

**PREEKLAMPTİK GEBE PLESANTALARINDA
5-HT₇ RESEPTÖR EKSPRESYONUNUN
İNCELENMESİ**

Emine İRGE

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Zekai HALICI**

Yüksek Lisans Tezi – 2014

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PREEKLAMPTİK GEBE PLESANTALARINDA 5-HT₇
RESEPTÖR EKSPRESYONUNUN İNCELENMESİ**

Emine İRGE

**Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Zekai HALICI**

**ERZURUM
2014**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**PREEKLAMPTİK GEBE PLESANTALARINDA 5-HT₇ RESEPTÖR
EKSPRESYONUNUN İNCELENMESİ**

Emine İRGE

Tez Savunma Tarihi : 14.11.2014

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Zekai HALICI (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Elif ÇADIRCI (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Yasin BAYIR (Atatürk Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM
Enstitü Müdürü

**Yüksek Lisans Tezi
ERZURUM - 2014**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Gebelik ve Hipertansiyon	4
2.2. Preeklampsisi	4
2.2.1. Preeklampsinin Tanımı ve Özellikleri	5
2.2.2. Preeklampsinin Sınıflandırılması	6
2.2.2.1. Hafif Preeklampsisi	6
2.2.2.2. Ağır Preeklampsisi	6
2.2.2.3. Süperimpoze Preeklampsisi	7
2.2.2.4. Eklampsisi	7
2.2.3. Preeklampsinin Epidemiyolojisi	8
2.2.4. Preeklampsinin Etiyolojisi ve Patofizyolojisi	9
2.2.5. Risk Faktörleri	14
2.2.6. Preeklampsinin Tedavisinde Günümüzde Kullanılan Yöntemler ve İlaçlar	16
2.2.7. Otakoidler	19
2.2.7.1. Otakoid Çeşitleri	19
2.2.7.2. Serotonin	20
2.2.7.3. Serotonin Reseptörleri	23
2.2.7.4. 5-HT7 Reseptörü	24
3. MATERYAL VE METOT	27
3.1. Materyal	27
3.1.1. Kullanılan Alet ve Cihazlar	27
3.2. Metot	28
3.2.1. Örneklerin Alınması	28
3.2.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	28

3.2.3. RNA İzolasyonu	29
3.2.4. Reverse Transkriptaz Reaksiyonu ve cDNA Sentezi	29
3.2.5. Real Time PCR	30
3.2.6. İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR	32
4.1. Hastaların Klinik Bulguları.....	32
4.2. Plasenta dokularında 5-HT ₇ reseptor ekspresyonu	33
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	43
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	61
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU	62

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana yol gösteren, tez konumun seçilmesinde ve çalışmamın her aşamasında beni destekleyen ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam sayın Prof. Dr. Zekai HALICI'ya en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimime katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU'na ve akabinde tüm değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. Laboratuvar çalışmalarında ve tez yazımında her türlü desteklerinden dolayı Doç. Dr. Elif ÇADIRCI'ya, Doç. Dr. Emre KARAKUŞ'a, Doç. Dr. Yasin BAYIR'a, Doç. Dr. Abdülmecit ALBAYRAK'a, Yrd. Doç. Dr. Erol AKPINAR'a ve Yrd. Doç. Dr. Beyzagül POLAT'a ve Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan Asistan arkadaşlarıma özellikle teşekkürlerimi sunuyorum. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Mehmet YILMAZ'a teşekkür ederim. Son olarak manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen benim bugünlere gelmemde büyük destekleri olan rahmetli Anneme ve sevgili Babama, Tüm Aile Büyüklerime, Kuzenlerime ve Muhammet Emin DEMİR'e sonsuz sevgilerimi iletiyorum. Bu çalışma **112S627 TÜBİTAK** proje numarası TÜBİTAK Proje Koordinatörlüğüne desteklenmiştir.

Emine İRGE

ÖZET

Preeklampitik Gebe Plasentalarında 5-HT₇ Reseptör Ekspresyonunun İncelenmesi

Amaç: Çalışmamızda, preeklampsili ve sağlıklı gebe plasentalarında 5-HT₇ reseptör ekspresyonlarını inceleyerek sebebi kesin olarak bilinemeyen preeklampsinin fizyopatolojik kaskadına yeni bir basamak eklemeyi ve bu yolla yeni tedavi yöntemleri keşfetmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Gebeliğin 20. haftasından sonra 140/90 mmHg üzerinde tansiyonu olan hastalar çalışma grubuna alındı. Kontrol grubu olarak tamamen sağlıklı gebeler alındı. Gebelik öncesinde kronik hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik renal yetmezlik, kalp hastalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu bulunan ve/veya antihipertansif kullanan hastalar ve çoğul gebeler çalışma dışında tutuldu. Doğum öncesi ve sonrası sistolik ve diastolik tansiyon değerleri ve biyokimyasal parametreler (ALT, AST, BUN, Kreatin, Proteinüri, Albumin) ölçüldü. Doğum sonrası elde edilen plasentalardan 5-HT₇ reseptör ekspresyonları RT-PCR analiz yöntemi ile araştırıldı.

Bulgular: Preeklampsili gebelerin doğum öncesi ve doğum sonrası sistolik ve diastolik tansiyon değerleri sağlıklı gebelere göre yüksekti. Aynı şekilde preeklampsili gebelerin proteinürisi mevcuttu ve böbrek fonksiyon göstergeleri olan BUN ve Kreatin değerleri de sağlıklı gebelerden yüksekti. Hastaların yaş ortalamaları ve karaciğer fonksiyonları arasında anlamlı fark bulunmazken serum total protein seviyeleri de sağlıklı ve preeklampsili gebeler arasında farksız bulunmuştu. Yenidoğan ağırlığı preeklampsili gebelerde sağlıklı gebelere göre anlamlı şekilde düşmüştü. Tüm bunlara ek olarak çalışmamızın asıl amacı olan 5-HT₇ reseptör ekspresyonu sağlıklı gebelerin plasenta dokularında tespit edilmiş ve aynı zamanda bu ekspresyonun preeklampitik gebelerde sağlıklı gebelere göre yaklaşık 8 kat arttığı belirlenmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak normal plasentada 5-HT₇ reseptörlerinin ekspresyonunu ilk kez bu çalışma ile gösterilmiştir. Aynı zamanda pre-eklamptik plasentalarda sağlıklı plasenta dokusuna göre yüksek oranda artmış 5-HT₇ reseptör ekspresyonunu da ilk kez bu çalışma ile gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler : 5-HT, 5-HT₇, Plasenta, Preeklampsisi, Reseptör

ABSTRACT

Investigation Of 5-HT₇ Receptor Expression In Placentas From Preeclamptic Pregnancies

Aim : In this study, by examining 5-HT₇ receptor expression in placentas from preeclamptic and normal pregnancies, we aimed to discover a new step of pathophysiological cascade and so new treatment methods for preeclampsia which the exact etiology is unknown.

Material and Method : Patients who are blood pressure over the 140/90 mmHg were included in the study after 20 weeks of gestation. Completely healthy pregnant women were included as the control group. patients who have chronic hypertension, diabetes mellitus, chronic renal failure, heart disease, thyroid dysfunction before pregnancy and/or patients taking antihypertensives and multiple pregnancies were excluded from the study. Systolic and diastolic blood pressure values before and after birth, and biochemical parameters (ALT, AST, BUN, creatinine, proteinuria, albumin) were measured. 5-HT₇ receptor expression was investigated on the placentas obtained after birth by RT-PCR analysis.

Results : Pre-natal and post-natal systolic and diastolic blood pressure values of preeclamptic pregnant women were higher than those of healthy pregnant women. Similarly, there was proteinuria in preeclampsia patients and renal function indicators as BUN and creatinine were higher than healthy pregnant women. There was no significant difference between liver function and mean age of the patients and also serum total protein levels between healthy and preeclamptic women were similar. Birth weight in pregnant women with preeclampsia had significantly decreased compared to the healthy pregnant women. In addition to these, as the main purpose of our study, the 5-HT₇ receptor expression has been detected in placental tissue of healthy pregnant women, and this expression in pre-eclamptic patients was determined to be approximately 8-fold increased when compared to the healthy pregnant women.

