



**T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**“HİPOKSİ İLE İNDÜKLENEN FAKTÖR 1 ALFA (HIF-1  
ALFA )’ NİN ERKEN VE GEÇ PREEKLAMPSİ TANISINDAKİ  
YERİ VE REJENERE ADACIK HÜCRE TÜREVİ PROTEİN 3  
ALFA (REG3-A)’NİN PREEKLAMPSİ ETYOLOJİSİNDEKİ  
ÖNEMİ “**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Özge KELEŞ BAYER**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Arif GÜNGÖREN**

**HATAY -2019**

**T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**“HİPOKSİ İLE İNDÜKLENEN FAKTÖR 1 ALFA (HIF-1 ALFA) ’ NİN  
ERKEN VE GEÇ PREEKLAMPSİ TANISINDAKİ YERİ VE REJENERE  
ADACIK HÜCRE TÜREVİ PROTEİN 3 ALFA (REG3-A)’ NİN  
PREEKLAMPSİ ETYOLOJİSİNDEKİ ÖNEMİ “**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Özge KELEŞ BAYER**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Arif GÜNGÖREN**

**Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi tarafından 18.U.014 proje numarası ile desteklenmiştir.**

## TEZ ONAY SAYFASI

T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**“HİPOKSİ İLE İNDÜKLENEN FAKTÖR 1 ALFA (HIF-1 ALFA) ’ NİN ERKEN VE GEÇ PREEKLAMPSİ TANISINDAKİ YERİ VE REJENERE ADACIK HÜCRE TÜREVİ PROTEİN 3 ALFA (REG3-A)’ NİN PREEKLAMPSİ ETYOLOJİSİNDEKİ ÖNEMİ “**

**Dr.Özge KELEŞ BAYER**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof.Dr.Yusuf ÖNLEN  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof.Dr.Ali Ulvi HAKVERDİ

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç. Dr. Arif GÜNGÖREN

Tez Danışmanı

### TEZ JÜRİSİ:

- 1.Prof.Dr.Ali Ulvi Hakverdi
- 2.Prof Dr. İrfan KUTLAR
- 3.Doç. Dr. Arif GÜNGÖREN

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez süreci boyunca yardımlarını hiç bir zaman esirgemeyen, kıymetli zamanını bana ayırarak bu zorlu yolda rehberim olup önümü açan ve güler yüzünü hiç eksiltmeyip her daim destek olan, sayın hocam Dr. Öğr. Gör. İlay GÖZÜKARA' ya teşekkürü borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Hekimliğin tıp sanatı uygulamak olduğunu öğreten, asistanlık sürecinde karşılaştığımız tüm sorunlarla birebir ilgilenen ve değerli bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan çekinmeyen anabilim dalı başkanımız sayın hocam Prof.Dr. Ali Ulvi HAKVERDİ'ye saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlıktan uzmanlığa evrilme sürecinde belki de emeği en çok geçen, açtığı yolda ilerlemekten gurur duyduğum, cerrahi olarak kendimi yetiştirmemde bir ekol olarak görüp örnek aldığım, çok değerli Doç. Dr. Kenan Serdar DOLAPÇIOĞLU'na sonsuz saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Bu hayatta tanışmış olmaktan mutluluk duyduğum, bilgi ve becerilerinden ilham aldığım ve her zaman kapısını çalabileceğimi bildiğim sayın Doç. Dr. Arif GÜNGÖREN'e, sayın Doç.Dr. Oya SOYLU KARAPINAR' a ve diğer anabilim dalı öğretim üyelerine gösterdikleri özveriler için çok teşekkür ederim.

Asistanlığın zorlu süreci boyunca ağır yükleri paylaştığımız tüm çalışma arkadaşlarıma çok teşekkür ediyorum. Liseden beri her zaman yanımda bulduğum, asistanlıkta da en büyük dayanma gücüm olan, yardımlarını bir an için esirgemeyen çok sevgili Uzm. Dr. Çiğdem ÖZTÜRK'e özel olarak teşekkürlerimi sunuyorum.

Beni iyi bir hekim olma yolunda her zaman cesaretlendiren, her engeli aşmama yardımcı olan, sayamacağım kadar çok fedakarlıklar gösteren ve bugünlere getiren canım annem Fatma KELEŞ'E, canım babam M.Yahya KELEŞ'e ve biricik kardeşim A.Barış KELEŞ'e sonsuz teşekkürler ediyorum.

Asistanlığın en zor zamanlarında sabırla yanımda olan, yaşadığım sorunları ivedilikle bertaraf eden, hayatımı kolaylaştırmak için elinden gelen her şeyi yapan çok sevdiğim eşim Dr.Deniz BAYER'e tüm kalbimle teşekkür ederim.

**Dr.Özge KELEŞ BAYER**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Sınıflama ve Tanı Kriterleri .....	3
2.1.1 Kronik Hipertansiyon .....	3
2.1.2 Gestasyonel hipertansiyon .....	3
2.1.3 Kronik hipertansiyona süperempoze preeklampsi.....	4
2.1.4 Preeklampsi ve Eklampsi.....	4
2.2.HELLP Sendromu .....	7
2.3 İnsidans ve Risk Faktörleri.....	8
2.3.1 İnsidans .....	8
2.3.2 Risk Faktörleri .....	9
2.4 Etiyoloji ve Patogenez.....	11
2.4.1 Anormal Trofoblast İnvazyonu.....	12
2.4.2 İmmünolojik Faktörler.....	14
2.4.3 Endotel Aktivasyonu Disfonksiyonu .....	16
2.5 Patofizyoloji ve Klinik Prezantasyon .....	20
2.5.1 Kardiyovasküler Sistem.....	21
2.5.2 Santral Sinir Sistemi ve Beyin .....	21
2.5.3 Böbrekler .....	21
2.5.4 Karaciğer.....	22
2.5.5 Endokrin.....	22
2.5.6 Uteroplasental Dolaşım.....	22

2.5.7 Koagülasyon sistemi .....	23
2.6 Preeklampsiyi Öngörme, Önleme ve Yönetim.....	23
2.6.1 Preeklampsiyi Öngörme .....	23
2.6.2 Preeklampsiyi Önleme.....	26
2.6.3 Gebeliğe Bağlı Hipertansif Hastalıkların Yönetimi .....	27
3)GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1 Olgu Seçimi.....	34
3.2 Örneklerin Toplanması.....	35
3.3 İstatistiksel Analiz .....	37
4)BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA .....	48
6.SONUÇLAR .....	59
7 . KAYNAKLAR .....	60
8.ÖZGEÇMİŞ .....	73

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Preeklampsii tanı kriterleri.....	5
Tablo 2. Erken ve geç preeklampsii tanı kriterleri.....	6
Tablo 3. Ağır preeklampsii kriterleri.....	7
Tablo 4. HELLP sendromu tanı kriterleri.....	8
Tablo 5. Preeklampsii patofizyolojisi.....	12
Tablo 6. Preeklampsii de rol alan olası genler.....	19
Tablo 7. Preeklampsinin maternal ve fetal komplikasyonları.....	20
Tablo 8. Preeklampitik hastalarda kullanılan antihipertansif ilaçlar.....	31
Tablo 9. Preeklampsii tedavisinde kullanılan antikonvulsif ilaçlar.....	32
Tablo 10. Gruplara Göre Yaş, Gravida, Parite, Abortus ve Yaşayan Çocuk Sayısı	39
Tablo 11. Erken-Geç Preeklampsii Gruplarında Doğum Şekli, Eklampsii, Ödem ve Prodromal Sendrom, TİT protein düzeyi.....	40
Tablo 12. Gruplara Göre Kan Basıncı ve Laboratuvar Değerleri.....	41
Tablo 13. Gruplara Göre sEng, REG3-a, HIF1-a Değerleri.....	42
Tablo 14. Gravida Sayısına Göre , sEng, REG3-a ve Hif 1-a Karşılaştırması...	44
Tablo 15. Gravida, Parite, Abortus - sEng, REG3-a ve Hif 1-a Korelasyonları...	45
Tablo 16. Laboratuvar Değerleriyle sEng, REG3-a ve Hif 1-a Korelasyonları...	45
Tablo 17. Katılımcılarda sEng, REG3-a ve Hif 1-a Korelasyonları.....	46

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Normal gebelerde trofoblast invazyonu.....	12
Şekil 2. Preeklampitik gebelerde trofoblastik invazyon.....	13
Şekil 3. Gruplardaki sEng Değerleri.....	43
Şekil 4. Gruplardaki REG3-a Değerleri.....	43
Şekil 5. Gruplardaki Hif-1a Değerleri.....	44
Şekil 6. sEng ve REG3-a arasındaki ilişki.....	46
Şekil 7. sEng ve Hif-1a arasındaki ilişki .....	48
Şekil 8. REG3-a ve Hif-1a arasındaki ilişki.....	48



## KISALTMALAR LİSTESİ

- ACOG : Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Derneği (American College of Obstetrics and Gynecologists)
- ALT : Alanin aminotransferaz
- AST : Aspartat aminotransferaz
- BUN : Kan üre azotu
- Ca : Kalsiyum
- Cre : Creatinin
- C/S : Sezaryen
- DMAH : Düşük molekül ağırlıklı heparin
- Diyastolik TA : Diyastolik tansiyon
- ELISA : Enzim aracılı immunosorbent assay
- GVHD : Graft Versus Host Hastalığı
- Hb : Hemoglobin
- HELLP : Hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük platelet ile birliktelik gösteren gestasyonel hipertansif sendrom
- Hif : Hipoksi ile tetiklenen faktör
- Hif-1a : Hipoksi ile tetiklenen faktör 1 alfa
- Hif-1b : Hipoksi ile tetiklenen faktör 1 beta
- IL : Interlökin
- IUGR : Intrauterin büyüme kısıtlılığı

IVF	: İnvitro fertilizasyon
K	: potasyum
mRNA	: Mitokondriyal RNA
NO	: Nitrik oksit
OD	: Optik dansite (ELISA)
PGI2	: prostasiklin
PIGF	: Plasental büyüme faktörü
Plt	: Platelet
REG3-a	: Rejenere adacık hücre türevi protein 3 alfa
sEng	: soluble Endoglin
Sistolik TA	: Sistolik tansiyon
TxA2	: Tromboksan A2
VEGF	: Vasküler endotelyal growth factor
WBC	: Beyaz küre

## ÖZET

### “HİPOKSİ İLE İNDÜKLENEN FAKTÖR 1 ALFA (HIF-1 ALFA) ’ NİN ERKEN VE GEÇ PREEKLAMPSİ TANISINDAKİ YERİ VE REJENERE ADACIK HÜCRE TÜREVİ PROTEİN 3 ALFA (REG3-A)’ NİN PREEKLAMPSİ ETYOLOJİSİNDEKİ ÖNEMİ “

**Amaç:** Çalışmamızda erken ve geç preeklampsi tanısı alan hastalar ile sağlıklı term gebelerin serum Hif-1a ve REG3-a değerlerinin karşılaştırılması ve preeklampsi ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

**Yöntem:** Prospektif vaka kontrollü bu çalışmada 34 haftanın altında ve üstünde tanı alan gebeler ve sağlıklı gönüllü term gebeler çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, preeklampsi klinik bulguları, tansiyon değerleri, serum üre, kreatinin, ALT, AST, tam kan sayımı ve idrar protein değerleri değerlendirildi. Gruplar arasında serum sEng, Hif-1a ve REG3-a düzeyleri incelendi.

**Bulgular:** 29 geç preeklampsi, 30 erken preeklampsi, 29 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 88 kişi çalışmaya dahil edildi. Gruplar arasında yaş, gravida, parite arasında anlamlı fark bulunmadı. Kontrol grubunda REG3-a değeri  $219,42 \pm 95,83$ , erken preeklampsi grubunda  $341,56 \pm 138,24$ , geç preeklampsi grubunda  $450,73 \pm 135,41$  olup gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,001$ ). Kontrol grubunda Hif-1a değeri  $31,72 \pm 8,05$ , erken preeklampsi grubunda  $62,61 \pm 23,71$ , geç preeklampsi grubunda  $86,95 \pm 29,57$  olup gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,001$ ). Hif-1a ve REG3-a düzeyi erken preeklampsiye oranla geç preeklampside daha yüksek bulundu. Abortus sayısı ile sEng, REG3-a ve Hif-1a değerleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon izlendi ( $p < 0,001$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızdaki bulgular günümüzde etiyopatogenezi halen net olarak bilinmeyen erken ve geç preeklampside anjiogenetik ve immune sistemle ilişkili sebeplerin aydınlatılmasına destek sağlayabilir. Özellikle prognozu daha iyi olan ve daha sık görülen geç preeklampside REG3-a ve Hif-1a değerlerinin yüksek olması

erken ve geç preeklampsinin oluşum mekanizmalarındaki farklılıkların anlaşılmasında önemli rol oynayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Erken ve geç preeklampsi; REG3-a; Hif-1a; sEng

## ABSTRACT

### “HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR 1ALPHA (HIF-1ALPHA) ‘S SPOT IN EARLY AND LATE STAGES OF PREECLAMPSIA DIAGNOSIS AND THE SIGNIFICANCE OF REGENERATING ISLET-DERIVED PROTEIN 3-ALPHA (REG3-A)’S IN PREECLAMPSIA ETIOLOGY“

**Aim:** The aim of this study was to compare serum Hif-1a and REG3-a levels of healthy pregnant women with the woman early and late preeclampsia and to determine the relationship with preeclampsia.

**Materials and methods:** In this prospective case controlled study, pregnant women with diagnose under and over 34 weeks of gestation and healthy volunteer term ones were included. Their demographics, clinical findings, blood pressure levels, serum urea, creatinine, ALT, AST levels, complete blood cell count and urine protein levels were evaluated. Serum sEng, Hif-1a and REG3-a levels were analyzed.

**Results:** A total of 88 people were included in this study which are 29 late preeclampsia, 30 early preeclampsia and 29 healthy pregnant women. In these groups there are no significant difference based on age, gravida, parite. REG3-a value in the control group was  $219.42 \pm 95.83$ , in the early preeclampsia group  $341.56 \pm 138.24$  and in the late preeclampsia group  $450.73 \pm 135.41$  and the differences among the groups were statistically significant ( $p < 0.001$ ). Hif-1a and REG3-a levels were higher in late preeclampsia compared to early preeclampsia. There was a moderate positive correlation between abortus number and sEng, REG3-a and Hif-1a values ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** The findings of our study may provide support for the angiogenetic and immune system related causes in early and late preeclampsia. Higher

values of REG3-a and Hif-1a may play an important role in understanding the differences in the mechanisms of early and late preeclampsia, especially in patients with better prognosis and more frequent late preeclampsia.

**Key words:** Early and late preeclampsia; REG3-a ; Hif-1a; sEng



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi tüm dünyada maternal morbidite ve mortalitenin özellikle gelişmekte olan ülkelerde başlıca sorunlardan biridir ve bütün gebelikleri ortalama %2-8 olarak etkiler. Tipik olarak 20.gebelik haftasından sonra ortaya çıkar ve yüksek tansiyon ile karakterizedir. Proteinüri ile birlikte bulunabilir. Yüksek tansiyonun eşlik ettiği trombositopeni, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, pulmoner ödem, görsel ve serebral semptomlar proteinüri olmadan da preeklampsi kabul edilir (1). 34.gebelik haftası üzerinde tanı alan preeklampsi geç preeklampsidir ve erken preeklampsiden daha sık görülür. Perinatal ve maternal ölüm oranı normal gebeliklerle kıyaslandığında, geç başlangıçlı preeklampside üç kat erken başlangıçlı preeklampside on kat daha yüksektir (2).

Dünyada her yıl 60.000'in üzerinde anne ölümüne neden olan bu önemli obstetrik hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ancak en çok suçlanan etiyoloji yetersiz plasentasyondur(3). Plasental hipoksi ve iskemi yaygın olarak düşünülmekte ve anahtar faktörler olarak kabul edilmektedir. Plasental iskeminin başlıca nedeni azalmış trofoblast invazyonu ile uterus ve spiral arterlerin yetersiz remodelingi olduğu düşünülmektedir. Preeklampsiyi başlatan olaylar için en çok kabul edilen teoride azalmış bu plasental perfüzyonun neden olduğu endotelial disfonksiyon olarak kabul edilmektedir (4).

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda endotelial hücre disfonksiyonu, maternal dolaşımdaki anjiogenik ve anti-anjiogenik faktörlerdeki değişkenliği vurgulamaktadır. Maternal semptomların özellikle anti-angiogenik faktörlerin aşırı ekspresyonu ve angiogenik faktörlerin azalmış eksprese olduğu durumlarda belirginleştiği saptanmıştır. Preeklampside maternal kliniği etkileyen başlıca gösterilmiş anti-anjiogenik faktörlerden biri çözünür endoglin (sEng) olarak rapor edilmiştir (5) Çok sayıda çalışmada bu anjiogenik faktörün hastalığın ciddiyetini ve başlama zamanını etkilediği ortaya konulmuştur (6-8).

Hipoksi-indüklenebilir faktör (Hif) proteinleri VEGF regüle ederler ve hipoksiye cevap olarak ortaya çıkabilirler. Hif'in erken plasentasyonda rolü

olabileceği yüksek seviyelerde nitrik okside (NO) neden olarak vazopresör ajanlara yanıt olarak utero-plasental kan akışını arttırabileceği düşünülmektedir (9). Bununla birlikte, endotelyal hücrelerde veya primer kardiyak ve vasküler hücrelerde Hif-1a'nın aşırı ekspresyonu, PlGF'nin ekspresyonunu olumlu yönde etkiler. Bu sonuçlar Hif'lerin, PlGF ekspresyonunun kontrol mekanizmasında bir role sahip olabileceğini göstermiş ve preeklampsi patofizyolojisinde yeri olabileceği çalışmamızın ilk hipotezi olarak düşündürmüştür.

Preeklampsi patofizyolojisinde suçlanan diğer bir mekanizma otoimmune cevaptır. Bazı yazarlar tarafından preeklampsinin allograft trasplantasyon ve graft versus host hastalığında görülen multi organ etkileşimine benzerlik gösterdiği ileri sürülmüştür (10) .Organ rejeksiyonunda değerlendirilen REG3-a düzeylerinin preeklampside de değişiklik gösterebileceği çalışmamızın diğer bir hipotezidir.

Bu çalışmada erken ve geç preeklampsi tanısı alan hastalar ile sağlıklı term gebelerin serum Hif-1a ve REG3-a değerlerinin sEng ile beraber karşılaştırılması ve preeklampsi ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Sınıflama ve Tanı Kriterleri

Gebelikte görülen yüksek tansiyon, anne ve bebek için oluşan mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biridir. Tüm gebeliklerin yaklaşık %2-8 inde görülür (1) ve her yıl yaklaşık 60.000 annenin ölümünden sorumludur (3).

Klasifikasyonda National Institutes of Health (NIH) Gebelikte Hipertansiyon Çalışma Grubu'nun sınıflandırması tüm dünyada halen kullanılmaktadır (11, 12) . Gebelikteki hipertansif hastalıkların sınıflandırılması aşağıdaki gibidir:

- Kronik hipertansiyon
- Gestasyonel hipertansiyon
- Kronik hipertansiyona süperimpoze preeklampsi
- Preeklampsi - eklampsi

#### 2.1.1 Kronik Hipertansiyon

Gebeliğin 20.haftasından önce bakılan sistolik arteriyel kan basıncının ölçümlerde 140 mmHg ve daha yüksek veya diastolik kan basıncının ölçümlerinin 90 mmHg ve fazla olmasıdır. İlk defa gebelikte saptanan hipertansiyonun postpartum 12 haftadan daha uzun süre devam etmesi de kronik hipertansiyon olarak değerlendirilir (12) (11) .

#### 2.1.2 Gestasyonel Hipertansiyon

Gebeliğin ilk dönemlerinde tansiyon yüksekliği olmayan bir kişinin gebeliğinde 20. haftadan sonra ölçülen kan basıncının 140/90 mmHg üzeri olması,



proteinüri ve preeklampsinin diğer semptomlarının izlenmemesi durumunda gestasyonel hipertansiyon tanısı konulur. Bir gebeliğin gestasyonel hipertansiyonu olduğunu söyleyebilmek için preeklampsi gelişmemiş olması ve post partum 12. haftada tansiyonun normale dönmüş olması gerekmektedir (12) (11) .

Gestasyonel hipertansiyonun başladığı gebelik haftası 34. Haftadan önce ise preeklampsiye progresyon riski daha yüksektir (2).

### **2.1.3 Kronik Hipertansiyona Süperempoze Preeklampsi**

Kronik hipertansiyon sahibi gebede, gebeliğin 20. Haftasından daha sonra ek olarak proteinüri ve/veya çoklu organ disfonksiyonu gelişmesi ile süperempoze preeklampsi tanısı konulur. Süperempoze preeklampsi genellikle gebeliğin daha erken döneminde gelişir ve daha ağır olma eğilimindedir. Maternal ve fetal açıdan yalnızca hipertansiyon ya da preeklampsiye kıyasla ,daha agresif bir prognoza sahip olma eğilimindedir (12)

### **2.1.4 Preeklampsi ve Eklampsi**

Preeklampsi tanısı; daha önceden normotansif olan bir gebenin, 20. haftadan sonra arter kanındaki basınç değerinin 140/90 mmHg ve daha yüksek olduğu, buna proteinüri ve/veya çoklu organ disfonksiyonunun eşlik ettiği gebelere konulur (Tablo 1).

Çoklu organ disfonksiyonunun bulguları, trombositopeni, böbrek fonksiyon bozukluğu, hepatosellüler nekroz, karaciğer fonksiyon bozukluğu, merkezi sinir sistemi bozuklukları veya akciğer ödemidir.

Trombositopeni kriteri, trombosit sayısının  $<100.000/ \text{mm}^3$  nin altında olmasıdır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu serum transaminaz düzeylerinde (AST:aspartat aminotransferaz, ALT:alanin aminotransferaz) en az iki kat artış olması

ile kendini gösterir. Daha önce böbrek hastalığı olmayanlarda serum kreatinin >1,1 mg/dl olması veya önceki değerin iki kat artışı böbrek fonksiyon bozukluğunu olarak yorumlanır.

