



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**PREEKLAMPSİ TANISI ALAN GEBELER'DE
NÖROFİLİN-1 DÜZEYİ VE HASTALIĞIN ŐİDDEYİLE
OLAN İLİŞKİSİ**

Dr. Tuğberk GÜÇLÜ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA / 2019



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**PREEKLAMPSİ TANISI ALAN GEBELER'DE
NÖROFİLİN-1 DÜZEYİ VE HASTALIĞIN ŞİDDETİYLE
OLAN İLİŞKİSİ**

Dr. Tuğberk Güçlü

Tez Danışmanı: Op.Dr. Tayfur Çift

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA / 2019

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren klinik şefimiz sayın hocam Doç.Dr. Emin ÜSTÜNYURT başta olmak üzere bilgi birikimini bizimle paylaşan sayın hocalarım, Op.Dr. Engin KORKMAZER'e Doç.Dr. Muzaffer TEMUR'a ve tezimin hazırlanmasında katkıları olan aynı zamanda da danışmanım olan sayın Op.Dr. Tayfur ÇİFT'e şükranlarımı sunarım.

Eğitim sürecinde her zaman yanımda olan, tıbbi bilgi ve deneyimlerinin dışında bana olan desteklerini esirgemeyen, Op.Dr. Mehmet Özgür AKKURT ve Op.Dr. İltaç AKKURT'a teşekkürlerimi belirtirim.

Tezimin özellikle başlangıç aşamalarında ve verilerin elde edilmesinde emeği büyük olan ve çalışmaktan büyük keyif aldığım arkadaşlarım Op.Dr.Harun CANBAZ'a, Op.Dr. Özlem BALLI'ya, Op.Dr.Serkan Karaşin'e, Dr.Zeynep Toksoy ve Dr.Hacer ÖZDEMİR'e teşekkürlerimi sunarım. Tezimin sürdürülme aşamasında yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doç.Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ'a teşekkür ederim.

4 yıllık eğitim sürecimin bir parçası olan ve aynı çalışma ortamını paylaştığımız, tecrübelerini bize aktaran değerli Op. Dr. Reşat Şaya, Op.Dr.Mehmet Alkış, Op Dr.M. Burak Akselim, Op. Dr. Elmas Korkmaz ve diğer tüm saygıdeğer uzmanlarımıza teşekkürlerimi belirtirim.

Yine bu 4 yıllık eğitim sürecimde daima birlikte olduğumuz, çalıştığımız, ailem gibi gördüğüm ilerideki kariyerim boyunca da daima hatırlayacağım asistan arkadaşlarımın tümüne çok teşekkür ederim.

Kliniğimizde birlikte çalıştığımız bizlerin iş gücüne destek olan geri kalan yaşamımda güzel hatıralarla anacağım tüm hemşire, ebe ve personel arkadaşlarımıza teşekkür ederim.

Bütün ihtisas hayatım boyunca her anımda beni yalnız bırakmayan, zor anlarımda desteğini hissettiğim değerli annem Şükran GÜÇLÜ'ye, benim bugünlere gelmemi sağlayan babam Seyhan GÜÇLÜ'ye ve her zaman sevgisini ve desteğini benimle paylaşan eşim, Ayşen GÜÇLÜ'ye teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

TABLolar.....	ii
ŞEKİLLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
GİRİŞ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	7
İNSİDANS VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	11
PREEKLAMPSİ ETYOPATOGENEZİ.....	13
PREEKLAMPSİ PATOFİZYOLOJİ.....	23
NÖROFİLİN-1 MOLEKÜLÜ.....	26
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	29
İSTATİKSEL VERİLER.....	31
BULGULAR.....	32
TARTIŞMA.....	48
KAYNAKLAR.....	52

TABLULAR

Tablo-1: Araştırmaya katılan hastaların preeklampsi durumuna göre demografik bilgileri ile kan basıncıları değerlerine ilişkin karşılaştırma

Tablo-2: Çalışma Gruplarının Gebelik Sonuçlarına Göre Karşılaştırması

Tablo-3: Çalışma Gruplarının Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncılarına Göre Değerlendirmesi

Tablo-4: Gruplar arasında yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo-5: Laboratuvar bulguları açısından grupların karşılaştırılması

Tablo-6: Çalışma Gruplarında NP-1 ile Diğer Değişkenler Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi

Tablo-7: Preeklamptik Gebeler İçin Binominal Lojistik Regresyon Analizi

Tablo-8: Hafif Preeklamptik ve Şiddetli Preeklamptik Gebeler İçin Multinomial Lojistik Regresyon Analizi

Tablo-9: Hafif Preeklamptik Gebelerde NP-1 İçin Roc Analizi

Tablo-10: Şiddetli Preeklamptik Gebelerde NP-1 İçin Roc Analizi

ŞEKİLLER

ŞEKİL 1: Maymun örneğinde myometrial ve endometrial arterlerin dağılımı

ŞEKİL 2: Normal ve preeklampitik gebelerde fetal/maternal yüzeye tutunmuş villuslar

ŞEKİL 3: Preeklampside anormal plasantasyon

ŞEKİL 4: Grupların sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı değerleri

ŞEKİL 5: Grupların norofilin-1 değerleri

ŞEKİL 6: Hafif preeklampitik gebelerde norofilin-1 ile korele olan değişkenlerin dağılım grafikleri

ŞEKİL 7: Şiddetli preeklampitik gebelerde norofilin-1 ile korele olan değişkenlerin dağılım grafikleri

ŞEKİL 8: Hafif preeklampitik gebelerde np-1 için roc eğrisi

ŞEKİL 9: Şiddetli preeklampitik gebelerde np-1 için roc eğrisi

KISALTMALAR

ALT/AST: Alanine/Aspartate Aminotransferase

BMI: Body Mass Index

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

EVT: Extravillous Trophoblast

HLA: Human Leukocyte Antigen

IVF: In vitro Fertilization

KB: Kan Basıncı

NP-1: Nörofilin-1

NK: Naturel Killer

PlGF: Placental Growth Factor

sEng: Soluble Endoglin

sFLT-1: Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1

SGA: Small for Gestational Age

SKB: Sistolik Kan Basıncı

Th-1: T-helper 1

Th-2: T helper-2

TGF-B: Transforming Growth Factor-Beta

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VEGFR2: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız, preeklampsi tanısı alan preeklampitik gebelerle, normotansif gebelerin, serum Nörofilin-1 (NP-1) düzeylerinin değerlendirilerek karşılaştırılması ve bu molekülün preeklampsi patogenezindeki rolünün belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Doğumhanesine başvuran, 18 yaş ve 20 hafta üzeri toplamda 135 gebe dahil edildi. 45 preeklampsi tanı kriterlerini karşılayan ve 45 ağır preeklampsi tanı kriterlerini karşılayan gebeler hasta grubunu, 45 normotansif gebe ise kontrol grubunu oluşturmak üzere belirlendi.

Bulgular: Hastaların demografik özellikleri incelendiğinde, gruplar arasında yaş açısından fark saptanmadı. Vücut kitle ise hem hafif preeklampitik gebelerde hem de şiddetli preeklampitik gebelerde normotansif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,05$). Gebelik haftası, şiddetli preeklampitik gebelerde, hem hafif preeklampitik gebelere hem de normotansif gebelere kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,001$). Her 3 grup arasında, hem sistolik kan basınçları hem de diastolik kan basınçları arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$). Şiddetli preeklampitik gebelerin bebeklerinde yenidoğan APGAR skorlaması her iki gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düşük izlendi ($p<0,001$). NP-1 değerleri, hafif preeklampitik gebelerde normotansif gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek ($p<0,01$), şiddetli preeklampitik gebelerde normotansif gebelere göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0,001$). NP-1 değerleri ile hafif preeklampitik gebelerin diastolik kan basıncı, ağır preeklampitik gebelerin ise sistolik kan basıncı arasında pozitif yönlü ilişki saptandı.

Sonuç: Şiddetli preeklampsi ve hafif preeklampsi hasta grubunda bulunan hastaların normotansif gebelere oranla serum NP-1 değerleri daha yüksek izlendi. Ancak NP-1 düzeylerinin preeklampsiyi belirlemede kesme değerleri (cut-off) belirlenemedi.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, Gebelik, Nörofilin-1, Preeklampsi.



ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate and compare serum Neupilin-1 levels of preeclamptic and normotensive pregnant women. And the role of this molecule in the pathogenesis of preeclampsia.

Materials and methods: A total of 135 pregnant women aged over 18 and over 20 gestational weeks who applied to the Health Sciences University Bursa Yuksek Ihtisas Educational Research Hospital Obstetrics and Gynecology Clinic, were included in this prospective study. In the study group there were, 45 severe preeclamptic pregnant women, 45 mild preeclamptic pregnant women, while the control group had 45 normotensive pregnant women.

Results: When the demographic characteristics of the patients were examined, there was no difference in age between the groups. Body mass index was significantly higher in both mild preeclamptic pregnant women and severe preeclamptic pregnant women compared to the normotensive group ($p < 0.05$). Gestational week was significantly lower in severe preeclamptic pregnant women compared to both mild preeclamptic pregnant women and normotensive pregnant women ($p < 0.001$). A statistically significant difference in both systolic and diastolic blood pressures was found between the 3 groups ($p < 0.05$). Neonatal APGAR score was significantly lower in infants of severe preeclamptic pregnancies compared to both groups ($p < 0.001$). NP-1 values were found significantly higher in mild preeclamptic pregnant women than normotensive pregnant women ($p < 0.01$). And In severe preeclampsia NP1 levels were significantly higher compared to normotensive pregnant women. ($p < 0.001$). There was a positive correlation between NP-1 values and diastolic blood pressure of mild preeclamptic pregnant women and this positive correlation was also found between NP-1 values and systolic blood pressure in severe preeclamptic pregnant women.

Conclusion: Patients with severe preeclampsia and mild preeclampsia had higher serum NP-1 values than normotensive pregnant women. However, cut-off levels of NP-1 levels were not determined in preeclampsia determination.

Keywords: Hypertension, Pregnancy, Neuropilin-1, Preeclampsia.



1. GİRİŞ

Preeklampsi, genellikle 20. Gebelik haftasından sonra başlayan ve dünya genelinde gebelerin %2-8 ini etkileyen, gebeliğin hipertansif bozukluğudur (1). Daha önceleri tanı için yeni başlayan hipertansiona proteinüri eşlik etmesi gerekirken artık günümüzde tanı, sistolik kan basıncının 140mmHg ve üzerinde, diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde olmasına ek olarak; proteinüri, trombositopeni, renal yetmezlik bulguları, karaciğer fonksiyon bozukluğu, pulmoner ödem, serebral ve görsel bozukluklardan birisi ile koyulmaktadır (2). Her ne kadar preeklampsi görülme sıklığı değişmemiş olsa da, ciddi preeklampsi görülme oranları son yıllarda giderek artış göstermektedir (3).

Preeklampsi, gebelik sırasında oluşturduğu komplikasyonlara ek olarak, hem anne hem de fetus üzerinde olumsuz sonuçlar ortaya çıkarmaktadır. Gebeliği sırasında preeklampsi gelişen anneler, kronik kalp yetmezliği, hipertansiyon ve inme dahil bir çok kardiyovasküler hastalık açısından yüksek risk taşımaktadır (4). Preeklampsinin sonucu olarak, bebekler düşük doğum ağırlığı ile doğmakta ve bundan dolayı da erken yetişkinlik dönemlerinde, inme, kalp hastalığı, metabolik bozukluklar açısından artmış risk taşımaktadırlar (5,6). Dolayısıyla bu hastalar, preeklampsinin oluşturduğu mortalite riskine ek olarak, yaşam boyu hem anne hem de fetus açısından topluma ekonomik olarak ciddi yük oluşturmaktadır.

Preeklampsinin meydana geliş mekanizması net olmamakla beraber, gelişiminde maternal, fetal ve paternal faktörler rol oynamaktadır (7). Ancak preeklampsinin, plasenta gelişimi sırasında maternal desiduaya yetersiz trofoblast invazyonu sonucu meydana geldiği ve bu durumun spiral arter yeniden şekillenmesinde bozukluğa yol açtığı ve gelişmekte olan fetal-plasental üniteye azalmış kan akımı ile meydana geldiği düşünülmektedir (8,9). Plasentaya yetersiz

kan akımı gitmesi sonucunda ise maternal dolaşıma salınan birçok faktör, maternal endotel disfonksiyonuna yol açarak preeklampsi semptomlarını ortaya çıkarmaktadır (8).

Preeklampsinin oluşum mekanizması üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Veriler plasenta tarafından üretilen antianjiyogenik ve anjiyogenik faktörler arasında meydana gelen dengesizliğin, endotel disfonksiyonuna sebep olabileceğini düşündürmektedir. Plasenta tarafından salgılanan anjiyogenik faktörler arasında, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) , Plasental Büyüme Faktör Reseptörü(PlGF) yer almaktadır (10).

VEGF mitojenik bir glikoprotein olup anjiyenez ve vasküler yeniden şekillenmenin etkili bir modülatörüdür. Menstrüel siklusun yanında özellikle de invazyon, implantasyon ve embriyonik gelişimde rol oynamaktadır (11,12). VEGF gen ailesi VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve PlGF olmak üzere 5 üyeden oluşmaktadır (13,14). Bunlar arasında en etkili olan üye ise VEGF-A ve onun izoformu olan VEGF 165'dir. VEGF-A plasental gelişimi üzerine etkisini, yüksek afiniteli 2 reseptör kinaz aracılığı ile yapmaktadır. Bunlar; Flt1 (VEGFR-1) and KDR (VEGFR-2)'dir.

Nörofilin-1 (NP-1) ise bir transmembran proteini olup VEGF için ko-reseptör görevi görmektedir. Nörofilin-1'in tirozin kinaz alanı bulunmadığından dolayı, tek başına hücrel etkileşimi başlatamadığı düşünülmekte ise de, Fantin ve arkadaşlarının fare modelleri üzerinde gösterdiği üzere, NP-1 için anjiyogenik rol tamamen VEGF'ye bağlı değildir (15). NP-1'in VEGF165 aktivitesini arttırdığı ve VEGF ve VEGF-R1 / VEGFR2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2) arasında bir köprü oluşturarak reseptörlerine bağlandığı kanıtlanmıştır (16,17). VEGF gibi NP-1 de, iskemi geliştiği durumlarda upregüle olmaktadır (18). NP-1 gebelik boyunca desidua ve trofoblastlar tarafından salgılanmakta ve gebeliğin erken dönemlerinde, geç dönemlerine göre daha yüksek oranda salgılanmaktadır (19). Tüm bu özelliklerinden dolayı

Nörofilin-1'in, Preeklampsi gelişmesinde ve şiddetinin belirlenmesinde rolü olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmanın amacı preeklampitik gebeler ile normotansif gebeler arasındaki serum Nörofilin-1 konsantrasyonlarının birbirleri ile kıyaslanması ve preeklampsi patogenezinin sağladığı katkının araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Gebelikte görülen hipertansif hastalıklar, hemoraji ve enfeksiyon ile birlikte maternal mortalite ve morbiditenin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Ancak gebeliğin hipertansiyonu nasıl tetiklediğine dair mekanizmalar hala netlik kazanmamıştır. Hipertansif hastalıklardan, preeklampsi gerek tek başına oluştuğunda gerek ise de kronik hipertansiyon zemininde geliştiğinde hem maternal hem de fetal mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. Gebelikte yeni başlayan gestasyonel hipertansiyona yaklaşık %50 oranında preeklampsi semptom ve bulguları ileriki dönemlerde eşlik etmekte ve preeklampsi tüm gebeliklerin %4-5 ' inde görünmektedir (20).

Dünya Sağlık Örgütü dünya genelinde maternal mortaliteyi sistematik olarak incelemekte ve gelişmiş ülkelerde maternal ölümlerin %16 sı hipertansif bozukluklardan dolayı kaynaklandığını bildirmiştir (21). Amerika Birleşik Devletlerinde 2009 yılındaki maternal ölümlerin %7,4 ü preeklampsi veya eklampsiden kaynaklanmıştır (22). Fransada 2003-2007 yılları arasında ise preeklampsiye bağlı maternal ölüm oranı %10 olarak belirtilmiştir (23). Düşük ve orta gelirli ülkelerde ise yıllık 50,000-60,000 maternal ölüme sebep olmaktadır (24). Asıl önemli olan nokta ise hipertansiyon ilişkili tüm bu maternal ölümlerin yarısından fazlasının önlenebilir olmasıdır (25).

Gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukları, 2000 yılında National Institutes of Health (NIH) 'in Gebelikte hipertansiyon çalışma grubunda belirtmiş olduğu üzere 4 kategoride incelenmiştir (26). Bunlar:

- Kronik hipertansiyon
- Gestasyonel hipertansiyon
- Preeklampsi/Eklempsi
- Kronik hipertansiyona superempoze preeklampsi

2.1. KRONİK HİPERTANSİYON

Kronik Hipertansiyon, gebelik öncesinde veya gebeliğin 20. Haftasından önce kan basıncının; sistolik ≥ 140 mmHg ve/veya diastolik ≥ 90 mmHg olarak ölçülmesi , veya gebelikte 20. Hafta sonrasında saptanan tansiyon yüksekliğinin postpartum 12. Haftadan sonra da devam etmesi olarak tanımlanır (27-29).

