fetomaternal monitörizasyonun yapılabilecek merkezlerde takip edilmelidirler. Ciddi preeklampsili 2.trimestrdeki hastalar için doğum kararını vermek hem obstetrisyen hem de anne için oldukça zor bir

karardır.Bu durum yüksek perinatal mortalitelere sebep olmaktadır. Sonuç olarak yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki hospitalizasyon süresi uzar ve bu, yaşayanlarda uzun süreli problemlere yol açar. Hamileliği sürdürmekle fetal sonuçlar iyileşirse de bu defa da anne için potansiyel morbidite söz konusu olmaktadır. Bu yüzden anne ve fetusla ilgili riskler ve yararlar mutlaka karşılaştırılmalıdır.

Gestasyonel Yaşa Göre Değerlendirme

Genelde ciddi preeklampsinin yönetimi gestasyonel yaşa bağlıdır. 34 haftadan büyük fetusu olan hastalar 24 saat içinde doğuma alınır.33-34 haftalık immatür hastalar; fetal akciğer maturasyonunu hızlandırmak için steroid alırlar ve maternal veya fetal herhangi bir durum değişikliğinde son doz steroidden 24 saat sonra doğuma alınırlar.

28-32 haftalık hastalar gözlem periyodundaki klinik yanıtı göre yönetilir. Sibai ve Arkadaşları(31) 28-32 haftalık ciddi preeklampsili hastalarda uygulanan agresif yönetim (46 hasta) ve beklemeye dayalı yönetimin (49 hasta) karşılaştırıldığı randomize ve iyi kontrollü bir çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmada bekleme yönetiminin uygulandığı kadınlarda, ciddi maternal ölüm artışı olmadan hamileliği ortalama 15.4 gün uzatmak mümkün olmuştur. Ek olarak bekleme grubunda neonatal yoğun bakıma gidiş oranının azaldığı, (% 100'e % 76) bu üniteye geçirilen ortalama gün sayısının azaldığı, (36,6 güne 20,2 gün) respiratuar distress sendromu insidansının azaldığı (% 50'ye % 22.4) ve nekrotizan enterokolit insidansının azaldığı görülmüştür.

27 haftadan küçük ciddi preeklampsili hastalar, beklemeye dayalı yönetimin risk ve faydaları hakkında yoğun biçimde bilgilendirilmelidir. Sibai ve arkadaşlar(31) 25. ve 27.hafta 44 konservatif tedavi alan ciddi preeklampsili gebedeki perinatal morbiditeyi acil doğum yapan grup ile karşılaştırmış, konservatif tedavi grubundaki infantların intraventriküler hemoraji insidansı (% 71'e % 41) ve neonatal yoğun bakım ünitesinde geçirdikleri gün sayısı daha düşük bulunmuştur. 24 haftadan daha büyük gebeliklerde 1 veya 2 haftalık kazanım perinatal yaşamı belirgin derecede değiştirmekte ve neonatal morbiditeyi azaltmaktadır. Anne ve fetus durumundaki herhangi bir kötüleşme hali acil müdahaleyi gerektirmektedir. (Doğum/sezaryen)

Maternal ve fetal komplikasyonların erken saptanması veya klinik durumun kötüleşmesi durumunda acil tedavi veya müdahale maternal komplikasyonların sıklığında azalmaya yol açmıştır. Bu tip tedavide anne ve fetusun durumunun günlük monitörizasyonu ve sıkı gözlemi gereklidir ve bu takip ileri tedavi merkezlerinde yapılmalıdır. Chari ve arkadaşları çalışmalarında günlük antenatal test uygulanan hastalarda ölü doğum ya da fetal asfiksi görmemişlerdir. Bu sebeple şiddetli preeklampitik hastalarda günlük test takibi önerilmiştir. Odendaal ve arkadaşları(32) bu grup hastalarda günde en az 3 kez nonstress test uygulanmasını önermişlerdir.

Intrapartum Değerlendirme

Doğum kararı verildiğinde vajinal doğum mümkünse tercih edilmeli ve bu, kısa bir zaman içinde gerçekleştirilmelidir. Genel görüş olarak preeklampitik kadınlar doğum esnasında diğer normotansif hamile kadınlara kıyasla konvülziyon açısından yüksek risk altındadırlar. Konvülziyon riski preeklampitik sürecin şiddeti ile orantılıdır. Proteinürisiz gestasyonel hipertansiyonlu kadınlar, proteinürlü hipertansiyonlu olanlara göre daha düşük riske sahiptirler. Özellikle termden uzak, serebral bulguları olan ve HELLP sendromlu şiddetli preeklampitik kadınlar en yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. MgSO₄ tedavisinde preeklampitik kadınlarda eklampsi insidansı % 0,15-0,3 iken, MgSO₄ tedavisi almayanlarda bu oran % 1,2'dir. Sonuç olarak preeklampsi tanısı almış bütün kadınlar doğum esnasında parenteral MgSO₄ tedavisi almalıdır. MgSO₄, ABD'de uzun süredir eklampitik atakların profilaksisinde tercih edilen ilaç olmuştur. Diğer ajanlar (diazepam, hometkrazole, barbiturat ve fenitoin) aynı amaçla kullanılamamıştır. MgSO₄ uygulamasında en sık kullanılan rejimler, Pritchard'ın intramüsküler uygulaması, Zuspan ve Sibai'nin intravenöz uygulamalarıdır. Fenitoinin, eklampsi ve preeklampside efektif bir antikonvülzan olduğu ispatlanmıştır ve bazılarınca MgSO₄'a alternatif olarak gösterilebilir. Özellikle de fenitoinin daha hızlı servikal dilatasyon yapması ve hematokritte daha az düşmeye neden olması ve daha az yan etkisinin olmasından dolayı da tercih görmüştür.

Önerilen MgSO₄ rejimleri:

Pritchard'ın rejimi:

Yükleme dozu: 10 gr IM (her iki kalçaya 5 gr)

İdame dozu: 5 gr IM 4 saatte bir

Zuspan'ın rejimi:

Yükleme dozu: 4 gr IV

İdame dozu: 1-2 gr IV/saat

Sibai'nin rejimi:

Yükleme dozu: 6 gr IV

İdame dozu: 2-3 gr IV/saat

Renal klirens yüksek oranda değişkenlik gösterdiği için idame dozunun serum seviyesi tarafından belirlenmesi idealdir. Aşırı yüklemelerde toksisite riski olduğundan infüzyon esnasında 6 saatte bir serum seviyesi kontrol edilmelidir.

Tablo 4 MgSO₄ terapötik dozları

Etki	mEq/L	mg/dl
Antikonvülzif	4-7	4.8-8.4
Derin tendon refleksi kaybı	10	12
Solunum arresti	15	18
Genel anestezi	15	18
Kardiyak arrest	>30	>36

MgSO₄ tedavisi esnasında patella refleksi mevcut olmalı, 4 saatte bir idrar miktarı 100 ml yi aşmalı, solunum sayısı 14/dk olmalıdır. Hastanın tam olarak çıkardığı sıvı ölçülmelidir. Toksisitesine karşı % 10'luk kalsiyum glukonattan 10 ml hazır bulundurulmalıdır. Tedaviye postpartum en az 24 saat devam edilmelidir. MgSO₄, profilaktik ve terapötik etkili bir antikonvülzan olmasına karşılık terapötik seviyelerde

tedavinin başarısız olduğu olgular rapor edilmiştir. Böyle durumlarda 5-10 mg diazepam veya 125 mg fenobarbital gibi ikinci bir ajanın tedaviye eklenmesi tavsiye edilmektedir. Konvülsiyon profilaksisinde $MgSO_4$ 'a alternatif olarak fenitoin kullanılmaktadır. Yükleme dozu maternal ağırlığa göre ayarlanır. $MgSO_4$ kadar etkili olmasına karşılık daha düşük oranda yan etkisinden bahsedilmektedir. İnatçı konvülsiyonlarda küçük dozlardan 250 mg'a kadar değışen dozlarda IV sodyum amobarbital tavsiye edilmektedir.

Şiddetli Preeklampside Antihipertansif İlaçlar

Antihipertansif ilaçlar şiddetli preeklampsinin akut tedavisinde uygulanmaktadır. Genel olarak antihipertansif tedaviye diyastolik kan basıncı 110 mmHg'dan yüksekse başlanır. Amaç bu basıncı 90-105 mmHg arasında tutmaktır. Bu hastaların çoğunun rölatif olarak hipovolemik olması dolayısıyla diyastolik basıncın 90 mmHg'nın altına indirilmesi uterin perfüzyonun düşmesine yol açmaktadır. Hipovolemik hastaların vazodilatör ilaçlara karşı şiddetle hassas olmaları, aşırı gayretli uygulamalar sonucunda kan basıncında çok hızlı bir düşme ile fetal distrese yol açabilmektedir. Bu nedenle; antihipertansif tedavi aynı anda yeterli hidrasyon sağlanarak yavaş şekilde yapılmalıdır.

Antihipertansif ilaçlar:

Hidralazin: Başlangıçta 5 mg IV, sonra her 20-30 dakikada bir 5-10 mg IV uygulanır.

Avantajları:

- 1) İntraarteryel kan basıncı monitörizasyonu gerekmez.
- 2) Etkisi primer olarak damar direncinedir. Damarların kapasitesine etkisi yoktur. Bu da hipovolemik hastalarda avantajdır.
- 3) Uterin kan akımına etkisi diğer vazodilatörlerden daha azdır.
- 4) Gebelikte kullanımıyla ilgili deneyim fazladır.

Dezavantajları:

- 1) Etkisinin nispeten yavaş başlaması ve uzun süreli olması nedeniyle hastanın kan basıncına göre dozun ayarlanması zordur.
 - 2) Refleks taşikardi yapabilir.
- Hidralazin, gebelikteki akut hipertansiyon krizlerinde tercih edilen bir vazodilatör ajandır.

Nitroprussid: 0,3–0,5 mcg/kg/dk IV infüzyon şeklinde uygulanır.

Avantajları:

- 1) Etkisi hızlı başlar ve kısa sürer. Bu özelliği kan basıncının ayarlanmasını kolaylaştırır.
- 2) Aşırı derecede potent vazodilatör olması.

Dezavantajları:

- 1) İntraarteryel kan basıncı monitörizasyonu gerekir.
- 2) Potansiyel siyanid toksisitesi riski vardır.

Alfametildopa: Günlük doz olarak 0,5-2 gr oral yoldan kullanılır.

Avantajları:

- 1) Fetus ve 7 yaşına dek çocuklarda ciddi yan etkiler bildirilmeden kullanılmış olduğundan, gebelikte tercih edilen ilaçtır.
- 2) Potent bir antihipertansif olmadığından uteroplental kan akımı üzerinde ciddi bir yan etkisi yoktur.

Dezavantajları:

- 1) Depresyon, sedasyon, Coombs pozitif hemolitik anemi, hepatotoksite ve ates yapabilir.
- 2) Tedaviye başlamadan önce ve tedavi süresince tam kan sayımı yapılmalıdır.

Klonidin: Antepartum hastalarda akut kan basıncı kontrolünde nadiren kullanılmasına karşın doğumdan hemen sonraki periyotta daha sık kullanılan bir ajandır. Günlük dozu 0,1- 0,2 mg kadardır.

Nifedipin: Akut tedavide 10 mg oral yoldan verilir. Eğer gerekirse her 3-6 saatte bir 10-20 mg verilebilir.

Avantajları:

- 1) Sublingual olarak da uygulanabilir.
- 2) Damarların direncine olan etkisi kapasitesine olan etkilerinden fazladır.
- 3) Hipotansiyon nadirdir.
- 4) Koroner arterleri dilate eder.

Dezavantajları:

- 1) Etkisi yavaş olur, uzun sürer.
- 2) Serebral kan akımında artmaya yol açar.
- 3) Uterusta gevsemeye yol açar.
- 4) MgSO₄'ın da kalsiyum antagonisti olması nedeniyle birlikte kullanımları kontrendikedir.

Diazoksit. Her 5-10 dakikada bir 30-50 mg IV yoldan uygulanır. Toplam doz

150 mg'ı aşmamalıdır.

Avantajları:

- 1) Bolus tarzında kolay tatbik edilebilir.
- 2) Primer olarak damarların direncine etki gösterir.

Dezavantajları:

- 1) Standart dozunun maternal hipotansiyon ve fetal distrese yol açar.
- 2) Etkisi uzun sürelidir.

- 3) Hafif maternal ve fetal hiperglisemi yapabilir.
- 4) Uterin aktiviteyi azaltır.

Labetololol: Önce 20 mg IV uygulanır, sonra her 20-30 dakikada bir 20-80 mg verilir. Toplam doz 300 mg'a kadar çıkılabilir veya 1-2 mg/dk IV infüzyon tedavisi uygulanır. İnfüzyon tedavisinde istenilen etki elde edilince ilaç kesilir veya doz 0,5 mg/dk'ya indirilir.

Avantajları:

- 1) Bolus tarzında kolay tatbik edilebilir.
- 2) Refleks taşikardi oluşmaz.
- 3) Uterin kan akımını daha iyi korur.

Dezavantajları:

- 1) Uzun süreli etki gösterir.
- 2) Etkisi değişkendir.

3.İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN (IMA)

İnsan serum albumini kanda en fazla bulunan proteindir ve serum albumin konsantrasyonu 3.5-5.3 g/dL dir. Karaciğerde sentezlenir ve plazma proteinlerinin %60'ını oluşturur. 585 aminoasitlik primer zincirden meydana gelen insan serum albumini 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasitinden meydana gelmiştir.(33)

Plazma onkotik basıncının ayarlanmasında önemli olan albumin, kan pH'sının ayarlanmasında da tampon görevi görür. Aminoasit deposu gibi görev yaparak karaciğerin protein sentezi aktivitesini destekler. Tiroksin, bilirübin, kortizol, östrojen, serbest yağ asitleri, warfarin ve penisilin gibi bir çok ilacın, kalsiyum, magnezyum, hemin gibi metabolizma için önemli ya da toksik olan organik veya inorganik bir çok maddenin taşınmasında görev alır (34).

Akut iskemik durumlarda, Albuminin N-terminus bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalmakta ve bir varyant metabolik protein oluşmaktadır. Bu değişim ölçülebilir ve IMA olarak bilinir (35).

David Bar ve Bhagavan gibi araştırmacılar tarafından 90'lı yılların sonunda miyokard iskemisinin değerlendirilmesi amacıyla albuminin kobalt bağlama kapasitesindeki değişme prensibine dayanan çalışmalar yapılmıştır. Bu test insan serum albumininin N terminal bölgesinin myokard iskemisi sırasında kobalta bağlanmasında azalma olduğunun tespitine dayanmaktaydı (36,37).

David Bar ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmada Perkütan Koroner Anjioplasti ile geçici iske mi meydana gelen hastaların kanlarında IMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra yapılan angioplasti ile de reperfüzyon sağlandıktan yaklaşık 6 saat kadar bir süre sonrasında IMA kan konsantrasyonlarının beklenen iskemisi olmayan kişilerdeki değerler seviyesine indiği tespit edildi (38).

Koroner iske mi sırasında albuminin IMA modifikasyonuna neden olan mekanizma tam olarak açıklanamamışsa da David Bar ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmayla bu

modifikasyonun albuminin N terminal bölgesindeki N-Asp-Ala-His-lys dizisindeki değişikliklerden kaynaklandığı gösterilmiştir. İskemi veya reperfüzyon esnasındaki serbest radikallerin oluşması, asidoz sodyum-kalsiyum pompasının bozulması gibi hücrel değişimler N terminal bölgeyi etkileyen modifikasyonlar olarak suçlanmıştır (37,39).

Asidozla ilişkili iskemide yeterli oksijen desteği dokulara sağlanamadığından anaerobik hücrel metabolizma meydana gelir, laktik asit ortamda artarken Na-K ATPaz pompası da çalışmayarak ortamdaki ATP azalır. Zweier ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında kardiyak fonksiyon bozuklukları sonucunda meydana gelen iskemide kan dolaşımında serbest radikallerin arttığını göstermişlerdir (40).

Bakır ve demir kanda normalde fizyolojik olarak oldukça bol bulunan moleküllerdir ve dolaşımda transferrin, albumin, seruloplasmin gibi taşıyıcılarına bağlı olarak ya da intrasellüler ortamda bulunurlar. Vücudun herhangi bir bölgesinde iskeminin başlamasından kısa bir süre sonra intrasellüler ortamdaki veya taşıma proteinlerine bağlı bakır ve demirler bağlandıkları proteinlerden veya intrasellüler ortamdan dolaşıma salınarak serbest konsantrasyonlarında artma meydana gelir (41).

