



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREEKLAMPSİDE SERUM NT-proBN DÜZEYİNİN

DEĞERLENDİRİLMESİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. SELAMİ ERDEM

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. MAHMUT ERDEMOĞLU

DİYARBAKIR 2010

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	2
SİMGELER VE KISALTMALAR	3
TABLOLAR	5
ŞEKİLLER	5
GİRİŞ	6
GENEL BİLGİLER	8
MATERYAL – METOD	26
TARTIŞMA	32
SONUÇ	35
ÖZET	36
SUMMARY	37
KAYNAKLAR	38

ÖNSÖZ

Engin bilgi, birikim ve tecrübelerini benden esirgemeyen Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarım sayın , Prof. Dr. Talip GÜL, Doç. Dr. Ahmet Yalınkaya, Doç Dr. Nurten Akdeniz, Doç. Dr. Ahmet Kale, Yrd. Doç. Dr. M. Sıddık Evsen, Yrd. Doç. Dr. Hatice Ender Soydinç, Yrd. Doç. Dr. M. Erdal Sak'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen tez hocam Yrd. Doç. Dr. Mahmut Erdemoğlu'na; birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk duyduğum doktor arkadaşlarıma ve Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D. çalışanlarına; desteklerini her zaman arkamda hissettiğim sevgili annem, babam ve kardeşlerim'e, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, ihtisas süremde bütün sıkıntılarıma katlanan sevgili eşim'e teşekkürü bir borç bilirim.

Selami ERDEM

Diyarbakır, 2010

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE: Angiotensin Converting Enzyme
ACOG: American Collage of Obstetricians and Gynecology ()
ANP :A tipi natriüretik peptid:
BNP: Brain Natriüretik Peptit
DM: Diabetes Mellitus
EDRF: Endotelyal Kaynaklı Relaksing Faktör
EDTA: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
GST: Glutasyon S Transferaz
HELLP: Hemolysis, Elevated Liver, Low Platelet
HT: Hipertansiyon
ICAM-I: İntersellüler Adezyon Molekülü-1
IL: İnterlökin
IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği
KB: Kan Basıncı
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
MAP : Ortalama Arteriyel Basıncı
NO: Nitrik Oksit
PE: Preeklampsi
PGI2: Prostatiklin
PIH : Gebeliğin İndüklediği Hipertansiyon
TXA2: Tromboksan A2
VCAM-I: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
ALT: Alanin Transferaz
AST: Aspartat Transferaz
CRP: C-Reaktif Protein
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High Density Lipoprotein)
IL: interlökin
IFN: interferon
KVS: Kardiyovasküler Sistem
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
LDH: Laktat Dehidrogenaz

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü sFlt-1/sVEGFR-1 : Solubl fms benzeri tirozin kinaz-1

PIGF : Plasenta kökenli büyüme faktörü

CTB : Sitotrofoblast

STB : Sinsityotrofoblast

DIC/DIK : Dissemine intravasküler kaogülasyon

PIH : Gebeligin neden olduğu hipertansiyon

ECM : Ekstraselüler matriks

VSM : Vasküler sitoplazma membranı

COX : Siklooksijenaz

RAAS : Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

SGA : Gebelik haftasına göre küçük

PECAM : Plasental endotelyal hücre adezyon molekülü

ET-1 : Endotelin-1

SKB:Sistolik kan basıncı

DKB:Diastolik kan basıncı

sFlt-1:soluble fms-like tirozin kinaz 1

sEng: Soluble endoglin

vWf: von Willebrand faktör

TABLÖLAR

Tablo 1: Uluslararası Hipertansiyon Cemiyeti'nin kabulettiği sınıflama sistemi

Tablo 2: Ağır ve hafif preeklampsinin ayırım kriterleri

Tablo 3: Preeklampsi risk faktörleri

Tablo 4: Natriüretik Peptitlerin arttığı ve azaldığı durumlar

Tablo 5: Yaşlarına göre hasta dağılımı

Tablo 6: Gebelik sayılarına göre hastaların dağılımı

Tablo 7: Paritelerine göre hastaların dağılımı

Tablo 8: Hastaların tanı anındaki kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 9: Hastaların laboratuvar değerleri

Tablo10: Hastaların kliniğe başvuru anındaki gestasyonel haftaları, ve yenidoğanların klinik özellikleri

Tablo11: Gruplar arası demografik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo12: Hastaların doğum şeklinin karşılaştırılması

Tablo13: Gruplar arası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

ŞEKİLLER

Şekil1: Trofoblast hücre invazyonu

Şekil2: Preeklampsi patofizyolojisinde VEGF ve PlGF'nin rolü.

Şekil3: Natriüretik peptidin yapısı

Şekil4: Brain Natriüretik Peptidin (BNP) kalp kası hücresinden sekresyonu

Şekil5: BNP' nin fizyolojik etkileri

GİRİŞ

Preeklamps, proteinüri, ödem ve sıklıkla diğer organ sistemi bozukluklarının eşlik ettiği, gebelikle oluşan bir hipertansiyon sendromudur. Preeklamps gelişmiş ülkelerde maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Bu durum gebe insana özgüdür ve en çok primigravidalarda görülür(1). İnsidansı %6–8 olan, bilinmeyen etiyolojiler kompleksi olarak tanımlanması mümkün olan bir gebelik patolojisi (2). Preeklampsinin erken tanısı ve uygun tedavisinin yapılabilmesi, böylece maternal ve fetal mortalitenin azaltılması oldukça önemlidir. Preeklampsinin klinik belirtilerinin ilk saptandığı zaman bile maternal ve fetal birçok fizyopatolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden son yıllarda çalışmalar preeklampsinin klinik belirtileri ortaya çıkmadan hastalığa tanı koyabilme amacına yönelmiştir.

Etyopatogenezinde vasküler endotelial disfonksiyon, uterin kan damarlarının anormal trofoblast invazyonu, anormal nitrik oksit ve lipid metabolizması, fetoplasental doku ile maternal doku arasında immünolojik intolerans, gebeliğin enflamatuar ve kardiyovasküler değişimlerine uyumsuzluk, genetik anomaliler , metabolik ve nutrisyonel faktörler bildirilmektedir (3).

Natriüretik peptidler kalp ve vasküler yapılar tarafından salgılanır; diüretik, natriüretik ve vazodilatör özellikleri yetersizliğe giren kalbin yükünü hafifletir. A tipi natriüretik peptid (ANP) atriyumun genişlemesine yanıt olarak özellikle atriyum kasından salgılanır (4). Beyin natriüretik peptid (BNP) diastol sonu basınç ve hacim artışına bağlı olarak ventrikül kası tarafından sentezlenir (5). C tipi natriüretik peptid (CNP) ise yeni keşfedilmiş olup endotel hücrelerinin 'shear stress' sonucu salgıladıkları bir hormondur (6). BNP tüm natriüretik peptidlere özgün 17 aminoasitlik tek halka içeren ve toplam 32 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir (7). Depolanma yeri atriyum ve ventrikül olan ANP'den farklı olarak, BNP'nin ana kaynağı ventriküllerdir. Bu da onu, ventrikül bozukluklarının belirleyicisi olarak diğer natriüretik peptidlere göre daha duyarlı ve özgül kılar (8). Klinikte natriüretik peptitler ve onların N-terminal fragmanları, anormal sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyon ve yapısının göstergeleri sayılmaktadır. Preeklampside artmış önyük, sol ventrikülde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açabilir. Preeklampside artmış natriüretik peptit konsantrasyonları; artmış sol ventrikül hacmi, artmış sol ventrikül enddiastolik ve endsistolik volümleri gibi sol ventrikül değişiklikleri ile bağlantılı bulunmuştur (12,13).

Bu çalışmadaki amaç, preeklampsiye bağlı olumsuz maternal ve neonatal durumlara yönelik erken nlem alınabilmesi için preeklampsinin erken tansında serum Nt-proBNP seviyesinin risk faktörü olarak kullanılıp kullanılamayacağının saptanmasıdır.

GENEL BİLGİLER

Hipertansiyona tüm gebeliklerin %6-20'sinde rastlanıp, dünyadaki hem maternal hem de perinatal mortalitenin en sık rastlanan dört sebebi arasında yer alır. Gebelikten önce de mevcut olan hipertansiyon ile gebeliğin neden olduğu hipertansiyon (PIH = pregnancy induced hypertension) ayırımı kritiktir. Bu iki klinik antitenin patofizyolojileri ayrı, gerek maternal gerekse fetal prognozları farklı olup, bunlara bağlı olarak tedavileri de farklıdır. Ancak unutulmaması gereken bir durum da ikisinin birarada olabileceğidir.

SINIFLAMA

National High Blood Pressure Education Program Working Group 2000 (NHBPEP), gebelikte hipertansiyon tanısı konusunda uzun süredir var olan karmaşık terminolojiyi belli bir düzene sokmak için, yeni bir sınıflandırma sistemi önerdi. Bu sınıflandırma sistemine göre, gebelikle ilişkili hipertansif hastalıklar 5 gruba ayrılmıştır (4).

- a) Gestasyonel hipertansiyon
- b) Kronik hipertansiyon
- c) Kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsi
- d) Preeklampsi
- e) Eklampsi

Bu sınıflamadaki temel amaç, gebelikten önce var olan hipertansiyon ile çok kötü prognoza sahip olabilen preeklampsinin ayrımını yapabilmektir.

Tablo 1: Uluslararası Hipertansiyon Cemiyeti'nin kabul ettiği sınıflama sistemi.

Gestasyonel Hipertansiyon	Preeklampsinin Major Kriterleri	Preeklampsinin Minör Kriterleri	Eklampsi	Süperimpoze Preeklampsi	Kr. Hipertansiyon
Proteinüri (-)	TA $\geq$ 160/110 mm Hg saptanması	20. haftadan sonra TA $\geq$ 140/90 mm Hg saptanması	Konvülsiyon	Hipertansiyonu olduğu bilinen hastada 20. hafta sonra proteinüri saptanması	Tansiyonun gebelikten veya 20. haftadan önce TA $\geq$ 140/90 mm Hg olması ilk kez gebelikte saptanan TA $\geq$ 140/90 mm Hg olması
ilk kez gebelikte saptanan TA $\geq$ 140/90 mm Hg olması	Proteinürinin 2gr/24h veya stikle iki veya daha fazla pozitiflik	24 saatlik idrarda 300 mg proteinüri veya stikle bir pozitif proteinüri varlığı		20. gebelik haftasından sonra hipertansiyon ve proteinürisi olduğu bilinen hastada proteinüri ve tansiyon artışı veya Plt < 100.000/mm ³ olması.	12.haftadan sonra devam eden ve 20. haftadan önce saptanan TA $\geq$ 140/90 mm Hg olması.
Tansiyonun 12. haftada normale dönmesi beklenir	Serum Cre > 1,2mg/dl				
Sadece postpartum tanı mümkün	PLT < 100.000 mm ³				
Hasta PE'nin diğer bulgularını gösterebilir	Mikroanjiopatik hemoliz veya LDH artışı				
	AST ve ALT artışı				
	Baş ağrısı, vizüel veya serebral bozukluk, epigastrik ağrı				

A-Gestasyonel Hipertansiyon

Gebelikte en sık rastlanılan hipertansiyon sebebi gestasyonel hipertansiyondur. Gestasyonel hipertansiyon tüm doğumların %5-10'unda görülmektedir. Sağlıklı nullipar kadınlarda sıklığı %6- 17 sağlıklı multipar kadınlarda ise %2-4'tür (5). Gestasyonel hipertansiyon, gebelik öncesi ve gebeliğin 20. haftasından önce tansiyon değerleri normal olduğu bilinen gebelerde, en az 6 saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve /veya diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması ve beraberinde proteinüri yokluğu olarak tanımlanmaktadır. Kan basıncı en geç postpartum 12. haftada normale döner. Kesin tanı postpartum konulabilir. Gestasyonel hipertansiyonda preeklampsinin başağrısı, trombositopeni, epigastrik hassasiyet gibi bulguları görülebilir. Bu bulguların eşlik ettiği hastalarda preeklampsisi gelişme riski daha yüksektir (6).

