

# Gebelikte Hipertansif Bozukluklar; Tanım, Sınıflandırma ve Patofizyoloji

Özlem Banu TULMAÇ\*

\* Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı, Hacı Hidayet Doğruer Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Kırıkkale

## Özet

Gebelikte hipertansif bozukluklar esansiyel hipertansiyondan gebeliğe özgü klinik sendromlara kadar çeşitlilik gösterir. Preeklampsi maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerinden olan gebeliğe özgü hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. Bu derlemede gebelikte hipertansif bozuklukların tanımı, sınıflaması ve patofizyolojisinin özetlenmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik, hipertansiyon, preeklampsi

## Hypertensive Disorders in Pregnancy, Definition, Classification and Pathophysiology

### Abstract

Hypertensive disorders of pregnancy exhibit diversity ranging from essential hypertension to pregnancy specific syndromes. Preeclampsia is a pregnancy specific multisystemic disorder characterized with hypertension and proteinuria which is one of the leading causes of maternal and fetal mortality and morbidity. In this review it is intended to summarize definition, classification and pathophysiology of hypertensive disorders in pregnancy.

**Keywords:** Pregnancy, hypertension, preeclampsia

### Giriş

Hipertansif bozukluklar gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde gebeliği en sık komplike eden medikal problemler olup anne, fetus, yenidoğanda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (Tablo1). Hipertansif bozukluklar tüm dünyada gebeliklerin yaklaşık %10'unda görülür<sup>1</sup>.

ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) gebelikte hipertansiyon (HT) tanısı için en az 6 saat aryla ölçülen 2 kan basıncı değerinin 140/90mmHg veya üzerinde olmasını gerekli görmektedir. Önceden 30mmHg Sistolik Kan Basıncı (SKB) artışı veya 15mmHg Diastolik Kan Basıncı (DKB) artışı gebede HT tanımı içinde yer alırken prognoza etkisi olmadığı tespit edildiği için artık tanımlamadan çıkarılmıştır<sup>2</sup>. Ancak bu gebelerin HT gelişme ihtimali açısından daha yakın takibi uygundur. Kan basıncı yüksekliği bir semptomdur ve farklı patogenezin sonucudur. Buna bağlı olarak anne ve fetus üzerindeki etkisi de farklıdır. Ayrıca gebelikte hipertansiyon hafif kan basıncı yüksekliğinden multiorgan disfonksiyonuna neden olan şiddetli kan basıncı yüksekliğine kadar uzanan bir çeşitliliğe sahiptir.

Hipertansiyon gebelikten önce var olabileceği gibi ilk defa gebelikte de tesbit edilebilir. Bazılarında ise sadece intrapartum veya postpartum dönemde belirginleşebilir. Sınıflama hastalığın prognozu, yönetimi ve maternal fetal risklerin tesbiti açısından son derece önemlidir. National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) Çalışma grubu 2000 yılında aşağıdaki sınıflamayı yapmıştır<sup>3</sup>.

1. Preeklampsi-eklampsi

2. Kronik hipertansiyon
3. Kronik hipertansiyona eklenmiş preeklampsi
4. Gestasyonel hipertansiyon

*Gestasyonel Hipertansiyon:* Gebeliğin ikinci yarısında veya postpartum ilk 24 saat içinde ortaya çıkan, proteinürinin eşlik etmediği doğum sonrası 6-12 hafta içinde normale dönen hipertansiyondur. Sebebi net olmasa da bu kadınların ileride HT hastası olma olasılığı çok yüksektir. Gestasyonel HT'li kadınların % 15-25'inde preeklampsi gelişeceği tahmin edilmektedir<sup>4</sup>. 32. haftadan önce gestasyonel HT tespit edilenlerde bu oran %50'lere yaklaşmaktadır.