Bu redoks aktif metal iyonlarının ortamdaki oksijene olan etkileri sonucunda reaktif oksijen zararlı ürünleri meydana gelir. Dolaşımda bulunan askorbik asit gibi indirgeyici maddelerin varlığında Cu^{2+} bir elektron alarak Cu^{+} ya indirgenir. Oluşan indirgenmiş bakırlar ortamdaki oksijenlerin süperoksit radikallerine dönüşmesine neden olur. Süperoksit dismutaz enzimi dokularda oldukça fazla bulunan ve süperoksitleri hidrojen peroksit H_2O_2 ve oksijene çeviren bir enzimdir. Normalde bu oluşan H_2O_2 ikinci bir enzim olan katalaz enzimi ile su ve oksijene çevrilerek zararsızlaştırılır. Demir ve bakır gibi redoks reaktif okside metaller varlığında süperoksit/ metal/ H_2O_2 arasında meydana gelen Fenton reaksiyonları sonucunda oldukça yüksek reaktif ve potansiyel olarak zararlı serbest OH radikalleri ve okside metal iyonları ortamda artar (42).

Oluşan bu serbest OH radikalleri protein, nükleik asitler ve lipidlerin hasara uğramasında önemli rol oynar. Albumin gibi biyolojik moleküllerin metal bağlayan kısımları spesifik fenton reaksiyonları sonucunda bölgesel bir zarara uğrar. Açığa

çıkan ve ortamdaki indirgeyici ajanlarla okside olan metal atomları bu zincir reaksiyonun oluşmasını sürekli tetiklerken albumin tarafından bağlanmaya çalışılır ve bağlı albumin de bir taraftan IMA oluşturmaya devam eder (42,43).

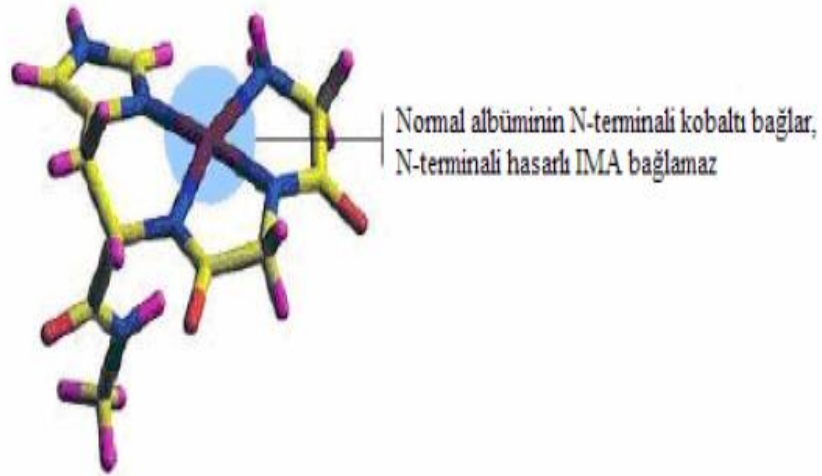
Yapılan bir çok çalışmada albuminin N terminal bölgesinin geçiş metalleri için bağlanmaya spesifik aminoasit dizisi gösterilmeye çalışılmıştır. Özellikle kobalt, nikel ve bakır gibi geçiş metallerinin bağlanmasında önemli olan N terminal bölgenin ilk 3 aminoasidi aspartik asit, alanin ve histidindir (44).

David Bar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bu bölgenin 4. aminoasidinin Lizin olduğunu göstermişlerdir. Özellikle 3. pozisyondaki Histidin bakırın bağlanmasında en önemli aminoasit oldukları gösterilmiştir (44). Sokolowska ve arkadaşları tarafından yapılan başka çalışmalarda albuminin başka kısımlarında ikinci ve zayıf bağlanma bölgeleri de bulunmuş fakat bu bölgelerin fizyolojik fonksiyonları ve önemi tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. Kobaltın bu bölgelere zayıf bağlanması deneysel olarak da gösterilmiştir (45,46). Albumin kobalt bağlama testi (ACB); miyokardial iskemideki IMA düzeylerini saptamaya yönelik US FDA onaylı ilk testtir. Albumin kobalt bağlama testi, spektrofotometrik olarak bağlanmamış kobalt miktarını ölçerek IMA düzeyini indirekt olarak yansıtmaktadır.

Sentetik peptidlerin kullanımıyla, albüminin N-terminalindeki mevcut aminoasitler temsil edilmektedir. Bar-Or ve arkadaşları , N-terminaldeki aspartat veya aspartat ve alanin rezidülerinin her ikisinin yer değiştirme ya da asetilasyonla elimin edilerek N-terminal tripeptidinin bağlama kapasitesini gösterebilmişlerdir. İki pozisyonundaki alanin ile prolinin substitüsyonu metal bağlamayı elemine eder. N-terminal bölgesine bağlı bakır, kobaltın bağlanmasını da engeller.

Çünkü bakırın bağlama sabiti $K_a = 1.5 \times 10^{16} \text{ L / Mol}$ 'dür ve bağlama sabiti $K_a = 6.5 \times 10^3 \text{ L / Mol}$ olan kobalttan çok daha büyüktür (47). Denemenin inkübasyon süresi boyunca bu sabitlerde değişim meydana gelmez.

Şekil 1 İskemi Modifiye Albumin Moleküler Yapısı



Albümin kobalt bağlama testi (ACB) olarak adlandırılan test; serum albümini ile geçiş metali olan kobaltın bağlanması esasına dayanır. Endotel ve ekstrasellüler hipoksi, asidosiz, serbest radikal hasarı ve sodyum kalsiyum pompası bozukluğu ile oluşan iskemik olaylarda, albüminin N-terminal bölgesi ve buna bağlı olarak albümin kobalt bağlanması çok kısa süre içerisinde değişmektedir (48, 49). Akut koroner sendromlu hastalarda kobalt Co (II) bağlanmasının azaldığı saptanmıştır. Bağlamadaki bu azalma; albüminin NH₂ terminalindeki Co (II) geçiş metalinin bağlanma bölgeleri için değişimi yansıtır (50).

4.OBSTETRİK DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

Doppler ultrasonografi, fetal ve maternal fizyoloji ve patofizyolojiyi değerlendirmek için kullanılabilen, hızlı güvenilir ve noninvaziv bir inceleme yöntemidir(51). Özellikle fetal distress ile anormal Doppler dalga formları arasındaki yakın ilişki tetkikin kullanım alanlarını genişletmektedir.

Anormal Doppler sonuçlarının ortaya çıkması ile şiddetli fetal distressin gelişmesi arasında geçen zaman, altta yatan nedene göre değişkenlik göstermektedir. İntrauterin gelişme geriliği (İUGG) için bu süre 5–6 hafta iken, şiddetli preeklampsi için 24–48 saat gibi kısa bir süre olabilmektedir.

Obstetrik Doppler incelemesinde, genel Doppler tekniğinde uyulacak kuralların yanı sıra, dikkat edilmesi gereken birkaç önemli özellik daha bulunmaktadır.

Bunlardan ilki hastanın pozisyonudur. İnceleme genellikle süpin ve hafif sola yatık pozisyonda gerçekleştirilir. Burada önemli olan nokta; uterin ve umbilikal arter ölçüm değerlerinde değişikliklere yol açan, supin hipotansiyon sendromunda kaçınmaktır(52).

Fetal hareket ve solunum, akım hız ve dalga formlarında ciddi değişiklikler yol açan ve incelemeler sırasında özellikle dikkat edilmesi gereken noktalardır. Fetal aorta, serebral damarlar ve umbilikal arter Doppler dalga formları üzerinde oluşturdıkları değişiklikler, çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir(54). Örneğin yüksek amplitüdlü fetal solunum, fetal internal karotid arter pulsallite indeksinde (-) %25' den (+) %30'a varan değişikliğe yol açmaktadır(53).

Fetal hareketin varlığının direk olarak gözlenmesinin yanı sıra, inceleme sırasında belirgin fetal hareket ya da solunumun olmadığı dönemde en az bir kardiyak siklusun kaydedilmesi idealdir. Belirgin değişken amplitüdlerin izlenmesi fetal solunumu düşündürmelidir. Genellikle ideal şartlarda elde edilmiş traselerde bile, farklı kardiyak sıklardan ölçülen ortalamaların alınması önerilmektedir(52).

Dopplerin günümüzdeki obstetrik uygulamaları, dalga formu analizi, renkli Doppler, power Doppler ve 3-Boyutlu Power Doppler'i içerir. Umbilikal, uterin, ovarian ve intraplasental arter akımlarının Doppler dalga formu analizi, İUGG, maternal

hipertansiyon, maternal lupus, diabet ve fetal hipoksinin değerlendirilmesine yardım eder.

OBSTETRİK DOPPLERDE İNCELENEN DAMARLAR

Gebelikte fetomaternal dolaşımdaki kan akımının değerlendirmesinde sıklıkla incelenen damarlar; umblikal arter, maternal uterin arter, fetal serebral arterler ve aorta olmakla beraber aşığıdaki damarların tümü incelenebilmektedir.

A) Maternal damarlar;

- 1- İliak arterler
- 2- Uterin arterler
- 3- Arkuat arterler

B) Fetal damarlar:

- 1- Umblikal arterler
- 2- Umblikal ven
- 3- Aorta
- 4- Inferior vena kava
- 5-Serebral damarlar
- 6-Duktus arteriozus
- 7-Intrakardiyak akım
- 8-Diğer fetal damarlar (örneğin; renal arter)

FETAL DAMARLAR

Umblikal arter: Obstetrikte üzerinde en fazla Doppler çalışması yapıla damardır. Her tipteki Doppler yöntemi ile kolaylıkla incelenebilir(52,56-59). Umblikal arterin

klasik Doppler dalga formunda, sistol sırasında hızlı yükselme, diastol sırasında dereceli olarak azalma ve bir sonraki kardiyak siklusa kada süren yönünü değiştirmeyen akım paterni sözkonusudur. Umblikal arterde izlenen tipi düşük dirençli dalga formunda, gebelik ilerledikçe diastolik akım giderek artar. Umblikal arterde diastol boyunca devam eden akım pasif olup, dolaşan kanı absorbe eden ve gebelik boyunca sayıları giderek artan tersiyer villusların ve küçük arteriyal kanalların sayıları ile ilişkilidir. Plasentadaki periferel direncin giderek azalması, diastol sonu kan akımında artışa yol açmaktadır. Doğal olarak bunun terside söz konusu olup, plasental yetmezlik durumlarında azalmış ya da tersine dönmüş akım izlenebilmektedir(54,59).

Umblikal kordun ölçüm yapılan yerine bağlı olarak elde edilen Doppler indekslerinde ufak farklılıklar olabilmektedir. Fetal solunum ve fetal kalp hızındaki değişikliklerde bu değerleri etkileyebilmektedir(60).

Umblikal ven: Normal gebelerde venöz akım düşük hızda ve sabittir. Fetal solunum hareketleri sırasında varyasyonlar izlenebilir. Akan kanın volumü gebelik süresince artmaktadır. Ancak fetal ağırlığa göre hesaplandığında sabit olduğu görülmektedir(100–120 ml/kg/dk).

Fetal aorta: İlk kez Eik-Nes ve ark. PW Doppler kullanarak fetal torasik aortadan spektral dalga formu elde ettiler(61). Ölçüm genellikle, fetal solunum olmadığı dönemde ve diyaframın hemen üzerinden yapılır. Akan kanın volumü, sistolik, diastolik ve ortalama akım hızı gebelik ilerledikçe artar ve terme yakın sabit olur. Bunun nedeni, gebeliğin sonlarına doğru kan akımının önemli bir kısmının serebral dolaşıma doğru olmasıdır. Ana karotid arterde, ortalama akım hızındaki artış ve akıma karşı direncin azalması bu düşünceyi desteklemektedir(56).

Azalan plasental direnç nedeniyle, aort kanının %60–70 'inin plasentaya geçtiği düşünüldüğünde, gebeliğin ilerleyen haftalarında S/D oranı diastolik akımın artmasına bağlı olarak azalmaktadır. Aortik pulsallite, kardiyak kontraktiliteden, umblikal arter pulsallitesinden daha fazla etkilenir. Ayrıca aynı uygulayıcı tarafından farklı ölçümler yapılabilme olasılığının en fazla olduğu damarlardan birisidir. Bu nedenlerden dolayı elde edilen sonuçlar tartışmalı olsa da diastol sonu akımın yokluğu her zaman için anormal olarak kabul edilir.

Inferior vena kava: Bifazik akım paterni gösterir. Ventriküler sistol sırasında pik değere ulaşır, erken diastolde, hızlı ventriküler doluş fazında ikinci bir pik yapar. Diastol sonunda atriyal kontraksiyon sırasında akım kısa bir süre için durur. Genellikle diyaframın hemen altından ölçülür. Sağ atriuma yakın ölçümlerde tersine dönmüş akım normalde izlenebilir. Inferior vena kavada akım intratorasik basınçla ilişkili olup, fetal solunum hareketleri ve kalp atım hızından etkilenir(51).

Serebral damarlar: Özellikle otoregülasyon kapasitesi nedeniyle araştırmacıların sıklıkla ilgilendiği vasküler yapılardandır. Ana karotid, internal karotid, anterior, orta ve posterior serebral arter Doppler dalga formları, çeşitli çalışmalarla irdelenmiştir(63,64). Ana karotid arter baş ve boyun bölgelerini beslediğinden, serebral perfüzyonun doğru olarak değerlendirilebilmesi için spesifik intrakraniyal damarlardaki kan akımının incelenmesi gerekmektedir. Bu amaçla en sık orta serebral arter üzerinde çalışılmaktadır(62,64).

Hipoksik gelişme geriliklerinde, torakal aorta ve umbilikal arterde yüksek dirençli akım paterni mevcut iken ana karotid arter, orta serebral arter ve diğer majör intrakraniyal dallarda düşük dirençli akım paterni saptanmaktadır. Bu durumun, fetal kan akımının redistribüsyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (brain sparing effect)(62,65,66). Redistribüsyon, asimetrik gelişme geriliğinin bir özelliği olup, simetrik gelişme geriliğinde saptanmaz. Renkli kodlamanın yaygın kullanımıyla birlikte, Willis poligonunu oluşturan vasküler yapılar rahatlıkla değerlendirilebilir hale gelmiştir. Bunlardan orta serebral arter, kolay tespit edilebilir olması nedeniyle longitudinal çalışmalar için idealdir, özellikle IUGG 'de internal karotid arter'e göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir(62).

Renal arter: Genellikle renal arter Doppler ölçümleri, renal hiluslar düzeyinden yapılır. Son yıllarda renkli kodlama sayesinde inceleme süresi belirgin olarak azalmıştır. Normal gebelikte ilerleyen gebelik haftalarıyla birlikte, fetal renal arterlerde diastolik akım giderek artar. Gelişme geriliği olan bebeklerde, renal arterlerdeki pulsallite indeksleri belirgin olarak yüksek bulunmuş olup, bu bulgunun redistribüsyona bağlı olarak böbreklere giden kanın azalmasıyla bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca gelişme geriliği ile birlikte oligohidroamnionun saptandığı, olgularda renal arter Doppler indekslerindeki yükselmenin daha belirgin olduğu belirtilmektedir(64,67).

PATOLOJİK DOPPLER BULGULARINA YOL AÇAN DURUMLAR

İntrauterin Gelişme Geriliği (IUGG)

Büyüklüğü ve gelişimi normalin altında olan fetüsün içinde bulunduğu durumu tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Değişik tanımlamaları olmakla birlikte en sık kullanılan tanımlama kriteri gestasyonel yaşa göre fetal ağırlığın 10 persantilden daha az olmasıdır. Çoğu araştırmacı intrauterin gelişme geriliği tanımı için bu kriteri tek başına yeterli bulmamakta olup, anormal biyofizik profil ya da anormal Doppler bulgularını kritere eklemektedir(56,68-70).

İUGG birçok nedenden kaynaklanabilir. Bunların arasında primer ve maternal hastalığa sekonder gelişen plasental yetmezlik, fetal kromozomal anomaliler ve fetal enfeksiyonlar da yer almaktadır. Plasental yetmezliğin maternal nedenleri arasında hipertansiyon, kollajen doku hastalığı, renal hastalıklar, yetersiz beslenme, alkol ya da ilaç bağımlılığı mevcuttur. Viral enfeksiyonlar (örneğin; CMV, toxoplazmozis) ve fetal anomaliler (triploidi, trizomi 13 ve 18) da ciddi İUGG' ye yol açabilirler(71).

