

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL HİPERTANSİYON VE PREEKLAMPTİK  
GEBELERDE TENASCİN-C VE OKSİDATİF STRES  
PARAMETRELERİNİN HİPERTANSİYON ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Çağdaş Emre AYAS

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Zekeriya KAYA

ŞANLIURFA

2016

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL HİPERTANSİYON VE PREEKLAMPTİK  
GEBELERDE TENASCİN-C VE OKSİDATİF STRES  
PARAMETRELERİNİN HİPERTANSİYON ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Çağdaş Emre AYAS

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Zekeriya KAYA

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 29.12.2015 tarih ve 15175 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2016

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, tüm deneyimsizlik ve hatalarımıza rağmen bize kol kanat germekten, öğretmekten vazgeçmeyen başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Recep DEMİRBAĞ'a;

Usanmadan çok çalışmanın, etik ve ahlaklı davranmanın ne demek olduğunu öğreten, tezimin her aşamasında bilgise sığındığım ve hiçbir yardımı esirgemeyen Doç. Dr. Yusuf SEZEN'e;

Tez danışmanlığımı yapan, bir işin korkmadan yapılması gerektiğini öğreten deneyimlerini paylaşan Doç. Dr. Zekeriya KAYA'ya;

İş disiplinini ve kendisini örnek almaya çalıştığım, dertlerimizi dinlemekten sıkılmayan Doç. Dr. Asuman BİÇER YEŐİLAY'a;

Bölüm hocalarım; Doç. Dr. Özgür GÜNEBAKMAZ, Yrd. Doç. Dr. İ. Halil ALTIPARMAK, Yrd. Doç. Dr. M. Emre ERKUŐ, Yrd. Doç. Dr. Feyzullah BEŐLİ'ye;

Tezimin biyoistatistiğini nezaketini esirgemedен yapan Prof. Dr. Saim YOLOĐLU'na ve başta Doç.Dr. Hasan BİLİNÇ nezninde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına;

Zorlu asistanlık döneminde ortak sıkıntıları, sevinçleri paylaştığımız asistan, hemşire, sekreter ve personel mesai arkadaşlarıma;

Maddi, manevi hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, sadece doktor olmamda değil insani vasıflara sahip bir birey olmamda emeği olan AİLEME;

Kendisini bir süper kahraman olarak gördüğüm abim Prof. Dr. Serdal GÜNGÖR'e;

Bu stresli dönemde beni en çok alttan alan, fedakarlığını, yardımlarını ve sevgisini esirgemeyen eşim Meltem Tuğçe AYAS'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Çağdaş Emre AYAS**

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
GRAFİKLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gebelik	3
2.2. Gebelikte Fizyolojik Kan Basıncı Değişiklikleri	3
2.3. Gebelik ve Komplikasyonları	4
2.4. Hipertansiyon Tanımı ve Sınıflaması	5
2.5. Kan Basıncı ölçümü	6
2.6. Gebelikte Hipertansiyonun Sınıflaması	6
2.7. Gestasyonel Hipertansiyon	7
2.8. Preeklampsi	7
2.8.1. İnsidans	8
2.8.2. Prevalans	8
2.8.3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	8
2.8.4. Etyoloji	9
2.8.5. Preeklampsi Sınıflaması	9
2.8.6. Preeklampsinin fizyopatolojisi	10
2.8.6.1. Anormal Plasentasyon ve Plasental İskemi	10
2.8.6.2. Dolaşımdaki Antianjiyojenik Faktörler	11
2.8.6.3. İmmün Maladaptasyon	12
2.8.6.4. Apoptosis	13
2.8.6.5. Endotel Disfonksiyonu	13
2.8.6.6. Oksidatif Stres	14
2.9. Gebelik ve Hipertansiyon	15
2.10. Eklampsi	15

2.11. Tenascin C	16
2.12. Total Oksidative Stress (TOS), Total Antioksidan Kapasite (TAS), Oksidative Stess İndex (OSİ)	19
2.13. Kronik Hipertansiyon	19
2.14. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1. Toplam Oksidan Status (TOS) Düzeyi Ölçümü	23
3.2. Toplam Antioksidan Status (TAS) Düzeyi Ölçümü	23
3.3. Oksidatif Stres İndeksi Ölçümü	23
3.4. Tenascin-C Düzeyi Ölçümü	23
3.5. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ	35
7. EKLER	36
KAYNAKLAR	37

<b>Tablo-1:</b> Kan Basıncı Değerlerinin Tanımlaması ve Sınıflaması	5
<b>Tablo-2:</b> Erken Ve Geç Başlangıçlı Preeklampsi Prevalansı	8
<b>Tablo-3:</b> Preeklampsi Gelişme Riskini Artıran Faktörler	9
<b>Tablo-4:</b> Ağır Preeklampsi Tanı Kriterleri	10
<b>Tablo-5:</b> Tüm Gruplara Ait Demografik, Tam Kan Ve Biyokimyasal Verileri İle Oksidatif Stres Ve TNC Düzeyleri	26
<b>Tablo-6:</b> Gestasyonel HT'li Olgularda Doğum Öncesi Ve Sonrasında Tenascin-C ve Oksidatif Parametrelerin Değişimi	27
<b>Tablo-7:</b> Preeklampsili Olgularda Doğum Öncesi Ve Sonrasında Tenascin-C ve Oksidatif Parametrelerin Değişimi	27
<b>Tablo-8:</b> Gruplar arasında proteinüri ve hipertansiyonun karşılaştırılması	28

<b>Grafik-1:</b> Gruplar Arasında Tenascin C'nin Değişimi	28
<b>Grafik-2:</b> Gestasyonel Hipertansiyonu olan hastalarda doğum öncesi ve sonrası Tenascin-C seviyeleri	29
<b>Grafik-3:</b> Preeklampitik gebelerde doğum öncesi ve sonrası Tenascin-C seviyeleri	29
<b>Grafik-4:</b> Gruplar Arasında Oksidatif Parametrelerin Değişimi	30
<b>Grafik-5:</b> Preeklamsisi Olan Hastalarda Doğum Öncesi Ve Sonrası Oksidatif Parametrelerin Değişimi	30
<b>Grafik-6:</b> Gestasyonel Hipertansiyonu Olan Hastalarda Doğum Öncesi Ve Sonrası Oksidatif Parametrelerin Değişimi	31

## KISALTMALAR ve SİMGELER

<b>AII</b>	: Anjiotensin II
<b>ACE</b>	: Anjiotensin converting enzyme
<b>ADH</b>	: Antidüretik hormon
<b>AO</b>	: Antioksidan
<b>AT1-AA</b>	: Anjiotensin 1 otoantikor
<b>COX</b>	: Siklooksijenaz
<b>DKB</b>	: Diyastolik kan basıncı
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>EGF</b>	: Epidermal growth factor
<b>ESM</b>	: Extrasellüler matrix
<b>EVT</b>	: Extravillöz trofoblast
<b>Flt-1</b>	: Fml like tirozin kinaz 1
<b>GD</b>	: Gestasyonel diyabet
<b>GFR</b>	: Glomerüler filtrasyon hızı
<b>GH</b>	: Gestasyonel hipertansiyon
<b>GHH</b>	: Gebeliğin hipertansif hastalıkları
<b>GSH-Px</b>	: Glutasyon peroksidaz
<b>HLA-G</b>	: İnsan lökosit antijeni-G
<b>HSP</b>	: Heat shock protein
<b>ICSI</b>	: Intra cytoplasmic sperm injection
<b>IGG</b>	: Immunglobulin G
<b>IVGR</b>	: Intrauterin gelişme geriliği
<b>KB</b>	: Kan basıncı
<b>KV</b>	: Kardiyovasküler
<b>LDL</b>	: Low density protein
<b>LPO</b>	: Lipit peroksidaz
<b>MHC</b>	: Major histocompatibility complex
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NOS</b>	: Nitrik oksit sentaz
<b>OSI</b>	: Oksidatif stres indexi



<b>PE</b>	: Pre-eklampsı
<b>PGH</b>	: Prostaglandin H
<b>PGI2</b>	: Prostaglandin I2
<b>PiGF</b>	: Plesantal growth factor
<b>RAAS</b>	: Renin anjiotensin aldesteron sistemi
<b>S-ENG</b>	: Soluble endoglin
<b>SKB</b>	: Sistolik kan basıncı
<b>SOD</b>	: Superoksit dismutaz
<b>SOR</b>	: Serbest oksijen radikali
<b>TAC</b>	: Total antioksidan capacity
<b>TAS</b>	: Total antoksidan stres
<b>TG</b>	: Trigliserit
<b>TGF-1</b>	: Transforming growth factor 1
<b>TGF-B</b>	: Transforming growth factor B
<b>TLR-4</b>	: Tall like reseptor 4
<b>TLX</b>	: Trofoblast lenfosit çapraz reaksiyon antijenleri
<b>TNC</b>	: Tenascin C
<b>TOS</b>	: Total oksidan stres
<b>TXA2</b>	: Tromboksan A2
<b>VCAM-1</b>	: Vascular cell adhesion molecul 1
<b>VEGF</b>	: Vascular endotelial growth factor
<b>VK</b>	: Vasokonstruksiyon

## ÖZET

### Gestasyonel Hipertansiyon Ve Preeklampitik Gebelerde Tenascin-C Ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Hipertansiyon Üzerine Etkileri

Dr. Çağdaş Emre AYAS

Kardiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

**Giriş ve Amaç:** Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize olan bir multisistem hastalıktır. Gebelikle birlikte görülen hipertansiyon ve eşlik ettiği durumlar olan preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon ve hellp sendromu gibi hastalıklar, dünya genelinde gebelikle ilişkili morbidite ve mortalite nedenlerinin önemli sebepleri arasındadır. Gebeliğin başlangıcında ve takip eden süreçte plasentada meydana gelen inflamatuvar ve ilerleyici endotel hasarının patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi patofizyolojisinden sorumlu tutulan mekanizmalar; yetersiz trofoblastik invazyon, plasental iskemi, vazospazm, anormal hemostaz aktivasyonunun eşlik ettiği pıhtılaşma sistemi, damar endotel disfonksiyonu, anormal nitrik oksit ve lipid metabolizması, lökosit aktivasyonu ve sitokin düzeylerindeki değişiklikler olarak belirlenmiştir. Biz bu çalışmada gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsili hastalarda serum tenascin c düzeylerinin ve oksidatif stres parametrelerinin hipertansiyon üzerine etkilerinin değerlendirilmesini amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Bu kesitsel çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi kardiyoloji polikliniği, kadın ve doğum hastalıkları polikliniği ve acil servise başvuran gestasyonel hipertansiyonu (n=20) olan, preeklampsi (n=20) olan ve yaş ve cinsiyet uyumlu normal gebe (n=20) ve sağlıklı (n=20) bayan kontrol hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik bulguları ve hastalığa ait semptomları kaydedildi, hastalarımızın tamamına ayrıntılı fiziki muayeneden sonra tansiyon, EKG, Ekokardiyografi ve Biyokimya Laboratuvarında rutin tetkikler (hemogram, biyokimya, tam idrar tetkiki) yapıldı ve bu hastalardan tenascin c düzeyleri, oksidatif stres parametreleri çalışılıp sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Hastalara deneysel herhangi bir tedavi uygulanmadı. Çalışmaya kronik kalp, böbrek ve akciğer hastalığı, diyabet, malnütrisyon ve obezite olan hastalar alınmadı.

İstatistiksel yöntem olarak nicel değişkenlere ilişkin sayısal veriler Shapiro Wilk normallik testi ile değerlendirildi ve normal dağılım gösterdiği saptandı ( $p>0,05$ ). Gebelik öncesi ve sonrası değişimlerinin incelenmesinde (tas, tos, osi, tenascin c gibi) paired –t testi, grupların karşılaştırılmasında unpaired –t testine varyans analizi, değişkenler arası ilişkinin belirlenmesinde pearsın korelasyon analizi kullanıldı.

**Bulgular ve Sonuç:** Tüm gruplara ait demografik, tam kan ve biyokimyasal veriler ile oksidatif stres ve TNC düzeyleri tablo 12.1’de gruplar arası karşılaştırmalar tablo 12.2, 12.3, ve grafiklerde (1,2,3,4,5,6) ile özetlenmiştir. Yaş gruplar arsında benzer iken VKİ, en düşük Grup 1’de ve en yüksek Grup 5’te izlendi (Tablo 12.1). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0,0001$ ). Yapılan alt grup analizinde bu farkın Grup 1-2, 1-3, 1-5 ve 3-5 arasındaki farktan kaynaklandığı gözlemlendi. Sistolik ve Diastolik KB en düşük Grup 1’de ve en yüksek Grup 5’te izlendi ve gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark vardı (Tablo 12.1 ve  $p<0,0001$ ). Alt grup analizinde bu farkın sistolik KB için tüm grupların birbirinden farkından, diastolik KB için Grup 1-3, 1-5, 2-3 ve 2-5 arasındaki farktan kaynaklandığı görüldü. Oksidatif parametrelerden TAS gruplar arasında benzerdi (Tablo 12.1, Grafik 4 ve  $p>0,261$ ). TOS ve OSI en düşük Grup 1 de ve en yüksek olarak grup 5’te izlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Tablo 12.1, Grafik 4 ve her iki parametre için  $p<0,0001$ ). Alt grup analizinde bu farkın her iki parametre için de Grup 1-3, 1-5, 2-3 ve 2-5 arasındaki farktan kaynaklandığı gözlemlendi. TNC düzeyi en düşük grup 1’de ve en yüksek grup 5’te idi (Tablo 12.1). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $<0,0001$ ). Alt grup analizinde bu farkın Grup 1-3, 1-5, 2-3 ve 2-5 arasındaki farktan kaynaklandığı gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik, hipertansiyon, pre-eklampsi, gestasyonel hipertansiyon, tenascin c, oksidatif stres parametreleri

## ABSTRACT

### **Tenascin-C And Oxidative Stress Parameters Effect Of Hypertension In Pregnant Women With Gestational Hypertension And Preeclampsia**

**Çağdaş Emre AYAS, MD**

**Introduction and Objectives:** Preeclampsia is a multisystem disorder of pregnancy characterized by hypertension and proteinuria occurring after the 20th week. Pregnancy hypertension and co-occurring conditions that are accompanied by preeclampsia, gestational hypertension, and diseases such as HELLP syndrome, the world is among the most important causes of morbidity and mortality related causes throughout the pregnancy. Inflammatory processes occurring in the placenta during pregnancy and that the start of the track and is thought to play a role in the pathogenesis of progressive endothelial damage. Mechanisms of gestational hypertension and preeclampsia pathophysiology responsible; inadequate trophoblastic invasion and placental ischemia, cerebral vasospasm, coagulation system accompanied by abnormal hemostasis activation, vascular endothelial dysfunction, abnormal nitric oxide and lipid metabolism has been identified as changes in leukocyte activation and cytokine levels. We aimed of this study, gestational hypertension and preeclampsia in patients with serum levels of Tenascin C and oxidative stress parameters to evaluate the effects of hypertension.