Tablo 1:Ağır Preeklampside Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

Komplikasyon	%
<b>Maternal Komplikasyonlar</b>	
Abruptio plasenta	1-4
Disemine koagülopati / HELLP sendromu	10-20
Pulmoner ödem/aspirasyon	2-5
Akut böbrek yetmezliği	1-5
Eklampsi	1
Karaciğer yetmezliği ya da kanama	1
İnme	<1
Ölüm	<1
Uzun dönem kardiyovasküler morbidite	
<b>Neonatal Komplikasyonlar</b>	
Preterm doğum	15-67
İntrauterin gelişme geriliği (IUGR)	10-25
Hipoksi-nörolojik hasar	1
Perinatal ölüm	1-2
Doğum ağırlığı ile ilgili uzun dönem kardiyovasküler morbidite	

### Derleme

**Kronik Hipertansiyon:** Gebelikten önce de mevcuttur. Gebelikten önce ya da gebeliğin 20. haftasından önce tespit edilir. Gebeliğin ilk yarısında intravasküler ve ekstraselüler volüm artışının yanı sıra kardiyak debi de belirgin şekilde artar. Belirgin kardiyak debi ve intravasküler volüm artışına rağmen vasküler komplians artışı ile total periferik direnç azaldığı için ortalama kan basıncı düşer. Yükselen kardiyak debi gebeliğin ikinci yarısında plato çizer ya da hafif artış göstermeye devam eder<sup>5</sup>.

Böylece gebeliğin ilk üç ayında kan basıncındaki fizyolojik düşüş önceden var olan hipertansiyonu maskeleyebilir ve gebeliğin ileri döneminde yeniden yükselen kan basıncı gebelik hipertansiyonu olarak yorumlanabilir<sup>6</sup>. Gebelik esnasında tespit edilen hipertansiyonun doğum sonrası 6- 12 hafta geçtiği halde devam edip etmemesi “Gestasyonel HT” ile “Kronik HT” ayrıcı tanısı için gereklidir.

Gebeliğin ilk yarısındaki hipertansif kadınlarda sekonder HT'nin dışlanması önemlidir. Bu hastaların yaklaşık %95'inde esansiyel HT vardır. Sekonder hipertansiyonu olan kadınlarda gebelik prognozu kötüdür ve multidisipliner yaklaşıma ihtiyaç vardır.

**Kronik Hipertansiyona Eklenmiş Preeklampsi:** Kronik hipertansiyonu olan bir gebede tabloya preeklampsinin eklenmesidir. Preeklampsi tanısı yeni proteinürinin ortaya çıkması ya da artması, kontrol altında olan kan basıncının yükselmesi, karaciğer enzimlerinin yükselmesi, trombositopeni ortaya çıkması ile belirlenir.

**Preeklampsi-Eklampsi:** Gestasyonun 20. haftasından sonra yeni ortaya çıkan proteinürinin eşlik ettiği de novo hipertansiyon olarak tanımlanır. Hipertansiyon kan basıncının en az iki ölçümde 140/90mmHg'nin üzerinde olmasıdır. Proteinüri ise 24 saatlik idrarda 300mg protein kaçağı olarak tanımlanır. Eski tanımda yeri olan ödem nonspesifik olduğu ve çoğu normotansif gebede de görüldüğü için yeni tanımlamaya konmamıştır. Hedef organ hasarı yoksa preeklampsinin şiddetli olmadığı söylenebilir. Şiddetli preeklampsi tanımı kan basıncında aşırı yükseklik ya da hedef organ hasarı ile tanımlanır (Tablo 2).

**Preeklampsi:** İnsan gebeliğine özgü multisistemik bir hastalıktır. Sağlıklı nulliparların %2-7 sinde görülür. İkiz gebeliklerde (%14) preeklampsi hikâyesi olanlarda (%18), kronik hipertansiyon, pregestasyonel Diabetes Mellitus (DM), altta yatan trombofili varlığında preeklampsi

sıklığı ve şiddeti artar<sup>2</sup>. Artmış preeklampsi riski açısından değişik risk faktörleri öne sürülmüştür<sup>7</sup>. (Tablo 3)

Tablo 2: Şiddetli Preeklampsi Kriterleri (en az birinin varlığı gereklidir)

1. Eklampsi
2. Şiddetli hipertansiyon >160/110mmHg
3. Hipertansiyona aşağıdakilerden birinin eşlik etmesi
a. Şiddetli baş ağrısı ile beraber görme bozukluğu
b. Epigastrik ağrı
c. Klonus bulguları
d. KC hassasiyeti
e. Trombosit <100000/mm <sup>3</sup>
f. AST>50IU/L
g. Pulmoner ödem/siyanoz
h. Oligüri (<400ml/gün) ya da >5g/gün proteinüri
1. Oligohidroamnioz, IUGR, Abruptio Placenta

Hipertansiyon bu sendromun yalnızca bir klinik bulgusudur ve tespit edildiğinde patoloji organizmada yerleşmiş ve değişik organlar etkilenmiştir. Preeklampsi maternal ve fetal sağlığı ciddi şekilde tehdit eder.

