

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PREEKLAMPSİ HASTALARINDA ANJİYOTENSİN KONVERTİNG  
ENZİM 16. İNTRONU VE ANJİYOTENSİN II TİP 1 RESEPTÖR GEN  
POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI

EMİNE GÜLŞEN GÜNEŞ

DOKTORA TEZİ

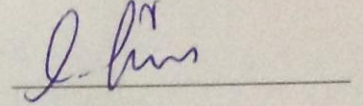
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. ERGÜN PINARBAŞI

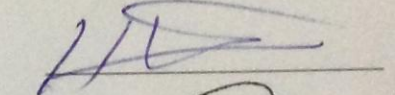
SİVAS  
2013

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

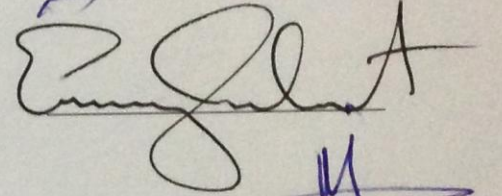
Başkan(Danışman) Prof.Dr. Ergün PINARBAŞI



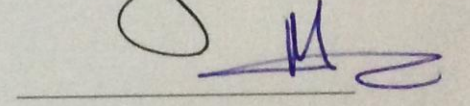
Üye Prof.Dr. Hamiyet Dönmez ALTUNTAŞ



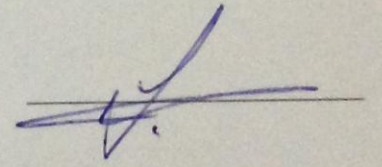
Üye Prof. Dr. Eray BULUT



Üye Yrd.Doç.Dr. İzzet YELKOVAN



Üye Yrd.Doç.Dr. Serdal ARSLAN



ONAY

Bu tez çalışması, 18 /02 /2013 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ömer POYRAZ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MÜDÜRÜ

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 24.09.2008 tarihli ve 009 sayılı toplantısında kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzu adlı yönergeye göre hazırlanmıştır.

*Her zaman yanımda olan eşime...*

## ÖZET

### PREEKLAMPSİ HASTALARINDA ANJİYOTENSİN KONVERTİNG ENZİM 16. İNTRONU VE ANJİYOTENSİN II TİP 1 RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI

Emine Gülşen GÜNEŞ

Doktora Tezi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ergün PINARBAŞI

2013, 139 sayfa

Preeklampsi, gebelikte hem anneyi hem de fetusu etkileyen birçok sistemin işe karıştığı bir hastalıktır. Ciddi bir gebelik sorunu olan preeklampsi, gelişmiş ülkelerdeki gebeliklerin %10'nunda görülmekte ve anne ve bebek ölümlerine neden olmaktadır. Çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin bu hastalığın patogenezeine katkı sağladığı bilinmektedir. Ancak hastalığın gerçek etiyolojisi henüz bilinmemekle beraber ileri sürülen birkaç patofizyolojik mekanizma vardır. Bu mekanizmalar arasında; endoteliyal bozukluk, inflamasyon yolağı, oksidatif stres, trombozis aktivasyonu ve renin anjiyotensin sistemi yer almaktadır.

Preeklampsinin etiyopatogenezeine yönelik olarak yapılan çalışmalarda genetik yatkınlık önemli bir yer tutmaktadır. Bizde çalışmamızda renin anjiyotensin sisteminin iki yaygın polimorfizmi olan, 17. kromozomdaki ACE geninin 16. intronundaki insersiyon/delesyonunu ve 3. kromozomda bulunan AT1R geninin 3' UTR bölgesindeki A/C polimorfizmlerini preeklampsi hastalarında araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda ACE geni için 152 preeklampsi hastası ile 101 sağlıklı kadından elde edilen DNA'lar kullanılırken, AT1R geni için 155 preeklampsi hastası ile 101 sağlıklı kadından elde edilen DNA'lar kullanıldı ve hasta ile kontrol gruplarında ACE ve AT1R gen polimorfizmleri araştırıldı. Genotipleme için Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ve Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) yöntemleri kullanıldı. Veriler İstatistiksel olarak SPSS16.0

paket programı kullanılarak değerlendirildi. Her iki grup arasındaki genotip dağılımı *khi-kare* testi ile karşılaştırıldı.

ACE geninin genotip dağılımı hasta grubunda; II: %17.1, ID: %39.5, DD: %43.5, kontrol grubunda; II: %35.6, ID: %41.6, DD: %22.8 olarak bulunurken (**p<0.05**), AT1R geninin genotip dağılımı hasta grubunda; AA: %54.8, AC: %40.6, CC: %4.5, kontrol grubunda ise; AA: %62.4, AC: %34.7, CC: %3.0 olarak bulundu (**p>0.05**).

Çalışma bulgularımız, anjiyotensin konverting enzimini kodlayan gendeki inseryon/delesyon/(I/D) polimorfizminin preeklampsi sendromuna yatkınlıkta bir gösterge olarak değerlendirilebileceğini ortaya koyarken, anjiyotensin II reseptör tip 1 genindeki A>C polimorfizminin ilgili hastalığa yatkınlıkta bu populasyon için bir gösterge olarak kullanılamayacağını ortaya koymuştur.

**Anahtar kelimeler:** Preeklampsi, anjiyotensin, ACE, AT1R, polimorfizm.

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INTRON 16 AND ANGIOTENSIN II TYPE 1 RECEPTOR GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH PREECLAMPSIA

Emine Gülşen GÜNEŞ

PhD Dissertation, Department of Medical Biology

Supervisor: Prof. Dr. Ergün PINARBAŞI

2013, 139 pages

Preeclampsia is a disease that affects both mother and fetus during pregnancy and impacted by many systems. Preeclampsia, which is a serious pregnancy problem, is seen in 10% of pregnancies in developed countries and leads to mother and infant deaths. Various genetic and environmental factors are known to contribute the pathogenesis of this disease. While the true etiology of the disease is currently unknown, there are several proposed pathophysiologic mechanisms. Among these mechanisms; endothelial disorder, inflammation pathway, oxidative stress, thrombosis activation and the renin-angiotensin system are included.

Genetic predisposition for preeclampsia is an important topic in ethiopathogenesis studies. The goal of this study is to investigate the two common polymorphisms in the renin angiotensin system in patients with preeclampsia, which are; insertion/deletion of intron 16 of the ACE gene located in the 17. chromosome, and the A/C polymorphism of AT1R gene located in 3' UTR zone of the 3. chromosome.

In this study, the ACE and AT1R gene polymorphisms in patient and control groups are investigated, where the DNA obtained from 152 preeclampsia patients and 101 healthy women are used for the ACE gene, and the DNA obtained from 155 preeclampsia patients and 101 healthy women are used for the AT1R gene. Polymerase Chain Reaction (PCR) and Restriction Fragment Length Polymorphism

(RFLP) methods were used for genotyping. The data were evaluated using statistical package program SPSS16.0. Genotype distribution between the two groups were compared with chi-square test.

The genotype distribution of ACE gene are found as: II: %17.1, ID: %39.5, DD: %43.5 among the patients, and; II: %35.6, ID: %41.6, DD: %22.8 among the control group (**p<0.05**). The genotype distribution of AT1R gene are found as; AA: %54.8, AC: %40.6, CC: %4.5 among the patients, and; AA: %62.4, AC: %34.7, CC: %3.0 among the control group (**p>0.05**).

From the results of this study, while the insertion/deletion/(I/D) polymorphism in gene encoding ACE can be regarded as an indicator for pre-eclampsia syndrome, the A> C polymorphism in angiotensin II receptor type 1 gene cannot be considered as an indicator for preeclampsia syndrome.

**Key words:** Preeclampsia, angiotensin, ACE, AT1R, polymorphism.



*TEŞEKKÜR;*

*Akademik hayatıma başladığım andan itibaren katkı ve desteğini esirgemeyen, bilimsel düşünme yetisi kazanmamı sağlayan danışman hocam sayın Prof. Dr. Ergün PINARBAŞI'na,*

*Katkılarından ve derslerde bana göstermiş olduğu sabrından dolayı Anabilim Dalımız Öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. İzzet YELKOVAN'a*

*Bana her konuda sabrı ve sevgisi ile destek olan, sevgili eşim Metin GÜNEŞ'e desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunuyorum.*

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
TEŞEKKÜR.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiv
1 GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Gebelikte preeklampsi açısından önemli bazı terimler ve Hemodinamik Değişiklikler.....	5
2.2 Gebelikte Görülen Hipertansiyon.....	10
2.3 Preeklampsi ve Sınıflandırılması.....	14
2.4 Preeklampsinin Patofizyolojisi.....	18
2.4.1 Plasental İskemi Hipotezi .....	24
2.4.2 Oksidatif Stres.....	25
2.4.3 VLDL'ye Karşı Toksikite Önleyici Aktivite Hipotezi.....	26
2.4.4 Hiperdinamik Hastalık Modeli.....	26
2.4.5 İmmünolojik Maladaptasyon Hipotezi.....	26
2.4.6 Primipaternalite, Paternal Faktör.....	28
2.4.7 Genetik Hipotez.....	29
2.4.8 Sistemik Endotel Disfonksiyonu.....	30
2.4.8.1 Endotelin.....	31
2.4.8.2 Nitrik Oksit.....	32
2.4.9 Aktive Olmuş Koagülasyon.....	34
2.5 Preeklampside Morfolojik ve Fonksiyonel Organ Değişiklikleri.....	34
2.5.1 Kardiyovasküler Sistem .....	34
2.5.2 Periferal Rezistans.....	40
2.5.3 Santral Sinir Sistemi ve Beyin.....	41
2.5.4 Hematopoetik Sistem.....	41
2.5.5 Böbrekler.....	42
2.5.6 Karaciğer.....	42
2.5.7 Plasenta.....	42
2.5.8 Endokrin Sistem.....	43
2.6 Preeklampsinin Etiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	43
2.7 Preeklampsinin Maternal ve Fetal Komplikasyonları.....	47
2.7.1 Maternal Komplikasyonlar.....	47
2.7.2. Fetal Komplikasyonlar.....	50
2.8 Preeklampsi Öngörüsü.....	51
2.9 Preeklampsinin Yönetimi.....	55
2.10 Preeklampsinin Önlenmesi.....	58
2.11 Preeklampside Hipertansiyon ve Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi.....	59
2.11.1 Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Oluşturan Faktörler.....	60
2.11.1.1 Renin ve Renin Salınımı Etkileyen .....	60

2.11.1.2 Anjiyotensinojen.....	63
2.11.1.3 Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) .....	63
2.11.1.4 Anjiyotensinler.....	69
2.11.1.5 Anjiyotensin Reseptörleri.....	73
2.11.1.6 Anjiyotensin II Tip 1 Reseptörü (AT1R) .....	75
2.11.1.7 Aldosteron.....	77
3 GEREÇLER.....	81
3.1 Kullanılan Cihazlar.....	81
3.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	81
3.3 Kullanılan Plastik Malzemeler.....	82
3.4 Kullanılan Çözelti ve Tamponlar.....	82
4 YÖNTEMLER.....	84
4.1 Örneklerin Alınması.....	84
4.2 Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	84
4.3 DNA İzolasyonu.....	85
4.4 Genotipleme.....	85
4.5 Jel Elektforezi.....	87
4.6 İstatistiksel Analiz.....	88
5 BULGULAR.....	89
5.1 ACE Geni Polimorfizminin PCR Yöntemi ile Değerlendirilmesi.....	89
5.2 AT1R Geni Polimorfizminin RFLP Yöntemi ile Değerlendirilmesi.....	90
5.3 Preeklampsi Hastaları ile Sağlıklı Bireylerin İstatistiksel Değerlendirmesi....	91
5.4 Preeklampsi Hastaları ile Sağlıklı Bireylerde ACE Gen Polimorfizminin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi.....	92
5.5 Preeklampsi Hastaları ile Sağlıklı Bireylerde AT1R Gen Polimorfizminin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi.....	94
6 TARTIŞMA ve SONUÇ.....	96
KAYNAKLAR.....	104
EKLER	
EK-1 Etik Kurul Kararı.....	132
EK-2 Gebelikte Kullanılan Bazı Tıbbi Terimlerin Açıklaması.....	136
ÖZGEÇMİŞ.....	139

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1	Preeklampsinin patogenezi.....	23
Şekil 2.2	Nitrik oksit sentezi.....	33
Şekil 2.3	(a) Renin-anjiyotensin sistemi aktivasyonu.....	61
Şekil 2.3	(b) Renin-anjiyotensin sisteminin fonksiyonel basamakları.....	62
Şekil 2.4	(a) ACE enziminin Anjiyotensin I' i Anjiyotensin II' ye dönüştürmesi ve (b) ACE enziminin vazokonstriksiyona neden oluşu ve kardiyovasküler rolü.....	64
Şekil 2.5	ACE geni.....	65
Şekil 2.6	ACE ve Renin-anjiyotensin sistemi.....	70
Şekil 2.7	Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi.....	72
Şekil 2.8	AT1 reseptörünün oksidatif aktivasyonu.....	73
Şekil 2.9	AT1 reseptörünün vazokonstriksiyona neden olan işlev mekanizması....	75
Şekil 2.10	AT1R geni.....	77
Şekil 2.11	Artan tuz alımında Renin-anjiyotensin sistemi.....	79
Şekil 5.1	ACE geni I/D polimorfizminin PCR sonrası agaroz jel görüntüsü.....	89
Şekil 5.2	AT1R geni A>C polimorfizminin RFLP sonrası agaroz jel görüntüsü....	90

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1	Gebelikte termler sırasındaki hemodinamik değişiklikler .....	9
Tablo 2.2	Gebelikte görülen genel hemodinamik değişiklikler.....	10
Tablo 2.3	Gebelik hipertansiyonu ile kronik hipertansiyonun ayırıcı tanısı.....	14
Tablo 2.4	Ağır ve hafif preeklampsisi için ayırım kriterleri.....	17
Tablo 2.5	Preeklampside risk faktörleri.....	46
Tablo 2.6	Preeklampside komplikasyonlar.....	47
Tablo 2.7	Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin fonksiyonları.....	70
Tablo 2.8	AT1 ve AT2 reseptörlerinin etkileri.....	74
Tablo 4.1	ACE ve AT1R genlerine ait primer dizileri, annealing sıcaklıkları, kesim enzimleri ve kesim sonrası elde edilen fragment uzunlukları.....	86
Tablo 4.2	ACE ve AT1R genlerine ait PCR programları.....	87
Tablo 5.1	Preeklampsili bireyler ile sağlıklı bireylerin istatistiksel değerleri.....	91
Tablo 5.2	ACE Geni Genotiplerinin Dağılımı.....	92
Tablo 5.3	ACE Geni II ve ID Genotiplerinin Karşılaştırılması.....	92
Tablo 5.4	ACE Geni II ve DD Genotiplerinin Karşılaştırılması.....	93
Tablo 5.5	ACE Geni II ve ID+DD Genotiplerinin Karşılaştırılması.....	93
Tablo 5.6	AT1R Geni Genotiplerinin Dağılımı.....	94
Tablo 5.7	AT1R Geni AA ve AC Genotiplerinin Karşılaştırılması.....	94
Tablo 5.8	AT1R Geni AA ve CC Genotiplerinin Karşılaştırılması.....	95
Tablo 5.9	AT1R Geni AA ve AC+CC Genotiplerinin Karşılaştırılması.....	95

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>µl</b>	Mikrolitre
<b>°C</b>	Santigrat Derece
<b>ACE</b>	Anjiyotensin Konverting Enzim
<b>AGT</b>	Anjiyotensinojen
<b>AT1R</b>	Anjiyotensin II Reseptör 1
<b>bç</b>	Baz Çifti
<b>CI</b>	Güven Aralığı
<b>dk</b>	Dakika
<b>DKB</b>	Diyastolik Kan Basıncı
<b>DNA</b>	Deoksi Ribonükleik Asit
<b>dNTP</b>	Deoksi Nükleotid Trifosfat
<b>EDTA</b>	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
<b>kb</b>	Kilobaz
<b>mg</b>	Miligram
<b>MgCl<sub>2</sub></b>	Magnezyum Klorür
<b>ml</b>	Mililitre
<b>Mmhg</b>	Milimetre Cıva
<b>OR</b>	Risk Faktörü
<b>PCR</b>	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>Ras</b>	Renin Anjiyotensin Sistemi
<b>RE</b>	Restriksiyon Endonükleaz
<b>Rflp</b>	Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi
<b>Skb</b>	Sistolik Kan Basıncı
<b>sn</b>	Saniye
<b>Ta</b>	Tansiyon
<b>UV</b>	Ultraviyole (Morötesi)

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gebelik fizyolojik bir olaydır. Bununla beraber gebelikte bazı hastalıklar ortaya çıkabilir ve bu hastalıklar hem anne hem de fetusta olumsuz etkilere yol açar. Preeklampsi de bu hastalıklar içinde önemli bir yer tutar. Preeklampsi, obstetrimin çözüme kavuşmamış önemli bir problemidir. Preeklampsi özellikle doğum öncesi bakım hizmetlerinden yeterince faydalanamayan bölgelerde sık görülmektedir ve maternal ölüm nedenleri arasında önemli yer almaktadır (Eren N, 1999).

Tüm gebeliklerin %5-10'u hipertansiyon ile komplikedir (Hebisch G, 2003). Preeklampsi için yüksek risk grubunu; primigravida, çok genç veya ileri yaş, diyabet veya hipertansiyon gibi sistemik hastalıklara sahip olma ve önceki gebelikte preeklampsi öyküsü oluşturmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 1992). Preeklampsi insidansı ırk, bölge ve ülkelere göre değişmekle beraber, tüm gebelerin yaklaşık %7-10'u civarındadır (Magdy SM, 1994; Sağol S, 2000). Preeklampsi, ülkemizde ve dünyanın birçok yerinde perinatal ve maternal morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir (Sağol S, 2000; David M, 2000). Fetal komplikasyonlar arasında intrauterin gelişme geriliği, prematür doğum, perinatal asfiksi sayılabilir. Bazı çalışmalarda preeklampsinin, neonatal tiroid fonksiyonlarına olumsuz etkileri bildirilmiştir (Narin N, 1999). Maternal komplikasyonlar; plasenta dekolmanı, intrakraniyal kanama, karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliğinden, ölüme kadar değişebilir (Magdy SM, 1994).

Uzun yıllardır yapılan birçok klinik, biyofiziksel ve biyokimyasal çalışmalara rağmen preeklampsinin etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bu sebeple, preeklampsinin etkin bir tedavisi yoktur ve doğumun indüklenmesi tek tedavi seçeneğidir (Sibai BM, 1996). Bununla birlikte hastalığın klinik bulguları ortaya çıkmadan tedavi etmeye yönelik pek çok çalışma da mevcuttur (Şen C, 1999). Preeklampsinin önlenmesi için çeşitli ilaç ve diyet uygulamaları yapılmıştır, ama bunların da kesin faydaları ispatlanamamıştır (Witlin AG, 1997).

Gebeliği komplike eden, maternal morbidite ve mortaliteyi artıran, etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış önemli bir sorun olan preeklampsi de damar endotel hasarı ve vazospazmın hastalığın patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Preeklampsi, gelişmiş ülkelerde gebeliklerin %10'unu kapsar (Grill S, 2009) ve yalnızca insanlarda gebelik döneminde ortaya çıkarak, henüz ne olduğu tam olarak bilinmeyen bir uyaran ile tansiyon yükselmesine neden olur. İdrarla protein kaybı başlar

ve normalde damarlar içinde tutulması gereken sıvının büyük kısmı vücut boşluklarına kaçarak aşırı kilo alımına ve ödem oluşmasına yol açar.

Preeklampsi ileri aşamalara gelene kadar hiç bir belirti vermeyebilir. Erken dönemde yakalandığında tedavisi mümkün olan, geç dönemde ise anneyi ve/veya bebeğin hayatına malolabilen ciddi bir hastalıktır. Geniş çapta çalışmalar yapılmasına rağmen, preeklampsinin altında yatan patogenetik mekanizmalar hala açık değildir. Ancak çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin bu hastalığın patogenezinine katkı sağladığı bilinmektedir (Hoche B, 2008).

Etiyolojisi tam olarak aydınlatılmadığı için günümüzde etkili primer korunma mümkün görünmemektedir. Son onyılda araştırılmalar, preeklampsi için bazı majör risk faktörlerini belirlemiştir. Bu risk faktörlerinin manipülasyonu, preeklampsi sıklığını azaltabilir (Dekker G, 2001). Perinatal, neonatal ve maternal morbidite ve mortaliteyi artıran preeklampsinin önlenmesi, perinatal ve maternal sonuçları iyileştirebilir. Bu nedenle preeklampsinin erken saptanması uygun koruyucu önlemlerin alınmasına yardımcı olur (Tjoa ML, 2004). Preeklampsinin öngörülebilmesi hatta erken teşhisi için yeni tanı yöntemleri geliştirilmesi, patofizyolojik bozuklukların düzeltilmesi için yeni tedavi metodları bulunması gerekmektedir (Dekker GA, 1989).

Preeklampsi patogenezinde endotelial disfonksiyon, inflamatuvar olaylar, oksidatif stres ve Renin anjiotensin sistemindeki dengesizlikler gibi çeşitli faktörler etkilidir (Hatipoğlu F, 2008).

Renin anjiotensin sistemi ise kan basıncını ve elektrolit dengesini düzenleyen önemli bir yoldur (Lain KY, 2002). Renin anjiotensin gen sistemi; anjiotensinojen (AGT), renin, Anjiotensin I (AI), Anjiotensin I dönüştürücü enzim (ACE), Anjiotensin II (AII), Anjiotensin II Tip 1,2,3 ve 4 reseptör tiplerinden (AT1R, AT2R, AT3R ve AT4R) oluşur (Sipahi T, 2009).

ACE geni 17.kromozomda yerleşiktir. Gen 26 ekson ve 25 intron içerir. Genin 16. intronunda 287 baz çiftlik (bç) bir kısmının tekrarlanması/çıkarılmasıyla ACE İnsersyon/Delesyon (I/D) polimorfizmi meydana gelir (Budak M, 2006). AT1R geni ise 3. kromozomda, 5 ekson ve 4 introndan oluşan bir gendir. AT1R gen polimorfizmi (A1166C) ekson 5'in 3' çevrilmemiş bölgesi 1166. pozisyonunda Adenin/Sitozin (A/C) yer değiştirmesi ile karakterizedir (Sipahi T, 2009).

Renin anjiotensin sisteminin preeklampsi gelişmesindeki rolüne ait çalışmalar yeni olmakla beraber, gittikçe önem kazanmakta ve sayıları artmaktadır. Bu çalışmalardan bazılarında preeklampsi hastalarında kontrollere göre ACE geni



incelendiğinde delesyon polimorfizminin oranı yüksek bulunmuşken bazılarında bu oranın farklı olmadığı görülmüştür. Yine AT1R (A1166C) gen polimorfizmine bakıldığında bazılarında C1166 polimorfizminin oranı yüksek bulunmuşken bazılarında ise bu oranın farklı olmadığı görülmüştür (Li H, 2007).

Preeklampsi patogenezi ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda genellikle Renin anjiyotensin sistemi proteinlerine vurgu yapılmakta ve bu proteinleri kodlayan genlerdeki değişimlerin preeklampside hedef bölgeler oldukları öngörülmektedir. Bu öngörüler ışığında bizde araştırmamızda Preeklampsili Türk kadınlarda, Anjiyotensin Konverting Enzim (ACE) geni 16. intronu I/D ve Anjiyotensin II Tip 1 Reseptörü (AT1R) geni A/C polimorfizmlerini belirlemeyi ve bu polimorfizmlerin preekleptik kadınlarda hastalığa yatkınlık oluşturma veya hastalığın kendisine sebep olma olasılıklarını ortaya çıkarmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

Gebelik sırasındaki konvülsiyonlar ile anne ölümü arasındaki birliktelik çok eski zamanlardan beri biliniyorsa da bu konvülsiyonlar ile hipertansiyon arasındaki ilişki konusunda halen belirsizlikler söz konusudur. Eklampsi, Yunanca bir kelime olan "eclampton"den gelmektedir ve "parlamak" anlamına gelir. Buradaki anlam gerek ani başlangıcı ve gerekse prodromal dönemde görülen hallüsinasyonları ifade etmektedir. Hippocrates eklampsiyi "kutsal hastalık üzerine" adlı kitabında, "gebelik sırasında anne açısından ölümcül" bir durum olarak tarif etmiştir. 16. yüzyılda Gabelchoverus gebeliğin epilepsi nedeni olabileceğine değinmiş ve bu duruma eşlik eden epigastrium ağrısına dikkat çekmiştir. Gabelchoverus bu ağrının konvülsiyon nedeninin uterusun geldiğini gösteren bir işaret olduğunu düşünmüştür. Mauriceau ve Deman eklampsiyi puerperal ateş ile birlikte ele almışlar, morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri olarak görmüşlerdir. 1843'de Lever eklampsili hastalarda proteinürinin varlığına dikkat çekmiş, eklampsinin böbrek hastalığından ayrı bir olay olduğunu düşünmüştür, ancak doğum sonrası proteinürinin ortadan kalktığı gözlenmesi bu tablonun glomerülo nefrite benzetilmesine yol açmıştır. Simpson, proteinüri saptadığı bir hastasında böbreklerin kontrakte olduğunu görmüş ve problemin kaynağının bu olduğunu düşüncesine varmıştır. Uzun bir süre bu düşünce popülaritesini korumuştur. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesini sağlayan yeni yöntemlerin ortaya çıkması ve son olarak Sheehan ve Mc Cartney'in böbrekle ilgili histolojik çalışmaları preeklampsideki böbrek lezyonlarının gösterilmesi yönünde önemli aşamalar olmuştur. 1896 yılında ilk kez primer hipertansiyonun renal hipertansiyondan ayrılması söz konusu olmuştur. Bununla beraber bu durum başlangıçta "senil plethora" olarak adlandırıldığından kadında doğum hekimlerinin uzun bir süre bu konuya dikkat etmesi söz konusu olmamıştır (özellikle genç yaş grubunda) (İlerigelen B, 1997).

1940'lara kadar gebelikteki hipertansiyonun sık rastlanan nedenlerinden birinin primer hipertansiyon olabileceği kabul edilmemiştir. Bu tarihten sonra ise böbrek hastalığının gebelikteki hipertansiyonunun kısmen daha seyrek rastlanan bir nedeni olduğu düşünülmüştür. Son yıllarda gebelikteki hipertansiyon başlıca iki grup halinde ele alınmaya başlamıştır, bunlar daha önce primer ya da sekonder hipertansiyonu olan hastalarda görülen hipertansiyon ve gebelik sırasında ortaya çıkan ve gebelik sona erince ortadan kalkan ve uzun dönemde sekel bırakmayan spesifik bir hipertansif sendrom. Bu gebelikle ilişkili hipertansiyon türü konvülsiyonlara öncelik

edebileceğinden pre-eklampsisi olarak adlandırılmıştır. Bu terim başlangıçta eklampsinin akut prodromal dönemini tanımlamak için kullanılmışsa da günümüzde hastalığın daha hafif formlarına da aynı ad verilmektedir. Eklampsisi zorunlu bitiş noktası değildir ve konvülsiyonlar hastalığın ağırlığından bağımsızdır. Hafif preeklampsisi konvülsiyonlarla birlikte olabileceği gibi ağır preeklampsisiye konvülsiyonlar eşlik etmeyebilir. Eklampsili hastaların %15-20'sinde bu tablo oluşmadan önce kan basıncı yüksekliğinin kaydedilmediği gözlenmektedir (İlerigelen B, 1997).

## **2.1.GEBELİKTE PREEKLAMPSİ AÇISINDAN ÖNEMLİ BAZI TERİMLER VE HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER**

Gebelikte en çok kullanılan terimlerden bazıları kısaca şöyle açıklanabilir.

Kalp debisi; kalbin 1 dakikada aorta pompaladığı kan miktarıdır. Bu aynı zamanda dolaşımda akan kan miktarıdır. Dolaşım ile ilgili olarak göz önüne alınması gereken faktörlerin belkide en önemlisi kalp debisidir.

Kan basıncı; dolaşım sistemindeki kanın damar duvarına yaptığı basınçtır. Arteriyel kan basıncı ise atardamar içerisindeki kanın damar duvarına yaptığı basınç olarak tanımlanır.

Sistolik kan basıncı (SKB); ventrikülün kasılmasına karşılık gelen en yüksek atardamar basıncı değeridir.

Diastolik kan basıncı (DKB); en küçük atardamar basıncı değeridir. Sağlıklı genç erişkinde SKB yaklaşık 120mmHg, DKB yaklaşık 80mmHg civarındadır. Arteriyel kan basıncı sistolik/diyastolik değerler olarak ifade edilir. Bu değerler ele alınırsa; 120/80mmHg olur.

Kardiyak output; kalbin sol ventrikülünden 1 dakikada dolaşıma pompalanan kan miktarıdır.

Atım volümü; her atımda pompalanan kan miktarıdır.

Onkotik basınç; kan plazmasında yer alan büyük protein moleküllerinin oluşturduğu osmotik basınçtır, diğer adıyla kolloidal osmotik basınçtır. Büyük proteinlerin kılcal damarları tıkanmasından dolayı bazen sıvıların kılcallardan dışarıya doğru sızması aksayabilir. Plasma proteinlerinin azaldığı durumlarda, ki bu onkotik basıncın azalması demektir, edema yani ödem denilen durum ortaya çıkar ve dokularda gereğinden fazla sıvı birikir.

Ödem; preeklampsi gelişiminde ilk ortaya çıkan bulgudur. Ekstremiteler ve yüzde sıvı toplanması ile karakterizedir.

Hipertansiyon; gebelik öncesi veya ilk trimesterdeki kan basıncına göre sistolik basıncın 30 mm Hg, diastolik basıncın ise 15 mm Hg'dan fazla yükselmesi veya en az 6 saat ara ile iki defa yapılan ölçümlerde kan basıncının 140/90 mm Hg veya üzerinde olması durumudur.

Proteinüri; en az 6 saat ara ile alınan idrar örneğinde iki veya daha fazla kez 1+ ya da 2+ proteinin çıkması durumunda ya da 24 saatlik idrarda 300 mg/lt'den fazla protein bulunması durumunda proteinürinin varlığından bahsedilir. Proteinürinin nedeni glomerul kapillerlerinin geçirgenliğinde, özellikle albumin için artış olmasıdır. İdrarda kaybedilen proteinin %50-60'ı albümindir. Proteinürinin artışı ve devamı anne ve bebek prognozu açısından kötü işarettir.

Preeklampsi; gebeliğin neden olduğu hipertansiyon genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkmaktadır. İstisna olarak trofoblastik hastalık ve çoğul gebelik durumunda 20. haftadan önce ortaya çıkar. Gebelikte görülen hipertansiyon gebelik öncesinde var olan bir olay olabileceği gibi gebeliğe sekonder gelişen bir durum da olabilir. Gebelikte ortaya çıkan hipertansiyona, ödem ve proteinürinin eklenmesine "preeklampsi" adı verilir.

Normal gebelikte kan basıncı gebeliğin erken dönemlerinden itibaren düşmeye başlar. 16-20. haftaya kadar diastolik kan basıncı ortalama 10-15 mm Hg kadar düşüktür. Gebeliğin ikinci yarısında kan basıncı artmaya başlar ve termde gebelik öncesi değerlere yükselir. Volüm artışına rağmen kan basıncındaki düşmenin nedeni vazodilatasyon nedeniyle oluşan periferik rezistanstaki azalmadır. Vazodilatasyondan esas olarak östrojen progesteronun damar düz kasına yaptığı gevşetici etki sorumludur. Gebelikte kan basıncının düşmesine neden olan ilave birkaç faktör daha vardır. Bunlar; vazodilatasyon etkisine sahip PgE ve PgI2 düzeylerindeki artış ve renin-anjiyotensin gibi vazopresörlerin etkisine karşı oluşan dirençtir ( Miller DA, 2002; Branch DW, 1999).

Gebeliklerde hipertansiyon tanısı kan basıncında meydana gelen değişiklikler nedeniyle bazı tanı hatalarına yol açabilir. Gebe kadınlarda en az iki ya da daha fazla kan basıncının ölçüm ortalaması diastolik 90 mm Hg, sistolik 140 mmHg ya da üzeri ise hipertansiyon tanısı koyulmalıdır.

Gebelik sırasında kardiyovasküler sistem ile ilgili önemli hemodinamik değişiklikler oluşur. Bu değişikliklerin başlıcaları;

- kalp atım volümünde,
- kalp hızında,
- kalp debisinde,
- nabız basıncında artış,
- sistemik damar direncinde azalma,
- kan basıncında azalmadır.

Östrojen salınımının artmasına bağlı olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi uyarılır ve bunun sonucunda sodyum ve su tutulumunda ve kan volümünde artış ortaya çıkar. Kan volümü artışının bir diğer nedeni plasentadan salgılanan korionik somatomotropin'dir. Gebelik sırasında plazma volümü %30-50 oranında artar. Eritrosit kütleindeki artış ise daha azdır (%20-30). Kan volümünde ki artış daha çok plazma ile ilgili olduğundan gebelerde dilüsyona bağlı olarak hemoglobin konsantrasyonu ve hematokritte düşme görülebilir. Genellikle hematokrit %33-38, Hb %11-12 gram civarındadır. Bu duruma dilüsyonel anemi veya fizyolojik gebelik anemisi denir. Kan volümünün artması kalp atım volümünde artışa yol açar. Gebelik sırasında sempatik aktivitenin artması sonucunda kalp hızı da artar (dakikada 10-20 kadar) ve sonuç olarak kalp debisinde de artış ortaya çıkar (%30-50 kadar). Ancak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (atım volümü/sol ventrikül diyastol sonu volümü) değişiklik olmaz (Onbaşıoğlu M, 2008).

Gebelik sırasında sistemik damar direncinde azalma oluşur. Bunun başlıca nedenleri;

- gestasyonel hormonal aktivite,
- dolaşımdaki prostoglandin düzeylerinde artış,
- gelişen fetusun neden olduğu ısı üretimi artışı,
- gebe uterusu düşük dirençli dolaşımın varlığıdır.

Buna bağlı olarak kan basıncı düşer ve gebeliğin ilerleyen dönemlerinde uterusun büyümesi ve sırtüstü yatar konumda inferior vena kavaya bası yapması

nedeniyle venöz dönüş azalır, kalp debisi düşer ve hipotansif tablo gelişebilir. Yan yatar konumda ise bunun tersine kalp debisi artar. Gebeliğin trimestrlerine göre kardiyovasküler hemodinamik değişiklikler aşağıdaki Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Doğum sırasında anksiyete, ağrı ve uterus kontraksiyonları başta olmak üzere birçok etken hemodinamik dengeyi etkileyebilir. Kalbin oksijen gereksiniminde 3 kat kadar artış gelişebilir. Uterus kontraksiyonları sırasında (özellikle, hasta yana yatar pozisyondaysa) kalbin atım volümünde %50 kadar artış ortaya çıkar. Uterus kontraksiyonlarının kalp hızı üzerindeki etkileri pozisyon, sedasyon uygulaması ve analjezi gibi etkenlere bağlı olarak değişiklikler gösterebilir. Fakat kontraksiyonlar sırasında (en fazla doğumun 2. evresinde), hem sistolik, hem de diyastolik kan basıncı yükselir. Sezaryen ile gerçekleştirilen doğumlarda, vaginal doğumlardaki hemodinamik değişiklikler olmamakla birlikte, intubasyon, anestezide kullanılan ilaçlar, intra venöz sıvı uygulaması, kan kaybı, uterusun v.kava inferior üzerindeki basısının ortadan kalkması, postoperatif uyanma ve ekstübasyon ile ilişkili olarak hemodinamik değişiklikler olur. Doğumdan sonraki dönemde de bazı önemli hemodinamik değişiklikler söz konusudur. Fetusun çıkmasıyla birlikte, v.kava inferior üzerindeki bası aniden ortadan kalkar ve kalbe dönen venöz kan miktarında ani ve belirgin bir artış ortaya çıkar. Ayrıca uterusu birikmiş olan kan da sistemik dolaşıma katılır (ototransfüzyon). Sonuç olarak doğum sırasında kanama olmasına rağmen, önyük artışı ortaya çıkar. Bu da kalbin atım volümünde artışa yol açar. Doğum sonrasındaki ilk saatten itibaren kalp hızı azalmaya başlar ve ilk 24 saat sonrasında gebelik öncesi dönemdeki kalp hızı düzeyine döner. Gebelikte ortaya çıkan hemodinamik değişikliklerin çoğu doğum sonrası ikinci haftada düzelir. Bazı kadınlarda ise doğum sonrası altıncı aya kadar tamamıyla düzelmeyebilir (Onbaşioğlu M, 2008).

**Tablo 2.1** Gebelikte Termler Sırasındaki Hemodinamik Değişiklikler

Parametre	1.Trimester	2.Trimester	3.Trimester
Kan volümü	+	++	+++
Atım volümü	+	+++	0 /-
Kalp hızı	+	+++	++
Kalp debisi	+	+++	++
Sistolik kan basıncı	0	-	0
Diastolik kan basıncı	-	--	0
Nabız basıncı	+	++	0
Sistemik damar direnci	-	---	--
Ejeksiyon fraksiyonu	0	0	0

**Kısaltmalar:**

0: Sabit

+: Hafif artış

++: Orta derecede artış

+++ : Belirgin artış

-: Hafif azalma

--: Orta derecede azalma

---: Belirgin azalma

Gebelik sırasında ilk hemodinamik değişiklik kalp hızındaki artışla kendini gösterir. Bu durum 2 ila 5 hafta arasında başlar ve 3. trimestere kadar devam eder. Kalp atışındaki artışın ortaya çıkmasından sonra ise atım volümünde de belirgin bir artış dikkati çeker (Hunter, 1992; Yamaç, 2002). Kardiyovasküler sistemde ise gebelik süresince gebelik öncesi döneme göre hemodinamik olarak kardiyak output'ta %30-50, atım volümünde %27, ortalama kan basıncı değerlerinde artış dikkati çekmektedir. Sistemik vasküler dirençte %21, pulmoner vasküler dirençte %34 ve kolloid onkotik basınçta ise dramatik bir düşüş saptanmaktadır (Yamaç, 2002; Wang, 2008; O'Toole, 2003; Clark, 1998).

Periferik vasküler rezistans gebeliğin sonuna doğru artar, ancak yine de gebelik öncesi seviyelerinden daha düşük olarak kalır. Kan basıncında meydana gelen artışın karşılığı olarak, 3.trimesterde normal gebelik öncesi değerlere ulaşır. Bu dönemde kardiyak debi, göreceli olarak sabit kalır (Onbaşıoğlu M, 2008).

Gebelikte plazma akımı % 75, glomerüler filtrasyon hızı % 50 oranında artmaktadır. Kan üre azotu (BUN), kreatin (Cre) ve ürik asit değerleri ikinci trimesterde belirgin olarak azalmakta iken kreatin klirensi % 50 oranında artmakta ve terme kadar

yüksek kalmaktadır. Gebelikte renin anjiotensin-aldosteron sistemi belirgin olarak aktive olmakta, plazma renin aktivitesi, anjiotensin II ve aldosteron düzeyi artmakta ve terme kadar yüksek kalmaktadır

Kardiyak debi ise, belirgin vazodilatasyondan dolayı kan basıncını korumak için yaklaşık %40 artar. Kardiyak debideki bu artış ayrıca uterus ve fetusun yeterli oksijenizasyonunun sağlanması ve maternal metabolik hızdaki artışın desteklenmesi için gereklidir. Kardiyak debideki artış esas olarak 1. trimester sırasında atım volümü ve kalp hızındaki artışın sonucudur. (Onbaşıoğlu M, 2008). Gebelikte görülen hemodinamik değişiklikler Tablo 2.2’de özetlenmiştir.

**Tablo 2.2** Gebelikte Görülen Genel Hemodinamik Değişiklikler

Parametre	Gebelikteki Değişim
Kalp Hızı	+12 Vuru/dakika
Atım Volümü	+ %27
Kalp Debisi	4.6-6.0 Litre/dakika
Kan Hacmi	+ %30-50
Plazma Hacmi	+ %45-%50
Eritrosit Hacmi	+20

Gebeliğe bağlı hipervoleminin çok önemli fonksiyonları bulunmaktadır;

1. Büyümüş uterus ve onun hipertrofiye olmuş damarlarına yeterli kan akımını sağlamak,
2. Anne ve fetusu ayakta ve yatar pozisyonundaki bozuk venöz dönüşün zararlı etkilerinden korumak,
3. Anneyi doğumdaki kan kayıplarının yan etkilerinden korumak.

## 2.2.GEBELİKTE GÖRÜLEN HİPERTANSİYON

Gebeliğe bağlı hipertansiyon sadece insanlara özgü bir hastalıktır. Kullanılan diagnostik kriterler ve çalışılan populasyona göre bildirilen insidansı % 2-7 arasında değişmektedir (Dekker G, 2005; Sibai B, 2005). Gelişmiş ülkelerde halen maternal mortalitenin ciddi sebeplerinden (15-20%) biridir (Working Group, 1990). Ayrıca hem doğrudan intrauterin fetal gelişme kısıtlılığı yoluyla hem de dolaylı olarak ablasyo plasenta ile birlikteliği ve mortalite ve morbiditeyi azaltmak için sıklıkla gebeliğin sonlandırılması gerekliliğinden dolayı iatrojenik preterm doğum nedeni ile neonatal morbidite ve mortalitenin de esas sebeplerindedir. Her yıl dünyada yaklaşık 50 000



kadın ve 900 000 çocuk bu hastalık nedeni ile hayatını kaybetmektedir (Mohaupt M, 2007).

Preeklampsi etiopatogenezinde sıklıkla normal gebelik fizyolojisine cevap veremeyen maternal kardiyovasküler/endothelial mekanizmalar suçlanmış ve preeklampsinin, maternal endotelinin kompleks jeneralize disfonksiyonu olduğu düşünülmüştü. Bununla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalarda preeklampsi etiolojisinde paternal etkinin de önemli derecede rol oynadığı ileri sürülmüştür (Sibai B, 2005).

Hipertansiyon tüm gebeliklerin %7 ile 10'una eşlik eder. Hipertansif bozukluklar gebelikte en çok görülen medikal komplikasyon olup, maternal ve perinatal mortaliteyi anlamlı olarak artırır (Dekker GA, 1992). The Committee on Terminology of the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) gebelikte hipertansiyon tanısı için 6 saat ara ile elde edilen iki kan basıncı değerinin 140/90 mmHg veya üzerinde bulunması ya da 20. Gebelik haftasından önce ölçülen kan basıncı değerinden sistolik 30 mmHg veya daha fazla, diastolik ise 15 mm Hg veya daha fazla yükselme tespitini gerekli görmektedir (Sibai, 1988; Davey, 1988).

Gebelikte tespit edilen hipertansiyon etiolojik olarak tamamen farklı iki gruba ayrılır. Birincisi gebeliğin nedeni olduğu, gebelikte ortaya çıkıp, doğum ile geriye dönen, "gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon", ikincisi ise herhangi bir nedene bağlı olarak gebelikten önceden mevcut olan ve gebeliğe eşlik eden "kronik hipertansiyon" dur (Nelson, 1955).

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyona özgü, İngiliz literatüründe 60'dan fazla, Alman literatüründe ise 40' dan fazla isim verilmiştir. Kullanılan isimlerden başlıcaları; preeklampsi, toksemi, toksikoz, gestoz, gestasyonel hipertansiyon, EPH (ödem, proteinüri, hipertansiyon) sendromu ve proteinürik hipertansiyondur. Terminolojideki bu karışıklığın nedeni hastalığın etiolojisinin ve fizyopatolojisinin kesin olarak bilinmemesidir. Hastalığın oluşumu ile ilgili görüşlerdeki değişikliklere bağlı olarak kullanılan isimlerde değişikliğe uğramıştır. Gebelikte görülen hipertansiyonun terminolojisinde ve sınıflandırılmasında halen tartışmalar mevcuttur. Bu yüzden geçmişte kullanılmış bazı sınıflandırmalar ile günümüzde kullanılan yeni sınıflamalardan bazıları şöyledir.

1972'de ACOG tarafından ortaya konulan sınıflandırma yaygın olarak kabul görmüştür (Hughes, 1972). Bu sınıflamaya göre;

**Transient hipertansiyon:** Gebeliğin ikinci yarısında veya postpartum ilk 24 saat içinde ortaya çıkan proteinüri veya ödemin eşlik etmediği ve doğum sonrası on gün içinde normale dönen hipertansiyondur.

**1-Preeklampsi:** Transient hipertansiyona proteinüri veya ödemin eşlik ettiği olgular.

**2-Eklampsi:** Preeklampsiye konvülziyon veya komanın eklendiği olgular.

**3-Kronik hipertansiyon:** Gebelikten veya 20. gebelik haftasından önce hipertansiyonun var olduğu ve postpartum 6 haftadan daha uzun süre hipertansiyonun devam ettiği olgular.

**4-Süperimpose preeklampsi:** Kronik hipertansiyon olgularına preeklampsinin eklenmesi.

Yaygın kullanım alanı bulan bu sınıflama basit ve anlaşılır olmasına karşın, gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon kavramını içermemesi, gebelik öncesi kan basıncının bilinmediği olgularda yardımcı olamaması, hafif ve ağır preeklampsiyi ayırmaması ve prognostik grupları belirtmemesi açısından eksikliklere sahiptir.

Aynı grup, 1986 yılında, gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon tanımını ilave ederek ikinci bir sınıflama öne sürmüştür (American College of Obstetricians and Gynecologists, 1986).

## **I-Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon**

### **A-Preeklampsi**

1-Hafif

2-Ağır

### **B-Eklampsi**

## **II- Kronik hipertansiyon**

## **III- Kronik hipertansiyon üzerine eklenmiş gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon**

A-Süperimpose preeklampsi

B-Süperimpose eklampsi

Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon tanımını ilave etme amacı ile ortaya konulan bu sınıflamada da prognostik grupları belirtmemekte, bir önceki sınıflamada tanımlanan transient hipertansiyonu içermemektedir. Ayrıca superimpose eklampsi kavramı ilave edilmiştir.

1988 yılında Davey ve Mac Gillivray, semptomlara dayalı olarak yeni bir sınıflama ileri sürmüşlerdir (Davey, 1988).

**1-Gestasyonel hipertansiyon (proteinürinin eşlik etmediği)**

- a-Antenetal dönemde gelişen
- b-Doğum eylemi sırasında gelişen
- c-Puerperal dönemde gelişen

**2-Gestasyonel proteinüri (hipertansiyonun eşlik etmediği)**

- a-Antenetal dönemde gelişen
- b-Doğum eylemi sırasında gelişen
- c-Puerperal dönemde gelişen

**3-Gestasyonel proteinürik hipertansiyon (Preeklampsi)**

- a-Antenetal dönemde gelişen
- b-Doğum eylemi sırasında gelişen
- c-Puerperal dönemde gelişen

Gebelikte hipertansiyon konusundaki bu tür terminolojik farklılıklar ve karışıklıkların olması üzerine gebelikte görülen hipertansiyon beş gruba ayrılmıştır. Bunlar;

**1-Kronik hipertansiyon:** Daha önce bilinen hipertansiyonu olan ve/veya fundoskopik tetkikte hipertansif retinopati gözlenen veya puerperium sonrası hipertansiyonu devam eden olgular.