**Materials and Methods:** A cross sectional study was a conducted in the Medical Faculty at Hospital of Harran University. Patients from Department of Cardiology, Clinic of Gynecology and Obstetric and Emergency Services with gestatianl hypertension (n=20), pre-eclampsia (n=20) healty pregnant (n=20), healty woman (n=20) were included. Clinical findings and symptoms were recorded for all patients. After a detailed physical examination, all patients were measured for ECG, Echocardiography, and routine biochemical tests includind hemogram, standart biochemistry, full urinalysis. Level of Tenascin C, oxidative stress parameters were statistically compared. No amphiric treatment wass applied to the patients. The patient with chronic cardiac, renal, lung diseases and has diabetes malnutrition and obesity were excluded. Shapiro Wilk Test was used for statistical of analysis of variables and normal distribution was observed ( $p>0,05$ ).paired t- test for investigations (TAS,TOS,

OSI, TENASCIN C) before and after pregnancy and unpaired t-test variance analysis for comparison of groups are used. Pearson Correlation analysis was run to decide relationships among variables.

### **Finding and Results:**

Demographic hemogram and biochemical data, oxidative stress and Tenascin C levels for all groups are shown in Table 12.1. Comparisons among the groups are summarized with graphs (1,2,3,4,5,6) in Table 12.2 and 12.3. Although BMI was similar among age groups, the lowest and highest BMI were observed in group 1 and group 5, respectively. There is a statistical significance among groups that was sourced from differences among group 1-2, 1-3, 1-5 and 3-5 based on subgroup analysis ( $p < 0,0001$ ). Systolic and diastolic blood pressure was observed the lowest in group 1 and the highest in group 5 with statistical differences among groups ( $p < 0,0001$ ). In sub group analysis, the origin of difference was attributed to all groups for systolic and to group 1-3, 1-5, 2-3 and 2-5 for diastolic blood pressure. TAS was similar among groups as seen Table 12.1, graph 4 ( $p > 0,261$ ). TOS and OSI were seen the lowest in group 1 and the highest in group 5. There was a statistical significance among groups for both parameters as shown in Table 12.1, graph 4 ( $p < 0,0001$ ). Sub group analysis revealed that; the reason for dissimilarities between these parameters was sourced from the difference among group 1-3, 1-5, 2-3 and 2-5. Level of Tenascin C was the lowest for group 1 and the highest for group 5 (Table 12.1). There was a statistical difference among the groups caused by group 1-3, 1-5, 2-3, and 2-5 based on sub group analysis ( $p < 0,0001$ ).

**Keywords:** Pregnancy, hypertension, pre-eclampsia, gestational hypertension, Tenascin C, oxidative stress parameters

## 1. GİRİŞ

Gebelikte hipertansiyon (HT); hafif kan basıncı (KB) yüksekliğinden organ hasarın sebep olabilen hipertansif durumları tanımlamakta kullanılır. Tüm gebeliklerin yaklaşık %5–10'unu etkilemektedir. Antenatal ve neonatal bakımdaki gelişmelere rağmen günümüzde hala maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin major nedenlerinden biridir (1,2).

Gebelikte HT etyolojik olarak: a) gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon, b) gebelikten önceden mevcut olan ve gebeliğe eşlik eden kronik hipertansiyon olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Gebelikte hipertansif hastalıkların %30'u kronik HT'a, %70'i gestasyonel HT'a bağlı olarak gelişir (3). Anne ve fetus üzerine etkilerine görede kronik HT, gebelik HT ve preeklampsi (PE) ve eklampsi olarak sınıflandırılmaktadır. Gestasyonel HT yirminci gestasyon haftasından sonra ilk kez saptanan KB  $\geq$  140/90 mmHg olduğu, proteinüri veya PE'ye ait diğer tanısal özelliklerin olmadığı klinik tablodur. Ancak bazı gestasyonel hipertansiyon (GHT) hastalarında PE'ye özgü proteinüri veya son-organ disfonksiyonu gelişebilmektedir. Bu klinik tabloda preeklampsi olarak kabul edilir. PE'nin gelişmediği olgularda postpartum dönemde 12. haftadan önce tansiyon değerlerinin normale dönmesi durumunda geçici HT olarak tanımlanır (4,5).

GHT ve PE patofizyolojisinden sorumlu tutulan mekanizmalar; yetersiz trofoblastik invazyon, plasental iskemi, vazospazm, anormal hemostaz aktivasyonunun eşlik ettiği pıhtılaşma sistemi, damar endotel disfonksiyonu, anormal nitrik oksit ve lipid metabolizması, lökosit aktivasyonu ve sitokin düzeylerindeki değişiklikler olarak bildirilmiştir (6,7,8). PE'nin temel patolojisi, maternal spiral arterlerde trofoblastik invazyonun yetersiz veya hiç olmaması sonucu uteroplazental ve sistemik dolaşımda endotel hasarın oluşması ve bunun sonucunda anormal plasentasyonun oluşmasıdır (8). Ayrıca PE patogenezinde, endotelyal disfonksiyon, inflamatuvar olaylar, oksidatif stres (OS), renin-anjiyotensin sistemindeki dengesizlikler gibi faktörler de rol oynamaktadır (9).

Tenascin-C (TNC) aktif doku şekillenmesi (örn: embriyogenez) ve hasar sonrası yeniden şekillenmede görevli, ekstrasellüler matriks (ESM) bünyesinde yer alan glikoprotein

yapılı bir moleküldür. TNC'nin hücre adezyonu ve ayrışması arasındaki denge, hücre motilitesi, proliferasyonu, farklılaşması ve sağkalımı gibi özellikleri düzenlediği bilinmektedir.

Canlı organizmalarda oksidan/antioksidan sistemin bir denge halinde olması gerekmektedir. Bu dengenin oksidanlar yönüne kayması oksidatif stres (OS) olarak tanımlanır (6). Antioksidan-oksidan dengenin oksidanlar yönüne doğru kaydığı durumlarda serbest radikal üretiminin arttığı görülmektedir. OS pek çok hastalığın patofizyolojisinde rol aldığı görülmektedir. Artmış OS ve serbest radikallerin hücre hasarı ve hücre ölümünde rol oynayan önemli mekanizmalarda etkili olduğuna inanılmaktadır (6).

TNC ve OS'in gebeliğe bağlı HT ve PE durumunda yeri ve etyolojisi ile ilgili yeterince veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada preeklampitik ve gestasyonel hipertansif gebelerde TNC'nin ve OS parametrelerinin HT etyolojisindeki rolü araştırıldı.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Gebelik**

Gebelik, yeni bir canlının meydana gelmesinde kadın ovum hücresi ile erkek üreme hücresi spermin birleşmesi ile başlayan, ortalama 280 gün (40 hafta, 10 ay) süren, her üç aylık dönemine bir trimestir olarak adlandırılan ve doğumla sona eren bir süreçtir (10).

Gebelik normal fizyolojik bir süreç olsa da, bu süreçte anne ya da fetus sağlığını tehdit eden fizyopatolojik olaylarla karşı karşıya kalınmaktadır. Gebeliğin seyri sırasında ortaya çıkan sorunlar anne ve fetusta mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır (10,11).

### **2.2. Gebelikte Fizyolojik Kan Basıncı Değişiklikleri**

Normal bir süreçte gebeliğin 7. haftasından itibaren arteriyel KB azalmaya başlar. Diyastolik değerler, gebeliğin ortalarına gelindiğinde gebelik öncesi değerlerin ortalama 10 mmHg altına düşer. KB'deki düşmenin nedeni, artan kardiyak debiyi kompanse etmek amacı ile periferik vasküler direncin vazodilatasyon sonucu azalmasıdır. Ayakta ve oturur pozisyonda sistolik kan basıncı (SKB) gebelik boyunca nispeten stabildir. Ancak diyastolik kan basıncı (DKB) 28. haftada en belirgin olacak şekilde giderek azalır ve sonra yavaş yavaş artarak termde gebelik öncesi değerlere ulaşır (12,13). Gebelik sırasında kalp debisi ortalama %30-50 artar ve bu artışın %50'si ilk sekiz gebelik haftasında olur. Kalp debi artışı üçüncü trimester sonuna kadar giderek yavaşlayarak sürer. Debi artışına bağlı olarak atış hacmi ve kalp atım hızı da artar. Kalp atımı, beşinci gebelik haftasında artmaya başlar ve otuzikinci gebelik haftasında maksimum 15-20 atım/dk artmış bulunur (12,13) Normal gebelikte östrojen ve progesteron artışları, eikosanoid sistem ve renin anjiyotensin-aldosteron sisteminde (RAAS) aktivasyonu tuz ve sıvı retansiyona yol açar. Böylece, plazma hacminde ortalama %40 ve buna bağlı olarak glomerüler filtrasyon oranında (GFR) %30-50 oranında artış görülür (14).

Vasküler tonus ve KB düzenlenmesinde RAAS önemli rol oynar. Glomerüler afferent arteriollerin giriş yerleri yakınındaki kan basıncına duyarlı jukstaklomerüler hücreler ve henle



kulpu yakınlarındaki osmotik basınca duyarlı makula densa hücreleri jukstaklomerüler apparatus olarak adlandırılır Bu bölgeden renin salgılanır ve hipovolemi, hiponatremi gibi renal perfüzyon basıncının azaldığı durumlarda salınımı artar Anjiotensin II (AT II), renin ve  $\beta$ 2 sempatomimetiklerin salınımını antidiüretik hormon (ADH) inhibe eder (13).

Renin, başlıca karaciğerde sentezlenen inaktif protein olan anjiotensinojeni (AT) inaktif bir protein olan anjiotensin I'e (AT I) çevirir. AT I, plasenta kaynaklı ve çeşitli dokularda bulunan anjiotensin konverting enzim (ACE) ile aktif form olan AT II'ye dönüşür. AT II, bilinen en güçlü vazokonstriktör protein olup arteriol ve prekapiller sfinkterlere güçlü etkilidir. Aldesteron salınımını uyararak böbreklerden sodyum tutulumunu sağlar. Böylece hipertansif etkisi yanında antidiüretik etkiyi sağlamaktadır (14).

Plasentada iki adet RAAS sistemi vardır:

- 1-Fetal kaynaklı plasental doku
- 2-Maternal kaynaklı plasental doku - Desidua

PE patogenezinde suçlanan önemli nedenlerden bir tanesi de RAAS'daki bozukluklardır. Birinci trimesterde AT, renin, ACE ve AT II'nin desiduada sentezlendiği gösterilmiştir (14). RAAS östrojen, progesteron ve desidualizasyonda rol oynayan pek çok faktör tarafından kontrol edilmektedir. Normal gebelikte RAAS'nin tüm bileşenlerinin konsantrasyonu artar. Buna karşın, prostaglandin sistemindeki değişikliklerden dolayı bu güçlü maddelere karşı damar cevabı zayıflar (14). Preeklampitik gebelerde anjiotensin I otoantikor (AT1-AA) düzeyleri artmıştır. Otoantikorlar AT I reseptörlerine bağlanarak hücre içi kalsiyum mobilizasyonuna ve pek çok genin aktive olmasına neden olur (13). Sonuçta PE patogenezinde rol oynayan pek çok sistem aktive olur ve klinik semptomlar oluşur.

### **2.3. Gebelik ve Komplikasyonları**

Gestasyonel diyabet (GD), gestasyonel hipertansif hastalıklar (GHH), intrauterin gelişme geriliği (IUGR), oligohidroamniyos gebeliğin seyrinde ortaya çıkabilecek komplikasyonlardan olup, tanı, tedavi ve takibi mutlaka yapılması gereken tıbbi sorunlardır. Bu

nedenle gebeliğin başlarında gelişebilecek komplikasyonları ön görebilmek büyük önem arz etmektedir. Bu komplikasyonlardan hipertansif hastalıklar gebelikte en çok görülen tıbbi komplikasyon olup maternal ve perinatal mortaliteyi ciddi derecede etkilemektedir. Gebelik ile beraber görülen bu hipertansif hastalıklar klinik olarak hafifden ciddi dereceye kadar sorunlara neden olabilmektedir.

## 2.4. Hipertansiyon Tanımı ve Sınıflaması

KB ile kardiyovasküler (KV) ve renal olaylar arasındaki sürekli ilişki, KB sınır değerleri üzerinden normotansiyon ve HT arasındaki ayrımı zorlaştırmaktadır. Bu zorluk ayrıca, genel popülasyonda SKB ve DKB değerlerinin tek yönlü bir dağılıma sahip olmasından da kaynaklanır. Ancak pratikte hem tanısal yaklaşımı basitleştirmek hem de tedavi kararını kolaylaştırmak için KB sınır değerleri herkes tarafından kullanılır. HT; SKB  $\geq 140$  mmHg ve/veya DKB  $\geq 90$  mmHg olarak tanımlanmaktadır (15). KB değerleri bu seviyelerde olan hastalarda tedavi ile sağlanan KB düşüşlerinin yararlı olduğuna dair randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtlar esas alınarak bu tanım yapılmıştır.

**Tablo-1:** Kan Basıncı Değerlerinin Tanımlaması ve Sınıflaması

Kategori	Sistolik	ve	Diyastolik
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 hipertansiyon	$\geq 180$	ve/veya	$\geq 110$
İzole sistolik hipertansiyon	$\geq 180$	ve	<90

Avrupa ülkelerinde HT prevalansının ve KB değerlerinin zamana bağlı değişimini gösteren sınırlı sayıda karşılaştırmalı veri mevcuttur (16). Genel toplumda HT prevalansı %30-45 arasında değişmekte ancak yaşlanmayla birlikte keskin bir artış gözlenmektedir. Ayrıca, son on yılda KB değişikliklerinde sistematik bir eğilim olmaksızın ülkeler arası ortalama KB değerlerinde belirgin farklar görülmektedir (17).

## 2.5. Kan Basıncı Ölçümü

• KB gebe dinlendikten sonra oturur pozisyonda ölçülmeli ve kan basıncı ölçülen sol kalp seviyesinde olmalıdır.

• Çan şeklindeki steteskop ile sesler dinlenilmelidir.

• Civalı tansiyon aletleri kullanılmalıdır.

• Tansiyon aletinin kılıfı gebenin koluna uygun büyüklükte olmalıdır. Küçük kılıflar kan basıncının fazla, büyük kılıflar ise daha düşük ölçülmesine yol açar. Kol çevresi 33 cm' ye kadar olanlarda standart boyut olan 13 x 23 cm'lik tansiyon aleti kılıfları uygundur. Ancak kol çevresi 33-41 cm arasında olan kişilerde 15 x 33 cm' lik, kol çevresi 41 cm' den geniş olanlar için ise 18 x 36 cm' lik tansiyon aleti kılıfları kullanılmalıdır.

• Basınç saniyede 2-3 mm Hg incek şekilde azaltılmalı ve ölçüm en az 30 saniye sürmelidir.

• V Korotkoff fazı (seslerin kaybolduğu nokta) diastolik kan basıncı ölçümü için kullanılmalıdır. Ancak bunun mümkün olamadığı hallerde Korotkoff faz IV (seslerin azaldığı nokta) kullanılabilir.

• Sistolik basınç ölçümü nabız palpasyonu ile birlikte yapılmalıdır.

## 2.6. Gebelikte Hipertansiyonun Sınıflaması

Gebelikteki hipertansif bozuklukların sınıflaması, hastalığın prognozunun belirlenmesi, yükselmiş kan basıncının ve gebeliğin yönetimi, maternal ve fetal risklerin tespiti açısından son derece önemlidir ve bu amaçlara hizmet etmelidir.