B-Kronik Hipertansiyon

Kronik hipertansiyon tanısı koyabilmek için;

- Gebelikten önce de kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması
- 20. gebelik haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde ölçülmesi (gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda)
- Postpartum 12. hafta sonrasında da kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde devam etmesi gerekmektedir (6).

Etyolojisi multifaktöriyel olmasına karşın hastaların büyük bir kısmında hipertansiyonun sebebi bilinmemektedir. Kronik hipertansiyon genellikle 30 yaş üstü, , obez, multigravid diğer organ patolojileri olan hastalarda sıktır. Hipertansiyonda güçlü bir aile hikayesi mevcuttur. Hasta gebe olsun veya olmasın kronik hipertansiyon kalpte ventriküler hipertrofi ve buna bağlı kardiovasküler yetersizlik, serebrovasküler olay ve böbrek hasarına neden olup önemli bir morbidite nedenidir. Gebelikte kronik hipertansiyonu olan kadınlarda süperempoze preeklampsisi, dekolman plasenta, fetal gelişme geriliği ve prematürite riski artmıştır (6).

C-Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsisi

Kronik hipertansiyon tanısı konmuş bir gebede 20. gebelik haftasından sonra kan basıncının yükselmesi ve buna proteinüri eklenmesidir. Kronik hipertansif bir gebede preeklampsisi gelişmesi, gebe için önemli bir tehlikedir. Kronik hipertansiyonun hafif şeklinde preeklampsisi oranı %5. 2 – 18. 8 arasında iken şiddetli seklinde bu oran %54–100 olarak değişmektedir. Bu hastalarda kullanılan antihipertansif tedavi preeklampsisi gelişmesini engellemede yetersiz kalabilmektedir (7).

Kronik hipertansiyonu olan gebeler tipik olarak 24. gebelik haftasından sonra daha da kötüleşir ve kronik hipertansiyon olmadan preeklampsi gelişen gebelere göre daha ağır seyreder (6). 20. gebelik haftasından önce hipertansiyon ve proteinürisi olan gebe kadında, 20. gebelik haftasından sonra kan basıncında ani artış (sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg) olması ve epigastrik ağrı, baş ağrısı, görme bozukluğu gibi semptomlar ve/veya trombositopeni, karaciğer enzimlerinde yükselme gibi laboratuvar bulguları eşlik etmesi, süperempoze preeklampsiyi akla getirmelidir (8).

D-Preeklampsi.

Preeklampsi, 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyona eşlik eden proteinüri ve/veya ödemdir. Genel popülasyonda ortalama insidans %6- 7 olarak kabul edilmektedir. Geçirilmiş preeklampsi öyküsü olanlarda insidans %18'dir. İkiz gebelerde tek gebeliği olanlara oranla preeklampsinin şiddeti de artmaktadır.

Gelişmekte olan ülkelerde preeklampsi ve eklampsi, gebelikte anne ölümlerinin %30' undan sorumlu tutulmaktadır. Preeklampsi; gestasyonel trofoblastik hastalıklar, çoğul gebelik ve hidrops fetalis gibi durumlarda 20. gebelik haftasından önce de görülebilir. (9,10) Kan basıncı yüksekliği, preeklampsi tanısı için en önemli parametredir. Hipertansiyon, preeklampsinin genellikle en erken ve en sık görülen klinik bulgusudur. Hipertansiyon tanısı, gebeliğin başlangıcında kan basıncı normal olan bir hastada 20. gebelik haftasından sonra, en az 6 saat aralıklarla (7 günü geçmemeli), en az iki kez yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzerinde ve diastolik kan basıncının 90 mmHg veya üzerinde olmasıyla konulur. Kan basıncı ölçümü öncesi hasta en az 10 dakika dinlendirilmeli ve son 30 dakika içinde kafein almamış ve sigara içmemiş olmalıdır (11). Proteinüri ise 300mg/24 saat olarak tarif edilir. 24 saat idrar toplama imkanı yoksa proteinüri en az 6 saat arayla yapılan iki ölçümde idrarda 30mg/dl protein (en az +1, dipstik ile) olarak tanımlanmaktadır (12). Yapılan bir çalışmada, stik testindeki proteinin 24 saatlik idrardaki protein oranı ile zayıf korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu nedenle, 24 saatlik idrarda protein ölçümü, proteinüri kesin tanısı için gerekli görülmektedir. Şiddetli proteinüri, 24 saatlik idrarda en az 5gr/24h protein varlığı olarak tanımlanmıştır. idrar dipstik testi şiddetli proteinüri tanısında kullanılmamalıdır (13). Proteinüri yokluğunda preeklampsi tanısı, gestasyonel hipertansiyona; baş ağrısı, görme bulanıklığı, bulantı ve kusmaya eşlik eden sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı, intrauterin gelişme geriliği, trombositopeni ve karaciğer enzim yüksekliği gibi bulguların eşlik etmesiyle konulabilmektedir.

Ödem, serum kolloid onkotik basıncının düşmesi ve kapiller permeabilitenin artmasıyla oluşur. Ödem, birçok normal gebe kadında görüldüğü için günümüzde tanısal kriter olmaktan

çıkmiştir. Preeklampsinin ödemi patolojiktir ve elleri, yüzü, tüm vücudu içerir. Özellikle sabahları görülür ancak preeklampside ödem bulunmayabilir. Karaciğerde iskemi sonucu infarkt hatta subkapsüler kanama oluşarak şiddetli ağrıya yol açabilir ve nadir de olsa karaciğer rüptürü izlenebilir. Renal tutulum ağır olduğu zaman, renal damar vazospazmı ve glomerüler filtrasyondaki azalmaya bağlı olarak plazma kreatinin seviyesi artar. Preeklampitik hastalarda glomerüler lezyonlara bağlı geç dönemde proteinüri ortaya çıkar. Hipertansiyonun proteinüri ile birlikteliğinin perinatal mortalite ve morbidite riskini artırdığı gösterilmiştir. Preeklampside retinal arter vazospazmı ve retina dekolmanına bağlı olarak görme bozukluğu izlenebilir. Mikroanjiopatik hemoliz nedeniyle trombositopeni ortaya çıkmaktadır (6). Ayrıca Mikroanjiopatik hemoliz nedeniyle hemoglobinemi, hemoglobinüri ve hiperbilirubinemi oluşması hastalığın ağırlığını gösterir. Preeklampitik hastalarda eklampsi gelişiminin nedeni olarak serebral vazospazm düşünülmektedir (1).

Preeklampsi ağır ve hafif olarak ikiye ayrılmaktadır.

ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), aşağıdaki kriterlerden bir veya birden fazlasının bulunuşunu şiddetli preeklampsi olarak tanımlamıştır (12).

- Yatak istirahati esnasında, en az 6 saat ara ile yapılan kan basıncı ölçümlerinde sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg ve diastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg ölçülmesi
- 24 saatlik idrar örneğinde 5 gr veya daha fazla veya en az 4 saat aralıklarla rastgele toplanmış 2 idrar örneğinde 3+ veya daha fazla proteinüri
- Oligüri (<500 ml/24 saat)
- Serebral ve görsel rahatsızlık
- Epigastrik ağrı, bulantı ve kusma
- Pulmoner ödem veya siyanoz
- Karaciğer fonksiyonlarında bozulma
- Trombositopeni
- İntrauterin gelişme geriliği (IUGR)

Preeklampsinin klinik olarak ağır ve hafif olarak ayrımının yapılması önemlidir. Bu ayırım kriterleri tabloda gösterilmiştir.

Tablo 2. Ağır ve hafif preeklampsinin ayırım kriterleri

Anormal bulgu	Hafif	Ağır
Diastolik kan basıncı	< 100 mm Hg	110 mm Hg ve üzeri
Proteinüri	Eser-1+ arası	Sebat eden 2+ ve üzeri
Baş ağrısı	Yok	Var
Görme bozukluğu	Yok	Var
Üst karın ağrısı	Yok	Var
Oligüri	Yok	Var
Konvülsiyon	Yok	Var (eklampsisi)
Cre	Normal	Artmış
Trombositopeni	Yok	Var
Karaciğer enzim artışı	Minimal	Belirgin
IUGR	Yok	Var
Pulmoner ödem	Yok	Var

Ağır preeklampsilerin %4-12'sinde görülen HELLP (hemolysis, elevated liver, low platelet) sendromu, mikroanjiopatik hemolitik anemi, karaciğer enzimlerinde artış ve trombositopeni ile karakterize multisistemik bir hastalıktır (14,15). Beyin ve böbrekler başta olmak üzere pek çok organ tutulumu olabilir bu duruma yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu (DİK) eşlik edebilir (16). Olguların yalnızca %50'inde şiddetli hipertansiyon vardır. %15'inde ise hipertansiyon ve proteinüri görülmez (17). HELLP sendromu gelişen hastalarda intrauterin ölüm oranı %19.3, yenidoğan dönemindeki ölüm oranı %17.4, IUGR oranı %31.6 olarak bildirilmiştir (18).

E-Eklampsisi

Preeklampsisi tedavi edilmezse komplike olarak eklampsisiye dönüşebilmektedir. Eklampsisi, preeklampsisi tablosuna başka bir nedene bağlanamayan konvülsiyonların eklenmesidir (19). Bu konvülsiyonlar grand-mall'dır. Doğumdan önce, sonra veya doğum sırasında ortaya çıkabilirler. Postpartum konvülsiyonların %50'si doğumdan sonraki ilk 48 saatte ortaya çıkar. Ancak postpartum 6. haftaya kadar görülebilmektedir (20). Konvülsiyonlar ve mental durum değişikliklerinin en önemli nedeni hipertansif ensefalopatidir. Eklampsisi, preeklampsi hastalarının %1'inde ve tüm doğumların %0.1-0.5'inde görülür (17, 21). Eklampsinin major komplikasyonları; %10 dekolman plasenta, %7

nörolojik defekt, %7 aspirasyon pnömonisi, %5 pulmoner ödem, %4 kardiovasküler arrest, %4 akut böbrek yetmezliği, %1 maternal ölüm olarak tespit edilmiştir (6).

