

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**11-14 HAFTA GEBELİĞİ OLAN HASTALARDA FETAL TİMUS
VOLÜMÜ İLE İLERİ GEBELİK HAFTALARINDA PREEKLAMPSİ
GELİŞİMİ ARASINDA İLİŞKİ VAR MIDIR?**

Uzmanlık Tezi

Dr. Özlem Ece BAŞARAN

TRABZON - 2019

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**11-14 HAFTA GEBELİĞİ OLAN HASTALARDA FETAL TİMUS
VOLÜMÜ İLE İLERİ GEBELİK HAFTALARINDA PREEKLAMPSİ
GELİŞİMİ ARASINDA İLİŞKİ VAR MIDIR?**

Uzmanlık Tezi

Dr. Özlem Ece BAŞARAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN

TRABZON - 2019

ÖNSÖZ

Bu tez araştırmamın tüm aşamalarında, katkı sağlayan sayın Prof.Dr. E. Seda GÜVENDAĞ GÜVEN başta olmak üzere tüm hocalarıma, tüm çalışma arkadaşlarıma ve sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

KTÜ Bilimsel Araştırma Projesi'ne sağladığı ileri düzey ultrasonografi cihazı için de teşekkür ederim.

Saygılarımla

Özlem Ece BAŞARAN

ÖZET

11-14 HAFTA GEBELİĞİ OLAN HASTALARDA FETAL TİMUS VOLÜMÜ İLE İLERİ GEBELİK HAFTALARINDA PREEKLAMPSİ GELİŞİMİ ARASINDA İLİŞKİ VAR MIDIR?

Amaç: Preeklampsinin tam etiyolojisi bilinmemekle birlikte etyolojide immünolojik faktörleri düşünülmektedir. Timus, fetal immün sistemin gelişiminde rol oynayan ana organlardan biridir. Çalışmamızda 1. Trimesterde fetal timus boyutunun ultrasonografik olarak ölçülerek preeklampsisi gelişme olasılığının öngörülmesi amacıyla 11-14. hafta rutin fetal ultrasonografik taramaya timüs volümünün 3 boyutlu ölçümünü de ekleyerek preeklampsisi ile fetal timus volümü ilişkisi karşılaştırılacaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma prospektif klinik bir araştırma niteliğindedir. Şubat 2017- Ocak 2018 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na gebelik takibi için başvuran herhangi risk faktörü içermeyen 11-14. gebelik haftasında toplam 100 gebe kadın çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcıların yaş, gravida, parite, BMI, başvuru sırasındaki kan basınçları, CRL ölçümü kaydedildi. Bu sırada VOCAL programı ile ölçülen fetal timus volümleri ve gebelik haftası kaydedildi. Olgular gebelik sürecinde takip edildi ve preeklampsisi gelişimi, doğumun olduğu gebelik haftası, doğum şekli, yenidoğan ağırlığı ayrı ayrı kaydedildi. Tüm veriler SPSS 13.0 programında kodlanarak girildi. Student-t test ve Ki-kare Testi ile istatistiksel analiz yapıldı. Sınır değer belirleme için ROC curve analizi kullanıldı. Preeklampsisi görülen ve görülmeyenlerin verileri karşılaştırıldı. Timus volümünün preeklampsisi önceden belirleyebilmesi durumu binary logistic regresyon analizi kullanılarak test edildi. *P* değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Preeklampsisi gelişen olgularda, hiç komplikasyon gelişmeyen olgulara göre fetal timüs boyutu, ortalama doğum haftası, yenidoğan doğum ağırlığı istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Araştırma grubunda VOCAL programı kullanılarak ölçülen fetal timus volümünün preeklampsisi gelişmesi açısından belirteç olarak kullanıldığında sınır değer 0.0375 cm³ için sensitivite %87.1, spesifite %50 olarak bulunmuştur (AUC %85.3, *p*<0.001, %95 CI 0.751-0.949). Preeklampsisi önceden öngörebilmek açısından yapılan binary logistic regresyon analizi sonucuna göre 11-14 haftada ölçülen fetal timüs volümünün düşük olması parametresi prediktif faktör olarak kullanılabilir (*p*<0.001).

Sonuç: Bu tez araştırma sonucuna göre; 1. trimester fetal timus volümüne bakarak preeklampsisi predikte edebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Fetal timus volümü, preeklampsisi, tarama

SUMMARY

IS THERE ANY RELATION BETWEEN FETAL THYMUS VOLUME AND PREECLAMPSIA DEVELOPMENT IN LATER PREGNANCY?

Objective: The exact etiology of preeclampsia remains unclear but is known to involve immunological factors. The thymus is one of the main organs involved in the development of the fetal immune system. The aim of this study was to explore the association between fetal thymus volume on ultrasound and preeclampsia by adding the 3-dimensional measurement of thymus volume to the routine fetal ultrasound scan at 11-14 week of gestation.

Material and Methods: We performed a prospective clinical study in 100 pregnant women in their first trimester of pregnancy who attended the Fetal Medicine Unit of the Medicine Faculty of Karadeniz Technical University from February 2017 to January 2018. Maternal age, gravida, para, BMI, blood pressure, gestational age, CRL and fetal thymus volume measured with VOCAL programme are recorded. For all patients routine clinical and ultrasound examinations were performed during pregnancy. Gestational age at birth, way of birth and newborn birthweight were recorded. The results were statistically compared in the SPSS 13.0 program. Student-t test and ki-square test were used for statistical analysis. ROC curve analysis was used for limit values. The data of patients with preeclampsia and without preeclampsia were compared. The ability of the thymus volume to predict the preeclampsia was tested using binary logistic regression analysis. P value <0.05 was considered statistically significant.

Results: Fetal thymus volume, mean gestational age at birth and newborn birthweight were found to be statistically lower in cases with preeclampsia compared to those without any complications. When the fetal thymus volume measured by the VOCAL programme in the study group was used as a marker for preeclampsia development, the limit value was 0.0375 cm³; sensitivity was 87.1% and specificity was 50% (AUC %85.3, p<0.001, %95 CI 0.751-0.949). As a result of binary logistic regression analysis; the low fetal thymus volume measured at 11-14 gestational weeks can be used as a predictive factor for preeclampsia(p<0.001).

Conclusion: According to the results of this study; we may predict preeclampsia by measuring fetal thymus volume at the first trimester.

Key Words: Fetal thymus volume, preeclampsia, screening

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	I
ÖZET.....	II
SUMMARY	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR SİMGELER DİZİNİ.....	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
RESİMLER DİZİNİ.....	VIII
GRAFİKLER DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Preeklampsi Tanı Kriterleri	3
2.2. Gebelik İlişkili Hipertansif Hastalıklar	4
2.3. Preeklampsi Etyopatogenez	5
2.4. Preeklampsi Risk Faktörleri.....	8
2.5. Preeklampsi Semptom ve Bulguları	9
2.6. Preeklampsi Laboratuvar Bulguları	11
2.7. Preeklampsi Yönetimi.....	13
2.8. Preeklampsi Seyri	17
2.9. Preeklampsinin Öngörülmesi ve Önlenmesi.....	17
2.10. Timus Bezi	20
2.10.1. Timus Embriyolojisi	20
2.10.2. Timus Anatomisi.....	21
2.10.3. Timus Histogenezisi ve Fonksiyonu.....	22
2.10.4. Timusun Gelişim Defektleri	25
2.10.5. Timusun Ultrasonografik Olarak Görüntülenmesi	25
3. MATERYAL VE METOD	28
3.1. Çalışma Tasarımı	28
3.2. Hasta seçimi	28
3.3. Timus Ölçümü	30
3.4. Diğer bilgiler.....	30
4. BULGULAR.....	32

5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ	39
7. KAYNAKLAR	40



KISALTMALAR SİMGELER DİZİNİ

ASPRE	: Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention
PAPP-A	: Pregnancy associated plasma protein a
CRL	: Baş-popo mesafesi
ACOG	: American College of Obstetricians And Gynecologists
VE-cadherin	: Vascular endothelial cadherin
AT-1R	: Angiotensin II type 1 receptor
sFlt-1	: Soluble fms-like tyrosine kinase
Flt-1	: Fms-like tyrosine kinase
PIGF	: Placental growth factor
EVT	: Ekstravillöz trofoblast
HLA	: Human leukocyte antigen
CD94	: Cluster of differentiation 94
KIR	: Killer cell inhibitör reseptörleri
ILT	: Immunoglobulin-like transcript
NK	: Natural killer
IVF	: İn vitro fertilizasyon
PRES	: Posterior reversibl lökoensefalopati
MgSO4	: Magnezyum sülfat
sEng	: Çözünebilir endoglin
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
ROC	: Receiver-operator characteristic curve
IL	: İnterlökin
HEV	: High Endothelial Venules
MHC	: Major histocompatibility complex
BMI	: Body mass index
PROM	: Premature rupture of membranes
IUGR	: İntrauterin gelişim kısıtlılığı
HPA	: Hipotalamo-hipofiz-adrenal
TSLP	: Soluable timik stromal lenfopietin
dDCs	: Desidual dendritik hücreleri

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Preeklampsi Kriterleri	3
Tablo 2. Araştırma Grubunun Bazı Demografik/Sonografik Faktörler Açısından dağılımı	32
Tablo 3. Araştırma Grubunda Preeklampsi Gelişen ve Herhangi Bir Gebelik Komplikasyonu Gelişmeyen Olguların Bazı Demografik ve Sonografik Faktörler Açısından Karşılaştırılması	33



RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
Resim 1. 3. Faringeal Cep Ventral ve Dorsal Parçadan Oluşur	21
Resim 2. Timus Histolojisi	23
Resim 3. Timus Medulla Histolojisi.....	24
Resim 4. Timus Korteks Histolojisi	24
Resim 5. 28. Gebelik Haftasında Üç Damar Renkli Doppler Ultrason Görüntüsü.....	26
Resim 6. İki Boyutlu (2D) (a - c) ve Üç Boyutlu (3D) (d) Renkli Doppler Ultrasonografi ile Gebeliğin 2. ve 3. Trimesterlerinde T-Box Görüntüleri	27
Resim 7. Fetal Timüs Volümü Ölçümü.....	30

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

Grafik 1. Araştırma Grubunda Preeklampsi Geliştirmesi Kapsamında 11-14. Gebelik Haftasında Ölçülen Fetal Timüs Boyutu ve Preeklampsi İlişkisini Gösteren ROC Analizi	34
--	----



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi; belirtileri 20. Haftadan sonra ortaya çıkan proteinüri ve hipertansiyonun birlikte izlendiği tüm sistemleri etkileyen bir hastalıktır(1). Maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir(2). Preeklampsi gebeliklerin yaklaşık% 3'ünü komplike hale getirir ve tüm hipertansif bozukluklar gebeliklerin yaklaşık% 5-10'unu etkiler(3,4).Potansiyel maternal sonuçlar pulmoner ödem, serebral hemoraji, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve ölümdür. Hastalığın fetal / neonatal sonuçları plasental hipoperfüzyon sonucu oluşan preterm doğum kaynaklıdır. Gebelikte maternal immün sistemin lokal olarak uyarlanması, maternal ve paternal genleri ifade eden fetus/plasenta ile annenin başarılı bir şekilde bir arada bulunmasına olanak tanır. Regulator adaptif immünite artarken; sitotoksik adaptif immün yanıt azalır hatta ortadan kaldırılır. Tersine, doğal immünite enfeksiyona karşı konakçı savunmaya devam etmeye devam etmek ve başarılı plasantasyon ve fetal dokularla etkileşime girerek gebeliği devam ettirmek için fonksiyona devam eder (5,6,7).Preeklampitik gebelerde desidua dokuda artmış dendritik hücre infiltrasyonu izlenmiştir ve bu durum anormal implantasyona veya fetal antijenlere karşı oluşan maternal immünolojik yanıtın değişmesine neden olabilir. Normal gebeliğe nazaran preeklampitik gebeliklerde daha yüksek seviyelerde maternal dolaşıma sinsityotrofoblast partiküllerinin döküldüğü kanıtlanmıştır. Bu olayın preeklampside endotel hücre hasarını ve sistemik inflamatuvar yanıtı stimüle ettiğine inanılmıştır. Sonuç olarak yapılan çalışmalarda bu reaksiyonların en önemli faktörünün maternal timüs ile ilişkili lenfositler olduğu gösterilmiştir. İnsanda primer lenfoid organ timustur. Onikinci gebelik haftasında gelişimini tamamlayarak kalp ve aortik arkın önünde yerleşim gösterir. Timus immün cevabın oluşmasında rol oynar ve kemik iliğinden göç eden T lenfositlerin olgun T lenfositlere farklılaştığı organdır. Timus boyutunun cinsiyet veya çoğul gebelikle ilişkisi yoktur.Neonatal ve maternal bakım hizmetleri gelişen teknoloji ile birlikte daha kaliteli olmakla birlikte preeklampsi halen hem maternal hem fetal mortalite ve morbidite açısından önemli risk faktörüdür bu nedenle preeklampsinin prediksyonu ve önlenmesi için çalışmalar son yıllarda önem kazanmıştır. ASPRE çalışmasında preeklampsinin erken prediksyonunda maternal yaş, vücut kitle indeksi, gestasyonel yaş, parite sayısı ve

medikal geçmiş gibi maternal faktörler ile kombine edilen 11-13. gestasyonel haftalar arasındaki, ortalama kan basıncı, uterin arter pulsatilite indeksi, maternal serum PAPP-A ve plasental büyüme faktörü düzeylerinin oluşturduğu bir algoritma ile gebeler taranmış ve risk grupları oluşturulmuş ve fetal sonuçlar değerlendirilmiştir(8). Çalışmamızda preeklampsinin önceden öngörülmesi araştırma konusu olarak seçilmiştir ve maternal ve fetal faktörler değerlendirilmiştir. Birinci trimesterde özellikle 11-14 hafta arasında yapılan rutin ultrasonografiyle ense saydamlığı ile anöplöidi ve diğer anomalilerin taranması, spinal defektlerin tanımlanması, kalp anomalilerinin tanımlanması artık yapılabilmekte ve erken tanı gerçekleştirilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda fetal ve maternal hastalıklarda timus boyutu ile ilişki olduğu gösterilmiştir. Özellikle intrauterin gelişme kısıtlılığı, erken membran rüptürü, koryoamnionit arasında ilişki bulunmuştur (9). Bu çalışmada 1. Trimesterde fetal timus boyutunun ultrasonografik olarak ölçülerek preeklampsi gelişme olasılığının öngörülmesi amaçlanmaktadır. Bu nedenle biz de 11-14. hafta rutin fetal ultrasonografik taramaya timüs volümünün 3 boyutlu hesaplanmasını da ekleyerek rutin taramada preeklampsi taramasının da yapılabileceğini düşünüyoruz. ASPRE çalışması 11-14. Gebelik haftaları arasında başlanan ve 36. Gebelik haftasına kadar kullanılan günlük 150 mg aspirin dozunun preterm ve erken preeklampsi gelişme insidansını sırasıyla %60 ve %90 oranında düşürdüğü ve yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki kalış süresini yaklaşık% 70 oranında azalttığını göstermiştir(8). Preeklampsi erken prediksiyonu sonucu; önlem amaçlı preeklampsi riskini azaltmada patofizyolojik sürecinin gebeliğin daha erken döneminde başlaması nedeniyle; erken gebelik haftalarında başlanmasının yararlı olduğu kanıtlanan aspirin uygun zamanda anneye başlanabilir. Böylelikle fetal veya maternal mortaliteyi önleyebiliriz.

2. GENEL BİLGİLER

Gebeliğin erken döneminde sistolik ve diastolik kan basıncı fizyolojik olarak düşer ve ikinci trimesterde bazal değerin yaklaşık 5-10 mmHg altındadır ve ortalama 105/60 mmHg'dır. Üçüncü trimesterde, kan basıncı kademeli olarak yükselir. Hem uteroplasental dolaşımında yüksek akımlı, düşük dirençli bir devre oluşturulması ve hem de vazodilatasyon vasküler dirençteki düşüğe katkıda bulunur. Vazodilatasyondan dolayı kan basıncını korumak için kardiyak debi artar ve fetusun yeterli oksijenasyonu sağlanmış olur.

