

Preeklampsı ve Ek lampsi nin Etyopatojenez ve Fizyopatolojisindeki Gelişmeler

*Ahmet CEYHANLI**
*MelahatE. bÖNMEZ***

Preeklampsı ve eklampsı, gebeliğe özgü, proteinim ve ödem gibi bulguların patolojik boyut kazanması yanında tabloya hipertansiyonun da katılması ile karakterize bir hastalık tablosudur. Tüm dünyada maternal-perinatal mortalite ve morbiditenin en büyük ve karşı konulamayan nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (1, 3, 7, 8,15,16, 20, 23, 26, 27).

Bu derleme yazısı yoğun araştırmalara karşın obstetrik biliminin henüz çözüme kavuşturulamamış problemlerinden biri olan bu hastalık tablosunun nedenleri ve fizyopatolojisi üzerindeki görüşleri gözden geçirmek amacıyla kaleme alınmıştır.

ETYOPATOJENEZ

Preeklampsı ve eklampsının etyolojisi çok çeşitli teorilerle açıklanmaya çalışılmaktadır. Plasental, vasküler, renal, metabolik, hepatik, hematolojik, immünolojik ve endokrin bozuklukların hepsi sebep olabilir. Çeşitli klinik, fizyolojik ve patolojik değişikliklerin gelişmesinden kompleks bir mekanizma sorumludur (6, 7, 8, 23, 25). Etiyolojisi henüz tam anlaşılamamış olmasına rağmen aşağıdaki mekanizmaların sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir:

1- Plasental anormallikler: Gebeliğin sonlanmasından sonra preeklampsinin hızla ve tamamen iyileşmesi nedeni ile, patojenezde merkezi faktör olarak gebe uterus, fetus ya da plasenta sorumlu tutulmaktadır. Fetusün olmadığı mole hidatiform ve uterusun fonksiyon dışı kaldığı abdominal gebeliklerde de karakteristik preeklampsı bulgularına rastlanabilmesi, preeklampsinin gelişmesinde major rolü trofoblastik dokunun oynadığı tezini destekler (8). Preeklampside patognomotik plasental bozukluk yoksa da hipoksik lezyonlar ile gerçek infarktüs, retroplasental hematoma ve fibroid nekrozu gibi hipoksiye bağlı olmayan lezyonlara rastlanır (7, 8, 23). Preeklampsı insidansının arttığı diabetes mellitus, çoğul gebelik ve mole hidatiformda rastlanan geniş plasental büyüklük ve diğer plasental bozuklukların plasental fonksiyon-

ları değiştirdiği ve preeklampsıye neden olan fizyopatolojik olayları başlattığı var sayılmaktadır (7, 23).

2- Utero-plasental iskeni: Preeklampside, normal gebeliğe göre utero-plasental kan akımında belirgin bir azalma olduğu saptanmış ve preeklampsideki fizyopatolojik değişikliklerin utero-plasental iskeni tarafından başlatıldığı ileri sürülmüştür (3, 7, 8, 23). Diabètes mellitus çoğul gebelik ve mole hidatiform gibi preeklampsıyı artıran bir çok hastalıkta utero-plasental perfüzyonda belirgin azalma gözlenir. Utérin arter çapı, hastalığın sık görüldüğü primigravidlerde, multigravidlerden belirgin derecede küçüktür. Ancak azalmış utérin kan akımı preeklampsıyı oluştursa bile, hangi mekanizma ile kan basıncında yükselmeye neden olduğu tartışmalıdır (7, 8).