Tablo 3. Preeklampsia Risk Faktörleri

1	Nulliparite
2	Yaş (<18 veya >40)
3	Önceki gebeliğinde preeklampsia öyküsü
4	Kronik hipertansiyon
5	Kronik renal hastalık
6	Antifosfolipid antikor sendromu veya kalıtsal trombofili
7	Vasküler veya kollajen doku hastalığı
8	Diabetes mellitus (pregestasyonel ve gestasyonel)
9	Çoğul gebelik
10	Yüksek vücut kitle indeksi
11	Daha önceki eşi preeklampsia geçirmiş olan erkek eş
12	Ailede gebelikle ilişkili hipertansiyon öyküsü
13	Hidrops fetalis
14	Nedeni açıklanamayan fetal gelişme geriliği

PREEKLAMPSİ PATOFİZYOLOJİSİ

Preeklampsia, vazospazm ve endotelyal disfonksiyona sekonder azalmış organ perfüzyonu ile karakterize gebeliğe özgü bir hastalıktır. Preeklampsia patofizyolojisi maternal ve fetal-plasental faktörleri kapsamaktadır. Gebeligin erken dönemlerinde plasental vaskülarizasyon gelişimindeki anormallikler, plasental hipoksiye neden olmaktadır. Plasental hipoksi sonucu maternal sirkülasyona salınan bir kısım faktörlerin, maternal endotelyal disfonksiyona neden olarak, hipertansiyon ve hastalığın diğer manifestasyonlarının gelişimine yol açtığı ileri sürülmektedir (22).

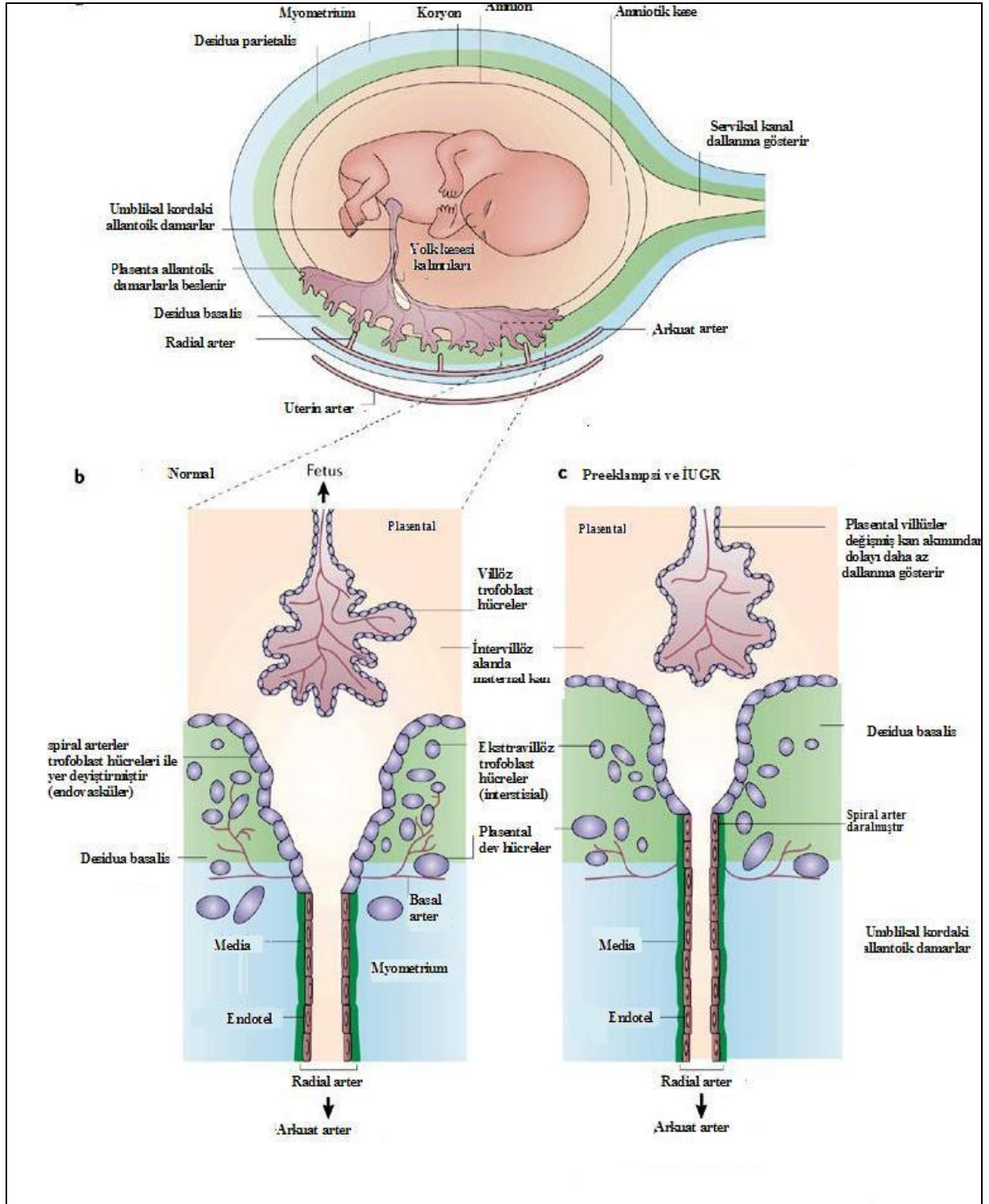
Buna karşın Preeklampsia etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır, birçok teori mevcuttur. Etiyolojisi ve patogenezi ile ilişkili teoriler şunlardır:

I. PLASENTANIN ANORMAL GELİŞİMİ

Plasentanın Preeklampsisi gelişimindeki rolü, preeklampitik kadınlarda uteroplazental kan akımının azaldığı ve uterusda vasküler direncin arttığı gösterilmiştir. Farklı gebelik haftalarındaki normal ve preeklampitik gebelerin plasentaları, incelenmiş, Siddetli preeklampitik gebelerin plasentalarında klasik olarak multipl infarktlar, arter ve arteriollerde sklerotik daralma, fibrin depolanması ve tromboz saptanmıştır. Plasental iskeminin, hipertansiyon, proteinüri ve değişik oranlarda glomerüler endotelyozise yol açtığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, uteroplazental iskemi preeklampside önemli bir tetik çekici faktör olarak kabul edilirken, bu iskemiye hem plasental hem de maternal düzeyde yanıt değişken olabilmektedir (23,24). Normal gebelerde plasenta gelişiminde, sitotrofoblastik hücreler desidua ve myometriumun bir kısmına göç ederek, uterin arterin terminal dalı olan spiral arteriollerin endotelini ve tunika mediasını invaze ederler. İnvazyon sonucunda, spiral arteriollerin damar duvarında muskuler ve elastik komponent kaybı gelişerek, uteroplazental yatak düşük rezistanslı, düşük basınçlı ve yüksek akımlı hale gelir (24,25). Sonuç olarak; bu transformasyon, plasental kan akımını arttırarak fetusun yeterli oranda gelişmesine olanak sağlar. Preeklampitik gebelerde, normal gebelerle karşılaştırıldığında spiral arteriollere defektif trofoblastik invazyondan dolayı, küçük kapasiteli spiral arteriollerin muskuloelastik duvarları fibrinoid materyalle yer değiştirip, büyük kapasiteli damarlara dönüşemez ve küçük kapasiteli, yüksek dirençli, düşük kan akımlı damarlar olarak kalırlar. Tüm bunlar plasental hipoperfüzyonla sonuçlanır(26). Defektif trofoblastik invazyondan, trofoblastik farklılaşmadaki anormallik sorumlu tutulmaktadır. Preeklampitik kadınlardan elde edilen trofoblastlarda, endotele özgü adezyon molekülü ekspresyonu veya psödoaskülerizasyon gösterilememiştir (24).

Preeklampsili kadınlarda hem plasental hem de plasentanın olmadığı yatakta, yoğun endotelyal şişmeden komplet erozyona ve fibrin depolanmasına kadar giden ultrastrüktürel hasar saptanırken, normotansif kadınlarda herhangi bir patolojik değişiklik gözlenmemiştir.(27)

Spiral arterlerde normalde gebelikte olması gereken değişiklikler olmadığından fetüs erken gebelik döneminde daha az intervillöz kan akımına maruz kalır, bu da intrauterin gelişme geriliği veya düşük doğum ağırlığına neden olur.



Şekil 1. Trofoblast hücre invazyonu yetersiz olduğunda spiral arterlerin eksik transformasyonu oluşur. Kan akımının bozulması plasental villus dallanmasını bozar buda fetusun gelişimini bozar.

a. Vasküler ve Çevresel Faktörler

Hipertansiyon, diabetes mellitus, sistemik lupus eritematozis, trombofili gibi vasküler yetmezliğin olduğu tıbbi hastalıklar, preeklampsi gelişimi için risk faktörleridir. Hipoperfüzyon, anormal plasental gelişiminin hem sebep hem de sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Anormal plasenta gelişimi sonucu oluşan plasental hipoperfüzyon ve oksidatif stres, gebelik ilerledikçe daha etkili olmaktadır. Geç plasental değişiklikler, iskemi ile ilişkili olarak ateroskleroz (arterioller duvarında lipit yüklü hücreler), fibrinoid nekroz, tromboz, arteriollerde sklerotik daralma ve plasental infarktüsü içermektedir. İskemik plasentadan salınan antiangiogenik faktörler ve anjiyotensin 2 tip-1 reseptör otoantikor, TNF, IL-6, IL-8 gibi sitokinler maternal kan dolaşımına geçerek, maternal endotelial hücre fonksiyonlarını değiştirir ve preeklampsinin karakteristik semptom ve bulgularının oluşumuna yol açar (28). Proteinden fakir beslenme ve demir, kalsiyum, tiamin eksikliğinin preeklampsi insidansını arttırdığı iddia edilmektedir, ancak bu görüşler destek görmemiştir (29).

b. İmmünolojik Faktörler

Preeklampsi gelişmesinde pek çok immünolojik olayın rol oynadığı düşünülmektedir. Peter ve ark. (30) sperm maruziyetinin mukozal alloimmünizasyona neden olduğunu ortaya koymuşlardır. Uzamış sperm maruziyetinin mukozal tolerans için gerekli olduğu düşünülmektedir. Konsepsiyon öncesi seksüel ilişki uzunluğu preeklampsi riski ile ters ilişkili bulunmuş ve paternal sperm antijenlerine uzamış maruziyetin koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür (31). Primigravidadlerde, multigravid olup son gebeliği yeni bir eşle olanlarda uzamış sperm maruziyetinin yokluğu nedeni ile preeklampsi riskinin arttığı görüşünü kısmen izah edebilmektedir. Aynı kan grubundan evliliklerde, akraba evliliklerinden olan evliliklerde ve kan transfüzyonundan sonra oluşan evliliklerde daha az görülmesi immünolojik olayların rol oynadığını desteklemektedir.