Vücuttaki üriner protein atılımının miktarının 24 saatte 300 mg dan daha fazla olması veya idrarda protein: kreatinin oranının 0,3 den büyük ya da rastgele alınmış bir idrar tahlilinde persistan 30mg/dl (+1 dipstick) protein olması proteinüri olarak tanımlanır (13).

“ American College of Obstetricians and Gynecologist ” 2013 yılında, preeklampsi tanısı için proteinürinin artık zorunlu kriter olmadığını belirtmiştir (14).

**Tablo 1-** Preeklampsi tanı kriterleri .

Daha önce tansiyonları normal seyreden hastada gebeliğinin 20. haftasından sonra arteriyel kan basıncı değerinin en az 2 defa 4 saat ara ile 140/90 mmHg ‘den fazla ölçülmesi
Sistolik arter kan basıncı $\geq 160$ mmHg veya diastolik arter kan basıncı $\geq 110$ mmHg ise iki, üç dakika arayla tekrar ölçülmesi gereklidir.
Proteinüri kriteri ise; 24 saatlik idrar tahlilinde $\geq 300$ mg olması ve protein(mg/dL)/kreatinin (mg/dL) oranı $\geq 0.3$ olması veya Dipstick ile proteinüri 1+ olması ile belirlenir.
<b>Preeklampsi tanısı için,20. gebelik haftasından sonra hipertansiyonu gelişen proteinürisi olmayan hastalarda, aşağıdakilerden herhangi birisinin olması gereklidir.</b>
Serum kreatinin >1,1 mg/dL veya normal iki katından fazla olması
Trombositopeni (<100000mm <sup>3</sup> )
Karaciğer enzimlerinin en az normal değerin iki katından fazla olması
Pulmoner ödemin gelişmesi
Serebral /görsel bozukluklar oluşması

Eklampsi tanısı; preeklampsiye ek olarak tonik-klonik tarzda nöbetlerin olması ile, başka bir organik nedenle ilişkisiz gebeliğin 20. haftasından daha sonra ortaya çıkan ya da postpartum 48 saate kadar ve bazen doğum sonrası daha uzun süre geçtikten sonra gelişebilen bu tabloda konulur. Nöbetler ile eklampsi gelişimi en çok nulliplarlarda ve postpartum 48 saat sonra görülür, istisnai durumlarda bu süre 10. güne kadar uzayabilir. Eklampsi geçiren bir kadının mortalite oranı yaklaşık %14'dür ve günümüzde gelişen tanı ve tedavi yöntemleri ile azalmaya başlamıştır (15). Eklampsideki konvulziyonlar grand mal tipinde olup, serebral korteks kökenlidir.

Preeklampsi belirtileri gebeliğin haftasına göre kıyaslandığında, 34 hafta ve aşağısı erken preeklampsi, 34 hafta yukarısı geç preeklampsi olarak değerlendirilir. Bozulmuş plasentasyon belirtilerini ne kadar erken verirse, gelişen preeklampsinin maternal ve fetal komplikasyonları o kadar yüksek olur (2).

Erken gebelik haftalarında ortaya çıkan preeklampsi plasenta oluşum sorunu sonucunda ortaya çıkarken, geç haftalarda görülen preeklampsi tablosunda ise plasenta normal oluşmasına rağmen annenin gebeliğe verdiği normalden farklı reaksiyon sonucu ortaya çıkmaktadır (16) (Tablo 2).

**Tablo 2** - Erken ve geç preeklampsi tanı kriterleri

Klinik semptomlar	Geç preeklampsi (>34 hafta)	Erken preeklampsi(< 34 hafta)
Sıklık	%80	%20
IUGR	İhmal edilebilir	Yüksek
Öykü	Önceki gebeliklerdeki öykü +	Ailede preeklampsi varlığı +
Plasenta morfolojisi	Normal	Anormal
Etyoloji	Maternal	Plasental
Olumsuz sonuçlar	İhmal edilebilir	Yüksek
Risk oluşturan faktörler	Diyabet Çoğul gebelik Vücut kitle indeksi Anne yaşı	Aile öyküsü varlığı

2013 yılında “ American College of Obstetricians and Gynecologists ” ağır preeklampsi kriterlerinden fetal büyüme kısıtlılığını ve masif proteinüriyi ( 5 gr/ 24 saat ) kaldırmıştır (14). Ağır preeklampsi kriterleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir( Tablo 3).

**Tablo 3-** Ağır preeklampsi tanı kriterleri .

Arteriyel kan basıncı değerinin en az 2 defa 4 saat ara ile 160/110 mmHg üzerinde ölçülmüş olması
Yeni oluşan serebral durumlar veya görmede bozukluk gelişmesi
Pulmoner ödemin veya siyanozun varlığı
Karaciğer enzimlerinde yükseklik, tedaviye cevap vermeyen epigastrik ya da sağ üst kadran ağrısı
Progresif renal yetmezlik (serum kreatinin konsantrasyonu >1.1 mg/dL yada herhangi bir böbrek hastalığı olmadan serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması )
Trombositopeni ya da hemoliz gelişmesi

## **2.2.HELLP Sendromu**

Sınıflandırma başlığında ağır preeklampsinin uç noktası olarak yer alır. Hemoliz(H), karaciğer enzimlerinin yükselmiş düzeyleri(EL) ve trombosit sayısında görülen düşüklük(LP) ile bütünleşen ağır bir klinik sendromdur. Yapılan çalışmalarda, HELLP sendromu gelişen kadınların yaklaşık % 20' sinde ağır preeklampsi veya eklampsi tespit edilmiştir (15). Gebeliklerin %20–25'inde hipertansiyon olmadan da görülebilir ve mortalite ve morbiditesi çok yüksek olan bir sendromdur. Trombositopeni (100.000/mm<sup>3</sup>'den düşük olma ) en önemli bulgularından biridir. Eklampsinin ciddi komplikasyonları; plasenta dekolmanı (%7), pulmoner ödem gelişmesi (%6), akut renal yetmezlik(%2) ve karaciğerin subkapsüler hematomu (%1) oluşmasıdır (17).

**Tablo 4 - HELLP sendromunun tanı kriterleri (15)**

<b>HEMOLİZ</b>	<b>ARTMIŞ KARACİĞER ENZİMLERİ</b>	<b>TROMBOSİTOPENİ</b>
Anormal periferik kan yayması	AST 'nin 72 IU/L veya daha fazla yükselişi	Trombosit sayısının <100.000/mm <sup>3</sup>
Bilirubinin artışı >1.2 mg/dl	LDH >600 IU/L 'ün üzerinde olması	
Laktat dehidrogenazın artışı (LDH) >600 IU/L		

## **2.3 İnsidans ve Risk Faktörleri**

### **2.3.1 İnsidans**

Gebeliğin hipertansif bozuklukları tüm gebeliklerin %12-22'sinde komplikasyon oluşturmaktadır (2). Preeklampsi gelişimi gebelikte en sık görülen medikal komplikasyondur.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2002-2010 arasında yaptığı çalışmada preeklampsi insidansı %2.3 olarak bulunmuştur. Ancak preeklampsi riskinin yüksek olduğu tahmin edilen ve verilerin yeniden değerlendirilmesi ile asıl insidansın %4.6 olduğu düşünülmektedir (18). Aynı çalışmada ,Türkiye'de preeklampsi insidansı %15,6 olarak bildirilmiştir.

Preeklampsi sıklıkla genç ve nullipar gebeleri etkiler. Yaşlı gebelerde kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi gelişme riski daha yüksektir. İnsidansı ırk, etnik köken, çevresel, sosyoekonomik ve hatta mevsimsel etkilere göre değişmekle birlikte nullipar popülasyonda %3-10 arasında bulunmuştur(15). Multiparlarda preeklampsi insidansı değişkendir fakat nulliparlardan daha azdır.

## 2.3.2 Risk Faktörleri

### 2.3.2.1 Kronik Risk Faktörleri

#### ○ Partnerle ilişkilendirilemeyen

- Daha önceki gebeliklerinde eklampsi ya da preeklampsi anamnezi alınması
- Yaşın >35 olması
- Gebelikler arası zaman
- Ailede benzer öykü olması
- Düşük sosyoekonomik düzey
- Anemi, beslenme eksikliği

#### ○ Partnerle ilişkilendirilen

- Nullipar ya da primipar olmak
- Fiziksel maturasyon sağlanmadan erken yaşta gebelik
- Sperm maruziyeti süresinin kısıtlı olması
- Donor inseminasyonu ya da oosit donasyonu ile gebelik
- Başka bir kadında preeklampsi gelişimine neden olan erkek partner

#### ○ Özgeçmiş

- Öyküsünde renal hastalık ya da kronik hipertansiyon varlığı
- VKI >30 insülin direnci, sedanter yaşam tarzı
- Annenin kendisinin düşük doğum ağırlığına sahip olması
- Gebeliğe bağlı diyabet, tip 1 diyabet
- Protein S eksikliği ve Faktör 5 mutasyonu
- Önceki gebelikte IUGR, ablasyo plasenta ,fetal kayıp öyküsü
- Afro-amerikan ya da İspanyol kökenli olmak
- Boyun 164 cm den daha kısa olması
- Tekrarlayan gebelik kayıpları
- Antifosfolipit antikorları varlığı
- Orak hücreli anemi veya taşıyıcılık olması

- Hiperhomosisteinemi varlığı

- **Eksojen faktörler**

- İntrauterin DES'e maruziyeti
- Stres, huzursuzluk, iş nedeniyle oluşan psikososyal gerginlik
- Sigara, preeklampsi riskini azaltan fakat patofizyolojisi henüz aydınlatılmamış bir faktördür.

### **2.3.2.2 Gebeliğe Bağlı Oluşan Risk Faktörleri**

- Çoğul gebelikler
- Molar gebelikler
- Yapısal konjenital anomaliler
- Hidrops fetalis gelişmesi
- Kromozomal anomalilerin varlığı ( trizomi 13 gibi )

Preeklampsi risk artışında başlıca rol oynayan parametreler; nulliparite, artmış vücut kitle indeksi, önceki gebelikte preeklampsi / eklampsi geçirme öyküsü olması, gestasyonel diyabet, önceki gebeliklerde kötü obstetrik öykü, trombofili gibi kalıtsal hastalıklardır (19, 20).

Preeklampsi ile ilişkileri tam olarak kanıtlanamamış ama preeklampsiye neden olabilecek diğer risk faktörleri de şöyle sıralanabilir: hipertiroidizm, kromozomal anomamlierden triploidi, fetusun erkek olması, sakrokoksigeal teratom, kontrasepsiyon olarak bariyer yöntemler, yardımcı üreme teknikleri ile gebelik, idrar yollarında kronik enfeksiyon, hiperemezis gravidarum, migren ve epilepsi (21). Plasenta previanın da gebeliğe bağlı hipertansif bozukluk riskini azalttığına işaret edilmiştir (22) .

## 2.4 Etiyoloji ve Patogenez

Preeklampsi etyopatogenezi günümüzde hala net olarak aydınlatılamamıştır. En çok suçlanan ise anormal plasentasyondur. Gebeliğin erken dönemlerinde plasental vaskülarite oluşumunda meydana gelen bozukluklar muhtemelen plasental hipoperfüzyon/hipoksi nedeni ile antianjiogenik faktörlerin açığa çıkmasını sağlayarak hipertansiyon ve diğer son organ disfonksiyonu bulgularına neden olur. Bununla birlikte, anormal plasental gelişimin tetikleyicisi ve takip eden olaylar kaskatı net bir şekilde bilinmemektedir (4).

Preeklampsinin kesin tedavisinin gebeliğin sonlandırılması olması, trofoblastik dokunun varlığıyla agreve olan bir hastalık olduğunu açıklamada yardımcı olabilir. Yine bunu destekleyecek başka bir örnek ise, koryonik villusların normal gebeliklerden daha fazla olduğu ve trofoblast yükünün artmış olduğu molar gebelik ve çoğul gebelik gibi durumlarda preeklampsi riskinin artması olacaktır(23). Myometriumun arterlerindeki trofoblast invazyonundaki hatalara bağlı olarak, bu şekilde oluşan gebeliklerde plasental akımın azalması ve buna bağlı olarak preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği (IUGG) geliştiği gözlenmektedir (23).

34 haftadan önce preeklampsi tanısı konulursa erken başlangıçlı; 34 hafta ve üstünde preeklampsi tanısı konulur ise geç başlangıçlı preeklampsi denilir. Geç başlangıçlı preeklampsi daha sık izlenmektedir ve tüm preeklampsilerin tahminen %66'sını oluşturmaktadır (2). Erken başlangıçlı preeklampside plasental patoloji daha belirgindir ve intrauterin gelişme geriliği daha sık görülür. Plasentada oksidatif stresin spiral arterde meydana getirdiği hasar, ateros ve buna sekonder tromboz gelişmesine neden olarak infarktlar yaygın olarak izlenmektedir (3) . Erken başlangıçlı preeklampsinin ciddi maternal mortalite ve morbiditesi ve fetal kayıp riski daha yüksektir. Geç başlangıçlı preeklampside ise plasental tutulum daha az olduğundan kliniği daha az agresif seyreder. Geç başlangıçlı preeklampsi için gebeliğe aşırı derecede verilen maternal reaksiyondur denilebilir (3). Plasental tutulum derecelerinin farklı olması nedeniyle, yüzeysel sinsityotrofoblastlar hasarlarında, maternal serum preeklampsi belirteçlerinden sFlt-1 ve PIGF gibi faktörlerin düzeylerinde, iki preeklampsi türü arasında fark izlenmektedir.



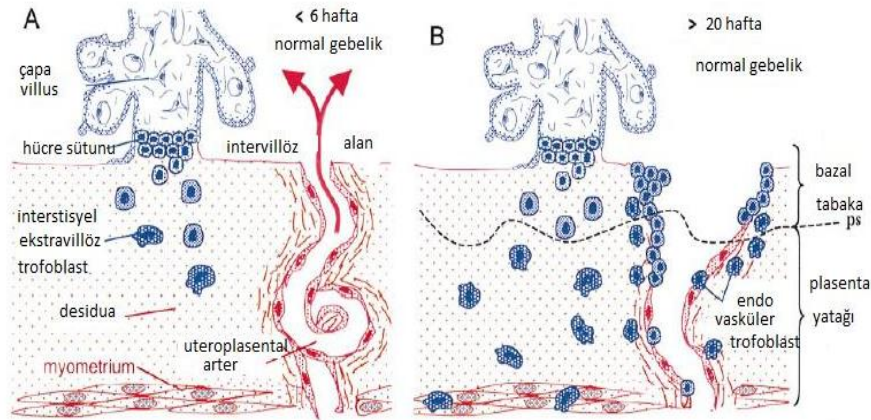
Patofizyolojide rol alan etkenler ana başlıklarıyla aşağıdaki tabloda verilmiştir ( Tablo 5 ).

**Tablo 5** - Preeklampsi patofiyolojisi

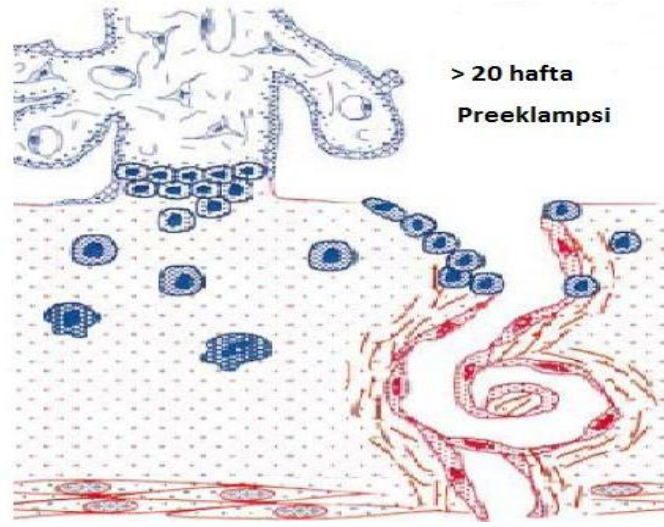
Anormal plasental gelişim
İmmünolojik faktörler
Sistemik endotelyal disfonksiyon
Genetik faktörler
Çevresel faktörler
İnflamasyon/ enfeksiyon

### 2.4.1 Anormal Trofoblast İnvazyonu

Uterus kan akımının kaynağı uterin arterlerdir. Gebelikte, fetus ve plasentanın artan oksijen ve besin ihtiyacının karşılanması için uterin kan akımı 10 kat artar. Spiral arterlerin fizyolojik olarak uteroplental arterlere dönüşümü gereklidir. Trofoblastlar spiral arterlerin desidual ve myometrial segmentlerini invaze ederek, spiral arter çapını 15-20 mikrondan 300-500 çıkarmakta ve intervillöz mesafedeki akım direncini azaltmaktadır. Böylece intervillöz mesafe yüksek akımlı hale gelmekte ve fetomaternal besin ve oksijen alışverişi artmaktadır (24). Preeklampsi olgularında ise spiral arterlerin ortalama çapı, fizyolojik değişiklikler ile sağlanan çapın yarısından daha küçüktür (25) (Şekil 1). Preeklampside spiral arter duvarında yetersiz trofoblastik invazyon, damar çevresinde interstisyel dokuda çok hücreli damara invaze olamamış trofoblastlarda artış, kalın duvarlı spiral arterler ve lümen içinde de tromboz ve aterom plakları gözlenir (26) (Şekil 2) .



**Şekil 1** - A ve B normal gebelerde trofoblast invazyonu (23)



Şekil 2 - Preeklamptik gebede trofoblast invazyonu (23) .

Sağlıklı bir gebelik için yeterli trofoblastik invazyon olması şarttır. Yapılan çalışmalarda trofoblastların yetersiz invazyonun nedeni henüz net olarak bilinmemektedir. Yetersiz invazyonun nedeni, interstisyel trofoblastların invaziv özellik edinmeyip normalden daha erken mature olması olabilir (27). Trofoblastların invaziv özellikler edinmesi, adezyon moleküllerinin üretiminin arttıran integrinler VE-cadherin, matriks metalloproteinazlar ile ilişkilidir (27) . TGF- $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi trofoblast invazyonunu engellen sitokinler, trofoblastların invaziv özelliklerini kazanamamasında etkili olabilir (28).

Preeklampsi geliştirecek hastaların trofoblastlarında iki antianjiyogenik faktör çözümlenir Fms-benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1) ve endoglin daha fazla sentezlenmektedir. sFlt-1, serbest vasküler endotel faktör (VEGF) ve plasental büyüme faktörünü (PlGF) bağlayarak endotel disfonksiyona neden olur. Endoglin ise TGF- $\beta$  izoformlarının endotel reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek endotelden salınan nitrik okside bağlı vazodilatasyonunun azalmasına neden olur (29).

Trofoblastik invazyonun yetersiz oluşuna bağlı olarak spiral arterler yeteri kadar dilate olamazsa bu durum maternal kanın intervillöz boşluğa daha yüksek hız ve basınçla girmesine sebep olur. Preeklampsi olgularına yapılan Doppler ultrasonografide yüksek basınç ölçülmüştür. Placenta dokusu histopatolojik olarak

incelendiğinde intervillöz aralıktaki kanın göllenerek fibrin birikimi ve trombuslar oluşturduğu izlenmiştir (30).

Erken preeklampitik değişikliklerin endotel hasarı, plazma içeriğinin damar duvarına eksudasyonu, myointimal hücrelerin proliferasyonu ve medial nekrozdan oluştuğu bildirilmiştir. Önce myointimal hücrelerde ve daha sonra makrofajlarda lipid birikir (aterozis) (31). Spiral arteriollerde daralma, aterosiz ve infarkt gibi vasküler lezyonların erken preeklampitik gebelerin plasentasında daha sık rastlandığı bildirilmiştir.

Normal gebeliklerde fizyolojik olarak intervillöz boşluktaki maternal kan akımı normalden değişik izlenir, dalgalı paterndedir. Preeklampsi gelişen durumlarda ise spiral arterlerin dilate olamaması nedeniyle bu dalgalı kan akımı normalden çok daha fazladır. Intervillöz boşluktaki şiddetli dalgalı akımının sonucu olarak iskemi-reperfüzyon tipinde doku harabiyeti meydana gelir (32) .

Sonuç olarak, spiral arter yapılanmasındaki sorunlar nedeni ile intervillöz mesafede ortaya çıkan hipoksi ve iskemi-reperfüzyon tipi hasar, plasentada oksidatif stres ve serbest radikallerin ortaya çıkmasına, sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımında bozukluğa ve lökosit ve makrofaj aktivasyonuna yol açarak preeklampsi gelişmesine neden olabilir (26, 32).

#### **2.4.2 İmmünolojik Faktörler**

Preeklampsi patogenezinde etken konulardan biri de immunolojik faktörlerdir. Fizyolojik olarak gebeliğin oluşması ile beraber immun sistem aktive olur ve plasentadaki antijenik bölgeleri bloke eden antikorların oluşumunda bir sorun olduğunda, gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların oluşma riski artar. İlk gebelikte de oluşabilirken bir önceki gebeliğinde elektif bir immunizasyon gerçekleştirilmedi yetersiz kaldığı durumlarda da ortaya çıkabilir veya çoğul gebeliklerde olduğu gibi plasenta tarafından sunulan, antijenik alanların antikor miktarından çok fazla olduğu durumlarda kendini gösterebilir (33).