**2-Gebelik hipertansiyonu:** Gebelikte ortaya çıkan, fundoskopik muayenede hipertansif retinopati gözlenmeyen, proteinürisi olmayan (veya 0.3 gr/lt'den az) ve puerperiumdan sonra kan basıncı normale dönen olgular.

**3-Hafif preeklampsi:** Gebelik hipertansiyonuna proteinürinin eşlik ettiği (0.3 gr/lt'den fazla) ve diastolik kan basıncı 90 ile 100 mm/Hg arasında olan olgular.

**4-Ağır preeklampsi:** Yatak istirahatindeki bir gebede 6 saat ara ile ölçülen diastolik kan basıncı değerlerinin 100 mm/Hg üzerinde olması ve/veya 24 saatlik idrarda 5 gr/lt üzerinde proteinüri ve/veya oligoüri ve/veya baş ağrısı-skotom-bilinç bulanıklığı gibi serebral veya vizüel bozukluklar ve/veya pulmoner ödem, siyanoz ve/veya epigastrik, sağ üst kadranda ağrısı ve/veya HELLP sendromu (hemoliz, karaciğer enzimlerinde bozulma, trombositopeni).

## 5-Gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon:

Kronik hipertansiyona preeklampsinin eşlik ettiği olgular.

Kronik hipertansiyon olgularının preeklampside ayırıcı tanısında kullanılan belirli klinik özellikler Tablo 2.3'te belirtilmiştir. Postpartum 42. günden sonra kan basıncı yüksekliğinin devam etmesi de kronik hipertansiyon olarak kabul edilir (Onbaşıoğlu M, 2008).

**Tablo 2.3** Gebelik hipertansiyonu ile kronik hipertansiyonun ayırıcı tanısı

	<b>Kronik Hipertansiyon</b>	<b>Preeklampsi</b>
Yaş	Yaş > 30	Yaş < 20
Doğum Sayısı	Multipar	Primigravida
Başlangıç	20.Haftadan Önce	20.Haftadan Sonra
Kilo Artışı ve Ödem	Kademeli	Ani
Sistolik Kan Basıncı	> 160mmHg	<160mmHg
Göz Dibi	A-V Çentiklenme, Eksüda	Spazm, Ödem
Proteinüri	Yok	Var
Plazma Ürik Asidi	Normal	Artmış
Gebelik Sonrası Kan Basıncı	Yüksek	Normal

## 2.3.PREEKLAMPSİ ve SINIFLANDIRILMASI

Preeklampsi yalnızca insanlarda ve yalnızca gebelik döneminde ortaya çıkan, gebeliğin normal dışı seyrettiği bir durumdur. Plasentasyona anormal vasküler cevaba bağlı olarak yüksek sistemik vasküler direnç, platelet agregasyonunda artış, koagülasyon sisteminde aktivasyon ve endotel hücre disfonksiyonu ile karakterizedir. Gebe kadınların yaklaşık %5-10'unda preeklampsi gelişir. Preeklampsinin belirtilerinden biri olan hipertansiyon bebeğin doğumundan sonra azalır. Preeklampsinin nedeninin kesin olarak bilinmemesine karşın, plasentanın iskemisi ve plasentadan salınan toksik faktörlerin, annedeki hipertansiyon da dahil olmak üzere bu hastalığın birçok belirtisinin oluşmasına neden olduğuna inanılmaktadır. İskemik plasentadan salınan maddeler, böbrektekiler de dahil olmak üzere tüm vücuttaki vasküler endotel hücrelerde disfonksiyona neden olmaktadır. Bu endotel disfonksiyon nitrik oksidin ve diğer vazodilatör maddelerin serbestlenmesini azaltır. Böylece vazokonstriksiyon

glomerülden renal tübüllere sıvı filtrasyonunda azalma ve basınç natriüresi mekanizmasında bozulma meydana gelir ve sonuçta hipertansiyon gelişir (Guyton AC, 2007).

Preeklampsideki hipertansiyonda payı olan diğer bir patolojik anormallik de glomerül membranlarının kalınlaşmasıdır (belki bir otoimmün olaya bağlı olarak). Bu, glomerüllerden böbrek tübüllerine sıvı filtrasyonunu azaltmaktadır. Görülen nedenlerle arter basıncı hemen normal miktarda idrar yapımı için gerekli düzeye yükselecek ve uzun süreli arter basıncı düzeyi de bunu izleyerek artacaktır. Bu hastalar fazla miktarda tuz aldıklarında hipertansiyona daha yatkın olacaklardır (Guyton AC, 2007).

Preeklampsisi, obstetrik alanındaki gelişmelere rağmen hala fetal mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerinden birini oluşturmaktadır. Klasik tanı triadı 20. gebelik haftasında sonra oluşan hipertansiyon, proteinüri ve ödemdir. Tanı konulabilmesi için triadın tamamlanması gerekmez. Çünkü bu triadın bir üyesi olan ödem, yeni başlayan bir preeklampside görülmeyebilir ya da tam tersi olarak normal bir gebelikte artmış olarak bulunabilir. Preeklampsisi için hipertansiyon ve proteinüri mutlaka bulunmalıdır (Kireççi H, 2005).

Gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan sistolik kan basıncının 4-6 saat aralıkla en az iki ölçümde en düşük 140 mm Hg veya üzeri, diyastolik kan basıncının 90 mmHg veya üzeri olması ve bunun yanı sıra 24 saatlik idrarda 300 mg/lt 'den daha fazla proteinüri ve ödemin varlığı tanıya yardımcı olmaktadır. Tanıyı kesinleştirmek için kan basıncı ölçümleri arası yedi günden fazla olmamalıdır (Kireççi H, 2005).

Preeklampsisi zaman zaman renal damarlardaki spazm ile karakterize bir durum olduğu için farklı idrar örneklerinde değişen miktarlarda protein bulunur. İdrardaki protein miktarı; kan, bakteri, vajinal sekresyon ve amniyon sıvısı kontaminasyonu ile değişebilir. Dansitenin 1010'un altında ya da 1030'un üzerinde olması, pH'ının 8'in üzerinde olması ile egzersiz ve postür de proteinüri miktarını değiştirebilir (Kireççi H, 2005).

Preeklampsisi ağır ve hafif preeklampsisi olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu ayrımın doğru ve kesin olarak yapılması klinik olarak önemli olabilir. Hafif preeklampsisi ve ağır preeklampsinin ayrımı için kriterler Tablo 2.3'te sunulmuştur.

#### **Hafif preeklampsisi:**

- TA > 140/90mmHg olması
- Proteinüri > 0,3 gram/24 saat saptanması

***Yaklaşım:***

Yaklaşımı etkileyen en önemli parametre gestasyonel yaştır. 37 hafta ve üzerinde bishop skoru uygun (7 ve üzeri ) ise doğum yaptırılır. Skor uygun değilse eylem başlayıncaya kadar yakın takip altında beklenebilir. 37 haftadan daha küçük olanlarda ise optimal yaklaşım içersinde gebeliğin miyada ulaştırılması gerekmektedir. Takip sırasında haftada iki kez maternal ve fetal değerlendirme yapılmalıdır. Maternal değerlendirme; kan basıncı, ağırlık, proteinüri açısından değerlendirmeyi ve baş ağrısı, görme bozukluğu, epigastrik ağrı, bulantı kusma açısından sorgulamayı gerekli kılar. Laboratuvar değerlendirmesi her iki günde bir hematokrit ve trombosit, haftada iki kez karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesini gerektirir. Fetal değerlendirme günlük fetal hareket sayımı, haftadan az bir kez nonstress test (NST) ya da biyofizik profil şeklinde yapılmalı, en az üç haftada bir fetal büyüme değerlendirilmelidir. Takip edilen gebelerde antihipertansif tedavi, diüretik tedavisi ve MgSO<sub>4</sub> tedavisi önerilmez (Abromovici DR, 1999; Lambert A, 2001).

***Ağır Preeklampsi:***

- TA > 160/110mmHg olması
- Proteinüri > 5 gram/24 saat saptanması
- Oligüri (<400ml/24 saat)
- Serebral bulgular (baş ağrısı, görme bulanıklığı, baş dönmesi)
- Pulmoner ödem veya siyanoz
- Epigastrik ağrı veya sağ üst kadrın ağrısı
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu
- Hepatik rüptür
- Trombositopeni
- Fetal büyüme geriliği
- HELLP sendromu

görülen semptomlardır.

***Yaklaşım:***

Burada kritik sınır 43. haftadır. Bu gebelik haftasının üzerinde fetal akciğer maturasyonuna bakmaksızın doğum yaptırılır. 34. gebelik haftasından önceki yaklaşım tartışmalıdır. Konservatif yaklaşım seçildiğinde gebeler hastaneye yatırılır ve maternal - fetal yönden takip edilir. Bu gebelere konvülsiyonlar proflaksisi için intravenöz MgSO<sub>4</sub> ve fetal akciğer maturasyonu için steroid verilir. Kan basıncı diastolik 90 mmHg ila 105

mmHg, ortalama arteriyel basınç 105-126 mmHg olacak şekilde takip edilir ve gerekirse antihipertansif tedavi başlanır. Bu gebeler relatif olarak hipovolemik olmaları nedeniyle diastolik basıncın 90 mmHg'nin altına indirilmesi uterin perfüzyonu bozabilir. Bu nedenle antihipertansif tedavi aynı anda hidrasyon yapılarak uygulanmalıdır.

Maternal takiplerde kan basıncı, idrar çıkışı, serebral durum, epigastrik ağrı yakından izlenmelidir. Laboratuvar takiplerinde platelet sayımı, karaciğer enzimleri, fetal iyilik halinin günlük olarak değerlendirilmesi gerekir. Kontrol edilemeyen şiddetli hipertansiyon, eklampsi, trombositopeni, AST, ALT yüksekliği, epigastrik ağrı, inatçı baş ağrısı ve vizüel semptomları olan, pulmoner ödem, renal fonksiyon bozukluğu gelişen gebeler 24 saat içinde doğum yaptırılmalıdır (Abromovici DR, 1999; Lambert A, 2001). Bu bulguların gelişmediği gebelerde yakın takip sürdürülür. Takipleri sırasında 24 saatlik gözlemi takiben diastolik kan basıncı 110 mmHg ve altında kalıyorsa MgSO<sub>4</sub> kesilir ve akciğer maturasyonu gelişinceye kadar ya da 34.haftaya ulaşıncaya kadar maternal fetal durum yakından izlenir.

Konvülsiyonların % 50'si antepartum, %25'i intrapartum, %25'i postpartum dönemde gelişmektedir. Genel eğilim doğumsonu 24 saat daha devam etmesi ve daha sonra kesilmesidir. Ancak infüzyona yüksek kan basıncı değerlerinde, bozuk hematolojik parametrelerin varlığında, 24 saatten daha uzun süre devam edilebilir. Eklampsinin doğumda sonra 3-4 haftaya kadar devam edebileceği unutulmamalıdır (Lambert A, 2001).

**Tablo 2.4** Ağır ve hafif preeklampsi için ayırım kriterleri

Anormal Bulgu	Hafif	Ağır
Diastolik kan basıncı	<100 mm Hg	>110 mm Hg
Proteinüri <sup>1</sup>	Eser-1+ arası	Sebat eden 2+ ve üzeri
Baş ağrısı	Yok	Var
Görme bozukluğu <sup>2</sup>	Yok	Var
Üst karın ağrısı	Yok	Var
Oligoüri	Yok	Var
Konvülziyon	Yok	Var (eklempsi)
Cre	Normal	Artmış
Trombositopeni	Yok	Var
Karaciğer enzim artışı	Minimal	Belirgin
*IUGR	Yok	Var
Pulmoner ödem	Yok	Var

\* : Rahim içi gelişme geriliği

Proteinüri, preeklampitik hastalarda glomerüler lezyonlara bağlıdır ve geç dönemde ortaya çıkar (Ferrazzoni 1990) ve hipertansiyonun, proteinüri ile birlikteliğinin perinatal mortalite ve morbidite riskini arttırdığı gösterilmiştir (Kireççi H, 2005). Görme bozukluğu da preeklampside izlenebilir. Ancak körlük sık izlenen bir bulgu değildir ve geçicidir. Retinal arter vazospazmı ve retina dekolmanı körlük etiyolojisinde sorumlu tutulan iki faktördür (Kireççi H, 2005). Renal tutulum ağır olduğu zaman, renal damar vazospazmı ve glomerüler filtrasyondaki azalmaya bağlı olarak plazma kreatinin seviyesi artar. Aynı şekilde Plazma ürik asit konsantrasyonu da ağır preeklampitik hastalarda daha fazla olmak üzere yükselmiştir. Karaciğer enzim artışı ve epigastrik ağrı ise hepatoselüler nekroz, iskemi ve ödemden kaynaklanır. İskemi sonucu infarkt hatta subkapsüler kanama oluşarak şiddetli ağrıya yol açabilir ve nadir de olsa karaciğer rüptürü izlenebilir. Trombositopeni ise endotel aktivasyonu sonrası oluşan vazospazm sonucunda trombosit aktivasyonu ve agregasyonu ile seyreden mikroanjiopatik hemoliz nedeniyledir. Mikroanjiopatik hemoliz nedeniyle hemoglobinemi, hemoglobinüri ve hiperbilirubinemi oluşması hastalığın ağırlığını gösterir (Kireççi H, 2005).

## **2.4.PREEKLAMPSİNİN PATOFİZYOLOJİSİ**

Preeklampsi, kökeninin maternal ve plasental olduğu bilenen, heterojen sebeplerin araya girdiği bir multisistem hastalıktır. Daha çok genç primigravidlerde görülür. Her ne kadar önceden mevcut olan esansiyel hipertansiyon, mikrovasküler hastalıklar endokrinolojik ve koagülatif bozukluklar preeklampsinin gelişmesine bir zemin hazırlasa da preeklampsi farklı bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Preeklampsi için açık tanısal test olmaması, başlangıcının ve gidişinin tahmin edilememesi bu sahada araştırmaların yapılmasını zorlaştırmıştır. Spiral arterlerdeki yüzeysel endovasküler sitotrofoblast invazyonu ve endotelial hücre disfonksiyonu, etiyolojisinin halen bilinmemesinin yanında preeklampsinin iki anahtar mekanizması olarak belirtilmektedir (Khong Ty, 1986).

Hastalık, plasental ve spiral arterlerin bozulmuş ekstravillöz trofoblast invazyonu ile başlar ve vasküler dilatasyonun olmaması, plasental perfüzyonun yeniden düzenlenmesinde başarısızlıkla sonuçlanır. Normal olarak, fetal trofoblastik hücreler bazal arterlerden yükselen, myometriumu uterusun desidual bölgesine kadar penetre eden spiral arterlerin endotelini, internal elastik laminasını, muskuloelastik media tabakasını işgal eder (Zhou Y, 1997). Vasküler değişiklikler intervillöz aralıktan



myometrium üçte birlik iç kısma kadar uzanır. Genellikle bu işlem 20 haftalık gestasyonda tamamlanır. Büyüyen fetusun ihtiyaçlarını karşılamak için elastik m.üsk.üler arterler çaplarını 4-6 kat arttırıp, yüksek akımlı düşük resistans sistemine geçerler. Preeklampside bu olaylar gerçekleşmez, meydana gelen patolojik durum "akut arteroz" olarak adlandırılır. Bunun yanı sıra, aktive olmuş trombositler, endotel proliferasyonuna neden olan, artmış miktarlardaki trombosit kaynaklı büyüme faktörünü (PLGF) üretirler. Nötrofillerde, muhtemelen endotelin ile aktive olurlar ve lizozomal enzim elastazı serbest bırakırlar. Diğer anormallikler vazoaaktif peptitlerin anormal yıkımına bağlı olarak, dolaşan prostasiklinin azalması ve tromboksan, endotelin-1 fibronektin ve trombomodulinin seviyelerinin artmasını içerir. Vasokonstriktörler ve vasodilatatörler arası dengesizlik vazokonstrüksiyon lehinedir. İnsülin düzeyleri artar ve insüline hücrenel kalsiyum yanıtı değişir ki bunlar gebeliğin normal insülin rezistansının artmasına neden olur.

Bir başka teoriye göre, lokal antijen bloke edici faktörlerin yetersizliği nedeniyle fetusa karşı oluşan maternal immun yanıtların, plasentanın hasarlanmasına sebep olduğu, immünolojik uyumsuzluk durumudur. Sonuçta, iki antijen olarak farklı dokular arası doğal tolerans hasar görür. Dolaşımdaki lupus antikoagülan, antifosfolipid ve antiendotelial hücre antikorların bu olaya daha da katkıda bulunabilirler.

Gebeliğin erken haftalarında sitotrofoblast hücreleri dallanan villuslara doğru göç etmeye başlarlar ve sinsityotrofoblastlara doğru trofoblast kabuğunu penetre ederek sitotrofoblast klonlarını oluştururlar. Trofoblast hücreleri desidüaya doğru migrasyona devam ederler ve plasental yatak altındaki myometriumda kolonize olmaya başlarlar. Sitotrofoblast hücre kolonları spiral arterlere ulaştığında trofoblast hücreleri lümen içine yerleşerek intraluminal tıkaçı oluştururlar. Endovasküler trofoblast hücreleri spiral arterlerin endotel hücrelerinin yerine geçer ve media tabakasını invaze ederler. Böylece medianın elastik, m.üsk.üler ve nöral yapıları hasara uğrarlar. Endovasküler sitotrofoblast hücrelerinin normal adezyon reseptör fenotiplerini değiştirdikleri ve böylece yerine geçtikleri endotel hücrelerini taklit ettikleri gösterilmiştir. Bu taklitteki başarısızlık preeklampsi ile ilişkili olabilir (Zhou Y, 1997).

Gebelik maternal kardiovasküler fizyolojide belirgin değişiklikler yaratır. Sistemik vasküler direnç azalmıştır, nabız basıncının genişlemesi ile birlikte kan basıncında düşme vardır. Kan hacmi artmıştır. Kardiyak debi, atım hızı ve atım hacmiyle yükselir. Bu değişiklikler gebeliğin steroid hormonlarına bağlıdır ve bu değişiklikler ilk trimesterde, plasental yatakta hemodinamik değişiklikler oluşmadan önce başlar. Uterus

dolaşımı iki komponente sahiptir; myometriuma ve plasental yatağa olan kan akımı. Bunlar ayrı kontroller altındadır. Myometriuma olan kan akımı, gebeliğin çoğunda az çok otoregülasyon ile kontrol altındadır. Fakat plasental akım normal gebelikte pasif özelliktedir. Normal gebelikte uteroplasental yatağa olan kan akımı artışı sonucu olarak uterin akımda belirgin artış olur. Bu, vasküler yataktaki basınç gradientinin azalması ve belli bir noktaya kadar vasküler resistanstaki azalma ile olur (Shanklin DR, 1989). Vasküler resistanstaki azalma, ikinci trimesterde düşük rezistanslı bir arterio-venöz şant halini alan derin uterus damarlarındaki fiziksel değişikliklere bağlanmaktadır. Uteroplasental damarsal yatakta masif genişleme vardır. Bu da plaseenta büyüdükçe plasental yatağa eklenen damar sayısında artma ile birlikte. İnsan gebeliğinde uterus kan akımı termde 700ml/dk. (total kardiak debinin %10'u) olarak tahmin edilmektedir. Bunun da %80'i plasental yatağın derin kısımlarına gitmektedir. Bu akım uterus ağırlığı ve onun komponentleri ile ilişkilidir ve gebelik süresince sabit kalmaktadır. Ayrıca bu akım oksijen tüketimi ile de ilişkilidir (Greiss FC Jr, 1982).

Damar sayısının artmasına ilaveten damar karakterinde de oldukça farklı değişiklikler olur. Spiral arterler uteroplasental arterlere dönüşürler. Bu yaklaşık olarak 12.haftada başlar ve yaklaşık 18 ve 20. gebelik haftalarında maksimuma ulaşır. Bundan sonra plasental invazyonun ikinci kısmı olan trofoblast tabakalarının ilerleyişi başlar (Sheppard BL, 1974; Robertson WB, 1975). Bu oluşan damarlar görüntü ya da işlev olarak arterlere benzemezler. Sitotrofoblastların damar lümenine ve damar duvarına invazyonu ile damarın kas tabakasında dejenerasyonlar gözlenir. Arterler oldukça sıkı spiral konfigürasyonlarını kaybederler, düzleşirler ve masif bir dilatasyon olur. Trofoblastlar, myometrial segmente ulaşmak için spiral arterler boyunca ilerler ve sonuçta bahsedilen vasküler değişiklikler gelişir. Sonuçta plasental yatak damarlanması gebeliğin başındaki spiral arterlerden çok kıvrımlı venlere benzer. Bu damarlar desidua tabakası içinde yaygın olarak dağılırlar. Bu sırada müsküloelastik yapılarını kaybederler ve sonuçta sistemik vazoregülatuar bileşenlere ve basınç değişikliklerine yanıt özelliklerini kaybederler. Uterin arter istmus seviyesinde dallanır, bu dallar myometriuma girmeden önce arkuat ağ olarak korpusa ve servikse doğru yol alırlar, myometriuma giren dallar (radial arterler) plasental yatağa yaklaşır. Normal gebeliğin basınca bağlı olumlu pasif damarsal değişiklikleri myometrium ve desidua tabakaların bileşimindeki bazı radial arterleri de etkiler. Bu bileşime yakın, bazal arter ağı myometrial-desidua bileşimin kanlanması sağlar. Spiral arterler de plasental yatağın kendisinin kanlanması sağlar.

Trofoblast invazyonunda ve damar transformasyonundaki yetersizlikler, preeklampsi ve plasental kaynaklı intrauterin gelişme geriliğinin patofizyolojisinin altında yatan gerçektir (Sheppard BL, 1974; Khong Ty, 1986). Trofoblast göçü tamamen başarısızlığa uğrayabilir ya da desidual-myometrial kesişim noktasında duraklayabilir. Fizyolojik vasküler transformasyonların eksikliği sonucu plasentanın her iki tarafında kardiyovasküler fonksiyonlar ciddi olarak etkilenir.

Bunların çoğu doppler velosimetri ile saptanabilir. Hemodinamide kötüleşme, süregelen plasental yatak hasarı ve infarktı sonucu oluşur ki, bu hasar ve infarkt preeklampsi/IUGR için patognomonik gibi görünmektedir (Roberts JM, 1989).

Plasentalaşma sonucunda, maternal uteroplental ve fetal umblikal plasental dolaşım arasında temas oluşur. Perfüzyondaki uyumlu düzen sonucu her iki dolaşım arasındaki oksijen ve besin alışverişi ve artık maddelerin uzaklaştırılması sağlanmış olur. Her iki dolaşımın da bu alışverişin kontrolünde payı var gibi gözükmektedir. Eğer embolizasyon ile maternal uteroplental akım azaltılacak olursa, fetal umblikal akımda bir azalma meydana gelir (Clapp JF, 1982). Bu durumda fetus hayati önem taşıyan organlara öncelik verilmek üzere kardiyak outputun dağılımını yeniden düzenler. Bunun aksine, fetal ölümden sonra açıkça görülebileceği gibi, fetal umblikal dolaşım uteroplental perfüzyonu etkileyebilir. Yükseklik arttıkça, uterin kan akımındaki artışa paralel olarak fetal dolaşım hızı da artmaktadır. Perfüzyon dengesinin nasıl sağlandığı açık değildir, ama vazoaaktif prostaglandinler arasındaki dengesizlik, toksik vazokonstriktörlerin oluşumu ya da bunların her ikisi beraber olaya dahildir (Walsh SW, 1986). Benzer şekilde, erken gebelikte belirgin uyumsuzlukların önemi de tam anlaşılamamıştır

Preeklampsinin başlıca olaylarından biri gelişen hipertansiyondur. Kan basıncını etkileyen iki faktör kardiyak output ve periferik damar direncidir. Normal gebelerde kardiyak output 1. trimesterde gebe olmayan kadınların %30-50'si kadar artar, sonra artış durur ve gebeliğin sonuna kadar aynı seviyede kalır. Oysa preeklampitik hastalarda bu artış durmaz ve gebeliğin sonuna kadar devam eder. Yine normal gebelerde periferik damar direnci %25 azalırken preeklamptiklerde artar. Bu artış preeklampside görülen yüksek tansiyonun ana nedeni olarak gösterilmektedir Artmış vasküler dirence; angiotensin II, katekolaminler, vasopressin gibi endojen hormonlara karşı damar seviyesindeki değişikliklerin neden olabileceği düşünülmektedir.

Normal gebelerde angiotensin II'ye bir direnç oluşurken preeklamptiklerde tersine artmış bir hassasiyet mevcuttur. Bu artmış hassasiyet 17. haftadan başlayarak

ortaya çıkabilmektedir. Böylelikle preeklampsi gelişme riski olanların, hastalık klinik olarak aşikar hale gelmeden, 8-12 hafta öncesinden bilinebileceği belirtilmektedir. Angiotensin II' nin damar direncine yaptığı etki muhtemelen damar endotelinde sentezlenen prostaglandinler üzerinden olmaktadır. İndometazin ve aspirin gibi inhibitörlerin kullanımıyla damar duvarının angiotensin II'ye verdiği cevap azaltılabilmektedir (Suzuki Y, 2003).

Normal gebelerde hem prostasiklin hem de hem de tromboksan A2'de artış gözlenir. Fakat denge prostasiklin lehinedir. Damar endoteli tarafından üretilen prostasiklin potent bir vazodilatör ve anti-platelet agregan bir maddedir. Plateletler ve trofoblastlar tarafından üretilen tromboksan A2 ise vazokonstriktör ve platelet agregatör olarak görev yapar. Preeklampitik hastalarda tromboksan A2/ prostasiklin oranı artar. Bunun nedeni olarak preeklampitik hastalarda hasar görmüş endotel hücrelerinden prostasiklin üretiminin azalması sonucu platelet aktivasyonunun artması ve tromboksan A2'nin salınmasına neden olması gösterilmektedir. Böylelikle artmış tromboksan A2/ prostasiklin oranı ortaya çıkar. Bu da vasküler tonus artışına ve yükselmiş vasküler basınca neden olur (Sibai BM, 1996).

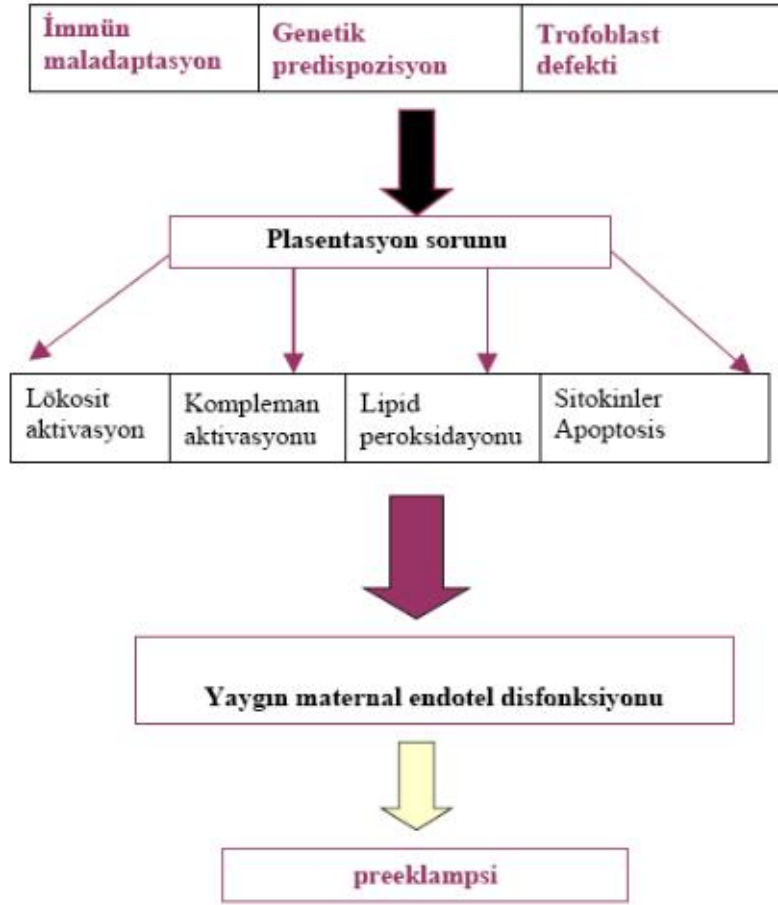
Normal gebelerde toplam kan hacmi 2.trimesterin sonunda %50 oranında artmıştır. Bu artışın nedeni artmış eritrositlerden çok, artmış plazma volümü nedeniyle. Bu da fizyolojik anemiye sebep olur. Preeklampitiklerde kan hacmindeki toplam artış ancak %16 seviyelerinde kalmaktadır. Bunun nedeni olduğu hemokonsantrasyon perfüzyonu bozmaktadır. Ancak bu hastalarda artmış damar tonusu ve vazospazm nedeniyle akut bir kanama olmazsa intravasküler kompartmandaki eksiklik sorun yaratmaz. Klinik olarak preeklampsinin şiddeti artıkça hemokonsantrasyon oranının arttığı görülür (Kireççi H, 2005).

Preeklampitik hastalardaki endotel hasarı mikroangiopatik hemoliz nedeniyle olabilir. Preeklampside görülen trombositopeni, alyuvarların parçalanması, artmış fibrinonektin, azalmış antitrombin III ve alfa2-antiplazmin seviyeleri, endotel hasarı, bunu izleyen pıhtılaşma ve fibrinolizin sonucu olarak ortaya çıkabilirler (Stubbs TM, 1984). Bu faktörlerin seviyelerindeki değişiklikler preeklampsinin tanınmasında ve özellikle kronik hipertansiyondan ayırımında önem taşımaktadır.

Preeklampsinin patofizyolojisinin temeli vazospazmdır. Bu görüş ilk kez Valhard (1918) tarafından öne sürülmüştür. Hinselmann (1924), Landesman ve arkadaşları da (1954) bunu doğrulayan gözlemler yapmışlardır. Günümüzde de damar endotel hasarı ve vazospazmın preeklampsi patofizyolojisinde önemli rol oynadığı

düşünülmektedir. Vazospazm ile kan akımına karşı direnç ve arter basıncında artış olur. Damar endotel hasarı ve vazospazm oluşumunda artmış presör cevap, prostaglandinler, nitrik oksit, endotelin, vasküler büyüme faktörü, genetik yatkınlık, immünolojik faktörler, inflamatuvar faktörler ve sonuçta endotelial hücre aktivasyonu ile yakın ilişki gösterilmiştir (Kireççi H, 2005).

Şekil 2.1 Preeklampsinin patogenezi



Özellikle 1980'li yılların sonlarında, maternal jeneralize endotelial disfonksiyonunun preeklampsi patogeneziindeki oluşum basamaklarını tetikleyen faktörlerden biri olduğu düşünülmüştür (Roberts JM, 1993). Bunu izleyen çalışmalarda, uygun olmayan endotelial hücre aktivasyonunun; intravasküler lökositler, kompleman ve koagülasyon sistemleri ile birlikte jeneralize intravasküler inflamatuvar reaksiyonun bir parçası olduğu gösterilmiştir (Redman CW, 1999).

Son dönemde yayınlanan literatürler göz önüne alındığında preeklampsinin erken dönem patogenezi ve etiyojisiyle ilgili hipotezler şöyledir:

#### **2.4.1. Plasental iskemi hipotezi:**

Normal plasenta gelişiminde, ekstravillöz trofoblastlar maternal spiral arterlerin kas tabakasını istila ederler (Granger JP, 2002). Spiral arterlerin bu şekilde yeniden yapılanması düşük dirençli, yüksek kapasiteli utero-plasental damarlar haline dönüşmelerine olanak sağlar. Böylece gebelik öncesi boyutlarından yaklaşık 4-6 kat daha geniş boyuta ulaşan spiral arterler gelişen fetus ve plasenta için yeterli kan akımı sağlar (Wilson ML, 2002). Trofoblastların spiral arterleri invazyonu çeşitli sitokinler, adezyon molekülleri, ekstrasellüler matriks proteinleri ve metalloproteinazların etkileri ile gerçekleşir (Lam C, 2005).

Preeklampsi olgularında ise spiral arterlerin ortalama çapı, fizyolojik değişiklikler ile sağlanan çapın yarısından daha küçüktür (Genbacev O, 1997). Preeklampside spiral arter duvarında yetersiz trofoblastik invazyon, damar çevresinde interstisyel dokuda çok hücreli damara invaze olamamış trofoblastlarda artış, kalın duvarlı spiral arterler ve lümen içinde de tromboz ve aterom plakları gözlenir (Madazli R, 2000).

Yetersiz trofoblastik invazyonun nedeni bilinmemektedir. İnterstisyel trofoblastların invaziv karakter kazanmadan erken olgunlaşması yetersiz invazyona yol açabilir (Pijnenborg R, 1981). Trofoblastların invaziv karakter kazanması integrinler, VE-cadherin, matriks metalloproteinazlar gibi adezyon moleküllerinin üretiminin artması ile ilişkilidir (Yagel S, 1988; Isaka K, 2003). Ayrıca çeşitli sitokinler de trofoblastların invaziv karakter kazanmasında rol alır. Örneğin TGF-(3 ve TNF-a, trofoblast invazyonunu engeller (Graham CH, 1994; Reister F, 2001).

Yetersiz trofoblastik invazyon sonucu spiral arterlerde gerekli dilatasyonun oluşmaması, intervillöz mesafeye maternal kanın daha yüksek basınç ve hızla girmesine neden olur. Preeklampsi olgularında Doppler ultrasonografi ile maternal kanın intervillöz mesafeye hızlı fiskiye (jet-like spurts) tarzında girdiği (Jauniaux E, 1994) ve histopatolojik incelemelerde intervillöz mesafede göllenme, fibrin birikimi ve trombuslar olduğu saptanmıştır (Jauniaux E, 1996).

Normal gebeliklerde intervillöz mesafedeki maternal kan akımı değişkenlik gösterir, dalgalıdır (Burton GJ, 2003). Preeklampitik olgularda ise spiral arterlerin özelliğinden ötürü dalgalı kan akımı daha da abartılıdır (Burton GJ, 2003). İntervillöz mesafedeki abartılı dalgalı akım da iskemi-reperfüzyon tipi doku hasarına yol açar (Burton GJ, 2003).

Sonuç olarak, spiral arter yapılanmasındaki problemler nedeni ile intervillöz mesafede ortaya çıkan hipoksi ve iskemi-reperfüzyon tipi hasar, plasentada oksidatif stres ve serbest radikallerin ortaya çıkmasına, sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımında bozukluğa ve lökosit ve makrofaj aktivasyonuna yol açarak preeklampsi tablosunun oluşmasına neden olabilir (Burton GJ, 2003; Madazli R, 2003; Madazli R, 2003).

Preeklampsinin bir plasenta oluşum sorunu olduğu ve plasental yatakta özellikle de spiral arterlerde yapılanma problemi olduğu açıktır. Ancak spiral arterlerin uteroplazental damarlara dönüşümündeki problem, bir başka deyişle yetersiz trofoblastik invazyon maternal sendromun olaya katılmadığı izole fetal gelişim kısıtlılığı olgularında da gözlenmiştir (Pijnenborg R, 2006). Oxford Üniversitesindeki araştırmacılarının son çalışmalarına göre, yetersiz plasentasyon preeklampsinin nedeni olarak değil; ayrı bir hastalık olarak değerlendirilmeli ve preeklampsi etiyolojisinde sadece güçlü bir predizpozan faktör olarak düşünülmelidir (Redman CW, 1999).

#### **2.4.2. Oksidatif stres:**

Yapılan pek çok çalışmada preeklampside plasenta kaynaklı oksidatif streste artışın olduğu ve maternal dolaşımda da oksidatif stres ürünlerinin yükseldiğini, buna karşılık antioksidan aktivitenin ise azaldığını ortaya koymaktadır (Madazli R, 2002; Zusterzeel PL, 2001; Uzun H, 2005; Vanderlie J, 2005). Plasenta kaynaklı oksidatif stresin artışının nedeni, spiral arter yapılanmasındaki problemler sonucu ortaya çıkan hipoksi ve iskemi-reperfüzyon tipi hasardır (Burton GJ, 2003). Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller lipid peroksidasyonuna, protein ve DNA' da hasara neden olur (Poston L, 2004). Serbest radikaller trofoblastlarda apoptosiste artışa yol açar ve preeklamptik gebelerin plasentalarında da apoptosiste artış olduğu gösterilmiştir (Huppertz B, , 2006; Madazli R, 2006).

Serbest radikaller sistemik dolaşıma katılarak bütün vücutta damar endotelinde lipid peroksidasyonuna ve yaygın oksidatif hasara yol açarlar (Poston L, 2004). Yaygın endotel hasarı da preeklampsi tablosunun oluşmasına neden olur.

### **2.4.3. VLDL'ye karşı toksisite önleyici aktivite hipotezi:**

Preeklampsinin klinik bulguları ortaya çıkmadan henüz 15-20 hafta önce dolaşımda bulunan serbest yağ asitleri artmıştır. Serbest yağ asitlerinin endotelial hücre fizyolojisi üzerinde olumsuz etkileri vardır. Ayrıca plasma albumini hücre membranında izoelektrik dengeyi 4.8 ile 5.6 arasında tutmaktadır. Her ne kadar fazla serbest yağ asidi plasma albuminine bağlanırsa, izoelektrik noktası da o kadar düşük olacaktır. Plasma albuminin önemli bir özelliği izoelektrik nokta 5.6 seviyesinde iken toksisite-önleyici etki göstermesi ve bu anlamda hücre zarını korumasıdır. Bu hipoteze göre, preeklampitik hastaların dolaşımında bulunan daha fazla miktardaki serbest yağ asitleri albumine bağlanarak izoelektrik noktasını koruyucu olan 5.6'dan 4.8 seviyesine kaydırır ve normotensif hastalara göre daha az miktarda toksisite-önleyici aktiviteye sahip olur. Bunun sonucunda endotelial hücrelerde trigliserit birikimi meydana gelir ve endotelial hücre hasarı oluşur (Lorentzen B, 1994; Arbogast BW, 1994).

### **2.4.4. Hiperdinamik hastalık modeli:**

Bu hipoteze göre, gebeliğin erken dönemlerinde, preeklampitik hastalarda artmış kardiyak output ile birlikte kompensatuar vazodilatasyon mevcuttur. Dilate olmuş sistemik terminal arterioller ve renal afferent arterioller kapiller yatağa sistemik basıncı ve artan akım hızlarını yansıtarak sonuçta endotelial hücre hasarı yaratabilirler (Bosio PM, 1999).

### **2.4.5. İmmünolojik maladaptasyon hipotezi:**

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler ile preeklampsi patogenezinde maternal-fetal (paternal) maladaptasyon hipotezi popüler hale gelmiştir (Sibai BM, 2005).

Preeklampsi ile immün sistem arasındaki ilişkiyi ortaya koyan epidemiyolojik bulgular şunlardır:

- Preeklampsi primiparlarda daha sıktır.
- Semen ile uzun süreli temas preeklampsi riskini azaltır.
- Gamet donasyonlarında risk artar.

Preeklampsi riski, ilk gebeliklerde ve prekonsepsiyonel ilişki süresi kısaldıkça artmaktadır (Robillard PY, 2007, Robillard PY, 1996; Robillard PY, 2002). Multipar olgularda ise eş değiştirildiğinde ise risk ilk gebelik düzeylerine yükselmektedir (Robillard PY, 2007, Robillard PY, 1996; Robillard PY, 2002). Preeklampsi sıklığı,



prekonsepsiyonel ilişki süresi 4 aydan kısa, 5-8 ay, 9-12 ay ve 12 aydan uzun olan olgularda sırası ile % 40, % 25, % 15 ve % 5 olarak bildirilmiştir (Robillard PY, 1996). Bu bulgular gebelik öncesi paternal sperm ile kısa süreli temasın preeklampsi riskini arttırdığını göstermektedir. Sperm maruziyeti mukozal alloimmünizasyona neden olur. Adolesan gebeliklerde preeklampsinin daha sık görülmesinin nedeni limitli sürede sperm maruziyeti ile açıklanabilir.

Komplet azospermi olgularında cerrahi olarak elde edilen spermler ile oluşturulan ART gebeliklerinde preeklampsi riski standart yöntemlerle oluşturulan ART gebeliklerine göre 3 kat daha fazla saptanmıştır (Wang JX, 2002). Söz konusu partner-spesifik mukozal immün toleransın gelişebilmesi için uygun sitokinler ile (TGFβ1 gibi) desteklenmiş, aralıklı ve uzun süreli antijenik stimulus (sperm hücresi) gereklidir (Robertson SA, 2002). Tek eşlilik ve fekundabilite hızının %20 olması evrimsel açıdan insan türü için bu anlamda koruyucu görünmektedir (Robillard PY, 2002).

Preeklampside immün sistemin aktivasyonu söz konusudur. Nötrofil, monosit, makrofaj, NK hücreler, CD4+ ve CD8+ T hücreler aktive olmuştur. Gebelikte günde birkaç gram apoptotik trofoblastik hücre maternal dolaşıma bırakılmaktadır (Huppertz B, 2003). Preeklampside ise plasentada ortaya çıkan hipoksi, inflamasyon veya oksidatif stres trofoblastlarda apoptosis yerine nekroz veya apo-nekroza yol açar (Huppertz B, 2003). Maternal dolaşıma bırakılan nekrotik trofoblastlar makrofaj veya dendritik hücreler tarafından fagosite edilir ve bu hücreler TNF-a, IL-2 gibi sitokinler salgırlar (Abraham VM, 2004). Ayrıca, nekrotik trofoblastlar endotel hücrelerini uyararak ICAM-1 ekspresyonunu ve monositlerin endotele adezyonlarını artırır (Chen Q, 2005). Nötrofil, monosit ve lenfositlerin de hiperaktivasyonuna yol açarak sistemik endotel disfonksiyonuna ve sonuç olarak preeklampsi tablosunun oluşmasına neden olabilir.

Normal gebeliklerde T-helper 1 (Th1 / pro-inflamatuar T-helper) ve T-helper 2 (Th2 / süpresör T-helper) lenfosit dengesi Th2 lehinedir (Saftlas AF, 2005). Bu denge sitotoksik Th1 sitokinlerinin olumsuz etkilerini baskılayarak, fetal allografta yönelik maternal immün toleransın oluşmasına olanak sağlar. Preeklampside ise Th1 hücrelerin aktivasyonu Th2'lerden fazladır. Dolayısıyla Th1 / Th2 dengesi Th1 lehine değişir ve Th1 lenfositlerin salgıladıkları sitokin seviyeleri preeklampitik olguların plazmalarında yüksektir (Saftlas AF, 2005; Azizieh F, 2005). Th1 lenfositlerin salgıladıkları sitokinler de plaseenta oluşumu ve endotel fonksiyonları açısından olumsuzluklara neden olarak preeklampsi tablosunun ortaya çıkmasına neden olabilir (Madazli R, 2006).

Desidual lökositler ve spiral arterlerde göç durumunda olan sitotrofoblastik hücre grupları arasındaki doğru etkileşim normal trofoblast invazyonu ve gelişimi için esastır. Ancak değiştirilmiş, uygun olmayan immün yanıt sonucunda artmış desidual Th1 sitokinlerinin salınımı, proteolitik enzimler ve serbest radikallerin etkisi ile endovasküler sitotrofoblastik hücrelerin spiral arterlere invazyonu yetersiz gelişir.

#### **2.4.6. Primipaternite, paternal faktör:**

Preeklampsi genel olarak nullipar kadınların hastalığı olarak bilinir (Roberts JM, 1993). Normal bir gebelik geçirmiş olanlarda sonraki gebeliklerinde preeklampsi riskinde anlamlı düşüş gözlenir, hatta gebelik kaybı bu perspektifte bir miktar koruyucu etkiye sahiptir (Strickland DM, 1986). Ancak eş değişikliği ile multipar olgulardaki koruyucu etki yitirilmiştir.

Multigravid olgularda eş değişikliği ile ağır preeklampsi olgularındaki ilişki saptanarak 'primipaternite' kavramı ilk kez 1993 yılında Robillard tarafından gündeme getirilmiştir (Robillard PY, 1993; Robillard PY, 1994). Söz konusu çalışmada eş değişikliği olan multipar olgularda preeklampsi insidansı % 61.7 iken kontrol grubunda % 16.6 olarak tespit edilmiştir ( $p < 0.0001$ ). Bu nedenle preeklampsinin primigravidite ile değil primipaternite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Daha sonra Tubbergen ve ark. (Tubbergen P, 1999) benzer çalışmayı 392 multipar preeklampsi ve kontrol grubunda 182 normotensif multipar olgu üzerinde incelemiş ve preeklampsi grubunda eş değişikliği olan olgular % 25 iken kontrol grubunda % 3.4 olarak bulunmuştur. Trupin ve ark. (Trupin LS, 1996) tarafından yapılan başka bir prospektif epidemiyolojik çalışmada ise 5068 nullipar ve aralarında 573 partner değişikliği olan 5800 multipar gebe izlenilmiş ve preeklampsi insidansı nullipar (% 3.2) ve partner değişikliği olan multipar (% 3) hastalarda benzer ve partner değişikliği olmayan multipar hastalardan (% 1.9) daha yüksek bulunmuştur. Li ve Wi tarafından 1989-1991 yılları arasında iki doğum yapmış 140,147 üzerinde yapılan bir epidemiyolojik kohort tipi araştırmada ise eş değişikliğinin etkisi önceki gebelikteki preeklampsi öyküsü ile de ilintili bulunmuştur (Li DK, 2000). İlk gebeliklerinde preeklampsi öyküsü olmayan olgularda eş değişikliği bir sonraki gebeliklerinde % 30 preeklampsi risk artışı ile sonuçlanmıştır (% 95 CI 1.1 - 1.6). İlk gebeliklerinde preeklampsi öyküsü olan olgularda ise eş değişikliği bir sonraki gebeliklerinde % 30 preeklampsi risk azalışı ile sonuçlanmıştır (% 95 CI 0.4 - 1.2) (Li DK, 2000).