İUGG' lerin az bir kısmında boyutlarında simetrik bir küçüklük söz konusudur. Gövde, baş ve ekstremiteler simetrik olarak küçüktür (simetrik İUGG). Başa karşın önemli bir çoğunluğunda, fetal abdomen belirgin olarak küçük, baş ve ekstremiteler ise ya normale yakın ya da normaldir (asimetrik İUGG). Primer ya da sekonder plasental yetmezlikte sıklıkla izlenen durum asimetrik İUGG 'dir. Simetrik İUGG ise çoğunlukla gebeliğin daha erken döneminde etkili olan, kromozomal anomali ya da enfeksiyonlarda rastlanır. İUGG 'nin nedeni prognozda oldukça önemlidir. Örneğin trizomi 19' daki İUGG, plasental yetmezliğe bağlı İUGG' ne oranla daha kötü prognoza sahiptir.

İUGG olan fetüslerde, perinatal mortalite normal fetüslere oranla 4–8 kat artmıştır (72,73). Yaşayanların % 50 sinde ise intrapartum fetal distress, hipoglisemi, hipokalsemi ve mekonyum aspirasyonu gibi kısa ya da uzun dönem morbidite söz konusudur. Ayrıca zayıf nörolojik gelişim sıklığı da İUGG' de daha fazladır. İUGG ' nin nedenlerinden biri olan plasental yetmezlik durumunda herhangi bir nedenle intervillöz mesafedeki kan akımında azalma, plasental dirençte artış izlenmektedir. Umbilikal arterde diastolik kan akımının azalması İUGG' nin en erken belirtisi olabilmektedir. Bazı ciddi vakalarda diastolde akım tamamen kaybolabilir ve hatta

tersine dönebilir Ayrıca uterin ve arkuat arterlerde azalmış diastolik akım izlenebilmektedir. Buna karşın serebral damarlarda direncin azalması ve diastolde kan akımının artması söz konusudur. Bu durumun hipoksiye sekonder redistribüsyondan kaynaklandığı düşünülmektedir(74-76).

Preeklampsi

Gebeliğin indüklediği hipertansiyon tüm primiparların yaklaşık %7 sinde izlenebilmektedir. Ortaya çıkma zamanı ve şiddeti farklılık göstermekle birlikte, yüksek perinatal morbidite ve mortaliteye sahiptir. Patolojik olarak intervillöz boşluk perfüzyonunda azalma mevcuttur. Bu vakalarda İUGG' ne benzer Doppler bulguları saptanmaktadır. Hafif ya da orta şiddetli preeklampsilerde, İUGG oluşmadıkça herhangi bir patolojik Doppler bulgusu saptanmayabilir. Şiddetli preeklampsilerde ise Doppler bulguları sıklıkla patolojiktir(56).

Çoğul Gebelik

Perinatal ölümlerin %10-12'si çoğul gebelikte olmaktadır. Mortalitenin nedenleri, genellikle prematürite ve İUGG, nadiren de ikizden ikize transfüzyon sendromudur(77). İkiz gebeliklerde İUGG sıklığı % 25 'tir(78). Doppler ultrasonografide, ikiz gebeliklerde, 30. haftadan sonra ölçülen ortalama S/D oranlarının normal (tek) gebeliklerdeki fetüslerde ölçülen değerlere oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir(78).

5.NON STRES TEST

Fetal kalp hızı hakkında görsel ve işitsel verilerle birlikte uterin kontraksiyonlar hakkında da bilgi veren, bu bilgileri otokorelasyon işleminden geçirerek artefaklardan arındırdıktan sonra kâğıda döken alete kardiyotokograf, uterin kontraksiyonların fetal kalp hızı ile ilişkisinin görüntülendiği traselere kardiyotokogram adı verilir.

Non-stres test (NST):

1975 yılında Lee ve Richard tarafından keşfedilip geliştirilmiştir. Ucuzluğu, kolaylığı ve noninvaziv özelliği nedeniyle günümüzde de en sık başvurulanan yöntemlerden birisidir. Fetal vücut hareketleri karşısında fetüsün kalp atım hızındaki değişikliklerin yorumlanması ana prensiptir.

Oksitosin yükleme testi:

Fetüsün durumunu daha iyi değerlendirebilme çabaları 1966 yılında, Hammacher tarafından yapılan çalışmalar sonucunda oksitosin yükleme testinin ortaya çıkmasına yol açmıştır.1970'li yıllarda Ray ve Freeman tarafından geliştirilen oksitosin yükleme testi, riskli gebeliklerin takibinde en güvenilir yöntemlerden biri olma özelliğini kazanmıştır (79). Yöntem; uterin kontraksiyonlar meydana getirilmiş uterusu, bu stres ile karşılaşmış olan fetüsün kalp atım hızındaki değişmelerin, yorumlanması esasına dayanır. Anneye, semi-fowler pozisyonunda veya yan tarafa eğimli olarak, eksternal fetal monitör uygulanır. 20 dakika için fetal kalp hızı ve kontraksiyonları gözlenir. Dilue oksitosin infüzyonu veya aralıklı meme başı stimülasyonu ile kontraksiyon oluşturulmaya çalışılır (80).Kontraksiyon stres testi, 34 haftadan küçük gebeliklerde, prematür doğum hikâyesi olanlarda, üçüncü trimester kanaması, çoğul gebelik, erken membran rüptürü, eski uterin operasyonlu veya olgunlaşmamış serviks olgularında yapılması kontrendikedir (81). Yanlış negatiflik oranı % 2–7 yanlış pozitiflik oranı % 50–75 olarak bildirilmiştir (79). NST ile değerlendirilebilen özellikler bazal kalp hızı, bazal varyabilite, periyodik ve nonperiyodik kalp atım hızı değişiklikleri ve uterin kontraksiyonların sıklığı, bazal tonus ve yoğunluğu şeklinde özetlenebilir. Bunların herbiri hakkında ayrıntılı bilgiye geçmeden önce fetal kardiyovasküler sistem regülasyonu ve koordinasyonu hakkında bazı temel bilgilerin verilmesi gerekir. Fetal kalp atımının intrinsek kontrolü sağ atrium duvarında bulunan sinüs nodu tarafından sağlanır. Buradan kalkan impulslar atrioventriküler noda, his

demetine ve buradan da miyokardiak purkinje liflerine ulaşarak miyokardın kontrakte olmasını sağlar. Her kardiyak siklusta belli bir miktar kan fetal sirkülasyona pompalanır ve bu pompalanan kan miktarına vurum hacmi adı verilir. Vurum hacmi ve kalp dakika atım sayısı çarpımı kardiyak outputu belirler. Fetus erişkinden farklı olarak, vurum hacmini değiştirebilme özelliğinden yoksun olduğundan kardiyak outputu belirleyen temel etken kalp dakika atım sayısıdır. Bu yüzden fetus kardiyak outputu korumak veya değiştirmek için tamamen dakika kalp atım sayısına bağımlıdır. Bu intrinsek fetal kalp iletim sistemi dışında kalp atım hızı bazı ekstrinsek faktörler tarafından da yönlendirilir. Bunlar

baroreseptörler, kemoreseptörler ve otonom sinir sistemidir.

Baroreseptörler:

Karotid sinüs, aortik ark ve internal ve eksternal karotid arter bifurkasyon bölgesinde yerleşmiş basınç reseptörleridir. Bu reseptörler fetustaki kan basıncı değişikliklerini algılama özelliğine sahiptirler. Örneğin kordon basısının arteriyel fazında olduğu gibi fetal sirkülasyonda basınç arttığında baroreseptörlerden kalkan impulslar glossofaringeal veya vagal sinir yoluyla orta beyine ulaşır. Buradan da vagus sinirinin efferent lifleriyle kalbe gelen uyarı, kalp tepe atımının yavaşlamasına neden olur. Bu normal fizyolojik mekanizma sayesinde kalp tepe atım yoluyla kardiyak output azaltılarak kan basıncı düşürülür ve fetus yüksek damar basıncının olumsuz etkilerinden korunmuş olur

Kemoreseptörler:

Hem baroreseptörlerin bulunduğu bölgelerde hem de orta beyinde bulunan kimyasal reseptörlerdir. Bu reseptörler kandaki ve beyin omurilik sıvısındaki O₂, CO₂, H⁺ değişikliklerine hassastırlar ve örneğin kordon basısı gibi durumlarda ortaya çıkan O₂ azalması veya CO₂ yükselmesi durumlarında refleks bir yolla kalp tepe atımını hızlandırarak kardiyak outputu artırır ve vital organların hipoksiden korunmasına hizmet ederler.

Otonom sinir sistemi:

Fetal dolaşım dñzenlenmesinde önemli rol oynayan otonom sinir sisteminin iki komponenti mevcuttur; sempatik ve parasempatik sistem. Sempatik sistem dalları beyin sapından kaynaklanır ve epinefrin ve norepinefrin adı verilen iki nörotransmitter yoluyla kalp atımını hızlandırır. Parasempatik sistemin de kaynağı beyin sapı ve özellikle medulla oblongatadır ve bu sistem, vagus siniri içinde seyreden lifleri yoluyla kalp atımının yavaşlamasına neden olur. Parasempatik sistem fetus üzerindeki etkilerini 28.-32.gebelik haftaları arasında göstermeye başlar ve bu döneme kadar sempatik sistemin dominansında olan bazal kalp atım sayısı fetusun matrasyonuna paralel olarak ilerleyici bir düşme gösterir.

Otonom sinir sisteminin bu iki komponenti kalp atım sayısı üzerinde artırıcı ve azaltıcı etkiler gösterirler ve iyi oksijene olmuş, ilaç etkisi altında olmayan sağlıklı bir fetusta bu yarışma her vuru esnasında meydana gelir. Oskültasyonda herhangi bir değişiklik gözlenmezken EFM esnasında bu iki zıt etkinin net sonucu olarak trasede fetal kalp hızının sabit bir çizgi şeklinde olmadığı ve dalgalanmalar gösterdiği gözlenir. Vurudan vuruya değişkenlik (beat to beat varyabilite) adı verilen bu özellik klinik kullanımında varyabilite olarak adlandırılır.

Bazal Kalp Hızı

Bazal kalp hızından söz edebilmek için trasede belli bir hızın en az 10 dakika sürdüğünün gözlenmesi gerekir. Kontraksiyonlar arasında veya periyodik değişiklikler arasında oluşan değişiklikler, bazal kalp atım hızı değişiklikleri olarak değerlendirilirler.

Fetal taşikardi:

Bazal kalp hızının dakikada 160 vuru üzerinde olduğu durumlarda bazal taşikardi denir. Bir başka tanımı da kalp hızının bazal değerinin 30 vuru üzerine çıkmasıdır. Örneğin başlangıçta bazal kalp atım hızı 120 olarak değerlendirilen bir fetusta belli bir süre sonra bu hız 150 olarak bulunduğunda bu değerde normal sınırlar içinde bulunmasına karşın taşikardiden sözedilebilir. Fetal taşikardinin bilinen nedenleri arasında ateş, maternal dehidratasyon, feta kardiyak aritmiler (rneğin supraventriküler taşikardi, paroksizmal atrial taşikardi), hipovolemiye neden olan fetal kanama ve fetusta hipoksemi yer alır. Hipoksemik bir epizottan çıkış döneminde fetal

taşikardi strese karşı fetusun sempatik sistemin verdiği refleks bir cevap şeklinde ortaya çıkar. Betamimetikler (Pre-par) ve parasempatolitikler (atropin) fetal taşikardi yapan ilaçlar arasında yer alır.

Fetal bradikardi:

Bazal kalp hızının 120'nin altında olduğu durumlarda ise bazal bradikardiden sözedilir. Benzer şekilde bradikardi bazal kalp hızının belli bir süre içinde 20 vuru düşmesi şeklinde tanımlanabilir. Fetal bradikardiler paraservikal blok amacıyla kullanılan ilaçlar veya betablokerler (propanolol) tarafından meydana getirilebilir. Komplet kalp bloku gibi bradiaritmiler de başka bir nedendir. Bradiaritmi persiste ettiğinde fetusta konjenital yapısal kalp hastalığı olasılığı %20 civarındadır (82). Fetal bradikardinin diğer nedenleri arasında sistemik lupus gibi maternal bağ dokusu hastalıkları ve hipotermi yer alır

Bazal Varyabilite

Bazal varyabilite, trasede kalp hızının düz bir çizgi şeklinde değil dalgalanmalar şeklinde görülmesidir. Vurudan vuruya görülen bu değişkenlik short-term varyabilite, daha uzun bir süre içerisinde görülen dalgalanma ise long-term varyabilite adını alır. Uzun dönemde görülen dalgalanmanın sinüzoidal bir şekil alması ise klinik açıdan ayrı bir öneme sahiptir ve sinüzoidal patern adını alır.

Bazal varyabilite varlığının intakt bir santral sinir sisteminin varlığına işaret ettiği kabul edilir. Varyabiliteyi ortaya çıkaran olay sempatik ve parasempatik sistem arasında sürekli var olan yarışmayla birlikte serebral korteksin çeşitli bölgelerinden sporadik olarak çıkan impulsların medulla oblongataya ve buradan da vagus sinirine ulaşması olabilir. Varyabiliteyi en iyi şekilde değerlendirmek ancak internal monitorizasyon yöntemleriyle mümkündür.

Variyebilitedeki değişiklikler artmış, normal, azalmış veya kayıp şeklinde değerlendirilir. Normal varyabilite fetusun sinir sistemi integrasyonu ve miyokard cevabının sağlıklı olduğunu gösteren en iyi bulgudur. Bazal varyabilite artışı santral sinir sistemi uyarısı sonucu meydana gelir. Gevşek bağlanmış veya defektif bir elektrod da artmış varyabilite görülmesine neden olabilir.

Ayrıca eksternal monitorizasyon yöntemleri de yalancı bir artmış varyabiliteye neden olabilirler. Bazal varyabilite azalması veya kaybı çok çeşitli faktörlere bağlı olabilir ancak bunlar arasında en endişe verici ve ekarte edilmesi zorunlu olanı hipoksi ve asidozudur. Narkotikler, alkol, trankilizanlar, barbitüratlar, magnezyum sulfat ve anestetik maddeler gibi ilaçlar veya konjenital kalp ve merkezi sinir sistemi (MSS) anomalileri varyabilite azalması veya kaybolmasına yol açabilirler. Preterm fetusların parasempatik sistemleri tam olarak olgunlaşmadığı için bunlarda azalmış varyabiliteye sıklıkla rastlanır. Ayrıca dakikada 180 vuru üzerindeki taşikardilerde de vurudan vuruya geçen süre düşük olduğundan ve sempatik sistem dominansı olduğundan varyabilite azalır. Varyabilite daha önce değinildiği gibi parasempatik sistemin etkisiyle meydana gelir. Otonom sinir sisteminin bu kısmı hipoksik olaylara sempatik sisteme göre daha hassastır ve bu nedenle short-term varyabilite fetal kalp atımının diğer özelliklere göre fetal oksijenizasyon ve fetal oksijen rezervlerinin daha iyi bir göstergesi olma özelliğine sahiptir. Bu yüzden de oksijen rezervlerinin azalmasıyla varyabilite kaybı arasında iyi bir korelasyon vardır ve fetusun uterin kontraksiyon gibi stres durumlarına verdiği cevaplar, bazal kalp hızı ve varyabilitesindeki değişikliklere bakılarak daha doğru bir şekilde yorumlanabilir. Normal fetusun akut hipoksiye verdiği ilk cevap her zaman refleks yolla oluşan bir bradikardidir. Eğer bu bradikardi esnasında varyabilite kaybı olmuyorsa fetus hipoksiyi iyi kompanse ediyor demektir. Ancak bradikardiye varyabilite kaybı eşlik ettiğinde direkt miyokardiyal depresyon söz konusudur ve doğumun hemen gerçekleştirilmesi gerekir.

