

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Cenk SAYIN

**ŞİDDETLİ PREEKLAMPSİDE PLASENTAL
APOPİTOZUN OTOANTİKOR VE
PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLERLE
ARAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık tezi)

Dr. Dilek Pınar ÖZER

EDİRNE- 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve beceri edinmemde, ilgi ve yardımlarını hiç bir zaman esirgemeyen ve tez çalışmamda üstün bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, hekimliğin, tıp sanatını uygulamak olduğunu öğreten, çok değerli hocam Prof. Dr. N. Cenk SAYIN'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Başta Anabilim Dalı başkanımız olmak üzere, Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Koray ELTER'e, Yrd. Doç. Dr. Nihal DOLGUN'a, Uzm. Dr. Vedat UĞUREL'e ve Patoloji Anabilim Dalından Doç. Dr. Fulya ÖZPUYAN'a, istatistiksel analizlere katkılarından dolayı Prof. Dr. Necdet SÜT'e, immunohistokimyasal boyamalarda yardımcı olan Biyolog Muzaffer TUDAN'a, tüm asistan doktor arkadaşlarıma, bölüm sekreterlerine, servis hemşirelerine ve diğer çalışanlarımıza teşekkürlerimi sunarım.

Zorlu eğitim hayatım boyunca sevgisini, desteğini ve sabrını esirgemeyen anneme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
PREEKLAMPSİ.....	3
EKLAMPSİ.....	17
HELLP SENDROMU.....	17
GEREÇ VE YÖNTEM	19
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA	43
SONUÇLAR.....	49
ÖZET	50
SUMMARY	52
KAYNAKLAR	54
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin konverting enzim
ALT	: Alanin transaminaz
ASİ	: Amnios sıvı indeksi
AST	: Aspartat transaminaz
AT1-AA	: anjiotensin 1 otoantikör
CSF	: Colony stimulating factors
DİK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
HELLP	: “Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet”
H&E	: Hematoksilen Eosin
INF-g	: Interferon g
İRS	: İmmünreaktivite Skoru
İUGK	: İntrauterin gelişme kısıtlılığı
IL	: İnterlökin
LDH	: Laktat dehidrogenaz
NO	: Nitrik oksit
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
PAI-1	: Plasminojen aktivatör inhibitör-1
PGI₂	: Prostaglandin I ₂
PIGF	: “Placental Growth Factor” (plasental büyüme faktörü)
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldosteron sistemi
sFlt1	: Soluble fms-like tiro sine kinase
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü- alfa

TXA₂ : Tromboksan A₂
UA : Umbilikal arter
VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi obstetrideki en önemli komplikasyonlardan biridir. Gebeliklerin %2-7'sini etkilemektedir (1). Gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri olarak tanımlanır ancak (2) mevcut durum hipertansiyon ve proteinüriden daha öte, vücudun tüm sistemlerini ilgilendiren sistemik ve kompleks bir sendromdur. Hem anne hem de bebekte erken ve geç komplikasyonları olabilen multisistemik bir hastalıktır (1). Preeklampsi ve komplikasyonlarına bağlı her yıl dünyada 50 000 maternal ve 900 000 çocuk ölümü meydana gelmektedir, bu da tüm maternal ölümlerin % 12'sini oluşturmaktadır (3). Hastalığın başlangıcı ve klinik seyri çok öngörülebilir değildir. Bu nedenle hastalığın tanı ve tedavisinde güçlü araçlara ihtiyaç vardır (4).

Preeklampsi gelişiminde en önemli neden, trofoblast invazyonunda problem ve sonuç olarak plasenta oluşum ve gelişiminin sağlıklı olmamasıdır.

Sitokinler hücre fonksiyonları üzerine etkileri olan düzenleyici moleküllerdir. Materno-fetal bileşkede bulunan hücrelerde dengeli ve düzgün sitokin ekspresyonu plasentanın normal oluşum ve gelişimi için gereklidir (5). Sitokinler aynı zamanda endotel fonksiyonlarını da düzenleyen moleküllerdir. Plasenta oluşumu ve yaygın endotel hasarı, sitokinlerin etki alanı altındadır. Bu nedenle sitokin salınım ve fonksiyonlarındaki bozukluk veya dengesizlikler ile preeklampsi oluşumu arasında önemli bağlantılar olabilir (6).

sFlt-1 preeklampitik kadınların plasenta ve kanlarında normal gebelere göre daha yüksek miktarlarda bulunmaktadır ve preeklampsi için risk faktörüdür (7).

AT-1 AA bazı maddelerin (PAI-1, Ca²⁺, NADPH oksidaz gibi) düzeylerini artırarak preeklampside görülen vasküler disfonksiyona yol açmaktadır (8).

Bizde çalışmamızda otoantikör ve sitokinlerin (TNF-alfa, IL-10, IL-6, AT-1AA ve sFlt-1) normal, ağır preeklampsî ve HELLP sendromlu gebelerin plasentalarındaki ekspresyonunu immünohistokimyasal yöntemle incelemeyi hedefledik ve aralarındaki ilişkiyi araştırdık.

GENEL BİLGİLER

Gebelik ve hipertansiyon, Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı (NHBPEP) çalışma grubunun modeline göre dört gruba ayrılmıştır (9).

- 1- Gestasyonel hipertansiyon
- 2- Preeklampsi ve eklampsi sendromu
- 3- Kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsi sendromu
- 4- Kronik hipertansiyon

Hipertansiyon tanısı; 4 saat arayla en az iki kere hasta dinlenmiş halde iken ölçülen kan basıncında sistolik 140 mm Hg veya diastolik 90 mm Hg ‘ yı geçiyorsa konur.

PREEKLAMPSİ

Preeklampsi insan türüne özgü bir hastalıktır, gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri olarak tanımlanmaktadır (10). 24-saatte üriner protein atılımının 300mg’dan fazla, idrarda protein; kreatinin oranının 0,3 veya rastgele alınan bir idrar örneğinde persistan 300mg/dL (1 + dipstik) proteinüri olması, proteinüri olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu değerlerin hiçbiri vazgeçilmez değildir, çünkü idrar konsantrasyonları gün boyunca oldukça değişkenlik gösterir (11). Bu nedenle bazı hastalarda yeterli proteinüri olmaması hastalığın tanı ve tedavisini geciktirmektedir. Ancak mevcut durum hipertansiyon ve proteinüriden çok öte, vücudun tüm sistemlerini ilgilendiren sistemik ve kompleks bir sendromdur (12).

Tablo 1’de preeklamsi tanı kriterleri özetlenmiştir. 2013 yılında “ *American College of Obstetricians and Gynecologist* ” preeklampsi tanısı için proteinüriyi zorunlu kriter olarak kaldırdı (13).

