

Gebelikte Hipertansiyon ve Antihipertansif Tedavi

HYPERTENSION IN PREGNANCY AND ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

Dr. İ. Türkay ÖZCAN,^a Dr. Burak AKÇAY,^a Dr. Sabri SEYİS^a

^aKardiyoloji AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, MERSİN

Özet

Hipertansiyon tüm gebeliklerin %7-10'unda görülen bir klinik durumdur. Hipertansif bozukluklar maternal ve perinatal mortaliteyi anlamlı olarak artırırlar. Gebelikte emboliden sonra ikinci sırada en sık ölüm nedenidirler. Gebelikte hipertansiyon tanısı için 6 saat ara ile elde edilen en az iki kan basıncı değerinin 140/90 mmHg veya üzerinde bulunması gerekmektedir. Ek olarak tanı kriteri olarak kullanılan 140/90 mmHg'nin altında olan değerler için sistolik 30 mmHg kan basıncı artışı diyastolik 15 mmHg kan basıncı artışı artık önerilmemektedir. Kanıtlar bu tanılamaya uyan kadınların büyük olasılıkla kötü sonuçlarla karşılaşmayacağını göstermiştir. Bir gebede hipertansiyon tespit edildiğinde bunun anne ve fetus üzerine etkisi alta yatan nedene bağlı olarak değişir. Bunun için gebelikteki hipertansif bozuklukların sınıflaması, hastalığın prognozunun belirlenmesi, yükselmiş kan basıncının ve gebeliğin yönetimi, maternal ve fetal risklerin tespiti açısından son derece önemlidir. Sınıflama konusunda değişik görüşler öne sürülmesine rağmen tam bir fikir birliğine varılamamıştır. Gebelikte hipertansif bozukluklar etyolojik olarak tamamen farklı iki gruba ayrılır. Birincisi, gebelikte ortaya çıkıp, doğum ile düzelen, "gebeliğin neden olduğu hipertansiyon", ikincisi ise her hangi bir nedene bağlı olarak gebelikten önce mevcut olup gebeliğe eşlik eden "kronik hipertansiyon"dur. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon sistemik bir hastalık olup, yaygın vazospazm ve değişik organlarda hipoperfüzyon ile karakterize bir sendromdur. Hipertansiyon bu sendromun yalnızca bir klinik bulgusu olup maternal-fetal mortalite ve morbidite üzerine önemli etkisi vardır. Bu derlemede son kılavuzlar eşliğinde gebelikte hipertansif bozuklukların sınıflaması, patofizyolojisi ve tedavi protokolü sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Gebelikte ilgili hipertansiyon; hipertansiyon

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2007, 19:56-67

Abstract

Hypertension is a clinical state seen in 7-10% of all pregnancies. Hypertensive disorders increase both maternal and perinatal mortality significantly. It is the second leading cause of death after emboli in pregnancy. At least two blood pressure values over 140/90 mmHg measured 6 hours apart are needed for the diagnosis of hypertension in pregnancy. In addition, the use as a diagnostic criterion of blood pressure increases of 30 mmHg systolic or 15 mmHg diastolic with blood pressure <140/90 mmHg has not been recommended, because available evidence shows that women with blood pressures fitting this description are not more likely to have adverse outcomes. When a pregnant is diagnosed as hypertensive, effect of this situation over the mother and fetus changes due to the underlying cause. Therefore classification of the hypertensive disorders in pregnancy is very important for prognosis, management of increased blood pressure and pregnancy and also for the revelation of the maternal and fetal risks. Despite different arguments, there is still no consensus on the classification of this disorder. Hypertensive disorders in pregnancy are divided into two groups due to different etiologies. First one is the pregnancy induced hypertension that arises with pregnancy and improve with birth. Second one is the chronic hypertension which exists before pregnancy and accompanies to the pregnancy. Pregnancy induced hypertension is a systemic disease and also it is a syndrome characterized by wide vasospasm and hypoperfusion in different organs. Hypertension is only a clinical finding of this syndrome and has important effects on to the maternal and fetal mortality and morbidity. In this review we present the classification, pathophysiology and the treatment approaches of hypertensive disorders in pregnancy regarding the last guidelines.

Key Words: Hypertension, pregnancy-induced; hypertension

Hipertansif bozukluklar gebeliklerin %10'unda maternal ve fetal morbidite ve mortaliteye yol açmaktadırlar.¹ Ayrıca

emboliden sonra gebelikte ikinci maternal mortalite sebebi olup gebelikteki tüm ölümlerin %15'inden sorumludurlar.² Hipertansif gebeler potansiyel letal komplikasyon gelişimi için adaydırlar. Bunlar plasenta ayrılması, dissemine intravasküler koagülasyon, serebral hemoraji, hepatic yetmezlik ve akut renal yetmezlik gibi durumlardır. Hastaların çoğunda gebelikte hipertansiyona neden olan durum aydınlatılamamıştır.

Geliş Tarihi/Received: 28.06.2006

Kabul Tarihi/Accepted: 19.01.2007

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. İ. Türkay ÖZCAN
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji AD,
33070, MERSİN
iozcan@mersin.edu.tr

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Gebelikte Fizyolojik Kan Basıncı Değişiklikleri

Prostasiklin ve nitrik oksit (NO) gibi lokal mediatörlerin etkisi ile ilk trimesterin erken dönemlerinde kan basıncında düşme görülür. Bu düşüş özellikle diyastolik basınçta yaklaşık 10 mm Hg kadar olup 13-20. gestasyonel haftalarda daha belirgindir. Yirmidördüncü gestasyonel haftaya ulaşıldığında diyastolik kan basıncında düşüş en alt noktaya ulaşır. Bundan sonra doğuma kadar yavaş yavaş kan basıncında artış gözlenerek gebelik öncesi düzeye erişilir. Doğumdan hemen sonra kan basıncı genellikle düşer ve ardından postnatal ilk 5 günde artış gözlenir.³

Gebelikte Hipertansiyon Tanımı

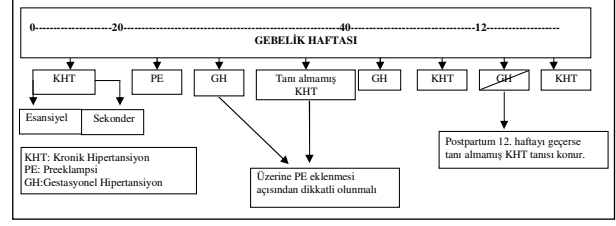
Gebelikte 6 saat ara ile en az iki ölçümde kan basıncının sistolik ≥ 140 mmHg diyastolik ≥ 90 mmHg olması tanı için gereklidir. Ek olarak gebelik öncesi döneme göre 140/90 mmHg altındaki değerler için sistolik 30 mmHg artış, diyastolik 15 mmHg artış olması şeklindeki tanımlama tanı kriterleri arasında daha önce varken şu an yer almamaktadır. Çünkü kanıtlar bu son tanıma uyan gebelerin büyük olasılıkla kötü sonuçlarla karşılaşmayacağı göstermiştir.^{4,5} Bu şekilde kan basıncı artış gösteren gebelerin özellikle proteinüri ve hiperürisemi (ürik asit ≥ 6 mg/dl) varlığında yakın gözlem gerektirdiği konusunda görüş birliği vardır. Kanıtlar diyastolik kan basıncı belirlenirken korotkoff faz 5'in kaybolduğu zamandaki değer dikkate alınmasını desteklemektedir.⁶

Gebelikte Hipertansiyon Sınıflaması

Gebelikte hipertansiyon yeni yapılan sınıflamaya göre kronik hipertansiyon, preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon olmak üzere üç gruba ayrılır (Şekil 1).⁷

1- Gebelikte Kronik Hipertansiyon

Gebe kadınlar arasında kronik hipertansiyon oranı %1-5 arasında değişir.⁸ Kronik hipertansiyon ile komplike gebelik hipertansiyonun gebelikten önce veya gebeliğin yirminci haftasından önce belirlenmesi ve gebelikten sonra da devam etmesi şeklinde tanımlanır.^{6,9}



Şekil 1. Gebelikte gestasyon haftasına göre hipertansiyon ayrıcı tanısı.