Gebelikte HT'ye ilişkin terminolojik farklılıklar ve karışıklıkların ortaya çıkması nedeniyle, bunları ortadan kaldırmak amacıyla "National High Blood Pressure Education Program Working Group 2000", gebelerde görülen HT'yi 5 gruba ayırmıştır (3). Bunlar;

1-Gestasyonel hipertansiyon

2-Preeklampsi

3-Eklampsi

4-Kronik hipertansiyon

## 5-Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi

Bu sınıflandırmada HT'nin başlangıç zamanının önemi vardır. Gebelikten önce gelişen hipertansif bozuklukları çok daha ciddi bir tablo olan PE'den ayırmak önemlidir.

### 2.7. Gestasyonel Hipertansiyon

GHT gebeliğin indüklediği HT veya geçici HT olarak da adlandırılmaktadır. GHT gebelikteki hipertansif hastalıkların büyük bölümünden sorumludur. Gebelikte görülen HT olgularının yaklaşık %70'i GHT veya PE'dir (18).

GHT tanısı, gebelik öncesi HT hikayesi olmadığı halde gebeliğin 20. haftasından sonra kan basıncı 140/90 mmHg üzerinde ölçülen ve proteinürisi olmayan gebelere konur ya da 20. gebelik haftasından önce ölçülen KB değerinden sistolik 30 mmHg veya daha fazla, diastolik 15 mmHg veya daha fazla yükselme tespiti gereklidir. Gebeliğin en geç 12. haftasında arteriyel KB'nın normale dönmesi durumu da geçici HT olarak adlandırılır (19). Epigastrik hassasiyet, trombositopeni gibi PE'nin diğer belirtileri GHT'ye de eşlik edebilir. Eklamptik nöbet için belirgin proteinüri şart değildir. Nitekim belirgin proteinüri görülmeden önce eklamptik nöbetlerin %10 oranında gerçekleşebileceği gösterilmiştir (20). Bu nedenle KB yükselmeye başladığında hem anne hem fetüs açısından riskin olduğu bilinerek gerekli müdahalede bulunulmalıdır. GHT tanısı konan kadınlarda gebelik ilerledikçe PE gelişme riski de artış göstermektedir (21).

### 2.8. Preeklampsi

PE, vazospazm ve endotelial disfonksiyona sekonder olarak gelişen azalmış organ perfüzyonu ile karakterize gebeliğe spesifik bir sendromdur. PE gebeliğin başlangıcında KB normal olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra 6 saat arayla en az iki ölçümde  $\geq 140$  mmHg SKB ve  $\geq 90$  mmHg DKB olması ile eşlik eden proteinüri ve/veya ödemin olduğu bir sendromdur. Görsel rahatsızlıklar, baş ağrısı ve epigastrik ağrı gibi pek çok belirti ve bulgu birlikte görülebilir. Proteinüri, idrar yolu enfeksiyonu dışlandıktan sonra 24 saatlik idrarda 300

mg veya daha fazla protein bulunması veya rastgele idrar örneklemede persistan 30mg/dL (1 + dipstick) protein olarak tanımlanır (1,19,22).

### 2.8.1. İnsidans

PE insidansı, nullipar kadınlarda %2-7, multipar kadınlarda %0.8-5 oranında görülür. İnsidans ikiz gebelikler ve geçirilmiş PE durumunda artmaktadır (23). PE sadece gebeliğe özgü bir bozukluktur ve gebeliğin sonlanması ile ortadan kalkmaktadır. Tedavisindeki temel problem patofizyolojisinin tam olarak anlaşılammış olmasıdır (24,25).

### 2.8.2. Prevalans

PE dünya çapında gebeliklerin %4,6'sında görülmektedir (26). Prevelanstaki varyasyonların sebebi; maternal yaş dağılımı ve primipar kadınların popülasyonlar arasındaki oranının farklı olmasıdır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki preeklampsi prevalansı yaklaşık %3,4' tür, ancak ilk gebeliklerde 1,5-2 kat daha fazladır (27). Geç başlangıçlı PE ( $\geq 34$  hafta), erken başlangıçlı PE'den (<34 hafta) daha sıktır (28).

**Tablo-2:** Erken Ve Geç Başlangıçlı Preeklampsi Prevalansı

	ERKEN BAŞLANGIÇLI PREEKLAMPSİ	GEÇ BAŞLANGIÇLI PREEKLAMPSİ
Başlangıç	<34 gestasyonel hafta	$\geq 34$ gestasyonel hafta
Sıklık (%)	20	80
Olumsuz sonuçlar	Yüksek	İhmal edilebilir
Fetal gelişim kısıtlılığı	Yüksek	İhmal edilebilir
Aile öyküsü	Var	Yok
Plasenta morfolojisi	Anormal	Normal
Etiyoloji	Plasental	Maternal

### 2.8.3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

PE genel olarak genç ve nullipar kadınların hastalığıdır. İlk gebeliklerinde PE geçirmiş kadınların sonraki gebeliklerinde PE geçirme riskleri artmıştır (24). Nulliparite, çoğul gebelikler, düşük sosyoekonomik düzey, mol hidatiform, geçirilmiş PE öyküsü, birinci derece akrabada PE öyküsü, obezite, kronik HT, diyabetes mellitus (DM), trombofili, renal hastalık, kollajen doku

hastalıkları, dislipidemi, kondom kullanım öyküsü, donör spermi ile fertilizasyon, maternal enfeksiyon, 18. ve 24. haftalarda saptanan anormal uterin arter doppler bulgusu olması risk faktörlerindedir (23,29).

**Tablo-3:** Preeklampsi gelişme riskini artıran faktörler (30,31)

<b>Risk</b>	<b>RR (%95 CI)</b>
40 yaş üzeri, nullipar	1.68 (1.23-2.29)
40 yaş üzeri, multipar	1.96 (1.34-2.87)
Kronik hipertansiyon	1.99 (1.78-2.22)
Ailede preeklampsi öyküsü	2.90 (1.70-4.93)
Nulliparite	2.91 (1.28-6.61)
Çoğul gebelik	2.93 (2.04-4.21)
Diabet	3.56 (2.54-4.99)
BMI> 35	4.29 (3.52-5.49)
Konnektif doku hastalıkları	6.90 (1.10-42.3)
Preeklampsi öyküsü	7.19 (5.85-8.83)
Antifosfolipid Sendromu	9.72 (4.34-21.75)
Anormal maternal serum Belirteçleri ( AFP, Hcg, İnhibin A >2 MoM )	2.39(1.75-35)
2 anormal belirteç	3.65 (2.79-4.78)

#### **2.8.4. Etiyoloji**

Günümüzde PE'nin etiyojisi hala tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda çok fazla çalışma yapılmış ve hala yapılmakta olup etiopatogenezin açığa çıkarılmasında varılan nokta hipotezden ibarettir.

Koryonik villuslarla ilk karşılaşan, ikiz gebelik ve mol hidatiform gibi koryon villuslara daha fazla maruz kalan, vasküler hastalığı olan ve genetik yatkınlığı olan kadınlar PE için risk taşımaktadırlar. PE'nin patofizyolojisinin temelini vazospazm olduğu düşünülmektedir (25).

#### **2.8.5. Preeklampsi Sınıflaması**

PE, hafif PE ve ağır PE olarak iki gruba ayrılır.

**a) Hafif Preeklampsi Kriterleri:** Hafif PE tansiyonunun 140/90 mm Hg üzerinde olması, proteinüri eklenmesi ve 5 gramın altında olması ile karakterizedir.

**b) Ağır Preeklampsi Kriterleri:** Ağır PE tablo.2’de yer alan bulgulardan en az bir tanesinin bulunması ile karakterizedir (32).

**Tablo-4:** Ağır Preeklampsi Tanı Kriterleri (32)

1- En az 6 saat arayla yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının 160 mmHg, diastolik kan basıncının 110 mmHg ve üzeri ölçülmesi,
2- 24 saatlik idrarda 5 gr ve üzeri proteinüri saptanması veya en az 4 saat arayla yapılan iki rastgele alınmış idrar örneğinde dipstickle 3 pozitif ya da daha fazla proteinüri saptanması,
3- Oligüri (24 saatlik idrar çıkışının 500 ml’den az olması),
4- Serebral ya da vizüel bozukluklar (göz dibi muayenesinde papilla ödemi, eksüda ya da hemoraji saptanması,
5- Pulmoner ödem veya siyanoz,
6- Epigastrik ağrı veya sağ üst kadranda ağrısı,
7- Karaciğer fonksiyonlarının bozulması,
8- Trombositopeni,
9- Fetal büyüme geriliği.

### 2.8.6. Preeklampsinin Fizyopatolojisi

PE patogeneğinde birçok teori öne sürülmüştür. PE ile ilgili teorilerin içinde en makul görüneni plasenta odaklı olup hastalığı iki aşamada tarif etmektedir. PE’nin tek kesin tedavisinin plasentanın çıkarılması olması ve fetal doku olmadığı halde molar gebeliklerin sıklıkla PE ile komplike olması nedeniyle plasentanın PE patogeneğinde merkezi bir rol oynadığı öne sürülmüştür. Buna göre asemptomatik olan birinci aşamada ilk trimesterde kusurlu plasental gelişime bağlı plasenta yetersizliği sonucu plasenta kaynaklı bazı maddelerin maternal dolaşıma aşırı miktarda geçmekte, semptomatik olan ikinci aşamada ise gebede karakteristik olarak HT, böbreklerde bozulma ve proteinüri gibi maternal sendrom bulguları gelişmektedir (33).

#### 2.8.6.1. Anormal Plasentasyon ve Plasental İskemi

PE’ye neden olan plasentalarda ortak özelliğın perfüzyon yetersizliği olduğu görülmektedir. Azalmış perfüzyonun esas nedenleri implantasyon ve vasküler yeniden

şekillenme yetersizliğidir. Gebelik öncesi spiral arterler küçük musküler arterler iken normal gebelikle yeniden şekillenme sonucu belirgin şekilde distandü hal alırlar. Birinci trofoblastik dalga invazyonu, birinci trimesterde spiral arterlerin desidual segmentlerini değiştirir. İkinci trofoblastik dalga invazyonu ise 16.gebelik haftasında başlar ve spiral arterlerin myometrial segmentlerini değiştirir. Sonuçta spiral arterlerin çapı 100-200 kat artar ve intervillöz mesafede akım direnci azaltılarak fetomaternal alışveriş sağlanır. Bu yaygın değişim PE'de meydana gelmez. Yüzeysel bir remodeling olabilir, ancak desidual hattın ötesine asla geçmez (34). Hâlbuki normal gebelerde vasküler değişim miyometriyumun iç 1/3'lük kısmına kadar uzanır (35). Dolayısıyla preeklampitik gebelerde yeniden şekillenme eksikliği plasental hipoperfüzyona yol açar.

Mikrovasküler hastalıkla ilgili HT, diyabet, kollajen doku hastalığı gibi durumların aynı anda PE risk artışı ile de ilişkili olması bozulmuş plasental perfüzyonun ortak sebep olduğunu düşündürmektedir. Büyük plasenta ile seyreden obstetrik durumların hepsi (hidatiform mol, hidropik plasenta, çoğul gebelik) PEi riskini artırır. Bu nedenle plasental doku fazlalığının rölatif bir hipoperfüzyon yolu ile PE'ye neden olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca uterin arterlerin mekanik olarak sıkıştırılması da HT, proteinüri ve bazı türlerde glomerüler endoteliozise neden olmuştur. Zayıf plasantasyon genellikle maternal sendroma sebep olduğu bilinen inflamatuvar sinyallere (fetal genlere bağlı) ve bu sinyallere annenin yanıtına (annenin genlerine bağlı) göre genellikle maternal sendroma yol açan ayrı bir durumdur. Eğer plasental iskemi tek sebep olsaydı anne ve fetusta benzer kliniği beklememiz gerekecekti Hâlbuki obstetrik pratikte çok hasta anneden tamamen sağlıklı bebek doğabildiği gibi tersine de rastlamak mümkündür.

#### **2.8.6.2. Dolaşımdaki Antianjiyojenik Faktörler**

PE patofizyolojisinde hücre adezyon molekülleri, anjiyojenik proteinler ve inflamasyon sisteminin mikrovasküler disfonksiyonundaki rolleri yadsınamaz. PE klinik bulgularının olduğu kadınlarda aşırı inflamatuvar yanıt mevcuttur. PE gelişecek gebelerin dolaşımında özellikle 2 antianjiyojenik proteinin aşırı derecede arttığı gözlenmiştir. Bunlardan biri vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve Plasental büyüme faktörü (PlGF) için bir reseptör olan fms benzeri tirozin kinaz 1'in (Flt-1) sitoplazmik ve transmembran kısmından mahrum solubl bir formu olan sFlt-1 olarak isimlendirilen endojen salınan bir proteindir. sFlt-1 dolaşımdaki serbest PlGF ve VEGF'ye bağlanarak endojen reseptörleri olan Flt1 ile etkileşime girmesini engeller (36).



Dolaşımda sFlt-1 arttıkça VEGF ve PlGF seviyesi düşer ve endotel disfonksiyonu gelişir. Dolaşımda artan diğer antianjiyojenik protein ise transforming growth factor -1'in (TGF-1) endoteldeki reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek endotel bağımlı NO salınımını engelleyen solübl endoglinidir (sEng). sFlt-1 ve sEng proteinlerinin kodlandığı adenovirüslerin enjekte edildiği gebe ratlarda şiddetli preeklampsi benzeri klinik gelişmiştir (37,38).

### **2.8.6.3. İmmün Maladaptasyon**

Epidemiyolojik çalışmalar anne-baba arasında immün maladaptasyonun PE sebebi olarak merkezi rol oynadığını desteklemektedir. Dişi genital yollarında semen birikimi klasik inflamatuvar yanıtı benzer hücresel ve moleküler kaskadları uyarır. Sperm temasının mukozal alloimmünizasyona neden olduğu gösterilmiştir (39). Sınırlı sperm teması genç gebelerde PE sıklığını açıklayabilir. Azospermi nedeniyle cerrahi olarak elde edilen spermın intra cytoplasmic sperm injection (ICSI) ile dölediği kadınlarda PE riski masturbasyonla elde edilen spermın kullanıldığı standart ICSI yöntemiyle gebe kalanlara göre 3 kat artmıştır (40). Sürekli antijen sunumuyla (sperm hücresi) tekrarlanan cinsel ilişkiler uygun sitokin ortamında partner spesifik mukozal tolerans gelişimi için şarttır.

Gebelik sırasında annede IgG sınıfı blokan antikorlar gelişir. Bunlar lökositotoksik antikor, anti FcR antikor, onkofetal ve trofoblast antijenlerine karşı oluşup miktarları parite ile artar. Bu antikorlar paternal antijenleri bloke ederek maternal immün sistem tarafından tanınmasını önlerler. Bu antikorların oluşumunda bir bozukluk olduğunda PE riski artar. Son zamanlarda lenfositlerin, blastokistlerin, trofoblastik hücrelerin, trombositlerin ve spermatozoaların yüzeyinde trofoblast lenfosit çapraz reaksiyon antijenleri (TLX) adı verilen yeni bir antijen sistemi keşfedilmiştir. TLX antijenleri büyük ihtimalle gebeliğin ilk günlerinden itibaren embriyo hücrelerinde görülmeye başlarlar (41). Maternal blokan antikorlar, bilinen major histocompatibility complex (MHC) determinantlarını değil sadece TLX antijenlerini tanırlar ve preimplantasyon blastokist aşamasında TLX alloantijenlerini taşıyan lenfositler ve trofoblastlara bağlanarak bunların maternal immün sistem tarafından tanınmasını önlerler. Dolayısıyla hem başarılı bir implantasyon hem de fetusun gebelik boyunca korunması; TLX alloantijenlerinin maternal lenfositlerce tanınıp blokan antikorların yapımını gerektirmektedir.

