

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

**GEBELERİN HİPERTANSİYON HASTALIKLARINDA  
SERUM SİTOKİN VE PLAZMA KİSPEPTİN  
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
Dr. Zeynep DOĞAN ARTA

**TEZ DANIŞMANI**  
Doç. Dr. Hüsnü ÇELİK

ELAZI  
2009

**DEKANLIK ONAYI**

Prof. Dr. rfan Orhan

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmu tur.

\_\_\_\_\_

.....

.....**Anabilim Dalı Ba kanı**

Tez tarafınızdan okunmu , kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmi tir.

..... \_\_\_\_\_

**Danı man**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

## TE EKKÜR

Asistanlık e itimim boyunca deneyim ve bilgilerinden yararlandı ım Anabilim Dalı Ba kanımız Sayın Doç. Dr. Bilgin GÜRATE 'e,

Bu tez çalı mam ve asistanlık e itimim süresince sahip oldu u bilgi birikimi ve görü leriyle beni yönlendiren, her zaman deste ini hissetti im de erli tez danı manım, Sayın Doç. Dr. Hüsnü ÇEL K'e,

Kadın Hastalıkları ve Do um Uzmanlık e itimim süresince bilgi ve becerilerimi kazanmamda katkılarını gördü üm Sayın Y.Doç. Dr. M. M EK'e ve Sayın Doç. Dr. Selahattin KUMRU'ya,

Tezimin planlanma ve gerçekleştirilme a amalarında desteklerinden dolayı Sayın Prof. Dr. Ahmet GÖDEKMERDAN'a, Sayın Prof. Dr. Nevin LHAN'a, Sayın Y. Doç. Dr. Süleyman Sandal'a,

5 yıl boyunca çalı ma ortamını payla tı ım ve birlikte güzel günler geçirdi im tüm asistan arkadaş larıma,

Hasta takibinde yardımlarından dolayı do umhane sorumlu hem iremiz Sayın Feride KAYA'ya, mmunoloji Laboratuar çalı anlarından Biyolog Serdal DO AN ve Selma ARSLAN'a,

Hastanemiz hem ire, ebe, personel ekibine ve klinik sekreterlerimize,

Bu tez çalı masının gerçekleştirilmesi için FÜBAP-1713 numaralı proje kapsamında maddi destek sa layan FÜBAP Birimine,

E itimim ve ya amımın her sürecinde hep yanımda olan sevgi, ilgi ve deste ini eksiltmeyen sevgili e im Dr. Hakan ARTA 'a,

Anneme, babama ve karde lerime,

Sonsuz te ekkürlerimi sunarım...

## ÖZET

Gebeli in hipertansif hastalıkları maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerinden biridir. Fizyopatolojide sitokinlerin önemli rolü oldu u dü ünülmektedir.

Bu çalı manın amacı, gebeli in hipertansif hastalıklarında maternal serum IL-10, IL-13, TNF- , IFN- , TGF- 1 ve plazma Kisspeptin düzeylerinin araştırılmasıdır.

ubat 2008- Mayıs 2009 tarihleri arasında, ya ları 18 ile 42 arasında de i mekte olan (ya ortalaması  $26,1 \pm 6,2$ ) 20 normal sa lıklı gebe, 20 hafif preeklampsi, 20 a ır preeklampsi ve 20 HELLP sendromu tanısı alan toplam 80 olgu çalı maya dahil edildi.

HELLP sendromlu grupta, normal gruba göre serum IL-10 ( $p=0,03$ ), TNF- ( $p=0,04$ ) ve plazma Kisspeptin ( $p=0,01$ ) düzeyleri anlamlı yüksek izlendi. Normal grup ile preeklampsi grupları arasında serum IL-10, IL-13, TNF- , IFN- , TGF- 1 ve plazma Kisspeptin düzeylerinde anlamlı farklılık izlenmedi ( $p>0,05$ ).

Bu çalı ma, HELLP sendromlu olgularda plazma Kisspeptin düzeylerinin ölçümü ile ilgili ilk çalı madır. Normal sa lıklı gebelere göre plazma Kisspeptin, serum IL-10 ve TNF- düzeyleri HELLP sendromlu olgularda anlamlı olarak yüksek saptandı. Sonuç olarak HELLP sendromlu olgularda, plazma Kisspeptin ve serum IL-10 ve TNF- düzeylerinin artabilece i ve fizyopatolojide rolü olabilece i kanısına varılmı tır.

**Anahtar Kelimeler:** Preeklampsi, HELLP, sitokin, kisspeptin

## ABSTRACT

### **Investigation of the Serum Cytokines and Plasma Kisspeptin Levels in Hypertensive Disorders of the Pregnancy**

Hypertensive disorders of the pregnancy are one of the most common causes of the maternal and neonatal morbidity and mortality. Cytokines may play an important role in physiopathology

The aim this study is to determine the maternal serum IL-10, IL-13, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta_1$  and plasma Kisspeptin levels in hypertensive disorders of the pregnancy.

Between February 2008-May 2009, between ages of 18-42 years (mean age 26,1 $\pm$ 14,1 years), 20 normal, 20 mild preeclamptic, 20 severe preeclamptic and, 20 pregnant women complicated by HELLP syndromes, total 80 pregnant women were included in to the study.

It was determined that the levels of serum IL-10 (p=0,03), TNF- $\alpha$  (p=0,04) and plasma Kisspeptin (p=0,01) were significantly higher in HELLP syndrome group when compared with normal pregnant group. There were no significant difference between normal and preeclamptic groups regarding the levels of serum IL-10, IL-13, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta_1$  and plasma Kisspeptin. (p>0,05).

This is the first study in which plasma Kisspeptin levels were determined in cases with HELLP syndrome. Kisspeptin, serum IL-10 and TNF- $\alpha$  levels were found significantly higher in the HELLP syndrome cases compared to the normal healthy pregnant. In conclusion, these results suggest that plasma levels of Kisspeptin, IL-10 and TNF- $\alpha$  might increase in cases with HELLP syndrome and this may play role in the physiopathology of this disorder.

**Key Words:** Preeclampsia, HELLP, cytokine, kisspeptin

## Ç NDEK LER

	Sayfa No
<b>TE EKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>Ç NDEK LER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO L STES</b>	<b>ix</b>
<b>EK L L STES</b>	<b>x</b>
<b>KISALTMALAR L STES</b>	<b>xi</b>
<b>1. G R</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler	1
1.1.1. Gebelikte Normal Kan Basıncı	1
1.1.2. Gebeli in Hipertansif Hastalıkları	2
1.1.2.1. Gestasyonel Hipertansiyon	3
1.1.2.2. Preeklampsi	3
1.1.2.3. Eklampsi	4
1.1.2.4. Kronik Hipertansiyona Süperimpoze Preeklampsi	4
1.1.2.5. Kronik Hipertansiyon	5
1.1.3. HELLP Sendromu	5
1.1.4. Preeklampsi, Eklampsi ve HELLP Sendromu nsidansi ve Risk Faktörleri	6
1.1.5. Fiziopatolojik Mekanizmalar	8
1.1.6. Gebeli in Hipertansif Hastalıklarında Morfolojik ve Fonksiyonel Organ De i iklikleri	11
1.1.6.1. Kardiyovasküler De i iklikler	12

1.1.6.2. Hematolojik Değişiklikler	12
1.1.6.3. Karaciğer	12
1.1.6.4. Renal	13
1.1.6.5. Endokrin Sistem	13
1.1.6.6. Santral Sinir Sistemi	14
1.1.6.7. Plasenta	14
1.1.7. Gebeliğin Hipertansif Hastalıklarının Komplikasyonları	14
1.1.7.1. Fetal Komplikasyonlar	14
1.1.7.2. Maternal Komplikasyonlar	15
1.1.7.2.1. Konvülsiyonlar	15
1.1.7.2.2. Kalp Yetmezliği ve Pulmoner Ödem	16
1.1.7.2.3. İntraserebral Hemoraji	16
1.1.7.2.4. Körlük	17
1.1.7.2.5. Akut Tübüler Nekroz	17
1.1.7.2.6. Akut Kortikal Nekroz	17
1.1.7.2.7. Subkapsüler Hematom	17
1.1.7.2.8. Trombositopeni	17
1.1.7.2.9. Akut Dissemine İntravasküler Koagülopati	17
1.1.7.2.10. HELLP Sendromu	17
1.1.8. Sitokinler	18
1.1.8.1. İnterlökin-10	19
1.1.8.2. İnterlökin-13	20
1.1.8.3. Tümör Nekrozis Faktör – Alfa	20
1.1.8.4. İnterferon-gama	21
1.1.8.5. Tümör Büyüme Faktör-Beta 1	23

1.1.9. Kisspeptin	24
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>26</b>
2.1. Hasta Seçimi ve Takibi	26
2.2. Kan Örneklerinin Toplanması	26
2.3. Serum Sitokin ve Plazma Kisspeptin Ölçümleri	27
2.4. statiksel Analizler	27
<b>3. BULGULAR</b>	<b>28</b>
3.1 Sitokinler	29
3.1.1. nterlökin-10	30
3.1.2. nterlökin-13	30
3.1.3. nterferon-Gama	31
3.1.4. Tümör nekrozis Faktör- Alfa	31
3.1.5. Tümör büyüme faktörü-Beta 1	33
3.2. Kisspeptin	33
<b>4. TARTI MA</b>	<b>35</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>41</b>
<b>6. ÖZGEÇM</b>	<b>57</b>

## TABLO LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1a.:</b> Ağır preeklampsisi için tanı kriterleri	4
<b>Tablo 1b:</b> Hafif ve ağır preeklampsisi bulgularının ayrımı.	5
<b>Tablo 2:</b> HELLP sendromunun klinik semptomları	7
<b>Tablo 3:</b> Gestasyonel hipertansiyonun komplikasyonları	16
<b>Tablo 4:</b> Kontrol ve çalışmaya gruplarının demografik özellikleri	28
<b>Tablo 5:</b> Olguların gruplara göre kan beyaz küre ve trombosit sayıları, hemoglobin ve hematokrit değerleri ve biyokimyasal parametreleri	29
<b>Tablo 6:</b> Gruplara göre serum sitokin ve plazma kisspeptin düzeylerinin ortalamalarının karşılaştırılması.	30

## EK L L STES

	<b>Sayfa No</b>
<b>ekil 1.</b> Tüm gruplarda ölçülenen IL-10 düzeylerinin kar ıla tırılması	31
<b>ekil 2.</b> Tüm gruplarda ölçülenen IL-13 düzeylerinin kar ıla tırılması	32
<b>ekil 3.</b> Tüm gruplarda ölçülenen IFN- düzeylerinin kar ıla tırılması	32
<b>ekil 4.</b> Tüm gruplarda ölçülenen TNF- düzeylerinin kar ıla tırılması	33
<b>ekil 5.</b> Tüm gruplarda ölçülenen TGF- $\beta$ 1 düzeylerinin kar ıla tırılması	34
<b>ekil 6.</b> Tüm gruplarda ölçülenen Kisspeptin düzeylerinin kar ıla tırılması.	34

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>DIC</b>	: Yaygın damar içi koagülasyon
<b>G-CSF</b>	: Granülosit-koloni stimülan faktör
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör
<b>HELLP</b>	: Hemoliz(H), yükselmiş karaciğer enzim düzeyleri (Elevated Liver enzymes) ve düşük trombosit sayısı (Low Platelet count)
<b>HLA-G</b>	: İnsan lökosit antijeni-G
<b>hPL</b>	: İnsan plasental laktojen
<b>IFN-</b>	: İnterferon-gama
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz.
<b>M-CSF</b>	: Monosit-koloni stimülan faktör
<b>NK</b>	: Doğal öldürücü (Natural Killer)
<b>TGF-</b>	: Tümör Büyüme (Growth) Faktör-Beta
<b>Th</b>	: T yardımcı (hepler)
<b>TNF-</b>	: Tümör nekroze edici (Necrosis) Faktör-alfa
<b>Ts</b>	: T süpresör
<b>-hCG</b>	: Beta – İnsan koryonik Gonadotropin

## 1. G R

Gebeli in hipertansif hastalıkları, antenatal ve neonatal bakımdaki gelişmelere rağmen günümüzde hala maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin majör nedenlerinden biridir. Gebelikte hipertansiyon, tüm gebeliklerin yaklaşık %5–10'unu etkilemektedir. Geli mi ülkelerde maternal mortalitede belirgin düşüme rağmen, preeklampsi halen gebelik sırasındaki ölümlerin en sık nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (1, 2).

Preeklampsi, multisistem bir hastalık olup, hala fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak yetersiz trofoblastik invazyon, plasental iskemi, generalize vazospazm, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile birlikte olan anormal hemostaz, vasküler endotelial disfonksiyon, anormal nitrik oksit ve lipid metabolizması, lökosit aktivasyonu ve sitokin düzeylerinde değişiklikler ve insulin rezistansı fizyopatolojiden sorumlu tutulan mekanizmalardır (3–5).

Son yıllarda sitokinler ve preeklampsi ilişkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmakta olup, bu çalışmaların çoğu hastalığın patogenez veya tedavisinde sitokinlerin önemli rol aldığı vurgulanmaktadır (6–8).

Bu çalışmada hafif preeklampsi, ağır preeklampsi, HELLP sendromu tanısı alan gebeler ile normotansif sağlıklı gebelerde serum interleükin-10 (IL-10), interleükin-13 (IL-13), Tumor Growth Factor-Beta1 (TGF- $\beta$ 1), Tumor Necrosis Factor-alfa (TNF- $\alpha$ ) interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) ve plazma kisspeptin düzeylerinin ölçülmesi ve bu parametrelerin düzeyleri ile bu hastalıklar arasındaki ilişkilerin araştırılması amaçlanmıştır.

### 1.1. Genel Bilgiler

Gebelik, kadın hayatının fizyolojik bir dönemi olmakla birlikte, annenin yada fetüsün, önceden var olan veya beklenmeyen bir hastalığı ile komplike olabilir. Gebelik komplikasyonları içerisinde yer alan gebeli in hipertansif hastalıkları maternal-fetal morbidite ve mortaliteye neden olan en yaygın problemlerdendir (1).

#### 1.1.1. Gebelikte Normal Kan Basıncı

Kan basıncı gebeli in erken döneminde düşmekte olup, diyastolik değerler gebeli in ortalarına gelindi inde gebelik öncesi değerlerin ortalama 10 mmHg altına

dü er. Kan basıncındaki dü me, vazodilatasyon sonucu olan periferik vasküler direncin dü mesiyle ili kilidir. Bununla birlikte hangi esas mekanizmanın aracılık etti i net olarak bilinmemekte olup, prostasiklin ve nitrik oksit gibi lokal mekanizmaların da rolü oldu u dü ünülmektedir. Periferik vasküler rezistans gebeli in sonuna do ru artar, ancak yine de gebelik öncesi seviyelerinden daha dü ük olarak kalır. Kan basıncında meydana gelen artı mın kar ılı ı olarak, 3. trimesterde normal gebelik öncesi de erlere ula ır. Bu dönemde kardiyak debi, göreceli olarak sabit kalır. Kardiyak debi, belirgin vazodilatasyondan dolayı kan basıncını korumak için yakla ık % 40 artar. Kardiyak debideki bu artı ayrıca uterus ve fetüsün yeterli oksijenizasyonunun sa lanması ve maternal metabolik hızdaki artı mın desteklenmesi için gereklidir. Kardiyak debideki artı esas olarak 1. trimester sırasında atım volümü ve kalp hızındaki artı mın sonucudur. Kan basıncındaki geçici artı lar erken postpartum dönemde de görülebilir (9,10).

### **1.1.2. Gebeli in Hipertansif Hastalıkları**

Gebeli in ba langıcında kan basıncı normal olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra 6 saat arayla en az iki ölçümde 140 mmHg veya daha yüksek sistolik kan basıncı ve 90 mmHg veya daha yüksek diyastolik kan basıncı olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (11,12). Geçmi te hipertansiyon tanısı, hastanın önceki ortalama sistolik kan basıncında 30 mmHg ve üzerinde ve diyastolik kan basıncında 15 mmHg ve üzerinde artı saptanması ile koyulurdu. Bununla birlikte bu tanımın prognoz açısından iyi bir gösterge olmadığı ve tanı kriterlerinden biri olmadığı bildirilmektedir (13). 2000 yılında Amerikan National High Blood Pressure Education Program Working Group tarafından kabul edilen sınıflamaya göre gebeli i komplike eden 5 tip hipertansif hastalık vardır (11). Bunlar:

1. Gestasyonel hipertansiyon
2. Preeklampsi (Hafif-a ır)
3. Eklampsi
4. Kronik hipertansiyona süperimpoze preeklampsi
5. Kronik hipertansiyon'dur.

Gebelikteki hipertansif hastalıkların büyük bölümünü gestasyonel hipertansiyon olu turur. Gebelikte hipertansiyon geli en hastaların yakla ık %70'inde gestasyonel hipertansiyon veya preeklampsi geli ebilece i bildirilmektedir (14).

#### **1.1.2.1. Gestasyonel Hipertansiyon**

Gebelikteki hipertansif hastalıkların büyük bölümünü gestasyonel hipertansiyon olu turur (14). Daha önce normotansif oldu u bilinen, 20. gebelik haftasından sonra arteryel kan basıncı de eri 140/90 mmHg üzerinde ölçülen ve proteinürisi saptanmayan gebelere gestasyonel hipertansiyon tanısı konulur. Gebeli in en geç 12. haftasında arteryel kan basıncının normale dönmesi durumu da geçici hipertansiyon olarak adlandırılır. Bir gebenin gestasyonel hipertansiyon olup olmadı ına postpartum dönemde kesin karar verilebilir (15).

#### **1.1.2.2. Preeklampsi**

Gebeli in ba langıcında kan basıncı normal olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra 6 saat arayla en az iki ölçümde 140 mmHg veya daha yüksek sistolik kan basıncı ve 90 mmHg veya daha yüksek diyastolik kan basıncı olması ile e lik eden proteinüri ve/veya ödemin oldu u bir sendromdur. Görsel rahatsızlıklar, ba a rısı ve epigastrik a rı gibi pek çok belirti ve bulgular e lik edebilir. Proteinüri, 24 saatlik idrarda 300 mg veya daha fazla protein bulunması veya rast gele idrar örneklemesinde persistan 30mg/Dl (1 + dipstick) protein olarak tanımlanır (1,11,15).