2- Preeklampsi

Gebeliğin 20. haftasından sonra meydana gelen kan basıncı artışıyla birlikte proteinüri olması preeklampsi sendromu olarak tanımlanır. Trofoblastik hastalıklarda 20. haftadan önce de gözlenebilir. Buradaki gestasyonel kan basıncı artışı 20. haftadan önce normal tansiyonu olan gebenin 20. haftadan sonra 140/90 mm Hg sınırını geçmesi şeklinde ortaya çıkar. Eğer proteinüri eşlik etmiyorsa kan basıncı artışına baş ağrısı, bulanık görme, abdominal ağrı, ve anormal laboratuvar testlerinin eşlik etmesi ile yüksek olasılıkla şüphelenilmelidir. Bu duruma eşlik eden laboratuvar testleri özellikle platelet sayısının düşüklüğü ve anormal karaciğer enzim değerleridir. Proteinüri 24 saatlik üriner protein atılımının 300 mg'ı geçmesi şeklinde tanımlanır. Bu rastgele alınan idrar örneğinde üriner enfeksiyon yokluğunda ≥ 30 mg/dl ($\geq 1+$ stik ile) olmasına karşılık gelen değerdir. Preeklampitik gebelerde rastgele alınan örnekle 24 saatlik idrar protein atılımı arasında farklılık olmasından dolayı tanı için 24 saatlik idrar toplanması önerilmektedir.¹⁰ Preeklampsinin anne ve fetus için potansiyel tehlike olmasından dolayı diğer hipertansiyon ve proteinüri etyolojilerinden ayrıcı tanısında çok daha hassas davranılmalıdır. Tablo 1'de özetlenen bulguların varlığı bu sendromun genel özelliklerini Tablo 2'de özetlenenler ise ciddi formunun özelliklerini göstermektedir. Bu Tablo 2'deki kriterlerden bir veya daha fazlasının olması ciddi preeklampsi düşündürür.⁶ Hemoliz, karaciğer enzimlerinde artış ve trombositopeni gibi laboratuvar bulgularıyla karşılaşılması preeklampsinin ciddi bir varyantı olan hellp sendromunu düşündürmelidir. Bu sendrom preeklampitik gebelerin %5-8'ini etkiler.¹¹ Preeklampsi özellikle tedavi edilmediğinde hızlıca konvülfif faz olan eklamp-

Tablo 1. Preeklampsi sendromunun klinik özellikleri.

Maternal Preeklampsi Sendromunun Klinik Özellikleri	
Hipertansiyon	SKB >140 mmHg, DKB >90 mmHg
Proteinüri	Üriner protein atılımı >300 mg/24 saat
Azalmış plazma volümü	Normal gebeliğe göre %30-40 azalma
Azalmış renal kan akımı	Renal perfüzyon normal gebelere göre azalmıştır.
Artmış plazma ürik asiti	Azalmış renal ürik asit klirensine sekonder
Artmış transaminaz ve LDH	Hepatoselüler nekroza bağlı karaciğer enzim artışı
Serebral ödem	Hipertansiyon ve vasküler otoregülasyonun bozulmasına sekonder
Trombositopeni	Platelet sayısının <150 bin/mm ³ olması
Koagülasyon sistemi anormallikleri	Fibrinolitik sistem ve koagülasyon kaskadındaki değişikliklere bağlı

SKB: Sistolik Kan Basıncı; DKB: Diyastolik Kan Basıncı; LDH: Laktat dehidrogenaz

Tablo 2. Ciddi preeklampsi bulguları.

En az 6 saat arayla 2 ayrı ölçümde supin pozisyonda SKB \geq 160 mmHg, DKB \geq 110 mmHg olması
24 saatlik idrar örneğinde proteinürinin \geq 5 gr olması veya en az 4 saat arayla 2 ayrı rastgele idrar örneğinde stik ile \geq 3+ olması
24 saatlik idrar miktarının 500 ml altına düşmesi
Serebral bozukluklar (Mental durumda değişme, baş ağrısı, bulanık görme, körlük)
Pulmoner ödem veya siyanoz
Epigastrik veya sağ üst kadran ağrısı
Karaciğer fonksiyonlarında yetersizlik
Trombositopeni (platelet sayısının < 100 bin/mm ³ 'e düşmesi)
Fetal Büyüme Geriliği

SKB: Sistolik Kan Basıncı; DKB: Diyastolik Kan Basıncı

siye ilerler.¹² Eklampsinin başlamasını ciddi persistan baş ağrısı ve görsel değişiklikler takip eder. Sıklıkla konvülsiyon ve mental durum değişiklikleri görülür ve hipertansif ensefalopati ile ilişkili olabilir. Maternal mortalite sıklıkla ciddi hipertansiyon ve eklampsi varlığında gelişir. Maternal ve perinatal sonuçlar hafif preeklampside ve klinik bulguların 36. gebelik haftasından sonra ortaya çıktığı durumlarda daha iyidir. Gebelik öncesinde kronik hastalığı olanlarda, semptomların 33. gebelik haftasından önce başladığı durumlarda ve gelişmekte olan ülkelere mortalite artmıştır.^{6,13} Burada vurgulanmak istenen diğer bir bulguda ödemin artık bu tanı şemasından çıkarıldığıdır.¹⁴ Çünkü normal gebeliklerinde %50'sinde görülen bir bulgu olup preeklampsi ayırıcı tanısında önemi kaybetmiştir.

Daha önceleri gebelikte hipertansiyon sınıflaması içinde yer alan kronik hipertansiyon üzerine eklenen preeklampsi son kaynaklarda ayrı bir sınıf-

lama olarak verilmemektedir. Yukarıda ve Tablo 1'de bahsedilen tanı kriterleri 20. gebelik haftasından önce hipertansiyon ve proteinürisi olanlar için uygulanamaz. Preeklampsi gebelik öncesi kronik hipertansiyonu olanlarda gelişirse genellikle gestasyonu oldukça kötü etkiler. Bu kişiler için daha hassas tanı kriterleri gerekmektedir. Bunlar hipertansiyonda ani bir alevlenme, yeni başlayan veya önceden varsa ani artan proteinüri, trombositopeni ve karaciğer enzimlerinde artmadır.⁶

3- Gestasyonel Hipertansiyon

Gebeliklerin yaklaşık %6-7'sinde görülür. Daha önce normotansif olan kadınlarda gebeliğin 2. yarısından sonra proteinüri veya preeklampsinin diğer belirleyicileri olmaksızın hipertansiyonun ortaya çıkmasıdır.¹⁵ Ortaya çıktığı gestasyonel haftaya bağlı olarak %15-26 oranında üzerine preeklampsi eklenme riski vardır. Otuzaltıncı gestasyonel haftadan sonra tanısı konursa bu risk %10'a düşer.¹⁶ Kesin tanı genellikle postpartum

dönemde konur. Postpartum 12. haftada normal değerlerine dönerse gebeliğin geçici hipertansiyonu tanısı konulur. Eğer postpartum 12. haftada normale dönmezse gebenin tanı almamış kronik hipertansiyon olduğu düşünülmelidir.⁶ Benign seyirli olup tekrarlamaya eğilimlidir ve ileride hipertansiyon gelişimi için risk oluşturur.¹ İlginç olarak sigara içilmesi gestasyonel hipertansiyon için azalmış risk ile ilişkilidir.¹⁷