#### **2.8.6.4. Apoptosis**

Sinsisyotrofoblast dökülmesi sağlıklı gebeliğin bir bulgusudur, ancak PE'de artış gösterir. Apoptosis kontrollü hücre parçalanmasını ve bu şekilde sinsisyel yüzeyin sürekli yenilenmesini sağlar. PE'de apoptozis de artmıştır (42). Plasental iskemi ve reperfüzyon sonucu oluşan OS apoptozisin ana patojenik yönlendiricisi olarak görülmektedir. Yerleşmiş hastalıkta, özellikle fetal tutulum varsa bu mekanizmalar net bir şekilde etkindir ve trofoblast viabilitesini azaltır. Akut ateros ve spiral arter trombozu geç olaylar olarak ciddi plasental iskemi ve hatta infarkta neden olabilir. Apoptosis maternal ya da fetal immün maladaptasyonun bir sonucu olabilir.

Özet olarak maternal-fetal immün maladaptasyon yüzeysel plasantasyonun ana nedeni olabilir. Ardından artan sinsisyotrofoblast dökülmesi annelerde muhtemelen antijenik uyarıya neden olarak ve tehlike sinyalleri ile sistemik inflammatuvar yanıtı neden olur.

#### **2.8.6.5. Endotel Disfonksiyonu**

Preeklampatik kadınlarda endotel aktivasyonu bulguları aşikâr hastalıktan önce ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla endotel hasarının nedeni HT gibi görünmemektedir. Preeklampatik gebelerin damarlarında endotele bağlı relaksasyon yetersizdir ve preeklampatik gebelerin serumları hem intakt damarda hem de in vitro hücre kültüründe endotel fonksiyonunu bozar. Endotel disfonksiyonu ya da yetersiz endotel hücre aktivasyonu artmış endotel hücre geçirgenliği ve trombosit agregasyonu ile beraber en sık klinik bulgudur. Tipik RAAS stimülasyonunun (hipovolemiye rağmen) yokluğu, AT II ve norepinefrine vasküler sensitivitenin artması ve artmış endotelyal geçirgenliğin tümü bu endotelyal aktivasyonla ilişkilidir. Endotel disfonksiyonu nitrik oksit (NO) ve vazodilatör prostoglandinlerin, özellikle prostasiklinin üretiminde ve etkinliğinde azalmaya neden olur (43).

Artan Tromboksan A2 / Prostosiklin oranı spiral arter trombozu ve plasental infarktlarla beraber uteroplazental kan akımını daha da azaltır. Preeklampside endotel disfonksiyonu ve trombosit agregasyonu trombin ve fibrin oluşumuna öncülük eder (43).

### 2.8.6.6. Oksidatif Stres

OS PE'de endotel disfonksiyonun patogenezinde rol oynayan önemli faktörler arasındadır (44). OS'nin bir göstergesi olarak, preeklampitik gebelerde, plazma vitamin C düzeylerinin azaldığı, serumdaki vasküler cell adhesion molekül-1 (VCAM-1) ve lipid peroksit düzeylerinin ise önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir. Bu bulgular endotelial disfonksiyonun varlığını düşündürür (45). Öte yandan, OS, endotel hücre fonksiyonunu değiştiren LDL, NO ve AT II gibi inflamatuvar mediatörleri içeren faktörleri etkileyebilir (4). Preeklampitik gebelerde yapılan bir çalışmada plazma AT reseptör stimülatör antikor düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (46). Plasenta kaynaklı OS artışının nedeni, spiral arter yapılanmasındaki problemlere bağlı olarak ortaya çıkan hipoksi ve iskemi-reperfüzyon tipi hasardır. OS sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, lipid peroksidasyonuna ve ayrıca protein ve DNA'da hasara neden olur. Serbest radikaller ayrıca, trofoblastlarda apoptosise artışa yol açar. Buna paralel olarak, yapılan çalışmalarda preeklampitik gebelerin plasentalarında da apoptozisde artış olduğu gösterilmiştir (47). OS PE'de rol almasına rağmen spesifik antioksidanların dizayn ve test edilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ki bu toksik faktörlerin plasentadaki sekresyonunun iyileştirebilmesi için gereklidir (48). PE'de serbest radikallerin başka kaynağı plasentadır. Plasental lipid peroksit üretimi, tromboksan A2'nin (TxA2) plasental üretiminin artmasıyla ilişkilidir (49) Artan lipid peroksitler plateletlerde ve kırmızı kan hücrelerinde de gösterilmiştir (50). Lipid peroksitler prostoglandin H (PGH) 'ı sitümüle ederler fakat prostasiklin sentazı inhibe ederler. Böylece artan lipid peroksit düzeyi plateletten elde edilen TxA2 üretimini destekler (51). Serbest radikaller, endotel hücre NO üretimini ve makrofaj indüklü nitrik oksit sentaz (NOS) inhibisyonunu bozar (6,52). Lipid peroksitler proteinlere karşı kapiller permeabilityi değiştirir (53) ve böylece ödem ve proteinüriye neden olabilir (49). Lipid peroksitler, trombosizi, trombin üretiminin artması ve endotelial plazminojen aktivatör inhibitor-1'in salınması yolu ile başlatırlar. Aynı zamanda antitrombin üretiminin azalması ve endotelial doku plazminojen aktivatörün salınımı ile de başlatırlar (54). Lipid peroksitler hücre membran akışkanlığını, artan kolesterol, oksidize yağ asidi ve LDL'ler yolu ile değiştirirler. PE'de bu olay plateletler, eritrositler ve trofoblast hücreler için tanımlanır (50). Preeklampitik kadınların endotel hücre içeriklerindeki trigliseritlerin (TG) artması endotel hücrelerin karakteristiklerinin bozulmasıyla sonuçlanır (55,56). Lipid peroksitler TxA2 gibi birçok prostanoid üretiminin artması için siklooksijenaz (COX)'ın stimülasyonunu sağlar (50,57). Lipid peroksitler PGI2 sentaz üretimini inhibe ederek PGI2 üretimini azaltırlar (57,58). Bu olay TxA2/PGI2 oranının yükselmesine yol

açar. Bu dengesizlik maternal HT'ye, platalet agregasyonun artmasına, uteroplasental kan akımının azalmasına yol açar. Kullanılan plasental perfüzyon modelde, insan plasentasında oksidanların TXA2 üretimini stimüle edip, vazokonstriksiyonu (VK) artırırıldığı gösterilmiştir (59). PE'de artan VK ile yükselen OS ilişkilidir. Artan VK yükselen OS'nin sonucudur (60). Normal plasentada katalaz ve süperoksid dismutazın (SOD) antioksidan aktivitesi giderek artarken, lipid peroksid üretimi azalmıştır (61). Antioksidan aktivitesinin artması, plasentadaki oksijen cinslerinin üretimin dengelemek için önemli olabilir (62). Tam tersine preeklampitik hamilelerin plasentalarında sağlıklı annelerin plasentalarına göre çok daha fazla lipid peroksid üretimi olur (63). Vitamin E, SOD ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi antioksidanların ise dokudaki düzeyi preeklampitik hastalarda azalır. Preeklampitik hastaların plasentalarından izole edilen trofoblastlarda normal plasentadan elde edilen trofoblastlara göre daha fazla süperoksid üretildiği görülmüştür. Antioksidanlar dokuyu reaktif oksijen türlerinin zararına karşı koruduğu için, PE'de antioksidan sayısında azalma olması süperoksid ve diğer reaktif oksijen çeşitlerinin üretiminin artmasına yol açar (64).

## **2.9. Gebelik ve Hipertansiyon**

Gebeliğin hipertansif bozuklukları, tüm gebeliklerin % 6-8'inde görülen, maternal ve perinatal, morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasındadır. Günümüzde anne ölümlerinin %10-15 oranında PE ve eklampsi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (16). Son yıllarda her ne kadar hipertansif gebeliklerdeki perinatal mortalite hızı %10'un altına inmişse de, gebelik döneminde emboliden sonra en sık ikinci ölüm nedeni HT'dir(1).

## **2.10. Eklampsi**

Eklampsi, preeklampitik gebelerde yeni başlangıçlı nöbetler olarak tanımlanabilir. Bazı kadınlarda eklampsi PE tanısı konmadan ortaya çıkabilirken, bazı kadınlarda da postpartum dönemde ortaya çıkmaktadır. Eklampsi ve HELLP Sendromu PE'nin iki ağır tablosudur. Eklampside konvulsiyonlar tonik-klonik tiptedir ve doğumdan önce, doğum sırasında ve doğumdan sonra görülebilir. Konvulsiyonlar en çok doğumdan 48 saat sonra ve nulliparlarda görülmesine rağmen 10. güne kadar görülebilir. Eklampside mortalite oranı %14 civarında iken günümüzde azalmıştır. 399 eklampitik hastayı değerlendiren bir çalışmada, eklampsinin majör

komplasyonları olarak; %10 dekolman plasenta, %7 aspirasyon pnömonisi, %5 pulmoner ödem, %4 kardiovasküler arrest, %4 akut böbrek yetmezliği, %1 maternal ölüm olarak tespit etmişlerdir (65). Mattar ve Sibai 399 eklampatik hastayı değerlendirmiş ve major komplasyonları;

- %10 Plasenta dekolmanı
- %7 nörolojik bozukluklar
- %7 aspirasyon pnömonisi
- %5 pulmoner ödem
- %4 kardiovasküler arrest
- %4 akut böbrek yetmezliği
- %1 maternal ölüm olarak tespit etmişlerdir (66).

## 2.11. Tenascin C

Ekstrasellüler matriks (ESM), çok hücreli organizmalarda hücreler arası boşluğu doldurmuş kompleks protein ağlardan oluşan, yapısal destek ve doku organizasyonunu sağlayan anahtar komponenttir (67). Bağ dokusu olarak bilinen bu yapıyı esas olarak proteoglikanlar (%95 polisakkarit, %5 protein) oluşturmaktadır. ESM proteinleri ve yapısal bileşenleri, sağladıkları mekanik desteğin yanında moleküler sinyallerin iletimi, düzenlenmesi ve hücresel yanıtın organizasyonunda oldukça kritik bir role sahiptirler. Büyük (~300 kDa) bir ekstrasellüler matrix glikoproteini olan Tenascin-C (TNC) ilk olarak 1984 yılında tanımlanmıştır (68). TNC'nin varlığı 20 yıldan fazladır bilinmekte olup il olarak gliomalarda, kas dokusu ve sinir sisteminde keşfedilmiştir. Dolayısıyla bu moleküle zaman içerisinde miyotendinöz antijen, glial/mezenkimal ekstrasellüler matriks antijeni, sitostatin, J1 220/200, nöronektin ve hexabrachion gibi farklı isimler verilmiştir (69). TNC ESM ailesinin kurucu ilk üyesidir ve çalışmalar en çok bu üye üzerine yoğunlaşmıştır. Ayrıca ESM'de benzer yapısal özelliklere sahip, ailenin diğer üyeleri olan tenascin-X (tavukta tenascin-Y olarak adlandırılır), -R ve -W yer almaktadır (70).

İnsanlarda TNC'yi kodlayan gen 9. kromozom (9q33) üzerinde yer almaktadır (71). Embriyolojik gelişim sürecinde tenascin-C embriyo genelinde bir takım bölgelerde (sinir uçları, merkezi sinir sistemi, kardiovasküler sistem ve akciğerlerde ) tanımlanmıştır. Normal yetişkin dokusunda çok düşük düzeyde TNC bulunmuştur. Yüksek düzeyde TNC düzeyleri iyileşmekte olan yaralarda, kanser gelişiminde ve kardiovasküler hastalıklarda rapor edilmiştir (72).

Multidomain molekülün yapısı; N-terminal montaj domaini ile başlar, bunu EGF-benzeri tekrarlar, sabit ve alternatif olarak eklenen fibronektin tip III tekrarları ve bir C-terminal fibrinojen benzeri globuler domaini takip eder ve her domain farklı bir işleve sahiptir.  $\alpha 9\beta 1$ ,  $\alpha v\beta 3$  ve  $\alpha v\beta 6$  integrinler, fibronektin, annexin II ve toll benzeri reseptör 4 (TLR 4) gibi çok sayıda hücre yüzey reseptörleri, TNC'nin ilgili domainlerine bağlanmakta ve çeşitli hücre fonksiyonları tetikleyen çoklu sinyaller iletmektedir. In vitro çalışmalar, TNC'nin hücre adezyonu ve ayrışması arasındaki denge, hücre motilitesi, proliferasyonu, farklılaşması ve sağkalımı gibi özellikleri düzenlediğini göstermiştir (70,73). N-terminal domain TA domain olarak adlandırılır ve dördü heksakarbon yapısının oluşumunda yer alır. Bu bölge içerisinde heat shock protein 33 (hsp 33) yer alır ve muhtemelen TNC'nin hücre içi agregasyonundan sorumludur (74). Bir sonraki bölge epidermal growth factor (EGF) benzeri sürekli tekrarlar içerir. Bu EGF benzeri tekrar domainleri hücre adezyonunu ve hareketini modüle eder (75). Bu bölge fibroblastlar, glialar ve nöronlara karşı adeziv olarak düşünülür ve bu bölge aksonal yollarda ve nöronal migrasyonda embriyolojik gelişim sürecinde bulunabilir (72). Bir sonraki bölge fibronektin benzeri tekrarlar içerir. Fibronektin-III tekrarları önemli ölçüde aminoasit zincirleri ile çeşitlenir ve birçok bağlayıcıya sahiptir (73). Son C-terminal domain fibrinojen benzeri domainidir. Bu domain endojen bağlayıcı olarak toll-like reseptörü (TLR-4) bağlayan proteinin bölgesidir (76). TA domainlerindeki etkileşimler aracılığı ile altı TNC polipeptidi heksakarbon olarak nitelendirilen yapıya dönüşebilir. TNC'nin bu formu embriyolojik gelişimin ilk evrelerinde ESM içinde tespit edilmiştir. Yetişkin dokusunda ve serumunda TNC'nin farklı formları çok fazla tanımlanmamıştır (77).

TNC'nin inflamasyon ve yeniden şekillenmenin izlendiği dokularda güçlü bir şekilde uyarıldığı gösterilmiştir (78). TNC'nin inflamatuvar ve fibrotik süreçlerdeki artan düzeyleri olasılıkla transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) gibi salınımını tetikleyebilme yeteneğine sahip büyüme faktörlerinin varlığı ve aktivasyonuna bağlıdır. TNC'nin inflamatuvar süreçlerde dramatik olarak uyarıldığı bilinmesine rağmen, inflamasyonun düzenlenmesi ve doku tamirindeki rolü halen daha net anlaşılamamıştır.