Tablo 1. Preeklampsi tanı kriterleri (13)

Daha önce normotansif olan hastada 20. Gebelik haftasından sonra arteryel kan basıncı değerinin en az 2 defa 4 saat ara ile 140/90 mmHg üzerinde ölçülmesi
Sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg veya diastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg ise birkaç dakika ara ile tekrar ölçülmesi yeterlidir.
Proteinüri 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg ve protein(mg/dL)/ kreatinin (mg/dL) oranı ≥ 0.3 veya Dipstick ile proteinüri 1+ , eğer kantitatif ölçüm yapılamıyorsa
20. gebelik haftasından sonra hipertansiyonu gelişen proteinürisi olmayan hastalarda, aşağıdakilerden herhangi birisinin olması preeklampsi için tanısaldır.
Serum kreatinin $>1,1$ mg/dL veya iki kat yükselmesi
Trombositopeni ($<100000\text{mm}^3$)
Karaciğer enzimlerinin en az iki kat yükselmesi
Pulmoner ödem
Serebral veya görsel bozukluklar

Tablo 2’de ağır preeklampsi belirtileri özetlenmiştir. 2013 yılında “ *American College of Obstetricians and Gynecologists* ” ağır preeklampsi kriterlerinden masif proteinüri (5 gr/ 24 saat) ve fetal büyüme kısıtlılığını kaldırdı (Tablo 2) (13).

Tablo 2. Ağır Preeklampsi belirteçleri (bulgulardan herhangi biri) (13)

Arteryel kan basıncı değerinin en az 2 defa 4 saat ara ile 160/110 mmHg üzerinde ölçülmesi
Yeni oluşan serebral ya da görme bozukluğu
Pulmoner ödem ya da siyanoz
Artmış karaciğer enzim yüksekliği, tedaviye cevap vermeyen epigastrik ya da sağ üst kadranda ağrısı
Progresif renal yetmezlik (serum kreatinin konsantrasyonu >1.1 mg/dL yada herhangi bir böbrek hastalığı olmadan serum kreatinin konsantrasyonunun ikiye katlaması)
Trombositopeni ya da hemoliz

Son yıllarda preeklampsi, altta yatan patoloji de dikkate alınarak, klinik bulguların çıkış haftasına göre erken (34 hafta öncesi) ve geç (34 hafta sonrası) preeklampsi olarak sınıflandırılmaktadır (14). Preeklampside patoloji gebeliğin oluşum aşamasından itibaren vardır ancak klinik bulgular gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar. Patoloji ağırlaştıkça klinik bulguların ortaya çıkış haftası da okadar erken olur. Kötü oluşmuş bir plasenta ile gebelik ileri haftalara kadar gidemez, fetus ve anne sıkıntıya girer. 32 hafta altında doğurtulmak zorunda kalınan preeklampsi olgularında maternal mortalite 20 kat artmaktadır (15). Bu veriler ve olayın patofizyolojisi dikkate alındığında erken ve geç preeklampsinin etiolojisinin de farklı olduğu söylenebilir. Erken gebelik haftalarında ortaya çıkan preeklampsi plasenta oluşum sorunu sonucunda ortaya çıkarken, geç haftalarda görülen preeklampsi tablosunda ise plasenta normal oluşmasına rağmen annenin gebeliğe verdiği normalden farklı reaksiyon sonucu ortaya çıkmaktadır (Tablo 3) (14,16).

Tablo 3. Erken ve geç klinik bulgu veren preeklampsi olgularının özellikleri

	Erken	Geç
Klinik semptomlar	<34 hafta	>34 hafta
Sıklık	% 20	% 80
Olumsuz sonuçlar	yüksek	ihmal edilebilir
Fetal gelişim kısıtlılığı	yüksek	ihmal edilebilir
Aile öyküsü	var?	yok?
Plasenta morfolojisi	anormal	normal
Etiyoloji	plasental	maternal
Risk faktörleri	aile hikayesi	diabet
		çoğul gebelik
		*VKİ
		Maternal yaş

*VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Risk Faktörleri

Nullipar gebeliklerde preeklampsi sıklığı %2 ile 7 arasında bildirilmektedir (12). Preeklampsi gelişme riskini artıran faktörler Tablo-4'de özetlenmiştir (17,18). Risk gebelik

öncesi sperm ile karşılaşma süresi kısaldıkça artmaktadır (19). Paternal faktör önemlidir. Preeklampitik gebeliğe neden olan bir erkeğin, başka bir kadın ile olan gebeliğinde de preeklampsi riski artmaktadır (19). PCOS nedeniyle meydana gelen infertilite ve tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü preeklampsi riskini artırmaktadır (20). Kırk yaş üzeri gebelikler, donör inseminasyon veya oosit donasyonu sonucu oluşan gebeliklerde risk artmaktadır (12). Maternal obezite ve body-mass indeks artışı belirgin bir risk faktörüdür (21). Pregestasyonel diyabet, kronik hipertansiyon, kronik böbrek hastalıkları, maternal enfeksiyonlar, kalıtsal trombofili, ailede preeklampsi öyküsü ve çoğul gebelikler de preeklampsi riskini artırmaktadır (17,18).

Tablo 4. Preeklampsi gelişme riskini artıran faktörler (17,18)

Risk	RR(%95 CI)
40 yaş üzeri, nullipar	1.68 (1.23-2.29)
40 yaş üzeri, multipar	1.96 (1.34-2.87)
Kronik hipertansiyon	1.99 (1.78-2.22)
Ailede preeklampsi öyküsü	2.90 (1.70-4.93)
Nulliparite	2.91 (1.28-6.61)
Çoğul gebelik	2.93 (2.04-4.21)
Diabet	3.56 (2.54-4.99)
BMI> 35	4.29 (3.52-5.49)
Konnektif doku hastalıkları	6.90 (1.1-42.3)
Preeklampsi öyküsü	7.19 (5.85-8.83)
Antifosfolipid Sendromu	9.72 (4.34-21.75)
Anormal maternal serum	
Belirteçleri (AFP, Hcg,	
İnhibin A >2 MoM)	2.39(1.75-35)
2 anormal belirteç	3.65 (2.79-4.78)

Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

Dünyada gebelik komplikasyonlarına bağlı anne ölümlerinin %10- 15 'i preeklamps ve eklamps ile ilişkilidir. Maternal komplikasyonlar serebral kanama, pulmoner ödem, konvülziyonlar, akut böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği intrakraniyal kanama, karaciğer subkapsüler hematoma ve rüptürü, trombositopeni, DİK ve HELLP sendromundan oluşmaktadır. Fetal komplikasyonlar ise, fetal asfiksi, perinatal ölüm, iatrojenik prematürite, oligohidramnios, fetal gelişme geriliğidir (22).