3- Dissémine intravasküler koagülasyon: Preeklampsıyı başlatan veya artıran anormal plasental fonksiyona neden olan mekanizmanın dissémine intravasküler koagülasyon olduğu, preeklampsideki değişikliklerin çoğunun plasentadan maternai kan dolaşımına giren tromboplastinin başlattığı yavaş intravasküler koagülasyonun sonucunda vital organlarda fibrin çökmesine bağlı olduğu ileri sürülmektedir (23). Dissémine intravasküler koagülasyon ağır preeklampsı ve eklampside gösterilebilirse de, bu değişiklikler hastalığın erken devresinde bulunmazlar ve böylece hastalığın nedeni değil, sekonder bir fenomeni olarak değerlendirilirler. Eklampsı görülen vakalardaki fizyopatolojik değişikliklerde dissémine intravasküler koagülasyonun kısmi bir rol oynadığı kabul edilmekte ise de bir neden ve etki bağlantısı kurulamamıştır (8). Ayrıca preeklampitik vakaların % 25'inde gözlenen trombositopeninin, tromboplastinin plasentadan maternai kan dolaşımına kaçıışı ile oluşması muhtemel dissémine intravasküler koagülasyondan çok, segmental vazospazm ve vazodilatasyon sonucunda oluşan vasküler endotel lezyonlarına trombositlerin yapışmasına bağlı olduğu kabul edilmektedir (22).

4- İmmünolojik mekanizma: İmmün hastalıkların, plasental zedelenmeye neden olan bir mekanizma olarak, preeklampside görülen değişiklikleri başlattığı ileri sürülmüştür (8, 19, 23, 24, 25, 31). Fetüs ve anne arasındaki antijenik farklılıkların, anne orijinli antikorlarda yükselmeye neden olduğu ve bunların da gebeliğin ikinci trimestrinde ya trofoblastları etkilediği ve zedelediği veya normal trofoblastik göçü inhibe ettiği bildirilmektedir (25). Preeklampitik ve eklampitik hastalarda IgG ve kompleman 3 (C3) 'ten oluşmuş dolaşan immün kompleksler saptanmış, ancak patojenik önemi belirsiz kalmıştır. Preeklampitik ve eklampitik hastaların plasenta, böbrek glomerül ve karaciğer Kupfer hücrelerinde immün komplekslerin toplandığı bulunmuş ve dolaşan immün komplekslerden mense aldığı gösterilmiştir (31). Preeklampsisi insidansının tek gebelikten üçüz gebeliğe doğru progressif artışı, anneye olan artmış antijenik değişimin patojenezde rol alabileceğini göstermektedir (25).

5- Prostaglandinler: Diğer bir hipotez, eksik prostaglandin üretimi veya prostaglandinlere cevapta bir azalmanın preeklampsinin gelişmesine neden olduğu şeklindedir (7, 8, 11, 23). Preeklampside gözlenen angiotensin-II'ye karşı kayıtsızlık, vasküler-doku tarafından sentezlenen prostaglandin E₂ veya prostaglandin I₂ (prostasiklin) 'ye bağlı gözükmektedir (2). Ayrıca PGE₂ ve PGI₂ potent bir vazodilatördür ve periferik vasküler dirençteki değişikliklerden, uteroplasental vazomotor tonusunun oluşturulmasından sorumludur (11, 23). PGE₂ nin periferik vasküler dokuda sentezi ve pulmoner vasküler sistem tarafından metabolize edilmesine karşılık, PGI₂ uteroplasental vasküler dokuda sentezlenerek sistemik dolaşımına verilir ve pulmoner vasküler sistem tarafından metabolize edilmezler. Bu nedenle PGI₂ vasküler tonustaki azalmadan daha fazla sorumlu tutulur (11).

PGI₂ nin metabolik ürünü dinor'un idrarda normal gebelik esnasında, gebe olmayanlara göre beş kez arttığı ve preeklampitik hastalarda normal gebelikteki miktara göre % 50 azaldığı saptanmıştır (11).

6- Nutrisyonel faktörler: Diyetel protein eksikliğinin hipoalbuminemiye neden olduğu, intravasküler, kompartmanda, kolloid osmotik basıncının azaldığı ve sonuçta preeklampitik hastalarda sık görülen intravasküler volüm azalmasının olduğu bildirilmektedir (6, 14). Kötü ve zayıf beslenenlerde toksemisinin yüksek insidansı, nutrisyonel faktörler ve hepatik fonksiyonların gebelik toksemisinin patojenezinde rol alan faktörlerin olabileceğini akla getirir. Karaciğer fonksiyonları, vitamin ve diğer nutrisyonel eksikliklerden etkilenebilirler (12, 18).