Eldeki güçlü kanıtlar, TNC'nin patolojik anjiyogenezdeki rolünü doğrulamıştır. Tümörlerdeki TNC salınımının, anjiyogenez ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (79). In vitro koşullarda, TNC'nin endotel hücre göçüne sebep olduğu ve göç etmiş endotel hücrelerin, göç etmeyen hücrelere göre daha fazla miktarda TNC salınımına sebep olduğu gösterilmiştir (80). TNC hücre göçü, proliferasyonu ve proinflamatuvar sitokinler ve onkojenik sinyal

moleküllerinin indüksiyonu yoluyla hücrel sinyalleri modüle etmektedir. Kanser ilerlemesinde inflamasyonun etkin rolü de göz önüne alındığında, ortak mekanizmalar her iki olayda TNC tarafından kontrol edilebilir (81).

Kalbin embriyolojik gelişim sürecinde TNC rol alır. Normal yetişkin myokardiumunda tanımlanmamıştır (82). TNC kardiak hasar, miyokardit, miyokard infarktüsü, dilate kardiomyopati gibi patolojik koşullarda kalpte tekrardan görülmeye başlar ve doku şekillenmesi süresince hücrel davranışları düzenler (83,84). Yeniden şekillenen kalpteki TNC salınım paterninin birkaç özelliği, TNC'nin hastalığın aktivitesinde potansiyel bir işaretçi olabileceğini desteklemektedir; 1-) Normal kalpte TNC salınımı önemsiz düzeydedir. 2-) TNC, kardiak hasarlanmayı takiben hızlı bir artış gösterir ve yeniden şekillenen interstisyel boşlukta depo edilir. 3-) TNC salınımı, inflamatuvar ve fibrojenik aktivite ile korelasyon gösterir ve matür skar dokusunda ortadan kaybolur. 4-) TNC seçici olarak yeniden şekillenen miyokard segmentlerinde lokalize olur. TNC kardiomyositleri konnektif dokuya bağlar ve dilate kardiomyopatideki fibrotik değişikliklere ve myofibroblast farklılaşmasına katkıda bulunur (82). TNC miyositlerdeki hasar sonrası fibrotik iyileşme sürecine ve dolayısı ile sol ventrikülün yeniden şekillenmesine katkıda bulunabilir (85). Bu fenomen potansiyel olarak sol ventrikül dilatasyonuna ve azalmış kontraktıl fonksiyona yol açabilir. TNC'nin avantajı hücre hasarının erken evrelerinin tanımlanmasındaki hassasiyeti ve inflamatuvar aktivite ile olan korelasyonudur. Genel olarak in vitro çalışmalarında sitokinler, ATII ve hemodinamik güçleri içeren kardiovasküler hastalıklardaki birçok faktörün TNC üretiminde yeniden düzenlenmeye neden olduğu gösterilmiştir (77). TNC'nin aterotromboz içindeki üretimi akut koroner sendrom ile ilişkilendirilmiştir (86). TNC izleri plak rüptürü ve makrofaj infiltrasyon bölgelerinde izlenmiştir. TNC üretimi koroner damar kalsifikasyonları, kardiomyopati, miyokard infarktüsü ve intimal hiperplazi alanlarında lokalize edilmiştir (87). TNC'nin arteriyel üretimi vasküler hasarın deneysel modelleri üzerinde analiz edilmiştir. Örneğin TNC ratların hasar görmemiş aort ve karotis arter duvarlarının intimal tabakasında gözlemlenmiş fakat media tabakasında bulunmamıştır. Balon kateter ile yapılmış vasküler hasarlarda TNC neointimal lezyonlarda spesifik olarak upregüledir ve bu alanlarda ESM'nin proliferatif düz kas hücreleri ile ilişkilidir (88). İlginç olarak monocrotaline ile indüklenmiş hipertansiyonlu rat modellerinde yetişkinlerde santral ve periferel pulmoner arterlerde TNC üretimi görülmüş fakat infant damarlarında gözlenmemiştir (89). Diğer pek çok doku hasarında olduğu gibi bu bilgi de vasküler hasarı

takiben TNC üretimin arttığını ve doku onarımından sonra down-regüle olduğunu veya ortamdan tamamıyla temizlendiğini göstermiştir (73).

## **2.12. Total Oksidatif Stres (TOS), Total Antioksidan Kapasite (TAS), Oksidatif Stres İndex (OSİ)**

Antioksidanların plazma konsantrasyonları laboratuarda ayrı ayrı ölçülebilir ama bu ölçümler zaman alıcı, maliyetli idi. Plazmanın antioksidan (AO) komponentlerinin, AO etkileri addivite olduğu için Total Antioksidan Capacity (TAC) ölçümü, plazmanın AO. kapasitesini yansıtabilir. Üzerinde çalışılan hastalık ve oksidatif metabolizma arasındaki spesifik ilişkiye bakılmak istendiğinde total antioksidan kapasitenin (TAS) değerlendirilmesi esansiyeldir (90).TAS plazmada serbest radikallerin saldırısına karşı organizmanın total antioksidan korumasının yansıtır. oksidatif stres indexi (OSİ) ise total plazma total oksidatif stresin (TOS)' TAS'a oranıdır ve OS. indikatörüdür (90). Plazma TAS, TOS, OSİ; oksidasyon ve antioksidasyon arasındaki redoks balansı yansıtır TAS, TOS ölçümü oksidatif durumun tahmini için faydalı testlerdir (91). Serumda çeşitli AO'ların etkileri addivitedir ve insan serumunda AO'ların kooperasyonu, serbest oksijen radikallerine (SOR) karşı organizmanın korumasını sağlar.

## **2.13. Kronik Hipertansiyon**

Gebelik öncesi veya gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda, 20. gebelik haftasından önce kan basıncı sistolik 140 mmHg, diastolik 90 mmHg ve üzerinde saptanması veya ilk olarak 20. gebelik hastasından sonra saptanan ancak postpartum 6 hafta sonra sebat eden HT'dir(19).

## **2.14. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi**

Kronik HT zemininde tansiyon değerlerinin anormal düzeylere yükselmesi ile birlikte yeni başlayan proteinüri veya PE'nin diğer bulgularının (karaciğer enzimlerinin yükselmesi, düşük trombosit sayımı  $\leq 100.000$ ) gözlenmesi olarak tanımlanmaktadır(92).



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Prospectif olarak düzenlenen çalışmaya Kadın ve Doğum & Kardiyoloji kliniklerine başvuran olgular alındı. Çalışma grubu olarak GHT ve PE tanısı konulan gebeler, kontrol grubu olarak da sağlıklı gebe olan ve olmayan bayanlar alındı (toplam 80 olgu). Olgular gebeliği olmayan (Grup 1, n=20) sağlıklı bayan, normal sağlıklı gebe (Grup 2, n=20), gestasyonel hipertansiyon (Grup 3, n=20) ve preeklampitik (Grup 5, n=20) olgulardan oluşturuldu.

Ayrıca gestasyonel hipertansiyon (Grup 4, n=20) ve preeklampitik olguların (Grup 6, n=20) doğum sonrası 12. Haftada tekrar kontrolleri gerçekleştirildi.

Plasental yerleşim (plasenta previa), invazyon (plasenta acreata, increata, percreata), yapı (plasenta bilobata, membranacea) patolojileri ve umbilikal kord anomalileri olmayan vakalar çalışmaya alındı. Diyabet, kronik HT, karaciğer veya renal hastalık öyküsü olanlar, daha önceden tromboemboli öyküsü ve trombofili hastası olduğu bilinen gebeler, fetal anomalili gebelikler, sistemik hastalığı olan gebeler, çoğul gebelikler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dâhil edilen tüm olgular klinik sonuçları etkilemesi muhtemel parametreler olarak yaş, gravida, parite, geçirmiş olduğu düşük sayısı, hastaneye yatıştaki gestasyonel hafta ve ultrasona göre gebelik haftası, SKB ve DKB açısından ayrıntılı değerlendirildi. Ayrıca laboratuvar bilgileri, dosya ve diğer hastane kayıtları incelendi.

Gebelikte HT tanımlamalarında “American College of Obstetricians and Gynecologists” kriterlerine esas alındı (93).

Gebeliğin 20. haftasından sonra arteriyel KB değerinin en az iki defa 4 saat ara ile 140/90 mmHg üzerinde ölçülmesi, SKB $\geq$ 160 mmHg veya DKB  $\geq$ 110 mmHg ise bir kaç dakika ara ile tekrar ölçülmesi yüksek tansiyon olarak kabul edildi.

Proteinüri; 24 saatlik idrarda  $\geq$  300 mg ve protein (mg/dL)/ kreatinin(mg/dL) oranı  $\geq$  0,3 olması veya “Strip” ile bakılan 1+ proteinüri olması olarak tanımlandı.

20. gebelik haftasından sonra HT'si gelişen proteinürisi olmayan hastalarda, aşağıdakilerin herhangi birisinin olması PE için tanısal kabul edildi:

- Trombositopeni ( $<100000 \text{ mm}^3$ ),
- Serum kreatinin  $>1,1 \text{ mg/dL}$  veya iki kat yükselmesi (eğer daha önceden renal hastalığı bilinmiyorsa),
- Karaciğer enzimlerinin en az iki kat yükselmesi,
- Pulmoner ödem,
- Serebral veya görsel bozukluklar.

Ağır Preeklampsi tanısı için aşağıda sayılan Kriterler kullanıldı:

- Yeni başlayan serebral veya vizüel bozukluklar,
- Karaciğer fonksiyonunun bozulması,
- En az 6 saatlik ara ile iki defa yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının 160 mmHg veya daha fazla, diastolik kan basıncının ise 110 mmHg veya daha fazla olması,
- Trombositopeni ( $<100000 \text{ mm}^3$ ), -Serum kreatinin  $>1.1 \text{ mg/dL}$  veya iki kat yükselmesi,
- Pulmoner ödem.

Tüm olguların ekokardiyografik değerlendirmeleri standart yöntemlerle Vivid E9 cihazı (General Electric Vingmend Ultrasound AS, Horten, Norway) ile yapıldı. Hastaların hepsinden çalışma için onamları alınarak 10 cc venöz kan alındı. Alınan örnekler antikoagülan içermeyen jelli biyokimya tüplerine alındı. Kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edildikten sonra serumu ayrıştırıldı ve alınan örnekler  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de çalışma gününe kadar saklandı.

Çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 23.11.2015 tarih, 10 nolu oturum ve 21 sayılı kararı ile onaylandı (Ek-1). Çalışmanın finansmanı Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (HÜBAK) Komisyonu (29.12.2015 tarih ve 15175 protokol no) tarafından desteklenmiştir. Tüm hastalarda detaylı bilgilendirem sonrası "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" çerçevesinde onamları alındı.

### 3.1. Toplam Oksidan Status (TOS) Düzeyi Ölçümü

Örneklerin toplam oksidan status (TOS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyona kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equivalent/ L olarak ifade edildi (94).

### 3.2. Toplam Antioksidan Status (TAS) Düzeyi Ölçümü

Total antioksidan seviye (TAS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçümde antioksidan moleküllerin renkli ABTS\* katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikal antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esas alındı. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi (95).

### 3.3. Oksidatif Stres İndeksi Ölçümü

Oksidatif Stres İndeksi (OSI), Toplam Oksidan Status (TOS) düzeylerinin TAS düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin OSI hesaplanırken TAS düzeyleri 10 ile çarpılarak TOS düzeyleri ile birimler eşitlendirildi (96,97). Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi.

$$\text{OSI} = \frac{\text{TOS, } \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv. / L.}}{\text{TAS, } \mu\text{mol trolox Equiv. / L.}} \times 100$$

### 3.4. Tenascin-C Düzeyi Ölçümü

Serum örneklerindeki TNC düzeylerinin ölçümü enzyeme linked immunoassay (ELİSA) cihazı ile CSB-E13125h katalog numaralı CUSABIO marka elisa kitleri kullanılarak ölçülmüştür.

### 3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ya da ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testiyle incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. Değişkenlerin arasındaki ilişki paired t testi, Student t-testi ve One Way ANOVA testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler ki-kare yöntemiyle karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler, SPSS version 22.0 (Statistical Package for Social Sciences; IBM) yazılımı kullanılarak yapıldı.



#### 4. BULGULAR

Tüm gruplara ait demografik, laboratuvar veriler ile oksidatif stres ve TNC düzeyleri tablo 12.1’de gruplar arası karşılaştırmalar tablo 12.2, 12.3, ve grafiklerde (1,2,3,4,5,6) ile gösterildi.

Gruplar arasında istatistiksel olarak yaş benzer iken (ANOVA  $p>0.05$ ), VKİ, sistolik ve diyastolik KB!leri anlamlı farklılık göstermekteydi (ANOVA  $p<0.001$ ). VKİ Grup 1’de en düşük ve Grup 5’te en yüksek izlendi (Tablo 12.1). Yapılan alt grup analizinde bu farkın Grup 1-2, 1-3, 1-5 ve 3-5 arasındaki farktan kaynaklandığı gözlemlendi. Sistolik ve diyastolik KB en düşük Grup 1’de ve en yüksek Grup 5’te izlendi. Alt grup analizinde bu farkın sistolik KB için tüm grupların birbirinden farkından, diastolik KB için Grup 1-3, 1-5, 2-3 ve 2-5 arasındaki farktan kaynaklandığı görüldü.

Ekokardiyografik IVS ve PD kalınlıkları gruplar arasında farklı idi (her ikisi içinde ANOVA  $p<0.001$ ). Alt grup analizlerinde bu farkın IVS için Grup 1-3, 1-5 ve 2-5 arasındaki farktan kaynaklandığı PD için ise Grup 1-3, 1-5, 2-5 ve 3-5 arasındaki farktan kaynaklandığı izlendi.

Biyokimyasal parametrelerden AST, ALT, üre, kreatinin, beyaz küre ve platelet sayıları gruplar arasında benzerdi (hepsi için ANOVA  $p>0,05$ ). LDH gruplar arasında farklı idi ( $p=0.01$ ). Alt grup analizlerinde bu farkın Grup 1-2, 1-3 ve 2-5 arasındaki farktan kaynaklandığı gözlemlendi.

Oksidatif parametrelerden TAS gruplar arasında benzer ( $p=0.261$ ), TOS ve OSI farklıydı (her iki parametre için  $p<0.001$ ). TOS ve OSI en düşük Grup 1 de ve en yüksek olarak grup 5’te izlendi. Alt grup analizinde bu farkın her iki parametre için de Grup 1-3, 1-5, 2-3 ve 2-5 arasındaki farktan kaynaklandığı gözlemlendi.

Gruplar arasında TNC düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ( $p<0.001$ ).TNC düzeyi en düşük grup 1’de ve en yüksek grup 5’te idi. Alt grup analizinde bu farkın Grup 1-3, 1-5, 2-3 ve 2-5 arasındaki farktan kaynaklandığı gözlemlendi.