Kadında gebelik sonrası ve ilerleyen yaşlarda kardiyovasküler ve metabolik hastalık gelişimi preeklamps ile ilişkilidir. Preeklamps hikayesi olan kadınlarda hayatlarının ileriki dönemlerinde kalp hastalığı oluşması riski artmaktadır (23). Daha doğrusu preeklamps hikayesi olan kadınların kardiyovasküler hastalığı ile ilişkili hastalıklardan ölme olasılığı normal gebelere göre iki kat daha olasıdır (24).

Tablo 5. Preeklampsinin maternal ve fetal komplikasyonları (22)

Anne	Fetus
Serebral kanama	Perinatal ölüm
Retinal ayrılma	Fetal asfiksi
Kortikal körlük	İatrojenik prematürite
Karaciğer subkapsüler hematoma ve rüptürü	Oligohidramnios
Pulmoner ödem	Respiratuar distres sendromu
Dissemine intravasküler koagülasyon	Nekrotizan enterokolit
Ablatio plasenta	Bronkopulmoner displazi
Maternal ölüm	İntrauterin gelişme kısıtlılığı
Akut renal kortikal yada tübüler nekroz	İntraventriküler hemoraji
Eklampitik konvülziyonlar ve buna bağlı nörolojik sekeller	
HELLP sendromu	
Kalp yetmezliği	
Akut ve kronik böbrek yetmezliği	
Serebral ödem	
Akut karaciğer yetmezliği	

Ağır Preeklamps ve HELLP Sendromunda Tedavi (13)

“ *American College of Obstetricians and Gynecologists* ” göre ağır preeklampsi ve HELLP Sendromunda yönetim (13).

- Şiddetli preeklampsi belirtileri olmayan preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyonlu kadınların yakın takibinde, fetal hareketler (anne tarafından günlük değerlendirilmesi) ve maternal semptomlar, kan basıncı ölçümleri (haftada iki kez), platelet ve karaciğer enzim düzeylerinin (haftalık takip) değerlendirilmesi önerilmektedir.
- Gestasyonel hipertansiyonlu yada ağır preeklampsi kriterlerini taşımayan preeklampsilerde sıkı yatak istirahati önerilmez.
- Preeklampsili kadında fetusda gelişme geriliği saptandığında, fetoplasental kan akımını değerlendiren, umbilikal arter doplerini de içeren yardımcı değerlendirmeler yapılması önerilir.
- Hafif gestasyonel hipertansiyon ve hafif preeklampsilerde, gebelik 37 haftadan küçük ise doğum endikasyonu yoksa anne ve bebek takip edilerek doğum beklenir.
- Hafif gestasyonel hipertansiyon ve hafif preeklampsilerde, gebelik 37 haftadan büyük ise gebelik takibi yerine doğum önerilmektedir.
- Sistolik kan basıncı 160 mm Hg ve diastolik kan basıncı 110 mm Hg’den küçük olan ve maternal semptomu olmayan preeklampitik gebelere eklampsiyi önlemek için magnezyum sülfat önerilmemektedir.
- 34 hafta veya daha üstünde şiddetli preeklampsili kadınlarda, fetal veya maternal bulgular güven vermiyorsa, gestasyonel haftaya bakılmaksızın maternal şartlar uygun hale getirildikten sonra doğum önerilir.
- 34 haftadan küçük şiddetli preeklampsi de anne ve bebek durumu güven verici ise, maternal ve neonatal yoğun bakım şartlarının uygun olduğu durumlarda gebeliğin devamı önerilir.
- 34 hafta ve daha küçük haftada şiddetli preeklampsili vakalarda, gebeliğin devamı bekleniyorsa, fetal akciğer gelişimi için kortikosteroid yapılması önerilmektedir
- Gebelik boyunca şiddetli hipertansiyonu olan preeklampsili kadında (sistolik kan basıncı en az 160 mm Hg ve diastolik kan basıncı en az 110) antihipertansif tedavi önerilmektedir.
- Şiddetli preeklampsili gebede, doğum kararı proteinüri miktarına ya da değişen proteinüri miktarına göre verilmez.
- Fetus yaşayabilecek sınırın altında haftada olan ağır preeklampitik gebelerde, anne için uygun şartlar sağlandıktan sonra doğum önerilir.

- Şiddetli preeklampsi de 34 hafta veya daha küçük haftada anne ve fetus için bir risk faktörü yoksa ve doğum 48 saat ertelenebilecekse aşağıdaki durumlarda kortikosteroid yapılması önerilir.

1. Erken membran rüptürü
2. Travay
3. Trombositopeni ($< 100000/\text{microliter}$)
4. Yükselmiş hepatik enzimler
5. Fetal gelişme geriliği (beşinci persantilin altında)
6. Şiddetli oligohidramnios ($\text{AFI} < 5 \text{ cm}$)
7. Umbilikal arterde ters end-diastolik akım
8. Yeni gelişen böbrek disfonksiyonu ya da artan renal disfonksiyon

- Fetus yaşama sınırının üstünde bir haftada ise, 34 hafta ve daha az haftada kortikosteroid yapılması önerilir ancak, aşağıdaki durumlardan herhangi biri geliştiğinde gestasyonel yaş ne olursa olsun doğum ertelenmez

1. Kontrol edilemeyen şiddetli hipertansiyon
2. Eklampsi
3. Pulmoner ödem
4. Ablasyo plasenta
5. DIC
6. Güvenilir olmayan fetal durumun ispatı
7. İntrapartum fetal ölüm

- Preeklampsili kadınlarda doğum şeklinin sezeryan olması zorunlu değildir. Doğum şekli gestasyonel yaş, fetal prezentasyon, servikal durum fetal ve maternal duruma göre karar verilmelidir.

- Eklampsili kadınlarda parenteral magnesium sulfat verilmesi önerilmektedir.

- Şiddetli preeklampsili kadınlarda eklampsiyi önlemek için intrapartum ve postpartum magnesium sülfat verilmesi önerilmektedir.

- Sezeryan doğuma alınan preeklampsilerde, eklampsiyi önlemek amacıyla parenteral magnesium sülfat tedavisinin operasyon esnasında da devam etmesi tavsiye edilir.

- HELLP Sendromlu kadınlar, gestasyonel yaş fetusun yaşayabileceği haftanın altında ise, anne için uygun şartlar sağlandıktan sonra en kısa zamanda doğum eyleminin gerçekleşmesi önerilir.

- 34 ve daha büyük haftadaki HELLP Sendromlu hastalarda, anne için uygun şartlar sağlandıktan sonra en kısa zamanda doğum gerçekleştirilmelidir.
- Fetus yaşam sınırının üstünde bir haftada ama 34 haftadan küçük olan HELLP Sendromlu kadınlarda, eğer anne ve bebek için bir risk faktörü yok ise, fetal yarar için steroid dozlarının tamamlanması için 24-48 saat doğum ertelenebilir.