Prekonsepsiyonel ilişki süresi kısaldıkça, dolayısıyla sperm maruziyeti azaldıkça preeklampsi riski artmaktadır (Robillard PY, 2007). Prekonsepsiyonel sperm maruziyeti ve prekonsepsiyonel ilişki süresinin önemini ilk kez Marti normotensif gebelerin prekonsepsiyonel dönemde preeklampitik olgulara göre ortalama üç kat daha fazla zaman aralığında paternal antijenik stimulus (sperm hücresi) ile karşılaştıkları gözlemine dayanarak vurgulamıştır. Klonoff ve ark. tarafından 110 preeklampitik primipar ve 115 normotensif primipar gebe üzerinde prekonsepsiyonel dönemde kontraseptif öykülerinin incelendiği bir çalışmada, sperm maruziyetini engelleyen bariyer kontraseptif yöntemleri kullanan olgularda preeklampsi riskinin 2.4 kat arttığı bulunmuştur. Preeklampsi sıklığında artış ve sperm maruziyeti arasındaki ilişkiye yönelik ilk prospektif çalışma Robillard ve ark. tarafından yapılmıştır (Robillard PY, 1994). Preeklampsi sıklığı, prekonsepsiyonel ilişki süresi 4 aydan kısa, 5-8 ay, 9-12 ay ve 12 aydan uzun olan olgularda sırası ile %40, %25, %15 ve %5 olarak bildirilmiştir (Robillard PY, 1994). Primigravid ve multigravid grup için de prekonsepsiyonel ilişki süresi ve dolayısıyla sperm maruziyeti ile preeklampsi arasında ters orantılı bir ilişki olduğu vurgulanmaktadır.

#### **2.4.7. Genetik hipotez:**

Preeklampsi ile genetik faktörler arasında ilişkili olabileceği düşüncesi, preeklampsi olgularının, annesi, kızı ve kızkardeşlerinde preeklampsi riskinin arttığı gözlemine dayanır (Cooper DW, 1993; Mogren I, 1999; Pridjian G, 2002). Monozigotik ikizlerde, ikizlerin her ikisinde de preeklampsi gelişme oranı dizigotik ikizlere kıyasla daha yüksektir (Ros HSS, 2000).

Anneye ait genler dışında, fetusa ait (paternal) genlerin de etkili olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Preeklampsi riski, fetal kromozom anomalileri (Boyd PA, 1987), mol hidatiform (Goldstein DP, 1994) ve preeklampitik annelerden doğan babaların çocuklarında da (Lie RT, 1998) artmaktadır.

Preeklampsi oluşumunda genetik faktörlerin etkili olduğu genel anlamda kabul görmeye birlikte, genetik geçiş paterni tartışmalıdır. Preeklampsi-eklampsi gelişimi inkomplet penetrasyonlu tek bir resesif veya dominant gen ile gerçekleşiyor olabilir (Roberts JM, 2001). Penetrans ise fetal genotipe bağlı olabilir (Roberts JM, 2001). Bunun yanısıra preeklampsi oluşumunu kolaylaştıran genetik alt yapının iki ya da daha fazla maternal gen, çevresel faktörler ve fetal (paternal) genler arasındaki karmaşık ilişki sonucu ortaya çıktığını savunan araştırmacılar da vardır (Wilson ML,

2002). Kan basıncının düzenlenmesi, plasentasyon, spiral damarların yeniden yapılanması, oksidatif stres ve endotel hücre fonksiyonlarında rol alan pek çok gen preeklampsi oluşumundan sorumlu genler olarak düşünülebilir (Pridjian G, 2002).

#### **2.4.8. Sistemik Endotel Disfonksiyonu:**

Preeklampside gözlenen maternal klinik semptomların nedeni sistemik endotel disfonksiyonudur (Roberts JM, 1989). Damar duvarını döşeyen endotel yalnızca mekanik bir bariyer değildir. Pek çok fonksiyonu vardır. Endotel hücreleri prostoglandin, nitrik oksit ve endotelin salınımı ile damar duvarının tonusunu, damar yüzeyinin antitrombotik özelliğini, lökosit ve trombositlerin adezyonunun düzenlenmesini ve permeabilitesini sağlarlar, ayrıca pekçok büyüme faktörü ve sitokin salınımı fonksiyonları da vardır (Poston L, 2006). Preeklampitik gebelerin serumlarında fibronektin, faktör VIII antijen, trombomodulin, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) gibi endotel hasar belirteçleri artmıştır (Boffa MC., 1998; Budak E, 1998). Preeklampitik olgularda anjiotensin II' ye karşı vasküler duyarlılıkta ve endotelin üretiminde artış, prostosiklin üretiminde ise azalış saptanmıştır (Schiff E, 1992; Mills JL, 1999).

Endotel hücre hasarı preeklampsi tablosunda saptanan klinik bulguları açıklayabilir. Endotel bağımlı vasküler tonus kontrolünün kaybedilmesi ve vazokonstriksiyon hipertansiyona; glomerüler vasküler permeabilitenin artması proteinüriye; kapiller permeabilitenin artması üçüncü boşluğa sıvı kaybı, hemokonsantrasyon ve ödeme; koagülasyon mekanizmasının bozulması ise yaygın damar içi pıhtılaşmaya (DIC) neden olur. Ayrıca, vazokonstriksiyon ve iskemi karaciğer hasarına yol açar.

Preeklampitik olguların böbrek biyopsilerinde karakteristik "glomerüler endoteliozis" olarak tanımlanan böbrek glomerül endotelinde yaygın ödem ve şişme saptanır (Smith GN, 1997) .

Sonuç olarak, preeklampsi yaygın, jeneralize endotel hasarı sonucu ortaya çıkan sistemik bir hastalıktır. Endotel vücudun her yerinde bulunur ve dolayısıyla da preeklampsi multisistemik bir klinik tablo sergiler.

Preeklampsi etiyojisinde, bu öne sürülen hipotezlerin hiçbirisi tek başına patofizyolojiyi açıklamaya yeterli değildir, daha çok bir noktaya kadar birbirlerini tamamlamaktadırlar.

Etiyopatogenetik faktörler birarada yorumlandığında; preeklampside iki temel patoloji sözkonusudur (Madazli R, 2008):

- Yetersiz trofoblastik invazyon ve plasantasyon sorunu
- Yaygın endotel disfonksiyonu.-pr1

Damar endoteli yapısal, metabolik ve endokrin fonksiyonları olan aktif bir organdır. Endotel damar tonusunu düzenlemek için prostaglandin I2 ( PGI2 ), Nitrik oksit (NO) ve prostaglandin E (PG E) gibi vazodilatör maddeler salgılar (Cruikshank DP, 1996). Endotel hasardan dolayı vazodilatör maddelerin salınımı azalırken, endotelin ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi vazokonstrüktör maddelerin salınımı ise artmaktadır. Bunun sonucunda da vazospazm meydana gelmekte ve birçok organın kan akımında azalma görülmektedir (Başbuğ M, 1999).

Endotel hasar sonucu vazodilatör ve antikoagülan maddelerin yapımı azalır, hasar uğrayan endotel bölgesinde trombosit agregasyonu ve pıhtı oluşumu gerçekleşir. Aktive trombositlerden tromboksan A2 (TXA2) ve serotonin salınımı sonucu vazospazm ve trombosit agregasyonu gerçekleşir. Bu da endotel hasarını fazlalaştırır, hasara uğramış endotelden de mitojen maddeler salgılanarak bir kısır döngü oluşur (Şen C, 1993). Bu yüzden endotel hücre hasarının preeklampsi patofizyolojisindeki esas faktör olduğu düşünülmektedir (Sibai BM, 1996).

#### **2.4.8.1.Endotelin**

Endotelin, preeklampside hasarlı endotel hücreleri tarafından üretilen potent, endojen vazokonstrüktör bir peptiddir (Branch DW, 1991).

Endotelinler esas olarak endotel hücrelerinden sentezlenip salgılanan ve parakrin olarak, salgılandığı yerin yakınındaki düz kas hücreleri üzerine etki eden bir peptid grubudur (Nova A, 1988). Endotelinin üç izoformu arasında endotelden sadece endotelin-1 (ET-1) salınır ve diğerlerine göre en güçlü vazokonstriktif etkiye sahiptir.

- ET-1 bugüne kadar bulunmuş olan en etkili vazopressör maddedir. Anjiyotensin II' den 10 kat daha güçlüdür.
- Renal kan akımını azaltır.
- Atrial natriüretik peptid (ANP) ve aldosteron salınımını artırır.
- Renin salınımını azaltır. İdrar volümü ve natriürezisi azalır.
- Myokarda pozitif inotrop ve pozitif kronotrop etki gösterir.

Vasküler düz kas hücrelerinde, fibroblast ve glomerüler mezenkimal hücrelerde mitogenezi stimüle eder (Firth JD, 1988).

ET için iki reseptör (  $ET_A$  ve  $ET_B$ ) tanımlanmıştır.  $ET_A$  reseptörleri daha çok damar düz kaslarında bulunurken, düz kas proliferasyonu ve vazokonstriksiyonu sağlar.  $ET_B$  reseptörleri ise endotel hücrelerde bulunur ve endotele bağlı vazodilatasyonundan sorumludur (Yanagisawa M, 1988; Barton M, 2001).

Gebelikte endotelin düzeyi, gebelik öncesi değerlerine göre düşmektedir (Schiff E, 1992). Endotelinin yüksek olduğu olgularda, doğumdan 48 saat sonra ET düzeyi normale dönmektedir (Taylor RN, 1990).

Plazma endotelin-1 (ET-1) konsantrasyonları preeklampitik gebelerde yüksektir (Branch DW, 1991). Endotel tabakasının anatomik sınırlardaki harabiyeti sonucu buradaki ET-1'in kan dolaşımına karışması, etkilenmiş endotelyumda ET-1'in anormal üretimi veya endotelinin dolaşımdan temizlenmesinde bir defekt olması gibi görüşler öne sürülmüştür (Nakajo S, 1999; Usuki S, 1990).

ET-1 spesifik membran reseptörüne bağlanarak intrasellüler biyokimyasal iletiye yol açar. Bu etkisi ile fosfolipaz-c uyarılır, intrasellüler kalsiyum mobilizasyonu gerçekleşir, intrasellüler kalsiyum artışı proteinkinaz-c'yi aktive eder ve bunun sonucunda düz kas kasılması gerçekleşir. Böylece endotelinin vazokonstrüktör etkisi ortaya çıkar (Mastrogiannis DS, 1991; Masaki T, 1989).

#### **2.4.8.2.Nitrik Oksit**

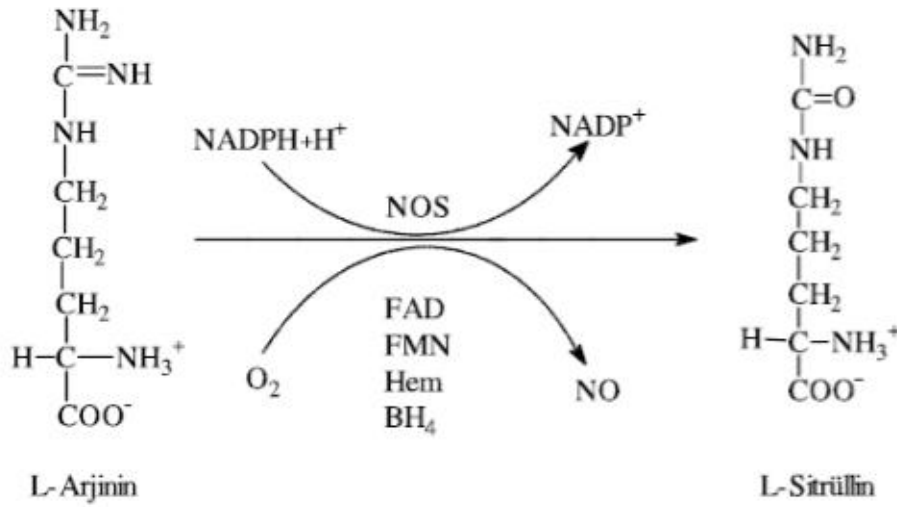
Bir sinyal molekülü olarak keşfedildiği ilk yıllarda "endotel kaynaklı gevşetici faktör" adını alan NO; iki atom içeren dış yörüngesinde çiftleşmemiş elektron taşıması nedeniyle serbest radikal özelliği taşıyan gaz yapısında oldukça reaktif maddedir. Lipofilik yapıda olması nedeniyle biyolojik membranlardan hızla ve kolayca geçebilmektedir (Bhagavan NV, 2002).

NO, vertebralarda sitokrom P- 450 redüktaz homologu olan ve NOS (nitrik oksit sentaz) olarak adlandırılan enzim tarafından, normal diyetle bol miktarda bulunan esansiyel aminoasit L-argininden sentezlenir (Nathan C, 1992). NO sentezi Şekil 2. 1.'de gösterilmiştir.

NOS, sitokrom P- 450 gibi Fe (demir) içeren protoforifrin IX'a sahiptir. NOS, L-argininden sitrülün ve NO oluştururken, moleküler oksijene, indirgenmiş nikotin adenin dinükleotid fosfata (NADPH) ve dört ayrı kofaktöre ihtiyaç duyar (Şekil 2. 1). Bunlar;

FMN (flavin mononükleotid), FAD (flavin adenin dinükleotid), HEM ve BH<sub>4</sub> (tetrahidrobiopterin)'dir (Nathan C, 1992; Borjes P, 1995).

Yine sit-P-450'de olduğu gibi, moleküller oksijen protoporfirine bağlanmadan önce, Fe<sup>3+</sup> 'ün Fe 'ye redüksiyonu gerekmektedir. Son görüşlere göre; NOS uyarıldığında, iki oksijen molekülünün aktivasyonu ile bir çift oksijen atomu, L-arginine giderek (N-hidroksi arginin gibi bazı ara ürünler oluştuktan sonra) NO ve sitrülün üretilmektedir (Nathan C, 1992; Moncada S, 1991).



Şekil 2.2 Nitrik oksit sentezi

NO; nöronlar, makrofajlar ve endotelial hücreler gibi birçok değişik hücreden sentezlenebildiği için üç farklı NOS izoenzim formu tanımlanmıştır (Bhagavan NV, 2002; Mashage H, 1997). Bunlar:

1. Nöronal NOS ( nNOS ya da Tip I NOS )
2. İndüklenebilir NOS ( İNOS ya da Tip II NOS )
3. Endotelial NOS ( eNOS ya da Tip III NOS )

nNOS, santral ve periferik sinir sisteminde nöronal transmisyonunda görev alan NO üretiminden sorumludur (Mashage H, 1997).

İNOS, vücutta makrofaj ve nötrofillerde bulunur ve Ca bağımlı değildir. Bakteriyel endotoksinler, interlökin-1 ve interferon- $\gamma$  gibi sitokinler ve bakteriyel lipopolisakaritler İNOS sentezini ve dolayısıyla NO yapımını uyarırlar. Ayrıca uyarılmış makrofajlar tarafından oksijen serbest radikallerinin de salınımı artacağından, bu radikaller NO ile birleşerek NO'dan daha fazla bakterisidal etkiye sahip peroksinitrit

(ONOO) gibi oksidan bileşikler oluştururlar. Peroksinitrit proteinlerdeki tirozin rezidülerinin nitrasyonuna neden olduğu gibi lipid peroksidasyonunu uyarıcı etkiye sahiptir (Bhagavan NV, 2002).

Damar endotel hücrelerinde asetilkolin veya bradikinin gibi agonistik bir uyarı intrasellüler Ca iyonu konsantrasyonunu arttırarak eNOS indüksiyonu ile NO üretimine neden olurlar (Bhagavan NV, 2002). eNOS'un endotel hücrelerin korunmasında rolü olduğu bildirilmektedir (Albrecht EW, 2003).

#### **2.4.9. Aktive Olmuş Koagulasyon:**

Venöz staz artışı, damar duvarı hasarı ve koagulasyon kaskadındaki değişiklikler, hiperkoagulatif durum oluşturarak gebelikte tromboembolik hastalıkların riskini arttırmaktadır. Gebelikte birçok prokoagolan ve koagulasyon faktörleri artarken, koagulasyonun doğal inhibitörlerinde değişiklik olur. Endotel hasarıyla trombosit adezyon ve agregasyonu oluşur, tromboksan ve serotonin salgılanmasıyla bu durum daha da hızlanır. Sonuçta koagulasyon sisteminin aktivasyonu ile lokal trombüsler gelişir. Hiperkoagulasyon ve vazokonstriksiyon sonucu hipoperfüzyon; onun da sonucu olarak organlarda ve plasentada iskemi ve nekrozlar meydana gelir. Plasental dolaşımda meydana gelen trombüsler, preeklampsi, rahim içi gelişme geriliği ve ölümüyle sonuçlanabilir (Onbaşıoğlu M, 2008).

## **2.5. PREEKLAMPSİDE MORFOLOJİK VE FONKSİYONEL ORGAN DEĞİŞİKLİKLERİ**

### **2.5.1. Kardiyovasküler sistem:**

Preeklampsi hipovolemi, hipertansiyon ve artmış sistemik vasküler rezistans ile karakterizedir (Cotton DB, 1988). Hipovolemi vazokonstriksiyon, kapiller yataktan sıvı kaybı veya başka bir nedene bağlı olabilir. Kan akımının direkt ölçümü ile birçok organın perfüzyonunun azaldığı bilinmektedir. Yine preeklamptik gebelerde tedavi öncesi yapılan ölçümlerde normal sol ventrikül dolma basıncı, artmış sistemik vasküler rezistans ve hiperdinamik ventriküler fonksiyon bulunmuştur (Cotton DB, 1984). Preeklamptik gebelerin azalmış intravasküler kompartmanları vazospazm nedeniyle dışarıdan verilen sıvı ile doldurulamaz. Bu hastalara fazla sıvı verildiğinde normal olan sol ventrikül dolma basıncı ve buna bağlı kardiyak output da artacaktır. Preeklamptik



gebeler fazla sıvı kadar volüm kaybına da hassastırlar. Doğumdan birkaç saat sonra vazospazmın çözülmesi ile volüm artar ve hematokrit değeri düşer.

**Uteroplasental Dolaşım:** Gebelikte fetal allogreftin maternal doku ile etkileşmesi sonucu, genel olarak tüm kadriyovasküler sistemde, lokal olarak da uteroplasental yatakta fizyolojik değişiklikler oluşur. İlk trimestrde plasantasyonla birlikte anne ile embryo arasında karşılıklı immunolojik tolerans gelişmesi ile sistemik ve lokal olarak da uteroplasental yatakta yapısal değişiklikler oluşur. Bu yapısal değişiklikler, spiral arteriollerde trofoblastların endovasküler invazyonu ile oluşur ve uteroplasental yatağı düşük rezistanslı, düşük basınçlı ve yüksek akımlı hale getirir. Gebe olmayan bir uterusun spiral arteriollerinin uteroplasental artere dönüşmesini 1967'de Brosens fizyolojik bir değişiklik olarak tanımlamıştır.

Normal gebelikteki bu trofoblastların indüklediği vasküler değişiklikler myometriyal tabakanın iç 1/3'ünde yer alan spiral arteriollerde de meydana gelir. Spiral arteriollerin endotelial trofoblast migrasyonu 2 evrede oluşur. İlk trimestrde yalnızca desidual segmentteki endovasküler invazyon, ikinci trimestrde ise iç myometriyal tabakaya endovasküler invazyon gerçekleşir. Spiral arteriollerin trofoblastlarca invazyonu sonucu damar duvarında müküler ve elastik komponent kaybı olur ve bu da yukarıda bahsedilen düşük rezistans, düşük basınç ve yüksek akıma neden olur. Preeklampside ise spiral arterlerde meydana gelen fizyolojik değişiklikler, bu arterlerin desidual bölümleri için geçerlidir. Myometriyal segmentler anatomik olarak sağlam kalır ve dilate olmazlar. Spiral arterlere adrenerjik sinir iletimi sağlam kalır. Plasental yataktaki spiral arterlerin 1/3'ten 1/2' sine kadar olan kısmı, endovasküler trofoblast göçünün tamamen kaybını belirten trofoblastın invazyonu sonrası tamamen endovasküler alandan kaçarlar. Böylece, spiral arterlerdeki fizyolojik değişmelerle birlikte uteroplasental arter sayısı azalır.

Normal gebeliklerde intraluminal sitotrofoblast, trofoblast hücrelerinin damar duvarına dahil olamamasından dolayı geç gebelik haftalarında görülmez. Fakat spiral arterlerdeki intraluminal sitotrofoblast, preeklampside ve IUGR'de görünmeye devam eder. Ayrıca birçok damar fibrinoid materyalle tıkalıdır ve bitişik köpük hücre invazyonu (aterom) görülür. Akut ateros, damar duvarının fibrinoid nekrozu, lipid yüklü makrofaj (foam cell) birikimi ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Preeklampside akut ateroza bağlı tromboz, plasental enfarkta neden olur. Preeklampitik gebelerde spiral arterlerin intramyometriyal bölümlerinden alınan

biyopsilerde patolojik bir değişiklik olarak multinükleer dev hücreler görülmektedir. Spiral arterlerde ateroskleroz gelişimi, lipoprotein (a) ile ilişkili bulunmuştur. Aynı patolojik vasküler değişiklikler gebeliklerinde IUGR'si olan normotansif kişilerde de görülebildiğinden, bunlar preeklampsiye spesifik değildir.

Uteroplental yetmezliğin patogenezinde anjiogenik büyüme faktörlerinin muhtemel rolleri pek çok kez çalışılmıştır. Desidual makrofajlar tarafından VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) üretimi ile intermediate ve ekstravillöz trofoblastlardaki Flt (fms-like tirozin kinaz) reseptör varlığı sonucunda makrofajlar ile T ve B hücre reseptörleri tarafından büyüme faktörlerinin ekspresyonu, preeklampsi ve IUGR'deki ekstravillöz trofoblast invazyonunun engellenmesinden sorumlu tutulmuştur. Bilindiği üzere VEGF, anjiogenezin uyarılmasında anahtar role sahip endotele özgün bir mitojendir, aynı zamanda preeklampside düzeylerinin azaldığı gösterilmiş olan nitrik oksit ve prostasiklin adlı sinyal moleküllerinin üretimini uyararak vazodilatasyona neden olur. Faaliyetleri, yüksek afiniteli reseptör tirozin kinazlarla olan etkileşimleri ile kontrol edilir. Bunlardan biri de Flt-1 olup sadece vasküler endotel yüzeyinde tanımlanır; endojen bir protein olan sFlt-1 (VEGF reseptörü-1 olarak da bilinir.)'e dönüştükten sonra hücre zarına yapışamaz ve maternal kana salıverilir. Dolaşımında VEGF'ye bağlanıp onun endojen reseptörlerle etkileşmesini önler; sFlt-1 ayrıca VEGF ailesinin bir üyesi olan ve esas olarak plasentada yapılan plasental büyüme faktörüne (PlGF) bağlanır ve etkilerini antagonize eder. Genetik yapıları modifiye edilerek renal VEGF üretimi % 50 oranında azaltılan farelerde glomerüler endotelyoz ve proteinüri gözlenmiştir. sFlt-1 preeklampitik kadınların plasenta ve kanlarında normal gebelere göre daha yüksek miktarlarda bulunmaktadır. Hipertansiyon ve proteinüri oluşmadan 5 hafta kadar önce sFlt-1 düzeylerinin arttığı ortaya konmuştur. Normal gebeliklerde 35.haftadan doğuma kadar olan dönemde sFlt-1 düzeylerinde belirgin bir artış olsa da preeklampitik gebelerde söz konusu artış 20.gebelik haftasından sonra olmaktadır. Her iki grupta da doğumdan sonra sFlt-1 düzeyleri hızlı bir şekilde düşmekte olup, bu da enzimin büyük oranda plasenta kökenli olduğuna işaret etmektedir.

sFlt-1 düzeyleri, preeklampitik gebelerde proteinürinin şiddeti ile de doğrudan ilişkili bulunmuştur. Bir adenoviral vektör kullanılarak sFlt-1 geninin gebe farelere transfer edilmesi, preeklampsinin klasik patolojik renal lezyonu olan glomerüler endotelyoza yol açmakta ve söz konusu farelerde hipertansiyon ve proteinüri gelişmektedir. Bu verilerden yola çıkarak; artmış sFlt-1 düzeylerinin, VEGF ve PlGF'ü nötralize ederek preeklampsideki maternal sendromun patogenezinde nedensel bir rol

oynayabileceği söylenebilir. Burada kısaca PlGF'den de söz etmek gerekirse, VEGF ailesinden plasentaya spesifik bir anjiogenetik faktör olduğu ve sFlt-1'e zıt olarak preeklampsinin başlangıcından 9-11 hafta önce azalmaya başladığı, hipertansiyon ve proteinüri gelişiminden 5 hafta kadar önce belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir (Pijnenborg R, 1997).

Adezyon molekülleri hakkında artan ilgi, yeni araştırma alanları açmıştır. Hücre göçü extrasellüler matriks (ECM) proteinlerinin adezyonuna bağlıdır. Adezyonu sağlamaya ek olarak ECM proteinlerinin spesifik transmembran reseptörlerine bağlanması, hücre büyüme ve farklılaşmasını etkiler. İmplantasyon sırasındaki trofoblast davranışları, aynı zamanda desidual ECM proteinleri tarafından da etkilenir. Hücreler ECM proteinlerine adezyon molekülleri adı verilen uygun yüzey reseptörleri ile bağlanırlar.

Adezyon moleküllerinin 4 majör ailesi; integrinler, kaderinler, immunoglobulin süperailisi ve selektinlerdir. E-kaderinler, sitotrofoblastın (CTB) sinsityotrofoblasta (STB) differansiasyonu ile ilgiliyken integrinler ECM adezyonunda görev alırlar. İntegrinler, alfa ve beta subünitlerin non kovalent olarak bağlanmış olduğu transmembran glikoproteinlerdir. Halen 15 alfa ve 8 beta subüniti bilinmektedir. İntegrinin bağ özelliği değişik alfa ve beta subünitleri ile belirlenmektedir. Örneğin alfa-1beta-1 ve alfa-6 beta-4, laminin için reseptör iken alfa-5beta-1, alfa-4beta-1, alfa-4beta-7 fibronektine bağlanır. Ayrıca değişik hücre tiplerinde aynı integrin değişik ligandlara bağlanır. Bu da integrin spesifitesinin göstergesidir. Trofoblastlar fibronektin ile örtülü yüzeyler üzerinde çok iyi bir yayılma ve göç gösterir ve bu, onların multinükleer dev hücreler oluşturmak üzere füzyonunu kolaylaştırır. Trofoblastların invazif ve migratuar davranışlarının temelinde integrinlerin durumundaki değişiklik etkin rol oynamaktadır. Preeklampitik hastaların plasental yataklarındaki trofoblastlar, beta-4'leri baskılayıp alfa-6 alt biriminden alfa-5 ve alfa-1 alt biriminin yerine geçmede başarısız kalırlar. Pijnenborg ve arkadaşları (Pijnenborg R, 1997) preeklampitik hastalarda trofoblastların fibronektin ve vitronektin üzerine bağlanmalarında azalma gözlemişlerdir. Bu durum trofoblastların integrinlerle olan ilişkilerindeki farklılığı yansıtır. Aksine Divers ve arkadaşları (Divers MJ, 1995) normal ve preeklampitik gebelerde fark görmemişlerdir. İnvazif CTB tarafından anormal integrin değişimi, primer bir özellik değildir. Alternatif açıklamalar; trofoblastlar ve desidual lenfatik hücreler arasındaki anormal ilişki veya sadece hipoksidir.

**Kan Hacmi:** Yetersiz plazma volüm genişlemesi; artmış IUGR riski, erken doğum, oligohidramnios ve gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıklar ile ilişkilidir. Chesley (Chesley LC, 1978) preeklampitik kadınlardaki ortalama plazma hacminin beklenenin % 9 altında olduğunu ve hatta ciddi hastalığı olanlarda normalin % 30-40 aşağısında olduğunu belirtmiştir. Aslında plazma hacmindeki azalma hipertansiyon varlığından çok IUGR ile ilişkilidir. Preeklampsideki kırmızı küre hacmi ile normotansif bir gebe arasında belirgin bir fark olmamasından dolayı hemoglobin (Hb) seviyesinin takibi plazma volümünü yansıtmada değerli bir yöntemdir. Kötü perinatal sonuçların takibinde anormal derecede yüksek Hb seviyeleri anormal derecede düşük estriol veya HPL seviyelerine oranla daha iyi bir göstergedir. Bu durum düşük doğum ağırlığı, düşük plasenta ağırlığı, prematürite, perinatal mortalitedeki artış, artmış sistemik vasküler rezistans (SVR) ve hipertansiyonla ilişkilidir. Birbirini takip eden patolojik gebeliklerde Hb konsantrasyonu ilk ve ikinci trimestrlerde zaten artmış bulunabilir. Hipovolemi ve hemokonsantrasyon, preeklampsideki artmış kan viskozitesinin en önemli sonucudur. Plazma volümündeki bir azalmanın hipertansiyona yol açabileceği gerçeği, bazı araştırmacıları plazma hacmindeki azalmanın preeklampsinin temel özelliği olduğuna inandırmıştır. Plazma volümündeki azalma hipertansiyon gelişmesine sebep olsa da vazokonstriksiyon sağladığına dair bulgu yoktur. Preeklampside vazoaaktif ajanlara karşı vasküler refrakterliğin azalması ve takiben vazokonstriksiyon olur, bu da intravasküler hacimde azalma ve kapillerlerden ekstravasküler alanlara şanta neden olur.

Gebelikleri daha sonra IUGR ile komplike olan kadınlar; kardiak outputta azalma, sol atrium çapında önce artma, daha sonra da azalma ile karakterizedir. Hacim adaptasyonu yetersizdir. Total ekstrasellüler sıvı hacminin preeklamptiklerde değişmediğinin gözlenmesi, ekstrasellüler sıvının intravasküler ve ekstravasküler kompartmanlarda dağıldığını düşündürmektedir. Ödem ve şişlik, preeklampsinin güvenilir işaretleri olmasalar da, ekstrasellüler sıvı dağılımındaki bu değişikliğin klinik göstergeleridir. Patolojik ödemin nedeni normal gebelikte olduğu gibi artmış intrakapiller hidrostatik basınç değildir. Preeklampsideki artmış prekapiller direnç nedeniyle, intrakapiller hidrostatik basınç aslında azalmıştır. Patolojik ödem; plazma proteinlerine artmış mikrovasküler geçirgenlik, plazma kolloid osmotik basıncında düşme ve interstisyel protein miktarında artma ile oluşur.

**Kan Basıncı:** Preeklampside hipertansiyon, hastalığın erken ve kesin bulgusudur. Gebelik hipertansiyonu tek başına bir hastalık değildir. Altta yatan hastalığa annenin cevabıdır, bir risk göstergesidir. Gestasyonel hipertansiyon, preeklampside daha farklı bir hastalık gibi davranır. Conde-Agudelo ve arkadaşlarının (Conde-Agudelo A, 1993) 20.haftadan sonra takip edilen 588 nullipar hastada yaptıkları çalışmada, gestasyonel hipertansiyon grubunda (N=63) , preeklamptik (N=23) ve normotansif kadınlardan çok daha yüksek arteriyel kan basıncı saptamışlardır. Bu fark gebelik boyunca aynı kalmış ve preeklamptik kadınlarda tansiyon artışının 35.haftadan sonra gözükmesi nedeniyle, preeklamptik ve gestasyonel hipertansiyon hastalarının tansiyonları ancak doğum zamanı birbirine yakın hale gelmiştir. Tüm bunlar, gestasyonel hipertansiyonun latent esansiyel hipertansiyonun başlangıç bulgusu olduğunu desteklemektedir.

Sonuç olarak kan basıncında artma olmadan preeklampsinin diğer bulgularını gösteren hastalar yanlış tedavi edilebilir. Şu anda gebeliğin indüklediği hipertansiyonu doğru bir biçimde klasifiye edecek uluslar arası bir konsensus yoktur. Gebelik sırasında artmış kan basıncına yönelik olarak söylenebilecek tek şey "yüksekse kötü, düşükse (limitler dahilinde) iyi olduğudur." Kan basıncı arttıkça, perinatal mortalite de artar (Özbilen N, 2007).

**Kardiyak Output:** Preeklampside kardiyak output artmıştır, azalmıştır, değişmemiştir şeklinde değişik yorumlar vardır. Easterling ve arkadaşlarının (Easterling TR, 1989) komplike olmamış nullipar gebeler üzerinde yaptıkları longitudinal çalışmada doppler ile kalp atımları ölçülmüş ve preeklampsi ile sonuçlananlarda kardiyak outputun arttığı gösterilmiştir. Postpartum 6.haftada preeklamptik hastalardaki hipertansiyon çözülmüş ancak kardiyak output artmış bir şekilde seyretmiş ve periferel direnç normotansif hastalardan daha düşük saptanmıştır.

Easterling ve Benedetti (Easterling TR, 1989) klinik olarak ciddi hastalığın başlangıcında kardiyak outputun artmasının karakteristik olduğunu belirterek bazı hastaların yüksek kardiyak output-düşük SVR durumundan, düşük kardiyak output-yüksek SVR durumuna geçtiklerini söylemişlerdir. Bu, gebe olmayan olgulardaki kronik hipertansiyona benzer bir modeldir ve "hiperdinamik hastalık modeli" olarak isimlendirilir. Bu modele göre endotelial hücre hasarı, preeklamptik klinik bulgulara yol açar ve bu, mikrosirkülasyondaki artmış akımın sonucudur. Fakat bu hipotez hatalı olabilir ve Easterling'in çalışmalarının diğer açıklamalara daha yakın olduğu görülmektedir. Easterling'in çalışmalarına göre; hipertansiyonla hastalar normotansif

hastalardan daha kısa ve belirgin olarak daha ağırdır. Obesite hipertansiyon ile yüksek korelasyon gösterir ve kan basıncındaki artış, strok volümdeki artışa dayanır ve artmış kardiyak outputa sebep olur. Kişi ne kadar şişmansa herhangi bir kan basıncında daha yüksek bir kardiyak outputa sahiptir ve aynı kan basınçlı zayıf bireylerden daha düşük SVR'a sahiptir. Bu iddia, ilk trimestrdeki artmış kan basıncı ve postpartum 6.haftada preeklampitik hastalardaki artmış kardiyak output ile desteklenir. Bu nedenle;"hafif-ılımlı preeklampsi" denilebilecek hastaların artmış kardiyak outputları büyük ihtimalle kişilerin obesiteleri ile ilişkilidir ve preeklampsi göstergesi değildir. IUGR ile komplike olan gebelikler birinci trimestrin erken döneminde görülmeye başlanan düşük kardiyak output ve yetersiz plazma volüm artışı ile karakterizedir. Ayrıca, tedavi edilmemiş, primigravid preeklampitik hastalarla çalışma yapan tüm yazarlar; azalmış kardiyak output, artmış SVR ve düşük veya normal pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP) bulmuşlardır (Özbilen N, 2007).

Tedavinin hemodinami üzerindeki etkilerini değerlendirmek için Visser ve Wallenburg (Visser W, 1995) 87 tedavi almamış preeklampitik kadındaki pulmoner arter kateter ölçüm sonuçlarını, 47 değişik ilaç ve IV sıvı almış preeklampitik kadın sonuçları ile karşılaştırmışlardır. 10 normotansif gebe ise kontrol grubu olarak alınmıştır. Tüm ölçümler 25-34. haftalarda yapılmış, tedavi edilmemiş hastalardaki ortalama kardiyak indeks, tedavi edilmiş ve normotansiflere oranla belirgin olarak düşük bulunmuştur. Pulmoner kapiller wedge basınç her iki grupta da aynı saptanmıştır. Tüm hemodinamik değişkenler tedavi edilmemişlerde, tedavi edilenlere oranla daha düşük bulunmuştur. Tedavi edilmemiş hakiki preeklampitik hastalarda; düşük kardiyak indeks, yüksek SVR ve düşük-normal dolum basıncı görülür.

### **2.5.2. Periferel Rezistans:**

Sistemik vazospazm, preeklampsinin karakteristik özelliği olup pulmoner arter kateter ölçümleri ile kendini yansıtır. Visser ve Wallenburg (Visser W, 1995) çalışmalarında tedavi edilmemişlerin SVR indeksini, tedavi edilmiş olanlardan ve normotansiflerden daha yüksek bulmuşlardır.

### **2.5.3. Santral sinir sistemi ve beyin:**

Preeklampside beyine giden kan akımında ve serebral oksijen metabolizmasında herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen normal gebelere oranla serebral vasküler dirençte belirgin bir artış olmaktadır. Eklampsi nedeniyle ölen hastaların üçte birinde peteşiden geniş hematomlara kadar uzanan serebral kanamalar görülmüştür. Eklampstik konvülzyonlardan sonra ise hastaların %75'inde spesifik olmayan, geçici, anormal elektroensefalogram bulguları mevcuttur (Vuorela P, 2006). Bu hastaların bilgisayarlı tomografi görüntülerinde ise lokal ödem ve kanama ile uyumlu olabilecek kortikal hipodens alanlar dikkati çekebilir.

### **2.5.4. Hematopoetik sistem:**

Bütün preeklampstik gebelerde hematolojik bozukluk olması şart değildir. Görülen patolojiler; trombositopeni, bazı pıhtılaşma faktörlerinin miktarında azalma ve hemolizdir.

Preeklampsi-eklampsi olgularında maternal trombositopeni görülmektedir. Doğumdan birkaç gün sonra normal seviyeye çıkar.

Trombositopeninin her hastada derecesi farklıdır. Trombositopeninin etiyojisinde trombosit bağlayan antikorlar sorumlu tutulmuştur (Staff AC, 2005).

Koagülasyon sistemindeki değişiklikler preeklampside klinik olarak belirgin değildir. Von Willebrand faktörünün aktivitesinin Faktör VIII aktivitesine oranı artmıştır. Antitrombin III seviyesi ise azalmıştır (Tsatsaris V, 2003).

Ağır preeklampsi ve eklampsi olgularının %7'sinde dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) görülmektedir. DIC'te intravasküler prokoagülanlarda azalma, fibrin yıkım ürünlerinde artma ve mikrotrombüslere bağlı son organ hasarı vardır (Karumanchi SA, 2004). DIC'in preeklampside oluş mekanizmasında vazospazma bağlı endotel hasarı sorumlu tutulmaktadır. Yine vasküler fibronektinin preeklampside yüksek bulunması bu görüşü desteklemektedir (Odendaal HJ, 1990). Hemolizin oluş mekanizması vazospazma bağlı endotelial yüzeyin bozulması, trombositlerin bu yüzeylere yapışması, fibrin birikimi ve sonuçta mikroanjiopatik hemolizin gerçekleşmesi şeklinde açıklanır. Ağır preeklampsi ve eklampsi hastalarının eritrositlerinin morfolojisi incelendiğinde şizositos ve ekinositos görülmüş, bu değişiklikler normal gebelerde gözlenmemiştir.

### **2.5.5. Böbrekler:**

Gebelik sırasında renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon oranı artar. Fakat preeklampitik hastalarda normal gebelere kıyasla renal perfüzyon %20, glomerüler filtrasyon oranı %32 oranında azdır. Preeklampitik hastalardan alınan renal biyopsilerde hastalığa ait değişiklikler izlenebilir. Bu hastaların glomerüler kapiller endotelinde şişme ve bununla birlikte endotel hücrelerinin altında ve aralarında fibrinojen derivelerinin depozitleri görülür. Bu yapıya Spargo tarafından glomerüler kapiller endoteliozis adı verilmiştir (Pijenburg R, 1991). Glomerüler değişiklikler ancak postpartum haftalar sonra normale dönebilmektedir (Özbilen N, 2007).

### **2.5.6. Karaciğer:**

Preeklampsi ile birlikte görülen hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük platelet sayısı ile karakterize bir durum olan HELLP sendromu tariflenmiştir. Serumda karaciğer enzimlerinin yükselmesinin muhtemel sebebi, karaciğer lobüllerinin periferinde görülen periportal hemorajik nekrozlar şeklindeki lezyonlardır. Bu lezyonlardan ve kapsülden olan kanamalar subkapsüler hematomlara neden olabilmektedir. Karaciğer kapsülü altından olan kanama o kadar ciddi boyutta olabilir ki kapsül rüptüre olup hayatı tehdit edici intraperitoneal kanamaya sebep olabilir (Özbilen N, 2007).

### **2.5.7. Plasenta:**

Preeklampsi olgularında uteroplasental kan akımı azalmaktadır. Normal gebelikte trofoblastların invazyonu ile spiral arterler dilate, rezistansı düşük damarlara çevrilirler. Preeklampside trofoblast invazyonu defektiftir. Preeklampitik hastaların uteroplasental yapılarında meydana gelen belirgin histolojik değişiklikler hastalık için patognomoniktir ve akut arteroz olarak adlandırılır. Bu değişiklikler; endotel hücre hasarı, bazal membran bütünlüğünün bozulması, platelet depositleri, mural trombus, fibrinoid nekroz, intimal hücre proliferasyonu ve myointimal hiperplazi, düz kas hücre hiperplazisi, düz kas hücrelerinde ve myointimal geniş yağ nekrozları, damar lümeninde daralmaya neden olan vazospazmla birlikte düz kas hücresi proliferasyonu gibi mikroskobik bulguları içermektedir (Özbilen N, 2007).



### **2.5.8. Endokrin sistem:**

Normal gebelikte renin, anjiotensin ve aldosteron artarken preeklampitiklerde gebe olmayan kadınlardaki düzeye kadar iner. Normal gebelerde anjiotensin ve aldosterona karşı direnç varken preeklampitikler ise hassastır.

Preeklampside norepinefrinin pressor etkilerine duyarlılık ve üriner katekolamin atılımında artış vardır. Bu olgularda vazodilatator etkili PGE2 ve PGI2 (prostasiklin) miktarı azalmış, vazokonstriktör etkili PGF2 miktarı artmıştır (Divers MJ, 1995).

Human koryonik gonadotropin (HCG) seviyesi ağır preeklampsisi olgularında normal gebelere göre yüksek, hafif preeklampsisi hastalarında ise aynı olduğu daha önceki çalışmalarda görülmüştür (Conde-Agudelo A, 1993). Daha sonra Said ve arkadaşları yaptıkları araştırmada normal gebeler ile karşılaştırıldığında preeklampitik gebelerde beta HCG değerini daha yüksek bulmuşlardır; hafif ve ağır preeklampsisi arasında ise fark bulamamışlardır.

Yine preeklampside human plasental laktojen hormon (HPL) konsantrasyonu azalmış, atriyal natriüretik peptid ise yüksek bulunmuştur (Easterling TR, 1989).

## **2.6. PREEKLAMPSİNİN ETİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ**

Preeklampsinin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ama trofoblastik dokunun varlığında ortaya çıkan bir sendromdur. Kesin tedavisinin gebeliğin sonlanması olması da bunu açıkça göstermektedir. Yine plasentasyonda defekt ya da hiperplasentasyon olan molar gebelik ve çoğul gebelik gibi durumlarda preeklampsisi riski artmakta ve koryonik villusların normal gebelere göre bu olgularda fazla olması sorumlu tutulmaktadır. Myometriumdaki arterlerin trofoblastlar tarafından invazyonunda problem olan gebeliklerde azalmış plasental akım ve bunun sonucunda preeklampsisi ve intrauterin gelişme geriliği (IUGR) gözlenmektedir (Chesley LC, 1986; Piering W, 1993).

Geleneksel olarak preeklampsisiye ait etyopatogeneizde bozulmuş prostaglandin I2 (PG I2) , tromboksan A2 (TX A2) dengesi, oksijen serbest radikalleri, nitrik oksit metabolizması, homosistein ve trombofilinin muhtemel tetikleyici etkisi ve kalsiyum metaolizmasındaki dengesizliklerin bir sonucu olan maternal vasküler endotelial disfonksiyon suçlanmaktadır (Dekker GA, 1998).

PG I2, endotelial kaynaklı potent bir vazodilatatör ve platelet agregasyonunun güçlü bir inhibitörü iken TX A2, platelet kaynaklı olup güçlü bir vazokonstriktör ve platelet agregasyonunu stimüle eder. Endotelial disfonksiyon sonucu PG I2 salınımı azalır ve subendotelial kollajenin açığa çıkması TX A2 salınmasına ve platelet agregasyonuna neden olur. TX A2 lehine bozulmuş PG I2 /TX A2 dengesi preeklampsideki patofizyolojik mekanizmanın merkezinde bulunan vazokonstriksiyon ve hipertansiyonun gelişimine katkıda bulunur ( Ylikorkala O, 1992; Gürçkaya E, 2001; Maegher EA, 1993).

Hipertansiyon ve glomeruler endotelial hasar proteinüriye neden olur. Azalmış intravasküler ozmotik kolloid basınç intravasküler sıvı kaybını artırır. Tüm bunların sonucunda hematokrit yükselmesiyle kendini gösteren hemokonsantrasyon, endotelial bölgelerde aşırı platelet kaybı ile trombositopeni ve koagülasyon kaskatının aktivasyonu ile dissemine intravasküler koagülopati (DIC), mikrovasküler sahalarda koagülasyon kaskatının presipitasyonu, soluble fibrin monomerlerinin üretimi ile mikroanjiopatik hemoliz ve serum laktat dehidrogenaz enzim düzeylerinde artış görülebilir. Serebral ödem, vazokonstriksiyon ve kapiller endotelial hasar, hiperrefleksi, klonus, konvülsiyon veya hemorajiye sebep olabilir. Hepatik ödem ve /veya iskemi serum tansaminazlarının yükselmesine, glisson kapsülünün gerilmesine ve buna bağlı sağ üst kadranda ağrısına neden olabilir ( Miller DA, 2002).

Hem preeklampsideki gebelik komplikasyonlarının açıklanmasında hem de preeklampsinin etyopatogenezinde plasentasyona maternal vasküler cevapta yetersizlik suçlanmaktadır. Plasentasyonda maternal vasküler cevap spiral arterlerin trofoblastik dokular tarafından endovasküler invazyonu ile oluşur. Böylece spiral arterler uteroplental arterlere dönüşür. Bu dönüşüm iki evrede gerçekleşir. Birinci evre ilk trimesterde görülür ve spiral arterlerin desidual segmentteki spiral arterlerde trofoblastik invazyon oluşur. Bu proses kendi kendini sınırlayıcı özellik taşır. Bu durum vasküler basıncın düşmesine ve yüksek kan akımına sebep olur. Preeklampitik gebelerde sekonder trofoblastik invazyon yetersiz olur ve spiral arterlerin adrenerjik innervasyonu devam etmektedir (Zuspan FP, 1991). Myometrium 1/3 iç kısmında yetersiz sekonder trofoblastik invazyon sonucunda bu arterlerin bütünlüğünü bozmaktadır. Birçok morfoloji çalışmasında, preeklampitik gebelerde plasentasyonun yetersiz olduğu gösterilmiştir (Brosen I, 1967; Gerretsen G, 1981). Tüm bunlara bağlı olarak uteroplental arterlerin lümeni daralır, intimaldaki ateroskleroz ve vazospazmın bir sonucu olarak da intervillöz perfüzyon azalır (Smets EM, 2005).

Sonuçta, plasental infarkt, trombozis, hipoksi, spiral arterlerin defektif transformasyonu ile artmış apoptozis, trofoblastların invazyon kapasitesinde bozulmalara yol açmaktadır. Trofoblastların bu yetersizliği preeklampsinin başlangıcında kritik faktördür.