Laboratuvar Testleri

Özellikle preeklampsinin kronik hipertansiyon ve gestasyonel hipertansiyondan ayırımında ve hastalığın ciddiyetinin değerlendirilmesinde faydalıdır. Çünkü laboratuvar testleri normal gebelere oranla ciddi ölçüde bozulma gösterir. Bu testler komplike olmamış kronik hipertansiyonda ve gestasyonel hipertansiyonda sıklıkla normal değerlerdedirler. Normal kan basıncı ile gelen yüksek riskli gebelerde gebeliğin erken dönemlerinde bazal değer oluşturması açısından laboratuvar testi yapılmalıdır.¹⁸ Bu testlerde hematokrit, hemoglobin konsantrasyonu, platelet sayısı, serum kreatinin, ürik asit ve rutin idrar analizine bakılmaktadır. Rutin idrar analizinde 1+ proteinüri görülürse bunu 24 saatlik idrar protein miktarının tesbiti izlemelidir. Yüksek riskli gebelerde fetal büyümenin doğru olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Eğer klinik olarak gebeliğin tarihi belirlenemiyorsa ultrasonografik olarak tarih belirlenmesi gerekir. Gebeliğin 20. haftasından sonra hipertansiyon gelişen hastalara yukarıda bahsedilen tetkiklere ek olarak üriner protein atılımının kantitatif ölçümü, serum transaminazları, serum albümin, laktat dehidrogenaz, periferik yayma ve koagülasyon parametreleri 2 haftalık aralıklarla bakılmalıdır. Bu testler hastalığın ciddiyetinin belirlenmesinde oldukça önemlidir. Preeklampitik gebelerde hafif hipertansiyon durumlarında dahi bu laboratuvar parametrelerinin bir veya daha fazlasında bozulma görülebilir. Bu bozulmanın ciddiyetine göre hafif hipertansiyon durumunda bile gebeliğin terminasyonunu gerekebilir.⁶

Gebelikte Hipertansiyon Risk Faktörleri

Preeklampsi batı popülasyonunda gebelerin %2-7'sini etkilerken diğer coğrafi bölgeler, farklı

etnik ve sosyal karakteristikler sıklığını 3 kat arttırmaktadır.^{19,20} Risk faktörleri önceden preeklampsi hikayesi, çoğul gebelik, hiç doğum yapmamış olma, diyabet, gebelik öncesi yüksek vücut kitle indeksi, 40 yaş üzeri anne yaşı, renal hastalık, kollajen doku hastalıkları, hipertansiyon, daha önceki gebeliğin 10 yıldan önce olması, antifosfolipid antikorların bulunması gibi durumlardır.²¹ Diğer risk faktörleri obezite ile ilişkili olarak insülin rezistansı ve trombofilidir. Gelişmekte olan ülkelerde protein kalori malnütrisyonu preeklampsi için önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir.²²⁻²⁴

Genetik Faktörler

Genetik faktörlerin preeklampsi gelişimindeki rolü net değildir. Küçük çalışmalarda preeklampsi ile kan basıncı kontrolü, koagülasyon, serbest oksijen radikalleri ile ilgili genlerde polimorfizm gösterilmiş (renin, anjiyotensinojen, endotelial nitrik oksit sentaz, faktör V leiden, metiltetrohidrofolat, lipoprotein lipaz) fakat kanıtlanmamıştır. Preeklampsi duyarlılığı ile ilgili (2p13, 2p25 ve 9p13) 3 potansiyel lokus belirlenmiştir.²⁵ Son zamanlarda belirlenen 4. gen 10q22 olup preeklampitik kardeşler arasındaki maksimal allel paylaşımına sahip gen olup maternal kalıtım göstermektedir.²⁶ İngiltere'den 657 preeklampitik kadın ve ailesinin genotipleri 28 tek gen polimorfizmi açısından incelenmiş olup (anjiyotensin aktivitesi ve oksidatif stres) hastalık riski açısından yüksek risk belirleyicisi olabilecek gen varyantı bulunamamıştır.²⁷

Hipertansiyon Öncesi Tanı

Hastalık öncesi tanı için gebe kadınların plasental perfüzyonunun ve vasküler rezistansının Doppler ile değerlendirilmesi, endotelial belirteçler ve oksidatif stress belirteçleri araştırılmasına rağmen klinik açıdan faydalı tarama testi bulunamamıştır.²⁸ Preeklampsi belirteci olarak güvenilir biyokimyasal ve/veya hemodinamik belirteçler araştırılmıştır. Bunlar gebelik ortası kan basıncı, ambulatuvar kan basıncı takibi, serum insan koryonik gonodotropin β subunit düzeyi, anjiyotensin II sensitivitesi, üriner kalsiyum atılımı, üriner kallikrein konsantrasyonu, plazma fibronektin düzeyi ve platelet aktivasyonudur. Bu belirteçlerle

yapılan çalışmalarda istatistiksel anlamlılığa ulaşılmasına rağmen yeterli prediktif değere ulaşmadıkları ve pratik uygulama kolaylıklarının olmadığı gözlenmiştir.²⁹ Son zamanlarda CRP ve serum ısı şok proteini 70 ile yapılan çalışmalar mevcut olup preeklampitik gebelerde bu parametrelerle normal ve kronik hipertansif gebelere göre istatistiki anlama ulaşmışlardır.^{30,31} Uterin arter Doppler dalga formu analizi yaygın olarak preeklampsi riskinin belirleyiciliği açısından test edilmiş olup çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bunun nedeni gestasyonel yaş ile muayene zamanı arasındaki farklılıklara ve standardizasyonun yapılamamasına bağlanmıştır.³²

Gebelikte Hipertansiyon Patofizyolojisi

Fertilizasyon sonrası erken dönemde oluşan blastokist maternal kana ulaşabilmek için uterus endometriyumuna öncelikle yapışmalı daha sonra istila etmelidir. Ekstravillöz sitotrofoblastlar uterin kaviteyi istila ederken iki tip sitotrofoblast hücresi tesbit edilir. İntersiyel sitotrofoblastlar desidual stromayı istila ederek miyometriyuma ulaşır.³³ Bu hücreler vazodilatör madde olan nitrik oksit salgılama kapasitesindedirler. İkinci tip sitotrofoblast hücresi olan endovasküler sitotrofoblastlar uterin spiral arteri destrükte etmeden önce intersiyel sitotrofoblastlar tarafından nitrik oksit salgılanarak spiral arter vazodilate edilir.³⁴ Endovasküler sitotrofoblast hücreleri damar lümenini istila ederek damar duvarına dizilir ve dilatasyona zemin hazırlar. Böylece spiral arterin endometriyal ve süperfisyel miyometriyal segmentleri 2. trimesterde sitotrofoblastik orijinli hücreler tarafından dizilirler. Bu remodeling spiral arteriyolün küçük rezistan damardan büyük kalibreli kapasitan damara dönüşmesine neden olur. Bu transformasyon endometriyumun desidua haline geçerek fetoplental ünitenin yeterli perfüzyonunun sağlanmasına aracılık eder. Endovasküler sitotrofoblastlar tarafından invazyonun spiral arteriyole tam olarak gerçekleşmemesi veya intersiyel sitotrofoblastın uterus duvarına yeterli sayıda ve derinlikte invaze olamaması gibi nedenlerle oluşan anormal plasentasyon preeklampitik gebe uteruslarının patolojik görüntüsünü oluşturmaktadır.³⁵