Magnezyum Sülfat

Magnezyum sülfat kullanımı preeklampitik kadınlarda nöbetleri engellemekte yardımcıdır (25,26). Magnezyum sulfatın hafif preeklampsilerde kullanımı tartışmalıdır çünkü bu hastalarda eklampitik nöbet görülmesi oranı sadece %0,5'dir (25). Magnezyum sülfatın plasental ablasyo insidansını azaltıcı yararı da vardır. Magnezyum sülfat nöromusküler iletiyi yavaşlatır ve kan basıncını önemli ölçüde etkilemeden merkezi sinir sistemi irritasyonunu deprese eder. Kadınların dörtte birinde flushing gibi yan etkiler görülür (27). Serum magnezyum düzeyleri yükselen serum kreatinin düzeyleri, azalan idrar çıkışı ve derin tendon refleksi kaybıyla takip edilir (28). Magnezyum toksisitesi solunum paralizi, merkezi sinir sistemi depresyonu ve kardiyak arreste neden olabilir. Antidotu kalsiyum glukonattır ve 1 gr kalsiyum glukonat iki dakika boyunca iv verilmelidir (29).

Magnezyum sülfatın önerilen tedavi edici dozu 4,3 -8,4 mg/dl'dir. Serum düzeyi 9 mg/dl'nin üzerinde olduğunda, magnezyum toksisitesi riski vardır (1).

Ağır preeklampsilerde konvulziyon profilaksisi yapılırken 4-6 gr magnezyum sülfat intravenöz ve yükleme dozu olarak, bolus halinde verilmelidir. Takiben saatte ortalama 2-3 gr gidecek tarzda serum içinde perfüzyon yapılmalıdır (1).

Antihipertansif Tedavi

Maternal ölüm ve komplikasyonlardan sorumlu olan faktörlerin başında ağır hipertansiyon gelmektedir (30). Antihipertansif tedavi ağır hipertansiyona bağlı ortaya çıkabilecek komplikasyonların önlenmesinde etkilidir (9). Antihipertansif tedavide amaç kan basıncının kabul edilebilir sınırlarda (sistolik 160 mm Hg'nın, diastolik 110 mm Hg'nın altında) tutulmasıdır. Hipertansiyon tedavisinde dikkat edilecek husus; maternal serobrovasküler hasarı ve konjestif kalp yetmezliğini önlemek, aynı zamanda da serebral perfüzyonu ve uteroplasental kan akımını yeterli düzeyde tutmaktır. Kan basıncındaki ani yükselme (diastolik >120 mm Hg) intraserebral kanama, akut böbrek yetmezliği, hipertansif ensefalopati, konjestif kalp yetmezliği, ventriküler aritmi ve plasenta dekolmanına neden olabilir (30). Preeklamps

tablosunda ortaya çıkan hipertansiyon akut hipertansiyondur, uygulanacak tedavi de akut antihipertansif olmalıdır.

Sıvı Tedavisi

Aşırı sıvı yüklemesi pulmoner ödem, asit ve kardiovasküler yüklemeye neden olabilir, oysa az sıvı replasmanı intravasküler volumün kısıtlanmasına ve ilerledikçe de end-organ iskemisine neden olur. İdrar çıkışı saatte 30 mL'den fazla olmalı (29), intravenöz sıvı da saatte 100 mL ile sınırlandırılmalıdır (29,31).

Postpartum Yönetim

Preeklampsik gebelerin çoğu doğuma hızla kan basıncında düşme, diürez ve klinik gelişmeler şeklinde cevap verir. Eklampsi postpartum dönemde ortaya çıkabilir, postpartum en riskli dönem ise postpartum dönemde ilk 48 saattir (28). Magnesium sülfat tedavisi 12-24 saate kadar uzatılmalıdır. Klinik gerekliliğe göre daha da uzatılabilir. Postpartum hipertansiyon yönetimine ilişkin güvenilir veriler yok (32), ancak genellikle oral nifedipin kullanılmaktadır (33).

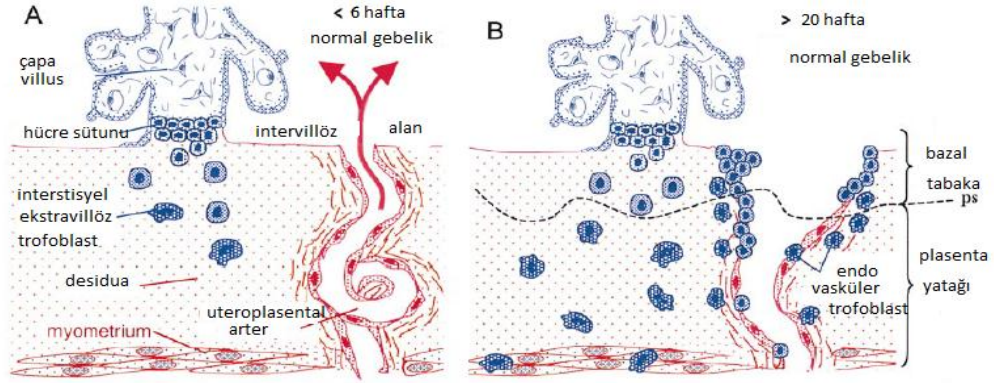
Etyopatoloji

Preeklampsi hem anne hem de fetusu etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Preeklampsi gelişiminde plasenta kritik rol oynamaktadır. Plasental doku hastalığının gelişimi gereklidir ancak fetus gerekli değildir ve preeklampsi her zaman plasenta doğduktan sonra tedavi edilir (34,35).

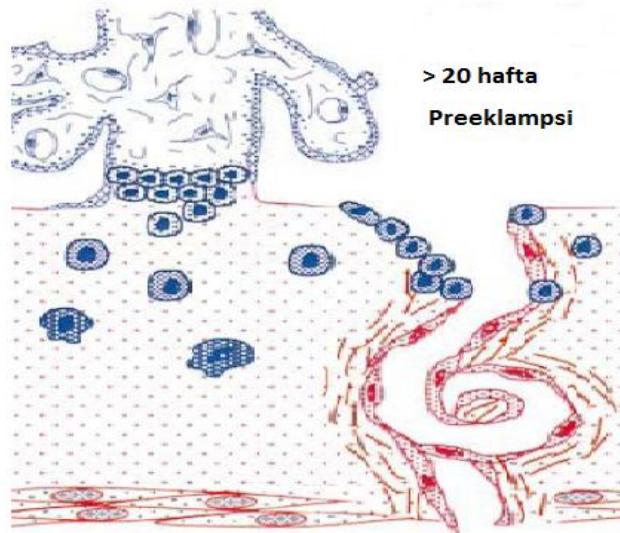
Uterus kan akımı, asıl olarak uterin arter ile sağlanır. Gebelikte, fetus ve plasentanın oksijen ve besin ihtiyacının karşılanması için uterin kan akımı 10 kat artar. Bunun oluşabilmesi için, spiral arterlerin fizyolojik değişimle uteroplasental arterlere dönüşümü gerekir. Trofoblastlar spiral arterlerin desidual ve myometrial segmentlerini invaze ederek, spiral arter çapını 15-20 mikrondan 300-500 çıkarmakta ve intervillöz mesafedeki akım direncini azaltmaktadır. Böylece intervillöz mesafe yüksek akımlı hale gelmekte ve fetomaternal alışveriş artmaktadır. Brosens ve ark. (36) plasental yatak biopsisini mikroskopik olarak incelemişler. Spiral arterlerin sitotrofoblastik hücrelerce istila edildiğini ve bu arterlerde lümenin dilate olarak musküler dokunun tamamen kaybolduğu endotelyal tabakada mural trombüs ve fibrinoid depolanmanın olmadığı gösterilmiştir. Preeklampside damarların desidual

kismında invazyon oluşur ancak myometrial kısmında oluşmaz. Bu nedenle spiral arterler daha küçük çapda lümen ve kalın kas duvarlarına sahiptir (Şekil 1,2) (37).