Chaudhuri, nutrisyonel eksikliği bulunan düşük geliri gruplarda toksemi insidansının daha yüksek olduğunu ve gebelik toksemisi ile demir, kalsiyum ve tiamine eksikliği arasında bir bağlantının varlığını saptadı. Ayrıca serum protein analizleri, toksemik

hastalarda total serum protein albumin ve albumin/globulin oranında kontrol grubuna göre belirgin azalma gösterdi ve vitamin A, D, B₁, B₂, B₆, C, demir ve kalsiyum ilavesi yapılarak toksemi insidansı % 14.8'den % 4.8'e düşürülmüştür (6). Demir eksikliği anemisinin toksemisinin etyolojisinde önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir (5).

PREEKLAMPSİ VE EKLAMPSİDE FİZYOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Preeklampsisi ve eklampsinin temelinde jeneralize vazospazm yatar. Bu olgunun ilk kez 1918'de Volhart tarafından saptandığı, daha sonra Hinselman'ın tırnak yatağındaki arteriollerin genişliğindeki değişiklikler, değişik bölgelerin kontraksiyon ve dilatasyonu ile oluşan vazospazmı gözledikleri bildirilmektedir (23). Preeklampside önemli rol oynayan vasküler değişiklikler, kapiller sirkülasyonun aralıklı kaybolmasına kadar uzayan arteriollerin kontraksiyon ve dilatasyonlarında segmental spazmlar şeklinde gözlenir. Vasküler kontraksiyon, kan akımına bir direnç ve arteriel hipertansiyonun gelişmesinden sorumlu en önemli faktördür. Vazospazm sonucunda çeşitli organların ve vasa vasorumun sirkülasyonu bozulur ve nöbetleşe değişen segmental arterioller dilatasyon ve spazm sonucunda vasküler endotel bütünlüğü bozulur. Ayrıca angiotensin H'de endotel hücrelerinde kontraksiyona neden olur. Bu olaylar sonucunda oluşan endoteldeki oluklardan kan ile birlikte trombosit ve fibrinojen geçerek subendotelial bölgede depolanır. Vasküler değişiklikler, doku etrafındaki lokal hipoksi ile birlikte ağır preeklampside gözlenen hemoraji, nekroz ve diğer bozukluklara neden olur (7, 8, 23).

Pressor cevapta artış: Normalde gebe kadınlar da angiotensin H'nin pressor etkisine karşı kayıtsızlık gelişir. Normal gebelik esnasında renin-angiotensin-aldosteron sisteminde belirgin bir aktivasyon vardır (13, 21, 23). Erken preeklampside pressor hormonlara karşı artmış vasküler reaktivite vardır ve angiotensin H'ye karşı artmış vasküler duyarlılık, preeklampsinin gelişmesinde rol oynar (7, 8, 13, 23, 33). Angiotensin linin kayıtsızlığı, vasküler doku sentezi ile oluşan bir prostaglandin veya prostaglandin gibi bir substans, örneğin prostasiklin (PGI₂) veya prostaglandin E₂'ye bağlı gözükmektedir (11, 23).

Diğer taraftan preeklampsinin oluşumunda, potent bir mineralokortikoid olan ve gebeliğin 3. trimestrinde artan, angiotensin II tarafından kontrol edilemeyen deoksikortikosteron (DOC)'dan da şüphelenilmeye başlanılmıştır (23).

Kardiovasküler sistem: Normal gebelikte kan volümünde ve kardiyak outputta orta derecede bir artış ve sistemik kan basıncında bir düşme ile sonuçlanan periferik vasküler dirençte azalma saptanır. Gebe hipertansif hastalarda kardiyak output genellikle azalmaz, arterioller kontraksiyon ve periferik vasküler di-

renç arttıkça kan basıncı yükselir. Preeklamps, hiperdinamik bir dolaşım (artmış kardiak output ve sistematik vasküler direnç), artmış ortalama arteriel basınç ve azalmış plazma volümü ile birliktedir. Pulmoner kapiller wedge basıncında yükselme, santral venöz basınçta normal veya düşük değerlere rastlanır (4, 11, 23,29).

