

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

**PREEKLAMPSİLİ HASTALARDA NT-ProBNP DEĞERLERİ VE
EKOKARDİOGRAFİ İLE KARDİAK FONKSİYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Şehbal YEŞİLBAŞ

**Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Bünyamin Börekçi**

**Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2008**

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	III
ONAY.....	IV
ÖZET.....	V
SUMMARY.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. Normotansif gebelerde hemodinamik adaptasyon.....	3
2. 1. 1. Ekstrasellüler volümde artış.....	3
2. 1. 2. Hemodinamik değişiklikler.....	4
2. 1. 3. Kalpte oluşan fonksiyonel ve yapısal değişiklikler.....	5
2.2. Preeklampsi Tanımı ve Sınıflaması.....	6
2. 2. 1. Kronik Hipertansiyon.....	6
2. 2. 2. Superimpoze Preeklampsi.....	7
2. 2. 3. Gestasyonel Hipertansiyon.....	7
2. 2. 4. Preeklampsi-Eklampsi.....	7
2. 3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	9
2. 4. Maternal ve Perinatal Sonuçlar.....	11
2. 5. Tanı.....	11
2. 6. Şiddetli Preeklampside Görülebilecek Maternal ve Fetal Komplikasyonlar	12
2. 6. 1. Maternal Komplikasyonlar.....	12
2. 6. 2. Neonatal Komplikasyonlar.....	12
2. 7. Patofizyoloji.....	13
2. 7. 1. Plasentasyon ve İmmün Teori.....	13
2. 7. 2. Plasental Debris (Döküntü) Hipotezi.....	15
2. 7. 3. Endotelial Aktivasyon ve İnflamasyon.....	16
2. 7. 4. Genler ve Genetik Uyuşmazlık Hipotezi.....	17
2. 8. Preeklampsinin Önceden Tahmini	17

2. 9. Preeklampsiden Korunma	18
2. 10. HELLP Sendromu.....	18
2. 10. 1. Diagnostik Testler.....	20
2. 10. 2. Sınıflama.....	20
2. 10. 3. Maternal ve Perinatal Sonuçlar.....	21
2. 11. Preklampside hemodinamik değişiklikler.....	22
2. 12. Natriüretik Peptidler.....	23
2. 12. 1. N-terminal pro Brain Natriüretik Peptid'in Kimyasal yapısı ve Özellikleri.....	25
2. 12. 2. N-terminal pro Brain Natriüretik Peptid'in Dolaşıma Salgılanması.....	26
2. 12. 3. N-terminal pro Brain Natriüretik Peptid'in Fizyolojik Etkileri.....	26
2. 12. 4. N-terminal pro Brain Natriüretik Peptid'in Temizlenmesi.....	27
2. 12. 5. Natriüretik peptidlerin klinik önemi.....	27
2. 13. Ekokardiografi.....	28
3. MATERYAL ve METOT.....	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	40
6. KAYNAKLAR.....	45

TEŞEKKÜR

Beni bu araştırmaya yönlendiren, çalışmanın her aşamasında desteğini esirgemeyip büyük emek veren, çok değerli hocam Sayın Yrd.Doç.Dr.Bünyamin Börekçi'ye en içten dileklerimle teşekkürü bir borç bilirim.

Her zaman desteğini gördüğüm Sayın Prof.Dr.Sedat Kadanalı'ya, ayrıca ihtisas boyunca bana destek olan ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Sayın Doç.Dr.Yakup Kumtepe'ye, Sayın Doç.Dr.Metin İngeç'e, Sayın Yrd.Doç.Dr.Ragıp Atakan Al'a teşekkür ederim.

Çalışmanın veri tabanını sağlayan değerli katılımcılara sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Araştırmamın laboratuvar çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Sayın Prof.Dr.Ahmet Kızıltunç'a, ekokardiografik incelemeleri yapan Sayın Yrd.Doç.Dr.Fuat Gündoğdu'ya teşekkür ederim.

Yıllarca beraber çalıştığım ve onları iyi dost olarak bildiğim sevgili tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma saygılarımla.

Her zaman yanımda olduklarını bildiğim ve onlara her zaman layık olmaya çalıştığım, bana hayatı ve hertürlü zorluğun altından kalkabilmeyi öğreten ve tüm zorlukları benimle paylaşan, sevgiye ve fedakarlığa örnek olan aileme sonsuz teşekkürler.

ONAY

‘Preeklampsili hastalarda NT-proBNP değerleri ve Ekokardiografi ile kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi’ isimli çalışmamızın Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığı’nın 20.11.2007 tarih ve 456 sayılı yazısı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu’nun 09.11.2007 tarih ve 61 sayılı kararı ile Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’na yaptığımız başvuru sonrasında tez olarak çalışılması uygun görölmüş ve 28.12.2007 tarih ve 1200 sayılı yazı ile Anabilim Dalımıza bildirilmiştir.

ÖZET

Amaç: Kardiak fonksiyonların NT-proBNP düzeyi ve Ekokardiografi ile preeklampsili ve normotansif gebelerde değerlendirilmesi.

Materyal Metod: Araştırma, Aralık 2007-Temmuz 2008 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne müracaat eden 18-45 yaşları arasında olan, 28-42'inci gebelik haftalarında bulunan hastalar üzerinde yapılmıştır. Deney grubu 20 hafif preeklampsili gebe, 20 şiddetli preeklampsili gebe, kontrol grubu ise 20 normotansif gebe hastadan oluşmuştur.

Preeklampsia tanısı; ölçülen kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg, proteinüri ≥ 30 mg/dl (+1, spot idrarda) ile konuldu. Şiddetli preeklampsia tanısı; ölçülen kan basıncı $\geq 160/110$ mmHg, proteinüri ≥ 100 mg/dl (+2, spot idrarda), sebat eden baş ağrısı, görme bozuklukları, epigastrik ağrı, serum kreatinin ≥ 1.2 mg/dl, trombosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ altında olması, karaciğer enzimlerinde belirgin artış (AST ve/veya ALT ≥ 40 IU/L), mikroanjiopatik hemoliz (LDH ≥ 600 IU/L) ile konuldu. Normotansif gebe grubu ise ölçülen kan basıncı $\leq 120/80$ mmHg ve idrarda protein saptanmayan gebelerden oluştu.

Her üç grupta bulunan hastalara anamnez, klinik muayene, hemogram, biokimyasal tetkikler, ürogram, tansiyon takibi uygulandı.

Nt-proBNP için alınan kan örnekleri vacutainer biokimya tüplerine alındı. Oda sıcaklığında 10 dk bekletildi. 3000 devirde 10 dk santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı ve analiz edilene kadar -80 derecede depolandı.

Hastalara ekokardiografi yapılarak kardiak fonksiyonlar LVDÇ (sol ventrikül diastolik çap), LVSC (sol ventrikül sistolik çap), EDV (enddiastolik volüm), ESV (endsistolik volüm), SV (stroke volüm), FS (fraksiyonel kısalma), EF (ejeksiyon fraksiyonu), LA (sol atrium), mitral kapak fonksiyonları başta olmak üzere atrioventriküler ve semilunar kapaklar değerlendirildi.

Bulgular: Üç grup arasında maternal yaş, kilo, boy, VKI (vücut kitle indeksi), gestasyonel yaş, gravida sayıları arasında fark saptanmadı. Preeklampsi şiddeti arttıkça SAB, DAB, OAB ve üriner protein atılımında artış ve normotansif gebe grubuyla anlamlı farklılık saptandı. Kalp hızında şiddetli preeklampside daha fazla olmak üzere preeklampside normotansif gebelere göre artış saptandı. Normotansif gebe grubu ve hafif preeklampsi arasında anlamlı farklılık görülmezken şiddetli preeklampsideki Nt-proBNP değerleri her iki gruba karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı. Ekokardigrafik olarak her üç grup arasında sistolik ve diastolik fonksiyonlarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuçlar: Plasma natriüretik peptid seviyesinin belirlenmesi preeklampside sol ventriküler fonksiyonun değerlendirilmesinde kolay ve zaman kazandırıcı bir yöntem olabilir. Artmış plasma natriüretik peptid seviyeleri, preeklampsi şiddeti arttıkça gelişebilecek sol ventriküler disfonksiyonun klinik olarak belirgin düzeye gelmeden tanımlanmasında yardımcı olabilir. Yüksek plasma natriüretik peptid seviyeleri olası kardiyak disfonksiyon yönünden detaylı değerlendirilmeye alınacak preeklampsili hastaları ayırt etmede kullanılabilir. Yatak başı ve tekrarlanabilir ölçümler nedeniyle ekokardiografi yapma olanağı bulunmayan durumlarda sol ventriküler fonksiyonları değerlendirmek amacıyla preeklampsili hastalarda ekokardiografiye alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir. Plasma natriüretik peptid seviyesinin belirlenmesi preeklampsili hastalarda tedavi edici yaklaşımı belirleyebilir.

Anahtar kelimeler: Gebelik, Preeklampsi, Kardiyak fonksiyonlar, NT-proBNP, Ekokardiografi

SUMMARY

Aim: Evaluation of cardiac function in preeclamptic and normotensive pregnant women by NT-proBNP level and Echocardiography.

Material and Methods: Among women who presented to Ataturk University Medical Faculty Obstetrics and Gynecology Clinic from December 2007 to July 2008, 20 mildly preeclamptic, 20 severe preeclamptic patients for study group and 20 normotensive pregnant women for control group who were between 18-45 years of age and at 28-42 weeks of gestation were included into this study.

Preeclampsia was diagnosed by arterial blood pressure $\geq 140/90$ mmHg, proteinuria ≥ 30 mg/dl (+1, at spot urine). Diagnosis of severe preeclampsia was reached by; arterial blood pressure $\geq 160/110$ mmHg, proteinuria ≥ 100 mg/dl (+2, at spot urine), persistent headache, visual disturbances, epigastric pain, serum creatinine ≥ 1.2 mg/dl, platelet count below 100.000/mm³, significant increase in liver enzymes (AST and/or ALT ≥ 40 IU/L), microangiopathic hemolysis (LDH ≥ 600 IU/L). Normotensive control group included women who had arterial blood pressure $\leq 120/80$ mmHg and no protein detected in urine samples.

Anamnesis, clinical examination, hemogram, biochemical tests, urogram and blood pressure monitorisation were obtained from each patient at three groups.

Blood samples for NT-proBNP measurement were taken into vacutainer biochemical tubes. After waiting 10 minutes they were centrifuged at 3000 revolutions per minute for 10 minutes. Their serum parts were delivered and kept at -80 C till they were analyzed.

Echocardiography was performed to evaluate cardiac functions LVDD (left ventricular diastolic diameter), LVSD (left ventricular systolic diameter), EDV (enddiastolic volume), ESV (endsystolic volume), SV (stroke volume), FS (fractional shortening), EF (ejection fraction), LA (left atrium) and as mitral valve functions investigated predominantly, atrioventricular and semilunar valves were evaluated.

Results: There were no difference detected among the three groups for maternal age, weight, height, BMI (body mass index), gestational age and number of pregnancies. As preeclampsia worsened in severity, increase in SAB, DAB, OAB and urinary protein excretion were detected as significantly different from normotensive group. Getting faster as severity of preeclampsia increases, heart rates of preeclamptic women were found to be higher compared to normotensive pregnant. While there were no significant difference between normotensive group and mildly pregnant patients in terms of NT-proBNP values, they were significantly different in severe preeclamptic patients compared to the other two groups. Echocardiographically there were no statistically significant difference among the three groups in terms of systolic and diastolic functions.

Conclusion: Detection of plasma natriuretic peptide levels may be an easy and time saving method in evaluation of left ventricular function. Increased natriuretic peptide levels may be useful in identification of subclinical left ventricular dysfunction which can ensue as preeclampsia worsens in severity. High plasma natriuretic peptide levels may identify preeclamptic patients who would be carried out detailed evaluation for probable cardiac dysfunction. In situations where echocardiography is not available due to its applicability at bedside and repeatability, it can be an alternative to echocardiography in preeclamptic patients. Detection of plasma natriuretic peptide levels may determine treatment approach in preeclamptic patients.

Key words: Pregnancy, Preeclampsia, Cardiac functions, NT-proBNP, Echocardiography

1-GİRİŞ ve AMAÇ

Perinatoloji alanında çalışan hekimlerin amacı anne ve bebeğin morbidite ve mortalite hızını en aza indirmektir. Bizimki gibi gelişmekte olan ülkeler araştırıldığında; maternal morbidite ve mortalitenin en sık görülen nedenlerinden birinin, gebelikteki hipertansiyon olduğu bildirilmektedir (1). Gebelikte görülen hipertansiyonun nedenlerini açıklamaya ve bunların tedavilerini ortaya koymaya yönelik pek çok çalışma yapılmış ancak fikir birliğine varılamamıştır.

Preeklampsi, klasik tanımıyla tüm gebeliklerin %5 ila %8' inde görülen, artmış kan basıncı, ödem ve proteinüri ile belgindir ve gebeliğin en ciddi hastalığıdır (2). Modern tanımıyla; sadece insanlarda görülen multisistem bozukluğudur ve artmış vasküler direnç, koagülasyon sisteminin artmış aktivitesi, endotelial disfonksiyon, artmış platelet agregasyonu ile alakalı olan plasentasyona karşı verilen anormal vasküler cevapla belirlenmektedir (3). Hipertansiyonun gebelikte görülmesi halinde gelişen uteroplakental 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 önemli ölçüde artmış risk altındadırlar.

Natriüretik peptidler kalp ve vasküler yapılar tarafından salgılanır ve 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) diyastol 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). ANP granüllerde depolandığından egzersiz yapmak gibi küçük bir uyarıyla bile kana önemli düzeyde peptid salınımı gerçekleşebilir. BNP'nin ise granüllerde depolanması çok azdır (9).

BNP, proBNP adında bir prohormon olarak sentezlenir. Kardiyomiyositlerin uyarılmasından sonra proBNP, bir proteaz ile bölünerek N-terminal proBNP (Nt-proBNP) ve biyolojik aktif hormon olan BNP'ye ayrılır. Her iki peptid de dolaşıma salgılanır fakat Nt-proBNP'nin biyolojik yarı ömrü 60-120 dakikadır. BNP'nin yarı ömrü ise 20 dakikadır. Nt-proBNP, kan örneklerinde değişken değildir ve gece-gündüz değişikliği göstermez (10,11). 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 çalışmada preeklampsili ve normotansif gebelerde, NT-proBNP düzeyi ve ekokardiografi ile kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Preeklampside sol ventrikül yapı ve fonksiyonundaki anormallikler, plasma NT-proBNP seviyesi artışıyla ilişkilendirilebilir. Değerlerin belirgin olarak artmış olması, kardiyak disfonksiyonun değerlendirilmesinde ve tedavi edici yaklaşımın belirlenmesinde yardımcı olabilir.

2- GENEL BİLGİLER

2. 1. Normotansif gebelerde hemodinamik adaptasyon

Normal gebelik, gelişen ve büyüyen fetus için gerekli uteroplesental sirkülasyonu sağlamak için ekstrasellüler volümde genişleme ve maternal hemodinamide değişiklikler gerektirir (14). Gebelikte oluşan bu fizyolojik adaptasyon karışıktır ve hala tam olarak bilinmeyen düzenleyici organ sistemlerinin işbirliğini içerir (15). Hemodinamik adaptasyondaki bozukluk, intrauterin gelişme geriliği ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkilidir (16).