**Eklampsi:** Tabloya gebelik, doğum eylemi veya postpartum ilk 7 gün süresinde epilepsi ve diğer nedenlere bağlı olmaksızın gelişen konvülsiyonlar ya da komanın eklenmesi durumudur.

**HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count) Sendromu:** Preeklampsi gebelerin yaklaşık %5'ini etkileyen hayatı tehdit eden ve hemoliz, artmış Karaciğer (KC) enzimleri [Aspartat aminotransferaz (AST), Laktat dehidrogenaz (LDH)] ve trombositopeninin izlendiği hızlı progresyon gösteren bir sendromdur (Tablo 4).

Tablo 4: HELLP Sendromu Tanısı Koymada Kriterler

Hemoliz
Anormal periferik yayma
Artmış bilirübin (>1,2mg/dl)
Artmış LDH (>600IU/L)
Artmış KC enzimleri
Artmış ST (>72IU/L)
Artmış LDH (>600IU/L)
Trombositopeni
Trombosit sayısı <100000/mm <sup>3</sup>

**Derleme**

Tablo 3: Preeklampsi risk faktörleri

<b>Konsepsiyon öncesi ya da kronik risk faktörleri</b>	
<b>Partnerle ilişkili risk faktörleri</b>	Nulliparite/nullipaternite Sınırlı sperm teması (adolesan gebelik, donör inseminasyonu, oosit donasyonu ya da embriyo transferi ile gebelik) Partnerin daha önce preeklampitik gebeliğe babalık etmesi Önceki gebelikte preeklampsi varsa partner değişiminin koruyucu etkisi
<b>Anneye ait risk faktörleri</b>	Preeklampsi hikayesi İleri yaş, gebelikler arası uzun interval Aile hikayesi Oosit donasyonu gerektiren hasta
<b>Alta yatan hastalık</b>	Kronik hipertansiyon ya da renal hastalık Obezite, insülin direnci Diyabetes Mellitus Önceden varolan trombofili (Aktive protein C rezistansı (Faktör V Leiden), protein S eksikliği) Romatizmal hastalık, Antifosfolipid antikorları varlığı Hiperhomosistinemi Annenin doğum ağırlığının düşüklüğü
<b>Ekzojen faktörler</b>	Sigara (azalmış risk) Stres, işle ilişkili psikososyal yük
<b>Gebelikle ilişkili risk faktörleri</b>	
	Çoğul gebelik Mol hidatiform Yapısal konjenital anomaliler Hidrops fetalis Kromozom anomalileri (trizomi 13, triploidi) Annede enfeksiyon

### **Preeklampsi Patogenezi**

Preeklampsi patogenezinde birçok teori öne sürülmüştür. Preeklampsi ile ilgili teorilerin içinde en makul görüneni plasenta odaklı olup hastalığı iki aşamada tarif etmektedir. Preeklampsinin tek kesin tedavisinin plasentanın çıkarılması olması ve fetal doku olmadığı halde molar gebeliklerin sıklıkla preeklampsi ile komplike olması nedeniyle plasentanın preeklampsi patogenezinde merkezi bir rol oynadığı öne sürülmüştür. Buna göre asemptomatik olan birinci aşamada ilk trimesterde kusurlu plasental gelişime bağlı plasenta yetersizliği sonucu plasenta kaynaklı bazı maddelerin maternal dolaşıma aşırı miktarda geçmekte, semptomatik olan ikinci aşamada ise gebede karakteristik olarak hipertansiyon, böbreklerde bozulma ve proteinüri gibi maternal sendrom bulguları gelişmektedir<sup>8</sup>.