2.1. Preeklampsi Tanı Kriterleri

Preeklampsi öncesinde normotansif olan bir gebede 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyon ile birlikte proteinüri ve/veya end-organ hasarının ortaya çıktığı multisistemik bir hastalıktır. Postpartum dönemde de gelişebilir. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)'in 2013'de yayınladığı bülteninde preeklampsi kriterleri tablo 1 de belirtilmiştir (1).

Tablo 1. Preeklampsi Kriterleri

20.gebelik haftasından sonra öncesinde normotansif olan bir gebede en az 4 saat aralıklı 2 kez sistolik kan basıncının **≥ 140 mmHg veya diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg ölçülmesi**

Ve

24 saatlik idrarda ≥ 300 mg proteinüri

ya da dipstick ile $\geq + 1$ proteinüri saptanması ya da spot idrarda protein/ kreatinin oranının ≥ 0.3 olması

Veya

20.gebelik haftasından sonra en az 4 saat aralıklı 2 kez sistolik kan basıncının **≥ 140 mmHg veya diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg ölçülen** öncesinde normotansif olan bir gebede aşağıdaki bulgulardan en az birinin bulunması

Trombosit sayısının $< 100,000/\text{microL}$

Kreatinin konsantrasyonunun > 1.1 mg / dL (97.2 mikromol / L) olması veya hastanın bazal serum kreatinin düzeyinin bilinen renal hastalık olmaksızın iki katına çıkması

Transaminaz değerlerinin laboratuvar üst sınır değerinin 2 katına çıkması

Pulmoner ödem

Bulanık görme, yanıp sönen ışıklar veya kıvılcımlar görme (fotopsi) ve skotomalar (karanlık alanlar veya görme alanında boşluklar) görme

Baş ağrısı

Preeklampsi maternal ve fetal morbitide ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Dünya genelinde, anne ölümlerinin doğrudan yüzde 10 ile 15'i preeklampsi ilişkili obstetrik komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır(2). Her 100.000 canlı doğumda preeklampsi-eklampsi nedeniyle yaklaşık bir maternal ölüm raporlanmıştır (6). Ülkemizde de gelişen antenatal ve neonatal bakım hizmetlerine rağmen fetal ve maternal ölümlerin en önde nedenlerinden biridir (4).

Sistemik bir derlemede, dünya genelindeki gebeliklerin %4.6'sı (% 95 CI 2.7-8.2) preeklampsi ile komplike olmuştu(5). Prevelanstaki değişiklikler temelde, maternal yaş dağılımındaki farklılıklar ile nullipar gebe kadınların popülasyonlar arasındaki oranını yansıtmaktadır (6) . Prevalans ayrıca gebelik haftasına göre de değişiklik gösterir; 34. gebelik haftası öncesi preeklampsi daha az yaygındır.

2.2. Gebelik İlişkili Hipertansif Hastalıklar

Gebelikle ilişkili 4 temel hipertansif hastalık vardır (10):

1- Kronik hipertansiyon: Kronik / önceden var olan hipertansiyon veya gebelik sürecinde gebeliğin 20. haftasından önce en az iki kez mevcut olan veya postpartum 12 haftadan uzun süre devam eden hipertansiyon olarak tanımlanır. Esansiyel veya sekonder nedenlerle gelişebilir.

2- Gestasyonel hipertansiyon: Kan basıncının ilk kez 20. Gebelik haftasından sonra sistolik kan basıncı için 140 mmHg ve üzeri veya diastolik kan basıncı için 90 mmHg ve üzeri olması ölçülmesi, hipertansiyona proteinüri ve end-organ fonksiyon bozukluklarının eşlik etmediği ve postpartum 12 haftadan önce kan basıncının normale döndüğü klinik durumdur. Kesin tanı sadece postpartum konulabilir.

3- Preeklampsi: Preeklampsi, daha önce normotansif bir kadında 20. gebelik haftası sonrasında yeni hipertansiyon ve proteinüri ya da proteinüri ile birlikte olan ya da olmayan end-organ disfonksiyonunu ifade eder. Postpartum da gelişebilir. End-organ disfonksiyon semptom ve bulguları hastalık spektrumunun şiddetli tarafını temsil eder. Masif proteinüri(5g/24saat) hastalığın şiddetini göstermez.

Eklampsi: Preeklampsi tanısı olan bir gebede nöbete neden olabilecek diğer nörolojik koşulların yokluğunda grand mal tipi nöbetlerin oluşması durumudur.

4- Kronik hipertansiyon üzerine süperimpoze preeklampsi: Kronik / önceden var olan hipertansiyon tanısı olan bir kadında gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan proteinüri veya end-organ fonksiyon bozukluğu veya her ikisinin başlangıcı ile tanımlanır. Kronik / önceden var olan hipertansiyonu olan, gebelik öncesi veya erken gebelik döneminde proteinürisi olan gebeler için, preeklampsi tanısı, gebeliğin son yarısında yükselen veya dirençli devam edip özellikle akut ve şiddetli olarak yükseliş gösteren hipertansiyon durumunda konulur.

2.3. Preeklampsi Etyopatogenezi

Hastalığın gelişmesi için plasenta yeterlidir, fetüs şartı yoktur ve doğumda plasenta çıkarıldıktan sonra günler-haftalar içinde iyileşme gözlenir. Bu durum plasentanın preeklampsinin gelişmesinde etkin rol oynadığını gösterir(11). Gebeliğin erken dönemlerinde plasental vaskularizasyonundaki anormallikler plasental perfüzyonu bozarak hipoksi ve iskemiye yol açar. Bu durumda maternal dolaşıma antianjiyogenik faktörler salınır, vasküler endotel fonksiyonu bozulur ve hipertansiyon gelişir. Ancak plasental gelişimde bozulmanın patolojik tetikleyicisi henüz net bilinmemekle birlikte preeklampsi patofizyolojisi maternal, fetal ve plasental faktörleri içerir.

1. Plasental Faktörler

a) Anormal spiral arter oluşumu

Normal bir gebelikte uteroplazental arteriyal yatak spiral arterlerin sitotrofoblastlarca invazyonu sonucu, düşük dirençli, düşük basınçlı ve yüksek miktarda akım içeren bir modele dönüşmektedir(11) . Spiral arterlerin yeniden modellenmesi, muhtemelen ilk trimesterin geç döneminde başlar ve gebeliğin 18-20. Haftalarına kadar tamamlanır, fakat spiral arterlerin trofoblast invazyonunun sona ereceği gebelik haftası kesin olarak bilinmemektedir. Preeklampside ise sitotrofoblast hücreler spiral arterlerin desidual kısmına invaze olur, ancak myometrial segmente invazyonda başarısız olurlar. Spiral arterlerde trofoblastik invazyon ne kadar yüzeysel kalırsa, hipertansif hastalığın şiddeti o kadar fazla bulunmuştur. Myometriumun 1/3 iç kısmında yetersiz sekonder trofoblastik invazyon sonucunda bu arterlerin

bütünlüğü bozulmaktadır. Spiral arterlerin adrenerjik innervasyonu devam etmektedir. Uteroplasental arterlerin lümeni daralır, intimadaki aterosiz ve vazospazmın bir sonucu olarak da intervillöz perfüzyon azalır. Spiral arterler küçük yapıda ve yüksek dirençli damarlar halini alırlar. Sonuç olarak spiral arterlerde vazodilatasyon izlenmez ve plasental hipoperfüzyon gelişir (12,13) .

b) Anormal trofoblastik invazyon

Spiral arterlerin yetersiz trofoblast invazyonundan trofoblastın farklılaşmasındaki defekt sorumludur. Normal farklılaşma sırasında, invaze trofoblastlar, epitel hücreleri için karakteristik olan integrin alfa6 / beta1, alphav / beta5 ve E-kadherin adezyon molekül ekspresyonunu integrin alpha1 / beta1, alphav / beta3 ve VE-cadherin e ve psödoaskülogenezis olarak adlandırılan bir prosese değiştirirler(11). Preeklampsili gebelerde ise trofoblastlarda upregüle adezyon molekül ekspresyonu veya psödoaskülogenez gözlenmez. Genellikle uterusun spiral arterlerinin terminal segmentleri etkilenir ve vazodilatasyon gerçekleşmemesi nedeniyle plasental kan akımında azalmaya yol açarlar.

c) Plasental iskemi

Gelişen uteroplasental iskemi, endotel işlev bozukluğuna neden olabilecek toksinlerin sistemik dolaşıma salınmasına neden olur. Toksinlerin kaynağı tam olarak anlaşılammakla birlikte, serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksitler sorumlu tutulmaktadır. Serbest oksijen radikalleri kendiliğinden çoğalan lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar ve bu durum endotel hasarına neden olan toksik radikallerin üretimine zemin hazırlarlar. Bu tip bir hasar nitrik oksitinin endotel hücrelerce üretimini azaltır ve prostaglandin dengesini bozar. Bu dengenin bozulması endotel işlev bozukluğu ile sonuçlanır. Maternal aterosklerozis ya da vaskülit gibi durumlar trofoblastların hipoperfüzyonuna yol açarak preeklampsinin gelişmesini tetikleyebilir.

Anjiyotensin II, AT-1 reseptörünün(AT-1R) endojen ligandıdır, preeklampside anjiyotensin II'ye duyarlılık artmıştır (14); bu nedenle bu reseptörün oto-antikorlarla daha çok uyarılması, preeklampside gözlenen hipertansiyon ve vasküler hasarı indükleyebilir (15).

2. Genetik Faktörler

Çoğu preeklampsi vakası sporadik gelişmesine rağmen genetik faktörlerin hastalık duyarlılığında rolü olduğu düşünülmektedir (16). Preeklampsi ailede preeklampsi öyküsü olan primigravid kadınlarda aile öyküsü olmayanlara göre 2 ile 5 kat artmış bulunmaktadır (17). Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü riski en az 7 kat arttırmaktadır(18). Önceki eşte preeklampsi öyküsü olan erkeğin eşinde preeklampsi riski daha yüksektir(19). Trizomi 13 genotipli fetüs taşıyan gebelerde preeklampsi insidansı, tüm diğer trizomilerlerden veya normal karyotipli fetüs taşınan gebeliklerden daha yüksektir (20). sFlt-1 ve Flt-1 genleri, kromozom 13 üzerinde taşınır. Trizomi 13 genotipli fetüs taşınan gebeliklerde dolaşımdaki sFlt-1'in PlGF'ye oranının belirgin şekilde arttığı ve bu nedenle preeklampsi riskinin arttığı düşünülür (21).

3. Çevresel Faktörler ve İnflamasyon

Obezite ve kronik inflamasyon endotel disfonksiyonuna yol açarak preeklampsi duyarlılığını arttırabilir (22). Monosit ve nötrofiller trofoblast mikro partiküllerine bağlanarak IL 12, süperoksit radikalleri ve TNF salgılarını arttırabilmektedir ve bu durum da lipid peroksidlerin oluşumuna yol açan reaktif oksijen türleri ve serbest oksijen radikallerinin oluşumu ile karakterizedir.

4. İmmünolojik Faktörler

İmmünolojik faktörler anormal plasental gelişime yol açabilir. Bu durum kısmen paternal veya fetal antijenlere önceki maruziyetin preeklampsiye karşı koruyucu olduğu gözlemine dayanmaktadır(23). Preeklampsinin sıklıkla ilk gebelikte görülmesi, multiparlarda yeni eşinden veya donör inseminasyonu sonucu gebe kalmasıyla oranın artması immünolojik teoriyi desteklemektedir. Ayrıca ilk gebelikten önce artmış seksüel ilişkinin, fetal antijenin paternal komponenti ile maruziyetine neden olarak preeklampsi riskini azalttığı tespit edilmiştir (36,37). Plasental bölgedeki desidual damarlardaki patolojik değişiklikler akut immünolojik rejeksiyonlardaki vasküler değişiklikler gibidir Graft versus host hastalığında görülen immünolojik değişiklikler, preeklampitik gebelerde de gözlenmiştir(24). Ekstravillöz trofoblast (EVT) hücreleri, HLA sınıf I antijenlerinin sık görülmeyen HLA-C, HLA-

E ve HLA-G gibi kombinasyonlarını eksprese eder. Doğal öldürücü hücreler, plasental implantasyon için EVT ile ilişkili olan maternal desiduaı infiltrate etmek için tanınan reseptörler olan CD94, KIR, and ILT'i eksprese eder (25). KIR reseptörlerinde maternal NK hücreleri ve fetal HLA-C haplotipindeki polimorfizmleri araştıran genetik çalışmalar, KIR – AA genotip ve fetal HLA-C2 genotipine sahip kadınların preeklampsi riskinin artmış olduğunu göstermektedir. Dendritik hücreler, transplantasyon antijenlerine karşı antijen spesifik T hücre yanıtının önemli bir tetikleyicisidir. Preeklampitik gebelerin plasenta patolojik incelemesinde desidua dokuda artmış dendritik hücre infiltrasyonu izlenmiştir (26). Artmış dendritik hücrelerin sayısı anormal implantasyona veya fetal antijenlere karşı oluşan maternal immünolojik yanıtın değişmesine neden olabilir. Gebelik boyunca fetal antijenin maternal dolaşıma geçişi vardır. Eğer maternal antikor cevabı yeterli olursa, bu kompleksler retikuloendotelial sistem tarafından temizlenir ve doku hasarına neden olmaz. Antikor cevabı yetersiz olursa, oluşan immün kompleksler, vaskülit, glomerüler hasar ve koagülasyon sisteminin aktivasyonuna yol açar. Yetersiz cevap, ilk gebelikte yeteri kadar antikor oluşmamasına veya ikiz gebelikler, mol hidatiform, hidropik plasenta gibi trofoblastik dokunun artmış olduğu durumlarda yüksek miktarda antijenle karşılaşma durumuna bağlı olarak maternal antikorların yetersiz kalmasından kaynaklanabilir.

Etyopatogeneizde genetik etkenler de araştırılmış; ancak preeklampsi ile ilişkili belirgin bir genetik mekanizma ortaya konamamıştır. Birden fazla maternal ve fetal gen, çevresel faktörler ve bunlar arasındaki kompleks ilişki preeklampsinin ortaya çıkmasında etkili gibi gözükmektedir. Sonuç olarak preeklampsi, multifaktöryel ve poligenik bir hastalıktır denmiştir.

2.4. Preeklampsi Risk Faktörleri

Preeklampsinin insidansı ırk, etnisite ile ilişkili olup, çevresel, sosyoekonomik şartlardan da etkilenebilir.

Aşağıda sıralanan durumlarda preeklampsi için risk artışı söz konusudur (27, 28).

Nulliparite

Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü, ailede preeklampsi öyküsü

40 yaş üstü ve 18 yaş altı gebelikler

Kronik hipertansiyon

Kronik renal hastalık

Pregestasyonel ya da gestasyonel diabetes mellitus

Vasküler hastalıklar

Otoimmün hastalıklar(antifosfolipid sendromu,sistemik lupus eritematozis hastalığı)

Çoğul gebelikler, hidrops fetalis

Obezite

Siyah ırk

İn vitro fertilizasyon(IVF)

Yeni partner veya gebelik öncesi bariyer kontrasepsiyon kullanımı (sperm maruziyet azlığı).