2. 1. 1. Ekstrasellüler volümde artış

Normal bir gebelikte termde, kan hacmi gebe olunmayan dönemlere göre % 40–45 artmaktadır (17). Kan hacmindeki değişiklik, hem eritrosit hem de plazmada meydana gelen artıştan kaynaklanmaktadır.

Eritroid serinin oranca % 33, hacimce yaklaşık 450 ml arttığı bildirilmektedir. Plazma ise % 45 oranında arttığı için gebelerde fizyolojik anemi gelişebilmektedir. Bu artışlar kişilere göre farklılıklar gösterebilmektedir. Bazı gebelerde artış % 100 olabilirken, bazı gebelerde artış çok az olabilmektedir (18). Gebeliğe bağlı hipervoleminin çok önemli fonksiyonları bulunmaktadır;

1. Büyümüş uterus ve onun hipertrofiye olmuş damarlarına yeterli kan akımını sağlamak.
2. Anne ve fetüsü, ayakta ve yatar pozisyonunda iken bozuk venöz dönüşün zararlı etkilerinden korumak.

3. Anneyi doğumdaki kan kayıplarının yan etkilerinden korumak.

Gebelikte plazma akımı % 75, glomerüler filtrasyon hızı % 50 oranında artmaktadır. Kan üre azotu (BUN), kreatin (Cre) ve ürik asit değerleri ikinci trimesterde belirgin olarak azalmakta iken kreatin klirensi % 50 oranında artmakta ve terme kadar yüksek kalmaktadır (19). Gebelikte renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi belirgin olarak aktive olmakta, plazma

renin aktivitesi, anjiyotensin II ve aldosteron düzeyi artmakta ve terme kadar yüksek kalmaktadır. Gebelik sırasında anjiyotensin II'nin yüksek olmasına rağmen kan basıncında meydana gelen düşme, gebelerin anjiyotensin II'nin pressör etkisine karşı dirençli olduklarını göstermektedir. Bazı araştırmacılar bu direncin düşmesini, periferik vasküler dirençte azalmaya neden olan vazodilatör mediyatörlere bağlamaktadırlar. Bu maddelerin prostasiklin (PG I₂), prostaglandin E (PG E) ve nitrik oksid (NO) olduğu bilinmektedir. Gebelikte annenin kan hacmi ve kalp atım hacmi artmakta; bu duruma renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve fetoplasental üniteye artmış östrojen neden olmaktadır (20).

2. 1. 2. Hemodinamik değişiklikler

Kalp hızındaki artış, gebeliğin 5. haftası gibi erken dönemlerde saptanabilir düzeydedir. Gebelik öncesine göre %16-%35 artış gözlenebilir. Gebelik boyunca üçüncü trimestere kadar artış gözlenebileceği gibi ikinci trimesterden sonra stabil kalabilir (21,22,23). Kalp hızındaki artışta, damarlardaki genişlemeye sekonder oluşan relatif hipovolemiyi kompanse etmek için gerekli kardiyak output artışını sağlamak amaçtır (24).

Atım hacmi, her atımda kalpten atılan kan miktarıdır. Birinci trimester boyunca artar, ikinci trimesterde plato yapar ve gebeliğin sonuna doğru azalır. İkinci trimesterde gebelik öncesine göre en yüksek düzeyde (%11-%13) artış gözlenebilir (24,25). Atım volümündeki artış, gebelikte artan kan volümü nedeniyle kalbe venöz dönüşün artışı ile ilişkilidir. Artmış preloadun yanısıra damarlardaki genişlemeye sekonder azalmış afterload, atım volümü artışının diğer nedenidir (24,26).

Kardiyak output, dakikada kalpten atılan kan miktarıdır. Gebelikte kalp hızı ve atım volümündeki değişiklikler kardiyak output artışına neden olur. Kardiyak outputta anlamlı artış gebeliğin 8-12'inci haftalarında olur. Toplam artışın %60-90'ı ilk trimesterde gözlenir (21,25). İlk trimesterde kardiyak output artışını gösteren çalışmaların yanısıra gebeliğin ikinci yarısında bu artışın gözlemlendiğini belirten çalışmalar da vardır. Bazı araştırmacılar gebeliğin

18-26'ıncı haftalarında gebelik öncesine göre %40 artışla plato oluşumundan sonra üçüncü trimestere doğru kardiyak outputun azaldığını belirtmişlerdir (24). Bazı çalışmalara göre ise terme kadar yavaş yavaş artış gözlenebilir (21), ya da stabil kalabilir (27). Kardiyak outputun gebelik öncesine göre %32-%52 artış gösterebildiğini ifade eden araştırmalar da vardır (21,23,24,27).

Sistemik vasküler direnç 16-26'ıncı haftalarda en düşük seviyelerde olur (21,24). Birçok çalışmada sistemik vasküler dirençte toplam azalma miktarının %85'inden fazlası gebeliğin ilk yarısında meydana gelir (21). Üçüncü trimesterde sistemik vasküler direnç stabil kalabilir (21) veya artabilir (22,24).

Sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve ortalama arterial basınç ikinci trimesterde azalırken terme doğru artış gözlenir. Gebeliğin sonunda kan basıncı, erken gebelik ya da gebelik öncesi değerlerine ulaşır. Atım basıncı, gebelik boyunca stabil kalır (22,23,28,29).

2. 1. 3. Kalpte oluşan fonksiyonel ve yapısal değişiklikler

Annenin kalbi, gebelikte artan fizyolojik volüm yüküne uyum sağlamak için değişiklikler gösterir. Bu bağlamda sol ventrikül posterior duvar kalınlığı ve sol ventrikül hacmi artar. Sol ventrikül hipertrofisi ikinci trimesterde görülür düzeye gelir ve gebeliğin sonunda en üst düzeye ulaşır. Gebelikteki maksimum sol ventrikül hacim artışı, gebelik öncesinin %12-30'u kadardır (21,24,27,30).

Gebelikte sol ventrikül hacmindeki artış, ventriküler genişleyebilme özelliğini azaltır ve kalbin diastolik fonksiyonlarını kısıtlar (31). Sol ventrikül diastolik disfonksiyonunda isovolümetrik relaksasyon zamanı (aort kapağı kapanması ile mitral kapak açılması arasındaki zaman) artmaktadır. Ventriküler diastolde, mitral kapakta bifazik diastolik akım dalga şekli görülür. Bu dalga şeklinde diastolik hızın erken bir yükselme (E) dalgası ve atrial kontraksiyon sırasında ikinci bir yükselme (A) dalgası yaptığı gözlenir. Diastolik bozuklukta

düşük E/A oranı saptanır (32). Bazı çalışmalarda E/A oranının ilerleyen gestasyonel yaşla birlikte azaldığı ifade edilmiştir (33,34).

Sol ventrikül sistolik fonksiyonu, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventriküler fraksiyonel kısalma ölçümleri ile saptanır. Bu ölçümler; kalp hızı, preload ve afterloaddan etkilenir (26). Birçok çalışmada EF ve FS 'de gebelikte anlamlı değişiklik saptanmamakla birlikte (21,27,33), üçüncü trimesterde EF ve FS'de anlamlı azalma görüldüğü belirtilmiştir (30).

2. 2. Preeklampsi Tanımı ve Sınıflaması

Gebelikte görülen hipertansiyon ve preeklampsi, genellikle terme yakın dönemde veya termde ortaya çıkan önemli gebelik sorunlarından biridir (35). Gebelikte görülen hipertansiyon, bir şekilde olmayıp çeşitli alt tipleri mevcuttur. En son National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy tarafından 2000 yılında onaylanan şu sınıflandırma kabul görmüştür (36).

- Kronik Hipertansiyon
- Preeklampsi-eklampsi
- Preeklampsinin eklendiği kronik hipertansiyon (Superimpoze Preeklampsi)
- Gestasyonel Hipertansiyon:
 - 1- Geçici Hipertansiyon
 - 2- Gebelikte Başlayan Kronik Hipertansiyon

2. 2. 1. Kronik Hipertansiyon:

Gebelikte kronik hipertansiyon sıklığı %1 oranında bildirilmektedir. Gebelikten önce veya gebeliğin 20. haftasından önce tesbit edilmiş olan hipertansiyondur. Hipertansiyon; sistolik kan basıncının 140 mm Hg veya üzeri, diastolik kan basıncının 90 mm Hg veya üzeri olmasıdır. İlk defa gebelikte tesbit edilmesine karşın gebelikten sonra gerilemeyen

hipertansiyon da kronik hipertansiyon olarak adlandırılır (37). Kronik hipertansif gebelerde, preeklamps gelişsin veya gelişmesin IUGR veya fetal ölüm oluşma ihtimali çok yüksektir.

2.2.2. Superimpoze Preeklampsisi:

Kronik hipertansif olduğu bilinen kadınlarda preeklamps gelişme riskinin normotansif olan gebelerden daha fazla olduğu ve maternal-fetal sonuçların daha kötü olduğu bilinmektedir. Superimpoze preeklamps tanısı şu kriterlere göre konulur:

1. Gebeliğin erken dönemlerinde proteinüri olmadan hipertansiyonu olduğu bilinen kadınlarda yeni başlangıçlı 24 saatte $>0,3$ gr proteinüri saptanması,
2. 20'inci gebelik haftasından önce hipertansiyon ve proteinürisi olduğu bilinen kadınlarda:

- Proteinüride ani artış saptanması,
- Tansiyonu kontrol altında olan hastalarda ani kan basıncı artışı,
- Trombositopeni gelişmesi,
- AST veya ALT 'nin anormal düzeylere yükselmesi olarak tariflenir.

2. 2. 3. Gestasyonel Hipertansiyon:

Gebelikten önce normotansif olduğu bilinen kadınlarda proteinüri olmaksızın hipertansiyon gelişmesi gestasyonel hipertansiyon olarak adlandırılır. Eğer yüksek tansiyon doğumdan 12 hafta sonrasına kadar devam ediyorsa gebelikte başlayan kronik hipertansiyon, devam etmiyorsa geçici hipertansiyon olarak adlandırılır.

3. 2. 4. Preeklamsi-Eklampsisi:

Preeklamps, klasik tanımıyla tüm gebeliklerin %5 ila %8' inde görülen, artmış kan basıncı, ödem ve proteinüri ile belirginleşmektedir ve gebeliğin en ciddi hastalığıdır (2). Modern tanımıyla; sadece insanlarda görülen multisistem bozukluğudur ve artmış vasküler direnç, koagülasyon sisteminin artmış aktivitesi, endotelial disfonksiyon, artmış platelet

agregasyonu ile alakalı olan plasentasyona karşı verilen anormal vasküler cevapla karakterizedir (3).

Gebeliğe has bu sendrom, genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkar. Artmış kan basıncına proteinürinin eşlik etmesiyle tanı konulur (35). Artmış kan basıncından kasıt gebeliğin 20. haftasından önce normotansif olduğu bilinen hastalarda 140/90 mm Hg'nın üzerinde ölçülen değerlerdir (36). Önceki yıllarda preeklampsiden şüphelenilen hastalarda eğer ölçülen kan basıncı değeri 140/90 mm Hg'dan daha azsa sistolik kan basıncında 30 mm Hg, diastolik kan basıncında 15 mm Hg artış anlamlı olarak kabul edilmekteydi. Fakat yapılan bazı çalışmalarda proteinüri, ürik asit artışı ve diğer klinik bulgularla desteklenmeyip sadece tansiyon arteriyalde bu artışın maternal olarak anlamlı sonuçlarının olmadığı gösterilmiştir (38,39). Proteinüri, 24 saatlik idrarda 0.3 gramdan fazla protein itrahının saptanmasıdır. Spot idrarda tesbit edilen protein miktarı en az 4 saat arayla yapılan iki farklı idrar test çubuğunda +1 veya daha fazla protein bulunmasıdır. Preeklampsi anne ve bebek için her zaman tehlike arz eden bir hastalıktır. Bu yüzden tanısının biran önce kesinleştirilip gerekli müdahaleler yapılmalıdır. Kan basıncı ve proteinüriye neden olabilecek diğer durumlar giderilmelidir. Aşağıdaki bulgular preeklampsi tanısının kesinleştirilmesine yardımcı olur.

- Kan basıncının $\geq 160/110$ mm Hg olarak ölçülmesi,
- 24 saatlik idrarda ≥ 2 g proteinüri tesbit edilmesi,
- Daha önceden normal olduğu bilinen serum kreatinin düzeyinin >1.2 mg/dl olarak ölçülmesi,
- Platelet sayısında düşme ($<100.000/\text{mm}^3$) ve buna mikroanjiopatik hemolitik aneminin göstergesi olarak LDH seviyesinde yükselmenin eşlik etmesi,
- AST, ALT'de artış,
- Hastada baş ağrısı veya diğer serebral ve/veya vizüel semptomların olması,
- Epigastrik ağrı mevcudiyeti (36)

Ödem, sağlıklı birçok gebede de meydana geldiğinden artık tanı kriteri olma özelliğini kaybetmiş ve birçok sınıflandırma şemasından çıkarılmıştır (40,41).

Eklampsi, preeklampitik hastalarda gebelikte veya postpartum dönemde herhangi başka bir nedene bağlı olmadan konvülsiyon gelişmesidir. Nulliparite, çoğul gebelikler, triploidi, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon (özellikle nefropatiler), geçirilmiş preeklampsi-eklampsi, sistemik lupus eritematozus eklampsi için risk faktörleridir. Konvülsiyon ani olarak başlayabilir. Yüz kaslarında kasılma ile başlar ve 15-20 saniye süren tonik faz ve de takiben yaklaşık bir dakika süren apne ile kendini gösteren jeneralize klonik faz ile devam eder. Sonrasında uzun bir inspiryum yapılır ve postiktal döneme geçilir. Kardiyorespiratuar kollaps ve mide içeriğinin aspirasyonu, eklampsinin ciddi komplikasyonlarından. Bu durumda hava yolu açık tutulmalı, hipoksemi ve aspirasyon gibi komplikasyonlar önlenmelidir. Hemen MgSO₄ infüzyonu başlanmalı doğumdan sonra enaz 24 saat devam edilmelidir. Uzun süren şuur kayıplarında kranyal görüntülemeye başvurulmalıdır. Eklampsi doğum indüksiyonu için endikasyon teşkil eder. Fetal durum stabilse ve serviks uygunsa vajinal doğum tercih edilmelidir (42).