#### *Anormal Plasantasyon ve Plasental İskemi*

Preeklampsiye neden olan plasentalarda ortak özelliğin perfüzyon yetersizliği olduğu görülmektedir. Azalmış perfüzyonun esas nedenleri implantasyon ve vasküler yeniden şekillenme yetersizliğidir. Gebelik öncesi spiral arterler küçük musküler arterler iken normal gebelikte yeniden şekillenme sonucu belirgin şekilde distandü hal alırlar. Birinci trofoblastik dalga invazyonu, birinci trimesterde spiral arterlerin desidual segmentlerini değiştirir. İkincitrofoblastik dalga invazyonu ise 16.gebelik haftasında baslar ve spiral arterlerin

myometrial segmentlerini değiştirir. Sonuçta spiral arterlerin çapı 100-200 kat artar ve intervillöz mesafede akım direnci azaltılarak fetomaternal alışveriş sağlanır. Bu yaygın değişim preeklampside meydana gelmez. Yüzeysel bir remodeling olabilir, ancak desidual hattın ötesine asla geçmez<sup>9</sup>. Hâlbuki normal gebelerde vasküler değişim miyometriyumun iç 1/3'lük kısmına kadar uzanır<sup>10</sup>. Dolayısıyla preeklampitik gebelerde yeniden şekillenme eksikliği plasental hipoperfüzyona yol açar. Mikrovasküler hastalıkla ilgili hipertansiyon, diyabet, kollajen doku hastalığı gibi durumların aynı anda preeklampsi risk artışı ile de ilişkili olması bozulmuş plasental perfüzyonun ortak sebep olduğunu düşündürmektedir. Büyük plasenta ile seyreden obstetrik durumların hepsi (hidatiform mol, hidropik plasenta, çoğul gebelik) preeklampsi riskini artırır. Bu nedenle plasental doku fazlalığının rölatif bir hipoperfüzyon yolu ile preeklampsiye neden olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca uterin arterlerin mekanik olarak sıkıştırılması da hipertansiyon, proteinüri ve bazı türlerde glomerüler endoteliozise neden olmuştur. Zayıf plasantasyon genellikle maternal sendroma sebep olduğu bilinen inflamatuvar sinyallere (fetal genlere bağlı) ve bu sinyallere annenin yanıtına (annenin genlerine bağlı) göre genellikle maternal sendroma yol açan ayrı bir durumdur. Eğer plasental iskemi tek sebep olsaydı anne ve fetusta benzer kliniği beklememiz gerekecekti Hâlbuki obstetrik pratikte çok hasta anneden tamamen

### Derleme

sağlıklı bebek doğabildiği gibi tersine de rastlamak mümkündür.

#### *Dolaşımdaki Antianjiyojenik Faktörler*

Preeklampsi patofizyolojisinde hücre adezyon molekülleri, anjiyojenik proteinler ve inflamasyon sisteminin mikrovasküler disfonksiyonundaki rolleri yadsınmaz. Preeklampsi klinik bulgularının olduğu kadınlarda aşırı inflamatuvar yanıt mevcuttur. Preeklampsi gelişecek gebelerin dolaşımında özellikle 2 antianjiyojenik proteinin aşırı derecede arttığı gözlenmiştir. Bunlardan biri vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve Plasental büyüme faktörü (PlGF) için bir reseptör olan fms-benzeri tirozin kinaz 1'in (Flt-1) sitoplazmik ve transmembran kısmından mahrum solubl bir formu olan sFlt-1 olarak isimlendirilen endojen salınan bir proteindir. sFlt-1 dolaşımdaki serbest PlGF ve VEGF'ye bağlanarak endojen reseptörleri olan Flt-1 ile etkileşime girmesini engeller(11). Dolaşımda sFlt-1 arttıkça VEGF ve PlGF seviyesi düşer ve endotel disfonksiyonu gelişir. Dolaşımda artan diğer antianjiyojenik protein ise transforming growth factor -1'in (TGF-1) endoteldeki reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek endotel bağımlı NO salınımını engelleyen solübl endoglin (sEng). sFlt-1 ve sEng proteinlerinin kodlandığı adenovirüslerin enjekte edildiği gebe ratlarda şiddetli preeklampsi benzeri klinik gelişmiştir<sup>6,12</sup>.