Conclusion : In conclusion, for the first time this study has been shown 5-HT₇ receptor expression in normal placenta. At the same time, it has been shown that in pre-eclamptic placenta tissue was higher than healthy placenta the rate of increase in 5-HT₇ receptor expression by this study for the first time.

Key Words : 5-HT, 5-HT₇, Placenta, Preeclampsia, Receptor

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	: 5-HT (5-hidroksi triptamin)
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (Angiotensin Converting Enzyme)
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokörleri
BMI	: Beden Kitle İndeksi (Body Mass Index)
COX	: Siklooksijenaz
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
ET-1	: Endotelin
GİS	: Gastrointestinal Sistem
IL	: İnterlökin
IUGR	: İntrauterin Gelişme Geriliği
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NO	: Nitrik Oksit
NST	: Nonstres Test
PGE₂	: Prostaglandin E2
PGI₂	: Prostaglandin I2
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TA	: Tansiyon
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TxA2	: Tromboksan A2
VEGF	: Vasküler Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No</u>		<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1.	Gebe olmayan, preeklampsisi ve normal gebelik durumunda arterlerdeki trofoblast istilasısı.....	5
Şekil 2.2.	Gebeliğe bağlı oluşan hipertansif bozukluklardaki patofizyolojik kusurlar.....	13
Şekil 2.3.	Gebeliğe bağlı oluşan hipertansif hastalıkların temelindeki patofizyolojik olaylar.....	14
Şekil 2.4.	Serotonin kimyasal yapısı.....	22
Şekil 2.5	Serotonin sentez mekanizması.....	23
Şekil 2.6.	Preeklampsisi patofizyolojisinde öne çıkan mekanizmalar.....	26
Şekil 4.1.	Preeklampsi ve sağlıklı gebelerin plasentalarında 5-HT ₇ reseptör mRNA ekspresyonu.....	31

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 2.1. Preeklampsi Risk Faktörleri.....	16
Tablo 4.1. Gebelerin demografik bulguları.....	32

1. GİRİŞ

Gebelik fizyolojik bir olay olarak tanımlanır ve gebelikte ortaya çıkan bir takım hastalıklar hem anne hem de fetus için olumsuz etkilere neden olabilir.¹ Preeklampsisi de bu hastalıklardan birisi olarak önemli bir yere sahiptir.² Preeklampsisi tanım olarak, gebelikte ortaya çıkan hipertansiyona eşlik eden proteinüri ve ödem ile seyreden bir hastalıktır.³ Gebeliğin 20. haftasından sonraki haftalarda ortaya çıkıp doğum ile birlikte ortadan kalkar.⁴ Preeklampsisi patafizyolojisinin temelinde plasental ve maternal faktörlerin yer aldığı düşünülmektedir. Preeklampsisi için bir diğer konu plasentadır ve doğum pratiğinde plasenta önemli bir yer tutar.⁵ Plasenta fetüse gerekli oksijen ve besin maddelerinin sağlanmasını, yabancı cisim olan fetüsün vücuttan atılımının önlenmesini, endokrin etkisi ile annede gebelik ve doğum ile ilgili gereken tüm değişikliklerin oluşturulmasını ve fetüsün zararlı etkilere korunmasını sağlar.⁶ Plasenta ve diğer önemli faktörler göz önünde bulundurulduğunda preeklampsisi için hala etkin bir tedavi yöntemi bulunamamış olup bugün için tek tedavi yöntemi doğumdur.^{7, 8} Preeklampsisinin görülme sıklığı bölgelere ve ülkelere göre farklılık göstermekle birlikte bu oran %2-10 arasındadır.⁸ Dünyada her yıl yaklaşık olarak 50.000 kadın ve 900.000 çocuk bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir.⁹⁻¹¹ Gebelikte preeklampsisi tanısının konulması için “Australasian Society For The Study of Hypertension in Pregnancy” ve “National High Blood Pressure Education Program” kriterleri kullanılmaktadır.¹² Bu kriterlere göre gebeliğin 20. haftasından itibaren yapılan tansiyon (TA) ölçümlerinde sistolik kan basıncı (SKB) ≥ 140 mmHg ve diastolik kan basıncı (DKB) ≥ 90 mmHg ise hipertansiyon tanısı konulabilir.¹³ Gebeliğin erken safhalarından itibaren yapılan tetkiklerde preeklampsisi teşhisinin konulabilmesi gebelikte ve bebekte meydana gelebilecek olumsuzlukları engellemede önemli olabilir.¹⁴ Preeklampsisi de iki tür komplikasyon olduğu bilinmektedir. Bunlardan birincisi; düşük doğum kilosu,

intrauterin gelişme geriliği (IUGR), prematüre doğum ve fetal ölüm olarak bilinen potansiyel fetal komplikasyonlar, ikincisi ise; renal yetmezlik, HELLP sendromu ¹⁵, ¹⁶, karaciğer yetmezliği, serebral ödem gibi maternal komplikasyonlardır. ³, ¹⁷ Preeklampsinin patogenezi halen net olarak ortaya konulamamıştır. ¹⁸ Bu yüzden klinik ve deneysel çalışmalar sürekli olarak devam etmektedir. ¹⁹ Serotonin (5-HT) ilaç olarak etkili değildir. Bu sebeple agonist ve antagonistleri tedavi aşamasında önem kazanmıştır. ²⁰ 5-hidroksitriptamin olarak da bilinen 5-HT'nin kimyasal formülü C₁₀H₁₂N₂O dir. İnsan vücudundaki miktarının 10 mg kadar olduğu düşünülmektedir. Bu miktarın %95'lik kısmı mide ve barsak mukozasındaki enterokromafin hücrelerde, çok az bir kısmı da enterik mast hücrelerinde ve serotonerjik mast hücrelerinde bulunmaktadır. ²¹ 5-HT, insandaki mast hücrelerinde doğrudan bulunmazken bu hücrelerden meydana gelen tümörlerde bulunur. ²¹ 5-HT'nin bugüne kadar kabul edilmiş dört tip reseptörü (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ ve 5-HT₄) bulunmaktadır. Son zamanlarda beyinde ve periferde fonksiyonel 5-HT₆ ve 5-HT₇ reseptörlerinin varlığı kanıtlanmıştır. ²¹ 5-HT; hem santral hem periferik sistemde birçok etkilere sahiptir ve bu etkilerini 14 farklı reseptör alttipi üzerinden gösterir ²². 5-HT'nin aynı ve farklı dokular üzerinde kasıcı ve gevşetici etkilere sahip olduğu yapılan çalışmalar eşliğinde gösterilmiştir ²³. 5-HT'nin en son tanımlanan reseptörü olan 5-HT₇ reseptörleri, yoğun olarak merkezi sinir sisteminde incelenmiş ancak periferdeki etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır. 5-HT₇ reseptörleri, santral sinir sistem (SSS)'inde kan-beyin bariyerini geçebildiği için büyük bir öneme sahiptir. ²⁴ Bu reseptör alt tipinin sıçan aortası ve vena kavas ²⁵ ve insan pulmoner koroner damarları ve aortu ^{25, 26} gibi birçok damar düz kasında bulunduğu gösterilmiştir. 5-HT₇ reseptör antagonisti olan LY215840, köpek koroner arterinde 5-HT tarafından indüklenen gevşemeyi inhibe etmiştir. ²⁷ 5-HT₇ reseptörlerinin ayrıca domuz pulmoner arterinde endotelden bağımsız

gevşeme yanıtına aracılık ettiği gösterilmiştir.²⁸ Kardiyovasküler sistem genel olarak incelendiğinde; 5-HT₇ reseptör mRNA'sının koroner arterlerde²⁹ ve vasküler düz kas hücrelerinde bulunduğu ve böylece gevşeme yanıtını düzenlediği gösterilmiştir.²⁵ Yine insan umbilikal arterinde 5-HT₇ reseptör aktivasyonunun kasılmış olan arteri gevşetmesi³⁰ plasental kan akımında 5-HT₇ reseptörlerinin rol alabileceğini göstermiştir. Tüm bu bilgiler ışığında 5-HT₇ reseptörlerinin damarların kasılma-gevşeme cevabında, hipertansiyon oluşumunda ve aynı zamanda umbilikal vene bağlı olarak preeklampsisi oluşumunda rol alabileceği düşünülmektedir. 5-HT'nin preeklampsideki rolleri de gösterilmiş olduğundan³¹⁻³³ bu mediatörün, preeklampside hipertansiyon oluşumuna 5-HT₇ reseptörleri aracılığı ile katkıda bulunduğu düşünülebilir. 5-HT'nin plaseenta üzerine etkileri çalışılmış olsa da, 5-HT₇ reseptörlerinin plasentadaki varlığı ve bu reseptörlerin preeklampsisi gibi gebelik döneminde ortaya çıkan patolojik durumlardaki etkisi incelenmemiştir.