2. 3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri:

Sağlıklı nullipar kadınlarda preeklampsi görülme sıklığı %2-7 arasında değişmektedir (43). Preeklampsi riskini artıran birçok faktör tanımlanmıştır (44) :

- Kısıtlı sperm maruziyeti (45)
- Donör inseminasyonu, oosit donörü sonucu elde edilen gebelikler (46)
- Çok genç veya ileri anne yaşı (3,44)
- Çoğul gebelikler (3,44)
- Önceki gebeliklerde preeklampsi öyküsü (47)
- Kronik hipertansiyon veya renal hastalık varlığı (35)
- Romatolojik hastalık varlığı (35)

- Obesite ve insülin resistansı (48)
- Pregestasyonel diabetes mellitus (35)
- Maternal enfeksiyonlar (49)
- Önceden varolan trombofili (44)
- Ailede preeklampsi öyküsü varlığı (35)
- Plasentanın hidropik dejenerasyonu (44)

Preeklampsi genellikle nullipar hastalığı olarak bilinir. Konsepsiyonun geliştiği aynı partnerle kısıtlı sperm maruziyeti, hastalık oluşma riskini artırır (45). Konsepsiyondan önce aynı partnerle uzun süren sperm maruziyetinin preeklampside koruma etkisi, 20 yaş altında görülen yüksek preeklampsi oranı ile açıklanabilir. Aynı partnerle bir sağlıklı gebelik veya abort yaşanmış olması riski azaltır, fakat aynı koruyuculuk partner değişiminde gözlenmez (50). Paternal faktörle ilgili yapılan bazı çalışmalarda paternal faktörün önemine değinilmiş ve eşlerinde preeklampsi gelişen babalar “tehlikeli baba” olarak adlandırılmışlardır. Daha önce başka bir eşten sağlıklı gebeliği bulunan bir kadın, önceki eşinde preeklampsi görülmüş bir adamla evlenirse; ikinci gebeliğinde normal kadınlara göre preeklampsi açısından iki kat fazla risk altındadır. Bu da nullipar bir kadınla eşdeğerdir (51,52).

İnfertilite, özellikle PCOS kaynaklı infertilite ve recurren abortlar da preeklampsi açısından risk faktörü olarak gösterilmiştir (53). Yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler maternal immün sistemle ilgili birçok yeni risk faktörü ortaya çıkarmıştır. Bunlar: PCOS ile birlikte obesite, primer infertilite, 40 yaş üstünde yardımcı üreme teknikleri kullanılması ve donör gametlerle oluşan gebelikler olarak özetlenebilir. Donör gametlerin kullanılması maternal-fetal immün etkileşimi uyarır. Ayrıca yardımcı üreme teknikleriyle oluşan gebeliklerin birçoğu çoğul gebeliktir (44,46).

Obesite kesin bir risk faktörüdür. Vücut-kitle indeksi arttıkça risk de artar. Obesitenin insülin resistansıyla doğrudan bir bağlantısı mevcuttur (44,48).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda üriner sistem, periodontal hastalıklar, chlamidya ve sitomegalovirus enfeksiyonlarının preeklampsisi ile bağlantılı olduğuna dikkat çekilmiştir (49,54).

2. 4. Maternal ve Perinatal Sonuçlar:

Maternal ve perinatal sonuçlar hastalığın geliştiği andaki gestasyonel yaşa, hastalığın şiddetine, hastalığa yaklaşım kalitesine ve herhangi ek bir medikal hastalığın olup olmamasına göre değişir (35,36,44,55). Genel olarak 36. haftadan sonra oluşan hafif preeklampside maternal ve perinatal sonuçlar iyidir. Ancak 33. haftadan önce oluşan, ek bir sağlık sorunu olan ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde görülen preeklampside anne ve bebek ölüm ve sakatlıklarının arttığı gözlemlenmiştir (3,35,36,55).

Yapılan birçok çalışmaya göre, preeklampsisi gelişen kadınlarda hayatlarının ileriki dönemlerinde kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkma ihtimali fazladır. Bu durumun preeklampsideki ve koroner arter hastalığındaki risk faktörleri ve patofizyolojik anormalliklerin birbirine benzer oluşundan kaynaklandığı düşünülmektedir (56,57).

2. 5. Tanı:

Preeklampsisi, tansiyon arteriyal değerlerine proteinürinin eşlik etmesiyle tanı alır (35, 36). Hipertansiyon daha önceden normotansif olduğu bilinen gebelerde kan basıncı değerinin $\geq 140/90$ mm Hg olarak ölçülmesidir (36). Proteinüri, 24 saatlik idrarda 0.3 gramdan fazla protein itrahının saptanmasıdır (3,36).

Şiddetli preeklampsisi ise şiddetli hipertansiyona (Kan basıncı değeri $\geq 160/110$ mm Hg) şiddetli proteinürinin (>5 g/24 saat) eşlik etmesidir (3,35,36). Bundan başka pulmoner ödem, nöbet geçirilmesi, oligüri (<500 ml/gün), trombositopeni (platelet sayısı $< 100.000/\text{mm}^3$), sağ üst kadranda ağrısıyla birlikte karaciğer enzimlerinde yükselik, santral sinir sistemi bulguları (

bulanık görme, körlük, başağrısı) gibi multiorgan tutulumu mevcudiyetinde de şiddetli preeklampsi tanısı konulur (3,35). Her ne kadar preeklampsi tanısı için sağlıklı nullipar kadınlarda proteinüri ve hipertansiyon kriterleri kullanılmakta ise de HELLP sendromu gelişen kadınların %10-15'inde, eklampsi gelişen kadınların %38'inde proteinüri tesbit edilememektedir (42,58). Şiddetli preeklampside hafif preeklampsiye oranla maternal ve perinatal komplikasyon görülme sıklığı artmıştır (3).

2. 6. Şiddetli Preeklampside Görülebilecek Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

2. 6. 1. Maternal Komplikasyonlar

- Ablasyo plasenta (%1-4)
- Dissemine koagülopati- HELLP sendromu (%10-20)
- Pulmoner ödem- aspirasyon (%2-5)
- Akut renal yetmezlik (%1-5)
- Eklampsi (<%1)
- Karaciğer yetmezliği veya hemorajisi (<%1)
- Stroke (nadir)
- Ölüm (nadir)
- Uzun dönemde kardiyovasküler morbidite

2. 6. 2. Neonatal Komplikasyonlar

- Preterm doğum (%15-67)
- Fetal büyüme geriliği (%10-25)
- Hipoksi- nörolojik hasar (<%1)
- Perinatal ölüm (%1-2)
- Düşük doğum ağırlığına bağlı olarak uzun dönemde kardiyovasküler morbidite gelişmesi

(Risklerin büyüklüğü tanı anındaki gestasyonel yaşa, hastalığın şiddetine, ek bir medikal hastalığın olup olmamasına göre değişir.) (3)

2. 7. Patofizyoloji:

Preeklampsinin patofizyolojisi hala kesin olarak bilinmemektedir. Preeklampsinin patofizyolojisini açıklamak için birçok hipotez öne sürülmüştür.

Preeklampsi, insan gebeliğine özgü olup plasentanın varlığıyla ve plasentasyona verilen maternal cevapla tanımlanmaktadır (59). Preeklampsinin molar gebeliklerde de izlenmesi, fetus varlığının şart olmadığını ve bu durumun plasenta varlığına bağlı olduğunu düşündürmektedir (60). Günümüzde bu konu ile ilgili olarak tartışılan iki teori vardır: Vasküler teori ve immunolojik teori (3).

2. 7. 1. Plasentasyon ve İmmun Teori

Maternal-fetal immün maladaptasyonun preeklampsi gelişiminin merkezinde rol oynadığı epidemiyolojik çalışmalar tarafından desteklenmektedir (44,46).

Semenin kadın genital yollarında toplanması, mukozal alloimmunizasyona neden olur. Çok genç yaşlardaki artmış preeklampsi riskini en iyi açıklayan risk faktörü kısıtlı sperm maruziyetidir (45). Tekrarlayan antijen (sperm hücresi) maruziyeti, partner spesifik mukozal tolerans için mutlaka gereklidir (61). Kadın genital yollarında toplanan spermiler inflamatuvar bir takım olayları başlatır. İnflamatuvar reksiyonu başlatan ve güçlü bir tip-2 immün reaksiyona yol açan kritik seminal faktörün seminal-vezikal kaynaklı transforming growth faktör $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) olduğu düşünülmektedir. 2. Tip immün cevabın başlatılmasıyla TGF $\beta 1$, zayıf plasentasyon ve fetal gelişmeyle ilgili olduğu düşünülen 1.Tip immün cevabın başlatılmasını engeller (61).

Gebeliğin erken dönemlerinden itibaren trofoblast hücreleri, desidua içine doğru göç eder ve sonunda plasental yatak olan myometriumda kolonize olur. Sitotrofoblast kümeleri

spiral arterlerle kontakt kurar ve arteryal lümene doğru ilerler. Endovasküler trofoblast hücreleri, spiral arterlerin endotelinin yerini alır ve daha sonra media tabakasını istila ederler. Media tabakasının elastik, müsküler ve nöral dokularını yıkıma uğratırlar ve trofoblastik hücreler damar duvarıyla bütünleşirler (62,63). Endovasküler sitotrofoblastlar, adezyon reseptörlerini yerini aldıkları endotelial hücrelere benzetmek için değişime uğrarlar. Preeklampsi bu değişimdeki başarısızlık sonucunda ortaya çıkar (64).

Bu fizyolojik değişimler sonucunda maternal vazomotor kontrolden bağımsız, düşük dirençli bir arteriolar sistem meydana gelir. Bu sistem, gelişmekte olan fetüse yeterli kan sağlamak için gereklidir (3).

Endovasküler trofoblast invazyonu interstisyel invazyonun bir yan kolu gibi görünmektedir. İnsan plasentası uzun periyotta gerçekleşecek intrauterin hayata hazırlık için olduğu düşünülen yoğun bir invazyon içermektedir (65).

Uterusun mukozal tabakası gebelerde desiduayı elde etmek için değişime uğrar. Bu değişimin en önemli hücresel karakteri lökosit infiltrasyonudur ve potansiyel bir implantasyondan önce luteal fazda başlar. Erken gebelik döneminde Natural-killer hücreleri (NK hücreleri) uterusu invazyon gösteren sitotrofoblast hücreleri etrafında yoğun olarak birikir. Gebeliğin ortalarına doğru yaklaşık 20. hafta civarlarında plasantasyonun tamamlanmasıyla korele olarak NK hücreleri ortadan kaybolur. NK hücreleri, hem maternal plasental yataktaki vasküler değişiklikleri hem de trofoblast invazyonunu etkiler. Uterin NK hücreleri anjiogeneze ve vasküler stabilitede etkili olan vasküler endotelial growth faktör (VEGF), plasental growth faktör (PIGF) ve anjiopoietin 2 gibi birçok sitokinleri üretir (66, 67).

Trofoblast hücrelerinin yoğun lökosit infiltrasyonu desiduaya invazyonu ve ardı sıra gerçekleşecek arteryal değişim için allojenik hücrelerle yakın doku teması kurması gerekmektedir. Hangi immun mekanizma bu derin trofoblast invazyonuna izin vermektedir?

Sinsityotrofoblastlar membranlarında klasik HLA mRNA veya HLA proteini üretmezler. Klasik klas-I HLA antijenleri bulunmamasına rağmen sitotrofoblastlar non-klasik HLA-G ve HLA-E antijenlerini eksprese ederler. Non-polimorfik HLA-G, trofoblastların NK hücreleri tarafından oluşturulan sitotoksik etkilerinden korunmasında önemli bir role sahiptir. Bunun yanında HLA-G tarafından aktive edilen NK hücreleri, önemli vasküler değişikliklerde çok etkilidir (67,68). NK hücrelerinin en önemli ürünlerinden biri IFN- γ 'dır. Yapılan deneylerde uterin NK hücrelerinden elde edilen IFN- γ 'nın gebeliğe bağlı spiral arter modifikasyonunda gerekli olduğu gözlemlenmiştir. IFN- γ salınımı α 2-makroglobulin salınımını stimüle eden genleri harekete geçirir. α 2-makroglobulin ise proteazları, sitokinleri ve vasküler dilatasyonda etkili olan diğer medyatörleri düzenler (67).

T hücreleri immun cevaba adaptasyondaki en etkili hücreler olarak bilinmektedir. Preeklampside önemli ölçüde T hücre etkileşimi yokluğu, immun maladaptasyona yol açmaktadır (68).

2. 7. 2. Plasental Debris (Döküntü) Hipotezi

Sinsityal yüzeydeki kontrollü hücre yıkımı, sinsityal yüzün yenilenmesi için gereklidir. Bu kontrollü hücre yıkımı (apoptozis) preeklampside artmaktadır. Bunun sebebi nedir? Plasental iskemi ve reperfüzyon sonucu gelişen oksidatif stres, önemli patojenik nedenler olarak düşünülmektedir (69). Akut ateros veya spiral arter trombozu şiddetli plasental iskemiye ve hatta infarkta neden olabilmektedir (63). Hastalığın ileri safhalarında görülen plasental iskemi, preeklampsinin gelişmesinden sorumlu olan önemli faktörlerden biridir (3). Apoptozis maternal veya fetal immun maladaptasyona neden olabilir. Preeklampitik kadınların, serumlarının trofoblast ömrünü kısalttıkları saptanmıştır (70). Preeklampsideki artmış apoptotik debrisler, inflamatuvar stimulusu artırarak patogenezi başlatabilirler. Sinsityotrofoblast mikropartiküllerine bağlanan monositler ve nötrofiller TNF, IL-12 ve superoksit radikallerinin artmış üretimine neden olurlar (71). Özellikle TNF, endotel hücreleri

aktive edebilmesi, mikroprotein kaçağına yol açabilmesi ve asetilkoline bağlı vazorelaksasyonu azaltabilmesi açısından dikkatleri üzerine çekmiştir. Preeklampside plasental TNF miktarının artması muhtemelen villöz makrofajların plasental TNF salgılamalarından kaynaklanmaktadır (72).

Özet olarak maternal-fetal immün maladaptasyon superfisyal plasentasyonun ana nedeni olabilir. Artmış sinsityotrofoblastik dökülme annede artmış bir sistemik inflamatuvar cevabı tetikleyebilir ve bu da preeklampsinin bir nedeni olabilir (70,72).

2. 7. 3. Endotelial Aktivasyon ve İnflamasyon

Preeklampside endotel disfonksiyonu veya uygunsuz endotel hücre aktivasyonu, artmış endotel hücre permeabilitesiyle ve platelet agregasyonu ile alakalıdır ve bunlar da klinikte sıkça karşımıza çıkan bulgulardır (73). Böyle uygunsuz endotelial aktivasyon intravasküler inflamatuvar reaksiyonun bir parçasıdır. Özellikle üçüncü trimestirde maternal inflamatuvar cevap, sağlıklı bir gebeliğin gereğidir. Fakat bu inflamasyon preeklampsiden daha azdır (59) .

Renin-anjiyotensin sisteminin tipik stimülasyonunun yokluğu, daha sonra gelişecek vazokonstriksiyon ve hipertansiyonla birlikte olan anjiyotensin II, norepinefrine artmış vasküler duyarlılık ve artmış endotel hücre geçirgenliğinin hepsi bu endotel aktivasyonu ile açıklanabilir (73). Endotelial disfonksiyon, vazodilatör prostaglandinlerin (öz. Prostasiklin ve nitrik oksit) üretimlerini ve aktivitelerini olumsuz bir biçimde etkiler. Preeklampside endotelial hücre disfonksiyonu ve platelet agregasyonu trombin ve fibrin formasyonunda artmaya yol açar. Tromboxan A2'nin prostasikline karşı artmış konsantrasyonu, ilerde spiral arter trombozu ve plasental infarkt ile uteroplazental kan akımını azaltabilir. Antiagreganlar olan prostasiklin ve nitrik oksitin yetersiz üretimi, spiral arterlerin iç yüzeyinde artmış platelet aktivasyonunu açıklar. Özellikle uteroplazental dolaşımda plateletler, damar yüzeyine yapışır ve platelet agregasyonuna ve fibrin formasyonuna neden olan tromboxan A2 ve serotonininden

oluşan α granül ve dense granül salgırlarlar (74). Spiral arterlerdeki artmış sinsityotrofoblast apoptozisi de platelet aktivasyonu gibi fibrin oluşumunu artırabilir (75).