#### *İmmün maladaptasyon*

Epidemiyolojik çalışmalar anne-baba arasında immün maladaptasyonun preeklampsi sebebi olarak merkezi rol oynadığını desteklemektedir. Dişi genital yollarında semen birikimi klasik inflamatuvar yanıtı benzer hücresel ve moleküler kaskadları uyarır. Sperm temasının mukozal alloimmünizasyona neden olduğu gösterilmiştir<sup>13</sup>. Sınırlı sperm teması genç gebelerde preeklampsi sıklığını açıklayabilir. Azospermi nedeniyle cerrahi olarak elde edilen sperm ICSI ile dölediği kadınlarda preeklampsi riski masturbasyonla elde edilen spermlerin kullanıldığı standart ICSI yöntemiyle gebe kalanlara göre 3 kat artmıştır<sup>14</sup>. Sürekli antijen sunumuyla (sperm hücresi) tekrarlanan cinsel ilişkiler uygun sitokin ortamında partner spesifik mukozal tolerans gelişimi için şarttır.

Gebelik sırasında annede IgG sınıfı blokan antikolar gelişir. Bunlar lökositotoksik antikor, anti FcR antikor, onkofetal ve trofoblast antijenlerine karşı oluşup miktarları parite ile artar. Bu antikolar paternal antijenleri bloke ederek maternal immün sistem tarafından tanınmasını önlerler. Bu antikoların oluşumunda bir bozukluk olduğunda preeklampsi riski artar.

Son zamanlarda lenfositlerin, blastokistlerin, trofoblastik hücrelerin, trombositlerin ve

spermatozoaların yüzeyinde TLX (trofoblast lenfosit çapraz reaksiyon antijenleri) adı verilen yeni bir antijen sistemi keşfedilmiştir. TLX antijenleri büyük ihtimalle gebeliğin ilk günlerinden itibaren embriyo hücrelerinde görülmeye başlarlar(15). Maternal blokan antikolar, bilinen MHC determinantlarını değil sadece TLX antijenlerini tanırlar ve preimplantasyon blastokist aşamasında TLX alloantijenlerini taşıyan lenfositler ve trofoblastlara bağlanarak bunların maternal immün sistem tarafından tanınmasını önlerler. Dolayısıyla hem başarılı bir implantasyon hem de fetusun gebelik boyunca korunması; TLX alloantijenlerinin maternal lenfositlerce tanınıp blokan antikoların yapımını gerektirmektedir.

#### *Apoptosis*

Sinsisyotrofoblast dökülmesi sağlıklı gebeliğin bir bulgusudur, ancak preeklampside artış gösterir. Apoptozis kontrollü hücre parçalanmasını ve bu şekilde sinsisyel yüzeyin sürekli yenilenmesini sağlar. Preeklampside apoptozis de artmıştır<sup>16</sup>. Plasental iskemi ve reperfüzyon sonucu oluşan oksidatif stres apoptozisin ana patojenik yönlendiricisi olarak görülmektedir. Yerleşmiş hastalıkta, özellikle fetal tutulum varsa bu mekanizmalar net bir şekilde etkindir ve trofoblast viabilitesini azaltır. Akut ateros ve spiral arter trombozu geç olaylar olarak ciddi plasental iskemi ve hatta infarkta neden olabilir. Apoptozis maternal ya da fetal immün maladaptasyonun bir sonucu olabilir

Özet olarak maternal-fetal immün maladaptasyon yüzeysel plasantasyonun ana nedeni olabilir. Ardından artan sinsisyotrofoblast dökülmesi annelerde muhtemelen antijenik uyarıya neden olarak ve tehlike sinyalleri ile sistemik inflamatuvar yanıtı neden olur.

#### *Endotel Disfonksiyonu*

Preeklamptik kadınlarda endotel aktivasyonu bulguları aşikâr hastalıktan önce ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla endotel hasarının nedeni hipertansiyon gibi görünmemektedir. Preeklamptik gebelerin damarlarında endotele bağlı relaksasyon yetersizdir ve preeklamptik gebelerin serumları hem intakt damarda hem de in vitro hücre kültüründe endotel fonksiyonunu bozar<sup>17</sup>. Endotel disfonksiyonu ya da yetersiz endotel hücre aktivasyonu artmış endotel hücre geçirgenliği ve trombosit agregasyonu ile beraber en sık klinik bulgudur.