Bu nedenle çalışmamızın amacı, SSS haricinde 5-HT₇ reseptörlerinin periferik sistemde, özellikle plasental yapıdaki varlıklarının incelenmesi ve etiyopatogenezi açıklanamamış preeklampside, 5-HT₇ reseptörlerinin ekspresyon değişimlerinin gösterilmesidir. Bunun için sağlıklı ve preeklampsili gebelerden alınan plaseenta örneklerinde 5-HT₇ reseptör ekspresyon düzeylerine bakılarak preklampsisi etiyopatogenezinde 5-HT₇ reseptörlerinin rolünün olup olmadığı incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

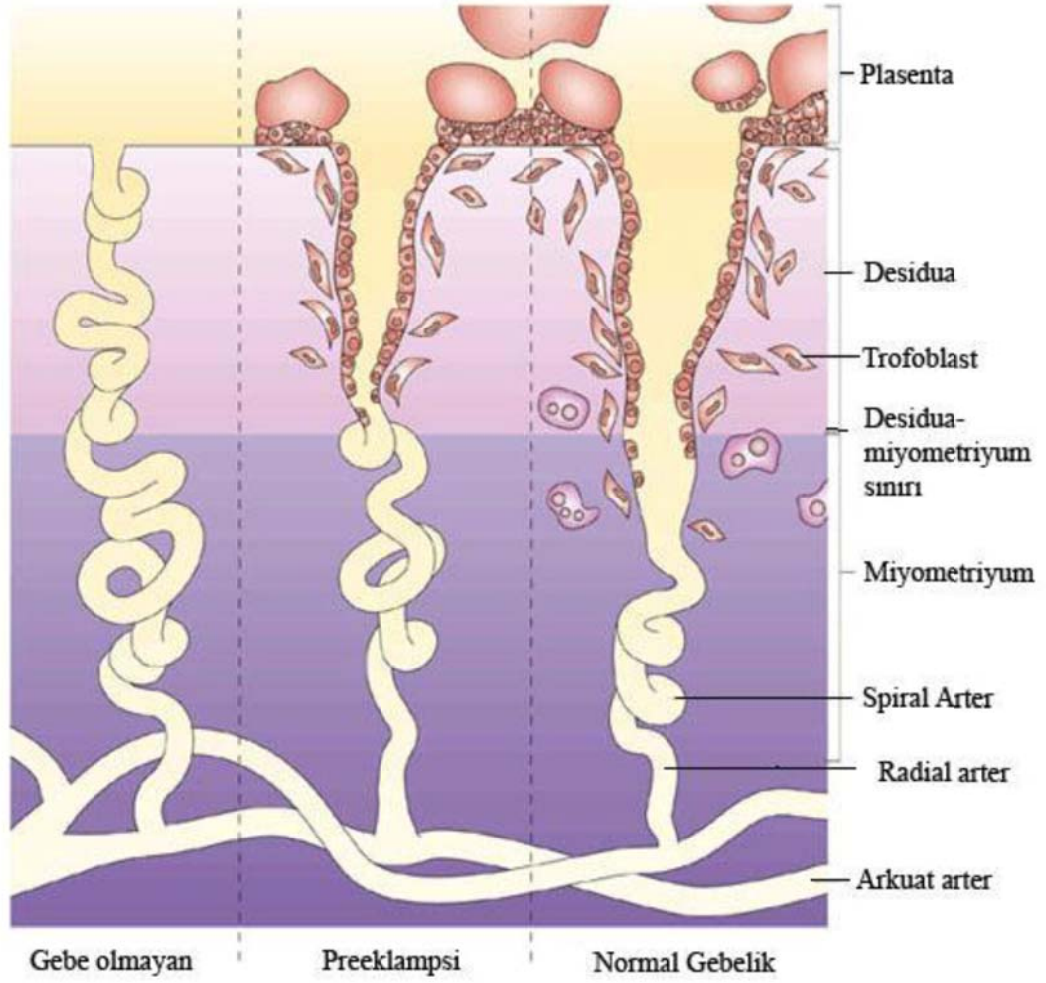
2.1. Gebelik ve Hipertansiyon

Gebelik, döllenme ile başlayıp, doğum zamanına kadar devam eden ve doğum ile son bulan fizyolojik bir periyod olarak tanımlanır.³⁴ Gebelikte meydana gelebilecek hastalıklardan biriside hipertansiyondur. Kan basıncının 140/90 mmHg'nın üzerinde olduğu durumlar hipertansiyon olarak kabul edilmektedir. Gebelikte meydana gelen hipertansiyonun doğum olayı ile birlikte son bulduğu bilinmektedir.

“National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy” tarafından 2000 yılında kabul edilen sınıflandırmaya göre gebelikte meydana gelen hipertansif hastalıklar beş gruba ayrılmış olup bunlar; Gestasyonel hipertansiyon, kronik hipertansiyon, kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklamps, preeklamps ve eklampsidir.³⁵

2.2. Preeklamps

Preeklamps ile ilgili ilk bulgular 18. yüzyılın sonları ile 19. yüzyılın başlarına doğru keşfedilmiştir.³⁶ Vaquez ve Nobecart preeklampside hipertansiyonu bulan ilk bilim adamlarıdır.³⁷ Preeklamps insanlar da gebelik döneminde ortaya çıkan ve gebeliğin normal seyrinin dışında devam etmesine neden olan bir durumdur.³⁸ Bu durum plasentanın biçimlenme sürecinde vasküler cevaba karşı yüksek direnç, trombosit birikiminde artış, pıhtılaşma sisteminde aktifleşme ve endotel hücrelerde meydana gelen işlev bozukluğu ile karakterizedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün yedi ülkede yapmış olduğu bir araştırma sonucunda, gebelikte ortaya çıkan diastolik hipertansiyonun %5-33, proteinürinin %0.9-21, ödemin ise %1-38 gibi çok değişken oranlar da olduğu tespit edilmiştir.³⁹



Şekil 2.1. Gebe olmayan, preeklampsi ve normal gebelik durumunda arterlerdeki trofoblast istilası.⁴⁰

2.2.1. Preeklampsinin Tanımı ve Özellikleri

Tanım olarak preeklampsi gebeliğin 20. haftasından itibaren kan basıncında meydana gelen yükselme, ödem ve idrarda proteinürinin artması durumudur.⁴¹ Preeklampsi, gebe kadınların % 5-10'unda meydana gelmektedir.⁴² Her ne kadar obstetrik alanda gelişmeler kaydedilse de preeklampsi halen maternal-fetal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır.⁴³ Hamilelik öncesinde ve hamilelik sırasında normal seyreden, gebeliğin 20. haftasından itibaren 6 saat aralıklarla yapılan ölçümlerde SKB'nin 140 mmHg üzeri ve DKB'nin de 90 mmHg'nin üzerinde olması durumu ve bununla beraber 24 saatlik idrar ölçümünde protein miktarının 300 mg/dl ve üzerinde tespit edilmesi preeklampsinin varlığına kanıt olarak gösterilir.⁴⁴⁻⁴⁶

Kan basıncı; hastanın heyecan-korku durumlarında ve bulunduğu ortama adaptasyon süresi boyunca değişkenlik göstermektedir. Bu sebeple en doğru ölçümü yapabilmek için hasta endişelerinden uzaklaştırılıp istirahat edildikten sonra sol yatar pozisyona getirilmeli ve her iki koldan da ölçülen kan basıncının ortalaması alınarak hesaplama yapılmalıdır.⁴⁷ Kan basınç ölçümü için daha çok manuel kullanılan civalı sfigmomanometre tercih edilmelidir.