Preeklampside karakteristik lezyon sitotrofoblast tarafından interstisyel invazyonun yetersizliği ve sınırlı endovasküler invazyondur. İnsan trofoblast invazyonu için hayati öneme sahip olan MMP-9 ekspresyonunda ve angiogenesis için anahtar rol oynayan VEGF (VEGF-1) reseptör ekspresyonunda azalma söz konusudur. Böylece, sitotrofoblastların adeziv ve degradatif özelliklerinin zarar görmesine bağlı olarak uterin arteriyoller küçük ve yüksek rezistanslı damarlar olarak kalır. Bu durum fetal ihtiyaçlar için artan kan akım gereksinimine cevap veremez (Soundararajan R, 2004).

Zeeman ve Dekker trombosit disfonksiyonuna neden olan endotel hasarın preklampsi patolojisinden esas olarak sorumlu olduğunu ortaya koymuşlardır (Zeeman GG, 1992). Maternal serum endotelin düzeyi preeklampitik gebelerde yüksek olası endotel hasarın bir göstergesidir. Preeklampitik gebelerde endotel hücre aktivasyonunu gösteren von Willebrand faktör, fibronektin ve trombomodulin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.

Küçük lipofilik bir molekül olan nitrik oksit değişik dokulardan ve endoteli, serebellumu ve hepatositi ve makrofajları içeren değişik dokulardan salgılanmaktadır. Nitrik oksit hedef hücrede guanilat siklaza bağlanarak guanozin trifosfatın siklik guanozin monofosfata dönüşümünü hızlandırmakta ve kolaylıkla hücreden dışarı çıkabilmektedir. Artan siklik guanozin monofosfat hücre içi kalsiyum miktarını arttırarak damarlardaki düz kas hücrelerindeki gevşemeyi sağlamaktadır. Siklik monofosfat aynı zamanda trombositlerin çökmesini ve damar yüzeyinde bulunan endotelial hücrelere yapışmasını önlemektedir (Moncada S, 2002).

Gebeliğe bağlı hipertansiyon öncelikle nulliparların hastalığıdır (Hauth JC, 2000). ABD'de tüm nullipar gebeliklerde insidansı %6-7'dir. Siyah ırktan olmanın hastalık için bir risk faktörü oluşturduğu pek çok yayında belirtilmiştir. Preeklampsie ve eklampsie ailesel yatkınlık da mevcut olabilir. Bu nedenle ailede preeklampsie hikayesi oluşu önemlidir ve riski 6 kat artırdığı ifade edilmektedir. Resesif geçişli tek gen mutasyonu sonucu ya da parsiyel penetrasyon gösteren dominant bir gene bağlı olabileceği gibi multifaktöryel olabilir (Chesley LC, 1986).

Preeklampsiye neden olabileceği belirtilen diğer risk faktörleri olarak; triploidi, erkek fetus, sakrokoksigeal teratom, hipertiroidizm, bariyer kontrasepsiyon yöntemleri, yardımcı üreme teknikleri, idrar yolları enfeksiyonları, hiperemezis, epilepsi, migren belirtilmektedir (Adi-Said D, 1995). Bunların preeklampsi ile birlikteliği tam olarak kanıtlanmamıştır.

Bunların yanı sıra preeklampsiye yatkınlık arttıran faktörler, kadına, erkeğe ve gebeliğe ait faktörler olarakta üç gruba ayrılmaktadır ve bu gruplar Tablo 2.4 'te preeklampsi için risk faktörleri olarak sunulmaktadır.

**Tablo 2.5** Preeklampside Risk Faktörleri

<b>Hasta İle İlgili Faktörler</b>
Yaş Nulliparite Daha öce preeklampsi geçirmiş olmak Ailesel preeklampsi anemnezi Annenin bazı spesifik hastalıkları Esansiyel hipertansiyon Bazı spesifik renal hastalıklar Obezite İnsulin rezistansı, Diabetes Mellitus Trombofililer Otoimmün hastalıklar (SLE)
<b>Partner ile ilgili faktörler</b>
Tek eşlilik Sınırlı sperm maruziyeti Donör inseminasyonu Oosit donasyonu Daha önceki gebeliğinde preeklampsi geçiren kadının kocası ile evli olmak
<b>Gebelikle ilgili faktörler</b>
Çoğul gebelik Hidrops fetalis Kromozom anomalileri (trizomi 13 triploidi) Mol hidatiform

## 2.7. PREEKLAMPSİNİN MATERNAL VE FETAL KOMPLİKASYONLARI

Preeklampsi ve eklampsi, perinatal morbidite ve mortalitede belirgin derecede artışa neden olan obstetrik bir olgudur. Preeklampsiklerde %5-14 arasında olan perinatal mortalite, eklampsiklerde %13-37,9 arasında değişmektedir (Pritchard JA, 1985).

Preeklampside karşılaşılabilecek başlıca komplikasyonlar hem anneyi hem de bebeği etkileyebilir (Tablo 2.5). Komplikasyonların sıklığı; hastalığın şiddeti, hastalığın başladığı gebelik haftası ve beraberindeki diğer medikal problemlerin varlığı ile ilgilidir. Preeklampside maternal mortalite çok nadir olmasına karşın (Dennis EJ, 1982), eklampside bu oran %0-17.5 arasında değişmektedir (Pritchard JA, 1985; Dennis EJ, 1982). Preeklampside gelişen komplikasyonları fetal ve maternal komplikasyonlar olmak üzere iki grupta toplar.

**Tablo 2.6** Preeklampside komplikasyonlar

<b>Fetal komplikasyonlar</b>	<b>Maternal komplikasyonlar</b>
IUGR	Konvülsiyonlar
Plasental abruptio	Akut böbrek yetmezliği
Artmış perinatal morbidite	Kalp yetmezliği
Prematüre doğum	Pulmoner ödem
Oligohidroamnios	İntrakraniyel kanama
Fetal asfiksi	Serebral ödem
	Körlük
	Karaciğer subkapsüler hematomu ve rüptürü
	Akut karaciğer yetmezliği
	Plasental abruptio
	HELLP sendromu

### 2.7.1. Maternal Komplikasyonlar

**a)Eklampsik Konvülziyonlar:** Preeklampsi tablosuna tonik ve klonik konvülziyonların eklenmesi olup, preeklampsik hastaların % 1'inde oluşur.

Konvülziyonlar serebral korteks kökenlidir, santripedaldır. Yüzden ve üstten başlayarak bütün çizgili adalelere yayılır. Çizgili adalenin irade dışı kasılmalarına solunum adaleleri ve diyafragmanın katılması ile solunum durur, anoksi gelişir. Çene adalelerin sürekli kasılması ile dil ısırılabilir, hatta bazen kopabilir. Gebelerde konvülziyonlar genellikle öncü belirtiler sonrasında olabildiği gibi bazen de baş ağrısı,

vizüel bozukluklar, ödem, proteinüri ve hipertansiyon gibi uyarıcı belirtiler olmadan aniden gelişebilir. Konvülziyonlar gelişmeden önce görülebilen uyarıcı semptomlar arasında şiddetli ve sebat eden baş ağrısı, görmede bulanıklık, fotofobi, irritabilite, geçici mental değişiklikler, epigastrik ağrı, bulantı ve kusmadır. Dikkat edilmesi gereken husus, bu semptomların sadece % 50 hastada görüldüğüdür. Eklampsi, % 0,514 oranında mortaliteye yol açıp, intraserebral hemoraji en sık rastlanan en sık rastlanan ölüm sebebidir. Perinatal mortalite % 10-28 oranında olup, kısmen prematürite ve fetal gelişme geriliğine bağlıdır. Eklampsideki ölü doğumların çoğu, ablasyo plasenta yüzündendir. Eklampsilerin % 50'si, çoğunluğu 3.trimesterde olmak üzere antepartum dönemde, % 25'i doğum esnasında, % 25'i erken lohusalıkta olur. Doğum sonrası görülen eklampsiler çoğunlukla doğumdan sonraki 48 saati kapsar, çok nadiren 6 haftaya kadar da görülebilir. İlk trimester ve geç postpartum dönemdeki konvülziyonlarda gebelikle ilgili olmayan ve kapsamlı nörolojik değerlendirmeyi gerektiren serebrovasküler bozukluklar, beyin tümörleri, menenjitis ve epilepsi gibi santral sinir sistemi patolojileri düşünülmelidir. Olayın patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılacakla birlikte bilgisayarlı tomografi ve serebral arteriyografi bulguları ile postmortem incelemeler peteşiyal hemoraji, ödem ve infarktüsle olan intrakraniyal vazospazmı göstermektedir. Eklampsinin diğer komplikasyonları arasında pulmoner ödem, retina dekolmanı, gastrik muhtevanın aspirasyonu (% 2), hipertansif ensefalopati, konjestif kalp yetmezliği, malign ventriküler aritmiler ve D.I.C. yer alır. Perinatal mortalite açısından ise Douglas ve Redman 1992 yılında İngiltere'de rapor edilen 383 eklampsi vakasını incelediler. Çalışılan 411 total doğum arasında, 14 ölü doğum ve 16 neonatal ölüm vardı. (Perinatal mortalite % 7,3 idi.) Perinatal ölümlerin çoğu (30 vakanın 24'ü) 1500 gr altı doğumlar idi. Yenidoğanların 100 tanesi (% 28'i) SGA'lı idi (Özbilen N, 2007).

**b) İntraserebral Hemoraji:** Preeklampsinin nadir bir komplikasyonu olmakla birlikte preeklampsiden ölen kadınların otopsilerinde sık rastlanan bir bulgudur. Hayvan deneylerinde önceden normal kan basınçlı hayvanlarda diyastolik basıncın 120 mmHg'ya yükseltilmesi intraserebral hemoraji riski yaratmaktadır. Dolayısıyla diyastolik basıncın 110 mmHg'dan fazla olduğu olgularda antihipertansif tedavinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır (Özbilen N, 2007).

**c) Körlük:** Nadir bir komplikasyon olup retinal veya serebral ödeme ya da arteriyel spazma sekonder olarak gelişir (Özbilen N, 2007).

**d) Akut Tübüler Nekroz:** Böbreklerin yetersiz perfüzyonundan oluşur. Renal vazokonstriksiyon ve hipovolemi, şiddetli preeklampsinin yaygın elemanlarıdır. Birçok şiddetli preeklampitik gebede oligüri oluşur, bununla birlikte akut tübüler nekrozun olabileceği şiddette olgulara sık rastlanmaz (Özbilen N, 2007).

**e) Akut Kortikal Nekroz:** Renal iskeminin uzun ve şiddetli olması glomerül hasarıyla sonuçlanabilir. Akut kortikal nekroz, akut tübüler nekroz gibi reversibl bir lezyon değildir (Özbilen N, 2007).

**f) Subkapsüler Hematom:** Hepatik iskemi sonucu oluşup hemoraji aşırı olabilir ve nadiren hepatik rüptürle sonuçlanabilir (Özbilen N, 2007).

**g) Kalp Yetmezliği ve Pulmoner Ödem:** Şiddetli preeklampsilerde sol ventrikül yetmezliği olabilir. Pulmoner kapiller wedge basınç yaklaşık 20-25 mmHg olduğunda saf kardiyojenik pulmoner ödem kendini gösterir. Bu hastalarda sık rastlanan düşük kolloid onkotik basınç veya artmış kapiller permeabilite, pulmoner ödemin daha erken oluşmasına neden olur. Uzamış oksitosin infüzyonu ile dengesiz ve yanlış sıvı tedavisi de pulmoner ödem oluşumunu kolaylaştırır (Özbilen N, 2007).

**h) Trombositopeni:** Şiddetli preeklampsilerde % 10 oranında gözlenir. Trombosit tüketiminin mekanizması tam olarak anlaşılammakla birlikte endotel harabiyetinden oluşan aşırı trombin aktivitesine sekonder olarak intravasküler tüketimin olduğuna inanılmaktadır (Özbilen N, 2007).

**ı) Akut Dissemine İnvasküler Koagülopati:** Şiddetli preeklampsilerde olabilen ablasyo plasenta olgularında, tromboplastin gibi prokoagülanların salınımına bağlı olarak akut koagülopati oluşabilir (Özbilen N, 2007).

**i) HELLP Sendromu:** 1982'de Weinstein tarafından yayınlanan ve şiddetli preeklampsi olgularının % 4-12'sinde hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, trombosit sayısında azalma ile kendini gösteren bir sendromdur. Tüm gebeliklerin % 0,1-0,6'sında olduğu rapor edilmiştir. Hastalığın karakteristiği; mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve lokal trombosit agregasyonudur. Sonuçlanmış hemoliz; anormal periferik kan yayması (şistosit varlığı) , plazma laktik dehidrogenaz seviyesinde artma (>600 U/l) ve bilirubin seviyesinde artma (>1.2 mg/dl) ile kolayca teşhis edilebilir. İlaveten haptogloblin seviyesinin azalması da tanıyı koymada yardımcı olur. Trombositopeni, trombosit sayımı ile kolayca anlaşılabilir. (<100.000/cc) . Hepatik hasar muhtemelen hipoperfüzyon ve hepatik hipoksi ile ilgili olup serum aminotransferaz seviyesinde artma (>70 U/l) ve yine laktik dehidrogenaz konsantrasyonunda yükselme (>600 U/l) ile belirlenebilir. Küçük hepatik damarlardaki

mikrovasküler trombozis, ayrıca hepatik doku nekrozuna neden olur ve dolayısıyla karaciğer enzimlerinin kandaki konsantrasyonlarının yükselmesine katkıda bulunur. Son zamanlarda plazmadaki glutathion-S-transferaz-alfa enziminin; hepatosellüler hasarın belirlenmesinde aminotransferazdan daha erken ve çok daha hassas bir endikatör olduğu belirlenmiştir (Özbilen N, 2007).

Olguların çoğunluğu 27-36.gebelik haftalarında oluşur. Bununla birlikte olguların % 30'u postpartum 6 gün içinde gelişmektedir. Maternal mortalite oranı % 1-3'tür. Perinatal mortalite oranı yaklaşık % 35 olup, bu durum fetal gelişme geriliği, prematürite, ablasyo plasenta ve asfiksi gibi nedenlere bağlı olarak oluşmaktadır.En yaygın klinik semptomlar; kırıklık, keyifsizlik, epigastrik ağrı ve sağ üst kadranda hassasiyettir. Komplikasyonlar, % 13-65 oranında görülüp en sık rastlananlar; D.I.C., ablasyo plasenta, akut renal yetmezlik ve pulmoner ödemdir. HELLP ile karışabilen hastalıklar; gebelikte akut karaciğer yağlanması, apandisit, diabetes insipitus, safra kesesi hastalıkları, gastroenteritis, glomerülonefritis, hemolitik üremik sendrom, hepatik ensefalopati, hiperemezis gravidarum, idiyomatik trombositopeni, böbrek taşları, peptik ülser, pyelonefritis, sistemik lupus eritematozus, trombotik trombositopenik purpura ve viral hepatitdir (Özbilen N, 2007).

### **2.7.1. Fetal Komplikasyonlar**

Yapılan bir araştırmada; diyastolik kan basıncının >95 mmHg olması durumunda fetal mortalitenin 4 kat arttığı saptanmıştır. Hipertansiyonun belirgin proteinüri ile birlikte olması ise bu oranı 7 kat arttırmaktadır. Preeklampatik kadınlarda; uterusun plasental kısım damarlarında endotel ve düz kas kaybı gibi normal fizyolojik değişiklikler oluşmaz. Histolojik çalışmalar desidual damar lezyonlarının, rejekte edilmiş transplante böbreklerin damarlarında gözlenen lezyonlara benzediğini göstermektedir. Bu değişiklikler; plasental perfüzyonda azalma ve sonuçta intrauterin gelişme geriliğine yol açmaktadır. Gelişme geriliği, şiddetli preeklampside sık rastlanan bir komplikasyon olup, bir çalışmada hastaların % 56'sında olduğu gözlenmiştir.

Şiddetli preeklampatiklerde doğumun bir an önce yaptırılma zorunluluğu % 40'lık bir prematürite oranı yaratmaktadır. Yine şiddetli preeklampatiklerde sık rastlanan ablasyo plasenta da perinatal mortalite oranını artıran nedenlerden biridir. Ayrıca kullanılan antihipertansifler de perfüzyon basıncında aşırı düşme sonucu fetusu yetersiz kanlanma riskiyle karşı karşıya bırakmaktadır. Böylece preeklampsinin kendisi kadar



preeklampsi için uygulanan değişik tedavi rejimleri de perinatal mortalitenin artmasından sorumlu olmaktadır.

Preeklampside artmış fetal morbiditeye rağmen tansiyondaki yükseklik ile perinatal sonuç arasında doğru orantı yoktur. IUGR oranı, erken ortaya çıkan preeklampside artmaktadır. Antihipertansif kullanımında ise perfüzyon basıncındaki düşme nedeniyle fetusa yetersiz kan akımı riski söz konusudur. Preeklampsi kendisi yüksek perinatal mortaliteye sebep olurken aynı zamanda prematüriteye ve ablasyo plasentaya yol açarak da bu oranı arttırır. Kontrol altına alınamayan preeklampsinin tek tedavisi gebelik haftasına bakılmaksızın gebeliğin sonlandırılmasıdır (Özbilen N, 2007).

## 2.8.PREEKLAMPSİ ÖNGÖRÜSÜ

Preeklampsinin önceden tahmini için bazı testler kullanılmaktadır:

### **Kan basıncı ölçümü:**

Kan basıncı; alet, obezite, anksiyete, dinlenme süresi, ölçen kişi, pozisyon ve sigara içimi ile etkilenir. 9-20. gebelik haftaları arasında 983 gebeyi kapsayan bir çalışmada diastolik kan basıncı 85 mmHg ve üzeri olan gebelerde spesifite %95, pozitif prediktivite %39 olarak bulunmuştur (Moutquin JW, 1985). Bu yüzden tek başına kan basıncı ölçümü tarama testi olarak kullanılmamalıdır.

### **Anjiotensin infüzyon testi:**

Bu testte diyastolik kan basıncında 20 mm hg artış oluşana kadar anjiotensin II infüzyonu yapılır. 8 ng/kg/dk' dan az infüzyona gerek duyan kadınlar preeklampsi için risk altındadır. %20-40 arasında pozitif prediktif değeri vardır. Test ilk kez Assali tarafından uygulanmıştır. Zaman alıcı ve komplike olması uygulama açısından güçlük oluşturur. Yanlış negatiflik oranı yüksektir. Klinik pratikte kullanımının yeri günümüzde yoktur (Cunningham FG, 2001).

### **Roll-over testi:**

İlk kez Gant ve ark. sol yan olarak yatırdıkları 28-32 haftalık gebeleri sırt üstü yatırıp diastolik kan basınçlarını ölçmüşler, bu manevra ile 20 mm hg ve daha fazla yükselmeyi pozitif kabul etmişlerdir. Pozitif test bulgusu olan kadınların çoğu sonradan gebeliğe bağlı hipertansiyon geliştirmişlerdir. Sensitivite %0-90, spesifite %24-91, negatif prediktif değer %85-90 bulunmuştur. Preeklampsi gelişen kadınlarda ise pozitif prediktif değer %33'tür (Dekker ve ark. 1990). Roll-over testi basit olmakla beraber prediktivitesi düşük bir testtir (Cunningham FG, 2001).

**Serum ürik asit tayini:**

Preeklampside renal damarlarda vazospazm ve glomeruler fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak maternal kanda ürik asit artar. Sibai ve ark.(1990) ürik asit yüksekliğinin hastalığın şiddeti ile korele olduğunu ve bu değerlerin perinatal sonuçlarla ilişkili olmadığını göstermiştir (Sibai BM, 1990). Williams (2002) serum ürik asit düzeyinin preeklamptik ve gebelik hipertansiyonu olan olgularda yükseldiğini, ancak maternal ve fetal komplikasyonların ağırlığını göstermede iyi bir prognostik faktör olmadığını göstermiştir (Williams KP, 2002). Yapılan bir çalışmada preeklampsisi taramasında 24 saatlik idrarda protein miktarının 375mg /dl ve üstünde olması ile sensitivite %73 ve spesifite %67 bulunmuştur. Özellikle 375 mg/dl üstündeki değerlerin tarama testi olarak kullanılabileceği gözlenmiştir (iek NM, 2004).

**Fibronektin düzeyi:**

Fibronektin endotelin bazal tabakasında bulunan ve endotel hasarı ile miktarı artan bir maddedir. Preeklampsisi patogenezinde endotel hasarına bağlı olarak yükseldiği düşünölmektedir. Paalberg ve ark.(1998) 347 sağlıklı nullipar kadında 2. trimester fibronektin seviyelerini ölçmüş ve testin duyarlılığını %69 ve pozitif prediktif değerini %12 bulmuştur (Cunningham FG, 2001). Xiong ve ark. (2001) plazma fibronektin düzeyinin preeklampside özellikle fetal büyüme geriliği gelişmişse anlamlı olarak yükseldiğini göstermiştir (Xiong G, 2001). Ayrıca fibronektinin gebelik kan basıncıyla ilgili olduğu, preeklampsisi gelişen kadınlarda 16. gebelik haftasında bile daha yüksek olduğu ve organ tutulumu olan vakalarda daha da yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir (Ostlund E, 2001).

**Plasma antitrombin III düzeyi:**

Antitrombin III, serin proteaz inhibitör ailenin bir üyesi olup karaciğerde sentezlenir. Trombine bağlanarak trombinin fibrinojen üzerine etki etmesini engeller. Ayrıca faktör 10 ve 12'yi inhibe ederek antikoagölan etki oluşturur. Yapılan çalışmalarda preeklamptik gebelerde antitrombin III düzeyinin belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak bu düşüş hastalığın ağırlığının belirlenmesinde önemlidir ve geç bir bulgudur. Bu yüzden erken tanı testi olarak kullanımı uygun değildir (Cunningham FG, 2001).

**İdrar kalsiyum ölçümü:**

Preeklampsi ile hipokalsiüri birlikteliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca kalsiyumun diyetle alınmadaki yetersizlik preeklampsi patogeneğinde suçlanmıştır (Ray J, 1999). Preeklamptik gebelerde idrar kalsiyumu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak günümüzde daha geniş randomize kontrollü araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Üriner kallikrein atılımı:**

Kallikrein vazospazma yol açan ve kan basıncını düzenleyen bir peptiddir. Kallikrein azalmış atılımının preeklampsi oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir. Testin prediktif değerini yüksek bulan çalışmalar yanında bu bulguları desteklemeyen çalışmalar da vardır (Cunningham FG, 2001).

**Atrial natriüretik peptid (ANP) düzeyi:** Atrial natriüretik peptid atriumların myokardial hücrelerinden salgılanır. Tuz ve su tutulumunu artırarak renin aldosteron sentezini azaltır. Sonuçta vazokonstrüksiyonu inhibe eder. Preeklamptik gebelerde atrial natriüretik peptid artışını gösteren çalışmalar vardır. ANP'nin preeklamptik gebelerde hipertansiyonu engellemek için arttığı düşünülmektedir (Hirai N, 1988).

**Oksidatif stress markerlarının aktivitesi ve düzeyi:**

Gebelik, plasental mitekondrial aktivitenin arttığı, özellikle süperoksit anyonları olmak üzere reaktif oksijen türlerinin artışının izlendiği oksidatif stresin arttığı bir durumdur. Preeklampsi ise bu reaktif oksijen ürünlerinde aşırı artışın olduğu bir durumdur (Myatt L, 2004). Oksidatif stress markerları arasında malonilaldehid, demir, trigliseridler, serbest yağ asitleri, lipoproteinler vardır (Cunningham FG, 2001).

**İmmünolojik faktörler:**

İmmün hücrelerden çeşitli mediatörler salgılanarak allograftın reddi önlenmeye çalışılır. Preeklamptik kadınlarda bu mediatörlerin çoğu yükselmiştir (interferon, interlökinler, TNF). Preeklamptik hastalarda TNF- $\alpha$ , İnterlökin 1 ve İnterlökin 10 değerlerinin yüksekliği ve bu yüksekliğin de, preeklampside global endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu ve plasental hipoksiye yol açtığı düşünülmüştür (Rinehart BK, 1999). Yine İnterlökin 4 düzeyinin ilk trimesterde normotensif kadınlarda yüksek olduğu, ancak gebeliğin 2. yarısından itibaren yüksekliğinin preeklampsi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Omu AE, 1999).

**Plasental peptidler:**

Plasenta kaynaklı çok sayıda peptid bulunmaktadır. PAP A, HPL, Pregnancy spesifik beta 1 glikoprotein (SP1) düzeylerinin 17. hafta gibi erken 2. trimesterde azalmış düzeyi preeklampsi ile ilişkili bulunmuştur (Bersinger NA, 2004). İnhibin A ve Aktivin A, plasentadan salgılanan dimerik glikoproteinlerdir ve preeklamptik ve gebelik hipertansiyonu olan kadınlarda serum seviyeleri anlamlı olarak artmıştır (Florio P, 2002, D' Antona D, 2000). Bir çalışmada da serum İnhibin A düzeyinin preeklamptik ve gebelik hipertansiyonu olan grupta kontrol grubuyla anlamlı bir fark göstermediği ancak fetal büyüme geriliği olan olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu izlenmiştir (D'Anna R, 2002).

Leptin adiposit kökenli bir hormondur. Plasental trofoblastlarca da salgılandığı gösterilmiştir. Ağır preeklampside leptin gen ekspresyonu artar. Maternal leptin seviyesinin ortalama kan basıncı ile iyi korele olduğu, ayrıca fetal gelişme geriliği olan preeklamptik gebelerde gelişme geriliği olmayan preeklamptik gebelere göre daha yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir (Sagawa N, 2002). Ancak Tomaselli ve ark. (2004) leptin düzeyi ile preeklampsi gelişmesi arasında hiçbir ilişki gösterememiştir (Tommaselli GA, 2004).

**Homosistein:**

Yapılan birçok çalışmada plasma homosistein düzeyinin preeklamptik kadınlarda yüksek olduğu gösterilmiştir (Rajkovic A, 1999). Artmış homosistein düzeyi ile spontan düşük, fetal büyüme geriliği ve nöral tüp defekti riski artar. Son çalışmalarda preeklampsi hiperhomosisteineminin bir komplikasyonu olarak görülmektedir. Erken tarama testi olarak henüz protokolde yer almamaktadır ve geniş araştırmalara gereksinim vardır.

**Doppler Ultrasonografi Kullanımı:**

Günümüzde prenatal olarak fetustaki patolojilerin saptanması perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltmıştır. Renkli Doppler Ultrasonografi noninvaziv tekrarlanabilir bir inceleme yöntemidir. Gebelik sırasında uteroplental ve fetal dolaşımdaki fizyolojik ve patolojik değişikliklerin gösterilmesinde yardımcıdır. Bewley (1991) ve Chapel (1998) uterin arter impedansının 2. trimesterde ölçümünü, preeklampsinin erken taranması amacıyla kullanmışlardır. Doppler kullanma sebepleri ise preeklamptik hastalarda yetersiz trofoblastik invazyon ve uteroplental kan akımda azalma olduğunun düşünülmesidir (Cunningham FG, 2001; Çiçek NM, 2004). Doppler Ultrasonografi preeklamptik gebelerde ve fetal gelişme geriliğinde yaygın olarak kullanılır (Çiçek NM,

2004). Schwarze ve ark. (2005) 23-26. haftalar arası uterin arter Doppler bulgularının preeklampsi, fetal gelişme geriliği, plasenta dekolmanı gibi gebeliğin kötü sonuçlarını önceden belirlemede prediktif olduğunu göstermiştir (Schwarze A, 2005). Ancak 2. trimester Doppler ultrasonografinin düşük risk grubunda olan gebelerde gebelik komplikasyonlarını ve dolayısıyla preeklampsiyi saptaması düşük pozitif prediktif değere sahiptir. O yüzden yüksek risk grubunda olan gebelerde kullanımı önerilmektedir (Axt-Flidner R, 2004).

## **2.9. PREEKLAMPSİNİN YÖNETİMİ**

### **Temel Prensipler:**

- 1.** Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonun kesin tedavisi doğumdur. Doğum dışındaki bütün tedavi ve yaklaşımlar semptomatiktir ve altta yatan patolojiye yönelik değildir.
- 2.** Bu olayda iki hasta vardır, anne ve fetus. Doğum tek kesin tedavi yöntemi olduğundan, her zaman anne açısından tercih edilecek tedavi yöntemidir. Ancak, fetus açısından değerlendirdiğimizde, gebeliğin erken sonlandırılması her zaman fetusun yararına değildir. Dolayısıyla kesin tedavi olan doğumun zamanlamasına, anne ve fetusun çıkarlarını değerlendirerek karar verilmelidir. Gebeliğin uzatılmasının anne açısından bir faydası yoktur, tek faydası fetüse yöneliktir. Ana hatlarıyla fetusun tehlikede olduğu 'Ağır preeklamptik' gebelerde, fetusu düşünmeden maternal endikasyonla gebelik sonlandırılmalıdır. 'Hafif preeklamptik' gebelerde ise, fetusu düşünerek, yakın takiple, gebeliğin miyadına kadar devamına olanak sağlanabilir.
- 3.** Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon sistemik bir hastalıktır. Vücudun tüm organ ve sistemleri etkilenmiştir. Ağır gruptaki gebelerde anne hayatı ciddi tehlike altındadır. Bu durum, obstetrik acil bir durumdur ve gebeler yoğun bakım gerektiren, ciddi olarak hasta kişilerdir. Kesin tedavi doğum olmakla birlikte, doğumun kendisi hastanın genel sağlık durumunu düzeltmez. Dolayısıyla hastanın klinik ve laboratuvar durumunun tüm detayları ile ortaya konulması ve hemodinamik dengenin sağlanması gerekir (Kireççi H, 2005).

### **Hafif Preeklampside Yönetim:**

- ◆ Bu grupta altta yatan patoloji hafiftir.
- ◆ Annenin hayatı ciddi tehlikede değildir.
- ◆ Gebeliğin devamı anneyi ciddi riske atmayarak, bebek için zaman kazandırır.
- ◆ 38 hafta üzerinde doğum gerçekleştirilmelidir. Gebeliğin 40 haftayı aşmasına izin verilmemelidir.
- ◆ Vaginal doğum tercih edilen doğum şeklidir.
- ◆ Takipte yatak istirahati ve hastanede takibin yararı gösterilememiştir.
- ◆ Antihipertansif tedaviye gerek yoktur.
- ◆ Antenatal takipte:
  - Evde hergün kan basıncı ölçümü
  - Haftada 2 kez dipstik ile idrarda proteinüri takibi
  - Haftada bir kere, kanda ürik asit, SGOT, SGPT, bilirübin ve tam kan sayımı
  - Fetusun gelişimi , amnion sıvı miktarı ve fetal iyilik hali yakından takip edilmelidir. Fetal endikasyon doğarsa doğum gerçekleştirilmelidir.
- ◆ Doğumdan 6 hafta sonra kan basıncı normale dönmüyorsa, hipertansiyon etiyojisi açısından araştırılmalıdır (Kireççi H, 2005).

### **Ağır Preeklampside Yönetim:**

Ağır preeklampsi anne hayatını tehdit eden bir hastalıktır. Obstetrik acil bir durumdur ve gebeler yoğun bakım gerektiren, ciddi olarak hasta kişilerdir. Kesin tedavisi doğum olmakla birlikte, doğumun kendisi hastanın genel sağlık durumunu düzeltmez. Dolayısıyla hastanın klinik ve laboratuvar durumunun tüm detayları ile ortaya konulması ve hemodinamik dengenin sağlanması gerekir. Anne ve çocuk açısından olumlu sonuçların elde edilebilmesi için bu tip gebelerin bir ekip anlayışı içinde (kadın doğum ve anestezi hekimi v.b.) ve uygun koşulların bulunduğu merkezlerde takipleri gerekmektedir.

- ◆ Sıvı dengesinin sağlanması: Serum uygulanıyorsa, verilen miktar 100 ml/saatten az olmalıdır. Aksi halde sıvı yüklenmesi ile pulmoner ödem riski artacaktır. Konvulsiyon profilaksisi için MgSO<sub>4</sub> uygulanması, ya da doğum eylemi esnasında oksitosin ile beraber MgSO<sub>4</sub> verilmesi aşırı sıvı yüklenmesine yol açabilir. Bu nedenle sıvılar otomatik kontrollü damla sayıcılar ile verilmeli ve gebenin hemodinamik durumu

yakından takip edilmelidir. Plazma hacim genişleticilerinin yararı konusunda yeterli kanıt yoktur.

◆ Antihipertansif tedavi: Antihipertansif tedavide amaç kan basıncının güvenli, kabul edilebilir sınırlarda (sistolik 160 mmHg'nın, diastolik 110 mmHg'nin altında) tutulmasıdır. Bu aşamada uygulanan tedavi akut hipertansif tedavi olmalıdır. Hidralazin, labetalol ve sodyum nitroprusit; yükselmiş kan basıncının akut tedavisinde kullanılan parenteral antihipertansiflerdir, oral yolla etkili ilaç ise nifedipindir. Kan basıncı otomatik olarak monitorize edilmeli ve sıkı kontrol altında tutulmalıdır.

◆ Konvulsiyon profilaksisi: Ağır preeklampsi olgularında baş ağrısı özellikle retro-orbital ağrı, görme bozuklukları (bulanık görme ya da lekeli görme), karaciğer bölgesinde ağrı, şuur bulanıklığı, kan basıncında ani ya da kontrol altına alınamayan yükselmeler gibi belirtiler konvulsiyonun habercisi ya da ön belirtisi olarak kabul edilmeli ve bu hastalarda konvulsiyon profilaksisi yapılmalıdır. Bu amaçla, 4-6 gr MgSO<sub>4</sub> intravenöz ve yükleme dozu olarak, bolus halinde verilmelidir. Takiben saatte ortalama 2-3 gr gidecek tarzda serum içinde perfüzyon yapılmalıdır. Antenatal dönemde MgSO<sub>4</sub> tedavisi haftalar boyunca sürecek bir tedavi değildir ve genellikle 24 saatten fazla MgSO<sub>4</sub> tedavisinin sürdürülmesinin anlamı yoktur. Eğer bu tedaviye ihtiyaç duyulacak koşullar devam ediyorsa kısa sürede doğum gerçekleştirilmelidir (Kireççi H, 2005).

◆ Kortikosteroid uygulaması: 34. gebelik haftasından önce respiratuar distress sıklığını azaltmak için maternal kortikosteroid uygulanmasında yarar vardır (12 mg intramüsküler 12 saat arayla 2 doz).

◆ Doğum gerçekleştirilmesi: Annenin durumu stabilize olduktan sonra doğum gerçekleştirilmelidir. Doğum şekline gestasyonel yaş, fetal prezentasyon, fetal distress varlığı ve serviksin durumuna göre karar verilir. Serviksin uygun olduğu durumlarda, çocuk kalp sesleri ve uterus aktivitesinin sürekli takibi ile, indüksiyon denenmelidir.

Ağır preeklampsi bir sezeryan endikasyonu değildir. Ancak serviksin uygun olmadığı koşullarda doğum çoğunlukla sezeryan ile gerçekleşmektedir. Ağır preeklamptik gebeler; anestezi yaklaşım, özel bilgi birikimi ve deneyim gerektiren bir durumdur. Bu konuda deneyimli ve özelleşmiş anestezi doktorları tarafından uygulanmalıdır (Kireççi H, 2005).

## 2.10. PREEKLAMPSİNİN ÖNLENMESİ

Preeklampsi gelişmesini önlemek ve insidansını azaltmak için birçok klinik çalışma yapılmıştır. Ancak hastalığın etiolojisinin multifaktöriyel olması ve tam olarak bilinmemesi nedeniyle yapılan tedavilerin hiçbiri hastalığı önlemede tam olarak etkili değildir. Diyetin düzenlenmesi, düşük doz aspirin tedavisi ve antioksidanlar preeklampsiyi önlemeye yönelik güncel girişimlerdir.

**Diyetin düzenlenmesi:** Preeklampsiyi önlemede bilinen en eski yöntem sodyum kısıtlamasıdır. Ancak yapılan randomize kontrollü klinik çalışmalarda sodyum kısıtlayıcı diyetin, gebelikte görülen hipertansiyonu önlemede etkisiz olduğu gösterilmiştir (1998 knuist).

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 verilen kalsiyum ile hiperparatiroidinin önlendiği düşünülmektedir (Cunningham FG, 2001). Bucher (1996) preeklampsinin önlenmesinde kalsiyumun etkili olduğunu göstermiştir. Ancak Levin ve ark.(1997), 4589 sağlıklı nullipar hastayı kapsayan çalışmada diyetle günde 2 gr kalsiyum ve plasebo vermiş, verilen kalsiyumun gebelikte görülen hipertansif hastalıkların hiçbirinin engellemediğini göstermişlerdir (Cunningham FG, 2001). Yine Sibai (1998) ve Crowther (1999) kalsiyumun etkisiz olduğunu göstermiştir (Chappell LC, 1999, Levine RJ, 1997). Preeklampsinin önlenmesinde kalsiyum alınması önerilmemektedir.

Diyetle balık yağı kapsülleri verilerek dışardan esansiyel yağ asidi verilmiş ve prostoglandinlerin dengesini prostosiklin yönüne çekmek amaçlanmış ancak etkili olduğu gösterilememiştir (Olsen SF, 2000).

**Düşük doz aspirin:** Aspirin düşük dozlarda trombositlerde tromboksan A2 sentezini selektif olarak baskılamakta ve bu etkisini siklooksijenazı irreversibl inhibe ederek yapmaktadır.

Günlük 60-100 mg aspirin desteğinin preeklampsiyi önlemede etkili (Cunningham FG, 2001; Klockenbusch W, 2002; Vainio M, 2002) ve etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Cunningham FG, 2001; Ebrashy A, 2005).

Vainio ve ark. (2002) aspirin kullanımının preeklampsi ve gebelik hipertansiyonu insidansını anlamlı olarak azalttığını göstermişlerdir. Özellikle 37.



gebelik haftası öncesi preeklampsi görülme insidansı belirgin olarak azalmıştır (Vainio M, 2002).

Yapılan çalışmalarda düşük risk grubunda olan hastalarda düşük doz aspirin kullanımı preeklampsiyi önlemede etkisiz bulunmuş, ancak yüksek riskli hastalarda etkili olduğu ve bu hasta grubunda kullanılabilmesi belirtilmiştir.

Düşük doz aspirin kullanımına 14-16. gebelik haftaları arasında başlanması önerilmektedir ve düşük doz aspirinin hem anne hem de fetusta güvenli olduğu düşünülmektedir (Ebrashy A, 2005).

**Antioksidan tedavi:** Preeklampside oksidatif strese maruz kalınmaktadır. Yapılan çalışmalarda E vitamini ve C vitamini verilmesinin endotel hücre aktivasyonunu azaltarak preeklampsi insidansında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Chappell (1999) günlük 1000 mg C vitamini ve 400 mg E vitamininin preeklampsiyi önlediğini göstermiştir (Chappell LC, 1999). Ancak bunun için daha geniş randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **2.11. PREEKLAMPSİDE HİPERTANSİYON ve RENİN ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ**

Multifaktöryel nitelikte olup sanayi toplumlarında giderek artan ve morbidite ve mortalitesi yüksek olan hipertansiyonun (HT) gelişmesinde, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAS) önemli rol oynamaktadır. Kan basıncının (KB) düzenlenmesi ve sıvı elektrolit dengesinin sağlanmasında kilit görev alan RAS, fizyolojik görevleri dışındaki nöronal, nörohormonal, metabolik, immünolojik olaylardaki multifonksiyonel etkilerinden ötürü kardiyovasküler ve renal değişikliklerin oluşmasına yol açar. Bu nedenle, HT gelişimi kadar komplikasyonlarını da artırır. RAS'ın biyolojik aktivasyonları, esas olarak potent bir oktapeptit olan anjiyotensin II (AII) ile ve daha az düzeyde aldosteronla sağlanır (Hansson L, 2000). RAS'ın %10-20'si sistemik dolaşımda, %90-80'i dokularda bulunur. Dolaşımdaki RAS'ın majör kaynağı renin sentezleyen böbreklerdir. RAS'ın etkisi ile Na<sup>+</sup> ve suyun tutulduğu K<sup>+</sup>'un atıldığı organ olan böbrekler, RAS'ın HT geliştirici etkisinde de merkezi rol oynar. Sirküler RAS, hemodinamik ve hormonal işlevle kan basıncının (KB) yükselmesine, lokal RAS da metabolik, immünolojik, büyüme faktörlerini uyarıcı etkiyle kardiyovasküler ve renal değişiklikler, HT'nin devamlılığı ve komplikasyonlarının artmasına neden olur. RAS sistemini oluşturan komponentlerin genetik polimorfizmi de Mendelyan eğilimle,

otozomal dominant özellikli olarak kuşaklar arası geçiş gösteren HT gelişimini artırmaktadır (Catanzoro DF, 2000).

Richard Bright'ın, 1838'de böbrek hastalarında kardiyak hipertrofi ve vasküler duvar kalınlaşmasını bildirmesinden sonra, Finlandiyalı fizyolog Tiggerstadt 1898'de böbrek korteksinde KB artışına yol açan ve HT'deki kardiyak hipertrofidan sorumlu olabileceğini düşündüğü ve "renin" adını verdiği bir maddenin varlığını bildirmiştir. Goldblatt 1934'te, renovasküler HT modellerinde KB artışına yol açan uzun etkili humoral bir madde olduğunu gözlemlemiştir. George Pickering ve arkadaşlarının 1938'de ısıya dayanıklı, non-diyalizabil olan renin adındaki presör maddeyi kandan izole etmelerinden sonra, bu konudaki çalışmalar hızlandırılmıştır. Daha sonra reninin aktive ettiği hipertansif faktör olan plazma proteininin varlığı bildirilmiştir. "Anjiotensinojen" adı verilen ve 1957'de Skeggs ve arkadaşlarınca plazmadan tetradekapeptit olarak izole edilen bu maddenin, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiotensin I'e (AI) dönüştürüldüğü bildirilmiştir. Anjiotensinojenin kimyasal yapısı ve tiplendirilmesi 1963'te gerçekleştirilebilmiştir (Haber E, 1983). Oparil ve arkadaşları (Oparil S, 1971) fizyolojik koşullarda AI'in %90'ının akciğerde AII'ye dönüştüğünü gözlemlemişlerdir. Anjiotensinojenin genetik olarak cDNA klonlanması 1980 başlarında gerçekleştirilmiştir (Murphy TJ, 1991). Son yıllardaki çalışmalarla lokal RAS'ın, sirküler olana benzer hemodinamik ve endokrin etkilerinden daha çok otokrin ve parakrin etkilerinin güçlü olduğu gözlenmiştir (Dzau V, 2001). Bu nedenle, lokal RAS'ın HT gelişimine katkısından daha çok, komplikasyonlarının artışından sorumlu olduğu düşünülmektedir (Nickening G, 2002). Başlangıçta homeostazis düzenleyici olarak endokrin sistemde yer aldığı düşünülen RAS'ın, fizyolojik görevlerinin dışındaki immünolojik, metabolik ve büyüme faktörlerini uyarıcı etkilerinin HT gelişimden önemli derecede sorumlu olduğu bildirilmektedir (Suzuki Y, 2003).

### **2.11.1. Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemini Oluşturan Faktörler**

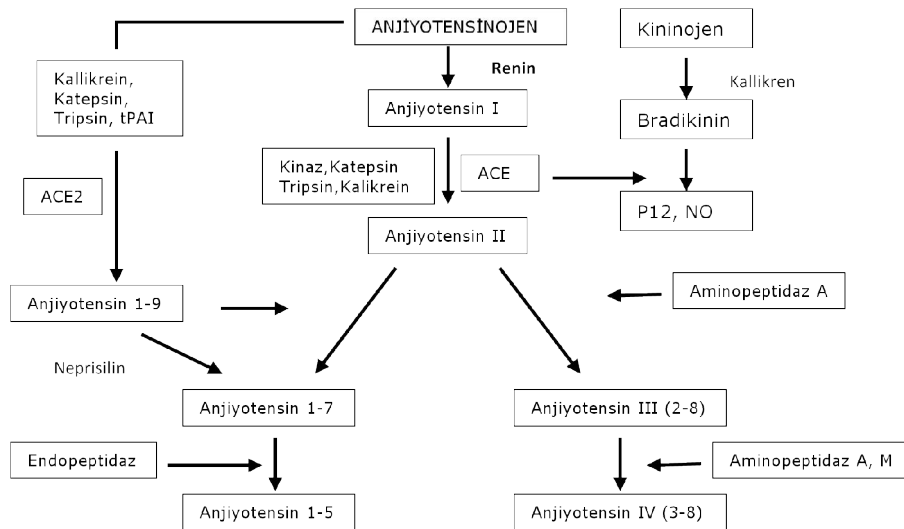
#### **2.11.1.1. Renin ve Renin salınımını etkileyen faktörler**

Renin, küçük protein yapısında bir enzim olup arter basıncı çok düştüğünde böbreklerden serbestlenir. Renin birçok yoldan arter basıncını artmasına neden olarak başlangıçtaki basınç düşüşünün düzeltilmesine yardımcı olur.

Aspartil proteaz enzim olan renin, 40 kD ağırlığındadır ve gen lokalizasyonu I. kromozomdadır (Paulsen K, 1981). Karaciğerde yapılan anjiotensinojenin, dekapeptit olan AI'e dönüşümünü sağlayan renin (Skeggs LT, 1976), esas olarak aferent arteriyol

junkstaglomerüler hücrelerinde ve daha az olarak da düz kas hücrelerinde sentezlenir (Harris RC, 1996). Proksimal tübüler ve mezanjial hücrelerde de mRNA saptanmıştır (Poulsen K, 1980). Beyin, adrenal bezler, testisler, karaciğer ve damar duvarında mRNA bulunması reninin böbrek dışında da sentezlendiğini düşündürmektedir (Dzau VJ, 1994). Renin, pre-proreninden kaynaklanan proreninden oluşur. Prorenin, Golgi aygıtındaki hücrelerin lizozomal granüllerinde depolanır ve katepsin B enzim etkisi ile renine dönüşür ya da membrana bağlı veziküllerden doğrudan salgılanır (Poulsen K, 1980). Akut stimülasyonlarla (cAMP) sekretuar granüllerden renin hızla salınır (Hsueh WA, 1995). Aktif renin, tek zincirli olarak afferent arteriyolde, çift zincirli olarak maküla densa da bulunmaktadırlar. Reninin RAS sistemindeki rolü, anjiyotensinojeni 10.-11. lösin a.a. zincirinden ayırarak AI'e çevirmektir. Nguyen ve arkadaşlarının (Nguyen G, 2002) renin/prorenin reseptörlerini saptamaları, reninin başka etkileri olabileceğini, presör hormondan çok büyüme faktörü olarak rol aldığını düşündürmektedir (Rosendorff C, 1996).