Plasentada eksprese edilen insan lökosit antijeni G'nin (HLA-G), maternal immün sistemin fetüsün yabancı antijenik yapısına karşı geliştireceği yanıtı modüle ettiği düşünülmektedir; çünkü preeklampitik gebeliklerin plasentalarında eksprese edilen HLA-G miktarı az veya HLA tipi farklıdır. Bir diğer fark, T-hücre bağışıklık sisteminde, normal gebelikte artan Thelper-2/Thelper-1 oranının preeklampitik gebede azalmasıdır. İmmunolojik tolerans bozukluğu görüşünü destekleyen bulgular, nullipar hastaların ilk gebeliklerinde preeklampsi geçirip sonraki gebeliklerinin normal seyirli seyredebilmesi, heterolog transfüzyon geçiren gebelerde ve uzun süreli sperm mukoza teması sonrası oluşan gebeliklerde preeklampsi riskinin az olması ve preeklampitik plasentanın patolojik incelemelerinde allograft doku reddi bulgularının izlenmesidir (13, 15, 34).

Bazı yazarlar tarafından preeklampsinin allograft trasplantasyon ve graft versus host hastalığında görülen multi organ etkileşimine benzerlik gösterdiği ileri sürülmüştür (10). Organ rejeksiyonunda değerlendirilen REG3-a serum düzeylerinin preeklampside değişiklik gösterebileceği düşünülebilir.

REG3-a, barsak bezlerinde izlenen paneth hücrelerinden eksprese edilen bir antimikrobial proteindir. Yapılan çalışmalarda REG3-a'nın gastrointestinal kanalda GVHD nin hedefi olan instestinal kök hücreler içi koruyucu etkiye sahip olabileceği gösterilmiştir(35). Sensitivite ve spesifitesi yüksek olan bu markerin GVH hastalığının tedavi ve prognozunda önemi göstermiştir.

İmmünite kökeninin yarısı paternal kaynaklı olan fetusun gebelik boyunca maternal dokudan reddedilmemesine dair birçok çalışma yapılmış ve nedeni henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Maternal immün sistemin fetüsü 9 ay boyunca reddetmemesi için maternal immün sistemde değişiklikler olması kaçınılmazdır (10).

Preeklampsi-eklampsi etyolojisinde otoimmün fenomenlerin rol alıp multiorgan tutulumuna neden olması, etyolojide anne bağışıklık sistemi tarafından fetal greftin subklinik olarak reddedilmesinin neden olabileceği düşünülmektedir. Preeklampsi-eklampsi allograft reddi ve graft -versus-host hastalığı (GVHD) durumlarında gözlenen otoimmün tepkileri taklit eder ve birçok klinik ve laboratuvar özelliklerini paylaşılır. Preeklampsi- eklampsinin otoimmün anormalliklerle

karakterize bir klinik durum olarak tanınması risk altındaki gebelerin teşhisinde daha spesifik olunması ve daha erken tanı konulması açısından faydalı olabilir(36). Bu nedenle bizim çalışmamızda ,gebelerde GVHD hastalığında yükselmesi beklenen REG3-a'nın biyomarker olarak değerlendirilmesi planlandı.

### **2.4.3 Endotel Aktivasyonu Disfonksiyonu**

Preeklampsi etyopatogenezinde bozulmuş prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) -tromboksan (TXA<sub>2</sub>) dengesi, NO mekanizması, serbest oksijen radikalleri, homosistein ve trombofilinin olası aktivatör etkisi ile kalsiyum metabolizmasında dengesizlikler sonucu gelişen vasküler endotelial disfonksiyon suçlanmaktadır (15).

Endotel kaynaklı potent bir vazodilatatör ve platelet agregasyonu inhibitörü PGI<sub>2</sub>'nin endotelial disfonksiyon sonucu salınımı azalır. Platelet kaynaklı güçlü bir vazokonstriktör ve platelet agregasyon stimülatörü olan TXA<sub>2</sub>'nin subendotelial kollajenin açığa çıkması ile salınımı artar. TXA<sub>2</sub> lehine bozulan PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> dengesi de vazokonstriksiyona ve hipertansiyona neden olur (37).

Bu artmış intravasküler basınç endotel hasarı ile birleşince sıvının intravasküler alandan ekstravasküler alana geçişine neden olur ve beyin retina, akciğer, karaciğer ve subkütanöz dokularda ödemle sonuçlanan klinik bulgu verir. Hipertansiyon ve glomerüler endotelial hasarı sonucu proteinüri görülmesi bu yüzdendir. Hemotokrit yükselmesi ve endotelial bölgede aşırı platelet kaybı ile trombositopeni oluşur. Koagülasyon kaskadı aktivasyonu ile dissemine intravasküler koagülopati (DIC) gelişir. Ayrıca serebral ödem, hiperrefleksi, klonus, konvülsiyon ya da hemorajiye sebep olabilir. Hepatik ödem ve hepatik iskemi ise serum transaminazlarının yükselmesini ve glison kapsülünün gerilip sağ üst kadran ağrısına neden olmasını açıklayabilir (38).

Gebelikle birlikte plasental kan akımının artması için vazodilatasyona ek olarak anjiogenez de gereklidir. Gelişmekte olan plaseenta tarafından çeşitli proanjiogenik (VEGF, PlGF) ve antianjiogenik faktörler (sFlt-1) üretilir. Endotel disfonksiyonu sonucu ile antianjiogenik faktörlerin üretimi artmakta ve denge bozulmaktadır (39).

Soluble fms like tirozin kinaz 1, vasküler endotelial growth faktör reseptör -1 (VEGFR 1 ya da sFlt-1) olarak bilinir ,endojen bir protein olup plasenta tarafından üretilmektedir ve dolaşımdaki vasküler endotelial büyüme faktörü ( VEGF) nin antagonistidir. VEGF anjiogenezi başlatan endotele özgü bir mitojendir. Plasental büyüme faktörü ( PIGF) VEGF ailesinin bir başka üyesidir ve VEGFR-1 reseptörüne bağlanır . sFlt-1 dolaşımdaki VEGF ve PIGF ‘nin proanjiogenik aktivitesini onlara bağlanıp, endojen reseptörlerle etkileşimlerini önleyerek antagonize eder (34) .

Soluble endoglin (sEng= CD 105);Vasküler endotel hücre membranında ve sinsityotrofoblastlarda yüksek oranda eksprese edilen TGF- $\beta$  ailesinden bir nükleer reseptördür ve preeklampside önemli bir rolü vardır (40). Endoglin ayrıca, kondrositlerde, monositlerde, eritroid prekürsörlerde ve hematopoietik kök hücrelerde de bulunmuştur (41) ve bu hematopoez, anjiogenez ve kardiyovasküler gelişimde bir rolü olduğunu göstermektedir.

Endoglin genindeki mutasyonlar insanda, müköz membranlar ve gastrointestinal traktın kanama telenjektazileri ile beyin, akciğerler ve karaciğer gibi organ sistemlerinde arteriovenöz malformasyonlarla ilerleyen otozomal dominant bir bozukluk olan herediter hemorajik telenjektazi tip 1’den (HHT1) sorumludur (42). Ayrıca birkaç çalışma, bazı kanser tiplerinde anjiogenezle ilişkili artmış endotelial endoglin ekspresyonunun olduğunu göstermiştir (43).

sEng, preeklamptik bireylerde artmıştır, hastalığın şiddeti ile koreledir ve doğumdan sonra düşmektedir. sEng, invitro olarak kapiller tüp formasyonunu inhibe etmekte, invivo olarak da vasküler geçirgenlik ve hipertansiyonu indüklemektedir. Bunun etkileri gebe ratlarda HELLP sendromunu da içeren şiddetli preeklampsi sendromlarına ve fetal büyüme geriliğine öncülük etmektedir. sEng, TGF- $\beta$ 1’in reseptörüne bağlanmasını bozmaktadır. Bu da, sEng’in vasküleritedeki TGF- $\beta$ 1 reseptörünün disregülasyonuna öncülük ettiğini göstermektedir. Bu, vazodilatasyon ve endotelial nitrik oksit sentaz enzimi (eNOs) aktivasyonu üzerine de etkileri olan sinyalizasyonu azaltmaktadır (40).

Maynard ve ark. , preeklampsideki hipertansiyon ve proteinürinin soluble endoglin (sEng)‘in dolaşımda anti-anjiogenik büyüme faktörünün artmış düzeyleri ile

ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (44). Çok yakın zamanda sEng'in de preeklampatik kadınlarda ciddi olarak yükselebildiği ve düzeyinin hastalık şiddetiyle korele olduğu ortaya konmuştur(45). sEng'nin aşırı ekspresyonunun anjiyogenik etkileri ortadan kaldırdığı ve TGF- $\beta$  tarafından sağlanan nitrik oksit- bağımlı vazodilatasyonu bloke ettiği ortaya konmuştur (46).

Hipoksi-indüklenebilir faktör (Hif) bir nükleer proteindir , hücrenin oksijen hemostazında çok önemli bir görev üstlenir. Hif-1 proteini oksijen ile kontrol edilen alfa (Hif- 1 alfa) ve sürekli eksprese edilen beta (Hif-1 beta) alt ünitelerinin bir araya gelmesi ile oluşan bir heterodimerdir ve birçok geni aktive etmektedir (47) . Hipoksi olmayan durumlarda Hif-1alfa sentezlenir ve elimine edilir, oksijen konsantrasyonlarındaki değişime bağlı olarak hipoksiye hızlı bir yanıt gerekiyorsa Hif-1 alfa yıkımı inhibe olur (48-50). Hipoksi durumunda Hif- 1 alfa alt ünitesi sitoplazmadan çekirdeğe yer değiştirir ve Hif-1 beta ile dimer oluşturulur. Hif 1, çekirdekteki diğer kofaktörlerin de bağlanması ile DNA üzerinde hipoksiye cevap için hedef gen ekspresyonunun artışına neden olur (51).

Hipoksi durumunda düzeyi hızla artan Hif 1 seviyeleri VEGF ile anjiogenezi uyarır. VEGF sayesinde artan damar geçirgenliğiyle matriks elemanları ve proteazlar lokal bir alandan damar dışına çıkarlar. Endotel hücre proliferasyonu ve yeniden yapılan matrikse doğru yönelim ile hücreler arası ilişki güçlenir ve yeni damar stabilize edilmiş olur (52). Hif-1 in aktive olması için tek şart hipoksik ortam değildir. Büyüme faktörüne ek olarak, prostaglandin E2, trombin, anjiotensin II, asetilkolin ve NO oluşumu gibi bazı fizyolojik uyarılar sonrasında da hipoksi ile indüklenen genlerin transkripsiyonu hipoksik olmayan şartlarda da gerçekleşebilir (53).

Hif-1, plasenta ve embriyonik gelişim için gereklidir. Hif'in erken plasentasyonda rolü olabileceği yüksek seviyelerde nitrik okside (NO) neden olarak vazopresör ajanlara yanıt olarak utero-plasental kan akışını arttırabileceği düşünülmektedir(54). Herhangi bir subünite ait genetik eksiklik, defektif kan damarı ve defektif plasenta gelişimine sebep olarak embriyonun kaybına yol açmaktadır (55).

Bununla birlikte, endotelial hücrelerde veya primer kardiyak ve vasküler hücrelerde Hif-la'nın aşırı ekspresyonu, PlGF'nin ekspresyonunu olumlu yönde etkiler.

Bu sonuçlar Hif'lerin, PlGF ekspresyonunun kontrol mekanizmasında bir role sahip olabileceğini göstermiş ve preeklampsi patofizyolojisinde yeri olabileceğini düşündürmüştür (54).

Multifaktöryel ve poligenik bir hastalık olan preeklampsinin genetiği hakkında yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak buna rağmen, genetik ve fenotipik ekspresyonu etkileyen değişkenler sayıca fazla olup, patogenezi açıklamada yeterli düzeye ulaşamamıştır. Yapılan bir çalışmada preeklampitik annelerin kızlarında preeklampsiye özgü riskin %20 ile %40, kızkardeşlerinde %11 ile %37 ve ikiz çalışmalarında %22 ile %47 arasında olduğunu belirtmişlerdir (39). Monozigotik ikizlerde, ikizlerin her ikisinde de preeklampsi gelişme oranı dizigotik ikizlere kıyasla daha yüksektir (56).

Paternal genlerin de preeklampsi gelişiminde etkisi olabileceğine dair çalışmalar vardır. Preeklampsi oluşumunda genetik faktörlerin etkili olduğu genel anlamda kabul görmekle birlikte, genetik geçiş paterni tartışmalıdır. Kan basıncının düzenlenmesi, plasentasyon, spiral damarların yeniden yapılanması, oksidatif stres ve endotel hücre fonksiyonlarında rol alan pek çok gen preeklampsi oluşumundan sorumlu genler olarak düşünülebilir (57).

Preeklampsi ile ilişkisi olabilecek muhtemel genler Tablo 6 'da verilmiştir.

**Tablo 6** - Preeklampside olası etken genler (39) .

GEN	ETKİLENEN FONKSİYON
MTHFR	Metilen tetrahidrofolaz redüktaz
F5 (Leiden)	Faktör 5 leiden
AGT	Anjiotensinojen
SERPINE1	Serin peptidaz inhibitörü
NOS3	Endotelyal nitrik oksit
ACE	Anjiotensinojen konverting enzim
CTLA4	Sitotoksik T lenfosit ile ilişkili protein
HLA (Çeşitli)	İnsan lökosit antijeni
LPL	Lipoprotein lipaz

Beslenme; günde 85 mg dan az askorbik asit tüketen gebelerde preeklampsi insidansını arttırdığını ve düşük kalsiyum değeri olanların diyetine kalsiyum takviyesi



yapıldığında perinatal mortaliteyi düzettiğini iddia eden çalışmalar mevcuttur. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği çalışma grubu (2013) antioksidan olarak C ve E vitamini takviyesinin yararı olmadığını bildirmiştir.

## 2.5 Patofizyoloji ve Klinik Prezantasyon

Preeklampsi ve eklampsi gebelik komplikasyonlarına bağlı anne ölümlerinin yaklaşık %10-15' inden sorumlu olup gebelik sonrası ve ilerleyen yaşlarda kardiyovasküler ve metabolik hastalık riskinde artışa neden olurlar(58). Preeklampsinin maternal ve fetal komplikasyonları aşağıdaki tabloda verilmiştir( Tablo 7) (59) .

**Tablo 7 - Preeklampsinin maternal ve fetal komplikasyonları.**

<b>ANNE</b>	<b>FETUS</b>
Serebral kanama	Perinatal ölüm
Kortikal körlük	Fetal asfiksi
Retinal ayrılma	Respiratuar distres sendromu
Karaciğer subkapsüler hematoma ve rüptürü ,akut karaciğer yetmezliği	Oligohidramnios
Pulmoner ödem	Bronkopulmoner displazi
Dissemine intravasküler koagülasyon	Nekrotizan enterokolit
Ablatio plasenta	İatrojenik prematürite
Maternal ölüm	İntrauterin gelişme kısıtlılığı
Akut renal kortikal ya da tübüler nekroz	İntraventriküler hemoraji
Eklamptik konvülsiyonlar ve buna bağlı nörolojik sekeller	
Serebral ödem	
Kalp yetmezliği	
Akut ve kronik böbrek yetmezliği	
HELLP sendromu	

### **2.5.1 Kardiyovasküler Sistem**

Preeklampitik gebelerin anjiotensin 2 ye aşırı yanıtı, TXA2 ve PGI2 dengesinin bozulması, vazodilatatör ajanların azalıp vazokonstriktör ajanların artması periferik vasküler direnci arttırıp hipertansiyon oluşturur.

Preeklampitik gebelerde, normal sol ventrikül dolma basıncı, artmış sistemik vasküler rezistans ve hiperdinamik ventriküler fonksiyon bulunmuştur. Bunun yanında diyasyolik disfonksiyon eşlik eder ve buna rağmen çoğu preeklampitik gebenin klinik açıdan kardiyak fonksiyonları normaldir (26).

Preeklampitik gebelerin vazospazm nedeni ile azalan intravasküler kompartmanları dışarıdan verilen sıvı ile doldurulamaz ve fazla sıvı yüklenmesi olursa normal olan sol ventrikül dolma basıncı ve kardiyak output artışına neden olabilir (33).

### **2.5.2 Santral Sinir Sistemi ve Beyin**

Preeklampitik gebelerde serebrovasküler direncin artması ile eklampsi, baş ağrısı, kortikal körlük, skotom, retina dekolmanı, yaygın beyin ödemi görülebilir. Otopside hemoraji, peteşi, fibrinoid nekrozla seyreden vaskülopati, mikroinfarktlar görülmekteyken, preeklampitik kadınlara yapılan manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde ise hemoraji, iskemi, global veya selektif vazospazmlara rastlanmaktadır (60).

### **2.5.3 Böbrekler**

Normal bir gebelik sırasında renal kan akımı glomerüler filtrasyon hızında artış görülürken, preeklampitik gebelerde ise azalma izlenir. Preeklampitik bir gebenin böbreğinden alınan biyopsilerinde glomerüler kapiller endotelde şişme ve endotel hücreleri arasında fibrinojen depozitlerinin görülmesine ‘glomerüler kapiller endotelyozis’ denir (61). Azalmış GFR nedeniyle serum kreatinin değerlerinde artış, ürik asit seviyesinin yükselmesi, non selektif proteinüri, hipokalsiüri, parathormonda artış ve 1,25-dihidroksi vitamin D ‘de azalma izlenir (62). Oluşan endotel hasarı nedeniyle intersitisiyel aralığa albümin kaçağı olması sonucu ödem ve hemokonsantrasyon meydana gelmektedir. Normal gebeliğe göre plazma volüm artışı

daha az izlenir ve santral venöz basıncı daha düşüktür bu yüzden preeklampitik hastalarda diüretik kullanımı plasental ve intravasküler perfüzyonu azaltacağından tavsiye edilmemektedir (63).

#### **2.5.4 Karaciğer**

Preeklampsi nedeni ile ölen hastaların yapılan karaciğer otopsilerinde; Periportal ve sinüzoidal fibrin birikimi ve mikroveziküler yağ depolanması izlenmiştir. Azalmış hepatik kan akımı iskemiye ve periportal hemorajiye yol açabilir. Glison kapsülünün gerilmesi ile sağ üst kadran ağrısı ya da epigastrik ağrı, artmış transaminaz düzeyleri, koagülopati ve en ağır vakalarda subkapsüler kanama veya karaciğer rüptürü izlenebilir (64).

#### **2.5.5 Endokrin**

Renin, anjiotensin ve aldosteron düzeyleri normal gebeliklerde artarken preeklampside belirgin olarak azalır. Atrial natriüretik peptid ise preeklampsili gebelerde normal gebelerden daha çok artar(65). Hafif preeklampsi ile karşılaştırıldığında ağır preeklampsi olgularında hcg artışı daha yüksek izlenmiştir (66). Yine preeklampside TSH seviyelerinde artış total T3 ve T4 ün azaldığı görülmüştür. TSH seviyelerinin preeklampsinin şiddetini belirlemede değerli olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.

#### **2.5.6 Uteroplasental Dolaşım**

Preeklampside yetersiz trofoblastik invazyon sonucunda uteroplasental dolaşım bozulması ile fetal mortalite ve morbidite artışı olmaktadır. Uteroplasental kan akımı direncinin hesaplamada uterin arter kan akım hızının ölçümü kullanılır. Direnci azalması gereken uterin arter kan akımı, bozuk plasentasyon nedeni ile artışını sürdürür; uterin arter tepe sistolik ve diyastolik akım hızı oranının artışı ve uterin arterde çentiklenme görülür. Anormal uterin arter akım dalgasının derecesi ile fetal gelişim kısıtlılığının derecesi korelasyon gösterir (67).

### 2.5.7 Koagülasyon sistemi

Preeklampsi ve eklampside en sık görülen hematopoetik bozukluk trombositopenidir. Endotel hasarına sekonder olarak geliştiği ve trombositopeniye ek olarak trombosit aktivasyonu ve yıkımının arttığı düşünülmektedir (29).

Faktör VIII tüketimi, fibrinopeptid A ve B ile fibrin yıkım ürünlerinin düzeyinde artış ve düzenleyici proteinlerden antitrombin III, protein C ve S miktarında azalma görülür. Plasenta dekolmanı eşlik ediyor ise fibrinojen düzeylerinde azalma izlenir. D-dimer nadiren yükselirken sellüler fibronektin preeklampsili gebelerde yükselmiştir (65) .

Hemoliz; vazospazma bağlı endotelial yüzeyin bozulması, trombositlerin bu yüzeylere yapışması, fibrin birikimi ve sonuçta mikroanjiopatik hemolizin gerçekleşmesi şeklinde açıklanır. Ağır preeklampsiye sıklıkla, artmış serum laktat dehidrogenaz ve azalmış haptoglobulin düzeyleri eşlik eder ve hemolizin göstergesidir (65).

İntravasküler prokoagülanların azalması ve fibrin yıkım ürünlerinin artması ile mikrotrombüs oluşturan ve son organ hasarına yol açan DIK tablosu preeklampsi ve eklampsi gebelerin yaklaşık %7' sinde izlenir. Preeklampside dissemine intravasküler koagülasyon oluşum mekanizması vazospazma bağlı endotel hasarı ve fibronektin artışı ile açıklanabilir (68).

## 2.6 Preeklampsiyi Öngörme, Önleme ve Yönetim

### 2.6.1 Preeklampsiyi Öngörme

- Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü varsa,
- Çoğul gebelik ise,
- Birinci derece yakınlarında preeklampsi öyküsü var ise,
- Nullipar ise,
- İvf gebeliği ise,
- Trombofilik öyküsü var ise,
- VKİ yüksek, kronik hipertansif ve 40 yaş üzerinde ise,

- Tip ½ diyabeti var ise bu hastaların daha sıkı takip edilip preeklampsi gelişme ihtimalini minimuma indirmek temel hedeftir.

### **2.6.1.1 Hasta Öyküsü**

Net olarak aydınlatılmayan preeklampsi patofizyolojisinde rol aldığı düşünülen bazı biyokimyasal ve biyofiziksel parametrelerin gebeliğin erken dönemlerinde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar, defektif plasentasyon, azalmış plasental kan akımı, endotel hücre hasarı ve koagülasyon aktivasyonu gibi durumlara karşı erken dönemde ortaya çıkan parametreleri araştırmaya yöneliktir (15, 34).