A ır preeklampsi ise gebeli in ba langıcında kan basıncı normal olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra 6 saat arayla en az iki ölçümde 160 mmHg veya daha yüksek sistolik kan basıncı ve 110 mmHg veya daha yüksek diyastolik kan basıncı olması ve e lik eden 24 saatlik idrar örne inde 5 g veya daha fazla veya en az 4 saat aralıklarla rast gele toplanmı 2 idrar örne inde 3 + dipstick veya daha fazla proteinüri saptanmasıdır (1,11,15) (Tablo 1) .

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)'un Ocak 2002'de yayınladı ı bülteninde a ır preeklampsi tanısı için Tablo 1a'daki kriterlerden bir veya daha fazlasının bulundu u durumu kabul etmektedir (1). Özellikle a ır preeklampside üriner dipstick de erlerinden çok 24 saatlik idrar

proteininin daha güvenilir oldu u bildirilmektedir (16). Yine preeklampsili olgularda yaygın olarak özellikle el sırtında ve yüzde belirgin olan ödem bulgusu %35 normotansif gebede de belirgin olabilece inden bir te his kriteri olarak terk edilmi tir (15).

**Tablo 1a :** A ır preeklampsisi için tanı kriterleri (1).

- 
- Hasta yatakta istirahat halinde iken, en az 6 saat aralıklarla 2 kere ölçülen kan basıncının 160/110 mmHg ve daha yüksek olması
  - 24 saatlik idrar örne inde 5 g veya daha fazla veya en az 4 saat aralıkla rast gele toplanmı 2 idrar örne inde 3 + veya daha fazla proteinüri
  - 24 saatte 500 ml.den az idrar miktarı ( Oligüri )
  - Serebral yada görsel rahatsızlıklar
  - Pulmoner ödem veya siyanoz
  - Epigastrik yada sa üst kadran a rısı
  - Karaci er fonksiyonlarının bozulması (AST düzeyinin 72 IU/L'nin üzerinde olması)
  - Trombositopeni (100.000/mm<sup>3</sup> ün altında)
  - Fetüste geli me gerili i
- 

### **1.1.2.3. Eklampsi**

Eklampsi, preeklampsinin semptom ve bulguları olan gebelerde, gebelik süresinde, do um esnasında veya postpartum dönemde olu an, di er serebral durumlarla ili kisi olmayan, açıklanamayan koma veya konvülsiyonların geli mesi olarak tanımlanır. Bu konvülsiyonlar grand–mal yani tonik–klonik tiptedir (1). Bir gebede konvülsiyon geli mi se di er nedenler ekarte edilene kadar eklampsi olarak kabul edilmelidir (15).

### **1.1.2.4. Kronik Hipertansiyona Süperimpoze Preeklampsisi**

20. gebelik haftasından önce hipertansif oldu u bilinen gebede a a ıdaki bulgulardan en az birinin eklenmesi ile tanı konulur (17).

- Yeni başlayan proteinüri( 0.3 g/24 saat )
- Daha önceden mevcut olan proteinüride ani bir artı ,
- Tansiyonda ani yükselme,
- Trombositopeni (<100,000/mm<sup>3</sup>),
- Karaciğer enzimlerinde artı

Başı ağrısı, skotom veya epigastrik ağrı geli en kronik hipertansif kadınlar da süperimpoze preeklampsi kabul edilebilir (1,17).

**Tablo 1b:**Hafif ve ağır preeklampsi bulgularının ayrımı.

Hafif preeklampsi	Ağır preeklampsi
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kan basıncı &lt; 160/110 mmHg</li> <li>• Proteinüri &lt; 5gr/24 saatlik idrarda</li> <li>• Trombosit sayısı &gt; 100.000/mm<sup>3</sup></li> <li>• Normal karaciğer enzimleri</li> <li>• Maternal semptomlar yok</li> <li>• İntrauterin büyüme geriliği ve oligohidramnios yok</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kan basıncı &gt;160/110 mmHg</li> <li>• Proteinüri &gt; 5gr/24 saatlik idrarda</li> <li>• Trombositopeni</li> <li>• Karaciğer fonksiyonlarında bozulma</li> <li>• Serebral ve vizüel bozukluklar, epigastrik ağrı, bulantı, kusma</li> <li>• İntrauterin gelişme geriliği ve oligohidramnios olması</li> <li>• Oligüri ( &lt; 500 ml, 24 saatte) ve serum kreatinin seviyesinde yükselme</li> </ul>

#### 1.1.2.5. Kronik Hipertansiyon

Gebelikten önce veya gebeliğin 20. haftasından önce TA >140/90 mmHg olması veya hipertansiyonun ilk olarak 20. gebelik haftasından sonra tespit edilmesi ve postpartum 12. haftadan sonra devam etmesiyle karakterizedir (11).

#### 1.1.3. HELLP Sendromu

HELLP sendromu, tüm gebeliklerin % 0.1–0.6'sında, gebelikteki hipertansif hastalığın %4 ile %12'sinde görülen, hemoliz(H), yükselmiş karaciğer enzim

düzeyleri (Elevated Liver enzymes) ve düşük trombosit sayısı (Low Platelet count) ile karakterize klinik sendromdur. Mortalitesi ve morbiditesi yüksek seyreden bir sendromdur. Trombositopeni(<100.000 /mm<sup>3</sup>) en sık rastlanan bulgusudur (18–20). HELLP sendromu, preeklampsiye göre daha erken gebelik haftalarında ortaya çıkabilir (21). Vakaların yaklaşık olarak 1/3'ü ilk kez postpartum periyotta tanı alır. Preeklampside farklı olarak, HELLP sendromu sıklıkla multiparları ve beyazları etkilemektedir (20). HELLP sendromunun %20–25'i hipertansif olmayan gebelerde izlenebileceğinden trombositopeni tanı için uyarıcı bir bulgudur. Hastanın klinik semptomları Tablo 2'de özetlenmiştir (19).

HELLP sendromunda çoğunlukla gastrointestinal semptomlar olması nedeniyle ayrıntılı tanıda, gebelikte akut karaciğer yağlanması, diabetes insipidus, glomerülonefrit, hemolitik üremik sendrom, hepatik ensefalopati, hiperemezis gravidarum, idiyopatik trombositopeni, pyelonefrit, sistemik lupus eritematozus, trombotik trombositopenik purpura ve hepatit, gastrit, pankreatit, kolesistit ve apandisit kapsayan gastrointestinal hastalıkların da göz önüne alınması gerekir (22). Bir gebede bu tanımlar düşünülürken, karaciğer fonksiyonunu gösteren enzim düzeyleri ve trombosit sayısı da incelenmelidir (23). Hepatit sıklıkla daha yüksek bir karaciğer enzim seviyesi ve nadiren HELLP sendromundaki kadar anlamlı trombositopeni ile kendini gösterebilir (24–26).

#### **1.1.4. Preeklampsi, Eklampsi ve HELLP Sendromu insidansı ve Risk Faktörleri**

Preeklampsi insidansı, coğrafik ve ırksal farklılıklara göre değişlik göstermekte olup, tüm gebeliklerin yaklaşık %5–8'inde görülmekte ve halen tüm dünyada maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenlerinden biridir. (27). Preeklampsi genel olarak genç ve nullipar kadınların hastalığı olarak bilinir. Gerçekten preeklampsili kadınların 2/3'ü nullipardır. Bununla birlikte bimodal yaş dağılımı gösterebilir ve ikinci pikini 35 yaş üzeri multipar kadınlarda yapar (28).

Eklampsi insidansı ise tüm doğumların %0,2–0,5'inde görülmektedir. HELLP sendromunun görülme sıklığı ise %0,3–0,8 oranındadır. Preeklampsi ile birlikte veya proteinüri ve hipertansiyon bulguları olmadan da %20 oranında izlenmektedir (1).

**Tablo 2:** HELLP sendromunun klinik semptomları ( 19).

<b>Klinik Semptomlar</b>	<b>insidans ( % )</b>
Huzursuzluk	90
Bulantı kusma	36–50
Epigastrik ağrı	65–90
Sağ üst kadranda hassasiyet	80
Bağ ağrısı	31
Sarılık	5
Yüksek tansiyon	80
Görme bozukluğu	6

Gebeliğin hipertansif hastalıklarının oluşumunda birçok faktör rol oynadı. İçin preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromu, multifaktöriyel hastalıklar olarak değerlendirilmektedir (1).

Preeklampsi oluşumunda, obstetrik ve non-obstetrik risk faktörleri önem taşımaktadır. Obstetrik risk faktörleri; primigravida, yeni doğum, önceki gebeliklerde preeklampsi öyküsü olması, preeklampsi, eklampsi veya HELLP sendromu aile öyküsü, çoklu gebelik, mol hidatiform, fetal hidrops, trizomi-13'dür. Obstetrik olmayan risk faktörleri ise, obezite, renal ve vasküler hastalıklar, esansiyel hipertansiyon, diabetes mellitus, otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozus ve antifosfolipid sendromu), trombofilik durumlar, 35 yaş veya üzeri ya da 20 yaş altı, siyah ırk (Afrikalı veya Amerikan ırk), sınırlı sperm maruziyeti, donör gametlerinin kullanılmasıdır (1,15,29,30).

Primigravidanın, preeklampsi riskini yaklaşık 5–10 kat arttırdığı bildirilmektedir (31). Bu bulgunun açıklaması paternal antijenlere karşı gelişen maternal immünolojik reaksiyon ile ilgili olabileceği öne sürülmektedir. Genç yaş ile artmış preeklampsi insidansı arasındaki ilişki, genç yaş ile ilk gebelik arasındaki ilişki ile açıklanmaktadır. Daha ileri yaş kadınlarda görülen yüksek risk, obezite ve hipertansiyon gibi preeklampsinin diğer yaşla ilgili risk faktörlerinin bir kısmına sahip olmasıyla açıklanmaktadır (32). Konsepsiyondan önce aynı partner ile sınırlı

sperm maruziyeti, kadınlarda riski arttırmaktadır. Bu durum, 20 ya ından küçük gebelerin preeklampsi açısından yüksek riskli grupta olmalarını açıklamaktadır. Aynı partner ile uzun dönem sperm maruziyetinin ise koruyucu etkisi oldu u bildirilmektedir. Aynı partner ile önceden geçirilmi dü ük yada normal gebeli in, riski azalttı ı öne sürülmektedir. Ancak bu koruyucu etki partnerin de i mesi ile kayboldu u bildirilmektedir. Paternal faktörün önemini belirleyen bu duruma ‘ tehlikeli baba’ da denir. Yardımcı üreme teknolojilerinin kullanılmasıyla ileri ya ta, ilk gebelikte, obezlerde, polikistik over sendromlu olgularda, ço ul gebeliklerde de preeklampsi riski fazladır. Ayrıca donör gametlerin kullanımı da maternal–fetal immun etkile imi etkileyebilece inden preeklampsi riskini artırır (33–35). Bir gebeli inde preeklampsi geçiren kadının sonraki gebeliklerinde tekrarlama riski % 3,4 olarak bildirilmi tir (28). Ayrıca bu gebelerde kronik hipertansiyon riski % 25 olarak bildirimi tir. Yine ilk gebelikte görülen preeklampsi ikinci trimester gibi erken dönemlerde görülmü se daha sonraki gebelikte görülme riski % 60 olarak bildirilmi tir (36).

#### **1.1.5. Fizyopatolojik Mekanizmalar**

Preeklampsinin, plasentanın varlı ı ile ilgili sistemik bir bozukluk oldu u dü ünülmekte olup fizyopatolojisi halen tam olarak bilinmemektedir. Fizyopatolojik mekanizmalar için birçok teori öne sürülmektedir. Bunlar;

- Yetersiz trofoblastik invazyon,
- Plasental iskemi,
- Generalize vazospazm,
- Koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile birlikte olan anormal hemostaz,
- Vasküler endotelial disfonksiyon,
- Anormal nitrik oksit ve lipid metabolizması,
- Lökosit aktivasyonu,
- Sitokin düzeylerinde de i iklikler ve insülin rezistansının fizyopatolojiden sorumlu oldu u bildirilmektedir (3).

Preeklampside en çok üzerinde durulan nokta yetersiz trofoblastik invazyondur (5). Normal plasentasyonda ekstravillöz trofoblastlar maternal spiral arterlerin elastik lamina ve orta düz kas tabakalarını invaze etmektedir (5, 37). Bu olay gebeliğin 20. haftasına kadar tamamlanır. Böylece uterin spiral arter çapları artar ve vazokonstriktif yetenekleri azalır, yüksek akımlı düşük rezistanslı damarlara dönüşüne neden olurlar. Bu morfolojik değişiklikler plasental yatağın perfüzyonunu arttırmak için gerçekleşir (15). Preeklampsik gebelerde plasental bölgedeki damarlarda bu normal fizyolojik değişiklikler olmaz veya spiral arterlerin desidual kısmı ile sınırlı kalmaktadır. Bu gebelerde, plasenta ve plasenta damar yatağının histopatolojik incelemelerinde bu fizyolojik değişikliklerin tamamlanmamış olduğu ve spiral arterlerin trombozlarına bağlı plasental infarktların oluştuğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (5, 39,40). Bozulmuş endotel tabakası anjiyotensin II, tromboksan A2, endotelinler gibi vazokonstriktör ajanlara daha duyarlı hale gelirken, prostasiklin, nitrik oksit gibi vazodilatör ajanlara ise duyarsızlaşmaktadır (39,41). Prostaglandin I2, endotel kaynaklı potent bir vazodilatör ve trombosit agregasyonunun güçlü bir inhibitörü iken, Tromboksan A2, trombosit kaynaklı olup güçlü bir vazokonstriktördür ve trombosit agregasyonunu stimüle eder. Endotelial disfonksiyon sonucu Prostaglandin I2 salınımı azalır ve subendotelial kollajenin açığa çıkması Tromboksan A2 salınmasına ve trombosit agregasyonuna neden olur. Tromboksan A2 lehine bozulmuş Prostaglandin I2/ Tromboksan A2 dengesi vazokonstriksiyon ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur (42). Preeklampsik kadınların bütün vazokonstriktörlerin etkilerine normal gebe kadınlardan daha hassas oldukları bilinmekte olup, bu durum prostasiklin gibi endojen vazodilatörlerin rölatif eksikliğine bağlıdır. Artmış hassasiyet, arterial ve venöz vazokonstriksiyona yol açmaktadır. Artmış arterial spazm, artmış vasküler direnç sekonder olarak kan basıncında yükselme ile artmış venöz spazm ise plazma volümünde azalma ve periferik ödem oluşumu ile sonuçlanmaktadır (43). Tüm bu değişiklikler endotelial hücre hasarı değişikliklerine yol açar ve intraepitelial hücre sızıntıları, trombositler ve fibrinojeni de içeren kan elemanları subendotelial alanda depolanır. Bu vasküler değişiklikler etrafındaki dokuların lokal hipoksisiyle beraber önce hemorajiye, nekroza ve Arter preeklampside gözlenen end-organ değişikliklerine yol açar (15)

Son yıllarda yapılan çalışmalarda preeklampitik hastalarda lökosit aktivasyonunun arttığı saptanmıştır. Endotel üzerindeki ilk olumsuz etkiler, cevap olarak bir takım maddelerin yapılmasına ve salgılanmasına neden olmaktadır. Bunlar arasında en önemlisi, sitokinler adı verilen maddelerdir. Sitokinlerin görevleri endotel üzerindeki olumsuz etkileri ortadan kaldırmak olan lökositlerin olay yerine gelmesini ve aktivasyonunu sağlamaktadır. Sitokinler, endotelde adezyon molekülünü adı verilen proteinlerin yapılmasını ve damar lümenine bakan membran yüzeyine taşınmasını sağlar. Lökositlerin temel görevi, zararlı etkileri fagosite etmek veya salgıladığı bazı maddelerle parçalamaktır. Ne var ki lökositler, özellikle salgıladıkları toksik maddelerle hasarı arttırmakta ve bir kısır döngüye neden olmaktadır. Preeklampside lökosit aktivasyonunun arttığı, lökosit aktivasyonunun ve disfonksiyonunun da preeklampsi fizyopatolojisine ve endotel hasarının artmasına neden olduğu saptanmıştır (44–46).

Preeklampitik kadınlarda immünolojik fonksiyonlarda değişiklik olduğu gösterilmiştir (47,48). Genellikle ilk gebeliklerde olması, multiparlarda yeni doğan veya donör inseminasyonu sonucu gebe kalmasıyla oranın artması immünolojik teoriyi destekleyen bulgulardır. Önceki gebeliklerin koruyucu etkisinin farklı olduğu gebeliklerde kaybolabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (49–50). Ayrıca ilk gebelikten önce artmış seksüel ilişki, fetal antijenin paternal komponenti ile maruziyetine neden olarak preeklampsi riskini azalttığı gösterilmiştir (50–51). Plasental bölgedeki desidual damarlardaki patolojik değişiklikler akut immünolojik rejeksiyonlardaki vasküler değişikliklere benzerdir (52).