**Tablo-5:** Tüm gruplara ait demografik, tam kan ve biyokimyasal verileri ile oksidatif stres ve TNC düzeyleri

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)	Grup 5 (n=20)	P
Yaş, yıl	28±4	28±4	29±3	30±6	0.410
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	24,8	28,8±2,6	28,2±2,3	30,1±3,8	<0.001 <sup>δ</sup>
SKB, mmHg	99±7	107±7	152±7	159±10	<0.001 <sup>*</sup>
DKB, mmHg	75±6	73±6	102±6	104±8	<0.001 <sup>a</sup>
İVS, cm	0,9±0,1	0,9±0,1	0,9±0,1	1,0±0,1	0.003 <sup>μ</sup>
PD, cm	0,8±0,1	0,9±0,1	0,9±0,1	0,9±0,1	0.001 <sup>γ</sup>
BK, mm <sup>3</sup>	14,4±1,7	9,9±1,1	10,3±1,6	9,7±1,2	0.272
Platelet, mm <sup>3</sup>	247±74	279±236	250±73	229±76	0.713
AST, U/L	26,6±7,6	27,3±7,4	26,4±7,1	60,4±14	0.343
ALT, U/L	17,4±6,6	17,6±4,7	18,9±7,3	37,8±7,5	0.252
LDH, U/L	273±65	193±45	203±67	253±137	0.010 <sup>β</sup>
Üre, mg/dL	60±18	65±16	62±20	54±26	0.391
Kreatinin, mg/dL	0,6±0,1	0,6±0,1	0,6±0,2	0,7±0,1	0.107
TAS, mmol Trolox equivalents/l	1,5±0,1	1,6±0,2	1,6±0,2	1,6±0,2	0.261
TOS, micmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> equivalents/l	11,3±2,1	12,0±3,4	30,5±28,2	32,5±26,8	<0.001 <sup>Δ</sup>
OSİ, arbitrary units	0,74±0,20	0,77±0,19	2,07±1,55	2,33±1,54	<0.001 <sup>π</sup>
Tenascin-C, ng/ml	11,6±9,5	18,8±8,2	110,5±67,0	188,0±79,2	<0.001 <sup>θ</sup>

Test One Way ANOVA testi sonuçlarından oluşturulmuştur. P<0,05 ise anlamlı kabul edilmiştir.

Kısaltmalar: **AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **BK:** Beyaz küre, **DKB:** Diyastolik kan basıncı, **İVS:** Sol ventrikül interventriküler septum, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **OSİ:** Oksidatif stres indeksi, **PD:** Sol ventrikül posterior duvar, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **TAS:** Total antioksidan durum, **TOS,** Total oksidan durum, **VKİ:** Vücut-Kitle indeksi.

<sup>δ</sup> VKİ için p<0,05 Grup 1-2, 1-3, 1-5, 3-5 için ve p>0,05 diğer gruplar için

<sup>\*</sup> Sistolik KB için tüm gruplar için p<0,05

<sup>a</sup> Diastolik KB için p<0,05 Grup 1-3, 1-5, 2-3, 2-5 için ve p> 0,05 1-2 ve 3-5

<sup>μ</sup> İVS için p<0,05 Grup 1-3, 1-5, 2-5 için ve p>0,05 diğer gruplar için

<sup>γ</sup> PD için p<0,05 Grup 1-3, 1-5, 2-5, 3-5 için ve p>0,05 diğer gruplar için

<sup>β</sup> LDH için p<0,05 Grup 1-2, 1-3 ve 2-5 için ve p>0,05 diğer gruplar için

<sup>Δ</sup> TOS için p<0,05 Grup 1-3, 1-5, 2-3, 2-5 için ve p>0,05 diğer gruplar için

<sup>π</sup> OSİ için p<0,05 Grup 1-3, 1-5, 2-3, 2-5 için ve p>0,05 diğer gruplar için

<sup>θ</sup> Tenascin C için p<0,05 Grup 1-3, 1-5, 2-3, 2,5, 3-5 için ve p>0,05 diğer gruplar için

Grup 3'te TNC ile doğum öncesi ve sonrasında hiçbir oksidatif parametre ilişkili değildi (p>0.05). Grup 5'te TNC ile doğum öncesinde TOS pozitif ilişkili iken (p=0.012) doğum sonrasında hiçbir oksidatif parametre ilişkili değildi (p>0.05).

Doğumdan sonra Gestasyonel HT'li hastalarda Sistolik ve Diastolik KB, TAS, TOS, OSİ ve TNC düzeyleri anlamlı olarak düşük olarak izlendi (Tümü için p<0,05 ve Tablo 12.2).

**Tablo-6:** Gestasyonel HT'li olgularda doğum öncesi ve sonrasında tenascin-C ve oksidatif parametrelerin değişimi

	Grup 3	Grup 4	P değeri
Sistolik kan basıncı, mmHg	152±7	107±9	<0.001
Diastolik kan basıncı, mmHg	102±6	81±5	<0.001
Tenascin-C, ng/ml	110,5±67,0	28,0±21,6	<0.001
Total antioksidan durum, mmol Trolox equivalents/l	1,6±0,2	1,5±0,1	<0.001
Total oksidan durum, micmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> equivalents/l	30,5±28,2	10,8±2,6	0.004
Oksidatif stres indeksi, arbitrary units	2,07±1,56	0,74±0,18	<0.001

P değeri paired t testi ile elde edilmiştir. P<0.05 ise anlamlı kabul edilmiştir.

Preeklamsisi olan hastalarda doğumdan sonra sistolik ve diastlik KB, TOS, OSİ ve TNC düzeyleri anlamlı olarak düşük olarak izlendi (Tümü için p<0.05 ve Tablo 12.2). TAS değeri ise değişmemiştir (p>0,05 ve Tablo 12.3).

**Tablo-7:** Preeklampsili olgularda doğum öncesi ve sonrasında tenascin-C ve oksidatif parametrelerin değişimi

	Grup 3	Grup 4	P değeri
Sistolik kan basıncı, mmHg	159±10	111±6	<0.001
Diastolik kan basıncı, mmHg	104±8	83±6	<0.001
Tenascin-C, ng/ml	188,0±79,2	67,5±39,6	<0.001
Total antioksidan durum, mmol Trolox equivalents/l	1,57±0,16	1,52±0,10	0.093
Total oksidan durum, micmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> equivalents/l	32,5±26,8	10,3±1,7	0.002
Oksidatif stres indeksi, arbitrary units	2,33±1,54	0,66±0,12	<0.001

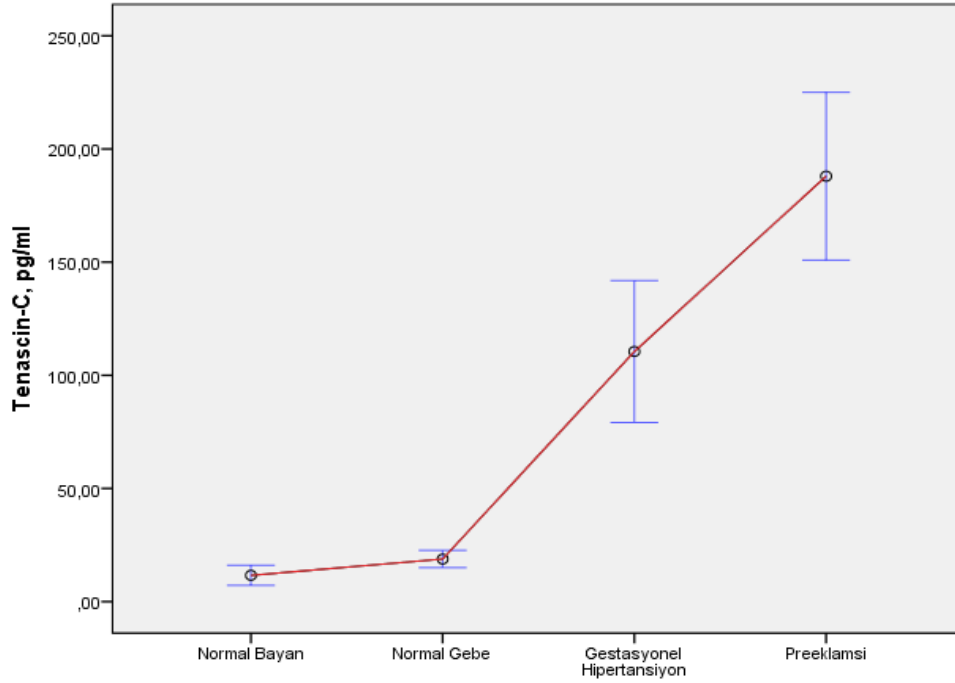
P değeri paired t testi ile elde edilmiştir. P<0,05 ise anlamlı kabul edilmiştir.

Proteinüri Grup 5'te tüm hastalarda varken diğer gruplarda hiçbir hastada yoktu (Tablo 12.4 ve  $p<0.001$ ).

**Tablo-8:** Gruplar arasında proteinüri ve hipertansiyonun karşılaştırılması

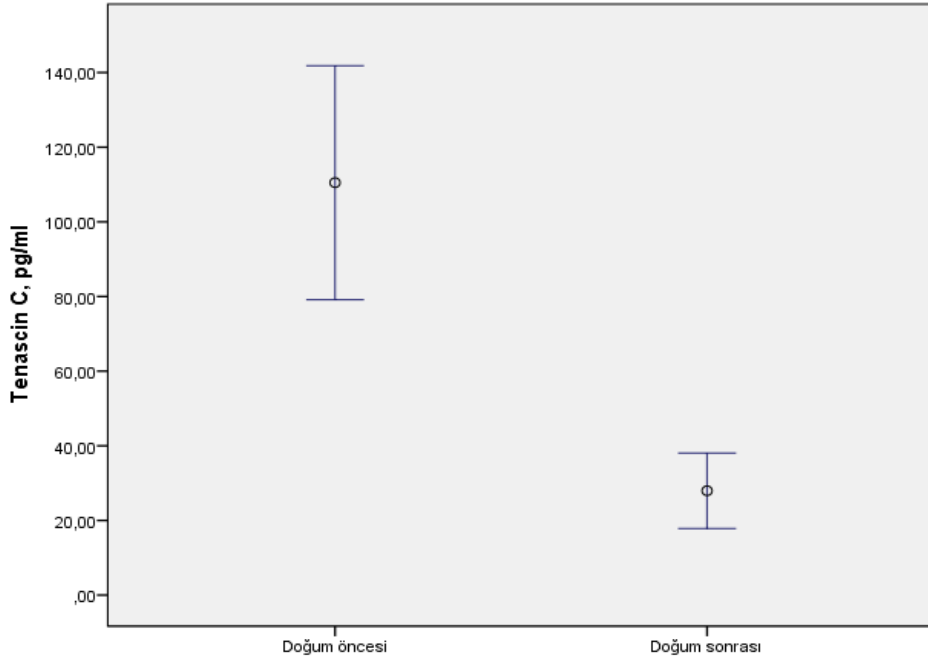
Gruplar	Proteinüri var	Proteinüri yok	P değeri	Hipertansiyon var	Hipertansiyon yok	P değeri
Normal Bayan, %	0	100	<0.001	0	100	<0.001
Normal Gebe, %	0	100		0	100	
Gestasyonel Hipertansiyon, %	0	100		100	0	
Preeklamsi, %	100	0		100	0	

Tablo Ki-kare testi verilerinden elde edilmiştir.  $P<0.05$  ise anlamlı kabul edilmiştir.



**Grafik-1:** Gruplar arasında tenascin C'nin düzeyleri

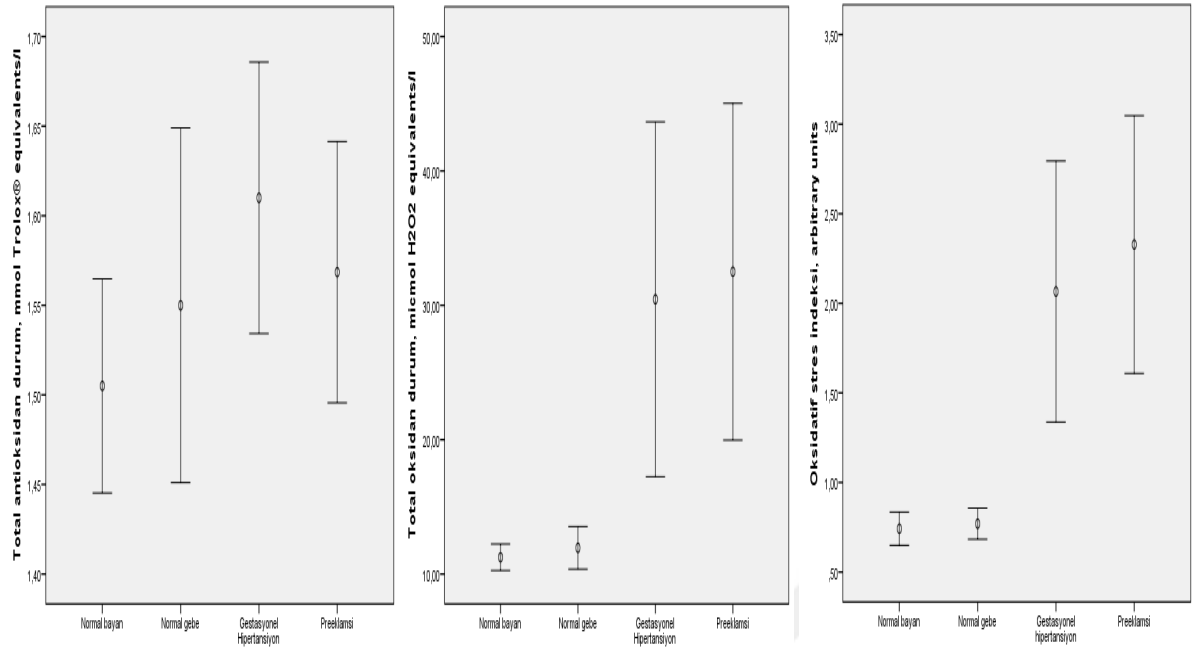




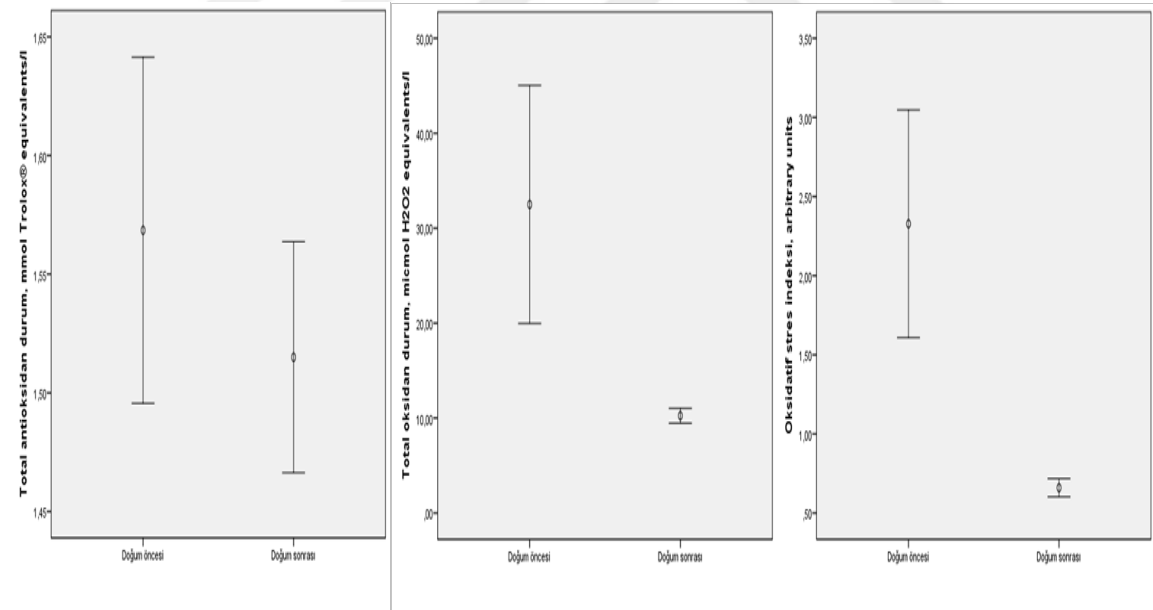
**Grafik-2:** Gestasyonel hipertansiyonu olan hastalarda doğum öncesi ve sonrası tenascin-C seviyeleri