Anormal Plasentasyona Sebep Olan Faktörler

Temel araştırmalar ve klinik veriler maladaptasyonun ve preeklampsinin karakteristiği olan utero-plasental arteriyel yetersiz invazyonunun intrinsik faktörler (anormal ekstravillöz sitotrofoblast biyolojisi) ve ekstrinsik maternal uterin faktörler sonucu oluştuğunu göstermişlerdir. Bu ekstrinsik faktörler utero-plasental arterler civarında oluşan yetersiz desidual remodeling, uterin doğal öldürücü (NK) hücrelerinin yetersiz fonksiyonu, adezyon molekül üretimindeki maternal endotelial yetersizliktir.²⁵ NK hücreleri gebeliğin erken dönemlerinde istilacı sitotrofoblastlar etrafında birikirler ve ekstravillöz trofoblastların spiral arterleri remodelingi sırasında arterlerin sitokin üretimini sağlayacak şekilde işbirliği yaparlar. Bu sitokinler vasküler endotelial growth faktör (VEGF), plasental growth faktör (PIGF) ve anjiyopietin 2'dir.³⁶ Sitotrofoblastlar anne kanı ile karşılaştıklarında HLA-C, HLA-G, HLA-E gibi farklı moleküller üretirler. Bu ligandlar NK hücre yüzeyindeki killer-cell immunoglobulin-like reseptörler (KIRs) ve CD94 ile etkileşirler. Bu reseptör ligand çifti ekstravillöz sitotrofoblast ile desidual NK hücrelerinin etkileşiminin kontrolünden sorumlu tutulmaktadır.²⁵ HLA-C ve KIR genleri polimorfiktir. Paternal kökenli sitotrofoblast üzerindeki HLA-C ile maternal kökenli NK hücresi üzerindeki KIR her gebelikte farklı kombinasyon oluştururlar.³⁷ Gebe, dominant grup A KIR reseptörüne sahip, fetus HLA-C2 ligandına sahipse oluşan kombinasyonun preeklampitik olma ihtimali en fazla bulunmuştur. Fakat preeklampitik gebelerin çok az bir kısmında bu beraberlik tesbit edilmiştir. Bu kombinasyonunu ekstravillöz trofoblasttan NK hücrelerine çok güçlü bir inhibitor sinyal ürettiği sanılmaktadır.^{25,37} İnvaze olan sitotrofoblastlar bölünme ve matriks metalloproteinaz üretim upregülasyonunu kaybederler. Böylece epitelyal dokunun endotelial dokuya dönüşümüne zemin hazırlanmış olunur. Ayrıca invaziv sitotrofoblastlar epitelyal reseptörler olan endothelial (E)-cadherin ve $\alpha 6 \beta 4$ 'ü downregüle ederek platelet-endothelial cell-adhesion molecule (PECAM), vascular endothelial (VE)-cadherin, vascular cell-adhesion molecule 1 (VCAM1), $\alpha 4$ ve $\alpha v \beta 3$ integrin gibi

endotelial adezyon moleküllerini üretirler.³⁸ Preeklampitik gebelerde bu endotelial adezyon molekülleri immünohistokimyasal boyalarla plasental yatakta çok az gözlenmiştir. Bu endotelial hücreye transformasyonun yetersiz olduğunun göstergesidir.³⁹

Patogeneizde diğer önemli bir mekanizma anjiyojenik faktörlerin yetersizliği nedeniyle oluşabilecek anormal plasantasyondur. Bu VEGF, PlGF gibi anjiyojenik faktörler özellikle normal plasantasyon süresince fazla miktarda üretilirler.⁴⁰ Fertilizasyonun erken dönemlerinde invaziv sitotroblastlar üzerinde VEGF reseptörleri ki bunlardan en önemlisi Fms-like tyrosine kinase 1 (Flt1) reseptörü (VEGF-1 reseptör olarak da bilinir) yüksek düzeylerde üretilir. Bu reseptörlerle VEGF ve PlGF'in etkileşiminin invazyon ve oluşacak psödo vaskülogenez için çok önemli olduğu düşünülür.^{25,41} Trofoblastlar üzerinde VEGF ve PlGF'nin Flt1 reseptörüne bağlanması endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aracılı NO oluşumunu stimüle eder.⁴² VEGF ve PlGF'ün Flt1 reseptörü ile etkileşimi soluble Fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) tarafından inhibe edilir.⁴³ Normal plasental eNOS aracılı yeterli NO üretimi yeterli doku L-arginin miktarına bağlıdır. Preeklampside artmış sFlt1 düzeyi Flt1 reseptörü aracılı eNOS aktivasyonunu inhibe eder. Aynı zamanda aşırı arginaz II üretimi plasental L-arginin konsantrasyonunu azaltır ve eNOS süperoksit anyon üretim yolunu tercih eder. Bu oluşan süperoksit anyon oluşan nitrik oksitleri de peroksinitrit haline dönüştürerek NO yarı ömrünü azaltır.⁴⁴ Böylelikle anormal plasental perfüzyon ve mikrovasküler oksidatif hasar başlamış olur. Anormal plasantasyon, özellikle uterin spiral arterlerinin yetersiz dilatasyonu plasental perfüzyonu azaltır. Azalmış plasental kan akımı ve sonuçta oluşan hipoksiye sekonder plasental maternal sirkülasyona çok miktarda sFlt1 ve reaktif oksijen radikalleri salınır. Artmış sFlt1 serbest VEGF miktarını azaltarak endotel permeabilitesini artırır.^{43,45} Bunun sonucu serebral ödem ve proteinüri meydana gelir. Plasental perfüzyonun artması için giden maternal sinyaller vazodilatör peptid olan bradikinin B2 reseptör upregülasyonuna neden olur. Bu artan reseptör anjiyotensin II AT 1 reseptörleri ile heterodimerizasyon oluşturur. Sonuç olarak

anjiyotensin II'ye artmış vasküler ve inflamatuvar yanıt meydana gelir (anjiyotensin II miktarı artmıştır). Paradoksik olarak sistemik organ perfüzyonu azalır ve reaktif oksijen radikali üretimi artar.⁴⁶ Aynı zamanda oluşan agonistik AT I antikorlarda oksidatif stres ve vasküler yanıtı artırır.⁴⁷ Bu vasküler etkilerin kombine etkisi hipertansiyon olarak kliniğe yansıma gösterir. Maternal kanda artan oksidatif stres dolayısıyla endotelden TxA2 üretimi artar, PGI2 üretimi azalır, adezyon molekülleri ve sitokinler artarak endotel disfonksiyonuna zemin hazırlanmış olur.^{48,49} Sonuçta bu azalmış perfüzyon plasental faktörleri aktive eder ve sistemik hemodinamik değişiklikleri başlatır. Maternal sendrom sistemik maternal endotelial disfonksiyon sonucu oluşan vasküler reaktivite, koagülasyon kaskadı aktivasyonu ve vasküler devamlılığın bozulmasıdır. Preeklampsi bir çok maternal organ sistemlerini etkilemesine rağmen, dominant olarak renal, hepatik ve serebral damarları etkiler.²⁵