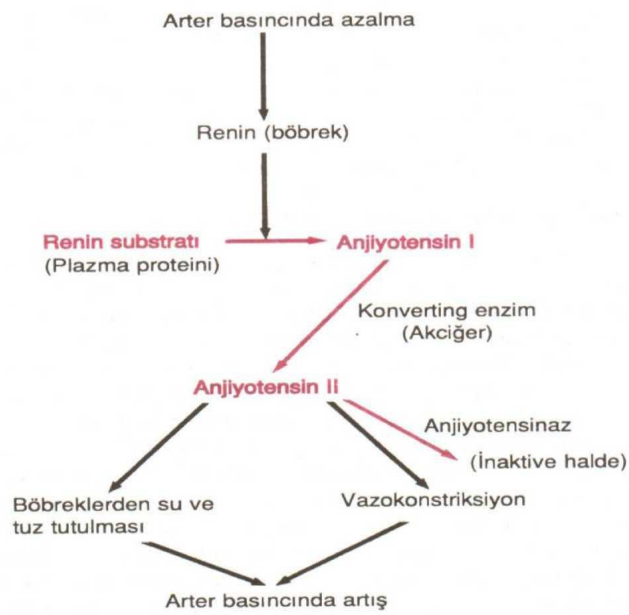
Reninin inaktif formu olan prorenin böbreklerin jukstaglomerüler hücrelerinde (JG hücreler) sentezlenir ve depolanır. JG hücreler glomerüllerin hemen proksimalindeki aferent arteriyollerin duvarında bulunan farklılaşmış düz kas hücreleridir. Arter basıncı düştüğünde böbrek içinde gelişen olaylar JG hücrelerinden birçok prorenin molekülünün parçalanıp renin serbestlenmesine neden olurlar. Reninin çoğu önce böbrek dolaşımına ve oradan da sistemik dolaşıma geçerek tüm vücuda yayılırken bir bölümünde lokal böbrek sıvısı içinde kalarak böbrek içi işlevleri başlatır.



Şekil 2.3 (a) Renin-Anjiyotensin sistemi aktivasyonu

Reninin kendisi vazoaktif bir madde olmayıp bir enzimdir. Şekil 2.3.(a)'daki şemada gösterildiği gibi, bir başka plazma proteini olan ve globüler yapıdaki reninin substratı (anjiotensinojen) üzerine enzimatik bir etki ile 10-aminoasitlik bir peptid olan anjiotensin I'in serbestlenmesine neden olur. Anjiotensin I orta derecede vazokonstriktör özelliklere sahiptir ve tek başına dolaşım fonksiyonlarında anlamlı değişiklik yapmaya yeterli değildir. Renin yaklaşık 30 ile 60 dakika kadar dolaşımında kalarak anjiotensin I oluşturmaya devam eder.

Şekil 2.3 (b)'de arter basıncının düzenlenmesinde rol alan renin anjiotensin sisteminin fonksiyonel basamakları gösterilmektedir.



Şekil 2.3 (b) Renin-Anjiotensin sisteminin fonksiyonel basamakları

Aferent arteriyolde baroreseptör artışı, renal perfüzyon azalması, kan volümü ve Na<sup>+</sup> konsantrasyonu ile distal tübüldeki makula densaya NaCl ve sıvı ulaşımının azalması, beta ve alfa adrenerjik nöronal uyarım ve alelosteron salınımının azalmasıyla renin salınımı artar. Lokal olarak oluşan prostaglandin E2 ve protasiklin (PGE2, PGI2), atriyel natriüretik peptid (ANP), tümör nekrozis faktör (TNF), İnterlökin -1 (IL-1) artışı da renin salınımını uyarır. AII artışı, mineralokortikoidler, beta adrenerjik blokaj, tuz alım artışı, Liddle ve Cushing sendromu, vazopresin (ADH), tromboksan A2 (TXA2), endotelial büyüme faktörü ile renin salınımı baskılanır (Denium J, 2000).

### **2.11.1.2. Anjiotensinojen**

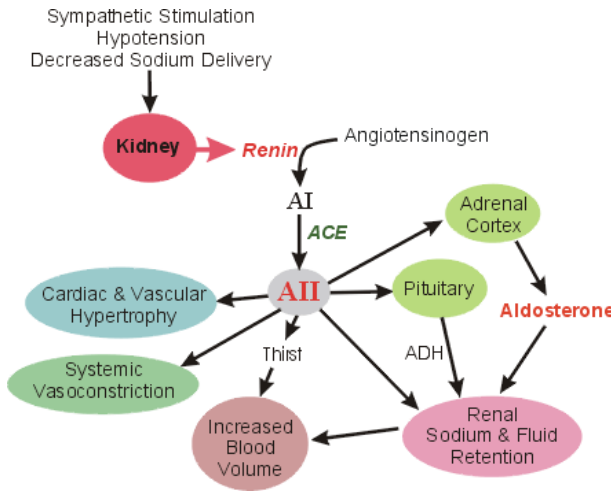
Bir  $\alpha_2$ -globulin olan 50-100 kD molekül ağırlığındaki anjiotensinin plazma yarı ömrü 4-16 saattir. Öncelikle karaciğerde ve daha az oranda da böbrekler, adrenal glandlar, akciğer, kalp, vasküler dokular, testisler, gastrointestinal traktusta sentezlenir. Plazmadaki konsantrasyonu glukokortikoidler, östrojen, oral kontraseptifler ve kortikosteroidlerle artar (Catanzoro DF, 2000). Organizmadaki etkinliği net olarak bilinmemektedir. Ancak, HT'liler ve normotensif olan çocuklarında, KB ve plazma renin düzeyiyle pozitif korelasyonlu olarak dolaşımdaki anjiotensinojen düzeyinde %24-30'a varan bir artış olmaktadır (Watt GCM, 1992). Bazı çalışmalarda, anjiotensinojen gen polimorfizminin (T235) HT'lilerdeki KB ile pozitif ilişki göstermesi, anjiotensinojenin HT gelişiminde rol aldığını düşündürmektedir (Inoue I, 1997).

### **2.11.1.3. Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE)**

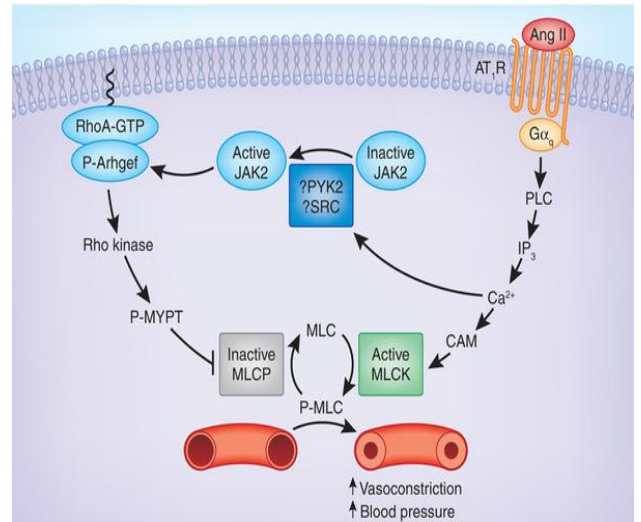
Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE), bilindiği gibi renin-anjiotensin-aldosteron sisteminde önemli bir enzimdir ve ACE inhibitörleri klinikte tedavi amaçlı olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Renin Anjiotensin Sisteminde ACE'nin rolü su ve tuz kaybı olduğunda veya sempatik aktivasyon durumunda böbreğin juxtaglomerular aparatustan renin salınımı meydana getirmektir. Bu da karaciğerde sentezlenen anjiotensinojeni anjiotensin I'e dönüştürür. Anjiotensin I ise birçok damarın endotelinde bulunan, pulmoner damarlarda ise yüksek konsantrasyonlarda varolan ACE ile anjiotensin II'ye dönüşür. Anjiotensin II ise adrenal korteksten aldosteron sekresyonunu uyarır ve kuvvetli bir vazokonstriktördür (Şekil 2.4). Aldosteron ise sodyum iyonunun retansiyonuna yol açmaktadır. Anjiotensin II'de aminopeptidaz A (Anjiotensinaz) ile anjiotensin III'e dönüştürülür. Anjiotensin III'de aldosteronun adrenal üretiminde güçlü bir stimülatördür. Tüm memeli dokularının endotel hücreleri luminal yüzlerinde ACE eksprese eder ve çözülür formda sekrete ederler. Akciğer ile beyin mikrovasküler ve kapiller hücreleri ACE'den zengindir. Ayrıca barsak, koroid pleksus ve böbrek tübül hücreleri de ACE'den zengindir. Erkek üreme sisteminde de seminifer ve epididimal tübüllerde ACE bulunmuş ve sperme sekrete olduğu saptanmıştır (Baudin B, 2002).

ACE, anjiotensin I'i anjiotensin II'ye dönüştürmesinden başka endotelial yüzeyde bir vazodilatatör olan bradikinin degradasyonunu sağlayan ve bunun sonucu olarak vazoaaktif peptit metabolizmasında önemli olan, aktif merkezinde çinko bulunan

metallopeptidaz bir enzimdir ve RAS ve kallikrein-kinin sisteminde kilit görev yapar. (Rieder MJ, 1999). Bilindiği gibi bradikinin damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder ve nitrik oksit, prostasiklin gibi vazodilatatörlerin endotelden salınmasını inhibe eder (Rigat B, 1990). ACE, vazodilatatör bradikinin inaktivasyonunda primer rolü oynadığı için ve bu olayın kan basıncı ile elektrolit homeostazisindeki önemi nedeniyle ACE inhibisyonunun hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği tedavisindeki başarısından bahsedilir. Tüm bunların neticesinde ACE kardiyovasküler sistemin ve kan basıncının düzenlenmesinde önemli role sahiptir.



(a)



(b)

**Şekil 2.4** (a) ACE enziminin anjiotensin I'i anjiotensin II'ye dönüştürmesi ve (b) ACE enziminin vazokonstriksiyona neden oluşu ve kardiyovasküler rolü.

17. kromozomda gen lokalizasyonu olan ACE'nin, iki ayrı mRNA ile kodlanan iki formu vardır. Yüksek molekül ağırlıklı (170 kD) ACE, endotel, epitel, nöronal hücrelerde, düşük moleküler ağırlıklı (90 kD) formu ise germinal hücrelerde bulunur. Membran ektoenzim olan ACE'nin %10'u plazmada serbest halde, %90'ı dokularda hücre membranına bağlı şekilde bulunur. Organizmadaki dağılımı yaygın olan ACE, plazma kalp ve adrenal bezlerde yüksek konsantrasyondadır (Barley J, 1994). Fizyolojik koşullarda en yüksek ACE etkinliği akciğer endotelinde, daha az olarak da sağ atriyumda bulunur. Bu nedenle, dolaşımdaki AI'in %90'ı akciğerlerde AII'ye

dönüşür (Rigat B, 1990). Genetik olarak dokudaki ACE aktivitesinin kaybedilmesiyle hipotansiyon gelişmesi, dokudaki ACE etkisinin plazmadakine oranla daha güçlü olduğunu göstermektedir (Barley J, 1994). Ayrıca, plazma ve dokudaki ACE'nin farklı fonksiyonları olduğu, plazmadaki ACE'nin akut etkilerden, dokudaki ACE'nin kronik etkilerden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Dokudaki ACE, vasküler dilatasyon/konstriksiyon, proliferasyonun uyarılması/önlenmesi, pro/antiinflamatuvar ve hemostaz olaylarında, oksidatif stres oluşumunda rol almaktadır (Foy CA, 1997; Bedir A, 1999 ).

Bazı çalışmalarda, HT'lilerde ACE gen polimorfiziminin (insertion/deletion) olduğu, ACE aktivasyonunun D allel homozigotlarda en yüksek, I allel homozigotlarda en düşük, I/D heterozigotlarda orta düzeylerde olduğu gözlenmiştir (O'Donnell CJ, 1997).

ACE geninin 78 polimorfizmi saptanmıştır. Bunların arasında en çok çalışılanı ACE (I/D) polimorfizmidir. ACE geni 17. kromozomda lokalizedir ve gen 26 ekson ve 25 intron içerir (Şekil 2.5). Genin intron 16'sında 287bp'lik bir kısmının tekrarlanmasıyla bu polimorfizm meydana gelir (Baudin B, 2002; Rigat B, 1990; Prasad A, 2000).



Şekil 2.5 ACE geni

İnsanlarda ilk gösterilen ACE homologu ACE 2'dir. Gen lokalizasyonu X kromozomu üzerindedir. Koroner ve intrarenal damar endotelinde, renal tübüler epitel hücrelerinde ve testislerde bulunur. ACE, AI'den iki a.a. ayırarak AII'yi (anjiotensin 1-8) oluştururken ACE 2, yalnızca lösin a.a.'yı ayırarak AII (Anjiotensin 1-9) oluşturur. A1-9 da ACE ve diğer peptidazlarla anjiotensin 1-7'ye dönüşür. A 1-7, RAS üyesi olmasına karşın ACE'yi inhibe ederek bradikininini ve nitrik oksit (NO), PGI2 yapımını artırır, Ang II'nin hipertansif ve proliferatif etkilerini azaltır. RAS'ın vazodilatatör,

antiproliferatif etkili olan bu farklı üyesi ACE tarafından inaktive edilir. Ayrıca ACE inhibitörleriyle ACE2'nin baskılanmaması da, iki formun etkilerinin farklı olduğunu göstermektedir. Genetik olarak ACE2'nin azaltılmasıyla miyokard kontraktilitesinde defekt ve AII'de artış olması, ACE2'nin kardiyak fonksiyonlarda önemli rol oynadığını göstermektedir (Barley J, 1994). Ayrıca, ACE dışı enzimlerle de anjiotensinogenenden direkt olarak ve AI'den AII oluşturulmaktadır.

**ACE I/D Polimorfizmi:** ACE vasküler endotelial hücreler tarafından sentezlenir ve klas 1 integral ektoenzim olarak plazma membranına eksprese edilir (Prasad A, 2000). ACE gen ekspresyonu hala büyük ölçüde bilinmemekte birlikte doku spesifik olabileceği düşünülmektedir (Baudin B, 2002). ACE geninin 78 polimorfizmi saptanmıştır (Villard E, 1996). Bunların arasında en çok çalışılanı ACE insertion/deletion (I/D) polimorfizmidir. ACE geni 17. kromozomda lokalizedir ve genin intron 16'sında 287 baz çiftlik bir kısmının tekrarlanmasıyla bu polimorfizm meydana gelir (Baudin B, 2002; Butler R, 1999; Cambien F, 1992). Bu polimorfizmde ACE D/D ve I/I homozigot, ACE I/D ise heterozigottur (Marian AJ, 1993). ACE genindeki bu "insertion" ACE ekspresyonunu azaltır, böylece II homozigotlara göre DD homozigotlar %65, ID heterozigotlar ise %31 daha fazla ACE'ye sahiptir (Butler R, 1999).

I alellilerde gözlenen düşük ACE aktivitesi, bradikininin yarı ömrünün artması ve anjiotensin II üretimindeki azalma, endotele bağlı artmış vazodilatasyon sebebiyle ACE genotipinin fizyolojik önemini vurgulamaktadır (Butler R, 1999). ACE I/D Polimorfizminin hastalıklar ile ilişkisi ACE I/D polimorfizmi ile koroner kalp hastalığı, ventriküler hipertrofi, miyokard infarktüsü, koroner anjioplasti sonrası restenoz, kardiyomiyopati ve ani kardiyak ölüm gibi birçok patolojik durumun gelişimi arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir (Cambien F, 1992; Marian AJ, 1993). Türk toplumunda da koroner arter hastalığı ile D aleli arasında bir ilişki olabileceği saptanmıştır (Akar N, 1998). DD genotipli kişilerde sol ventrikül sistolik performansının azalmasında, ilerleyici sol ventrikül dilatasyonunda, kalp yetmezliğindeki hastaların mortalitesinde II genotipli kişilere göre bir artış olduğu bildirilmektedir (Candy GP, 1999; Reynolds MV, 1993; Andersson B, 1999). Bununla birlikte bariz etnik farklılıklar bulunmaktadır (Barley J, 1994).

ACE D alelli kişilerde plazma ACE aktivitesinin, ACE I alelli kişilere göre daha yüksek olduğu yapılan araştırmalarla bildirilmiştir (Foy CA, 1997). Türk toplumunda yapılan bir araştırmada pozitif aile hikayesi olan ciddi hipertansiyonlu hastalarda DD



genotipinin predispozan bir faktör olduğu ve ACE I/D polimorfizminin hipertansiyon üzerine bağımsız faktörlerden biri olarak etki edebileceği sonucuna varılmıştır (Bedir A, 1999). Erkeklerde ACE genotipi ile diastolik kan basıncı arasında bir ilişki bulunduğunu bildiren çalışmaların (O'Donnell CJ, 1997) yanında, ACE genotipi ile kan basıncı arasında bir ilişki bulunmadığını bildiren araştırmalarda bulunmaktadır (Schmidt S, 1993). Türk toplumunda yapılan başka bir araştırmada ise Tip II diabetik hastalarda hipertansiyon ile ACE I/D polimorfizmi arasında bir ilişki saptanmamıştır (Araz M, 2001). ACE D alelinin akut beyin iskemisi (Tiret L, 1998), sarkoidoz (Schumann M, 2001) olgularında bir rolü olduğunu bildiren araştırmalar bulunmaktadır. Ayrıca ACE genotipine göre damar duvarında yapısal değişiklikler olduğu da bildirilmektedir (Johnston CI, 1994; Morishita R, 1994). Serum ACE aktivitesi ile miyokard infarktüsü ve koroner arter hastalığı arasında da bir ilişki bulunduğunu bildiren araştırmalar bulunmaktadır (Cambien F, 1994; Payne MN, 1994). ACE DD genotipli hemodiyaliz hastalarının hemodiyaliz için yüksek risk taşıdığı da başka bir çalışmanın sonucu olarak bildirilmektedir (Nomura H, 1994).

ACE I/D polimorfizmi ve Renin-anjiyotensin sistemi ile ilişkili ilaçlar hipertansiyon ve kronik kalp yetmezliğinin tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Hipertansiyon ile ACE I/D polimorfizmi arasındaki ilişki açık değildir. Hipertansiyon ve kalp yetmezliği tedavisinde sıklıkla kullanılan ACE inhibitörleri anjiyotensin II seviyelerini azaltarak ve bradikinin seviyelerini artırarak etkilerini gösterirler. DD genotipli hipertansif kişilerde renin-anjiyotensin sistemi çok daha aktiftir ve bunun sonucu olarak örneğin özellikle damar duvarında anjiyotensin II üretimi artmış olmalıdır (Baudin B, 2000). Egzersizde ACE I/D Polimorfizmi Egzersiz esnasında diastolik kan basıncı ve ACE polimorfizmi arasında bir ilişki saptanmıştır. Maksimal yüklenme ile DD genotipli kişilerde diastolik kan basıncı 93 mm Hg iken II genotipli kişilerde 82, ID genotipli kişilerde 85 olarak ölçülmüştür. Böylece ACE polimorfizminin fiziksel strese kardiovasküler sistemin cevabındaki farklılığın genetik temelindeki bir marker olabileceği ileri sürülmüştür (Friedl W, 1996). Fiziksel egzersizde meydana gelen sol ventrikül kütle değişiklikleri ile ACE polimorfizmi arasında ilişki saptanmıştır (Montgomery HE, 1997). II genotipli kişilere göre DD genotipli kişilerde egzersizle bariz olarak diastolik kan basıncının daha fazla arttığı saptanmıştır (Friedl W, 1996). Bu sonuç D alelli bireylerde fiziksel stres altında anjiyotensin II aktivitesinin daha fazla arttığını göstermektedir (Friedl W, 1996). Oysa istirahat durumunda polimorfizm ile kan basıncı arasında bir ilişki saptanmamıştır (Lachurié ML, 1995)

Dayanıklılık sporlarında fiziksel performans fiziksel, biyomekaniksel, fizyolojik ve psikolojik gibi birçok faktörle ilişkilidir (Rankinen T, 2000). Sporcularda performansa etki eden çevresel ve davranışsal faktörler gibi birçok etmen olmasına rağmen, genetik predispozisyonda önemli bir parametredir (Gayagay G, 1998). Dayanıklılık egzersizi yapan sporcularla sedanter kişiler arasında I alel sıklığının artması ile performans artışı arasında ilişki olduğunu bildiren araştırmalar bulunmaktadır (Montgomery HE, 1999). Araştırmalar ACE I alelinin fiziksel egzersizde artmış kas etkinliği (Taylor RR, 1999) ve artmış anabolik aktivite (Montgomery HE, 1999) ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Yapılan bir araştırmada uygulanmış olan bir genel fiziksel egzersiz programı sonrası ACE I alel polimorfizimli kişilerde tekrarlayan biceps fleksiyon sürelerinin diğer kişilere göre arttığı saptanmıştır (Nazarov IB, 2001). Avustralyalı milli kürekçilerde yapılan bir araştırmada, bu kişilerde I alelinin toplumun çok üstünde olduğu görülmüştür (Gayagay G, 1998). Ayrıca yapılan bir araştırmada D/D genotipli kişilerde, I/I (bu kişilerde plazma ACE seviyeleri daha düşük bulunmuştur) ve I/D genotipli kişilere göre kronik fiziksel egzersiz sonrası sol ventrikül kütle artışının anlamlı olarak daha fazla olduğu bildirilmiştir (Montgomery HE, 1997). ACE D alelli kişilerde plazma ACE aktivitesinin, ACE I alelli kişilere göre daha yüksek olduğu da yapılan araştırmalarla bildirilmiştir (Foy CA, 1997). Bisiklet, uzun mesafe koşucusu ve hentbolculardan oluşan 60 kişilik İspanyol bir grupta yapılan araştırmada, kontrol grubuna göre ACE I alelinin sporcu grubunda yüksek olduğu bulunmuştur (Alvarez R, 2000).

Diğer taraftan Taylor et al. (Taylor RR, 1999) ve Rankinen et al. (Rankinen T, 2000) gibi araştırmacılar ACE genotipi ile egzersiz arasında bir ilişki olmadığını ileri sürmüşlerdir. Nazarov et al. (Nazarov IB, 2001) da Rus sporcularda yaptığı araştırmada böyle bir ilişki saptamadığını bildirmiştir. Bu farklı görüşler nedeniyle birçok araştırmacı farklı ırk ve etnik gruplara mensup sporcular üzerinde değişik egzersiz tiplerinde bu tür çalışmaların yapılması gerektiğini vurgulamışlardır (Rankinen T, 2000; Taylor RR, 1999).

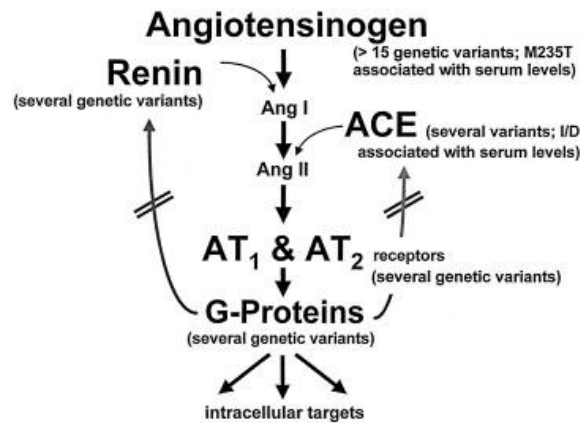
#### 2.11.1.4. Anjiotensinler

Anjiotensinlerin AII'ye benzer şekilde renal kortikal kan akımını (Britton SL, 1981) ve medüller katekolamin salınımını (Peach MJ, 1971) artırdığı ve bilinen belirgin bir etkisi tanımlanmayan AI'in, yaklaşık bir dakikada AII'ye dönüştüğü bildirilmiştir. Kan dolaşımında 30-120 saniye kalarak etkisini reseptörler düzeyinde gösteren AII, biyoaktif olan anjiotensin III (AIII), anjiotensin IV (AIV) ve inaktif metabolitlerine dönüşür. Birçok organdaki anjiotensinlerin sentez ve etkileri tam olarak bilinmemektedir. RAS'ın fizyolojik etkileri en iyi bilinen ve KB artışında etkili olan üyesi AII'dir. Klinik açıdan yaşamsal olan sınırlı sayıdaki fizyolojik etkilerinin yanında fizyolojik olmayan önemli etkileri vardır (Unger T, 2002). Uzun süreden beri fizyolojik koşullardaki bilinen en önemli etkisi KB regülasyonundaki görevidir. Bu işlevi, damar duvarı ve kalp kasında konstriksiyon, merkezi ve periferik sempatik sistemde uyarıyı hızlandırma, beyinde susama merkezini ve vazopressin salınımını uyarma, adrenal medulladan adrenalın salınımı ile vasküler tonusu ve adrenal korteksten aldosteron salınımı ile böbreklerden Na<sup>+</sup> ve su tutulumunu hızlandırarak kan volümünü düzenlemesiyle gerçekleştirmektedir (Fyhrquist F, 1995). Aynı zamanda NO ve PGI<sub>2</sub> yapımını uyararak KB'nin fazla yükselmesini önler. Güçlü bir vazokonstriktör olmasına karşın, selektif damarlarda kan akımını sağlar. KB'yi düşüren hemoraji, dehidratasyon ve postural hipotansiyon gibi olaylarda devreye girerek saniyeler ve dakikalar içimle vazokonstriksiyon ve aldosteron salınımını gerçekleştirir. Böbreklerde AII ve aldosteronun etkisi ile proksimal ve distal tübüllerden Na<sup>+</sup>-su emilimi artar. Eferent arteriyol konstriksiyonu ile glomerül basıncının devamlılığı ve prostaglandin sentezi ile de aferent arteriyol dilatasyonu ve renal kanlanma sağlanır (Tablo 2.6). Bu etkilerinden ötürü çok küçük düzeylerdeki AII artışının devam etmesi, HT gelişmesine yol açmaktadır. AII, HT'ye yol açan etkilerini efektör organlardaki reseptörler aracılığıyla gerçekleştirir (Navar LG, 1997).

**Tablo 2.7** Renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin fonksiyonları

<b>KV Sistem</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Direnç damarları ve venlerde konstriksiyon</li><li>• Sistemik arteriyel basınç yükselmesi</li><li>• Lokal selektif arteriyol kan akımı düzenlenmesi</li><li>• Kalp ve damar kas hücre hipertrofisi</li><li>• Damar düz kas hücrelerinin migrasyonu</li><li>• Hiperplazi-hipertrofi<ul style="list-style-type: none"><li>- Doğrudan AngII aktivasyonu,</li><li>- Büyüme faktörleri (FGF, PDGF)</li><li>- Protoonkogenlerin uyarımı</li></ul></li><li>• Endotelden NO, pGI2 uyarımı,</li><li>• Pozitif kalp inotrop/kronotrop</li><li>• İnflamasyon medyatörleri</li></ul>	<b>Üreme Organları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Gonadotropin-östrojen yapımı</li><li>• Sperm yapımı-olgunlaşması</li><li>• Ovülasyon regülasyonu</li></ul>
<b>Endokrin Sistem</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Aldosteron sentez-salınımı</li><li>• Katekolamin salınımı</li><li>• ADH salınımı</li></ul>	<b>Hücre Doku</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Miyozid ve fibroblastlarda protein sentezi</li><li>• Kollajen ve matriks protein sentezi</li><li>• Mitoz ve hiperplazi</li><li>• Epitel hücresinde iyon taşıma</li><li>• Peptid metabolizma bozukluğu</li><li>• İnflamasyon kontrolü-doku onarımı</li></ul>
<b>Sinir Sistemi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Merkezi ve periferik sempatik uyarı</li><li>• Susama, su içme</li></ul>	<b>Böbrek</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Su-Na emilimi, K-Mg atılımı</li><li>• Eferent a. basınç ve GFR artışı</li><li>• Renin salınım kontrolü</li><li>• Renal kan akım dağılımı düzenlenmesi</li></ul>
Öğrenme ve hafıza düzenlenmesi	<b>Diğerleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Süperoksit artışıyla NO fonksiyon bozulması</li><li>• İnsülin direnci</li><li>• Glukoz intoleransı</li><li>• Lipid oksidasyonu</li><li>• Koagülasyon bozukluğu</li></ul>

Anjiotensin I, yapımından birkaç saniye ile birkaç dakika sonra iki aminoasidini kaybederek 8 aminoasitli bir peptid olan anjiotensin II'ye dönüşür. Bu değişim, kanın küçük akciğer damarlarından geçtiği sırada çok kısa bir süre içinde bu damarların endotelinde bulunan ACE tarafından gerçekleştirilir (Guyton AC, 2007),(Şekil 2.6).



**Şekil 2.6.** ACE ve Renin anjiotensin sistemi

Anjiotensin II, çok güçlü bir vazokonstriktör olmakla birlikte dolaşım fonksiyonlarını farklı yollarla da etkileyebilmektedir. Ancak, dolaşımında sadece bir ile iki dakika kaldıktan sonra anjiotensinazlar olarak adlandırılan, dokularda ve kanda bulunan enzimlerce inaktive edilir.

Anjiotensin II dolaşımında kaldığı süre içinde kan basıncını iki ayrı etki ile artırır. Bunlardan birincisi, vücudun birçok bölgesinde hızla oluşan vazokonstriksiyondur. Vazokonstriksiyon arteriyollerde oldukça güçlü iken venlerde daha az güçlüdür. Arteriyollerin kasılması, toplam perifer direncini artırarak arter basıncını yükseltir. Venlerde meydana gelen orta dereceli kasılma ise kalbe venöz dönüşü artırarak, kalbin yükselen basınca karşı pompalama gücünü artırır.

Anjiotensinin arter basıncını artırıcı ikinci etkisi, böbreklerde su ve tuz atımını azaltmasıyla gerçekleştirir. Bunun sonucunda ekstraselüler sıvı hacmi yavaş yavaş artmakta, bu da saatler ve günler içinde arter basıncını yükselmesine neden olmaktadır. Ekstraselüler sıvı hacmi mekanizmalarına bağlı olarak gelişen bu uzun süreli etki, arter basıncının normal seviyesine döndürülmesinde akut vazokonstriktör etkiden daha güçlüdür (Guyton AC, 2007).

**Anjiotensinin Böbreklerde Su Ve Tuz Tutulmasına Etkisi-Özellikle Arter Basıncının Uzun Süreli Kontrolündeki Önemi:** Anjiotensin böbreklerde su ve tuz tutulmasına iki yolla neden olmaktadır.

1. Doğrudan böbrekler üstünde etki göstererek su ve tuz tutulmasına yol açar.
2. Böbrek üstü bezlerinden aldosteron salgılanmasına neden olarak böbrek tübüllerinden su ve tuz geri emilimini artırır.

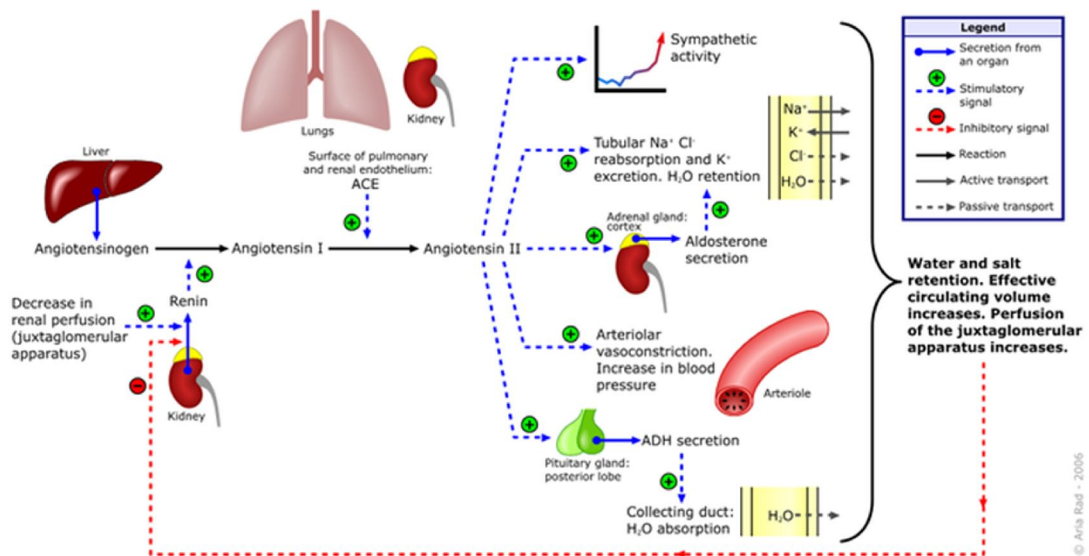
Bu nedenle kanda ne zaman artmış miktarlarda anjiotensin bulursa arter basıncı kontrolünde rolü bulunan tüm uzun süreli böbrek-vücut sıvısı mekanizmaları otomatik olarak kendilerini normal arter basıncı seviyesinden daha yüksek bir değere ayarlarlar (Guyton AC, 2007).

**Anjiotensinin Doğrudan Etki İle Böbreklerden Su Ve Tuz Tutulmasına Yol Açması:** Anjiotensin böbreklerden su ve tuz tutulmasına yol açacak birkaç böbrek içi etkiye sahiptir. Böbrek damarlarını kasarak böbrek kan akımını azaltması önemli bir etkisidir. Sonuçta glomerüllerden tübüllere daha az miktarda sıvı filtre edilir. Ayrıca peritübüler kapillerlerde kan akımının yavaşlaması basıncı düşürecek ve bu da tübüllerden hızlı sıvı geri emilimine neden olacaktır. Üçüncü etki olarak anjiotensin

tübüler hücrelerin kendisine de etki ederek su ve tuzun tübüler geri emilimini artırır. Bütün bu etkilerin net sonucu oldukça belirgin olup bazen idrar atımı normalin beşte birinden daha azına düşer (Guyton AC, 2007).

**Anjiotensin İle Aldostreon Salgısının Uyarılması ve Aldosteronun Böbreklerden Su Ve Tuz Tutulmasını Arttıran Etkisi:** Anjiotensin, böbrek üstü bezlerinden aldosteron sekresyonunun en güçlü düzenleyicilerinden biridir. Bu nedenle renin anjiotensin sistemi aktive olduğunda beraberinde aldosteron salgı hızı da genellikle artar. Aldosteronun en önemli fonksiyonlarından biri böbrek tübüllerinde sodyum geri emilimini önemli oranda arttırarak ekstraselüler sodyum miktarını yükseltmesidir. Bu sodyum artışı daha önce anlatıldığı gibi su tutulmasına neden olarak ekstraselüler sıvı hacmini arttırmakta ve dolaylı olarak arter basıncının uzun dönemde daha da fazla artmasına yol açmaktadır. Anjiotensinin böbrekler üzerindeki hem doğrudan hemde aldosteron aracılığıyla ortaya çıkan dolaylı etkileri uzun süreli arter basıncını kontrolünde önemlidir. Ancak yapılan çalışmalar anjiotensinin böbrekler üzerindeki doğrudan etkisinin, aldosteron aracılığıyla ortaya çıkan dolaylı etkisine oranla 3-4 kat daha güçlü olduğunu düşündürmektedir. Oysa dolaylı etkisi çok daha geniş ölçüde bilinmektedir (Guyton AC, 2007), (Şekil 2.7).

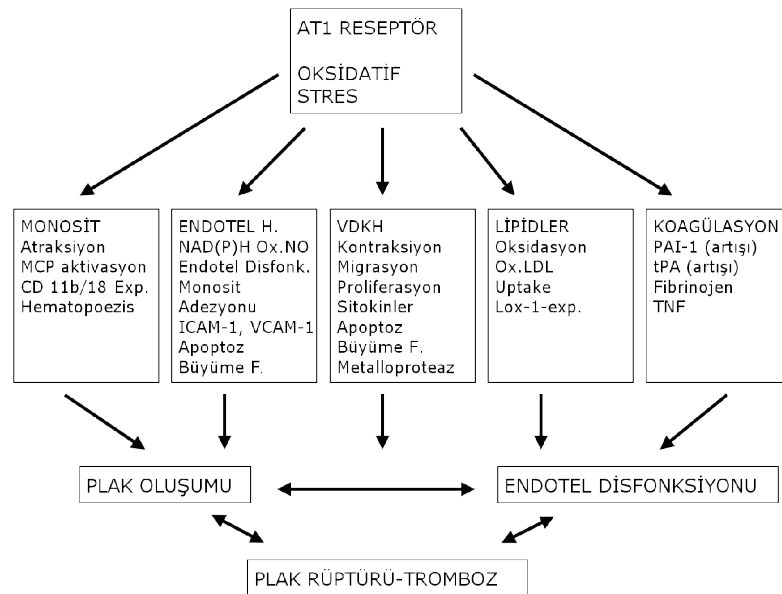
## Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi



Şekil 2.7 Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi

### 2.11.1.5. Anjiotensin reseptörleri

AII reseptörleri, değişik dokulardaki hücrelerin plazma membranlarına yerleşmiş özgün reseptörlerdir. AII'nin bugün için klonlanmış reseptörleri AT1 ve AT2 reseptörleridir. AII peptidinin a.a. diziliminin bu reseptörlerce tanınması, bağlanarak etki yapmasında önemlidir. AII'nin, AT1 reseptör etkisi AT2'ninkinden daha güçlüdür. Yaklaşık 350 a.a.'dan oluşan AT1 40.9 kD molekül ağırlığında, transmembran grup reseptörlerindedir. Hücre dışındaki N-terminali ve transmembran helezon, AII'nin bağlanmasında majör rol oynar (Hunyady L, 1996). Kromozom 3'te lokalize olan AT1(Guo DF, 1994), G proteinine bağlanarak etki gösterir. AII'nin her iki reseptöre etkisi eşit, AT1'e etkisi AIII 'ünkinden daha güçlü, AT2'ye etkileri ise benzer bulunmuştur (Chiu AT, 1989). Radyonükleidle işaretlenmiş AII ile yapılan otoradyografi veya *in-situ* hibridizasyon incelemelerde, AII'nin fizyolojik etkilerinin görüldüğü tüm organlarda AT1 reseptörlerinin bulunduğu gözlenmiştir. Böbrekler, adrenal bezler, kalp ve aortada AT1 ve AT2 eşit düzeyde bulunurken akciğer, karaciğer ve plasentada yalnızca AT1 reseptörleri bulunmaktadır. AT2 ise overler, adrenal medulla ve pankreasta ağırlıklı olarak bulunmaktadır (Chiu AT, 1989; De Gasparo M, 1990; Chang RS, 1991; Allen AM, 1999). Değişik faktörlerle etkilenen reseptör ekspresyonu, mRNA ile oluşmaktadır (Iwai N, 1992). AII hücrelerdeki hipertrofi ve hiperplazi. ekstraselüler matriks protein yapımı ve yıkımına yol açan etkileri AT1 reseptörleri ile oluşur (Kainulainen K, 1996). AT1 reseptörünün fizyolojik olmayan etkileri Şekil 2.8'de gösterilmiştir.



Şekil 2.8 AT1 reseptörünün oksidatif aktivasyonu

AII 'nin, AT2 blokerleriyle önlenemeyen proliferatif ve dejeneratif etkilerinin, AT1 blokerleriyle azalması bu görüşü desteklemektedir (Franco M, 1998). AII 'nin AT1'e bağlanması ile hücrel  $Ca^{++}$  ile ilişkili mekanizma harekete geçer. AT1 'in uyarılması, G protein ve fosfolipaz C'yi aktive eder. Hücre içi diaçil gliserol (DAG) ve trifosfat (İP3) artar. İP3'ün etkisiyle hücre içindeki  $Ca^{++}$  sitozole taşınır, yavaş çalışan  $Ca^{++}$  kanallarının açılmasıyla hücre içi  $Ca^{++}$  konsantrasyonu atar. Hücre içi  $Ca^{++}$  artışıyla kontraktıl elementlerin kasılmasına bağlı olarak hücrelerde proliferasyon ve hiperplazi gelişir (Gasparo M, 2000). Kan damarlarında, AII'nin T1 reseptörüne bağlanmasıyla resistans arteriyollerinde ve vasküler düz kas hücrelerinde kasılma oluşur. AII, protoonkogenik uyarıyla kemotaksis ve migrasyonu hızlandırır, damar hücrelerinde proliferasyon ve hipertrofi ile intimal hiperplazi ve anjiogenezise yol açar. Miyo-kardda, kontraktilite, hipertrofi, kollajen sentezi ve fibrozisi artırıcı etki yapar. Özetle AII, hem kalp debisi, hem de periferik direnç üzerindeki dört birincil uyarı türünde rol almaktadır (Ortiz MC, 2001). Böbrekte, renal dokuda yüksek konsantrasyonda olan anjiotensin I ve özellikle II eferent arteriyoler rezistansla intraglomerüler basınç ve filtrasyonu, sempatik aktivasyonla tuz emilimini artırır (Navar LG, 2002; Hall JE, 1999). Adrenal glandda, aldosteron ve katekolamin salınımını uyarır. Beyin ve pitiüter glandda ADH salınımı ve su içmeyi uyarıcı etki yapar (Gasparo M, 2000; Ardaillou R, 1999). AT2 reseptör etkileri genellikle AT1'e karşı koyucu özelliktedir (Gasparo M, 2000; Navar LG, 2002; Hall JE, 1999; Ardaillou R, 1999). AT1 ve AT2 reseptörünün etkileri Tablo 2.8'de görülmektedir.

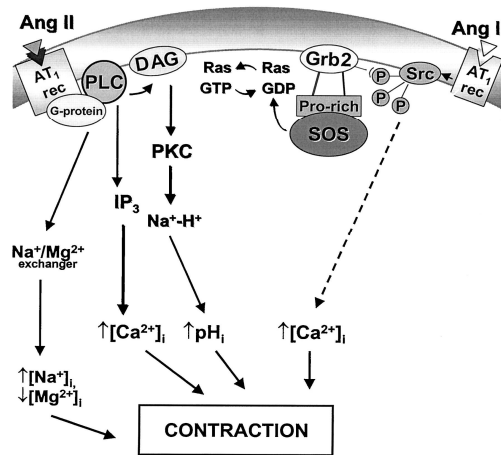
**Tablo 2.8** AT1 ve AT2 reseptörlerinin etkileri

AT1 Reseptör	AT2 Reseptör
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vazokonstriksiyon</li> <li>• Kardiyak kontraktilite</li> <li>• Kardiyak hipertrofi</li> <li>• Sempatik aktivasyon</li> <li>• Aldosteron salınımı</li> <li>• Vazopresin salınımı</li> <li>• Santral osmo kontrol</li> <li>• Renin baskılanması</li> <li>• Ox. LDL reseptör artışı</li> <li>• Metaloproteinaz yapımı</li> <li>• Endotel, NO disfonksiyonu</li> <li>• Endotelin PAI-1, fibrinojen artışı</li> <li>• İntraselüler asidoz</li> <li>• Hücre büyüme ve proliferasyonu</li> <li>• Büyüme faktörleri, matriks artışı</li> <li>• Oksidatif stres (<math>O^2</math>) artışı</li> <li>• Renal tuz tutulumu, tuza iştah artışı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vazodilatasyon</li> <li>• Bradikinin yapımı</li> <li>• eNOS, NO yapımı</li> <li>• Prostaglandin yapım artışı</li> <li>• cGMP, tPA yapımı</li> <li>• Fetal doku gelişi</li> <li>• Hücre diferensiyasyonu</li> <li>• Hücre büyüme/artış baskılanması</li> <li>• Apoptozis</li> <li>• Doku rejenerasyonu</li> <li>• Kollajen doku baskılanması</li> <li>• Anjiogenezis baskılanması</li> </ul>



### 2.11.1.6. Anjiotensin II Tip 1 Reseptörü (AT1R)

Anjiotensin I'yi anjiotensin II'ye dönüştüren ACE, vazokonstriksiyon mekanizmasının ilk adımı olarak AT1R'e bağlanır. AII kardiyovasküler, nöronal, renal, endokrin ve hepatik sistem üzerindeki fizyolojik etkilerinin hemen hemen tamamını AT1 reseptörünün stimülasyonu ile gerçekleştirir (Jorma O, 2000). AT1 reseptörü; kalp, böbrek, vasküler düz kas hücreleri, beyin, adrenal bez, plateletler, yağ dokusu ve plasentada yerleşmiştir (Brunner HR, 1971; Brunner HR, 1973). Rat, mice ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda AT1 reseptörünün AT1A ve AT1B olmak üzere alt tipleri tanımlanmıştır (Wit AL, 1975; Ambrosio G, 1989; Katz AM, 1977). AT1R de işlevini fosfatidilinositol-kalsiyum ikincil ulak sistemini etkileyen G proteini üzerinden gerçekleştirir ve vazokonstriksiyona neden olur (Sipahi T, 2009), (Şekil 2.9). G protein ailesinin bir üyesi olan AT1, AII ile uyarıldığında bazı yapısal değişikliklere uğrar ve fosfolipaz C, fosfolipaz D, fosfolipaz A2 gibi enzimler, adenil siklaz, L-tip, T-tip voltaj duyarlı Ca<sup>2+</sup> iyon kanalları gibi çeşitli membran efektör sistemlerini etkiler. AT1 reseptörlerinin aktivasyonu hücrenin kasılması için gerekli olan fosfolipaz C yi uyararak, inositoltrifosfat (IP<sub>3</sub>) oluşumuna ve yavaş Ca<sup>2+</sup> kanallarının açılarak endoplazmik retikulumde Ca<sup>2+</sup> salıverilmesine neden olur. Ayrıca fosfolipaz A2 aktivasyonu ve adenilat siklaz inhibisyonu yaptığı da belirtilmiştir (Dökmeci L, 2000).



**Şekil 2.9** AT1 reseptörünün vazokonstriksiyona neden olan işlev mekanizması:

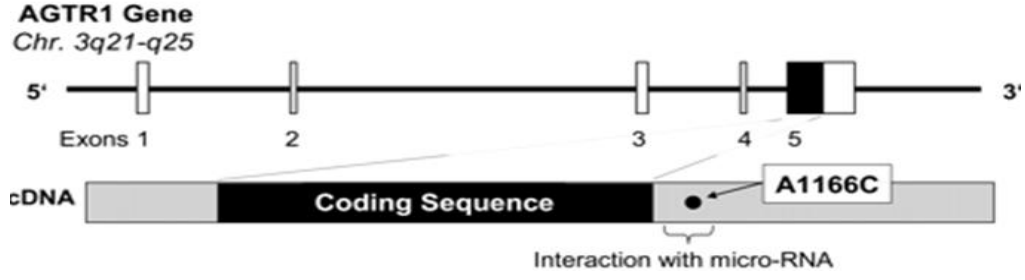
AT1 reseptörlerinde uyarı fosfoinositol/kalsiyum yolunun uyarılması ya da adenilat siklaz yolunun inhibisyonu ile gerçekleşir. AII, reseptörün hücre dışındaki özel bir bölgesine bağlanır. Hücre membranının dış yüzünden iç yüzüne doğru yerleşmiş reseptörün hücre içi uzantısına ise spesifik bir G-proteini birleştirir. A II'nin AT<sub>1</sub> reseptörüne bağlanması, G-proteinin uyarılarak fosfolipaz C'nin aktive olmasını ve fosfatidil inositol bifosfat (PIP)<sub>2</sub>tan inositol trifosfat (IP<sub>3</sub>) ve diasilgliserol (DAG) üretimini sağlar. IP<sub>3</sub>, kalsiyumun endoplazmik retikulumdan açığa çıkmasını sağlar. A II ayrıca hücre membranındaki kanallardan hücreye kalsiyum girişini uyarır. Hücre içinde düzeyi artan kalsiyum ve DAG, protein kinaz C'yi aktive eder. Aktive protein kinaz da proteinlerin fosforilasyonuna

yol açarak hücredeki etkilerin ortaya çıkmasını sağlar. Reseptör G<sub>i</sub>-proteini ile birleştiğinde ise bunu adenilat siklazın inhibisyonu izler ve siklik adenozin monofosfat üretimi azalır .