Sonuç olarak trombofiliyi destekleyen herhangi bir yol bu patofizyolojik proçesi artırır ve tek başına preeklampsii patogeneziini açıklamada bu hipotez yeterli değildir (76).

2. 7. 4. Genler ve Genetik Uyuşmazlık Hipotezi

Genetik uyumsuzluk teorisine göre fetal genler, fetüse besin geçişini artıracak yönde; maternal genler, maternal optimumu koruyacak şekilde hareket eder (77). Uyuşmazlık hipotezi, plasental faktörlerin (fetal genlerin) maternal kan basıncını artırıcı yönde; maternal faktörlerin kan basıncını düşürücü yönde etki ettiğini öne sürer. Endotelial hücre disfonksiyonu, uteroplazental kan akımı yetersizken plasenta dışı direnci artırarak fetüsün kendi kendini kurtarma stratejisi olarak değerlendirilebilir (44). Sağlıklı gebeliklerdeki endovasküler trofoblastlarla desidual lökositler (öz. NK hücreleri) arasındaki yeterli iletişim, gerekli VEGF ve PIGF salınımına yol açar. VEGF'nin artmış konsantrasyonu, yüksek inflamatuvar stres altındaki damar endotelini korumakta önemlidir (60).

Yaygın genom çalışmaları, preeklampsiden sorumlu en az dört gen lokusu olduğunu saptamışlardır: 2p12, 2p25, 9p13 ve 10q22.1. Bu lokuslar her vakada farklılık gösterir. Önemli bir başka nokta da şudur: bu lokuslar bütün preeklampsii vakalarının sadece küçük bir kısmını açıklamaktadır (78,79). Ebeveyn etkisini araştıran gen çalışmalarında, bütün ailelerde, etkilenen kardeşlerdeki alellerin maternal kaynaklı olduğu görülmüştür (79).

2. 8. Preeklampsinin Önceden Tahmini

Preeklampsii geliştirmeye yatkın kadınların tahmini için birçok biyokimyasal markerlar öne sürülmüştür. Bu markerlar preeklampsiiyle ilgili olduğu belirtilen plasental disfonksiyon, endotelial disfonksiyon ve koagülasyon aktivasyonu, sistemik inflamasyon gibi yollarla ilgili

olanlardan seçilmiştir. Fakat daha sonradan bu markerlardan hiçbirinin klinik ve rutin kullanım için uygun olmadığı görülmüştür (80,81).

İkinci trimestirde bakılan Doppler ultrasonografi, uterin kan akımını değerlendirmede yararlıdır. Anormal dalga formu, artmış rezistans indeksle veya unilateral veya bilateral saptanan erken diyastolik çentik ile beraberdir (82). Her ne kadar anormal dalga formu olan gebelikler altı kat fazla preeklampsi geliştirme riski taşıyor dense de anormal uterin arter Doppler akımının preeklampsiyi tahmin etme duyarlılığı %20 ila %60 arasında değişir (82,83). 27 çalışmanın (n=12994) değerlendirildiği bir makalede preeklampsi taramasında, uterin arter Doppler uygulamasının sınırlı değere sahip olduğu sonucuna varılmıştır (82).

Güncel veriler, preeklampsi taramasında Doppler uygulamasının rutin olarak kullanılmasını desteklememektedir. Fakat uterin arter Doppleri yüksek risk altındaki ve koruyucu tedavinin mutlaka uygulanması gerektiği hastalarda yararlı olabilir (44).

2. 9. Preeklampsiden Korunma

Geçmiş on yılda preeklampsinin oranını ve şiddetini düşürmeyi amaçlayan birçok çalışma yapılmıştır. Özet olarak bu çalışmalarda protein veya tuz kısıtlaması; çinko, magnezyum, balık yağı, vitamin C ve E desteği; diüretik ve diğer antihipertansif ilaçların; düşük doz aspirin veya heparinin kullanımı risk faktörlerine sahip kadınlarda uygulandı. Sonuç olarak bu uygulamaların kısıtlı yararının olduğu veya hiçbir yarar sağlamadığı görüldü (35,36,44,84).

2. 10. HELLP Sendromu

HELLP Sendromu, hemoliz (H), yüksek karaciğer enzimleri (EL= elevated liver enzymes), düşük trombosit sayısı (LP= low platelets) bulguları ile seyreden, insan gebeliğine özgü preeklampsinin ağır bir biçimi olarak kabul edilir (85). Magann ve arkadaşları, yaptıkları 12 yıllık bir tarama sonucunda HELLP sendromu oranını %0.11 olarak bulmuşlardır (86). Bu oran ağır preeklampside %20, eklampside %10'a kadar çıkmaktadır. Anne ölümü ise %0 ila

%4 arasında değişmektedir. HELLP sendromunun %70'i antepartum; %30'u postpartum tanı almaktadır. Cenin ölümü, esas olarak doğumdaki gestasyonel yaşla bağlantılıdır (87).

Şiddetli preeklampsili hastaların neden HELLP sendromu geliştirdikleri hala belirsizdir. HELLP gelişen hastalarda muhtemelen daha fazla endotelial hasar meydana gelmektedir ve sonuç olarak koagülasyon sistemi daha fazla aktive olmaktadır. Paternosor ve arkadaşları HELLP sendromlu hastalarla normotansif preeklampsili hastaları karşılaştırdıklarında HELLP sendromlu hastalarda sınırlanmış dissemine intravasküler koagülopatiyeye ait kanıtlar bulmuşlardır. Plazma fibronektin, D-Dimer, Protein C ve Protein S seviyelerinde bariz düşüş, antitrombin-III seviyesinde yükselme tespit etmişlerdir (88). HELLP sendromundaki hemoliz mikroanjiopatik hemolitik anemidir. Eritrositler, endotelial hasarlı ve fibrin depozitleriyle dolu küçük damarlardan geçerken hasarlanırlar. Bu da periferik yaymaya sferositler, şistozitler ve burr hücreleri olarak yansır. Yükselmiş karaciğer enzimlerinin, hepatik sinüzoidlerdeki fibrin depozitlerine sekonder kan akımındaki yavaşlamayla oluştuğu düşünülür. Oluşan obstrüksiyon periportal nekroza hatta ciddi vakalarda intrahepatik hemorajiye, subkapsüler hematoma ve rüptüre neden olur. Trombositopeni plateletlerin yıkımına veya tüketimine bağlanmıştır (89).

Hastaların %90'ında klinik olarak genel kırgınlık, düşkünlük hali, %65 hastada epigastrik ağrı, %30 hastada mide bulantısı ve kusma ve %31 hastada başağrısı gözlenir (55). HELLP sendromunun erken teşhisi çok önemli olduğu için üçüncü trimestirde halsizlik ve genel düşkünlük şikayeti olan her gebeden tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri istenmelidir. Fizik muayene tamamen normal olabilir. Fakat sağ üst kadranda ağrısı %90 hastada mevcuttur. Ödem iyi bir bulgu değildir çünkü normal gebeliklerin %30'unda ödem görülebilir. Hipertansiyon ve proteinüri hafif şiddette olabilir veya hiç olmayabilir (89). HELLP sendromu kliniği çok çeşitli şekillerde ortaya çıkabileceğinden tanısı bazen

gecikebilmektedir ya da yanlış tanı alabilmektedir. Birçok hasta kolesistit, özefajit, hepatit veya idyopatik trombositopeni olarak takip edilmektedir (90).

2. 10. 1. Diagnostik Testler

HELLP sendromunun üç ana bulgusu hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük platelet sayısıdır. Hemoliz tanısı, kanda artmış indirekt bilirubin seviyesi ve azalmış haptoglobulin düzeyi ve periferik yaymada hemoliz göstergesi olan şistozit, anizositoz, burr hücre görülmesiyle konulur (89). Azalmış haptoglobulin seviyesi, hematokrit düşmeden hemolizin habercisi olabilir (91). Serum transaminaz değerleri 4000 seviyesine kadar çıkabilmekle beraber tipik olarak daha ılımlı bir yükseliş mevcuttur. Sibai AST için eşik değeri 70 U/l olarak belirlemiştir. Düşük platelet sayısı için genel yaklaşım $100.000/\text{mm}^3$ 'ten küçük ölçümlerin kabulüdür (87). DİK mevcut değilse protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen seviyeleri normaldir. Yükselmiş ürik asit düzeyi preeklampsi tanısında yararlıdır fakat HELLP sendromunda görülmeyebilir. Sonuç olarak HELLP sendromu tanısında en önemli kriterin platelet sayısı olduğu söylenebilir (89).

2. 10. 2. Sınıflama

HELLP sendromu için kullanılan iki sınıflama mevcuttur. HELLP sendromunda görülen hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük platelet sayısı ile ifade edilen laboratuvar anormallikleri ile ilgilidir. Sibai'nin HELLP sendromu tanısı için genel yaklaşımı; 1) Hemoliz için anormal periferik yayma ve hiperbilirubinemi 2) Yükselmiş AST seviyesi ($\geq 70 \text{ U/l}$) 3) $<100.000/\text{mm}^3$ den az trombosit sayısı şeklindedir. Bu sistemde hastalar bir ya da iki anormal değere sahipse kısmi HELLP sendromu, üç değere birden sahipse tam HELLP sendromu olarak sınıflandırılırlar. Bu sınıflandırma ilk olarak Tennessee Üniversitesi'nde yapıldığı için Tennessee Sınıflandırması olarak adlandırılmıştır (55,92).

İkinci bir sınıflama da temel olarak platelet sayısına göre yapılır. Platelet sayısı $50.000/\text{mm}^3$ ve aşağısı ise Class 1 HELLP sendromu, platelet sayısı $51.000-100.000/\text{mm}^3$

arası ise Class 2 HELLP sendromu, platelet sayısı 101.000-150.000/mm³ arası ise Class3 HELLP sendromu olarak adlandırılmaktadır. Bu sınıflandırma da Mississippi Sınıflandırması olarak bilinmektedir (93).

Tablo 1. HELLP Sendromunda Mississippi Sınıflaması

Platelet Sayısı
• Class1: platelet sayısı < 50.000
• Class2: platelet sayısı >50.000- ≤100.000
• Class3: platelet sayısı >100.000- ≤150.000
Hemoliz ve Hepatik Disfonksiyon
• LDH≥600 IU/L
• AST ve/veya ALT≥40 IU/L

2. 10. 3. Maternal ve Perinatal Sonuçlar

HELLP sendromu tanısı almış hastalar, artmış anne ölüm (%1) oranı, pulmoner ödem (%8), akut renal yetmezlik (%3), dissemine intravasküler koagülopati (%15), ablasyo plasenta (%9), karaciğer hemorajisi veya yetmezliği (%1), yetişkin respiratuar distres sendromu (ARDS), sepsis ve stroke (<%1) gibi komplikasyonlar açısından artmış riske sahiptirler. HELLP sendromuyla komplike olmuş gebeliklerde ayrıca artmış yara hematoma oranı ile kan ve kan ürünlerinin artmış transfüzyonu söz konusudur (58).

HELLP sendromunda perinatal mortalite ve morbidite artmıştır. Perinatal mortalite oranları yapılan çalışmalarda %7,4 ila %20,4 arasında değişmektedir. Bu yüksek perinatal mortalite oranı genel olarak 28 hafta ve öncesi gestasyonel yaşlarda elde edilmektedir ve ciddi fetal büyüme geriliği ve ablasyo plasenta ile ilgilidir (80). Preterm doğum oranı %70'tir ve bunun da %15'i, 28 hafta ve öncesi gebeliklere aittir. Sonuç olarak respiratuar distres

sendromu, bronkopulmoner displazi, intraserebral hemoraji ve nekrotizan enterokolit gibi akut neonatal komplikasyonlara sık rastlanmaktadır (94).

Tablo 2. HELLP Sendromunda Maternal Morbiditeyi Artıran Risk Faktörleri

Laboratuvar	Klinik
• Trombosit<50.000/ mm³ • LDH>1400 IU/L • AST>150IU/L • ALT>100IU/L • Ürik asit>7,8 mg/dl • Kreatinin>1	• Epigastrik ağrı • Mide bulantısı • Kusma • Eklampsi • Ciddi Hipertansiyon • Plesenta dekolmanı

2. 11. Preeklampside hemodinamik değişiklikler

Preeklampside normal gebelerle karşılaştırıldığında total kan volümü anlamlı olarak düşük bulunur (95). Ortalama plasma volümü normotansif gebelere göre %9 ila %21 oranında düşüktür. Bu oran şiddetli preeklampside %30 ila %40 oranında olabilir (95,96). Eritrosit hacminde ise anlamlı değişiklik yoktur. Plasma volümündeki bu azalma preeklampside endotelial disfonksiyon ve düşük onkotik basınçla ilişkili olabilir (97).

Yapılan bazı çalışmalarda normotansif ve preeklampitik gebelerde kardiyak output ve periferik vasküler rezistans konusunda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Easterling ve arkadaşları (1990) yaptıkları çalışmada kardiyak output artışını preeklampside artmış kalp hızıyla açıklamışlar ve atım volümü ve total periferik rezistansta anlamlı farklılık saptamamışlardır (98). Bosio ve arkadaşları (1999) yaptıkları çalışmada preeklampside anlamlı derecede yüksek kardiyak output saptamışlar, total periferik rezistansta farklılık

saptamamışlardır (99). Preeklampside kardiyak outputun arttığına ilişkin yayınlar olsa da çoğu araştırmacı normal olduğunu ya da az düştüğünü belirtmiştir. Buna göre kan basıncındaki artıştan total periferik rezistansdaki artış sorumludur (100).

Preeklampside arteriolar daralma olduğuna dair bir çok veri vardır. Arteriolar vazokonstriksiyondan humoral faktörler sorumlu olabilir. Fakat son yıllarda, preeklampside total periferik rezistans artışını kısmen açıklayan, doğumdan sonra normale dönen , artmış sempatetik aktivite ve azalmış parasempatetik aktiviteye dair veriler vardır (101,102). Ayrıca birinci trimesterde artan bazal sempatik aktivitenin preeklampsinin önceden belirlenmesinde yararlı olabileceğini savunan yayınlar mevcuttur (103).

Sol ventrikülün hacmi preeklampside normotansif gebelerle karşılaştırıldığında %17 ila %21 oranında artmış olduğu bulunmuştur. Preeklampside artmış önyük nedeniyle sol ventrikül performansının sürdürülmesinde gerekli olan bu artış aynı zamanda sol ventrikülün diastolik fonksiyonlarını bozar. Sistolik fonksiyonlarda ise iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (104,105).

2. 12. Natriüretik Peptidler

Kalp ve vasküler yapılar tarafından salgılanan natriüretik peptidlerin diüretik, natriüretik ve vazodilatör özellikleri bulunmaktadır. İnsanda üç tip natriüretik peptid bulunmuştur. Bunlar atriyal natriüretik peptid (ANP), brain natriüretik peptid (BNP) ve C-natriüretik peptid (CNP)'dir.