2.2. GESTASYONEL HİPERTANSİYON

Gestasyonel hipertansiyon tanısı, 20. Gebelik haftasından sonra proteinüri saptanmaksızın, ilk defa kan basıncının 140/90 mm Hg veya daha fazla ölçülmesi ile konulmaktadır. Bu hastaların yarısından çoğunda ileriki dönemlerde preeklampsi gelişebilmektedir. Dolayısıyla bu tarz hastalarda kan basıncı artışı, proteinüri henüz gelişmemesine rağmen maternal ve fetal mortalite ve morbiditeye sebep olabilir (30). Tüm bunlar göz önüne alındığında, gestasyonel hipertansiyon tanısı için, hastada, gebelik sürecinde preeklampsi gelişmemeli ve kan basıncı değerlerinin en geç postpartum 12. Haftada normal sınırlara dönmüş olması gerekmektedir (28,29).

2.3. PREEKLAMPSİ/EKLAMPSİ

Preeklampsi, gebeliğe özgü olan, etyolojisi net bilinmeyen, hemen hemen tüm organ sistemlerini etkileyebilen bir multiorgan sendromdur. Preeklampsi gebeliğin 20. Haftasından sonra ortaya çıkan, daha önce normotansif olan bir gebede hipertansiyona ek olarak proteinüri veya son organ hasarının eşlik etmesi olarak tanımlanır (2).

Bazı hastalarda preeklampsiye proteinüri veya fetal büyüme geriliği eşlik etmemektedir (31). Dolayısıyla 2013 yılında The American College of Obstetricians and Gynecologists, preeklampsi tanı kriterlerini yeniden düzenlemiştir. Bu kriterlere göre proteinüri mutlak tanı kriteri olmaktan çıkarılmış, proteinürinin eşlik etmediği durumlarda, preeklampsi gestasyonel hipertansiyonla beraber, renal yetmezlik (kreatininin başlangıç değerinin iki katına çıkması ya da > 1.1 mg/dL olması), trombositopeni (trombosit <100.000 /mm³), serebral bulgular (baş ağrısı, nöbet, görme bozuklukları), karaciğer bulguları (ALT veya AST'nin normalin iki katına çıkması) veya pulmoner ödem bulgularından en az birinin eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır (2).

2.3.1. Preeklampsi Tanı Kriterleri

Daha önce normotansif olan bir gebede 20. Gebelik haftasından sonra;

En az 4 saat ara ile yapılan istirahat halinde iki ölçümde sistolik kan basıncının (SKB) ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncının (DKB) ≥ 90 mmHg olarak ölçülmesi veya Sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg ölçülmesi veya diastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg ölçülmesi tekrar yapılan ölçümlerde yüksekliğin devam etmesine eşlik eden,

Protein / kreatinin oranının $\geq 0,3$ mg / mg olması veya 24 saatlik idrarda ≥ 0.3 g proteinüri veya veya kantitatif ölçüm yapılamıyorsa Dipstick $\geq 1+$ protein saptanması (2) ya da proteinüri varlığında veya yokluğunda;

- Trombositopeni (trombosit <100.000 /mm³),
- Renal yetmezlik (kreatininin başlangıç değerinin iki katına çıkması ya da > 1.1 mg/dl olması),
- Karaciğer bulguları (alt veya ast'nin normalin iki katına çıkması),
- Serebral bulgular(baş ağrısı, nöbet, görme bozuklukları) veya
- Pulmoner ödem bulgularından en az birinin eşlik etmesi ile tanı konulur (2).

2.3.2. Ağır Preeklampsi Tanı Kriterleri

- Hasta yatak istirahatindeyken en az 4 saat ara ile yapılan iki ayrı ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olarak saptanması
- Etyolojisi saptanmayan yaygın sağ üst kadranda ağrısı, epigastrik ağrı
- Progresif renal yetmezlik (Serum kreatinin >1.1 mg/dL (97.2 mikromol / L) veya başka renal patoloji olmaksızın kreatinin konsantrasyonunun ikiye katlanması)
- Trombositopeni (Platelet sayısı $<100,000$ / mikro L)
- Bozulmuş Karaciğer fonksiyonu (Karaciğer normal transaminaz düzeylerinin üst sınırının en az iki katı olması)
- Pulmoner ödem
- Serebral veya vizüel semptomlar (2) bulgularından herhangi birinin olması

2.3.3. Eklampsi

Eklampsi, preeklampsik bir gebede belirlenen bir etyoloji olmaksızın jeneralize tonik-klonik konvulzyonların gelişmesi olarak tanımlanır. Preeklampsinin eklampsi ile komplike olması hem anne hem de fetus için mortalite ve morbidite oranlarında ciddi bir artışa sebep olmaktadır. Eklampsik nöbetler sıklıkla son trimesterde görülmekte ve terme yaklaştıkça da nöbet geçirme olasılığı artmaktadır. Doğum öncesi, doğum sırasında veya postpartum dönemde ortaya çıkabilmektedir. Son yıllarda, preeklampsinin antenatal erken tanısı, magnezyum sülfatın profilaktik kullanımı ve prenatal bakıma ulaşmadaki kolaylıklar sebebi ile postpartum eklampsi oranları önemli ölçüde azalmıştır (32).

2.3.4. HELLP

HELLP sendromu ağır preeklampsinin bir varyantı olarak tanımlansa da preeklampsi ile ilişkisi netlik kazanmamıştır. Bazı otoriteler preeklampside ayrı bir bozukluk olduğunu savunmaktadır. Bunun en önemli sebeplerinden biri de HELLP

sendromu olan hastaların %15-20 'sinde hipertansiyon veya proteinüri saptanmamasıdır (33,34).

HELLP sendromu hemoliz,yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük platelet sayısı ile karakterize bir bozukluk olup ağır preeklampsi vakalarının %10-20 sinde görülmektedir (35).

2.4. KRONİK HİPERTANSİYON ZEMİNİNDE GELİŞEN PREEKLAMPSİ (SUPEREMPOZE PREEKLAMPSİ)

Sebebi ne olursa olsun Kronik hipertansiyon bir gebede, superempoze preeklampsi gelişimi için predispozan bir faktör oluşturur. Süperempoze preeklampsi, kronik hipertansiyonu olan bir gebede proteinüri ve/veya son organ hasarının 20. Gebelik haftasından sonra ortaya çıkması ile tanımlanır. Süperempoze preeklampsi, preeklampsiye kıyasla daha ileri yaşlarda gebelerde görülmekte ve daha erken haftalarda ortaya çıkmaktadır (7). Dolayısıyla bu hastalarda görülen komplikasyon oranları sadece preeklampsi olan hastalara oranla daha yüksektir.

2.5. İNSİDANS VE RİSK FAKTÖRLERİ

2.5.1. İnsidans

Hipertansif hastalıklar dünyada gebeliklerin yaklaşık %5-10 unu etkilemekte ve maternal mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. Latin Amerikada anne ölümlerinin %26 sı, Afrika ve asya da ise %9 u hipertansif hastalıklardan kaynaklanmakta (21,36). Dünya geneline bakıldığında ise maternal ölümlerin oranı, her 1700 doğumda 1 olarak gözükmektedir (37). Bu oran ülkeler arasında değişiklik gösterse de her geçen gün insidansı, obezite diabetes mellitus gibi predispozan faktörlerin görülme sıklığına paralel olarak artmaktadır. Hipertansif hastalıkların gebelerde görülme sıklığı değişken olsa da ırk, etnik köken dolayısıyla da genetik faktörler bu sıklığı en belirleyici etmenler arasındadır. Afrikalı- Amerikalı kadınlarda %11, İspanyol asıllı kadınlarda %9, yerli Amerikan kadınlarda %3,9, beyaz kadınlarda %5 oranında görülmekte (38). Özellikle genç ve nullipar gebeler preeklampsi açısından risk altında olup görülme sıklığı %3-10 iken multipar gebelerde bu oran %1,4-4 arasında değişmektedir (39,40). Daha yaşlı

gebelerde ise ağırlıklı olarak kronik hipertansiyon zemininde superempoze preeklampsi görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütünün de dahil olduğu sistematik gözden geçirme veri sonuçlarına göre ise, Türkiye’de preeklampsi insidansı %15,6 olarak bildirilmiştir (41).

2.5.2. Risk Faktörleri

Preeklampsi etyolojiden bağımsız olarak sistemik vasküler hasara sebep olan vazospazm, plazmanın transüdayonu, iskemik ve trombotik sekellerin sebep olduğu kaskat sonucu ortaya çıkmaktadır. Bir hastada preeklampsi gelişimi için fetüs mutlak gereklilik değil iken, koryonik villus esaslı rol oynamaktadır. Preeklampsi risk faktörleri arasında bir çok etken tanımlanmıştır. Obezite, nulliparite, daha önceki gebelikte preeklampsi öyküsü, gebelik öncesi diyabetes mellitus preeklampsi gelişme riskini arttırmaktadır.

Nulliparite ile preeklampsi arasındaki ilişki net olarak gösterilememiş olsa da preeklampsi daha yüksek oranda nullipar gebelerde görülmektedir (42). Preeklampsi görülme olasılığı bu hastalarda 2 kat artmış olarak görülmektedir (43). Kontrasepsiyon yöntemi olarak bariyer kullanan kadınlarda da, artmış preeklampsi oranları partnerin spermine temas sıklığının azalması ile preeklampsi riskini arttırdığını göstermektedir (44).

Daha önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü olan kadınların, preeklampsi görülme riskinin, preeklampsi öyküsü olmayan kadınlara oranla yaklaşık 8 kat arttığı tanımlanmıştır (45). Her ne kadar kronik hipertansiyon, üreme çağındaki kadınlarda çok sık görülme de kronik hipertansiyon preeklampsi vakalarının %5-10 unu oluşturmaktadır (46). Kronik hipertansiyonu olan gebelerde preeklampsi riski ise 5 kat artmaktadır.

Maternal kilo, dolayısıyla vücut kütle indeksi artışı preeklampsi ile doğru orantılıdır. Obezite özellikle yüksek gelirli ülkelerde ciddi bir sağlık problemi haline

gelmiştir. Dünya genelinde preeklampsi vakalarının %40'ını yüksek kilolu ve obez kadınlar oluşturmakta ve obezite preeklampsi riskini 2 kat arttırmaktadır (46,47).

Sonuç olarak preeklampsinin hangi bireylerde görüleceği net olarak öngörülemez de diğer risk faktörleri;

- Nulliparite
- Diyabetes Mellitus (pregestasyonel ve gestasyonel)
- Çoğul gebelik
- Obezite
- Siyah ırk
- Hidrops fetalis
- Düşük doğum ağırlıklı (SGA) anne
- Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü
- Yaş <18 veya >40
- Preeklampsi için aile öyküsü
- Kronik hipertansiyon
- Kronik böbrek hastalığı
- Otoimmün hastalıklar (antifosfolipid sendromu, sistemik lupus eritamatozis)
- Vasküler hastalıklar
- Önceki gebelikte intrauterin büyüme geriliği, dekolman plasenta, fetal ölüm öyküsü
- Önceki gebelik normotansif ve iki gebelik arası uzamış süre
- Önceki gebelik hipertansif ve iki gebelik arası kısalmış süre
- Suni (IVF) gebelik (48).

2.6. PREEKLAMPSİ ETYOPATOGENEZİ

Preeklampsi patofizyolojisi günümüzde, yapılan birçok araştırmaya rağmen halen net olarak aydınlatılamamıştır. Öne sürülen hipotezlerden en çok kabul görenlerinden biri ise, gebeliğin erken dönemlerinde plasental oluşum sırasında ortaya çıkan problemlerin plasental fonksiyon bozukluğuna sebep olmasıdır. Erken dönemlerde meydana gelen plasental vaskülarizasyon bozuklukları, plasentada hipoksi/iskemiye sebep olabilmekte, sonuç olarak da anjiogenik ve antianjiogenik dengenin bozulmasına ve antianjiogenik faktörlerin maternal dolaşıma salınması ile hastalığın hipertansiyon ve diğer bulgularının oluşmasına yol açmaktadır.

Her ne kadar hipertansiyon preeklampside en sık görülen semptomlardan biri olsa da, patolojik süreç çok daha erken dönemlerde ortaya çıkmaktadır. Patofizyolojide en önemli olduğu düşünülen faktörler (7),

- Genetik, Nutrisyonel ve Çevresel Faktörler
- Anormal Plasental Gelişim
- Maternal İmmünolojik İntolerans
- Sistemik endotelyal disfonksiyon
- İnflamasyon/İnfeksiyon

2.6.1. Genetik, Nutrisyonel ve Çevresel Faktörler

Preeklampsi çoğu vakalarda sporadik olarak gözükse de, genetik faktörlerin preeklampsi gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (49,50). Preeklampsinin genetik geçişi ile ilgili olarak bir çok çalışma yapılmış, ancak genetik ekspresyonun multifaktöriyel olarak bir çok sebepten etkilenmesinden dolayı, veriler patogenezi açıklamaya yeterli olmamıştır. Ancak preeklamptik gebelerin yaklaşık %20sinin annelerinde preeklampsi öyküsü vardır (7). Yapılan bir çalışmada ikizlerde genetik bir bağlantı bulunamamasına rağmen (51), fetal gene hem anne hem baba tarafından oluşturulan katkıların hatalı plasentasyon ve sonraki gebeliklerde preeklampside rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Her ne kadar diet ve yaşam tarzı faktörleri preeklampsi riskinde artışa sebep olabilmekte ise de sebep-sonuç ilişkisini kanıtlamak zordur. Mekanizma net olmamakla

beraber düşük doz kalsiyum alımı preeklampsi ile ilişkilidir. 2018 yılında Hofmeyr GJ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yeterli kalsiyum alımı olmayan gebelerde, kalsiyum takviyesi yapılmasının preeklampsi riskini ve gebelikte hipertansiyon gelişimini %50 oranında azalttığını göstermiştir (52). Dolayısıyla preeklampsi açısından yüksek riskli popülasyonda ve günlük kalsiyum alımının yeterli olmadığı popülasyonlarda kalsiyum takviyesi önerilmelidir.

Para E ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vücut kitle indeksi ile preeklampsi gelişme riski arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu saptanmıştır (53).

2.6.2. Anormal Plasental Gelişim

Plasenta preeklampsi gelişiminde önemli bir rol oynamakta ve yapılan çalışmalar preeklampsi gelişimi için plasentanın mutlak gerekliliğini gösterirken fetusun preeklampsi gelişimi için mutlak gerekli olmadığını göstermiştir (26,54). Plasenta çıkarıldıktan, yani doğum gerçekleşikten sonra bile hastalarda, tansiyon yüksekliği başta olmak üzere preeklampsi bulguları görülmeye devam edebilir. Ancak bu durum plasentanın çıkması ile günler-haftalar içerisinde iyileşmeyle sonuçlanmaktadır.

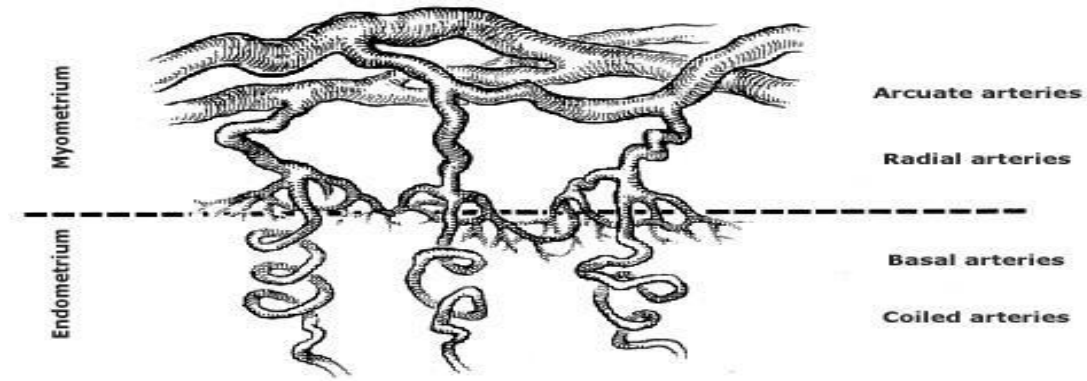
Spiral arter yeniden şekillenmesi ve trofoblast invazyonundaki patolojik değişiklikler birbirleri ile ilişkili olsa da iki ayrı sürece sahiptirler. Bu oluşan değişiklikler gebeliğin hipertansif bozuklukları ve fetal büyüme kısıtlılığının oluşumunda rol almaktadır (55).