Ang II bir sıçana uygulandığında embriyo kültüründe ventriküler büyümede artış ve miyositlerde hipertrofi gözlenirken (Ijima K, 1998), spontan hipertansif olan sıçanlarda da sol ventrikül hipertrofisinin oluşumu AT1A ve AT1B reseptörlerinin artışı ile ilişkili bulunmuştur (Matsubara H, 1998). AT1 reseptörlerinin kalpte ekstrasellüler matriks birikimi yaparak kardiyak hipertrofi geliştirdiği pek çok çalışmada ortaya konulmuştur. Spesifik olarak kardiyak fibroblast uyarımları, kalbin ekstrasellüler matriks kollajenlerinde artışla sonuçlanmaktadır. Ayrıca AII, matriks metalloproteinaz-1 (MMP-1) aktivitesini bloke eder ki, bu enzim direkt olarak fibriler kollajenin yıkımından sorumludur. Sonuçta, ekstrasellüler matrikste proliferasyon olur ve kollajen birikir. AII kardiyak miyositlerde ve vasküler düz kas hücrelerinde, hücre sayısını artırmadan protein sentezi ve hücre çapında artış yapmak suretiyle hipertrofi yapar. Uzamış AII etkisine maruz kalıncada mitojenik aktivitenin arttığı görülmüştür (Turini GA, 1978). AII'nin pozitif ve negatif inotropik etkileri direkt veya indirekt olarak AT1 reseptörleri ve nöadrenerjik sinir uçlarından salınan NE salınımı ile olmaktadır (Lenz O, 1995; Li Q, 1996). Genel olarak AT1 reseptörleri pozitif kronotrop etkiden sorumludur. Yine AII, koroner arterleri AT1 reseptörleri aracılığıyla büzer (Muller DN, 1998; Kajstura J, 1997).

AT1 reseptörlerinin etkilerini; vazokonstriksiyon, renin sekresyonunun baskılanması, Na<sup>+</sup> alımının artışı, vazopressin salınımının artırılması, endotelin seviyesinin artırılması, sempatik aktivasyon, miyositlerde hipertrofi, miyokardiyal kasılmanın artırılması, vasküler ve kardiyak fibrozis, aritmiler, plazminojen aktivatör inhibitör l'in uyarılması ve süperoksit oluşumu ve apoptozisin tetiklenmesi olarak özetleyebiliriz (Kajstura J, 1997).

AT<sub>1</sub> reseptörleri, 7 transmembran bölümden oluşan, G-proteini ile eşleşmiş reseptör ailesinin bir üyesidir. 360 aminoasit içeren polipeptid yapısındadır. AT1R geni 3.kromozomda (3q21-q25), 45.123 kb uzunluğunda, 5 ekson ve 4 introndan oluşan bir gendir. AT1R gen polimorfizmi ekson 5'in 3' UTR'de 1166. pozisyonunda adenin/sitozin (A/C) yer değiştirmesiyle karakterizedir (Sipahi T, 2009), (Şekil 2.10).



**Şekil 2.10** AT1R geni

AT1A ve AT1B reseptörleri, böbrek, karaciğer ve dalakta yaklaşık olarak eşit miktarlarda bulunurken, AT1A alt tip reseptörü damar düz kas hücreleri, kalp, akciğer, ovaryum ve hipotalamusta daha fazla, AT1B alt tip reseptörü ise adrenal bez, ön hipofiz, uterus ve periventriküler beyin bölgelerinde daha çok bulunur. Bu yüzden, özellikle damar düz kas hücrelerinde AT1A reseptörünün yaygın bulunması nedeniyle vazokonstriksiyonda bu alt tipin rol oynadığı, buna karşın AT1B reseptörlerinin ise hormon salgılanmaları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Morgan L, 1999; Van Ittersum, 2000).

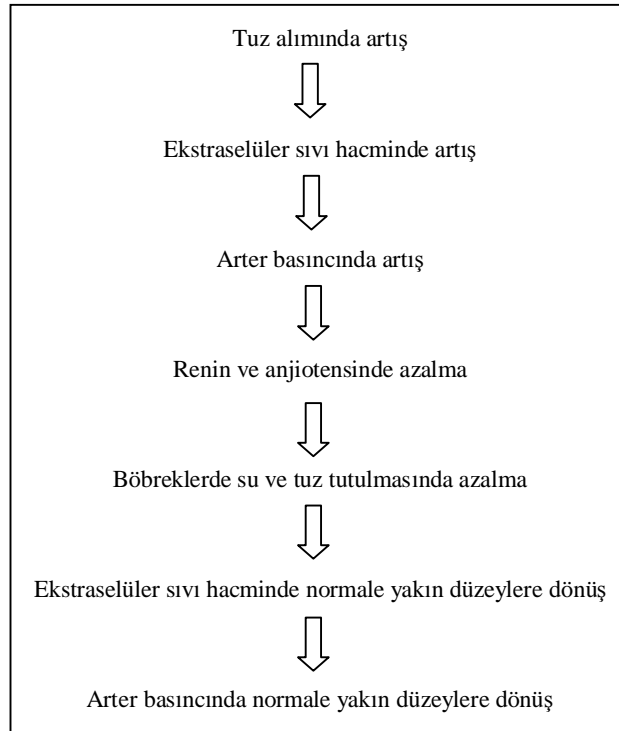
### 2.11.1.7. Aldosteron

Başlıca AII ve  $K^+$  etkisiyle adrenal korteks zona glomerulozada sentezlenen steroid hormondur. Doku ACE aktivitesi ile oluşan AII de damar endoteli ve düz kas hücrelerinde lokal aldosteron sentezine yol açar. Aldosteron, renal tübüler epitel ve distal kolondan  $Na^+$  Emilimi ve  $K^+$  salınımını uyarır. Distal ve kolektör tübüllerin epitel hücrelerinin apikal membranlarında  $Na^+$  geçiren kanalların sayısını artırarak ve olası metilasyonuyla kanalın açık kalmasını sağlayarak  $Na^+$ 'un pasif difüzyonunu sağlar. Ayrıca, epitel hücrelerinin bazolateral membranında  $Na^+/K^+-ATPase$  sentezini uyararak  $Na^+$ 'un aktif Emilimini sağlar.  $K^+$  ve  $Mg^{++}$  'un atılımını artırıcı etkileri de KB artışını kolaylaştırır. Keza, AII 'ye benzer şekilde, dokuda kollajen birikimini artırarak miyokarda fibrozis oluşmasını tetikler. Aldosteronun KB'yi kontrol edici etkilerinde uzun sürede etkili olan genomik ve kısa sürede etkili olan nongenomik aksiyonları rol almaktadır. Kolon ve tübüler hücrelerdeki  $Na^+$  Emilimi ve  $K^+$  atılımını uyarıcı etkisi, genomik aksiyonlarla oluşur. Etkisini bu hücrelerdeki özgün nükleer reseptör (Tip 1 steroid) aracılığıyla gösterir, bu etki 0,5-1 saatte gerçekleşir. Yakın zamandaki çalışmalarda, transkripsiyon dışı hızlı etkileri de gösterilmiştir, bu nongenomik etkilerini, klasik mineralokortikoid inhibitörlere duyarsız olan reseptörler aracılığıyla

doğrudan gerçekleştirmektedir. İnsanlarda, aldosteron verilmesinden sonraki üç dakika içinde sistemik vasküler direncin arttığı, ilacın kesilmesinden on dakika sonra kardiyovasküler yanıtın kaybolduğu gösterilmiştir (Taddei S, 1995). Bu süre genomik aksiyon için oldukça kısa olup, bu etki lokal aldosteron artışına yanıtla oluşmaktadır. Aldosteronun nongenomik aksiyonunun, steroid reseptöründen farklı şekilde, sitozolik ve veya plazma membran reseptörlerinin etkileşimi sonucu olduğu düşünülmektedir (Booth RE, 2002). Aldosteronun nongenomik aksiyonu, AII 'nin dokudaki etki mekanizmasına benzer şekilde DAG ve İP3, artışı, PKC aktivasyonu ile oluşmaktadır (Wehling M, 1998; Sato A, 1997). Doolan ve arkadaşlarının (Doolan CM, 1998) aldosteronun kolon hücrelerinde doğrudan PKC aktivasyonunu artırdığını gözlemlemeleri, PKC'nin nongenomik aktivasyonun temelini oluşturduğunu düşündürmektedir. Ancak, Ca<sup>++</sup> ve PKC'ye ek olarak, aldosteron vasküler düz kas hücrelerindeki cAMP'yi artırmaktadır. Normalde Ca<sup>++</sup> ve PKC artışı vasküler düz kas hücrelerinde konstriksiyona, cAMP artışı ise relaksasyona neden olur. Aldosteron, paradoksal olarak kolonik epitel hücrelerinde ATP'ye duyarlı K<sup>+</sup> (K-ATP) kanallarını hızla aktive ederken, Ca<sup>++</sup>'la aktive edilen K<sup>+</sup> kanallarını inhibe eder. Araştırmaların sürmesine karşın aldosteronun sıvı, Na<sup>+</sup> retansiyonu, K<sup>+</sup>, Mg<sup>++</sup> atılımını artırıcı ve KB'yi yükseltici ve vasküler duvar, kardiyak fibrozis yapıcı etkisinin dışındaki etkileri ve mekanizmaları tam aydınlatılmamıştır (Booth RE, 2002). Ancak, uzun süredir mineralokortikoid artışıyla seyreden genetik hastalıklara HT'nin eşlik ettiği bilinmektedir (White PC, 1997). Bu sendromlarda, 11-b-hidroksisteroid dehidrojenaz (11-b-HD) enzim eksikliği nedeniyle kortizona dönüşü bozulan kortizol, mineralokortikoid reseptörlere bağlanarak gen transkripsiyonunu Na<sup>+</sup> kanallarını ve Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase aktivasyonunu artırarak Na<sup>+</sup> emilim, K<sup>+</sup> atılımını uyararak HT gelişimine yol açmaktadır. Bu nedenle RAS aktivasyonu ile kullanımı artan 11-b-HD eksikliğinin de HT gelişiminde rol almış olabileceği düşünülebilir.

Özetle, RAS aktivasyonundaki artış, hemodinamik, hormonal ve dokusal etkilerle hipertansiyon gelişimi, devamlılığı ve komplikasyonlarının artışında önemli rol oynamaktadır. RAS'ın dolaylı ve dolaysız olarak Na<sup>+</sup> ve su tutulumuyla kan volümünü artırması ve rezistans arteriyollerinde direnç oluşturması sistemik kan basıncını yükseltmektedir. Metabolik, immünolojik ve oksidatif etkileriyle de hipertansiyonun devamlılığına ve komplikasyonların artışına yol açmaktadır.

**Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sisteminin Tuz Alımında Büyük Değişiklikler Olmasına Rağmen Normal Arter Basıncının Sabit Kalmasında Rolü:** Renin anjiotensin sisteminin önemli fonksiyonlarından biri de çok fazla ya da çok az miktarda tuz alınması durumunda da gerek ekstraselüler sıvı hacminin gerekse de arter basıncının büyük değişiklikler olmaksızın sabit değerlerde tutulmasını sağlamasıdır. Bu fonksiyon Şekil 2.11'deki şemada açıklanmaktadır. Tuz alımının artması ekstraselüler sıvı hacmini, bu da arter basıncını artırır. Arter basıncındaki artış böbrek kan akımının artmasına neden olarak renin salgılanma hızını oldukça alt seviyelere düşürür ve bu da su ve tuzun böbreklerde tutulmasını azaltarak ekstraselüler sıvı hacminin ve sonuç olarak arter basıncının hemen tümüyle normale dönmesini sağlar. Bu şekli ile renin anjiotensin sistemi, tuz alımı fazla olsa bile arter basıncını normal ya da normale yakın tutmaya yardım eden bir otomatik geri bildirim mekanizması oluşturur. Tuz alımı normalden daha az olduğunda ise, tam tersi etkiler ortaya çıkar (Guyton AC, 2007).



**Şekil 2.11.** Artan tuz alımında renin-anjiotensin sistemi: Artan tuz alımının arter basıncını arttırması, fakat renin-anjiotensin sistemi aktivitesinin geribildirim sonucunda azalmasının arter basıncını normale döndürmesi ile gelişen olaylar dizisi.

Renin anjiotensin sisteminin bu etkisinin önemini vurgulamak için, sistem normal fonksiyon gördüğünde tuz alımı 50 kat artsa bile arter basıncının 4 ile 6 mmHg'dan daha fazla artmayacağı belirtilebilir. Öte yandan renin anjiotensin sistemi bloke olduğu zaman tuz alımındaki aynı seviyede bir artış arter basıncının bazen normaldekenden 10 kez daha fazla arttırarak 50 ile 60 mmHg artışa yol açabilecektir.

Bazı hallerde renin salgılayan jukstaglomerüler hücrelerde oluşabilecek bir tümör çok miktarlarda renin salgılayarak fazla miktarda anjiotensin II yapımına neden olmaktadır. Bu hastaların tümünde ciddi hipertansiyon gelişmektedir. Ayrıca, hayvanlara günler ve haftalar boyunca sürekli olarak büyük miktarlarda anjiotensin infüzyonu da ciddi hipertansiyon gelişimine neden olmaktadır. Sonuç olarak, anjiotensin arter basıncını iki yoldan arttırmaktadır.

1. Vücuttaki tüm arteriyollerin kasılmasına neden olup toplam perifer direncini ve arter basıncını arttırmaktadır. Bu etki anjiotensin infüzyonu başladıktan hemen sonraki birkaç saniye içinde ortaya çıkmaktadır.
2. Böbreklerden su ve tuz tutulmasına neden olup birkaç gün içinde bu yolla da hipertansiyona neden olmaktadır. Bu etki kan basıncının yüksek kalmasının temel nedenidir (Guyton AC, 2007).

### **3. GEREÇLER**

#### **3.1.Kullanılan Cihazlar**

- Masaüstü Makro Santrifüj (Mistral 1000 MSE)
- Hassas Tartı (Denver Instrumen Company)
- Manyetik Karıştırıcı (BIBBY Stuart)
- Vorteks (Clifton Cyclone)
- PH Meter (Metle Toledo MP 2200)
- Mikrodalga fırını (BEKO MD 1500)
- Mikropipetler -10µl, 20µl, 200µl ve 1000µl- (Gilson)
- Fanlı Ekonomik İnkübatör (Gallenkamp)
- Thermal Cycler (Gen Amplifikasyon PCR sistem 9700 Applied Biosystems)
- Elektroforez Güç Kaynağı (EC 1000-90)
- Elektroforez Tankı (Whatman Biometra)
- Jel Görüntüleme (Vilber Lourmat Photodocumentation and Video Graphic Printer UP-895CE)
- UV Translimunator (UVP)

#### **3.2.Kullanılan Kimyasal Maddeler**

- Tris base (Sigma)
- Asetik asit (E-Merck)
- EDTA (Sigma)
- Sodyum Dodesil Sülfat (SDS)
- Proteinase-K (Fermentas)
- Amonyum Asetat (E-Merck)
- %96'lık Absolü Alkol (Riedel- de Haen)
- Primerler (Iontek)
- dNTP miks (Fermentas)
- MgCl<sub>2</sub> (Fermentas)
- PCR tamponu (Fermentas)
- *Taq* DNA Polimeraz (Fermentas)
- DdeI (HpyF3I) Restriksiyon Endonükleaz (Fermentas)

- Agaroz (Sigma)
- Formamid (Sigma)
- Xylene Cyanol (Sigma)
- Bromfenol Blue (Bio Basic İnc.)
- Gene Ruler™ 100 bp DNA Ladder (Fermentas)

### 3.3.Kullanılan Plastik Malzemeler

Tüm deneyler, sterilize edilmiş kilitlenebilir polipropilen test tüplerinde gerçekleştirildi. Sıvılar, sterilize edilmiş pipet uçları kullanılan otomatik pipetlerle transfer edildi. 1 ml'den daha büyük hacimdeki sıvılar için tek kullanımlık plastik pipetler kullanıldı. Çalışmada kullanılan tüm tüpler ve pipet uçları, buhar otoklavlanmasıyla (121°C'de 30 dakika) sterilize edildi.

#### Mikro santrifüj Tüpleri

#### Pipet Uçları

0,2 ml	0,5–10µl Beyaz uç
1,5 ml	1–200µl Sarı uç
2,0 ml	100–1000 µl Mavi uç

#### Test Tüpleri

#### Otomatik Pipetler

15 ml	2 µl, 10 µl, 20 µl, 100 µl, 200 µl, 1000 µl
50 ml	

### 3.4. Kullanılan Çözelti Ve Tamponlar

#### 0.5 M EDTA (pH 8.0)

1. EDTA (Disodumethylendiaminetetraacetate.2H<sub>2</sub>O):186,1 g
2. Beher içine alınır ve ddH<sub>2</sub>O ile 800 ml'ye tamamlanır. Manyetik karıştırıcı yardımı ile çözündürülür.
3. pH' NaOH ile 8,0'e ayarlanır (-20 g NaOH)
4. 120 °C de, 15 dk otoklavlanarak sterilize edilir.



\*\*\* Disodium ethylendiaminetetraacetate.2H<sub>2</sub>O çözeltiye geçmesi için çözeltinin pH'ı yaklaşık 8,0 olmalıdır. Bu yüzden NaOH miktarının yarısı çözelti karıştırılırken ilave edilir.

**Lysis Tamponu:** 10mM Tris-HCl 1.576g, 400mM NaCl 23.4g ve 2mM Na<sub>2</sub>EDTA 0.7g 1000ml bidistile su içerisinde çözdürülerek pH: 8.2'ye ayarlanır ve otoklavda steril edilerek +4°C' de saklanır.

**Sodyum Dodesil Sülfat (SDS):** 10g SDS 100ml bidistile suda çözdürülerek %10'luk çözelti hazırlanır. Sterilizasyon işlemi filtreden geçirilerek yapılır.

\*\*\* SDS bir tür deterjandır. SDS tozu son derece tahriş edici bir ajandır. Toz formundaki SDS ile çalışırken mutlaka maske ve eldiven giyilmeli, toz asla solunmamalıdır.

**Proteinaz K Dilüsyon Tamponu:** Sıvı olarak 20mg/ml hazırlanmış çözeltisi kullanıldı.

**TE Tamponu (Tris-HCl, EDTA):** 10 mM Tris-HCl 0.394g, 1mM Na<sub>2</sub>EDTA 0.093g 250ml bidistile suda çözdürülerek otoklavda steril edilir.

**6 M NaCl:** 105,2g sodyum klorür 300ml bidistile su içinde çözdürülerek hazırlanır. Çözelti hazırlanırken doygun tuz çözeltisi olmasına dikkat edilir. Doygunluğa ulaşıldığı çözünmeyen NaCl partiküllerinin dibe çökmesinden anlaşılır. Ayrıca bu çözeltinin steril edilmesine gerek yoktur.

**TAE Tamponu:** 50X TAE için; Tris 242 gr, EDTA 37,2 gr, Glasial Asetik Asit 57,2 ml, 1000 ml bidistile su içerisinde çözümlenerek pH: 7,8'e ayarlanır.

#### **Yükleme Tamponu (Loading Dye)**

Formamid (%95) 9.5 ml

Xylen Cyanol (%0.5) 0.05 g

Bromfenol Blue (%0.5) 0.05 g

Bu üç kimyasal 15 ml'lik konik santrifüj tüpü içerisine konularak vortekste karıştırılır. Kullanılmak üzere +4 °C' de saklanır.

**dNTP solüsyonu:** 100 mM stok; dATP, dTTP, dGTP, dCTP trinükleotidlerinin her birinden 5 µl alınarak toplam hacim 200 µl' ye bidistile su ile tamamlanarak, 2.5 mM'lık 200 µl dNTP çalışma çözeltisi hazırlanır.

## 4. YÖNTEMLER

### 4.1.ÖRNEKLERİN ALINMASI

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesine başvurup preeklampsi tanısı konan hastalara ve kontrol grubunu oluşturan bireylere yapılacak çalışma hakkında gereken açıklamalar yapılmış, izin belgesini imzalamaları sağlanmıştır. Özgeçmişleri hakkında gerekli bilgilerin bulunduğu formları doldurmaları sağlandıktan sonra, 5 ml venöz kan, sitrat içeren steril tüplere konulmuştur.

### 4.2.ÇALIŞMA GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

#### **Hasta Grubu**

Preeklampsi için hasta grubunu, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran preeklampsi tanısı konmuş ve öyküsünde primer olarak; karaciğer, böbrek, kardiyovasküler veya hipertansiyon hastalığı olmayan 155 kadın birey oluşturmaktadır. Preeklampsi tanısı, 20. Gebelik haftasından sonra 6 saatlik aralarla ölçülen diastolik kan basıncının (iki ya da daha fazla) ölçümlerde 90 mmHg üzerinde olması ve 24 saatlik idrarda protein düzeyinin 300 mg/L'den fazla olması kriterleri dikkate alınarak konmuştur.

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Komitesi tarafından 13.03.2012 tarihli 2012-03/17 no.'lu kararı ile onaylanmıştır (Ek-1).

#### **Kontrol Grubu**

Kontrol grubunu ise, gebeliği iki ve üzerindeki döneme kadar devam etmiş olan, kendisinde veya ailesinde preeklampsi hikayesi olmayan, sigara kullanmayan, kronik hipertansiyon, diyabet ve spontan düşüğü olmayan rastgele seçilmiş 101 gebe olmayan normatensif sağlıklı kadın birey oluşturmaktadır.

Çalışmamızda yer alan hasta ve kontrol gruplarının klinik tanısı Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde konulmuştur.

### 4.3.DNA İZOLASYONU

Yapılmış projeler kapsamında 155 hasta ve 101 sağlıklı bireyden oluşan hasta ve kontrol gruplarının DNA'ları, daha önceden “*Yüksek Tuz Konsantrasyonuyla DNA İzolasyonu*” yöntemiyle izole edilmiş ve – 80 C° de muhafaza edilmekte olan DNA'lardır.

#### **Yüksek Tuz Konsantrasyonuyla DNA İzolasyonu**

- Hasta ve kontrol gruplarından alınarak EDTA'lı steril tüplere konan 5 ml venöz kanın üzerine, 10 ml steril ve daha önceden +4°C'ye soğutulmuş bidistile su eklenerek 4-5 kez yıkama işlemi yapılır (her yıkamadan sonra 3500 rpm de 10 dk santrifüj işlemi gerçekleştirilir ve süpernatant uzaklaştırılıp yıkama tekrarlanır).
- Son yapılan yıkamadan sonra pellet 2 ml'lik santrifüj tüpüne alınır ve üzerine hücre içeriğinin serbest kalabilmesi hücre zarının yıkılması ve genomik DNA'nın proteinlerden arınması için, 30 µl %10'luk SDS (sodyum dodesil sülfat), 30µl proteinaz K (10mg/ml) ve 700 µl TEN tamponu eklenir ve bir gece boyunca 37°C'de hot blokta bekletilir.
- Ertesi gün tüplerin içerisine 400 µl 6 M NaCl çözeltisi eklenerek alt üst edilerek çalkalanır.
- 4800 rpm de 15 dk santrifüj edildikten sonra, süpernatant yeni bir mikrosantrifüj tüpüne alınıp 4800 rpm de yeniden santrifüj edilir.
- Süpernatant 15 ml'lik tüpe alınır. Üzerine 2-3 katı kadar soğuk saf etanol eklenir. Hafifçe ileri-geri çalkalanır ve genomik DNA görünür hale getirilir.
- DNA, ince bir pipet ucu yardımıyla daha önceden etiketlenmiş 300 µl %70'lik etanol içeren 2 ml'lik tüplere alınır. 4800 rpm de 2 defa 10 dk santrifüj edilir.
- Alkol uzaklaştırılıp pellet kurutulur.
- Pellet büyüklüğüne göre DNA TE tamponu içerisinde çözülür. 1 gün oda sıcaklığında bekletilir ve kullanıma kadar elde edilen DNA örnekleri -20°C'de daha uzun süreli olarak da -80°C'de saklanır.

### 4.4.GENOTİPLEME

Genotipleme için PCR ve RFLP yöntemleri kullanılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarında, ACE geni 16. intron polimorfizmi için sadece PCR yöntemi kullanılmıştır. AT1R geni A/C polimorfizmi için ise hem PCR hem de RFLP yöntemlerinin her ikisi de kullanılmıştır. Bunun için, daha önceden elde edilmiş olan DNA örneklerinde, ACE ve

AT1R genlerinin belirtilen bölgeleri için uygun primerler (Tablo 4.1) kullanılarak ilgili gen bölgeleri PCR yöntemi ile çoğaltılmıştır. ACE geninin PCR ürünleri, 490 ve 190 bp'lik, AT1R geninin PCR ürünü ise 856 bp'lik fragmentler (Tablo 4.1) olarak %2'lik agaroz jel elektroforezinde görüntülenmiştir. Daha sonra elde edilen AT1R geninin PCR ürünü DdeI RE kullanılarak 16 saat 37 °C' de kesilmiştir. Oluşan 600-256 bp'lik fragmentler AA genotipi (doğal tip), 600-256-146-110 bp'lik fragmentler AC genotipi ve 600-146-110 bp'lik fragmentler ise CC genotipi olarak agaroz jel elektroforezinde tespit edilmiştir.

**Tablo 4.1** ACE ve AT1R genlerine ait primer dizileri, annealing sıcaklıkları, kesim enzimleri ve kesim sonrası elde edilen fragment uzunlukları

Polimorfizm	Primerler		PCR ürünü (bp)	Yapışma sıcaklığı (°C)	Kesim enzimi
	Forward	Reverse			
ACE I/D	5' CTGGAGAGCCAC.....- TCCCATCCTTTCT 3'	5' GGGACGTGGCCA.....- TCACATTCGTCAG 3'	490,190	65 °C	Yok
AT1R A>C	5' AATGCTTGTAGC.....- CAAAGTCACCT 3'	5' GGCTTTGCTTT.....- GTCTTGTTG 3'	856	57 °C	DdeI

- |                  |                   |                        |
|------------------|-------------------|------------------------|
| 1. ACE Geni I/D  | allel I: 490      | allel D: 190           |
| 2. AT1R Geni A>C | allel A: 600, 256 | allel C: 600, 146, 110 |

#### **PCR yöntemi:**

Çalışmamızda ACE geninin 16. intronundaki insersiyon/delesyonu ve AT1R geninin 3' UTR bölgesindeki A/C polimorfizmini içeren bölgelerin amplifikasyonu PCR yöntemi ile yapılmıştır. PCR reaksiyonu için gerekli kimyasal ve konsantrasyonları aşağıdaki oranlarda kullanılmıştır.

#### **PCR Karışımı:**

1. 15 µl ddH<sub>2</sub>O
2. 2.5 µl 10X PCR tamponu
3. 2.5 µl dNTP karışımı (2.5 mM)
4. 1.5 µl MgCl<sub>2</sub> (25 mM)
5. 1 µl primer çifti (30 pmol/ml)
6. 0,5 µl Taq polimeraz enzimi (5 u/µl)

Yukarıdaki bileşenler bir araya getirilerek hazırlanmış olan master mixten 24 µl alınarak PCR'ların yapılacağı eppendorf tüplere konularak üzerlerine (kontrol tüpü hariç) 1 µl genomik DNA eklenmiştir. PCR yapılmak üzere hazırlanmış tüpler PCR cihazına konularak ve Tablo 4.2 de verilen programlar uygulanmıştır.

**Tablo 4. 2** ACE ve AT1R genlerine ait PCR programları

Polimorfizm	Başlangıç Denatürasyon (1 döngü)	Tepkime döngüsü (35 döngü)			Son Sentez Aşaması (1 döngü)
		Denatürasyon aşaması	Yapışma aşaması	Sentez (Uzama) aşaması	
ACE I/D	95 °C'de 5 dk	95 °C'de 30sn	65 °C'de 45 sn	72 °C'de 90 sn	72 °C'de 5 dk
AT1R A>C	94 °C'de 5 dk	94 °C'de 30sn	57 °C'de 30 sn	72 °C'de 90 sn	72 °C'de 5 dk

#### ***RFLP yöntemi:***

Elde edilen AT1R geninin PCR ürünleri, o bölgeye özgü polimorfizmi saptamak amacıyla RFLP yöntemine tabii tutulmuştur. Bunun için 8.5µl PCR ürünü, 1 µl 10X Restriksiyon endonükleaz tamponu (Tango Buffer) ve 0.5 µl Dde1 Restriksiyon enzimi (10 u/µl) toplam 10 µl'lik hacimde karıştırılarak enzim için uygun sıcaklık olan 37 °C de 16 saat etüvde inkübe edilmiştir.

## **4.5. JEL ELEKTROFOREZİ**

### **Agaroz Jel Elektroforezi**

DNA parçalarının ayrılması, tanımlanması ve saflaştırılması için standart bir yöntem olarak agaroz jel elektroforezi kullanılmaktadır. Agaroz jel elektroforezi ile yaklaşık 60-0.1 kb uzunluğunda DNA parçaları ayırabilmektedir. Jeldeki DNA bantları, jelin bir floresan boya olan etidyum bromür ile boyanması ve jelin ultraviyole ışık altında direkt olarak incelenmesi ile saptanabilir. Çoğunlukla jel elektrofrezinde bilinen büyüklükteki bir DNA belirteci kullanılarak, moleküler büyüklüğü bilinmeyen DNA kolayca saptanabilir.

Agaroz jel boyunca DNA parçacıklarının elektroforetik yürüme hızları temel olarak dört parametreye bağlıdır. Bunlar; DNA'nın moleküler büyüklüğü; agaroz konsantrasyonu; DNA'nın konformasyonu ve uygulanan akımdır.

Çalışmamızda, PCR ve RFLP ürünleri için %2'lik agaroz jeller hazırlanmıştır.

#### ***Jelin Hazırlanması:***

100 ml'lik %2'lik jel hazırlamak için 2 gr agaroz, 100 ml X1'lik TAE çözeltisi (X1'lik TAE için; X50'lik TAE den 2 ml alınıp 98 ml su ile 100 ml ye tamamlanır) bir erlene konularak mikro dalga fırında berraklaşmaya kadar kaynatıldı. Berraklaşan jel el yakmayacak kadar soğutulduktan sonra 15 µl (10 mg/ µl) kadar etidyum bromür eklendi ve karıştırılarak jel tankına döküldü. Hava kabarcığı olmamasına dikkat edilerek jel tarakları tanka yerleştirilip jelin polimerleşmesi beklendi. Jel tamamen polimerleştiğinde taraklar çıkarılarak yükleme kuyucukları hazırlandı.

#### ***Jelde DNA'nın Yürütülmesi:***

10µl PCR ürününe 2 µl 6X yükleme boyası eklenerek ürünler kuyucuklara yüklendi. PCR ürünlerinin büyüklüklerini karşılaştırmalı olarak belirlemek için 100 baz çiftlik belirteçler kullanıldı. Jele yüklenen PCR ürünleri 120 voltta 20 dakika koşturuldu ve Transillüminatörün UV ışığında altında görülerek genotipleri belirlendi.

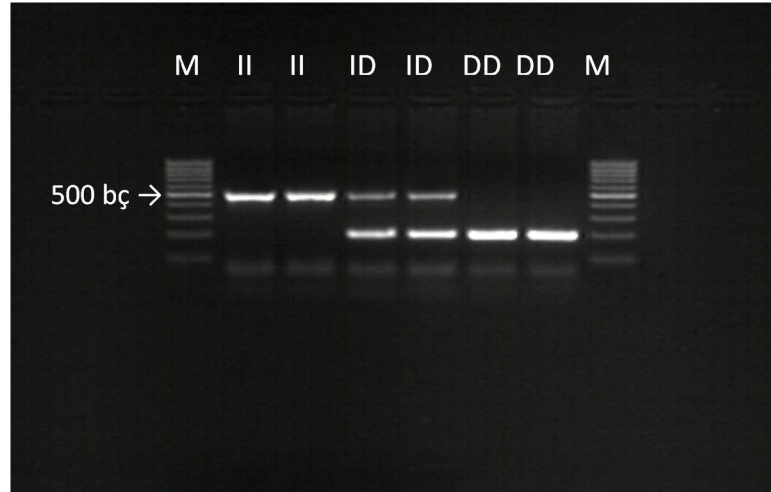
### **4.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Çalışmamızda gruplar arasında anne yaşı, parite ve gravida sayısı, gebelik haftası ve diastolik kan basıncı ortalamaları Varyans analizi ve Tukey Çoklu Karşılaştırma metoduna göre değerlendirilmiştir. Hasta grubunda bulunan bireyler; diyabet öyküsü, daha önceki gebeliklerinde hastalık öyküsünün bulunması, eşi ile ve anne-babası ile akraba olma parametrelerine göre *khi-kare* testi kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analiz, SPSS 16.0 bilgisayar programı kullanılarak yapılmıştır. Ayrıca risk oranları (OR:odds ratio) ve güvenlik aralıkları (CI: %95 confidence interval) *khi-kare* testi ve Fisher's exact testi kullanılarak tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının Hardy-Weinberg dağılımına uygunluk gösterip göstermediği kontrol edilmiştir. (<http://www.oege.org/software/hardy-weinberg.shtml>)

## 5. BULGULAR

### 5.1.ACE Geni Polimorfizminin PCR Yöntemi ile Değerlendirilmesi

ACE geni I/D polimorfizminin belirlenmesi için ilk önce, bölge polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltılmış ve reaksiyon sonucunda üç farklı uzunlukta PCR ürünü elde edilmiştir. Bunlar; 490 bç'lik II genotipli fragment, 190 bç'lik DD genotipli fragment ve 490-190 bç'lik ID genotipli fragmentlerdir. ACE geni polimorfizmini belirlemek için RFLP yöntemi kullanılmayıp, doğrudan PCR ürünlerinin büyüklükleri kullanılmıştır. Literatürde de ACE geni intron 16 I/D polimorfizmi bu şekilde tespit edilmiştir. Şekil 5.1'de ACE geninin II, ID ve DD genotiplerinin fragmentleri görülmektedir. II genotipi doğal tip homozigot allel, ID genotipi heterozigot polimorfik allel, DD genotipi de homozigot polimorfik allellerdir.

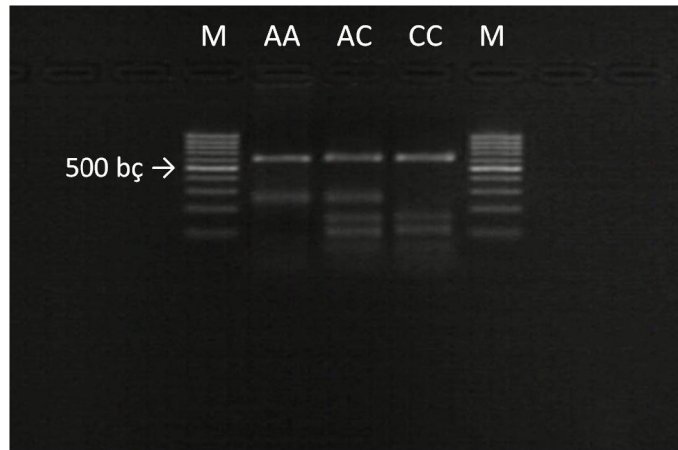


**Şekil 5.1.** ACE geni I/D polimorfizminin PCR sonrası agaroz jel görüntüsü

**M:** Marker (belirteç), Gene Ruler™ 100 bç'lik DNA Ladder, **II:** 490 bç'lik II allelleri, **ID:** 490 ve 190 bç'lik ID allelleri, **DD:** 190 bç'lik DD allelleri.

## 5.2.AT1R Geni Polimorfizminin RFLP Yöntemi ile Değerlendirilmesi

AT1R geni 3'UTR bölgesinde 16. intronunda 1166 A>C polimorfizminin belirlenmesi için bölge, polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile çoğaltılmış ve reaksiyon sonucunda 856 bç'lik DNA dizisi elde edilmiştir. Genin 1166. bazını içeren bu dizi DdeI restriksiyon endonükleaz enzimi ile RFLP işlemine maruz bırakıldığında 1166. pozisyonda A (adenin) bazının bulunması, DdeI için bir kesim bölgesi oluştururken, aynı pozisyonda C (sitozin) bazının bulunması enzim için ikinci bir tanıma bölgesi oluşturmuştur. Böylece restriksiyon enzimiyle kesim sonucunda, homozigot AA alleli için 600 ve 256 bç'lik iki fragment, heterozigot AC alleli için 600, 256, 140, 110 bç'lik dört fragment, homozigot CC alleli için ise 600, 146 ve 110 bç'lik üç fragment elde edilmiştir. Şekil 5.2'de AT1R geninin RFLP sonrası allel fragmentlerinin bulunduğu jel görüntüsü verilmektedir.



**Şekil 5.2** AT1R geni A>C polimorfizminin RFLP sonrası agaroz jel görüntüsü

**M:** Marker (belirteç), Gene Ruler™ 100 bç (baz çifti) DNA Ladder, **AA:** PCR ürününün DdeI kesim enzimi ile kesilmesi sonucu elde edilen 600-256 bç'lik homozigot AA alleli, **AC:** PCR ürününün kesilmesi sonucu elde edilen 600-256-146-110 bç'lik heterozigot AC alleli, **CC:** PCR ürününün restriksiyon enzimi ile kesilmesi sonucu elde edilen homozigot 600-146-110 bç'lik CC alleli.



### 5.3.Preeklampsi Hastaları ile Sağlıklı Bireylerin İstatistiksel Değerlendirmesi

Bu çalışma, 101 sağlıklı birey ve 155 preeklampsi hastası toplam 256 birey ile yapılmıştır. Bu bireylere ait özellikler Tablo 5.1’de verilmektedir. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında yaş ve parite açısından gruplar arasında önemli bir fark gözlenmezken ( $p>0.05$ ), gravide açısından bakıldığında hasta grubunun gebelik sayısının, kontrol grubuna göre daha fazla olduğu fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ( $p=0.057$ ). Ancak sistolik ve diastolik kan basıncı parametreleri açısından bakıldığında gruplar arasında önemli bir fark tespit edilmiştir ( $p=0.0001$ ).

**Tablo 5.1** Preeklampsi bireyler ile sağlıklı bireylerin istatistiksel değerleri

	Kontrol	n(%)	Hasta	n(%)	*p değeri
Yaş (yaş ort. $\pm$ st. sapma)	29,57 $\pm$ 3,98		29,49 $\pm$ 7,01		0,905
Gravide	2,8 $\pm$ 1 (2-7)		3,5 $\pm$ 2,7 (1-13)		0,57
Parite	2,4 $\pm$ 0,6 (2-5)		2,4 $\pm$ 2,2 (0-11)		0,71
Gebelik yaşı (hafta)			34,9 $\pm$ 4 (24-43)		
Sistolik kan basıncı (mmHg)	106 $\pm$ 12		163 $\pm$ 10		0,0001
Diastolik kan basıncı (mmHg)	70 $\pm$ 8		105 $\pm$ 11		0,0001

\*p değeri Khi-kare testi ile hesaplanmıştır.

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0.905$ ). Hastaların yaş ortalaması 29.49  $\pm$  7.01, sağlıklı bireylerin yaş ortalaması ise 29.57  $\pm$  3.98 olarak hesaplanmış ve yine gruplar arasında önemli bir fark olmadığı görülmüştür. Hasta grubunun gebelik yaşı ortalaması 34.9  $\pm$  4 olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında sistolik ve diastolik kan basıncı arasında önemli bir farkın olması, hastalığın yüksek tansiyon ile karakterize olmasından kaynaklanmaktadır. Preeklampsi hastalarının sistolik ve diastolik kan basınçları, sağlıklı bireylere göre daha yüksektir. Bu yüzden gruplar arasında istatistiksel olarak bu anlamda önemli bir fark vardır.

#### 5.4.Preeklampsi Hastaları ile Sağlıklı Bireylerin ACE Gen Polimorfizminin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Kontrol gurubunda II, ID ve DD genotiplerinin frekansları sırasıyla %35.6, %41.6 ve %22.8 olarak bulunmuştur (Tablo 5.2). Bu gruptaki I alleli frekansı 0.54, D alleli frekansı ise 0.46 olarak hesaplanmış ve bu değerlerin Hardy-Weinberg eşitliğine uygunluk gösterdiği belirlenmiştir ( $X^2= 2.40$ ). Preeklampsi hasta grubunda II, ID ve DD genotip dağılımları da sırasıyla %17.1, %39.5 ve %43.4 olarak bulunmuştur. Bu gruptaki I alleli frekansı 0.37 ve D alleli frekansı ise 0.63 olarak hesaplanmış ve Hardy-Weinberg eşitliğine uygunluk gösterdiği belirlenmiştir ( $X^2= 3.50$ ).

**Tablo 5.2** ACE Geni Genotiplerinin Dağılımı

	ACE Genotipleri			Toplam	Allel Frekansları		
	II	ID	DD		I	D	
GRUPLAR KONTROL	Dağılım	36	42	23	101	114	98
	Dağılım yüzdesi	%35,6	%41,6	%22,8	%100,0	%53,8	%46,2
HASTA	Dağılım	26	60	66	152	112	192
	Dağılım yüzdesi	%17,1	%39,5	%43,4	%100,0	%36,8	%63,2
Toplam	Dağılım	62	102	89	253	226	290
	Dağılım yüzdesi	%24,5	%40,3	%35,2	%100,0	%43,8	%56,2

II ve ID genotip dağılımları açısından iki grup karşılaştırıldığında II ve ID genotiplerine ait p değeri **0.026** olarak belirlenmiş ve bu genotipe ait OR değeri ise **1.978 (%95 CI: 1.043-3.752)** olarak hesaplanmıştır. Veriler incelendiğinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüş olup ( $p < 0.05$ ), güven aralığı 1 değerini içermediğinden hastalık ile gen arasında önemli bir ilişki olduğu saptanmıştır (Tablo 5.3).

**Tablo 5.3** ACE Geni II ve ID Genotiplerinin Karşılaştırılması

	ACE II/ID		Toplam	
	II	ID		
GRUPLAR KONTROL	Dağılım	36	42	78
	Dağılım yüzdesi	%46,2	%53,8	%100,0
HASTA	Dağılım	26	60	86
	Dağılım yüzdesi	%30,2	%69,8	%100,0
Toplam	Dağılım	62	102	164
	Dağılım yüzdesi	%37,8	%62,2	%100,0
Khi-Kare testi	<b>p=0,026</b>			
Odds Ratio (95% Confidence Interval)	<b>1,978 (1,043-3,752)</b>			

II ve DD genotip dağılımları açısından iki grup karşılaştırıldığında II ve DD genotiplerine ait p değeri **0.0001** olarak belirlenmiş ve bu genotipe ait OR değeri ise **3.973 (%95 CI: 1.988-7.942)** olarak hesaplanmıştır. Veriler incelendiğinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüş olup ( $p < 0.05$ ), yine güven aralığı 1 değerini içermediğinden hastalık ile gen arasında önemli bir ilişki olduğu saptanmıştır (Tablo 5.4).

**Tablo 5.4** ACE Geni II ve DD Genotiplerinin Karşılaştırılması

			ACE II/DD		
			II	DD	Toplam
GRUPLAR	KONTROL	Dağılım	36	23	59
		Dağılım yüzdesi	%61,0	%39,0	%100,0
	HASTA	Dağılım	26	66	92
		Dağılım yüzdesi	%28,3	%71,7	%100,0
Toplam	Dağılım		62	89	151
	Dağılım yüzdesi		%41,1	%58,9	%100,0
Khi-Kare testi			<b>p=0,0001</b>		
Odds Ratio (95% Confidence Interval)			<b>3,973 (1,988-7,942)</b>		

II ve ID+DD genotip dağılımları açısından iki grup karşılaştırıldığında ise II ve ID+DD genotiplerine ait p değeri **0.001** olarak belirlenmiş ve bu genotipe ait OR değeri ise **2.684 (%95 CI: 1.493-4.825)** olarak hesaplanmıştır. Bu veriler incelendiğinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüş ( $p < 0.05$ ) ve güven aralığı 1 değerini içermediğinden istatistiksel olarak bir önemlilik olduğu saptanmıştır (Tablo 5.5).

**Tablo 5.5** ACE Geni II ve ID+DD Genotiplerinin Karşılaştırılması

			ACE II/ID+DD		
			II	ID+DD	Toplam
GRUPLAR	KONTROL	Dağılım	36	65	101
		Dağılım yüzdesi	%35,6	%64,4	%100,0
	HASTA	Dağılım	26	126	152
		Dağılım yüzdesi	%17,1	%82,9	%100,0
Toplam	Dağılım		62	191	253
	Dağılım yüzdesi		%24,5	%75,5	%100,0
Khi-Kare testi			<b>p=0,001</b>		
Odds Ratio (95% Confidence Interval)			<b>2,684 (1,493-4,825)</b>		

### 5.5. Preeklampsi Hastaları ile Sağlıklı Bireylerin AT1R Gen Polimorfizminin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Kontrol grubunda AA, AC ve CC genotiplerinin frekansları sırasıyla %62.4, %34.7 ve %3 olarak bulunmuştur (Tablo 5.6). Bu gruptaki A alleli frekansı 0.80, C alleli frekansı ise 0.20 olarak hesaplanmış ve bu değerlerin Hardy-Weinberg eşitliğine uygunluk gösterdiği belirlenmiştir ( $X^2 = 0.51$ ). Preeklampsi hasta grubunda AA, AC ve CC genotip dağılımları da sırasıyla %54.8, %40.6 ve %4.5 olarak bulunmuştur. Bu gruptaki A alleli frekansı 0.75 ve C alleli frekansı ise 0.25 olarak hesaplanmış ve Hardy-Weinberg eşitliğine uyduğu görülmüştür ( $X^2 = 1.22$ ).