Tipik RAS stimülasyonunun (hipovolemiye rağmen) yokluğu, anjiyotensin II ve norepinefrine vasküler sensitivitenin artması ve artmış endotelial geçirgenliğin tümü bu endotelial aktivasyonla ilişkilidir. Endotel disfonksiyonu nitrik oksit ve vazodilatör prostoglandinlerin, özellikle

### Derleme

prostasiklinin üretiminde ve etkinliğinde azalmaya neden olur.

Artan Tromboksan A2/Prostosiklin oranı spiral arter trombozu ve plasental infarktlarla beraber uteroplasental kan akımını daha da azaltır. Preeklampside endotel disfonksiyonu ve trombosit agregasyonu trombin ve fibrin oluşumuna öncülük eder.

### PREEKLAMPSİNİN MULTİSİSTEMİK PATOFİZYOLOJİSİ

Preeklampsili kadınlarda plasenta dışı organlarda da hemoraji ya da nekrozla sonuçlanabilecek perfüzyon azalması söz konusudur. Örneğin karaciğerde azalmış perfüzyon bulgusu olarak kanama ve nekroz izlenebilir. Kalpte hipovolemik şoktakine benzer subendokardiyal nekroz izlenebilir. Sistemik perfüzyon azalması endotel disfonksiyonu nedeniyle vazokonstriksiyon, mikrotrombüsler ve ekstravasküler kompartmana kaçış sonucu azalan plazma hacmi ile açıklanabilir. Vazokonstriksiyon endojen pressorlerin artışına değil, bu ajanlara artmış sensitiviteye bağlıdır. Azalan plazma hacmi de preeklampside perfüzyon bozulmasına katkıda bulunur. Preeklampitik kadınlarda vasküler kompartmandan protein kaybı da artmıştır<sup>18</sup>.

#### Kardiyovasküler Sistem

Preeklampside belirgin vazokonstriksiyona bağlı periferik vasküler direnç artışı hipertansiyonun esas nedenidir<sup>19</sup>. Kardiyak debi azalmış ve sistemik periferik vasküler direnç artmıştır. Hipertansiyon şiddeti trofoblastik invazyon şiddeti ile ilişkilidir<sup>2</sup>. Gebelikteki normal hipervolemi preeklampside yoktur<sup>20</sup>. Dolaşımda anjiyotensin tip I reseptörüne agonist etki gösteren otoantikor artışının yanı sıra insülin rezistansı ve artmış sempatik tonusa sekonder normal gebelerde izlenen vazopressörlere yanıt azalması preeklampside tersine dönmüştür<sup>21</sup>. Nokturnal fizyolojik kan basıncı düşüşünün aksine preeklampside kan basınçları gece saatlerinde en yüksek değerlerine ulaşır<sup>6</sup>. Kolloid osmotik basınç, normal gebelerde azalmış albumin konsantrasyonuna bağlı olarak zaten düşüktür. Ancak preeklampitik gebelerde bu düşüş çok belirgindir. Artmış damar permeabilitesi, intravasküler sıvının ve proteinin interstisyel sahaya kaçış nedeniyle agresif sıvı tedavisi pulmoner ödem riskini çok artırır<sup>22</sup>.

#### Hematolojik sistem

Preeklampitik gebede hematokrit hemolize bağlı olarak daha düşük ya da hemokonsantrasyon nedeniyle yüksek olabilir. Normal gebelikten belirgin olarak daha fazla hiperkoagülobilité ve fibrinolizis azalması söz konusudur. Preeklampside trombosit aktivasyonu ve çapı artarken trombosit ömrü azalır. Preeklampside genellikle hafif

trombositopeni ve bundan bağımsız kanama zamanında uzama saptanmıştır. HELLP sendromunda ise belirgin trombositopeni ortaya çıkar.

#### Karaciğer

Yine hipoperfüzyon ve endotel hasarına sekonder serum transaminazları artar, özellikle hemoliz eşlik ettiğinde bilirübin artışı olabilir. Bu artışlar HELLP gelişmedikçe hafif bir artışla sınırlıdır. Otopsi verilerine göre karaciğer bulgularında peteşiden yırtılıp ölüme neden olabilen subkapsüler hematoma kadar geniş bir çeşitlilik söz konusudur. Hasta karaciğer kapsülü gerilmesine bağlı epigastrik yada subkostal ağrı tarifleyebilir.