Uterusta bulunan NK hücreleri, anjiyogenezis ve vasküler stabilite sağlayan bazı sitokinler salgılamaktadır. Bu sitokinlerin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), plasental büyüme faktörü ve anjiyopoetin 2 olduğu sanılmaktadır. NK hücrelerinin bu sitokinler yolu ile bazı insan lökosit antijenlerinin (HLA) subgrupları ile etkileşerek plasantasyonu, dolayısıyla da preeklampsiyi etkilediği savunulmaktadır. Plasantasyon direkt olmasa da, inflamatuvar sitokinleri arttırarak preeklampsiye eğilimi arttırmaktadır. Bu olayda belirleyici iki faktör sitokinlerin artış miktarı ve artan sitokinlere annenin verdiği immünolojik yanıt olmaktadır.

Preeklampsi gelişen primigravidadlarda gebeliklerinin ikinci yarısında T-helper düzeyleri, normotansif gebelere göre daha düşük tespit edilmiştir (20).

c. Renin-Anjiotensin Sistemi

Normal gebelikte, renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin tüm komponentleri artmıştır. Bu durum östrojenin anjiotensinojen sentezini direk uyarmasına bağlıdır. Normal gebelerde anjiotensinojen II (A-II)'nin pressör etkisine karşı direnç söz konusudur. Preeklampitik gebelerde ise plazma renin konsantrasyonu, plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeyleri düşük bulunmuştur. Anjiotensin II düzeyi ise gebe olmayan kadınlardaki kadardır. Preeklampside, A II düzeyleri normal gebelerdekinden daha düşük olmasına karşın; A-II, renin ve aldosterona karşı artmış vasküler cevap görülmektedir. Bu durum, preeklampitik hastalarda bradikinin-2 reseptör (B2) sayısının artışı ile ilişkili bulunmuştur. B2 reseptörlerinin up-regülasyonunun, anjiotensin-2 tip 1 reseptörleri (AT1) ile B2 reseptörlerinin heterodimerizasyonuna yol açtığı ve bu AT1-B2 heterodimerinin, anjiotensin 2'ye duyarlılığı arttırdığı in vitro olarak gösterilmiştir (32).

d. Genetik Faktörler

Preeklampsi vakalarının çoğu sporadik olmasına rağmen, preeklampsi ve eklampsinin ailevi eğilimi vardır. Gebe popülasyonda preeklampsi insidansı %5–7 olduğu halde preeklampsili kadınların, kız kardeşlerinde insidans %39, kızlarında %22'dir. Bazı genetik çalışmalar resesif bir gen defekti olduğunu göstermiştir. Killpatrick ve ark. çalışmalarında multifaktöriyel kalıtımın rolünü göstermiştir. Preeklampsinin gelişimine maternal katkı imprinte olan genlerle kısmen açıklanabilmektedir. Preeklampsili anneden doğan erkeklerin eşlerinde preeklampsi gelişme riski, annesinde preeklampsi öyküsü olmayan erkeklerin eşlerine göre yüksek bulunmuştur (33). Bir erkeğin eski eşinde preeklampsi öyküsü varsa, yeni eşinde preeklampsi gelişme riski, daha önceki eşi normotansif olan erkeğin eşine göre, daha yüksek olduğu görülmüştür (34). Bu veriler, defektif plasantasyon ve sonrasında preeklampsi gelişiminde fetal genlere hem maternal hem de paternal katılımın rol oynadığını göstermektedir.

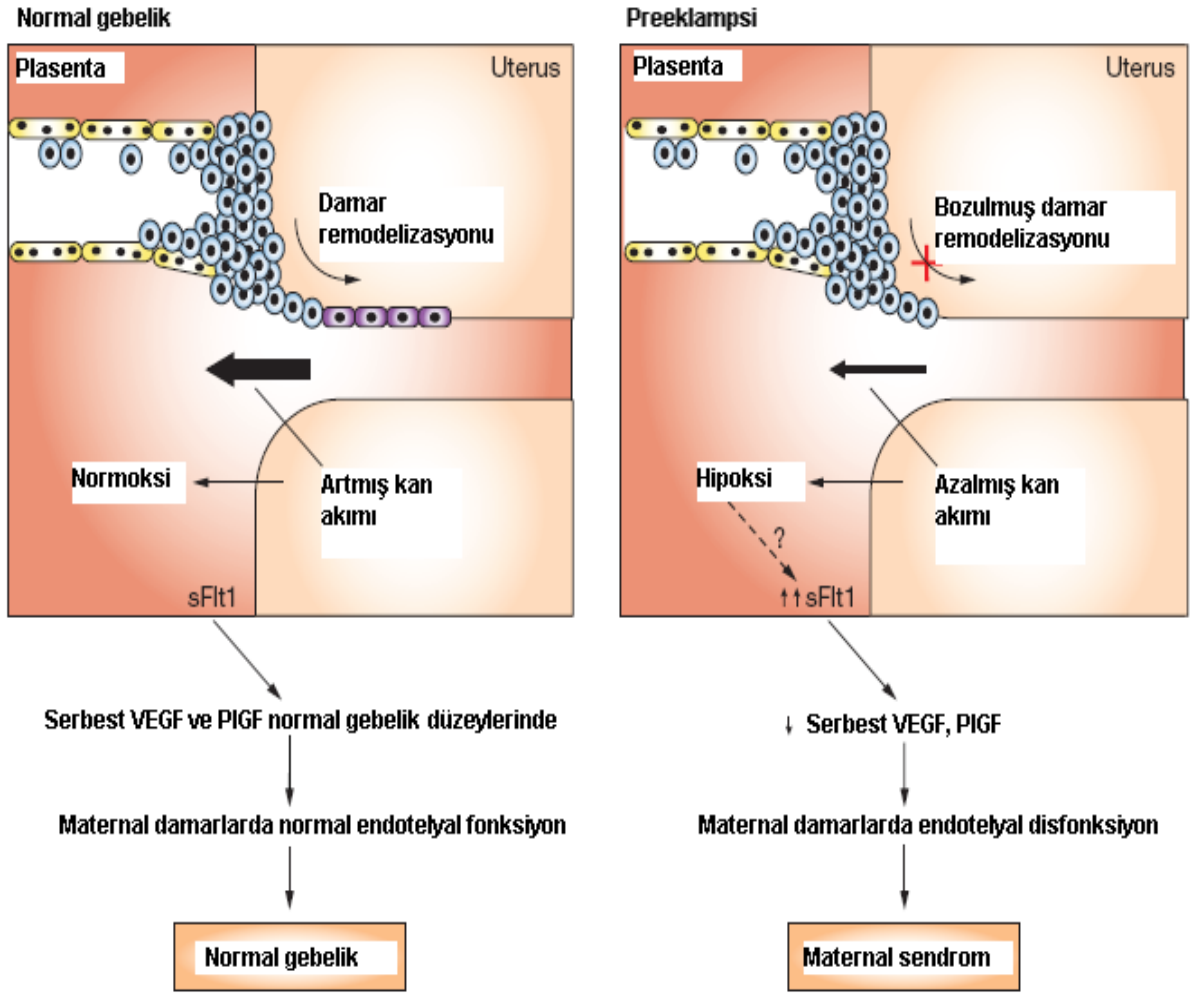
II. ENDOTELYAL DİSFONKSİYON

Endotelyal hücrelerin disfonksiyonu, preeklampside gözlenen birçok patofizyolojik değişikliğin sebebinin izah eder. Baş ağrısı, nöbet, görsel semptomlar, epigastrik ağrı ve intrauterin fetal büyüme geriliği, hedef organların vasküler yapısındaki endotelyal disfonksiyonun sekelleridir. Dolaşımdaki hücresel fibronektin, faktör 8 antijeni, trombomodulin ve von Willebrand faktör (vWf) konsantrasyonlarının artışı endotelyal disfonksiyonu destekleyici bulgulardır. Endotelyal kaynaklı vazodilatatörlerin (nitrik oksit,

prostosiklin) üretiminin azalması ve yine endotelyal kaynaklı vazokonstriktörlerin (endotelin, tromboksan) üretiminin artması, anjiotensin 2'ye artmış duyarlılık endotelyal disfonksiyonu destekleyen diğer laboratuvar kanıtlarıdır. Trofoblastların zayıf perfüzyonu, preeklampside endotelyal hücre hasarına yol açar ve hastalığı başlatan toksik serbest oksijen radikallerin salınımına sebep olmaktadır. Plasental hipoksi ve reoksijenizasyon, oksidatif stres aracılığıyla TNF-alfa gibi sitokinlerin plasental sentezini uyarır, maternal lipidlerin peroksidasyonuna ve maternal nötrofillerin aktivasyonuna yol açarak endotelyal disfonksiyona neden olur (35). İn vitro bir çalışmada, preeklampsili kadınlarda plasma endotelin-1'in (ET-1) yüksek konsantrasyonlarının plasentadaki oksidatif stres için tetikleyici faktör olarak rol oynadığı ileri sürülmüştür.

Yapılan çalışmalarda, hiperhomosisteineminin endotelyal disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Hiperhomosisteineminin endotelyal kaynaklı NO (nitrik oksit) aracılı vazodilatasyonda bozulmaya yol açtığı ileri sürülmektedir (36). Homosistein endoplazmik retikulum stresini uyarır, proinflamatuvar yanıtları stimüle eder, Ras gibi regülatuar proteinlerin metilasyonunu degistirir. Bu etkilerin her biri endotel hücre ölümü yollarının aktivasyonuna sebep olabilmektedir.

Normal plasenta gelişiminde, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve plasental büyüme faktörü (PIGF) gibi proanjiogenik faktörler ve soluble fms-like tirozin kinaz 1 (sFlt-1) gibi antianjiogenik faktörler arasındaki denge önemli rol oynamaktadır. Artmış antianjiogenik faktörler bu dengeyi bozarak preeklampsinin karakteristik özelliği olan endotelyal disfonksiyona neden olmaktadır. Normotansif kontrollerle karşılaştırıldığında, preeklampitik kadınlarda sFlt-1 düzeyleri artmış, serbest VEGF ve PIGF düzeyleri azalmıştır (37). Bununla birlikte, plasentadan sFlt-1 üretiminin artışını tetikleyici faktör bilinmemektedir. Plasental iskeminin tetikleyici faktör olması kuvvetle muhtemeldir. Soluble endoglin (sEng), sFlt-1 ile sinerjik etkide bulunup, preeklampside jeneralize endotelyal disfonksiyonun patogenezinde rol oynadığı düşünülen bir faktördür. Soluble Eng'in, preeklampsinin klinik bulgularından 2- 3 ay önce preeklampitik kadınların serumlarında yükseldiği, hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterdiği ve doğum sonrası düştüğü tespit edilmiştir. İn vivo çalışmalarda, sEng'in, vasküler permeabiliteyi arttırdığı ve hipertansiyonu indüklediği gösterilmiştir.



Şekil 2. Preeklampsi patofizyolojisinde VEGF ve PlGF'nin rolü (38).

PREEKLAMPSİNİN KOMPLİKASYONLARI

Preeklampsi maternal ve fetal komplikasyonlara neden olmaktadır (39).