Periyodik ve nonperiyodik (sporadik) akselerasyonlar:

Krebs tarafından önerilen patogenetik sınıflamaya göre (83) akselerasyonlar periyodik ve sporadik olarak ikiye ayrılır ve bunlar da kendi içlerinde uniform veya varyabl olarak ikiye ayrılır (83). Uniform olan tipte akselerasyon kontraksiyondan hemen sonra başlar, genellikle alttaki kontraksiyonun ayna hayali şeklindedir ve böylece kontraksiyon ne kadar şiddetliyse akselerasyon da o şiddetle olur. Oluşum mekanizması uterin kontraksiyonlar esnasında plasentaya az kan gitmesi sonucu meydana gelen hafif hipokseminin kemoreseptörleri uyarmasına bağlı ortaya çıkan refleks bir kalp hızı artışıdır. Varyabl tipte periyodik akselerasyonların ise biri diğerine benzemez, çentikler gösterebilir, genişleyip derinleşebilir veya varyabl deselerasyonlara dönüşebilir. Bunlar muhtemelen yalnız venöz bası fazında kalmış

bir kordon basısına işaret ederler ve hipotansiyona baroreseptör yanıtı sonucunda meydana gelirler. Bu akselerasyonlara nonverteks prezentasyonlarda sıklıkla rastlanır.

Periyodik akselerasyonların aksine nonperiyodik akselerasyonlar trasede herhangi bir zamanda ve kontraksiyonlardan bağımsız, sporadik bir biçimde ortaya çıkarlar. Uniform olanlar birbirlerine benzerler, varyabl olanlar ise biri diğerinden farklıdır ve bazale göre keskin iniş çıkışlar gösterebilirler. Bunların varyabl olan tipinin oluşum mekanizması muhtemelen fetal harekete bağlı olarak meydana gelen kısmi umbilikal ven basısıdır. Uniform olan sporadik akselerasyonlar ise fetal hareket veya fetal uyarıyla (vibroakustik veya taktil uyarı) oluşan çok hafif hipoksik ortama verilen bir sempatik sistem cevabına işaret eder. Bu akselerasyonların varlığı intakt ve asidozda olmayan bir (MSS) varlığına işaret ettiğinden rahatlatıcı bir bulgudur. İntrapartum dönemde akselerasyonların varlığı, ilk uyarı hangisi olursa olsun sonuçta bir sempatik sistem aktivasyonunu gösterir ve bu sempatik sistem cevabı ağır hipoksik ve asidotik olan fetusta körelmiştir (83). Bu nedenle intrapartum trasede akselerasyonların kaybolması önemli bir bulgudur ve bu nedenle örneğin primer ve sekonder akselerasyonlardan yoksun varyabl deselerasyonlarda, venöz bası fazına sempatik cevabın kaybolması söz konusu olduğundan varyabl deselerasyonların bu atipik varyantlarında asidotik fetuslara daha sık rastlanır (82).

Periyodik deselerasyonlar:

Periyodik deselerasyonlar uterus kontraksiyonu ile olan zamansal ilişkilerine göre erken, geç veya varyabl olmak üzere üç şekilde ortaya çıkarlar. Erken deselerasyonlar kontraksiyonların başlamasıyla başlar ve bitimiyle sona ererler ve fetal kalp hızı nadiren bazalden 20 vuruşdan daha fazla düşme gösterir. Bu deselerasyonlar kontraksiyonun ayna hayali şeklindedir ve kontraksiyonlar ne kadar şiddetli ve uzun olursa bunlar da o kadar derin ve uzun süreli olurlar. Bu deselerasyonlara aktif travayın erken fazında ve özellikle membran rüptürü sonrası sıklıkla rastlanır. Oluşum mekanizması fetus başına kontraksiyon esnasında çevresini saran kollumun yaptığı basının intrakranyal basıncı artırması ve vagus çekirdeğinin uyarılmasıdır. Bu tip deselerasyonlara fetal distress bulgusu olmadıklarından herhangi bir önlem almak gerekli değildir ve bir süre sonra genellikle yok olurlar. Geç deselerasyonlar da yine kontraksiyonların ayna hayali şeklinde

ortaya çıkarlar ancak bunların başlangıcı kontraksiyonun zirveye ulaştığı zamandır ve böylece erken deselerasyonlardan görsel olarak ayırtedilebilirler. Bitimi de yine kontraksiyon bitiminden belli bir süre sonra olur. Başka bir özellikleri ise deselerasyonun şeklinin ve derinliğinin FD derecesiyle iyi korelasyon göstermemesidir. Örneğin trasede zorlukla tanınan sığ deselerasyonlar direkt miyokardiyal depresyonun da eşlik ettiği çok ağır bir fetal distres bulgusu olabilirler. Geç deselerasyonlar tekrarlayıcı olduklarında kritik bir öneme sahiptirler. Bu deselerasyon türünde altta yatan mekanizma uteroplasental yetmezliktir (UPY). Kontraksiyonun ortaya çıkmasıyla beraber intervillöz saha perfüzyonu azalır ve fetus yedek oksijen depolarını kullanmaya başlar. Kronik UPY gibi yedeklerin yetersiz olduğu durumlarda kontraksiyonun ortaya çıkmasıyla fetal kanda oksijen yetersizliği yedekler tarafından karşılanamadığından kemoreseptör uyarısı sonucu meydana gelen koruyucu mekanizmayla kalp hızı yavaşlar ve kontraksiyon bittikten ve intervillöz saha yeniden anneden gelen oksijenle dolduktan sonra fetal kalp hızı tedricen bazale döner. Ancak tekrarlayıcı durumlarda koruyucu mekanizmalar yetersiz kalırsa fetusta ortaya çıkan hipoksi ve asidoz kalıcı organ hasarı ve ölüme yol açabilir. Geç deselerasyonlar bu kronik durumların dışında aşırı uterin stimülasyon gibi durumlarda ortaya çıkan akut UPY veya maternal hipotansiyon gibi durumlara bağlı olarak da meydana gelebilir. Eğer risksiz bir gebelik söz konusu ise ve fetal rezervler yeterliyse, altta yatan neden ortadan kalktığında bu geç deselerasyonlar da kaybolur. İyatrojenik ortaya çıkan bu geç deselerasyonlar oksitosinin aşırı kullanımından kaçınmakla ve bölgesel anestezinin dikkatli kullanılmasıyla önlenabilir. Variabl deselerasyon periyodik deselerasyonların en sık görülen tipidir ve kontraksiyonlar arasında, esnasında veya sonrasında ve hatta kontraksiyonlar olmaksızın görülebilir. Eğer kontraksiyonlardan bağımsız olarak meydana gelirse nonperiyodik variabl deselerasyon adı verilir. Variabl deselerasyonların en tipik özelliği bunların şekil, süre ve derinlik açısından değişkenlik göstermeleridir. Sıklıkla kordon basısı veya kordon akımının akut olarak kesilmesiyle meydana gelirler. Tipik şekilleriyle variabl deselerasyonlar önce primer akselerasyonla başlar ve bu kordon basısının venöz fazını yansıtır; bu durumda venöz akım durduğundan fetusa dönen kan akımı azalacak ve bu baroreseptör uyarısıyla fetusta ortaya çıkan akut hipovolemiyi kompanse etme amacına yönelik olarak bir akselerasyon meydana gelecektir. Bazen bası bu safhada kalır ve böylece trasede yalnızca bir akselerasyon gözlenir.

Basıyı yaratan olay genellikle bir kontraksiyondur ve devam ettiğinde arteriyel bası da meydana gelir, bu durumda fetusta venöz fazda ortaya çıkan hipotansiyon fetustan plasentaya kan akımının durmasıyla relatif bir hipertansiyona dönüşür ve refleks olarak kalp atımında bir yavaşlamaya neden olur. Bu yavaşlama kontraksiyon bittiğinde sona erer ve olaylar tersine işleyerek önce arteriyel sonra venöz bası kaybolur ve trasede simetrik olarak önce bir bazale dönüş sonra da bir sekonder akselerasyon meydana gelir. Tipik varyabl deselerasyonların aksine atipik olarak adlandırılan varyabl deselerasyonlarda primer veya sekonder akselerasyon kaybı, uzamış sekonder akselerasyon, bazale geç dönüş, bazalin daha düşük bir hızda devam etmesi, V, W, veya U şeklinde görülen paternler gibi bazı özelliklerden biri veya birkaçının kombinasyonu gözlenir. Uzamış sekonder akselerasyonlar overshoot pattern veya tepkisel akselerasyon olarak da adlandırılır. Bu durumda varyabl deselerasyonu takiben bazalin en az 20 vuru üzerine çıkan ve 20–30 saniye süren akselerasyon meydana gelir. Bu paterne genellikle bazal varyabilite azalma eşlik eder ve bu akselerasyonların varlığı varyabl deselerasyonun olduğu süre içinde fetusun belirgin bir hipoksiye maruz kaldığının ve bunu kompanse etme çabalarının bir göstergesidir. Fetus tesadüfen kordonu kendisi basıya uğratırsa varyabl deselerasyon tek bir olay şeklinde görülür ve tekrarlamaz. Antenatal testler arasında görülen varyabl deselerasyonlar da kordon basısına işaret eder ve bu durumda amniyos sıvısı miktarının iyi değerlendirilmesi gerekir.

Tekrarlayıcı varyabl deselerasyonlar fetusun stres altında olduğunda işaret eder ve eğer bazal varyabilitede azalma ve bazal taşikardi ve bradikardi gibi durumlar eşlik ediyorsa müdahale gerekir. Varyabl deselerasyonların tedavisinde amaç kordon basısını ortadan kaldırmaktır. Bu durumda ilk yapılması gereken annenin pozisyonunun değiştirilmesidir. Anne önce bir yanına, başarısız kalırsa diğer yanına veya diz-dirsek pozisyonuna getirilerek bası giderilmeye çalışılır. Başka bir yöntem de prezante olan kısmın yükseltilmeye çalışılmasıdır ancak bu da kordon sarkmasıyla sonuçlanabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Amniyoinfüzyon bazı merkezlerde uygulanan bir yöntemdir.

Nonperiyodik deselerasyonlar:

Kordon basısında veya UPY'de uzamış kontraksiyonlar sonucunda meydana gelir. Ayrıca sırtüstü yatar pozisyon veya epidural anesteziye bağlı gelişen maternal akut

hipotansiyonda da meydana gelir ve birkaç dakika devam eder. Bu sürenin sonunda eğer bazale dönüş gözlenirse ve varyabilite de normale dönerse fetusun tam olarak iyileştiği kabul edilir. Ancak kalp hızı bradikardik bir bazal hıza dönerse veya bazal varyabilitede azalma gözlenirse bu durumda ileride bahsedilecek olan intrauterin resusitasyon işlemlerine başlamak ve diğer fetal değerlendirme yöntemlerine baş vurmak gerekir.

Fetal kalp paternlerinin fonksiyonel sınıflandırması

Tip I: Sağlıklı fetus

1. Normal bazal hız, iyi varyabilite, nonperiyodik akselerasyonlar
2. Normal varyabiliteyle birlikte seyreden bazal bradikardi
3. Erken deselerasyon
4. Hafif klasik varyabl deselerasyonlar
5. Akselerasyonları takip eden hafif deselerasyon (Lamda paterni)

Müdahaleye gerek yoktur.

Tip II: Stres paternleri

(Fetus hipoksiye karşı kompensasyon yöntemleri kullanmaktadır)

1. Varyabilite artışı (Saltatuvar patern)
2. İyi varyabilite ile seyreden taşikardi
3. Periyodik akselerasyon ve bazı belirgin ve uzamış akselerasyonlar
4. İyi varyabilite ile seyreden geç deselerasyon
5. Atipi bulguları göstermeyen klasik orta-ağır varyabl deselerasyon
6. Bazale tümüyle dönüş gösteren uzamış deselerasyon

Paternleri Tip I'e çevirmek için intrauterin resusitasyon yöntemlerine başvurulmalıdır.

Tip III: Nondiyagnostik paternler

1. Variyabilite yokluğu (düz çizgi paterni)
2. Variyabilite azalması
3. Sinuzoidal patern
4. Taşıaritmı, bradiaritmı

Fetusun durumu hakkındaki bilgi net değildir ve bu nedenle ileri inceleme gereklidir

Tip IV: Atipi gösteren paternler

1. Atipik özellikler ve bazal hız değişiklikleri gösteren varyabl deselerasyonlar
2. Atipik akselerasyonlar

Her olgu ayrı ayrı ele alınmalıdır

Tip V: Fetal distress paternleri

1. Variyabilite yokluğu ile seyreden geç deselerasyon
2. Atipik bulgular gösteren ve taşikardi ve bazal varyabilite azalması ile birlikte seyreden ağır varyabl deselerasyonlar
3. Bazal varyabilite kaybıyla birlikte seyreden geç varyabl deselerasyon (Ssign)
4. Bazale tümüyle dönmeyen uzamış deselerasyonlar
5. Tekrarlayıcı uzamış deselerasyonlar
6. Belirgin sinuzoidal patern
7. Agonal paternler

Doğum hemen planlanmalıdır.

6.MATERYAL-METOD

Çalışmamız 9 Eylül Üniversitesi Etik Kurulu Başkanlığından onay alındıktan sonra Mayıs 2011 ile Haziran 2013 tarihleri arasında prospektif vaka kontrol çalışması olarak planlandı. Çalışmaya katılan tüm gebelerden , çalışmaya katılmadan önce bilgilendirilmiş onam formu alındı. 104 preeklampsi ile komplike olmuş gebelik 110 sağlıklı gebe çalışmaya dahil edildi. Preeklampsi tanısı tansiyon yüksekliği(140/90mm Hg<) ve 24 saatlik idrarda 300 mg< proteinüri saptanması ile konuldu.

Çalışmaya 34-42 gestasyonel haftasında, tekil, normal fetal anatomiye sahip gebelikler dahil edildi. Koryoamnionitis, anormal fetal karyotip, sigara kullanımı olan hastalar çalışmaya alınmadı. 34-42 gestasyonel hafta arası normal vaginal doğum veya acil ve/veya planlı C/S için kliniğimize yönlendirilen tüm hastalara doğum öncesi Doppler USG ve fetal biyometrik ölçüm yapıldı.Tüm Doppler ölçümleri tek bir araştırmacı tarafından (FA) Voluson 730 (GE Medical Systems, USA) kullanılarak 3.5-MHz konveks transabdominal prob ile alındı. Doppler ölçümleri umbilical arter ve orta serebral arterden elde edildi. Daha sonra her bir arterden sistol/diastol oranı, pulsallite indeksi ve rezistans indeksi hesaplandı.

MCA PI ' de 2 SD'nun altında bir azalma, umbilikal arterde S/D oranında 2 SD'nun üzerinde bir artış anormal doppler bulgusu olarak kabul edildi. Ayrıca Umbilikal arter PI/ MCA PI inin 1,08'in üzerinde olması beyin koruyucu etki olarak kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan doğum öncesi, normal doğum planlanan hastalarda servikal dilatasyon 5 cm ye ulaştıktan sonra, iskemi modifiye albümin ölçümü için yaklaşık 5 ml maternal venöz kan non-heparinize tüplere alınarak santrifüje edildi. Santrifüj sonrası örnekler -80°C de saklandı.

Doppler indeksleri ölçümleri normal doğumda travay sürecinde fizyolojik bir beyin koruyucu etkinin olabileceğini düşündürdü.

Örnekler 30 dakika pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra 3500 devirde 10 dakika santrifüj edildi.

IMA Ölçüm Yöntemi

Hasta ve kontrol gruplarının serumlarında IMA düzeyi ölçümü ticari ELISA kiti (CusoBio Biotech, Çin) ile gerçekleştirildi.

Test prensibi: IMA'yı kantitatif olarak tespit eden enzim bağlı immünosorbent ölçüm yöntemine (ELISA: Enzim-Linked ImmunoSorbent Assay) dayanmaktadır. Bu teknikte kuyucuklar IMA'ya karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlarla kaplanmıştır. Standartlar ve örneklerde bulunan insan IMA'sı kuyucuklara kaplanmış olan antikor tarafından tutulur. Yıkama ile bağlanmamış moleküller uzaklaştırıldıktan sonra IMA'ya spesifik biyotin-konjuge antikor eklenir. Yıkama sonrasında avidin ile konjuge horseradish peroksidaz (HRP) kuyucuklara eklenir. Inkubasyon sürecinde, bu antikor standart ya da örnekteki IMA'ya bağlanır. Bağlanmayan sekonder antikorların uzaklaştırılması amacıyla yapılan yıkama işleminden sonra substrat solusyonu ilave edilir ve ışıktan korunarak inkübe edilir. Enzim-substrat reaksiyonu sonucu oluşan mavi rengin yoğunluğu, örnekte bulunan IMA miktarı ile doğru orantılıdır. Reaksiyon ortama asit ilavesi ile sonlandırılır ve oluşan sarı rengin yoğunluğu 450 nm'de ölçülür. İnsan IMA'sından hazırlanan 6 farklı dilüsyondaki standarttan standart grafiği çizilerek örnekteki IMA konsantrasyonları saptanır.