2.5. Preeklampsi Semptom ve Bulguları

Hipertansiyon: Preeklampsi tanısı olan tüm hastalarda hipertansiyon izlenir. Genellikle hastalığın erken bulgusudur ve tanı için şüphe uyandırır. Kan basıncı sıklıkla yavaş yavaş yükselir, üçüncü trimesterde, genellikle gebeliğin 37. haftasından sonra hipertansif aralık olarak tanımlanan kan basıncının $\geq 140 / 90$ mmHg olduğu düzeye ulaşır (29) . Kan basıncı, hipertansif aralığa ulaşmadan önce 1-2 hafta genellikle 135/85 mmHg civarındadır. Ancak, bazı kadınlarda, hipertansiyon hızla veya 34. gebelik haftası öncesinde gelişir.

Baş ağrısı: Preeklampside beyine giden kan akımında ve serebral oksijen metabolizmasında herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen normal gebelere oranla serebral vasküler dirençte belirgin bir artış olmaktadır. Baş ağrısı preeklampside klinik kötü gidişatı gösteren en temel semptomdur. Temporal, frontal, oksipital veya diffüz olabilir (30). Preeklampsi ile ilişkili baş ağrısı analjezik uygulamasına rağmen sıklıkla devam eder veya şiddetli hale gelir ancak bu durum patognomik değildir. Ağrı genellikle zonklama tarzındadır. Baş ağrısının yanı sıra

preeklampside görülen diğer serebrovasküler semptomların mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gözlenen posterior hemisferdeki beyin ödemi ve iskemik veya hemorajik değişiklikler; şiddetli hipertansiyona yanıt olarak ortaya çıkan serebral vazospazma yol açan generalize endotel hücre disfonksiyonundan kaynaklanabilir Bu durum posterior reversibl lökoensefalopati (PRES) olarak adlandırılır. Eklampsi nedeniyle ölen hastaların üçte birinde peteşiden geniş hematomlara kadar uzanan serebral kanamalar görülmüştür. Eklamptik konvülzyonlardan sonra ise hastaların %75'inde spesifik olmayan, geçici, anormal elektroensefalogram bulguları mevcuttur

Epigastrik ağrı: Sıklıkla geceleri başlar, genellikle retrosternum alt kısımda veya epigastriumda başlayan şiddetli sürekli ağrı ile karakterizedir ancak sağ hipokondriyuma veya sırtta yayılabilir ve bulantı-kusma eşlik edebilir (31) . Fizik muayenede hepatik ödem veya kanamadan dolayı Glisson kapsülünün gerilmesi nedeniyle batın sağ üst kadranda palpasyonda ağrılıdır. Karaciğer rüptürü nadirdir ancak sağ üst kadranda ani başlayan şiddetli ağrı ve eşlik eden ani kan basıncı düşüşü durumunda şüphelenilmelidir.

Vizüel semptomlar: Şiddetli preeklampsi göstergesi olarak sayılır. Bunlara en azından kısmen retina arteriolar spazm neden olur (32). Semptomlar içinde bulanık görme, yanıp sönen ışıklar veya kıvılcıklar görme (fotopsi) ve skotomalar (karanlık alanlar veya görme alanında boşluklar) görme vardır (33) . Preeklampside görme bozuklukları, PRES'in belirtileri olabilir. Körlük preeklampside nadirdir ve sıklıkla kortikal körlük şeklindedir ve geçicidir. Eklamptik konvülsiyon geçirenlerin %15 inde görülür.

Periferik ödem: Preeklampside periferik ödem, kapiller kaçığa bağlı olabilir. Gebelerde preeklampsi olsun ya da olmasın ödem görülür. Bununla birlikte ani ve hızlı kilo artışı (haftada >2.3 kilogram) yüzde ödem görülmesi preeklampsi gelişen gebelerde daha sık görülür.

Oligüri: Gebelik sırasında renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon oranı artar ancak preeklamptik gebelerde normal gebelere kıyasla renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon daha azdır. Preeklampsi kliniğinin şiddetlendiği gebelerde idrar çıkışı <500 mL / 24 saate düşebilir. Nadiren preeklamptik hepatik hastalığı olan gebeler gebeliğin geçici diabetes insipidusuna bağlı poliüri geliştirmiştir. Bu

vakalardaki mekanizma, hepatik disfonksiyona bağlı olarak vazopresinazın yıkılımlında azalmadır.

İnme: Gebelikle ilişkili morbidite ve mortaliteye yol açan inme durumunun yaklaşık% 36'sından preeklampsi / eklampsi sorumludur. En ciddi komplikasyondur (34). Preeklampsi hastalarında hemorajik stroke için risk faktörü ciddi bař ağrısı ve / veya nöbetler ile birlikte izlenen persiste şiddetli hipertansiyondur.Kan basıncının dūřürölmesi riski azaltabilir ancak akut antihipertansif tedavinin başlatılma zamanlaması net değildir .

Nöbet: Preeklamptik bir gebede nöbet varsa eklampsi olarak adlandırılır. Eklamptik nöbetler şiddetli klinik göstermeyen preeklampsili 400 kadından 1'inde ve şiddetli klinik gösteren preeklampsili 50 kadından 1'inde gelişir (35) ve nöbet sonucunda serebral hemoraji, peteşi, ödem, vaskülopati, iskemik hasar, mikroenfarktlar ve fibrinoid nekroz gelişebilir (36). Eklampsinin etyolojisi net anlaşılamamıştır ancak hipertansiyon kaynaklı 2 model dūřünülmüřtür.Birinci modele göre, hipertansiyon serebral dolaşımın bozulmasına neden olarak hiperperfüzyon ve endotel disfonksiyonuna yol açar. Takibinde vazojenik ve / veya sitotoksik ödem oluşturur. İkinci modelde hipertansiyon, serebral dolaşımda otoregülatör sistemin aktivasyonuna neden olarak serebral damarların vazokonstriksiyonuna bağlı hipoperfüzyon, lokal iskemi, endotel disfonksiyonu ve vazojenik ve / veya sitotoksik ödeme yol açar (37). Ayrıca serebral inflamasyonun da rolü olduğu dūřünülmektedir (38).

Jeneralize Hiperrefleksi: Hiperrefleksi yaygın bir bulgudur ve ayak bileği klonusu şeklinde izlenebilir.

Ablasyo plasenta: Preeklamptik gebeliklerin% 1'inden azında görülür, ancak şiddetli klinik izlenen preeklamptik gebelerde bu oran % 3'e kadar çıkar (39).

2.6. Preeklampsi Laboratuar Bulguları

Proteinüri: 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg proteinüri ya da dipstick ile $\geq + 1$ proteinüri saptanması ya da spot idrarda protein/ kreatinin oranının ≥ 0.3 olması durumudur (8). Proteinüri, kısmen, glomerüler filtrasyon bariyerinin bütünlüğünün bozulmasına bağlı tutulumun azalması dolayısı ile protein atılımının artması ile

ortaya çıkar (40) . Bazı özel çalışmalarla preeklampsi hastalarında podositüri gözlemlenmiştir (41) .

Hiperürisemi: Glomerüler filtrasyon hızında azalma ile hiperürisemi preeklampsili gebelerde gözlenebilir.

Serum kreatinin artışı: Gebelikte glomerüler filtrasyon hızındaki fizyolojik artışa bağlı olarak serum kreatinin konsantrasyonunda ortalama 0.4 mg / dL (35 mikromol / L) azalma izlenir. Preeklamptik hastalarda serum kreatinin konsantrasyonu genellikle bu aralıkta veya sınırda yüksek seyreder, kreatinin konsantrasyonun > 1.1 mg / dL (97.2 mikromol / L) olması veya hastanın bazal serum kreatinin düzeyinin bilinen renal hastalık olmaksızın iki katına çıkması şiddetli preeklampsinin göstergesidir (8). Gebelikte akut böbrek hasarının en sık nedeni preeklampsidir.

Trombositopeni: Preeklampside en sık gözlenen koagülasyon bozukluğu trombositopenidir. Trombosit sayısının 100.000 / μ L'den az olması durumudur ancak şiddetli preeklampsi kliniği gelişmedikçe trombosit sayısı normaldir. Mikroangiopatik endotelial hasar mikrovasküler yapılarda trombosit formasyonuna neden olarak fibrin kümeleri oluşmasına neden olur. Artan trombosit tüketimi trombositopeniye yol açar (42).

Karaciğer fonksiyon testleri: Şiddetli preeklampsi gelişmedikçe normaldir. Transaminaz değerlerinin laboratuvar üst sınır değerinin 2 katına çıkması artmış olarak yorumlanır. Hepatik dolaşımın bozulması iskemiye yol açar ve periportal kanamalara neden olabilir (43). Serumda karaciğer enzimlerinin yükselmesinin muhtemel sebebi, karaciğer lobüllerinin periferinde görülen periportal hemorajik nekrozlar şeklindeki lezyonlardır. Bu lezyonlardan ve kapsülden olan kanamalar subkapsüler hematolara neden olabilmektedir. Karaciğer kapsülü altından olan kanama ciddi boyutta olursa hayatı tehdit edici intraperitoneal kanamaya sebep olabilir.

Hemokonsantrasyon: Kapiller kaçağa bağlı olarak plazma hacmi azalır. Sonuç olarak hemokonsantrasyon meydana gelebilir ve hematokrit olarak artmış olarak izlenir.

Koagülasyon kaskadı: protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve fibronojen konsantrasyonu preeklampside etkilenmez. Ancak ablasyo plasenta,

ciddi kanama ya da ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu durumunda kaskad etkilenir (44).

2.7. Preeklampsi Yönetimi

Preeklampsinin etkin tedavisi doğumdur. Plasentanın doğumu ile maternal bulgu ve semptomlarda gerileme başlar. Bunlardan bazıları saatler bazıları ise haftalar alabilir. Tipik olarak diürez doğumdan sonra 48 saat içinde başlar. Hipertansiyon doğumdan sonra ikinci haftaya kadar kötüleşebilir ancak çoğu kadında dört hafta içinde normale döner. Nadiren hipertansiyon üç ayın sonrasında da devam edebilir. Proteinüri genellikle birkaç gün içinde düzelmeye başlar; Bununla birlikte, birkaç gram protein atılımı olan kadınlarda proteinüride tam düzelme aylar alabilir.

Doğum; serebral hemoraji, renal yetmezlik, pulmoner ödem, nöbet, trombositopeni, hepatik rüptüre bağlı ablasyo plasenta fetal büyüme kısıtlılığı gibi ciddi maternal ve fetal komplikasyonların gelişme riskini en aza indirir(45). Doğum zamanlaması maternal ve fetal duruma göre yapılır.

Şiddetli olmayan hipertansiyonu olan gebelerin çoğu ayaktan izlenebilir. Riskli durumlar ve ortaya çıkabilecek belirtiler anlatılır. Takipler 3-4 gün aralarla olacak şekilde sıklaştırılır. Yeni başlayan hipertansiyonu olan gebelerde, persistan veya kötüleşen hipertansiyonu olanlarda ya da proteinüri gelişimi varsa hastaneye yatış düşünülmelidir. Uygulanacak sistematik değerlendirme şunları içermelidir:

-Preeklamptik semptom gelişimi ve hızlı kilo alımı gibi bulgular dikkatli bir şekilde günlük olarak gözden geçirilmeli ve günlük tartı izlemi yapılmalı

- Spot idrarda proteinüri veya idrar protein/kreatinin oranı veya 24 saatlik idrarda proteinüri bakılmalı

- Daha önceki tansiyon ölçümleri yüksek değilse 4 saat aralıklarda tansiyon takibi yapılmalı

- Kreatinin, karaciğer transaminazları ve trombosit sayısını içeren hematolojik tetkikleri yapılmalı

- Fetusun büyüklüğü, iyilik hali ve amniyotik sıvı volümü klinik veya sonografik olarak değerlendirilmelidir.

- Mutlak yatak istirahati gerekli değildir.

- Diyet yeterli kaloriyi içermelidir sodyum ve sıvı alımı kısıtlanmamalıdır.

Bu izlemin amacı kötüleşen preeklampsinin erken dönemde belirlenmesi, doğum zamanlamasını içeren bir eylem planının yapılmasıdır. Bu gözlemlerden herhangi biri ağır preeklampsi tanısına yol açıyorsa daha ileri bir yönetim gerekmektedir. Hafif preeklampside antihipertansif tedavilerin yararı yapılan çalışmaların hiçbirisinde gösterilememiştir. Şiddetli bulgularla seyreden preeklampsi tanısı konulan 23 hafta altındaki gebelerde sağ kalan yenidoğan olmadığı için gebeliğin sonlandırılması önerilmektedir. 24-34 gebelik haftası arası ağır preeklampside izlem yönetiminin riskine oranla yararının daha yüksek olduğunu doğrulayan çalışmalar yetersizdir. Ancak izlem yönetiminin 34 hafta altında mantıklı bir yaklaşım olduğu Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği tarafından desteklenmektedir. Ağır preeklampsi bulguları varlığında maternal ve fetal izlem hastaneye yatırılarak yapılmalıdır. 34 hafta altında fetal akciğer matürasyonunu artırmak için glikokortikoid verilmeli, hipertansiyon kontrol altına alınmaya çalışılmalıdır. Antihipertansif tedavide amaç, kan basıncının güvenli sınırlarda (sistolik 160 mmHg'nın, diastolik 110 mmHg'nın altında) tutulmasıdır. Hipertansiyon tedavisinde dikkat edilecek esas durum, maternal serebrovasküler hasarı ve konjestif kalp yetmezliğini önlemek ve ayrıca serebral perfüzyonu ve uteroplasental kan akımını yeterli düzeyde tutmaktır. Kan basıncındaki ani yükselme (diastolik > 120 mmHg), intraserebral kanama, hipertansif ensefalopati, akut böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, ventriküler aritmi ve plasenta dekolmanına neden olabilir. Bu aşamada uygulanan tedavi akut antihipertansif tedavi olmalıdır. En sık kullanılan üç ilaç, hidralazin, labetalol ve nifedipindir. Ağır preeklampside konvülsiyon riski yüksek olduğundan MgSO₄ profilaksisi verilmelidir. Maternal ve fetal değerlendirme günlük olarak yapılır. Böbrek fonksiyonları ve HELLP sendromu için seri laboratuvar tetkikleri yapılır. Ağır preeklampsi belirti ve bulgularının persiste etmesi veya ilerlemesi, eklampsi, akciğer ödemi, HELLP sendromu gelişmesi, ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu, dekolman, fetal iyilik halinin bozulması durumunda doğum kararı alınır.