Gebelikte Hipertansiyon Gebelikte Hipertansiyonun Önlenmesi

Patofizyolojideki yeni bulgular profilaktik ve terapötik yaklaşımların olabileceğini düşündürmektedir. L-arginin ve antioksidan tedavide amaç eNOS için daha fazla substrat sağlamak ve NO'nun peroksinitrite yıkımını azaltarak plasental ve sistemik vasküler disfonksiyonun düzeltilmesine yardımcı olmaktır. Yapılmış büyük plasebo kontrollü bir çalışmada 3 hafta L-arginin verilen preeklampitik kadınlarda plasebo verilenlere göre artmış NO düzeyi ve daha düşük kan basıncı değerleri izlenmiştir.⁵⁰ Antioksidan vitaminler olan C ve E vitaminleri preeklampsi için yüksek riskli gebe kadınlara verildiğinde azalmış plazma plazminojen aktivatör inhibitör 1 ve oksidatif stres belirteçleri gözlenmiştir. Ayrıca plaseboya göre preeklampsi sıklığı azalmıştır.^{51,52} Halen büyük çaplı antioksidan çalışmaları devam etmektedir. Sirkülasyondaki VEGF ve PlGF düzeylerinin artırılması veya plazma Flt1 konsantrasyonlarının azaltılması diğer bir stratejidir. VEGF ile planlanmış çalışmalar mevcuttur.⁵³ Düşük doz aspirinin profilaktik kullanımının faydası özellikle hiç doğum yapmamışlarda olmak üzere ispatlanmamıştır.

Dünyada farklı popülasyonlarda yapılmış 27 000'den fazla gebeyi kapsayan 7 büyük çalışmanın sonucuna göre düşük doz aspirin profilaksisi çalışmasında preeklampside minimal azalma görülmüş veya azalma görülmemiştir. Preeklampsi için riskli 4 (gebelik öncesi insülin bağımlı diyabet, kronik hipertansiyon, çoğul gebelik, önceki gebelikte preeklampsi hikayesi) grubun karşılaştırıldığı 2539 kadından oluşan çalışmada preeklampsi insidansı, perinatal ölüm, preterm doğum, fetal büyüme geriliği açısından düşük doz aspirin ve plasebo verilen 4 grup arasında fark bulunamamıştır.⁵⁴ Kalsiyum tedavisi ile yapılan çalışmaların sonuçları 4589 sağlıklı hiç doğurmamış kadın 13-21. haftalar arasında 2 gr elemental kalsiyum ve plaseboya randomize edilmiş. Kalsiyum tedavisi alan grupta preeklampsi insidansı azalması, hastalık ciddiyetinde azalma ve hastalık başlangıcında gecikme gözlenmemiştir.⁵⁵ Bunun yanında kalsiyum tedavisinin hiç doğurmamış kadınlarda preeklampsi riskini önemli ölçüde azalttığını gösteren yayınlarda mevcuttur.⁵⁶ Yeni tamamlanan randomize plasebo kontrollü çalışmada 1 gr kalsiyum verilen gebelerde kan basıncı daha düşük bulunmuş, preeklampsi insidansı %50 azalmış, maternal mortalite azalma yönünde eğilim göstermiştir. Kalsiyum alımı özellikle gestasyonel hipertansiyon açısından yüksek riskli kadınlarda, ve düşük diyet kalsiyum alımı olan toplumlarda önerilmektedir.⁵⁷ Yapılan diğer çalışmalarda profilaktik magnezyum uygulamasının ve balık yağının preeklampsi riskini azaltmada faydaları görülmemiştir.^{58,59}

1- Kronik Hipertansiyon

Kronik hipertansiyon hafif ve ciddi olarak 2 gruba ayrılır. Hafif grupta sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olarak tanımlanır. Ciddi hipertansiyonda sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg, diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg olarak tanımlanır.^{6,9}

Gebelikteki kronik hipertansiyonda antihipertansif tedavinin rolü tartışmalıdır. Kronik hipertansiyonu olan kadınlar normotansiflerle karşılaştırıldığında perinatal ölüm oranı artmıştır.⁶ Ek olarak plasenta ayrılması ve preeklampsi riski kronik hipertansiyonu olanlarda daha yüksektir. Birçok çalışmada artmış prematürite, düşük doğum ağırlı-

ğı ve fetal büyüme geriliği tespit edilmiş olmasına rağmen antihipertansif tedavinin bu komplikasyonları önlemedeki rolü net değildir. Kronik hipertansiyonu olan gebelerde kime tedavi verileceğine komplikasyon riski temelinde 2 gruba ayrılarak karar verilmelidir. Haddad ve Sibai, hafif kronik hipertansiyonu olup organ hasarı olmayan gebeleri düşük risk olarak sınıflamıştır.⁶⁰ Ciddi hipertansiyonu olanları veya hafif hipertansiyonu olup organ hasarı olanları (örn: böbrek hastalığı, ventriküler hipertrofi, retinopati vb.) yüksek risk olarak sınıflamıştır. Ayrıca kronik hipertansiyonu olup eski perinatal kayıp, eski preeklampsi hikayesi, 40 yaş üzeri anne yaşı, 4 yıldan uzun hipertansiyon ve diyabeti olanlarda bu şemede yüksek risk olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 3). Gebelikte komplikasyona yol açmamış hafif hipertansiyonda medikal tedavinin rolü yayınlanan 13 randomize çalışmaya rağmen halen tartışmalıdır. Bunun nedeni, yapılan çalışmaların çoğunun tedavi ile yan etki azalmasını saptayacak yeterli büyüklükte olmamasıdır. Gebelikte preeklampsi gelişmesinde antihipertansif tedavi rolünü inceleyen 4 çalışmanın 3'ünde anlamlı fark izlenmemiştir.⁶¹⁻⁶³ Tek fayda görülen çalışma antihipertansif tedavinin aspirin ile kombine edildiği çalışmadır.⁶⁴ Yapılmış ilk çalışmalardan ikisinde antihipertansif tedavi ile perinatal mortalitede azalma görülmüştür.^{65,66} Sonraki çalışmalarda bu doğrulanmamıştır.

Sonuç olarak gebelikte hafif hipertansiyonun medikal ajanlar ile tedavisinin yararlı olup olmadığı konusunda yeterli veri olmadığı sonucuna varılmıştır.⁶ Komplike olmamış hipertansiyon ile

Tablo 3. Gebelikte kronik hipertansiyon tedavisi.

Kronik HT	Organ Hasarı	Risk	İlaç tedavisi
Hafif Kronik HT Sistolik 140-160mm Hg Diyastolik 90-110mm Hg	YOK	DÜŞÜK RİSK	
Ciddi Kronik HT Sistolik ≥ 160 mmHg Diyastolik ≥ 110 mmHg	VAR	YÜKSEK RİSK	
Eski perinatal kayıp Eski preeklampsi hikayesi 40 yaş üzeri anne yaşı 4 yıldan uzun hipertansiyon Diyabet		YÜKSEK RİSK	

birlikte diğer risk faktörleri olan kadınlar ve ciddi hipertansiyonu olan gebelerde plasebo kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Bu gibi yüksek risk altında bulunan gebelerde henüz yeterli delil olmasada perinatal mortalite ve morbiditenin artmış olması sebebiyle ilaç tedavisi daha uygun bir yaklaşım olacaktır.⁶⁷ Kronik hipertansiyonu olan gebelerde çeşitli antihipertansif ilaçlar mevcuttur.