Yöntemin ölçüm aralığı: 3.12 – 100 IU/mL

Reaktiflerin ve Standartların Hazırlanışı

- Analize başlamadan önce kit içinde bulunan tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Kullanılacak reaktifler aşağıdaki gibi hazırlandı.

Biyotin-antikor (1X): Kullanılmadan önce santrifüj edildi. Biyotin-antikor (100X), Biyotin-antikor Dilüent ile 100 kat dilüe edildi.

HRP-avidin (1X): Kullanılmadan önce santrifüj edildi. HRP-avidin (100X), HRP-avidin Dilüent ile 100 kat dilüe edildi.

Yıkama tamponu (1X): Yıkama tamponu konsantre (25X), distile su ile 25 kat dilüe edildi.

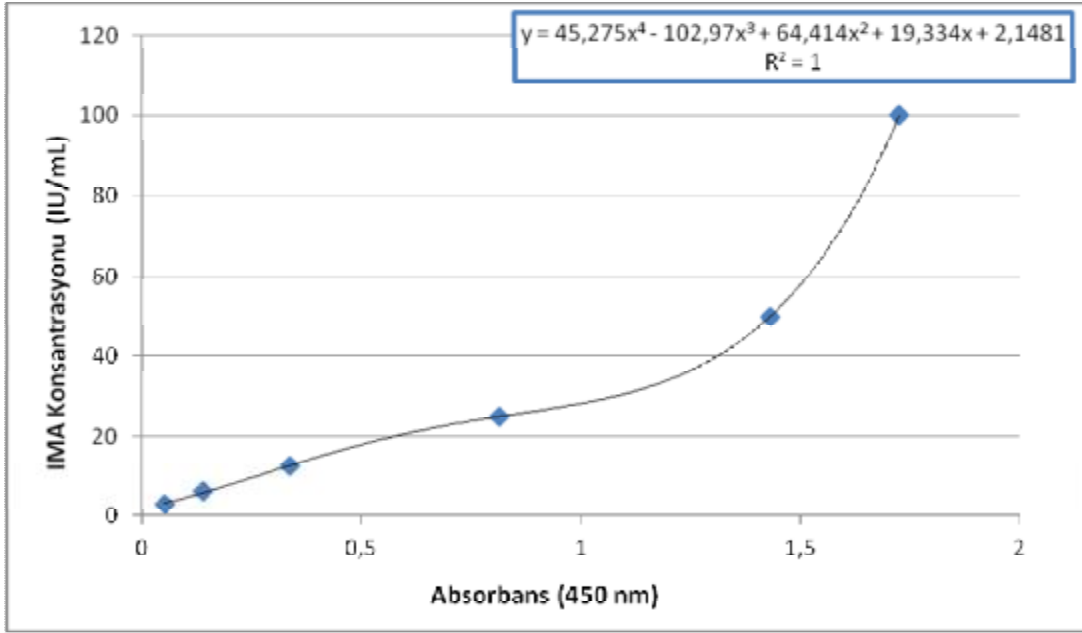
- Standartlar hazırlanırken ependorflar kullanıldı. Liyofilize standart kullanılmadan önce 8000 rpm'de santrifüj edildi. 1 mL örnek dilüent ile

özölerek 200 IU/mL'lik stok solüsyon hazırlandı. Standardın iyice çözünmesi için 15 dakika bekletildi. 200 IU/mL stok solüsyonundan 250 µL alınarak, daha önceden içerisinde 250 µL örnek dilüent konmuş 6 ependorfa 1:2 seri dilüsyonlar yapılarak 6 farklı konsantrasyonda standart hazırlandı (100; 50; 25; 12.5; 6.25; 3.12 IU/mL).

Analiz Aşamaları

- Serum örnekleri oda sıcaklığına getirildikten sonra santrifüj edildi ve dilüsyon yapılmadan çalışıldı.
- 96'lık ELISA plağına hazırlanan 6 farklı konsantrasyondaki standartlar (ift olarak) ve örnekler kuyucuklara 100'er µL pipetlendi. Kör olarak örnek dilüent kullanıldı.
- Plağın üstü yapışkanlı band ile kapatılarak 2 saat boyunca 37°C'de inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrasında plağın içi boşaltıldı ve yıkama yapılmadı.
- Her bir kuyucuğı 100 µL Biyotin-antikör (1X) eklendi. Yeni bir yapışkanlı band ile kapatılıp 1 saat 37°C'de inkübe edildi.
- Otomatik strip yıkama cihazında her bir kuyucuk 3 kez aspire edilip 200 µL yıkama tamponu ile yıkandı.
- Tüm kuyucuklara 100 µL IMA konjugatı [HRP-avidin (1X)] eklendi. Yeni bir yapışkanlı band ile kapatılıp 1 saat 37°C'de inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonunda plak 5 kez aspire edilip 200 µL yıkama tamponu ile yıkandı. .
- Tüm kuyucuklara 90 µL TMB substrat solüsyonu eklendi. Işıktan korunması için alüminyum folyo ile sarılarak 25 dakika 37°C'de inkübasyona bırakıldı.
- Her kuyucuğı 50 µL stop solüsyonu eklendi.
- 5 dakika içinde 450 nm'de ölçüm yapıldı.

- Serum IMA konsantrasyonları hazırlanan 4 parametrelili polinomik bir standart grafiğinin denkleminde yararlanılarak hesaplandı.



Grafik ... Serum IMA standart grafiği

Yine tüm hastaların doğum öncesi 30 dakika kardiyotokografi monitörizasyonları kaydedildi. Non Stres Test verileri normal ve anormal olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Normal değerler olarak fetal kalp atım hızı 120-160 arasında olan , variabilitesi 5-25 atım arasında olan ve deserelasyon saptanmayan kardiyotokografiler normal kabul edildi.

Doğum sonrası umbilikal kord kan gazı incelemesi ve 1.-5. Dakika APGAR skorlaması yapılarak fetal hipoksi/asidoz varlığı incelendi. Kord kan gazı için gruplandırma; $ph \leq 7,0$, $BE \leq 16$ şiddetli asidoz , $ph 7,01-7,15$, $BE 15,9-10$ modere asidoz olarak yapıldı(113). APGAR skoru ile ilgili sınıflama Fei Li ve arkadaşlarının APGAR skorlaması ve neonatal postneonatal mortalite hızları üzerine yaptıkları çalışma referans alınarak 5. dakika apgar skoru; 7-10 yüksek. 4-6 düşük 1-3 çok düşük olarak kabul edildi(114).

Şekil 2 ARAŞTIRMA VERİ KAYIT FORMU

Adı- soyadı:			
Dosya no:			
Telefon:		Bebeğin doğum kilosu:	
Yas:		Obstetrik problem:	
Boy:			
Kilo:			
BMI (kg / m2):		G.....P.....A.....C.....E	
Bel cevresi (cm)		Sırasıyla gebelikler (Anemb \ Missed \ Preterm doğum \ Term doğum *NSPD vs. C \ S *Preeklampsi – *Gest HT – *GDM – *IUGR – *EMR varsa not edilecek	
Kalça cevresi(cm)			
Bel \ Kalça oranı:			
Soygeçmiş:		1.	
		2.	
Özgeçmiş:		3.	
		4.	
Operasyon:		5.	
Sigara:		6.	
Alkol:		7.	
Allerji:		8.	
Labaratuvar (Açlık)			
İskemi modifiye albümin			
Umbilikal Arter Doppler			
RI			
PI			
S/D			

Çalışmaya Katılan Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterler:

1.34 hafta ve üzeri tekiz gebeliğe sahip olmak

2.Hastalardan ve/veya kendileri hakkında karar vermeye yetkili birinci derecede yakınlarından çalışmaya katılmak için yazılı onam almış olmak

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

1.Hastanın çalışmayı gönüllü olarak bırakması

2.18 yaşından küçük olmak

3.Hastalardan ve/veya kendileri hakkında karar vermeye yetkili birinci derecede yakınlarından çalışmaya katılmak için yazılı onam alınmaması

4.Çoğul gebelik

5.Fetal anomali

6.Sigara kullanımı

7.Koryoamnionit

8.Gestasyonel hipertansiyon düşünülen hastalar çalışmaya alınmadı

Yapılan güç analizi değerlendirmesinde esas çalışma amacı fetal hipoksiyi öngörebilmek olduğu için gruplar 5. Dk APGAR skoru 6 dan düşük olanlar ve yüksek olanlar olmak üzere ikiye ayrıldı. Grup 1 ortalama iskemi modifiye albumin seviyesi 14,15 IU/ml standart sapma değeri 1,54, grup 2 ortalama iskemi modifiye albumin

seviyesi 8,24 IU/ml standart sapma değeri 1,64 olarak saptandı. Bu verilere göre yapılan güç analizi sonucunda çalışmanın gücü %100 olarak saptandı.

Serum iskemi modifiye albumin değeri, bu değerin Non Stres Test ve doppler ultrasonografi ile korelasyonu, kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırmalar, tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum) yanı sıra bağımsız örneklerin ortalamalarının karşılaştırılmasında T-testi kullanıldı.

Fetal kord kanı pH değerine göre IMA için AUC (area under the curve-eğri altında kalan alan) hesaplandı.

İstatistiksel analizler için SPSS sürüm 15.0 kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

7.BULGULAR

Çalışmamıza tansiyon yüksekliği(140/90<) ve 24 saatlik idrarda 300 mg< proteinüri saptanması ile tanı konulan 104 preeklampsi ile komplike olmuş gebelik ve 110 sağlıklı gebe dahil edildi.

Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri olan yaş, gravite, parite, abortus, gestasyonel yaş ve komplikasyonlu gebelik öyküsü Tablo 6 'da sunulmuştur.

Tablo 6 Hastaların Demografik Özellikleri

	Preeklampsi (N=104)	Kontrol (N=110)	<i>P</i> Değeri
	Ortalama± Std Deviasyon(min-max)	Ortalama± Std Deviasyon(min-max)	
Yaş (yıl)	28,8± 5,2(18-41)	30,4±5,4 (17-46)	0,026
Gestasyonel yaş	37,54 ±1,97(34-40)	38,1±1,42 (34-41)	<0,038
Gravida	2,21 ±1,32(1-7)	2,22±1,33(1-7)	0,987
Parite	0,80 ± 0,801(0-3)	0,82±0,907(0-4)	0,868
Abortus	0,27 ±0,49(0-2)	0,35 ± 0,73(0-4)	0,380

Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamalarına bakıldığında, kontrol grubunda 30,4 ±5,4 iken, preeklampsi grubunda 28,8 ± 5,2 idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,026).

Her iki grup arasında gestasyonel yaş oranlarına bakıldığında kontrol grubunda 38,56±1,42 preeklampsi grubunda 37,54 ± 1,97 idi. Arada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,038).

Hastaların gravida, parite ve abortus durumları karşılaştırıldığında kontrol grubunda gravida ortalama değeri 2,22±1,33 (1-7), parite ortalama değeri 0,82±0,907 (0-4),

abortus ortalama değeri $0,35 \pm 0,73$ (0-4); preeklampsi grubunda gravida ortalama değeri $2,21 \pm 1,32$ (1-7), parite ortalama değeri $0,80 \pm 0,801$ (0-3), abortus ortalama değeri $0,27 \pm 0,49$ (0-2) idi. Her iki grup arasında gravida . parite ve abortus açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 7 Kontrol Grubu Ve Preeklampsi Grubunda Ortalama IMA Düzeyi(IU/ml)

	Preeklampsi(n=104)	Kontrol(n=110)	<i>P değeri</i>
	Ortalama±Standart Deviasyon	Ortalama ±Standart Deviasyon	
IMA	16,4 ±1,93	6,73±1,62	<0,0001

Çalışmaya dahil edilen sağlıklı gebeler ve preeklampsi tanısı almış olan gebelerde maternal kan iskemi modifiye albumin düzeyi ortalamalarına bakıldığında preeklampsi grubunda $16,4 \text{ IU/ml} \pm 1,93$ kontrol grubunda ortalama IMA düzeyi $6,73 \text{ IU/ml} \pm 1,62$ idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p < 0,0001$).

Tablo 8 Tüm vakaların toplamında Umblikal arter doppler bulguları ile IMA düzeyi(IU/ml)

	Umblikal S/D<2 (n:168)	Umblikal S/D>2 (n:46)	<i>P değeri</i>
	Ortalama± Standart Deviasyon	Ortalama± Standart Deviasyon	
IMA	8,91± 1,36	16,3± 1,56	<0,0001

Tablo 8 de umblikal arter doppler ölçümleri sonucu elde edilen S/D oranlarının IMA ile ilişkisinin dağılımı görülmektedir. Tüm hasta grubunda, S/D oranının 2 standart sapmanın altında saptandığında IMA ortalama düzeyi $8,91 \text{ IU/ml} \pm 2,36$, 2 standart sapmanın üzerinde saptandığında $16,3 \text{ IU/ml} \pm 1,56$ idi. IMA düzeyi ile umblikal arter S/D oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p < 0,0001$).

Tablo 9 Her iki grupta Umblikal arter doppler bulguları ile IMA düzeyi(IU/ml)

	Preeklampsi		<i>P değeri</i>	Kontrol		<i>P değeri</i>
	Umblikal S/D<2 (n:69)	Umblikal S/D>2 (n:35)		Umblikal S/D<2 (n:99)	Umblikal S/D>2 (n:11)	
	Ortalama± Standart Deviasyon	Ortalama ±Standart Deviasyon		Ortalama ±Standart Deviasyon	Ortalama± Standart Deviasyon	
IMA	11,83 ±1,33	19,62 ±1,56	<i>P<0,0001</i>	10,28 ±1,57	18,09 ±2,125	<i>P<0,0001</i>

Tablo 9’ da sağlıklı kontrol grubunda ve preeklampitik gebelerde ayrı ayrı umblikal arter S/D oranlarının IMA ile ilişkisi görülmektedir. Preeklampsi grubunda S/D oranının 2 standart sapmanın altında saptandığı durumda ortalama IMA düzeyi 11,83 IU/ml±1,33, kontrol grubunda ise 10,28 IU/ml ±2,57 idi. Arada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı(p<0,0001).

Umblikal arter S/D oranı 2 standart sapmanın üzerinde saptandığında preeklampsi grubunda ortalama IMA düzeyi 19,62±1,56 iken kontrol grubunda 18,09 IU/ml ±0,125 idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı(p<0,0001).

Tablo 10 Tüm vakaların toplamında Beyin koruyucu etki ve ortalama IMA düzeyi(IU/ml)

	Beyin koruyucu etki + (n:171)	Beyin koruyucu etki – (n:43)	<i>P değeri</i>
	Ortalama ±Standart Deviasyon	Ortalama± Standart Deviasyon	
IMA	18,50 ±1,28	9,46± 1,82	<0,0001

Tablo 10 da umbilikal arter pulsatilite indeksi ve orta serebral arter pulsatilite indeksi oranlaması ile elde edilen beyin koruyucu etkinin tüm çalışma popülasyonunda IMA ile ilişkisi görülmektedir. Beyin koruyucu etkinin başladığı hastalarda ortalama IMA düzeyi 18,50 IU/ml $\pm$ 2,28 iken beyin koruyucu etkinin başlamadığı hastalarda bu oran 9,46 IU/ml $\pm$ 1,82 idi. İstatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,0001$).

Tablo 11 Her iki grupta Beyin koruyucu etki ve ortalama IMA düzeyi(IU/ml)

	Preeklampsi		<i>P değeri</i>	Kontrol		<i>P değeri</i>
	Beyin koruyucu etki + (n:35)	Beyin koruyucu etki – (n:69)		Beyin koruyucu etki + (n:8)	Beyin koruyucu etki- (n:102)	
	Ortalama $\pm$ Standart Deviasyon	Ortalama $\pm$ Standart Deviasyon		Ortalama $\pm$ Standart Deviasyon	Ortalama $\pm$ Standart Deviasyon	
IMA	25,59 $\pm$ 2,48	9,16 $\pm$ 1,99	$P<0,0001$	16,37 $\pm$ 1,97	6,72 $\pm$ 1,53	$P<0,0001$

Tablo 11 ‘ de ise beyin koruyucu etki ile IMA düzei arasındaki ilişki ayrı ayrı kontrol grubu ve preeklampsi grubu arasında incelenmektedir. Preeklampsi grubunda beyin koruyucu etki varlığında ortalama IMA düzeyi 25,59 IU/ml $\pm$ 2,48 , beyin koruyucu etki olmadığında ortalama IMA düzeyi 9,16 $\pm$ 1,99 idi. Kontrol grubunda beyin koruyucu etki varlığında ortalama IMA düzeyi 16,37 IU/ml $\pm$ 1,37 , beyin koruyucu etki olmadığında 6,72 IU/ml $\pm$ 1,53 idi. Her iki grupta istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,0001$).