2.6.2.1. Spiral arterlerde anormal yeniden yapılanma:

Normal bir gebelik sürecinde, uterus kan akımı, fetus ve plasentanın oksijen ve besin ihtiyacını karşılamak için 10 kat artar. Bu artan kan akımı uterin arterin terminal dalı olan spiral arterlerin uteroplental arterlere dönüşümü ile sağlanmaktadır. Normal gebelikte plasentanın sitotrofoblast hücreleri spiral arterlerin endotel ve tunica muskularis tabakasını invaze eder ve spiral arteriyollerin desidua bazalis içerisinde yeniden şekillenmesi ile sonuçlanır. Sonuç olarak bu damarlar geniş kapasiteli ve düşük dirençli damarlara dönüşür ve plasental kan akımını artırır (56).

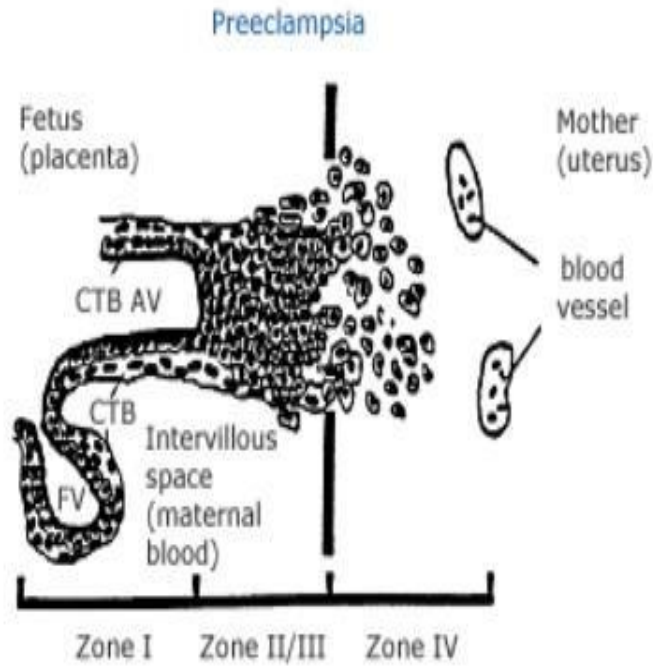
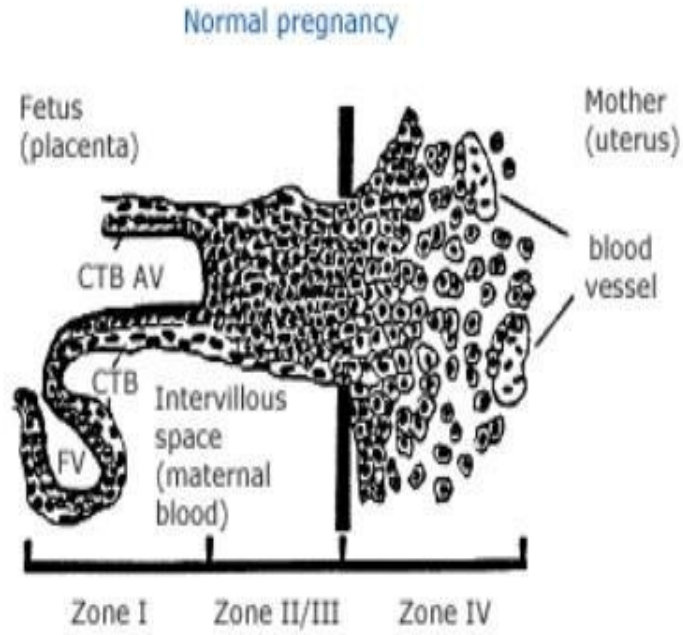
Bu sürecin ilk aşaması ilk trimesterde spiral arterlerin desidual kısmında gerçekleşirken, ikinci aşama ise damarlardaki yeniden şekillenme gebeliğin 18-20. Haftaları arasında damarların myometriuma doğru ilerlemesi ile tamamlanır. Ancak bu invazyon sürecinin sona erdiği gebelik haftası net değildir. Bu sayede spiral arterlerin boyutları gebelik öncesine göre yaklaşık 4-6 kat daha fazla genişler (57).

Preeklampatik gebelerde, normal gebeliklerin aksine sitotrofoblast hücrelerin spiral arterlere olan invazyonu desidual kısım ile sınırlı kalmaktadır. Bu durumda muskuler tabakaya invazyon gerçekleşmemektedir. Sonuç olarak damarların myometrial kısmı normal gebelikte olması gerektiği gibi genişleyemez ve yüksek dirençli küçük çaplı damarlar oluşur (58).



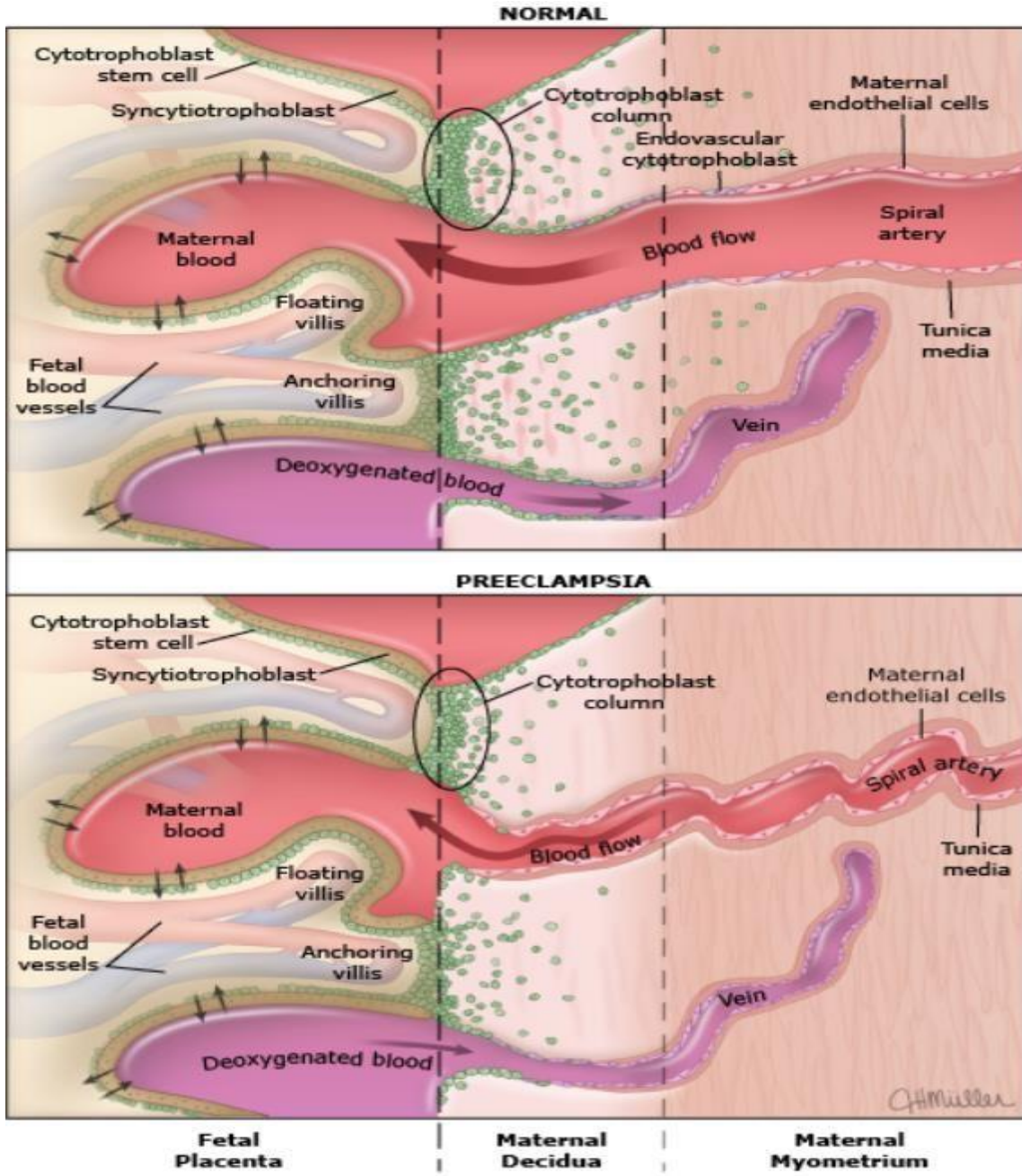
Şekil 1: Maymun örneğinde myometrial ve endometrial arterlerin dağılımı

-Pritchard JA ve MacDonald PC'den.



Şekil 2: Normal ve Preeklamptik gebelerde Fetal/Maternal yüzeye tutunmuş villuslar

- Kee-Hak Lim, MD'den.



Şekil 3: Preeklampside Anormal Plasentasyon

- Lam C, Lim KH, Karumanchi SA'dan

Dolayısıyla plasental perfüzyon tam sağlanamaz ve plasenta iskemi ve plasental hipoperfüzyona neden olur. Meydana gelen bu hipoperfüzyon anormal plasental gelişiminin hem sebebi hem de sonucudur. Gebeliğin ilerleyen haftalarında anormal

uterus vaskülarizasyonu normal kan akımını sağlayamayacak ve hipoperfüzyon daha belirgin hale gelecektir (59). Hipoperfüzyonu takiben ise iskemi ile uyumlu geç plasental değişiklikler ortaya çıkabilmektedir. Salafia ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, hastalığın ciddiyeti ile plasental lezyonların boyutu arasındaki ilişkiyi göstermektedir (60).

Plasentadaki bu kusurlu gelişim, yatkınlığı olan gebelerde gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, preterm doğum, intrauterin büyüme kısıtlılığı olan fetus gibi birçok olumsuz sonuca yol açar (61).

2.6.2.2. Trofoblast farklılaşma bozukluğu:

Trofoblastların diferansiyasyonundaki bozukluk spiral arterlerin invazyonundaki anormalliklerden sorumlu olan bir başka mekanizmadır (62). Trofoblast farklılaşmasında;

- Sitokinler,
- Adezyon molekülleri,
- Ekstrasellüler matriks molekülleri,
- Metallo-proteinazları,
- Class MHC-1b molekülü ve
- HLA-G gibi moleküller rol oynamaktadır (63).

Normal süreçte psödoaskülojeniz adı verilen değişiklikler olmaktadır. Bu değişiklikler trofoblastlar epitel hücrelerinden üretilen, integrin alfa6/beta1, alfaV/beta5, ve E-kaderin'i, endotel hücrelerinden üretilen integrin alfa1/beta1, alfaV/beta3 ve VE-kaderin'e dönüşümü olarak tanımlanmaktadır (56). Ancak Preeklampsi kadınlarda, trofoblastlarda psödoaskülojeniz veya upregüle adezyon molekülü ekspresyonu izlenmez (64).

2.6.3. Maternal İmmünolojik İntolerans

Preeklampsinin immün aracılı bir bozukluk olduğu (65), paternal kaynaklı plasental ve fetal antijenlerin maternal immun toleransın bozulmasına sebep olarak preeklampsi gelişimini tetiklediği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (66). Paternal antijenlere maruziyetin az olduğu, nulliparite, her iki gebelik arası uzamış süre, kontrasepsiyon yöntemi olarak bariyer kullanılması gibi durumlar artmış preeklampsi riski ile beraberdir (67).

Gebeliğin başlangıcında immun sistem aktive olsa da gebelik ilerledikçe immünolojik baskılanma meydana gelir ve sağlıklı gebeliğin devamı bu şekilde sağlanmış olur. Preeklampsi immünolojik baskılanmanın meydana gelmediği durumlarda oluşur. Graft versus Host hastalığına benzer olarak, preeklampside gelişen immünolojik anomaliler akut doku reddini göstermektedir (68).

İnsan beyaz hücre antijeni (HLA) sınıf 1 antijenlerinden farklı olarak ekstravillöz trofoblast hücreleri (EVT), HLA-C, HLA-E ve HLA-G eksprese eder. Doğal öldürücü hücreler (NK) maternal desiduada bulunan EVT hücreleri ile yakın ilişki içerisinde. Bu NK hücreleri, CD94, KIR ve ILT reseptörleri içerir ve Class 1 moleküllerini tanır. Bu desidual natural killer hücreleri immün sistemin kontrolünü sağladığı gibi, anjiogenik faktör salgılama ve vaskülarite oluşumuna katılma gibi işlevleri de vardır (69). NK ve EVT hücreleri arasındaki bu hassas etkileşimin, plasental implantasyonu kontrol altına aldığı öne sürülen hipotezler arasındadır. Preeklamptik gebelerde erken gebelik haftalarında EVT hücrelerinden salınan immün sistem baskılayıcı HLA-G ekspresyonu azalmaktadır (70).

Hiby SE ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınladığı sistemik derlemede, preeklampsi gelişiminde spesifik HLA geni bulunduğu dair kesin bir kanıt bulamamışlardır (71). Dolayısıyla da genel öneri, tek bir genotip yerine maternal, paternal ve fetal HLA tipleri arasındaki etkileşimin önemli olduğudur.

Sağlıklı gebeliklerde T-helper 1 (Th1) ve T helper-2 (Th2) lenfosit dengesinde, Th2 lenfositler daha ağır basmaktadır. Böylelikle sitotoksik görev yapan T-helper 1

sitokinlerin negatif etkileri baskılanmakta, maternal immün tolerans sağlanmaktadır (72). Preeklampside ise immün sistem aktive olur. İmmün sistemin aktivasyonu Nötrofil, monosit, makrofaj, NK hücreler, CD4+, CD8+ T hücre aktivasyonuna sebep olmaktadır (73). Ayrıca Preeklampsi tanısı alan gebe kadınların plasentaları incelendiğinde desdual dokularda artmış dendritik hücre infiltrasyonu saptanmıştır. Anormal implantasyon olması durumunda veya maternal immünolojik yanıtın fetal antijenlere karşı tetiklenmesi durumunda desiduada dendritik hücre sayısının artması olası gözükmektedir (74,75).

2.6.4. Sistemik Endotelyal Disfonksiyon

Preeklampsi patogenezinin merkezinde, sistemik endotel disfonksiyonu yer almaktadır (53). Meydana gelen sistemik endotel disfonksiyonu sonucu preeklampsi kliniği ortaya çıkar. Sistemik vasküler tonus kaybolduğunda preeklampsi, vasküler geçirgenlik artışına sekonder, böbrekten proteinüri ve ödem gelişmektedir. Benzer olarak etkilenen organa bağlı olarak da diğer klinik bulgular, baş ağrısı, görme bulanıklığı, epigastrik ağrı ortaya çıkmaktadır.

Preeklamptik bir gebede;1- Nitrik oksit ve prostasiklin gibi endotel kaynaklı vazodilatörlerin üretiminde azalma ve endotelinler ve tromboksanlar gibi vazokonstriktör üretiminde artış, 2- Anjiyotensin 2'ye artmış vasküler reaktivite (76) 3- Dolaşımdaki hücresel fibronektin, faktör VIII antijen ve trombomodülin konsantrasyonlarının artışı (77) , 4- Bozulmuş akım-vazodilatasyon ve bozulmuş asetilkolin aracılı vazorelaksasyon (78) sistemik endotel disfonksiyonu destekleyen bulgulardır.

Plasental vaskülojeniz konsepsiyondan 21 gün sonra başlamaktadır. Sağlıklı bir plasental oluşum için anjiogenik (VEGF,PIGF) ve antianjiogenik (sFlt-1 [Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1], sEng [Soluble Endoglin]) faktörlerin denge içerisinde olması gerekmektedir. Dengesizlik durumunda uteroplastental aralıkta meydana gelen hipoksi antianjiogenik faktörlerin salınımında artışa sebep olmaktadır (79).

2.6.4.1. VEGF, PlGF, sFlt-1, sEng:

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), anjiogenez başlamasında rol oynamaktadır (80). VEGF etkisini iki yüksek afiniteli tirozin kinaz reseptörü üzerinden gerçekleştirmektedir. Bu reseptörler; VEGFR-1(VEGF reseptör-1 veya fms benzeri tirozin kinaz 1 [sFlt-1]) ve VEGFR-2'dir. Diğer anjiogenik madde ise VEGF ailesinin bir başka üyesi olan Plasental büyüme faktörü (PlGF) dir ve ağırlıklı olarak plasentadan yapılmaktadır. Aynı zamanda VEGFR-1 reseptörüne de bağlanmaktadır.

sFlt-1, VEGF için bir antagonisttir. VEGF ve PlGF'ye bağlanıp, endojen reseptörleri ile etkileşime girmelerini engelleyerek antianjiogenik etki gösterir. Artmış sFlt-1 salınımının preeklampsi ile olan ilişkisi bir çok çalışma ile gösterilmiştir (81,82).

Gebe ratlarda yapılan hayvan modellerinde, fareye sFlt-1 verilmesi durumunda preeklampsiye özgü albüminüri ve hipertansiyonun indüklediği glomerüler endoteliozisin patolojik bulguları izlenmiştir. Yine Chaiworapongsa T ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, preeklampitik gebelerde normotansif gebelere oranla, sFlt-1 düzeyleri artmış olarak saptamışlarken, serbest VEGF ve serbest PlGF azaldığını göstermişlerdir (83). Hem sFlt1 hem de PlGF'deki değişiklikler, preeklampsi ile ilişkili maternal ve neonatal yan etkiler ile korelasyon gösterir (84).