Şekil 1. ve 2. Normal ve yetersiz trofoblast invazyonu (38)



Şekil 1. A,B sağlıklı gebelerde normal trofoblast invazyonu



Şekil 2. Preeklampside yetersiz trofoblast invazyonu

Sağlıklı bir gebelik için yeterli trofoblastik invazyon şarttır. Yetersiz trofoblastik invazyon, fetal trofoblast ve maternal desidua arasındaki anormal etkileşimden kaynaklanan, maternal immün sistem hücrelerinin de dahil olduğu, plasental invazyonun ve maternal vaskülarizasyonun yetersiz oluşmasıdır (39). Kötü plasantasyonun sonucunda, akut aterosiz

olarak adlandırılan, fibrinoid nekroz ve lipid yüklü makrofajlar veya köpük hücrelerinin birikimi ile oluşan ve spiral arterlerin distal ucunda obstrüktif bir lezyon oluşur (40). Etkilenmiş spiral arterlerde gelişen trombozis plasental enfarktüse neden olabilmektedir (41). Bu nedenle gebeliğin ilerleyen dönemlerinde fetoplasental kan akımında artış olmaz ve preeklampitik gebelerde oluşan gelişme geriliği oluşur (38, 42, 43).

Yapılan çalışmalarda klinik tablo ağırlaştıkça plasenta yatağındaki probleminde ağırlaştığını göstermektedir. Normal gebeliklerde intervillöz mesafede maternal kan akımı değişkenlik gösterir. Preeklampsilerde spiral arterlerin özelliğinden dolayı dalgalı kan akımı daha da abartılıdır ve bu durumda iskemi-reperfüzyon doku hasarına yol açar(44). Sonuç olarak, belki de daha önemlisi iskemi-reperfüzyon tipi hasar, plasentada oksidatif stres ve serbest radikallerin açığa çıkmasına, sitokinler (TNF- α , IL) ve büyüme faktörlerinin salınımında bozukluğa, lökosit ve makrofaj aktivasyonuna yol açarak preeklampsisi tablosuna neden olabilir (44,45).

Yapılan birçok çalışmada preeklampsisi de plasentaya bağlı oksidatif stresde artış olduğunu ve oksidatif stres ürünlerinin maternal dolaşımda yükseldiğini, ancak antioksidan aktivitenin azaldığını ortaya koymaktadır (45-48). Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller sistemik dolaşıma katılarak bütün vücutta damar endotelinde lipid peroksidasyona ve protein ve DNA hasarına sebep olur (49). Yaygın endotel hasarı da preeklampsisi tablosuna neden olur. Bozulmuş endotel tabakası anjiotensin II, tromboksan A2(TXA2) , endotelinler gibi vazokonstriktör ajanlara daha duyarlı hale gelirken, prostasiklin, nitrik oksit (NO), gibi vazodilatatör ajanlara ise duyarsızlaştırmaktadır (50-52) .

Vitamin C ve E desteğinin anti oksidan etkisiyle oksidatif distres ve preeklampsiyi azalttığı düşüncesi ilk başta umut verici olabilir ancak (53), randomize çalışmalar vitamin C ve E nin preeklampsiyi azaltıcı etkisi olduğunu desteklememektedir (54). Hatta bir çalışma vitamin C ve E nin fetal kayıp ve perinatal ölümü arttırdığını göstermiştir (55).

Preeklampside oluşan maternal klinik semptomların sebebi sistemik endotel disfonksiyonudur. Endotel bağımlı vasküler tonus kontrolünün ve vazokonstrüksiyon hipertansiyona, kapiller permeabilitenin artması üçüncü boşluğa sıvı kaybı, hemokonsantrasyon ve ödeme glomerüler permeabilitenin artması proteinüri ye, koagülasyon mekanizmasının bozulması ise yaygın damar içi pıhtılaşmaya (DIC) yol açar. Ayrıca vazokonstriksiyon ve iskemi de karaciğer hasarına yol açar. Endotel tüm vücutta bulunduğu için preeklampsisi tüm vücudu etkileyen sistemik bir tablodur (49).

Plasenta oluşum ve gelişiminde sitokinlerin önemli bir yeri vardır. Endotel hücreleri, trofoblastlar ve implantasyon aşamasında endometriumda bulunan immün hücreler pek çok sitokini sentezleme yeteneğine sahipler. Yani sağlıklı bir plasenta oluşması için hücreler arası ilişkinin de sağlıklı olması gerekir. Bu ilişki ve iletişim de sitokinlerce sağlanır. Uygun sitokin ortamı trofoblastların görevlerini doğru yapmalarına, sağlıklı plasenta oluşmasına ve sonuç olarak da gebeliğin sorunsuz olmasına olanak sağlar. Sitokin ortamında ki bir bozukluk plasenta oluşumunda soruna yol açabileceği gibi, yaygın endotel disfonksiyonuna yol açarak preeklampsia gelişmesine sebep olabilir (56).

Class I T- helper (Th1) hücrelerin ürünleri olan, interlökin-2 (IL-2) ve interferon g (INF-g) gibi ve aktive olmuş makrofajların ürünleri olan TNF-, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin gebelik üzerine olumsuz etkileri olduğu kabul edilmektedir. Buna karşılık Class II T-helper (Th-2) hücrelerin ürünleri olan IL-10, IL-4 ve koloni stimüle edici faktörlerin (CSF) ise olumlu etkilerinin bulunduğu kabul edilmektedir (57). Th-2 hümoral immüniteyi düzenlerken, Th-1 hücreleri ise inflamataur sitokin sekresyonunu uyarır. Preeklampsia gelişen gebelerde ikinci trimesterin erken dönemlerinden başlayarak, Th-1 etkisi artar ve Th-1/Th-2 oranı değişir (58).

Preeklampsia de yetersiz uteroplental gelişime bağlı olarak meydana gelen hipoksik ortamın plasentadan maternal sistemik endotelyal disfonksiyona neden olan bazı anjiyogenik ve antianjiyogenik maddelerin salınımına sebep olduğu gösterilmiştir (59, 60).