Tablo 12 Tüm vakaların toplamında NST ve ortalama IMA düzeyi(IU/ml)

	NST (NORMAL) (n:152)	NST(ANORMAL) (n:62)	<i>P değeri</i>
	Ortalama ±Standart Deviasyon	Ortalama± Standart Deviasyon	
IMA	5,67 ±1,36	15,52± 2,98	<0,0001

Tablo 12 de tüm hasta grubunda non stres test ile IMA arasındaki ilişki görülmektedir. NST normal olarak kabul edilen grupta ortalama IMA düzeyi 5,67 IU/ml ±1,36 iken NST anormal olan grupta ortalama IMA düzeyi 15,52 IU/ml ±2,98 idi. Arada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,0001$).

Tablo 13 Her İki Grupta NST ve ortalama IMA düzeyi (IU/ml)

	Preeklampsi		<i>P</i>	Kontrol		<i>p</i>
	NST (NORMAL) (n:58)	NST(ANORMAL) (n:46)		NST (NORMAL) (n:94)	NST(ANORMAL) (n:16)	
	Ortalama± Standart Deviasyon	Ortalama± Standart Deviasyon		Ortalama± Standart Deviasyon	Ortalama± Standart Deviasyon	
IMA	10,69± 1,92	20,72± 1,15	0,039	7,42± 1,94	9,72 ±2,19	0,0001

Non stres test ile IMA arasındaki ilişkinin gruplar arasındaki oranları Tablo 13’de özetlenmiştir. Preeklampsi hastalarında NST normal olduğunda ortalama IMA düzeyi 10,69 IU/ml ±1,92 iken anormal NST olduğunda ortalama IMA düzeyi 20,72 IU/ml ±1,15 idi ve arada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,0001$). Kontrol grubunda NST normal olduğunda ortalama IMA düzeyi 7,42 IU/ml ±1,94 iken anormal NST olduğunda ortalama IMA düzeyi 9,72 IU/ml ±2,19 idi ve arada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p:0,039$).

Tablo 14 Tüm vakaların toplamında APGAR skoru ve ortalama IMA düzeyi(IU/ml)

	5.Dk.APGAR>6 (n:169)	5.Dk.APGAR<6 (n:35)	<i>P değeri</i>
	Ortalama± Standart Deviasyon	Ortalama± Standart Deviasyon	
IMA	8,24± 1,54	14,15± 1,64	<0,0001

Tablo 14’ te 5. Dakika APGAR skoru ile IMA düzeyi arasındaki ilişki görülmektedir. APGAR skoru 6 ve üzerinde olan hastalarda ortalama IMA düzeyi 8,24 IU/ml $\pm$ 1,64 iken APGAR skoru 6 ve altında olanlarda ortalama IMA düzeyi 14,15 IU/ml $\pm$ 1,54 idi. İstatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,0001$).

Tablo 15 Her iki grupta APGAR skoru ve ortalama IMA düzeyi(IU/ml)

	Preeklampsi		<i>P</i>	Kontrol		<i>p</i>
	5.Dk.APGAR>6 (n:74)	5.Dk.APGAR<6 (n:30)		5.Dk.APGAR>6 (n:105)	5.Dk.APGAR<6 (n:5)	
	Ortalama± Standart Deviasyon	Ortalama± Standart Deviasyon		Ortalama± Standart Deviasyon	Ortalama± Standart Deviasyon	
IMA	9,44± 1,70	18,41± 1,72	<0,0001	6,28± 1,57	10,09± 1,68	0,0001

Kontrol grubu gebelerde ve preeklampitik gebelerde APGAR skoru ile IMA ilişkisi ayrı ayrı değerlendirildiğinde alınan sonuçlar Tablo 15 ‘te özetlenmiştir. Preeklampsi grubunda 5. dakika APGAR skoru 6 ve üzerinde saptandığında ortalama IMA düzeyi 9,44 IU/ml $\pm$ 1,90 iken skor 6 dan düşük saptandığında 18,41 IU/ml $\pm$ 1,72 idi ve arada istatiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,0001$). Kontrol grubunda 5. dakika APGAR skoru 6 ve üzerinde saptandığında ortalama IMA düzeyi 6,28 IU/ml $\pm$ 1,57 iken skor 6 dan düşük saptandığında 10,09 IU/ml $\pm$ 0,125 idi ve arada istatiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,0001$).

Tablo 16 Tüm vakaların toplamında Kord kanı pH ve ortalama IMA düzeyi (IU/ml)

	Kord kanı pH<7,15 (n:41)	Kord kanı pH>7,15 (n:173)	<i>P değeri</i>
	Ortalama± Standart Deviasyon	Ortalama± Standart Deviasyon	
IMA	19,19± 1,60	8,99± 1,12	<0,0001

Tablo 16'da bütün grupta kord kanı pH değeri ile IMA düzeyi arasındaki ilişki görülmektedir. pH değeri 7,15' ten düşük saptandığında ortalama IMA değeri 19,19 IU/ml $\pm$ 1,60 iken pH değeri 7,15 in üzerinde saptandığında bu oran 8,99 IU/ml $\pm$ 1,12 idi. IMA düzeyi ile pH arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,0001$) .

Tablo 17 Her iki grupta Kord kanı pH ve ortalama IMA düzeyi(IU/ml)

	Preeklampsi		<i>P</i>	Kontrol		<i>p</i>
	Kord kanı pH<7,15 (n:36)	Kord kanı pH>7,15 (n:68)		Kord kanı pH<7,15 (n:5)	Kord kanı pH>7,15 (n:105)	
	Ortalama± Standart Deviasyon	Ortalama± Standart Deviasyon		Ortalama± Standart Deviasyon	Ortalama± Standart Deviasyon	
IMA	22,48± 1,86	10,17± 1,64	<0,00 01	19,09± 0,125	7,28± 1,57	0,00 01

Tablo 17' de her iki grupta kord kanı pH değeri ile ortalama IMA seviyesi arasındaki ilişki özetlenmeye çalışılmıştır. Preeklampsi grubunda pH değeri 7,15 üzerinde saptandığında ortalama IMA düzeyi 10,17 IU/ml $\pm$ 1,64 iken Ph değeri 7,15 ten düşük saptandığında 22,48 IU/ml $\pm$ 1,86 idi ve arada istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,0001$) .Kontrol grubunda pH değeri 7,15 ve üzerinde saptandığında ortalama IMA düzeyi 7,28 IU/ml $\pm$ 1,57 iken pH değeri 7,15'ten düşük saptandığında

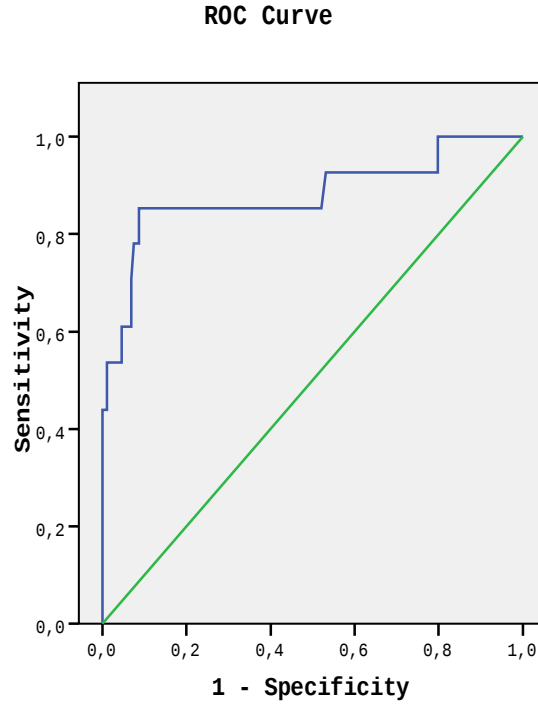
19,09 IU/ml $\pm 0,125$ idi ve arada istatiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0,0001$).

Tablo 18 Tüm vakaların toplamında Doğum şekli ve ortalama IMA düzeyi(IU/ml)

	Preeklampsi		<i>P</i>	Kontrol		<i>p</i>
	NSPD(n:41)	C/S(n:63)		NSPD(n:68)	C/S(n:42)	
	Ortalama $\pm$ Standart Deviasyon	Ortalama $\pm$ Standart Deviasyon		Ortalama $\pm$ Standart Deviasyon	Ortalama $\pm$ Standart Deviasyon	
IMA	15,00 $\pm$ 2,28	17,20 $\pm$ 2,56	0,080	8,35 $\pm$ 1,97	7,84 $\pm$ 1,51	0,645

Tablo 18’de doğum şeklinin ayrı ayrı gruplar üzerinde IMA düzeyine etkisi özetlenmektedir. Kontrol grubunda normal spontan doğum yapan hastalarda ortalama IMA düzeyi 8,35 IU/ml $\pm 1,97$ iken C/S olan hastalarda 7,84 IU/ml $\pm 1,51$ idi ve arada istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0,645$). preeklampsi grubunda normal spontan doğum yapan hastalarda ortalama IMA düzeyi 15,00 IU/ml $\pm 2,28$ iken C/S olan hastalarda 17,20 IU/ml $\pm 2,56$ idi ve arada istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0,080$) .

Şekil-4: IMA ROC eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

IMA 'nın fetal hipoksiyi öngörmedeki yeri açısından çizilen ROC eğrisinde (şekil-4), eğrinin altında kalan alan anlamlı olarak yüksekti ($AUC=0,880$; $p<0,001$), bu nedenle tanı değeri yüksek olarak değerlendirildi. Sınır değeri 18 IU/ml (cut-off value), alındığında sensitivite %85,3, spesifisite %91 iken, pozitif prediktif değeri %70 negatif prediktif değeri %96 saptandı.

8.TARTIŞMA

Preeklampsi, gebeliğin üçüncü trimesterinde oluşan, anne ve yeni doğan ölümlerine neden olan başlıca sebepler arasında yer alan gebelik komplikasyonudur(3). Gebelerde preeklampsi görülme sıklığı primigravidlerde % 10-14, multigravidlerde ise % 5.7-7.3 arasında değişmektedir (2). Tüm dünyada maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi olarak kabul edilmektedir. Preeklampsinin etiyoloji ve patogenezi tam olarak açıklığa kavuşmamakla birlikte, anne vasküler endotelindeki patolojik değişikliklerden köken alan ve birçok organ sistemini etkileyen vazospazm ve vasküler değişikliklerin patogeneizde önemli rolü olduğuna ilişkin çeşitli görüşler bulunmaktadır(21,23).

Sağlıklı gebelerde, gebelik nedeniyle oluşan oksidatif stresin etkisiyle, artan lipid peroksidasyonu ve serbest radikal aktivitesinde artış meydana gelmektedir. Preeklampitik gebelerde, serbest radikaller ile antioksidan sistemler arasındaki dengenin bir veya birkaç basamakta bozulduğu ve özellikle plasental dokuda olmak üzere tüm dokularda, kontrol edilemeyen lipid peroksidasyonunun meydana geldiği bildirilmektedir.

Bu hipotezlerden yola çıkarak biz de bu çalışmamızda oksidatif stres durumunda yükselen iskemi modifiye albumini maternal kanda ölçümleyerek fetal iyilik halini öngörmeye çalıştık. Bu amaçla uzun zamandır kullanılmakta olan fetal doppler ultrasonografi ve non stres test ile maternal iskemi modifiye albumin düzeylerini karşılaştırdık.

Şu anki bilgilerimize göre bu çalışma fetal hipoksiyi öngörebilmek için iskemi modifiye albuminin kullanıldığı ve preeklampsi ile kontrol grubu sağlıklı gebelerin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

İnsan serum albümininin ilk üç amino asidi kobalt, nikel ve bakır için bağlanma bölgelerini içermektedir, albüminin diğer bölgeleriyle karşılaştırıldığında çok hassas bölgelerdir (84). Akut iskemik durumlarda, Albuminin N-terminus bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalmakta ve bir metabolik protein oluşmaktadır. Bu değişim ölçülebilir ve IMA olarak bilinir (85).

İskemi modifiye albumin, doku özgüllüğü ne olursa olsun, oksidatif stres ve iskemi sonrası oluşan süperoksit oksijen molekülleri nedeniyle oluşan insan serum

albuminin modifiye olmuş şeklidir. İskemi durumlarında albuminin metal bağlama kapasitesindeki değişikliklerle meydana gelen albuminin türevlerinin ölçülmesinin günümüzde bir çok iskemik hastalığın tanısında önemli ve kullanılabilir olduğu görülmüştür. Bar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada anjiyografi ile geçici iskemik meydana getirilen hastaların kanlarında IMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra yapılan anjioplasti ile reperfüzyon sağlandıktan yaklaşık 6 saat sonra IMA kan konsantrasyonları iskemik olmayan kişilerdeki değerler seviyesine indiği tespit edilmiştir (38).

Günümüzde akut göğüs ağrılı hastalarda miyokard iskemisi tanısında IMA ölçümü önerilmektedir (85). Yapılan geniş bir çalışmada, göğüs ağrısı ile acil servise gelen hastalarda akut koroner sendromun dışlanması IMA'nın %90 gibi yüksek oranda negatif prediktif değere sahip olduğu ve negatif kardiyak troponinler ve tanısız olmayan EKG'nin üçünün birarada değerlendirilmesiyle, negatif prediktif değerinin %97.1 oranına kadar yükseldiği saptanmıştır (86). Çeşitli çalışmalarda IMA düzeyi, serebral iskemik, miyokard iskemisi, mezenter iskemik, kas iskemisi, pulmoner iskemik gibi akut iskemik olaylarda yüksek olarak gösterilmiştir, bu sebeple tanısız bir marker olarak uygulanabileceği düşünülmüştür (88-90). Bazı durumlarda (son dönem böbrek hastalığı, bazı neoplazmalar ve karaciğer hastalıkları, hatta maraton koşucularında) IMA seviyesi yükselebilir (87).

2008 yılında Güven S. ve arkadaşları 117 sağlıklı gebe ve gebe olmayan 23 kontrol grubu hasta üzerinde yaptıkları prospektif vaka kontrol çalışmasında sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında gebeliklerde iskemik modifiye albumin düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Bu durumun normal gebeliklerde oluşan fizyolojik düzeydeki oksidatif stres ve ya plasentanın metabolik ve endokrin fonksiyonlarına bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu suprafizyolojik oksidatif stresinde normal trofoblast gelişim için gerekli olan hipoksik intra uterin ortama bağlı olduğu düşünülmüştür(91). Fizyolojik düzeyde izlenen bu oksidatif stresin preeklampatik gebelerde daha yüksek seviyede olduğu, hatta doğum sonrası dönemde dahi normal seviyeye dönmediği gösterilmiştir (92).

Literatür tarandığında preeklampatik gebeliklerde albuminin kobalt veya bakıra bağlanma kapasitesinde değişiklik olduğu ilk olarak Kagan ve arkadaşları tarafından önerilmiştir(108).

Gafsou ve arkadaşları 2010 yılında 22 gebe olmayan hasta, 19 sağlıklı gebelik ve 20 preeklampitik gebelik hastasında iskemi modifiye albumin düzeyini kıyaslayan bir çalışma yapmışlardır. Çalışma sonuçları göstermektedir ki preeklampitik gebeliklerde İMA düzeyi aynı gestasyonel haftada sağlıklı gebelere göre anlamlı olarak yüksektir ve bu yükseklik doğum sonrasına kadar devam etmektedir. Gebelik haftalarına göre de gruplandırılan bu çalışmada ilk trimesterda artmış İMA düzeylerinin preeklampsi gelişimini öngörebileceği sonucuna ulaşılabilmektedir(93).

Bizim çalışmamızın sonucunda da literatürdeki bu çalışmalar ile uyumlu olarak preeklampsi ile komplike olmuş gebelerde maternal İMA düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır($p<0,0001$).

Gugliucci ve arkadaşları kord kanı iskemi modifiye albumin düzeyinin fetal hipoksi klinik semptomları için artı bir değer olabileceğini önermişlerdir(109).

Iacovidou ve arkadaşları normal gebelikler ile intrauterin gelişme geriliği olan gebelikleri kıyasladığında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır(110).