1- Fetal komplikasyonlar

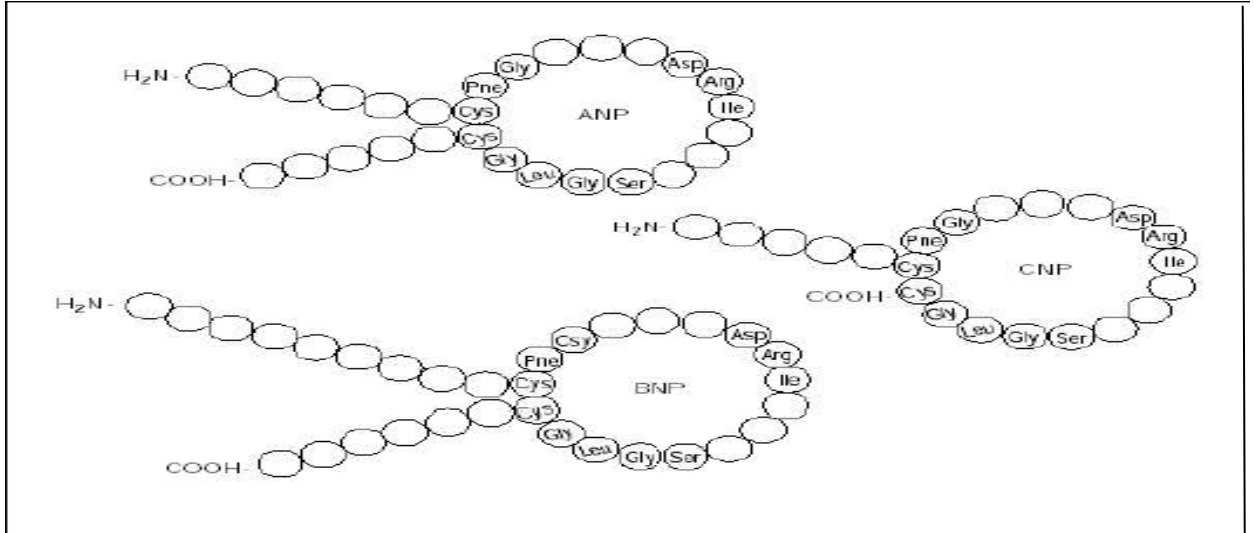
- Fetal gelişme geriliği
- Perinatal ölüm(dekolman plasentaya bağlı)
- Prematüre doğum
- Oligohidroamnios
- Fetal asfiksi

2- Maternal komplikasyonlar

- Konvülsiyonlar
- Akut böbrek yetmezliği
- Kalp yetmezliği
- Pulmoner ödem
- İntrakraniyel kanama
- Serebral ödem
- Körlük
- Karaciğer subkapsüler hematomu ve rüptürü
- Akut karaciğer yetmezliği
- Abruptio plasenta-DIC
- HELLP sendromu

NT-ProBNP’NİN KLİNİK ÖNEMİ

1980’li yıllarda domuz beyninden izole edilen “Brain Natriuretik Peptid”(BNP), natriuretik peptid ailesinin bir uyesidir. BNP 108 aminoasitlik bir prohormon olarak sentezlenir (pro BNP) ve daha sonra 32 aminoasitlik BNP ve N-terminal BNP (NT- pro BNP)’ye parçalanır. Plazma BNP’nin temel kaynağı ventrikullerdir, bu nedenle BNP’nin ventrikul hastalıklarında duyarlılığı daha fazladır (40). Natriuretik peptid ailesinin diğer uyesi olan Atrial Natriuretik Peptid (ANP)’nin tersine “Brain natriuretik peptid” in çok azı depo granullerinde bulunur, sentezi genomik kontrol ile olur. Sentez için en önemli uyarıcı basınç ve volem yükünün oluşturduğu miyosit gerilimidir (41). Kalp hızı artışı, glukokortikoidler, tiroid hormonları, endotelin-I ve anjiyotensin-II de BNP sentezini uyarabilmektedir. Brain natriuretik peptid plazma yarılanma ömrü yaklaşık 18-22 dakikadır. Brain natriuretik peptid, reseptör aracılığı ile hücre zarından granüller halinde alınıp sitoplazmada parçalanarak (endositoz) veya böbrek ve damar endotelinde bulunan çinko içeren endopeptidazlarla yıkılarak plazmadan temizlenir (42). Brain natriuretik peptid etkilerini natriuretik peptid reseptör-A’ya bağlanıp siklik GMP’yi artırarak gösterir. Myokard tarafından ANP,BNP ve CNP olmak üzere üç çeşit natriuretik peptid salgılanmaktadır.ANP’nin yarı ömrü ve preload ve afterloada etkileri BNP’den daha azdır.CNP’nin ise kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisi minimaldir (43,44). Her üç natriuretik peptidin yapısı şekil 1’de gösterilmiştir.

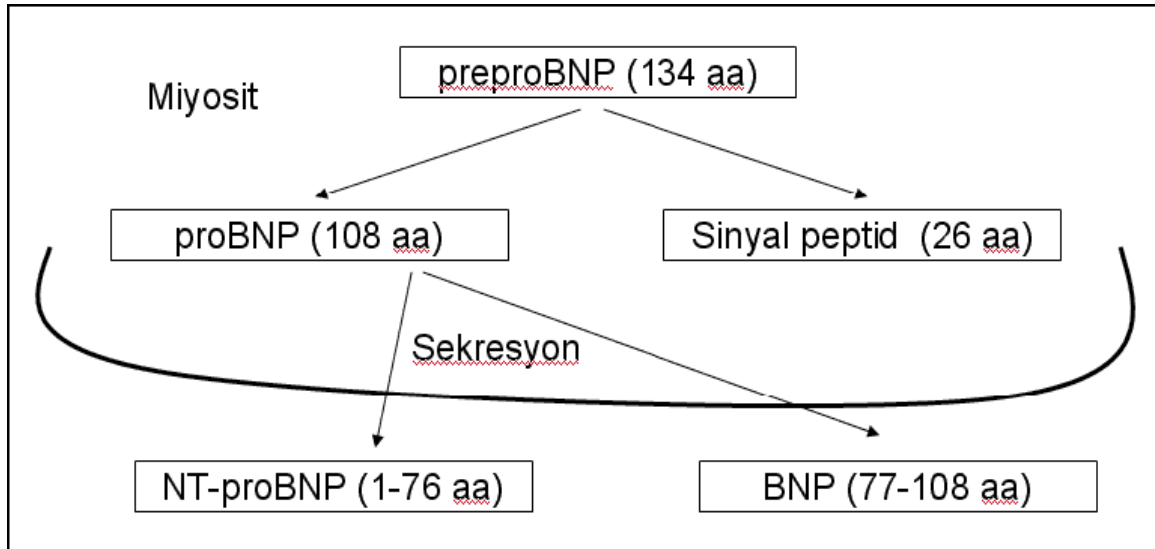


Şekil 3: ANP= Atrial natriüretik peptid, BNP= Brain natriüretik peptid, CNP= C tipi natriüretik peptid.

Natriüretik peptidlerin tümü iki sistein aminoasidi arasında disülfid bağı bulunan 17aminoasit içeren halka yapısı içermektedir. Amino ve karboksi terminal uçlarındaki

polipeptid yapısındaki aminoasit sayısı farklılık göstermektedir. ANP 28 aminoasit, BNP 32 aminoasit, CNP 53 aminoasit, DNP 38 aminoasit içermektedir (45).

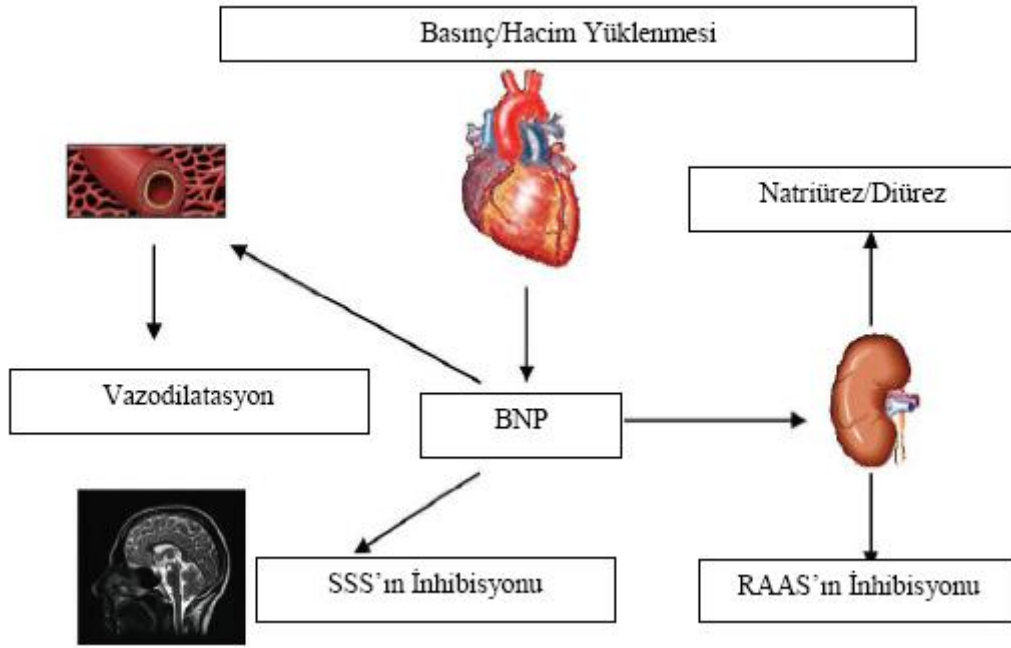
İnsan BNP'si kalpte 108 aminoasit içeren öncü BNP "pro-BNP" şeklinde patlamalar-
ani salınımlar şeklinde üretilir. Daha ileri işlemler ile biyolojik olarak aktif, olgun 32-
aminoasitten oluşan BNP molekülü salınır. Bu fragman pro-BNP'nin öncüsünün C terminal
zincirine tekabül ederken, geriye kalan 76 aminoasitten oluşan fragman NT-proBNP'dir.
Biyolojik olarak aktif BNP, intak 108 aminoasit içeren pro-BNP ve proBNP'nin geri kalan
kısmı NT-proBNP'nin üçü birden plazmada bulunurlar ve immunoassay testleri ile
ölçülebilirler (Şekil 4).



Şekil 4:Brain natriüretik peptidin (BNP) kalp kası hücresinden sekresyonu. aa=aminoasit, NTproBNP= N-terminal proBNP (46).

Natriüretik peptidler vasküler tonüsü azaltıp, venöz kapasite artışına ve renin-
anjiyotensin–aldosteron sistemi (RAAS), endotelin, sitokin ve vazopressin gibi birçok
hormon sisteminin aktivitesinin inhibisyonuna neden olurlar. ANP ve BNP'nin özelliği
refleks taşikardi oluşturmada kardiyak ön yükü azaltmalarıdır. Bu azalma olasılıkla vagal
afferentlerin stimülasyonu, santral sinir sisteminden sempatik dışı akımın inhibisyonu ve
otonomik sinir uçlarından katekolamin salınımının azalması nedeniyledir. Vasküler özellikleri
nedeniyle natriüretik peptitler renal hemodinami ve fonksiyonlar üzerine direkt etkiye
sahiptirler. Toplayıcı kanalda sodyum geri emilimini azaltarak sodyum atılımını artırırlar.