İmmün kompleks bir durum olan preeklampside gebelik boyunca fetal antijenin maternal dolaşıma geçmesi söz konusudur. Eğer maternal antikor cevabı yeterli olursa, bu kompleksler retiküloendotelial sistem tarafından temizlenir ve doku zararı olmaz. Antikor cevabı ve ortadan kaldırılması yetersiz olursa, oluşan immün kompleksler, vaskülit, glomerüler hasar ve koagülasyon sisteminin aktivasyonuna neden olur. Yetersiz cevap ilk gebelikte yeteri kadar antikor oluşmamasına veya ikiz gebelikler, mol hidatiform, hidrops plasenta gibi trofoblastik dokunun arttığı durumlarda yüksek miktarda antijenle karşılaşma durumunda maternal antikorların yetmemesine bağlı olabilir. İmmün kompleks depozisyonu ile

uyumlu de i iklikler böbrek, karaci er ve uteroplasental yatakta gösterilmi tir (53,54). mmünolojik etyolojideki di er bir hipotez; plasental yataktaki spiral arterlerdeki vasküler de i iklikler, anne ve fetüs arasındaki allogreft rejeksiyonunun bir sonucudur. nsan lökosit antijeni-G (HLA-G) sitotrofoblastlar üzerinde bulunan sınıf-1 antijenidir. Klasik HLA' lerin aksine HLA-G antijeni tüm fetüslarda benzerdir. Bu nedenle anne ve fetüs arasında normalde rejeksiyon beklenmez. Fakat HLA-G antijenin azaldı ı durumlarda veya de i ik HLA-G epitoplari ile maruziyet, maternal immün cevabı aktive edebilir. HLA-G'nin polimorfizminin preeklampitik hastalarda daha yaygın oldu u önerilmesine kar ın bu bilgiler sınırlıdır (55,56). Yine daha önceki çalı malarda hastalı ın genetik temeli ara tırılmı ve bu çalı malarda eklampsili kadınların kız çocuklarında gelinlerine göre daha yüksek risk saptamı lar ve resesif bir genden bahsetmi lerdir (57-59).

HELLP sendromunun etyoloji ve fizyopatolojisinden di er mikroanjiopatik hastalıklarda oldu u gibi endotel hasarı sorumludur. Vasküler endotel, damar tonusunu koruyan metabolik aktif bir bariyerdir. ntimal hasar nedeniyle trombositler aktive olur ve vazokonstriktif maddeler olan serotonin ve tromboksan üretilir. Trombosit agregasyonu endotel hasarını arttırır. Bu ekelde prostasiklin ve nitrik oksit üretimi bozulur, potent vazokonstriktör ajanlar olan endotelin ve tromboksan artar. HELLP sendromu olan hastalarda vazokonstriktör bir ajan olan endotelin sa lıklı gebelere göre daha yüksek oranlarda tespit edilmi tir. Karaci er sinüzoitlerinde fibrin birikimi ile hepatosellüler hasarlanma meydana gelir. Hepatosellüler nekroz, iskemi ve ödem nedeni ile Glisson kapsülünde gerginlik ve a rı hissi olu ur (60).

#### **1.1.6. Gebeli in Hipertansif Hastalıklarında Morfolojik ve Fonksiyonel Organ De i iklikleri**

Preeklampside vazospazm ve endotelyal aktivasyonuna sekonder organ perfüzyonunda azalma, birçok organ tutulumu ve disfonksiyonuna neden olur. Hastalı ın prognozu, organ sistemlerindeki disfonksiyonun oranına göre kötüle mektedir (15).

### **1.1.6.1. Kardiyovasküler Değişiklikler**

Preeklampsinin fizyopatolojisinde temel unsur olan vazospazm ve bunu izleyen hemokonsantrasyon, intervasküler aralığın kontraksiyonu ile bağlantılıdır. Artmış vasküler rezistans ve damar geçirgenliği ile azalmış kardiyak debi, damar içindeki sıvı miktarının azalmasına yol açar. Hipovolemi ve onkotik basınçtaki azalma kapiller sıvının 3. bölüme geçişini arttırarak, damar içi bölüme daha da azalmasına neden olur (1,15).

### **1.1.6.2. Hematolojik Değişiklikler**

Preeklampsi kadınlarda, özellikle ağır preeklampsi olgularında diffüz damar içi koagülasyon (DIC) ve eritrosit yıkımı gibi çeşitli hematolojik değişiklikler olabilir. Trombositopeni ve hemoliz, HELLP sendromunun bir parçası olarak görülebilir. Hematokrit düzeyleri hemoliz yüzünden çok düşük veya hemoliz yokluğunda hemokonsantrasyona sekonder olarak çok yüksek olabilir. Ağır preeklampsideki hematokrit düzeylerinin yorumunda, hemoliz yada hemokonsantrasyon veya her ikisi de dikkate alınmalıdır. Laktat dehidrogenaz, eritrositler içinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Bu nedenle çok yüksek laktat dehidrogenaz düzeyleri hemolizini areti olarak yorumlanmaktadır (15). Koagülasyon sistemindeki değişiklikler preeklampside klinik olarak belirgin değildir. Von Willebrand faktörünün aktivitesinin Faktör VIII aktivitesine oranı artmıştır. Antitrombin III seviyesi ise azalmıştır. Ağır preeklampsi ve eklampsi olgularının %7'sinde DIC görülmektedir. DIC'te intravasküler prokoagülanlarda azalma, fibrin yıkım ürünlerinde artma ve mikrotrombüslere bağlı son organ hasarı vardır. DIC'in preeklampside olduğu mekanizmasında vazospazma bağlı endotel hasarı sorumlu tutulmaktadır. Yine vasküler fibronektinin preeklampside yüksek bulunması bu görüşü desteklemektedir (61).

### **1.1.6.3. Karaciğer**

Ağır preeklampside hepatik fonksiyonlar değişebilir ve karaciğer enzim düzeyleri yükselebilir. Özellikle hemoliz varlığında hiperbilirubinemi olabilir. Karaciğer enzimlerindeki yükselme periferik karaciğer lobülündeki periportal nekroza bağlı olup bu lezyonlardaki kanama, hepatik kapsül boyunca

ilerleyerek sağ üst kadranda rısına neden olan subkapsüler hematoma veya yüksek mortalite ile seyreden hepatik rüptüre yol açabilir (1,15, 62).

#### **1.1.6.4. Renal**

Normal gebelikte renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı artar. Preeklampitik gebelerde ise vazospazmın bir sonucu olarak glomerüler filtrasyon hızında ve renal kan akımında azalma olur. Çok ağır olgularda bu azalma, plazma hacminin düşüküne bağlıdır. Oligüri, genellikle 24 saatte 500 ml.den az idrar çıkışı olarak tanımlansa da, hemokonsantrasyona ve azalmış böbrek kan akımına sekonderde olabilir. Ağır preeklampitik gebelerde ciddi vazospazm, oligüri ve serum kreatinin düzeyinin 2–3 katına çıkmasına neden olabilir. Ağır preeklampsi ve HELLP sendromu vakalarında akut tübüler nekroz ve renal kortikal nekroz nadir görülen fakat kötü prognozlu komplikasyonlardır. Plazma ürik asit seviyesi iddetli hastalığı olan kadınlarda tipik olarak artar (15). Değişen miktarlarda, non–selektif proteinüri, preeklampsinin en önemli kriterlerindedir. Preeklampitik gebelerde değişen miktarlarda olan proteinüri, glomerüllerin geçirgenliğindeki değişikliklere bağlıdır. Hasarla bağlantılı olarak büyük moleküllü proteinler ultrafiltrata geçebilmekte ve seçicilik azalmaktadır. Preeklampsi, gebelikte nefrotik düzeydeki proteinürinin en sık nedenidir. Nefrotik düzeyde protein atılımı, annenin prognozunu pek etkilemezken, fetüs ölümüne neden olabilir. Ödem sık görülür ve plazma hacminin azalmasına bağlı hemokonsantrasyona neden olabilir. Böbrekteki arterioller düzeyindeki değişiklikler sadece preeklampsiye ait değildir. Arterioller nefrosklerozis, tek başına bulunmakla birlikte, glomerüler endotelyozisle beraber bulunduğunda, esansiyel hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsiyi göstermektedir (63).

#### **1.1.6.5. Endokrin Sistem**

Normal gebelikte renin, anjiotensin ve aldosteron artarken preeklamptiklerde gebe olmayan kadınlardaki düzeye kadar iner. Normal gebelerde anjiotensin ve aldosterona karşı direnç vardır (64). Epinefrin ve norepinefrin, arterial kan basıncında bir değişiklik olmasa bile plasenta perfüzyonunda önemli ölçüde azalmaya neden olurlar (65). Preeklampside norepinefrinin pressör etkilerine duyarlılık ve üriner katekolamin atılımında artışı vardır. Bu olgularda vazodilatatör

etkili prostaglandin E2 ve prostaglandin I2 miktarı azalmı , vazokonstriktör etkili prostaglandin F2 miktarı artmıştır ( 64). Yapılan çalışmalarda beta–human koryonik gonadotropik hormon ( –hCG) seviyesi ağır preeklampside olgularında normal gebelere göre yüksek, hafif preeklampside hastalarında ise aynı olduğu bildirilmektedir (66). Said ve ark. (67) normal gebelere göre preeklampside gebelerde –hCG de erinin daha yüksek olduğunu, hafif ve ağır preeklampside arasında ise fark olmadığını bildirmişlerdir. Yine bir çalışmada preeklampside insan plasental laktojen (hPL) konsantrasyonunun azaldığı, atriyal natriüretik peptidin ise yüksek olduğu bildirilmektedir (68).

#### **1.1.6.6. Santral Sinir Sistemi**

Nörolojik açıdan fizyopatolojisi tam açıklanamamı olmakla birlikte, hipertansif gebeler beyin içi ödem gelişimi ve kanama riski altındadır. İntrakraniyal kanama, maternal mortalite sebebi olabilmektedir (69). Baş ağrısı, bulanık görme, skotom ve birkaç saatten bir haftaya dek sürebilecek geçici körlük görülebilir (70). Eklampside konvülsiyonlar öncesinde hiperrefleksi saptanabilir (15).

#### **1.1.6.7. Plasenta**

Preeklampside olgularında uteroplazental kan akımı azalmaktadır. Normal gebelikte trofoblastların invazyonu ile spiral arterler dilate ve rezistansı düşük damarlara çevrilirler. Preeklampside trofoblast invazyonu defektiftir. Bu defektiflikler; endotel hücre hasarı, bazal membran bütünlüğünün bozulması, trombosit depositleri, mural trombus, fibrinoid nekroz, intimal hücre proliferasyonu ve myointimal hiperplazi, düz kas hücre hiperplazisi, düz kas hücrelerinde ve myointimal genişleme nekrozları, damar lümeninde daralmaya neden olan vazospazmla birlikte düz kas hücre proliferasyonu gibi mikroskobik bulguları içermektedir (5).

#### **1.1.7. Gebelikte Hipertansif Hastalıkların Komplikasyonları**

Komplikasyonlar fetal ve maternal olarak tablo 3’ te özetlenmiştir.

##### **1.1.7.1. Fetal Komplikasyonlar**

Preeklampside annelerin bebeklerinde, morbidite ve mortalite daha yüksektir. Bozulmuş uteroplazental kan akımı yada plasental infarktın sonucu olarak

preeklampsinin etkileri fetal-plasental ünite de görülür. Bunun sonucunda plasental yetmezlik olarak intrauterin gelişme geriliği, prematürite, fetal asfiksi, plasentanın erken ayrılması ve oligohidramnios gelişebilir. . Yapılan çalışmalarda diyastolik kan basıncının > 95 mmHg olması durumunda fetal mortalite 4 kat, belirgin proteinüri ile birlikte olmasının ise bu oranı 7 kat arttırdığı bildirilmektedir (15). Proteinüri olmadan sadece gestasyonel hipertansiyon gelişen hastalarda hem maternal hem de fetal komplikasyonların preeklampitik olanlara göre daha az geliştiği gösterilmiştir (17).

### **1.1.7.2. Maternal Komplikasyonlar**

Preeklampside anne için söz konusu olan riskler serebral kanama, kortikal körlük, retina dekolmanı, pulmoner ödem, hepatik rüptür, DIC, akut renal kortikal / tübüler nekroz ve dekolmandır. Bu komplikasyonların sıklığı hastalığın ciddiyetine, başladığı gestasyonel haftaya ve beraber bulunan diğer medikal sorunlara bağlıdır (19).

#### **1.1.7.2.1. Konvülsiyonlar**

Preeklampsi tablosuna tonik ve klonik konvülsiyonların eklenmesi olup, preeklampitik hastaların % 1'inde olur. Konvülsiyonlar serebral korteks kökenlidir. Yüzden ve üstten başlayarak bütün çizgili kaslara yayılır. Çizgili kasın istem dışı kasılmalarına solunum kasları ve diyafragmanın katılması ile solunum durur, anoksi gelişebilir. Gebelerde konvülsiyonlar genellikle öncü belirtiler sonrasında olabildiği gibi bazen de baş ağrısı, vizüel bozukluklar, ödem, proteinüri ve hipertansiyon gibi uyarıcı belirtiler olmadan aniden gelişebilir. Konvülsiyonlar gelişmeden önce görülebilen uyarıcı semptomlar arasında şiddetli ve sebat eden baş ağrısı, görmede bulanıklık, fotofobi, irritabilite, geçici mental değişiklikler, epigastrik ağrı, bulantı ve kusmadır. Dikkat edilmesi gereken husus, bu semptomların sadece % 50 hastada görüldüğüdür. İlk trimester ve geç postpartum dönemdeki konvülsiyonlarda gebelikle ilgili olmayan ve kapsamlı nörolojik değerlendirilmeyi gerektiren serebrovasküler bozukluklar, beyin tümörleri, menenjit ve epilepsi gibi santral sinir sistemi patolojileri düşünülmelidir. Olayın fizyopatolojisi henüz tam olarak anlaşılamamakla birlikte görüntüleme bulguları ile postmortem incelemeler peteiyal hemoraji, ödem ve infarktüsle olan intrakraniyal vazospazmı göstermektedir (69).

### 1.1.7.2.2. Kalp Yetmezli i ve Pulmoner Ödem

A ır preeklampsili olgularda sol ventrikül yetmezli i olabilir. Pulmoner kapiller wedge basınç yaklaşık 20–25 mmHg oldu unda kardiyojenik pulmoner ödem kendini gösterir. Bu hastalarda sık rastlanan düşük kolloid onkotik basınç veya artmış kapiller permeabilite, pulmoner ödemin daha erken oluşmasına neden olur. Uzamış oksitosin infüzyonu ile dengesiz ve yanlış sıvı tedavisi de pulmoner ödem oluşumunu kolaylaştırır (15).

### 1.1.7.2.3. İntraserebral Hemoraji

Preeklampsinin nadir bir komplikasyonu olmakla birlikte preeklampside ölen kadınların otopsilerinde sık rastlanan bir bulgudur. Eklampsi, % 0,5–14 oranında mortaliteye yol açıp, intraserebral hemoraji en sık rastlanan ölüm sebebidir (69).

**Tablo 3:** Gebelikte hipertansiyonun komplikasyonları

---

#### **Maternal komplikasyonlar**

Konvulsiyonlar

HELLP sendromu

Abrupsiyo plasenta

Akut böbrek– karaciğer yetmezli i

Kalp yetmezli i

Karaciğer subkapsüler hematoma yada rüptürü

Pulmoner ödem

Serebral ödem

İntrakraniyal kanama

Körlük

#### **Fetal komplikasyonlar**

Gelişme gerili i

Oligohidramnios

Prematüre doğum

Perinatal ölüm

---

#### **1.1.7.2.4. Körlük**

Nadir bir komplikasyon olup retinal veya serebral ödeme yada arteriyel spazma sekonder olarak gelişir (70).

#### **1.1.7.2.5. Akut Tübüler Nekroz**

Böbreklerin yetersiz perfüzyonunda olur. Renal vazokonstriksiyon ve hipovolemi, Akut preeklampsinin yaygın elemanlarıdır. Birçok Akut preeklampitik gebede oligüri olur, bununla birlikte akut tübüler nekroz nadirdir (63).

#### **1.1.7.2.6. Akut Kortikal Nekroz**

Renal iskeminin uzun ve şiddetli olması glomerül hasarıyla sonuçlanabilir. Akut kortikal nekroz, akut tübüler nekroz gibi reversibl bir lezyon değildir (63).

#### **1.1.7.2.7. Subkapsüler Hematom**

Hepatik iske mi sonucu olur nadiren hepatic rüptürle sonuçlanabilir. (62).

#### **1.1.7.2.8. Trombositopeni**

Akut preeklampsi olgularında % 10 oranında gözlenir. Trombosit tüketiminin mekanizması tam olarak anlamamakla birlikte endotel harabiyetinden oluşan akut trombin aktivitesine sekonder olarak intravasküler tüketimin olduğu inani lmaktadır (15).

#### **1.1.7.2.9. Akut Dissemine ntravasküler Koagülopati**

Akut preeklampsilerde olabilen ablasyo plasenta olgularında, tromboplastin gibi prokoagülanların salınımına bağlı olarak akut koagülopati olabilir (61).

#### **1.1.7.2.10. HELLP Sendromu**

Hemoliz, karaciğer enzimlerinde artma ve trombosit sayısında düşme ile karakterize olan, preeklampsi ve eklampsinin şiddetli organ tutulumlarıyla seyreden klinik tablodur (15). Tipik özelliği, mikroanjiopatik hemolitik anemi ve lokal trombosit agregasyonudur. Genellikle trombosit sayısı  $100.000 /mm^3$ 'nin altındadır. Hipoperfüzyon ve hipoksiye bağlı hepatic hasar, serum aminotransferazları ve laktik dehidrogenaz konsantrasyonunu artırır. Fakat laboratuvar bulguları tam olarak açıklık derecesini yansıtmaz (15). Tüm gebeliklerin % 0.1–0.6 sı ile akut preeklampsiklerin

% 4–12 sinde HELLP sendromu geli mektedir. Ço unlukla 27–36. haftada görülür . % 30'u postpartum 6. güne kadar geli ebilir (19). HELLP sendromunda karaci erde subkapsüler hematoma (%2), plasentanin erken ayrılması (%7), akut böbrek yetmezli i (%2) ve pulmoner ödem (%6) geli ebilir (22). HELLP sendromu öyküsü sonraki gebeliklerde preeklampsi, preterm do um, intra uterin geli me gerili i, plasentanin erken ayrılması, sezaryen ile do um ve HELLP sendromunun tekrarlama olasılı mını arttırmaktadır (20,22). Maternal mortalite oranı % 1– 3, perinatal mortalite oranı yakla ık % 35 olarak bildirilmektedir (20).