Tüm bu yapılan çalışmalar, preeklampsinin en azından bazı özelliklerinin patogenezinde, anjiogenik ve antianjiogenik faktörlerin önemini göstermektedir (85).

Endoglin(Eng) transforming growth factor-beta (TGF-B) için bir koreseptör olup yüksek oranda damar endotel membranı ve sinsisyotrofoblastlardan eksprese edilir. Soluble Endoglin(sEng) ise, plasental kaynaklı sFlt-1 gibi bir antianjiogenik bir faktördür. Her ne kadar sEng ve sFlt-1 arasındaki ilişki net olarak gösterilememiş olursa da her ikisi de preeklampsi oluşumuna ayrı ayrı katkı sağlamaktadır (86).

2.6.5. İnflamasyon / Enfeksiyon

Maternal inflamasyon normal gebeliklerde görülebilirken, bu durum preeklampitik gebelerde daha belirgin ve daha fazladır. Normal gebeliklerde görülen

hafif sistemik inflamatuvar yanıt, preeklampitik gebelerde plasental hipoksi, nekroz ve apoptozun artması ile maternal dolaşıma salınan plasental DNA ile daha fazla uyarılmaktadır (78).

Redman CW ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, 17. Gebelik haftasında preeklampsi gelişen gebelerde, serbest trofoblast DNA'larının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ve bu durumun preeklampsi gelişiminden 3 hafta önce belirginleştiğini göstermiştir (87).

2.7. PREEKLAMPSİ PATOFİZYOLOJİ

2.7.1. Kardiyovasküler Sistem

Ek sistemik hastalığı olmayan normotansif bir gebede kalp debisi 1. Trimesterden itibaren gebelik öncesi seviyeye oranla %30-50 artmaktadır. Bu artış preeklampitik gebelerde daha fazla oranda olur ve beraberinde normal gebeliklerde %25 oranında azalan total periferik direnç preeklampitik gebelerde ise artmaktadır. Bu artış preeklampside görülen hipertansiyonun ana sebeplerindendir (88).

Preeklampside görülen kardiyovasküler bozuklukların sebepleri;

- Hipertansiyona sekonder gelişen artmış kardiyak art yük
- Gebelikte hipervoleminin patolojik azalması ve beraberinde azalan kardiyak ön yük
- Intravasküler sıvının ekstrasellüler boşluğa ve de akciğerlere ekstrasvazasyonu ile endotel aktivasyonu (89).

2.7.2. Kan Volümü

Hemokonsantrasyon her ne kadar eklampsinin bir özelliği olsa da, preeklampitik gebelerde hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olarak değişiklik gösterir, ancak eklampitik gebelerdeki kadar belirgin olmaz. Eklampitik gebelerde görülen hemokonsantrasyonun asıl sebebi, bu hastalarda normal gebelikte beklenen kan volüm artışının beklenildiği kadar olmamasıdır (89).

2.7.3. Maternal Trombositopeni

Preeklampside görülen en yaygın koagülasyon bozukluklarından biri trombositopenidir. Trombosit sayısının $< 100.00\mu/L$ olması genellikle ağır preeklampsi ile birliktelik gösterir. Trombosit sayısı ne kadar düşük saptanır ise maternal ve fetal mortalite, morbidite riski yükselir (89). Preeklampsi kaynaklı trombositopenilerde doğumdan sonra 3-5 gün içerisinde trombosit sayıları normal düzeylerine geri döner.

2.7.4. Hemoliz Ve Koagülasyon Değişiklikleri

Mikroanjiopatik hemoliz ağır preeklampside ortaya çıkan, periferik yaymada şistositoz, sferositoz ve retikülositoz görülen bir bozukluktur (89). Laktat dehidrogenaz seviyeleri artar, haptoglobulin seviyeleri düşer. Endotel geçirgenil artışına bağlı hemokonsantrasyon sebebi ile hematokrit, yükselse de hemoliz mevcut ise normal olarak saptanabilir.

Preeklampside koagülasyon değişiklikleri genelde hafiftir ve klinik olarak ise nadiren bulgu verir. Faktör VIII tüketimi, antirombin III, protein C ve S miktarında azalma, fibrinopeptid A ve B düzeylerinde artma, fibrin yıkım ürünlerinin düzeyinde artma saptanabilir. Hastalığa plasenta dekolmanı eşlik etmiyor ise, plazma fibrinojen düzeyleri, normal gebeliklerle aynı seviyededir.

2.7.5. Renal Sistem

Normal gebelikte renal akımı ve glomerüler filtrasyon hızı artarken preeklampside, plazma hacmindeki azalma ve renal afferent arteriol rezistansının artışına bağlı olarak renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı azalmaktadır. Bu azalmaya ve hemokonsantrasyona bağlı oligüri gelişebilir (90). Glomerüler endotelde preeklampsiye özgü değişikliklere glomerüler endotelyozis denilmektedir (91-94).

Normal gebelikte serum kreatinin değerleri düşük seviyelerde olmasına rağmen, preeklamptik gebelerde azalmış glomerüler filtrasyon hızından dolayı, kreatinin değerleri daha yüksek değerlerde izlenmektedir. Bu yükseklik genellikle postpartum 10. Günlerde normal seviyelerine dönmektedir. Prerenal değişikliklere bağlı, idrar sodyum

konsantrasyonları artarken, sodyumun fraksiyone eksresyonu düşüktür.İdrar osmolaritesi ve idrar/ plazma kreatinin oranı ise artar. Plazma ürik asit seviyesi preeklampitik gebelerde, azalmış glomerüler filtrasyon ve artmış tubüler geri emilimden dolayı yüksek saptanmaktadır (95).

2.7.6. Hepatik Değişiklikler

Eklampitik hastalarda karaciğer lezyonları genelde karaciğer periferinde periportal kanama alanları şeklindedir. Semptomatik karaciğer bulguları ağır preeklampsi ile birliktelik göstermektedir. Karaciğer tutulumu, sağ üst kadranda ağrısı, epigastrik ağrı ve hassasiyet şeklinde semptom verebilmektedir. Bu bulgular nekroz ve ödem sonucu Glisson kapsülünün gerilmesine bağlıdır. Bazı vakalarda hemorajik infarkt genişleyerek subkapsüler hematoma oluşabilmekte ve yine bu hastalarda epigastrik ağrı, hassasiyet meydana gelir. Subkapsüler hematoma genellikle HELLP sendromu ile birliktelik göstermektedir.

Karaciğer tutulumunun bir diğer göstergesi de serum AST(Aspartat Aminotransferaz) ve ALT(Alanin Aminotransferaz) değerlerinin yükselmesidir ve nadiren 500 U/L 'yi geçer ve doğumdan sonra 3 gün içinde normale döner.

Karaciğer disfonksiyonu olan bir hastada gebeliğin akut yağlı karaciğeri düşünülmesi gereken bir başka hastalıktır. Bu hastalık gebeliğin geç dönemlerinde ortaya çıkar. Hipertansiyon, karaciğer enzim yükseklikleri ve trombositopeni izlenmektedir ve preeklampsi ile karıştırılabilen bir bozukluktur (79).

2.7.7. Beyin ve Santral Sinir Sistemi

Serebral kan akımı, normal gebeliklerde ilk iki trimester boyunca gebelik öncesi seviyelerdeyken, 3. Trimesterde akım %20 oranında düşer. Ancak Preeklampitik gebelerde son trimesterde normal gebelere oranla kan akımı daha fazla saptanmaktadır.

Preeklampitik bir gebede baş ağrısı, vizüel semptomlar ciddi preeklampsi durumunda görülmektedir. Konvülsiyonlar eşlik etmesi durumunda ise eklampsi tanısı koyulmaktadır. Serebrovasküler otoregülasyonun bozulması eklampsi oluşumundan

sorumlu tutulmaktadır (96). Eklampside, serebral görüntüleme yöntemlerinde bulunan bulgular Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) olarak gözlenebilir ve hipertansif ensefalopatiye benzerdir. Tutulan bölgeye göre semptom ve bulgular ortaya çıkar. En sık parietal ve oksipital lob tutulumu gözlenmektedir.

Baş ağrısı ve skotomlar serebrovasküler hiperperfüzyondan kaynaklanmakta ve oksipital lob tutulumu ile birliktelik göstermektedir. Baş ağrısı genellikle ağrı kesiciye yanıtız, hafif/ağır ve aralıklı/sürekli olarak görülmektedir. Ancak genellikle magnezyum sülfat infüzyonu sonrası iyileşmektedir. Vizuel semptomlar preeklampitik hastalarda posterior lezyonlarda meydana gelmektedir (97). Skotom, bulanık göre ya da diplopi şiddetli preeklampsi ve eklampsi de sık olup genellikle tansiyon regülasyonu ve/veya magnezyum sülfat tedavisi ile iyileşmektedir. Görme bozuklukları retinal arter oklüzyonu gibi durumlarda nadir olarak kalıcı bir şekilde bozulmaktadır.

Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) eklampitik gebelere özgü olup, şiddetli preeklampsi ve nörolojik bulguları olan gebelerin yaklaşık %20 sinde görülmektedir. MR'da genellikle bazal ganglia, beyin sapı ve serebellumda fokal ödem izlenmektedir. Bu bulgular genellikle geri dönüşümlüdür. Serebral görüntüleme yöntemleri eklampitik hastalarda atipik eklampsi geliştiğinde, fokal nörolojik defisit veya koma durumunda endikedir.

2.7.8. Preeklampsinin Uteroplasental Perfüzyona Etkisi

Uteroplasental dolaşım vazospazm sebebi ile bozulmakta ve maternal ve fetal mortalite ve mortalite artışının ana sebebini oluşturmaktadır. Uteroplasental kan akımı ölçümünde kullanılabilen parametre uterin arter kan akımıdır. Plasentasyonun tamamlanmasının ardından normal uteroplasental dolaşımın sağlanabilmesi için uterin arter kan akımı belirgin olarak azalırken anormal plasentasyonda yüksek basınç saptanır (98). Preeklampsi açısından riskli hastalarda, preeklampsi ve fetal büyüme kısıtlılığının saptanmasında uterin arter çentiklenmesi kullanılabilir.

2.8. NÖROFİLİN-1 MOLEKÜLÜ

Plasenta tarafından salgılanan anjiogenik faktörler arasında, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) , Plasental Büyüme Faktör Reseptörü(PIGF) yer almaktadır (10). VEGF mitojenik bir glikoprotein olup anjiogenez ve vasküler yeniden şekillenmesinin etkili bir modülatörüdür.VEGF plasental vasküler gelişimi Flt1 (VEGFR-1) ve KDR (VEGFR-2) isimli reseptörler aracılığı ile oluşturmaktadır. Menstrüel siklusun yanında özellikle de invazyon, implantasyon ve embriyonik gelişimde rol oynamaktadır (11,12). VEGF ailesinde ise en etkin olan form VEGF-A olup onun izoformu olan VEGF165 vasküler şekillenmede en önemli modülatörlerdendir.

Nörofilin-1 ise, glikoprotein yapıda olan, tip 1 transmembran protein olup VEGF için ko-reseptör görevi görmektedir. Nöronal gelişim sırasında aksonal rehberlik açısından önem taşıdığı gibi anjiogenez oluşumu sırasında da kritik öneme sahip bir proteindir (99,100). Omurgalı canlılarda yüksek oranda korunmuş olan bu yapı 3 bölümden oluşmaktadır. Bu bölümler; hücre dışı, trans membranöz ve hücre içi şeklindedir. Hücre dışı bölge 5 alandan oluşmakta ve bunlardan a1 ve a2 alanları, N-terminal bağlayıcı CUB (C1r / C1s, urchin embriyonik büyüme faktörü ve kemik morfojenik protein 1) alanlarıdır ve aksonal rehberlik için gerekli olan sınıf-3 semaforinleri bağlar.

B1 ve b2 alanları ise koagülasyon faktörleri V ve VII'nin homolog alanlarıdır ve VEGF ve sınıf 3 semaforinler için ligand görevi göstermekte olup anjiogenezde gereklidirler (101). B1 alanı, VEGF-2 (VEGF reseptörü 2 [VEGFR-2]) ile bir kompleks oluştururken, VEGF-165 için bir holoreseptör görevi görür ve anjiyogenezi uyarmaktadır. Ancak, Fantin ve arkadaşlarının fare modelleri üzerinde gösterdiği üzere, NP-1 için anjiyogenik rol tamamen VEGF'ye bağlı değildir (15). Bir diğer önerilen alternatif yolak ise, NP-1 in intrasellüler bölgesinin rol oynadığı p130 (Cas) tirozin fosforilasyonudur (102). Lanahan ve arkadaşları, PDZ bağlanma bölgesini ihtiva eden NP-1 molekülünün intrasitoplazmik C alanının, ERK1 / 2 sinyallemesini teşvik eden ve arteriyogenezi uyaran hücre içi VEGFR-2 trafiğini kolaylaştırdığını göstermiştir (103).

İnsan, primat ve fare dolaşımalarında, tam hücre dışı alanı ya da alanın bölümlerini ifade eden çözünür NP-1 molekülleri tanımlanmıştır (104,105).

NP-1 molekülünün, anjiyogenezin filizlenmesinde önemli bir başlangıç aşamasını teşkil eden uç hücre oluşumunda rol oynayabileceği gösterilmiştir (106). Bir anjiyogenik sinyale yanıt olarak, bir damarın uyuyan endotel hücrelerinin alt kümesi, perisit kılıfını kaybeder, bitişik hücrelere ve taban zarına daha az yapışır ve göç etmeye hazır hale gelir. Göç, anjiyogenez ile ilişkili moleküllerin varlığında, modifiye edilmiş bir endotel hücresi olan, uç hücre tarafından yönlendirilir. Bir uç hücre oluşturulduğunda, bitişik endotel hücreleri tercihen sap hücrelerine dönüşür ve damarı oluşturmak üzere çoğalırlar. VEGF, VEGFR-2 ve NP-1, uç hücre oluşumunu arttırırken, NOTCH ligandları DLL4 ve JAG-GED1, uç hücrelerin inhibisyonunda görev alır ve sap hücrelerin aktivasyonunu sağlar. Bunların arasındaki denge ise sap hücre ve uç hücreleri yönlendirmesini sağlamaktadır. Vasküler endotelium-cadherin, VEGF ve diğer moleküllerin etkileri altında, saplar lümen geliştirir ve vasküler bir filiz oluşturur. Her ne kadar bahsedilen anjiogenez adımları insan fetal-plasental vasküler yatak oluşumunda gösterilmemiş olsa da, NP-1'in fare modelinde ve insanlarda erken gebelik dönemlerinde desidual vasküler gelişimde görev aldığı bilinmektedir (107).

NP-1 geni VEGF165'i spesifik olarak bağlayan ve VEGF165'in VEGFR2'ye bağlanmasını arttıran vasküler endotelial ve tümör hücrelerinde tanımlanmıştır (108-110). İnsanlarda hipoksi NP-1 ve VEGF üretimini arttırarak anjiogenezi tetikleemektedir (111,112). Ayrıca fareler üzerinde yapılan deneylerde NP-1 ve VEGF'ün implantasyon sürecinde artarak anjiogenezi desteklediği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda VEGF164'ün implantasyonun ilk 8 gününde VEGF'ün predominant izoformu olduğu ve desidual yatakta NP-1 ile VEGFR2'nin upregüle olduğu gösterilmiştir (107).

Benzer olarak yine farelerde yapılan çalışmada NP-1 geninde bozukluk olması durumunda yetersiz kardiyovasküler gelişime bağlı olarak embriyonun öldüğü gösterilmiştir (113). Bunun tam tersi durumunda, NP-1 'in aşırı salgılanması durumunda ise yine anormal kardiyovasküler gelişim sonucu durum ölümcül seyretmektedir (100).

Vasküler endotelial ve tümör hücrelerinde salgılanmasının yanında, menstrüel siklusda da endometrium üzerinde etki göstermektedir (19).

NP-1 gebelik sırasında desidua ve trofoblast hücrelerinden eksprese edilmektedir (19,114). Gebeliğin erken dönemlerinde, geç dönemlerine kıyasla daha yüksek oranda sentez edilmektedir. Tüm bu bulgular NP-1'in gebelik sırasında anjiogenezde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Haziran 2018-Eylül 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği doğumhane birimine başvuran hastalardan, toplamda 45 hafif preeklampatik, 45 şiddetli preeklampatik ve 45 normotansif gebe olmak üzere toplamda 135 gebe çalışmaya dahil edildi. 45 preeklampatik,45 ağır preeklampatik gebe 2 ayrı gruba alınarak vaka grubu, 45 normotansif gebe ise kontrol grubunu oluşturmak üzere hastalar toplamda 3 ayrı gruba ayrıldı. Gruplar Nörofilin-1 seviyeleri açısından karşılaştırıldı.

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulunun 08/05/2018 tarih ve 2011-KAEK-252018/05-02 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır. 18 yaş altı olan gebeler, 20 hafta altı olan ve kronik hipertansiyonu olan gebeler çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar, çalışma hakkında bilgilendirildi ve onamları alınarak çalışmaya dahil edildi.