ANP; başlıca sağ atriyumda depolanır ve atriyum basıncında bir artışa cevaben salınır. ANP, vazodilatasyon ve natriürezis yapar. Renin-angiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), adrenerjik sistemin ve arginin vasopressin'in su-tuz tutucu etkilerine karşı çalışır (4). ANP, böbreklerde, glomerüller ve kollektor duktuslar üzerine etki eder. Glomerüllerde efferent arteriyollerde vazokonstriksiyon ve afferent arteriyollerde vazodilatasyon yaparak glomerüler

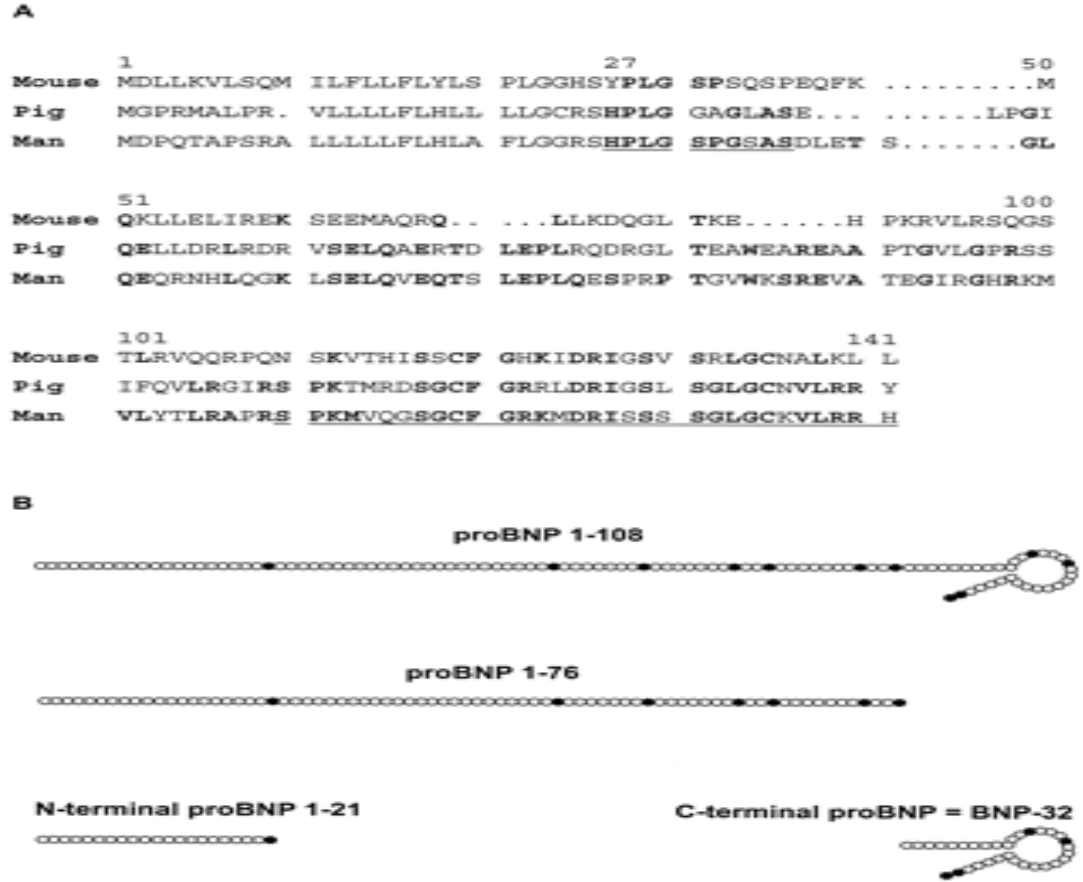
filtrasyon hızını arttırır. Kollektör duktuslarda, sodyum reabsorpsiyonunu azaltarak, sodyum atılmasını artırır. Ayrıca, renin ve aldosteron sekresyonunu inhibe eder (7,9).

CNP; daha çok damar sisteminde bulunur, fizyolojik rolü henüz tam olarak bilinmemesine rağmen endotel hücrelerinin 'shear stress' sonucu salgıladıkları bir hormon olduğu düşünülmektedir. RAAS'in yanında düzenleyici rolünün olduğu düşünülmektedir (6).

BNP; depolanma yeri atriyum ve ventrikül olan ANP'den farklı olarak BNP' nin ana kaynağı sadece ventriküllerdir. Diyastol sonu basınç ve hacim artışına bağlı olarak ventrikül kası tarafından sentezlenir (5). Tüm natriüretik peptidlere özgün 17 aminoasitlik tek halka içeren ve toplam 32 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir. Ventriküllerde bulunan miyositler ilk olarak pre-pro BNP adında 134 aminoasitten oluşan peptidi sentezler. Pre-pro BNP isimli peptid daha sonra proteazlar tarafından parçalanarak 108 aminoasit içeren proBNP adlı peptid yapıya dönüşür. Daha sonra proBNP de yine proteazlar tarafından parçalanarak bir ucu 1-76 aminoasitten oluşan peptid N-terminal proBNP adını alır. Diğer ucu ise 32 aminoasitten oluşan peptid C-terminal BNP olarak adlandırılır. BNP-32 ya da sadece BNP olarak adlandırılan hormon, biyolojik olarak aktif olup biyolojik yarılanma süresi 20 dakikadır (7,8).

Bugüne kadar, natriüretik peptid'lere ait üç reseptör (A, B ve C reseptörleri) bulunmuştur. Bunlardan A ve B reseptörleri, peptidlerin vazodilatör ve natriüretik etkilerine aracılık etmektedirler. C tipi reseptör ise, nötral endopeptidaz ile birlikte, bir temizleme reseptörü olarak görev yapmakta ve natriüretik peptidlerin düzeylerinin belirlenmesinde rol almaktadır (10). BNP'nin böbrekler ve renin–aldosteron üzerine olan etkileri ANP'inkine benzerdir.

N-terminal pro Brain Natriüretik Peptid (Nt-proBNP)



Şekil 1: N-terminal pro brain natriüretik peptid (Nt-proBNP)'in kimyasal yapısı.

2. 12. 1. N-terminal pro Brain Natriüretik Peptid'in Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

İnsan BNP geni 1.kromozomun üzerine kodlanmıştır. 108 aminoasit içerir ve proBNP olarak adlandırılan prohormon şeklinde sentez edilir. Ventriküllerde bulunan miyositler tarafından ilk olarak pre-proBNP olarak adlandırılan 134 aminoasitten oluşan peptid sentezlenir. Prepro BNP isimli peptid daha sonra proteazlar tarafından parçalanarak 108 aminoasit içeren proBNP adlı peptid ve 26 aminoasit içeren sinyal peptidi meydana gelir. Daha sonra 108 aminoasit içeren proBNP de in vitro yapılan çalışmalar sonucunda bir proteaz olan furin tarafından parçalanarak bir ucu 1-76 aminoasitten oluşan ve N-terminal pro

BNP olarak adlandırılan diğer ucu ise 32 aminoasitten oluşan C-terminal BNP olarak adlandırılan iki ayrı peptid yapı meydana gelir (8,11).

2. 12. 2. N-terminal pro Brain Natriüretik Peptid'in Dolaşıma Salgılanması

Kardiyak miyositler, dolaşımda bulunan BNP'nin en önemli kaynağıdır. Son zamanlarda kardiyak fibroblastlarında BNP yapımında rol aldığı gösterilmiştir. Kardiyak duvar gerilimi arttığı zaman BNP sentez ve sekresyonunun arttığı gösterilmiştir. Ayrıca son zamanlarda yapılan invitro çalışmalar, diğer nörohormonların (guanil siklaz reseptörleri, iki tipi olup NPR-A ve NPR-B), BNP sentez ve salınımda muhtemelen düzenleyici rol oynadığı yönünde yeni görüşler ortaya koymuştur (8).

N-terminal proBNP'in sekresyon mekanizması, granüllerde çok az miktarda depolanan ve hızlı gen ekspresyonu gösteren BNP düzeyine ve BNP gen aktivasyonuna bağımlı olup, miyositlerde meydana gelen gerilme sonucu sekresyonunun arttığı gösterilmiştir (9,11).

2. 12. 3. N-terminal pro Brain Natriüretik Peptid'in Fizyolojik Etkileri

BNP'nin A tipi reseptörlere bağlanarak, intrasellüler siklik guanil-mono-fosfat (c-GMP) artışına yol açtığı gösterilmiştir. Böylece biyolojik etkileri diürezis, vazodilatasyon, renin ve aldosteron yapımının inhibisyonu ve kardiyak ve vasküler miyosit growth faktör yapımını azalttığı gösterilmiştir (4,5,8). Bugün için N-terminal proBNP'nin biyolojik etkileri tam bilinmemekle beraber periferel reseptörlere bağlanabileceği de düşünülmektedir (11).

N-terminal proBNP ve BNP'in plazma konsantrasyonları normal şartlarda birbirine yakın düzeylerde olup, N-terminal proBNP'nin yarılanma ömrü 120 dakika olup, BNP'in ise yaklaşık 20 dakikadır. Kalp yetersizliği olan hastalarda, N-terminal proBNP düzeyi, BNP düzeyine oranla 2-10 kat daha fazla artış gösterir. N-terminal proBNP, proBNP'nin inaktif metaboliti olduğu için miyokardiyal hormonal sekresyonlardan daha az etkilenir. BNP'in ise kalpte ventriküllerin yanı sıra az miktarda olsa atriyumlardan da sekrete edildiği

gösterilmiştir. Ayrıca beyin ve adrenal medullada da N-terminal proBNP varlığı saptanmıştır. N-terminal pro BNP düzeyi erkek ve kadın cinsiyetlerde anlamlı fark göstermemektedir. Fakat kadınlarda erkeklere oranla biraz daha yüksek düzeylerde ölçülmüştür. İleri yaşlarda (özellikle 95 yaş ve üzerinde) daha yüksek seviyelerde ölçülmüştür. Renal yetersizliği olan hastalarda N-terminal pro BNP seviyesinin yükseldiği ve gece-gündüz varyasyonu göstermediği tespit edilmiştir (4,5).

2. 12. 4. N-terminal pro Brain Natriüretik Peptid'in Temizlenmesi

N-terminal proBNP'in temizlenmesinin ana yolu renal atılım ile olmaktadır. Bu işlemin gerçekleşmesinde iki temel mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir: C-tipi natriüretik peptid reseptörleri tarafından tutulan N-terminal proBNP endositozis ve nötral endopeptidazlar tarafından proteoliz yoluyla yıkılır. Nötral endopeptidazlar (NEP) çinko-metallopeptidaz olup, endotel hücreleri, düz kaslar, kardiyak miyositler ve fibroblastlarda, ayrıca renal proksimal tübüllerde bulunmaktadır. C-tipi natriüretik peptid reseptörleri ise endotel hücreleri, vasküler düz kaslar, kalp, adrenal bez ve böbrekte bulunmaktadır (6,7,10).

2. 12. 5. Natriüretik peptitlerin klinik önemi

Klinikte yüksek ANP ve BNP düzeyleri sol ventrikül sistolik ve diastolik disfonksiyonu, sol ventriküler hipertrofiyle ilişkili bulunmuştur. Semptomatik hastalarda BNP'nin ANP'ye göre daha spesifik ve sensitif olduğu kanıtlanmıştır (114). NT-proBNP erken kardiyak hasarın belirlenmesinde BNP' den daha duyarlıdır (11). Kronik konjestif kalp hastalıklarında, taşikardide, atrial fibrilasyonda ve ventriküler ekstrasistolde natriüretik peptit seviyeleri artabilir.

Gebelikte termde birinci trimestere göre artmış seviyeler saptanır. Postpartum üçüncü güne kadar artış gözlemlenebilir. Preeklampside BNP ve NT-proBNP konsantrasyonlarında normotansif gebelerle karşılaştırıldığında anlamlı artış saptanmıştır (104,107,108,109,110).

Multigavid hastalarda primigravid hastalara göre daha yüksek düzeyler saptanmıştır (109). Şiddetli preeklampside hafif preeklampsiye göre artmış düzeyler saptanmıştır (107). Doğum süresince ve erken puerperyumda preeklampitik ve normotansif gebeler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (108). Normotansif gebelerde BNP konsantrasyonu diurnal patern (gece yüksek gündüz düşük düzeyler) gösterir. Preeklampside diurnal varyasyon saptanmamıştır (111).

2. 13. Ekokardiografi

Hipertansiyon hastalıkları özellikle preeklampsi gebeliğin en sık rastlanan medikal komplikasyonlarındanıdır. Ancak kardiak yapının ve fonksiyon değışikliklerini gösteren çalışmaların çoğu eksik yapılmıştır ya da normotansif hastalardan alınmıştır.

Ekokardiografi ses dalgaları kullanılarak gerçekleştirilen bir görüntüleme testidir. Eko kalp kasının ve kalp kapaklarının nasıl çalıştığını gösterir. Aynı zamanda kalp genişliğinin ne kadar olduğu konusunda da bilgi verir. Ekokardiografi işlemi sırasında kullanılan ve monitöre bağı mikrofon benzeri bir gönderici kalbe insan kulağının duyamayacağı yükseklikteki ses dalgalarını gönderir. Bu dalgalar ekrana kalbin bir görüntüsünü oluşturur. Bu görüntü kalbin ve kalp kapaklarının durumu ve işleyişi hakkında görsel bilgi verir.

3- MATERYAL VE METOD

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Aralık 2007-Temmuz 2008 tarihleri arasında müracaat eden 18-45 yaş arasında, gebeliklerinin 28-42'inci haftalarında olan 20 hafif preeklampsili gebe, 20 şiddetli preeklampsili gebe ve 20 normotansif gebe olmak üzere toplam 60 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Preeklampsia tanısı; ölçülen kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg , proteinüri ≥ 30 mg/dl (+1, spot idrarda) ile konuldu. Şiddetli preeklampsia tanısı; ölçülen kan basıncı $\geq 160/110$ mmHg, proteinüri ≥ 100 mg/dl (+2, spot idrarda), sebat eden baş ağrısı, görme bozuklukları, epigastrik ağrı, serum kreatinin ≥ 1.2 mg/dl, trombosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ ün altında olması, karaciğer enzimlerinde belirgin artış (AST ve/veya ALT ≥ 40 IU/L), mikroanjiopatik hemoliz (LDH ≥ 600 IU/L) ile konuldu. Normotansif gebe grubu ise ölçülen kan basıncı $\leq 120/80$ mmHg ve idrarda protein saptanmayan gebelerden oluştu.

He üç grupta bulunan hastalardan anamnez alındı, klinik muayene yapıldı. Hastalarda daha önce yüksek tansiyon, renal hasar, kalp hastalığı, diyabet yoktu. Hastalardan hemoglobin, hematokrit, trombosit, AST, ALT, LDH, ürik asit, Bun, kreatinin, glukoz, troponin I, ürogramda proteinüri bakıldı, tansiyon takibi uygulandı. OAB (Ortalama arter basıncı): Diastolik arter basıncı+1/3 Nabız basıncı(SAB-DAB) formülüyle hesaplandı. BMI (Vücut kitle indeksi): kilo/boy² formülüyle hesaplandı.