2.2.2. Preeklampsinin Sınıflandırılması

Preeklampsinin “National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy” tarafından kabul edilen sınıflandırmasına göre hafif ve ağır preeklampsisi olarak iki türü vardır.

2.2.2.1. Hafif Preeklampsisi

Hafif preeklampsisi teşhisinin konulabilmesi için annede gebelikte görülen hipertansiyonun 140/90 mmHg ve 24 saatlik idrar ölçümünde proteinürinin 0.3gr/dl den fazla olması gerekmektedir.¹⁴ Hafif preeklampside hasta ilk olarak yatak istirahatine alınır. Bu şekilde hastanın TA'sı stabilize edilir. Fetal değerlendirmeler incelenir. Bu da günlük fetal hareket sayımı, nonstres test (NST) ya da biyofizik profil şeklinde yapılır. Bunlara ilaveten en az üç hafta da bir fetal büyüme değerlendirme altına alınmalıdır. Bunların sonucunda gebeliğin sonlandırılmasına yada devamına karar verilebilir. Çünkü her ne kadar preeklampsisi hafif semptomlarla ortaya çıksa da ani bir şekilde ağır semptomlara dönüşme ihtimali oldukça yüksektir.⁴⁸

2.2.2.2. Ağır Preeklampsisi

Karaciğer, böbrek ve kan sistem anormallikleri preeklampsinin kesin tanısını gösterir ve ağır preeklampsisi tanımını netleştirir. Bu bulgulardaki şiddet artarsa gebeliğin sonlandırılması söz konusudur.⁴⁹ “American College of Obstetricians and

Gynecologists” (Amerikan Kadın-Doğum Hekimleri Birliği) tarafından belirlenen 2002 yılına ait ağır preeklampsi kriterleri aşağıdaki gibidir;⁵⁰

- 1- Hasta istirahat halinde ve stresten uzak bir ortamda iken 6 saat arayla yapılan ölçümlerde SKB’nin 160 mmHg, DKB’nin 110 mm Hg ve üzeri ölçülmesi
- 2- 24 saatlik idrarda yapılan ölçümlerde 5 gr ve üzeri proteinüri tespit edilmesi veya en az 4 saat arayla alınmış iki idrar örneğinde yapılan dipstickle 3+ ya da daha fazla proteinüri saptanması
- 3- Oligüri (24 saatte çıkılan idrar miktarının 500 ml den az olması durumu)
- 4- Fetal büyüme geriliği
- 5- Karaciğer fonksiyonlarında meydana gelen bozulma
- 6- Trombositopeni (kandaki trombosit sayısının azlığı)
- 7- Epigastrik ağrı (Karında, kaburga orta çizgisinin hemen altındaki boşlukla ilgili; mide çukurundaki ağrı) veya sağ üst kadranda ağrısı
- 8- Pulmoner ödem (akciğer ödemi)veya siyanoz (morarma)
- 9- Serebral (beyin) veya vizüel (görsel) bozukluklar (şiddetli baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, net görememe gibi.)

2.2.2.3. Süperimpoze Preeklampsi

Kronik hipertansiyon teşhisi konulan gebelerde preeklampsi gelişme riski normotansif gebelere göre daha fazladır. Süperimpoze preeklampsi, kronik hipertansiyonu olan gebelerin, 20. gebelik haftasından itibaren idrarda proteinüri tespiti olarak tanımlanmaktadır. Normal gelişen preeklampsiye oranla çok daha ciddi sonuçlara neden olmaktadır.⁵¹

2.2.2.4. Eklampsi

Eklampsi, preeklampsik hastalarda gebelik veya doğum sonrası (postpartum) dönemde başka herhangi bir neden olmaksızın meydana gelen konvülsiyon (havale)

olarak adlandırılır. Konvülsiyon aniden başlayabilir. Yüz kaslarında meydana gelen kasılmalar, 15-20 saniye süren tonik faz ve ardından yaklaşık bir dakika kadar devam eden apne (soluk durması) ile ortaya çıkan yaygın klonik faz ile devam eder. Sonrasında uzunca inspiyum (soluk alma) yapılır ve postiktal (nöbet sonrası) döneme geçilir. Nulliparite (hiç doğum yapmama durumu), çoğul gebelikler, triploidi, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon eklampsi için önemli risk faktörleridir. Eklampsi de mide içeriğinin aspirasyonu ve kardiyorespiratuar kollaps (solunum-dolaşım yetmezliği) ciddi komplikasyonlardır. Bu tarz komplikasyonlar için gerekli önlemler alınmalıdır. Hastaya acil olarak magnezyum sülfat infüzyonuna başlanmalı ve doğumdan sonra en az 24 saat devam ettirilmelidir. Uzun süreli şuur kaybı olur ise kranyal görüntülemeye baş vurulmalıdır. Durum ciddileşir ise, hasta ve bebeğin sağlığı açısından sezeryan doğum başlatılmalıdır.⁵² Eklampsi görülme sıklığı 1/700 iken günümüzde insidansı 1/2000-3250 arasında tespit edilmiştir.⁵³

2.2.3. Preeklampsinin Epidemiyolojisi

Preeklampsi; genç ve nullipar kadınlarda görülen hastalık olarak tanımlanır. Yapılan araştırmalarda preeklamptik kadınların 2/3'ünün primigravida (ilk çocuğuna hamile kadın) olduğu gözlenmiştir. Yaş dağılımı bimodal olup genellikle ikinci piki 35 yaşın üzerinde ki multipar kadınlarda görülür.⁴⁸ Yaş dağılımını etkileyen birçok risk faktörü vardır. Bu risk faktörlerinden bir kaçını taşıyan kadınlarda preeklampsi görülme insidansı daha yüksektir. Eğer kadın ilk gebeliğinde preeklampsi geçirmiş ise ikinci gebeliğinde tekrar geçirme olasılığı artar. Örneğin ilk gebeliğinin ikinci trimester gibi erken döneminde preeklampsi geçirmiş gebe kadının daha sonraki gebeliğinde geçirme riski %60'tır. Bunun yanı sıra beden kitle indeksi fazla olan kadınlarda da preeklampsi görülme yüzdesi fazladır ve kronik hipertansiyon riski %25 olarak belirlenmiştir. Preeklampsiye yatkınlaştıran faktörler aşağıdaki gibidir.