### **2.6.1.2 Provakatif Basınç Testleri**

Dışarıdan gelen bir uyarı ile kan basıncındaki değişimleri ölçen testlerdir.

- Yana Çevirme Testi ( Roll over testi ): 28-32 haftalık gebelerin sol yan pozisyonundan sırt üstü pozisyona çevrilerek diyastolik kan basınçlarını ölçmeye dayalı bir testtir. Yapılan bu manevra ile kan basıncında 20 mmHg ve daha fazla yükselme olursa test pozitifdir. Bu testte pozitif bulgu veren gebelerin çoğunda daha sonradan gebeliğe bağlı hipertansiyon gelişmiştir. Basit bir testtir fakat prediktivesi düşüktür ve klinik tarama amacı ile kullanılması tartışmalıdır (69).
- İzomerik Test: Prensiptir aynıdır, yöntem olarak elin bir topu sıkması şeklindedir.
- Anjiotensin II Testi: Bu testte diyastolik kan basıncına 20 mm Hg den fazla artış oluşturana kadar kademeli olarak anjiotensin II infüzyonu uygulanır. 8ng/kg/dk' dan az infüzyon ile 20 mm Hg den fazla artış olan kadınlarda preeklampsi riski mevcuttur. Bu testin %20-40 pozitif prediktif değeri vardır. Klinikte uygulama zorluğu nedeni ile günümüzde kullanımı tercih edilmemektedir (70) .

### **2.6.1.3 Uterin Arter Doppler Velosimetrisi**

Yetersiz trofoblastik invazyon sonucu oluşan artmış uterin arter rezistansı doppler ultrasonografide artmış uterin arter akım hızı ve uterin arterde çentiklenmeye neden olur. Yapılan bir çalışmada 11-14 hafta gebeliklerde uterin arter velosimetre

pulstabilite indeks ölçümünün ciddi seyirli ve erken başlangıçlı preeklampsi riskini belirlemede faydalı olduğu gösterilmiştir (71).

#### **2.6.1.4 Böbrek Fonksiyon Bozukluğu ile İlgili Testler**

Preeklampside azalmış glomerüler filtrasyon ve artmış tübüler geri emilime bağlı olarak ürik asit kliresi azalır ve hiperürisemi izlenir. Gestasyonel hipertansiyon - preeklampsi ayrımında çok faydalı olmayıp, perinatal mortalite ve fetal komplikasyonların ağırlığını göstermede yeterliliği tartışmalıdır (29).

#### **2.6.1.5 Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu ile İlgili Testler**

ALT, AST, LDH seviyeleri şiddetli gestasyonel hipertansiyon ve HELLP sendromunda artış gösterir ve subkapsüler hematoma ve karaciğer rüptürü için uyarıcı olabilir (15).

#### **2.6.1.6 Endotel Fonksiyon Bozukluğu ile İlgili Testler**

- Fibronektin: Endotel hasarı nedeniyle preeklampside seviyesi yükselmektedir (29).
- Plazma antitrombin III düzeyi: Preeklampşik gebelerde düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunan karaciğerden sentezlenen bir serin proteaz inhibitörüdür. Hastalık ne kadar ağır ise düzeyi kolere olarak o kadar düşüktür ve geç bulgu verir.

#### **2.6.1.7 Oksidatif Stres**

Preeklampside oksidatif strese artış olup maternal dolaşımda da malondialdehit, demir, trigliseritler, serbest yağ asitleri, lipoproteinler gibi oksidatif stres ürünlerinin yükseldiği görülmüştür (72). Bu yüzden askorbik asit, E vitamini gibi antioksidanlar ile preeklampsiyi önlemeye yönelik çalışmalar yapılmıştır(29).

### **2.6.1.8 Angiogenik Faktörler**

Preeklampsi patogeneğinde proanjiojenik ve antianjiojenik faktörlerin balansının bozulmasına dair birçok çalışma vardır. VEGF, PlGF gibi proanjiojenik faktörlerin serum düzeyindeki azalma klinik preeklampsinin gelişiminden öncedir (39). Preeklampside, sFlt-1 ve sEng gibi bazı antianjiojenik faktör düzeylerinde de artış görülür (44). Bunların klinik öngöründe rolü mevcut olmasına rağmen klinik kullanımda henüz yer almamaktadırlar.

### **2.6.2 Preeklampsiyi Önleme**

Preeklampsi etyolojisinin multifaköriyel olması, önlemek için yapılan çalışmaların zorlaşmasına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar preeklampsiye daha erken tanı koymayı hedeflemekte olup maternal ve fetal olumsuzlukların giderilmeye çalışılması açısından önemlidir (73).

#### **2.6.2.1 Beslenme**

Gebelikte azalan vasküler tonusun devamının nitrik oksit salınımı ile desteklenebilmesi için kalsiyum gereklidir. Yapılan çalışmalarda diyetle yeterli kalsiyum mevcut ise kalsiyum desteğinin gerekli olmadığına dair kanıtlar mevcuttur. Alınan kalsiyum miktarı 600 mg dan daha az ise kalsiyum takviyesi preeklampsiyi azaltmaya yardımcıdır (74). Sodyum kısıtlamasının gebelikte gelişen hipertansiyonun önlenmesinde yarar sağlamadığı gösterilmiştir (75).

A, D ve E vitaminlerinin, magnezyum ve balık yağının preeklampsiyi önlemede etkisi gösterilememiştir. Oksidatif strese maruziyetin preeklampsi etyolojisinde rol aldığı gösterilmiştir. Bu nedenle antioksidan olarak E ve C vitamini takviyesinin endotel hücre aktivasyonunu azaltıp preeklampsi gelişimini azalttığına dair çalışmalar mevcuttur. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda bu vitaminlerin preeklampsi oluşumunu engellemede yeterli olamayacağı görüşü ön plandadır (75). Yine yapılan bir çalışmada D vitamini desteğininin yararı gösterilememiştir (76).

### **2.6.2.2 Düşük Doz Aspirin Kullanımı**

Preeklampside görülen TXA2 ve PGI2 dengesinin bozulması, vazodilatatör ajanların azalıp vazokonstriktör ajanların artması, çalışmaları prostoglandin sentez inhibitörlerinin etkinliğini incelemeye yöneltmiştir (76). Özellikle 37. Gebelik haftası öncesi preeklampsi gelişimini önlemede 12. gebelik haftasından itibaren doğuma kadar 75 mg/gün aspirin kullanılması önerilmektedir (77).Yapılan çalışmalarda düşük risk grubunda olan hastalarda düşük doz aspirin kullanımı preeklampsiyi önlemede etkisiz bulunmuştur.

ACOG 2013 çalışma grubu preeklampsinin önlenmesi için, gebelikte hipertansif hastalık öyküsü, kronik böbrek hastalığı, SLE ve AFAS gibi otoimmün hastalıklar, tip 1 ya da tip 2 diyabet, kronik hipertansiyon hikayesi olan yüksek riskli hastalarda düşük doz aspirin kullanılmasını önermektedir (29).

### **2.6.2.3 Düşük doz aspirin ile düşük molekül ağırlıklı heparinin birlikte kullanımı**

Yapılan bir çalışmada şiddetli preeklampsi, erken başlangıçlı preeklampsi ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma öyküsü olanlarda düşük doz aspirin ve DMAH'ın birlikte kullanımı araştırılmış ve birlikte kullanıldıklarında gebelik sonuçlarının daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır (78).

### **2.6.3 Gebeliğe Bağlı Hipertansif Hastalıkların Yönetimi**

Preeklampsinin bilinen en kesin tedavisi doğumdur. Gebeliğin haftası, hafif ya da şiddetli preeklampsi olması, fetusun ve annenin kliniği göz önünde bulundurularak doğuma karar verilir. Serebral hemoraji, plasenta dekolmanı, trombositopeniye bağlı kanama, renal yetmezlik, pulmoner ödem, nöbet, hepatik rüptür maternal mortalite



nedenleridir, doğumun zamanında planlanması ile bu tür komplikasyonlar engellenebilir.

### **2.6.3.1 Hafif Preeklampsiye Yaklaşım**

Hafif preeklampside doğum ya da takip kararı gebelik haftasına göre verilir. 37 hafta ve üzeri gebelikler ağır preeklampsi gelişimini önlemek amacı ile Bishop skoru uygun ve vajinal doğum kontrendikasyonu yoksa doğum indüksiyonu yapılır, sezeryan şartı yoktur. 37 haftadan küçük olan gebeliklerde ise gebeliğin miada ulaşmasını beklemek en uygun davranıştır. Hastalar hospitalize etmeden takip edilebilir. Bu amaçla;

- Haftada 2 kez fetal ve maternal değerlendirme yapılır
- Maternal değerlendirmede annenin kan basıncı, ağırlığı ve proteinüri bakımından tetkikleri yapılır.
- Bir kez proteinüri saptandıktan sonra tekrarlamaya gerek yoktur, kliniğin ağırlaşması ile korele bulunmamıştır.
- Maternal epigastrik ağrı, görme bulanıklığı, baş ağrısı semptomları sorgulanmalıdır.
- Laboratuvar değerlendirilmesinde haftada 2 kez trombosit sayısı, hematokrit değerleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine bakılır.
- Fetal değerlendirmede ise; günlük fetal hareketler, haftada iki kez non stres test ya da biyofizik profil bakılmalıdır.
- USG ile fetal ağırlık ve gelişim değerlendirilmelidir.
- Fetusta gelişme geriliği saptandığında umbilikal arter doppleri değerlendirmeye eklenmelidir.
- Fiziksel aktivite kısıtlaması yararlı olabilir fakat tromboemboli riskindeki artış nedeniyle yatak istirahati önerilmemektedir.

Ayaktan takibi yapılan hastaların kan basıncının stabil olması, trombosit değerlerinin 125.000 den daha fazla olması, 24 saatlik idrarada proteinürininin 1000mg ve daha az olması, epigastrik ağrı, bulantı-kusma, baş ağrısı, görme bozukluğu

şikayetlerinin olmaması ve hasta uyumu gereklidir. Bu hastalara antihipertansif tedavi, diüretik tedavisi ve MgSO<sub>4</sub> tedavisi önerilmez (78).

Özet olarak;

- Gebelik haftası >40 ise,
- Gebelik haftası >37 fakat; bishop skoru 5 ten büyük, fetal ağırlık 10 persentil altı ve non rekaitf nst mevcut ise,
- Gebelik haftası >34 fakat; erken membran rüptürü,vajinal kanama, prodromal semptomlar gelişmiş ya da anormal biyofizik profil mevcut ise,
- Şiddetli preeklampsi mevcut ise doğum yaptırılır (78).

### **2.6.3.2 Ağır Preeklampsiye Yaklaşım**

Ağır preeklampsi tanısı konulan 23 hafta altındaki gebelerde, yenidoğan sağkalım oranı düşük olduğundan terminasyon önerilmektedir. 24-34.gebelik haftasındaki yaklaşım tartışmalıdır, takipte maternal ve fetal mortalite dikkate alınıp kar zarar oranı göz önünde bulundurulmalıdır. Şiddetli preeklampside doğum haftası 34 hafta üzerinde ise doğum yaptırılır (29).Ağır preeklampsi takibinde hospitalizasyon esastır ve ayaktan takibin yeri yoktur.

34 haftadan önce gelişen şiddetli preeklampsi bulgularının varlığında anne ve fetüsün durumu doğumun 48 saat ertelenmesine olanak sağlıyorsa aşağıdaki durumlarda kortikosteroid yapılması önerilir.

- Erken membran rüptürü
- Trombositopeni
- Yükselmiş hepatik enzimler, yeni gelişen böbrek fonksiyon bozukluğu
- Şiddetli oligohidroamnioz
- Fetal gelişme geriliği
- Umblikal arterde ters end-diastolik akım

Aşağıdaki durumların varlığında ise kortikosteroid tedavisi için beklemek olanaksızdır ve doğumun gestasyonel yaşa bakılmaksızın bir an önce gerçekleştirilmesi gerekir. Doğum kararı proteinüri miktarı ya da şiddetinden etkilenmez. Acil doğum gerektiren durumlar ;

- Kontrol edilemeyen şiddetli hipertansiyon
- Eklampsi gelişimi
- Pulmoner emboli
- Plasenta dekolmanı
- İntrapartum fetal ex
- DIK
- Fetal durumun kötüye gidişidir.

Şiddetli preeklampsi takibinde tansiyon değerleri sistol >160, diastol > 110 mmHg ise antihipertansif tedavi önerilir. Kan basıncı diastolik 90-105 mmHg, ortalama arteriyel basınç 105-126 mmHg olacak şekilde düzenlenmelidir. Kan basıncındaki ani yükselmeler intraserebral kanama, akut böbrek yetmezliği, hipertansif ensefalopati, plasenta dekolmanı, konjestif kalp yetmezliğine neden olabilir, bu yüzden kontrol altında tutulması gerekir (79). Relatif olarak hipovolemik olan preeklampitik hastaların diyastolik kan basıncının 90 mmHg 'nin altına düşmesi uterin perfüzyonu bozabilir. Preeklampside hidralazin, labetalol, Na nitroprusid, nitroglicerol, nifedipin, klonidin gibi antihipertansif ajanlar kullanılır.

**Tablo 8** - Preeklampitik hastalarda kullanılan antihipertansif ilaçlar (80).

İlaç	Dozu	Etki başlangıç süresi	Etki süresi	İstenmeyen etkiler
Hidralazin	5-10 mg İ.V. 20 dk	10-20 dk	3-6 saat	Taşikardi, baş ağrısı, flushing
Nifedipin	10 mg P.O.30 dk	10-15 dk	4-5 saat	Baş ağrısı, taşikardi, MgSO4 ile sinerjik etki
Labetolol	20-80mg İ.V.10 dk	5-10 dk	3-6 saat	Kusma, kalp bloğu
Na nitroprussid	0,25-10 mg/kg/dk İ.V	Hemen	1-2 dk	Tiyosiyanat ve siyanid intoksikasyonu
Klonidin	0,2 mg P.O. sonra 0,1 mg P.O 1 saat	30 dk	6-8 saat	Sersemlik, bradikardi, ortostatik hipotansiyon
Nitrogliserin	5-100 mg/dk İ.V.	2-5 dk	3-5 dk	Methemoglobinemi, taşiflaksi

Ağır preeklampside konvülsiyon riskini azaltmak için profilaktik MgSO4 verilmelidir. Magnezyum sülfat nöromusküler iletiyi yavaşlatıp kan basıncını önemli ölçüde etkilemeden merkezi sinir sistemi irritasyonunu baskılar. Plasenta dekolmanı insidansını azaltıcı etkileri de mevcuttur. Magnezyum yükleme doğum indüksiyonu başladığında ya da sezeryan öncesinde başlanmalı ve idame olarak postpartum 24 saat devam edilmez. Yükleme dozu; 100 ml sıvı içerisinde 4 gr magnezyum sülfatın yaklaşık 20 dk sürede verilmesi ile uygulanırken idame dozu; magnezyum sülfatın 2 gr/saatten gidecek şekilde 24 saat süreyle verilmesi şeklindedir. Görülen en sık yan

etkisi flushingdir. Magnezyum değerlerinin takibi, derin tendon refleksleri, serum kreatinin değerleri, idrar çıkışı takibi ve serum düzeyi takibi ile yapılır. Magnezyum sülfat böbreklerden atılır, terapötik doz aralığı ise 4,8-8,4 mg/dl dir.

- 8-12 mg/dl düzeyinde patella refleks kaybı,
- 15-17 mg/dl düzeyinde müsküler paralizi ve solunum arresti
- 30-35 mg/dl düzeyinde kardiyak arreste neden olmaktadır (78).

Bu yüzden takibi çok önemlidir. İdrar çıkışı 30 ml/saatten, solunum hızı 12/dk dan fazla olup ve kandaki magnezyum değeri terapötik aralıkta tutulmalıdır. Magnezyum toksisitesi yavaş i.v %10 kalsiyum glukonat ve nazal oksijen ile geri döndürülür (81). Magnezyum sülfat tedavisinin kontrendike olduğu tek hastalık miyastenya gravestir ve bu hastalarda alternatif olarak fenitoin profilaksisi tercih edilir.

Eklamptik nöbet sırasında magnezyum sülfat 5 dakikada 2-4 gr verilmelidir. Eğer konvülsiyonlar tekrarlırsa 250 mg amobarbital sodyum 3 dakikada verilmelidir. Eklamptik nöbet hala devam ediyorsa son çare olarak hastaya paralize edici ajanlar verip entübe etmek gerekmektedir.

**Tablo 9** - Preeklampsi tedavisinde kullanılan antikonvulsif ilaçlar (80).

İlaç	Yükleme dozu	İdame dozu	Tedavi düzeyi
Magnezyum sülfat	4-6 gr İ.V. 10-20 dk	2-3 gr/saat infüzyon	4-8 mEq/L
Diazepam		10 mg/saat İ.V. infüzyon	
Fenitoin	1-1,5 gr İ.V.	250-500 mg 10-12 saatte bir oral veya İ.V.	10-20 µg/ml

Ağır preeklampsi ve HELLP sendromunda belirgin akciğer ödemi yoksa antidiüretik ajanlardan kaçınılmalıdır. Aşırı sıvı yüklenmesi yapılırsa; pulmoner ödem,

asit ve kardiyovasküler yüklenmeye neden olabilir. Fazla sıvı kaybı olmadıkça i.v. sıvı kısıtlanmalı ve hiperosmolar ajan verilmesinden kaçınılmalıdır. Az sıvı replasmanı yapılması ile zaten azalmış olan intravasküler volümün daha da azalması ve perfüzyonun azalması ile end- organ hasarına neden olabilir (81). Bu yüzden denge iyi sağlanmalıdır, idrar çıkışı satte 30 mL'den fazla olmalı ve i.v. sıvı verilmesi de 100 mL/saat olarak sınırlandırılmalıdır (82).

### **2.6.3.3 Postpartum Yönetim**

Eklampsi gelişiminin en riskli olduğu dönem postpartum 48. saattir. Bu nedenle i.v magnezyum sülfat idamesi postpartum 24 saat devam etmelidir (83). Postpartum dönemde özellikle ilk 72.saat ve postpartum 7-10.günlerde yakın vital bulgu takibi yapılmalıdır. Dört saat ile ölçülen arteryal sistolik tansiyon 150 mmHg ve üzerinde ya da diyastolik tansiyon 100 mmHg ve üzerinde ise; 1 saat ara ile ölçülen sistolik tansiyon 160 mmHg ve üzerinde veya diyastolik tansiyon 110 mmHg ve üzerinde ise postpartum antihipertansif ajanlar başlanmalıdır (14). Emzirme döneminde devam eden yüksek tansiyon için labetolol, nifedipin, enalapril, kaptopril kullanılabilir (77). Postpartum tansiyon değerleri normal seviyelerde ise antihipertansif tedavi kesilmelidir.

Gebeliğin neden olduğu hipertansiyonun postpartum 12. Haftada düzelmesi beklenir ve hipertansiyon devam ediyor ise kronik hipertansiyon olduğu düşünülür.

Preeklampitik gebelerde yaşamın ileriki evrelerinde; hipertansiyon, inme, venöz tromboemboli riskinde artış olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada kronik hipertansiyona progresyonun; gestasyonel hipertansiyonlularda 5,2 kat, hafif preeklampsi sonrası 3,5 kat ve şiddetli preeklampsi sonrası ise 6,4 kat artış gösterdiği bulunmuştur. Buna ek olarak tip 2 diyabet riskinde de 3,5 kat kadar önemli bir artış izlenmiştir (84).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 15 Mayıs 2016- 15 Aralık 2018 tarihleri arası, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde hospitalize edilen preeklampsi- eklampsi hastalarında yapıldı. Prospektif vaka- kontrollü çalışmaya erken ve geç preeklampsi-eklampsi tanısı alan gebeler ve sağlıklı term gönüllü gebeler dahil edildi. 30 gebe erken preeklampsi, 29 gebe geç preeklampsi ve 29 gebe kontrol grubunda yer aldı.

Çalışma için Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı(2018/158). Bu çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi bilimsel araştırma projesi komisyonu tarafından desteklendi (18.U.014). Çalışmaya katılan tümü gönüllü kişilerden, çalışma başlangıcında bilgilendirilmiş onam formu alındı.

#### 3.1 Olgu Seçimi

Erken ve geç preeklampsi hasta gruplarını belirlemek için tanıda American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG) cemiyetinin 2013 yılında yayınladığı rehberdeki standart kriterler temel alındı (14) .Bu kriterler; 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan sistolik kan basıncının  $\geq 140$  mmHg; diyastolik kan basıncının  $\geq 90$  mmHg olması ve proteinüri varlığı ( $\geq 300$ mg / 24h, idrar protein kreatinin oranının  $\geq 0,3$  olması veya spot idrarda 1+ protein) veya trombositopeni ( $< 100.000/mm^3$ ), böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin  $\geq 1,2$  mg/dl ve serum kreatinin düzeyinin en az 2 katına çıkması), karaciğer fonksiyon bozukluğu ( AST-ALT  $>$  normalin 2 katı), pulmoner ödem veya siyanoz, baş ağrısı, görme bulanıklığı olarak tanımlandı. Çalışma grubuna ağır preeklampsi ve eklampsi olguları da dahil edilip yine aynı kılavuzdaki kriterler temel alındı. Hastalarda 24 saatlik idrarda proteinüri düzeyi, arteriyel tansiyon ölçümleri ve obstetrik ultrasonografi ile biyometrik ölçümler yapıldı.

Gebelik haftası değerlendirilirken son adet tarihi esas alındı ve USG ölçümleri ile doğrulandı. Son adet tarihini bilmeyen olgular CRL ölçümlerine göre dating yapılarak ya da ultrasonografi ölçümlerine göre değerlendirildi. Gebeler 34 hafta üzeri ise geç preeklampsi grubuna, 34 hafta ve aşağısında ise erken preeklampsi grubuna alındı.