NT-proBNP için alınan kan örnekleri vacutainer biokimya tüplerine alındı. Oda sıcaklığında 10 dk bekletildi. 3000 devirde 10 dk santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı ve analiz edilene kadar -80 derecede depolandı. NT-proBNP düzeyleri "enzyme immunoassay" tekniği ile hazır ticari kit (BNP FRAGMENT EIA, CAT.NO: BI-20852, Kit Lot L84, Wien, Divischgasse) kullanılarak ölçüldü.

Çalışmaya alınan olguların transtorasik ekokardiyografi kayıtları GE Vivid 7 Dimension ekokardiyografi aygıtı ile 3 MHz prob kullanılarak elde edildi. Transtorasik ekokardiyografi

çalışması hasta sol yan yatar pozisyonunda iken yeterli solunum esnasında yapıldı. Sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVDÇ), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVSC) M-mode kursorinden ‘American Society Of Echocardiography’ nin standartlarına uygun olarak alındı. Sol ventrikül sistol sonu hacim (ESV) ve sol ventrikül diastol sonu hacim (EDV) ise Teicholtz formülüne göre hesaplandı. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FS) ölçülerek değerlendirildi. Sol ventrikül diastolik fonksiyonu dört kadran görüntüsünde kesik akım dopleri kullanılarak mitral kapaktaki akım hızı ölçülerek değerlendirildi. Kesik akım dopleri kullanıldığında tipik olarak bifazik diastolik akım dalga şekli görülür. Bu dalga şeklinde diastolik hızın erken bir yükselme (E) dalgası ve atrial kontraksiyon sırasında ikinci bir yükselme (A) dalgası yaptığı gözlenir. Kesik akım dopleri ile E ve A dalga pik süreleri ölçüldü (MEPİK, MAPİK).

Tüm hastalara elektrokardiografi (EKG) çekildi ve hastaların sinüs ritminde olduğu belirlendi. Troponin I çalışıldı.

Tek yönlü varyans analizinde hasta grupları bağımsız değişken, ölçülen parametreler ise bağımlı değişken olarak tanımlandı. ANOVA yöntemi kullanılarak (SPSS version 11, Chicago, USA) gruplar arası farklılığın istatistiksel önemi ortaya konuldu. Gruplar arası farklılık Scheffe testi kullanılarak belirlendi ve anlamlı farklılık $p<0,05$ düzeyinde deklare edildi. Veriler ortalama+/-standart sapma şeklinde sunuldu.

4-BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hasta grupları maternal yaş, kilo, boy, VKI (Vücut kitle indeksi), gestasyonel yaş, gravida sayıları ile Tablo 3’de karşılaştırıldı. Elde edilen sonuçlarda gruplar arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı.

Tablo 3. Çalışma Gruplarında Demografik özellikler

	Normotansif gebeler (n:20) Ort.+SS	Hafif Preeklampsi (n:20) Ort.+SS	Şiddetli Preeklampsi (n:20) Ort.+SS	P ¹	P ²	P ³
Yaş	28,65±5,94	30,60±6,17	29,40±6,93	0,63	0,93	0,84
Kilo(kg)	74,30±8,81	78,45±10,04	75,90±7,64	0,51	0,15	0,66
Boy(cm)	159,35±4,66	160,70±4,81	161,75±5,05	0,68	0,30	0,80
VKI(kg/mxm)	29,36±3,19	30,31±3,13	29,03±2,89	0,39	0,38	0,42
Gebelik haftası	33,66±2,80	34,90±4,17	33,65±3,83	0,53	0,10	0,56
Gebelik sayısı	3,05±1,70	3,70±2,68	3,95±3,09	0,73	0,54	0,95

SS: Standart sapma

P¹: Normotansif gebeler ve hafif preeklampsi grupları arasındaki farklılık

P²: Normotansif gebeler ve şiddetli preeklampsi grupları arasındaki farklılık

P³: Hafif preeklampsi ve şiddetli preeklampsi grupları arasındaki farklılık

Tablo 4’de SAB (Sistolik arter basıncı), DAB (Diastolik arter basıncı), OAB (Ortalama arter basıncı), kalp hızı karşılaştırıldı. Preeklampsi şiddeti arttıkça SAB, DAB, OAB artışında normotansif gebe grubundan anlamlı fark saptandı ($P<0,05$) (Grafik 1). Kalp hızında da şiddetli preeklampsi ile normotansif gebeler arasında anlamlı fark varken ($P<0,05$) hafif ve şiddetli preeklampsi, şiddetli preeklampsi ve normotansif gebeler arasında farklılık saptanmadı (Grafik 2).

Tablo 4. Çalışma Gruplarında Hemodinamik değişkenler

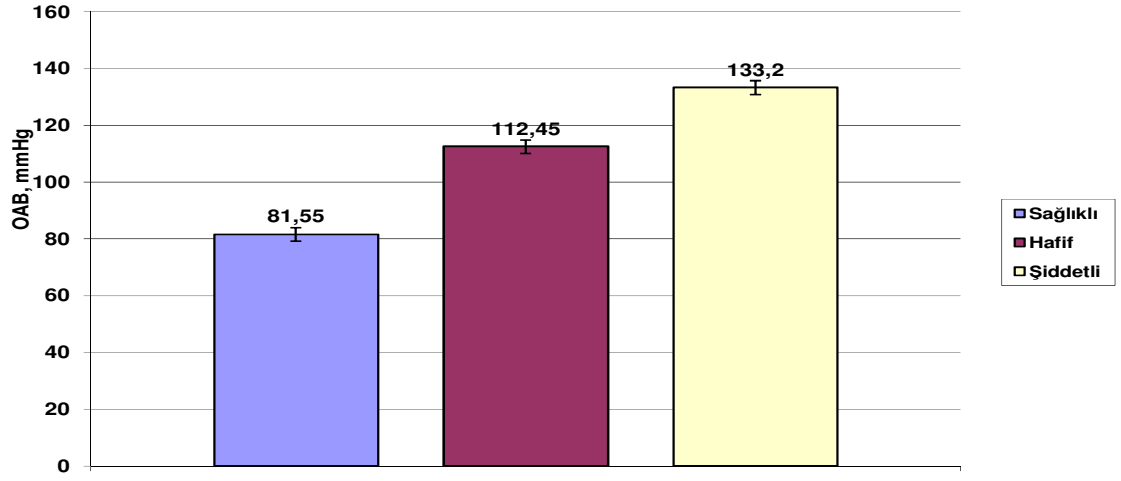
	Normotansif gebeler (n:20) Ort.+SS	Hafif Preeklampsi (n:20) Ort.+SS	Şiddetli Preeklampsi (n:20) Ort.+SS	P ¹	P ²	P ³
SAB(mmHg)	107,50±11,64	148,50±13,09	174,00±23,49	0,001	0,001	0,001
DAB(mmHg)	68,50±68,50	94,50±7,59	112,50±9,67	0,001	0,001	0,001
OAB(mmHg)	81,55±9,75	112,45±8,80	133,20±13,24	0,001	0,001	0,001
Kalp hızı	91,20±6,79	93,10±7,58	97,10±7,27	0,709	0,043	0,224

SS: Standart sapma

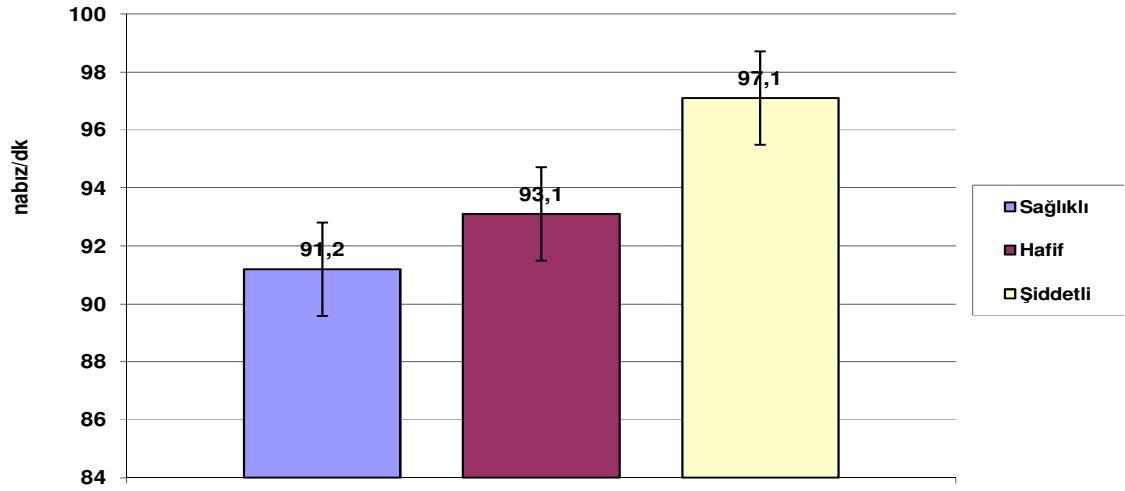
P¹: Normotansif gebeler ve hafif preeklampsi grupları arasındaki farklılık

P²: Normotansif gebeler ve şiddetli preeklampsi grupları arasındaki farklılık

P³: Hafif preeklampsi ve şiddetli preeklampsi grupları arasındaki farklılık



Grafik 1: Gruplar ve OAB arasındaki ilişki



Grafik 2: Gruplar ve kalp hızı arasındaki ilişki

Tablo 5’de NT-proBNP düzeyleri ve üriner protein miktarları karşılaştırıldı. Şiddetli preeklampsideki NT-proBNP değerleri her iki grupta karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ($P<0,05$) (Grafik 3). Hafif ve şiddetli preeklampsisi, hafif preeklampsisi ve normotansif gebeler arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Üriner protein atılımında üç grup arasında anlamlı olarak farklılık saptandı ($P<0,05$) (Grafik 4).

Tablo 5. Çalışma Gruplarında NT-proBNP düzeyleri ve üriner protein atılımı

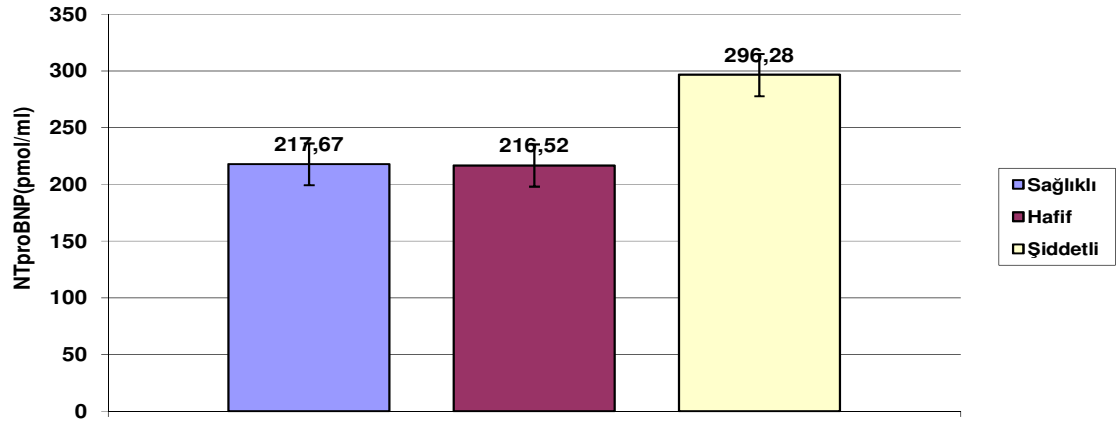
	Normotansif gebeler (n:20) Ort.+SS	Hafif Preeklampsisi (n:20) Ort.+SS	Şiddetli Preeklampsisi (n:20) Ort.+SS	P ¹	P ²	P ³
NT-proBNP (pmol/ml)	217,67±65,76	216,52±66,91	296,28±108,63	0,10	0,015	0,014
Proteinüri	0,0001±0,00	1,90±0,64	2,75±0,55	0,001	0,001	0,001

SS: Standart sapma

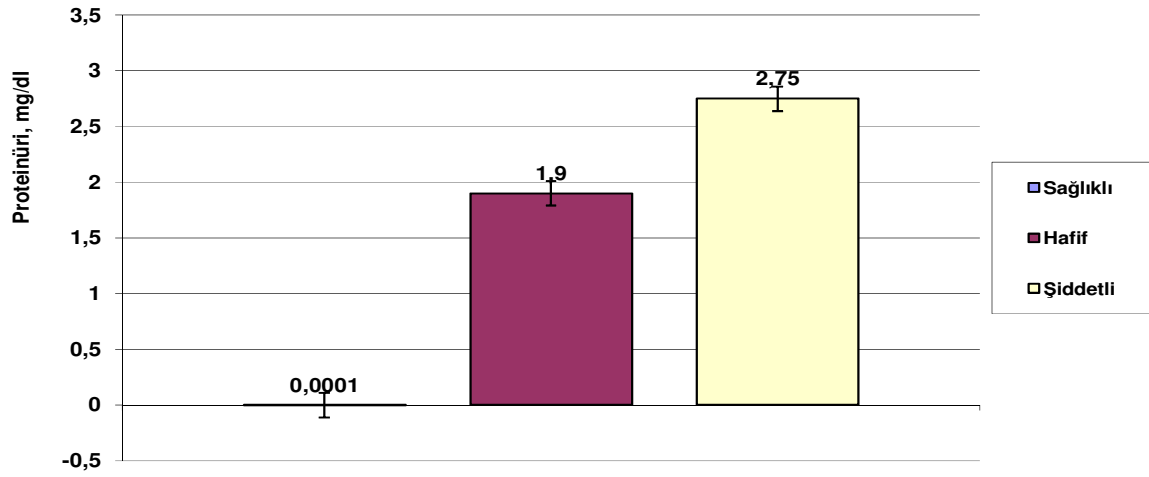
P¹: Normotansif gebeler ve hafif preeklampsisi grupları arasındaki farklılık

P²: Normotansif gebeler ve şiddetli preeklampsisi grupları arasındaki farklılık

P³: Hafif preeklampsisi ve şiddetli preeklampsisi grupları arasındaki farklılık



Grafik 3: Gruplar ve Nt-proBNP değerleri arasındaki ilişki



Grafik 4: Gruplar ve üriner protein atılımı arasındaki ilişki

Tablo 6’da Bun, kreatinin, glukoz, ürik asit, AST, ALT, LDH düzeyleri karşılaştırıldı. Preeklampsi şiddeti arttıkça Bun, kreatinin değerlerindeki artış (tüm değerler normal sınırlarda olmasına rağmen) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı ($P<0,05$). Şiddetli preeklampsi grubunda dört hastada Hellp sendromu gelişmesi nedeniyle AST, ALT, LDH’nın anlamlı biçimde yüksek olduğu görüldü ($P<0,05$). Normotansif gebelerle hafif preeklampsi arasında anlamlı fark saptanmadı. Ürik asit düzeyinin preeklampsi grubunda normotansif gebelere göre anlamlı biçimde yüksek olduğu tespit edildi ($P<0,05$). Glukoz düzeyleri arasında üç grupta anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 6. Çalışma Gruplarında Biokimyasal değişkenler