- 1- Nulliparite
- 2- 20 yaşın altında ya da 40 yaşın üstünde görölen hamilelik
- 3- Sosyo-ekonomik düzeydeki düřüklük
- 4- oęul gebelikler
- 5- Birinci derece akarabalarda görölen preeklampsi
- 6- Daha önceki gebelikte geçirilen preeklampsi
- 7- Kronik hipertansiyon, diabet ve renal hastalıkları olanlar
- 8- Artan beden kitle indeksi (BMI: Body mass index)

2.2.4. Preeklampsinin Etiyolojisi ve Patofizyolojisi

Bu alan da yapılan birçok çalışmaya rağmen preeklampsinin patofizyoloji ve etiyoloji hakkında hala kesin bilgiler bulunmamaktadır. Bunun en önemli sebebi bu hastalığın sadece insana özgü olmasıdır. Hastalık trofoblastik dokunun varlığında oluştuğu için maternal, fetal veya plasental olabilir.⁵⁴ Gebelik öncesinde var olan hipertansiyon, mikrovasküler hastalıklar, endokronolojik ve koagülatif bozukluklar preeklampsi gelişimine zemin hazırlamaktadır.^{55, 56}

Preeklampsinin patofizyolojisine değinecek olur isek; 1900’lü yıllarda obstetrinin babası olarak bilinen J. Whitridge Williams, hastalığın kanda dolaşan zararlı bir etken maddeye bağlı olduğunu ve bu maddenin değişik organların küçük damarlarında tromboza neden olarak, organlarda dejeneratif nekrozlar ile sonuçlanan bir patolojiye yol açtığını ileri sürmüştür.^{53, 57} 1918 de Volhard histolojik olarak bir çok dokuyu incelemiş ve preeklampsinin patofizyolojisindeki temel noktanın vazospazm olduğunu belirtmiştir.^{57, 58} Hinselmann 1924’te, Landesman ve arkadaşları da 1954’te bu görüşü destekleyen gözlemler yapmışlardır.⁵³ Günümüzde de damar endotel hasarı ve vazospazmın preeklampsi patofizyolojisinde önemli bir yere sahip olduğu düşünülmektedir.⁵⁹ Vazospazm ile kan akımına karşı bir direnç oluşur ve arter

basıncında artış olur. Damar endotel hasarı ve vazospazm oluşumunda artmış presör cevap ile prostaglandinler (PGI_2 ve PGE_2), nitrik oksit (NO), endotelin (ET-1), vasküler büyüme faktörü (VEGF), genetik predispozisyon, immünolojik faktörler, inflamatuvar faktörler ve endotelyal hücre aktivasyonu arasında yakın ilişki gözlenmiştir.⁶⁰

Preeklampsinin, Plasentasyon ve Anormal Trofoblastik İnvazyon Teorisi, İmmünolojik Teori, Endotelyal Hücre Disfonksiyonu ve İnflamasyon Teorisi, Aktive Olmuş Koagulasyon ve Genetik Yatkınlık gibi teoriler ile de patofizyolojisi açıklanmaya çalışılmıştır. Bu teoriler ile ilgili aşağıda daha detaylı bilgi yer almaktadır.⁶¹

Preeklampsinin Plasentasyon ve Anormal Trofoblastik İnvazyon Teorisi

Fetüs, genlerin yarısını anneden diğer yarısını ise babadan almaktadır.⁶¹ Paternal allograft ile ilk karşılaşma implantasyon sırasında, maternal desiduanın trofoblastlar tarafından istilası ile meydana gelir. Trofoblast istilası (invazyon) ise iki aşamada tamamlanır. 1.trimester (6-8. gebelik haftası) döneminde gerçekleşen spiral arteriyollerin desidual segmentindeki endovasküler trofoblast invazyonu birinci aşama iken, myometriyumun iç kısmında toplam hacmin üçte biri kadar alana sahip olan arteriyollerin invazyonu ise ikinci aşamadır ve 2. trimester (12. gebelik haftası) de tamamlanır. Normal gebelikte ektravillöz sitotrofoblastlar trofoblastik invazyon ile maternal spiral arterlerdeki düz kas hücrelerinin yerine geçer.⁶¹ Bu yapı değişikliği spiral arterlerin; geniş çaplı, düşük dirençli, düşük basınçlı ve yüksek akıma sahip damar yapısına dönüşmesini sağlar.⁶² Bu da plasental yatağın perfüzyonunu artırır.⁶³ Preeklampsili gebelerde ise, plasenta ve plasenta damar yatağında bu fizyolojik değişiklikler tamamlanamamıştır ve plasental enfarktlerin olduğu tespit edilmiştir, bu olay ‘akut arteroz’ olarak adlandırılır.⁶⁴ Plasenta da meydana gelen eksiklikler gebeliğin ileri evrelerinde yetersizliğe yol açar.⁶⁵

İmmünolojik Teori

Trofoblastların spiral arterlere invazyonunun engellenmesi ve endotel tabakada meydana gelecek değişimlerin tamamlanamaması immünolojik tetiklenmeye neden olacaktır.⁶³ Bu durum gebelikte, seçici bir immünizasyon gerçekleştirilmede yetersiz kalındığı durumlarda ortaya çıkabilir. Genellikle ilk gebelikte daha çok meydana gelir. Bunun yanı sıra çoğul gebeliklerde; plasenta tarafından sunulan antijenik ajanlar antikor miktarıyla kıyaslandığında, antijenik ajanların çok olduğu durumlarda gözlenir.⁶¹ Preeklampsi de anjiyotensin-2, katekolamin, vazopressin gibi kan basıncı oluşturan hormonlara artmış vasküler cevap vardır. Ayrıca preeklampsi de; plasenta, amnion sıvısı ve plazmada interlekin-2 (IL-2), IL-6, IL-12, TNF α (Tümör nekroz faktör alfa) ve neopterin seviyeleri artmıştır.^{66, 67}

Endotelyal Hücre Disfonksiyonu ve İnflamasyon Teorisi

Endotel hücrelerindeki işlev bozukluğu preeklampsi patofizyolojide anahtar rol oynamaktadır. Preeklampsi de oluşan yetersiz trofoblast istilası sonucu desidual dokuda serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksit üretimi artar. Artan serbest oksijen radikalleri maternal dolaşıma geçerek endotel hasarına sebep olur.⁶¹ Lipid peroksidaz, siklooksijenaz (COX) enzimini aktive edip PGI₂ sentezini azaltır ve sonuçta PGI₂/TxA₂ (tromboksan-A₂) dengesini bozar. Bozulan PGI₂/TxA₂ dengesi vazokonstrüksiyon ve hipertansiyon gelişimine neden olur. Bunun sonucunda oluşan vazospazm sürekli tekrar eder ve endotelyal hasarda artışa neden olur. Endotel tabaka; anjiyotensin-II, TxA₂, endotelinler gibi ajanlara duyarlı hale gelirken prostasiklin, NO gibi vazodilatatör ajanlara duyarsızlaşır.⁶⁸ Artmış hassasiyet sonucu plazma volumünde azalma, protein kaybı ve periferik ödem ortaya çıkar. Bu mekanizmada oksidatif stresinde rolü olduğu düşünülmektedir.