#### HELLP Sendromu

HELLP olgularının %90'ında yorgunluk, sağ üst kadranda ağrısı, %50'sinde bulantı ve kusma vardır. Kompanse DIC (Disseminated intravascular coagulation) tablosu beklenir<sup>23</sup>. LDH hemoliz ve karaciğer hasarı nedeniyle çok yüksektir. HELLP şiddeti hipertansiyon şiddeti ile korele değildir. Eğer trombosit sayısı  $\leq 50000/\text{mm}^3$  olunca maternal morbidite çok artar. Doğumu takiben hemoliz 48 saat içinde geçer. HELLP sendromu ne kadar ağır ve uzun sürerse o ölçüde maternal morbidite ve mortalite artar. Şokta olan masif asit ya da plevral efüzyonu olan ve omuz ağrısı yakınması olan hastalarda mutlaka ultrasonografi ile karaciğer subkapsüler rüptürü veya hematomu araştırılmalıdır.

#### Böbrekler

Preeklampsili gebede renal perfüzyon vazokonstriksiyon nedeniyle yaklaşık %20 azalırken glomerüler filtrasyon hızı da yaklaşık %32 azalır. Glomerüllerdeki intrakapiller hücrelerdeki şişmeye sekonder glomerüllerdeki büyüme (Glomerular endoteliozis) renal perfüzyon azalmasının ötesinde bir Glomerular filtrasyon hızı (GFR) düşüşüne neden olur. Glomerülopati sonucu, büyük molekül ağırlıklı proteinlere karşı geçirgenliğin artması sonucu proteinüri gelişir. Proteinürinin derecesi ile glomerüllerdeki histolojik bozulmanın ve hipertansiyonun çok yakın ilişkisi vardır. Albumine ilaveten globulinler, hemoglobin ve transferin gibi diğer proteinlerin de idrarda saptanması ile glomerülopatinin şiddeti paraleldir.

Serum kreatinini nadiren normalin üstüne çıkar ve 1mg/dl'nin üzerinde saptanması, bir renal tutulumun göstergesidir. Preeklampside ürat klirensi düşer ve serumda ürik asit artar. Ürik asit yüksekliği preeklampsinin erken belirticidir. Oligüri ise preeklampsinin ağırlığı ile paraleldir ve 24 saatte 400 ml'den az idrar çıkışı ile kendini gösteren oligüri varlığı intravasküler volümün ivedilikle değerlendirilmesini gerektirir. Renal yetmezlik çok nadiren gözlenir ve genellikle renal

### Derleme

fonksiyonlarda tam bir normalleşmenin geriye dönüşü gözlenir. Ancak bilateral renal kortikal nekroz meydana gelmişse, böbrek yetmezliği yerleşir. Oligüri ve azotemi ile karakterize olan böbrek yetmezliği, doğumu takiben 1 hafta içinde düzelir. Proteinüri 1 hafta içinde kaybolurken, bu hastalarda hipertansiyonun normale dönmesi bazen birkaç haftayı bulabilmektedir.

#### Beyin

Otopsi serilerinde beyinde saptanan ana bulgu mikroskopik veya gross kanamalardır<sup>6</sup>. Postmortem erken otopsielerde beyin ödeminin izlenmemiş olması ödeminin sebep değil sonuç olduğu düşüncesini desteklemektedir. Ödem esas olarak vazojenik karakterdedir. Eklampsi en önemli maternal mortalite nedenlerindedir<sup>24</sup>. Baş ağrısı, görme bulanıklığı, skotomlar ve hiperrefleksi nörolojik bulgulardır. Geçici körlük preeklampsi ve eklampsiye nadiren eşlik edebilir. Doğum sonrası da konvülsiyonların olabileceği unutulmamalıdır.

#### Plasenta ve Fetüs

Yüzeysel ve yetersiz plasentasyon preeklampsinin alametifarikasıdır. Fetoplasental beslenme yetersizliği sonucu İntrauterin gelişme geriliği (IUGR), oligohidroamniyoz, güven vermeyen fetal test ve plasenta dekolmanı preeklampsinin tezahürlerindedir. Plasenta dekolmanı preeklampstik gebelerin yaklaşık %2'sinde görülür. Maternal mortalite ve morbidite üzerine hem kan kaybı hem de gelişebilecek DIC açısından önemli etkisi vardır.