“Placental Growth Factor” (PIGF) ve “Vascular Endothelial Growth Factor” (VEGF), VEGF ailesinin birer üyeleridir. Bu faktörler vücutta anjiyogenez, vaskülogenez ve kemotaksis gibi birçok fizyolojik ve kanser, kronik inflamataur hastalıklar ve neovasküler hastalıklar gibi birçok olayda rol alırlar (61). VEGF bu etkisini üç adet reseptör üzerinden yürütürler. Bu reseptörler; VEGFR-1 (flt-1 veya fms benzeri tirozin kinaz), VEGFR-2 ve VEGFR-3. Bu reseptörler  bölümden oluşur. Ligand bağlayan hücre dışı bölümü, tirozin kinaz aktivitesi gösteren hücre içi bölüm ve immünglobulin benzeri yapıda olan bölüm (62-64).

VEGF-1’in hücre –hücre veya hücre-matriks etkileşimlerini kontrol ederek, doku mimarisinin belirlenmesinde rolü olduğu dşnlmştir. VEGFR-2 endotel hücrelerinde mitoz ve permeabilite artışında rol oynar. VEGFR-3 ise lenfanjiogeneizde rol alır. VEGF, VEGFR-1 ve VEGFR-2 üzerinden etki gösterirken, PIGF sadece VEGFR -1’e bağlanarak etki gösterir (61).

VEGF birinci trimesterde plasental villöz trofoblastlardan, termde ektravillz trofoblastlardan ve doğumda maternal ve fetal makrofajlardan salınır (62, 59). VEGF endotel hücreleri için bilinen en özgül mitojendir. Vasklogenez ve anjiyogeneizde önemli rol oynar.

VEGF endotelial hücrelerin migrasyon aktivitesini uyarır, endotel hücrelerini apoptozise karşı korur, anjiyogenez sırasında kapiller penetrasyonu sağlayan kollajenaz ve plazminojen aktivatörlerinin ekspresyonuna yardımcıdır, nitrik oksit (NO) salınımını ve NO aracılı vazodilatasyonu uyararak hipotansif etki yaratır ve kemotaksiste rol alır. Yararlı etkilerinin yanında VEGF'nin tümör anjiyogenezi ve tümör büyümesini arttırdığı, ayrıca tümörün hematogen yolla yayılmasında rolü olduğu gösterilmiştir. PlGF ise plasentadan salınan anjiyogenik bir moleküldür ve sadece VEGFR-1'e bağlandığından endotel hücreleri üzerinde, VEGF gibi permeabilite artırıcı ve mitojenik etkisi yoktur(61).

sFlt-1, VEGFR-1'in transmembran ve sitoplazmik etki alanı eksikliğinde sekrete edilen çözünebilir formda bir reseptördür ve VEGFR-1 benzeri bir yapıdadır (65, 59). sFlt-1, VEGFR-1'in kompetatif inhibitörü olarak görev yapmaktadır. sFlt-1 VEGF, PlGF ve VEGF ailesinin diğer üyeleri için reseptör bağlanma noktası gibi davranarak bu moleküllerin biyolojik aktivitelerini yapmalarına engel olur (15, 39, 44). Preeklampitik hastalarda sFlt-1'in maternal plazmada ve amniyotik sıvıda seviyelerinin yükseldiği ve plasental mRNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir(65, 59, 61). sFlt-1'in maternal sirkülasyonda artması VEGF ve PlGF'nin azalmış seviyeleriyle sonuçlanır, bu da preeklampsideki antianjiyogenik duruma katkıda bulunur (59,67).

PlGF kan seviyeleri normalde ilk iki trimester boyunca artar, pik seviyesine 29-32. gebelik haftalarında ulaşır ve sonrasında terime doğru azalır (68). Preeklampitik hastalarda PlGF'nin doğum sonrası kan seviyeleri ile doğum öncesi kan seviyeleri benzerdir, bu durum plasentadan üretilen PlGF'nin gebelikte sFlt-1 ile nötralizasyonuna bağlanmıştır (69). sFlt1 seviyeleri ise sağlıklı gebelerde ve preeklamptiklerde doğum sonrası ilk hafta boyunca düşer (70-71).

sFlt-1 seviyelerinin yüksekliğinin preeklampsisi patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. sFlt-1 vazokonstriktör değildir ancak in vitro olarak VEGF ve PlGF'nin etkilerini inhibe ettiği ve dolaşımdaki seviyelerinin kronik yüksekliğinin kan basıncında yükselme ile sonuçlandığı gösterilmiştir (67). Maynard ve ark. (70) gebe ratlarda, intravenöz sFlt-1 verilmesiyle hipertansiyon ve proteinüri gösteren renal disfonksiyon gözlediklerini bildirmişlerdir.

Preeklampsisi patogenezinde suçlanan önemli nedenlerden bir tanesi de renin anjiyotensin sistemindeki bozukluklardır. Birinci trimesterde anjiyotensinojen, renin, anjiyotensin konverting enzim (ACE) ve anjiyotensin tip 2'nin desiduada sentezlendiği gösterilmiştir. Renin anjiyotensin sistemi östrojen, progesteron ve desidualizasyonda rol oynayan pek çok faktör tarafından

kontrol edilmektedir. Normal gebelikte Renin Anjiotensin Aldesteron sistemi (RAAS)'nin konsantrasyonları artmış ancak anjiotensin 2'ye karşı vasküler cevap azalmıştır (72). Normal gebelikte RAAS'nin tüm komponentlerinin konsantrasyonu artmaktadır. Ancak buna rağmen, prostaglandin sistemindeki değişikliklerden dolayı bu güçlü maddelere karşı damar cevabı zayıflamaktadır.

Preeklampitik gebelerde anjiotensin 1 otoantikor (AT1-AA) düzeyleri artmıştır. AT1-AA, AT1 reseptör stimülasyonu üzerinden plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) yükselmesine neden olur.(yüksek PAI-1 aktivitesi fibrinolitik sistem aktivitesinin düşmesine neden olur. Ayrıca ateroskleroz, tromboembolik hastalıklar ve inme ile ilişkilidir). Denched ve ark. (73) AT1-AA 'nin NADPH (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) oksidaz aracılığıyla vasküler düz kaslar da reaktif oksijen radikallerinin oluşmasına neden olmaktadır. Thway ve ark. (74) AT-1 AA 'nin preeklampitik hastalarda vasküler düz kas hücrelerinde Ca^{2+} salınımına neden olduğunu ve preeklampsilerdeki vasküler değişikliklerin altında yatan potansiyel sebep olabileceğini vurgulamıştır. Son çalışmalar da AT-1 AA 'in serum soluble fms -like tirozin kinaz-1 (sFlt-1) 'in düzeylerini artırarak endotelial migrasyon oranını engellediğini göstermektedir. Tüm bu sonuçlar şiddetle göstermektedir ki AT-1 AA preeklampside görülen vasküler disfonksiyona yol açmaktadır (75, 76). İlginç biçimde Hubel ve ark. (77) AT1-AA düzeylerinin preeklampsili kadınlarda, postpartum dönemde de yüksek seyrettiğini, bunun da yükselmiş sFlt-1, azalmış VEGF'ye neden olarak uzun dönem kardiyovasküler riske neden olabileceğini düşünmüşlerdir.