Doğumhaneye başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların ayrıntılı anamnezleri kayıt altına alındıktan sonra hemogram, karaciğer-böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, albümin, total protein, tam idrar tetkiki, PT, APTT gibi rutin

tahlillerin yanında ekstra olarak serum Nörofilin-1 düzeylerinin karşılaştırılabilinmesi için antikoagülansız tüplere toplamda 10 cc venöz kan alındı. Örnekler 5.000 RPM'de 5dakika süre ile santrifüj edildi. Santrifüj sonrası ayrıştırılan serum eppendorf tüpe aktarılıp hasta adına kayıt yapılarak -80 derecede saklandı. Hemolizli serumlar çalışma dışına alınarak gruplar arasında Nörofilin-1 düzeyleri ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile çalışıldı.

3.1. OLGU SEÇİMİ VE TANSİYON ÖLÇÜM KRİTERLERİ

Preeklampsi tanısında American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) cemiyetinin 2013 yılında yayınladığı bültendeki standart kriterler temel alındı (2). Bu kriterler;

- Daha önce normotansif olan ve 20. Gebelik haftasından sonra istirahat halinde en az 4 saat ara ile ölçülen kan basıncı değerlerinin, sistolik ≥ 140 mmHg, diastolik ≥ 90 mmHg olarak ölçülmesi veya >20 hafta sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg ölçülmesi veya diastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg ölçülmesi
- Strippl ile bakılan proteinüri 1+ (eğer kantitatif ölçüm yapılamıyorsa), protein (mg/dL)/ kreatinin(mg/dL) oranı $\geq 0,3$ mg/mg olması veya 24 saatlik idrarda ≥ 0.3 g proteinüri saptanması ya da;

20. gebelik haftası sonrasında, hipertansiyon saptanan fakat proteinüri gelişmeyen hastalarda ise preeklampsi tanısı konulması için;

- Trombositopeni ($< 100.000/mm^3$)
- Karaciğer normal transaminaz düzeylerinin en az 2 kat yükselmesi
- Serum kreatinin $>1,1$ mg/dL (97.2 mikromol / L) veya başka renal patoloji olmaksızın kreatinin konsantrasyonunun ikiye katlanması
- Serebral veya vizüel semptomlar
- Pulmoner ödem

Ağır preeklampsi tanısı için yine American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) cemiyetinin 2013 yılında yayınladığı bültendeki kriterler esas alındı. Bu kriterlere göre, Hastanın yatak istirahatindeyken alınan kan basıncı değerlerinin, iki ayrı ölçümde sistolik ≥ 160 mmHg ve/veya diyastolik ≥ 110 mmHg olarak ölçülmesi, Trombositopeni ($< 100.000/mm^3$), Karaciğer normal transaminaz düzeylerinin en az 2 kat yükselmesi, epigastrik ağrı, yaygın sağ üst kadranda ağrısı ya da Serum kreatinin $> 1,1$ mg/dL (97.2 mikromol / L) veya başka renal patoloji olmaksızın kreatinin konsantrasyonunun ikiye katlanması ya da Serebral veya vizüel semptomlar ve pulmoner ödem bulgularından birinin eklenmesi durumunda karşılanmaktadır (2).

Her olgunun kan basıncı ölçümleri, 5 dakika dinlenme sonrası uygun kolluk boyutuna sahip test edilmiş tansiyon cihazı ile, kolluk kalp seviyesindeyken Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC)'nin 2013 yılında ortak yayınladıkları kılavuz (2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension) baz alınarak eğitimli sağlık ekibi üyesi ile klinikte yapıldı. Ölçümlerde en az iki kez sistolik veya diastolik kan basınçları tekrarlarından birinde > 5 mmHg üzerinde oynama olursa iki ilave ölçümle birlikte tekrarlanması uygun görüldü. Her tekrar uygun bir dinlenme arası verilerek yapıldı.

3.2. İSTATİKSEL VERİLER

Tanımlayıcı istatistikler, sürekli veriler için ortalama, standart sapma, medyan (ortanca), minimum-maksimum değerleri ile kategorik veriler ise sayı ve yüzdelerle birlikte sunulmuştur. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Nicel verilerin karşılaştırılmasında; normal dağılım gösterenlerde One Way ANOVA, normal dağılım göstermeyen verilerde ise Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Nicel verilerin arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirilmiştir. Preeklampsi varlığını öngörebilecek değişkenleri belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli binominal lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Hafif ve şiddetli preeklampsi varlığını öngörebilecek

değişkenleri belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli multinominal lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Preeklampsi, hafif preeklampsi ve şiddetli preeklampsi varlığını öngörmede kullanılabilir NP-1 düzeyi için ROC Eğrisi Analizi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS 21.0 (Statistical Programme Social Sciences) paket programı ile yapılmıştır. Tüm istatistiksel hesaplamalar, %95 güven aralığında ve $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmaya katılan toplam 135 gebenin 45 (%33,3)'i normotansif gebe iken; 45 (%33,3)'inde hafif preeklampsi, 45 (%33,3)'inde de şiddetli preeklampsi vardır.

Araştırmaya dahil edilen gebelerde preeklampsi durumuna göre yaş ve boy açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken ($p > 0,05$); ağırlık, BMI (Body Mass Index) ve gebelik haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p < 0,05$). Ağırlık ve BMI açısından hem hafif preeklampşik gebelerde hem de şiddetli preeklampşik gebelerde normotansif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. Gebelik haftası açısından gruplar değerlendirildiğinde ağır preeklampşik gebelerde normotansif gebelere ve hafif preeklampşik oranla yaş istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p < 0,001$) (tablo-1).

Tablo-1. Araştırmaya katılan hastaların preeklampsi durumuna göre demografik bilgileri ile kan basınçları değerlerine ilişkin karşılaştırma

	Normotansif Gebeler	Hafif Preeklampşik Gebeler	Şiddetli Preeklampşik Gebeler	p	Çoklu Karşılaştırma
	±SS Med (min-max)	±SS Med (min-max)	±SS Med (min-max)		

Yaş (yıl)	28,04±6,66 26(17-44)	29,77±6,84	31,33±6,97	0,072	-
Boy (cm)	161,71±6,92 163(145-175)	163,95±5,04	162,88±4,88 162(155-180)	0,318	-
Ağırlık (kg)	76,33±11,00	92,28±14,49	88,51±18,57 85(57-140)	<0,001	P1 <0,001* P2 : 0,004* P3 : 0,180
BMI (kg/m²)	29,18±3,89	34,36±5,47 33,79 (24,22-52,73)	33,42±7,13 31,63 (21,16-52,73)	<0,001	P1 <0,001* P2 : 0,001* P3 : 0,804
Gebelik Haftası	37,26±1,73 37 (33-40)	36,92±1,66 37(34-41)	32,53±3,56	<0,001	P1 : 1 P2 <0,001* P3 <0,001*
<p>Normal dağılım gösteren veriler (Ortalama) ± SS (Standart Sapma) ile değerlendirilmiştir.</p> <p>Normal dağılım göstermeyen veriler (Ortalama) ± SS (Standart Sapma) medyan (min-max) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada kruskal wallis testi kullanılmıştır.</p> <p>p1: normotansif gebeler ile hafif preeklampitik gebeler karşılaştırması</p> <p>p2: normotansif gebeler ile şiddetli preeklampitik gebeler karşılaştırması</p> <p>p3: hafif preeklampitik gebeler ile şiddetli preeklampitik gebeler karşılaştırması</p>					

Araştırmaya dahil edilen kadınlarda preeklampsi durumuna göre gebelik, parite ve yaşayan sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken ($p>0,05$) abort sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$). Bu farklılık hafif preeklampsi olan gruptaki gebelerin normotansif gruba oranla düşük sayısının daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır (Tablo2).

Tablo-2. Çalışma Gruplarının Gebelik Sonuçlarına Göre Karşılaştırması

	Normotansif Gebeler	Hafif Preeklampitik Gebeler	Şiddetli Preeklampitik Gebeler	P	Çoklu Karşılaştırma
	±SS Med (min-max)	±SS Med (min-max)	±SS Med (min-max)		
Gebelik	2,42±1,15 2 (1-6)	2,62±1,45 2 (1-6)	2,60±1,71 2 (1-8)	0,884	-
Parite	1,31±1,12 1 (0-5)	1,04±1,14 1 (0-5)	1,22±1,27 1 (0-4)	0,437	-
Abort	0,11±0,38 0 (0-2)	0,57±0,94 0 (0-4)	0,37±0,77 0 (0-3)	0,009	P1 : 0,007 * P2 : 0,231 P3 : 0,598
Yaşayan	1,28±1,05 1 (0-4)	1,04±1,14 1 (0-5)	1,22±1,27 1 (0-4)	0,443	-
<p>Normal dağılım göstermeyen veriler (Ortalama) ± SS (Standart Sapma) medyan (min-max) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada kruskal wallis testi kullanılmıştır.</p> <p>p1: normotansif gebeler ile hafif preeklampitik gebeler karşılaştırması</p> <p>p2: normotansif gebeler ile şiddetli preeklampitik gebeler karşılaştırması</p>					

p3: hafif preeklampitik gebeler ile şiddetli preeklampitik gebeler karşılaştırması

Araştırmaya dahil edilen gebelerde preeklampsi durumuna göre hem sistolik kan basıncı hem de diastolik kan basıncı açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p < 0,05$) (Tablo3).

Tablo-3. Çalışma Gruplarının Sistolik ve Diyastolik Kan Basınçlarına Göre Değerlendirmesi

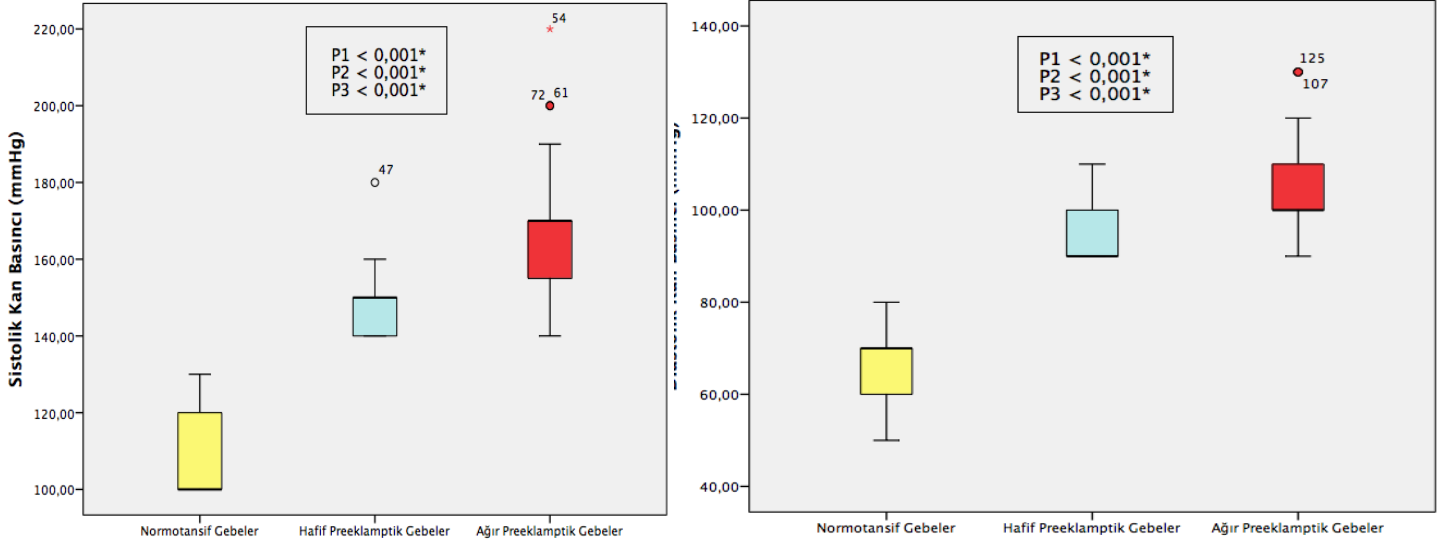
	Normotansif Gebeler	Hafif Preeklampitik Gebeler	Şiddetli Preeklampitik Gebeler	p	Çoklu Karşılaştırma
	\pm SS Med (min-max)	\pm SS Med (min-max)	\pm SS Med (min-max)		
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	108,44 \pm 9,98 100 (100-130)	146,66 \pm 6,39 150 (140-160)	167,33 \pm 17,76 170 (140-220)	<0,001	P1 < 0,001* P2 < 0,001* P3 < 0,001*
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	65,33 \pm 7,86 70 (50-80)	93,11 \pm 4,68 90 (90-100)	104,44 \pm 9,18 100 (90-130)	<0,001	P1 < 0,001* P2 < 0,001* P3 < 0,001*

Normal dağılım göstermeyen veriler (Ortalama) \pm SS (Standart Sapma) medyan (min-max) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada kruskal wallis testi kullanılmıştır.

p1: normotansif gebeler ile hafif preeklampitik gebeler karşılaştırması

p2: normotansif gebeler ile şiddetli preeklampitik gebeler karşılaştırması

p3: hafif preeklampitik gebeler ile şiddetli preeklampitik gebeler karşılaştırması



ŞEKİL-4. Grupların sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı değerleri

Araştırmaya dahil edilen gebelerde preeklampsi durumuna göre birinci ve beşinci dakika APGAR skorları ve yenidoğan kilosuna açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p < 0,05$). Birinci ve beşinci dakika APGAR skorları açısından şiddetli preeklampitik gebelerde hem hafif preeklampitik gruba hem de normotansif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p < 0,001$). Yenidoğan kilosuna açısından gruplar değerlendirildiğinde ağır preeklampitik gebelerde normotansif gebelere ve hafif preeklampitik oranla yaş istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p < 0,001$) (Tablo4).

Tablo-4. Gruplar arasında yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması

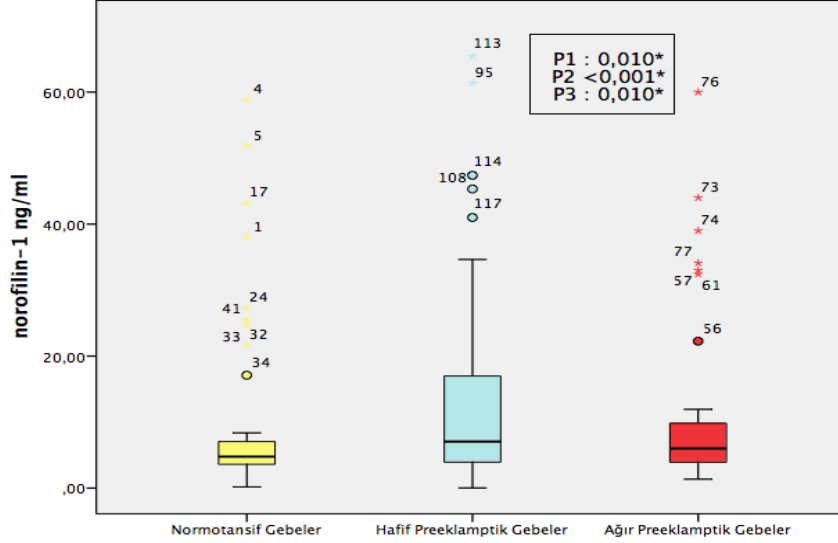
	Normotansif Gebeler	Hafif Preeklampitik Gebeler	Şiddetli Preeklampitik Gebeler	p	Çoklu Karşılaştırma
	±SS Med (min-max)	±SS Med (min-max)	±SS Med (min-max)		
APGAR 1.dk	8,80±0,72 9(5-9)	8,88±0,38 9(7-9)	6,88±2,74 8(0-9)	<0,001	P1 : 1 P2 <0,001* P3 <0,001*
APGAR 5.dk	9,80±0,62 10(7-10)	9,82±0,44 10(8-10)	7,71±2,88 9(0-10)	<0,001	P1 : 1 P2 <0,001* P3 <0,001*
Yenidoğa Kilo (g)	3024,84±580,70	3094,00±731,88	1773,55±950,02	<0,001	P1 : 1 P2 <0,001* P3 <0,001*
<p>Normal dağılım gösteren veriler (Ortalama) ± SS (Standart Sapma) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada oneway anova test kullanılmıştır. Guruplar arası karşılaştırmalarda bonferroni test kullanılmıştır.</p> <p>Normal dağılım göstermeyen veriler (Ortalama) ± SS (Standart Sapma) medyan (min-max) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada kruskal wallis testi kullanılmıştır.</p> <p>p1: normotansif gebeler ile hafif preeklampitik gebeler karşılaştırması p2: normotansif gebeler ile şiddetli preeklampitik gebeler karşılaştırması p3: hafif preeklampitik gebeler ile şiddetli preeklampitik gebeler karşılaştırması</p>					

Araştırmaya dahil edilen gebelerde preeklampsi durumuna göre tabloda yer alan değişkenler açısından HG düzeyi hariç istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p < 0,05$). PLT ve NP-1 açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

WBC açısından şiddetli preeklampitik gebelerde normotansif gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. Üre, kreatinin, AST ve ALT açısından şiddetli preeklampitik gebelerde, normotansif gebelere ve hafif preeklampitik gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. NP-1 açısından hafif preeklampitik gebelerde normotansif gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek, şiddetli preeklampitik gebelerde normotansif gebelere göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (tablo5).