### 1.1.8. Sitokinler

Sitokinler vücutta de i ik hücreler tarafından sentezlenen, hematopoetik sistemin de içinde bulundu u, hedef hücrelerin aktivitelerini de i tiren veya düzenleyen protein ve/veya glikoprotein yapıda immünomodülatörlerdir. Hücresel ve sıvısal ba ı klık yanıtları, sitokinler olarak adlandırılan protein ve glikoprotein yapısındaki maddeler tarafından düzenlenmekte olup interlökinler (IL), interferonlar (IFN , ,  $\gamma$  ), granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF), monosit koloni stimulan faktör (M-CSF) ve granülosit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) gibi koloni stimulan faktörler, tümör nekroz faktör. (TNF , ,  $\gamma$ ) transforming growth faktör (TGF, Dönü türücü büyüme faktörü) ailesi, eritropoetin, nöron geli im faktörü, epidermal geli im faktörü, fibroblast geli im faktörleri, insülin benzeri geli im faktörleri ve trombositlerden elde edilen geli im faktörü gibi büyüme faktörleri sitokin sınıfı içerisinde yer almaktadır (71,72). Sitokinler hedef hücrelerdeki kendilerine ait spesifik ligandlara ba lanarak etki ederler Hastalıkların fizyopatolojisinde etkili ve terapötik potansiyele sahip olan bir protein grubudur. immün sistem hücreleri arasındaki ili kileri kontrol eder, inflamatuvar cevabı destekler ve hematopoez olayını düzenleyerek birçok fizyolojik cevapta önemli rol oynarlar. Gün geçtikçe sitokinlerin biyolojik aktivitelerine ve moleköl yapılarına yönelik sahip olunan bilgiler artmaktadır. Böylece hastalıkların ortaya çıkı mekanizmalarıyla ilgili rolleri anla ılmaktadır. Sitokinler immün ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerini artırır. Uyarılmı lenfositler, monosit ve makrofajlar ile di er bazı hücrelerde sentezlenirler. Sitokinlerin hedef hücreleri; salındıkları hücre (otokrin etki), yakınındaki hücre (parakrin etki) veya dola ıma

girmi sitokinlerle uyarılan uzaktaki bir hücredir (endokrin etki). Sitokinler genellikle depo edilmezler ve üretimlerini yeni gen yazılması ile başlatılır (73). Bir kısmı lenfositlerden (lenfokin) bir kısmı da monosit ve makrofajlardan oluşan (monokin) hücreler arası etkin maddelere interlökin adı verilir (47,73-75).

interlökin-2 ve IFN- $\gamma$  gibi yardımcı T lenfosit [T helper (Th)] grubundan salınan sitokinler hücre sel immünitede, IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 gibi Th2 tip sitokinler humoral immün cevaplarda etkilidirler (75). Sitokinler trofoblast ve desidua arasındaki makrofajlar ve lenfositler tarafından da üretilebilirler. En az 50 farklı sitokin vardır. Bunların arasında başlıcaları interferonlar, interlökinler, büyüme faktörleri, tümör nekroz edici faktörlerdir. Preeklamp tik kadınlarda bu sitokinlerin çoğunun yükseldiğini bildiren yayınlar mevcuttur (76,77). Bu nedenle literatürde preeklamp si gelişimi için muhtemel belirteçler olarak dikkat çekmektedirler (78).

#### **1.1.8.1. interlökin-10**

interlökin-10, 4 alfa heliks sitokin ailesine ait, homodimer yapıda bir sitokindir. Moleküler ağırlığı 17-40kDa arasında değişen IL-10'nun sentezinden sorumlu olan IL-10 geni, 1. kromozom üzerinde bulunur (79). interlökin-10 bazı özel immün reaksiyonların kontrolünde ve hücre aracılı immün cevabın engellenmesinde rol oynamaktadır. interlökin-10, Th lenfositler, B lenfositler, mast hücreleri, eozinofiller, makrofajlar, monositler, makrofajlar ve keratinositler tarafından üretilmektedir. T helper 2 lenfositleri tarafından salınan bu sitokin Th1 hücrelerinde sitokin yapımını inhibe etmesi nedeniyle "sitokin yapımını inhibe edici faktör" olarak isimlendirilmiştir. interlökin-10; IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, ve IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve  $\beta$  gibi sitokinlerin üretimini ve makrofajların antijen sunma yeteneklerini azaltır ve mast hücre proliferasyonunu sağlar bildirilmektedir (80,81).

interlökin-10, T lenfositler üzerine IL-2 ve IL-4'ün çoğaltma oluşturma görevini ve IL-2'nin uyarıcı sitotoksik T hücre gelişimini artırır (82). interlökin-10, direkt olarak T ve B lenfositler ile mast hücrelerinin fonksiyonu ve gelişmelerini etkiler ve B lenfositler, mast hücreleri ve timositlerin çoğaltma ve farklılaşmasını düzenler. B lenfositlerin plazma hücrelerine dönüşmesini sağlayarak, immünoglobülin yapımına neden olur (83). interlökin-10'un üretimi insan T hücrelerinde IL-12 ve IL-6 tarafından, monositlerde ise TNF- $\alpha$  tarafından artırılır. Bu nedenle IL-10'un T

hücreleri ve monositlerdeki üretiminin düzenlenme mekanizmaları farklıdır. Bazı durumlarda IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$ , IL-10 üretimini ve salınımını inhibe ederler (84). Yine IL-10 kök hücre büyüme faktörünü belirgin derecede artırıcı etkiye sahiptir (85). Interlökin-10, antijenle uyarılan T lenfositlerin çoğalmasını azaltır. T süpresör lenfositlerin çoğalma, etkinleşme ve kemotaksisi ile Natural killer (NK) hücre etkinleşmesi, çoğalması ve sitokin üretimi de IL-10 tarafından uyarılmaktadır. Yangısal bir düzenleyici olan nitrik oksit yapımını azaltan IL-10, makrofajlarda toksik oksijen radikallerinin üretimini azaltır (80,81). Interlökin-10, IL-4 ve IL-13 ile birlikte fibrinojen biyosentezini baskılayarak koruyucu bir vasküler etki sağlar (84).

### **1.1.8.2. Interlökin-13**

Interlökin-13 otoimmün hastalıklarda inflamasyonun düzenlenmesinde anahtar bir sitokindir. Interlökin-13, Th2 ve dendritik hücrelerde üretilir. Antiinflamatuvar bir etkisi vardır (86). Interlökin-4 ve IL-13 uyarı iletiminde aynı reseptörü kullanırlar (87). Interlökin-13 etkisi ile monositlerden salınan proinflamatuvar moleküllerin salınımı bloke edilir (88.). Interlökin-13, özellikle IL-4 üretiminin az veya hiç olmadığı durumlarda immün globülin E'nin en uygun bir şekilde üretimi için gereklidir. Diğer taraftan IL-13'ün in vitro olarak proinflamatuvar sitokin (TNF- $\alpha$ , IL1beta, IL-6, IL-8, IL-12,) üretimini azalttığı ve in vivo olarak güçlü antiinflamatuvar etkilere sahip olduğu bildirilmektedir (87). Interlökin-13'ün aktifleşmesi, makrofajlar üzerinde inhibitör etki yapar ve IFN- $\gamma$ 'yı inhibe eder (89). Bu durum inflamasyonda baskılayıcı rol oynar (90). Interlökin-13 ve IL-4; IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-10, G-CSF, GM-CSF gibi sitokinler ile nitrik oksit üretimini azaltırlar (87).

### **1.1.8.3. Tümör Nekrozis Faktör – Alfa**

Tümör nekrozis faktör gram negatif bakteri ve diğer enfeksiyöz mikroorganizmalara karşı farklı hücrelerce salgılanabilen inflamatuvar olayda önemli rolü olan bir sitokindir. TNF birçok fizyolojik ve patolojik olayda rol almaktadır. Esas TNF, TNF- $\alpha$ 'dır. inflamasyon ve apoptozisde rol oynayan TNF- $\alpha$ , makrofaj, monosit, nötrofil, aktive T hücreleri, NK hücreleri, endotel hücreleri ve mast hücreleri tarafından üretilmektedir. Tümör nekrozis faktörlerin esas görevi sitokin

kaskadını başlatmaktadır. Tümör nekrozis faktörü, aktif Th hücrelere yardımcıdır. İnsan TNF $\alpha$ , glikolize olmamış tip II membran proteini olarak sentezlenir. Plazma membranına bağlı bulunan 26 kDa ağırlığındaki TNF $\alpha$  TACE (TNF $\alpha$  converting enzyme-ADAM 17) enzimi tarafından 17 kDa ağırlığında çözünür forma dönüşür (91). Tümör nekrozis faktörü özellikle lipid metabolizması, koagülasyon, insülin rezistansı ve endotel üzerine de etki etmektedir. Interlökin-1 ve IL-6 ile birlikte inflamatuvar olaylarda sitokin kaskadını harekete geçirmede rol oynar (92). Bu özelliklerinin yanı sıra apoptozisi indükler, akut inflamasyon sırasında fagositlerin aktivasyonunu ve karaciğerde akut faz reaktanlarının sentezi ve salgılanmasını artırır. Tümör nekrozis faktörü, IFN $\gamma$  ile birlikte immün cevap üzerine güçlü bir etkiye sahiptir (93). Ciddi enfeksiyonlarda TNF $\alpha$  yüksek miktarda üretilir ve sistemik klinik ve patolojik anormalliklerle seyreder. Hipotalamus üzerindeki etkisiyle ateş, karaciğerden akut faz protein yapımı, kas ve yağ dokusunda katabolik aktivite artmasına yol açar. Yüksek konsantrasyonda kanda trombozise yol açar, miyokard kasılmasını azaltır, vasküler genişlemeye yol açar ve kan basıncını düşürür (94). Bakteriyel lipopolisakkarit uyarımı sonrası makrofajlar tarafından salgılanan yüksek konsantrasyondaki TNF $\alpha$ , düşük kan basıncı, DIC ve metabolik bozukluk ile karakterize septik şok tablosuna yol açar.

#### **1.1.8.4. İnterferon-gama**

İnterferon gama, virus veya diğer antijenlere karşı oluşan, hücrelerel immün cevabın erken evresinde, hücrelerel temasla aktive olan T hücrelerinden ve NK hücrelerden salınan Th1 grubunun en belirgin sitokinidir (95,96). İnterferon-gama'nın hücre içi mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, anti-viral, anti-proliferatif ve immün sistemi düzenleyici etkisi olduğu (95) ve insan tümör hücre dizilerinde büyümeyi engellediği gösterilmiştir (96). İnterferonların sınıflandırılması aminoasit sıralamasına, hücrelerin orijinlerine, antijen için gerekli stimulus gibi kriterlere göre yapılır. Tip I interferonlar ayrı ayrı olarak antiviral etkinliğe sahiptirler ve IFN $\alpha$ , IFN $\beta$  olarak üç gruba ayrılırlar. Hücre kültürlerinde hücrelerin büyümelerini durdurmak, hücre farklılaşmasını inhibe veya stimüle etmek özelliklerine sahiptirler. Tip II interferon; Gama IFN veya immün IFN diye de anılır. Molekül ağırlığı 20000-25000 olan tek aktif IFN türü vardır. İnterferon-gama antiviral etki göstermekle

beraber en önemli özelliği immunoregulator bir molekül olmasıdır. Anti-viral aktivitesi Tip I interferonlara göre çok yüksektir. Interferon- $\gamma$  hemen hemen tüm T süpresör (Ts), bazı Th (özellikle Th1 grubu) hücreleri ile küçük miktarlarda da NK hücreleri tarafından sentez edilir. İmmunomodulator, antiproliferatif etkileri yanında interferonların hedef hücrede metabolik aktivite ve spesifik gen ekspresyonunu düzenleme özelliği de vardır (97). Natural killer hücrelerinin doğal immunitede IFN- $\gamma$  üretimi, mikroorganizmaların bilinmeyen komponentlerine ya da IL-12'ye yanıt olarak gerçekleşir. Kazanımlı immunitede ise T hücreleri IFN- $\gamma$ 'yı antijenin tanınmasına yanıt olarak salgılar ve bu da yine IL-12 tarafından artırılır. Interlökin-12 ve IFN- $\gamma$ 'nın beraberliği intraselüler mikroorganizmalara karşı hücre aracılı immunitede anahtar rol oynar. Hemen hemen tüm hücre tipleri IFN- $\gamma$  reseptörlerini eksprese ederler ve bu sitokinin etkisine hücre yüzeyindeki sınıf I doku uygunluk antijen proteinlerini artırarak cevap verirler (96). Interferon- $\gamma$  bilinen en güçlü makrofaj aktivatörü olup makrofajların mikrobisidal aktivitelerini, daha düşük seviyede de sitotoksik kapasitelerini artırır. Interferon- $\gamma$  makrofajlardan IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin salınmasına yol açar ve mikrobisidal aktiviteyi artırır. Bunun yanı sıra proteolitik enzimler, transkripsiyon faktörleri de sentezleyerek özellikle intrasellüler bakterilerin yol açtığı hastalıkların kontrolünde önemli rol oynar. T helper 1 hücrelerinin aktivitesini hızlandıran IFN- $\gamma$ , hücre aracılı immüniteyi arttırdığından son yıllarda yapılan çalışmalarda IFN- $\gamma$  üretimi Th1 immün cevapta birincil belirteç olarak kabul edilmektedir (98). T helper 2 hücrelerinin gelişimini inhibe ederek humoral aktiviteyi baskılamayı sağlar (97,98). Interferon- $\gamma$  normalde kanda dolaşmaz ve fizyolojik olarak otokrin veya parakrin mekanizmalarla etki eder. Interferon- $\gamma$ 'nın immunoregulator mekanizmadaki görevleri şöyle sayılabilir:

1. Fagositlerdeki reaktif oksidan (superoksit, hidrojen peroksit ve nitrit oksit) üretiminde kullanılan enzimlerin sentezini artırarak intrasellüler patojenlerin öldürülmesi.
2. Antijen sunumunun artırılması.
3. Enfektif ajanların yok edilme kapasitesinin artırılması

4. Makrofaj aktivitesinin artırılması ve intraselüler antimikrobiyal konsantrasyonun artırılması.
5. Antijen sunan hücrelerin üzerindeki Sınıf-1 ve 2 MHC molekülerinin sunumunu artırılması.
6. T hücrelerinin Th1 tipine dönüşümünü artırıp Tip 2 hücre proliferasyonunu inhibe edilmesi.
7. Nötrofillerin aktive edilmesi ve NK hücrelerinin sitolitik aktivitesinin artırılmasıdır.

#### **1.1.8.5. Tümör Büyüme Faktör-Beta 1**

Tümör Büyüme Faktörü- $\beta$  embriyolojik gelişim, iyileşme, tümör yayılımı, inflamatuvar ve immün olaylarda rol alan multifonksiyonel bir sitokindir. Tümör Büyüme Faktörü- $\beta$  ilk olarak insan plasentası, trombositler ve sıvı böbreğinden izole edilmiştir. İnsanlarda TGF- $\beta$ 'nın fizyolojik ve patolojik durumlarda sentez edilebilen, farklı genlerle kodlanmış 3 farklı formu (TGF- $\beta_1$ , TGF- $\beta_2$ , TGF- $\beta_3$ ) tanımlanmıştır (99). Tümör Büyüme Faktörü- $\beta$  izoformlarının birçok biyolojik aktiviteleri ortaktır ve hücrelere olan etkileri birbirine benzer. Esas olarak iyileşme sürecindeki rolleri ile bilinen TGF ailesi üyelerinin, yakın geçmişte inflamasyonda da rol aldıkları belirlenmiştir (100). Aktif TGF- $\beta_1$  25-kDA, disülfid bağlanmış bir homodimerdir (101). İnaktif molekül olarak sentezlenir ve proteolitik olaylardan geçerek biyoaktif hale gelir. Tümör Büyüme Faktörü- $\beta_1$ 'in önemli bir özelliği bu sitokini üreten hücrelerin aynı zamanda hedef hücre (otokrin uyarım) olmasıdır (102). Tümör Büyüme Faktörü- $\beta_1$  ayrıca latent TGF- $\beta_1$ 'i biyolojik aktif moleküle dönüştüren furin kodlayan furin gen'in transkripsiyonunu aktive eder. Büyüme inhibisyonu gibi etkiler hem parakrin hem de endokrin yolla uyarılabilirken, TGF- $\beta_1$ 'in kemotaktik etkisi parakrin yolla gerçekleşir (100).

Tümör Büyüme Faktörü- $\beta_1$  birçok normal doku ve hücrede bulunmakla birlikte, inflamasyonlu bölgelerde en çok trombositler nötrofiller, monositler ve lenfositlerden salgılanmaktadır (99,101, 103). Tümör Büyüme Faktörü- $\beta_1$  özellikle trombositlerin alfa-granüllerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Tümör Büyüme Faktörü- $\beta_1$  epitelium hücreleri, endotel hücreleri, fibroblastlar, nöron

hücreleri, lenfositler ve hepatositlerin büyümesini inhibe eder (100) ve nötrofiller, monositler, mast hücreleri ve lenfositler için kemotaktik özellikte olup hücrel ve sıvısal immüniteyi baskılayan güçlü immünoşüpresif etkiler gösterir (103). Tümör Büyüme Faktörü-1, IL-1, IL-12 ve TNF- gibi proinflatuar sitokinlerin üretimini ve makrofajlarda IFN- aktivasyonu ile gerçekleştirilen nitrik oksit sentezini inhibe eder (104.). Interlökin-2'nin T ve B hücrelerine olan mitojenik etkisini ve lökositlerin endotel hücrelerine adezyonunu baskılar. Tümör Büyüme Faktörü-1, antiinflatuar ve immünoşüpresif aktivitelerini düzenleyen IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) üretimini uyarır. Tümör Büyüme Faktörü-1 ba dokusu hücrelerinin anjiyogenezini ve proliferasyonu stimule eder, skar oluşumu ve yara iyileşmesinde önemli rol oynar (105).