Kan volümü: Normal gebelik esnasında total kan volümü ve plazma volümünün gebeliğin 30-34. haftalarında en yüksek değerlere eriştiği, gebe olmayan bir kadındaki 3500 ml olan kan volümünün 5000 ml'ye ulaştığı bilinmektedir. Preeklampitik hastalarda ise plazma volümü, normotensif gebelere göre % 10-40'luk bir azalma sonucunda gebelik öncesi değerlere düşer. Ancak preeklampside eritrosit volümü değişmediği için sonuçta belirgin bir hemokonsantrasyon gözlenir (4, 9, 17, 23, 29). Preeklampside hipovoleminin hemodinamik önemi bilinmemekle beraber, jeneralize vazokonstriksiyon ve vasküler permeabilitede artış sorumlu tutulmaktadır.

Koagülasyon değişiklikleri: Dissémine intravasküler koagülasyon, ağır preeklamps ve eklampside karakteristik olan glomerüler endoteliozis, yaygın mikroskobik trombositler ve fibrin trombus oluşumundan sorumlu tutulmakta ve bu mekanizmayı plasentadan maternasirkülasyona geçen tromboplastinin başlattığı ileri sürülmektedir (8, 23). Ancak preeklamps ve eklampside koagülasyon defektleri, koagülopati, dissémine intravasküler koagülasyon, alt ekstremite venaları, beyin ve mezenterde tromboz veya emboli şeklinde belirginleşir. Koagülasyon defektleri özellikle plasental ayrılma, amniotik sıvı emboüsü, gram negatif sepsis, primer kalp hastalığı veya kronik pulmoner hastalık nedeni ile başlar. Ancak, bunlar toksikoz dışındaki gebeliklerin komplikasyonları olarak da gözlenebilir (7).

Preeklamps ve eklampsinin bir komplikasyonu olarak normal gebe grubuna göre daha sık rastlanan ablatio plasentada gelişen dissémine intravasküler koagülasyon sonucu trombositopeni, trombin zamanında uzama, serumda fibrin yıkım ürünlerinin seviyesinde yükselme, plazmada fibrin monomeri ve hipofibrinogenemi gibi bulgulara rastlanır (7, 8, 22, 23). Son bir görüşe göre trombositopeninin oluşum mekanizması sadece vasküler endotel lezyonlarla ilgili değil, aynı zamanda potent bir trombosit agregasyon inhibitörü olan prostasiklin yani PGI₂'nin preeklamps ve eklampside azalan seviyesine de bağlıdır (30).

Preeklampitik-eklamptik hastalık grubunda yeni bir antite olarak kabul edilen HELLP sendromunda da belirgin trombositopeni vazgeçilmez bir bulgudur (10,28,30,32).

Endokrin değişiklikler: Normal gebelikte renin, renin substrat,angiotensin II ve aldosteronun plazma konsantrasyonlarının artması, kallikrein-kinin sisteminin aktive olmasına karşılık, preeklampside bu hormonların düzeyi belirgin olarak azalmıştır. Hemen arkasından üriner kallikrein ekskresyonunun preeklampitik hastalarda azalması ve kininlerin depressor aktivitelerinin azalmasına bağlı kan basıncında yükselme meydana gelir. Renin-aldosteron sistemi ile kan basıncı arasında ne normotensif ne de hipertansif gebelikler arasında bağlantı kurulamamıştır (7, 8,13,21,23,33).

Epinefrin ve norepinefrinin üriner seviyeleri preeklampitik hastalarda artmış bulunmuş (8), progesteron, kortizol, kortikosteron ve antidiüretik hormon (ADH) seviyelerinde preeklampitik ve normotensif gebeler arasında farka rastlanılmamıştır (23). Ayrıca koryonik gonadotropin seviyeleri yüksek, plasental laktojen seviyeleri de düşük bulunmuştur (23).

Sıvı-elektrolit değişiklikleri: Genellikle preeklampitik hastalarda ekstrasellüler sıvı volümünün normotensiflerden daha fazla olduğu kabul edilmektedir. Bu durum azalmış plazma volümü ile beraber gittiğine göre tüm fazla sıvı interstisyel alanda toplanmış olmalıdır. Bu patolojik genişlemeden sorumlu mekanizma hala belli değildir (8, 17, 23, 29). Ancak bu mekanizmanın böbreklerdeki glomerülo-tubuler dengesizlik ve hipotalbuminemiye bağlı kanın onkotik basıncının azalması olduğunu savunanlar da vardır (3, 19).