**Tablo 5.6** AT1R Geni Genotiplerinin Dağılımı

	AT1R genotipleri			Toplam	Allel Frekansları		
	AA	AC	CC		A	C	
GRUPLAR KONTROL	Dağılım	63	35	3	101	161	41
	Dağılım yüzdesi	%62,4	%34,7	%3,0	%100,0	%79,7	%20,3
HASTA	Dağılım	85	63	7	155	233	77
	Dağılım yüzdesi	%54,8	%40,6	%4,5	%100,0	%75,2	%24,8
Toplam	Dağılım	148	98	10	256	394	118
	Dağılım yüzdesi	%57,8	%38,3	%3,9	%100,0	%76,9	%23,1

AA ve AC genotip dağılımları açısından hasta ve kontrol grupları incelendiğinde AA ve AC dağılımlarına bağlı olarak p ve OR değerleri hesaplandığında p değeri 0.173, OR değeri ise 1.334 (%95 CI: 0.788-2.258) olarak bulunmuştur. p değerinin 0.05'ten büyük olması ve güven aralığının 1 değerini içermesi nedeniyle AT1R A>C polimorfizminin hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkı olmadığı görülmüştür (Tablo 5.7).

**Tablo 5.7** AT1R Geni AA ve AC Genotiplerinin Karşılaştırılması

	AT1R AA/AC		Toplam	
	AA	AC		
GRUPLAR KONTROL	Dağılım	63	35	98
	Dağılım yüzdesi	%64,3	%35,7	%100,0
HASTA	Dağılım	85	63	148
	Dağılım yüzdesi	%57,4	%42,6	%100,0
Toplam	Dağılım	148	98	246
	Dağılım yüzdesi	%60,2	%39,8	%100,0
Chi-Kare testi	p=0,173			
Odds Ratio (95% Confidence Interval)	1,334 (0,788-2,258)			

AA ve CC genotip dağılımları açısından iki grup karşılaştırıldığında ise AA ve AC genotiplerine ait p değeri 0.342 olarak belirlenmiş ve bu genotipe ait OR değeri ise 1.702 (%95 CI: 0.423-6.844) olarak hesaplanmıştır. Bu veriler incelendiğinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken ( $p > 0.05$ ) ve güven aralığı 1 değerini içerdiğinden istatistiksel olarak bir önemlilik olmadığı saptanmıştır (Tablo 5.8).

**Tablo 5.8** AT1R Geni AA ve CC Genotiplerinin Karşılaştırılması

			AT1R AA/CC		Toplam
			AA	CC	
GRUPLAR	KONTROL	Dağılım	62	3	65
		Dağılım yüzdesi	%95,4	%4,6	%100,0
	HASTA	Dağılım	85	7	92
		Dağılım yüzdesi	%92,4	%7,6	%100,0
Toplam		Dağılım	147	10	157
		Dağılım yüzdesi	%93,6	%6,4	%100,0
Khi-Kare testi			p=0,342		
Odds Ratio (95% Confidence Interval)			1,702 (0,423-6,844)		

Hasta ve kontrol grubu AA ve AC+CC genotip dağılımları açısından karşılaştırıldığında AA ve AC+CC genotiplerine ait p değeri 0.144 olarak belirlenmiş ve bu genotipe ait OR değeri ise 1.365 (%95 CI: 0.818-2.278) olarak hesaplanmıştır. Veriler incelendiğinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiş olup ( $p > 0.05$ ), yine güven aralığı 1 değerini içerdiğinden hastalık ile gen arasında önemli bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır (Tablo 5.9).

**Tablo 5.9** AT1R Geni AA ve AC+CC Genotiplerinin Karşılaştırılması

			AT1R AA/AC+CC		Toplam
			AA	AC+CC	
GRUPLAR	KONTROL	Dağılım	63	38	101
		Dağılım yüzdesi	%62,4	%37,6	%100,0
	HASTA	Dağılım	85	70	155
		Dağılım yüzdesi	%54,8	%45,2	%100,0
Toplam		Dağılım	148	108	256
		Dağılım yüzdesi	%57,8	%42,2	%100,0
Khi-Kare testi			p=0,144		
Odds Ratio (95% Confidence Interval)			1,365 (0,818-2,278)		

## 6. TARTIŞMA ve SONUÇ

Preeklampsi ve genetik faktörler arasında ilişki olabileceği düşüncesi, preeklampsi olan olguların annesi, kızı, kız kardeşi ve torunlarında preeklampsi riskinin arttığı gözlemine dayanır. Monozigotik dişi ikizlerde, ikiz eşlerinin her ikisinde birden preeklampsi gelişme oranı dizogotiklere kıyasla daha yüksektir. Anneye ait genler dışında, fetusa ait genlerin de etkili olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Preeklampsi riski fetal kromozom anomalileri, mol hidartiform durumlarında da artmaktadır (Hatipoğlu F, 2008).

Preeklampsi oluşumunda genetik faktörlerin etkili olduğu genel anlamda kabul görmeye birlikte, genetik geçiş paterni tartışmalıdır. Preeklampsi oluşumunda etkili olabilecek genlerin geçiş paterninin eksik penetranslı otosomal dominant veya resesif geçiş gösterdiğini öne süren çalışmalar mevcuttur (Hatipoğlu F, 2008).

Bunun yanı sıra preeklampsi oluşumunu kolaylaştıran genetik alt yapının, iki veya daha fazla maternal gen, çevresel faktörler ve fetal genotip arasındaki karmaşık ilişki sonucu ortaya çıktığını savunan araştırmacılar da vardır. Gerçekten de preeklampsi ile ilişkili belirgin tek bir genetik mekanizma ortaya konamamıştır. Kan basıncının düzenlenmesi, plasantasyon, spiral damarların yeniden yapılanması, oksidatif stres ve endotel hücre fonksiyonlarında rol alan pek çok gen aynı zamanda preeklampsi oluşumundan sorumlu genler olarak da yorumlanabilirler (Hatipoğlu F, 2008). Yapılan birçok çalışmada ACE ve AT1R gen polimorfizmlerinin, hipertansiyon riskini arttırdıkları bulunmuş ve buyüzden bu polimorfizmlerin preeklampsi gelişmesinde de rolleri olduğu düşünülmektedir (Li H, 2007).

Renin anjiotensin sistemi, kan basıncının, sodyum metabolizmasının ve renal hemodinamiğin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Renin anjiotensin gen sistemi; anjiotensinojen, renin, anjiotensin I, anjiotensin konverting enzim (ACE), anjiotensin II ve anjiotensin II reseptör tip 1,2,3 ve 4 (AT1R, AT2R, AT3R ve AT4R) genlerinden oluşur (Sipahi T, 2009).

Angiotensin I'in fizyolojik bir yolu yoktur (Kern DC, 1990; Rosendorf C, 1996). Angiotensin II arterioller üzerinde direkt etkisi olan kuvvetli bir vazokonstriktördür. Ayrıca direkt olarak renin salgılanmasını inhibe eder ve aldosteron salgılanmasını başlatır. Angiotensin I'in angiotensin II'ye dönüşümü başta akciğer olmak üzere birçok dokuda bulunan bir dönüştürücü (converting) enzim aracılığı ile olur. Angiotensin I Konverting Enzimi vazodilatör kininlerin parçalanmasına ve

anjiotensin II'nin oluşturulmasına sebep olur ( Ray JG, 1999; Wang J, 2000; Genetic Engineering, 2005). Bu gendeki polimorfizmde I/I ve D/D homozigot, I/D ise heterozigottur ve gendeki bu insersiyon ACE ekspresyonunu azaltırken, delesyon ACE ekspresyonunu artırır. Bu nedenle I/I homozigot bireylere göre, D/D homozigotlar %65, I/D heterozigotlar ise %31 daha fazla ACE'ye sahiptir (Villard E, 1996). I allellilerde gözlenen düşük ACE aktivitesi, bradikininin yarı ömrünün artmasına ve anjiotensin II üretimindeki azalmaya ve endotele bağlı artmış vazodilatasyona sebep olurken, homozigot D alleli varlığında ise endotel disfonksiyonuna ve hipertansiyona neden olduğu bildirilmiştir. Endotel hasarının görüldüğü hastalıklar aynı zamanda preeklampsi için predispozan bir faktör oluşturmaktadır. Bu nedenle endotel hücre aktivasyonu ve disfonksiyonu preeklampsi patogenezinin ana sebebi olarak görülmektedir (Dekker GA, 1995). Bu sonuçlar ACE genotipinin fizyolojik önemini vurgulamakta (Butler R, 1999) ve normal populasyonda ACE genindeki I/D polimorfizmi sonucunda enzim aktivitesinde değişiklik görüldüğünden plazma ve doku ACE aktivitesinin genetik kontrol altında olduğuna işaret etmektedir (Tiret L, 1992). Ancak bazı çalışmalar bu sonuçları doğrulamamaktadır (Nakai K, 1994; Jeunemaitre X, 1992; Burg M, 1997). Anjiotensin II, yolaktaki etkisini AT1R aracılığı ile gösterdiğinden bu gendeki bir değişim yolağın işleyişini olumsuz ya da olumlu yönde etkileyebilir. Nitekim AT1R geni A>C polimorfizmi ile preeklampsi arasında anlamlı ilişkilerin saptandığı çalışmalar bulunmaktadır (Seremak, 2005; Salimi2011).

ACE, renin anjiotensin sisteminin anahtar bileşenidir ve anjiotensin I'in anjiotensin II'ye dönüşümünü sağlayarak renin anjiotensin kaskadının ana efektör maddesi olan anjiotensin II' nin üretimini ve endotel yüzeyinde bradikinin yıkımını sağlar. Bu yolla santral ve periferik otonom fonksiyonların modülasyonunun sağlandığı belirlenmiştir (Ehlers RWM, 1989). Anjiotensin II ise hücrelerin yüzeysel reseptörlerine bağlanarak Ca<sup>+2</sup>'nin hücreye girişini ve fosfolipid alışıverişini uyarır (Görür DA, 2006). Anjiotensin II reseptörü tiplerinden olan anjiotensin tip 1 reseptörü böbrek, kalp, damar düz kas hücreleri, beyin, böbreküstü bezleri, trombositler, adipositler ve plasentada tespit edilmiştir (Timmermans PB, 1993). Anjiotensin II, renin anjiotensin sisteminin primer vazoaktif hormonudur ve anjiotensin tip 1 reseptörü yoluyla hipertansiyon patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (Nussberger J, 1998).

İnsan ACE geni kromozom 17q23 de yerleşiktir ve genin 16. intronunda bir insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizmi genetik marker olarak belirlenmiştir (Rigat B, 1990). ACE gen lokusu üzerindeki I/D polimorfizminin, ACE seviyelerinde % 44' e

varan bir değişikliğe neden olduğu saptanmıştır (Tiret L, 1992). Homozigot D alleli varlığında endotel disfonksiyonun ve hipertansiyonun görüldüğü bildirilmiştir (Nakai K, 1994). Bu nedenle renin anjiotensin sisteminin preeklampsi sendromunun patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği düşünöldüğünden literatürde, preeklampsi ile ACE geni veya preeklampsi ile AT1R geni ya da her iki gen ile preeklampsinin ilişkisi hakkında yapılan birçok çalışma yer almaktadır. Preeklampsi ile ACE ve AT1R genleri arasındaki ilişki üzerine yapılmış bazı çalışmalardan özetle şu bilgiler verilebilir.

Çinde yapılan iki farklı çalışmada, preeklampsi ile ACE geni I/D polimorfizmi arasında ilişki olduğu bildirilerek, DD genotip sıklığı ile gebeliğe bağlı hipertansiyon arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Zhou N, 1996). Yine Çin’de yapılan başka bir çalışmada, D alleli taşıyan ve böbrek disfonksiyonuna yatkın preeklampsi hastaları ile ciddi proteinüri ve böbrek disfonksiyonu görölen preeklampsi hastalarının ACE geni I/D polimorfizmi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (H. Li, 2007).

Ayrıca Türkiye ve Kore’de de yapılan çalışmalarda preeklampsi ile ACE genotipinin ilişkili olduğu bildirilmiştir (H. Choi, 2004; N. Zhou, 1999; M. Zhu, 1998; F. Gurdol, 2004). Kore’de yapılan çalışmada, Kore’nin genel popülasyonunda ACE gen polimorfizminin sıklığı, DD: %16, ID: %49 ve II: %35 olarak bulunurken, D ve I allellerinin sıklıkları ise sırasıyla %41 ve %59 bulunmuştur (Kim DK, 1997). Preeklampsi hastalarında DD genotipinin sıklığı ile hamilelik boyunca normotensif olan kadınlar karşılaştırıldığında, preeklampsi hastalarında bu genotipin oranı yüksek bulunmuştur (Fatini C, 2000; Roh CR, 1997). Aynı şekilde Kore’de ACE geni ile preeklampsi üzerine yapılan bir diğer çalışmada, hasta grubunun DD genotipi frekansı (0.36), kontrol grubundan (0.14) yüksek bulunarak istatistiksel önemli bir fark tespit edilirken ( $p < 0.05$ ), D alleli frekansı açısından da hasta grubu (0.55) kontrol grubuna (0.40) göre yüksek değer göstermiştir (Choi, 2004). Ancak yine Kore’de yapılan başka bir çalışmada ACE geni intron 16. I/D polimorfizminin preeklampsi ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (Kim YJ, 2004).

Bereketoğlu ve arkadaşlarının Türkiyede yaptığı bir çalışmada ACE geni DD genotipi frekansının kontrol grubuna göre preeklampsi hastalarında daha fazla gözlendiği saptanırken ( $p = 0.016$ ) (Bereketoğlu C, 2012), Chen ve arkadaşlarının Asyalı ve Beyazlarla yapmış olduğu bir çalışmada da, gebelik hipertansiyonu ile ACE geni I/D polimorfizminde DD genotipinin yüksek risk oluşturduğu belirlenmiştir (Chen, 2012),

Hırvatistan da yapılan bir çalışmada Miskovic ve arkadaşları, D alleli frekansı ile tekrarlayan preeklampsi riski ve gebeliğin 34. haftasından önce meydana gelen



premature doğum arasında önemli bir ilişkinin olduğunu gösterirken (Miskovic B, 2008), yine yakın bir tarihte yapılan başka bir araştırmada Zhong ve arkadaşları ACE geni I/D polimorfizmi ile preeklampsi riski arasında önemli bir ilişki bulmuşlardır (1.93, 95% CI: 1.19-3.12; p = 0.008) (Zhong WG, 2012). Saeedeh ve arkadaşlarının İran’da yapmış olduğu bir çalışmada ise, ACE genin I/D polimorfizminin preeklampsi riskini arttıran bir marker olarak tespit ettiklerini belirtmişlerdir (S. Salimi, 2011).

Hindistanda gebelikte indüklenmiş hipertansiyonlu hastalarda yapılan bir araştırmada, serum ACE aktivitesi araştırılmış ve ACE geni delesyonu ile ilgili önemli sonuçlar bulunmuştur. ACE geni DD genotipi hastalarda %60, normotensif grupta ise %30, buna bağlı olarak p=0.004 ve OR: 3.5 olarak tespit edilmiştir. Aynı şekilde ACE geni D alleli insidansı hasta grubunda 0.74 iken normotensif grupta 0.56 ve buna bağlı olarak p=0.011, OR=2.24 olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak da gebelikte indüklenmiş hipertansiyonda ACE geninin DD genotipi ve D allelinin aşırı şekilde artmış olduğu sonucuna varılmıştır (Kaur R, 2005).

Hu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, gebelikte indüklenmiş-hipertansiyonda AT1R geni A1166C polimorfizminin AC ve CC genotip frekanslarının kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir (Seremak-Mrozikiewicz, 2005). Seremak ve arkadaşları da bu çalışma ile uyumlu olarak, gebelikte-indüklenmiş-hipertansiyon gelişiminde A1166C polimorfizminin bir risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir (Seremak A, 2005).

İngilterede preeklampsi ile AT1R ve AT2R geni ile ilgili yapılan bir çalışmada, AT1R geni A1166C polimorfizminin tek başına preeklampsi ile ilişkili olmadığı ancak AT2R ile birlikte değerlendirildiğinde hasta grubunda önemli oranda yüksek olduğu bildirilmiştir (Akbar SA, 2009).

Yine başka bir çalışmada, Karayip, Asya ve Beyazlardan seçilen preeklamptik ve normal gebe kadınların oluşturduğu bir toplulukla yapılan çalışmada, Karayipli preeklamptik kadınlarda AT1R (A1166C) polimorfizminin sıklığı AA: %94, AC: %6 ve CC: %0 bulunmuşken; normotensif gebe kadınlarda AA: %82.5, AC: %15 ve CC: %2.5 olarak bulunmuştur. Asyalı preeklamptik kadınlarda AA: %81.1, AC: %17.2 ve CC: %1.6 bulunmuşken; normotensif gebe kadınlarda AA: %82.6, AC: %16.8 ve CC: %0.5 olarak bulunmuştur. Son olarak Beyaz preeklamptik kadınlarda ise AA: %46.8, AC: %38.3 ve CC: %14.9 bulunmuşken; normotensif gebe kadınlarda AA: %58.8, AC: %35.3 ve CC: %5.9 olarak bulunmuş ve sonuç olarak bu çalışmada preeklampsi ile

AT1R (A1166C) gen polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Akbar SA, 2009).

Aynı şekilde, Çin'de 2007 yılında ACE (I/D) ve AT1R (A1166C) gen polimorfizmleri ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi incelemek üzere yapılan bir çalışmada, preeklampitik kadınlarda ACE genotip dağılımı II: %37.6, ID: %34.9 ve DD: %27.8 olarak bulunurken, normotensif gebe kadınlarda bu dağılım II: %46.7, ID: %29.5 ve DD: %23.8 olarak bulunmuştur. Preeklampitik olgularda I ve D allellerinin sıklığı ise sırasıyla %54.9 ve %45.1 bulunmuştur. Yine aynı çalışmada A1166C genotip dağılımına bakıldığında preeklampitik kadınlarda AA: %82, AC: %19.3 ve CC: %0.07 bulunmuşken; normotensif gebe kadınlarda AA: %89.5, AC: %9.5 ve CC: %1 olarak bulunmuştur. Preeklampitik olgularda A ve C allellerinin sıklığı ise sırasıyla %90.6 ve %9.4 bulunmuş ve sonuç olarak sendrom ile genler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (Li H, 2005).

Literatüre bakıldığında ACE geni ve preeklampsi arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalara sıkça rastlanmaktadır. Çalışmaların çoğunda ACE geni ile preeklampsi arasında önemli ilişkiler bulunurken bazılarında ise herhangi bir ilişkiye rastlanamamıştır. Örneğin Kore, Çin ve İran populasyonlarında yapılan ACE ve preeklampsi çalışmalarının bazılarında önemlilikler bulunurken, Çin populasyonunda yapılmış bir başka çalışmada gen ve hastalık arasında herhangi bir ilişki belirlenememiştir. Bu farklı sonuçların nedeni, yine ACE geni (I/D) polimorfizminin preeklampsi ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada, ACE geni I/D polimorfizminin “populasyona ve yerleşim bölgesine göre farklı sonuçlar verebileceği” şeklinde açıklanmıştır (Zhou N, 1996). Aynı sebeple bizim çalışmamızın sonuçları da literatürde ki bazı çalışmalar ile uyumluluk gösterirken bazıları ile göstermemesi beklenen olası sonuçlardır.

Bizim çalışmamızda öncelikle, preeklampsi hastaları ile kontrol grubundaki sağlıklı kadınlar yaş yönünden karşılaştırılmış ve kontrol grubu yaş ortalaması;  $29.57 \pm 3.98$ , hasta grubu yaş ortalaması ise  $29.49 \pm 7.01$  olarak hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak bu oranlar değerlendirildiğinde gruplar arasında yaş açısından önemli bir farklılık yoktur ( $p=0.905$ ,  $p>0.05$ ). Aynı şekilde gravide ve parite açısından da gruplar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde *khi-kare* testi sonuçları sırasıyla  $p=0.57$ ,  $p=0.71$  olarak hesaplanmıştır. Bu değerlerden de anlaşılacağı gibi gruplar arasında gravide ve parite yönünden de önemli bir fark olmadığı tespit edilmiştir.

ACE geninin genotipleri hasta ve kontrol grupları arasında tek tek incelenmiş ve istatistiksel sonuçlar ilgili tablolarda verilmiştir. Hasta grubu ACE geninin II, ID, DD ve ID+DD genotiplerinin dağılımı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede farklı bulunmuştur. Hasta grubunda II: %17.1, ID: %39.5, DD: %43.4 ve ID+DD: %82.9 iken kontrol grubunda II: %35.6, ID: %41.6, DD:%22.8 ve ID+DD: %64.4 oranlarındadır. Kore popülasyonunda Kim ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da kontrol grubunda II genotip dağılımı %35, ID: %49 ve DD: %16'dır. Bu verilere bakıldığında değerler birbirine oldukça yakın değerler olup elde edilen sonuçlar da birbirleri ile uyumluluk göstermektedir (Kim DK, 1997). Bizim çalışmamızda I allelinin frekansı hasta grubunda 0.37 iken kontrol grubunda 0.54'tür. D allelinin frekansı ise hasta grubunda 0.63, kontrol grubunda 0.46'dır. Yine Kore'de yapılan başka bir çalışmada hasta grubunda D alleli frekansı 0.55, kontrol grubunda ise 0.40'tır. Aynı şekilde Hindistan popülasyonunda yapılmış olan bir çalışmada D alleli insidansı hasta grubunda 0.74 iken kontrol grubunda ise 0.56'dır. Bu verilerde bizim sonuçlarımız ile paralellik göstermektedir. Çalışmamızda gruplar, II genotipine göre ID, DD, ID+DD genotipleri *khi-kare* testi ile değerlendirdiğinde ise elde edilen p değerleri II-ID için; **0.026**, II-DD için; **0.0001** ve ID+DD için; **0.001** olarak ( $p<0.05$ ) bulunmuştur. Bu p değerlerine bağlı olarak elde edilen OR değerleri ise sırasıyla; **1.978 (%95 CI: 1.043-3.752)**, **3.973 (%95 CI: 1.988-7.942)** ve **2.684 (%95 CI: 1.493-4.825)** olarak hesaplanmıştır. Elde ettiğimiz OR değerlerine bakıldığında, ACE geni I/D polimorfizminin preeklampitik bireylerde sağlıklı bireylere göre yaklaşık 2 ile 4 kat daha sık görüldüğü ve p değerlerine bakıldığında ise ACE geni ile preeklampsi arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu ve bu polimorfizmin preeklampsiye yatkınlık oluşturduğu söylenebilir. Bereketoğlunun Türkiyede yapmış olduğu çalışmada ACE geni DD genotipine ait p değeri 0.016, Zhong ve arkadaşlarının ACE geni I/D polimorfizmi ile preeklampsi üzerine yapmış olduğu çalışmada  $p=0.008$  ve Saeedeh ve arkadaşlarının İran'da yapmış olduğu çalışmada  $p=0.01$  olarak elde etmişler ve ACE geni I/D polimorfizmi ile preeklampsi arasında pozitif bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. Bu sonuçlara da bakıldığında bizim ACE geni I/D polimorfizmi ile preeklampsi arasında bulduğumuz anlamlı ilişki yukarıda bahsedilen çalışmalar ile uyumluluk gösterdiği gibi, aynı zamanda literatürde bu konuda yapılmış birçok çalışma ile de uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda AT1R geninin genotip dağılımları hasta grubunda AA: %54.8, AC: %40.6 ve CC: %4.5 iken kontrol grubunda AA: %62.4, AC: %34.7 ve CC: %3 olarak bulunmuştur. Hasta grubunda A ve C alleli frekansı 0.75 ve 0.25, kontrol grubunda ise A ve C alleli frekansı 0.80 ve 0.20 olarak hesaplanmıştır. Çinde yapılan bir çalışmada preeklampatik kadınlarda AA: %82, AC: %19.3 ve CC: %0.07, normotensif gebe kadınlarda AA: %89.5, AC: %9.5 ve CC: %1 olarak bulunmuştur. Preeklampatik olgularda A ve C allellerinin sıklığı ise sırasıyla %90.6 ve %9.4 hesaplanmıştır. Bu sonuçlar bizim verilerimiz ile uyumludur. Yine başka bir çalışmada Karayıpli, Asyalı ve Beyaz kadınlarda AT1R geni A>C polimorfizmi incelenmiş ve elde edilen bu sonuçlar da bizim verilerimiz ile paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda gruplar AA ve AC genotipi açısından karşılaştırıldığında, p değeri 0.173, OR değeri ise 1.334 (%95 CI: 0.788-2.258) olarak bulunmuştur. Aynı şekilde gruplar AA ile CC ve AA ile AC+CC genotipleri yönünden karşılaştırıldığında; AA ve AC genotiplerine ait p değeri 0.342 olarak belirlenmiş ve bu genotipe ait OR değeri ise 1.702 (%95 CI: 0.423-6.844) olarak, AA ve AC+CC genotiplerine ait p değeri 0.144 ve bu genotipe ait OR değeri ise 1.365 (%95 CI: 0.818-2.278) olarak hesaplanmıştır. p değerinin 0.05'ten büyük olması ve güven aralığının 1 değerini içermesi nedeniyle AT1R A>C polimorfizmini açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Aynı şekilde Çin'de ve Karayıpli, Asyalı ve Beyaz kadınlarda yapılan çalışmalarda da AT1R geni ile sendrom arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Ancak diğer taraftan, Hu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gebelikte indüklenmiş hipertansiyonda AT1R geninin AC ve CC genotip frekanslarının hasta grubunda önemli derecede yüksek olduğunu belirtirken, Seremak ve arkadaşları gebelikte indüklenmiş hipertansiyonda A1166C polimorfizminin risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Yine İngilterede yapılmış olan başka bir çalışmada AT1R geni A>C polimorfizminin tek başına sendrom ile ilişkili olmadığını ancak AT2R ile birlikte değerlendirildiğinde preeklampatik hasta grubunda önemli oranda yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bizim AT1R geni A1166C polimorfizmi için elde ettiğimiz sonuçlar bu sonuçlar ile uyumlu değildir. Bu nedenle sonuçlarımız literatürdeki bazı çalışmaların sonuçları ile uyumlu iken, bazıları ile uyumlu sonuç göstermemektedir. Bizim çalışmamız da dahil olmak üzere, yapılan birçok çalışmada ACE (I/D) ve AT1R (A1166C) gen polimorfizmlerinin preeklampsi üzerindeki etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi ve çalışmalardaki çeşitliliklerin nedenlerinin etnik köken farklılıkları veya hasta ve kontrol grupları oluşturulurken

uygulanan seçim kriterlerinin farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda preeklampsi şikayeti ile Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran ve yapılan tetkikler sonucu preeklampsi hastası oldukları saptanan 155 hastanın oluşturduğu hasta grubu ile sağlıklı 101 bireyden oluşan kontrol grubu ACE (I/D) ve AT1R (A1166C) gen polimorfizmleri bakımından incelenmiştir.

Elde edilen veriler ve yapılan istatistiksel testler sonucunda ACE geni intron 16 I/D polimorfizmi ile preeklampsi arasında önemli bir ilişki bulunurken, AT1R geni 1166 A>C polimorfizmi ile preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir. Tüm çalışmamızdan çıkarılabilecek en önemli sonuç, bir genetik gösterge olarak ACE geni D aleli sıklığı, hipertansiyon ile karakterize olan preeklampsi hastalığında bir risk faktörü olarak dikkate alınmalıdır. Bu konuda özellikle ACE I/D polimorfizmi ile kalp ve tansiyon hastalıklarında meydana gelen patolojiler arasındaki bağın açıklanmasını sağlayacak ileri araştırmalara da ihtiyaç olduğu açıktır. Gelecekte bu ilişkilerin açığa çıkması ile kalp ve tansiyon hastalıklarındaki risk faktörlerinden olan kolesterol, sigara vb. gibi risk faktörlerinin yanına, bireyin ACE geni D allelini taşıma durumunda bir faktör olarak eklenmesi olasıdır. Aynı şekilde ileriki çalışmalarda preeklampsi hastalığının gelişiminde rol oynadığı düşünülen aday genlerin incelenmesi, bu genlerin rol oynadığı mekanizmalarda ki fonksiyon bozukluklarının düzeltilmesine yönelik çalışmaların yapılmasına ve hastalığın tam olarak bilinmeyen etiolojisinin aydınlatılmasına yardımcı olacaktır. Aynı zamanda hastalığa olan kişisel genetik yatkınlığın belirlenmesi ile zamanında etkin ve koruyucu tedbirlerin alınması, hastalığın daha erken tanısının konabilmesi, bu alanda yeni ilaçların geliştirilmesi ve hastalar için en doğru ilaç ve doz seçiminin yapılması da mümkün olacaktır.

## KAYNAKLAR

- Abraham VM, Kim YM, Straszewski SL, Romero R, Mor G, 2004. Macrophages and apoptotic cells clearance during pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 51:275-282.
- Abromovici DR, Sibai BM, 1999. Preeclampsia-Eclampsia. In:Queenan JT (Ed),Management in high risk pregnancy.Blackwell science, Massachusetts 368-377.
- Adi-Said D, Annegers JF, Combs-Cantrell D, et al., 1995. Case-control study of the risk factors for preeclampsia. *Am J Epidemiol.* 142: 437-41.
- Akar N, Aras O, Omurlu K, Cin S, 1998. Deletion polymorphism at the angiotensin-converting enzyme gene in Turkish patients with coronary artery disease, *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 58:491-5.
- Akbar SA, Khawaja NP, Brown PR, Ttayeb R, Bomfo J, Nicolaidis KH, 2009. Angiotensin II Type 1 and 2 Receptors Gene Polymorphisms Inpre-eclampsia and Normal Pregnancy in Three Different Populations. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 88:606-11.
- Albrecht EW, Stegeman CA, Heeringa P, Henning RH et al, 2003. Protective role of nitric oxide synthase. *J Pathol.* 199: 8-17.
- Allen AM, Zhuo J. Mendelsohn FAO, 1999. Localization of angiotensin ATI and AT2 receptors. *J Am Soc Nephrol:*10:S23-S29.
- Alvarez R, Terrados N, Ortolano R, Iglesias-Cubero G, Reguero JR, Batalla A, et al., 2000. Genetic variation in the rennin-angiotensin system and athletic performance. *EurJAppl Physiol.* 82: 117-120.
- Ambrosio G, Jacobus WE, Mitchel MC, et al., 1989. Effects of ATP precursors on ATP and free ADP content and functional recovery of post ischemic hearts. *Am J Physiol.* 256: H560-H566.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, 1986. Management of preeclampsia. *ACOG Technical Buletin*, 91, February.
- Andersson B, Blange I, Sylven, 1999. Angiotensin-type 1 receptor gene polymorphism and long-term survival in patients with idiopathic chronic heart failure. *Eur J HeartFail* 1: 363-9.
- Araz M, Aynacioglu S, Aktaran S, Alaşehirli B, Okan V, 2001. Association between polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene and hypertension in Turkish type II diabetic patients, *Acta Medica.* 44: 29-32.

- Arbogast BW, Leeper SC, Merrick RD, Olive KE, Taylor RN, 1994. Hypothesis: which plasma factors bring about disturbance of endothelial function in preeclampsia. *Lancet* 343:340-41.
- Ardaillou R, 1999. Angiotensin II receptor. *J Am Soc Nephrol* 10:S30-S39.
- Axt-Flidner R, 2004. Second trimester uterine artery Doppler ultrasound as a screening test for adverse pregnancy outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 31(1):9-11.
- Azizieh F, Raghupathy R, Makhseed M, 2005. Maternal cytokine production patterns in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 54:30-37.
- Barley J, Blackwood A, Carter ND, 1994. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism: association with ethnic origin. *J Hypertension* 12: 955-7.
- Barton M, Kiowski W, 2001. The therapeutic potential of endothelin receptor antagonists in cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep.* 3: 322-330.
- Başbuğ M, Aygen E, Tayyar M, Tutuş A et al, 1999. Correlation between maternal thyroid function tests and endothelin in preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol.* 94: 551-555.
- Baudin B, 2000. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and drug response. *Clin Chem Lab Med.* 38: 853-6.
- Baudin B, 2002. New Aspect on Angiotensin-Converting Enzyme: From Gene to Disease. *Clin Chem Lab Med* 40:256-65.
- Baudin B, Berard M, Carrier JL, Legrand Y, Drouet L, 1997. Vascular Origin Determines Angiotensin I-Converting Expression in Endothelial Cells. *Endothelium* 5:73-84.
- Bedir A, Arik N, Adam B, Kılınç K, Gümüş T, Güner E, 1999. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and activity in Turkish patients with essential hypertension, *American Journal of Hypertension*; 12: 1038-43.
- Bereketoğlu C, Kasap M, Pazarbaşı A, 2012. Studies on Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and genotype distributions in Turkish preeclampsia patients. Vol.2012, pp.4.
- Bhagavan NV, 2002. *Medical Biochemistry* (4 th ed). Harcourt/ Academic Press, Massachusetts, pp 345-347.
- Boffa MC, Valsecchi L, Fausto A, et al.,1998. Predictive value of plasma thrombomodulin in preeclampsia and gestational hypertension. *Thromb Haemost.* 79:1092-95.

- Booth RE, Johnson JP, Stockand JD, 2002. Aldosterone. *Adv Physiol Educ* 26:8-20.
- Bories P, Bories C, 1995. Nitrate determination in biological fluids by an enzymatic one-step assay with nitrate reductase. *Clin Chem.* 41: 904-947.
- Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, O'Herlihy, 1999. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 94:978-84.
- Bouba I, Makrydimas G, Kalaitzidis R, Lolis DE, Siamopoulos KC, and Georgiou I, 2003. Interaction between the polymorphisms of the renin-angiotensin system in preeclampsia. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 110, no. 1, pp. 8–11.
- Boyd PA, Lindenbaum RH, Redman C, 1987. Preeclampsia and trisomy 13: a possible association. *Lancet* 2:425-27.
- Branch DW, Dudley DJ, Mitchell MD, 1991. Preliminary evidence for homeostatic mechanism regulating endothelin production in preeclampsia. *Lancet.* 337: 943-945.
- Branch DW, Porter TF, 1999. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Scott JR, Di Saina PJ, Hammond CB, Spellacy WN, editors. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. Eighth Edition. Philadelphia William Wilkins, 309-326.
- Britton SL, 1981. Intrarenal vascular effects of angiotensin I and angiotensin II. *Am J Physiol* 240:914-919
- Brosen I, Robertson WB, Dixo HG, 1967. The physiological response of the vessels of placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol.* 93:569-579
- Brunner HR, Gavras H, Laragh JH, et al., 1973. Angiotensin-II blockade in man by Sar-Ala-angiotensin II for understanding and treatment of high blood pressure. *Lancet* 2: 1045-1048.
- Brunner HR, Kirsman DJ, Sealey JE, et al., 1971. Hypertension of renal origin: evidence for two different mechanisms. *Science* 174: 1344-1346.
- Budak E, Madazli R, Aksu MF, et al., 1998. VCAM-1 and leukocyte activation in preeclampsia and eclampsia. *Int J Obstet Gynecol.* 63:115-121.
- Budak M, 2006. Hipertansiyonlu Hastalarda ACE Gen Polimorfizminin Araştırılması (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Burg M, Mene J, Ostendorf T, Kliem V, Floege J, 1997. Gene-Polymorphisms of Angiotensin-Converting Enzyme and Endothelial Nitric Oxide Synthase Inpatients with Primary Glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 48:205-11.



- Burton GJ, Hung TH, 2003. Hypoxia-Reoxygenation; a potential source of placental oxidative stress in normal pregnancy and preeclampsia. *Fet Mat Med Rev.* 14:297-317.
- Butler R, Morris AD, Burchell B, Struthers AD, 1999. DD angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with endothelial dysfunction in normal humans. *Hypertension* 33: 1164-8.
- Büyükaşık H, 2006. Preeklampsiyi Öngörmede İkinci Trimester Maternal Serum Fibronektin Ölçümünün Yeri (tez). İstanbul: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
- Cambien F, Costerousse O, Tired L, Poirier O, Lecerf L, Gonzales MF, et al., 1994. Plasma level and gene polymorphism of angiotensin converting enzyme in relation to myocardial infarction. *Circulation* 90: 669-76.
- Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, et al., 1992. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 359: 641-4.
- Candy GP, Skudicky D, Mueller U, 1999. Association of left ventricular systolic performance and cavity size with angiotensin-converting enzyme genotype in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 83: 740-4.
- Catanzaro DF, 2000. Angiotensinogen: Physiology, molecular biology, and relevance to hypertension. In: Oparil S, Weber MA (eds). *Hypertension*. Philadelphia: WH Saunders Company. pp. 77-89.
- Chang RS, Lotti VJ, 1991. Angiotensin receptor subtypes in rat, rabbit and monkey tissues: Relative distribution and species dependency. *Life Sci.* 49:1485-1490.
- Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly JJC, Lee R, Hunt BJ, et al., 1999. Effect of antioxidants on the occurrence of the preeclampsia in women at increased risk: a randomized trial. *Lancet* 354:810-816.
- Chen Q, Stone PR, McCowan LM, Chamley LW, 2005. Phagocytosis of necrotic but not apoptotic trophoblasts induces endothelial cell activation. *Hypertension* 47:116-121.
- Chen Z, Xu F, Wei Y, Liu F, Qi H, 2012. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and risk of pregnancy hypertensive disorders: a meta-analysis. *13(1):184-95.*
- Chesley LC, 1978. *Hypertensive Disorders in Pregnancy*. New York: Appleton-Century-Crofts. 199.

- Chesley LC, Cooper DW, 1986. Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynecol.* 93:898.
- Chiu AT, Herblin WF, McCall DE, Ardecky RJ, Carini DJ, Duncia JV, Please LJ, Wong OPC, Wexler RR, Johnson AL, Timmermans PBMWM, 1989. Identification of angiotensin II receptor subtypes. *Biochem Biophys Res Commun* 165:196-203.
- Choi H, Kang JY, Yoon Han SS. et al., 2004. Association of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms with preeclampsia. *Journal of Korean Medical Science*, vol. 19, no. 2, pp. 253–257.
- Clapp JF 3rd, McLaughlin MK, Larrow R, Farnham J, Mann Li, 1982. The uterine hemodynamic response to repetitive unilateral vascular embolization in the pregnant ewe. *Am J Obstet Gynecol.* Oct 1;144(3):309-18.
- Clark SL, Cotton DB, Lee W, Bishop C, Hill T, Southwick J et al., 1998. Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 161: 1439-42.
- Conde-Agudelo A, Belizan JM, Lede R, Bergel E, 1993. What does an elevated mean arterial pressure in the second half of pregnancy predict gestational hypertension or preeclampsia *Am J Obstet Gynecol.* 169:509.
- Cooper DW, Brennecke SP, Wilton AN, 1993. Genetics of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 12:1-23.
- Cooper DW, Liston WA, 1979. Genetic control of severe preeclampsia. *J med Genet* 16:409.
- Cotton DB, Gonik B, Dorman KF, 1984. Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: acute effects of intravenous magnesium sulfate. *Am J Obstet Gynecol.* 148,152.
- Cotton DB, Lee W, Huhta JC. et al, 1988. Hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 158,523.
- Cruikshank DP, Wigton TR, Hays P, 1996. Maternal physiology in pregnancy in: Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL (eds). *Obstetrics Normal & Problem Pregnancies.* Churchill Livingstone. pp 91-109.
- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD, 2001. *Williams Obstetrics.* 21th edition. McGRAW-HILL, 584-8.

- Cunningham FG, MaC Donald PC, Gant NF, et al, 1997. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Williams Obstetrics, ed 20. Stamford, CT, Appleton and Lange. pp 693.
- Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL, 2001. Williams Obstetrics. 21th edition Connecticut, the McGraw-Hill; p:567-609.
- Çiçek NM, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A, 2004. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara Güneş Kitabevi 54, 313-325.
- D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Leonardi I, Buemi M, Jasonni VM, 2002. Is mid-trimester maternal serum inhibin-A a marker of preeclampsia or intrauterine growth restriction? Acta Obstet Gynecol Scand. 81(6):540-3.
- Davey DA, MacGillivray I, 1988. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 158:892-98.
- David M, Harish M, Mark A, et al., 2000. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 182:589-94.
- Davison JM, Lindheimer MD, 1987. Hypertension in pregnancy. In Sciarra JJ (ed): Sciarra Gynecology and Obstetrics. The Williams Byrd Pres, Philadelphia. vol 3 Chap 5, pp 1-27.
- De Gasparo M, Whitebread S, Mele M, Motani AS, Whitcombe PJ, Ramjouw HP, Kamber B, 1990. Biochemical characterization of two angiotensin II receptor subtypes in the rat. Cardiovasc Pharmacol 16(suppl 4):S31-S35.
- Dekker G, Robillard P, 2005. Preeclampsia: a couple's disease with maternal and fetal manifestations. Current Pharmaceutical Design. 11:699-710.
- Dekker G, Sibai B, 2001. Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia. Lancet Jan 20;357(9251):209-15.
- Dekker GA, 1989. Prediction and prevention of pregnancy induced hypertensive disorders: a clinical pathophysiologic study(thesis). Rotterdam Erasmus university.
- Dekker GA, de Vries JIP, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BME, Jakobs C, van Geijn HP, 1995. Underlying Disorders Associated with Severe Earlyonset Preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 173:1042-8.
- Dekker GA, Sibai BM, 1998. Etiology and Pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. Am. J Obstet Gynecol . 179:1358-751

- Dekker GA, Sibai BM, 1999. Early detection of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1(165): 160:172.
- Dekker GA, Van Geijn HP, 1992. Hypertensive disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 1:10-28.
- Denium J, Schalekamp MADH, 2000. Renin and prorenin. In: Oparil S, Weber MA (eds). *Hypertension*. Philadelphia: WB Saunders Company. 70-76.
- Dennis EJ, Mc Farland KF, Hester LL, 1982. The Preeclampsia- eclampsia Syndrome. In Danforth DN(ed): *Obstetrics and Gynecology* (4th ed). Harper and Row, Philadelphia, pp 455-474.
- Diagnosis and management of preeclampsia. *ACOG Practise Bulletin No.33 American College Of Obstetricians and Gynecologists* 2002:99:159-167
- Divers MJ, Bulmer JN, Miller D, lilford RJ, 1995. Beta 1 integrins in third trimester human placenta: No differential expressions in pathological pregnancies. *Placenta* 16:245.
- Dokmeci L, 2000. Farmakoloji temel kavramlar. *Tayf ofset*. 343-353.
- Doolan CM, O'Sullivan GC. Harvey BJ, 1998. Rapid effects of corticosteroids on cytosolic protein kinase C and intracellular calcium ion central ion in human distal colon. *Cell Endocrinol* 138:71-79.
- Douglas KA, Redman CWG, 1994. Eclampsia in the United Kingdom. *Br Med J.* 309:1395.
- Dzau V, 2001. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease. *Hypertension*;37:1047-1052.
- Dzau VJ, Re R, 1994. Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine A paradigm shift. *Circulation* 89:493-498.
- Easterling TR, Benedetti TJ, 1989. Preeclampsia: A hyperdynamic disease model. *Am J Obstet Gynecol.* 160:1447.
- Ebrashy A, Ibrahim M, Marzook A, Yousef D, 2005. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery doppler ultrasound at 14-16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *Croat Med J.* 46(5):826.
- Ehlers RWM, Riordan JF, 1989. Angiotensin-Converting Enzyme. *New Concepts Concerning Its Biological Role.* *Biochemistry* 28:5311-7.
- Eren N, Öztekin Z, 1999. Halk sağlığının gelişiminde Bertan M, Güler Ç (eds): *Halkın sağlığında temel bilgiler.* Ankara Güneş Kitabevi pp.10-11.

- Evelyn R, Couturier A, 1994. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 171: 1410-1416.
- Fabiani ME, Dinh DT, Nasis L, Johnson CI, 2000. Angiotensin-converting enzyme: basic properties distribution, and functional role. In: Oparil S, Weber MA (eds). *Hypertension*. Philadelphia: WB Saunders Company. pp 90-100.
- Fatini C, Gensini F, Battaglini B, Prisco D, Cellai AP, Fedi S, et al., 2000. Angiotensin Converting Enzyme DD Genotype, Angiotensin Type 1 Receptor CC Genotype, and Hyperhomocysteinemia Increase First-Trimester Fetalloss Susceptibility. *Blood Coagul Fibrinolysis* 11:657-62.
- Firth JD, Ratcliffe PJ, Raine AEG, Ledingham JGG, 1988. Endothelin. An important factor in acute failure. *Lancet.* 2: 1179-1181.
- Fisher T, Schneider M, 2000. Vascular reactivity in patients with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 183(6): 1490-1494.
- Foy CA, Rice GI, Ossey-Gerning N, Mansfield MW, Grant PJ, 1997. Angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphisms in patients characterized by coronary angiography. *Hum Genet.* 100: 420-5.
- Franco M, Paniagua R, Henera-Acosta J, 1998. Renal effect of renin-angiotensin system blockade. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 7:153-158.
- Friedl W, Krempler F, Sandhofer F, Paulweber B, 1996. Insertion-deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene and blood pressure during ergometry in normal males. *Clin Genet.* 50: 541-4.
- Fyhrquist F, Metsarinne K, Tikkanen I, 1995. Role of the angiotensin II in blood pressure regulation and pathophysiology of cardiovascular diseases. *J Hum Hypertension* 9(Suppl);5:19-24.
- Gasparo M, Bullock GR, 2000. The AT1 and AT2 angiotensin receptor. In: Oparil S, Weber MA (eds). *Hypertension*. Philadelphia: WB Saunders Company. pp100-110.
- Gayagay G, Yu B, Hambly B, Boston T, Hahn A, Celermajer DS, et al., 1998. Elite endurance athletes and the ACE I allele. The role of genetics in athletic performance. *HumGenet.* 103: 48-50.
- Genbacev O, Zhou Y, Ludlow JW, Fisher SJ, 1997. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science.* 277:1669-72.

- Genetic Engineering, 2005. PCR, RFLP Analysis & Gene Therapy, <http://members.aol.com/BearFlag45/Biology1A/LectureNotes/LNPics/Recomb/pcr.gif>.
- Gerretsen G, Huisles HJ, Elema JD, 1981. Morphological changes of spiral arteries in placental bed in relation to preeclampsia and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynecol.* 88:879.
- Givertz MM, 2001. Manipulation of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1004;14-18.
- Goldstein DP, Berkowitz RS, 1994. Current management of complete and partial molar pregnancy. *J Reprod Med.* 39:139-46.
- GOPEC Consortium. Disentangling Fetal and Maternal Susceptibility for Preeclampsia: A British Multicenter Candidate-Gene Study. *Am J Hum Genet* 2005;77:127-31.
- Görür DA, 2006. *Tip I Aort Diseksiyonu ve Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) Gen Polimorfizmi (tez)*. İstanbul: Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
- Graham CH, Connely I, MacDougall JR, et al., 1994. Resistance of malignant trophoblast cells to both the anti-proliferative and anti-invasive effects of TGF- $\beta$ . *Exp Cell Res.* 214:93-99.
- Granger JP, Alexander BT, Bennet WA, Khalil RA, 2001. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens.* 14: 178-185.
- Granger JP, Joey P, Alexander BT, et al., 2002. Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation*,; 9:147-160.
- Greiss FC Jr, 1982. Practical applications of placental vascular control. *Ala J Med Sci.* Jan;19(1):30-7.
- Grill S, Rusterholz C, Zanetti-D'allenbach R, et al., 2009. Potential markers of preeclampsia—a review. *Reproductive Biology and Endocrinology*, vol. 14: 7–70.
- Guo DF, Furuta H, Mizukoshi M, Inagami T, 1994. ilie genomic organization of human angiotensin II type 1 receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 200:313-319.
- Gurdol F, Isbilen E, Yilmaz H, Isbir T, and Dirican A, 2004. The association between preeclampsia and angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism. *Clinica Chimica Acta*, vol. 341, no. 1-2, pp. 127–131.