Aktive olmuş T hücreleri de TGF-1 sentezini yapabilir. Aktive olmuş T hücrelerindeki TGF-1 reseptör ekspresyonu TGF-1'in otokrin yolla etki ettiğini gösterir. Tümör Büyüme Faktörü-1, Th ve Ts hücrelerinin proliferasyonunu IL-2, transferrin ve kendini reseptörlerini azaltarak inhibe eder. Tümör Büyüme Faktörü-1, doku yıkımına yol açan sitokinlerin üretimini sınırlamak için T hücresi aktivasyonunu baskılayabilir. B hücreleri lipopolisakkarit ile stimule edildiğinde TGF-1 üretebilirler. Tümör Büyüme Faktörü-1 immün globülin G ve M üretimini otokrin ve parakrin yolla inhibe eder ve immün globülin a zincirlerinin alfa-zincirlerine dönüşümüne yol açar (106).

### 1.1.9. Kisspeptin

Kisspeptinler, Kiss-1 geni (1q32) tarafından kodlanan bir nöropeptid ailesidir. Bu genin ürünü öncül kisspeptin, 145 amino asit içeren Kiss-1 proteindir. Kisspeptin'in GPR54 reseptörüne bağlanarak etki gösterir ve fosfolipaz-C'yi aktive eder ve intrasellüler inozitol (107) trisfosfat ve Ca<sup>+2</sup> konsantrasyonunu artırır (108). Kisspeptinin dolağımdaki ve dokulardaki major formu 54 amino asit kalıtı içeren metastindir (109). Lee ve ark. (108) tarafından ilk olarak 1996 yılında metastaz tümör supresör geni KISS-1 tarafından sentezlenen metastin keşfedilmiştir. 2001 yılında ise ilk olarak insan plasentasında tespit edilmiştir (110). Araştırmacılar tarafından GPR54 reseptörüne ait ligandın meme kanseri (108), papiller tiroit kanseri (111), özefagus kanseri (112), mesane kanseri (113) ve malign melanomalarda (108) tanımlanmış olan bir metastaz supresör geni olan Kiss-1 geninin ürünü olduğu gösterilmiştir. *Kiss* sözcüğündeki "ss" takısı supresör diziyi (suppressor sequence)

ifade etmektedir ve bu gen bölgesi Hershey, Pensilvanya'da kefedildi için bu yörenin mehur *Kiss* çikolatasına ithafen "Ki" öneki getirilerek gene Kiss-1 geni adı verilmiştir (108). Kiss-1 geninin ürünlerinin ilk çalışmalarda meme kanseri ve melanoma metastazını baskılaması nedeniyle, Kiss-1 geninin 54 amino asitlik ürünü "metastin" olarak isimlendirilmiştir. Daha sonraları kisspeptin-54'ün daha kısa fragmanlarının da olduğu saptanmış ve bunların hepsine birden "kisspeptinler" adı verilmiştir (114).

Kisspeptin'in santral sinir sistemi ile birlikte testis, over, pankreas, barsaklar, karaciğer, kalp, akciğer, kas, böbrek ve en yaygın olarak da plasentada sentezlendiği gösterilmiştir (115). Erkeklerde ve gebe olmayan kadınlarda plazma kisspeptin konsantrasyonu düşüktür, gebelikte ise bu düzey önemli derecede artar. Yine gestasyonel yaş ile birlikte plazma kisspeptin düzeylerinin arttığı ve doğumdan sonraki 5. günde ise plazma kisspeptin deri iminin normal düzeye döndüğü bildirilmiştir (116). Gebelikte kisspeptinlerin major kaynağı plasentadır. Fizyolojik önemi henüz bilinmemekle birlikte büyüme hormonu gibi davranıyor, trofoblast implantasyonunu ve invazyonunu kontrol ediyor olduğu düşünülmektedir (116, 117). Periferel dolaşımdaki kisspeptinler kan-beyin bariyerini aşarak ve/veya direkt Gonadotropin releasing hormon salınımı üzerine etki ederek fonksiyon göstermektedirler (109). Seminara ve ark.(118) plasental kaynaklı kisspeptinlerin gebelikte yüksek seks steroidi düzeyine rağmen gonadotropin sekresyonunun devam etmesinden sorumlu olduğunu ifade etmişlerdir. Dhillo ve ark. (119) ise son zamanlardaki çalışmalarının sonucunda gebelikteki yüksek kisspeptin düzeyinin GPR54'ü desensitize ederek hipotalamik-hipofizer-gonadal aksı baskıladığını düşünülmektedirler. Bilban ve ark.(120) plasental kisspeptin-10'un kollajenaz aktivitesini ve ilk trimesterde trofoblast hücrelerin migrasyonunu azalttığını bildirmişlerdir. Placenta tarafından üretilen kisspeptinlerin araştırılması, implantasyon ve placenta biyolojisini anlamasına, preeklampsia ve placenta previa gibi gebelik komplikasyonlarının önlenmesinde, erken tanı ve yeni yaklaşımların olmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma,ubat 2008– Mayıs 2009 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi (FÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, FÜTF Dekanlığı Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra başlanmıştır. Hastalar çalışmaya hakkında bilgilendirilerek, aydınlatılmış onamları alınmıştır. Sitokin ve Kisspeptin ölçümleri için gerekli finansal destek Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) Yönetim Birimi 1713 nolu desteği ile sağlanmıştır.

### 2.1. Hasta Seçimi ve Takibi

Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında hafif preeklampsi tanısı alan 20 olgu, ağır preeklampsi tanısı alan 20 olgu, eklampsi tanısı alan 20 olgu, HELLP sendromu tanısı alan 20 olgu ve normal sağlıklı gebeliği olan 20 olgu olmak üzere toplam 80 olgu kabul edildi.

İkde erlendirmede tüm olguların demografik özellikleri ve özgeçmişleri sorgulanarak, kronik inflamasyon (Sistemik lupus eritromatozis, Romatoid Artrid vb) veya akut enfeksiyona (tonsillit, idrar yolu enfeksiyonu vb.) sahip olanlar, herhangi bir sistemik hastalığı olanlar, gestasyonel diabetes mellitusu olanlar, sigara içenler ve antihipertansif ve antiepileptik gibi ilaç kullananlar çalışmaya dâhil bırakıldı.

Olgulardan rutin laboratuvar parametrelerine ek olarak serum sitokin ve plazma kisspeptin ölçümü için kan örnekleri alındı.

### 2.2. Kan Örneklerinin Toplanması

Üçüncü trimesterdaki olgulardan doğum öncesi rutin tetkikleri için kan alındığı esnada, sitokin ölçümü yapılmak üzere 3 ml venöz kan örneği alınarak santrifüj edildi. Supernatan kısmı -80 °C'de saklandı. Ayrıca plazma kisspeptin ölçümü yapılmak üzere 4 ml venöz kan örneği alındı ve ağıdaki laboratuvar protokolü uygulandı.,

- 1) Rutin venöz kan alma yöntemi uygulandı.
- 2) K<sub>2</sub>EDTA tüpleri buza yerleştirildi.
- 3) Alınan kan örnekleri K<sub>2</sub>EDTA'lı tüplere yerleştirildi.

- 4) En geç 1 saat içinde tüpler santrifüj edildi. (+4 °C, 2,500 rpm, 20 dk)
- 5) Plazma, önceden buz üzerinde so utulmu ve “proteaz inhibitör kokteyl solüsyonu“ içeren polypropylene tüplere transfer edildi.
- 6) Tüpler vorteks ile karı tırıldı.
- 7) Plazma rnekleri hemen –80 °C’de donduruldu ve saklandı.

### **2.3. Serum Sitokin ve Plazma Kisspeptin limleri**

Elde edilen venöz kan örneklerinden serum IL–10, IL–13, TNF– , TGF– 1, IFN– düzeyleri ve plazma kisspeptin düzeyleri belirlenmi tir.

Serum örneklerinde sitokin düzeylerinin lümü, Fırat niversitesi mmnoloji Anabilim Dalı Ara tırma Laboratuvarı’nda Enzyme Linked Immun Assay (ELISA) cihazı ile IL–10, IL–13, TNF– , TGF– 1, IF– ticari kitleri (Biosource, ABD) kullanılarak gerçekle tirilmi tir.

Plazma örneklerinde kisspeptin düzeylerinin lümü Fırat Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Ara tırma Laboratuvarı’nda Radioimmunoassay (RIA) cihazı ile kisspeptin ticari kitleri (BioVendor, ABD) kullanılarak gerçekle tirilmi tir.

### **2.4. statiksel Analizler**

Çalı mada elde edilen verilerin de erlendirilmesinde, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 12.0 programı (Chicago, USA) kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  SD (standart deviasyon) olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki parametrelerde de ilikliklerin anlamlı olup olmadı nı tespit etmek için Kruskal Wallis varyans analizi yapıldı. Anlamlı farklılık bulunmaması zerine Mann–Whitney U testi ile ikili kar ıla tırma yapıldı.  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Bu çalı ma, ubat 2008– Mayıs 2009 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Do um Anabilim Dalı'nda ya ları 18 ile 42 arasında de i mekte olan (ya ortalaması  $26,1 \pm 6,2$ ) 20 hafif preeklampsi tanısı alan gebe, 20 a ır preeklampsi tanısı alan gebe, 20 HELLP sendromu tanısı alan gebe ve 20 normal sa lıklı gebe olmak üzere toplam 80 gebe üzerinden gerçekle tirildi. Çalı maya alınan olguların demografik özellikleri Tablo 4'te gösterilmi tir.

**Tablo 4:** Kontrol ve çalı ma gruplarının demografik özellikleri.

	<b>Normal</b>	<b>Hafif preeklampsi</b>	<b>A ır preeklampsi</b>	<b>HELLP</b>
	<b>Ort.±SD</b>	<b>Ort.±SD</b>	<b>Ort.±SD</b>	<b>Ort.±SD</b>
<b>(n)</b>	20	20	20	20
<b>Ya</b>	24,6±4,9	27,2±6,8	26,2±7,4	26,7±5,3
<b>Örne in alındı ı gebelik haftası</b>	39,7± 1,3	37,1±2,7	35,3±3	32,7±2,9
<b>Gravida</b>	1,41±0,7	2,7,±2,6	2,7±2,6	2,9±2,5
<b>Parite</b>	0,2±0,4	1,4±2	1,4±2,1	1,8±2,5
<b>Vücut Kitle ndeksi</b>	26,9±2,2	30,6±5,7	28,3±6,2	28±,4,6

Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon

Çalı ma grubundaki olguların ya ortalamaları arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p>0,05$ ). Yine gruplar arasında gravida ve parite sayıları arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Vücut kitle indeksi hafif preeklampsi olgularında, normal grup ( $p=0,002$ ) , a ır preeklampsi ( $p=0,01$ ) grubu ve HELLP ( $p=0,02$ ) gruplarına göre anlamlı farklı olup yüksek idi.

Çalı ma grubundaki olguların kan beyaz küre ve trombosit sayıları, hemoglobin ve hematokrit de erleri ve biyokimyasal parametreleri tabloda gösterilmi tir (Tablo 5 ).

**Tablo 5:** Olguların gruplara göre kan beyaz küre ve trombosit sayıları, hemoglobin ve hematokrit de erleri ve biyokimyasal parametreleri

	<b>Normal</b>	<b>Hafif preeklampsi</b>	<b>A ır preeklampsi</b>	<b>HELLP</b>
	<b>Ort.±SD</b>	<b>Ort.±SD</b>	<b>Ort.±SD</b>	<b>Ort.±SD</b>
<b>N</b>	20	20	20	20
<b>AST</b>	22,5±4,9	24,4±10,4	49,9±45	298,7±364,57
<b>ALT</b>	14,9±6,5	18,3±17,4	34,6±47,9	186,5±211,3
<b>LDH</b>	242,4±67,4	282,8±93,6	408,8±197	1049,7±909,5
<b>Üre</b>	16,9±4,7	20,3±7,6	23,5±6,6	28,8±10,1
<b>Kreatinin</b>	0,7±0,1	0,8±0,2	0,9±0,2	0,9±0,2
<b>Sodyum</b>	136,2±1,7	137,2±2,5	138,2±4,2	135,5±2,4
<b>Potasyum</b>	4,2±0,3	4,2±0,4	4,3±0,5	4,2±0,3
<b>Kalsiyum</b>	9,3±0,3	8,8±0,3,5	8,7±0,6	8,7±0,4
<b>Beyaz küre sayısı (x1000)</b>	12,4±3,7	11,1±2,1	13,7±3,1	16±5,2
<b>Hematokrit</b>	37,8±1,8	36±4	37,4±5,8	37,1±3,3
<b>Hemoglobin</b>	12,8±0,5	12,1±1,6	12,8±2,4	12,9±1,3
<b>Trombosit sayısı (x1000)</b>	265,5±89,2	220,7±73,2	247,2±88,1	84,2±12,1

**AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:**Alanin aminotransferaz, **LDH:** Laktat dehidrogenaz.

### 3.1 Sitokinler

Tüm gruplarda ölçülen sitokinler ve kisspeptin düzeyleri tablo 6'da özetlenmi tir.

**Tablo 6:** Gruplara göre serum sitokin ve plazma kisspeptin düzeylerinin ortalamalarının karşılaştırılması.

	<b>Normal</b>	<b>Hafif preeklampsi</b>	<b>A ır preeklampsi</b>	<b>HELLP</b>
	<b>Ort.±SD</b>	<b>Ort.±SD</b>	<b>Ort.±SD</b>	<b>Ort.±SD</b>
<b>(n)</b>	20	20	20	20
<b>IL-10</b>	36,9 ±96,6	9,6±11,1	32,2±64,1	65,9±94,2
<b>IL-13</b>	0,18±0,6	0,21±0,05	0,46±1,36	0,18±0,06
<b>IFN-</b>	0,18±0,07	0,25±0,22	0,19 ±0,13	0,20±0,17
<b>TNF-</b>	5,15±9,40	8,29±14,18	3,31±2,45	9,32±21,78
<b>TGF-β1</b>	23,82±55,16	9,66±23,15	14,39±23,12	10,79±32,23
<b>Kisspeptin</b>	1100, 3±72,4	1150,5±62,8	1128,8 ±54,9	1348,9 3±47,6

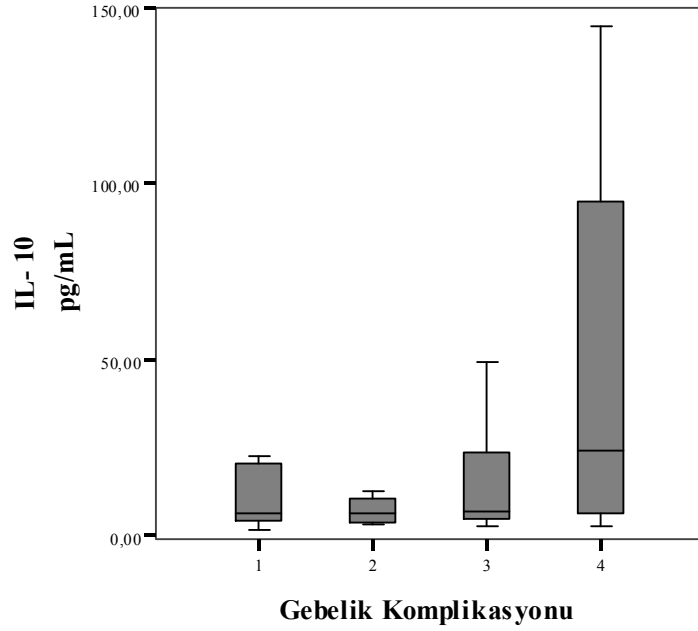
Ort: ortalama, SD: Standart deviasyon,

### 3.1.1. Interlökin-10

Normal grup ile hafif preeklampsi (p=0,69) ve ağır preeklampsi (p=0,47) grupları arasında IL-10 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Normal grup ile HELLP grubu arasında IL-10 düzeylerinde anlamlı farklılık izlenmi olup HELLP grubunda IL-10 düzeyleri yüksekti (p=0,03). Hafif preeklampsi ile HELLP grubu arasında da anlamlı farklılık izlenmi olup HELLP grubunda IL-10 düzeyleri yüksekti (p=0,003) ( ekil 1).

### 3.1.2. Interlökin-13

Normal grup ile hafif preeklampsi (p=0,09), ağır preeklampsi (p=0,47) ve HELLP (p=0,79) grupları arasında IL-13 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Hafif preeklampsi grubu ile ağır preeklampsi grupları arasında anlamlı farklılık izlenmi olup ağır preeklampsi olgularında IL-13 düzeyleri yüksek olarak izlendi (p= 0,004) ( ekil 2).