Daha önce değinildiği gibi çalışmamız maternal kan İMA düzeyi ile fetal hipoksi bulgularını kıyaslayan ve ilk çalışmadır ve sonuçta kord kan gazı ph düzeyi düşük saptananlarda ve 5. Dk APGAR skoru 6 ve altında saptanan olgularda maternal İMA düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır($p<0,0001$).

Geçmişte çeşitli araştırmacılar tarafından antenatal testlerin fetal distressi tahmin gücü değerlendirilmiş, bununla ilgili çalışmalar yapılmıştır.

Fetal iyilik halini öngörmede doppler ultrasonografi ve non stres test standart kullanıma girmiş yöntemlerdir.

Noninvaziv bir yöntem olan Doppler ultrasonografi ile uterin ve umbilikal sirkülasyon hakkında önemli bilgiler elde edilebilmektedir. Umbilikal arter kan akım hızı paternlerindeki değişiklikler plasental vasküler resistans ve fetoplasental perfüzyondaki değişimleri yansıtır(94).

Preeklampsi ile komplike gebeliklerde tam oluşmamış trofoblastik invazyon sonucunda plasantasyon eksik kalır ve yüksek resistanslı bir sistem oluşur. Bunun sonucunda hem uterin hem de umbilikal arter kan akımında anormallikler gözlenir. Uteroplasental yatakta rezistans artışı, indeks değerlerinde (S/D, Pulsatilité indeksi,

Resistans indeksi) artışa neden olur. Bu anormal sonuçlar diastolik akımdaki azalma nedeniyledir. Bracero ve Giles artmış umblikal arter indekslerinin, plasental vasküler lezyonlar ile korele olduğunu ve bu lezyonların tersiyer villuslardaki arteriollerin sayısında azalma ile karakterize olduğunu göstermişlerdir(95). Trudinger ve ark. da anormal Doppler sonuçlarının kısa gebelik süresi ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. (94) Yine Ducey ve arkadaşlarına göre de normal umblikal arter Doppleri, daha yüksek doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş ile ilişkilidir. (96) Bush ve arkadaşları 50 HELLP sendromlu hastayı inceledikleri çalışmalarında, 18 (%36) gebede anormal umblikal arter doppler bulgusu saptamışlardır. Bu hastalarda anlamlı olarak gebelik haftası ve kilosunun düşük, intrauterin büyüme geriliği ve sezaryen oranının ise anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır(111).

578 gebenin umblikal arter doppler(UAD) incelemesinin değerlendirildiği diğer bir çalışmada pulsatile indeksi ve diastolik akım kaybı varlığına bakılmıştır. Normal pulsatile indeksi olan hastalarda, anormal akım veya diastolik akım kaybı saptanan gruba göre doğum ağırlığı, doğum haftası, Apgar skorları anlamlı olarak yüksek, hastanede kalış süresi, respiratuvar distres sendromu ve neonatal ölüm oranı anlamlı olarak düşük bulunmuştur.(112)

UAD incelemesi ile beraber orta serebral arter Doppler incelemeleri de fetal prognozu belirlemek için kullanılabilmektedir. Orta serebral arter S/D değerinin, UAD S/D değerine bölünmesinin <1 olması durumunda fetal prognozun kötü olduğu bildirilmektedir.

Madazlı ve arkadaşlarının IUGG olan 100 gebede UAD, orta serebral arter ve fetal torasik aortadaki Doppler incelemelerini içeren çalışmalarında, doğumda umbilikal ven pH'sı ve doğum kilosunu araştırmıştır. Çalışmada UAD inceleme sonuçları bozuk olan hastalarda doğum kilosunu ve ven pH'sı düşük iken, perinatal mortalite oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(97).

Feinkind ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, risk bulunmayan 273 gebede umbilikal arter doppler analizi uygulanmış, patolojik doppler bulgusu (anormal S/D oranı) olan gebelerde intrapartum fetal distres gelişiminin daha yüksek olduğu saptanmıştır(98).

Fairlie ve ark. 103 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada, erken travayda uyguladıkları doppler analizi verilerine göre, patolojik doppler bulgusu (anormal S/D oranı) olan gebelerde daha yüksek oranda fetal distres gelişimini gösterdiler. (99)

Yine Fairlie ve ark. 129 risk faktörü bulunan gebede erken travay döneminde umbilikal arter doppler analizinde patolojik bulgusu (anormal S/D oranı) olan gebelerde fetal distress insidansını yüksek bulmuştur. (100)

Yapmış olduğumuz çalışmanın demografik özellikleri incelendiğinde literatür ile uyumlu şekilde preeklampsi hastalarında gebelik yaşı düşmektedir. Bu grupta kord kan gazı ve 5. Dk APGAR skoru daha düşük bulunmuştur.

Sarno ve ark. rasgele seçilmiş bir populasyonda yaptıkları çalışmada, fetal distresi saptamada umbilikal arter doppler S/D oranının, sensitivitesini %100, spesifitesini % 92, pozitif prediktif değerini %100 vermiştir(101). Bu araştırmacılar travay öncesi doppler analizinin kardiyotakografi gibi rutin uygulanmasını önermektedir.

Devoe ve ark. yüksek risk faktörü bulunan 1000 gebe üzerinde yaptıkları bir çalışmada; non-stres test, amniyon sıvı volümü ve doppler analizinin tanısal değerini karşılaştırmış, perinatal sonucu değerlendirmede perinatal mortalite, intrapartum fetal distres, 5.dk APGAR skorunun 7'den küçük olması ve neonatal asidoz parametrelerini kullanmıştır. Her üç testin spesifitesini %90'nın üzerinde bulmuştur. Yine her üç testin negatif prediktif değeri %85' in üzerinde bulunmuş, pozitif prediktif değeri %81 (NST) ile %42 (Amniyon sıvı volümü) arasında saptamıştır. Pozitif prediktif değer her üç testin anormal olması durumunda %100 saptanmıştır. Doppler en yüksek sensitiviteyi (%45) ve pozitif prediktif değeri (%75) hipertansif hastalarda göstermiştir. Çalışma sonucunda amniyon sıvı volümü ölçümü ve doppler, NST ile kıyaslandığında tek başlarına daha güçsüz tanı yöntemleri olarak ortaya çıkmıştır. Çalışmamız bulguları ışığında IMA bu üç test ile korele edildiğinde pozitif prediktif değerin daha iyi olacağını düşünmekteyiz.

Arduini ve ark. risk faktörü bulunmayan 1000 gebe üzerinde, kötü perinatal sonucun ortaya çıkabileceği riskli fetüslerin tespiti için yaptıkları çalışmada, gebeler 36–40. gebelik haftasında devamlı-dalga doppler ultrasonografi ile değerlendirmişlerdir. Umbilikal ve uterin arter S/D değerleri ölçülmüş ve fetal sonuç ile ilişkilendirilmiştir. Anormal umbilikal arter S/D değerlerine sahip gebeler; artmış fetal distres ve fetal distres için artmış sezaryan oranı, daha düşük doğum ağırlıkları, yenidoğanlarda daha sık düşük 5.dk APGAR skoru, resüsitasyon ihtiyacı ve yenidoğan yoğun bakım

ünitesinde takip ihtiyacı gösterdiler. Doğum ağırlığı haricinde hiçbir fetal sonuçta normal ve anormal uterin arter S/D değerleri arasında belirgin fark bulunamadı. NST ile karşılaştırıldığında; umbilikal arter velosimetri kötü sonuç çıkabilecek fetüsleri tespit etmede daha etkili bulunmuştur(103).

Bizim yaptığımız çalışmada da literatürle uyumlu olarak umbilikal arter doppler ultrasonografide S/D oranında artma ve MCA PI/ Umbilikal arter PI oranında azalma fetal iyilik halinde bozulmayı göstermektedir ve maternal kan IMA düzeyi ile anormal doppler bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmaktadır($p<0,0001$).

Non stres testin fetal iyilik halini öngörmedeki yeri için literatürü taradığımızda birçok çalışma karşımıza çıkmaktadır.

Krebs ve ark rasgele seçilmiş 1996 adet gebeden oluşan çalışmalarında 30 dakika süreyle uygulanan kardiotakografide görülen akselerasyon sayısı ve intrapartum fetal distres bulguları gelişimi arasında ters ilişki olduğunu göstermişlerdir(104). Reaktif non-stres test görülen gebelerde yalnızca %1,4 oranında fetal distres bulgularına rastlanmasına karşın akselerasyon sayısı düşük olanlarda bu oran istatistiksel olarak anlam ifade edecek şekilde yüksek bulunmuştur.

Sarno ve ark. yaptıkları benzer bir çalışmada, akustik stimülasyona standart yanıt veren olgularda %5,9 oranında, nonreaktif olgularda %35,7 oranında fetal distres bulgularına rastlamıştır ve C/S gerektiren fetal distressi belirleyebilme gücüne göre doğumhaneye kabul sırasında yapılan NST'nin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktivite değerlerini sırasıyla %83, %84, %23 ve %98 olarak bulmuşlardır(101).

Ingemaarson ve ark. yaptıkları bir çalışmada 30 dakika süre içinde üç veya daha fazla sayıda akselerasyon görülmesi reaktiflik kriteri kabul edilmiş, nonreaktif olgularda fetal distress insidansının arttığı saptanmıştır(105).

Hornbuckle ve arkadaşları gerçek fetal distress vakalarının sayı olarak azlığını bu konuda yeterli etkinliğe sahip klinik çalışmaların yapılmasında engel olduğunu belirtmişlerdir(106).

Non stres testin fetal distressi belirlemedeki değeriyle ilgili farklı sonuçlara ulaşılan pek çok çalışma vardır.

Ayres-de-Compos ve arkadaşları, NST yorumlanmasında gözlemciler arası hemfikir olma durumunu incelemişlerdir. Bu çalışmaya göre araştırmacılar arasındaki uyum oranı NST paternlerine göre değişmektedir. Paternler normal, şüpheli veya patolojik

olarak ayrılmıştır, uzmanlar normal paternlerin %62'sinde, şüpheli paternlerin %32'sinde ve patolojik paternlerin sadece %25'inde hemfikir olmuşlardır (107).

Aslında, sadece normal ve ağır derecede anormal paternlerin uç sınırlarındaki fetal kalp hızı tanımlamalarında biraz uzlaşma olmuştur (108).

Visser ve arkadaşları reaktif NST paternlerinin doğum sonrası normal ve anormal umbilikal arter gaz değerlerine bakılarak fetal distressi belirlemedeki sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktivite değerlerini sırasıyla %79, %85, %68, %91 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada deselerasyon varlığında pozitif ve negatif prediktivite değeri %81 ve %89 olduğu halde variabilite kaybında bu değerler %88 ve %76 olarak bulunmuştur .

Çalışmamızda, hem preeklampsi grubunda hem de sağlıklı kontrol hastalarında anormal NST bulguları saptanan hastalarda maternal IMA düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p < 0,0001$).

Non stres test ve doppler den bağımsız olarak hastalar kord kan gazı pH değeri $< 7,15$ olanlar ve 5. Dk APGAR skoru < 6 olanlar olarak gruplandırdığımızda hem preeklampsi grubunda hem sağlıklı kontrol grubunda maternal IMA istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p < 0,0001$).

Preeklampsi heterojen bir hastalıktır ve değişik risk faktörlerine sahip kadınlarda patogenezi farklı olabilir. Bir grup hastada preeklampsiye bağlı maternal etkilenme belirgin iken diğer bir grupta fetal etkilenme belirgindir. Yapmış olduğumuz bu çalışmada iskemi modifiye albumin yüksekliğinin fetal kompartman kaynaklı olabileceği üzerinde durduk. Maternal etkilenmenin belirgin olduğu, IMA düzeyini etkileyebilecek maternal hastalıklarda ve anne hemodinamisinin bozulduğu durumlarda iskemi modifiye albumin düzeyi ile ilgili gelecekte çalışmalar planlanabilir.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Preeklampsi, gebeliğin üçüncü trimesterinde oluşan, anne ve yeni doğan ölümlerine neden olan sebeplerin başlıcaları arasında yer alan gebelik komplikasyonudur. Tüm dünyada maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Klinik bulgular maternal sendrom (sistemik anormalliklerin eşlik ettiği veya etmediği hipertansiyon ve proteinüri) ya da fetal sendrom (fetal büyüme kısıtlılığı, amniyon sıvısında azalma ve anormal oksijenizasyon) olarak kendini belli eder.

Preeklampside saptanan patofizyolojik anormallikler temelinde düşünüldüğünde plasental disfonksiyon , anjiogenez ve sistemik inflamasyon belirteçleri fetal etkilenmenin tespitinde kullanılabilir. Bu patofizyolojik anormallikler göz önüne alındığında, gerek preeklampsi ile komplike gebeliklerde gerekse plasental disfonksiyon olan ancak preeklampsi saptanmayan hastalarda, hipokside ve oksidan/antioksidan dengenin bozulduğu durumlarda spesifik olarak artan iskemi modifiye albumin fetal iyilik halini öngörmede bir belirteç olarak kullanılabilir.

Yapmış olduğumuz çalışma sonucunda fetal iyilik halinin belirlenebilmesinde maternal iskemi modifiye albuminin tek başına sensitivite ve spesifitesinin oldukça yüksek olduğu, pozitif prediktif değerinin NST den daha yüksek, doppler ultrasonografiye yakın olduğu, negatif prediktif değerinin ise her üç testten de yüksek olduğu sonucuna ulaştık. Sadece anne periferik kanından tek ölçümün yapılması ile fetal hipoksiyi öngörebilecek, normal spontan doğum için travayda takip edilen hastalarda acil C/S endikasyonu koydurabilecek , gelişebilecek neonatal asfiksi için pediatri ile korelasyon kurdurabilecek, pratik, güvenilirliği yüksek potansiyel bir test olduğunu düşünmekteyiz.

Yapılan geniş serili çalışmalar sonucunda uzmanların şüpheli NST paternlerinin %32'sinde ve patolojik paternlerin sadece %25'inde hemfikir oldukları sonucu göz önünde bulundurulacak olursa ayrıca doppler ultrasonografiye ulaşma şansının olmadığı yerlerde hızlı çalışılabilme ve kantitatif bir test olma özelliği ile iskemi modifiye albuminin bu alanda kullanılabilecek bir marker olduğunu düşünmekteyiz.

Bunun dışında yapmış olduğumuz çalışma sonucunda beraber kullanıldığında NST ve doppler ultrasonografinin prediktivite değerlerini arttırabileceği sonucuna ulaştık.

Ancak preeklampsinin maternal sendromu , fetal etkilenmenin olmadığı terme yakın preeklampsi ile düşük doğum ağırlığı ve preterm doğuma neden olan preeklampsi aralığını kapsamaktadır ve bu iki durum arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Biz yapmış olduğumuz bu çalışmada iskemi modifiye albumin yüksekliğinin fetal kompartman kaynaklı olabileceği üzerinde durduk. Maternal etkilenmenin belirgin olduğu, anne hemodinamisinin bozulduğu durumlarda iskemi modifiye albumin düzeyi ile ilgili gelecekte çalışmalar planlanabilir.

Yapmış olduğumuz çalışma da esas amacımız fetal distressi öngörebilmek olsa da kontrol grubu ile kıyaslandığında IMA düzeyini preeklampsi grubunda anlamlı olarak yüksek saptadık. Bundan yola çıkarak, ileriki dönemlerde daha geniş vaka sayıları ile erken gebelik haftalarında yapılacak çalışmalar ile bu testin potansiyel kullanım alanlarından birisi de preeklampsi öngörüsü olabileceğinin düşünmekteyiz.