- Guyton AC, Hall JE, (Çeviri: H.Çavuşoğlu), Yeğen B, Aydın Z, Alican İ (Editörler), 2007. Tıbbi Fizyoloji İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri S. 223-232.
- Guyton AC, Hall JE, (Çeviri: H.Çavuşoğlu), Yeğen B, Aydın Z, Alican İ (Editörler), 1996. Tıbbi Fizyoloji İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri S.173.
- Gürçkaya E, Başer İ, 2001. Preeklampsinin etyopatogenezi: Günümüz konsepti. Klinik bilimler & Doktor. 7:408-412
- Haber E, Carlson W, 1983. Renin-angiotensin system. The biochemistry of renin-angiotensin system. In: Hypertension, Genest J. Kuchel O, Hornet P. Cantin M (eds.). Physiopathology and treatment. McGraw-Hill Book Company, U.S.171-184.
- Hall JE, Brands MW, 1999. Henegar JR. J Am Soc Nephrol 10:S258-S265.
- Hansson L, Kilander I, Öhrvall M, 2000. Epidemiology of hypertension. In: Oparil S, Weber MA (eds.). Hypertension. Philadelphia: WH Saunders Company. pp 4-19.
- Harris RC, 1996. The macula densa: recent development. J Hypertens 14:815-822.
- Hatipoğlu F, 2008. 11-14. Hafta Taramasında Serum Soluble CD40 Ligand Konsantrasyonu Ölçülmesinin Preeklampsi Öngörüsündeki Yeri (tez). İstanbul: Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
- Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, 2000. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Obstet Gynecol. 95:24.
- Hebisch G, 2003. Hypertension and pregnancy. Schweiz Rundsch Med Prax. 92(50):2137-43.
- Hirai N, Yanaihara T, Nakayama T, 1988. Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. Am J Obstet Gynecol. 159:27.
- Hoche B, Chen YP, Hügler S. et al., 2008. Impact of maternal endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on blood pressure, protein excretion and fetal outcome in pregnancy. Journal of Human Hypertension 22(9) 641–647.
- Hsueh WA. Antonipillai I, 1995. Renin-angiotensin system. In: Massry SG, Glassock RJ (eds). Textbook of Nephrology. Baltimore, Williams&Wilkins,197-203.
- Hubel CA, 1999. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. Proc. Society for experimental Biology and Medicine; 222 (3): 222-235.

- Hughes HC (ed), 1972. *Obstetric-Gynecologic Terminology*. Philadelphia, FA Davis Company, 422-23.
- Hunter S, Robson SC, 1992. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J*. 68: 540-43.
- Hunyady L, Balla T, Catt KJ, 1996. The ligand binding site of the angiotensin AT1 receptor. *Trend Pharmacol Sci* 17:135-140.
- Huppertz B, Kadyrov M, Kingdom JCP, 2006. Apoptosis and its role in the trophoblast. *Am J Obstet Gynecol*. 195:29-39.
- Huppertz B, Kingdom J, Caniggia I, et al., 2003. Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblasts into the maternal circulation. *Placenta* 24:181-190.
- Ijima K, Geshi E, Nomizo A, Arata Y, Katagiri T, 1998. Alteration in sarcoplasmic reticulum and angiotensin II type 1 receptor gene expression after myocardial infarction in rats. *J Jpn Circ*. 62: 449-454.
- Inoue I, Nakajima T, Williams GS, et al, 1997. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription in vitro. *J Clin Invest*:99. pp1786-1797.
- Isaka K, Usuda S, Ito H, Sagawa Y, et al., 2003. Expression and activity of matrix metalloproteinase 2 and 9 in human trophoblasts. *Placenta*,; 24:53-64.
- Iwai N, Inagami T, Ohmichi N, et al, 1992. Differential regulation of rat AT1a and AT1b receptor mRNA. *Biochem Biophys Res Commun* 188:298-303.
- İlerigelen B, 1997. Gebelik ve hipertansiyon. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sistemik Arter Hipertansiyonu Sempozyumu* 30, İstanbul, pp 59-76.
- Jauniaux E, Nicolaides KH, 1996. Placental lakes, absent umbilical artery diastolic flow and poor fetal growth in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 7:141-44.
- Jauniaux E, Ramsay B, Campbell S, 1994. Ultrasonographic investigation of placental morphologic characteristics and size during the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 170: 130-37.
- Jeunemaitre X, Lifton RP, Hunt SC, Williams RR, Lalouel JM, 1992. Absence of Linkage Between The Angiotensin Converting Enzyme Locus and Human Essential Hypertension. *Nat Genet* 19:72-5.
- Johnston CI, 1994. Tissue angiotensin converting enzyme in cardiac and vascular hypertrophy, repair, and remodeling. *Hypertension* 23: 258-68.



- Jorma O, Kokkonen, Ken A, 2000. Lindstedt, Antti Kuoppala, and Petri T. Kovanen. Kinin-Degrading Pathways in the Human Heart *Trends Cardiovasc Med.* 10:4215.
- Kainulainen K, Perola M, Tervilliger J, Kaprio J. Konkcnvuo M, Syvanen A, 1996. Evidence for involvement of the type 1 angiotensin II receptor locus in essential hypertension. *Hypertension* 33:855-849.
- Kajstura J, Cigola E, Malhotra A, Li P, Cheng W, Meggs LG, Anversa P, 1997. Angiotensin II induces apoptosis of adult ventricular myocytes **in vitro**. *J Mol Cell Cardiol.* 29: 859-870.
- Karumanchi SA, Lim KH, Sukhatme VP, 2004. Pathogenesis of Preeclampsia.
- Katz AM, 1977. Physiology of the heart. New York, Raven Press. 419-433.
- Kaur R, Jain V, Khuller M, Gupta I, Sherawat BS, 2005. Association of angiotensin converting enzyme gene polymorphism with pregnancy-induced hypertension. *84(10):929.*
- Kaya E, 2001. Gebelik hipertansiyonu, Preeklampsi-eklampsi. Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A (ed). *Obstetrik Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji*, MN Medikal & Nobel Basın Yayın Ticaret, ss 661-675.
- Kaysuya T, Horiuchi M, Koike G, Dzau V.J, 1995. Cloning and Characterization of Human Angiotensin II Type 2 Receptor Gene and Its Polymorphism. *Circulation* 92 Suppl:I-282.
- Kern DC, Brown R.D, 1990. Renin-from beginning to end. *N. Engl. J. Med.*, 323: 1136.
- Khong Ty, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I, 1986. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynecol.* Oct;93(10):1049-59.
- Kim DK, Kim JW, Kim S, Gwon HC, Ryu JC, Huh JE, et al., 1997. Polymorphism of Angiotensin Converting Enzyme Gene is Associated with Circulating Levels of Plasminogen Activator Inhibitor-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:3242-7.
- Kim YJ, Park MH, Park HS, Lee KS, Ha EH, Pang MG, 2004. Associations of polymorphisms of the angiotensinogen M235 polymorphism and angiotensin-converting-enzyme intron 16 insertion/deletion polymorphism with preeclampsia in Korean women. *16(1):48-53.*
- Kireççi H, 2005. Ağır Preeklampside Plazma Homosisteinin Yeri (tez). İstanbul: İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

- Kireççi A, 2005. Ağır Preeklampsi ve Trombofili İlişkisi (tez). İstanbul: İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
- Klockenbusch W, Rath W, 2002. Prevention of pre-eclampsia by low-dose acetylsalicylic acid-a critical appraisal. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 206(4):125-3.
- Lachurié ML, Azizi M, Guyene TT, Alhenc-Gelas F, Ménard J, 1995. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism has no influence on the circulating renin-angiotensin-aldeosterone system or blood pressure innormotensive subjects. *Circulation* 91: 2933-42.
- Lain KY, Roberts JM, 2002. Contemporary concepts of the patho-genesis and management of preeclampsia. *JAMA* 287:3183–3186.
- Lam C, Lim KH, Karumanchi A, 2005. Circulating factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension.* 46:1077-85.
- Lambert A, 2001. Preeklampsi,eklampsi ve HELLP sendromunda yönetim. *Klinik Bilimler&Doktor* 7:413-19.
- Lenz O, Schmid B, Kilter H, La Rosee K, Flesch M, Kuhn-Regnier F, Sudkamp M, Böhm M, 1995. Effects of angiotensin II and angiotensin-converting enzyme inhibitors on human myocardium. *Eur J Pharmacol.* 294: 17-27.
- Levine RJ, Hauth jC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, et al., 1997. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med.* 337:69-76.
- Li DK, Wi S, 2000. Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. *Am J Epidemiol.* 151:57-62.
- Li H, Ma Y, Fu Q, and Wang L, 2007. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion (ACE I/D) and angiotensin II type 1 receptor (AT1R) gene polymorphism and its association with preeclampsia in Chinese women. *Hypertension in Pregnancy*, vol. 26, no. 3, pp. 293–301.
- Li Q, Zhang J, Pfaffendorf M, Van Zwieten PA, 1996. Direct positive chronotropic effects of angiotensin II and angiotensin III in pithed rats and in rat isolated atria. *Br J Pharmacol.* 118: 1653-1658.
- Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM, 1998. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: a population based study. *Br Med J.*316:1343-47.
- Literatür Tıp Dergisi 2005;251 (42):280-91.

- Lorentzen B, Endresen MJ, Clausen T, Henriksen T, 1994. Fasting serum free fatty acids and triglycerides are increased before 20 weeks of gestation in women who later develop preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 13:103-109.
- Madazli R, 2008. *Plasenta*. Nobel Tip Kitabevleri, istanbul, .227-265.
- Madazli R, Aydin S, Uludag S, Ocak V, Tolun N, 2003. Maternal plasma levels of cytokines in normal and preeclamptic pregnancies and their relationship with diastolic blood pressure and fibronectin levels. *Acta Obstet Gynecol Scand*.82:797-802.
- Madazli R, Benian A, Aydin S, Uzun S, Tolun N, 2002. The plasma and placental levels of malondialdehyde, glutathione and superoxide dismutase in preeclampsia. *J Obstet Gynecol*. 22:477-80.
- Madazli R, Benian A, Ilvan S, Calay Z, 2006. Placental apoptosis and adhesion molecules expression in the placenta and the maternal placental bed of pregnancies complicated by fetal growth restriction with and without preeclampsia. *J Obstet Gynecol*. 26:5-10.
- Madazli R, Budak E, Calay Z, Aksu MF, 2000. Correlation between placental bed biopsy findings, VCAM-1 and fibronectin levels in preeclampsia. *BJOG*. 107:514-518.
- Madazli R, Somunkiran A, Calay A, Ilvan S, Aksu MF, 2003. Histomorphology of the placenta and the placental bed of growth restricted fetuses and correlation with the doppler velocimetries of the uterine and umbilical arteries. *Placenta* 24:510-16.
- Maegher EA, Fitz Gerald GA, 1993. Disordered eicosanoid formation in pregnancy-induced hypertension. *Circulation*. 88:1324-33
- Magdy SM, Akolisa A, David G, et al, 1994. Preeclampsia and antioxidant nutrients: Decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, a-tocopherol and beta-carotene in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 171:150-7.
- Marian AJ, Yu Q, Workman R, Greve G, Roberts R, 1993. Angiotensin converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet* 342: 1085-6.
- Masaki T, 1989. The discovery, the present state and the future prospects of endothelin. *J Cardiovasc Pharmacol*. 13: 51-54.
- Mashage H, 1997. Nitric oxide determinations: Much ado NO-thing? *Clin Chem Int J Lab*. 43: 553-556.

- Mastrogiannis DS, O'Brien WF, Krammer J, Benoi R, 1991. Potential role of endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *AmJ Obstet Gynecol.* 165: 1711-1716.
- Matsubara H, 1998. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases. *Circ Res.* 83: 1182-1192.
- Miller DA, 2002. Hypertension in pregnancy. In: Mishell DR, Goodwin M, Brenner PF, eds. *Management of common problems in obstetrics and gynecology.* Fourth edition. Blackwell Publishing, Los Angeles, 112-119.
- Mills JL, DerSimonian R, Raymond E, et al., 1999. Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia: a multicenter prospective study. *JAMA* 282:356-62.
- Miskovic B, Sertic J, Stavljenic-Rukavina A, and Stipoljev F, 2008. Association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism with preeclampsia. *Collegium Antropologicum*, vol. 32, no. 2, pp. 339–343.
- Mogren I, Hogberg U, Winkvist A, et al., 1999. Familial occurrence of preeclampsia. *Epidemiol.* 10:518-22.
- Mohaupt M, 2007. Molecular aspects of preeclampsia. *Mol Asp Med.* 28:169-191.
- Moncada S, Higgs A, 1993. The L-Arginine-nitric oxide pathway. *New Eng. J Med.* 329:2002-12.
- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA, 1991. Nitric oxide. Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Reviews.* 43: 109-137.
- Montgomery HE, Clarkson P, Barnard M, Bell J, Brynes A, Dollery C, et al., 1999. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. *Lancet* 353: 541-5.
- Montgomery HE, Clarkson P, Dollery CM, Prasad K, Losi AM, Hemingway H, et al., 1997. Association of Angiotensin-converting enzyme gene ID polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation* 96: 741-7.
- Morgan L, Foster F, Hayman R, Crawshaw S, Baker PN, Broughton Pipkin F, et al., 1999. Angiotensin Converting Enzyme Insertion-Deletion Polymorphism in Normotensive and Preeclamptic Pregnancies. *J Hyperten* 17:765-8.
- Morishita R, Gibbons GH, Ellison KE, 1994. Evidence for direct local effect of angiotensin in vascular hypertrophy. In vivo gene transfer of angiotensin converting enzyme. *J Clin Invest.* 94: 978-84.

- Moutquin JW, Rainville C, 1985. A prospective study of blood pressure in pregnancy: prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 51:191.
- Muller DN, Fischli W, Clozel JP, Hilgers KF, Bohlender J, Menard J, Busjahn A, Ganten D, Luft FC, 1998. Local angiotensin II generation in the rat heart: role of renin uptake. *Circ Res.* 82: 13-20.
- Murphy TJ, Alexander RW, Griencelling KK, Runge MS, Bernstein KE, 1991. Isolation of a cDNA encoding the vascular type-1 angiotensin II receptor. *Nature* 351:233-236.
- Nakai K, Itoh C, Miura Y, Hotta K, Musha T, Itoh T, Miyakawa T, Iwasaki R, Hiramori K, 1994. Deletion Polymorphism of The Angiotensin I-Converting Enzyme Gene is Associated with Serum ACE Concentration and Increased Risk for CAD in The Japanese. *Circulation* 90: 2199-202.
- Nakajo S, Sugiura M, Snajdan RM, Boechue FH, 1999. Solubilization and identification of human placental endothelin receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 164: 205-211.
- Narin N, Kurtoğlu S, Başbuğ M, et al., 1999. Thyroid function test in the newborn infants of preeclamptic women. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 12:69-73.
- Nathan C, 1992. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FA SEB J;* 6: 30513064.
- National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. National High Blood Pressure Education Programme (NHBPEP) Working Group Reports on high Blood pressure in pregnancy. *High Blood Pres* 1996,5:33-60
- Navar LG, 1997. The kidney in blood pressure regulation and development of hypertension. *Med Clin North Ame* 81:1165-1185.
- Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, Kobori H, 2002. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension [part 2]:*316-322.
- Nazarov IB, Woods DR, Montgomery HE, Shneider OV, Kazakov VI, Tomilin NV, et al, 2001. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes. *Eur J Hum Genet.* 9: 797-801.
- Nelson TR, 1955. A clinical study of preeclampsia. *J. Obstet. Gyne col. Br. Emp.* 62:48-57.
- Nguyen G, Delarue P, Buickle G, Bouzahir I, Ciller T, SraerJD, 2002. Pivotal role of renin prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 109:1417-1427.

- Nickening G, Harrison DG, 2002. The ATI-Type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis. *Circulation* 105:393-396.
- Nomura H, Koni I, Michishita Y, Morise T, Takeda R, 1994. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in haemodialysis patients. *Lancet* 343: 482.
- Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of Disease: Pre-eclampsia. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005;1:98-114.
- Nova A, Sibai BM, Barton JR, Mercer BM, Mitchell MD, 1991. Maternal plasma levels of endothelin. *Am J Obstet Gynecol.* 165: 724-727.
- Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostini A, 1998. Plasma Bradykinin in Angio-Oedema. *Lancet* 351:1693-7.
- Odendaal HJ, Pattison RC, Bam R, 1990. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: A randomized controlled trial. *Obstet Gynaecol* 76:1070.
- O'Donnell CJ, Lindpainter K, Larson MG, Ordovas JM, Myers RH, Levy D, 1997. The ACE deletion insertion polymorphism and hypertension: an association in the Framingham Heart Study (abstract). *J Am Coll Cardiol.* 29 (supplA): 84A.
- Olsen SF, Secher nNJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Glud C, 2000. Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 107:382.
- Omu AE, Al-Qattan F, Diejomaoh ME, Al-Yatama M, 1999. Differential levels of T helper cytokines in preeclampsia: pregnancy, labor and puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 78(8):675-80.
- Onbaşıoğlu M, 2008. Fetal Trombofilinin Preeklampsi ve intrauterin Büyüme Geriliği Olgularında Etkisi (tez). Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Oparil S, Tregear GW, Koerner TJ, Barnes HA, Haber E, 1971. Mechanism of pulmonary conversion of angiotensin I to II in the dog. *Circ Res*;29:682-690.
- Ortiz MC, Manriquez MC, Romero JC, Juncos LA, 2001. Antioxidants block angiotensin II-induced increases in blood pressure and endothelin. *Hypertension* 38[part 2]:655-659.
- Ostlund E, Hansson LO, Bremme K, 2001. Fibronectin is a marker for organ involvement and may reflect the severity of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 20(1):79-87.
- O'Toole ML, 2003. Physiologic aspect of exercise in pregnancy. *Clin Obst and Gynecol* 46(2): 379-80.

- Oudejans CB, Mulders J, Lachmeijer AM, et al. The Parent-of-Origin Effect of 10q22 in Pre-eclamptic Females Coincides with Two Regions Clustered for Genes with Down-Regulated Expression in Androgenetic Placentas. *Mol Hum Reprod* 2004;10:589-98.
- Ökten F, Şen S, 2002. Gebelikte Hipertansif Hastalıklar, Preeklampsi, Eklampsi ve Hellp Sendrom'unda Obstetrik Anestezi. *Ankara Ü Tıp Fak Dergisi*. 55(1): 73-84.
- Önder MR, Akıllı A. Hipertansiyon. İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi;1998.s.91.
- Özbilen N, 2007. Preeklampsik Gebelerde Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Ve Solubl Fms Benzeri Tirozin Kinaz-1 Düzeyleri Ve Bunların Birbirleri İle Olan İlişkileri-Tez. Çukurova Üni. Tıp Fakültesi, Kadın Doğum Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana.
- Özkınay E, Kazandı M. Preeklampsi. Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A, 2001. Obstetrik Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji, MN Medikal & Nobel Basın Yayın Ticaret, ss 625-652.
- Paulsen K, Nielson AH, 1981. Renin in the mouse kidney has a molekuler weight of 10 000. *Clin Sci*;60:41-46.
- Payne MN, Mc Donald F, Murray RG, Barlett WA, 1994. Plasma angiotensin-converting enzyme activity and carotid wall thickening (letter). *Circulation* 90:2566.
- Peach MJ, 1971. Adrenal medullary stimulation induced by angiotensin I, angiotensin II and analogues. *CNC Res* 28 (Suppl II); 11-107- 11-117.
- Pelc LR, Gross GJ, Warltier DC, 1991. Mechanisms of Coronary Vasodilatation Produced by Bradykinin. *Circulation* 83:2048-56.
- Piering WF, Garancis JG, Becker CG, Beres JA, Lemann J Jr, 1993. Preeclampsia related to a functioning extruterine placenta: report of a case a25-year follow-up. *Am J Kidney Dis*. 21(3):310-3.
- Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, 1991. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 98:468.
- Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Dixon G, Brosens I, 1981. The pattern of interstitial trophoblast invasion in early human pregnancy. *Placenta*. 2:303-316.
- Pijnenborg R, Vercruyssen L, Hanssens M, 2006. The uterine spiral arteries in human pregnancy: Facts and controversies. *Placenta* ; 27:939-58.

- Poston L, 2006. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Pharmacological Reports*. 58:69-74.
- Poston L, Rajimakers MTM, 2004. Trophoblast oxidative stress, antioxidants and pregnancy outcome- a review. *Placenta* 18:572-78.
- Poulsen K, Vuust J, Iindt T, 1980. Renin precursor In mi mouse kidney identified by cell-tree translation or messenger RNA. *Clin Sci* 59:297- 299.
- Prasad A, Narayanan S, Waclawiw MA, Epstein N, Quyyumi AA, 2000. The Insertion/Deletion Polymorphism of The Angiotensin-Converting Enzyme Gene Determines Coronary Vascular Tone and Nitric Oxide Activity. *J Am Coll Cardiol* 36:1579-86.
- Pridjian G, Puschett JB, 2002. Preeclampsia. Part2: experimental and genetic considerations. *Obstet Gynecol Surv.* 57:619-40.
- Pritchard JA, Mac Donald PC, Gant NF, 1985. *Williams Obstetrics* (17th ed). Appleton Century-Crofts, Norwalk.
- Rajkovic A, Makinov MR, 1999. Plasma homocysteine concentrations in eclampthic and preeclamthic African women postpartum. *Obstet Gynecol.* 94:355-63.
- Rankinen T, Wolfarth B, Simoneau JA, Maier-Lenz D, Rauramaa R, Rivera MA, et al., 2000. No association between the angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and elite endurance athlete status. *J Appl Physiol.* 88: 1571-5.
- Ray J, Vasishta K, Kaur S, 1999. Calcium metabolism in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 66(3):245-50.
- Ray JG, Laskin CA, 1999. Folic Acid and Homocysteine Metabolic Defects and The Risk of Placental Abruption, Preeclampsia and Spontaneous Pregnancy Loss: A Systematic Review. *Placenta* 20:519-29.
- Raynolds MV, Bristow MR, Bush EW, 1993. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 342: 1073-5.
- Redman CW, Sacks GP, Sargent IL, 1999. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 180:499-506.
- Redman CW, Sargent IL, 2005. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 308: 1592–1594.
- Reister F, Frank HG, Kingdom JC, et al., 2001. Macrophage-induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women. *Lab Invest.* 81:1143-52.



- Rieder MJ, Taylor SL, Clark AG, Nickerson DA, 1999. Sequence variation in the human angiotensin converting enzyme. *Nat Genet.* 22: 59-62.
- Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F, 1990. An Insertion/Deletion Polymorphism in The Angiotensin-1-Converting Enzyme Gene Accounting for Half The Variance of Serum Enzyme Levels. *J Clin Invest* 86:1343-6.
- Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F, 1992. PCR dedection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acid Res.* 20(6):1433.
- Rigat B. Hubert C. Alhenc-Gelas F, 1997. Genetic of angiotensin I-converting enzyme. *Clin Exp Hypertense* 19:659-669.
- Rinehart BK, Terrone DA, Lagoo-Deenadayalan S, Barber WH, Hale EA, Martin JN Jr, Bennett WA, 1999. Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin lbeta, and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 181(4):915-20.
- Roberts JM, Cooper DW, 2001. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet* 357:53-56.
- Roberts JM, Redman CWG, 1993. Preeclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet.* 341:1447-51.
- Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, et al., 1989. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 161:1200-1204.
- Robertson SA, Ingman WV, O'Leary S, Sharkey DJ, Tremellen KP, 2002. Transforming growth factor beta: a mediator of immune deviation in seminal plasma. *J Reprod Immun.* 57:109-128.
- Robertson WB, Brosens I, Dixon HG, 1975. Uteroplacental vascular pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 5(1-2):47-65.
- Robillard PY, Dekker GA, Chaouat G, Hulsey TC, 2007. Etiology of preeclampsia: maternal vascular predisposition and couple disease-mutual exclusion or complementarity? *J Reprod Immunol.* 76:1-7.
- Robillard PY, Dekker GA, Hulsey TC, 2002. Evolutionary adaptations to preeclampsia/eclampsia in humans: low fecundability rate, loss of oestrus, prohibitions of incest and systemic polyandry. *Am J Reprod Immun.* 47:104-111.

- Robillard PY, Hulsey TC, 1996. Association of pregnancy-induced hypertension, preeclampsia and eclampsia with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 347:619-26.
- Robillard PY, Hulsey TY, Alexander GR, Keenan A, de Caunes F, Papiernik E, 1993. Paternity patterns and risk of preeclampsia in the last pregnancy in multiparae. *J Reprod Immunol.* 24:1-12.
- Robillard PY, Hulsey TY, Perianin J, Janky E, Miri EH, Papiernik E, 1994. Association of pregnancy induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 344:973-75.
- Roh CR, Kim DK, Yoon BK, Yang SH, Chung JH, Bae DS, et al., 1997. A Common Genetic Variant of The Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Gene and Pregnancy Induced Hypertensive Disorders. *Korean J Obstet Gynecol* 40:1189-99.
- Romero JC, Reckelhoff JF, 1999. Role of angiotensin and oxidative sties inessential hypertension. *Hypertension* 34[part2]:943-949.
- Ros HSS, Lichtenstein P, Lipworth L, et al., 2000. Genetic effects on the liability of developing of preeclampsia and gestational hypertension. *Am J Med Genet.* 91:256-60.
- Rosendorff C, 1996. The renin-angiotensin system and vascular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 28:803-812.
- Saftlas AF, Beydoun H, Triche E, 2005. Immunogenetic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders. *Obstet Gynecol.*106:162-72.
- Sağol S, Özkınay E, 2000. Preeklampsi etyopatogenezinde lipid peroksidasyonu. *Türkiye Klinikleri Jinekolojik Obstetrik Dergisi* 10:7-15.
- Salimi S, Mokthari M, Yaghmaei M, Jamshidi M and Naghavi A, 2011. Assosiciation of Angiotensin-Converting Enzyme Intron 16 Insertion/Deletion and Angiotensin II Type 1 Receptor A1166C Gene Polymorphisms with Preeclampsia in South East of Iran. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, vol.2011,pp.6.
- Sato A, Liu JP, Funder JW, 1997. Aldosterone rapidly represses protein kinase C activity in neonatal rat cardiomyocytes in vino. *Endocrinology* 138:3410-3416.
- Schiff E, Ben-Baruch G, Peleg E, et al., 1992. Immunoreactive circulating endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 166:624-28.

- Schmidt S, van Hooft IM, Grobbee DE, Ganten D, Ritz E, 1993. Polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is apparently not related to high blood pressure. *J Hypertens.* 11: 345-8.
- Schumann M, Reichel P, Muller-Myhsok B, Dieringer T, Wurm K, Schlaak M, et al., 2001. Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphisms and familial occurrence of sarcoidosis. *J Intern Med.* 249: 7783.
- Schwarze A, Nelles I, Krapp M, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K, Axt-Fliedner R, 2005. Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.* 271(1):46-52.
- Seremak-Mrozikiewicz A, Dubiel M, Drews K, Breborowicz GH, and Mrozikiewicz PM, 2005. 1166C mutation of angiotensin II type 1 receptor gene is correlated with umbilical blood flow velocimetry in women with preeclampsia. *Journal of Maternal -Fetal and Neonatal Medicine*, vol. 17, no. 2, pp. 117–121.
- Shah DM, 2005. Role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of preeclampsia. *American Journal of Physiology* 288 (4): F614–F625.
- Shanklin DR, Sibai BM, 1989. Ultrastructural aspects of preeclampsia. I. Placental bed and uterine boundary vessels. *Am J Obstet Gynecol.* Sep;161(3):735-41.
- Sheppard BL, Bonnar J, 1974. The ultrastructure of the arterial supply of the human placenta in early and late pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* Jul;81(7):497-511.
- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M, 2005. Preeclampsia. *Lancet.* 365:785-799.
- Sibai BM, 1996. Hypertension in pregnancy. In: Gabbe SG, Niebly JN, Simpson L (eds), *Normal and Problem Pregnancies*. Churchill Livingstone, New York, pp 935-987.
- Sibai BM, 1988. Pitfalls in diagnosis and management of preeclampsia. *Am. J. Obstet Gynecol* 159:1-5.
- Sibai BM, 2005. Diagnosis, prevention and management of eclampsia. *Obstet Gynecol.* 105:402-10.
- Sibai BM, Anderson GD, 1990. Eclampsia. II. clinical significance of laboratory findings. *Obstet Gynecol.* 59:153.
- Sibai BM, Ewel M, Levine RJ et al, 1997. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 177: 1003-1010.

- Sibai BM, Mercer B, Sarinoğlu C, 1991. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long term prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 165:1408-12
- Sipahi T, Güldiken B, Güldiken S, Üstündağ S, Turgut N, Budak M, et al., 2009. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim ve Anjiyotensin II Tip 1 Reseptörü Gen Polimorfizmlerinin Trakya Bölgesindeki Türk Hastalarda Görülen İskemik İnme ile İlişkisi. *Trakya Üniv Tıp Fak Derg.* 26 (1):1-8.
- Skeggs LT, Dorer FE, Kahn SR, Lentz KE, Levine M, 1976. The biochemistry of the renin-angiotensin system and its role in hypertension. *Am J Med* 60:737-747.
- Smets EM, Visser A, Go AT, Van Vugt JM, Oudejans CB, 2005. Novel biomarkers in preeclampsia. *Clin Chim Acta.*;31.
- Smith GN, Walker M, Tessier JL, Millar KG, 1997. Increased incidence of preeclampsia in women conceiving by intrauterine insemination with donor versus partner sperm for treatment of primary infertility. *Am J Obstet Gynecol.* 177:455-8.
- Soubrier F, Hubert C, Testut P, Nadaud S, Alhenc-Gelas F, Corvol P, 1993. Molecular Biology of The Angiotensin I Converting Enzyme, I: Biochemistry and Structure of The Gene. *J Hypertens* 11:471-6.
- Soundararajan R, Rao AJ, 2004. Trophoblast 2pseudo-tumorigenesis': significance and contributory factors. *Reprod Biol Endocrinol.* 25;2:15
- Staff AC, Braekke K, Harsem NK, Lyberg T, Holthe MR, 2005. Department of Obstetrics and Gynecology, Ullevål University Hospital, Kirkeveien 166, N-0450, Oslo, Norway. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Sep 1;122(1):33-9
- Stirling Y, Wodf U, North WRS, Seghatchion MS, Meade TW, 1984. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost.* 52: 178-182.
- Strickland DM, Guzik DS, Cox K, Gant NF, Rosenfeld CR, 1986. The relationship between abortion in the first pregnancy and development of pregnancy induced hypertension in the subsequent pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 154:146-148.
- Stubbs TM, Lazachick J, Horger EO, 1984. 3rd. Plasma fibronectin levels in preeclampsia: a possible biochemical marker for vascular endothelial damage. *Am J Obstet Gynecol.* Dec 1;150(7):885-7.
- Suzuki Y, Ruiz- Ortega M, Gomez-Querrero C, Tomino Y, Egido Y, 2003. Angiotensin II. the immun system and renal disease: Another road for RAS? *Nephrol Dial Transplant* 18:1423-1426.

- Şen C, 1998. Management of Severe Preeclampsia and Eclampsia. In Asım Kurjak (ed) Textbook of Perinatal Medicine. Parthenon Publishing, London, UK.
- Şen C, 1999. Preeklampside maternal mortalite ve morbidite. İ.Ü. Tıp Fak Maternal Mortalite ve Morbidite Sempozyumu. İstanbul, ss 17-43.
- Şen C, Madazh R, Ocak V, 1993. Gebelikte hipertansiyon tanım ve sınıflandırma. Perinatoloji Dergisi;1:7-10.
- Şen C, Yayla M, 1999. Preeklampside maternal mortalite ve morbidite. Perinatoloji Dergisi 3:217-30.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, 1992. AÇSAP Genel Müdürlüğü, Ana Sağlığı Ankara pp. 37-39
- Taddei S, Visdis A, Mattei P, Favilla S, Savletti A, 1995. Angiotensin II and sympathetic activity in sodium-restricted essential hypertension Hypertension 25:595-601.
- Taylor RN, Varma M, Teng NH, Roberts JM, 1990. Women with preeclampsia have higher plasma endothelin levels than women with normal pregnancies. J Clin Endocrinol Metabol. 71: 1675-1677.
- Taylor RR, Mamotte CDS, Fallon K, Bockxmeer FM, 1999. Elite athletes and the gene for angiotensin-converting enzyme. JAppl Physiol. 87: 1035-7.
- Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, et al., 1993. Angiotensin II Receptors and Angiotensin II Receptor Antagonists. Pharmacol Rev 45:205-51
- Tiret L, Blanc H, Ruidavets JB, Arveiler D, Luc G, Jeunemaitre X, et al., 1998. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke. JHypertens. 16: 37-44.
- Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, 1992. Evidence, from Combined Segregation and Linkage Analysis, That A Variant of The Angiotensin- I-Converting Enzyme (ACE) Gene Controls Plasma ACE Levels. Am J Hum Genet 51:197-205.
- Tjoa ML, Oudejans CB, van Vugt JM, N-Blankenstein MA, van Wijk IJ, 2004. Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. Hypertens Pregnancy 23(2):171-89.
- Tommaselli GA, Pighetti M, Nasti A, D'Elia A, Guida M, Di Carlo C, Bifulco G, Nappi C, 2004. Serum leptin levels and uterine Doppler flow velocimetry at 20 weeks' gestation as markers for the development of pre-eclampsia. Gynecol Endocrinol. 19(3):160-5.

- Trupin LS, Simon LP, Eskenazi B, 1996. Change in paternity: a risk factor for multiparas. *Epidemiology* 7:240-44.
- Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, 2003. Over-expression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 88:5555-5563.
- Tubbergen P, Lachmeijer AM, Althuisius SM, Vlak ME, van Gejin HP, Dekker GA, 1999. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparous women? *J Reprod Immunol.* 45:81-88.
- Turgut G, Turgut S, Genç O, Atalay A, Atalay EÖ, 2004. The Angiotensin Converting Enzyme I/D Polymorphism In Turkish Athletes And Sedentary Controls. *Acta Medica.* 47: 33-6.
- Turini GA, Brunner HR, Ferguson RK, et al., 1978. Congestive heart failure in normotensive man: hemodynamics, renin and angiotensin II blockade. *Br J Heart* 40:1134-1142.
- Unger T, 2002. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 89(suppl):3A-10A.
- Usuki S, Saitoh T, Sawamura T, Suzuki N et al, 1990. Increased maternal plasma concentrations of endothelin-1 during labor pain or delivers and the existence of large amount of endothelin in amniotic fluid. *Gynecol Endocrinol.* 4: 9-19.
- Uzun H, Benian A, Madazli R, et al., 2005. Circulating oxidized low density lipoprotein and paraoxonase activity in preeclampsia. *Gyn Obstet Inves.* 60:195-200.
- Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajarvi M, Maenpaa J, 2002. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. *BJOG* 109(2):161-7.
- Van Ittersum FJ, de Man AM, Thijssen S, de Knijff P, Slagboom E, Smulders Y, et al., 2000. Genetic Polymorphisms of The Renin-Angiotensin System and Complications of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 15:1000-7.
- Vanderlie J, Venardos K, Clifton VL, et al., 2005. Increased biological oxidation and reduced anti-oxidant enzyme activity in preeclamptic women. *Placenta* 26:53-58.
- Vazquez-Escobosa C, Perez-Medina R, Gomez-Estrada H, 1983. Circulating Immune Complexes in Hypertensive Disease of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 62:45-47.

- Villard E, Soubrier F, 1996. Molecular Biology and Genetics of The Angiotensin I-  
Converting Enzyme: Potential Implications in Cardiovascular Diseases.  
*Cardiovasc Res* 32:999-1007.
- Visser W, Wallenburg H, 1995. Temporizing management of severe preeclampsia with  
and without the Hellp syndrome. *Br J Obstet Gynecol.* 102:111.
- Vuorela P, 2006. Department of Obstetrics and Gynecology, Helsinki University  
Central Hospital, Biomedicum Helsinki, 00029 HUS, Helsinki, Finland. *J Clin  
Endocrinol Metab* Jan. 91(1):180-k
- Walsh SW, Parisi VM, 1986. The role of arachidonic acid metabolites in preeclampsia.  
*Semin Perinatol.* Oct;10(4):334-55.
- Wang J, Trudinger BJ, Duarte N, Wilcken DE, Wang XL, 2000. Elevated Circulating  
Homocysteine Levels in Placental Vascular Disease and Associated  
Preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 107:935-8.
- Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, Norman RJ, Chan A, Dekker GA, 2002.  
Surgically obtained sperm and risk of gestational hypertension and  
preeclampsia. *Lancet* 359:673-74.
- Wang TW, Apgar BS, 1998. Exercise during pregnancy. *American Family Physician*  
57(8): 1846-52.
- Watt GCM, Harap SB, Foy CJW, et al, 1992. Abnormalities of glucocorticoid  
metabolism and the renin-angiotensin system: a four corners approach to the  
identification of genetic determinants of blood pressure. *J Hypertens* 10;473-  
482.
- Wehling M, Spes CH, Win N, Janson CP, Schmidt BMW, Theisen K, Christ M, 1998.  
Rapid cardiovascular action of aldosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab*  
83:3517-3522.
- White PC, Mune T, Agarwal AK, 1997. 11b-Hydroxysteroid dehydrogenase and the  
syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Endoc Rev* 18:135-153.
- Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL, Ingles SA, 2002. Molecular epidemiology of  
preeclampsia. *Obstetric Gynecol Surv.*58:40-66.
- Wit AL, Bitter JT, 1975. Possible electrophysiological mechanisms for lethal  
arrhythmias accompanying myocardial ischemia and infarction. *Circulation* 52:  
96-115.
- Witlin AG, Sibai BM, 1997. Hypertension in pregnancy: Current concepts of  
preeclampsia. *Annu Rev Med.* 48:115-27.

- Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy,1990. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy: consensus report. *Am J Obstet Gynecol.* 163:1689-72.
- Xiong G, Wang Z, Yu Q, 2001. The predictive value of plasma fibronectin concentration on fetal growth retardation and preeclampsia at earlier stage of the third trimester. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi(abstract)* 36(12):734-7.
- Yagel S, Parhar RS, Jeffrey JJ, Lala PK, 1988. Normal nonmetastatic human trophoblast cells share in vitro invasive properties of malignant cells. *J Cell Physiol.* 136:455-62.
- Yamaç K, Gürsoy R, Çakır N, editors, 2002. *Gebelik ve Sistemik Hastalıklar.* MN Medikal Nobel İstanbul s. 1-11.
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Goto K, Masaki T, 1988. A novel potent vasoconstrictor peptid produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 332: 411-415.
- Ylikorkala O,Viinikka L, 1992. The role of prostaglandins in obstetrical disorders.*Baillieres Clin Obstet Gynecol.* 6:809- 27
- Zeaman GG, Dekker GA, 1992. Pathogenesis of preeclampsia: a hypothesis. *Clin Obstet Gynecol.* 35:317-57.
- Zhong WG, Wang Y, Zhu H, Zhao X, 2012. Meta analysis of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism as a risk factor for preeclampsia in Chinese women. *May* 21;11.
- Zhou N, Yu P, Chen J, Huang H, and Jiang S, 1999. Detection of insertion/deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene in preeclampsia. *Chinese Journal of Medical Genetics,* vol. 16, no. 1, pp. 29–31.
- Zhou N, Yu P, Chen J, Huang H, Jiang S, 1996. Detection of Insertion/Deletion Polymorphism of Angiotensin Converting Enzyme Gene in Preeclampsia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 16:29-31.
- Zhou Y, damsky CH, Fisher SJ, 1997. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrofoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome. *J Clin Invest.* May 1;99(9):2152-64.
- Zhu M, Xia Y, and Cheng W, 1998. Study on a deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in pregnancy induced hypertension. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology,* vol. 33, no. 2, pp. 83–85.



Zuspan FP, 1991. New concepts in understanding of hypertensive diseases during pregnancy; an overview. *Clin Perinatol.* 18:653-59.

Zusterzeel PL, Rutten H, Roelofs HM, Peters WH, Steegers EA, 2001. Protein carbonyls in decidua and placenta of preeclamptic women as markers for oxidative stress. *Placenta* 22:213-19.

EK-1  
ETİK KURUL KARARI

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Preeklampsi Hastalarında Anjiyotensin Konverting Enzim 16. Intronu ve Anjiyotensin II Tip 1 Reseptör Gen Polimorfizminin Araştırılması			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ergün Pınarbaşı /Arş. Gör. E. Gülşen Güneş			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyoloji AD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>			
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz: Doktora tezi				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Handwritten signatures and initials are present below the form, including names like G. Pınarbaşı, E. Güneş, and others.

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU**



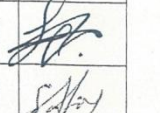
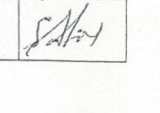
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2012-03/17	Tarih: 13.03.2012				
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.					

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU**

<b>ÇALIŞMA ESASI</b>	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
<b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>	Prof. Dr. Ayhan Koyuncu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ayhan Koyuncu	Genel Cerrahi	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Saadetin Kılıçkap	Medikal Onkoloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Erol Kisli	Genel Cerrahi	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hülya Tokar	Periodontolog	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ziyet Çınar	Biyostatistik ABD	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Gülay Yıldırım	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Köksal Deveci	Biyokimya Uzmanı	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ali Kaya	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Ahmet Altun	Tıbbi Farmakoloji Uzmanı	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Görevli
Yrd. Doç. Dr. Fatih Kılıçlı	Endokrinoloji Bilim Dalı	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

Yrd. Doç. Dr. Ayşe Demirkazık	Biyofizik ABD	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Mutlu Doğan	Genel Cerrahi	Sivas Numune Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Levent Sağlam	Aile Hekimliği	Sivas Numune Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Öğr. Gör. Engin Daşlı	Avukat	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğret. Şemsettin Ağtaş,	Biyoloji Öğretmeni	Sivas Lisesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* :Toplantıda Bulunma

EK-2

GEBELİKTE KULLANILAN BAZI TIBBİ TERİMLERİN AÇIKLAMASI

## GEBELİKTE KULLANILAN BAZI TIBBİ TERİMLERİN AÇIKLAMASI

**Abortus:** Gebeliğin 20. haftasından önce gerçekleşen doğum.

**Antenetal:** Gebelik takibi.

**Antepartum (Prenatal):** Doğum öncesi konsepsiyondan eylemin başlangıcına kadar geçen zaman.

**Dekolman:** Bebek henüz doğmadan plasentada ayrılma sürecinin başlamasına ablatio placenta veya plasenta **dekolmanı** denir.

**Desidua:** Gebelik sırasında dölyatağı mukozasını belirtmek için kullanılan terim.

**Eksuda:** İltihaplı alanda su birikimidir.

**Fetal:** Fetüse ait.

**Gestasyon:** Gebelik.

**Gravida:** Gebelik sayısı.

**Hipoperfüzyon:** Kanlanmanın azalması.

**İntrapartum:** Doğum eyleminin başlangıcından, fetüsün ve plasentanın doğumuna kadar geçen zaman.

**İskemi:** Dokulara kan sağlayan damarların, bir pıhtı veya mekanik etkenle tıkanması sonucu doku beslenmesinin bozulmasıdır.

**Maternal:** Anneye ait.

**Mol hidatiform:** Gebeliğin anormal bir formudur. Gestasyonel trofoblastik hastalıklar içinde en sık görülen formdur. Yumurtanın döllenenmesindeki bazı hatalar sonucu rahim içinde cansız bir organizma oluşur ve böylece normal gebelik süreci devam ederken patolojik bir süreç başlar.

**Multigravida:** Birden fazla gebelik geçirmiş kadın.

**Multipara:** 20. Gebelik haftasından sonra birden fazla doğum yapmış kadın.

**Nulligravida:** Hiç gebe kalmamış kadın.

**Nullipara:** 20. Gebelik haftasından sonra hiç doğum yapmamış kadın.

**Para:** 20. Gebelik haftasından sonraki doğumlar (canlı yada ölü doğumlar).

**Perinatal:** Gebeliğin yirminci haftasından doğuma kadar geçen fetüs hayatına ait evreye denir.

**Pirimipara:** 20. Gebelik haftasından sonra ilik kez doğum yapmış kadın.( canlı yada ölü)

**Post term eylem:** Gebeliğin 42. haftasından sonra başlayan eylem.

**Postpartum:** Doğumdan sonra kadının vücudunun gebelik öncesi durumuna dönüncye kadar geçen zaman.

**Preterm ya da prematür eylem:** Gebeliğin 20. haftasından sonra ve 37. haftası tamamlanmadan önce, başlayan doğum eylemidir.

**Primigravida:** İlk kez gebe kalan kadın.

**Puerperal:** Doğum ile birlikte gelen.

**Rüptür:** Bir organ veya dokunun yırtılması.

**Skotom:** Görüş alanında görmenin azaldığı ya da tamamen kaybolduğu bölge.

**Staz:** Viskozite artışı, damarların daralması ya da mekanik bir engel nedeniyle kan akımının yavaşlamasıdır.

**Stillbirth:** 20. Gebelik haftasından sonra ölü doğan fetüs.

**Term (Miyad):** Normal gebelik süresinin tamamlanması (38-40 hafta).

**Trofoblast:** Dölleniş yumurtanın ilk gelişim evrelerinde, yumurta bir kesecik ya da blastosit biçimini aldığı zaman bu kesenin duvarını oluşturan hücrelerdir.



## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	Emine Gülşen GÜNEŞ
Doğum Yeri ve Tarihi	Sivas, 06/04/1981
Medeni Hali	Evli
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Tunceli Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, 62000-Tunceli
E-posta Adresi	<a href="mailto:eggunes@tunceli.edu.tr">eggunes@tunceli.edu.tr</a>

### Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Özel Serhat Koleji, 1998
Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 1998-2002.
Yüksek Lisans 1	Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, 2003-2005.
Yüksek Lisans 2	Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 2006-2009.
Doktora	Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 2009-...

### İş Tecrübesi

Cumhuriyet Üniversitesi	Araştırma görevlisi, 2006-2011.
Tunceli Üniversitesi	Öğretim Görevlisi, 2011-...