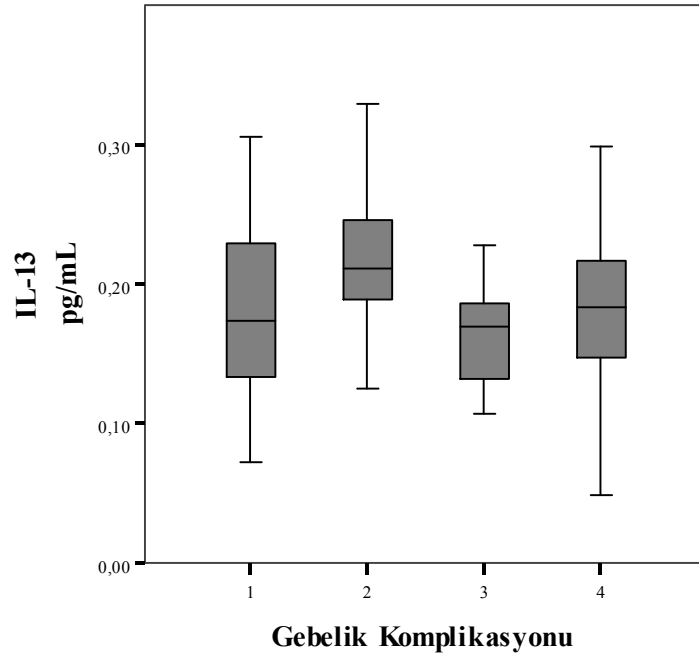
**ekil 1:** Tüm gruplarda ölçülen IL-10 düzeylerinin karşılaştırılması (1: Normal, 2: Hafif preeklampsi 3: A ır preeklampsi, 4: HELLP grubu)

### 3.1.3. İnterferon-Gama

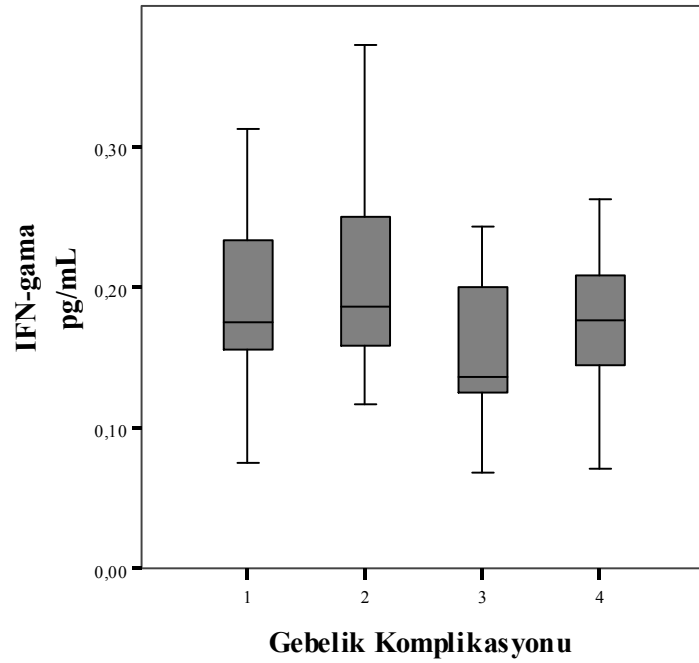
Normal grup ile hafif preeklampsi ( $p=0,46$ ), a ır preeklampsi ( $p=0,17$ ) ve HELLP ( $p=0,82$ ) grupları arasında IFN- $\gamma$  düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Hafif preeklampsi grubu ile a ır preeklampsi grupları arasında anlamlı farklılık olup a ır preeklampsi olgularında IFN- $\gamma$  düzeyleri daha düşük olarak izlendi ( $p=0,01$ ) ( ekil 3 ).

### 3.1.4. Tümör nekrozis Faktör- Alfa

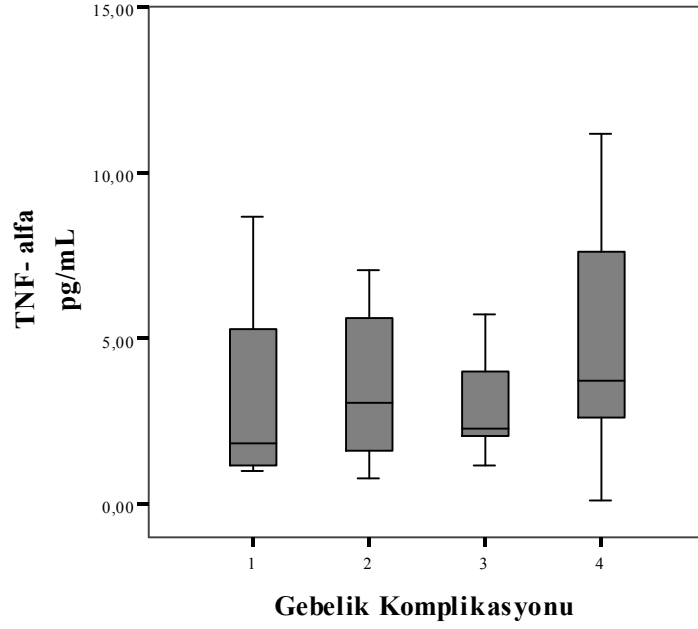
Normal grup ile hafif preeklampsi ( $p=0,19$ ) ve a ır preeklampsi ( $p=0,13$ ) grupları arasında TNF- $\alpha$  düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Normal grup ile HELLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmi olup, HELLP grubunda TNF- $\alpha$  düzeyleri yüksek olarak izlendi ( $p=0,04$ ) ( ekil 4).



**ekil 2:** Tüm gruplarda ölçülen IL-13 düzeylerinin karşılaştırılması (1: Normal, 2: Hafif preeklampsi 3: A ır preeklampsi, 4: HELLP grubu)



**ekil 3:** Tüm gruplarda ölçülen IFN- düzeylerinin karşılaştırılması (1: Normal, 2: Hafif preeklampsi 3: A ır preeklampsi, 4: HELLP grubu)



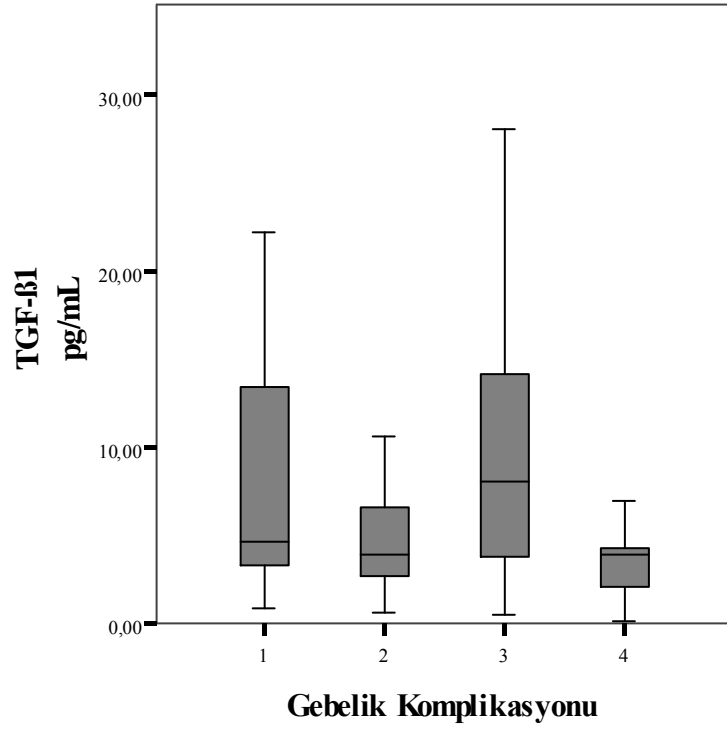
**ekil 4:** Tüm gruplarda ölçülen TNF-alfa düzeylerinin karşılaştırılması (1: Normal, 2: Hafif preeklampsi 3: A ır preeklampsi, 4: HELLP grubu)

### 3.1.5. Tümör büyüme faktörü-Beta 1

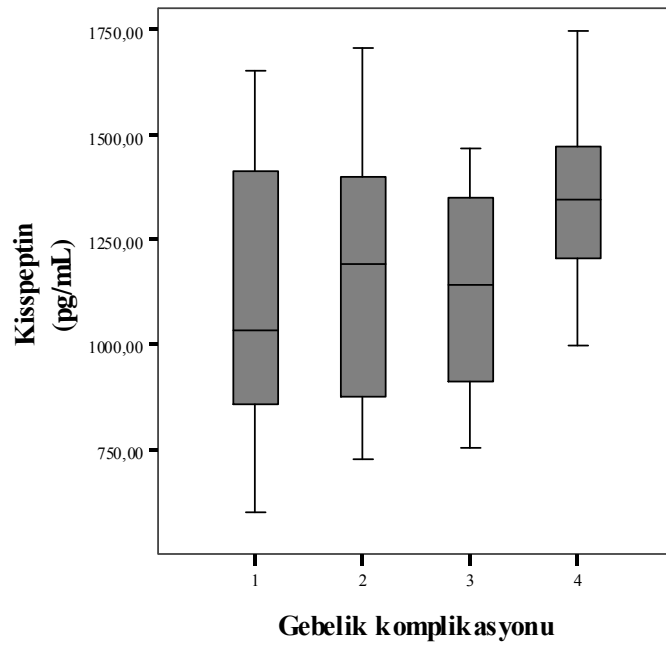
Normal grup ile hafif preeklampsi ( $p=0,24$ ), a ır preeklampsi ( $p=0,61$ ) ve HELLP ( $p=0,12$ ) grupları arasında TGF- $\beta_1$  düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Hafif preeklampsi grubu ile a ır preeklampsi grupları arasında anlamlı farklılık izlenmi olup a ır preeklampsi olgularında TGF- $\beta_1$  düzeyleri yüksek olarak izlendi ( $p=0,04$ ) ( ekil 5).

### 3.2. Kisspeptin

Normal grup ile hafif preeklampsi ( $p=0,62$ ) ve a ır preeklampsi ( $p=0,079$ ) grupları arasında Kisspeptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. HELLP grubu ile normal grup ( $p=0,01$ ), hafif preeklampsi grubu ( $p=0,03$ ), a ır preeklampsi grubu ( $p=0,01$ ) arasında anlamlı farklılıklar izlenmi olup HELLP grubunda Kisspeptin düzeyleri yüksek olarak izlendi ( ekil 6).



**ekil 5:** Tüm gruplarda ölçülen TGF- $\beta_1$  düzeylerinin karşılaştırılması (1: Normal, 2: Hafif preeklampsi 3: A ır preeklampsi, 4: HELLP grubu)



**ekil 6:** Tüm gruplarda ölçülen Kisspeptin düzeylerinin karşılaştırılması (1: Normal, 2: Hafif preeklampsi 3: A ır preeklampsi, 4: HELLP grubu)

#### 4. TARTI MA

Preeklampsi, gebelikte, maternal–fetal morbidite ve mortaliteye neden olan major sebeplerden biridir. Bu riskli gebelerin erken tanınması, bu hastalığa bağlı komplikasyonları azaltabilir. Çalılmalarda gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların fizyopatolojisindeki olu m mekanizmaları ile klinik ve laboratuvar parametreleri tanı için kullanılmı olup ancak hala etkin ve ucuz tarama testi bulunmamaktadır. Ço u çalı mada preeklampsi için bildirilen testler dü ük duyarlılık göstermi olup bugün için güvenilir, geçerli ve ekonomik bir preeklampsi tarama testi halen bulunmamaktadır (121).

Preeklampsinin etyolojisinde plasentasyonun major rol oynadı mı bildiren yayınlar mevcuttur (7). Özellikle erken ba langıçlı preeklampsi olgularının ço unda plasentasyon bozuklu u, geç ba langıçlı preeklampsi olgularında ise daha çok maternal hastalık dü ünülmektedir (122 ).

Fertilizasyon ve implantasyon, genetik olarak benzerlik göstermeyen hücrelerin immünolojik geçiminin iki esas ve spesifik olayıdır. Fertilize ovum, kendisini maternal immün reaksiyona potansiyel olarak açık hale getiren temel organizasyon de i imlerini geçirir. Yarı antijen yapısı babaya ait (paternal) oldu u için fetüs, esas itibarıyla bir allogreftir (123). Buna ra men gebelik olayı, host versus graft benzeri bir immün tepkiye yol açmamaktadır. Gebeli in olu ması ve güvenle sürmesi, fetal ve paternal antijenlere kar ı immün tepkisizli i de il, tam tersine, maternal bir immün tepkinin do masını gerekli kılmaktadır. Fetüsü rejeksiyondan koruyan mekanizmalar arasında; maternal–fetal birle im yerinde azalmı trofoblast antijenitesi, birbirinden ayrı olan maternal–fetal dola ımlar, lenfatik drenaj sistemleri ile maternal Th hücreleri gibi blokaj faktörlerinin üretilmesi, immün yanıtı baskılayıcı, suda eriyebilen bir takım maddelerin salgılanması, plasentanın mekanik bir bariyer olu turması sayılabilir (124 ).

Normal gebelikte do al immünitede genel bir aktivasyon olur, ancak preeklampside gebelerde a ırı bir maternal immün sistem aktivasyonu olu tu u bildirilmektedir (125). Altta yatan nedenler tam olarak bilinmese de preeklampside, inflamasyonun anahtar rolü oldu u dü ünülmektedir. Preeklampside, a ırı sistemik inflamasyonun varlı ı ile maternal koruyucu sistemlerde dekompenzasyon

dü ünülmektedir (7). Tam tersi olarak; ba ka bir teoriye göre de, gebelikte azalmı maternal immün yanıt oldu u, bu nedenle fetüsün bir allogreft olarak ya adı ı bildirilmektedir. Yine gebelikte immün sistemin baskılandı nın bir di er göstergesi olarak da, romatoid artrit gibi bazı otoimmün hastalıkların gebelikte remisyona girdi i bildirilmektedir (126). Bu otoimmün hastalıklarda, dü ük Ts lenfosit sayısı ve artımı Th/Ts oranını gösterirler. Bu hastalar, gebe kaldıklarında Th düzeylerinin azaldı ı, dolayısı ile daha dü ük Th/Ts oranı olu tu u, sonuçta, daha az antikor üretildi i ve klinik olarak iyile me görüldü ü bildirilmektedir. Do um sonrası alevlenme ise Th/Ts oranının tekrar normale dönmesiyle otoantikor yapımında ani artı ı ile açıklanmaktadır (126,127). Yine preeklampsi riskinin ilk gebeliklerde yüksek oldu u, daha önce normal gebeli i olanlarda ise riskin dü ük oldu u, bu multiparitenin koruyucu etkisinin partnerin de i mesi ile kayboldu u bildirilmektedir (48). Bu bulguda yine immünolojik mekanizmaların rolünü desteklemektedir.

mmün yada non-immün (desidual ve koryonik hücreler) hücrelerden sentezlenen sitokinler; kadınlarda over follikül geli imini, implantasyonunu, trofoblastların büyümesini ve geli mesini ve do umu etkileyen bir moleküldür (128). Ba arılı bir gebelik için Th1/Th2 oranı oldukça önemli olup, Th2 sitokinlerinin (IL-4 IL-5, IL,10 ve IL-13) üretiminin arttı nı, Th1 sitokinlerinin (IL1-beta, IL-2 IL-12, TNF- ve IFN- ) azaldı ı bildirilmektedir (77, 129-131). Yine a ırı Th1 cevabının fetüs sa kalımı için oldukça riskli oldu u bildirilmekte olup (132 ) Th1 baskınlı nın preeklampsi (76,77) ve tekrarlayan abortuslar (133) gibi patolojilere neden olabilece i bildirilmektedir. Yine IL-1beta sekresyonundaki artı nın, proinflatuar kaskadı ba lattı ı ve TNF- ve IFN- , IL-2, ve IL-12 sekresyonunu arttırdı ı bildirilmektedir (134).

Brewster ve ark.'nın(135) preeklamptik ve normal gebelerde yaptı ı çalı mada serum IL (IL-1b, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17), IFN- , TNF- düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ini ancak gestasyonel ya ile korele olarak serum sitokin düzeylerinde artı saptadıklarını bildirmi lerdir.

Jonsson ve ark.(136) normal gebeler ile preeklampsi olgularını karşı la tırdıkları çalı malarında IL-6 ve IL-8 düzeylerinde istatistiksel olarak

anlamli farklilik saptarken IL-1, IL2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , düzeylerinde anlamli farklilik saptanamamı lardır. Bu durumu IL-6'nın IL-1 ve TNF- $\alpha$  yı inhibe edebilece i, normal gebelerle preeklampitik olgularda bu nedenle farklilik izlenmedi ini bildirmi lerdir (136).

Gebelikte önemli bir sitokin olan IL-10 anti-inflamatuar immün cevabın güçlü bir regülatörüdür. Makrofaj ve Th 1 hücrelerinden sitokin üretimini azaltır. Böylece ba arılı bir gebelik için gerekli olan Th 2 ye kaymayı sa lar (137,138). Plasental IL-2/IL-10 ve TNF- $\alpha$  /IL-10 oranlarının preeklampsi olgularında normal gebelere göre daha yüksek oldu u bildirilmektedir (139). İlk trimester missed abortuslu kadınlarda desidual IL-10 yetmezli i oldu u bildirilmi tir (140). Chaouat ve ark. (141) farelerde IL-10 eksikli inde erken gebelikte trofoblast büyümesinin ve farklılaşmasının etkilendi ini ve plasental yetmezlik ve abortusa neden oldu unu bildirmi lerdir. Yine maternal kan basıncı ile plasental IL-10 düzeyleri arasında ili ki oldu u bildirilmekte olup, IL-10 düzeyi yüksek olan kadınlarda gebeli i esnasında kan basıncı dü ük olmaya e ilimli oldu u (142), anti IL-10 antikorları verilen gebe babonlarda kan basıncında artı oldu u (143) ve hipertansif gebeliklerde IL-10 düzeyinde dü ü oldu u bildirilmi tir (144). Preeklampside artımı inflamatuvar cevaptan IL-10 düzeylerinde dü ü sorumlu tutulmaktadır (76, 144). Hennessy ve ark. (144) preeklampsili kadınlarda kontrol grubuna göre villöz trofoblastlardaki IL-10 düzeyinin anlamli ekilde dü ük oldu unu bildirmi lerdir. Yine term plasental villus kültürlerindeki spontan IL-10 salınımının preeklampsi olgularında anlamli ekilde azaldı ı bildirilmi tir (145). Bununla birlikte preeklampside sistemik IL-10 düzeyleri ile ilgili daha önceki çalı malarda ise IL-10 düzeylerinde artı saptanamı tir (146-148). Gratacos ve ark. (149) ile Jonsson ve ark. (150) ise normal gebeler ile preeklampitik gebeler arasında anlamli farklili in izlenmedi ini bildirmi lerdir. Bizim çalı mamızda da preeklampsi ile normal gebe grupları arasında IL-10 düzeylerinde anlamli farklilik izlenmemi tir.

Tranquilli ve ark. (151) HELLP sendromu olgularında IL-10 düzeylerinde artı oldu unu bildirmi lerdir. Heibel ve ark.(152) HELLP sendromu olgularında IL-10 düzeylerinde anlamli farklilik izlenmedi ini bildirmi tir. Bizim çalı mamızda ise HELLP olgularında IL-10 düzeyleri yüksek olarak ölçülmü tür.