Afferent renal arteriollerde vazodilatasyon, efferent arteriollerde vazokonstriksiyon sonucu glomerüler kapillerde basınç artışı ve buna bağlı glomerüler filtrasyonda artışa neden olurlar. Bu özellikleri ile arteriyel ve venöz yatakta vazodilatasyon dengesi aynı zamanda natriürez ve diürez sağlar. BNP'nin aktif formu kapiller yataktan interstisyuma sıvı geçişi sonucunda intravasküler volüm azalması ve hipotansiyona yol açar. Natriüretik peptidlerin koroner arterlerde direkt vazodilatasyon etkisi gösterilmiştir. Ayrıca kalp ve diğer organ sistemlerinde antimitojenik etki, hücre büyümesinin modülasyonunda potansiyel rol oynadığı gösterilmiştir (45,47,48.).



Şekil 5: BNP' nin fizyolojik etkileri

Tablo 4. Natriüretik Peptitlerin arttığı ve azaldığı durumlar

Artmış natriüretik peptid nedenleri	Natriüretik peptidlerin beklenenden az olduğu durumlar
Sol ventrikül hipertrofisi	Obesite
Sol ventrikül disfonksiyonu	Ani pulmoner ödem
Kalp kapak hastalıkları	Mitral stenoz, mitral regürjitasyon
Kalp yetmezliği	Kardiyak tamponad
İleri yaş	Perikardiyal sıkışma
Akut koroner sendrom	
Akciğer hastalıkları	
Pulmoner emboli	
Yüksek outputlu durumlar (sepsis, siroz, hipertiroidizm)	
Atriyal fibrilasyon	

Kale ve ark (49). preeklampitik ve normotansif gebeliklerde proBNP düzeyini karşılaştırmışlar ve preklampitik gebelerde yüksek proBNP düzeyi saptamışlar ve ayrıca bunun sol ventrikül diastolik fonksiyonu ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir.

Jamie ve ark (50) hem normal gebelik süresince proBNP düzeyini takip etmiş hemde bunu preeklampitik gebelerle karşılaştırmışlar ve normal gebelik süresince proBNP düzeyi anlamlı değişim saptanmamış ancak preeklampitik gebelerde proBNP düzeyini arttığını saptamışlardır. Bunu preklampside muhtemel ventriküler stress veya subklinik kardiyak disfonksiyonla ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir.

Tihtonen ve ark.(51) preklampitik, normotansif ve kronik hipertansif 3.trimester gebelerde proBNP düzeyi değerlendirilmiş ve preklampitik gebelerde diğer gruplara oranla yüksek saptanmıştır.Yapılan bir çalışmada BNP düzeyi multigravid hastalarda primigravid hastalara göre daha yüksek düzeyler saptanmıştır (52).

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'ne Eylül 2009 ile Aralık 2009 tarihleri arasında başvuran, 30-40 hafta arası 51 preeklampitik gebe ile herhangi bir medikal problemi olmayan 30-40 hafta arası 38 normal gebe dahil edildi. Preeklampitik hasta seçimi ve sınıflandırılması ACOG kriterlerine göre yapıldı. Buna göre preeklampsisi tanısı; gebelikten önce normotansif olan 20. gestasyonel haftadan büyük olan gebelerde en az 6 saat ara ile yapılan 2 ölçümde, kan basıncının 140/90 mmHg ve idrarda 300mg/L protein (en az +1, dipstik ile) olması ile konuldu. diabetes mellitus, çoğul gebelik, kronik hipertansiyon, erken membran rüptürü, polihidramnios ve renal hastalık gibi gebelik öncesi herhangi medikal problemi olanlar çalışmaya dâhil edilmedi.

Kontrol grubuna mevcut gebeliklerini komplike eden herhangi bir sistemik hastalığı bulunan kronik hipertansiyon, otoimmün hastalıklar ya da diyabet gibi maternal vasküler hastalığa yol açabilecek patolojileri olanlar, sigara içen anneler dahil edilmedi.

Her iki grupta hastalardan NT-proBNP, hemoglobin, hematokrit, trombosit, AST, ALT, LDH, , üre, kreatinin, ,total protein,albumin , ürogramda proteinüri bakıldı, tansiyon takibi yapıldı. Her iki grupta hastaların anamnezleri ,muayneleri ve laboratuvar bilgileri, hasta takip formlarına kaydedildi. .

Hemogram Cell –dyn 3700 cihazında çalışıldı. Biyokimya tetkikleri ARCHİTECT C 800 cihazında çalışıldı. . Proteinüri spot idrar örneklerinde Combur 10 Test S stripleri kullanılarak Roche Urisys1800 cihazında ölçüldü

NT-proBnp Roche firmasına ait E170 MODULAR ANALYTICS SYSTEM cihazı ile the electrochemiluminescence immunoassay “ECLIA” yöntemiyle yine Roche firmasına ait proBNP II kiti kullanılarak ölçüldü

Elde edilen veriler SPSS 15.0 For Windows (SPSS Inc.,Chicago,ıl,usa)paket programı ile yapıldı Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama ve SD değerleri ile gösterildi iki grupta ölçülen değişkenlerin ortalama değerleri bağımsız iki grup ortalamalarını karşılaştıran Student's t testi ile karşılaştırıldı. Kesikli değişkenlerin (gravide, delivery) iki gruptaki sonuçları çapraz tablolar halinde hazırlanarak Khi kare testi ile analiz edildi Hipotezler çift yönlü olup $p<0.05$ için sonuçlar anlamlı kabul edildi

BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı'nda takip edilen ve preeklampsisi tanısı alan 51 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak da herhangi bir kronik hastalığı olmayan 38 hasta seçilmiştir. Hastaların tanı sırasındaki yaşları 16-45 arasında olup ortalama yaşı 28.48 ± 6.62 yıl olarak bulunmuştur. Hastaların yaşlara göre dağılımı incelendiğinde 21-30 yaş arası grup 45 hasta ile (%50.57) ile birinci sırada yer almaktadır (Tablo 5).

Tablo.5 Yaşlarına göre hasta dağılımı.

Yaş(yıl)	Hasta Sayısı (n)	%
≤ 20	11	12.35
21-30	45	50.57
31-40	29	32.59
41-50	4	4.49
Toplam	89	100

. Hastaların gravidelerine göre dağılımı tablo 6'da gösterilmiştir bu tabloda hastalar gebelik sayısı olarak 1-5 ve 6 üzeri olarak 2 grupta değerlendirilmiş

Tablo.6 gravidelerine göre hastaların dağılımı

Gravide	1-5	≥ 6
Preeklampsisi(n:51)	40	11
Kontrol(n:38)	28	10
Toplam	68	21

Khi-Kare testi kullanılmıştır ($p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir). (Khi-Kare=0.073 $p=0.788$)

2 grup arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi

Hastaların pariteleri değerlendirildiğinde hiç doğum yapmamış 34 hasta (%38.20), 1-3 arası doğum yapmış 34 hasta (%38.20), 4 ve 6 arasında doğum yapmış 12 hasta (%13.48) ve 7 ve üzerinde doğum yapmış 9 (10.12) hasta saptanmıştır (Tablo7)

Tablo 7. Paritelerine göre hastaların dağılımı

Parite		%
0	34	38.20
1-3	34	38.20
4-6	12	13.48
≥7	9	10.12
Toplam	89	100

Hastaların kan basınçları kliniğe ilk başvuru anında (sistolik 1 ve diyastolik 1) ve altı saat sonra (sistolik 2 ve diyastolik 2) ölçüldü. Gruplar arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı fark saptanmıştır. (Tablo 8).

Tablo.8 Hastaların tanı anındaki kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

Kan basıncı	Preeklampsi (n=51)	Kontrol grubu (n=38)	P
SKB 1 (mm/Hg)	146.27±14.27	118.42±13.25	<.001
DKB 1 (mm/Hg)	92.94±8.55	73.15±10.09	<.001
SKB 2 (mm/Hg)	149.60±16.24	119.47±15.93	<.001
DKB 2(mm/Hg)	93.33±10.51	72.23±10.69	<.001

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

Hastaların ortalama hematokrit düzeyleri 35.08 ±3.57 U/ml, platelet düzeyleri 274.80±94.46, LogALT düzeyleri 2±9.13, logAST düzeyleri 18.343±3.23, logLDH düzeyleri 174.15±32.22, üre düzeyleri 21.81±16.21, kreatinin düzeyleri 0.69±0.15, total protein düzeyleri 6.52±0.82, albumin düzeyleri 2.62±0.45 ve log NT-proBNP düzeyleri 2.00±0.58 idi (Tablo 9)

Tablo .9Hastaların laboratuvar değerleri

	Ortalama (SD)	Aralık
Hematokrit (%)	35.05 ±3.57	24-44
Platelet (K/UL))	274.80 ±94.46	98-661
Log ALT (U/L)	1.17±0.34	0.78-2.87
Log AST (U/L)	1.30±0.34	0-3.17
Log LDH (U/L)	2.45±0.19	1.62-3.12
Üre (mg/dl)	21.88±16.12	8-141
Kreatinin(mg/dl)	0.69±0.15	0.2-1.31
Total protein (g/dl)	6.52±0.82	3.7-9
Albumin(g/dl)	2.62±0.45	1.1-3.84
Log NT-proBNP(pmol/ml)	2.00±0.58	0.7-3.54

ALT: Alanin aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase, LDH: Lactic dehydrogenase

Hastaların kliniğe başvuru anında ortalama gestasyonel haftaları , ortalama doğum ağırlığı ve 1. dakika ve 5. dakika Apgar skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo .10. Hastaların kliniğe başvuru anındaki gestasyonel haftaları, ve yenidoğanların klinik özellikleri

	<i>Preeklampsi</i> (n= 51)	<i>Kontrol grubu</i> (n=38)	<i>P</i>	<i>T</i>
Gestasyonel hafta	34,33± 3,248	34,37 ±2,861	,958	,053
Doğum ağırlığı (gram)	2465,49± 831,498	2612,63±705,969	,381	,880
Apgar skoru 1	5,02± 1,581	5,05± 1,506	,921	,099
Apgar skoru 5	7,78± 1,083	7,63±1,460	,572	,567

Hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması yapıldığında, preeklampitik hastalar ile kontrol grubu arasında yaş, gravide, parite değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Gruplar arası demografik özelliklerin karşılaştırılması

	Preeklampsi (n= 51)	Kontrol grubu (n=38)	P	T
Yaş (yıl)	28.41±6.69	28.57±6.63	.907	1.17
Gravida	3.39±2.86	3.76±2.77	.542	
Parite	2.09±2.54	2.47±2.59	.497	,682