Doğum şekli obstetrik endikasyonlarla belirlenir. Şiddetli preeklampsi kliniğine sahip hastalarda dahi doğumun hızlandırılması açısından acil sezaryen doğum gerekli değildir. Serviks uygun değilse indüksiyon öncesinde servikal

olgunlaşma ajanları kullanılabilir (46)Doğum esnasında devamlı fetal-maternal monitörizasyon; kötüleşen hipertansiyonu, bozulmuş maternal hepatik, renal, kardiyopulmoner, nörolojik veya hematolojik fonksiyonları, ablasyo plasentayı veya anormal bir fetal kalp atışını tanıyabilmek için gereklidir. Şiddetli preeklampside bile, rutin invaziv maternal hemodinamik izleme (arteriyel kateterizasyon, santral venöz kateter yerleştirilmesi) önerilmemektedir (47). Preeklampsi hastalarının özellikle de şiddetli spektrumdakilerin pulmoner ödem ve üçüncü boşluğa kaçış riski olduğundan, aşırı yüklemelerden kaçınmak için sıvı dengesinin izlenmesi gerekir. Dengeli bir izotonik çözeltisinin yaklaşık 80 mL / saat'lik infüzyonu genellikle ağız yoluyla alamayan ve kanama gibi devam eden anormal sıvı kaybına sahip olmayan bir hasta için yeterlidir (48). Doğumda şiddetli hipertansiyon; inmeyi önlemek için intravenöz labetalol veya hidralazin veya oral nifedipin ile tedavi edilmelidir. Antihipertansif ilaçlar eklampsiyi önlemezler. Eklampsinin önlenmesi için tercih edilen ilaç olarak magnezyum sülfat önerilmektedirler (47). Eklamptik kadınları içeren randomize çalışmaların meta-analizlerinde, magnezyum sülfat tekrarlayan nöbetlerin önlenmesinde fenitoin, diazepam veya klorpromazin, prometazin daha güvenli ve etkilidir ve 70 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır (49). Magnezyum sülfatın antikonvülsan etkileri için mekanizma açıkça tanımlanmamıştır. Magnezyum sülfatın, periferik nöromüsküler blok ve santral antikonvülzan etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Nöbet profilaksisi için magnezyum sülfat genellikle intrapartum veya postpartum başlatılmalıdır. Eklampsi profilaksisi konvülsiyonlardan bağımsız olarak hastalığın progresyonunu etkilemez. Sadece gestasyonel hipertansiyonu olan hastalara profilaksi önerilmez (50). Doğum ünitesindeki stabil antepartum hastaya önerilmez fakat şiddetli özellik gösteren preeklampsili hastalarda ekspektant yönetim sırasında kullanılabilir. En yaygın kullanılan magnezyum rejimi; 6 gram intravenöz 15-20 dakikada gidecek şekilde yükleme dozu, idamesinde 2gram /saat magnezyum gidecek şekildedir. Alternatif olarak intramusküler 10 gram yükleme idamesinde her dört saatte 5 gram intramusküler tedavi uygulanabilir. Bunlar sırasıyla Pritchard'ın ve Zuspan'ın rejimleri olarak bilinir ve 2 rejim de genellikle benzer magnezyum dozlarına ulaşırlar ancak intramusküler rejim daha çok yan etki ve kısmen injeksiyon alanında daha çok ağrıya neden olur. Antenatal dönemde 5-7 günden fazla kullanımı önerilmez (51). Konvülsiyonları engelleyen dozla ilgili net bir bilgi yok ancak

terapötik dozu 4.8-8.4 mg/dl' dir. Magnezyum sülfat atılımı böbreklerden olduğu için renal yetmezliği (kreatinin>1 mg/dl) olan hastalarda dikkat edilmeli ve serum magnezyum düzeyi 6 saatte bir takip edilmeli, klinik bulgular 1-2 saatte bir takip edilmelidir (52).Magnezyum idame tedavisi patellar refleks(hipermagnezeminin ilk klinik bulgusu patellar refleks kaybıdır.) mevcutsa, dakikada solunum sayısı >12 ,4 saatlik idrar çıkışı 100 ml'den fazlaysa verilir. Magnezyum toksisitesinin klinik bulguları ortaya çıkarsa doz azaltılmalıdır. Magnezyum sülfat tedavisi sıklıkla postpartum 24-48 saat devam eder. Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsisi olan kadınlarda postpartum 12 saat magnezyum tedavisi yeterli olabilir (53). Hızlı magnezyum infüzyonu periferik vazodilatasyon etkisine bağlı flushing, terleme ve ısı artışına yol açabilir. Ayrıca mide bulantısı, kusma,başağrısı,halsizlik,görme bulanıklığı,çarpıntı yapabilir. Dispne ve göğüs ağrısı pulmoner ödem semptomları olabilir ve nadir yan etkilerdir. Renal fonksiyonu iyi olan kadınlarda magnezyum toksisitesi yaygın değildir, antidot olarak kalsiyum glukonat kullanılır. Toksikite serum magnezyum düzeyine bağlıdır:

- Derin tendon refleksleri kaybı 7 - 10 mEq / L
- Solunum felci 10 - 13 mEq / L
- Kardiyak iletim bozukluğu > 15 mEq / L
- Kardiyak arrest >25 mEq / L kan magnezyum seviyelerinde görülebilir.

Trombosit sayısı> 50.000 / mikroL genellikle doğum için güvenli (vajinal veya sezaryen) kabul edilir (54). Anestezi açısından nöroaksiyel teknikler genellikle preeklampatik kadınlarda güvenlidir ve etkilidir. Preeklampside, nöroaksiyel tekniklerle yapılan anestezi ile ilgili 2 temel sıkıntı; intravasküler hacimde düşüş ve sempatik blokaj ile kan basıncında ani düşüş ve şiddetli trombositopeni olan kadınlarda peridural hematoma gelişebilmesidir (55). Genel anestezi açısından ise orofaringeal ödeme bağlı zorlu entübasyon söz konusu olabilir. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji uzmanları, doğumdan sonraki ilk 72 saat ve 7-10 güne kadar hastanede veya evde kan basıncının izlenmesini önermektedir (50).

2.8. Preeklampsi Seyri

Şiddetli hipertansiyonu olmayan kadınlarda bile ciddi sekeller ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Göğüs ağrısı, dispne ve düşük platelet sayısı morbidite ve mortalitesi yüksek komplikasyonları öngörür niteliktedir. Preeklampsi öyküsü olan kadınlarda yaşamın ileriki sürecinde kardiyovasküler hastalık ve son dönem böbrek hastalığı gelişme riski artar (56). Gelişen kardiyovasküler hastalığın morbidite ve mortalite riski preeklampsinin şiddeti, geliştiği gebelik haftası ve nüks sayısı ile ilişkili görünmektedir(57). Preeklampsi kardiyomiyopati için peripartum ve postpartum dönemde bilinen bir risk faktörüdür. Preeklampsi öyküsü olan kadınlarda diyabet gelişme riski artabilir (58). Ancak standart diyabet taramasında değişiklik önerilmemektedir (59). Eklampitik konvülsiyon geçiren kadınlarda ortaya çıkan beyin beyaz cevher lezyonlarının uzun süre kaldığı saptanmıştır. Bu kadınlarda kognitif bozuklukların olduğu, uzun süreli dikkatin bozulduğu ve görmeye bağlı yaşam kalitesinin daha düşük olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur.

2.9. Preeklampsinin Öngörülmesi ve Önlenmesi

Tüm gebeler gebelik süresince preeklampsi riski altındadır; bu nedenle her başvuruda tansiyon ölçümü yapılmalıdır.

Preeklampsi gelişme riski açısından yüksek riskli kadınlar için öykü ile birlikte laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin yer aldığı detaylı bir değerlendirme yapılmalıdır(60).

Preeklampsinin patofizyolojisinde yer alan diffüz endotel hasarının patogenezinde ve artan kapiller geçirgenlikte anjiyogenik modülatörlerin anormal ekspresyonu anlamlıdır. Bu anjiyogenik faktörler, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve plasental büyüme faktörü (PIGF) yanı sıra iki anti-anjiyogenik protein, çözünebilir endoglin (sEng) ve çözünen fms benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1) içerir. İskemi trofoblast anti-anjiyogenik proteinlerin üretimini artırır (sFlt1, sEng) ve anjiyogenik proteinlerin (PIGF, VEGF) üretimini azaltır. Ancak bu faktörlerin kan ve idrar düzeylerinin, hastalık öncesi preeklampsinin öngörülmesi açısından klinik olarak yararlı olduğu ispatlanmamıştır. Down sendromu tarama önemli bir bileşeni

olan maternal serum analiz konsantrasyonlarının birinci ve ikinci trimesterde açıklanamayan artış göstermesi (örn. Gebelikle ilişkili plazma proteini A) ve hücre içermeyen DNA seviyelerindeki anormalliklerin preeklampsi de dahil olmak üzere olumsuz gebelik sonuçlarını öngördüğü düşünülmektedir (61,62). Uterin arterlerdeki direncin, gebelik haftası ilerledikçe azalması beklenir ancak preeklampsi de dirençte artış izlenir ve bu erken bir bulgudur. Patofizyolojide muhtemelen trofoblastın diferansiyasyonunda defekt nedeniyle spiral arterlerin düzensiz invazyonu ve bu arterlerin düşük dirençli arterlere dönüşmemesine bağlı yüksek akım direncini yansıtmaktadır. Uterin arter doppler incelemede diyastolik çentik varlığı (unilateral ve/veya bilateral) ve uterin arter sistolik / diyastolik oranı veya pulsatilite indeks oranı anlamlıdır. Ancak bu oranların değerlendirilmesinin yanlış pozitif sonuç ihtimali oldukça yüksektir (63), bu da aşırı hasta anksiyetesi ve gereksiz sağlık masraflarına yol açmaktadır (64).

Preeklampsi gelişmesini önlemek ve insidansını azaltmak için birçok klinik çalışma yapılmıştır. Ancak hastalığın etyolojisinin multifaktöriyel olması ve tam olarak bilinmemesi nedeniyle yapılan tedavilerin hiçbiri hastalığı önlemede tam olarak etkili değildir (65). Düşük doz aspirin, preeklampsi riskini azaltmada yararlı olduğu kanıtlanan tek ilaçtır. Gebelikte maternal ve fetal açıdan güvenlidir. Yüksek risk altında kadınlara verildiğinde preeklampsi sıklığını yüzde 10 -20 arasında azaltmaktadır(66). Preeklampside artmış trombosit turnoverı ve trombosit derive tromboksan düzeyleri nedeni ile hastalığa yakalanma riski yüksek olduğu düşünülen kadınlarda düşük doz aspirin tedavisi değerlendirildi(67). Yüksek dozda aspirin tedavisine karşın, düşük doz aspirin (60-150 mg / gün) trombosit tromboksan sentezini azaltırken, vasküler duvar prostasiklin sentezi korur(68). Net olarak anlaşılmasa da, preeklampsinin önlenmesinde düşük doz aspirinin yararlı etkisi kısmen de preeklampside inflamasyon rolü ile ilişkili olabilir(69). Preeklampsinin patofizyolojik sürecinin gebeliğin daha erken döneminde başlaması nedeni ile günlük düşük doz aspirin kullanımına gebeliğin 12. veya 13. haftalarında başlanması önerilir(70). Optimum düşük doz net olmamakla birlikte günlük 150 mg aspirin dozu önerilmektedir, aspirin dozu bazı gebelerde trombosit fonksiyonunu inhibe etmek için yeterli değildir(71). Tedavi uyumu önemlidir, %90 altında kullanım efektif tedavi oluşturmaz(72). Standart olmamakla birlikte aspirinin yatmadan önce

kullanılması daha efektif görülmektedir ancak gastrik irritasyon etkisi unutulmamalıdır(73). Erken başlangıçlı şiddetli bulgularla seyreden preeklampsi ve düşük ağırlıklı bebek doğum öyküsü olanlarda düşük moleküler ağırlıklı heparin ve düşük doz aspirinin birlikte kullanımının gebelik sonuçlarına etkisi araştırılmış ve düşük moleküler ağırlıklı heparin ve düşük doz aspirinin birlikte kullanıldığı gebelerde gebelik sonuçlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir(74). Günümüzde yalnızca bu gözlemsel verilere dayanarak öneride bulunmak mümkün değildir.2017 yılında yayınlanan ASPRE çalışması preterm ve term preeklampsinin taranması amacıyla yapılmış prospektif, çok merkezli bir çalışmadır. Bu çalışmada 26,941 tekil gebelik maternal faktörler ile kombine edilen 11-13. gestasyonel haftalar arasındaki, ortalama kan basıncı, uterin arter pulsatilite indeksi, maternal serum PAPP-A ve plasental büyüme faktörü düzeylerinin oluşturduğu bir algoritma ile taranmıştır. Preterm preeklampsi riski $>1/100$ olan hastalar çift kör olarak yürütülen başka bir çalışmaya davet edilmişlerdir. Bu ikinci çalışma için 11-14. gestasyonel haftalar arasında başlanarak 36. gestasyonel haftaya kadar bir grup hastaya 150mg gün aspirin, diğer gruba ise plasebo verilmiştir. Aspirin verilen grupta preterm preeklampsi insidansı %62 azalmıştır. Sonuç olarak “16.gestasyonel haftadan önce başlanan, ≥ 100 mg günlük doz aspirin preterm preeklampsi gelişim riskini azaltmaktadır” sonucuna varılmıştır (75).

Aşırı kilolu ve obez kadınlarda gebelik öncesi kilo verme önerilir. Özellikle bariatrik cerrahi yapılan obez kadınlarda kilo vermenin, preeklampsi riskini önemli ölçüde azalttığı düşünülmektedir(76).

Preeklampsiyi önlemede bilinen en eski yöntem sodyum kısıtlamasıdır. Ancak yapılan randomize kontrollü klinik çalışmalarda sodyum kısıtlayıcı diyetin, gebelikte görülen hipertansiyonu önlemede etkisiz olduğu gösterilmiştir (77). İlk kez Belizan (1989) diyetle kalsiyum alımında azlığın gebeliğe bağlı hipertansif hastalık gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir. Preeklampside hiperparatiroidizm gelişmesi ile iyonize kalsiyumun artarak düz kaslarda kasılmaya ve bunun da kan basıncında artmaya yol açtığı gösterilmiştir. Diyetle balık yağı kapsülleri verilerek dışardan esansiyel yağ asidi verilmiş ve prostoglandinlerin dengesini prostosiklin yönüne çekmek amaçlanmış ancak etkili olduğu gösterilememiştir.

Preeklampside oksidatif strese maruz kalınmaktadır. Yapılan çalışmalarda E ve C vitamini verilmesinin endotel hücre aktivasyonunu azaltarak preeklampsi insidansında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca preeklampsi gelişen kadınlarda bu iki vitaminin plazma düzeylerinin azaldığı bulunmuştur(78). 2009 yılında yaklaşık 10,000 düşük riskli nullipar hastayı içeren Maternal Fetal Tıp Ünitesi Çalışması yayınlanmıştır. Buna göre Robert ve arkadaşları C ve E vitamini verilen gebelerde plasebo verilenlerle karşılaştırıldığında preeklampsinin azaldığını gösterememişlerdir (79) De-Regil ve arkadaşlarının 2012’de yaptıkları metaanalizde D vitamin desteğinin yararı da gösterilememiştir(80).

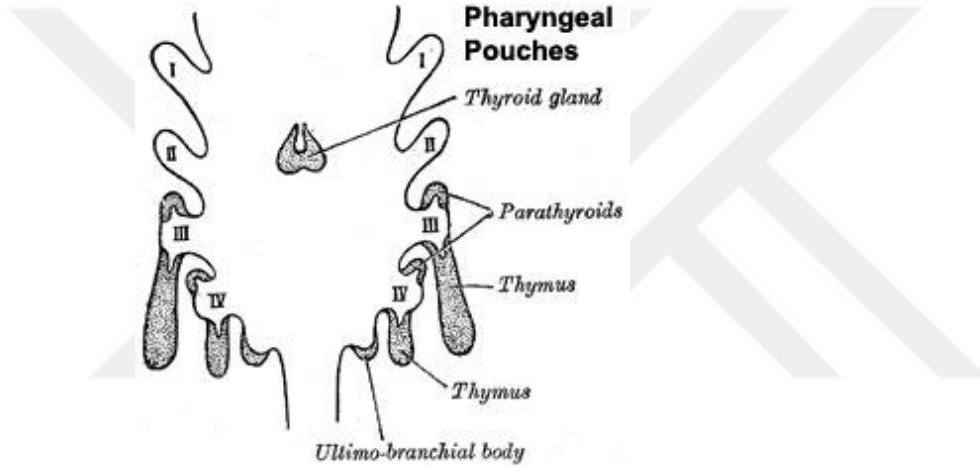
Sonuç olarak vitamin C,D,E, folik asit, kalsiyum veya balık yağı kullanımının preeklampsi gelişimin azaltmadığı düşünülmektedir ve bu amaçla reçete edilmesi önerilmez.