Tüm bu verilere ek olarak sigara içmenin gebelik boyunca fetal büyüme geriliği, plasental ablasyo, ölü doğum ve preterm eylem gibi yan etkilere sebep olduğu ancak preeklampsisi ve gestasyonel hipertansiyon riskini azalttığını bilinmektedir (78). Koruma mekanizması ise hala araştırılmaktadır.

EKLAMPSİ

Eklampsisi, preeklampitik gebelerde yeni başlangıçlı nöbetler olarak tanımlanabilir. Bazı kadınlarda eklampsisi preeklampsisi tanısı konmadan ortaya çıkabilirken, bazı kadınlarda da postpartum dönemde ortaya çıkmaktadır. Eklampsisi ve HELLP Sendromu preeklampsinin iki ağır tablosudur (79).

Eklampside konvulsiyonlar tonik-klonik tiptedir ve doğumdan önce, doğum sırasında ve doğumdan sonra görülebilir. Konvulsiyonlar en çok doğumdan 48 saat sonra ve nulliplarlarda görülmesine rağmen 10. güne kadar görülebilir. Eklampside mortalite oranı %14 civarında iken günümüzde azalmıştır. 399 eklampatik hastayı değerlendiren bir çalışmada, eklampsinin majör komplikasyonları olarak; %10 dekolman plasenta, %7 aspirasyon pnömonisi, %5 pulmoner ödem, %4 kardiovasküler arrest, %4 akut böbrek yetmezliği, %1 maternal ölüm olarak tespit etmişlerdir (79).

HELLP SENDROMU

HELLP Sendromu preeklampsiyle ilişkili hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük platelet sayısı ile tanımlanmaktadır (80). Hemoliz, mikroanjiopatik hemolitik aneminin göstergesidir ve eritrositlerin endotel hasarı olan küçük damarlardan geçişi sırasında yıkıma uğraması sonucu oluşur. Karaciğer sinüsoidlerinde fibrin benzeri madde birikimi ve perfüzyon bozukluğu sonucu periportal ve fokal parankim hücre nekrozu ve karaciğer enzimlerinde artış gözlenir. İntravasküler trombosit aktivasyonu ve endotel hasarı ise trombosit yıkımı ve trombositopeniye yol açar. HELLP Sendromu sıklığı preeklampsi olgularının %4 ile %12'sinde bildirilmektedir ve HELLP olgularının %30'unda tablo postpartum ilk 48 saat içerisinde ortaya çıkar (81). HELLP Sendromu maternal mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu ve hızla kötüleşebilen bir tablodur (82). HELLP Sendromunun klinik prezentasyonu oldukça çeşitlidir. Etkilenen kadınların %12-18'i normotansif ve %13'ünde de proteinüri yoktur (83). Tanı anında %30'u postpartum, %18'i term ve %52'si de preterm dir (84)

HELLP Sendromu kriterleri "Tennessee sınıflaması'na göre dört parametre içermektedir (84):

- 1) Düşük trombosit sayısı < 100000 mm³
- 2) Hemoliz: anormal periferik yayma, 600 IU/L üzerinde LDH
- 3) AST ve/veya ALT > 70 IU /L
- 4) Bilirubin düzeyinde artma > 1,2 mg/ dl

Alternatif olarak Mississippi sınıflaması da kullanılmaktadır (85):

- 1) Düşük trombosit sayısı: birinci grup trombosit sayısı < 50000 mm³, ikinci grup trombosit sayısı < 100000 mm³ ve üçüncü grup trombosit sayısı < 150000 mm³
- 2) Hemoliz: 600 IU üzerinede LDH IU/L
- 3) AST ve / veya ALT > 40 IU/

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde 01.11.2012 - 01.05.2015 tarihleri arasında doğumu gerçekleştiren, sağlıklı, ağır preeklampitik ve HELLP Sendromlu gebelerden oluşan, 66 olgu değerlendirmeye alınmıştır. Şiddetli preeklampside plasental apopitozu, otoantikör ve proinflamatuvar sitokinlerle araştırdık. Normal, ağır preeklampitik ve HELLP Sendromlu gebelerin plasentasında IL-6, IL-10, TNF alfa, sFlt-1 ve AT1-AA ekspresyonunu inceledik ve yenidoğan verileriyle karşılaştırdık.

Çalışmamız 2014/09 protokol numarası ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 05.02.2014 tarihli oturumunda görüşülmüş ve onaylanmıştır (Ek-1). Çalışmamız Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP) Komisyonu'nun 26.08.2014 tarihli oturumunda görüşülmüş ve TÜBAP tarafından desteklenmiştir (Proje no: 2014-13) (Ek-2). Bu çalışmada yer alan tüm hastaların Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" belirtilen kurallara uygun olarak hazırlanmış ve araştırmacı tarafından okutularak hastaların doldurmaları sağlanmıştır (Ek-3).

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

Çalışmamızın güç (power) analizi yapıldı ve örneklem sayısı belirlendi. Her grup için (ağır preeklamps, HELLP Sendromu ve kontrol grubu) 22 olgu olmak üzere toplam 66 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dâhil edilen tüm olguların ayrıntılı anamnezleri alındı. Demografik, klinik ve laboratuvar bilgileri, anamnezleri, dosya kayıtları ve diğer hastane kayıtları incelenerek kaydedildi. Klinik sonuçları etkilemesi muhtemel parametreler olarak yaş, gravida, parite, geçirmiş olduğu düşük sayısı, hastaneye yatıştaki gestasyonel hafta ve ultrasona göre gebelik haftası, sistolik ve diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı incelendi. Ortalama arter basıncı (sistolik basınç + 2 x diastolik basınç) / 3 formülü kullanılarak hesaplandı (86).

Laboratuvar sonuçları olarak üre, kreatinin, ALT, AST, trombosit sayısı, LDH maternal serumda ölçüldü. İdrarda protein “strip” ile bakıldı. İntrauterin gelişme kısıtlılığı (İUGK)’nın olup olmaması incelendi. İUGK, hesaplanan gebelik haftasında beklenen fetal ağırlığının 10. persentilden daha düşük olması olarak kabul edildi (87,88).