Tablo-5. Laboratuvar bulguları açısından grupların karşılaştırılması

	Normotansif Gebeler	Hafif Preeklampitik Gebeler	Şiddetli Preeklampitik Gebeler	p	Çoklu Karşılaştırma
	±SS Med (min-max)	±SS Med (min-max)	±SS Med (min-max)		
PLT	258,53±65,70	207,28±67,38	138,71±78,08 120 (37-408)	<0,001	P1 : 0,01* P2<0,001* P3<0,001*
WBC (x10 ³ /mm ³)	11,10±3,34 11,1 (7,4-20,0)	11,93±2,63	13,66±3,95	0,029	P1 : 1,000 P2 :0,034* P3 :0,148
HG (g/dL)	11,64±1,22	11,26±1,23	11,42±1,42	0,381	-
AST (U/L)	22,26±8,95 20 (10-48)	26,73±13,67 25 (11-85)	126,75±102,21 108(14-390)	<0,001	P1 : 0,637 P2 <0,001* P3 <0,001*
ALT (U/L)	16,46±9,27 14 (6-48)	17,64±14,46 12 (3-76)	110,84±120,66 85 (6-649)	<0,001	P1 : 1,00 P2 <0,001* P3 <0,001*
ÜRE (mg/dL)	8,45±2,10	9,85±3,03	14,95±6,45	<0,001	P1 : 0,132 P2 <0,001* P3 : 0,002*
Kreatinin (mg/dL)	0,65±0,13 0,63 (0,38-1.10)	0,72±0,11	0,90±0,44 0,82(0,56-3,51)	<0,001	P1 : 0,066 P2 <0,001* P3 <0,001*
NP-1 (ng/ml)	10,34±13,68 4,77 (0,18-58,92)	13,60±16,22 6,51 (0,03-65,40)	10,74±12,92 6,06 (1,35-60,00)	<0,001	P1 : 0,010* P2 <0,001* P3 : 0,010*
<p>Normal dağılım gösteren veriler (Ortalama) ± SS (Standart Sapma ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada oneway anova test kullanılmıştır. Guruplar arası karşılaştırmalarda bonferroni test kullanılmıştır.</p> <p>Normal dağılım göstermeyen veriler (Ortalama) ± SS (Standart Sapma medyan (min-max) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada kruskal wallis testi kullanılmıştır.</p> <p>p1: normotansif gebeler ile hafif preeklampitik gebeler p2: normotansif gebeler ile şiddetli preeklampitik gebeler karşılaştırması, p3: hafif preeklampitik gebeler ile şiddetli preeklampitik gebeler karşılaştırması</p>					



Şekil-5. Grupların Nörofilin-1 değerleri

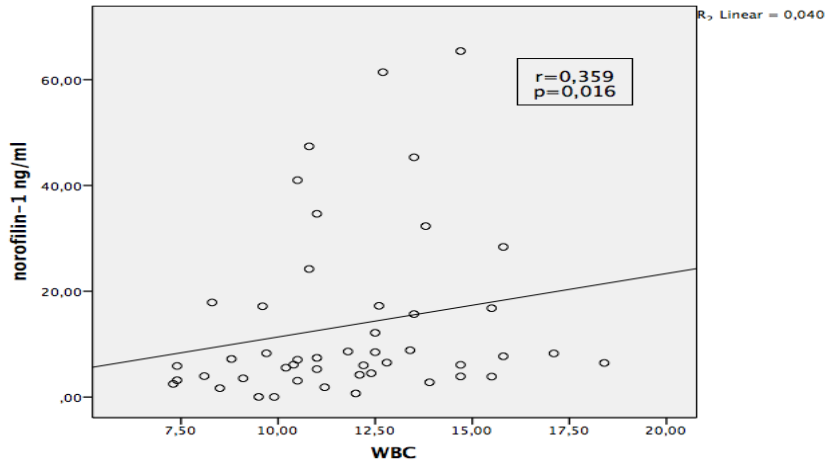
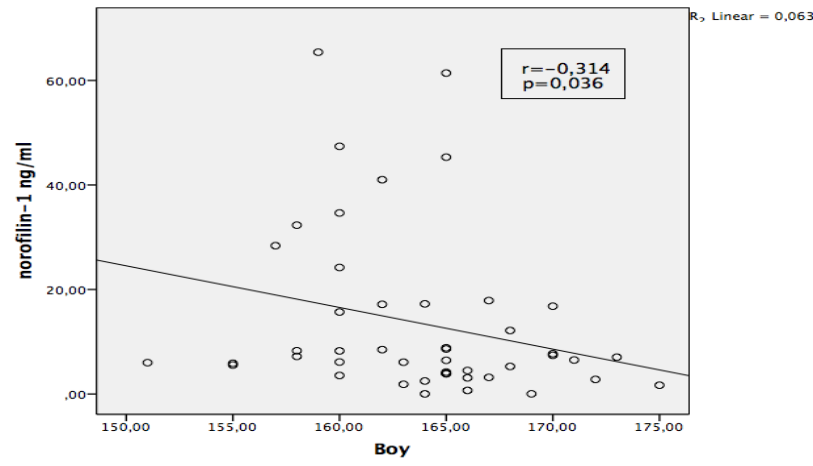
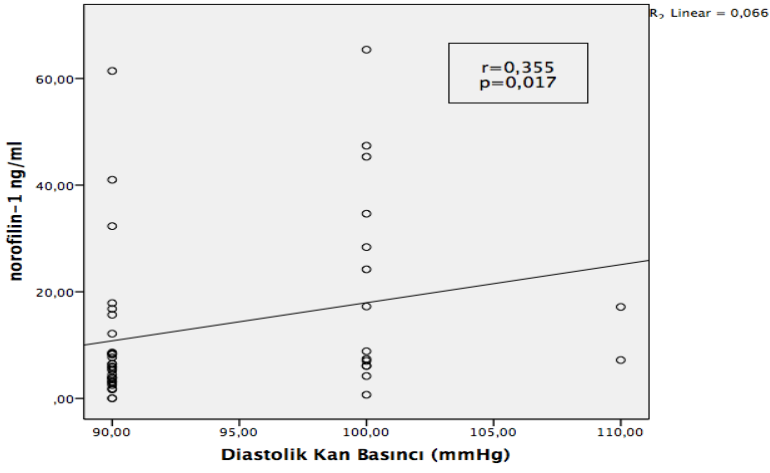
Normotansif gebelerde NP-1 ile, gebelik sayısı ve parite sayısı arasında negatif yönlü; yaşayan çocuk sayısı ve protein miktarı arasında pozitif yönlü orta derecede ilişki saptanmıştır. Hafif preeklampitik gebelerde NP-1 ile, diyastolik kan basıncı ve WBC arasında pozitif yönlü; boy ile negatif yönlü orta derecede ilişki saptanmıştır. Şiddetli preeklampitik gebelerde ise NP-1 ile sistolik kan basıncı ve yaş arasında pozitif yönlü orta derecede ilişki saptanmıştır (Tablo6).

Tablo-6. Çalışma Gruplarında NP-1 ile Diğer Değişkenler Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi

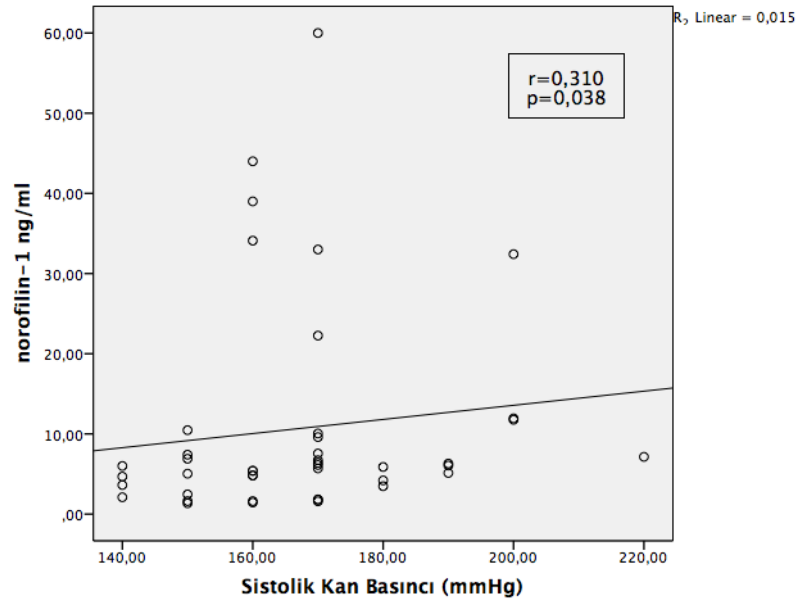
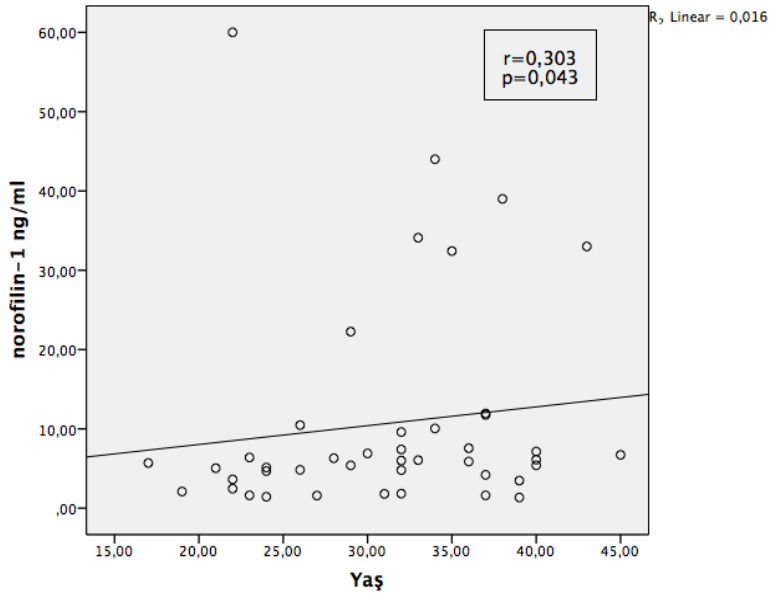
		NP-1 (ng/ml)		
		Normotansif Gebeler	Hafif Preeklampitik Gebeler	Şiddetli Preeklampitik Gebeler
Sistolik Kan Basıncı	r	0,000	0,091	0,310
	p	1,000	0,554	0,038
Diyastolik Kan Basıncı	r	-0,107	0,355	0,004
	p	0,485	0,017	0,981
Gebelik	r	-0,450	0,135	0,094
	p	0,002	0,376	0,538
Parite	r	-0,391	-0,058	0,067
	p	0,008	0,705	0,664
Abort	r	-0,157	0,180	0,172
	p	0,302	0,237	0,259
Yaşayan	r	0,391	-0,058	0,067
	p	0,008	0,705	0,664
Yaş	r	-0,171	0,100	0,303
	p	0,260	0,515	0,043
Gebelik haftası	r	-0,152	0,084	-0,138
	p	0,319	0,585	0,367
Ağırlık	r	-0,037	0,106	0,117
	p	0,807	0,487	0,444
Boy	r	-0,042	-0,314	-0,032
	p	0,785	0,036	0,837
BMI	r	0,055	0,211	0,087
	p	0,719	0,164	0,572
Protein	r	0,333	0,176	-0,026
	p	0,026	0,247	0,864
PLT	r	-0,045	0,090	0,166
	p	0,767	0,555	0,276
WBC	r	0,114	0,359	-0,137
	p	0,457	0,016	0,371
HG	r	0,074	-0,044	0,084
	p	0,627	0,773	0,584

AST	r	-0,116	-0,005	0,023
	p	0,449	0,973	0,880
ALT	r	-0,139	-0,121	0,090
	p	0,364	0,427	0,558
ÜRE	r	-0,222	-0,209	0,122
	p	0,143	0,169	0,424
KREATİNİN	r	-0,210	-0,212	0,179
	p	0,165	0,163	0,241

r: korelasyon katsayısı. Korelasyon analizi olarak spearman r'ho korelasyon analizi kullanılmıştır.



Şekil-6. Hafif Preeklampatik Gebelerde Nörofilin-1 ile korele olan değişkenlerin dağılım grafikleri



ŞEKİL-7. Şiddetli Preeklampitik Gebelerde Nörofilin-1 ile korele olan değişkenlerin dağılım grafikleri

Preeklampsiyi (hafif+şiddetli) öngörebilecek değişkenleri belirlemek amacıyla binominal lojistik regresyon kullanılmıştır. Preeklampsi üzerine etki eden faktörleri belirlemek ve odds oranların bulmak için tek değişkenli (univariate) ve çok değişkenli (multivariate) lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Referans kategori olarak normatansif gebeler alınmıştır.

Tekli lojistik regresyon analizi sonuçları p değeri <0,25 olan yaş, BMI, gebelik haftası, Abort, PLT, üre, AST ve ALT değişkenleri çok değişkenli analize dahil edilmiştir. Çok değişkenli analizde enter yöntemi kullanılmıştır.

Preeklampitik gebeler için oluşturulan çok değişkenli modelde BMI, gebelik haftası ve PLT preeklampsinin öngördürücüsü olarak bulunmuştur. BMI bir birim arttığında preeklampsi görülme riski 1,333 kat artmaktadır. Gebelik haftası bir birim arttığında preeklampsi görülme riski %31 ($1-0,690=0,310$) azalmaktadır. PLT bir birim arttığında preeklampsi görülme riski %1,2 ($1-0,988=0,012$) azalmaktadır (Tablo7).

Tablo7-Preeklampitik Gebeler İçin Binominal Lojistik Regresyon Analizi

	Tek Değişkenli Analiz				Çok Değişkenli Analiz			
	Wald	OR	%95 GA	P	Wald	OR	%95 GA	P
Preeklampitik Gebeler								
NP-1	0,492	1,010	0,983 – 1,037	0,483				
Yaş	3,895	1,056	1,000 – 1,115	0,048	0,060	0,989	0,908 – 1,078	0,807
BMI	15,976	1,214	1,104 – 1,334	<0,001	14,043	1,333	1,147 – 1,549	0,000*
Gebelik Haftası	15,282	0,695	0,580 – 0,834	<0,001	4,190	0,690	0,483 – 0,984	0,041*
Gebelik	0,511	1,098	0,850 – 1,419	0,475				
Parite	0,680	0,882	0,654 – 1,189	0,410				
Abort	5,768	2,835	1,211 – 6,634	0,015	3,015	2,865	0,873 – 9,399	0,082
Yaşayan	0,541	0,892	0,657 – 1,210	0,462				
PLT	24,145	0,986	0,980 – 0,991	<0,001	8,216	0,988	0,979 – 0,996	0,004*
Üre	14,537	1,316	1,143 – 1,515	<0,001	3,132	1,241	0,977 – 1,576	0,077
AST	8,876	1,053	1,018 – 1090	0,003	3,164	1,067	0,993 – 1,147	0,075
ALT	7,744	1,034	1,010 – 1058	0,005	0,466	0,985	0,943 – 1,029	0,495

GA (95 %); güven aralığı; OR: odds oranı. Wald: testistatistiği değeri. Bağımlı değişken 2 gruptan oluştuğu için binominal lojistik regresyon kullanılmıştır. Referans kategori normotansif gebeler olarak alınmıştır. Tek değişkenli analiz sonucunda p<0,25 çıkan değişkenler çok değişkenli analize dahil edilmiştir. Çok değişkenli analizde enter yöntemi kullanılmıştır. Hosmer ve Lemeshow testi p>0.05 çıkmış olup modellerin veriye uyumu iyidir.

Preeklampsi grupları normotansif, hafif preeklampitik ve şiddetli preeklampitik gebelerden oluştuğu için multinominal lojistik regresyon kullanılmıştır. Preeklampsi üzerine etki eden faktörleri belirlemek ve odds oranların bulmak için tek değişkenli (univariate) ve çok değişkenli (multivariate) lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Referans kategori olarak normotansif gebeler alınmıştır.

Hafif ve şiddetli preeklampitik grupta tekli lojistik regresyon analizi sonuçlarından p değeri <0,25 olan yaş, BMI, gebelik haftası, abort, PLT, üre AST ve ALT değişkenleri çok değişkenli analize dahil edilmiştir. Çok değişkenli analizde enter yöntemi kullanılmıştır.

Hafif preeklampitik gebelerde çok değişkenli modelde BMI ve PLT hafif preeklampsi öngördürücüsü olarak bulunmuştur. BMI bir birim arttığında hafif

preeklampsisi görülme riski 1,316 kat artmaktadır. PLT bir birim arttığında hafif preeklampsisi görülme riski %1.1 ($1-0.989=0.011$) azalmaktadır.