T helper 2 sitokininlerinden olan IL-13'ün, in vitro olarak proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttı ve in vivo olarak güçlü antiinflamatuvar etkilere sahip oldu u bildirilmektedir (153). IL-13'ün aktive mesisi, makrofajlar üzerinde inhibitör etki yapar ve interferon gamayı inhibe eder (89). Bu durum inflamasyonda baskılayıcı rol oynar. IL-13'ün bir proinflamatuvar sitokin olan IL-12 üretimini bloke etti i bildirilmi tir ve dolayısıyla inflamasyonu baskılayabilece i bildirilmektedir (90). Jonsson ve ark. (136) IL-6, IL-13 ve TNF- düzeylerinde normal ve preeklampitik gebeler arasında anlamlı farklılık izlenmedi ini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da normal grup ile hafif preeklampsi, ağır preeklampsi ve HELLP grupları arasında IL-13 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Normal gebeliklerde IFN- üretiminin azaldı ı bildirilmektedir (131). Gebelikte IFN- düzeylerinin artması fetus için potansiyel bir tehlikedir. İnsanlarda IFN- , in-vitro trofoblast hücrelerinin gelişimini inhibe eder (154) ve primler villöz trofoblast hücrelerinin programlı ölümlerini stimüle eder (155, 156)ç Gebelerde IFN- 'nın ağırlı üretimi Th1/Th2 dengesini etkileyerek pro-inflamatuar olayları artırır ve preeklampsinin patogeneğinde rol alabilir (53). Uterin NK'dan sentezlenen IFN- 'nın vasküler gelişim için oldukça önemli oldu u bildirilmektedir (157). Preeklampsi olgularında IFN- üretiminin normal gebelere göre anlamlı olarak yüksek oldu u bildirilmektedir (158.) Jonsson ve ark (136) ise preeklampitik gebelerle normal gebeler arasında IFN- düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi ini bildirmiştir. Bizim çalışmamızda normal grup ile hafif preeklampsi, ağır preeklampsi ve HELLP grupları arasında IFN- düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Proinflamatuvar sitokinlerden olan TNF- , inflamatuvar cevap ve hücre büyümesinin farklılaşmasını düzenler (134) ve ilk trimesterde implantasyon ve trofoblast invazyonunda önemli rolü vardır(159). Yine TNF- , IL-1b ve IFN- 'nın trofoblast hücrelerini öldürdü ü ve fare embryolarında implantasyonu ve insan trofoblastlarında büyümeyi inhibe etti i bildirilmektedir (154, 156). Yine TNF- nin normal gebe farelere verildi inde abortusa neden oldu u, düşük doz anti TNF- verildi i zaman spontan abortusları ise azalttı ı bildirilmektedir (141). Yine TNF-

nın insülin rezistansı, obezite ve hiperlipidemiden sorumlu oldu u, preeklampsi ve kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde de rol oynayabilece i bildirilmektedir (160). Tümör nekroze edici faktör- 'nın muhtemelen prostaglandin üretimini de i tirdi i ve nitrik oksit gibi vazomotor düzenleyici faktörler ile endotelin 1 arasındaki dengede bozulmaya neden oldu u bildirilmektedir (147, 161). Yine yükselmiş TNF- düzeylerinin tromboxan predominantlığına ve sonuçta preeklampsiye neden oldu u bildirilmektedir (162). TNF- 'nın diğer bir fonksiyonu da, tekrarlayan maternal-fetal mikroorganizma geçişini engellemesidir (163). Ço u çalı mada TNF- nın preeklampşik kadınlarda arttı ı bildirilmektedir (94,130,134,136,146). Literatürde preeklampsi-normal grup kar ıla tırmalarında TNF- düzeylerinde anlamlı farklılık izlenmedi i de bildirilmektedir (164,165). Bizim çalı mamızda, normal grup ile hafif preeklampsi ve a ır preeklampsi grupları arasında TNF- düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Normal grup ile HELLP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmi olup, HELLP grubunda TNF- düzeyleri daha yüksek olarak izlendi. HELLP sendromu olgularında, TNF- nın patogeneğinde rolünü desteklemektedir.

Literatürde TGF- 1'in a ırı üretiminin hipertansiyona yol açabilece i bildirilmektedir (166). Dola ımdaki aktif total TGF- 1 düzeylerinin bazı hipertansif olgularda yüksek bulundu u, ancak TGF- 1 düzeyinin normal gebelerde 3.trimesterde anlamlı olarak yüksek olmasına ra men preeklampsiye neden olmadı ı bildirilmektedir (167). Yine TGF- 1'in trofoblastik hücrelere antiproliferatif etki gösterdi i ve trofoblast invazyonunun kontrolünde önemli bir rol oynadı ı bildirilmektedir (168). Interlökin-1, IL-12 ve TNF- gibi proinflatuar sitokinlerin üretimini ve makrofajlarda IFN- aktivasyonu ile gerçekleştirilen nitrik oksit sentezini inhibe eden TGF- 1 düzeylerinin preeklampşik olgularda anlamlı şekilde yüksek oldu u bildirilmektedir (104, 148, 169, 170). Yine literatürde TGF- 1 düzeylerinde preeklampşik ve normal gebeler arasında anlamlı farklılık olmadı ı bildirilmektedir (167, 171). Bizim çalı mamızda normal grup ile hafif preeklampsi, a ır preeklampsi ve HELLP grupları arasında TGF- 1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Plasental kaynaklı Kisspeptinlerin fizyolojik önemi henüz bilinmemekle birlikte büyüme hormonu gibi davranıyor, trofoblast implantasyonunu ve invazyonunu kontrol ediyor ünlüdür. Kisspeptinlerin plazma düzeyi gebelik esnasında dramatik olarak artar (116,117,120). Armstrong ve ark. (172) preeklampitik gebelerde plazma kisspeptin düzeylerinde azalma olduğunu, plasental kaynaklı olması nedeniyle preeklampsi, intrauterin büyüme geriliği olgularında diğer faktörlerle kombine edilerek bir marker olarak kullanılabilirliğini bildirmişlerdir. Çalı mamızda normal grup ile preeklampsi grubu arasında plazma Kisspeptin düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Literatürde, HELLP sendromlu olgularda plazma Kisspeptin düzeyleri ile ilgili çalı ma bulunmamaktadır. Bu çalı ma HELLP sendromlu olgularda plazma Kisspeptin düzeylerinin ölçümü ile ilgili yapılmı ilk çalı ma olup, normal gruba göre Kisspeptin düzeyleri anlamlı olarak arttı ı saptanmıştır. Literatürde preeklampitik olgularda bildirilen normal gruba göre azalmadan farklı olarak Kisspeptin düzeyleri çalı mamızda anlamlı olarak artımı izlendi.

Literatürde sitokin düzeylerindeki bu farklı sonuçların sebeplerinin, ölçüm tekniğine, olguların demografik özelliklerine, kan örneklerinin alınma ekli ve saklanmasına bağlı olabileceği de bildirilmektedir (169,173).

Gebeliğin hipertansif hastalıkları ciddi maternal ve fetal morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Fizyopatolojide sitokinlerin önemli rolü olduğunu ünlümekte olup sonuçlarımızda IL-10, TNF- ve Kisspeptin düzeylerinin HELLP sendromu olgularında anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu çalı ma literatürdeki HELLP sendromlu olgularındaki plazma Kisspeptin düzeylerinin ölçümü ile ilgili yapılan ilk çalı madır. Sonuç olarak HELLP sendromlu olgularda, plazma Kisspeptin ve serum IL-10 ve TNF- düzeylerinin artabileceği ve fizyopatolojide rolü olabileceği kanısına varılmıştır.

## 5. KAYNAKLAR

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG Practice Bulletin. Number 33, January 2002.
2. National High Blood Pressure Education Working Group: High blood pressure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163: 1689–1712.
3. Dekker GA, Sibai BM. Pathogenesis and etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359–1375.
4. Matjevic R, Meekins JW, Walkinshaw SA, Neilson JP, Mcfadyen IR. Spiral artery blood flow in central areas of placental bed in the second trimester. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 289–292.
5. Pijnenborg R. Trophoblast invasion. *Reprod Med Review* 1994; 3: 53–73.
6. Özbal Y, mmünite. Lenfosit. 1. Baskı, stanbul. Nobel Tıp Kitapevi, 1999: 109–168.
7. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Pre-eclampsia, an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 499–506.
8. Taylor RN. Review: immunobiology of preeclampsia. *Am. J. Reprod Immunol.* 1997; 37: 79–86.
9. de Swiet M. Cardiovascular physiology in normal pregnancy. In: Rubin PC, Ed. *Hypertension in pregnancy. (Handbook of Hypertension)* Amsterdam: Elsevier. 2000: 1–12.
10. Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *Hypertension* 1993; 22: 127–137.
11. 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.
12. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000; 356: 1260–1265.

13. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD et al. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure 15 mmHg to a level < 90 mmHg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 787–792.
14. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102:181–192.
15. 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.
16. James DK: Hypertension in Pregnancy (In) : Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, (Eds). *High Risk Pregnancy Management Options* 2 nd ed. WB Saunders, 1999: 639–665.
17. Gofton EN, Capewell V, Natale R, Gratton RJ. Obstetrical intervention rates and maternal and neonatal outcomes of woman with gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 798– 803.
18. Baha M. Sibai. Hypertension. (In): Gabbe SG , Niebly JR, Simpson JL, (eds). *Obstetrics Normal and Problem Pregnancies* 4 th ed. Churcill Livingstone, 2002: 945–1004.
19. Steegers EAP, van der Post JAM. Hipertension in pregnancy. In: Kurjak A. (eds). *Textbook of Perinatal Medicine*. 2nd edition. London, Parthenon Publishing Group. 1998: 1889–1905.
20. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 69: 1000–1006.
21. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 460–464.
22. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN Jr. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 924–928.
23. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): Much a do about nothing? *AmJ Obstet Gynecol*. 1990; 162: 311–316.

24. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med.* 1996;335:569–576.
25. Samuels P, Cohen AW. Pregnancies complicated by liver disease and liver dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1992; 19: 745–761.
26. Rustgi VK, Liver disease in pregnancy. *Med Clin North Am.* 1989;73:1041–1046.
27. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 24–28.
28. August P: Hypertensive disorders of pregnancy. In .Burrow GN, Duffy T (eds). *Medical complications during pregnancy.* 5th ed. Pennsylvania, WB Saunders Company, 1999: 53–79.
29. Lew M, Klonis E. Emergency management of eclampsia and severe preeclampsia. *Emerg Med* 2003; 15; 361–368.
30. Conde–Agudelo A, Belizan JM. Risk factors for preeclampsia in a large cohort of Latin American and Carribean women. *Br J Obstet Gyneacol* 2000; 107: 75–83.
31. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA* 1991;266:237–241.
32. Solomon CG, Seely EW. Hypertension in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2006; 35: 151– 171.
33. Einarsson JI, Sangi–Haghpeykar H, Gardner NO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1241–1243.
34. Dekker G, Robillard PY: The birth interval hypothesis –Does it really indicate the end of primipaternity hypothesis. *J Reprod Immunol* 2003; 59: 245–251.
35. Sibai BM, Dekker G, Kupfermenc M: Pre–eclampsia. *Lancet* 2005; 365: 785–799.
36. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester; recurrence risk and long–term prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165:1408–1412.

37. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993; 91: 950–960.
38. Fox H. The placenta in pregnancy hypertension. In: Rubin PC, ed. *Handbook of hypertension*, volume 10: hypertension in pregnancy. New York, Elsevier, 1998: 16–37.
39. Kupferminc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 45–49.
40. Schjetlein R, Abdelnoor M, Haugen G, Husby H, Sandset PM, Wisloff F. Hemostatic variables as independent predictors for fetal growth retardation in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 191–7
41. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000; 356: 1260– 1265.
42. Ylikorkala O, Viinikka L. The role of prostaglandins in obstetrical disorders. *Baillieres Clin Obstet Gynecol*. 1992; 6: 809–827.
43. Redman CW: Immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1991;15: 257–262.
44. Lyall F, Greer IA, Boswell F, Macara LM, Walker JJ, Kingdom JC. The cell molecule, VCAM–1, is selectively elevated in serum in preeclampsia: does it indicate the mechanism of leucocyte activation? 1994; 101: 485–487.
45. Greer IA, Haddad NG, Dawes J, Johnstone FD, Calder AA. Neutrophil activation in pregnancy hypertension. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96: 978–982.
46. Prieto JA, Panyutich AV, Heine RP. Neutrophil activation in preeclampsia: Are defensins and lactoferrin elevated in preeclamptic patients. *J Reprod Med* 1997; 42: 29–32.
47. Vinatier D, Monnier JC. Preeclampsia: Physiology and immunological aspects. *Eur J Obstet Gynecol* 1995; 61: 85–97.
48. Need JA. Preeclampsia in pregnancies by different fathers: immunological studies. *Br Med J* 1975;1:548–549.
49. Trupin LS, Simon LP, Eskenazi B. Change in paternity: A risk factor for preeclampsia in multiparas. *Epidemiology* 1996;7:240–244.

50. Marti JJ, Herman U: Immunogestosis: A new concept of essential EPH gestosis, with special consideration of the primigravid patient. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:489–493.
51. Robillard PY, Hulsey TC: Association of pregnancy induced hypertension preeclampsia, and eclampsia with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1996; 347: 619.
52. Kitzmiller JL, Stoneburner L, Yelenosky PF, Lucas WE. Serum complement in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1973;117:312–315.
53. Dekker GA, Sibai BM. The immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999: 23: 24–33.
54. Redman CW. Treatment of hypertension in pregnancy. *Kidney Int* 1980;18:267–268.
55. O'Brien M, McCarthy T, Jenkins D, Paul P, Dausset J, Carosella ED, Moreau P. Altered HLA-G transcription in preeclampsia is associated with allele specific inheritance : possible role of the HLA-G gene in susceptibility to the diseases. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58: 1943–1949.
56. Aldrich C, Verp MS, Walker MA, Ober C. A null mutation in HLA-G is not associated with preeclampsia or intrauterine growth retardation. *J Reprod Immunol* 2000;47:41–48.
57. Chesley LC. *Hypertensive Disorders in Pregnancy*. New York: Appleton-Century-Crofts; 1978:199.
58. Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 898–908.
59. Cooper DW, Liston WA. Genetic control of severe preeclampsia. *J Med Genet* 1979;16:409–416.
60. Oosterhof H, Voorhove PG, Aarnoudse JG. Enhancement of hepatic artery resistance to blood flow in preeclampsia in presence or absence of HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:526–530.

61. Saleh AA, Bottoms SF, Welch RA, Ali AM, Mariona FG, Mammom EF. Preeclampsia, delivery and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 331–336.
62. Rinehart BK, Terrone DA, Magann EF, Martin RW, May WL, Martin JN Jr. Preeclampsia–associated hepatic hemorrhage and rupture: mode of management related to maternal and perinatal outcome. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 196–202.
63. Spargo B, Mc Cartney CP, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy: current therapy. *Obstet Gynecol.* 1991;77: 171–175.
64. Goodman RP, Killam AP, Brash AR, Branch RA. Prostacyclin production during pregnancy: comparison of production during normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 817–822.
65. Buyru F. Uterusta Gebelik için Olu an De i imler, Hormonal Uyarılara Yanıt. *Perinatoloji Dergisi* 2001; 9: 1–5.
66. Francoise M, Lionel S, Bernard LF, Laurence B, Gerard N, Jean CC, Paul G. Maternal serum human gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 37–40.
67. Said ME, Campbell DM, Azzam ME, MacGillivray I. Beta–human chorionic gonadotrophin levels before and after the development of pre–eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 772–775.
68. Hirai N, Yanahira T, Nakayama T, Ishibashi M, Yamaji T. Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 59: 27–31.
69. Richards A, Graham D, Bullock R. Clinicopathological study of neurologic complications due to hypertensive disorders of pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 416–421.
70. Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1291–1298.
71. Trotta PP: Cytokines: An Overview. *Am J Repro Immunol* 1991; 25: 137–141.

72. Bidwell J, Keen L, Gallagher G, Kimberly R, Huizinga T, McDermott MT. et al. Cytokine gene polymorphism in human disease. *Genes and Immunity* 1999; 1: 3–19.
73. Akyol G, engil, Z, Baysal B: nterlökinler. *S Ü Tıp Fak Derg* 1994; 10: 117–123.
74. Bilgehan H. Temel Mikrobiyoloji ve Ba ı klık Bilimi. zmir. Fakülteler Kitabevi, 1999: 188–206.
75. Beutler B, Cerami A. The Biology of cachectin/ TNF– primary mediator of the host response. *Annu Rev Immunol* 1998;7: 625–655.
76. Darmochwal–Kolarz, D, Leszczynska–Gorzalak, B, Rolinski J, Oleszczuk, J. T helper 1– and T helper 2–type cytokine imbalance in pregnant women with pre–eclampsia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1999; 86: 165–170.
77. Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Tanebe K, Tsuda H, Michimata T. Quantitative analysis of peripheral blood Th0, Th1, Th2 and the Th1:Th2 cell ratio during normal human pregnancy and preeclampsia. *Clin. Exp. Immunol.* 1999; 117: 550–555.
78. Mallmann P, Mallmann R, Krebs D. Determination tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) and interleukin 2 (IL2) in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Arch Gynecol Obstet* 1991; 2: 73–78
79. Callard R, Gearing A. *The Cytokine Facts Book*. Orlando, Academic Press, 1994: 157–162.
80. Lalani I, Bhol K, Ahmed AR: Interleukin–10: Biology, role in inflammation and autoimmunity. *Ann Aller Asthma Immunol* 1997;79: 469–483 .
81. Stein RC, Dalgleish AG. Immunomodulatory agents: The cytokines. *Euro J Cancer* 1994; 30: 400–404.
82. MacNeil IA, Suda T, Moore KW, Mosman TR, Zlotnik, A. IL–10, a novel growth factor for mature and immature T cells. *J Immunol* 1990; 145: 4167–4173.
83. Shelburne CP, Ryan JJ. The role of Th2 cytokines in mast cell homeostasis. *Immunol Rev* 2001; 179: 82–93.