Elektrolit konsantrasyonları, aşırı diüretik tedavi, diyetel sodyum kısıtlaması ve antidiürez yapabilecek yeterli miktarda oksitosin ile birlikte sıvı ilavesi olmadıkça normal gebeliklerden farklı değildir (7, 17, 23).

Eklampside bir konvülsiyonu takiben, bikarbonat konsantrasyonları, laktik asidoz ve karbondioksitin plazmadan akciğerlere kompanzatuvar kaybı sonucunda azalır. Asidozun ağırlığı laktik asit üretiminin miktarlarına, metabolizma oranına ve atılan karbondioksidin oranına göre değişir (7, 8, 23).

Gebeliğin neden toksemiye yol açtığı konusu çeşitli araştırma ve teorilere karşın karanlıkta kalmaya devam etmektedir. Bununla birlikte bu hastalığın çeşitli organ ve sistemlerde meydana getirdiği değişiklikler daha bir açıklıkla ortaya konabilmiş ve tedavi protokolleri geliştirilmiştir. Yeterli prenatal takip ve uygun tedavi yöntemleriyle hastalığın fatal komplikasyonlarının önüne geçmek mümkün gözükmektedir. Bu sayede çok gelişmiş merkezlerde maternal mortalitenin sifıra, % 25-30'larda dolaşan fetal mortalitenin % 10'un altına düşürüldüğü bildirilmektedir. Preeklamps ve eklampsinin etyopatogenezi ve fizyopatolojisi üzerindeki görüşlerin tam olarak bilinmesi perinatal mortalitede birinci sırada yer alan bu hastalığa ülkemiz hekimlerinin de oryantasyonunu kolaylaştıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Andersch B, A Svensson, L Hansson: Characteristics of hypertension in pregnancy. *Acta.Obstet.Gynecol.Scand. (Suppl.)* 118:33, 1984.
2. Arıdoğan N, I Köker, A Altıntaş, A Özden, B Gümrüdülü: 108 eklampsi olgusunun retrospektif incelenmesi. 5. Ulusal Obstetrik ve Jinekoloji Kongresi, Ankara, 25-27 Ekim 1984.
3. Ansan K: Doğum Bilgisi, s. 635-663, Çeltiit Matbaacılık, İstanbul 1984.
4. Carlsson C: Cardiovascular change in preeclampsia. *Acta.Obstet.Gynecol.Scand. (Suppl.)* 118:121, 1984.
5. Chaudhuri SK: Correlation of toxemia with anemia of pregnancy. *AmJ.Obstet.Gynecol.* 106:255, 1970.
6. Chaudhuri SK: Role of nutrition in the etiology of toxemia of pregnancy. *AmJ.Obstet.Gynecol.* 110:46, 1971.
7. de Alvarez RR: Preeclampsia-Eclampsia and other gestational edema-proteinuria-hypertension disorders (GEPH). In: Benson RJ (ed.) *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment* (4th ed.). Middle-East Edition, Los Altos, California: Lange Medical Publications, pp. 738-754, 1983.
8. Dennis EJ, KF McFarland, LL Hester: The preeclampsia Eclampsia syndrome. In: Danforth DN (ed.) *Obstetrics and Gynecology* (4th ed.), Philadelphia, Harper and Row, pp. 455-474, 1982.
9. Good W, KW Hancock: Blood pressure, plasma osmolarity and oedema in pregnancy. *BrJ.Obstet.Gynecol.* 89:81 1, 1982.
10. Goodlin RC, DB Cotton, HC Haesslein. Severe oedema-proteinuria-hypertension gestosis. *Am J.Obstet.Gynecol.* 132:595, 1978.
11. Goodman RP, AP Killam, AR Brash, RA Blanch: Prostacyclin production during pregnancy. Comparison of production during normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. *AmJ.Obstet.Gynecol.* 142:817, 1982.
12. Hendricks CH, WE Brenner: Toxemia of pregnancy: Relationship between fetal weight, fetal survival and the maternal state. *AmJ.Obstet.Gynecol.* 109:225, 1971.