	Normotansif gebeler (n:20) Ort.+SS	Hafif Preeklampsi (n:20) Ort.+SS	Şiddetli Preeklampsi (n:20) Ort.+SS	P ¹	P ²	P ³
Bun	7,21±4,23	10,45±3,35	14,70±4,35	0,045	0,0001	0,006
Kreatinin	0,66±0,15	0,69±0,09	0,81±0,14	0,635	0,002	0,029
Glukoz	80,45±15,74	86,25±14,47	85,30±15,99	0,497	0,612	0,981
Ürik asit	3,87±1,06	5,76±1,99	6,17±1,12	0,001	0,0001	0,680
AST	25,45±9,20	27,05±8,66	77,25±105,09	0,997	0,034	0,041
ALT	17,10±9,76	12,85±5,04	44,60±61,35	0,933	0,062	0,026
LDH	261,35±92,59	301,00±90,34	537,05±323,61	0,824	0,0001	0,002

SS: Standart sapma

P¹: Normotansif gebeler ve hafif preeklampsi grupları arasındaki farklılık

P²: Normotansif gebeler ve şiddetli preeklampsi grupları arasındaki farklılık

P³: Hafif preeklampsi ve şiddetli preeklampsi grupları arasındaki farklılık

Tablo 7’de hemoglobin, hematokrit ve trombosit düzeyleri karşılaştırıldı. Hemoglobin ve hematokrit düzeyleri preeklampside normotansif gebe grubuna göre anlamlı farklılık saptanırken ($P<0,05$) trombosit düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 7. Çalışma Gruplarında Hematolojik değişkenler

	Normotansif gebeler (n:20) Ort.+SS	Hafif Preeklampsi (n:20) Ort.+SS	Şiddetli Preeklampsi (n:20) Ort.+SS	P ¹	P ²	P ³
Hemoglobin	11,88±1,47	13,05±1,19	13,67±1,41	0,033	0,001	0,355
Hematokrit	36,23±3,98	39,05±3,36	41,10±4,35	0,083	0,001	0,263
Trombosit	238250±70902	253750±62726	203050±68236	0,768	0,264	0,067

SS: Standart sapma

P¹: Normotansif gebeler ve hafif preeklampsi grupları arasındaki farklılık

P²: Normotansif gebeler ve şiddetli preeklampsi grupları arasındaki farklılık

P³: Hafif preeklampsi ve şiddetli preeklampsi grupları arasındaki farklılık

Tablo 8’de üç grupta ekokardiografik değişkenler karşılaştırıldı. Ekokardiografik olarak her üç grup arasında sistolik ve diastolik fonksiyonlarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 8. Çalışma Gruplarında Ekokardiografik değişkenler

	Normotansif gebeler (n:20) Ort.+SS	Hafif Preeklampsi (n:20) Ort.+SS	Şiddetli Preeklampsi (n:20) Ort.+SS	P ¹	P ²	P ³
LVDÇ(mm)	46,15±4,38	46,35±3,59	47,65±6,52	0,992	0,638	0,713
LVSC(mm)	29,90±2,59	29,90±3,19	30,30±4,40	1,000	0,936	0,936
EDV(ml)	115,15±18,28	107,65±36,38	95,45±27,61	0,707	0,099	0,403
ESV(ml)	40,40±7,07	41,15±14,40	34,60±11,61	0,979	0,284	0,203
SV(ml)	74,25±16,95	66,50±25,48	60,45±19,61	0,510	0,124	0,662
FS(%)	33,45±4,22	33,60±5,13	34,90±4,12	0,994	0,600	0,663
EF(%)	65,75±3,34	65,75±4,99	65,75±5,13	1,000	1,000	1,000
LA(mm)	34,90±1,68	36,15±1,46	36,50±3,47	0,261	0,114	0,898
MEPIK(cm/sn)	0,87±0,13	0,82±0,20	0,80±0,10	0,530	0,392	0,970
MAPIK(cm/sn)	0,65±0,12	0,64±0,12	0,66±0,18	0,981	0,979	0,922

SS: Standart sapma

P¹: Normotansif gebeler ve hafif preeklampsi grupları arasındaki farklılık

P²: Normotansif gebeler ve şiddetli preeklampsi grupları arasındaki farklılık

P³: Hafif preeklampsi ve şiddetli preeklampsi grupları arasındaki farklılık

Tüm hastalara Troponin I çalışıldı. Troponin I bütün hastalarda $<0,001 \mu\text{g/l}$ (negatif) olarak saptandı.

5-TARTIŞMA

Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde yapılan araştırmalarda; maternal morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerinden birinin, gebelikte görülen hipertansiyon olduğu bildirilmektedir (1). Hipertansiyonun gebelikte görülmesi halinde, gelişen uteroplasental yetmezlik nedeniyle fetal büyüme geriliği, preterm eylem, plasenta dekolmanı ve intrauterin fetal hipoksi gibi komplikasyonların bir sonucu olarak, fetus risk altındadır. Hastalığın şiddeti ile paralel olarak hipertansif gebeler myokardiyal iskemi, kalp yetmezliği, ilerleyici renal hasar, hipertansif ensefalopati ve hemoraji gibi serebrovasküler olaylar yönünden artmış risk altındadır. Yapılan birçok çalışmaya göre preeklampsisi 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 oluşundan kaynaklandığı düşünülmektedir (56,57,112).

Bu çalışmada, kardiyak fonksiyonların NT-proBNP düzeyi ve Ekokardiografi ile preeklampsili ve normotansif gebelerde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada preeklampsili ve normotansif gebe grubu karşılaştırıldığında; preeklampsili gebe grubunda SAB, DAB ve OAB'nin yüksek olduğu ve üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Borghi ve ark, Simmons ve ark, Tihtonen ve ark, İngeç ve ark'nın çalışmasında da çalışma bulgusuna benzer sonuçlar görülmüştür (104,105,113,116). Bu sonuç, preeklampsinin tanı kriterlerinden biri olan hipertansiyon ile uyum göstermektedir.

Çalışmada kalp hızı gruplar arasında karşılaştırıldığında; şiddetli preeklampside normotansif gebe grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Diğer gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Bu konuda literatürde değişik çalışmalar mevcuttur. Borghi ve ark. ve Demir ve ark'nın çalışmalarında preeklampsisi ve normotansif gebeler arasında fark saptanmamıştır (104,117). Simmons ve ark. ve Tihtonen ve ark'nın çalışmasında

preeklampside normotansif gebelere göre düşük kalp hızı saptanmıştır (105,113). Kalp hızındaki artışın preeklampside kalpte artmış sempatik aktivite, azalmış parasempatik aktiviteye bağlı olabileceği düşünülmektedir (101,102).

Çalışmada şiddetli preeklampsili grupta NT-proBNP konsantrasyonu diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur.

Tihtonen ve ark. üçüncü trimesterde 19 preeklampitik, 15 kronik hipertansif ve 26 normotansif gebe hastada yaptıkları çalışmada preeklampside natriüretik peptitlerle hemodinamik parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve preeklampitik gebelerde NT-proBNP konsantrasyonlarının diğer gruplardan daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bunun preeklampside artmış önyüke bağlı olarak kalpte oluşan gerilimden kaynaklandığını belirtmişlerdir (113).

Teng ve ark. 36 gebeliğin indüklediği hipertansiyon, 32 normotansif gebe ve 21 gebe olmayan kadında yaptıkları çalışmada sol ventriküler diastolik fonksiyonları dopler ekokardiografi ile değerlendirmişler, gebeliğin indüklediği hipertansiyonda diastolik disfonksiyonu göstermişler ve plasma BNP seviyelerini normotansif gebelerden anlamlı biçimde yüksek olarak saptamışlardır. Böylece BNP nin ventriküler diastolik fonksiyonun tahmini için çok önemli bir belirleyici olduğu öne sürülmüştür (114).

Kale ve ark. 40 preeklampitik ve 40 normotansif gebede yaptıkları çalışmada NT-proBNP seviyelerini preeklampitik hastalarda 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 (110).

Fleming ve ark. hipertansiyonla komplike gebeliği olan 24 hasta ve normotansif 42 gebede yaptıkları çalışmada NT-proBNP düzeylerini araştırmışlardır. Hipertansiyonla komplike olan gebelerde ortalama NT-proBNP seviyelerini normotansif gebelerden daha

yüksek olarak saptamışlardır. Hipertansiyona bağlı artmış NT-proBNP serum düzeylerinin artmış sol ventriküler dolum basıncının göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (109).

Borghi ve ark. 75 gebe hasta (40 preeklampsi, 35 normotansif gebe), 10 gebe olmayan normotansif kontrol grubunda yaptıkları çalışmada sol ventriküler yapı ve fonksiyonları ekokardiografik ve natriüretik peptitlerle değerlendirmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda preeklampside, sistemik kan basıncı artışına sol ventriküler yapısal ve fonksiyonel uyum mekanizmaları ile plasma natriüretik peptit seviyelerindeki artışla bağlantılı olarak adaptasyon gösterdiği ileri sürülmüştür (104).

Resnik ve ark. 34 preeklampsi gebe (9 hafif preeklampsi, 25 şiddetli preeklampsi) ve 25 normotansif gebede plasma BNP seviyelerini çalışmışlar. Ortalama BNP konsantrasyonları 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 (115).

Çalışmamızda gruplar arasında ekokardiografik değişkenler incelendiğinde her üç grupta da değerlerin birbirine yakın ya da benzer olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.

Sol ventrikül diastol sonu, sistol sonu çapları (LVD_Ç, LVSC_Ç), sol atrium çapı (LA) Borghi ve ark, Simmons ve ark, İngeç ve ark ve Demir ve ark'nın çalışmalarında da değişmemiştir (104,105,116,117).

Sol ventrikül sistolik fonksiyonları enddiastolik volüm (EDV), endsistolik volüm (ESV), ejeksiyon fraksiyonu (EF), fraksiyonel kısalma (FS) ve atım volümü (SV) ile değerlendirilmiştir. Preeklampside intravasküler volüm normotansif gebelere göre azalmıştır. Şiddetli preeklampside artmış proteinüriye bağlı plasma onkotik basıncı düşüktür ve bu da intravasküler volüm azalışına katkıda bulunur. İntravasküler volüm azalışı, kalbe venöz dönüşü ve preloadu azaltır. Çalışmamızda EDV ortalama değerleri normotansif gebe, hafif

preeklampsisi, şiddetli preeklampside sırasıyla 115.15, 107.65, 95.45 saptanmıştır. ESV yine sırasıyla 40.40, 41.15, 34.60 saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen bu değerler preeklampsisi şiddeti arttıkça azalmış preloadun ve artmış afterloadun sonucu ortaya çıkabilir. Borghi ve ark. çalışmasında zıt olarak EDV ve ESV preeklampside normotansif gebelere göre artmış olarak saptanmıştır. Bu bulgu preeklampside azalmış ventriküler genişleyebilme özelliğini ve azalmış preloadu desteklememektedir (104). SV ortalama değerleri, çalışmamızda sırasıyla 74.25, 66.50, 60.45 olarak saptanmıştır. Demir ve ark. çalışmalarında da SV preeklampside düşük saptanmıştır (117). FS ve EF kalbin sistolik fonksiyonlarının asıl göstergesidir. Çalışmamızla uyumlu olarak Borghi ve ark, Simmons ve ark. ve İngeç ve ark. bu parametrelerde preeklampside fark saptamamışlardır (104,105,116).

Çalışmamızda sol ventrikül diastolik fonksiyonlar mitral E dalgası pik velosite zamanı (MEPİK), mitral A dalgası pik velosite zamanı (MAPİK) ile değerlendirildi. Bu parametrelerde gruplar arasında fark saptanmadı. E dalgası erken diastolde atrioventriküler basınç farkıyla oluşan pasif doluş süresini gösterir. Simmons ve ark. çalışmasında preeklampside MEPİK normotansif gebelerden yüksek olarak saptanmış ve bu sonuç preeklampside sol ventrikülde hipertrofiye bağlı genişleyebilme özelliğinin azalmasına bağlanmıştır. A dalgası ise geç diastolde atrium kasılmasıyla oluşur ve değişmemiştir (105). Borghi ve ark. çalışmasında da MEPİK/MAPİK oranı preeklampside normotansif gebelere göre azalmıştır (104). Demir ve ark çalışmasında preeklampside afterloadun yüksek oluşuna bağlı erken diastolik doluş kısalmış, geç diastolik doluş uzamıştır. Bunun sonucunda A dalgası pik hızında artış saptanırken E dalgasında değişiklik saptanmamıştır (117). Teng ve ark çalışmasında da düşük E/A oranı saptanmıştır (114). Tüm çalışmalarda düşük E/A oranı diastolik disfonksiyonu göstermektedir. Diastolik disfonksiyon bizim çalışmamızda gösterilememiştir.

Sonuç olarak preeklampsi sol ventriküler yapı ve fonksiyonunda anormallikler ve plasma natriüretik peptit seviyelerinde artışla ilişkili olabilir. Plasma natriüretik peptit seviyesinin belirlenmesi preeklampside sol ventriküler fonksiyonun değerlendirilmesinde kolay ve zaman kazandırıcı bir yöntem olabilir. Tekrar edilebilir olması ventriküler fonksiyonun takibinde kullanılabilir. Artmış plasma natriüretik peptit seviyeleri, preeklampsi şiddeti arttıkça gelişebilecek sol ventriküler disfonksiyonun klinik olarak belirgin düzeye gelmeden tanımlanmasında yardımcı olabilir. Yüksek plasma natriüretik peptit seviyeleri olası kardiyak disfonksiyon yönünden detaylı değerlendirilmeye alınacak preeklampsili hastaları ayırt edebilir. Yatak başı ve tekrarlanabilir ölçümler nedeniyle ekokardiografi yapma olanağı bulunmayan durumlarda, sol ventriküler fonksiyonları değerlendirmek amacıyla, preeklampsili hastalarda ekokardiografiye alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir. Plasma natriüretik peptit seviyesinin belirlenmesi preeklampsili hastalarda tedavi edici yaklaşımı belirleyebilir. Yüksek seviyelere sahip hastalar hafif kan basıncı artışı varlığında bile daha agresif tedavi edilebilirler. Böyle hastalarda kalbin önyükünü azaltan ve diastolik fonksiyonları destekleyen ilaçlar (Ca kanal blokörleri) birinci basamak tedavide kullanılabilirler.

6-KAYNAKLAR

- 1-Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working group report on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 1–22.
- 2- Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. British Journal of Obstetrics and Gynecology 1992; 99: 547-53.
- 3- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet 2005; 365: 785-99.
- 4- Takemura G, Fujiwara H, Horike K, et al. Ventricular expression of atrial natriuretic polypeptide and its relations with the hemodynamics and histology in dilated human hearts. Circulation 1989; 80: 1137-47.
- 5- Maeda K, Tsutamota T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end diastolic pressure in patient with symptomatic heart failure. Am Heart J 1998; 135: 825-32 .
- 6- Davidson NC, Barr CS, Struthers AD. C-type natriuretic peptide. Circulation 1996; 94: 1155-9.
- 7- Stein BC, Levine RI. Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. Am Heart J 1998; 135: 914-23.
- 8- Nagagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of BNP in cardiocyte hypertrophy: Evidence of BNP as an 'emergency' cardiac hormone against ventricular overload. J Clin Invest 1995; 96: 1280-7.
- 9- Talwar S, Downie PF, Ng LL and Squire IB. Towards a blood test for heart failure: The potential use of circulating natriuretic peptides. Br J Clin Pharmacol 2000; 50: 15-20.
- 10- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. N Engl J Med 1998; 339: 321-8.