Şiddetli preeklampitik gebelerde çok değişkenli modelde BMI, PLT, gebelik haftası ve AST preeklampsisi öngördürücüsü olarak bulunmuştur. BMI bir birim arttığında şiddetli preeklampsisi görülme riski 1,515 kat artmaktadır. Gebelik haftası bir birim arttığında şiddetli preeklampsisi görülme riski %63,9 ($1-0.361=0.639$) azalmaktadır. PLT bir birim arttığında şiddetli preeklampsisi görülme riski %2,9 ($1-0.971=0.029$) azalmaktadır. AST bir birim arttığında şiddetli preeklampsisi görülme riski 1,152 kat artmaktadır (Tablo8).

Tablo-8. Hafif Preeklampitik ve Şiddetli Preeklampitik Gebeler İçin Multinomial Lojistik Regresyon Analizi

	Tek Değişkenli Analiz				Çok Değişkenli Analiz			
	Wald	OR	%95 GA	P	Wald	OR	%95 GA	P
Hafif Preeklampitik Gebeler								
NP-1	1,088	1,016	0,986 – 1,046	0,297				
Yaş	1,459	1,039	0,977 – 1,105	0,227	0,130	0,984	0,903 – 1,073	0,718
BMI	15,832	1,230	1,111 – 1,361	<0,001	12,707	1,316	1,132 – 1,531	0,000*
Gebelik Haftası	0,786	0,901	0,716 - 1,135	0,375	2,790	0,728	0,501 – 1,057	0,095
Gebelik	0,439	1,104	0,824 – 1,477	0,508				
Parite	1,156	0,821	0,573 – 1,176	0,282				
Abort	6,793	3,233	1,338 – 7,814	0,009	3,149	2,893	0,895 – 9,355	0,076
Yaşayan	1,012	0,829	0,575 – 1,195	0,314				
PLT	9,270	0,990	0,984 – 0,997	0,002	6,491	0,989	0,980 – 0,997	0,011*
Üre	4,640	1,189	1,016 – 1,391	0,031	3,052	1,241	0,974 – 1,581	0,081
AST	2,729	1,034	0,994 – 1,075	0,099	2,642	1,063	0,987 – 1,144	0,104
ALT	0,180	1,007	0,975 – 1,040	0,672	0,388	0,983	0,931 – 1,037	0,534
Şiddetli Preeklampitik Gebeler								
NP-1	0,021	1,002	0,971 - 1,034	0,883				
Yaş	4,979	1,074	1,009 – 1,144	0,026	0,426	1,053	0,901 – 1,231	0,514
BMI	12,588	1,199	1,085 – 1,325	<0,001	15,844	1,515	1,235 – 1,858	0,000*
Gebelik Haftası	26,920	0,436	0,318 – 0,596	<0,001	11,821	0,361	0,202 – 0,645	0,001*
Gebelik	0,350	1,092	0,815 – 1,464	0,554				

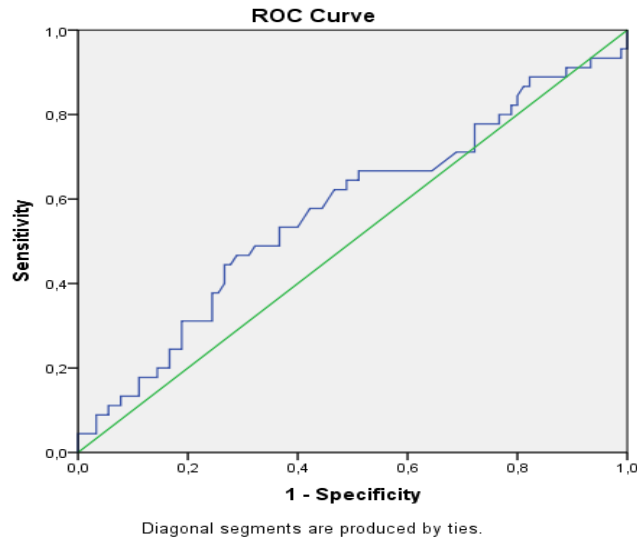
Parite	0,121	0,941	0,668 – 1,325	0,728				
Abort	3,825	2,449	0,998– 6,008	0,050	0,051	1,235	0,197 – 7,726	0,822
Yaşayan	0,071	0,954	0,672 – 1,352	0,790				
PLT	32,818	0,977	0,969 – 0,985	<0,001	11,033	0,971	0,954 – 0,988	0,001*
Üre	22,800	1,503	1,272 – 1,777	<0,001	2,624	1,302	0,946 – 1,791	0,105
AST	23,055	1,087	1,042 – 1,133	<0,001	7,285	1,152	1,039 – 1,276	0,007*
ALT	13,360	1,056	1,026 – 1,088	<0,001	1,746	,961	0,905 – 1,020	0,186

GA (95 %); güven aralığı; OR: odds oranı. Wald: testistatistiği değeri. Bağımlı değişken 3 gruptan oluştuğu için multinominal lojistik regresyon kullanılmıştır. Referans kategori normotansif gebeler olarak alınmıştır. Tek değişkenli analiz sonucunda $p < 0,25$ çıkan değişkenler çok değişkenli analize dahil edilmiştir. Çok değişkenli analizde enter yöntemi kullanılmıştır. Hosmer ve Lemeshow testi $p > 0,05$ çıkmış olup modellerin veriye uyumu iyidir.

Tablo-9. Hafif Preeklampitik Gebelerde NP-1 İçin Roc Analizi

ROC Eğrisi Altında Kalan Alan (95% GA)	p
0,570 (0,464 - 0,676)	0,187

NP-1 için uygulanan ROC analizi sonucunda, işlem karakteristik eğrisi altında kalan alan 0,570 olarak hesaplanmıştır. NP-1'in hafif preeklampsiyi belirlemede %57,0 düzeyinde doğru sınıflandırabildiğini göstermektedir. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığından bu test için kesme değeri (cut off) belirlenmemiştir ($p=0,187$).

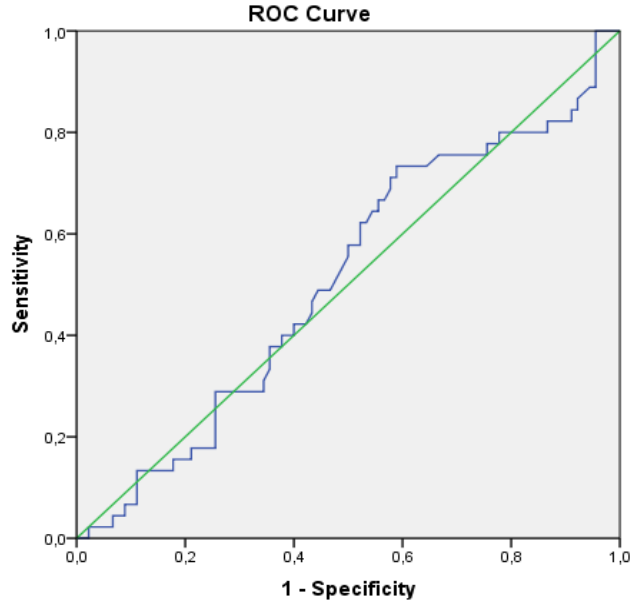


ŞEKİL-8. Hafif Preeklampitik Gebelerde NP-1 İçin Roc Eğrisi

Tablo-10. Şiddetli Preeklampitik Gebelerde NP-1 İçin Roc Analizi

ROC Eğrisi Altında Kalan Alan (95% GA)	p
0,509 (0,406 - 0,612)	0,863

NP-1 için uygulanan ROC analizi sonucunda, işlem karakteristik eğrisi altında kalan alan 0,509 olarak hesaplanmıştır. NP-1'in hafif preeklampsiyi belirlemede %50,9 düzeyinde doğru sınıflandırabildiğini göstermektedir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığından bu test için kesme değeri (cut off) belirlenmemiştir (p=0,863).



Diagonal segments are produced by ties.

ŞEKİL-9 Şiddetli Preeklampatik Gebelerde NP-1 İçin Roc Eğrisi

5. TARTIŞMA

Preeklampsi, halen günümüzde maternal ve fetal mortalite ve morbiditeye sebep olan en önemli obstetrik komplikasyonlardan biri olmayı sürdürmektedir. Gebeliğe özgü olan bu hastalığın dünya genelinde prevalansı %5-8'dir. Dolayısıyla hipertansiyon sınıflandırılmasının yapılması, gebelik öncesinde veya gebeliğe bağlı hipertansiyonun belirlenmesinde ve dolayısıyla preeklampsi yaklaşımında büyük önem taşımaktadır.

Preeklampsi gebeliğin 20. Haftasından ortaya çıkan ve gebeliğin sonlanmasından 4 hafta sonrasına kadar devam eden yaygın vazospazm ve vasküler endotelial bozukluklar ile giden sistemik bir hastalıktır. Multifaktöriyel bir patogeneze sahip olması etyolojinin net belirlenmesinde zorluklara sebep olmakta ve dolayısıyla da erken tanı ve önlenmesinde halen başarı sağlanamamıştır (65). Vasküler endotelial hasar, plasental iskemi, anormal trofoblast invazyonu, oksitativ stress, maternal ve fetoplazental doku arasındaki immünolojik etkileşim bozukluğu, genetik ve nutrisyonel birçok faktör sorumlu tutulmaktadır (115).

Preeklampsik gebelerde trofoblastların işlev bozukluğu, spiral arterlerin yüzeysel invazyonu ile sonuçlanmaktadır. Bu durum da dar olan spiral arterlere ve intervillöz boşluğa yetersiz maternal akım ile sonuçlanmaktadır. Bunun sonucu olarak da plasentada hipoksi gelişmektedir (10). Villous trofoblastın hipoksik hasarı, sinsiyotrophoblast membran fragmanlarının maternal kanda salınmasına neden olmaktadır. Mikropartikül olarak adlandırılan bu membran fragmanları, annede inflamatuvar yanıtı tetikleyen ve sonuç olarak da preeklampsi semptomlarına yol açan apoptik veya aponekrotik materyal içermektedir (72,116,117).

Son kanıtlar, embriyo-maternal arayüzdeki anjiyogenezin düzenlenmesi yoluyla erken gebeliğin sürdürülmesinde proanjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler arasındaki dengenin önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu faktörler preeklampsi patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Anjiyogenik faktörler arasında, plasenta tarafından salgılanan, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), Plasental Büyüme

Faktör Resptörü(PIGF) yer almaktadır. NP-1 ise VEGF165'i spesifik olarak bağlayan ve VEGF165'in VEGFR2'ye bağlanmasını arttıran vasküler endotelial ve tümör hücrelerinde tanımlanmıştır (108-110). Gebeliğin erken dönemlerinde, geç dönemlerine kıyasla daha yüksek oranda sentezlenmekte ve NP-1'in gebelik sırasında anjiogenezde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Maternal serum Nörofilin-1 değerlerinin preeklampitik ve normotansif gebelerde kıyaslanması ile ilgili olarak daha önce herhangi bir çalışma yapılmamış olsa da, Arad ve arkadaşları (118) 20 normotansif, 19 ağır preeklampitik gebede plasental NP-1 değerlerinin karşılaştırılmasıyla ilgili çalışma yayınlamışlardır. Çalışmada tüm plasentalar anti-human NP-1 antikoru ile immünohistokimyasal boya ile boyandıktan sonra plasentalar karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda sinsityotrofoblastlarda NP-1 ekspresyonunun, preeklampitik gebelerde, normotansif gebelere oranla daha az olduğu saptamışlardır (p=0.017).

Xu ve arkadaşlarının 16 normotansif ve preeklampitik hayvan modelleri üzerinde yaptığı çalışmada ise ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve western blot analizi kullanılarak plasental örneklerde NP-1 ve VEGF değerlerini incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda ise preeklampitik deneklerde, kontrol grubuna kıyasla NP-1 ve VEGF ekspresyonunu daha az oranda saptamışlardır. Bu sonuç göstermektedir ki NP-1'in plasental salınımı Preeklampitik gebelerde az saptanmakta ve dolayısıyla da endotel hasarına yol açmaktadır (119).

Preeklampsinin patofizyolojisine benzer olarak, fetal büyüme kısıtlılığının da patofizyolojisinde fetoplasental vasküler yapılarda bozukluk ve antianjiogenik durum hakimiyeti vardır. Maulik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 14 hastanın, 7 fetal büyüme kısıtlılığı olan ve 7 sağlıklı gebe, plasentaları incelenmiş ve NP-1 salınımının down regüle olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda, gebelerde Nörofilin-1 düzeylerinin değerlendirildiğinde çalışmalardan farklı olarak, NP-1 düzeyleri gebe plasentalarından değil, anne kanından alınan örneklerin santrifüjü sonrası elde edilen serumlardan bakılarak

değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen gebelerde her iki preeklampitik grubun BMI değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu sonuçlar, preeklampsi risk faktörlerinden olan obezitenin, preeklampsi gelişme olasılığını arttırdığını gösteren diğer çalışmalarla benzer olarak saptandı (46). Preeklampsi artmış fetal morbidite ve mortalite ile ilişkili olup, genellikle intrauterin büyüme kısıtlılığına sebep olabilmekte. Çalışmamızda yenidoğan sonuçları açısından değerlendirildiğinde ise preeklampitik gruptaki hastaların bebeklerinin kontrol grubundaki gebelere oranla, gerek APGAR skorları gerek ise de yenidoğan kiloları anlamlı olarak daha düşük saptandı. Her ne kadar intrauterin gelişme geriliği açısından sonuçlar, çalışmamızda değerlendirilmemiş olsa da, preeklampsi patogenezi benzer bir şekilde, intrauterin gelişme geriliğinde de anjiogenezdeki bozukluklar ve yetersiz plasental akım yer almaktadır. Maulik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 7 fetal gelişme kısıtlılığı olan ve 7 sağlıklı gebeliklerin plasental NP-1 ekspresyonları değerlendirilmiş ve NP-1 in fetal gelişme kısıtlılığı olan gebelerde kontrol grubuna oranla daha az salındığı saptanmıştır (120).

Çalışmamızda, literatürdeki preeklampitik gebelerde NP-1 molekülü ile ilgili yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak, NP-1 açısından, NP-1 değerleri hafif preeklampitik gebelerde normotansif gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek ($P:0,010$) iken, şiddetli preeklampitik gebelerde normotansif gebelere göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($P2<0,001$). Çalışmamızda, preeklampitik gebelerde sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri ile NP-1 seviyeleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptanması, artmış vazokonstriksiyonun plasental iskemiye daha da arttırdığını, dolayısıyla da artmış NP-1 değerlerini açıklayabileceğini öngörmekteyiz. Plasental örneklerden yapılan çalışmalarda yazarlar, plasenta tarafından salınan NP-1 değerlerindeki azalmanın plasental gelişimde defektlere yol açtığını savunmakta ve dolayısıyla da preeklampsi gelişimine sebep olduğunu düşünmektedir. Çalışmamızda artmış olarak saptanan NP-1 değerleri, NP-1 molekülünün plasenta dışı organlardan da kaynaklanabileceğini ya da yine plasenta dışı organlardan artan VEGF salınımına sekonder olarak NP-1 değerlerinin yüksek saptanmasına sebep olabileceğini düşündürmektedir. VEGF plasenta dışında endotel hücrelerinden, makrofajlardan ve

yumuşak kas hücrelerinden salınmaktadır (121). Lokal hipoksi gibi durumlarda, endotel hücreleri uyarılmakta ve endotel hücreleri aktive olmakta ve bu durum da VEGF değerlerini yükseltmektedir (121,122). Aktive olan makrofajlar VEGF salınımı için potansiyel bir diğer kaynak olup, makrofajlardan salınan, tümör nekroz faktör alfa, interlökin-6 değerlerinin de preeklampside arttığı bilinmekte ve bu iki sitokinin VEGF üretimini arttırdığı gösterilmiştir (123,124). Yapılan çalışmalarda, preeklampitik gebelerde, normotansif gebelere oranla VEGF değerleri daha yüksek saptanmıştır (125,126). Np-1 molekülünün VEGF için ko-reseptör olduğu düşünüldüğünde, VEGF değerlerini etkileyen durumlar, NP-1 değerlerini de etkileyebilmektedir.