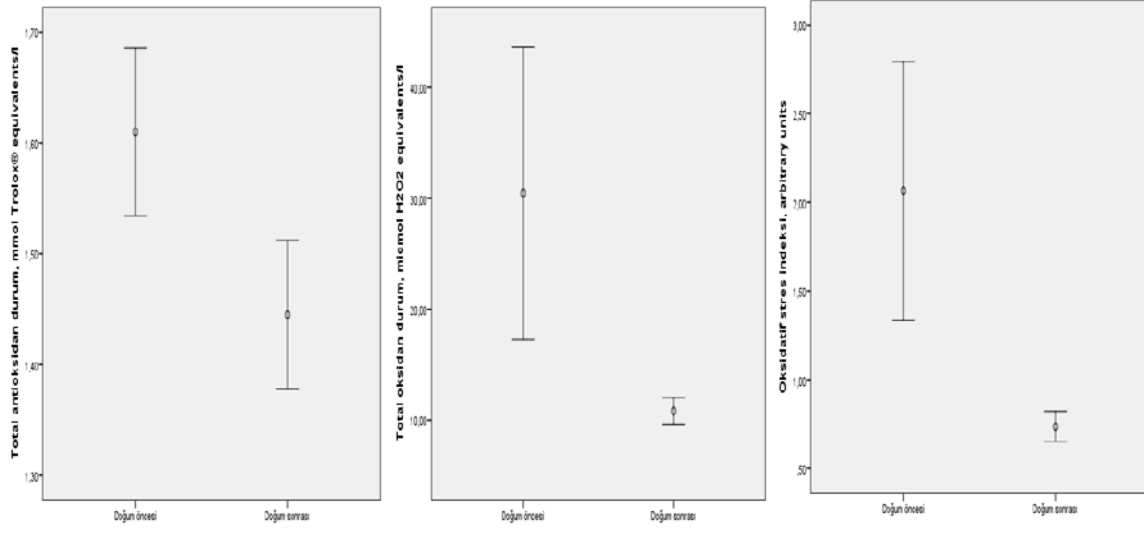
**Grafik-3:** Preeklamptik gebelerde doğum öncesi ve sonrası tenascin-c seviyeleri



**Grafik-4:** Gruplar arasında oksidatif parametrelerin değışimi



**Grafik-5:** Preeklamsisi olan hastalarda doğum öncesi ve sonrası oksidatif parametrelerin değışimi



**Grafik-6:** Gestasyonel hipertansiyonu olan hastalarda doğum öncesi ve sonrası oksidatif parametrelerin değişimi

## 5. TARTIŞMA

Çalışma sonucunda SKB ve DKB arasında, IVS ve PWD kalınlıkları arasında, TOS, OSI ve TNC'nin hipertansif gebelerde kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek olduğu görüldü.

Preeklampatik kadınlarda damarlardaki VK'ya bağlı olarak damar duvar rezistansı artar, HT ortaya çıkar ve eş zamanlı olarak endotelial hasar oluşur. Endotelial hasarı damar duvarında trombosit ve fibrinojen birikimine yol açar. Bunun sonucunda iskemi, nekroz, hemoraji ve ardından end-organ yetmezliği oluşabilir (25). Biz çalışmamızda SKB ve DKB arasında, IVS ve PWD kalınlıkları arasında prepartum düzeylerinde postpartum ve kontrol grubuna göre anlamlı bir artış ve fark olduğunu tespit ettik. Bu gebeliğin normal fizyopatolojik süreci ile uyumlu idi.

Etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen, uterin kan damarlarının anormal trofoblastik invazyonu, vasküler endotelial hasar, plasental iskemi, yaygın vazospazm, anormal NO• ve lipit peroksidaz (LPO), OS, koagülasyon anomalileri maternal ve fetoplasental doku arasındaki immünolojik intolerans, gebeliğin kardiyovasküler ve enflamatuvar değişimlerine uyumsuzluk, genetik predispozisyon, diyetteki eksiklik ve fazlalıklar gibi bazı teoriler öne sürülmüştür (98).

Normal plasental gelişim esnasında, sitotrofoblastlar maternal spiral arteriyolları istila ederler. Bu durumdan hem endotel hem de musküler tabaka etkilenir ve spiral arteriyollar düşük dirençli yüksek kapasiteli damarlar haline gelir (99). Bu yeniden yapılanmanın 1.trimesterin sonlarında başladığı ve 18-20. gebelik haftalarında tamamlandığı varsayılır. PE'de, desidua ve spiral arterlere yüzeyel extravillöz trofoblast (EVT) invazyonu sonucu, yetersiz uteroplasental perfüzyon ve inkomplet spiral arter yeniden yapılanması meydana geldiği kabul edilmektedir (100,101). PE'deki yetersiz trofoblast invazyonunun nedeni konusunda genetik, immünolojik ve çevresel faktörler sorumlu tutulmuştur. Moleküler düzeyde trofoblastların invazyonunda sitokinler, adezyon molekülleri, ESM proteinleri, metalloproteinazlar, MHC-1B molekülleri ve HLAG'nin ekspresyonunda değişiklikler rol oynar.

Dokuların canlılığının korunmasında belirleyici olan revaskülarizasyonda TNC rol oynamaktadır (79). İskemik, travmatik ve inflamasyonun tetiklediği anjiogenez durumları santral sinir sisteminden salınımı uyarılan TNC'nin rol oynadığı gösterilmiştir (102). Kanseri, diyabet, inflamatuvar barsak hastalıkları, vaskülit ve aort anevrizmasında da meydana gelen anjiogenezin

TNC salınımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (103,104). TNC endotel hücre diferansiasyonunu ve proliferasyonunu uyardığı, göç etmiş endotel hücrelerin, göç etmeyen hücrelere göre daha fazla miktarda TNC salınımına sebep olduğu gösterilmiştir (80). Ayrıca TNC proinflatuar sitokinler ve onkojenik sinyal moleküllerinin indüksiyonu yoluyla hücrel sinyalleri modüle etmektedir (81).

Deneysel çalışmalarda TNC'nin arteriyel vasküler hasar bölgelerinde üretildiği, ratların hasar görmemiş aort ve karotis arter duvarlarının intimal tabakasında görülürken media tabakasında görülmemiştir. Balon işlemlerinde meydana gelen vasküler hasarlarda TNC neointimal lezyonlarda upregüle olmakta ve ECM'nin düz kas hücreleri proliferasyonuna belirleyici olmaktadır (88). İlginç olarak monocrotaline ile indüklenmiş HT'li rat modellerinde yetişkinlerde santral ve periferik pulmoner arterlerde TNC üretimi görülmüş fakat infant damarlarında gözlenmemiştir (89). Vasküler hasarı takiben TNC üretiminin arttığını ve doku onarımından sonra down-regüle olduğunu veya ortamdaki tamamıyla temizlendiğini göstermiştir (73).

Plasenta spiral arter yapılanmasındaki problemler sonucu ortaya çıkan hipoksi ve iskemi reperfüzyon OS artışının nedeni olur (105). Artmış OS sonucu ortaya çıkan serbest radikaller lipid peroksidasyonuna, protein ve DNA' da hasarına ve trofoblastlarda apoptozise nedeni olur (106,107). Çalışmamızda OS parametrelerinde TAS grupları arasında benzerken, TOS ve OSI en düşük normal sağlıklı bayanlarda, en yüksek olarak pre-eklampatik gebelerde izlendi ve grupları arasında anlamlı farklılık vardı. TAS değerinin grupları arasında benzer çıkması GHT ve pre eklampatik gebelerde AO sistemlerinin yeterli aktivasyon gösterememesinden kaynaklanabilir. PE'de plasenta ve maternal dolaşımda OSI artmakta, antioksidan aktivite ise azalmaktadır (108,109,110).

Sınırlı sayıda çalışmada pre-eklampatik gebelerde TNC düzeyini araştırılmıştır (94). Bu çalışmada mevcut verilerden farklı olarak GHT'lilerde TNC ile OS parametreleri arasında bir ilişkinin olmaması, pre-eklampatik gebelerde ise TNC ile TOS arasında pozitif bir ilişkinin olması bu iki farklı klinik durumun farklı fizyopatolojik ve klinik etkilenmeler (son-organ hasarı v.s.) nedeni ile olabileceğini düşündürmektedir.

OS, inflamatuvar sitokinler, diğer mekanik ve büyüme faktörleri TNC üretimini artırabilir (111,112). Mekanik stres TNC transkripsiyonunu protein sentezinden bağımsız

integrin bağımlı kinaz ve mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz aracılığı ile arttırabilir (113). Antioksidan tedavinin mekanik olarak indüklenmiş TNC üretimi tarafından azaltılması, reaktif oksijen çeşitlerinin TNC üretimindeki rolünü gösteririr (114). Bu bulgular kalp hastalıklarında, hipertansiyon gibi mekanik aşırı yüklenmelerde TNC'nin rol alabileceğini ve dolayısıyla basınç bağı reaktif oksijen moleküllerinin TNC üretiminde rol oynadığını göstermiştir (115)

İnflamasyonla meydana gelen kardiyak hasar sonrası TNC üretiminde artış olmakta ve bu artış hasar süresince devam etmektedir. Farelerde AT II'nin TNC üretimini arttırdığı, aldosteron reseptör antagonisti epleronun azalttığı görülmüştür (74). Imanaka-Yoshida ve arkadaşları (116) miyokardit süresince artan TNC'nin izoformlarının üretiminden interstisyel fibroblastların sorumlu olabileceğini göstermişlerdir. TNC'nin abdominal aortotomi sonrası oluşan neointimal hiperplaziyle ilişkili olduğu görülmüştür. Aortik suture sonrası TNC'nin 7. gün mediada ve suture çizgisi etrafındaki periaortisya da gözlemlenmiş, 14 gün boyunca neointima ve medyada artışı gözlenmiş fakat 28. günden sonra gözlemlenmemiştir (117). Monocrotaline ile indüklenmiş hipertansiyonlu rat modellerinde santral ve periferel pulmoner arterlerde TNC üretimi görülmüştür (118). Doku hasarı gibi vasküler hasarlarda da TNC üretiminin görüldüğü ve sonra down regüle olduğu gösterilmiştir (115). Olgularımızda postpartum dönemde TNC düzeylerinin düşmesi gebelik sonrası dönemde iyileşme sürecinde TNC düzeyinin down regülasyonunu destekler nitelikteydi.

## 6. SONUÇ

GH ve PE hastalarında ölçülen plazma artmış TNC düzeylerinin HT ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Bu hastalarda ölçülen plazma TNC düzeylerinin SKB ve DKB'nin kontrol altına alınmasına ve oluşabilecek olumsuz sonuçları öngördürmesinde önemli bir biyobelirteç olabileceği, TOS düzeyi yüksek olan GH'li gebelerde pre-eklampsi riskinin artabileceği, bu hastaların daha yakın izlenmesinde faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Daha fazla hastanın alındığı ve daha uzun süreli takip çalışmaları ile doğrulanması gerekmektedir.



## 7. EKLER

**Ek-1:** Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Kararı





## KAYNAKLAR

1. ACOG committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2002; 99(1): 15967-8.
2. National High Blood Pressure Education Working Group: High blood pressure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163: 1689–712.
3. Gibbs RS, Karlan BY, Hnaey AF, Nygaard I. *Obstetrik ve Jinekoloji Ed. Ronald S. Gibbs Lippincott Williams & Wilkins.* 2008; 431-452.
4. Roccella E. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol,* 2000;183:1-22.
5. Sankaralingam S, Arenas I, Lalu M, Davidge S. Preeclampsia: current understanding of the molecular basis of vascular dysfunction. *Molecular medicine,* 2006; 3: 1-20.
6. Dekker GA, Sibai BM. Pathogenesis and etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1359–75.
7. Matjevic R. Meekins JW, Walkinshaw SA, et al Spiral artery blood flow in central areas of placental bed in the second trimester. *Obstet Gynecol* 1995;86: 289–92.
8. Sibai B. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol,* 2005;105:402–10.
9. Pijnenborg R. Trophoblast invasion. *Reprod Med Rev* 1994; 3: 53–73. Sibai B. Imitators of Severe Preeclampsia. *Obstet Gynecol,* 2007;109:956–66.
10. Danon-Hersch N, Marques-Vidal P, Bovet P, Chiolerio A, Paccaud F, Pecoud A, Hayoz D, Mooser V, Waeber G, Vollenweider P. Prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in a Swiss city general population: the CoLaus study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16: 66–72.
11. Steven G. Gabbe, Jennifer R. Niebyl, Joe Leigh Simpson. *Obstetri Normal ve sorunlu gebelikler.* Nobel ve Güeş Kitapevi. 5 th edition; 863-912. Yılı 1991
12. Cunningham- Leveno- Bloom Hauth- Rouse- Spong. *Williams Obstetrik.* Nobel Tıp Kitapevi. 23 th edition; 706-56. Yılı 2010
13. De Swiet M. Cardiovascular physiology in normal pregnancy. In: Rubin PC, Ed. *Hypertension in pregnancy. (Handbook of Hypertension)* Amsterdam: Elsevier. 2000: 1–12.

14. Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *Hypertension* 1993; 22: 127–37.
15. Pickering G. Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med* 1972; 52: 570–83.
16. Duley L. The Global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.*2009; 33 (3):130-7.
17. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009;27: 963–75.
18. Dekker GA, Sibai BM. Early detection of preeclampsia. *AM J Obstet Gynecol* 1991;165(1):160-72.
19. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia *Obstet Gynecol* 2003; 102:181–92.
20. Cunningham FG: Hypertensive Disorders in Pregnancy (In): Gant NF, Leveno KJ, et al.(eds). *Williams Obstetrics*, 21th ed. New York: McGraw– Hill Comp. 2001: 567– 618.
21. Chesley LC. Diagnosis of Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1985;65(3):423-5.
22. Barton J, O’Brien J, Bergauer N, Sibai B et al. Mild gestational hypertension remote from term: Progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 2001; 184:979-80.
23. Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL ve ark. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: *Hypertension* 2008;51: 1002-9.
24. Bailis A, Witter F. Hypertensive disorders of pregnancy. Kimberly B. Fortner, MD; Linda Szymanski, MD; Harold E. Fox, MD; Edward E. Wallach, MD. *Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics*. Lippincott Williams&Wilkins 2007; 180-91.
25. Mungan T. Gebelik ve Hipertansiyon. Çiçek M. N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi* 2006; 451-68.
26. Dildy GA, Belfort MA, Smulian JC. Preeclampsia recurrence and prevention. *Semin Perinatol* 2007; 31(3): 135-41.
27. Abalos, E., et al., Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013. 170(1): 1-7.
28. Ananth, C.V., K.M. Keyes, and R.J. Wapner, Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ*, 2013. 347: 6564-5.
29. Gary C, Norman FG, Kenneth JL, Larry CG, Jonh CH, Katharine DW. *Williams Obstetrics*, 22st edition, McGraw-Hill. 2005; 761-809.

30. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (2).
31. Soydemir F, Kenny L. Hypertension in pregnancy. *Curr Obstet Gynecol* 2006; 16: 315-20.
32. Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician.* 2008; 78(1):93-100.
33. American College of Obstetricians and Gynecologists, Practice Bulletin no. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol*, 2002; 99: 159-67.
34. Hladunewich M, Karumanchi SA, Lafayette R. Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:543-9.
35. James DK. High risk pregnancy management options. 3rd ed. Philadelphia, Saunders/Elsevier, 2006; 25: 1718-91.
36. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercruysse L, van Assche A. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98: 648-55.
37. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672-83.
38. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG, American Society of H. ASH position paper: hypertension in pregnancy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11: 214-25.
39. Lindheimer MD, Umans JG. Explaining and predicting preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355:1056-8.
40. Peters B, Whittall T, Babaahmady K, Gray K, Vaughan R, Lehner T. Effect of heterosexual intercourse on mucosal alloimmunisation and resistance to HIV-1 infection. *Lancet* 2004;363:518-24.
41. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, Norman RJ, Chan A, Dekker GA. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Lancet* 2002;359:673-4.
42. Roumen G, Roussev MD, Vanderpuye OA, Wagenknecht DR, McIntyre JA. A role for TLX antigens in pregnancy. *Acta Eur Fertil* 1991; 22: 181-7.
43. Sargent IL, Germain SJ, Sacks GP, Kumar S, Redman CW. Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2003; 59: 153-60.

44. Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M, Pregnancy NWGoRoHD. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension* 2003; 41: 437-45.
45. Redman C, Sargent I. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005; 308:1592–4.
46. Kulmacz R, Lands W. Requirements for hydroperoxide by the cyclooxygenase and peroxidase activities of prostaglandin H synthase. *Prostaglandins*, 1983;25: 531–40.
47. Raijmakers M, Peters W, Steegers E, Poston L. NAD(P)H oxidase associated superoxide production in human placenta from normotensive and preeclamptic women. *Placenta*, 2004; 25:85-9.
48. Zusterzeel P, Rutten H, Roelofs H, Peters W, Steegers E. Protein carbonyls in decidua and placenta of pre-eclamptic women as markers for oxidative stress. *Placenta*, 2001;22:213-9.
49. Wang A, Rana S, Karumanchi S. Preeclampsia: The Role of Angiogenic Factors in Its Pathogenesis. *Physiology*, 2009; 24: 147-58.
50. Walsh S. Lipid peroxidation in pregnancy. *Hypertens Pregn*, 1994; 13: 1-31.
51. Garzetti G, Tranquilli A, Cugini A, Mazzanti L, Cester N, Romanini C. Altered lipid composition, increased lipid peroxidation, and altered fluidity of the membrane as evidence of platelet damage in preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 1993;81: 337-40.
52. Katusic Z, Vanhoutte P. Superoxide anion and endothelial regulation of arterial tone. *Semin Perinatol*, 1991;15:30-3.
53. Yang X, Cai B, Sciacca R, Cannon P. Inhibition of inducible nitric oxide synthase in macrophages by oxidized low-density lipoproteins. *Circ Res*, 1994; 74:318-28.
54. Varani J, Ginsburg I, Schuger L, Gibbs DF, Bromberg J, Johnson KJ, et al. Endothelial cell killing by neutrophils: synergistic interaction of oxygen products and proteases. *Am J Pathol*, 1989; 135: 43-58.
55. Kugiyama K, Sakamoto T, Misumi I, Sugiyama S, Ohgushi M, Ogawa H. Transferable lipids in oxidized low-density lipoprotein stimulate plasminogen activator inhibitor-1 and inhibit tissue-type plasminogen activator release from endothelial cells. *Circ Res*, 1993; 73: 335-43.
56. Endresen M, Tosti E, Lorentzen B, Henriksen T. Sera of preeclamptic women are not cytotoxic to endothelial cells in culture. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 172: 196-201.

57. Warso M, Lands W. Lipid peroxidation in relation to prostacyclin and thromboxane physiology and pathophysiology. *Br. Med. Bull*, 1983;39: 277–80.
58. Wang J, Zhen E, Guo Z, Lu Y. Effect of hyperlipidemic serum on lipid peroxidation, synthesis of prostacyclin and thromboxane by cultured endothelial cells: protective effect of antioxidants. *Free Radic. Biol. Med*, 1989; 7: 243–9.
59. Sattar N, Gaw A, Packard C, Greer I. Potential pathogenic roles of aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996; 103: 614–20.
60. Pcttruchio O. aetiology of preeclampsia. *Progress in obstetrics and gynaecology*. Vol. 1. Edinburgh: Long man Group, 1981; 51–2.
61. Hubel C, Roberts J, Taylor R, Musci T, Rodgers G, McLaughlin M. Lipid peroxidation in pregnancy: new perspectives on preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 1989;161: 1025–34.
62. Sekiba K, Yoshioka T. Changes of lipid peroxidation and superoxide dismutase activity in the human placenta. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 1979;135:368–71.
63. Wang Y, Alexander J. Placental pathophysiology in preeclampsia. *Pathophysiology*, 2000;6: 261–70.
64. Walsh S, Wang Y, Jesse R. Placental production of lipid peroxides, thromboxane, and prostacyclin in preeclampsia. *Hypertens. Pregnancy*, 1996;15: 101–11.
65. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1–22.
66. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placenta and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998; 339(10): 667–71.
67. Wang Y, Walsh S. Antioxidant activities and mRNA expression of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in normal and preeclamptic placentas. *J. Soc. Gynecol. Invest*, 1996;3: 179–84.
68. Ozbek S, Balasubramanian PG, Chiquet-Ehrismann R, Tucker RP, Adams JC. The evolution of extracellular matrix. *Mol Biol Cell* 2010;21:4300–5.
69. Niebroj-Dobosz I. Tenascin C in human cardiac pathology. *Clin Chim Acta* 2012; 413: 1516–8.

70. Chiquet-Ehrismann R, Chiquet M. Tenascins: regulation and putative functions during pathological stress. *J Pathol* 2003 Jul;200(4):488-99.
71. Chiquet-Ehrismann R et al. Tenascin: an extracellular matrix protein involved in tissue interactions during fetal development and oncogenesis. *Cell* 1986 Oct 10;47(1):131-9.
72. J R Gulcher, D E Nies, M J Alexakos, N A Ravikant, M E Strurgill, L S Marton, K Stefansson. Structure of the human hexabrachion (tenascin) gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Nov 1, 1991; 88(21): 9438-42.
73. Jones PL, Jones FS. Tenascin-C in development and disease: gene regulation and cell function. *Matrix Biol* 2000; 19: 581-96.
74. Midwood KS, Hussenet T, Langlois B, Orend G. Advances in tenascin-C biology. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 3175 – 99.
75. Pas J, Wyszko E, Rolle K, Rychlewski L, Nowak S, Zukiel R et al. Analysis of structure and function of tenascin -C. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 1594-602.
76. Bonner- Fraser M. Distribution and function of tenascin during cranial neural crest development in the chick. *J Neurosci Res* 1988; 21: 135-47.
77. Midwood K, Sacre S, Piccinini AM, Inglis J, Trebault A, Chan E et al. Tenascin –C is an endogenous activator of Toll like receptor 4 that is essential for maintaining inflammation in arthritic joint disease. *Nat Med* 2009; 15: 774-80.
78. Gollodge J, Clancy P, Maguire J, Lincz L, Koblar S. The role of tenascin C in cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.* 2011; 92: 19-28.
79. Fassler R, Sasaki T, Timpl R, Chu ML, Werner S. Differential regulation of fibulin, tenascin-C, and nidogen expression during wound healing of normal and glucocorticoid-treated mice. *Exp Cell Res* 1996; 222: 111–6.
80. Zagzag D, Friedlander DR, Miller DC, Dosik J, Cangiarella J, Kostianovsky M, Cohen H, Grumet M, Greco MA. Tenascin expression in astrocytomas correlates with angiogenesis. *Cancer Res* 1995; 55: 907–14.
81. Zagzag D, Shiff B, Jallo GI, Greco MA, Blanco C, Cohen H, Hukin J, Allen JC, Friedlander DR. Tenascin-C promotes microvascular cell migration and phosphorylation of focal adhesion kinase. *Cancer Res* 2002; 62: 2660–8.
82. Midwood KS, Orend G. The role of tenascin-C in tissue injury and tumorigenesis. *J Cell Commun Signal.* 2009 Dec;3(3-4):287-310.

83. Imanaka-Yoshida K, Matsumoto K, Hara M, Sakakura T, Yoshida T. The dynamic expression of tenascin-C and tenascin-X during early heart development. *Differentiation* 2003; 71: 291-8.
84. Chiquet-Ehrismann R, Tucker RP. Connective tissues: signaling by tenascins. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 1085-9.
85. Orend G, Chiquet-Ehrismann R. Tenascin-C induced signaling in cancer. *Cancer Lett* 2006; 244: 143-6.
86. Tamura A, Kusachi S, Nogami K, Yamanishi A, Kajikawa Y, Hirohata S, et al. Tenascin expression in cardiomyocardial biopsy specimens in patients with dilated cardiomyopathy: distribution along margins of fibrotic lesions. *Heart* 1996; 75: 291-4.
87. Kenji K, Hironori U, Hideya Y, Michinori I, Yasuhiko H, Nobuoki K. Tenascin-C is associated with coronary plaque instability in patients with acute coronary syndromes. *Circ J* 2004; 68: 198-203.
88. Franz M, Brehm BR, Richter P, Gruen K, Neri D, Kosmehl H, et al. Changes in extracellular matrix remodelling and re-expression of fibronectin and tenascin-C splicing variants in human myocardial tissue of the right atrial auricle: implications for a targeted therapy of cardiovascular diseases using human SIP format antibodies. *J Mol Histol* 2010; 41: 39-50.
89. Hedin U, Holm J, Hansson GK. Induction of tenascin in rat arterial injury. Relationship to altered smooth muscle cell phenotype. *Am J Pathol* 1991; 139: 649-56.
90. Kelling JW, McCaw, Ashley DE, Goldin J. Maternal mortality in Jamaica: Health care provision and causes of death. *Int J Gynaecol Obstet.* 1991; 35: 19-27.
91. Murat Rabus, Recep Demirbağ, Yusuf Sezen, Oğuz Konukoğlu, Ali Yıldız, Özcan Erel, Rahmi Zeybek, Cevat Yakut. Plasma and tissue oxidative stress index in patients with rheumatic and degenerative heart valve disease. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2008;36(8):536-40.
92. Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL, Ingles SA. Molecular Epidemiology of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58:40-66
93. Aycicek A.,Varma M., Ahmet K., Abdurrahim K., Erel O.. Maternal active or passive smoking causes oxidative stress in placental tissue. *Eur J Pediatr.* 2011 May;170(5):645-51.

94. Jones PL, Rabinovitch M. Tenascin C is induced with progressive pulmonary vascular disease in rats and is functionally related to increased smooth muscle cell proliferation. *Circ Res* 1996; 79: 1131-42.
95. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*. 2004; 37: 277–85.
96. Sargent IL, Germain SJ, Sacks GP, Kumar S, Redman CW. Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2003; 59: 153-60.
97. Aycicek A, Erel O, Kocyigit A Increased oxidative stress in infants exposed to passive smoking. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 775–8.
98. Mehmet Aslan, Niyet Cosar, Hakim Celik, Nurten Aksoy, Ahmet Cumhuri Dulger, Huseyin Begenik, Yasemin Usul Soyoral, Mehmet Emin Kucukoglu, Sahbette Selek. Evaluation of oxidative status in patients with hyperthyroidism. *Endocrine*. 2011 Oct; 40(2): 285-9.
99. Sibai BM. Hypertension in pregnancy. in: Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL (eds.). *Obstetrics Normal And Problem Pregnancies* (3th ed). Vol 28. New York, Churchill Livingstone. 1996; 935-87.
100. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997; 99: 2152–21.
101. Fisher SJ The placental problem: linking abnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia. *Reprod Biol Endocrinol* 2004; 2: 53-4.
102. Orak U, Celik E, Kavak SB, Demirel İ. Atilgan R. Aydin S. Sapmaz E, et al. Tenascin C levels in patients with mild and severe preeclampsia: *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29(2): 270-3.
103. Zagzag D, Capo V (2002) Angiogenesis in the central nervous system: a role for vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor and tenascin-C. Common molecular effectors in cerebral neoplastic and non-neoplastic “angiogenic diseases”. *Histol Histopathol* 17:301–321.
104. Castellon R, Caballero S, Hamdi HK, Atilano SR, Aoki AM, Tarnuzzer RW, Kenney MC, Grant MB, Ljubimov AV (2002) Effects of tenascin-C on normal and diabetic retinal endothelial cells in culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43:2758–2766.



105. Genç H, Uzun H, Benian A, Şimşek G, Gelişgen R, Madazlı R, et al. Evaluation of oxidative stress markers in first trimester for assessment of preeclampsia risk. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 1367-73.
106. Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M: Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365: 785–99.
107. Poston L, Raijmakers MTM. Trophoblast oxidative stress, antioxidants and pregnancy outcome - a review. *Placenta* 2004; 25: 72-8.
108. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA 2002 Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/ hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation* 9: 147–60.
109. Madazlı R, Benian A, Aydın S, Uzun S, Tolun N. The plasma and placental levels of malondialdehyde, glutathione and superoxide dismutase in preeclampsia. *J Obstet Gynecol* 2002; 22: 477-80.
110. Madazlı R, Benian A, Gümüştaş K, Uzun H, Ocak V, Aksu F. Lipid peroxidation and antioxidants in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 85: 205-8.
111. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1200-4.
112. Tucker RP, Chiquet –Ehrismann R. The regulation of tenascin expression by tissue microenvironments. *Biochim Biophys Acta* 2009; 193: 888-92.
113. Jallo GI, Friedlander DR, Kelly PJ, Wisoff JH, Grumet M, Zagzag D (1997) Tenascin-C expression in the cyst wall and fluid of human brain tumors correlates with angiogenesis. *Neurosurgery*. 41:1052–1059.
114. Chiquet M, et al. From mechanotransduction to extracellular matrix gene expression in fibroblasts. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793: 911-20.
115. Yamamoto K, et al. Induction of tenascin-C in cardiac myocytes by mechanical deformation. Role of reactive oxygen species. *J Biol Chem* 1999; 274: 21840-6.
116. Nishioka T, et al. Eplerenone attenuates myocardial fibrosis in the angiotensin II- induced hypertensive mouse: involvement of tenascin-C induced by aldosteronemediated inflammation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49: 261-8.
117. Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yasutomi Y, Toyazaki T, Tsuchiya T, et al. Tenascin is a useful marker for disease severity in myocarditis. *J Pathol* 2002; 197: 388-94.
118. Yamamoto K, et al. Tenascin-C is an essential factor for neointimal hyperplasia after aortotomy in mice. *Cardiovasc Res* 2005; 65: 737-42.