REFERANSLAR

1. Fisher T, Schneider M. Vascular reactivity in patients with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(6): 1490-1494.
2. Sibai BM. Hypertension in pregnancy in: Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL. *Obstetrics Normal & Problem Pregnancies*. Churchill Livingstone 1996, pp 935-987.
3. Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc. Society for experimental Biology and Medicine* 1999; 222 (3): 222-235.
4. Özkınay E, Kazandı M. Preeklampsi. Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A (ed). *Obstetrik Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji*, MN Medikal & Nobel Basın Yayın Ticaret 2001, ss 625- 652.
5. Kaya E. Gebelik hipertansiyonu, Preeklampsi-eklampsi. Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A (ed). *Obstetrik Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji*, MN Medikal & Nobel Basın Yayın Ticaret 2001, ss 661-675.
6. Sen C. Management of Severe Preeclampsia and Eclampsia. In Asım Kurjak (ed) *Textbook of Perinatal Medicine*. Parthenon Publishing, London, UK, 1998.
7. Ökten F, Sen S, Gebelikte Hipertansif Hastalıklar, Preeklampsi, Eklampsi ve Hellp Sendrom'unda Obstetrik Anestezi. *Ankara Ü Tıp Fak Dergisi* 2002; 55(1): 73-84.
8. Dekker GA, Sibai BM. Early detection of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 1(165): 160:172.
9. Evelyne R, Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1410-1416.
10. Stirling Y, Wodf U, North WRS, Seghatchion MS, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984; 52: 178-182.
11. Sen C. Preeklampside maternal mortalite ve morbidite. _Ü. Tıp Fak Maternal Mortalite ve Morbidite Sempozyumu. istanbul, 1999,ss 17-43.
12. Sibai BM, Ewel M, Levine RJ et al. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1003-1010.
13. Granger JP, Alexander BT, Bennet WA, Khalil RA. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 178-185.
14. Cruikshank DP, Wigton TR, Hays P. Maternal physiology in pregnancy in: Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL (eds). *Obstetrics Normal & Problem Pregnancies*. Churchill Livingstone 1996, pp 91-109.
15. Basbug M, Aygen E, Tayyar M, Tutus A et al. Correlation between maternal thyroid function tests and endothelin in preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 551-555.

16. Sen C, Madazlı R, Ocak V. Gebelikte hipertansiyon tanım ve sınıflandırma. *Perinatoloji Dergisi* 1993;1: 7-10.
17. Cross CE. Oxygen radicals and human disease. *Anr Intern Med* 1987; 107: 526-545.
18. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford Science Publications 2001, pp 22-24.
19. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool? *Redox Report* 2004; 9(3): 145-152.
20. Halliwell B. Reactive oxygen species in living system: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91: 14-21.
21. Cheseeman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49: 481-493.
22. Walsh SW, Wang Y. Secretion of lipid peroxides by human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1462-1466.
23. Wir JJ. Lipid peroxidation in preeclamptic and eclamptic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Repro Biol* 1996; 64: 51-54.
24. Darley-Usmar V, Halliwell B. Nitric oxide and oxygen radicals: a question of balance. *FEBS Lett* 1995; 369: 131-135.
25. Valdez LB, Arhaiz SL, Bustamante J et al. Free radical chemistry in biological systems. *Biol Res* 2000; 33: 1-8.
- 26- Dougglas KA, Redman CWG. Eclampsia in the United Kingdom. *Br Med J* 1994;309:1395
- 27- Weinstein G, Cunningham GF. HELLP Syndrome. *Semin Perinatal* 1982; 2:81
- 28-Gilstrap LC, Cunningham GF, Whalley PJ. Management of pregnancy induced hypertension in the nulliporous patient remote from term. *Semin Perinatal* **1978**; 2:73.
- 29- Mathews DD, Patel IR, Sengupta SM. Outpatient management of toxemia. *J Obstet Gynaecol Br Commanw* 1971
- 30- 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.

- 31- Sibia BM. Hypertension in pregnancy. In Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics: Normal and problem Pregnancies*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1996;935–996
- 32- Odendaal HJ, Pattison RC, Bam R. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28–34 weeks' gestation: A randomized controlled trial. *Obstet Gynaecol* 1990;76:1070
- 33-. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5Å resolution. *Protein Eng* 1999; 12:439-46.
34. Smi A, Othani W, Kobayashi K, Ohmura T, Yokoyama K, Nishida M and Suyama T. *Biotechnol. Blood Proteins* 1993; 227:293-8.
35. Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: an endogenous response to ischemia? *Int J Cardiol* 2006; 108:410-1.
36. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000; 19:311–5.
37. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003; 49:581–5.
38. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* 2001; 141: 985–91.
39. Levine RL. Ischemia: From acidosis to oxidation. *FASEB J* 1993; 7:1242–6.
40. Zweier JL: Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart: evidence for a free radical mechanism of reperfusion injury. *J Biol Chem* 1988; 263:1353–7.
41. Chevion M, Jiang Y, Har-El R, Berenshtein E, Uretzky G, Kitrossky N. Copper and iron are mobilized following myocardial ischemia: Possible predictive criteria for tissue injury. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90:1102–6.
42. Wardman P, Candeias LP. Fenton Centennial Symposium. *Fenton Chemistry: An Introduction*. *Radiation Research* 2006; 145:523–31.
43. Marx G, Chevion M. Site-specific modification of albumin by free radicals. *Biochem J* 1986; 236:397–400.

44. Lassac JP, Sakar B: Characterization of the copper (II) and nickel (II) transport site of human serum albumin. Studies of copper (II) and nickel (II) binding to peptide 1-24 of human serum albumin by ^{13}C and ^1H NMR spectroscopy. *Biochemistry* 1984; 28:31-8.
45. Bal W, Christodoulou J, Sadler P, Tucker A. Multi-metal binding site of serum albumin. *J Inorganic Biochem* 1998; 70:33-9.
46. Sokolowska M, Krezel A, Dyba M, Szewczuk Z, Bal W. Short peptides are not reliable models of thermodynamic and kinetic properties of the N-terminal metal binding site in serum albumin. *Eur J Biochem* 2002; 269:1323-31.
47. Nandedkar AK, Hong MS, Friedberg F. Co^{2+} binding by plasma albumin. *Biochem Med* 1974; 9(2): 177-183.
48. McCord J. Oxygen-derived free radicals in post ischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159-163.
49. Reimer Ka, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. *Circulation* 1977; 56: 786-793.
50. Chan B, Dodsworth N, Woodrow J, Tucker A. Site-specific N-terminal auto-degradation of human serum albumin. *Eur J Biochem* 1995; 227: 524-528.
51. Thompson RS, Trudinger BJ, Cook CM. A comparison of Doppler ultrasound waveform indices in the umbilical artery. II: indices derived from the mean velocity and first moment waveforms. *Ultrasound Med Biol*. 1986; 12:845-854
52. Kremkau FW. *Diagnostic Ultrasound Principles and Instruments*, 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1993:240-249.
53. Abuhamad AZ, Copel JA. Color applications and limitations in obstetrics. in: Copel JA, Reed KL, eds. *Doppler Ultra-sound in Obstetrics and Gynecology*. New York: Raven; 1995;8:87-93.
54. Lee W, Bendick P, Best AM, et al. Time-domain ultrasonography during pregnancy. *J Ultrasound Med*. 1994;13:457-63.
55. Bude RO, Rubin JM, Adler RS. Power versus conventional color Doppler sonography: Comparison in the depiction of normal intrarenal vasculature. *Radiology*. 1994; 192:777-780.
56. Jedrzejewicz T. Color Doppler Energy. Bulletin. Mountain View Calif; Technical Program, Acuson, April 3, 1995.
57. Dixon HG, Robertson WB. A study of the vessels of the placental bed in nonhypertensive and hypertensive women. *J Obstet Gynaecol Br Emp*. 1958;65:803-59810.

58. Greiss FC. Uterine blood flow in pregnancy: An overview.in: Moawad AH, Lindheimer MD, eds. Uterine and Placental Blood Flow. New York: Masson; 1982;19-28.
- 59 . Newman JS, Adler RS, Bude RO, et al. Detection of soft-tissue hyperemia: Value of power Doppler sonography. *AJR*.1994;163:385-389
60. Clapp JF. The relationship between blood flow and oxygen uptake in the uterine and umbilical circulations. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;132:410-413.
61. Brosens I, Robertson WB, Dixon HC. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol*. 1967;93:569-579.
62. Sheppard BL, Bonnar J. The ultrastructure of the arterial supply of the human placenta in early and late pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1974;81:497-511.
63. Robertson WB, Brosens I, Dixon G. Uteroplacental vascular pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*.1975;5:47-65.
64. Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, et al. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta*.1993;14:3-19
65. Robertson WB. Uteroplacental vasculature. / *Clin Pathol*. 1976;29(suppl 10):9-17.
66. Hüsün J, Schaaps JP, Lambotte R. Anatomical studies of Uteroplacental vascularization in the first trimester of pregnancy. *Trophoblast Res*. 1988;3:49-60.
67. Khong TY, De Wolf P, Robertson WB, et al. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and small for gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986;93:1049-1059
68. Clapp JF, Szeto HH, Larrow R, et al. Umbilical blood flow response to embolization of the uterine circulation. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;138:60-67.
69. Clapp JF, McLaughlin MK, Larrow R, et al. The uterine hemodynamic response to repetitive unilateral vascular embolization in the pregnant ewe. *Am J Obstet Gynecol*.1982;144:309-318.
70. Block BSB, Llanos AJ, Creasy RK. Response of the growth retarded fetus to acute hypoxemia. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;148:879-885.
71. Makowski EL, Battaglia FC, Meschia G, et al. Effects of maternal exposure to high altitude upon fetal oxygenation. *Am J Obstet Gynecol*. 1968;100:852-861.
72. Walsh SW, Farisi VM. The role of arachidonic acid metabolites in preeclampsia. *Semin Perinatol*. 1986;10:334—355.

73. Walsh SW. Preeclampsia: An imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol.*1985;152:335-340.
74. Loscalzo J. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992;327:117-119.
75. Taylor RN, Musci TJ, Kuhn RW, et al. Partial characterization of a novel growth factor from the blood of women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:1285-1291.
76. Harman CR. The routine 18-20 week ultrasound scan. in:James D, Steer P, Weiner C, et al, eds. *High-Risk Pregnancy:Management Options*. London: Saunders; 1994;661-691.
- 77.Bower SJ, Campbell S. Doppler velocimetry of the uterine artery as a screening test in pregnancy. in: Chervenak FA, Isaacson GC, Campbell S, eds. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Vol I*. Boston: Little, Brown; 1993; 579-586.
78. Rotmensch S, Liberali M, Santolaya-Forgas J, et al. Uteroplacental and intraplacental circulation. in: Copel JA, Reed KL, eds. *Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. New York: Raven; 1995; 1:115-124
79. Ray M, Freeman RK, Pine S. Clinical experience with the oxytocin challenge test. *Am J Obstet Gynecol* 1972;144:1
80. Freeman RK, Gobeisman U, Nochimson D, et al. An evaluation of the significance of a positive oxytocin challenge test. *Obstet Gynecol* 1975;47:8
81. Milis MS, James DK, Slade S. Two tier approach to biophysical assesment of the fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Jul;163:12–7.
82. Cabaniss ML. *Fetal monitoring*. J. B. Lippincott company Philadelphia USA, 1993
83. Krebs HB, Petres RE, Dunn LJ, Smith PJ. Intrapartum fetal heart rate monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:297
84. Cho DK, Choi JO, Kim SH, Choi J, Rhee I, Ki CS, Lee SC, Gwon HC. Ischemiamodified albumin is a highly sensitive serum marker of transient myocardial ischemia induced by coronary vasospasm. *Coron Artery Dis* 2007; 18:83-7.
85. Keating L, Bengner JR, Beetham R, Bateman S, Veysey S, Kendall J, Pullinger R. The PRIMA study: presentation ischaemia-modified albumin in the emergency department. *Emerg Med J* 2006; 23:764-8.
86. Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, Christenson RH, Collinson PO, Goodacre SW, Januzzi JL, Jesse RL, Kaski JC, Kontos MC, Lefevre G, Mutrie D, Sinha MK, Uettwiller-Geiger D, Pollack CV. Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. *Am Heart J* 2006; 152:253-62

87. Apple FS, Quist HE, Otto AP, Mathews WE, Murakami MM. Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathon race. Clin Chem 2002; 48:1097-100.
88. Lowe GD. Factor IX and thrombosis. Br J Haematol 2002; 115:507-13.
89. Rand MD, Lock JB, van't Veer C, Gaffney DP, Mann KG. Blood clotting in minimally altered whole blood. Blood 1997; 88:3432-45.
90. Prydz H, Camerer E, Rottingen JA, Wiiger MT, Gjernes E. Cellular consequences of the initiation of blood coagulation. Thromb Haemost 1999; 82:183-92.
91. The novel ischemia marker 'ischemia-modified albumin' is increased in normal pregnancies. Süleyman Güven, Akmet Alter, Ahmet Menteşe, F.Ceylan Acta Obstetricia et Gynecologica. 2009; 88: 479_482
92. Raijmakers MT, Roes EM, Poston L, Steegers EA, Peters WH. The transient increase of oxidative stress during normal pregnancy is higher and persists after delivery in women with pre-eclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008;138:/39_44.
93. Benjamin Gafsou,¹ Guillaume Lefèvre,² Bernadette Hennache,³ Véronique Houfflin Debarge,¹ and Anne-Sophie Ducloy-Bouthors¹ *Hypertension in Pregnancy*, 29:101–111, 2010
94. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM: Flow velocity waveforms in the maternal uteroplacental and fetal umbilical placental circulation. Am J Obstet Gynecol, 152:155-63,1985
95. Bracero LA, Beneck D, Kirshenbaum N, Peiffer M, Salter P: Doppler velocimetry and placental pathology. Las Vegas. Society of perinatal obstetricians,1988
96. Kofinas AD, Denry M, Nelson LH, Meis PJ, Swain M: Uterine and umbilical artery flow velocity waveform analysis in pregnancies complicated by chronic hypertension or preeclampsia. South med J, 83: 150-155,1990
97. Madazli R, Uludag S, Ocak V. Doppler assessment of umbilical artery, thoracic aorta and middle cerebral artery in the management of pregnancies with growth restriction. Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80:702-707.
98. Feinkind L, Abulafia O, Delke I, Feldman J, Minkoff H. Screening with doppler velocimetry in labor. Am J Obstet Gynecol 1989;161: 765
99. Fairlie FM, Lang GD, Sheldon CD. Umbilical artery flow velocity waveforms in labour. Br J Obstet Gynecol 1989; 96: 151
100. Chervenak FA, Isaacson GC, Campbell S. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: Vol 1, First Edition, Little Brown and Company, Boston/Toronto/London, USA, 1993

101. Sarno AP, Ahn MO, Brar HS, Phelan JP, Platt LD. Intrapartum doppler velocimetry, amniotic fluid volume, and fetal heart rate as predictors of subsequent fetal distress. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1508–14
102. Devoe LD, Gardner P, Dear C, Castillo R. The diagnostic values of concurrent non-stress testing, amniotic fluid measurement, and doppler velocimetry in screening a general high-risk population. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1040–8
103. Arduini D, Rizzo G, Soliani A, Romanini C. Doppler velocimetry versus non-stress test in the antepartum monitoring of low-risk pregnancies. *J Ultrasound Med* 1991;10:331
104. Krebs HB, Petres RE, Dunn LJ, Smith PJ. Intrapartum fetal heart rate monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:297
105. Devoe LD. Antenatal fetal assessment. *Clinics in Perinatology*, December 1994
106. Hornbuckle J, Vail A, Abrams KR, Thornton JG: Bayesian interpretation of trials: The example of intrapartum electronic fetal heart rate monitoring. *Br J Obstet Gynaecol*. 2000 107, 3
107. Ayres-de-Campos D, Bernardes J. Costa-Pereira A, Pereira Teitel L: Inconsistencies in classification by experts of cardiotocograms and subsequent clinical decision. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999; 106, 1307
108. Kagan VE, Tyurin VA, Borisenko GG, Fabisiak JP, Hubel CA, Ness RB, Gandle R, McLaughlin MK, Roberts JM. Mishandling of copper by albumin: role in redox cycling and oxidative stress in preeclampsia plasma. *Hypertens Pregn* 2001; 20: 221–241.
109. Gugliucci A, Hermo R, Monroy C, Numaguchi M, Kimura S. Ischemia-modified albumin levels in cord blood: a case-control study in uncomplicated and complicated deliveries. *Clin Chim Acta* 2005; 362: 155–160.
110. Iacovidou N, Briana DD, Boutsikou M, Liosi S, Baka S, Boutsikou T, Hassiakos D, Malamitsi-Puchner A. Cord blood ischemia-modified albumin levels in normal and intrauterine growth restricted pregnancies. *Mediators Inflamm* 2008; art. 523081. doi:10.1155/2008/523081.
111. Bush KD, O'Brien JM, Barton JR. The utility of umbilical artery Doppler investigation in women with the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1087-1089.
112. Soregaroli M, Bonera R, Danti L, Dinolfo D, Taddei F, Valcamonica A, et al. Prognostic role of umbilical artery Doppler velocimetry in growth-restricted fetuses. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:199-203.
113. . Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy-NEJM) 2005; 353:1574-84

114. Fei Li , Ting Wu, Xiaoping Lei, Hao Zhang, Meng Mao, Jun Zhang The Apgar Score and Infant Mortality, 2013 e69072