Aktive Olmuş Koagulasyon

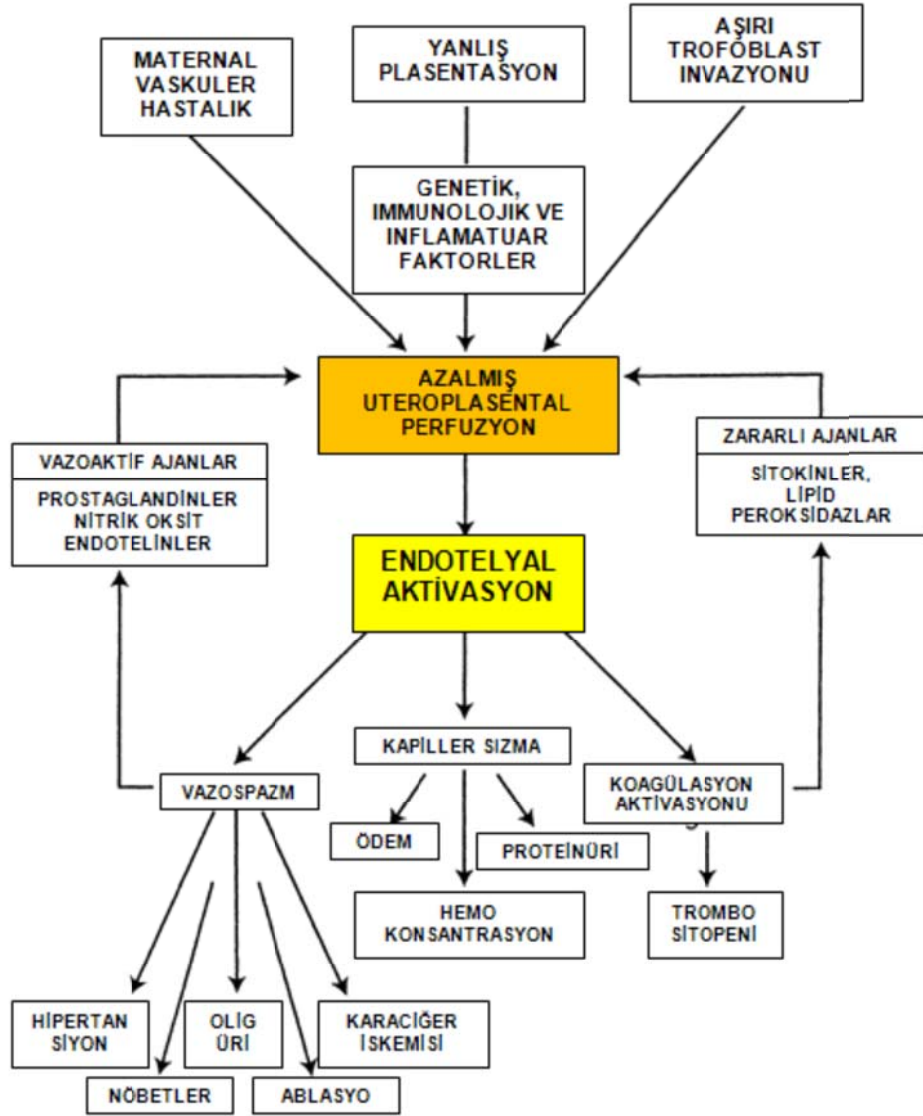
Plasental dolaşımın yeterli gelişmesi gebeliğin sağlıklı devamında ve doğum olayının başarıyla gerçekleşmesinde önemlidir. Fakat dolaşım yeterli gelişmezse, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği ve hatta fetüsün ölümüyle sonuçlanır.^{61, 65}

Hemostaz, kanın dolaşımında sıvı halde kalmasını sağlayan fizyolojik bir mekanizmadır. Bu mekanizma kan damarlarında herhangi bir travma sonucu oluşan kanamayı durdurup damarda oluşan pıhılaşmayı temizleyerek, damarın tekrar eski fonksiyonuna dönmesini sağlar. Geçirilen travma sonrasında zedelenen dokuda oluşan vazokonstriksiyon o damarda akımın yavaşlamasına neden olur. Dolaşımdaki trombositler, reseptörleri aracılığıyla endoteldeki hasarı fark eder ve zedelenen endotele yapışırlar. Bu adezyonu trombosit agregasyonu takip eder. Koagulasyon, hemostazın sadece bir fazıdır ve hemostazın sağlanmasında trombosit aktivasyonu ile koagulasyon birbirinden ayrılmaz bir bütündür.⁶⁹

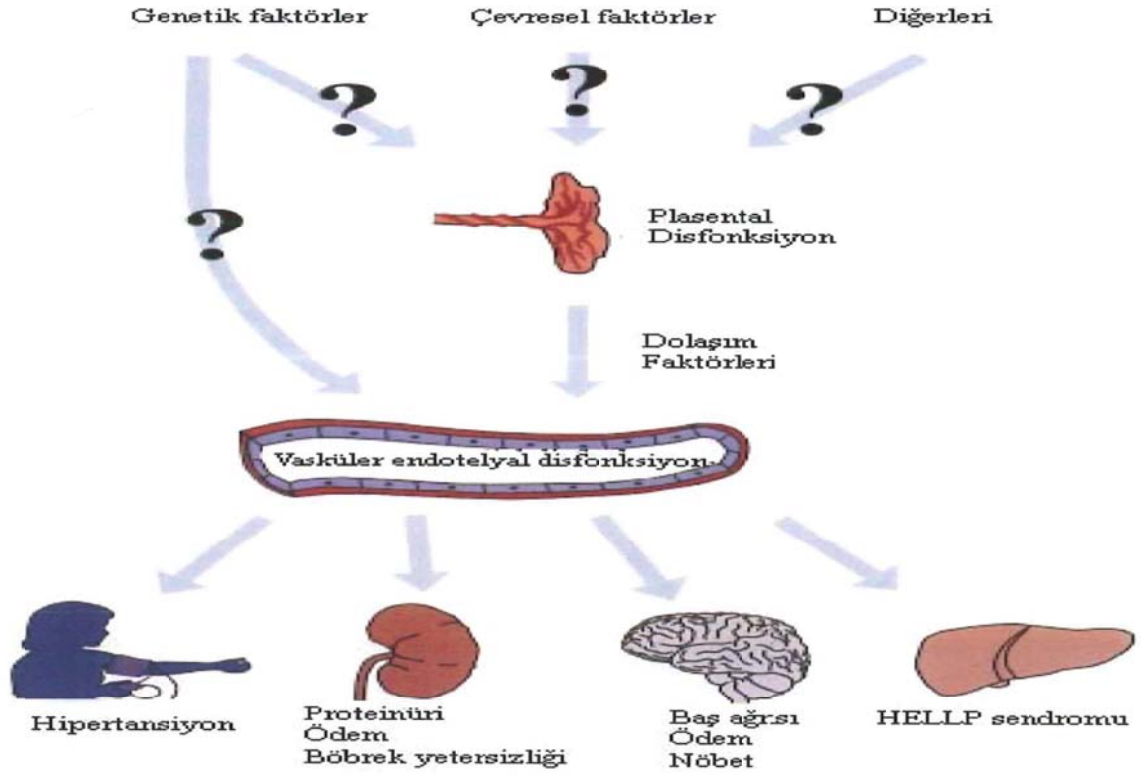
Genetik Yatkınlık

Preeklampsi ve genetik faktörler arasında yakın ilişki olduğu yapılan araştırmalar da gösterilmiştir. Preeklampsi olan olguların; annesi, kızı, kız kardeşi ve torunlarında preeklampsi riski artmaktadır. Monozigotik dişi ikizlerde, ikiz eşlerinin her ikisinde birden preeklampsi gelişme oranı dizigotiklere göre daha yüksektir. Buna ilaveten preeklampsi oluşumunu kolaylaştıran genetik alt yapının iki veya daha fazla maternal gen, çevresel faktörler ve fetal genotip arasındaki karmaşık ilişki sonucu ortaya çıktığını savunan görüşlerde bulunmaktadır. Kan basıncının düzenlenmesi, plasantasyon, spiral damarların yeniden yapılanması, oksidatif stres ve endotel hücre fonksiyonlarında rol oynayan pek çok gen aynı zamanda preeklampsi oluşumunda sorumlu genler olarak da tanımlanabilir.⁶⁵

Sonuç olarak, çevresel faktörler, maternal ve fetal genler ve bunların arasında oluşan karmaşık ilişki preeklampsiye eğilimin ortaya çıkmasında büyük öneme sahiptir.