Metildopa; Birçok hekim için ilk tercih ilaçtır. Fetal hemodinami ve uteroplasental akımı etkilemez.⁶⁸ Fetal hayatta metildopaya maruz kalan infantların 7.5 yıllık uzun dönem takiplerinin yapıldığı bir çalışmada hiçbir yan etki gözlenmemiştir.⁶⁹ Metildopa somnolansa sebep olabilir. Eğer tolere edilemiyorsa alternatif bir ilaç olan labetalola geçilmelidir. Eğer metildopa etkin değilse vazodilatör tedaviye direnç oluşturabilecek bir durum olan sodyum retansiyonu varlığı düşünülmelidir. Bu durumda diüretik bir ilaç tedaviye eklenmelidir.

α - β bloker (labetalol); β blokerler gebeliğin erken döneminde kullanıldığında (özellikle atenolol) büyüme geriliğine neden olabilmektedir.⁷⁰ Labetalol kombine α + β blokerdir. Gebelikteki kronik hipertansiyonda yan etki olmaksızın metildopa alternatifi-⁶³ Bununla birlikte gebeliğin indüklediği hipertansiyonda verildiği çalışmalarda fetal büyüme geriliğine neden olabilmektedir.⁷¹

Hidralazin; Primer olarak periferik vazodilatör etki yaptığı düşünülen hidralazinin kullanımında konjenital anomaliye rastlanmamıştır. Şiddetli hipertansiyonun akut olarak düşürülmesinde en sık kullanılan ilaçlardan biridir.⁷²

Ca kanal blokerleri; Kalsiyum kanal blokerleri ile ilgili tecrübeler sınırlıdır. Çok merkezli prospektif bir çalışmada ilk trimesterde ilaç maruziyeti olanlarda artmış majör teratojeniteye rastlanmamıştır.⁷³ Son zamanlarda tamamlanan yavaş salımlı nifedipin ile yapılmış randomize bir çalışmada (ikinci trimesterde başlanmış ve ilaç tedavisi almayan grupla karşılaştırılmış) nifedipin tedavisinin faydalı veya zararlı etkisine rastlanmamıştır.⁷⁴

Diüretikler; Diüretiklerin gebelikte kullanımı tartışmalıdır. Temel olarak gebelerde normalde gö-

rülen plazma volüm genişlemesini azaltması sebebiyle endişelenilmektedir.⁶ Uzun dönemli hafif hipertansiyonu olan gebelerde diüretiklerle yapılan randomize bir çalışmada Sibai ve arkadaşları diüretiklerin normal plazma volüm genişlemesini azaltmasına rağmen gebelik sonuçları üzerine etkisinin olmadığını göstermişlerdir.⁷⁵ Dokuz çalışmanın metaanalizinde fetal yan etkilerde artış tesbit edilmemiştir.⁷⁶ Böylelikle diüretikler kronik hipertansif gebelerde endikasyon varsa kullanılabilir.⁶ Diüretikler uteroplasental perfüzyon yetersizliği varsa kullanılmamalıdır (inutero büyüme geriliği, kronik hipertansiyon üzerine eklenen preeklampsi).

Anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB); Gebelikte fetal büyüme geriliği, oligohidramniyoz, neonatal renal yetmezlik, neonatal ölüm ile ilişkili bulunmasından dolayı kontrendikedir.⁷⁷ ARB'lerin insanlarda gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli veri olmasada yan etkileri ACE inhibitörleri ile benzer olmasından dolayı bu ajanların da kullanımından kaçınılmalıdır.

2- Preeklampsi

Birçok sistemi etkileyen bir durum olması sebebiyle kan basıncı artışı hafif olsa bile diğer komplikasyonlar hayatı tehdit edici olabilir.⁶ Preeklampside kesin tedavi doğumdur. Kan basıncı kontrollü preeklampsiyi tedavi etmez. Bununla birlikte antihipertansif tedavi maternal ve fetal risk azalmasına neden olur. Ciddi preeklampsi veya eklampsi durumunda tercih edilen ilaç olan magnezyum sülfat doğum sırasında ve doğumdan 24 saat sonra maternal risk azalmasına neden olur.¹ Ayrıca preterm doğumlarda kortikosteroid uygulaması neonatal morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır.

Kan basıncının tehlikeli derecelerde ani olarak yükselmesi preeklampside antihipertansif tedavi endikasyonu oluşturur. Kan basıncı hafif yükseldiği sürece tedavi verilmeyebilir. Adölesanlarda diyastolik kan basıncı genelde <75 mmHg'dir. Diyastolik kan basıncının >100 mmHg olduğu durumda tedavi düşünülür. Bazı yazarlarca tedavinin 105 veya 110 mmHg'ye ulaşınca başlanması önerilmektedir.⁷⁸ Kullanılacak ilaç hızlı aktivite göste-

erek kan basıncını güvenli seviyelere kontrollü bir şekilde düşürmelidir. Bunu yaparken ilaç kardiyak debiyi düşürmemeli, uteroplasental vasküler konstriksiyon ve maternal-fetal yan etki yapmamalıdır. Hipertansif kriz sırasında en sık olarak hidralazin kullanılır. İntravenöz veya intramusküler kullanımı vardır. Dikkatli kullanıldığında preeklampsiye bağlı hipertansiyona karşı etkili olduğu görülür.⁷⁹ Parenteral labetalol gebeliğin akut ciddi hipertansiyonunda etkili diğer bir ilaç olmasına rağmen 2. tercih olarak kullanılır.⁷⁰ Astım ve kalp yetmezliği olan gebelerde kontrendikedir. Oral nifedipin gebelerde sınırlı olarak kullanılmıştır.⁸⁰ Nifedipinin etkisi hızlı başlar ve oral alım ile 10-20 dakikada kan basıncında önemli azalmaya yol açar. Tercih edilen hemodinamik etkileri nedeniyle hekimler hızlı etkili nifedipini önerilerde JNC-6 fatal veya nonfatal kardiyovasküler olaylarla ilişkili olmasından dolayı özellikle yaşlı kişilerde kullanılmasını önermemektedir.⁸¹ Grossman ve ark.nın 16 vakalık derlemelerinde 37 yaşında 1 gebede fetal distrese yol açıp sezaryen gerektirecek ciddi tansiyon düşmesi gözlenmiştir.⁸² Gebeliğin hipertansif acilinde nadir vakalarda hidralazin, nifedipin ve labetalol yetersiz olduğunda sodyum nitroprusid kullanılabilir (Tablo 4).

3- Gestasyonel Hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon nonspesifik bir tanıdır. Preeklampsi olarak devam edebilir veya kronik hipertansiyonun gebelikteki ilk başvuru şekli olabilir. Kesin tanı postpartum dönemde koyulur. Gebelikteki hipertansiyon derecesine göre antihipertansif tedavi şekillendirilir. Gestasyonel

hipertansiyonun ileride gelişebilecek hipertansiyon ve kardiyovasküler olaylar açısından risk faktörü olduğu unutulmamalıdır.