Literatür değerlendirildiğinde, preeklampitik gebe kadınlarda serum NP-1 seviyelerinin incelendiği ilk çalışmadır. Çalışmaya ayrılan süre ve çalışmaya dahil edilen gebe kadınların 3. Trimesterde olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. İleride erken gebelik haftalarından itibaren başlanarak, yapılacak bir çalışma ile, nörofilin-1 molekülünün değerlendirilmesi ve preeklampsi gelişmesindeki rolü daha net anlaşılabilir. Anlamli sonuçlar elde edilmesi durumunda, nörofilin-1 molekülü preeklampsi risk taramasında serum belirteci olarak kullanılması mümkün olacaktır. Ancak bunu için veri sayısının geniş tutulduğu uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(4):892–8.
2. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy Obstet Gynecol* 2013 Nov; 122(5):1122-31.
3. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ.* 2013;347:f6564.
4. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, ter Riet G, Duley L, Roberts TE, Mol BW, van der Post JA, Leeflang MM, et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess.* 2008;12(6):iii–v. 1-270
5. Osmond C, Kajantie E, Forsén TJ, Eriksson JG, Barker DJ. Infant growth and stroke in adult life. *Stroke.* 2007;38(2):264–70.
6. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *Bmj.* 2001; 322(7292):949–53.
7. Hypertensive Disorders. In Ed: F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom et al. *Williams Obstetrics.* 24th Edition. New York, McGraw-Hill-2014;728-79.
8. Bates DO. Pre-eclampsia and the microcirculation: a novel explanation. *Clin Sci (Lond).* 2003;104(4):413–4.
9. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta.* 2006;27(9–10):939–58.
10. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology* 2009;24: 147–58
11. Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Boock CA, et al. Vascular Endothelial growth factor receptor localization and activation in human trophoblast and choriocarcinoma cells. *Biol Reprod* 1994;51(3):524-30.
12. Krussel JS, Behr B, Milki AA, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA splice variants are differentially expressed in human blastocysts. *Mol Hum Reprod* 2001;7(1):57–63.
13. Klagsbrun M, D'Amore PA. Vascular endothelial growth factor and its receptors. *Cytokine Growth Factor. Rev* 1996;7(3):259–70.

14. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. *Recent Prog Horm Res* 2000;55:15–35. discussion-6.
15. Fantin A, Herzog B, Mahmoud M, et al. Neuropilin 1 (NRP1) hypomorphism combined with defective VEGF-A binding reveals novel roles for NRP1 in developmental and pathological angiogenesis. *Development* 2014;141: 556-62
16. Staton CA, Kumar I, Reed MW, et al. Neuropilins in physiological and pathological angiogenesis. *J Pathol* 2007; 212:237–48.
17. Fuh G, Garcia KC, de Vos AM. The interaction of neuropilin1 with vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1. *J Biol Chem* 2000;275:26690–5.
18. Hussain MA. Ischemic injury in neonatal brain: involvement of a novel neuronal molecule in neuronal cell death and potential target for neuroprotection. *Int J Dev Neurosci* 2008;26:93–101.
19. Baston-Buest DM, Porn AC, Schanz A, et al. Expression of the vascular endothelial growth factor receptor neuropilin-1 at the human embryo-maternal interface. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;154:151–6.
20. Martin JN Jr, Owens MY, Keiser SO, et al: Standardized Mississippi protocol treatment of 190 patients with HELLP syndrome: slowing disease progression and preventing new major maternal morbidity. *Hypertens Pregnancy* 31(1):79, 2012
21. Khan KS, Wojdyla O, Say L, et al: WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 367: 1 066, 2006
22. Creanga AA, Syverson C, Seed K, et al: Pregnancy-related mortality in the United States, 2006-2010. *Obstet Gynecol* 130(2):366, 2017
23. Saucedo M, Deneux-haroux C, Bouvier-Colle MH, et al: Ten years of confidential inquiries into maternal deaths in France, 1998-2007. *Obstet Gynecol* 122(4):752, 2013
24. Gathiram P. and Moodley J. Pre-eclampsia: Its pathogenesis and pathophysiology: review articles. *Cardiovascular Journal of Africa* 2016; 27(2):71-78
25. Berg C], Harper MA, Atkinson SM, et al: Preventability of pregnancy-related deaths. *Obstet Gynecol* 106: 1228, 2005
26. Helewa, M.E., et al., Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ*, 1997. 157(6): p. 715-25.
27. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183(1):1-22.
28. The National High Blood Pressure Education Program Working Group On High Blood Pressure In Pregnancy. Working Group Report On High Blood Pressure In Pregnancy. NIH Publication, 2010, https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/hbp_preg_archive.pdf(C)

29. Creasy Robert, et al. Creasy and Resnik's Maternal and Fetal Medicine 7th Ed. Pregnancy Related Hypertension. Saunders 2013:756-781.
30. Barton JR, O'Brien JM, Bergauer NK, Jacques DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. Am J Obstet Gynecol 2001; 184(5):979-983.
31. Sibai BM, Stella CL: Diagnosis and management of atypical preeclampsia/eclampsia. Am J Obstet Gynecol 200;481.e1, 2009.
32. Chames MC, Livingston JC, Ivester TS, et al: Late postpartum eclampsia: a preventable disease? Am J Obstet Gynecol 186:1174,2002.
33. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, et al. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1986; 155:501.
34. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? Am J Obstet Gynecol 1990; 162:311.
35. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982; 142(2):159-167.
36. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Semin Perinatol 2009; 33: 130-37.
37. World Health Organization, World Bank, UNICEF & United Nations Population Fund . (2012). Trends in maternal mortality: 1990 to 2010: WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank estimates. Geneva : World Health Organization. <http://www.who.int/iris/handle/10665/44874>
38. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, et al: First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. Obstet Gynecol 119(6):2012a.
39. Staf AC, Sibai BM, Cunningham FG: Prevention of preeclampsia and eclampsia. In Taylor N, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2015.
40. Fisher S, Roberts JM: The placenta in normal pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2015.
41. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013 Sep;170(1):1-7
42. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Obstet Gynecol 2000; 95:24
43. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. BMJ 2016; 353:i1753.

44. Robillard P, Hulsey T, Perianin J, Janky E, Miri E, Papiernik E. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1994;344(8928):973–975
45. Ananth CV, Basso O., Impact of pregnancy-induced hypertension on stillbirth and neonatal mortality., *Epidemiology*,(2010), 21, 118-123.
46. Roberts JM, Redman CWG, Global Pregnancy Collaboration. Global Pregnancy Collaboration symposium: Prepregnancy and very early pregnancy antecedents of adverse pregnancy outcomes: Overview and recommendations. *Placenta* 2017; 60:103.
47. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003; 14:368.
48. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330:565.
49. Lachmeijer AM, Dekker GA, Pals G, et al. Searching for preeclampsia genes: the current position. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105:94.
50. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, et al. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ* 2005; 331:877.
51. Treloar SA, Cooper DW, Brennecke SP, et al. An Australian twin study of the genetic basis of preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:374.
52. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Review) *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 1;10:CD001059.
53. Paré E, Parry S, McElrath TF, et al. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol* 2014; 124:763.
54. Fukui A , Yokota M, Funamizu A , Nakamura R ,Fukuhara R , Yamada K, et al. Changes of NK cells in preeclampsia . *Am J Reprod Immunol* 2012;67:278-86
55. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69(1):1-7.
56. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997; 99:2152.
57. Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL, Ingles SA. Molecular Epidemiology of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 58: 40-66
58. Madazlı R, Somunkıran A, Calay Z, Ilvan S, Aksu MF. Histomorphology of the Placenta and the Placental Bed of Growth Restricted Foetuses and Correlation with the Doppler Velocimetries of the Uterine and Umbilical Arteries *Placenta*; 24: 510- 6.

59. Palmer SK, Moore LG, Young DA, Cregger B, Berman JC, Zamudio S. Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(5):1161-1168.
60. Salafia CM, Pezzullo JC, Ghidini A, Lopéz-Zeno JA, Whittington SS. Clinical correlations of patterns of placental pathology in preterm pre-eclampsia. *Placenta* 1998; 19(1):67-72.
61. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(3):193-201.
62. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension* 2008; 51(4):970-975.
63. Cross JC, Werb Z, Fisher SJ. Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle. *Science* 1994;266(5190):1508-1518.
64. Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, McMaster M ve ark. Human cytotrophoblast differentiation/ invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Pathol* 1997;151-1809.
65. Steegers EAP, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *The Lancet* 2010; 376(9741):631–644.
66. Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Nakashima A, Shiozaki A: Inadequate tolerance induction may induce preeclampsia *J Reprod Immunol* 2007; 76: 30–39
67. Kho EM, McCowan LM, North RA, Roberts CT, Chan E, Black MA, Taylor RS, Dekker GA: On behalf of the SCOPE Consortium: duration of sexual relationship and its effect on preeclampsia and small for gestational age perinatal outcome. *J Reprod Immunol* 2009; 82: 66–73.
68. Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, Fung-Kee-Fung K, Bainbridge SA, El Demellawy D. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(3):328.
69. Li XF, Charnock-Jones DS, Zhang E, Hiby S ve ark. Angiogenic growth factor messenger ribonucleic acids in uterine natural killer cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1823-34.
70. Moffett-King A. Natural Killer Cells and Pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 656.
71. Hiby SE, Walker JJ, O'Shaughnessy KM, Redman CWG, Carrington M, Trowsdale J, et al. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med* 2004; 200(8):957-965.
72. Redman CWG, Sargent IL: Circulating microparticles in normal pregnancy and preeclampsia. *Placenta* 22 (suppl A):S73, 2008
73. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspect Med*, 2007. 28: 192-209
74. Huang SJ, Chen CP, Schatz F, Rahman M ve ark. Pre-eclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. *J Pathol* 2008; 214:328.

75. Loke YW, King A. Immunology of implantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14(5):827.
76. Zhou CC, Ahmad S, Mi T, Abbasi S, Xia L, Day M-C, et al. Autoantibody from women with preeclampsia induces soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production via angiotensin type 1 receptor and calcineurin/nuclear factor of activated T-cells signaling. *Hypertension* 2008; 51(4):1010-1019.
77. Zera CA, Seely EW, Wilkins-Haug LE, Lim K-H, Parry SI, McElrath TF. The association of body mass index with serum angiogenic markers in normal and abnormal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(3):247.e241-247.
78. Staff AC, Braekke K, Johnsen GM, et al. Circulating concentrations of soluble endoglin (CD105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:176.e1
79. Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14:178S
80. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2007; 335(7627):974.
81. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111:649.
82. Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, et al. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:177.
83. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Gonçalves LF, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(6):1541-1547.
84. Tidwell SC, Ho H-N, Chiu W-H, Torry RC, Torry DS. Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(6):1267-1272.
85. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012; 125(7):911-919.
86. Kumasawa K, Ikawa M, Kidoya H, Hasuwa H, Saito-Fujita T, Morioka Y, et al. Pravastatin Induces Placental Growth Factor (PGF) and Ameliorates Preeclampsia in a Mouse Model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; 108(4):1451-1455.

87. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005 Jun 10; 308(5728):1592-4.
88. Cotton DB, Lee W, Huhta JC, Dorman KF. Hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. *Am Journal Obstet Gynecol* 1988; 158: 523-9.
89. Mostello D, Catlin TK, Roman L, et al: Preeclampsia in the parous woman: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol* 187:425,2002
90. Conrad KP, Stillman I, Lindheimer MD: The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG(eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014.
91. Lindheimer MD, Katz AI. Renal physiology and disease in pregnancy. In: Seldin DW, Giebisch G, editors. *The kidney: physiology and pathophysiology*, 2nd edition. New York: Raven Press; 1992.
92. Fisher KA, Luger A, Spargo BH, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and remote prognosis. *Medicine* 1981;60:267-76. F
93. Packham DK, Mathews DC, Fairley KF, Whitworth JA, Kincaid-Smith PS. Morphometric analysis of pre-eclampsia in women biopsied in pregnancy and post- partum. *Kidney Int* 1988;34:704-11.
94. Gaber LW, Lindheimer MD. Pathology of the kidney, liver, and brain. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. *Hypertensive disorders in pregnancy*. Stamford, CT: Appleton and Lange; 1999. p. 231-62.
95. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148(7): 951-63
96. Rana S, Karumanchi A, Levine FJ, et al. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension*. 2007;50:137.
97. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:979.
98. Napolitano R, Thilaganathan B: Mean, lowest, and highest pulsatility index of the uterine artery and adverse pregnancy outcome in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 206(6):e8,2012 43.
99. Takagi S, Tsuji T, Amagai T, Takamatsu T, Fujisawa H. Specific cell surface labels in the visual centers of *Xenopus laevis* tadpole identified using monoclonal antibodies. *Dev Biol* 1987;122:90-100.

100. Kitsukawa T, Shimono A, Kawakami A, Kondoh H, Fujisawa H. Overexpression of a membrane protein, neuropilin, in chimeric mice causes anomalies in the cardiovascular system, nervous system and limbs. *Development* 1995;121:4309-18.
101. Zachary IC. How neuropilin-1 regulates receptor tyrosine kinase signaling: the knowns and known unknowns. *Biochem Soc Trans* 2011;39:1583-91.
102. Evans IM, Yamaji M, Britton G, et al. Neuropilin-1 signaling through p130Cas tyrosine phosphorylation is essential for growth factor-dependent migration of glioma and endothelial cells. *Mol Cell Biol* 2011;31:1174-85.
103. Lanahan A, Zhang X, Fantin A, et al. The neuropilin 1 cytoplasmic domain is required for VEGF-A-dependent arteriogenesis. *Dev Cell* 2013;25:156-68.
104. Lu Y, Xiang H, Liu P, et al. Identification of circulating neuropilin-1 and dose-dependent elevation following anti-neuropilin-1 antibody administration. *MAbs* 2009;1:364-9.
105. Rossignol M, Gagnon ML, Klagsbrun M. Genomic organization of human neuropilin-2 genes; identification and distribution of splice variants and soluble isoforms. *Genomics* 2000;70:211-22.
106. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 2011;473:298-307.
107. Halder JB, Zhao X, Soker S, et al. Differential expression of VEGF isoforms and VEGF(164)-specific receptor neuropilin-1 in the mouse uterus suggests a role for VEGF(164) in vascular permeability and angiogenesis during implantation. *Genesis* 2000;26:213-24.
108. Soker S, Takashima S, Miao HQ, Neufeld G, Klagsbrun M. Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. *Cell* 1998;92(6):735-45.
109. Hess AP, Schanz A, Baston-Buest DM, et al. Expression of the vascular endothelial growth factor receptor neuropilin-1 in the human endometrium. *J Reprod Immunol* 2008;79(2):129-36.
110. Mac Gabhann F, Popel AS. Differential binding of VEGF isoforms to VEGF receptor 2 in the presence of neuropilin-1: a computational model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288(6):H2851-60.
111. Levy NS¹, Goldberg MA, Levy AP. Sequencing of the human vascular endothelial growth factor (VEGF) 3' untranslated region (UTR): conservation of five hypoxia-inducible RNA-protein binding sites. *Biochim Biophys Acta*. 1997 May 30;1352(2):167-73.
112. Claffey KP¹, Shih SC, Mullen A et al. Identification of a human VPF/VEGF 3' untranslated region mediating hypoxia-induced mRNA stability. *Mol Biol Cell*. 1998 Feb;9(2):469-81.
113. Kitsukawa T, Shimizu M, Sanbo M, et al. Neuropilin-semaphorin III/D-mediated chemorepulsive signals play a crucial role in peripheral nerve projection in mice. *Neuron* 1997;19(5):995-1005.

114. Chung JY, Song Y, Wang Y, et al. Differential expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), endocrine gland derived-VEGF, and VEGF receptors in human placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *JCEM* 2004;89:2484–90.
115. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9):CD008148.
116. Huppertz B. IFPA award in placentology lecture: biology of the placental syncytiotrophoblast - myths and facts. *Placenta* 2010;31(suppl A):S75–81.
117. Sharp AN, Heazell AEP, Crocker IP, et al. Placental apoptosis in health and disease. *Am J Reprod Immunol* 2010;64:159–69.
118. Arad A, Nammouz S, Nov Y, Ohel G, Bejar J, Vadasz Z. The Expression of Neuropilin-1 in Human Placentas From Normal and Preeclamptic Pregnancies. *Int J Gynecol Pathol.* 2017 Jan;36(1):42-49.
119. Xu X¹, Yang XY², He BW¹, Yang WJ¹, Cheng WW³ Placental NRP1 and VEGF expression in pre-eclamptic women and in a homocysteine-treated mouse model of pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Jan;196:69-75
120. Dev Maulik, MD, PhD; Alok De, PhD; Louis Ragolia, PhD et. Al. Down-regulation of placental neuropilin-1 in fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Feb;214(2):279.e1-279.e9.
121. Namiki A, Brogi E, Kearney M, Kim EA, Wu T, Couffinhall T, Varticovski L, Her JM: Hypoxia induces vascular endothelial growth factor in cultured human endothelial cells. *J Biol Chem* 1995; 279:31189-31195.
122. Roberts JM, Martin EE, Golden A, Taylor RN: Sera from preeclamptic women specifically activate human umbilical endothelial cells in vitro: Morphological and biochemical evidence. *Am J Reprod Immunol* 1992; 27:101-108.
123. Ryuto M, Ono M, Izumo H, Yoshida S, Weich HA, Kohno K, Kuwano M: Induction of vascular endothelial growth factor by tumor necrosis factor alpha in human glioma cells. *J Biol Chem* 1996; 271:28220-28228.
124. Cohen T, Nahari D, Cerem LW, Neufeld G, Levi BZ: Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1996; 271:736-741.
125. Kupferminc MJ, Daniel Y, Englender T, et. Al. Vascular endothelial growth factor is increased in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 1997 Oct;38(4):302-6.
126. Sharkey AM et al. Maternal plasma levels of vascular endothelial growth factor in normotensive pregnancies and in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Eur J Clin Invest.* 1996 Dec;26(12):1182-5.