Preeklampsi ve kontrol grubu doğum şekli açısından karşılaştırıldığında 48 hastanın sezeryan ile 41 hastanın ise normal vajinal yol ile doğum yaptığı saptandı istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı

Tablo 12. hastaların doğum şeklinin karşılaştırılması

	Preeklampsi (n:51)	Kontrol (n:38)	toplam
Sezeryan	30	18	48
Normal doğum	21	20	41
Toplam	51	38	89

Khi-Kare testi kullanılmıştır ($p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir)

$p:0.391; \chi^2 0.735$

Hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında; hematokrit, platelet, ALT, AST ve total protein değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak LDH, üre, kreatinin, albumin ve NT-proBNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. Gruplar arası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	<i>Preeklampsi</i> (n=51)	<i>Kontrol grubu</i> (n=38)	<i>p</i>	<i>T</i>
Hematokrit (%)	35.41±3.73	34.56±3.34	.270	1.11
Platelet(K/UL)	274.47±102.96	275.26±83.04	.969	,039
ALT(U/L)	40,57± 112,394	13,16±11,947	.090	,025
AST(U/L)	57,51±207,598	18,18±0. 9,016	.247	,064
LDH(U/L)	365,04±201,386	243,21±71,044	.001	,003
Üre(mg/dl)	25.78±19.99	16.50±5.86	.007	,025
Kreatinin(mg/dl)	0.72±0.15	0.64±0.14	.009	,499
Total protein(g/dl)	6.49±0.89	6.56±0.72	.715	,146
Albumin(g/dl)	2.52±0.45	2.76±0.42	.015	,812
NTproBNP(pmol/ml)	386.34±576.801	73.03±75687	<.001	,000

ALT: Alanin aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase, LDH: Lactic dehydrogenase

TARTIŞMA

Gelişmekte olan ülkelerde maternal mortalite ve morbiditenin en sık nedenlerinden birinin hipertansif bozukluklar olduğu bildirilmektedir. Etiyolojisi halen bilinmemektedir. Preeklampsi 20.gebelik haftasından sonra yeni başlayan hipertansiyon ve proteinüri ile karakterizedir (11). Hipertansiyonun gebelikte görülmesi halinde, gelişen uteroplental yetmezlik nedeniyle fetal büyüme geriliği, preterm eylem, plasenta dekolmanı ve intrauterin fetal hipoksi gibi komplikasyonların bir sonucu olarak, fetus risk altındadır. Hipertansif gebeler myokardiyal iskemi, kalp yetmezliği, ilerleyici renal hasar, hipertansif ensefalopati ve hemoraji gibi serebrovasküler olaylar yönünden artmış risk altındadır. Yapılan birçok çalışmaya göre preeklampsi gelişen kadınlar hayatlarının ileriki dönemlerinde kardiyovasküler hastalık geliştirme açısından artmış risk altındadırlar. Bu durumun preeklampsideki ve koroner arter hastalığındaki risk faktörleri ve patofizyolojik anormalliklerin birbirine benzer olusundan kaynaklandığı düşünülmektedir (53, 54, 55). Preeklampitik gebelerde; erken doğum, IUGR, plasenta dekolmanı, ve fetal ölüm ihtimalinin arttığı pek çok araştırmacı tarafından öne sürülmüştür (56). İlk gebeliklerinde preeklampsi geçiren kadınların daha sonraki gebeliklerinde preeklampsi riski artmıştır ve sonraki gebeliklerde rekürrens riski %3.4 olarak bildirilmiştir. Preeklampsi genel olarak genç ve nullipar kadınların hastalığı olarak bilinir. Gerçekten preeklampitik kadınların 2/3 ü primigravid kadınlardır. Bununla birlikte bimodal yaş dağılımı gösterir ve ikinci piki 35 yaş üzeri ve multipar kadınlarda görülür (57).

B-tipi natriüretik peptid (BNP) 32 aminoasitli olup volüm ve basınç yüklenmesine bağlı olarak ventriküllerin gerilimi sonrası salgılanan bir nörohormondur (58, 59). Bu nörohormon preproBNP olarak salınır ve daha sonra ventriküler myositlerin gerilmesiyle enzimatik olarak parçalanarak N-terminalproBNP ve BNP ye ayrılır (58). BNP ve NT-proBNP'nin kan ölçümleri konjestif kalp yetmezliği (KKY) hastalarında teşhis amacıyla kullanılmaktadır (58, 59). BNP'nin akut koroner sendromda prognostik marker olarak kullanımında onaylanmıştır (60). Ayrıca ani kardiyak ölümlerin önceden tahmin edilebilmesinde BNP'nin güvenilir olduğu gösterilmiştir (59). Yani BNP hem diyagnostik hemde prognostik bir belirteçtir.

Çalışmamızda 51 preeklampitik hasta ile 38 normotansif gebe kadının demografik, klinik özellikleri ve serum NT-proBNP seviyeleri karşılaştırılmıştır. Grupların demografik özellikleri arasında fark saptanmamıştır. Çalışmamızda preeklampsi grubunda genç hastaların oranı diğer yaşlara oranla daha yüksek bulunmuştur, hastaları gravidalarına göre

değerlendirdiğimizde ise nullipar ve grand multipar hastaların oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Gruplar arası olguların demografik özellikleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı saptanmıştır. (Tablo 11). Preeklampsili ve normotansif gebe grubu karşılaştırıldığında; preeklampsili gebe grubunda SKB ve DKB yüksek olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Borghi ve ark, Simmons ve ark çalışmasında da çalışma bulgusuna benzer sonuçlar görülmüştür (61, 62). Bu sonuç, preeklampsinin tanı kriterlerinden biri olan hipertansiyon ile uyum göstermektedir. Çalışmamızda kan basıncı değerlerinin preeklampsisi grubunda literatürler uyumlu olacak şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Hastaların serum NT-proBNP seviyeleri karşılaştırıldığında, preeklampitik gebelerde NT-proBNP seviyelerinin önemli derecede anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır.

Hameed ve ark,gebe olmayan kadınlar ve gebe olan kadınlarda BNP seviyelerini karşılaştırmışlar ve gebe kadınlarda serum BNP seviyelerinin normal gebeliklerde, gebe olmayanlara oranla iki kat daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (63).

Tihtonen ve ark, yaptıkları çalışmada preeklampside natriüretik peptitlerle hemodinamik parametreleri karşılaştırmışlar ve natriüretik peptit düzeylerinin preeklampitik gebelerde, normotansif ve kronik hipertansif gebelere oranla önemli ölçüde yüksek olduğunu bulmuşlardır. NT-proANP ve NT-proBNP konsantrasyonlarının preeklampside artmış afterload ilişkili olduğunu saptamışlardır (51).

Resnik ve ark, çalışmalarında preeklampitik gebelerle normotansif gebelerde serum pro BNP düzeylerini çalışmışlar ve normotansif gebelerde 17.8 pg/ml, hafif preeklampside 21.1 pg/ml, şiddetli preeklampside 101 pg/ml saptamışlardır. Artmış BNP seviyelerinin ciddi preeklampside ventriküler stres ve/veya subklinik kardiyak disfonksiyonla ilişkili olabileceğini savunmuşlardır (50). Bu bulgular bizim çalışmamızda ki bulguları desteklemektedir.

Kale ve ark. preeklampitik ve normotansif gebeliklerde serum NT-proBNP seviyelerini karşılaştırmışlar ve preeklampitik hastalarda NT-proBNP seviyelerini anlamlı bir şekilde yüksek olarak saptamışlardır.Yüksek NT-proBNP seviyelerinin yüksek kan basıncıyla paralel olduğu gözlenmiştir. Yüksek serum NT-proBNP seviyelerinin yüksek sol ventrikül dolum basıncı ve sol ventrikül diastolik disfonksiyonu için belirleyici olabileceği sonucuna varılmıştır (49). Bizde çalışmamızda bu çalışmaya benzer bulgular saptadık.NT-ProBNP seviyelerini, preeklampsisi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı önemli derecede yüksek saptadık.

Jamie ve ark. (50) hem normal gebelik süresince proBNP düzeyini takip etmiş hemde bunu preeklampitik gebelerle karşılaştırmışlar ve normal gebelik süresince proBNP düzeyi anlamlı değişim saptanmamış ancak preeklampitik gebelerde proBNP düzeyini arttığını saptamışlardır. Bunu preklampside muhtemel ventriküler stress veya subklinik kardiyak disfonksiyonla ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Bu bulgular bizim çalışmamızda bulduğumuz bulgular ile uyumaktadır.

Whitcomb ve ark (64) ve Choudhry ve ark(65) yaptıkları çalışmalarda preeklampitik iki çalışmada da, bizim çalışmamız ile benzer bulgular saptamışlardır. Bu iki çalışmada da preeklampitik gebelerde serum BNP seviyelerinin normal gebeliklere oranla daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Whitcomb (64) pro BNP düzeylerinin normal gebeliklerde artmadığını ve preeklampitik gebeliklerde kronik hipertansiflere göre daha yüksek olduğunu saptamışlar ve süperempoze preeklampsisi bulunması durumunda tanıya yararlı olabileceğini belirtmişlerdir. Choudhry (65) ayrıca çalışmasının sonucu olarak 82.5 pg/ml ve üzerindeki BNP değerinin ciddi preklampsinin öngörülmesinde kullanılabileceğini de belirtmiştir.

Biz çalışmamızda preklampsisi grubunda NT-proBNP düzeyini 386.34 pg/ml olarak saptadık.

SONUÇ

Preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre NT-proBNP düzeyini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptadık bunu literatürlerde desteklemektedir. Preeklampsi sol ventriküler yapı ve fonksiyonunda anormallikler ve plasma natriüretik peptit seviyelerinde artışla ilişkili olabilir. Preeklamptik hastalardaki yüksek NT-proBNP düzeyi dikkatle değerlendirilmeli ve ileri kardiyak araştırma ve yakın kardiyak takip yapılmalıdır.

Özet

Preeklampsi, proteinüri, ödem ve sıklıkla diğer organ sistemi bozukluklarının eşlik ettiği, gebelikle oluşan bir hipertansiyon sendromudur. İnsidansı % 6–8 olan, bilinmeyen etiyolojiler kompleksi olarak tanımlanması mümkün olan bir gebelik patolojisidir. Preeklampsinin erken tanısı ve uygun tedavisinin yapılabilmesi, böylece maternal ve fetal mortalitenin azaltılması oldukça önemlidir. Preeklampsinin klinik belirtilerinin ilk saptandığı zaman bile maternal ve fetal birçok fizyopatolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden son yıllarda çalışmalar preeklampsinin klinik belirtileri ortaya çıkmadan hastalığa tanı koyabilme amacına yönelmiştir. Bu amaçla çalışmamızda preeklampsinin erken tansında serum Nt-proBNP seviyesinin risk faktörü olarak kullanılıp kullanılamayacağını saptanmasını amaçlanmıştır. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'ne Eylül 2009 ile Aralık 2009 tarihleri arasında başvuran, 30-40 hafta arası 51 preeklampitik gebe ile herhangi bir medikal problemi olmayan 30-40 hafta arası 38 normal gebe çalışmamıza dahil edilmiştir. Gruplar arası demografik özellikler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Preeklampsili ve normotansif gebe grubu karşılaştırıldığında; preeklampsili gebe grubunda SKB ve DKB yüksek olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Hastaların serum NT-pro BNP seviyeleri karşılaştırıldığında, preeklampitik gebelerde NT-proBNP seviyelerinin önemli derecede anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak, preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre NT-proBNP düzeyini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptadık bunu literatürlerde desteklemektedir. Preeklampitik hastalardaki yüksek NT-proBNP düzeyi dikkate alınmalı ve prognostik bir faktör olarak kullanılmalıdır.