2.10. Timus Bezi

2.10.1. Timus Embriyolojisi

Embriyo, gelişimin 4. haftasında kaudakranial ve lateral yönde katlanır. Bu katlantı sonucunda sekonder vitellus kesesinin dorsal bölümü embriyonun içine girer. Embriyonun içine giren sekonder vitellus kesesi ilkel gastrointestinal kanal oluşturur ve gastrointestinal kanal ön, orta ve son bağırsak olmak üzere üç bölüm olarak ayrılır. Faringeal bağırsak ya da farinks ön bağırsağın ağızdan özefago-trakeal bileşkeye kadar olan bölümüdür. Timus da baş, boyun ve yüzün geliştiği faringeal bağırsaktan gelişir. Nöral krest hücrelerinin farinks mezenşimine gelmesiyle birlikte farinks büyümeye başlar. Büyüyen ve gelişen bu yapılar faringeal arkusları oluşturur. Bu oluşumlar embriyonun dışından da belli olurlar. 4 çift faringeal arkus vardır. İki faringeal arkus arasındaki endodermal bölge cep olarak adlandırılır ve 5 çift faringeal cep bulunur. Faringeal cepleri döşeyen endodermal epitel, baş ve boyun bölgesindeki önemli organları oluşturur. Timus 3. Faringeal cepten gelişir. 3. faringeal cep ventral ve dorsal parçadan oluşur. 5. haftanın sonlarında 6. haftanın başlarında ventral parçanın endodermal hücreleri timusa farklıdır. Dorsal parçanın endodermal hücreleri ise inferior paratiroid beze farklıdır. Timus primordiyumu içte endodermle

dışta ise ektodermle çevrilidir. Timus ve paratiroid bez taslakları farinkse gevşek olarak bağlıdır. Bağın yavaşça kopmasıyla her iki timus ve inferior paratiroid bez taslakları medial ve kaudal yönde göç etmeye başlar. Bu göç embriyonel dönemin 4-7. haftalar arasında gerçekleşir. Göç sırasın inferior paratiroid bez taslakları timustan ayrılır ve tiroid bezin dorsal yüzüne uzanır. Timusun bilateral (iki taraflı) taslağı, orta hatta bir araya gelir ve toraksın anteriorunde superior mediastinumuna inen iki loblu timusu oluşturur. Bu lenfatik organın iki loblu yapısı yaşam süresince devam eder. Her lob kendi damarlarına, lenfatik drenaja ve sinirlerine sahiptir. Timus puberteye kadar gelişmeye devam eder (81).



Resim 1. 3. Faringeal Cep Ventral ve Dorsal Parçadan Oluşur. Ventral parçanın endodermal hücreleri timusa farklıdır. Dorsal parçanın endodermal hücreleri ise inferior paratiroid beze farklıdır.

2.10.2. Timus Anatomisi

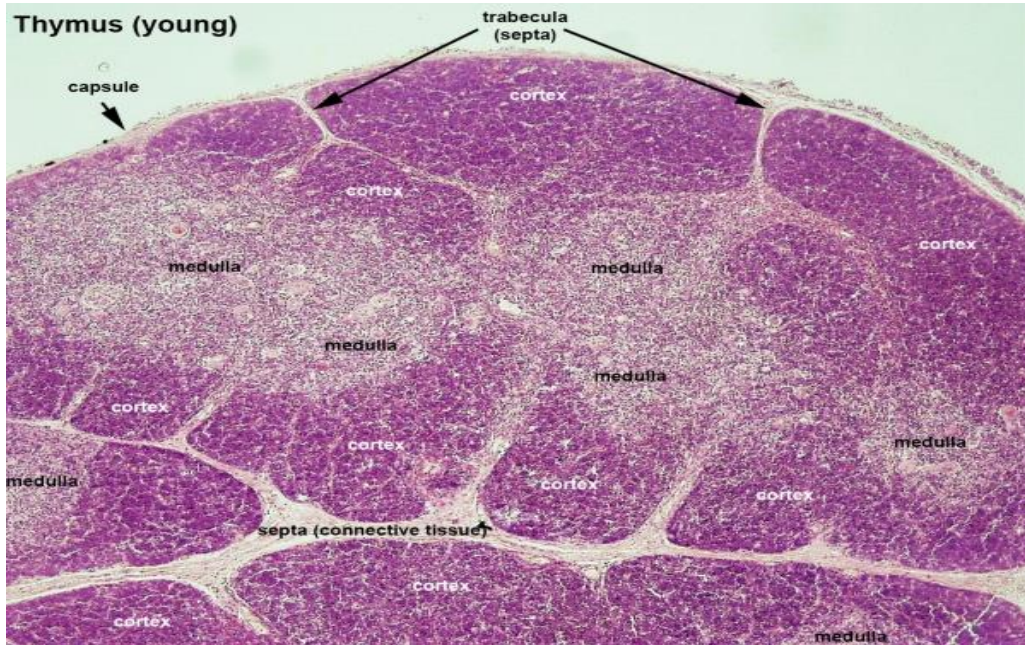
Timus; büyüklüğü yaşla beraber değişkenlik gösteren erişkin bireyde superior mediastinumda yerleşik olan lenfoid sistem organlarından biri olarak kabul edilen bir organdır.. Timus yeni doğanda 10-35 gram arasındadır ve puberte'ye kadar büyümeye devam ederek 50 g'a kadar erişir. Erişkin dönemde atrofiye uğrar ve ağırlığı da 10-15 g'a iner. Yaş ilerledikçe parankim, yerini yağ ve bağ dokusuna bırakır (82). Timus eşit büyüklükte olmayan birbirine gevşek yağ dokusu bağlanan lobus dexter ve lobus sinisterten oluşur. Gros olarak bez H şeklinde bir konfigürasyona sahiptir. Timusun, anteriorda yüzeyden derine; manubrium sterni ve

gövde kısmı, m. sternohyoideus ve m. sternothyroideus'un köşesi, pretrakeal fasya, anterolateralde cartilago costales'le ve mediastinal plevra kenarı, lateralde mediastinal plevra, n. phrenicus, posteriorda superior'dan inferior'a doğru trakea, arcus aorta'nın dalları, sol v. brachiocephalica, fibroz perikardın arcus aorta komşuluğu bulunmaktadır (83,84). A. thoracica interna'nın lateral ve pericardiophyrenic dalları ile a. thyroidea inferior'dan gelen küçük aa. thymicae'lar tarafından timus bezinin arterial kanlanması sağlanır. Venöz drenajı ise v. brachiocephalica sinistra, v. thoracica interna ve v. thyroidea inferior'a açılan vv. thymicaeler tarafından sağlanır (85). Timus afferent lenfatik kanallar içermez ve parankimal lenfositler efferent lenf kanalları yoluyla drene olmaz. Internal torasik, pulmoner, hiler ve mediastinal nodlarda sonlanan lenf kanallarının sadece kapsül ve fibröz septayı drene eder (86). Bezin innervasyonu ise ggl. cervicothoracicum ve ansa subclavia'dan sempatik, n. vagus'tan da parasempatik lifler tarafından sağlanır. N. phrenicus'un bir kısım lifleri de, bezin kapsülünden duyu alır (87).

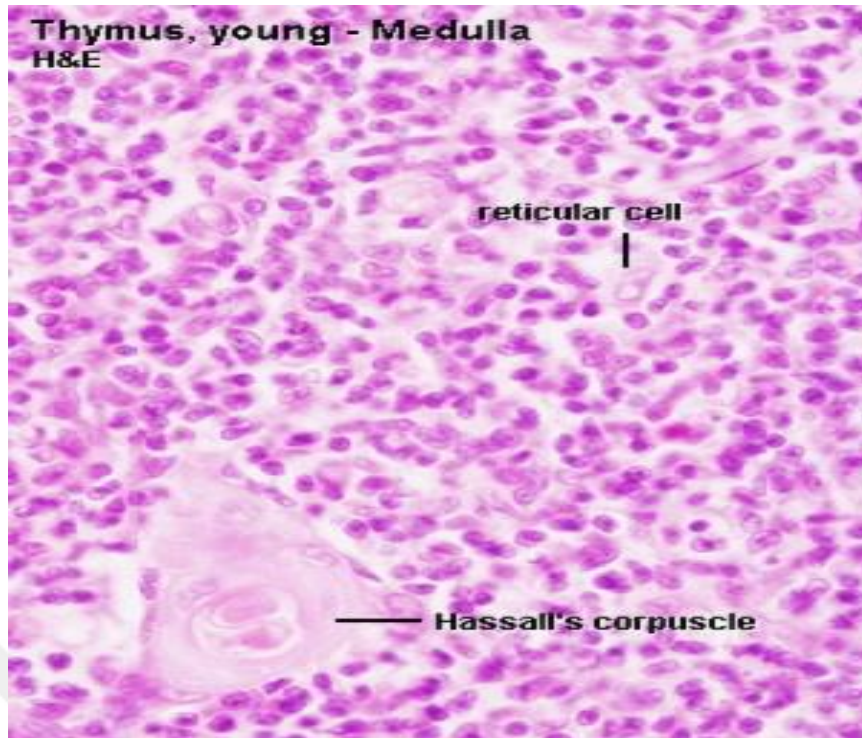
2.10.3. Timus Histogenezisi ve Fonksiyonu

Timus 3. faringeal cep endoderminden köken alan epitelyal hücrelerden ve mezenşimden köken alır. Epitel hücreleri çoğalarak epitelyal kordonları oluştururlar ve bu kordonlar sayesinde timusun lobül yapısı şekillenir. Epitel hücreleri birbirleri ile bağlantılı epitelyal bir ağ oluştururken bazı epitel hücreleride bir merkez etrafında dizilerek Hassal korpuskülleri oluşturur (88). Gebeliğin yaklaşık 8. haftasında kemik iliğinden gelen öncül lenfositler ağ halinde dizilim gösteren epitelyal hücreler arasına yerleşir. T lenfositlerin olgunlaşması timusta olur. T lenfositlerin timus stromasına girmesiyle lenfosit ve epitel hücreleri arasında iki yönlü moleküler etkileşim başlar. Bu etkileşim her iki hücre grubunun hem morfolojik hem de işlevsel gelişimi için gereklidir. Bu etkileşimde moleküler sinyal iletimi delta ailesinden Notch aracılığı ile olur. IL 7/ IL reseptörleri T hücre gelişimininde etkilidirler. Lenfositlerin timus dokusuna girmesiyle timusta korteks ve medulla ayrımı belirginleşir. Mezenşim lobüller arasında septaları ve etrafını çevreleyen bağ dokusunu oluşturur (89). Lobüller korteks ve medulla olmak üzere iki kısma ayrılmıştır. Timusa girdikten sonra gelişen T lenfositler (timositler) önce kortekste yerleşirler. Burası T

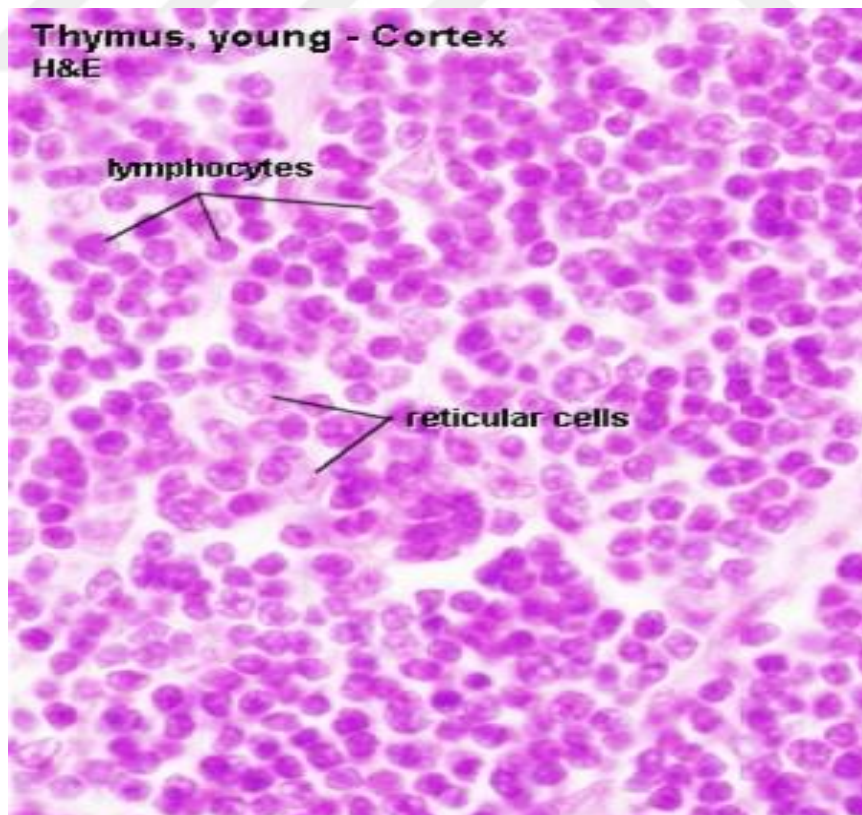
lenfositlerin farklılaşma ve seçilme yeridir. T lenfositlerin %95'i burada apoptozise uğrar. Ortadan kaldırılan lenfositler, işe yaramayan ve organizmanın kendi antijenleriyle tepkime veren lenfositlerdir. Bu lenfositler ortadan kaldırılamazsa otoimmün hastalıklar ortaya çıkar. Lobüllerin her tarafında ağ şeklinde epitel hücreleri vardır. Kapsüle yakın korteks bölgesinde büyük ve özel epitel hücreleri yer alır. Bu hücreler sitoplazmalarında lenfosit içermektedirler, bu hücelere “hemşire hücre (nurse cell)” adı verilmiştir. İkinci epitel hücre grubu kortikal epitel hücreler, üçüncü epitel hücre grubu ise medullar epitel hücrelerdir. Kortikal epitel hücreler epitel ağını oluştururlar. Medullada da, özellikle korteks ve medulla birleşim yerinde parmaklı görümlü “interdigite” dentritik hücreler ve makrofajlar bulunmaktadır. Bu bölgede lenfosit trafiğinin yoğun olduğu “High Endothelial Venules (HEV)” yapıları da bulunmaktadır. Epitel hücreleri, parmak görümlü dentritik hücreler ve makrofajlar MHC molekülleri içermektedir ve bu antijenler T-hücresi gelişmesi ve seçiminde önemlidir. Kemik iliğinden timusa gelen lenfositler korteksten medullaya göç ederken farklılaşarak olgunlaşırlar. Bu olgunlaşma yüzey antijenlerinin değişimi ile gözlenmektedir. Bu olgunlaşma sürecinde T lenfositleri antijeni tanıma ve kendi antijenini tanıyama özelliği kazanmaktadır. Olgunlaşan T lenfositleri kana geçerler (81,82).



Resim 2. Timus Histolojisi



Resim 3. Timus Medulla Histolojisi



Resim 4. Timus Korteks Histolojisi

2.10.4. Timusun Gelişim Defektleri

Di George Sendromu: Olasılıkla intrauterin 4. ile 6. Haftalar arasındaki sürede maruz kalınan tetraojenik etkiye bağlı moleküler sinyal yetersizliği sonucu olarak oluştuğu düşünülmektedir. 3. ve 4. faringeal ceplerin timus ve paratiroid bezlere farklılaşmaması durumu söz konusudur. Konjenital timus aplazisinde kromozal 22q11,2 delesyonu oluşur. Hastalık, doğuştan hipoparatiroidizm, tiroid hipoplazisi, dudak anomalileri, kulak anomalileri, nazal yarıklar ve kalp ile ilgili anomaliler (arkus aorta ve kalp bozuklukları) ile karakterizedir(90).