Postpartum Antihipertansif Tedavi

Gebelikle indüklenen akut hipertansif değişiklikler genellikle doğumdan sonraki bir kaç günde hızlıca kaybolur. Bu hipertansiyonun rezolüsyonu gestasyonel hipertansiyonda daha hızlıdır. Gebe preeklampsiye, preeklampsi süresi uzunsa, renal bozukluğun boyutu fazla ise rezolüsyon gecikebilir.⁸³ Bu rezolüsyondaki gecikme endotelial iyileşme için gerekli zamanı göstermektedir. Oral antihipertansif ilaçlar özellikle gebelik öncesi hipertansif olanlarda doğum sonrası maternal kan basıncını kontrol altına alabilmek için gerekebilir. Gebelik öncesi kan basıncı normal veya bilinmiyorsa postpartum 3-4 hafta sonra oral medikasyon kesilip 1-2 haftalık aralıklarla 1 ay boyunca gözlenir. Daha sonra 3-6 aylık intervallerle 1 yıl boyunca gözlenir. Eğer hipertansiyon tekrarlırsa tedaviye tekrar başlanır.⁶

Laktasyonda Antihipertansif Tedavi

Anne sütü antihipertansif ilaç seçimindeki bazı sınırlamalarla birlikte teşvik edilmelidir. Anne hafif hipertansif ve birkaç ay için anne sütü vermek istiyorsa, klinisyen yakın tansiyon monitorizasyonu ile ilacı kesebilir. Bu süreden sonra yeniden tedavi başlanır. Tek antihipertansif ilaç alıp daha ciddi kan basıncı yükselmesi olanlar için klinisyen dozaj azaltmayı düşünüp anne ve infantı yakın gözlem altına alabilir. İlaçların hemen hepsi anne sütüne geçmekle birlikte farklılıklar ilacın fizyolojik pH

Tablo 4. Preeklampside akut ciddi hipertansiyon tedavisi.

İlaçlar	Öneriler
Hidralazin	5 mg intravenöz veya 10 mg intramuskuler dozla tedaviye başlanır. Tedaviye yanıt alınamazsa 20 dakikalık aralarla 5 mg veya 10 mg yanıtı bağlı olarak yapılır. Kan basıncı kontrolü başarılırsa ihtiyaç halinde 3 saat sonra doz tekrarlanır. Total doz intravenöz 20 mg'a, intramuskuler 30 mg'a ulaşıldığında tedavi başarısız ise başka ilaca geçilir.
Labetalol	20 mg intravenöz bolus doz ile başlanır. Etki suboptimal ise 10 dakika sonra 40 mg, her 10 dakikada ek 2 doz olarak 80 mg verilir. Toplam doz 220 mg'ı aşmamalıdır. Eğer kontrol altına alınmaz ise başka bir ilaca geçilmelidir.
Nifedipin	10 mg oral doz ile tedaviye başlanır. Gerekli ise 30 dakika sonra tekrarlanır. Kısa etkili nifedipinin ani hipotansif etkisinden dolayı JNC 6 tarafından kullanımı onaylanmamıştır.
Sodyum nitroprusid	Listedeki diğer ilaçlara yanıt olmayan nadir hipertansif vakalarda ve hipertansif ensefalopati durumunda kullanılır. 0.25 µg/kg/dk dozunda başlanır. Maksimum doz 5 µg/kg/dk'dir. Fetal siyanid zehirlenmesi >4 saat kullanılırsa gözlenir.

da iyonizasyonuna ve lipidde çözünürlüğüne bağlıdır.⁸⁴ Metildopa ve hidralazin ile ilgili kısa dönemde yan etki gözlenmemiştir. Atenolol, nodalol, sotalol gibi beta blokerler anne sütüne yüksek oranda geçip fetal yan etkilere neden olabilmektedir. Propranolol, metoprolol ve labetalol anne sütüne çok az miktarda geçtiklerinden gerekirse bu ilaçların kullanımı önerilmektedir. Uzun salınımlı nifedipin ve verapamil süte geçtikleri halde geçen miktar çocuklar için terapötik dozajın çok altındadır. Diltiazem fazla miktarlarda süte geçtiğinden tedavi verilecekse alternatifleri tercih edilmelidir. Diüretikler süt miktarını azaltıp laktasyonu süprese edebileceği düşünülse düşük dozlarda tiazid diüretikleri süte çok az miktarda geçip laktasyonu süprese etmezler.⁸⁵ ACE inhibitörleri ve ARB fetal ve neonatal renal yan etkilerinden dolayı laktasyonda kullanımları önerilmemektedir.

Sonuç

Gebelikte hipertansiyonun etyolojisi halen belirlenememiş olup, patofizyolojisi ile ilgili çeşitli hipotezler mevcuttur. Önlenilmesi veya erken tanısı için halen büyük çaplı pilot araştırmalar devam etmektedir. Önlemede amino asit, antioksidan vitaminler ve anjiyojenik faktörlerin replasman tedavileri başı çekerken erken tanı için yeni bir çok inflamasyon markırları ve sitokinler halen araştırma aşamasındadır. Yedinci ulusal hipertansiyon komitesinde (JNC-7) gebelikte hipertansiyona hemen hiç yer verilmemesi güncelleme veya yeni kılavuz gereksinimini arttırmıştır. Tedavi prensibi olarak her zaman maternal mortalite ve morbiditenin azaltılması ilk adım olup fetal mortalite ve morbiditenin azaltılması ikinci hedef olmalıdır. Özellikle prepartum tanı için gösterilecek aşırı hassasiyet ve yakın takip hastaların büyük kısmında gebeliğin sorunsuz bir şekilde sonlanmasına zemin hazırlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Garovic VD. Hypertension in pregnancy: Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1071-6.
2. ACOG Technical Bulletin. Hypertension in pregnancy. Number 219-January 1996 Creplaces no.91, February 1986. Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;53:175-83.
3. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335:257-65.
4. North RA, Taylor RS, Schellenberg JC. Evaluation of a definition of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:767-73.
5. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, et al. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure ≥ 15 mmHg to a level < 90 mmHg in association with proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:782-92.
6. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Pressure in Pregnancy Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1-22.
7. James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during and after pregnancy. *Heart* 2004;90:1499-504.
8. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
9. Ferrer RL, Sibai BM, Mulrow CD, Chiquette E, Stevens KR, Cornell J. Management of mild chronic hypertension during pregnancy: A review. *Obstet Gynecol* 2000;96:849-60.
10. Kuo VS, Koumantakis G, Gallery ED. Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:723-8.
11. Gilstrap LC 3rd and Ramin SM on behalf of the ACOG Committee on Practice Bulletin Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Int J Obstet Gynecol* 2002;77:67-75.
12. Mahmoudi N, Graves SW, Solomon CG, Repke JT, Seely EW. Eclampsia: A 13-year experience at a United States tertiary care center. *J Womens Health Gend Based Med* 1999;8:495-500.
13. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:66-71.
14. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997;157:715-25.
15. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000;356:1260-5.
16. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, et al. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynecol* 1998;105:1177-84.
17. Zhang J, Klebanoff MA, Levine RJ, Puri M, Moyer P. The puzzling association between smoking and hypertension during pregnancy. *AM J Obstet Gynecol* 1999;181:1407-13.
18. Sibai BM, Lindheimer MD, Hauth J, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med* 1998;339:667-71.
19. Villar K, Say L, Gülmezoglu AM, et al. Eclampsia and pre-eclampsia: A health problem for 2000 years. In: Critchley H, MacLean AB, Poston L, Walker JJ, eds. *Preeclampsia*. London: RCOG Press; 2003. p.189-207.
20. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181-92.

21. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: Systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330:565.
22. Wolf M, Sandler L, Munoz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent pre-eclampsia: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1563-8.
23. Kupferminc, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340:9-13.
24. Brewer T. Role of malnutrition in pre-eclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:281-2.
25. Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: pre-eclampsia. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005;1:98-114.
26. Oudejans CB, Mulders J, Lachmeijer AM, et al. The parent-of-origin effect of 10q22 in pre-eclamptic females coincides with two regions clustered for genes with down-regulated expression in androgenetic placentas. *Mol Hum Reprod* 2004;10:589-98.
27. GOPEC Consortium. Disentangling fetal and maternal susceptibility for pre-eclampsia: A British multicenter candidate-gene study. *Am J Hum Genet* 2005;77:127-31.
28. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004;104:1367-91.
29. Friedman SA, Lindheimer MD. Prediction and differential diagnosis. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, eds. *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*. Stamford (CT): Appleton and Lange; 1999. p.201-27.
30. Paternoster DM, Fantinato S, Stella A, et al. C-reactive protein in hypertensive disorders in pregnancy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:330-7.
31. Molvarec A, Prohaszka Z, Nagy B, et al. Association of elevated serum heat-shock protein 70 concentration with transient hypertension of pregnancy, preeclampsia, superimposed preeclampsia: A case-control study. *J Hum Hypertens* 2006;20:780-6.
32. Axt-Flidner R. Second trimester uterine artery Doppler ultrasound as a screening test for adverse pregnancy outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004;31:9-11.
33. Red-Horse K, Zhou Y, Genbacev O, et al. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J Clin Invest* 2004;114:744-54.
34. Lyall F. Priming and remodelling of human placental bed spiral arteries during pregnancy: A review. *Placenta* 2005;26:31-6.
35. Kadyrov M, Schmitz C, Black S, Kaufmann P, Huppertz B. Pre-eclampsia and maternal anaemia display reduced apoptosis and opposite invasive phenotypes of extravillous trophoblast. *Placenta* 2003;24:540-8.
36. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2002;2:656-663.
37. Parham P. NK cells and trophoblasts: partners in pregnancy. *J Exp Med* 2004;200:951-5.
38. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1997;99:2139-51.
39. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997;99:2152-64.
40. Sharkey AM, Chamock-Jones DS, Boocock CA, Brown KD, Smith SK. Expression of mRNA vascular endothelial growth factor in human placenta. *J Reprod Fertil* 1993;99:609-15.
41. Zhou Y, McMaster M, Woo K, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe pre-eclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 2002;160:1405-23.
42. Papapetropoulos A, Garcia-Cardena G, Madri JA, Sessa WC. Nitric oxide production contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cells. *J Clin Invest* 1997;100:3131-9.
43. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672-83.
44. Noris M, Brioschi S, Caprioli J, et al. L-arginine depletion in preeclampsia orients nitric oxide synthase toward oxidant species. *Hypertension* 2004;43:614-22.
45. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-58.
46. AbdAlla S, Lothar H, elMassiery A, Quitterer U. Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat Med* 2001;7:1003-9.
47. Dechend R, Homuth V, Wallukat G, et al. AT(1) receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients cause vascular cells to express tissue factor. *Circulation* 2000;101:2382-7.
48. Noris M, Benigni A, Remuzzi G. The role of vasoactive molecules of endothelial origin in the pathophysiology of normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:347-52.
49. Walsh S. Eicosanoids in preeclampsia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;70:223-32.
50. Rytlewski K, Olszanecki R, Korbut R, Zdebski Z. Effects of prolonged oral supplementation with L-arginine on blood pressure and nitric oxide synthesis in preeclampsia. *Eur J Clin Invest* 2005;35:32-7.
51. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: A randomized trial. *Lancet* 1999;354:810-6.
52. Chappell LC, Seed PT, Kelly FJ, et al. Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:777-84.
53. Lindheimer MD. Unraveling the mysteries of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:3-4.
54. Caritis S, Sibai B, Hauth J, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998;338:701-5.

55. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997;337:69-76.
56. Lopez-Jaramillo P, Delgado F, Jacome P, Teran E, Ruano C, Rivera J. Calcium supplementation and the risk of preeclampsia in Ecuadorian pregnant teenagers. *Obstet Gynecol* 1997;90:162-7.
57. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001059.
58. Spatling L, Spatling G. Magnesium supplementation in pregnancy: A double-blind study. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:120-5.
59. Bulstra-Ramakers MT, Huisjes HJ, Visser GH. The effects of 3g eicosapentaenoic acid daily on recurrence of intrauterine growth retardation and pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:123-6.
60. Haddad B, Sibai B. Chronic hypertension in pregnancy. *Ann Med* 1999;31:246-52.
61. Sibai BM, Abdella TN, Anderson GD. Pregnancy outcome in 211 patients with mild chronic hypertension. *Obstet Gynecol* 1983;61:571-6.
62. Weitz C, Khouzami V, Maxwell K, Johnson JW. Treatment of hypertension in pregnancy with methyldopa: A randomized double blind study. *Int J Gynaecol Obstet* 1987;25:35-40.
63. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:960-6.
64. Steyn DW, Odendaal HJ. Randomized controlled trial of ketanserin and aspirin in prevention of preeclampsia. *Lancet* 1997;350:1267-71.
65. Leather HM, Humphreys DM, Baker P, Chadd MA. A controlled trial of hypotensive agents in hypertension in pregnancy. *Lancet* 1968;2:488-90.
66. Redman CW. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *Lancet* 1976;2:753-6.
67. Sibai BM, Anderson GD. Pregnancy outcome of intensive therapy in severe hypertension in first trimester. *Obstet Gynecol* 1986;67:517-22.
68. Montan S, Anandakumar C, Arulkumaran S, Ingemarsson I, Ratnam SS. Effects of methyldopa on uteroplacental and fetal hemodynamics in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:152-6.
69. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: The effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982;1:647-9.
70. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: Management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999;318:1332-6.
71. Cruickshank DJ, Campbell D, Robertson AA, MacGillivray I. Intrauterine growth restriction and maternal labetalol treatment in a random allocation controlled study. *J Obstet Gynecol* 1992;12:223-7.
72. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Cunningham FG, eds. *Williams obstetrics* 20th ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1997. p.727-8.
73. Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: A prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:823-8.
74. Anonymous. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:718-22.
75. Sibai BM, Grossman RA, Grossman HG. Effects of diuretics on plasma volume in pregnancies with long-term hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:831-5.
76. Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomized trials of diuretics in pregnancy. *BMJ* 1985;290:17-23.
77. Hanssens M, Keirse MJ, Vankelecom F, VanAssche FA. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:128-35.
78. Cunningham FG. Common complications of pregnancy: Hypertensive disorders in pregnancy. In: Cunningham FG, ed. *Williams obstetrics*, 20th ed. Stamford (CT): Appleton and Lange; 1997. p.693-744.
79. Mabie WC, Gonzalez AR, Sibai BM, Amon E. A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987;70:328-33.
80. Scardo JA, Vermillion ST, Hogg BB, Newman RB. Hemodynamic effects of oral nifedipine in preeclamptic hypertensive emergencies. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:336-8.
81. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996;276:1328-31.
82. Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:959-61.
83. Ferrazzani S, De Carolis S, Pomini F, Testa AC, Mastromarino C, Caruso A. The duration of hypertension in the puerperium of preeclamptic women: Relationship with renal impairment and week of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:506-12.
84. Berlin CM, Briggs GG. Drugs and chemicals in human milk. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:149-59.
85. Spencer JP, Gonzalez LS 3rd, Barnhart DJ. Medications in the breast-feeding mother. *Am Fam Physician* 2001;64:119-26.