Summary

Preeclampsia, is a hypertensive disorder of pregnancy accompanied with proteinuria and edema and mostly with the other organ systems disorders. It is pregnancy pathology with unknown etiological complex with an incidence of 6-8 %. It is important to diagnose and treat the preeclampsia so the fetal and maternal mortality may be decreased. Even when the first clinical findings of preeclampsia diagnosed, lots of maternal and fetal physiopathological alterations observed. For that reason, recent studies focused on diagnosing preeclampsia before the clinical findings appear. Therefore we aimed to evaluate if the serum Nt-proBnp levels may be used as a risk factor in the preeclampsia diagnose. The study was performed at Dicle University, School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, from September 2009 to December 2009. 51 preeclamptic 30-40 gestational weeks of pregnant and 38 normal 30-40 gestational weeks of pregnant women included to the study. When we compared the demographic characteristics of the cases, there was not statistically significant difference. The SBP and DBP was found to be statistically significant higher in preeclampsia group when compared with normal group. When we compared the serum Nt-proBNP levels, we found that preeclampsia group had statistically significant higher levels of serum Nt-proBNP

In conclusion, we found the serum Nt-proBNP levels statistically higher in preeclampsia group and this finding was supported by the literature. Therefore serum NT-proBNP levels should be evaluated in preeclampsia patients and may be used as a prognostic marker in preeclampsia diagnose.

KAYNAKLAR

1. Scott J R: Danforth Obstetrics and Gynecology, 9th edition. Hypertensive Disorders of Pregnancy J.B.Lippincott company. Philadelphia 2003, 257- 271.
2. Özeren S, Çorakçı A, Mercan R, Yücesoy _ . Preeklampsia Patogenezi ve Profilaksisi. MN DOKTOR 1996; 4/6 Aralık, 365- 369.
3. Dekker GA, Sibai BM. Pathogenesis and etiology of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1998;179:1359.
4. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:1- 22.
5. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol. 2003; 102:181- 192.
6. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hanks GDV, Clark SL: Williams Obstetrics. 21th edition Connecticut, the McGraw- Hill 2001; p:567- 609.
7. Bremme K, Ostlund E, Almqvist I, et al. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium. Obstet Gynecol 1992; 80: 132–137.
8. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become preeclampsia? Br J Obstet Gynaecol. 1998;105(11):1177- 84.
9. Villar MA, Sibai BM. Clinical significance of elevated mean arterial blood pressure in second trimester and threshold increase in systolic or diastolic pressure during third trimester. Am J Obstet Gynecol. 1989;160:419- 423.
10. Kupferminc M, Silver R, Russell T, Addler L, Mullen T, Caplan M. Evaluation of nitric oxide as a mediator of severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1996; 175: 1013- 1017.
11. National High Blood Pressure Education Program: Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2000;183: 51.
12. ACOG Committee on Obstetric Practice . ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet. 2002 Apr;77(1):67- 75.
13. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: A poor predictor of absent or severe proteinuria. Am J Obstet Gynecol. 1994;170:137–41.
14. Geijun HP, Dekker GA. Hypertensive disease in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol. 1992;4: 10- 28.

-
15. Softlas AF, Olsan DR, Franks AL, Atrah HK, Pokras P. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States 1979- 1986. *Am J Obstet Gynaecol.* 1990; 163:460- 465.
 16. De Boer K, Buller HR, Ten CJW et al. Coagulation studies in the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 42- 7.
 17. Reubinoff BE, Schenker JG. Hellp syndrome: A syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count complicating preeclampsia-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet.* 1991;360: 95- 102.
 18. Barton JR, Riely CA, Adamec TA, et al. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 75: 445-452.
 19. Sibai BM. Hypertension in pregnancy in: Gabbe SG, Niebly JN, Simpson L (eds), *Obstetrics normal and problem pregnancies.* Churchill Livingstone Co. USA 1996; pp: 935 987.
 20. Malatyahoğlu E. Preeklampsi-eklampsi in: Ank N. Gebelik böbrek ve hipertansiyon. *Nefroloji seminerleri 3.* Knoll Alman. 1997: 25- 51.
 21. Silver Hypertensdisorders in Niswander KR, Evans AT(eds). *Manual of Obstetrics* (Sth ed) Boston, Little Brown and Co. 1996;283- 295.
 22. Dekker GA, Sibai BM. Pathogenesis and etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1359- 75.
 23. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FE, Sukhatme VP. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int.* 2005;67: 2101- 13.
 24. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest.* 1997: 99;2152- 64.
 25. Brosens LA. Morphological changes in the utero-placental bed in pregnancy hypertension. *Clin Obstet Gynaecol.* 1977;4: 573- 93.
 26. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.*1994;101:669- 74.
 27. Meekins JW, Sibai BM. Ultrastructural aspects of preeclampsia in placental bed and uterine boundary vessels. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:735- 41.

-
28. Wang X, Athayde N, Trudinger B. A proinflammatory cytokine response is present in the fetal placental vasculature in placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:1445-51.
 29. Wakatsuki A, Ikenoue N, Okatani Y, Shinohara K, Fukaya T. Lipoprotein particles in preeclampsia: susceptibility to oxidative modification. *Obstet Gynecol* 2000;96: 55- 9.
 - 30 . Peters B, Whittall T, Babaahmady K, et al. Effect of heterosexual intercourse on mucosal alloimmunisation and resistance to HIV-1 infection. *Lancet* 2004; 363: 518-24.
 31. Einarsson JJ, Santi-Haghpeykar H, Gardner MO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188:1241- 3.
 32. Abdalla S, Lother H, el Massiery A, Quitterer U. Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat Med.* 2001;7: 1003- 9.
 33. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med.* 2001;344:867- 72.
 34. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: population based study. *BMJ.* 1998;316:1343- 7.
 35. Hung TH, Charnock-Jones DS, Skepper JN, Burton GJ. Secretion of tumor necrosis factor- α from human placental tissues induced by hypoxia-reoxygenation causes endothelial cell activation in vitro: a potential mediator of the inflammatory response in preeclampsia. *Am J Pathol.* 2004;164:1049-1061.
 36. Lentz SR. Does homocysteine promote atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21: 1385- 6.
 37. Koga K, Osuga Y, Yoshino O. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88: 2348- 51.
 38. Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: Pre-eclampsia. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2005;1: 98- 114.
 39. Steegers EAP. Textbook of perinatal medicine London 1998; 1889.
 40. Duygu H, Turk U, Zoghi M, Nalbantgil S. The importance of plasma B-type natriuretic peptide levels in cardiovascular diseases. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005; 5: 305- 11.
 41. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161- 6.

-
42. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK. Comparison of atrial natriuretic peptide, BNP and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 828- 31.
 43. Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, Arai H, Saito Y, Kambayashi Y, Inouye K. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology*. 1992;130:229- 39.
 44. Raine AE, Erne P, Burgisser E, et al. Atrial natriuretic peptide ve atrial pressures in patients with kongestive heart failure. *N Engl J Med*. 1986;315:533- 7.
 45. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Barin and other natriüretic peptides:molecular aspest. *The Europen Journal of Heart Failure* 6(2004):261- 268.
 46. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol*. 2004; 29:707-69. 29. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321- 8.
 47. Suttner SW, Boldt J. Natriüretic peptide system: physiology and clinical utility. *Curr opin Crit Care* 2004;10:336- 341.
 48. Yap LB. B-Type natiüretic peptide and the right heart. *Heart Failure reviews* 9,2004:99- 105.
 49. Kale A, Kale E, Yalinkaya A, Akdeniz N, Canoruç N. The comparison of amino-terminal probrain natriuretic peptide levels in preeclampsia and normotensive pregnancy. *J Perinat Med*. 2005;33(2):121- 4
 50. Resnik JL, Hong C, Resnik R, Kazanegra R, Beede J, Bhalla V, Maisel A. Evaluation of B-type natriuretic peptide (BNP) levels in normal and preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Aug;193(2):450- 4.
 51. Tihtonen KM, Kööbi T, Vuolteenaho O, Huhtala HS, Uotila JT. Natriuretic peptides and hemodynamics in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Apr;196(4):328.e1- 7.
 52. .Fleming S, O'Byrne L, Grimes H, Daly K and Morrison J. Amino-terminal pro-brainnatriüretic peptide in normal and hypertensive pregnancy. *Hypertension in Pregnancy* 2001;20: 169- 75.
 53. JE Ramsay, F Stewart, IA Gren and N Satar. Microvascular dysfunction: a link between preeclampsia and maternal coronary heart disease. *BJOG* 2003; 110: 1029- 31.
 54. BJ Wilson, MS Watson and GJ Prescott et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life. *BMJ* 2003; 326: 1-7.(88).

-
55. Haukkama L, Salminen M, Laivuori H, Leinonen H, Hiilesmaa V, Kaaja R. Risk for subsequent coronary artery disease after preeclampsia. *Am J Cardiol* 2004; 93: 805- 8.(88).
 56. Boland DG, Abraham WT. Natriuretic peptides in heart failure. *Congest Heart Fail* 1998;4:23- 33.
 57. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (ed): Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Gebelik ve Hipertansiyon. Güneş Kitabevi, Ankara 2006, 451- 68.
 58. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: A diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med*, 2003;4:72–80.
 59. Wallen T, Landahl S, Hedner T, Nako K, Saito Y, Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. *Heart*, 1997;77: 264- 67.
 60. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2001;345:1014- 21
 61. Borghi C, Esposti D, mmordino V, Cassani A, Boschi S, Bovicelli L and Ambrossioni E. Relationship of systemic hemodynamics , left ventricle structure and function and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 140- 7.
 62. Simmons L, Gillin A and Jeremy R. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Physiol* 2002; 283: 1627-33
 63. Hameed AB, Chan K, Ghamsary M, Elkayam U. Longitudinal changes in the B-type natriuretic peptide levels in normal pregnancy and postpartum. *Clin Cardiol*. 2009 Aug;32(8):E60- 2.
 64. E. Whitcomb, J. Resnik, T. Moore, R. Resnik, S. Agent, J. Beede, A. Maisel. Evaluation of B-Type natriuretic peptide (BNP) levels in patients at elevated risk for preeclampsia. *Am J Obs Gynecol* 2005;193;6, S79.
 65. Choudhry J, O'Hara MH, Frazier ML. Brain-type natriuretic peptide (BNP) as a diagnostic tool in preeclampsia. *Am J Obs Gynecol* 2008;199;6, S32.