- 11-** Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, et al. Immunoreactive amino-terminal-pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): A new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 287-96.
- 12-** Pouto AM, Vuolteenaho OJ, Laatikainen TJ. An increase of the plasma N-terminal peptide of proatrial natriuretic peptide in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 747-53.
- 13-** Adam B, Malatyalioglu Igbrevelu E, Alvur M, Kokc A, Bedir A. Plasma atrial natriuretic peptide levels in preeclampsia and eclampsia. *J Matern Fetal Invest* 1998; 8: 85-8.
- 14-** Duvekot J and Peeters L. Renal hemodynamics and volume hemostasis in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1994a; 49: 830-39.
- 15-** Thornburg K, Jacobsen S-L, Giraud G and Morton M. Hemodynamic changes in pregnancy. *Sem Perinatol* 2000; 24: 11-4.
- 16-** Carbillon L, Uzan M and Uzan S. Pregnancy, vascular tone and maternal hemodynamics: a crucial adaptation. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55: 574-81.
- 17-** Whittaker PG, MacPhail S, Lind T. Serial hematologic changes and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 33-9.
- 18-** Prichard JA, Adams RH. Erythrocyte production and destruction during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1960; 79: 750-7.
- 19-** Cengiz C, Kimya Y, Maternal Fizyoloji In: Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürgen T, Önderoğlu LS (eds). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*, Güneş Kitabevi, Ankara 1966; pp: 239-52.
- 20-** Brown MA, Wang J, Worth JA. The renin-angiotensin-aldosterone system in preeclampsia. *Clin and Exper Hypertension* 1997; 19: 713-26.
- 21-** Mabie W, DiSessa T, Crocker L, Sibai B and Arheart K. A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 849-56.

- 22-** Van Oppen C, Van Der Tweel I, Alsbach J, Heethaar R and Bruinse H. A longitudinal study of maternal hemodynamics during normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 88: 40-6.
- 23-** Clapp J and Capeless E. Cardiovascular function before, during and after the first and subsequent pregnancies. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1469-73.
- 24-** Duvekot J, Cheriex E, Pieters F, Menheere P and Peeters L. Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1382-92.
- 25-** Atkins A, Watt J, Milan P, Davies P and Crawford J. A longitudinal study of cardiovascular dynamic changes throughout pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Repro Biol* 1981; 12: 215-24.
- 26-** Duvekot J, Peeters L. Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1994b; 49: 1-14.
- 27-** Poppas A, Shroff S, Korcarz C, Hibbard J, Berger D, Lindheimer M and Lang R. Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. *Circulation* 1997; 95: 2407-15.
- 28-** Ayala D, Hermida R, Mojon A, Fernandez J, Silva I, Uciade R and Iglesias M. Blood pressure variability in healthy and complicated pregnancies. *Hypertension* 1997; 30: 611-18.
- 29-** Thadhani R, Ecker J, Kettyle E, Sandler L and Frigoletto F. Pulse pressure and risk of preeclampsia: a prospective study. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 515-20.
- 30-** Schannwell C, Zimmermann T, Schneppenheim M, Plehn G, Marx R and Strauer B. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in healthy pregnant women. *Cardiology* 2002; 97: 73-8.
- 31-** Moran A, Colan S, Mauer M and Geva T. Adaptive mechanisms of left ventricular diastolic function to the physiologic load in pregnancy. *Clin Cardiol* 2002; 25: 124-31.
- 32-** Ommen S and Nishimura R. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update. *Heart* 2003; 89: 18-23.

- 33-** Mesa A, Jessurun C, Hernandez A, Adam K, Brown D, Vaughn W and Wilansky S. Left ventricular diastolic function in normal human pregnancy. *Circulation* 1999; 99: 511-17.
- 34-** Kametas N, McAuliffe F, Hancock J, Chambers J and Nicolaides K. Maternal left ventricular mass and diastolic function during pregnancy. *Ultras Obstet Gynecol* 2001; 18: 460-6.
- 35-** BM Sibai. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 181-92.
- 36-** Report of the National High Blood Pressure Education Program, Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1-S22.
- 37-** 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.
- 38-** North RA, Taylor RS, Schellenberg JC. Evaluation of a definition of preeclampsia. *BR J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 767-73.
- 39-** Levine RJ. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure ≥ 15 mm Hg? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 787-92.
- 40-** American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. *ACOG Technical Bulletin No:219*. Washington, DC: The College; 1996. p. 1-8.
- 41-** Brown MA, Hague WM, Higgins J, Lowe S, Mcowan L, Oates J, et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy, full consensus statement of recommendations from the Council of the Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ASSHP). *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000; 40: 139-56.
- 42-** Sibai BM. Diagnosis, prevention and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 402-10.

- 43-** LJ Vatten and Skjaerven. Is preeclampsia more than one disease? BJOG 2004; 111: 298-302
- 44-** G Dekker and B Sibai. Primary, secondary and tertiary prevention of preeclampsia. Lancet 2001; 357: 209-15.
- 45-** JI Einarsson, H Sangi-Hayhpeykar and NO Gardner. Sperm axposure and development of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 1241-43.
- 46-** JX Wang, AM Knottnerus, G Schuit, RJ Norman A Chan and GA Dekker. Surgically obtained sperm and risk of gestational hypertension and preeclampsia. Lancet 2002; 359: 673-74.
- 47-** MD Hnat, BM Sibai, S Caritis J Hiouth, ND Lindheimer and C MacPherson. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparous. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 422-26.
- 48-** TE O'Brien, JG Ray and WS Chan. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia. Epy idemyology 2003; 14: 368-74.
- 49-** P Von Dadelszen and LA Magee. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction? Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81: 642-8.
- 50-** AF Saftlas, RJ Levine and MA Klebanoff et al. Abortion, changed paternitiy and risk of preeclampsia in nulliparous women. Am J Epidemiol 2003; 157: 1108-14.
- 51-** MS Esplin, MB Fausett and A Fraser et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. N Engl J Med 2001; 344: 867-72.
- 52-** RT Lie, S Rasmussen, H Brungborg, HK Gjessing, E Lie-Nielsen and LM Irgens. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: a population based study. BMJ 1998; 316: 1343-7.

- 53-** S Jivraj, B Anstie, YC Cheong, FM Fairlie, SM Laird and TC Li. Obstetric and neonatal outcome in women with a history of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2001; 16: 102-6.
- 54-** KA Bogges, S Lief, AP Martha, K Moss, J Beck and S Offenbacher. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 227-31.
- 55-** Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Aman E, Mabie BC Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP syndrome). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993; 169: 1000-6.
- 56-** 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.
- 57-** 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.
- 58-** BM Sibai. Diagnosis, controversies and management of HELLP syndrome. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 981-91.
- 59-** CWG Redman and IL Sargent. Preeclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response. *Placenta* 2003; 24: 21-7.
- 60-** GA Dekker, BM Sibai. Pathogenesis and etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359.
- 61-** SA Robertson, WV Ingman, S O'Leary, DJ Sharkey and KP Tremellen. Transforming growth factor beta – a mediator of immune deviation in seminal plasma. *J Reprod Immunol* 2002; 57: 109-28.
- 62-** TY Khong, F De Wolf, WB Robertson and I Brosens. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 1049-59.

- 63-** R Pijnenborg, J Anthony and DA Davey et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 648-55.
- 64-** Y Zhou, CH Damsky and Sj Fisher. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. *J Clin Invest* 1997; 99: 2152-64.
- 65-** P Kaufmann, S Black and B Huppertz. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69: 1-7.
- 66-** A Moffett-King. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 656-63.
- 67-** BA Croy, H He, S Esadeg and Q Wei et al. Uterine natural killer cells; insight into their cellular and molecular biology from mouse modeling. *Reproduction* 2003; 126: 149-60.
- 68-** A van der Meer, HG Lukassen and MJ van Lierop et al. Membrane-bound HLA-G activates proliferation and interferon-gamma production by uterine natural killer cells. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 189-95.
- 69-** B Huppertz, HG Frank, JC Kingdom, F Reister and P Kaufmann. Villous cytotrophoblast regulation of the syncytial apoptotic cascade in the human placenta. *Histochem Cell Biol* 1998; 110: 495-508.
- 70-** D Neale, K Demasio, J Illuzi, T Chaiworapongsa, R Romero and G Mor. Maternal serum of women with preeclampsia reduces trophoblast cell viability: evidence for an increased sensitivity to Fas-mediated apoptosis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13: 39-44
- 71-** AS Aly, M Khandelwal, J Zhao, AH Mehmet, MD Samuel and S Parry. Neutrophils are stimulated by syncytiotrophoblast microvillous membranes to generate superoxide radicals in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 252-8.
- 72-** DF Benyo, A Samarason, CW Redman, S Sims and KP Conrad. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2505-12.

- 73-** Y Wang, Y Gu, Y Zhang and DF Lewis. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia: decreased endothelial nitric oxide synthase expression is associated with increased cell permeability in endothelial cells from preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 817-24.
- 74-** CW Redman. Platelets and the beginnings of preeclampsia. 1990; 323: 478-80.
- 75-** SV Ashton, GS Whitley and PR Dash et al. Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/FasL interactions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 102-8.
- 76-** JC Livingston, JR Barton, V Park, B Haddad, O Philips and BM Sibai. Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 153-57.
- 77-** D Haig. Genetic conflicts in human pregnancy. *Q Rev Biol.* 1993; 68: 495-532.
- 78-** H Laivuori, P Lahermo and V Ollikainen et al. Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in finnish families. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 168-77.
- 79-** CB Oudejans, J Mulders and AM Lachmeijer et al. The parent-of-origin effect of 10q22 in preeclamptic females coincides with two regions clustered for genes with down-regulated expression in androgenetic placentas. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 589-98.
- 80-** A Conde-Agudelo, J Villar and M Lindheimer. World Health Organization systemic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1367-91.
- 81-** ML Tjoa, CBM Qudejans, JMG Van Vugt, MA Blankenstein and IJVan Wijk. Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23: 171-89.
- 82-** PF Chien, N Arnott, A Gordon, P Owen and KS Khan. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of preeclampsia, inrauterine growth retardation and perinatal death? *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 196-208.

- 83-** CKH Yu, At Papageorghiou, A Boli, AM Cacho and KH Nicholaides. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction in twin pregnancies at 23 weeks of gestation by transvaginal uterine artery Doppler ultrasound. *Obstet Gynecol* 2002; 20: 535-40.
- 84-** BM Sibai. Prevention of preeclampsia: a big disappointment. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1275-8.
- 85-** Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 159-67.
- 86-** Magann EF, Perry KG, Chauhan SP, Graves GR, Blake PG, Martin JN. Neonatal salvage by weeks gestation in pregnancies complicated by HELLP syndrome. *J Soc Gynecol Invest* 1994; 1: 206-9.
- 87-** Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000-6.
- 88-** Paternoster DM, Stella A, Simioni P, Musap M, Plebani M. Coagulation and plasma fibronectin parameters in HELLP syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 50: 263-8.
- 89-** Padden MO. HELLP Syndrome: Recognition and Perinatal Management. *Am Fam Physician* 1999; 60: 829-36.
- 90-** Schoreder W, Heyl W. HELLP_syndrome. Difficulties in diagnosis and therapy of a severe form of preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1993; 20: 88-94.
- 91-** Poldre PA. Haptoglobin helps diagnose the HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1267.
- 92-** Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 460-4.

- 93-** Martin JN Jr, Rinehart B, May WL, et al. The spectrum of severe preeclampsia: Comparative analysis by HELLP syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: 1373-84.
- 94-** Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 221-5.
- 95-** Silver H, Seebeck M and Carlson R. Comparison of total blood volume in normal, preeclamptic and nonproteinuric gestational hypertensive pregnancy by simultaneous measurement of red blood cell and plasma volumes. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 87-93.
- 96-** Chesley L. Plasma and red cell volumes during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112: 440-50.
- 97-** Oian P, Maltau J, Noddeland H and Fadnes H. Transcapillary fluid balance in preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 235-9.
- 98-** Easterling T, Benedetti T and Schmucker B. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 1061-9.
- 99-** Bosio P, McKenna P, Conroy R and O'Herlihy. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 978-84.
- 100-** San-Frutos L, Fernandez R, Almagro J, Barbancho C, Salazar F, Perez-Medina T, Bueno B and Bajo J. Measure of hemodynamic patterns by thoracic electrical bioimpedance in normal pregnancy and in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121: 149-53.
- 101-** Greenwood J, Stoker J, Walker J and Mary D. Sympathetic nerve discharge in normal pregnancy and pregnancy induced hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 617-24.

- 102-** Yang C, Chao T, Kuo T, Yin C, Chen H. Preeclamptic pregnancy is associated with increased sympathetic and decreased parasympathetic control of heart rate. *Am J Physiol-Heart* 2000; 278: 1269-73.
- 103-** Rang S, Wolf H, Montfrans G, Karemaker J. Serial assessment of cardiovascular control shows early signs of developing preeclampsia. *J Hypertens* 2004; 22: 369-76.
- 104-** Borghi C, Esposti D, Immordino 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.
- 105-** 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.
- 106-** Yamamoto K, Burnett J, Jougasaki M, Nishimura R, Bailey K, Saito Y, Nakao K and Redfield M. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988-94.
- 107-** Itoh H, Sagawa N, Mori T, Mukoyama M, Nakao K and Imura H. Plasma brain natriuretic peptide level in pregnant women with pregnancy induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 71-7.
- 108-** Fruhashi N, Kimura H, Nagae H, Yajima A, Kimura C and Saito T. Brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide levels in normal pregnancy and preeclampsia. *Gynecol Obstet Inves* 1994; 38: 73-7.
- 109-** Fleming S, O'Byrne L, Grimes H, Daly K and Morrison J. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in normal and hypertensive pregnancy. *Hypertension in Pregnancy* 2001; 20: 169-75.

- 110-** Kale A, Kale E, Yalinkaya A, Akdeniz N and Canoruc N. The comparison of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in preeclampsia and normotensive pregnancy. *J Perinat Med* 2005; 33: 121-24.
- 111-** Kaaja R, Moore M, Yandle T, Ylikorkala O, Frampton C and Nicholls M . Blood pressure and vasoactive hormones in mild preeclampsia and normal pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 1999; 18: 173-87.
- 112-** 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.
- 113-** Tihtonen KM, Kööbi T, Vuolteenaho O, Huhtala HS, Uotila JT. Natriuretic peptides and hemodynamics in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 328. e1-7.
- 114-** Teng YC, Tang XV, Lin QD, Wu YX, Song XL. Relationship between left ventricular diastolic function and plasma brain natriuretic peptide concentration during severe pregnancy-induced hypertension syndrome. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003; 83: 662-5.
- 115-** 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; 193: 450-4.
- 116-** Ingeç M, Yılmaz M, Gundoğdu F. Left atrial mechanical functions in preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005; 31: 535-9.
- 117-** Demir A, Uslu MA, Yılmaz T, Dönder E, Lüleci C. Assessment of correlations between left ventricular functions and umbilical artery blood flow by Doppler Echocardiography in preeclamptic patients. *Türk J Cardiol* 1992; 5: 137-41.