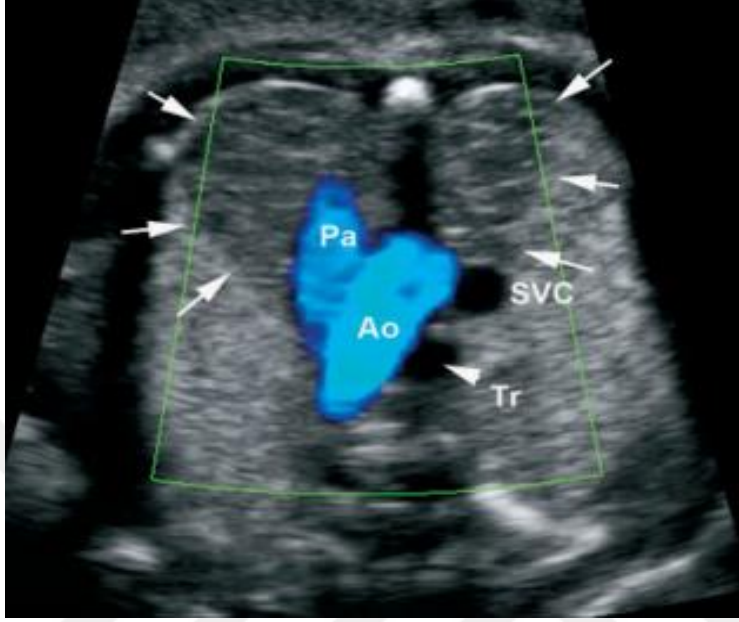
Aksesuar Timus Dokusu: Timusun göçü sırasında kalan timusun bir parçasının ayrılması ve ayrı bir timus dokusunun sıklıkla inferior paratiroid bezi ile yakın ilişkide olarak boyunda kalıcı olabilmesi durumudur (81).

Yapısal Değişimler: Timusun şeklinde varyasyonlar olabilir. Bazı durumlarda timus trakeanın anterolateral her iki tarafında ince bir kordon ya da uzantı şeklinde görülebilir (81).

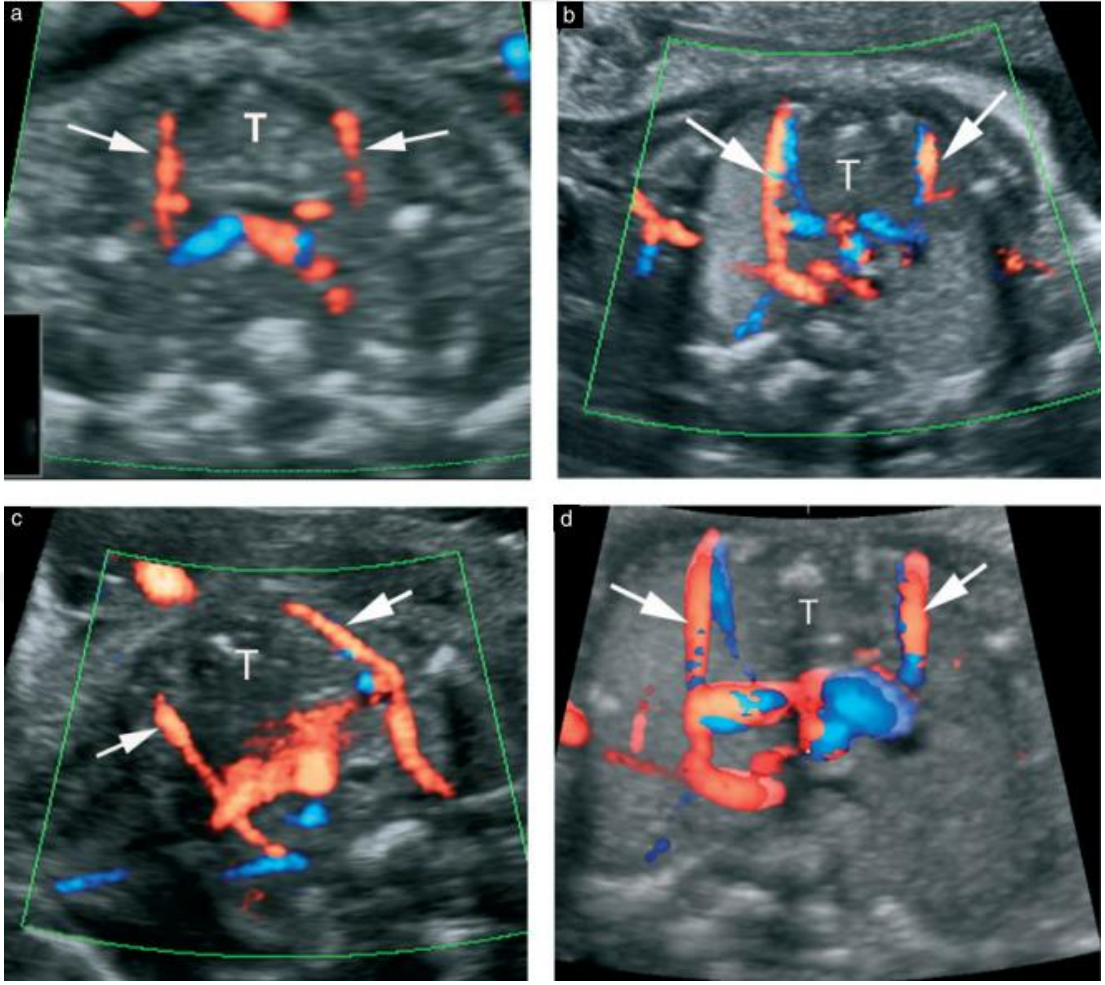
2.10.5. Timusun Ultrasonografik Olarak Görüntülenmesi

Fetal timusun ultrasonografik görüntülenmesi ilk olarak 1989 yılında Fekler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.(91). Fetal timus üst mediastende duktal ve aortik arkusun ön kısmında bulunmaktadır. Aksiyal planda alınan kesitte, üç damar görüntüsünün hemen önünde yer alır. Fetal akciğerlerin arasında, oval, hipoekojen, bazen içerisinde ekojenik noktalanmalar gösterebilen kitle olarak izlenir. İnsonasyon açısı uygun olduğunda fetal akciğerler ve timus arasındaki ekojenite farkı daha açık bir şekilde ortaya çıkar(92). Timus esnek bir yapıya sahiptir, komşu yapılarda kompresyona neden olmaz(93). Fetal hareketliliğe bağlı pozisyon değişiklikleri görüntülemeyi zorlaştırmaktadır. Paladini, timusun yerini bulmayı kolaylaştırmak amacıyla doppler ultrasonografi ile "T-box" olarak adlandırılan bir yöntem kullandı. İnternal mammarian arter subklavyen arterin bir dalıdır Klavikulanın posteriorunda toraks boyunca iner. Toraksın internal yüzeyi üzerinden, sternumun hemen yanından ve üst altı kostal kartikajın arkasından iner ve internal interkostal kaslara karışır. Renkli doppler ultrasonografi ile için internal mammarian arterler görüntülenir ve 2

bu arterin belirlediği lateral sınırların ortasında kalan hipoekoik alan timik alan olarak tarif edilmektedir. Bu yöntem ile fetal timus gebeliğin ilk trimestrından itibaren kolaylıkla görüntülenir (94).



Resim 5. 28. Gebelik Haftasında Üç Damar Renkli Doppler Ultrason Görüntüsü. Her 2 akciğer arasındaki nispeten hipoekoik alan timus (oklar),superior vena kava (SVC), duktal (Pa) ve aortik (Ao) kemerler ise trakea (Tr) solunda açıkça görülebilir.



Resim 6. İki Boyutlu (2D) (a - c) ve Üç Boyutlu (3D) (d) Renkli Doppler Ultrasonografi ile Gebeliğin 2. ve 3. Trimesterlerinde T-Box Görüntüleri. (a) 22 haftalık gebelik; (b) 26 haftalık gebelik; (c ve d) 31 haftalık gebelik (aynı hasta). Timus(T), timus ve akciğerler arasındaki sınırları belirten kırmızı renkli internal mammarian arterler (oklar) arasında açıkça görülebilir. (b) ve (d) internal mammarian venler arterlerin altında kısmen görülebilir (mavi).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Tasarımı

Bu prospektif cohort çalışmasında, herhangi yüksek riskli gebelik risk faktörü içermeyen 11-14. gebelik haftasında birinci trimester taraması kapsamında Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na normalgebelik takibi için başvuran toplam 100 gebe kadın çalışmaya dahil edildi.

3.2. Hasta seçimi

Araştırma grubu, gebe polikliniğine rutin gebe takibi için başvuran 11-14 hafta arasında gebe olan, herhangi bir şikayeti olmayan, 18-35 yaş aralığında ve normalgebelerden (n = 100) oluşmaktaydı. Bütün gebelerin ilk değerlendirmede renal, hepatik ve tiroid fonksiyonları normaldi.

Araştırma grubu için dışlama kriterleri şu şekildedir:

(i) endokrinopatiler (diabetes mellitus, hiperprolaktinemi, Cushing hastalığı ve konjenital adrenal hiperplazi dahil), sistemik bir hastalık (örn., Astım), bir kollajen bozukluğu, hiperkolesterolemi, orak hücreli anemi veya neoplazm öyküsü; (ii) koroner arter hastalığı, anjina veya miyokardiyal enfarktüs öyküsü ya da bilinen herhangi bir vasküler, enfeksiyöz veya enflamatuvar hastalık öyküsü olduğunu düşündüren, hipertansiyon, koroner arteridistrit öyküsü ve elektrokardiyografik değişiklikler olan hastalar, maternal otoimmün hastalık; (iii) gebelik öncesi 3 ay içinde herhangi bir ilacın (örn., insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar, oral kontraseptifler, antiandrojenler, statinler, aspirin, kortikosteroidler ve gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri ve antagonistleri) kullanımı; (iv) çoğul gebelik, tekrarlayan gebelik kaybı; (v) mevcut içici; (vi) anormal renal, hepatik ve tiroid fonksiyon testi sonuçları; (vii) çalışmaya katılmayı reddetme; (ix) Anormal fetal bulgular (fetal anomali, ense saydamlık artışı, birinci trimester tarama testi bozukluğu); (x) Preeklampsi dışında herhangi bir gebelik komplikasyonu gelişen olgular (Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, Preter eylem/doğum, Gestasyonel diabet, Fetal büyüme

bozuklukları (IUGR), Oligohidramnios, Abortus, PROM, Gestasyonel trombositopeni, Plasenta previa).

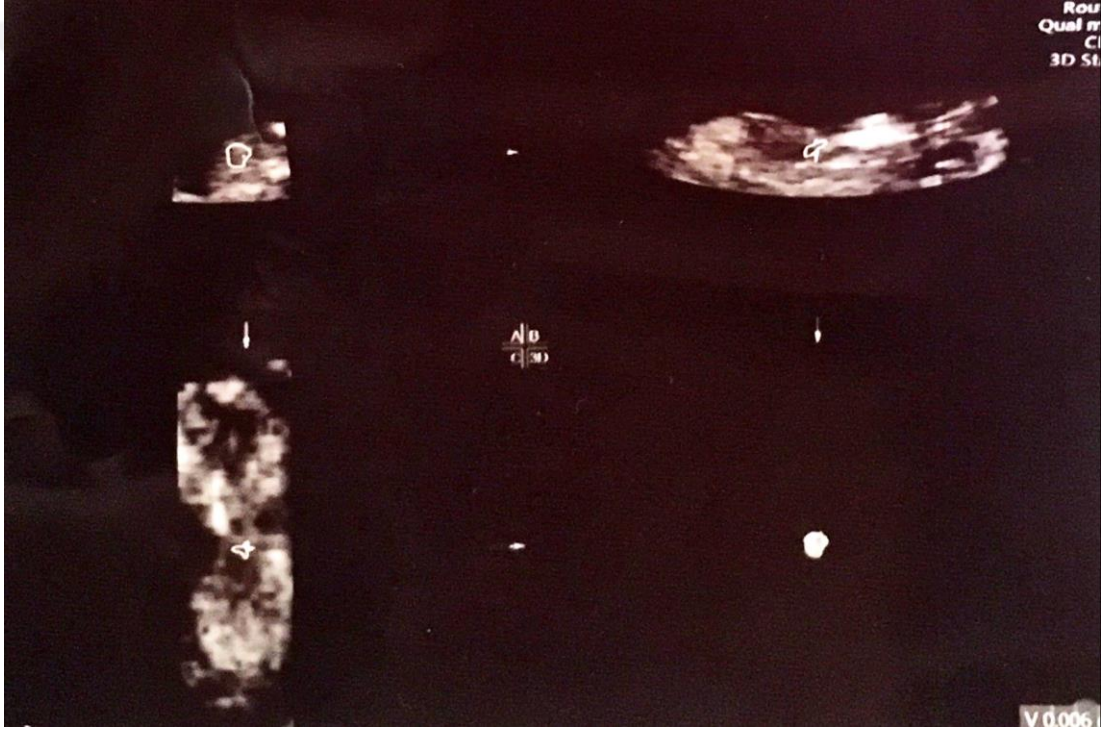
28 olgu araştırma süresince başka gebelik komplikasyonu geliştirdikleri için analiz dışı bırakılmıştır.

Değerlendirilen 100 olgu; araştırma onam formu imzalatıldıktan ve araştırmaya katılmak için gönüllü oldukları tesbit edildikten sonra araştırmaya kabul edildi. Tüm katılımcıların yaş, gravida, parite, vücut kitle indeksi (VKİ), başvuru sırasında sistolik ve diastolik kan basınçları, 1. trimesterde yapılan baş- popo mesafesi (CRL) ölçümü kaydedildi. 11-14 hafta arası gebe olup, CRL 45-84 mm arasında olan olgular çalışmaya dahil edildi. Bu sırada ölçülen fetal timus volümlerine gebelik haftası kaydedildi. Olgular gebelik süreci boyunca takip edildi ve gebelik komplikasyonları (abortus, preterm eylem, preeklampsi, gestasyonel diabetes, gestasyonel trombositopeni, plasenta previa, PROM, oligohidramnios, fetal büyüme bozuklukları (IUGR), yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı vb.) doğumun olduğu gebelik haftası doğum şekli, yenidoğan ağırlığı ayrı ayrı kaydedildi.

Preeklampsi tanısı; 20. gebelik haftasından sonra $\geq 140/90$ mmHg ölçülen kan basıncı ve 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg ya da dipstick ile $\geq + 1$ proteinüri saptanması ya da spot idrarda protein/ kreatinin oranının ≥ 0.3 olması ya da proteinüri olsun ya da olmasın end-organ fonksiyon bozukluklarının görülmesi ile veya 20. gebelik haftasından sonra en az 4 saat aralıklı 2 kez sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg veya diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg ölçülen öncesinde normotansif olan bir gebede aşağıdaki bulgulardan en az birinin bulunması (a) Trombosit sayısının $< 100,000/\mu\text{L}$, (b) Kreatinin konsantrasyonunun > 1.1 mg / dL (97.2 mikromol / L) olması veya hastanın bazal serum kreatinin düzeyinin bilinen renal hastalık olmaksızın iki katına çıkması, (c) Transaminaz değerlerinin laboratuvar üst sınır değerinin 2 katına çıkması, (d) Pulmoner ödem, (e) Bulanık görme , yanıp sönen ışıklar veya kıvılcımlar görme (fotopsi) ve skotomalar(karanlık alanlar veya görme alanında boşluklar) görme, (f) Baş ağrısı varlığı kriterleri ile konulmuştur.

3.3. Timus Ölçümü

Timus, fetal göğüs kafesinin superiorunda yer alır. Üç damar görüntüsünü (Superior Vena Cava, Aorta, Pulmoner Arter) içine alan transvers kesit alındığında; fetal sternum, üç damar görüntüsü ve fetal akciğerlerin arasında gözlenir. Ön mediastende; diğer dokulara göre hipoekojen iki loblu bir yapı olarak bulunur. Fetal timüs boyutları 2 damar trakea kesidinde 3 boyutlu VOCAL programı ile VOCAL ölçümü yapabilen VOLUSON E-10 ultrasonografi kullanılarak tek kişi (ESGG) tarafından değerlendirildi ve tüm ölçümler cm^3 biriminde kaydedildi.



Resim 7. Fetal Timüs Volümü Ölçümü

3.4. Diğer bilgiler

Araştırma Bölgesi: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ortahisar, Trabzon, Türkiye.

Etik kurul onay: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etki Kurul Başkanlığı tarafından 23.01.2017 tarihinde 2016/176 etik kurul onayı.

Araştırma Tipi: Prospektif cohort çalışması.