Şekil 2.2. Gebeliğe bağlı oluşan hipertansif bozukluklardaki patofizyolojik kusurlar.⁴⁹



Şekil 2.3. Gebeliğe bağlı oluşan hipertansif hastalıkların temelindeki patofizyolojik olaylar.⁷⁰

2.2.5. Risk Faktörleri

Preeklampsia oluşumunda birçok risk faktörleri bulunmaktadır. Genç ve nullipar kadınlarda risk daha fazladır. İlk gebelikte preeklampsia görülme sıklığı ikinci ya da üçüncü gebeliğe göre 3 kat daha fazladır.⁷¹ Birden fazla doğum yapmış kadın eş değiştirir ve gebe kalır ise gebeliğinde preeklampsia görülme ihtimali çok yüksektir. Bunun nedeni preeklampside paternal antijenlere karşı immünolojik reaksiyon oluşmasıdır. Eş değişimi ile iki gebelik arasındaki sürenin uzaması da preeklampsie eğilimi artıran diğer bir nedendir.^{72, 73}

Bunların yanı sıra annenin yaşı da dikkate alınmalıdır. 40 yaşın üstündeki gebelerde altındakilere göre risk daha fazladır. Bu durum obezite, kronik hipertansiyon gibi yaşa bağlı faktörlerle açıklanabilir.⁷¹ Vücut kitle indeksindeki artış gerçek obezite olmasa

bile preeklampsi de büyük önem taşır. DKB'nin 110 mmHg' nın üstüne çıkması halinde süperimpoze preeklampsi riski 5 kat artar.⁷⁴ İnsüline bağımlı diyabet, kronik renal hastalıklar (böbrek hastalıkları, romatolojik hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları gibi.), antifosfolipid sendromu ve otoimmün hastalıklar da bir diğer risk faktörleri olarak gösterilebilir.^{75, 76} Preeklampsi yaygınlık oranı ile ilgili yapılan araştırmada Amerika'da ki Afrikalı-Amerikan ırkında diğer etnik gruplara göre preeklampsi oluşumunun daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Burdan da anlaşılabileceği gibi preeklampsi de etnik köken önemli bir faktör olabilir.^{12, 77} Bu yazılanların dışında da birçok risk faktörü bulunmaktadır. Bu risk faktörleri Tablo 2.1 de gösterilmiştir

Tablo 2.1. Preeklampsia Risk Faktörleri

Risk Faktörleri
Maternal yaş (20 yaş altı ya da 40 yaş üstü gebelik)
Çoğul gebelik
Primigravida
Önceki gebelikte görülen preeklampsia veya eklampsia
Nulliparite
Genetik (Anne ve/veya kız kardeşte preeklampsia öyküsü varsa risk artar.)
Önceden var olan tıbbi hastalıklar (İnsülin bağımlı diyabet, insülin rezistansı, kronik hipertansiyon, böbrek hastalıkları, antifosfolipid sendromu, otoimmün hastalıklar gibi.)
Fetal anöploidi
Paternal faktörler (Sınırlı sperm teması, donör inseminasyonu)
BMI
Düşük sosyo-ekonomik yapı
Kronik hipertansiyon ve renal hastalıklar
Gestasyonel trofoblastik hastalık

2.2.6. Preeklampsinin Tedavisinde Günümüzde Kullanılan Yöntemler ve İlaçlar

Preeklampsia tanısında ilk olarak basit testler uygulanmaktadır. Bu testler sonucunda hastaya preeklampsia teşhisi konulur ise gebelik ya gözlem altında sürdürülmeli ya da gebelik annenin sağlığı açısından sonlandırılmalıdır. Tanıda kullanılan testler aşağıda sıralanmıştır;

- Biyokimyasal parametreler (ALT, AST, BUN, Kreatin, Albumin, Total protein, v.b.)
- 24 saatlik idrarda protein kaybı

- Fetal ultrason
- NST ve biofizik profili

Günümüze kadar geliştirilmiş hiçbir test preeklampsi taraması için kabul edilebilir düzeyde değildir. Preeklampsi tedavisinde en önemli şey tedavi planının yapılmasıdır. Buna göre hastanın gözetim altında tutulmasına, doğum yapmasına yada antihipertansif ilaç kullanımına karar verilmektedir. Mg sülfat ile nöbet profilaksisi yapılmaktadır. Preeklampsinin iki çeşidi olduğunu önceki bölümlerde belirtmiştik, tedavisini de çeşitlerine göre daha detaylı olarak inceleyelim.

Hafif Preeklampside Tedavi

Anne ve bebek ciddi tehlike taşıyor ise gebeliğe devam zaman kazandırır. Normal gebelikte 38. haftada doğum olup bu süre 40 haftayı aşmamalıdır. Sezeryan ile doğumdan daha çok vajinal doğum tercih edilmez. Hafif preeklampside antihipertansif tedaviye gerek yoktur daha çok evde günlük kan basıncı takibi, haftalık dipstickle idrarda protein, haftada bir kez Ürik Asit, AST, ALT, LDH, Bilüribin ve Tam Kan Sayımı, NST ve Biofizik takibi (ultrasonografi ve NST'nin kombini) yapılmalı ve doğumdan 6 hafta sonra yapılan ölçümlerde kan basıncı yüksek seyrediyorsa hipertansiyon etyolojisi araştırılmalıdır.

Şiddetli Preeklampside Tedavi

Obstetrik olarak acil bir vakadır ve ölümcül olma tehlikesi bulunmaktadır. Tedavisine başlanırken anne de sıvı dengesi sağlanmalı, hemodinamik durumu takip edilmeli ve antihipertansif ilaç uygulamasına geçilmelidir.

Preeklampside Antihipertansif Tedavi

Preeklampsi tanısı konulan gebe kadın için hemen doğum düşünülüyor ise Hidralazin, Labetolol (β -blokör), Nifedipin (Ca^{++} kanal blokörü) gibi antihipertansiflere

başlanılmalıdır. Bu ilaçların kullanım şekli, veriliş yolu ve günlük kullanılacak doz miktarı aşağıdaki gibidir.

1. Hidralazin: Oluşan kan basıncını acil olarak düşürmek için 5 mg IV veya IM, sonra 5-10 mg her 20-40 dakikada bir veya 0.5-10 mg/saat sürekli infüzyon şeklinde verilir.

2. Labetolol: 20 mg/gün IV sonra 20-80 mg her 20-30 dakika maksimum 30 mg'a kadar veya 1-2 mg/dk sürekli infüzyon yapılmalıdır.

3. Nifedipin: Sadece tabletler önerilir: 10-30 mg oral; gerekirse 45 dakika sonra tekrar verilmelidir.

Eğer hastanın durumu doğumun ertelenmesine elverişli ise metil dopa, kalsiyum kanal blokörleri, hidralazin, labetolol ve diğer beta blokörler kullanılabilir. Bunlar hakkında da aşağıda kısaca bilgi verilmiştir.

1. Metil Dopa: Bu grupta en yaygın kullanılan ilaçtır. Oral yoldan günlük 1,5-2 g dozunda verilir.

2. Labetolol, Diğer Beta Blokörler: Bu ilaçlar gebeliğin ilerleyen dönemlerinde kullanıldığı zaman etkin ve güvenlidir. Gebeliğin erken veya orta dönemlerinde kullanılırsa fetal büyüme geriliğine sebep olabilirler ve fetal bradikardi gelişebilir. Günde 20 mg (2-3 bölünmüş dozlarla) verilmelidir.

3. Kalsiyum Kanal Blokörleri: Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan üç alt grubu vardır. Bunlar; (i) Dihidropiridin türevleri (nifedipin, amlodipin ve diğer ilaçlar gibi.), (ii) Fenilalkilamin türevleri (verapamil ve gallopamil gibi.), (iii) Benzotiazepin türevleri (diltiazem gibi.) Bu gruptan amlodipin daha çok tercih edilmektedir. Günde 5-10 mg dozunda bir kere oral yoldan alınması gerekmektedir.

4. Hidralazin: Metil dopa ve beta blokörlere ek olarak kullanılabilir. 30-50 mg (2-4 bölünmüş dozlar ile)

Bu ilaçların dışında birde kullanmamamız gereken gruplar vardır. Bunlar; ACE (Angiotensin Converting Enzim) inhibitörleri ve ARB (Anjiyotensin Reseptör Blokörleri)'lerdir. ACE İnhibitörlerinden olan Kaptopril fetal ölümlere sebep olurken diğer birçok ACE inhibitörü de oligohidroamniosis ve neonatal böbrek yetmezliğinin en başlıca nedenlerindendir.⁷⁸

Genel olarak tüm ACE inhibitörleri ve ARB'ler gebelik kategorisi C olduğu için preeklampside de kullanılmazlar.