13. Karlberg BE, G Ryden, K Wichman: Changes in the renin-angiotensin-aldosterone and kallikrein-kinin systems during normal and hypertensive pregnancy. *Acta.Obstet. Gynecol.Scand. (Supp.)* 118:17, 1984.
14. Kramer ME: Role of nutrition in pre-eclampsia. *New Engl.J.Med.* 289,45, 1973.
15. Lopez L, M Iera, JL Herandez-Horta: Perinatal mortality in eclampsia. *J.Reprod.Med.* 8:281, 1972.
16. Lopez L, M Iera, JL Herandez-Horta, FC Huttich: Retarded fetal growth in eclampsia. *J.Reprod.Med.* 9:229, 1972.
17. Maclean AB, JR Doig, DR Aitkin: Hypovolemia, preeclampsia and diuretics. *BrJ.Obstet.Gynecol.* 85, 597, 1978.
18. Maqueo M, LC Ayala, L Cervantes: Nutritional status and liver function in toxemia of pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 23:222, 1964.
19. McLaughlin PJ, GM Stirrat, CWG Redman, R| Levinsky: Immune complexes in normal and preeclamptic pregnancy. *Lancet* 1:934, 1979.
20. Naeye RL, EA Friedman: Causes of perinatal death associated with gestational hypertension and proteinuria. *AmJ.Obstet.Gynecol.* 133:8, 1979.
21. Pedersen EB, AB Rasmussen, P Johannesen, et al.: The renin-aldosterone system in preeclampsia, essential and transient hypertension during pregnancy and normotensive pregnant and non-pregnant control subjects. *Acta Endocrinol.* 101:273, 1982.
22. Pritchard IA, FG Cunningham, RA Mason: Coagulation changes in eclampsia: Their frequency and pathogenesis. *AmJ.Obstet.Gynecol.* 124:855, 1976.
23. Pritchard JA, PC MacDonald, NF Gant: Hypertensive disorders in pregnancy. *Williams Obstetrics* (17th ed.). Norwalk: Appleton-Century-Crofts, pp. 525-560, 1985.
24. Scott JR, AA Beer: Immunologic aspects of preeclampsia. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 125:418, 1976.
25. Scott JR: Immunobiologic aspects of obstetrics and gynecology. In: Danforth (DN (ed.) *Obstetrics and Gynaecology* (4th ed.). Philadelphia: Harper and Row, pp. 216-235, 1982.
26. Sibai BM, GD Anderson, TN Abdella, JH McCubbin, PV Diltz: Eclampsia III. Neonatal outcome, growth and development. *AmJ.Obstet.Gynecol.* 146:307, 1983.
27. Sibai BM, DL Watson, GA Hill, JA Spinnato, GD Anderson: Maternal fetal correlations in patients with severe preeclampsia/eclampsia. *Obstet.Gynecol.* 62:745, 1983.
28. Sibai BM, Spinnato JA, RI. Watson, GA Hill, GD Anderson: Pregnancy outcome in 303 cases with severe preeclampsia. *Obstet.Gynecol.* 64:319, 1984.
29. Soutter WF: The haemodynamic pathophysiology of preeclampsia. *S.Afr.MedJ.* 58:351, 1980.
30. Thiagarajah S, FJ Bourgeoss, GM Harbert, MR Caudle: Thrombocytopenia in preeclampsia: Associated abnormalities and management principles. *AmJ.Obstet. Gynecol.* 150:1, 1984.
31. Vasquez-Escobosa C, R Perez-Medina, II Gomez-Estrada: Circulation immune complexes in hypertensive disease of pregnancy. *Obstet.Gynecol.* 62:45, 1982.
32. Weinstein I: Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am.J. Obstet.Gynecol.* 142:159, 1982.
33. Wier RL, R Eraser, AF Lever, JJ Morton, et al.: Plasma renin, renin substrate, angiotensin II and aldosterone in hypertensive disease of pregnancy. *Lancet* 1:291, 1973.