Tansiyon ölçüm kriterleri olarak ise; Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC)'nin 2013 yılında ortak yayınladıkları kılavuz (2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension) esas alındı. (85) Kontrol ve çalışma grubundaki her olgunun kan basıncı standart ölçüm tekniği ile klinikte ölçüldü. Tansiyon ölçümü, otururken 5 dakika dinlenme sonrası, kolluk kalp seviyesindeyken brakial arter kan basıncı ile değerlendirildi. Ölçümlerde en az iki kez sistolik veya diastolik kan basınçları tekrarlarından birinde  $>5$  mmHg üzerinde farklılık olursa iki ilave ölçümle tekrarlanması uygun görüldü. Her tekrar 30 dakika dinlenme arası verilerek yapılarak kaydedildi.

Erken ve geç preeklampsi gruplarında dışlanma kriterleri ise; Çoğul gebelik varlığı, fetal anomali varlığı, intrauterin ex fetüs varlığı, trombofili, tromboemboli öyküsü, bağ doku hastalıkları, hormonal hastalıklar ve diyabet, kronik hipertansiyon, karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi kronik hastalıklardır. Bu gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubunda ise; preterm gebeler, intrauterin gelişme geriliği olan gebeler, intrauterin ex fetüs olan gebeler, erken membran rüptürü veya koryoamniyonit gelişen gebeler, amniyotik sıvısı azalmış ya da artmış gebeler, çoğul gebeler, kronik hastalığı olan (diyabet, hipertansiyon vs.) gebeler ve ödem ve proteinürisi olan gebeler çalışma dışında bırakıldı.

### **3.2 Örneklerin Toplanması**

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hatanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran preeklampsi tanısı almış hastalardan ve sağlıklı gebelerden rutin tam kan sayımı, biyokimya ve idrar örnekleri alındı. Tüm hastaların gebelik haftası, yaşı, paritesi, kan basınçları, bun-kreatinin düzeyleri, hemoglobin-



hemotokrit-platellet düzeyleri, proteinüri düzeyleri,ödem varlığı ,eklampsı varlığı , prodromal semptom varlığı değerlendirildi.

Ayrıca çalışma için doğum öncesi sabah açlık kanları biyokimya tüplerinde toplanıp 3500 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrılıp biyokimyasal analizler için çalışma gününe kadar – 80 derecede saklandı. Çalışma günü örneklerde Hif-1 alfa ,REG3a ve sEng parametreleri düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Bu ölçümler Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda SIEMENS Advia 1800 marka otoanalizörde yapılmıştır.

### **3.2.1 Elisa yöntemi ile sENG Tayini**

sEng analizi için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan ticari kitler kullanıldı, (SunRed Human Soluble Endoglin (ENG / sCD105 ) ELISA Kit ). Plaklardaki yoğunluk ( OD ) 450 nm de okuma yapıldı(Thermo Scientific/ MultiscanGoUV).Konsantrasyonlar logaritmik kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Değerler ng/ml olarak ifade edildi. Analiz aralığı 0.2-60ng/ml ve hassasiyet 0.177ng/ml' dir.

### **3.2.2 Elisa yöntemi ile Hif-1a Tayini**

Hif -1a analizi için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan ticari kitler kullanıldı, ( SunRed Human Hypoxia-inducible factor 1 a (Hif-1a) ELISA Kit ). Plaklardaki yoğunluk (OD)450 nm de okuma yapıldı(Thermo Scientific/ MultiscanGoUV). Konsantrasyonlar logaritmik kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Değerler pg/ml olarak ifade edildi. Analiz aralığı 1-300pg/ml ve hassasiyet 0.946pg/ml' dir.

### **3.2.3 Elisa yöntemi ile REG3-a Tayini**

REG3-a analizi için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan ticari kitler kullanıldı, ( SunRed Human Regenerating Islet Derived Protein 3 Alpha ELISA Kit ). Plaklardaki yoğunluk (OD) 450 nm de okuma yapıldı (Thermo Scientific/

MultiscanGoUV) .Konsantrasyonlar logaritmik kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Değerler ng/ml olarak ifade edildi. Analiz aralığı 5-1000ng/L ve hassasiyet 4.091ng/L' dir.

### **3.3 İstatistiksel Analiz**

Araştırma sonunda elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 21.0 istatistik paket programına girildi. Verilerin kontrolleri ve analizleri aynı programda yapıldı. İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistikler için frekans (%), ortalama değer, standart sapma, en yüksek ve en düşük değerler kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna bakmak için Shapiro Wilk ve Kolmogorov Smirnov Testleri kullanıldı. Veriler, normal dağılıma uymadığı için analizlerde non-parametrik testler kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi ve Spearman korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde p değeri 0,05' den daha küçük değerler önemli olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hatalıkları ve Doğum kliniğine yatırılan ve onamları alınmış olan, 29 kişi (%33) kontrol grubu, 30 kişi (%34,1) erken preeklampsi, 29 kişi (%33) geç preeklampsi olmak üzere toplam 88 kişi çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan kadınların yaş aralığı min.16-max.46 idi ve yaş ortalaması  $30,18 \pm 7,54$ , gravida ortalaması  $3,37 \pm 2,15$ , parite ortalaması  $2,06 \pm 1,88$ , abortus ortalaması  $0,59 \pm 1,15$ , yaşayan çocuk sayısı  $1,90 \pm 1,70$ , gebelik haftası ortalaması  $35,68 \pm 3,75$  bulundu. Yaş ortalaması gruplara göre kontrolde  $31,52 \pm 5,98$  erken preeklampside  $29,00 \pm 7,50$ ,geç preeklampside ise  $30,07 \pm 8,91$  idi ve aralarında anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,467$ ). Geç preeklampsi grubunda abortus sayısı ortalaması  $1,38 \pm 1,61$ , erken preeklampsi grubunda  $0,27 \pm 0,64$ , kontrol grubunda  $0,14 \pm 0,35$  olup gruplar arası farklar istatistiksel olarak önemli idi ( $p<0,001$ ). İkili karşılaştırmada geç preeklampsi grubuyla her iki grup arasındaki fark önemli olup, kontrol grubu ile erken preeklampsi grubu arasında fark bulunamadı. Gebelik haftası ile gruplar arasında anlamlı ilişki tespit edildi ( $p<0,001$ ). İkili karşılaştırmada erken preeklampsi grubunun gebelik haftası  $31,07 \pm 2,2$  , kontrol grubunun gebelik haftası ortalaması  $38,17 \pm 1,00$  ve geç preeklampsi grubunun gebelik haftası ortalaması  $37,97 \pm 1,66$  olup , erken preeklampsi grubunun gebelik haftasının farklı olduğu görüldü. Gravida, parite ve yaşayan çocuk sayısı gruplar arasında farklılık göstermemekte idi. İkili karşılaştırmada ise yaşayan çocuk sayısı kontrol ve erken preeklampsi grubunda istatistiksel olarak önemli derecede farklı idi ( $p= 0,029$ ) (Tablo 10) .

**Tablo 10 - Gruplara Göre Gravida, Parite, Abortus ve Yaşayan Çocuk Sayısı**

	Ortanca (Min-Max)			p*	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	p <sup>3</sup>
	Kontrol	Erken Preeklampsi	Geç Preeklampsi				
Gravida	4,0 (1-5)	2,5 (1-7)	4,0 (1-11)	0,209	0,223	0,244	0,143
Parite	2,0 (0-4)	1,0 (0-5)	2,0 (0-10)	0,296	0,173	0,644	0,198
Abortus	0,0 (0-1)	0,0 (0-3)	1,0 (0-5)	<b>&lt;0,001</b>	0,499	<b>0,001</b>	<b>0,003</b>
Yaşayan	2,0 (0-4)	1,0 (0-5)	2,0 (0-7)	0,066	<b>0,029</b>	0,587	0,068
Gebelik Haftası	38,0 (36-40)	31,0 (27-34)	37,0 (36-41)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,291	<b>&lt;0,001</b>
Yaş	33,0 (19-40)	29,5 (17-41)	30,0 (16-46)	0,467	0,219	0,446	0,676

\*Kruskal Wallis Testi <sup>1</sup>Kontrol-Erken preeklampsi <sup>2</sup>Kontrol-Geç preeklampsi  
<sup>3</sup>Erken-geç preeklampsi <sup>123</sup> Mann Whitney U Testi

Çalışmaya alınan gebelerin %9,1'inde eklampsi, %55,7'sinde prodromal sendrom, %51,1'inde ödem, %10,2'sinde de preeklampsi hikayesi var idi. Kontrol grubundaki gebelerde ödem, proteinüri, prodromal semptom varlığı, preeklampsi özgeçmiş ve eklampsi özellikleri dışlandı. Erken preeklampsi grubunda prodromal semptom varlığı % 76,7 (n: 23), geç preeklampsi grubunda %89,7 (n:26) bulundu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,326). Eklamptik nöbet gelişimi erken preeklampsilerin %20 sinde (n: 6), geç preeklampsilerin % 6,9 unda (n: 2) görüldü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,276). Ödem varlığı erken preeklampside %76,7 (n:23), geç preeklampside ise %75,9 (n: 22) olup aralarındaki fark istatistiksel olarak önemsiz idi (p=0,942). Erken preeklamptik gebelerin önceki gebeliklerinde preeklampsi öyküsü olması %13,3(n:4), geç preeklamptiklerde ise %17,2 (n: 5) idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( p=0,956). TİT protein düzeyinin + 2 ve üzerinde olanların oranı erken preeklampsi grubunda %73,3 (n:22), geç preeklampsi grubunda %41,4 (n:12) olarak

bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,026$ ). Çalışmaya alınanların %42 si normal doğum, %58 i sezaryen doğum yapmış idi. Erken preeklampsi grubunda normal doğum oranı %26,7, geç preeklampsi grubunda %55,2 olup aradaki fark istatistiksel olarak önemli idi ( $p=0,026$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11-** Erken-Geç Preeklampsi Gruplarında Doğum Şekli, Eklampsi, Ödem ve Prodromal Semptom, TİT protein düzeyi

	Erken preeklampsi		Geç preeklampsi		p**
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Doğum Şekli					
Normal	8	26,7	16	55,2	<b>0,026</b>
Sezaryen	22	73,3	13	44,8	
Eklampsi					
Var	6	20,0	2	6,9	0,276
Yok	24	80,0	27	93,1	
Prodromal Sendrom					
Var	23	76,7	26	89,7	0,326
Yok	7	23,3	3	10,3	
Ödem					
Var	23	76,7	22	75,9	0,942
Yok	7	23,3	7	24,1	
Preeklampsi Özgeçmiş					
Var	4	13,3	5	17,2	0,956
Yok	26	86,7	24	82,8	
TİT Protein Düzeyi					
-,+	8	26,7	17	58,6	<b>0,026</b>
>++	22	73,3	12	41,4	
*Kolon yüzdesi **Ki Kare Testi					

Katılımcıların %30,7'si primigravid, %69,3'ü multigravid idi. Kontrol grubunda primigravidların oranı %20,7, erken preeklampsi grubunda %36,7, geç preeklampsi grubunda %34,5 olup istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunamadı ( $p=0,356$ )

Kreatin değeri ortalaması kontrol grubunda  $0,50\pm 0,10$ , erken preeklampsi grubunda  $0,61\pm 0,18$ , geç preeklampsi grubunda  $0,60\pm 0,08$  olup, gruplar arası fark önemli idi ( $p<0,001$ ) (Tablo 12). Yapılan ikili karşılaştırmada kontrol grubunun erken ve geç preeklampsi grubundan farklı olduğu, erken ve geç preeklampsi grupları arasında fark olmadığı görüldü. AST değeri erken preeklampsi grubunda  $67,20\pm 121,04$ , geç preeklampsi grubunda  $18,80\pm 13,21$ , kontrol grubunda  $17,17\pm 8,20$

olup gruplar arası farklar anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ). Yapılan ikili karşılaştırmada erken preeklampsi grubunun diğer iki gruptan farklı olduğu, kontrol ve geç preeklampsi grubu arasında fark olmadığı görüldü. ALT değeri erken preeklampsi grubunda  $66,57 \pm 105,01$ , geç preeklampsi grubunda  $17,90 \pm 8,23$  ve kontrol grubunda  $17,03 \pm 7,20$  bulunmuş olup, erken preeklampsi grubunda sırası ile geç preeklampsi ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p^1 < 0,001$ ,  $p^3 < 0,001$ ). Diğer biyokimyasal parametreler Tablo 12 de verildiği gibidir ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Sistolik TA kontrol grubunda  $104,65 \pm 9,05$ , erken preeklampsi grubunda  $156,00 \pm 16,73$ , geç preeklampsi grubunda  $156,72 \pm 16,70$  olup ikili karşılaştırmada kontrol grubunun diğer iki gruptan farklı olduğu görülürken, erken preeklampsi ve geç preeklampsi grupları arasında anlamlı fark izlenmedi ( $p = 0,738$ ). Diyastolik TA kontrol grubunda  $67,40 \pm 8,05$ , erken preeklampsi grubunda  $95,36 \pm 9,62$ , geç preeklampsi grubunda  $97,96 \pm 11,46$  olup aradaki fark istatistiksel olarak önemli idi ( $p < 0,001$ ). İkili karşılaştırmada kontrol grubunun diğer iki gruptan farklı olduğu, erken ve geç preeklampsi arasında ise anlamlı fark izlenmediği görüldü ( $p = 0,702$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12-** Gruplara Göre Kan Basıncı ve Laboratuvar Değerleri

	Ortalama $\pm$ Std. Sapma			p*	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	p <sup>3</sup>
	Kontrol	Erken Preeklampsi	Geç Preeklampsi				
WBC	10,83 $\pm$ 3,03	11,32 $\pm$ 3,96	11,31 $\pm$ 3,87	0,209	0,831	0,956	0,994
BUN	8,24 $\pm$ 3,74	10,83 $\pm$ 4,75	9,21 $\pm$ 2,73	0,296	0,013	0,053	0,269
Kreatin	0,50 $\pm$ 0,10	0,61 $\pm$ 0,18	0,60 $\pm$ 0,08	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,720
ALT	17,03 $\pm$ 7,20	66,57 $\pm$ 105,01	17,90 $\pm$ 8,23	0,066	<b>&lt;0,001</b>	0,870	<b>&lt;0,001</b>
AST	17,17 $\pm$ 8,20	67,20 $\pm$ 121,04	18,80 $\pm$ 13,21	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,004</b>	0,895	<b>0,004</b>
PLT	216,07 $\pm$ 71,08	211,17 $\pm$ 86,86	202,20 $\pm$ 86,40	0,889	0,649	0,721	0,897
Hgb	10,75 $\pm$ 1,27	11,17 $\pm$ 1,63	11,30 $\pm$ 1,30	0,199	0,189	0,075	0,952
Sistolik TA	104,65 $\pm$ 9,05	156,00 $\pm$ 16,73	156,72 $\pm$ 16,70	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,738
Diyastolik TA	67,40 $\pm$ 8,05	95,36 $\pm$ 9,62	97,96 $\pm$ 11,46	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,702
*Kruskal Wallis Testi <sup>1</sup> Kontrol-Erken preeklampsi <sup>2</sup> Kontrol-Geç preeklampsi <sup>3</sup> Erken-geç preeklampsi <sup>123</sup> Mann Whitney U Testi							

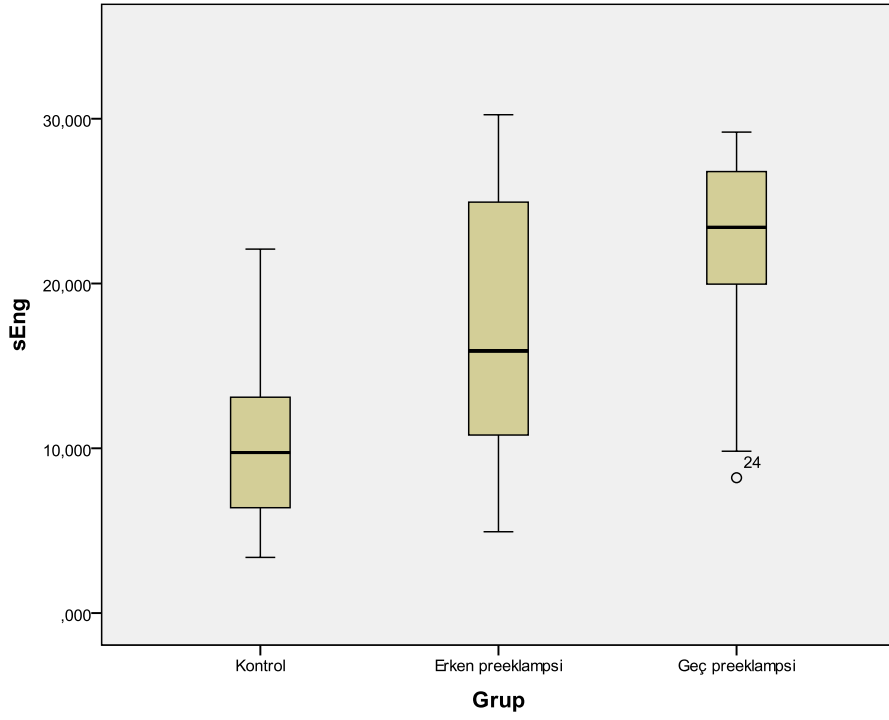
Kontrol grubunda sEng değeri 10,04±4,76 ng/ml , erken preeklampsi grubunda 17,22±8,33 ng/ml, geç preeklampsi grubunda 22,17±5,69 ng/ml olup gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001) (Tablo 13). İkili karşılaştırmada sırası ile kontrol grubunun erken preeklampsiye ,kontrol grubunun geç preeklampsiye ve erken preeklampsinin geç preeklampsiye göre sEng değerleri birbirinden farklı idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( p1 =0,001, p2 <0,001, p3 =0,030) (Şekil 3 ).

Kontrol grubunda REG3-a değeri 219,42±95,83 ng/L, erken preeklampsi grubunda 341,56±138,24 ng/L, geç preeklampsi grubunda 450,73±135,41 ng/L olup gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001)(Tablo 13). kili karşılaştırmada sırası ile kontrol grubunun erken preeklampsiye, kontrol grubunun geç preeklampsiye ve erken preeklampsinin geç preeklampsiye göre REG3-a değerleri birbirinden farklı idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( p1 =0,002, p2 <0,001, p3 =0,005) (Şekil 4) .

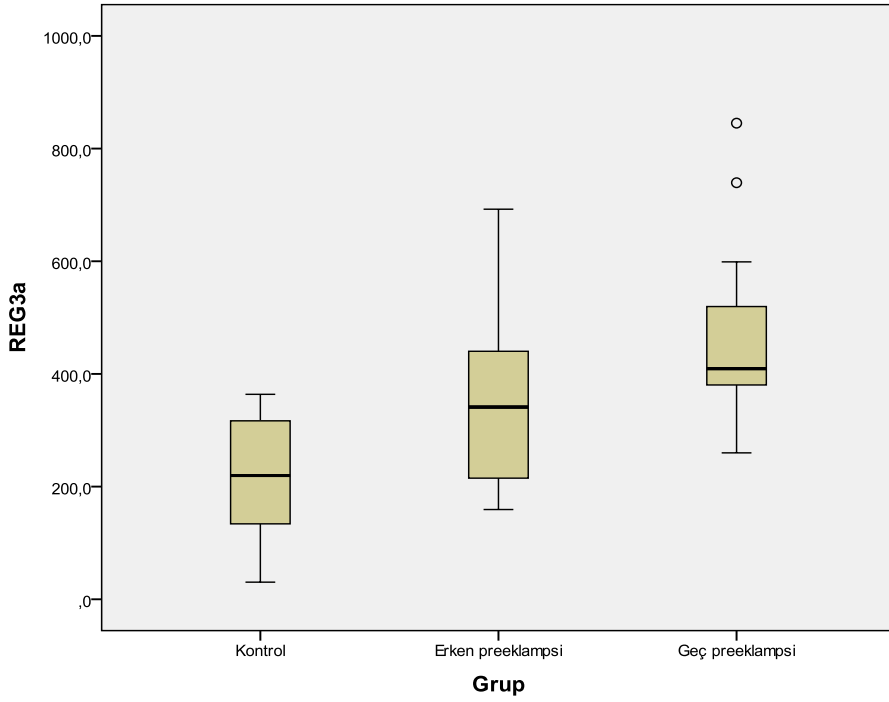
Kontrol grubunda Hif-1a değeri 31,72±8,05 pg/ml, erken preeklampsi grubunda 62,61±23,71 pg/ml, geç preeklampsi grubunda 86,95±29,57 pg/ml olup gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001)(Tablo13). İkili karşılaştırmada sırası ile kontrol grubunun erken preeklampsiye, kontrol grubunun geç preeklampsiye ve erken preeklampsinin geç preeklampsiye göre Hif-1a değerleri birbirinden farklı idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( p1 <0,001, p2 <0,001, p3 <0,001) ( Şekil 5 ) .