2.2.7. Otakoidler

Otakoidler, hormonların ve nöroregülatörlerin haricindeki endojen maddeler olarak tanımlanırlar. Bir kısmı hücrelerde sentezlenip depo edilerek diğer bir kısmı ise sentez edildikten hemen sonra salıverilirler ve etrafındaki hücreleri etkilerler. Otakoid ismi yunanca autos (kendi) ve akos (ilaç veya terkip) sözcüklerinin birleşmesi ile ortaya çıkmıştır. 1917 yılında Schafer otakoid terimini hormonları ifade etmek için yunanca kökenli 'çoşturucu' anlamına gelen hormaein'den daha uygun bulmuş ve hormonlara otakoid ismini vermiştir. Hormonlar hem stimülasyon hemde inhibisyon yaptıkları için hormon deyimi tam olarak açıklayıcı olmamıştır. Ancak otakoid terimi de bilim camiası tarafından uygun görülmediği için bu terim farklı kapsamlar için kullanılmaya başlanmıştır. Otakoidlerin diğer ismi lokal hormonlardır ve biyolojik nitelikleri için bu isim çok uygundur. Bunun yanı sıra bu maddelere otofarmakolojik maddeler de denmektedir.²¹

2.2.7.1. Otakoid Çeşitleri

Bu grupta prostaglandinler, histamin ve 5-HT gibi bileşikler yer almaktadır. Kısaca bu bileşikler hakkında bilgi verecek olur isek;

- **Prostaglandinler:** Karbon zincirinin ortasında bir siklopentan halkası bulunan eikozanoidlerdir. Siklopentan halkasındaki substituentlerin durumuna göre E, F, D, A, B ve C diye gruplara ayrılırlar. Bunlardan E, F ve D'ler primer prostaglandinler olarak adlandırılırlar. A, B ve C'ler E grubu prostaglandinlerden türerler ve biyolojik önemleri yoktur. Halka üzerinde iki hidroksil grubu içeren prostaglandinlerin α ve β stereoizomerleri vardır. Prostaglandinler insanda sadece trombositlerde ve mast hücrelerinde bulunmuşlardır.²¹ Sentezlandıkları dokuda etki gösterirler ve yine aynı doku tarafından hızlıca metabolize edilirler.⁷⁹
- **Histamin:** Alerjik ve enflamatuvar reaksiyonlarda, mide asid sekresyonunda ve beynin belirli bölgelerinde iletimden sorumlu kimyasal bir habercidir. Histamin klinikte kullanılmaz iken histaminlerin etkilerini değıştiren antihistaminikler tedavide büyük öneme sahiptir.⁷⁹
- **Serotonin:** ilaç olarak kullanımı yoktur. Fakat nöromeidyatör olarak SSS'de ve periferde önemli yere sahiptir. 5-HT ile ilgili daha detaylı bilgiler ilerleyen bölümlerde yer almaktadır.

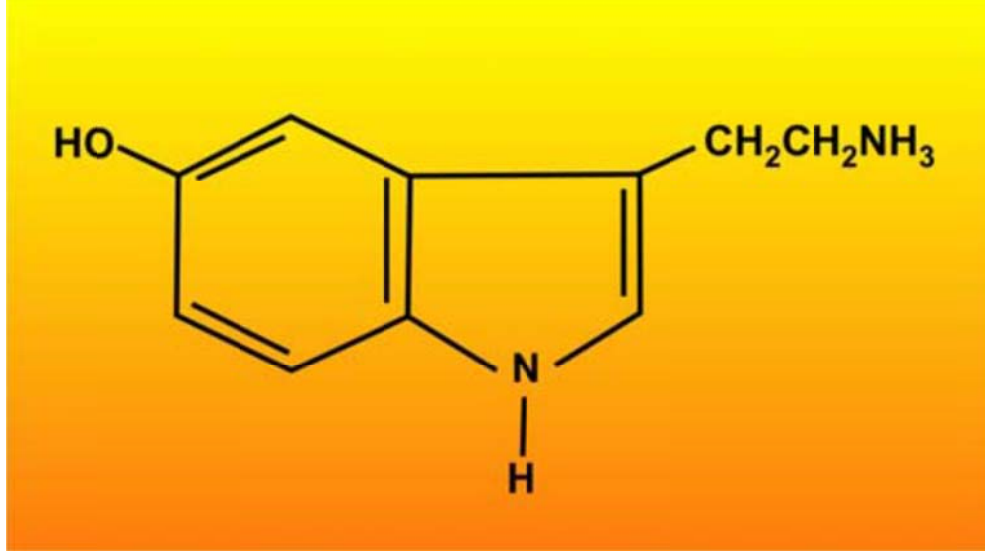
2.2.7.2. Serotonin

Serotonin, 1940'lı yılların sonlarına doğru vazopressör ajan olan anjiyotensinin araştırılması esnasında tesadüfi olarak bulunmuştur. Cleveland kliniğindeki araştırmacılar bulunan bu maddeyi kristalize etmişler, yaptıkları çalışmalarda serumda bulunan vazotonik bir endojen madde olduğuna karar verip "Serotonin" olarak adlandırmışlardır.⁸⁰ Aynı dönemlerde erspamer ve arkadaşları GİS (Gastrointestinal Sistem) mukozasındaki enterokromafin hücrelerde barsak stimüle edici bir ajan olduğunu bulmuşlar ve buna 'enteramin' ismini vermişler. Daha sonra devam eden çalışmalarda bunun daha önce tanımlanan 5-HT ile aynı madde olduğuna karar

vermişlerdir.⁸¹ Serotonin ile ilgili deney hayvanları üzerinde yapılan bir çalışmada Serotoninin uterus ve plasenta damar yataklarında büzülmelere sebep olarak fetüsün beslenmesini bozduğu, fetüsün ölümüne veya düşüğe neden olduğu gözlemlenmiştir.²⁰ Serotoninin bir diğer ismi 5-hidroksitriptamindir ve kimyasal formülü $C_{10}H_{12}N_2O$ dir. Serotonin, hücrelerde besin olarak alınan bir aminoasid olan triptofan'ın önce 5 numaralı karbonundan hidroksillenmesi ve böylece oluşan 5-hidroksitriptofan'ın daha sonra dekarboksillenmesi ile iki basamakta sentezlenir. İlk olay serotonin sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur ve triptofan hidroksilaz enzimi tarafından katalize edilir. İkinci basamak, vücutta yaygın olarak bulunan aromatik L-amino asid dekarboksilaz (dopa dekarboksilaz) enzimi tarafından katalizlenir.⁸² İnsan vücudundaki miktarı günlük 10 mg kadardır. Bu miktarın %95'lik kısmı mide ve barsak mukozasındaki enterokromafin hücrelerde, çok az bir kısmı da enterik mast hücrelerinde ve serotonerjik mast hücrelerinde bulunmaktadır.²⁰ İnsandaki mast hücrelerinde 5-HT bulunmazken bu hücrelerden meydana gelen tümörlerde bulunur.²⁰ 5-HT'nin aynı ve farklı dokular üzerinde kasıcı ve gevşetici etkilere sahip olduğu yapılan çalışmalar eşliğinde gösterilmiştir.²³ 5-HT ilaç olarak kullanılamamaktadır. Bunun yerine agonist ve antagonistleri tedavi aşamasında önem kazanmıştır.⁸³ 5-HT reseptör agonist ve antagonistleri ilaçların emezis, migren, anksiyete, depresyon, şizofreni, hipertansiyon, periferik damar hastalıkları, bazı GİS hastalıklarının tedavisinde ve ilaç bağımlılığında duyulan eksiklik belirtilerinin düzeltilmesinde klinik yararının olduğu ve olabileceği yapılan araştırmalarca bilinmektedir. Bu sebeple 5-HT farmakolojik olarak önemli bir yer teşkil eder.²¹

5-HT hücrelerde mitokondriyel monoamin oksidaz A ve B tarafından oksidatif deaminasyon ile parçalanır. Bu olay sonucu oluşan 5-hidroksiindolasetaldehidin büyük

kısmı, aldehit dehidrojenaz enzimi tarafından 5-hidroksi-indol-asetik asid'e oksitlenir ve idrar vasıtasıyla vücuttan atılır.⁸⁴



Şekil 2.4. Serotoninin kimyasal yapısı.⁸⁵