- 84.** Baumann H, Wang Y, Morella KK, Lai CF, Dams H, Hilton DJ. et al. Complex of the soluble IL-11 receptor and IL-11 acts as IL-6- type cytokine in hepatic and nonhepatic cells. *J Immunol* 1996;157: 284–290.
- 85.** Conti P, Kempuraj D, Kandere K, Gioacchino M, Barbacane RC, Castellani ML. et al. IL-10 inflammatory/ inhibitory cytokine, but not always. *Immunol Lett.* 2003; 86: 123–129.
- 86.** Clauw DJ, Chrousos GP. Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. *Neuroimmunomodulation* 1997; 4: 134–153.
- 87.** De-Wall Malefyt R, Figdor R, De-Vries JE: Effects of interleukin 4 on monocyte functions: comparison to interleukin 13. *Res Immunol* 1993; 144: 629–633.
- 88.** Spadaro A, Rinaldi T, Riccieri V, Taccari E, Valesini G. Interleukin-13 in autoimmune rheumatic diseases: relationship with autoantibody profile. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 213–216.
- 89.** McKenzie AN, Culpepper JA, de Waal Malefyt R, Briere F, Punnoen J, Aversa G. et al. Interleukin-13, a T-cell derived cytokine that regulates human monocyte and B-cell function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3735–3739.
- 90.** Woods JM, Haines GK, Shah MR, Rayan G, Koch AE. Low-level production of IL 13 in synovial fluid and tissue from patients with arthritis. *Clin Immunopathol* 1997; 85: 210–220.
- 91.** Abbas AK, Lichtman AH, Popper JS. *Cellular and Molecular Immunology*, 2nd ed. Philadelphia, W.B. Saunders 1994: 279–282.
- 92.** de Jong AL, Green DM, Trial JA, Bridsall HH. Focal effects of mononuclear leukocyte transendothelial migration: TNF- production by migrating monocytes promotes subsequent migration of lymphocytes. *J Leukoc Biol* 1996; 60: 129–136.
- 93.** Bienvenu J. Exploration of cytokines in inflammation in biological fluids. *C R Seances Soc Biol Fil* 1995;7:485–496.

94. Anim-Nyame N, Gamble J, Sooranna SR, Johnson MR, Steer PJ. Microvascular permeability is related to circulating levels of tumour necrosis factor- $\alpha$  in pre-eclampsia. *Cardiovasc. Res.* 2003; 58: 162–169.
95. Chang HM, Paulson M, Holko M, Rice CM, Williams BR, Marie I, Levy DE. Induction of interferon-stimulated gene expression and antiviral responses require protein deacetylase activity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101; 9578– 9583.
96. Shearer M, Taylor-Papadimitriou J. Regulation of cell growth by interferon. *Cancer metastasis Rev* 1987; 6: 199–221.
97. Bolaman Z, Müftüoğlu E, Bilgiç O, Ertan S. *mmünoloji. Müftüo lu E.(Ed.). zmir: Saray Medikal Yayıncılık; 1993: 79–100.*
98. Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Cytokines. In: Parslaw TG, Stites OP, Terr AI. et al. (Eds.). *Lange Medical Immunology. 10th Ed., New York: Lange Medical Books McGraw Hill; 2001: 148– 167.*
99. Wahl SM, Costa GL, Mizel DE, Allen JB, Skaleric U, Mangan DF. Role of transforming growth factor beta in the pathophysiology of chronic inflammation. *J Periodontol.* 1993 ;64: 450–455.
100. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998; 9: 248–66.
101. Assoian RK, Komoriya A, Meyers CA, Miller DM, Sporn MB. Transforming growth factor- $\beta$  in human platelets. Identification of a major storage site, purification, and characterization. *J Biol Chem.* 1983; 258: 7155–7160.
102. Sharma K, Ziyadeh FN. Hyperglycemia and diabetic kidney disease. The case for transforming growth factor- $\beta$  as a key mediator. *Diabetes* 1995; 44: 1139–1146.
103. Wahl SM. Transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) in inflammation: a cause and a cure. *J Clin Immunol.* 1992; 12: 61–74.
104. Chantry D, Turner M, Abney E, Feldmann M. Modulation of cytokine production by transforming growth factor- $\beta$ . *J Immunol.* 1989;142: 4295–4300.

105. Turner M, Chantry D, Katsikis P, Berger A, Brennan FM, Feldmann M. Induction of the interleukin 1 receptor antagonist protein by transforming growth factor- $\beta$ . *Eur J Immunol*. 1991; 21: 1635–1339.
106. Lucas C, Bald LN, Fendly BM, Mora-Worms M, Figari IS, Patzer EJ, Palladino MA. The autocrine production of transforming growth factor- $\beta$  1 during lymphocyte activation. A study with a monoclonal antibody-based ELISA. *J Immunol*. 1990;145: 1415–22.
107. Hofmann HA. Gonadotropin-releasing hormone signaling in behavioral plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 2006; 16: 343–350.
108. Lee JH, Welch DR. Suppression of metastasis in human breast carcinoma MDA-MB-435 cells after transfection with the metastasis suppressor gene, KiSS-1. *Cancer Res* 1997; 57: 2384–2387.
109. Tena-Sempere M. GPR54 and kisspeptin in reproduction. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 631–639.
110. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K, et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature* 2001; 411: 613–617.
111. Ringel MD, Hardy E, Bernet VJ, Burch HB, Schuppert F, Burman KD, Saji M. Metastin receptor is overexpressed in papillary thyroid cancer and activates MAP kinase in thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2399.
112. Ikeguchi M, Yamaguchi K, Kaibara N. Clinical significance of the loss of KiSS-1 and orphan G-protein-coupled receptor (hOT7T175) gene expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10:1379–1383.
113. Sanchez-Carbayo M, Capodiceci P, Cordon-Cardo C. Tumor suppressor role of KiSS-1 in bladder cancer: loss of KiSS-1 expression is associated with bladder cancer progression and clinical outcome. *Am J Pathol* 2003;162:609 –617.

114. Kotani M, Detheux M, Vandenberghe A, Communi D, Vanderwinden JM, Lepoul. et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem* 2001; 276: 34631-34636.
115. Kuohung W, Kaiser UB. GPR54 and KiSS-1: Role in the regulation of puberty and reproduction. *Rev Endocr Metab Disord* 2006; 7: 257-263.
116. Horikoshi Y, Matsumoto H, Takatsu Y, Ohtaki T, Kitada C, Fujino M. Dramatic elevation of plasma metastin concentrations in human pregnancy: metastin as a novel placenta-derived hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 914-919.
117. Terao Y, Kumano S, Takatsu Y, Hattori M, Nishimura A, Ohtaki T, Shintani Y. Expression of KiSS-1, a metastasis suppressor gene, in trophoblast giant cells of the rat placenta. *Biochim Biophys Acta* 2004;1678:102-110.
118. Seminara SB. Metastin and its G protein-coupled receptor, GPR54: Critical pathway modulating GnRH secretion. *Front Neuroendocrinol* 2005; 26: 131-138.
119. Dhillon WS, Murphy KG, Bloom SR. The neuroendocrine physiology of kisspeptin in the human. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007; 8: 41-46.
120. Bilban M, Ghaffari-Tabrizi N, Hintermann E, Bauer S, Molzer S, Zoratti C. et al . Kisspeptin-10, a KiSS-1/metastin-derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary human trophoblasts. *J Cell Sci* 2004; 117: 1319-1328.
121. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, Propert K, Macones GA. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 589-594.
122. Egbor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late- onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. *BJOG* 2006; 113: 580-599.
123. Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN, Danforth's Obstetric and Gynecology. Sixth Ed., Philadelphia, JB Lippincott Company, 1990: 551-559.
124. Arıgülu EA, Hekim N, Ark CH. Preeklampsi Etiyopatogenezinde İmmün Mekanizmanın Rolü *Perinatoloji Dergisi* 1997; 5: 32-36.

125. Sacks G, Sargent I, Redman C. An innate view of human pregnancy. *Immunol. Today* 1999; 20: 114–118.
126. Persellin RH. The effects of pregnancy on rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis.* 1976;27:922–927.
127. Bresnihan B, Grigor RR, Oliver M, Lewkonja RM, Hughes GR, Lovins RE, Faulk WP. Immunological mechanism for spontaneous abortion in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1977;2:1205–1207.
128. Bowen JM, Chamley L, Keelan JA, Mitchell MD. Cytokines of the placenta and extraplacental membranes: roles and regulation during human pregnancy and parturition. *Placenta* 2002; 23: 257–273.
129. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal–fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14: 353–356.
130. Saito S, Umekage H, Sakamoto Y, Sakai M, Tanebe K, Sasaki Y, Morikawa H. Increased T-helper-1-type immunity and decreased T-helper-2-type immunity in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 1999; 41: 297–306.
131. Marzi M, Vigano A, Trabattoni D, Villa ML, Salvaggio A, Clerici E, Clerici M. Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin Exp Immunol* 1996; 106: 127–133.
132. Raghupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today* 1997; 18; 478–482.
133. Hill JA, Polgar K, Anderson DJ. T-helper 1-type immunity to trophoblast in women with recurrent spontaneous abortion. *JAMA* 1995; 273; 1933–1936.
134. Reinehart BK, Terrone DA, Lagoo–Deenadaylan S, Barber WH, Hale EA, Martin JN, Bennet WA. Expression of placental cytokines tumor necrosis factor alfa, interleukin 1 beta, and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 915–20.

135. Brewster JA, Orsi NM, Gopichandran N, Ekbote UV, Cadogan E, Walker JJ. Host inflammatory response profiling in preeclampsia using an in vitro whole blood stimulation model. *Hypertens Pregnancy*. 2008; 271:1–16.
136. Jonsson Y, Ruber M, Matthiesen L, Berg G, Nieminen K, Sharma S. et al. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. *J Reprod Immunol* 2006; 70: 83–91.
137. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O’Garra A. Interleukin–10 and the interleukin–10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 683–765.
138. Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, Mosmann TR, Howard M, Moore KW, O’Garra A. IL–10 acts on the antigen–presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J. Immunol*. 1991;146;3444–3451.
139. Dong M, He J, Wang Z, Xie X, Wang, H. Placental imbalance of Th1– and Th2–type cytokines in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 788–793.
140. Plevyak M, Hanna N, Mayer S, Murphy S, Pinar H, Fast L. et al. Deficiency of decidual IL–10 in first trimester missed abortion: a lack of correlation with the decidual immune cell profile. *Am. J. Reprod. Immunol*. 2002; 7: 242–250.
141. Chaouat G, Menu E, Clark DA, Dy M, Minkowski M, Wegmann TG. Control of fetal survival in CBAXDBA/2 mice by lymphokine therapy. *J Reprod Fertil* 1990; 89: 447–458.
142. Rinehart BK, Terrone DA, Lagoo–Deenadayalan S, Barber WH, Hale EA, Martin JJ, et al. Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin 1beta, and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 915–920.
143. Djurovic S, Clausen T, Wergeland R, Brosstad F, Berg K, Henriksen T. Absence of enhanced systemic inflammatory response at 18 weeks of gestation in women with subsequent pre–eclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 2002;109:759–764.
144. Hennessy A, Pilmore HL, Simmons LA, Painter DM. A deficiency of placental IL–10 in preeclampsia. *J Immunol* 1999; 163: 3491–3495.

145. Rein DT, Breidenbach M, Honscheid B, Friebe–Hoffmann U, Engel H, Gohring UJ. et al. Preeclamptic women are deficient of interleukin–10 as assessed by cytokine release of trophoblast cells in vitro. *Cytokine* 2003; 23: 119–125.
146. Freeman DJ, McManus F, Brown EA, Cherry L, Norrie J, Ramsay JE. et al. Short– and long–term changes in plasma inflammatory markers associated with preeclampsia. *Hypertension* 2004; 43: 708–714.
147. Vural P, Saral NY, Akgül C. Plasma pro–inflammatory and anti–inflammatory cytokine levels in preeclampsia. *st Tıp Fak Derg* 2008; 71: 9–13.
148. Benian A, Madazli R, Aksu F, Uzun H, Aydin S. Plasma and placental levels of interleukin–10, transforming growth factor–beta1, and epithelial–cadherin in preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2002; 100: 327–331.
149. Gratacos E, Filella X, Palacio M, Cararach V, Alonso PL, Fortuny A. Interleukin–4, interleukin–10, and granulocyte–macrophage colony stimulating factor in second–trimester serum from women with preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 1998; 92: 849–853.
150. Jonsson Y, Ekerfelt C, Berg G, Nieminen K, Sharma S, Ernerudh, J, Matthiesen L. Systemic Th1/Th2 cytokine responses to paternal and vaccination antigens in preeclampsia: no differences compared with normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2004; 51: 302–310.
151. Tranquilli AL, Landi B, Corradetti A, Giannubilo SR, Sartini D, Pozzi V, Emanuelli M. Inflammatory cytokines patterns in the placenta of pregnancies complicated by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme, and low platelet) syndrome. *Cytokine.* 2007; 40: 82–88.
152. van Runnard Heimel PJ, Kavelaars A, Heijnen CJ, Peters WH, Huisjes AJ, Franx A, Bruinse HW. HELLP syndrome is associated with an increased inflammatory response, which may be inhibited by administration of prednisolone. *Hypertens Pregnancy* 2008; 27: 253–265.
153. De –Vries JE. The role of IL–13 and its receptor in allergy and inflammatory responses. *J Aller Clin Immunol* 1988; 102:165–169.

154. Haimovici F, Hill JA, Anderson DJ. The effects of soluble products of activated lymphocytes and macrophages on blastocyst implantation events in vitro. *Biol. Reprod.* 1991; 44: 69–75.
155. Clark DA, Chaouat G, Arck PC, Mittrucker HW, Levy GA. Cytokine-dependent abortion in CBA×DBA/2 mice is mediated by the procoagulant fgl2 prothrombinase. *J. Immunol.* 1998; 160: 545–549.
156. Yui J, Garcia-Lloret M, Wegmann TG, Guilbert J. Cytotoxicity of tumour necrosis factor-alpha and gamma-interferon against primary human placental trophoblasts. *Placenta* 1994;15: 819–835.
157. Ashkar AA, Di Santo JP, Croy BA. Interferon gamma contributes to initiation of uterine vascular modification, decidual integrity, and uterine natural killer cell maturation during normal murine pregnancy. *J Exp Med* 2000; 192: 259–270.
158. Azizieh F, Raghupathy R, Makhseed M. Maternal cytokine production patterns in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2005; 54: 30–37.
159. Huang SJ, Schatz F, Masch R, Rahman M, Buchwalder L, Niven-Fairchild T. et al. Regulation of chemokine production in response to proinflammatory cytokines in first trimester decidual cells. *J Reprod Immunol* 2006; 72: 60–73.
160. Kilpatrick DC. HLA-dependent TNF secretory response may provide an immunogenetic link between preeclampsia and type 1 diabetes mellitus. *Dis Markers* 1996; 13: 43–47.
161. Wang Y, Walsh SW, Kay HH. Placental lipid peroxides and thromboxane are increased and prostacyclin is decreased in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 946–949.
162. Chen G, Wilson R, Wang SH, Zheng HZ, Walker JJ, McKillop JH. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) gene polymorphism and expression in pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol* 1996; 104: 154–159.
163. Parr EL, Chen HL, Parr MB, Hunt JS. Synthesis and granular localization of tumor necrosis factor-alpha in activated NK cells in the pregnant mouse uterus. *J. Reprod. Immunol.* 1995; 28: 31–40.

164. Ellis J, Wennerholm MB, Bengtsson A, Lilja H, Pettersson A, Sultan B. et al. Levels of dimethylarginines and cytokines in mild and severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 602–608.
165. Opsjon SL, Austgulen R, Waage A. Interleukin–1, interleukin–6 and tumor necrosis factor at delivery in preeclamptic disorders. *Acta Obstet Scand* 1995; 74: 19–26.
166. Porreca E, Di Febbo C, Vitacolonna E, Baccante G, Di Castelnuovo A, Angelini A. et al. Transforming growth factor–beta1 levels in hypertensive patients: association with body mass index and leptin. *Am J Hypertens* 2002; 15: 759– 765.
167. Hennessy A, Orange S, Willis N, Painter DM, Child A, Horvath JS. Transforming growth factor–beta 1 does not relate to hypertension in pre–eclampsia. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002; 29: 968–971.
168. Graham CH, Lysiak JJ, McCrae KR, Lala PK. Localization of transforming growth factor–beta at the human fetal–maternal interface: role in the trophoblast growth and differentiation. *Biol Reprod* 1992; 46: 561–572.
169. Mui–Rivera M, Sanchez SE, Vadachkoria S, Qiu C, Bazul V, Williams MA. Transforming growth factor beta–1 (TGF–beta1) in plasma is associated with preeclampsia risk in Peruvian women with systemic inflammation. *Am. J. Hypertens.*, 2004; 17: 334–338.
170. Djurovic S, Schjetlein R, Wilsoff F, Haugen G, Husby H, Berg K Plasma concentration of Lp(a) lipoprotein and TGF–beta 1 are altered in preeclampsia. *Clin Genet* 1997; 52: 371–376.
171. Huber A, Hefler L, Tempfer C, Zeisler H, Lebrecht A, Husslein P. Transforming growth factor beta–1 serum levels in pregnancy and preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 168–171.
172. Armstrong RA, Reynolds RM, Leask R, Shearing CH, Calder AA, Riley SC. Decreased serum levels of kisspeptin in early pregnancy are associated with intra–uterine growth restriction and pre–eclampsia. *Prenat Diagn.* 2009; 6: [Epub ahead of print]
173. Naicker T, Khedun SM, Moodley J. Transforming growth factor beta–1 levels in platelet depleted plasma in African women with preeclampsia. *J. Obstet. Gynaecol.* 2002; 22: 279–282.

## 6. ÖZGEÇM

1977 yılı Adana doğumluyum.1989 yılında Adana Mimar Kemal İlkokul'ndan, 1995 yılında Adana Anadolu Lisesi'nden mezun oldum. 1996 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitimime başladım ve 2002 yılında mezun oldum. 2002–2003 yılları arasında bir yıl pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2004 yılında Fırat Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde asistanlık yaptım ve halen ara tırma görevlisi olarak çalışmaktayım.