Sonuç olarak; preeklampsi, etiyojisi henüz kesin olarak bilinmeyen, feto-maternal immünolojik reaksiyondaki bozukluğa bağlı olarak, normal plasentasyon için gerekli trofoblastik invazyonun oluşmaması veya yetersiz oluşması sonucu ortaya çıkan faktör veya faktörlerin uteroplental ve sistemik dolaşımında endotel hasarına neden olmaları sonucu gelişen yaygın vazospazm ve değişik organlarda hipoperfüzyon ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Preeklampsi patofizyolojisi ve değişik organ sistemlerindeki etkisinin bilinmesi bu sendromun önlenmesi ve tedavisi için ilk adım olması nedeniyle önemlidir.

#### Referanslar

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:130-137.
2. Bulletins--Obstetrics ACoP. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002;99:159-167.
3. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1-S22.
4. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1177-1184.
5. Christianson RE. Studies on blood pressure during pregnancy. I. Influence of parity and age. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:509-513.
6. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG, American Society of H. ASH position paper: hypertension in pregnancy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009;11:214-225.
7. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001;357:209-215.
8. Hladunewich M, Karumanchi SA, Lafayette R. Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:543-549.
9. James DK. High risk pregnancy : management options. 3rd ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2006: xxv, 1791 p., 1718 p. of plates.
10. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercruyse L, van Assche A. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:648-655.
11. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672-683.
12. Lindheimer MD, Umans JG. Explaining and predicting preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355:1056-1058.
13. Peters B, Whittall T, Babaahmady K, Gray K, Vaughan R, Lehner T. Effect of heterosexual intercourse on mucosal alloimmunisation and resistance to HIV-1 infection. *Lancet* 2004;363:518-524.
14. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, Norman RJ, Chan A, Dekker GA. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Lancet* 2002;359:673-674.
15. Roumen G, Roussev MD, Vanderpuy OA, Wagenknecht DR, McIntyre JA. A role for TLX antigens in pregnancy. *Acta Eur Fertil* 1991;22:181-187.
16. Sargent IL, Germain SJ, Sacks GP, Kumar S, Redman CW. Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in pre-eclampsia. *J Reprod Immunol* 2003;59:153-160.
17. Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M, Pregnancy NWGoRoHD. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension* 2003;41:437-445.

**Derleme**

18. Brown MA, Mitar DA, Whitworth JA.  
Measurement of plasma volume in pregnancy.  
Clin Sci (Lond) 1992;83:29-34.
19. Hibbard JU, Shroff SG, Lang RM.  
Cardiovascular changes in preeclampsia.  
Semin Nephrol 2004;24:580-587.
20. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA.  
The Parkland Memorial Hospital protocol for  
treatment of eclampsia: evaluation of 245  
cases. Am J Obstet Gynecol 1984;148:951-  
963.
21. Xia Y, Ramin SM, Kellems RE. Potential  
roles of angiotensin receptor-activating  
autoantibody in the pathophysiology of  
preeclampsia. Hypertension 2007;50:269-275.
22. Hankins GD, Wendel GD, Jr., Cunningham  
FG, Leveno KJ. Longitudinal evaluation of  
hemodynamic changes in eclampsia. Am J  
Obstet Gynecol 1984;150:506-512.
23. de Boer K, Buller HR, ten Cate JW, Treffers  
PE. Coagulation studies in the syndrome of  
haemolysis, elevated liver enzymes and low  
platelets. Br J Obstet Gynaecol 1991;98:42-  
47.
24. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk  
factors for maternal morbidity. Am J Obstet  
Gynecol 2000;182:307-312.

**Sorumlu Yazar:**

Özlem Banu Tulmaç  
Hacı Hidayer Doğruer Kadın Doğum Hastanesi,  
Kırıkkale  
Fabrikalar Mah. 35sk No: 1/7  
Kırıkkale  
Tel: 318-2253606  
Email: ozlemtulmac@gmail.com