Araştırma grubu: 01 Şubat 2017- 31 Ocak 2018 arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Obstetri polikliniğine başvuran 18-35 yaş arası herhangi bir şikayeti olmayan gebe olgular.

Araştırma grubu büyüklüğü: 100 olgu.

Bağımlı-bağımsız değişken: Bağımlı değişken serum Fetal Timusboyutu, preeklampsi gelişimi. Bağımsız değişkenler: kadın yaşı, gebelik haftası.

Veri kaynakları: Anket, ultrasonografik ölçüm sonuçları.

Araştırma süresi: 12 ay(01 Şubat 2017- 31 Ocak 2018)

İstatistiksel yöntemler: Tüm veriler SPSS 13.0 paket programında kodlanarak girildi. Student-t test ve Ki-kare Testi ile bilgisayar ortamında istatistiksel analiz yapıldı. Sınır değer belirleme açısından ROC curve analizi kullanıldı. Preeklampsi geliştiren olguların verileri gebelik komplikasyonu olmayan gebeler ile karşılaştırıldı. Timus volümünün preeklampsiyi önceden belirleyebilmesi durumu binary logistic regresyon analizi kullanılarak test edildi. *P* değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler, ortalama ± SDolarak verildi.

4. BULGULAR

Araştırma grubunun (n=72) bazı demografik ve Sonografik faktörlerine göre dağılımı Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Araştırma Grubunun Bazı Demografik/Sonografik Faktörler Açısından Dağılımı

Demografik/Sonografik Faktörler	
Yaş (yıl)	27.67± 3.48
Gravida (no.)	2.05± 1.16
Parite (no.)	0.78± 1.00
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26.19± 3.66
Ölçüm anında gebelik haftası (hf.)	12.67± 0.89
CRL (mm)	64.67 ± 12.22
Doğum zamanında gebelik haftası (hf.)	38.36 ± 1.68
Fetal timüs volümü (cm ³)	0.1364 ± 0.0968
Sezaryen doğum (%)	%66.7 (48)
Fetal cinsiyet (K/E oranı)	38/34
Fetal doğum kilosu (gr.)	3263.40 ± 532.17
Preeklampsi oranı (%)	%13.8 (10)

Veriler ortalama ± standart sapma veya yüzde (olgu sayısı), oran olarak verilmiştir.

Toplamda 10 olguda gebelik takip sürecinde preeklampsi gelişmiştir.

Araştırma grubunda preeklampsi gelişen ve gelişmeyen olguların bazı demografik ve sonografik faktörler açısından karşılaştırılması Tablo 3’te verilmiştir.

Araştırma grubundaki 28 olguda preeklampsi dışında başka gebelik komplikasyonu olduğu için 28 olgu analiz dışı bırakılmıştır.

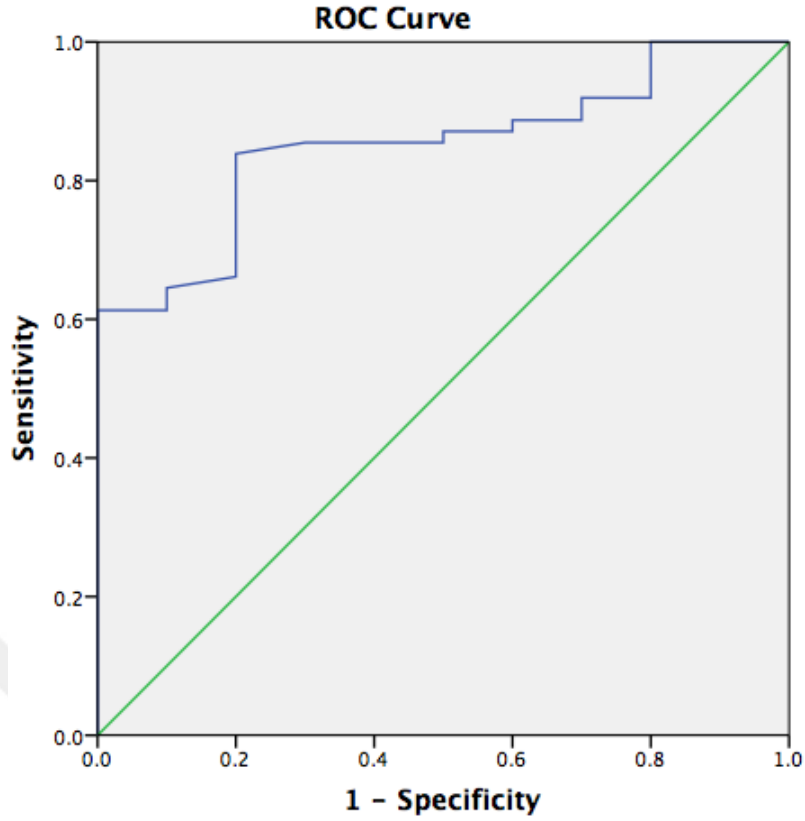
Tablo 3. Araştırma Grubunda Preeklampsi Gelişen ve Herhangi Bir Gebelik Komplikasyonu Gelişmeyen Olguların Bazı Demografik ve Sonografik Faktörler Açısından Karşılaştırılması

Demografik/Sonografik Faktörler	Preeklampsi Gelişen Grup (n=10)	Gebelik Komplikasyonu Gelişmeyen Grup (n=62)	p
Yaş (yıl)	27.90± 2.96	27.63± 3.58	0.821
Gravida (no.)	1.80± 0.79	2.10± 1.21	0.457
Parite (no.)	0.60± 0.84	0.81± 1.02	0.547
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26.49± 3.50	26.14± 3.71	0.784
Ölçüm anında gebelik haftası (hf.)	12.51± 0.78	12.69± 0.91	0.554
CRL (mm)	62.64± 9.92	64.99± 12.59	0.575
Doğum zamanında gebelik haftası (hf.)	35.97± 2.80	38.74± 1.02	<0.001
Fetal timüs volümü (cm ³)	0.044± 0.036	0.151± 0.095	<0.001
Sezaryen doğum (%)	%100 (10)	%61.23 (38)	0.025^a
Fetal cinsiyet (K/E oranı)	4/6	34/28	0.501 ^a
Fetal doğum kilosu (gr.)	2566.00± 873.10	3375.89± 371.95	<0.001

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İstatistiksel karşılaştırma için Student t testi, ^aki-kare testi kullanılmıştır.

Preeklampsi gelişen olgularda, hiç komplikasyon gelişmeyen olgulara göre fetal timüs boyutu, ortalama doğum haftası, yenidoğan doğum ağırlığı istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Araştırma grubunda preeklampsi geliştirmesi kapsamında 11-14. gebelik haftasında ölçülen fetal timüs boyutu ve preeklampsi ilişkisini gösteren ROC analizi grafik 1’de verilmiştir.



Diagonal segments are produced by ties.

Grafik 1. Araştırma Grubunda Preeklampsi Gelişirmesi Kapsamında 11-14. Gebelik Haftasında Ölçülen Fetal Timüs Boyutu ve Preeklampsi İlişisini Gösteren ROC Analizi

Araştırma grubunda VOCAL programı kullanılarak ölçülen fetal timüs volümünün preeklampsi gelişmesi açısından belirteç olarak kullanıldığında sınır değeri 0.0375 cm^3 için sensitivite %87.1, spesifite %50 olarak bulunmuştur (AUC %85.3, $p < 0.001$, %95 CI 0.751-0.949).

Preeklampsiyi öngörebilmek açısından yapılan binary logistic regresyon analizi sonucuna göre 11-14 haftada ölçülen fetal timüs volümünün düşük olması parametresi prediktif faktör olarak kullanılabilir ($p < 0.001$). İstatistiksel analiz sonucu aşağıda verilmiştir.

Variables in the Equation							
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a	timuscm	25.607	9.438	7.361	1	.007	132,102,339,402.799
	Constant	-.257	.628	.167	1	.683	.773

a. Variable(s) entered on step 1: timuscm.

5. TARTIŞMA

Preeklampsi, dünya çapında gebelikte morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir (2). Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, materno-fetal immün toleransının başarısızlığı sıklıkla belirtilmektedir (95). Özellikle, fetal 'greft'e yönelik maternal immün yanıtın embriyonik implantasyonu inhibe ettiği; bunun sonucu olarak da plasental yetmezlik ve preeklampsi geliştiği düşünülmektedir (96). İmmün tolerans, timüs-derive T lenfositleri ve özellikle de regultuar T hücreleri olarak bilinen bir alt grup tarafından gerçekleştirilir. Sağlıklı gebelikte, maternal regultuar T hücrelerinin pro-inflamatuar efektör T hücrelerine oranı, immünotoleransın indüksiyonunu gösterir ancak preeklampside aynı adaptif değişiklikler gösterilememiştir (97). Preeklampside fetal immün fonksiyon tam olarak belirlenememekle birlikte maternal immün maladaptasyon kanıtlanmıştır.

Timus T hücre farklılaşması için birincil bir merkez ve bu nedenle, immünotoleransın kritik bir bileşenidir. Anterior mediastende yerleşen lenfoepitelyal bir organ olan timus, ergenlik döneminde fizyolojik atrofiye uğrar.

Preeklampsinin klinik belirtileri tipik olarak üçüncü trimesterde görülür, ancak ilk patofizyolojik değişiklikler ilk trimesterde daha erken ortaya çıkabilir (98). Bu nedenle preeklampside fetal adaptif immünitinin rolünü araştırmak için ilk trimesterde ultrasonografi ile fetal timus boyutunu değerlendirdik ve preeklampside maternal hastalık bulguları ortaya çıkmadan küçük bir fetal timusun ultrasonografi ile görülmesinin preeklampsiyi öngördüğü sonucuna ulaştık.

Bu çalışmada hem maternal hem fetal özellikler değerlendirildi. Bununla birlikte, çok değişkenli analizde maternal BMI ve fetal boyutu kontrol edildikten sonra, fetal timus boyutu ve preeklampsi sonucu arasında anlamlı bir bağlantı bulundu. Araştırma grubunda VOCAL programı kullanılarak ölçülen fetal timus volümünün preeklampsi gelişmesi açısından belirteç olarak kullanıldığında sınır değeri 0.0375 cm^3 için sensitivite %87.1, spesifite %50 olarak bulunmuştur (AUC %85.3, $p < 0.001$, %95 CI 0.751-0.949). Preeklampsi gelişen olgularda, hiç komplikasyon gelişmeyen olgulara göre fetal timüs boyutu, ortalama doğum haftası, yenidoğan doğum ağırlığı istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Gebelik komplikasyonunu önceden öngörebilmek açısından yapılan binary logistic regresyon

analizi sonucuna göre 11-14 haftada ölçülen fetal timüs volümünün düşük olması parametresi prediktif faktör olarak kullanılabilir ($p<0.001$).

Daha küçük fetal timuslar, korioamnionit (99), malnütrisyon (100) ve fetal inflamatuvar yanıt sendromu (101) dahil olmak üzere gebeliğe bağlı birçok hastalıkta tanımlanmıştır. Son zamanlarda, tanısı konmuş preeklampside daha küçük fetal timusları da gösteren çalışmalar mevcuttur.(102,103).

2011 yılında Mohamed ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 18-40 yaş aralığında son adet tarihine göre 24 -40 hafta arasında gebeliği olan 39 preeklampsi gelişen gebe ve 70 sağlıklı gebede timus çap ve çevre uzunluğu bakılmış ve preeklampsi gelişmiş gebelerde bu uzunluklar sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak küçük ölçtüklerini görmüşlerdir. Bunu açıklarken gebelik sırasında var olan hastalık fetüste hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini ve kortizol salınımının aktivasyonuna yol açan akut - faz reaksiyonunu tetiklediğini ve endojen kortizolün daha sonra kortikal timositlerde reseptörüne bağlanarak apoptozu indüklediğini düşünmüşlerdir(104,105). Ancak antenatal steroid kullanımının, tek başına preeklampsi ile görülenin ötesinde fetal timus boyutu üzerinde ek bir etkisi olmadığını bulmuşlardır. Fetal timus involusyonuna bağlı diğer durumların aksine preeklampsi plasentayı geçmek ve fetal HPA eksenini aktive etmek için belirgin bir uyarandan yoksundur. Bu nedenle, maternal kortizol transferinin preeklampside fetal timus involusyonu için sezgisel bir mekanizma olduğunu ve kanıtlanabilir enfeksiyon yokluğunda koryoamnionitte fetal timüs involusyonu gösterilmesini de göz önüne alarak henüz keşfedilemeyen ikincil bir mekanizma yoluyla, maternal inflamatuvar mediyatörlerin tek başına fetal timus involusyonunu tetikleyebildiğini düşünmüşlerdir(102,106).

Sinsiyotrofoblastlar tarafından sentezlenen bir enzim olan 11β -HSD2 maternal kortizolü inaktif kortizona dönüştürür, bu nedenle fetusu intrautererin aşırı kortizolün zararlı etkilerine karşı korur(107). Preeklampside ise, 11β -HSD2'nin hem ekspresyonu hem de enzimatik aktivitesi azalır ve sağlıklı gebelikle karşılaştırıldığında; kord kanı kortizol düzeyleri preeklampsi gelişen gebelerde 3-4 kat daha yüksektir(108,109). 11β -HSD2, oksijene bağlı bir enzimdir ve enzimatik aktivitede artış normal olarak 10-12 haftada ortaya çıkar, bu da uterus spiral arterlerin sinsiyotrofoblastik invazyonu ve buna bağlı olarak plasental

oksijenasyonda dramatik bir artışa neden olur (110). Bu nedenle, 11 β -HSD2 aktivitesinde azalma ve bu nedenle maternal kortizole artmış fetal maruziyetin ilk trimesterde ortaya çıkması mümkündür. 2012 yılında Eviston ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada benzer yaş aralığında son adet tarihine göre 17 -21 hafta arasında gebeliği olan 53 preeklampsi gelişen gebe ve 120 sağlıklı gebede timus çap ve çevre uzunluğu bakılmış ve preeklampsi gelişmiş gebelerde bu uzunlukları sağlıklı gebelerle karşılaştırdıklarında anlamlı olarak küçük ölçtüklerini görmüşlerdir ve preeklampsi ile ilişkili plasental disfonksiyonun, normal maternal kortizolun fetal dolaşımaartmış geçişine izin vermesi ve kortizolun kortikal timositlerin apoptozisini indüklemesi ile bulgularını açıklamışlardır (103).

Gebelik sürecinde maternal immun-modülasyon, immünosüpresif moleküllerin senteziyle sağlanabilir. Soluable timik stromal lenfopietin (TSLP) de immun-modülasyonda rol oynar. Hassal cisimciklerinde bulunan bir grup özelleşmiş epitelyal hücreler interleukin-7 benzeri sitokin olan timik stromal lenfoprotein (TSLP) üreterek, medullar dendritik hücrelerin fonksiyonlarını düzenlemektedirler. TSLP ile uyarılan dendritik hücrelerde yüksek miktarda, yardımcı ligand olan CD80 ve CD86 yüzey molekülü bulunmaktadır. Bu hücreler MHC'ye bağımlı CD4+CD8- CD25- timositleri, Foxp3+CD4+CD25+Treg hücrelere dönüştürmektedirler(111). Treg hücreler dolaşımdaki CD4+T hücrelerinin % 5'ini oluştururlar. Bu hücrelerin periferdeki otoreaktif T hücrelerini düzenleyerek, otoimmunitede önemli görevi olduğu düşünülmektedir(112). Ayrıca CD4 + T hücreleri fonksiyonel TSLPR'leri eksprese eder. TSLP'nin dendritik hücreleri uyarak maternal-fetal immünotoleransın oluşturulmasında ve sürdürülmesinde önemli rol oynayabilecek olan TH2 eğilimini de indüklediği düşünülmektedir. TSLP; mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte TSLP-TSLPR etkileşimi ile plasentanın gelişiminde önemli rol oynayan 1. trimester trofoblastlarının proliferasyon ve invazyonunun indükleyicisidir (113). Normal plasenta gelişiminde, ektravillöz trofoblastlar maternal spiral arterlerin kas tabakasını invaze ederler. Spiral arterlerin bu şekilde yeniden yapılanması düşük dirençli, yüksek kapasiteli utero-plasental damarlar haline dönüşmelerine olanak sağlar. Preeklampsideki temel patolojik sorunlardan biri de yetersiz trofoblastik invazyon ve buna bağlı yetersiz plasentasyondur. (114). Yetersiz trofoblastik invazyon trofoblastlardan yetersiz TSLP ekspresyonuna bağlı olabilir ve

bu durum timik metabolizmada bir defekte bağlı yetersiz TSLP üretiminden kaynaklanabilir. Sonuç olarak timik defekte bağlı olarak timus gelişemez ve timus volümü azalmış olarak ölçülür.