**Tablo 13** - Gruplara Göre sEng, REG3-a, Hif-1a Değerleri

	Ortalama±Std. Sapma			p*	p1	p2	p3
	Kontrol	Erken Preeklampsi	Geç Preeklampsi				
sEng	10,04±4,76	17,22±8,33	22,17±5,69	<0,001	0,001	<0,001	0,030
REG3-a	219,42±95,83	341,56±138,24	450,73±135,41	<0,001	0,002	<0,001	0,005
Hif-1a	31,72±8,05	62,61±23,71	86,95±29,57	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
*Kruskal Wallis Testi <sup>1</sup> Kontrol-Erken preeklampsi <sup>2</sup> Kontrol-Geç preeklampsi <sup>3</sup> Erken-geç preeklampsi <sup>123</sup> Mann Whitney U Testi							

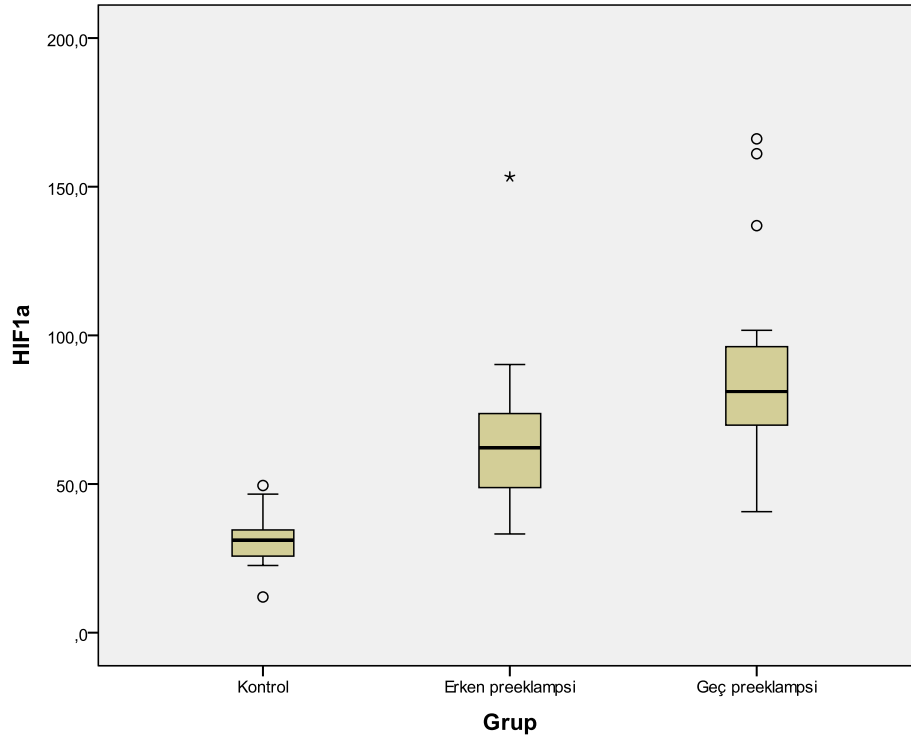


Şekil 3 - Graplardaki sEng Değerleri (ng/ml)



Şekil 4 - Graplardaki REG3-a Değerleri ( ng/L )





Şekil 5- Grublardaki Hif 1-a Değerleri ( pg/ml )

Primigravid veya multigravid olma ile sistolik TA, diyastolik TA, sEng, REG3-a ve Hif-1a arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 14).

Tablo 14 -Gravida Sayısına Göre TA, sEng, REG3-a ve Hif-1a Karşılaştırması

	Ortanca (Min-Max)		p*
	Primigravid	Multigravid	
Sistolik TA	150,0 (100-180)	139,0 (90-220)	0,435
Diyastolik TA	90,0 (60-110)	90,0 (60-120)	0,496
sEng	15,18 (3,38-28,66)	16,63 (3,50-30,24)	0,938
REG3-a	335,6 (30,4-531,4)	324,95 (87,4-845,1)	0,678
Hif-1a	59,15 (22,7-166,1)	54,25 (12,0-101,7)	0,460
*Mann Whitney-U Testi			

Primigravid olanların %55,6'sında protein düzeyi iki pozitif ve üzerinde iken, multigravid olanlarda bu oran %31,1 olup aradaki fark önemli idi (p=0,030)

Abortus sayısı ile sEng, REG3-a ve Hif-1a değerleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulundu ( $p<0,001$ ) . Gravida, parite ve yaşayan çocuk sayısı ile değerler arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi ( Tablo 15 ) .

**Tablo 15** - Gravida, Parite, Abortus - sEng, REG3-a ve HIF1-a Korelasyonları

		Gravida	Parite	Abortus	Yaşayan Çocuk
sEng	r*	0,116	0,059	0,357	0,059
	p**	0,306	0,602	<b>0,001</b>	0,605
REG3-a	r	0,024	-0,033	0,400	-0,019
	p	0,828	0,765	<b>&lt;0,001</b>	0,863
Hif-1a	r	-0,007	-0,075	0,376	-0,080
	p	0,951	0,503	<b>&lt;0,001</b>	0,475
*Korelasyon Katsayısı **Spearman Korelasyon Testi					

Laboratuvar değerleriyle sEng, REG3-a ve Hif -1a değerlerinin korelasyonunu incelediğimizde, sadece kreatin ile Hif-1a değeri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulunmuş olup, diğer parametreler arasında herhangi bir korelasyon tespit edilemedi (Tablo 16). Sistolik TA ile sEng ve Hif-1a arasında güçlü düzeyde pozitif, REG3-a arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulundu ( $p<0,001$ ). Diyastolik TA ile sEng ve REG3-a arasında orta düzeyde pozitif korelasyon, Hif-1a arasında güçlü düzeyde pozitif korelasyon var idi ( $p<0,001$ ).

**Tablo 16** - Laboratuvar Değerleriyle sEng, REG3-a ve Hif-1a Korelasyonları

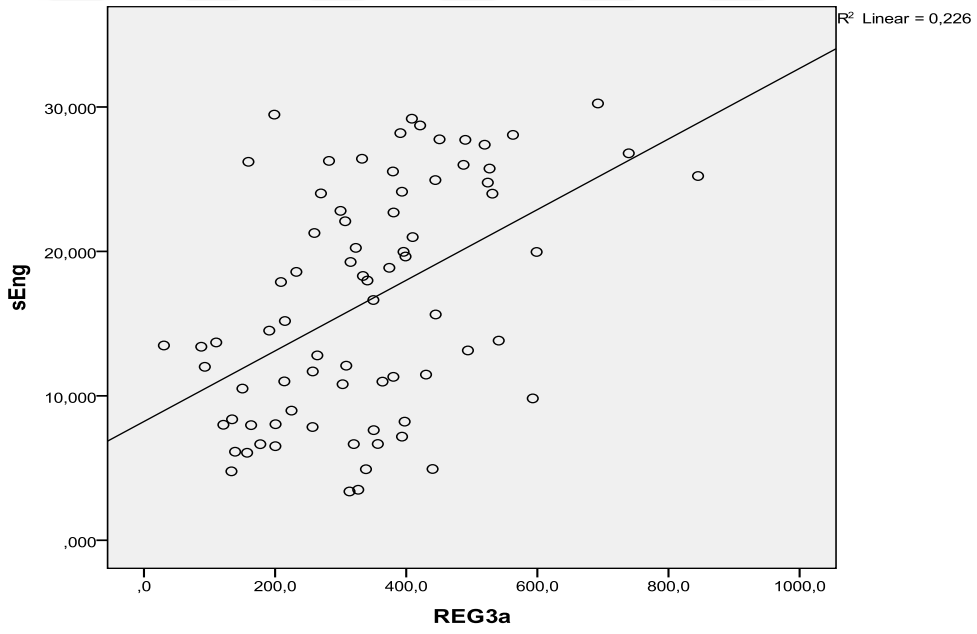
	sEng		REG3-a		HIF1-a	
	r*	p**	r	p	r	p
WBC	-0,015	0,894	0,062	0,578	0,049	0,659
BUN	0,135	0,233	0,170	0,123	0,125	0,260
Kreatin	0,180	0,110	0,195	0,075	0,294	<b>0,007</b>
ALT	0,066	0,561	0,034	0,757	0,083	0,454
AST	-0,063	0,576	-0,035	0,751	-0,016	0,884
PLT	-0,023	0,843	-0,025	0,820	0,042	0,707
Hgb	0,050	0,662	0,107	0,331	0,100	0,369
Sistolik TA	0,555	<b>&lt;0,001</b>	0,426	<b>&lt;0,001</b>	0,641	<b>&lt;0,001</b>
Diyastolik TA	0,479	<b>&lt;0,001</b>	0,432	<b>&lt;0,001</b>	0,603	<b>&lt;0,001</b>
*Korelasyon Katsayısı **Spearman Korelasyon Testi						

sEng ile REG3-a arasında orta düzeyde pozitif, Hif-1a arasında çok güçlü düzeyde pozitif korelasyon bulundu ( $p < 0,001$ ) ( Tablo 17). REG3-a ile Hif-1a arasında güçlü düzeyde pozitif korelasyon tespit edildi ( $p < 0,001$ ) (Şekil 6-8 ).

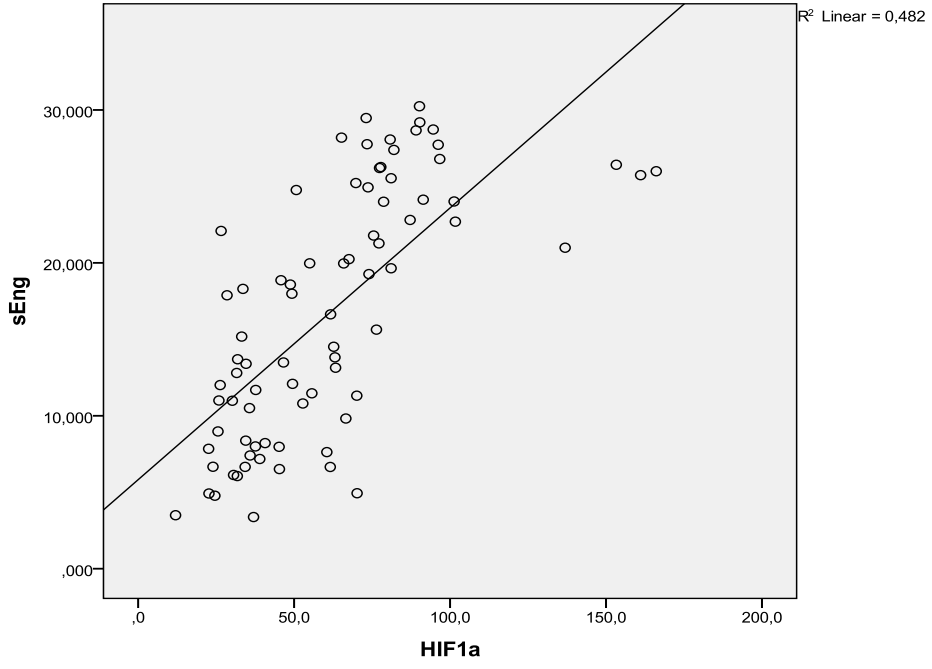
**Tablo 17-** Katılımcılarda sEng, REG3-a ve Hif-1a Korelasyonları

	REG3-a		Hif-1a	
	r*	p**	r	p
sEng	0,461	<0,001	0,755	<0,001
REG3-a			0,580	<0,001

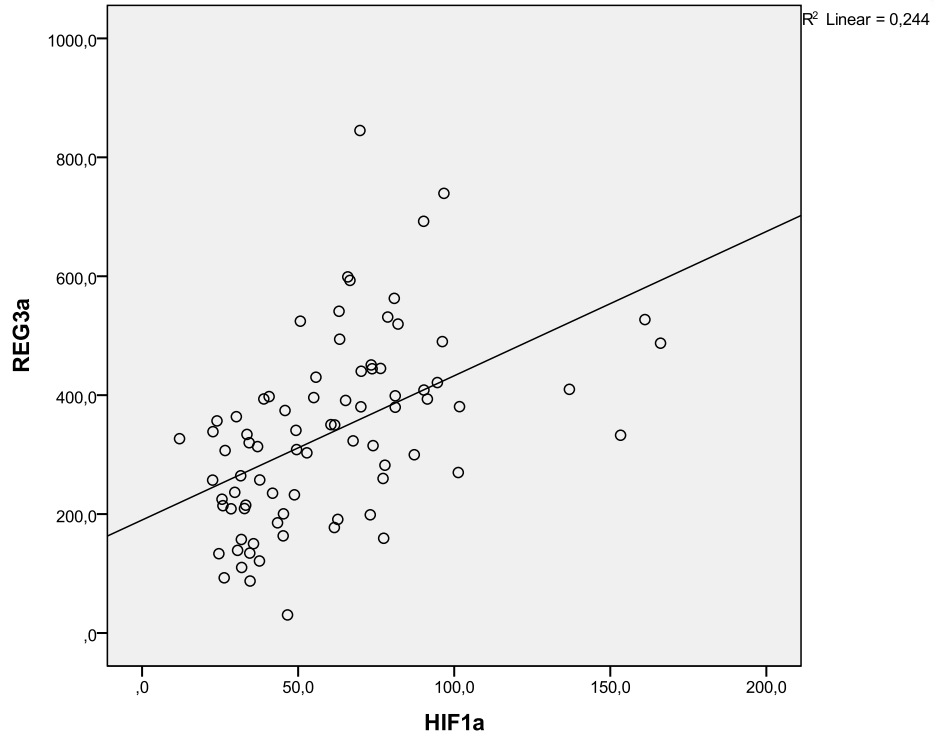
\*Korelasyon katsayısı \*\*Spearman Korelasyon Testi



**Şekil 6 –** REG3-a ile sEng arasındaki ilişki



Şekil 7 – sEng ile Hif-1a arasındaki ilişki



Şekil 8 – REG3-a ile Hif-1a arasındaki korelasyon

## 5. TARTIŞMA

Preeklampsi tüm dünyada maternal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir ve gebeliklerin yaklaşık %2-8 'ini etkiler. Dünyada her yıl 60.000'in üzerinde anne ölümüne neden olan bu önemli obstetrik hastalığın patogenezinde birçok faktör rol oynar (86). Plasental hipoksi ve iskemiye sekonder bozulmuş trofoblast invazyonu ve spiral arterlerin yetersiz remodellingi endotelial disfonksiyona neden olur (40). Gebelik haftasına göre 34 haftadan büyük gebelikler geç preeklampsi, 34 hafta ve daha küçük haftada ortaya çıkan preeklampsiler erken preeklampsi olarak tanı alır ve erken preeklampsinin maternal ve fetal mortalite ve morbiditesi daha yüksektir (87). Erken gebelik haftalarında ortaya çıkan preeklampside plasentasyonda bozukluk olması suçlanırken, geç haftalarda görülen preeklampside plasentasyonun normal olup annenin gebeliğe verdiği anormal bir reaksiyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir (88). Preeklampside anormal vasküler plasentasyon ve anormal maternal immune cevabın oluşturacağı etkiler doğrultusunda bu çalışmada erken ve geç preeklampsi hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış Hif-1a, REG3-a ve sEng saptanmıştır. Literatürde daha önce sEndoglinle ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur. Ancak çalışmamız özellikle REG3-alfanın dahil edilmesiyle bu konuda yapılmış ilk çalışmadır.

Bu çalışma 30 erken preeklampsi hastası ve 29 geç preeklampsi hastası ile 29 sağlıklı term gebelerden oluşan kontrol grubu arasında yapılmıştır. Çalışmaya alınan gruplar yaş ortalaması, gravida sayısı, parite sayılarına göre istatistiksel olarak benzer bulundu. Çalışmanın homojen gruplar arasında olmasına dikkat edildiğinden literatürün aksine gravida açısından fark bulunamamıştır. Preeklampsi daha çok genç ve primigravid kadınlarda ortaya çıkmakta ve ikinci piki 35 yaş üzeri multipar kadınlarda görülmektedir. Yapılan bir çalışmada preeklampsi grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, daha genç ve paritesinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (89). Erken ve geç preeklampsiyi karşılaştıran 217 hastalık bir çalışmada erken başlangıçlı preeklampsinin multigravitlerde, geç başlangıçlı preeklampsinin ise primigravitlerde daha sık izlendiği görülmüştür (88). Bizim çalışmamızda primigravidlerin kontrol

grubunda oranı %20,7, erken preeklampsi grubunda %36,7, geç preeklampsi grubunda %34,5 bulunmuş olup istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunamamıştır ( $p=0,356$ ). Bu durum yine gruplar arasındaki homojen dağılımdan kaynaklanabilir.

Geç preeklampsi grubunda abortus sayısı ortalaması  $1,38\pm 1,61$ , erken preeklampsi grubunda  $0,27\pm 0,64$ , kontrol grubunda  $0,14\pm 0,35$  olup gruplar arası farklar istatistiksel olarak önemli idi ( $p<0,001$ ). İkili karşılaştırmada geç preeklampsi grubuyla her iki grup arasındaki fark önemli olup , kontrol grubu ile erken preeklampsi grubu arasında fark bulunamamıştır ( $p=0,499$ ) . 252 preeklampsi hastası ile yapılan bir çalışmada, önceki düşükler ile preeklampsi gelişimi arasında şiddetli bir ilişki olduğunu ve abortus sayısı ile preeklampsi gelişiminin korele olduğunu göstermiştir ( $p=0,025$ ) (90). Bu durum bir trofoblast invazyon başarısızlığı olan preeklampsinin ilk trimesterde abortus şeklinde görülmesi olarak değerlendirilebilir.

Sistolik ve diyastolik kan basıncının artışı, anormal plasentasyona bağlı artmış maternal vasküler direncin etkisi ile gerçekleşir (88). Çalışmamızda sistolik TA kontrol grubunda  $104,65\pm 9,05$ , erken preeklampsi grubunda  $156,00\pm 16,73$ , geç preeklampsi grubunda  $156,72\pm 16,70$  ölçülmüş olup, diyastolik TA yine sırası ile  $67,40\pm 8,05$ ,  $95,36\pm 9,62$  ve  $97,96\pm 11,46$  olarak ölçülmüştür ve istatistiksel olarak önemli fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Bu fark literatür ile uyumlu olarak, preeklampsi hastaların tanısındaki yüksek tansiyon kriterinin hem erken hem de geç preeklampsi hastalarımızda mevcut olduğunun göstergesidir. Sistolik ve diyastolik tansiyonun ikili karşılaştırmalarında her iki değer için kontrol grubunun diğer iki gruptan farklı olarak daha düşük olduğu, sırası ile erken ve geç preeklampsi arasında ise anlamlı fark izlenmediği görülmüştür ( $p=0,738$ ,  $p=0,702$ ). Çalışmamızdan farklı olarak yapılan bir çalışmada sistolik ve diyastolik tansiyon erken preeklampside geç preeklampsiye göre daha yüksek bulunmuştur (88) Valensis ve ark. yaptığı bir çalışmada yine erken başlangıçlı preeklampside total vasküler direncin, geç başlangıçlı preeklampside daha yüksek olduğunu göstermiştir (91).

Çalışmamızda proteinüri pozitifliği 2 ve üzerinde olanlar erken preeklampsi grubunda geç preeklampsiye göre daha yüksektir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,026$ ). Bizim çalışmamızda bulduğumuz gibi erken ve geç

preeklampitik hasta gruplarının karşılaştırıldığı 60 kişiyi kapsayan başka bir çalışmada da, spot idrardaki proteinüri değeri geç preeklampsi ve kontrol grubuna göre erken preeklampside anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (92).

Preeklampsi şiddetlendikçe kreatinin klirensi azalır. Serum ürik asit ve kreatinin konsantrasyonu renal fonksiyonları değerlendirmede önemli bir testtir ve preeklampsideki perinatal mortaliteyi öngörmeye önemlidir (93). Bizim çalışmamızda kreatin değeri ortalaması kontrol grubunda  $0,50\pm 0,10$ , erken preeklampsi grubunda  $0,61\pm 0,18$ , geç preeklampsi grubunda  $0,60\pm 0,08$  olup, gruplar arası fark önemli bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Kontrol grubunun erken ve geç preeklampsi grubundan daha düşük düzeyde olduğu, erken ve geç preeklampsi grupları arasında fark olmadığı görülmüştür. Li X. Ve ark. yaptığı 177 kişiyi kapsayan bir çalışmada erken ve geç preeklampsi hastalarında böbrek fonksiyon testleri arasında anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir (94).

Preeklampside artmış karaciğer fonksiyon testleri karaciğer rüptürü veya subkapsüler hematoma habercisi olabilmektedir, HELLP sendromunda ALT/AST yüksekliği daha sık izlenir. Çalışmamızda da erken preeklampsinin daha hızlı progresyonu ve mortalitesi göz önüne alındığında literatür ile uyumlu olarak ALT ve AST değerleri erken preeklampsi grubunda diğer gruplara oranla daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

Preeklampsiye yaklaşım olarak literatürde doğum konusunda farklı bilgiler mevcuttur. Kumru ve ark. ağır preeklampitik oldularında %51.5 oranında sezeryan tercih etmişlerdir (95). Başka bir çalışmada toplamda 149 hasta erken ve geç preeklampsi gruplarına ayrılarak değerlendirilmiş ve erken preeklampsi için primer sezeryan oranı %78.1 iken, geç başlangıçlı preeklampsi için %70.2 bulunmuştur (96). Bizim çalışmamızda ise erken preeklampsi grubunda normal doğum oranı %73.3, geç preeklampsi grubunda %44.8 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,026$ ). Erken preeklampside sezeryan oranımızın yüksekliği hastalığın geç başlangıçlı preeklampsiye göre maternal ve fetal komplikasyon riskinin daha yüksek olmasıdır. Ayrıca çalışmamızda bir limitasyon olarak mükerrer sezeryan ile primer sezeryan ayrımı yapılmamıştır.

Çalışmamızda anti- anjiogenik protein olan sEng'i tanımlamak anormal plasentasyon ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi daha net anlayabilmek açısından önemlidir. Bu konuda yapılan ileri çalışmalarda preeklampsinin başlangıcı ile birlikte henüz kliniği oluşmadan kanda veya idrarada bu belirteçlerin düzeyinin ölçülebildiği gösterilmiştir. Bu sayede ise preeklampsi yüzünden oluşan anjiogenik-anti anjiogenik dengenin ekzojen proanjiogenik faktörlerin eklenmesi ile tersine çevrilebileceği öngörülmektedir(86). Bu nedenle preeklampsinin öngürülü önlenbilmesindeki önemi nedeniyle çalışmamızda gruplar arası sEng düzeylerini karşılaştırdık.

Çalışmamızda kontrol grubunda sEng değeri  $10,04 \pm 4,76$  ng/ml, erken preeklampsi grubunda  $17,22 \pm 8,33$  ng/ml , geç preeklampsi grubunda  $22,17 \pm 5,69$  ng/ml olup gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Kontrol grubu ile erken ve geç preeklampsi sEng düzeyleri arasında literatür ile uyumlu olarak anlamlı bir artış izledik(sırası ile  $p = 0,001, p < 0,001$ ). Ayrıca çalışmamızda geç preeklampsinin erken preeklampsiye göre sEng değerleri anlamlı olarak fazla bulunmuştur ( $p = 0,030$ ). N.Cim ve ark. yaptıkları ve 40 preeklampitik gebe ile 40 sağlıklı gebeyi karşılaştırdıkları çalışmada da preeklampitik gebelerdeki sEng düzeyinin sağlıklı gruba göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Geç preeklampsili gebelerde ise literatürün aksine, sEng seviyesi ile preeklampsi şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (86). Bu çalışma bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir.

Levine ve ark. yaptığı çalışmada ise, preeklampitik gebelerin dolaşımında sEng düzeylerinde belirgin bir artış görüldüğü ve bu artışın preeklampsi kliniği başlangıcından yaklaşık 2-3 ay önce gerçekleştiği görülmüştür. Bizim çalışmamızın aksine bu çalışmada erken preeklampsi hastalarının sEng seviyesi geç başlangıçlı preeklampitik gebelere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Gebelik haftası 21-32 olan erken preeklampitik hastaların sEng düzeyleri, daha geç oluşan preeklampsili gebelere kıyasla oldukça yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki erken preeklampsi gebelik haftası ortalaması  $31,07 \pm 2,27$  bulunmuş olup bu değerleri etkilediği düşünülebilir. Gebeliğin 33-42. Haftaları arasındaki ağır ve hafif preeklampsi hastaları arasında ise sEng düzeyleri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (97).



Staff ve ark.yaptıkları bir çalışmada maternal sFlt-1 ve sEng 'in plazma konsantrasyonları arasında korleasyon olduğu tespit edilmiştir (98). Maynard ve ark.hamile ratlarda yaptığı çalışmada , ratlara sFlt-1 eksprese eden adenovirüslerin uygulanmasının maternal semptomları taklit eden hipertansiyona ve glomerüler endotelyozise yol açabileceği bildirilmiştir. Bu bilgiler , TGF-B1 için yüzey hücre reseptörü olan sEng 'in ,s Flt-1 e benzer bir biyolojik etki ile preeklampsideki patolojik gebeliğe katkıda bulunduğunu göstermiştir(40,87). Salahuddin ve ark. Son trimesterdeki 19 kronik hipertansif, 17 gestasyonel hipertansif ,19 preeklamptik ve 20 sağlıklı gebeden oluşan çalışma grubunda serum sEng ve sFlt-1 düzeylerini araştırmışlardır .Yapılan bu çalışmada preeklampsi ile normal seyirli gebelik ve preeklampsi ile gebeliğe bağlı diğer hipertansif hastalıkların ayırıcı tanısında sEng ve sFlt-1 'in kullanılabilceği sonucuna ulaşılmıştır (99). Çalışma gruplarımız erken – geç preeklampsi ve normotansif sağlıklı gebelerden oluştuğu ve gebeliğe bağlı diğer hipertansif hastalıkları dışladığı için bizim çalışmamızda bu çalışmayı destekleyecek verilere ulaşamadık.

Preeklampside uteroplazental dolaşımın azalması plasentada hipoksiye neden olur. Hücrenin oksijen hemostazında önemli bir görev üstlenen hipoksi ile indüklenebilir faktör nükleer bir protein olup, oksijen ile kontrol edilen alfa subuniti (Hif-1 alfa) ile sürekli eksprese edilen beta (Hif-1 beta) alt ünitesinin bir araya gelmesi ile oluşur (100). Hipoksik durumlarda Hif-1 alfa sentezi artar ve yıkımı inhibe olur. Hipoksi durumunda, Hif-1 alfa ünitesi sitoplazmadan çekirdeğe doğru geçer ve Hif-1 beta ile dimer oluşturur, çekirdekteki diğer kofaktörlerin bağlanması ile de hipoksiye cevap için gen ekspresyonunda artışa neden olur(101)(102). Hipoksi durumunda düzeyi hızla artan Hif-1 seviyeleri VEGF ile anjiogenezi uyarır ve yeni damar oluşumu ile oksijen düzeyinin yükselmesine yardımcı olur. Hif in erken plasentasyonda rolü olabileceği, vazopresör ajanlara yanıt olarak güçlü bir vazodilatatör olan nitrik oksidin (NO) yüksek seviyelerde üretimi ile utero-plazental kan akışını arttırabileceği düşünülmektedir(64). Hif-1a'nın hipoksi olmayan durumlarda da sitokinler, hormonlar veya büyüme faktörleri gibi oksijenden bağımsız mekanizmalar tarafından da indüklenebileceğine dair kanıtlar artmaktadır (103).

Bizim çalışmamızda Hif-1a düzeyleri erken ve geç preeklampsi hastaları arasında ve kontrol grubu arasında kıyaslanmıştır. Kontrol grubunda Hif-1a değeri

31,72±8,05 pg/ml , erken preeklampsi grubunda 62,61±23,71 pg/ml , geç preeklampsi grubunda 86,95±29,57 pg/ml olup gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (p<0,001). Kontrol grubunun erken ve geç preeklampsiye göre Hif-1a değerleri oldukça düşük bulunmuştur ( sırası ile p<0,001,p <0,001). Literatür ile uyumlu olarak Hif-1a seviyeleri preeklamptik grupta anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (104,105). Erken ve geç preeklampsi kendi arasında kıyaslandığında ise, geç preeklampsi grubunda Hif-1a düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( p <0,001) .

Erken ve geç preeklampsi hastalığın patofizyolojisine göre ayrı 2 klinik formu oluşturur. Erken preeklampsi tüm preeklampsi vakalarının küçük bir kısmını oluştururken, yaşamı tehdit eden maternal komplikasyonların ve fetal ölüm riskinin yüksekliği nedeniyle çok önemlidir. Erken preeklampside suçlanan spiral arterlerin yetersiz transformasyonu ile anormal trofoblast invazyonu ve azalan uteroplental kan akımına bağlı gelişen hipoksiye sekonder endotel disfonksiyonudur. Bunun tersine geç başlangıçlı preeklampside ise plasental tutulum ve klinik daha hafiftir ve baskın olan maternal faktörlerdir. Hamileliğe verilen anormal maternal reaksiyondan kaynaklanır (106).

E.Alıcı Davutoğlu ve ark. yaptığı 27 erken preeklampsi, 27 geç preeklampsi ve 26 normotansif kontrol grubunun Hif-1a seviyelerinin karşılaştırıldığı 80 kişilik bir çalışmada Hif-1a seviyeleri geç preeklampsilerde kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar ile geç preeklampsinin baskın özelliği olan inflamasyon ve oksijenden bağımsız mekanizmalarla Hif-1a düzeylerini arttırdığı söylenebilir. Erken ve geç preeklampsi arasında ve erken preeklampsi ile kontrol grubu arasında ise anlamlı bir fark bulunamamıştır (107, 108). Akhilesh ve arkadaşları, Hif-1'in preeklampsili annelerin düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir(109). S.Demircan Sezer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erken ve geç preeklampsi hastalarında, hipoksi ile ilgili transkripsiyonel yanıtları düzenlediğine inanılan Hif-1 alfa'nın ve fizyolojik bir vazodilatatör olan NO'nun maternal ve göbek kordonu düzeyleri araştırılmıştır. Hif-1 alfa ve NO 'nun maternal kandaki düzeyleri preeklampsi grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur. Umbilikal kord ve maternal kan örneklerinde Hif-1 alfa düzeylerinde anlamlı fark izlenmemiştir. Bu çalışma 46 hasta ile yapıldığından, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması

literatürle uyumlu olmayan bu sonuçları almalarına neden olmuştur(4). Yine S.Demircan Sezer ve ark.yaptığı ve erken ve geç preeklampsilerde VEGF, PlGF ve Hif-1 alfa düzeyini karşılaştırdıkları başka bir çalışmada ise serum VEGF ve PlGF düzeyleri preeklampsi grubunda daha düşük ve Hif-1 alfa düzeyleri ise anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Erken ve geç preeklampsi arasında ise anlamlı bir fark izlenmemiştir (110). Rath ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada preeklampitik grupta Hif-1 alfa'nın sinsityotrofoblastlardaki ekspresyonu nükleer ve sitoplazmik izlenmiş olup, kontrol grubu sinsityotrofoblastlarındaki Hif-1a ekspresyonu sitoplazmada lokalize izlenmiştir. Preeklampitik hasta grubunun sinsityotrofoblast sitoplazmasındaki PlGF ekspresyonu kontrole göre anlamlı düşük düzeyde izlenmiştir. Serum örneklerinde de preeklampitik hastalarda Hif-1 alfanın aşırı ekspresyonu izlenirken PlGF'nin azalmış ekspresyonu dikkat çekmiştir. Bu iki parametre arasında hem doku hem de serum seviyelerinde anlamlı bir negatif korelasyon izlenmesi, preeklampsi patogeneziindeki oksidatif stres ve endotel disfonksiyonundan sorumlu olabileceğini düşündürmüştür(111) .

Hif-1 alfa'nın plasentada, anjiyogenik faktörlerden sFlt-1 ve sEng miktarını arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur. Bu artış Hif-1 alfanın seviyesindeki artış nedeniyle meydana gelmiş olabilir (112, 113) . Bizim çalışmamızda da bunu destekler nitelikte Hif-1a ve sEng arasında güçlü korelasyon izlenmiştir ( $p<0.001$ ) .

Caniggia ve ark. Hif-1a'nın gebeliğin erken döneminde düşük oksijenlenmeye bağlı olarak fazla eksprese edildiğini ve plasental oksijen seviyelerinin artması ile seviyesinin yaklaşık 9.Gebelik haftasında düşüşe geçtiğini göstermiştir. Ayrıca preeklampitik hastaların plasental dokulardaki Hif-1 alfa mRNA protein sentezinin arttığını göstermişler(105). Hif-1 alfanın birikimi genellikle hipoksiye karşı akut ve faydalı bir cevap verirken, kronik olarak yükselmiş Hif-1 alfa preeklampsi dahil olmak üzere birçok ciddi problem belirteci olabilir. Preeklampsi patolojisinde rolünü araştırmak, preeklampsiyi aydınlatabilmek adına bizim çalışmamızın da bir amacı olmuştur. Yapılan bir çalışmada preeklampside patojenik rol oynayan anjiyotensin II tip 1 reseptör (AT1-AA) ile aşılınmış farelerde Hif-1 alfa mRNA ve Hif-1 protein düzeyinin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca artan Hif-1a'nın insan villöz eksplantlarında sFlt-1 gen ekspresyonunun arttırıp seviyesinin yükselmesinden sorumlu olduğu bulunmuştur. Yapılan bu çalışmada plasental Hif-1a gen ekspresyonunun hipoksiden

bağımsız şekilde de uyarıldığı ve hastalığın ilerlemesinde yaygın bir patojenik mekanizma olduğu gösterilmiştir (114). siRNA ile indüklenmiş mRNA yıkımı kronik olarak yükselmiş Hif-1a 'yı azaltarak, Hif-1a kaynaklı sFlt-1 gelişiminin de azalmasına ve preeklampsi gelişiminin önlenmesine yardım edilebileceğini göstermiştir. Yapılacak farmakolojik müdahalelerde hedef olarak Hif-1a 'yı baskılamak preeklampsi gelişimini engellemek için önemli bir seçenek olabilir.

Preeklampsi ve eklampsi tipik olarak otoimmün hastalıklarda görülen ya da otoimmün reaksiyon geliştiren durumlarla karakterize özelliklere sahiptir, her ne kadar bu preeklampsinin otoimmün bir durum olarak görülmesi anlamına gelmese de anormal otoimmün süreçlerin preeklampsi klinik sunumunda önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Bu bağlamda , preeklampsi/eklampsi graft-versus-host hastalığı (GVHD)ve allograft reddi durumlarında gözlenen birçok klinik ve laboratuvar özelliklerini paylaşarak bu otoimmün tepkileri taklit eder. Preeklampsinin otoimmün anormallikler ile karakterize bir klinik olarak anılması, risk altındaki kadınlar için önleyici olabilmek, erken teşhis konulabilmesi ve bunların yanı sıra daha spesifik tedavilerin verilebilmesi amacıyla umut vermektedir (36).

GVHD, hematopoetik kök hücre nakli (HCT) sonrası gastrointestinal sistemin hedef organ olan grefte karşı verdiği mortalitesi yüksek reaksiyondur. Bu hastalığa özgün bir belirtecin bulunamaması araştırmacıları bu konuya yönlendirmiştir. GVHD hastalığına sahip hastalarda yapılan çalışmalarda 74 protein değeri en az 2 kat artmıştır ve bunlardan 5 i gastrointestinal kökenli olarak not edilmiştir. Ferrara ve ark. yaptığı bir çalışmada, 1014 HCT hastasından alınan kanlarda REG3-a plazma konsantrasyonları incelenmiştir. GVHD hastalığının başlangıcındaki hasta gruplarında REG3-a değeri yaklaşık 3 kat fazla ölçülmüştür(115). Harris ve ark. yaptığı bir çalışmada ise alt gastrointestinal sistemin GVHD' de plazma belirteci olarak bulunan REG3-a düzeyleri kullanılmıştır. Çalışmada diğer parametreler göre GVHD'yi tanısal biyomarker olarak en iyi yansıtan parametre REG3-a bulunmuştur (116). Bu bilgiler ışığında, GVHD hastalığına karşı sensitivitesi bu kadar yüksek olan bir marker olan REG3-a 'yı çalışmamızda preeklampsiye karşı verilen otoimmün yanıtı değerlendirmek amacı ile kullandık ve REG3-a 'nın preeklampstik gruplarda anlamlı arttığını ve sEndoglinle de istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gösterdiğini saptadık.

Otoimmün sistem hastalıkları ve gebelik arasındaki klinik ilişki benzersizdir. Alevlenme dönemleri ile seyreden peripartum ve postpartum dönemler bu otoimmün ilişkiyi destekler niteliktedir (117, 118). Buna verilecek en iyi örneklerden biri, daha birkaç yıl öncesine kadar etiyojisi aydınlatılmayan fakat son yıllardaki çalışmalarda otoimmün sistem ile ilişkisi ortaya konan; peripartum kardiyomyopati (119). Preeklampsi ve eklampside de görülen bu peripartal alevlenmede olguların büyük çoğunluğunun 36. Haftadan sonra görülmesi, peripartum kardiyomyopatiyi zamanlamasını taklit etmesi açısından önemlidir (120).

Preeklampsinin ağır formu olan HELLP sendromunda oluşan durumlar, otoimmün mekanizmalar için daha açıklayıcı olabilir. Bu sendromda görülen karaciğer fonksiyon anormallikleri, trombositopeni gibi sitopeniler karakteristik olarak GVHD ve organ rejeksiyonlarında da bildirilmiştir. Otoimmün antikörlerin uzaklaştırılması ile de klinik bir düzelme gözlenir. Hem GVHD hem de HELLP sendromunda kortikosterooid verilmesi, otoantikörlerin plazmaferez ile uzaklaştırılması ve yine intravenöz immünglobulinin yarışmalı bağlanması ile otoantikörlerin uzaklaştırılması tedavideki ortak başarıyı göstermektedir (121).

İmmünite kökeninin yarısı paternal kaynaklı olan fetusun 9 aylık gebelik süresi boyunca maternal dokudan reddedilmemesine dair birçok çalışma yapılmış ve nedeni henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Fakat maternal immün sistemde birtakım değişikliklerin olması kaçınılmazdır (10). Organ nakli ve gebelikteki klinik durumlar sırasıyla, donör organ ve fetal hücre mikrokimerizminin konakçıdaki allogreft toleransın önkoşulları olarak kabul edilebilir. Bu tür mikromerizm eğer konak hücrede kalıcı hale gelirse otoimmün anormalliklerin ve otoimmün hastalıkların ortaya çıkmasında doğrudan ilişkilidir (122). Bu bağlamda preeklampsi kadınlarda kontrol gruplarına kıyasla dolaşımda 5 kat artmış fetal DNA bulunmuştur, bu da fetal-maternal hücre trafiğinin arttığını veya maternal antijen temizliğinde bir defektin arttığını gösterir (123). GVHD' de, nakledilen organın çıkarılması ile kliniğin düzelmesi ile gebeliğin sonlanması ile de preeklampsinin iyileşmesi birbiri ile koreledir (124).

Yapılan çalışmalarda semen maruziyeti ile preeklampsi gelişimi arasında ters ilişki gözlenmiştir. Bu nedenle gebelikten önce semen maruziyeti, paternal orjinli allojenik hücrelerin maternal bağışıklık sisteminde doğal yoldan geçici bir

mikrokimerizme maruz bırakmanın bir yoludur(125). Daha önceki ilişkilerde azospermi nedeniyle semen maruziyeti olmayan kadınların, azospermik eşlerinin ameliyat ile elde edilen spermlerinden İVF ile gebe kaldıklarında preeklampsinin 3 kat daha fazla görülmesi bunu desteklemektedir (100).

Otoimmün fenomenler ilk olarak gebeliğin 2. Döneminde görülür. Erken dönemde anormal immün aktivasyon hiperemezis gravidaruma ya da gebelik kayıplarına neden olabilir (126). Daha sonraki aşamalardaki otoimmün aktivasyon ise preeklampsi ile kendini gösterir. Tedavi ile düşük yapması önlenen kadınların gebeliğin 3. Trimesterinde preeklampsi riskinin artması bu ilişkiyi destekler niteliktedir (101). İmmün sistemi baskılanmış HIV pozitif kadınlarda antiretroviral tedavi sonrası immün sistem yeniden yapılandırıldığından, preeklampsi prevalansının azalmış olduğu gösterilmiştir. Baskılanmış immün sistem nedeniyle gebelikte verilen güçlü bağışıklık tepkisi verilemiyor ve bu defekt sayesinde preeklampsi gelişimine neden olan otoimmün risk kısmi olarak azalmış oluyor. Bu veriler ile yine immünolojik olarak indüklenen erken gebelik kayıpları riskinin de HIV pozitif, immünsuprese hastalarda daha düşük olabileceği düşünülmektedir (127) .

Antijenik yük preeklampsi gelişimde önemli bir yere sahiptir. Antijenik yük arttıkça uyarıcı antijenlerden daha şiddetli ve daha erken bir immün yanıt beklenebilir. Bu nedenle daha büyük infantlarda ve plasentanın da daha büyük olduğu diyabetik gebeliklerde ya da multiple gebeliklerde ya da fetal hidrops durumlarında daha yoğun bir bağışıklık cevabı beklenir (102, 128, 129). Bu da çalışmamızda geç preeklampsi grubunda erken gruba göre daha yüksek REG3-a bulunmasını açıklayabilir.

Yapılan çalışmalar preeklampsinin kesin otoimmün bir hastalık olduğunu göstermeye yeterli değildir. Bununla birlikte GVHD'de olduğu gibi akut organ reddinde çeşitli otoantijenlere karşı verilen otoimmün tepkilerin preeklampside de benzer şekilde karakterize olması gösterilmektedir. %100 allograft organ nakli sırasında otoimmün tepkilere neden olabiliyorsa gebelikteki 50: 50 olograft allograftın meydana getireceği tepki göz önüne alınmalıdır.

Çalışmamızda maternal kanda incelenen REG3-a düzeyleri kontrol grubunda 219,42±95,83, erken preeklampsi grubunda 341,56±138,24, geç preeklampsi

grubunda  $450,73 \pm 135,41$  olup gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Erken ve geç preeklampsi grubunun REG3-a değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (sırası ile  $p = 0,002, p < 0,001$ ). Erken preeklampsi ve geç preeklampsi birbiri arasında kıyaslandığında ise geç preeklampsi grubunda anlamlı olara daha fazla bulunmuştur ( $p = 0,005$ ).

Preeklampsi gebelerde REG3-a düzeyinin ölçüldüğü başka bir çalışma literatürde izlenmemiştir. Diğer parametreler ile kıyaslandığında REG3-a'nın , sEng ile orta düzeyde pozitif korelasyon göstermesi , Hif-1a ile güçlü düzeyde pozitif korelasyon göstermesi preeklampside rol oynayabileceği konusunda bizlere fikir vermektedir. Maternal kan düzeylerinde baktığımız REG3-a ileride yapılacak plasental doku çalışmalarında bakılması kıymetli sonuçlar verebilir. Ayrıca REG3-a üzerinde yeni tedavi modaliteleri planlanabilir.

## 6.SONUÇLAR

Patofizyolojisi hala net olarak aydınlanamamış olan preeklampsinin öngörülebilmesi ve önlenmesi adına yaptığımız bu çalışmada erken ve geç preeklampitik hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubunda REG3-a,Hif-1a ve sEng'nin maternal kandaki düzeylerini karşılaştırdık. Karşılaştırdığımız parametrelerin üçünü de ,preeklampitik gruplarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulduk ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Erken ve geç preeklampitik gruplarını kendi aralarında kıyasladığımızda ise yine çalıştığımız üç parametreyi de geç preeklampisi grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Çalışmamız özellikle REG3-a için özgün bir çalışma olması açısından önemlidir ve yapılacak daha büyük gruplarda, plasental doku çalışmaları ile birlikte desteklenmelidir. Preeklampsinin neden olduğu neonatal ve maternal mortalite ve morbiditenin azalmasında yol gösterici, daha az maliyetli, zaman kazandırıcı tetkikler olarak hesaplanıp klinik uygulamaya geçmesi umut verici gelişmeler olacaktır.