6. SONUÇ

Preeklampsi gelişen olgularda, hiç komplikasyon gelişmeyen olgulara göre fetal timüs boyutu istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Araştırma grubunda VOCAL programı kullanılarak ölçülen fetal timüs volümünün preeklampsi gelişmesi açısından belirteç olarak kullanıldığında sınır değeri 0.0375 cm^3 için sensitivite %87.1, spesifite %50 olarak bulunmuştur (AUC %85.3, $p < 0.001$, %95 CI 0.751-0.949). Preeklampsiyi önceden öngörebilmek açısından yapılan binary logistic regresyon analizi sonucuna göre 11-14 haftada ölçülen fetal timüs volümünün düşük olması parametresi prediktif faktör olarak kullanılabilir.

1. trimester fetal timüs volümüne bakarak preeklampsiyi erken predikte edebiliriz. Böylece erken gebelik haftalarında başlanmasının yararlı olduğu kanıtlanan aspirin; uygun zamanda anneye başlanabilir ve fetal ve maternal mortaliteyi önleyebiliriz. Bu tez araştırma sonucuna göre; 11-14. hafta rutin fetal ultrasonografik taramaya timüs volümünün 3 boyutlu ölçümünü de ekleyerek rutin taramada preeklampsi taramasının da yapılabileceğini düşünüyoruz. Ancak olgu sayılarımızın sınırlı olması nedeniyle bu hipotezin desteklenmesi için geniş serili çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1122.
2. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33:130.
3. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:391.
4. National High Blood Pressure Education Program Working Group, Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, *Am J Obstet Gynecol*,2000; 183, 1-22
5. Guerin LR, Prins JR, Robertson SA. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? *Hum Reprod Update* 2009; 15:517
6. Leber A, Teles A, Zenclussen AC. Regulatory T cells and their role in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63:445.
7. Zhang J, Chen Z, Smith GN, Croy BA. Natural killer cell-triggered vascular transformation: maternal care before birth? *Cell Mol Immunol* 2011; 8:1
8. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurason S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; **377**: 613–622
9. Caissutti C, Familiari A, Khalil A, Flacco ME, Manzoli L, Scambia G, Cagnacci A, D'antonio F. Small fetal thymus and adverse obstetrical outcome: a systematic review and a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018 Feb;97(2):111-121
10. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1122.

11. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997; 99:2152.
12. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993; 341:1447.
13. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, et al. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:669.
14. Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14:178S.
15. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med* 2008; 14:855.
16. Lachmeijer AM, Dekker GA, Pals G, et al. Searching for preeclampsia genes: the current position. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105:94.
17. Cincotta RB, Brennecke SP. Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60:23.
18. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330:565.
19. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, et al. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ* 1998; 316:1343.
20. Tuohy JF, James DK. Pre-eclampsia and trisomy 13. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:891.
21. Bdolah Y, Palomaki GE, Yaron Y, et al. Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:239.
22. Zera CA, Seely EW, Wilkins-Haug LE, et al. The association of body mass index with serum angiogenic markers in normal and abnormal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211:247.e1.
23. Robillard PY, Hulsey TC, Périanin J, et al. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1994; 344:973.
24. Gleicher N. Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:5.e1.

25. Loke YW, King A. Immunology of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14:827.
26. Huang SJ, Chen CP, Schatz F, et al. Pre-eclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. *J Pathol* 2008; 214:328.
27. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330:565.
28. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016; 353:i1753.
29. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 1992; 326:927.
30. Shah AK, Rajamani K, Whitty JE. Eclampsia: a neurological perspective. *J Neurol Sci* 2008; 271:158.
31. Walters BN. Preeclamptic angina--a pathognomonic symptom of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2011; 30:117.
32. Errera MH, Kohly RP, da Cruz L. Pregnancy-associated retinal diseases and their management. *Surv Ophthalmol* 2013; 58:127.
33. Schultz KL, Birnbaum AD, Goldstein DA. Ocular disease in pregnancy. *Curr Opin Ophthalmol* 2005; 16:308.
34. Crovetto F, Somigliana E, Peguero A, Figueras F. Stroke during pregnancy and pre-eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; 25:425.
35. Sheehan HL, Lynch JB. Pathology of toxemia of pregnancy, Churchill and Livingstone, London 1973.
36. Richards A, Graham D, Bullock R. Clinicopathological study of neurological complications due to hypertensive disorders of pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:416.
37. Marra A, Vargas M, Striano P, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: the endothelial hypotheses. *Med Hypotheses* 2014; 82:619.
38. Johnson AC, Tremble SM, Chan SL, et al. Magnesium sulfate treatment reverses seizure susceptibility and decreases neuroinflammation in a rat model of severe preeclampsia. *PLoS One* 2014; 9:e113670.

39. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:818.
40. Moran P, Lindheimer MD, Davison JM. The renal response to preeclampsia. *Semin Nephrol* 2004; 24:588.
41. Jim B, Mehta S, Qipo A, et al. A comparison of podocyturia, albuminuria and nephrinuria in predicting the development of preeclampsia: a prospective study. *PLoS One* 2014; 9:e101445.
42. Burrows RF, Hunter DJ, Andrew M, Kelton JG. A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1987; 70:334.
43. Minakami H, Oka N, Sato T, et al. Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver? *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:1043.
44. Prieto JA, Mastrobattista JM, Blanco JD. Coagulation studies in patients with marked thrombocytopenia due to severe preeclampsia. *Am J Perinatol* 1995; 12:220.
45. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1122.
46. Nassar AH, Adra AM, Chakhtoura N, Gómez-Marín O, Beydoun S. Severe preeclampsia remote from term: labor induction or elective cesarean delivery? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(5):1210.
47. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy *Obstet Gynecol* 2013 Nov; 122(5):1122-31
48. Anthony J, Schoeman LK. Fluid management in pre-eclampsia. *Obstet Med* 2013; 6(3):100-104.
49. Duley L Gulmezoglu AM. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000.
50. Saftlas AF, Beydoun H, Triche E. Immunogenetic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2005; 106(1):162-172.

51. Okusanya BO, Oladapo OT, Long Q, et al. Clinical pharmacokinetic properties of magnesium sulphate in women with pre-eclampsia and eclampsia. *BJOG* 2016; 123:356.
52. Smith JM, Lowe RF, Fullerton J, et al. An integrative review of the side effects related to the use of magnesium sulfate for pre-eclampsia and eclampsia management. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13:34.
53. Ehrenberg HM, Mercer BM. Abbreviated postpartum magnesium sulfate therapy for women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108:833.
54. Allford SL, Hunt BJ, Rose P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol* 2003; 120:556.
55. Wallace DH, Leveno KJ, Cunningham FG, et al. Randomized comparison of general and regional anesthesia for cesarean delivery in pregnancies complicated by severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1995; 86:193.
56. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1404.
57. Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, et al. Long-term maternal atherosclerotic morbidity in women with pre-eclampsia. *Heart* 2015; 101:442.
58. Feig DS, Shah BR, Lipscombe LL, et al. Preeclampsia as a risk factor for diabetes: a population-based cohort study. *PLoS Med* 2013; 10:e1001425.
59. Engeland A, Bjørge T, Daltveit AK, et al. Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway. *Eur J Epidemiol* 2011; 26:157.
60. Leslie K, Thilaganathan B, Papageorghiou A. Early prediction and prevention of pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:343.
61. Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat Diagn* 2014; 34:618.
62. Martin A, Krishna I, Badell M, Samuel A. Can the quantity of cell-free fetal DNA predict preeclampsia: a systematic review. *Prenat Diagn* 2014; 34:685.
63. Yu CK, Smith GC, Papageorghiou AT, et al. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:429.

64. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, et al. The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol* 2012; 120:815.
65. Dekker, G. and B. Sibai, Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *The Lancet*, 2001. 357(9251): p. 209-215.
66. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365:785.
67. Benigni A, Gregorini G, Frusca T, et al. Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321:357.
68. Dekker GA, Sibai BM. Low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation: rationale, mechanisms, and clinical trials. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:214.
69. Cadavid AP. Aspirin: The Mechanism of Action Revisited in the Context of Pregnancy Complications. *Front Immunol* 2017; 8:261.
70. Roberge S, Nicolaidis KH, Demers S, et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41:491.
71. Rey E, Rivard GE. Is testing for aspirin response worthwhile in high-risk pregnancy? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 157:38.
72. Wright D, Poon LC, Rolnik DL, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217:685.e1.
73. Ayala DE, Ucieda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int* 2013; 30:260.
74. de Vries, J.I., et al., Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT- RCT. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2012. 10(1): p. 64-72
75. D. L. Rolnik et al., "ASPREE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia," *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 50, no. 4, pp. 492–495, 2017.
76. Maggard MA, Yermilov I, Li Z, et al. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. *JAMA* 2008; 300:2286.

77. 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.
78. Poston, L., M. Raijmakers, and F. Kelly, Vitamin E in preeclampsia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2004. 1031(1): p. 242-248.
79. J. M. Roberts et al., "Vitamins C and E to Prevent Complications of Pregnancy Associated Hypertension," *N. Engl. J. Med.*, vol. 362, no. 14, pp. 1282-1291, 2010.
80. De-Regil, L.M., et al., Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *The Cochrane Library*, 2012.
81. Moore KL. *The Developing Human, Clinically Oriented Embryology International Edition*. 4th ed. W. B. Saunders; 1988
82. Junqueira LC, Carneiro J: *Temel Histoloji* (Çev. Y. AYTEKİN, S. SOLAKOĞLU). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2006; 273-278
83. Peter L. Williams: *Gray's Anatomy*. Churchill Livingstone, New York, 1995, 1423-4.
84. Çelik A, Kutlay H. Timus'un Cerrahi Hastalıkları. *Toraks Cerrahisi Bülteni* 2011:91-102.
85. Shields TW. Thymic Tumors. In: Shields TW, Locicero J, Ponn RB, eds. *General Thoracic Surgery* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 2581-616.
86. Shah P. Thorax, In: Stading S (ed). *Gray's Anatomy*. Thirty-ninth edition, Elsevier Churchill Livingstone, New York, 2005, 980-984.
87. Arıncı K, Elhan A: *Anatomi*, 1. Cilt. 4. baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2006: 351.
88. Sadler TW. *Lagman's Medical Embryology* 9th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2004:370.
89. Chisaka O, Kameda Y. Hoxa3 regulates the proliferation and differentiation of the third pharyngeal arch mesenchyme in mice. *Cell Tissue Res* 2005;320:77-89.
90. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. 5th ed. Philadelphia. WB Saunders Co 1991.

91. Felker RE, Cartier MS, Emerson DS, Brown DL. Ultrasound of the fetal thymus. *J Ultrasound Med* 1989; 8: 669–673.
92. Chaoui R. The examination of the normal fetal heart using twodimensional echocardiography. In *Fetal Cardiology*, Yagel S, Silvermann N, Gembruch U (eds). Lippincott: New York, 2002.
93. Kizilcan M, Bilaloglu P, Tamac NI. Changes in normal thymus size during infancy: Sonographic evaluation. *Eur Radiol* 1995; 5: 55-59.
94. Paladini D. How to identify the thymus in the fetus: the thy-box. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:448-492.
95. Matthiesen L, Berg G, Ernerudh J, Ekerfelt C, Jonsson Y, Sharma S. Immunology of preeclampsia. *Chem Immunol Allergy*. 2005;89:49-61
96. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med*. 2007 Apr;28(2):192-209
97. Santner-Nanan et al, Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. *J Immunol.*, 2009(183); 7023-7030
98. E.A. Steegers, P. Von Dadelszen, J.J. Duvekot, R. Pijnenborg Pre-eclampsia *Lancet*, 2010 (372); 631-644
99. P. Toti, C. De Felice, M. Stumpo, K. Schurfeld, L. Di Leo, R. Vatti, *et al.* Acute thymic involution in fetuses and neonates with chorioamnionitis *Hum. Pathol.*, 2000(31); 1121-1128
100. G. Parent, P. Chevalier, L. Zalles, R. Sevilla, M. Bustos, J.M. Dhenin, *et al.* In vitro lymphocyte-differentiating effects of thymulin (Zn-FTS) on lymphocyte subpopulations of severely malnourished children *Am. J. Clin. Nutr.*, 1994(60); 274-278
101. E. Di Naro, A. Cromi, F. Ghezzi, L. Raio, S. Uccella, V. D'addario, *et al.* Fetal thymic involution: a sonographic marker of the fetal inflammatory response syndrome *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2006(194); 153-159
102. N. Mohamed, D.P. Eviston, A.E. Quinton, R.J. Benzie, A.C. Kirby, M.J. Peek, *et al.* Smaller fetal thymuses in pre-eclampsia: a prospective cross-sectional study *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2011(37); 410-415
103. Eviston DP, Quinton AE, Benzie RJ, Peek MJ, Martin A, Nanan RK. Impaired fetal thymic growth precedes clinical preeclampsia: a case-control study. *J Reprod Immunol*. 2012 Jun;94(2):183-9

104. Gravett MG, Hitti J, Hess DL, Eschenbach DA. Intrauterine infection and preterm delivery: evidence for activation of the fetal hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **182**: 1404–1413.
105. Ma DD, Ho AH, Hoffbrand AV. Effect of thymosin on glucocorticoid receptor activity and glucocorticoid sensitivity of human thymocytes. *Clin Exp Immunol* 1984; 55: 273–280.
106. De Felice C, Toti P, Santopietro R, Stumpo M, Pecciarini L, Bagnoli F. Small thymus in very low birth weight infants born to mothers with subclinical chorioamnionitis. *J Pediatr* 1999; 135: 384–386.
107. K. Yang Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: barrier to maternal glucocorticoids *Rev. Reprod.*, 1997(2); 129-132
108. M. Causevic, M. Mohaupt 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in pregnancy and preeclampsia *Mol. Aspects Med.*, 2007(28); 220-226
109. C.O. Mccalla, V.L. Nacharaju, O. Muneyyirci-Delale, S. Glasgow, J.G. Feldman Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in normotensive and pre-eclamptic pregnancies *Steroids*, 1998(63); 511-515
110. D.B. Hardy, K. Yang The expression of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 is induced during trophoblast differentiation: effects of hypoxia *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002(87); 3696-3701
111. Leonard WJ 2002. TSLP: finally in the limelight. *Nat. Immunol.* 3: 605–607
112. Virella G 2009. *Medical immunology/* edited by Gabriel Virella. 5th ed. Marcel Dekker, Inc. 270 Madison Avenue, New York. s: 161-193.
113. H.X. Wu, P.F. Guo, L.P. Jin, S.S. Liang, D.J. Li Functional regulation of thymic stromal lymphopoietin on proliferation and invasion of trophoblasts in human first-trimester pregnancy, *Hum Reprod*, 25 (2010), pp. 1146-1152
114. Granger JP, Joey P, Alexander BT et al (2002) Pathophysiology of Preeclampsia: Linking Placental Ischemia/Hypoxia with Microvascular Dysfunction. *Microcirculation* 2002; 9:147 – 160