## 7 . KAYNAKLAR

1. Özkara, A., et al., *Proteinuria in preeclampsia: is it important?* Ginekologia polska, 2018. **89**(5): p. 256-261.
2. You, S.-H., et al., *Population-based trends and risk factors of early-and late-onset preeclampsia in Taiwan 2001–2014.* BMC pregnancy and childbirth, 2018. **18**(1): p. 199.
3. Rădulescu, C., et al., *Placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1, soluble endoglin, IL-6, and IL-16 as biomarkers in preeclampsia.* Mediators of inflammation, 2016. **2016**.
4. Demircan Sezer, S., et al., *Comparison of maternal and umbilical cord blood HIF-1  $\alpha$  and nitric oxide levels in early and late onset preeclamptic pregnancies.* Gynecological Endocrinology, 2015. **31**(12): p. 945-948.
5. Karumanchi SA, R.S., Taylor RN. , *angiogenesis and Preeclampsia.* In Taylor R, Roberts J, Cunningham F, Lindheimer M (eds), *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy.* 4th edition. Elsevier, 2015: p. Chapter 6: .
6. Hagmann, H., et al., *The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia.* Clinical chemistry, 2012. **58**(5): p. 837-845.
7. Ahmad, S. and A. Ahmed, *Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia.* Circulation research, 2004. **95**(9): p. 884-891.
8. Ramma, W., et al., *The elevation in circulating anti-angiogenic factors is independent of markers of neutrophil activation in preeclampsia.* Angiogenesis, 2012. **15**(3): p. 333-340.
9. Myatt, L. and R.P. Webster, *Vascular biology of preeclampsia.* J Thromb Haemost, 2009. **7**(3): p. 375-84.

10. Gleicher, N., *Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature*. American journal of obstetrics and gynecology, 2007. **196**(1): p. 5. e1-5. e7.
11. Pediatrics, A.A.o., *National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents*. Pediatrics, 2004. **114**(Supplement 2): p. iv-iv.
12. Creasy Robert, e.a.C.a.R.s.M.a.F.M., *7th Ed. Pregnancy Related Hypertension*. Saunders 2013: p. 756-781.
13. Higgins, J.R. and M. de Swiet, *Blood-pressure measurement and classification in pregnancy*. The Lancet, 2001. **357**(9250): p. 131-135.
14. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy*. Obstetrics and gynecology, 2013. **122**(5): p. 1122.
15. Sibai, B.M., et al., *Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension*. New England Journal of Medicine, 1998. **339**(10): p. 667-671.
16. Oudejans, C.B., et al., *Genetics of preeclampsia: paradigm shifts*. Human genetics, 2007. **120**(5): p. 607-612.
17. Isler, C.M., et al., *Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome*. American journal of obstetrics and gynecology, 1999. **181**(4): p. 924-928.
18. Obstetrics., I.F.o.G.a., *International Federation of Gynecology and Obstetrics. The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension an evidence-based guide to monitoring, prevention and management. The Global Library of Women's Medicine, . 2016,; p. 2016.*
19. Wen, S.W., et al., *Maternal morbidity and obstetric complications in triplet pregnancies and quadruplet and higher-order multiple pregnancies*. American journal of obstetrics and gynecology, 2004. **191**(1): p. 254-258.

20. Mello, G., et al., *Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study*. Hypertension, 2005. **46**(6): p. 1270-1274.
21. Abi-Said, D., et al., *Case-control study of the risk factors for eclampsia*. Am J Epidemiol, 1995. **142**(4): p. 437-41.
22. Ananth, C.V., et al., *Relationship between pregnancy-induced hypertension and placenta previa: a population-based study*. American journal of obstetrics and gynecology, 1997. **177**(5): p. 997-1002.
23. Kaufmann, P., S. Black, and B. Huppertz, *Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia*. Biology of reproduction, 2003. **69**(1): p. 1-7.
24. Starzyk, K.A., et al., *Quantitative differences in arterial morphometry define the placental bed in preeclampsia*. Human pathology, 1997. **28**(3): p. 353-358.
25. Genbacev, O., et al., *Regulation of human placental development by oxygen tension*. Science, 1997. **277**(5332): p. 1669-1672.
26. Madazli, R., et al., *Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in pre-eclampsia*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2000. **107**(4): p. 514-518.
27. Isaka, K., et al., *Expression and activity of matrix metalloproteinase 2 and 9 in human trophoblasts*. Placenta, 2003. **24**(1): p. 53-64.
28. Reister, F., et al., *Macrophage-induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women*. Laboratory investigation, 2001. **81**(8): p. 1143.
29. Cunningham, F., et al., *Williams obstetrics, 24e*. 2014: Mcgraw-hill.
30. Jauniaux, E., B. Ramsay, and S. Campbell, *Ultrasonographic investigation of placental morphologic characteristics and size during the second trimester of pregnancy*. American journal of obstetrics and gynecology, 1994. **170**(1): p. 130-137.

31. Staff, A.C., et al., *Preeclampsia and uteroplacental acute atherosclerosis: immune and inflammatory factors*. Journal of reproductive immunology, 2014. **101**: p. 120-126.
32. Burton, G.J.a.T.-h.H., *Hypoxia-reoxygenation; a potential source of placental oxidative stress in normal pregnancy and preeclampsia*. Fetal and Maternal Medicine Review, . 2003: p. 14(2): p. 97-117.
33. Selçuk, S.N. and M. Yurdakök, *Preeklampitik anne bebekleri*. Çocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi, 2015. **58**(3).
34. Lindheimer, M.D., S.J. Taler, and F.G. Cunningham, *Hypertension in pregnancy*. Journal of the American Society of Hypertension, 2008. **2**(6): p. 484-494.
35. Takashima, S., et al., *The Wnt agonist R-spondin1 regulates systemic graft-versus-host disease by protecting intestinal stem cells*. Journal of Experimental Medicine, 2011. **208**(2): p. 285-294.
36. Perruche, S., et al., *Association of mixed hematopoietic chimerism with elevated circulating autoantibodies and chronic graft-versus-host disease occurrence*. Transplantation, 2006. **81**(4): p. 573.
37. Gürçkaya E, B.e.I., *Preeklampsinin etiopatogenezi: Günümüz konsepti*. Klinik Bilimler & Doktor 2001: p. 7:408-412.
38. İŞLER, F.E. and O.D.İ. DAVAS, *AĞIR PREEKLAMPSİ VE TROMBOFİLİNİN GENETİK BELİRTEÇLERİ*.
39. Granger, J.P., et al., *Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension*. American journal of hypertension, 2001. **14**(S3): p. 178S-185S.
40. Venkatesha, S., et al., *Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia*. Nature medicine, 2006. **12**(6): p. 642.

41. Bühring, H., et al., *Endoglin is expressed on a subpopulation of immature erythroid cells of normal human bone marrow*. *Leukemia*, 1991. **5**(10): p. 841-847.
42. McAllister, K., et al., *Endoglin, a TGF- $\beta$  binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1*. *Nature genetics*, 1994. **8**(4): p. 345.
43. Duff, S.E., et al., *CD105 is important for angiogenesis: evidence and potential applications*. *The FASEB Journal*, 2003. **17**(9): p. 984-992.
44. Maynard, S.E., et al., *Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia*. *The Journal of clinical investigation*, 2003. **111**(5): p. 649-658.
45. Tjoa, M.L., R.J. Levine, and S.A. Karumanchi, *Angiogenic factors and preeclampsia*. *Front Biosci*, 2007. **12**: p. 2395-402.
46. Levine, R.J., et al., *Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia*. *New England journal of medicine*, 2004. **350**(7): p. 672-683.
47. Hirota, K. and G.L. Semenza, *Regulation of angiogenesis by hypoxia-inducible factor 1*. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2006. **59**(1): p. 15-26.
48. Salceda, S. and J. Caro, *Hypoxia-inducible Factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) Protein Is Rapidly Degraded by the Ubiquitin-Proteasome System under Normoxic Conditions ITS STABILIZATION BY HYPOXIA DEPENDS ON REDOX-INDUCED CHANGES*. *Journal of Biological Chemistry*, 1997. **272**(36): p. 22642-22647.
49. Ruas, J.L., L. Poellinger, and T. Pereira, *Role of CBP in regulating HIF-1-mediated activation of transcription*. *Journal of cell science*, 2005. **118**(2): p. 301-311.
50. Quintero, M., N. Mackenzie, and P. Brennan, *Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) in cancer*. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2004. **30**(5): p. 465-468.

51. Weidemann, A. and R. Johnson, *Biology of HIF-1 $\alpha$* . Cell death and differentiation, 2008. **15**(4): p. 621.
52. Papetti, M. and I.M. Herman, *Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis*. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 2002. **282**(5): p. C947-C970.
53. Pagé, E.L., et al., *Induction of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  by transcriptional and translational mechanisms*. Journal of Biological Chemistry, 2002. **277**(50): p. 48403-48409.
54. Sánchez-Aranguren, L.C., et al., *Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress*. Frontiers in physiology, 2014. **5**: p. 372.
55. Iyer, N.V., et al., *Cellular and developmental control of O<sub>2</sub> homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$* . Genes & development, 1998. **12**(2): p. 149-162.
56. Salonen Ros, H., et al., *Genetic effects on the liability of developing pre-eclampsia and gestational hypertension*. American journal of medical genetics, 2000. **91**(4): p. 256-260.
57. Pridjian, G. and J.B. Puschett, *Preeclampsia. Part 1: clinical and pathophysiologic considerations*. Obstetrical & gynecological survey, 2002. **57**(9): p. 598-618.
58. Agatista, P.K., et al., *Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2004. **286**(4): p. H1389-H1393.
59. Duley, L. *The global impact of pre-eclampsia and eclampsia*. in *Seminars in perinatology*. 2009. Elsevier.
60. Koopmans, C.M., et al., *Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial*. Lancet, 2009. **374**(9694): p. 979-988.

61. Goplani, K., et al., *Pregnancy-related acute renal failure: A single-center experience*. Indian journal of nephrology, 2008. **18**(1): p. 17.
62. Taufield, P.A., et al., *Hypocalciuria in preeclampsia*. N Engl J Med, 1987. **316**(12): p. 715-8.
63. Escher, G., et al., *High aldosterone-to-renin variants of CYP11B2 and pregnancy outcome*. Nephrology dialysis transplantation, 2009. **24**(6): p. 1870-1875.
64. Thadhani, R., et al., *First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(2): p. 770-775.
65. Mostello, D., et al., *Preeclampsia in the parous woman: who is at risk?* American journal of obstetrics and gynecology, 2002. **187**(2): p. 425-429.
66. Muller, F., et al., *Maternal serum human chorionic gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia*. American journal of obstetrics and gynecology, 1996. **175**(1): p. 37-40.
67. Zhang, J., J.F. Troendle, and R.J. Levine, *Risks of hypertensive disorders in the second pregnancy*. Paediatric and perinatal epidemiology, 2001. **15**(3): p. 226-231.
68. Zehua, W., X. Guirong, and Z. Ying, *The predictive value of plasma fibronectin concentration on fetal growth retardation at earlier stage of the third trimester*. Journal of Tongji Medical University, 2001. **21**(3): p. 253-255.
69. Gant, N., et al., *A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy*. American journal of obstetrics and gynecology, 1974. **120**(1): p. 1-7.
70. Remuzzi, G., et al., *Reduced umbilical and placental vascular prostacyclin in severe pre-eclampsia*. Prostaglandins, 1980. **20**(1): p. 105-110.

71. Plasencia, W., et al., *Uterine artery Doppler at 11+ 0 to 13+ 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia*. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2007. **30**(5): p. 742-749.
72. Zusterzeel, P., et al., *Protein carbonyls in decidua and placenta of pre-eclamptic women as markers for oxidative stress*. *Placenta*, 2001. **22**(2-3): p. 213-219.
73. Dekker, G. and B. Sibai, *Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia*. *The Lancet*, 2001. **357**(9251): p. 209-215.
74. Hofmeyr, G.J., et al., *Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems*. *Cochrane database of systematic reviews*, 2014(6).
75. Knuist, M., et al., *Low sodium diet and pregnancy-induced hypertension: a multi-centre randomised controlled trial*. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1998. **105**(4): p. 430-434.
76. Vainio, M., et al., *Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches*. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2002. **109**(2): p. 161-167.
77. pregnancy:, N.C.C.f.W.s.a.C.s.H.H.i., *National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management*. 2011.
78. Abromovici DR, S.B., *Preeclampsia-Eclampsia*. In: *Queenan JT (Ed), Management of High risk pregnancy*. *Blackwell Science, Massachusetts*: . 1999: p. 368- 377.
79. Von Dadelszen, P. and L.A. Magee, *Antihypertensive medications in management of gestational hypertension-preeclampsia*. *Clinical obstetrics and gynecology*, 2005. **48**(2): p. 441-459.
80. APİ, O. and M. APİ, *Gebelik ve Hipertansiyon*. *Turkiye Klinikleri Journal of Endocrinology Special Topics*, 2013. **6**(3): p. 79-91.



81. Clark, S.L., et al., *Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery*. American journal of obstetrics and gynecology, 2008. **199**(1): p. 36. e1-36. e5.
82. Magann, E.F. and J.N. Martin Jr, *Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome*. Clinical obstetrics and gynecology, 1999. **42**(3): p. 532.
83. Sibai, B.M., *Diagnosis, prevention, and management of eclampsia*. Obstetrics & Gynecology, 2005. **105**(2): p. 402-410.
84. Lykke, J.A., et al., *Vascular associated gene variants in patients with preeclampsia: results from the Danish National Birth Cohort*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 2012. **91**(9): p. 1053-1060.
85. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. Blood pressure, 2013. **22**(4): p. 193-278.
86. Cim, N., et al., *An analysis on the roles of angiogenesis-related factors including serum vitamin D, soluble endoglin (sEng), soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the diagnosis and severity of late-onset preeclampsia*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2017. **30**(13): p. 1602-1607.
87. Maynard, S.E., 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**(5): p. 649-58.
88. al., G.E.e., *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2018: p. 2266-2269.
89. Holme, A.M., et al., *In vivo uteroplacental release of placental growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase-1 in normal and preeclamptic pregnancies*. American journal of obstetrics and gynecology, 2016. **215**(6): p. 782. e1-782. e9.

90. Sepidarkish, M., et al., *Association between previous spontaneous abortion and pre-eclampsia during a subsequent pregnancy*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2017. **136**(1): p. 83-86.
91. Valensise, H., et al., *Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease*. Hypertension, 2008. **52**(5): p. 873-880.
92. Ribeiro, V.R., et al., *Association between cytokine profile and transcription factors produced by T-cell subsets in early-and late-onset pre-eclampsia*. Immunology, 2017. **152**(1): p. 163-173.
93. Redman, C., et al., *Plasma-urate measurements in predicting fetal death in hypertensive pregnancy*. The Lancet, 1976. **307**(7974): p. 1370-1373.
94. Li, X., et al., *An analysis of the differences between early and late preeclampsia with severe hypertension*. Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health, 2016. **6**(1): p. 47-52.
95. KUMRU, P., et al., *Preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromu olgularımızın değerlendirilmesi*. Turkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics, 2005. **15**(2): p. 72-80.
96. Başol, G., et al., *Kliniğimizde 2013-2017 yılları arasında doğum yapmış olan preeklampsi olgularının retrospektif değerlendirilmesi*. Perinatal Journal/Perinatoloji Dergisi, 2018. **26**(3).
97. Levine, R.J., et al., *Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia*. New England Journal of Medicine, 2006. **355**(10): p. 992-1005.
98. Staff, A.C., et al., *Circulating concentrations of soluble endoglin (CD105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia*. American journal of obstetrics and gynecology, 2007. **197**(2): p. 176. e1-176. e6.
99. Salahuddin, S., et al., *Diagnostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in hypertensive diseases of pregnancy*. American journal of obstetrics and gynecology, 2007. **197**(1): p. 28. e1-28. e6.

100. Wang, J.X., et al., *Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia*. The Lancet, 2002. **359**(9307): p. 673-674.
101. Gleicher, N., *Autoantibodies and pregnancy loss*. The Lancet, 1994. **343**(8900): p. 747-748.
102. Dekker, G.A. and B.M. Sibai, *Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts*. American journal of obstetrics and gynecology, 1998. **179**(5): p. 1359-1375.
103. Pringle, K., et al., *Beyond oxygen: complex regulation and activity of hypoxia inducible factors in pregnancy*. Human reproduction update, 2009. **16**(4): p. 415-431.
104. Rajakumar, A., et al., *Evidence for the functional activity of hypoxia-inducible transcription factors overexpressed in preeclamptic placentae*. Placenta, 2004. **25**(10): p. 763-769.
105. Caniggia, I. and J. Winter, *Adriana and Luisa Castellucci Award Lecture 2001 Hypoxia Inducible Factor-1: Oxygen regulation of trophoblast differentiation in normal and pre-eclamptic pregnancies—a review*. Placenta, 2002. **23**: p. S47-S57.
106. Stergiotou, I., et al., *Patterns of maternal vascular remodeling and responsiveness in early-versus late-onset preeclampsia*. American journal of obstetrics and gynecology, 2013. **209**(6): p. 558. e1-558. e14.
107. Alici Davutoğlu, E., et al., *Evaluation of maternal serum hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , progranulin and syndecan-1 levels in pregnancies with early-and late-onset preeclampsia*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2018. **31**(15): p. 1976-1982.
108. Stubert, J., et al., *Expression pattern of progranulin in the human placenta and its effect on cell proliferation in the choriocarcinoma cell line BeWo*. Journal of Reproduction and Development, 2011. **57**(2): p. 229-235.
109. Akhilesh, M., et al., *Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  as a predictive marker in pre-eclampsia*. Biomedical reports, 2013. **1**(2): p. 257-258.

110. Sezer, S.D., et al., *VEGF, PIGF and HIF-1 $\alpha$  in placentas of early-and late-onset pre-eclamptic patients*. *Gynecological Endocrinology*, 2013. **29**(8): p. 797-800.
111. Rath, G., et al., *HIF-1 Alpha and Placental Growth Factor in Pregnancies Complicated With Preeclampsia: A Qualitative and Quantitative Analysis*. *Journal of clinical laboratory analysis*, 2016. **30**(1): p. 75-83.
112. Nevo, O., et al., *Increased expression of sFlt-1 in in vivo and in vitro models of human placental hypoxia is mediated by HIF-1*. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2006. **291**(4): p. R1085-R1093.
113. Sánchez-Elsner, T., et al., *Endoglin expression is regulated by transcriptional cooperation between the hypoxia and transforming growth factor- $\beta$  pathways*. *Journal of Biological Chemistry*, 2002. **277**(46): p. 43799-43808.
114. Iriyama, T., et al., *Hypoxia-independent up-regulation of placental HIF-1 $\alpha$  gene expression contributes to the pathogenesis of preeclampsia*. *Hypertension*, 2015. **65**(6): p. 1307.
115. Ferrara, J.L., et al., *Regenerating islet-derived 3- $\alpha$  is a biomarker of gastrointestinal graft-versus-host disease*. *Blood*, 2011. **118**(25): p. 6702-6708.
116. Harris, A.C., et al., *Plasma biomarkers of lower gastrointestinal and liver acute GVHD*. *Blood*, 2012. **119**(12): p. 2960-2963.
117. Gleicher, N., D. Pratt, and A. Dudkiewicz, *For Debate: What do we really know about Autoantibody Abnormalities and Reproductive Failure: A Critical Review*. *Autoimmunity*, 1993. **16**(2): p. 115-140.
118. Kita, M., D. Goulis, and A. Avramides, *Post-partum thyroiditis in a Mediterranean population: a prospective study of a large cohort of thyroid antibody positive women at the time of delivery*. *Journal of endocrinological investigation*, 2002. **25**(6): p. 513-519.

119. Ansari, A.A., et al., *Autoimmune mechanisms as the basis for human peripartum cardiomyopathy*. Clinical reviews in allergy & immunology, 2002. **23**(3): p. 301.
120. Elkayam, U., et al., *Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation*. Circulation, 2005. **111**(16): p. 2050-2055.
121. Sawant RB, R.S., . *Plasma ex- change for thrombotic thrombocytopenic purpura following hematopoietic stem cell trans- plantation*. J Assoc Physicians India 2005: p. 53:981-3.
122. Nelson, J.L., *Microchimerism and autoimmune disease*. N Engl J Med, 1998. **338**(17): p. 1224-5.
123. Lo, Y.M., et al., *Quantitative abnormalities of fetal DNA in maternal serum in preeclampsia*. Clin Chem, 1999. **45**(2): p. 184-8.
124. Magann, E.F., et al., *Immediate postpartum curettage: accelerated recovery from severe preeclampsia*. Obstet Gynecol, 1993. **81**(4): p. 502-6.
125. Einarsson, J.I., H. Sangi-Haghpeykar, and M.O. Gardner, *Sperm exposure and development of preeclampsia*. American journal of obstetrics and gynecology, 2003. **188**(5): p. 1241-1243.
126. Kiyokawa, Y. and Y. Yoneyama, *Relationship between adenosine and T-helper 1/T-helper 2 balance in hyperemesis gravidarum*. Clinica chimica acta, 2006. **370**(1-2): p. 137-142.
127. Wimalasundera RC, L.N., Smith JH, de Ruitter A, Thom SA McG, Hughes AD, Poulter N, Regan L, Taylor GP., . *Pre-eclampsia, antiretroviral therapy, and immune reconstitu- tion*. Lancet 2002: p. 360:1152-4.
128. Roberts, J. and D.W. Cooper, *Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia*. The Lancet, 2001. **357**(9249): p. 53-56.
129. Broughton Pipkin, F., *Risk factors for preeclampsia*. N Engl J Med, 2001. **344**: p. 925-926.

## 8.ÖZGEÇMİŞ

16 Eylül 1989 tarihinde Hatay'ın Antakya ilçesinde dünyaya geldim. İlkokulu 3.sınıfa kadar Ali Sayar İlköğretim Okulu'nda ve ortaokula kadar da Hayrettin Özkan İlköğretim Okulu'nda okudum. Ortaokulu Fatih Sultan Mehmet İlköğretim Okulu'nda okudum. Lise eğitimimi 2003-2007 yılları arasında Selim Nevzat Şahin Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2008 yılında tıp eğitimine başladım. Tıp fakültesinden 2014 yılında mezun oldum ve eğitimimi tamamlayıp aynı yıl Hatay Antakya Devlet Hastanesi'ne Devlet Hizmet Yükümlülüğü kurası ile atandım. Mecburi hizmetimin 5. ayında 26 Ocak 2015'te Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında araştırma görevlisi doktor olarak çalışmaya başladım. Hala burada görevime devam etmekteyim.