Ultrasonografik değerlendirmede amniotik sıvı indeksi hesaplandı. Bu indeksi hesaplarken, gebe uterusun dört bölümünde en geniş amnios sıvı boşlukları ölçülür. Sonuçta ölçülen bu boşluk çapları toplanır ve toplanan bu değer amnios sıvı indeksi (ASİ) adını alır. ASİ’nin ≤ 5 cm olması, oligohidroamnios olarak kabul edildi (89). Ayrıca ultrasonografik doppler inceleme bulgularından Uterin arterlerde akım kaybı, diastolik çentik (sistol sonrası çentik) varlığı incelendi.

Preeklamps tanısı konulması için *“American College of Obstetricians and Gynecologists”* kriterleri esas alındı (13). Daha önce normotansif olan hastada 20. gebelik haftasından sonra arteriyel kan basıncı değerinin en az iki defa 4 saat ara ile 140/90 mmHg üzerinde ölçülmesi, sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg veya diastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg ise bir kaç dakika ara ile tekrar ölçülmesi yüksek tansiyon tanısı için yeterli kabul edildi.

- Proteinüri 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg ve protein (mg/dL)/ kreatinin(mg/dL) oranı $\geq 0,3$,

- “Strip” ile bakılan proteinüri 1+ (eğer kantitatif ölçüm yapılamıyorsa).

20. gebelik haftasından sonra hipertansiyonu gelişen proteinürisi olmayan hastalarda, aşağıdakilerin herhangi birisinin olması preeklamps için tanısal kabul edildi:

- Trombositopeni (<100000 mm³),

-Serum kreatinin $>1,1$ mg/dL veya iki kat yükselmesi (eğer daha önceden renal hastalığı bilinmiyorsa),

- Karaciğer enzimlerinin en az iki kat yükselmesi,

- Pulmoner ödem,
- Serebral veya görsel bozukluklar.

Ağır Preeklamps tanısı için ''*American College of Obstetricians and Gynecologists*'' tarafından 2013 yılında aşağıda sayılan Kriterler kullanıldı (13):

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

HELLP Sendromu tanısı Mississippi Kriterlerine göre konuldu (83):

- 1) Hemoliz: LDH $\geq 600 \text{ IU/L}$,
- 2) Düşük trombosit sayısı: trombosit sayısı birinci grup $\leq 50000 \text{ mm}^3$, ikinci grup $\leq 100000 \text{ mm}^3$ ve üçüncü grup $\leq 150000 \text{ mm}^3$,
- 3) AST ve/veya ALT $\geq 40 \text{ IU/L}$.

Yenidoğanın doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi, 1. dakika ve 5. dakika Apgar skorları ve doğum şekli kaydedildi. Maternal sonuçlardan akut böbrek yetmezliği, pulmoner ödem, plevral efüzyon, dissemine intravasküler koagülasyon, sepsis, görme azlığı, oksipital enfarktüs ve görme problemi, eklampsi, epigastrik ağrı, karaciğer hematomu, tekrar operasyon ihtiyacı ve maternal ölüm dikkate alındı. Ayrıca plasenta dekolmanı ve yoğun bakım ihtiyacı ile mekanik ventilasyon ihtiyacı da not edildi. Oligüri veya anüri ile birlikte serum kreatinin $>1.36 \text{ mg/dl}$ olması akut böbrek yetmezliği olarak değerlendirildi (90).

Ağır preeklamptik (n=22), HELLP Sendromlu (n=22) ve herhangi bir gebelik komplikasyonu olmayan (n=22) gebeden oluşan, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde doğum yapmış toplam 66 olguda plasenta ve umbilikal kord incelendi. Kontrol grubundaki gebeler, herhangi bir kronik ya da sistemik hastalığı olmayan, gebeliği boyunca herhangi bir sağlık sorunu yaşamayan, sağlıklı gebelerden seçildi. Tüm olguların plasenta ve umbilikal kordları normal veya sezeryan doğum sonrası hemen toplandı. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında değerlendirilen plasenta örneklerinden fetal yüzün kordon insersiyon alanının 2 cm distalinden "koryonik plate" içeren

bazal tabakaya kadar uzanan 1 adet tam kat doku alındı. Umbilikal kord plasentaya giriş yerinden ayrı olarak alındı. Takibe alınan materyaller rutin parafin prosedürü uygulanıp, parafinde fikse edilip, hematoksileneozin ile boyanıp, daha sonra histopatolojik inceleme ve immunohistokimyasal işlemlerden geçirilip IL-6, IL-10, TNF alfa, sFlt-1 ve AT1-AA düzeyine bakılacak şekilde ayrıldı.

Histopatolojik İnceleme

Çalışmaya dahil edilen 66 olguya ait örnekler Nikon Eclipse E 600 Işık Mikroskopuyla Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında Doç. Dr. Fulya ÖZ PUYAN ve Arş. Gör. Dr. Dilek Pınar ÖZER tarafından histolojik yapı açısından incelendi.

Kontrol ve preeklampsi gruplarındaki örnekler, perivillöz fibrin birikiminin hafif veya yoğun olmasına, villus içi damarlarda tromboz olup olmamasına, akut ateroskleroz olup olmamasına, korion patolojisinin olup olmamasına, enfarkt evresinin erken veya geç olmasına, sinsityal "knotting" olup olmamasına, kalsifikasyonun olup olmamasına, umbilikal kord patolojilerinin olup olmamasına göre incelendi. Villus trofoblastik bazal membranda kalınlaşma ve villus sitotrofoblastik hücrelerinde hiperplazi villus patolojisi olarak değerlendirildi. Endotel hücre hasarı, bazal membran bütünlüğünün bozulması, platelet depositleri, mural trombüs, fibrinoid nekroz, intimal hücre proliferasyonu, damar lümeninde daralmaya neden olan vazospazm ile birlikte düz kas hücre proliferasyonu gibi mikroskopik bulgular akut ateroskleroz olarak değerlendirildi. Alının plasenta örneğinde <%50 fibrin birikimi hafif, $\geq$ %50 fibrin birikimi ise yoğun fibrin birikimi olarak kabul edildi. Umbilikal kord arter ve venlerinde düz kas hücre artışı, damar lümeninde daralma, endotel hücre hasarı gibi patolojiler umbilikal kord patolojileri olarak değerlendirildi (91).

İmmunohistokimyasal İnceleme

İmmunohistokimya, immunolojik ilkelere dayanarak varlığı araştırılan antijenlere karşı geliştirilmiş, poliklonal veya monoklonal antikorlar aracılığıyla dokudaki antijeni göstermek amacıyla kullanılan bir yöntemdir.

Tüm olgularda immunohistokimyasal olarak IL-6, IL-10, TNF α , AT1-AA ve sFlt-1 araştırıldı.

Yöntemin Uygulanışı

1. Plasental dokuyu en iyi örnekleyen kesite ait parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında parafin kesitler pozitif şarjlı lam üzerine alındı.
2. Kesitler 1 gece 56° C lik etüvde bekletildi.
3. Deparafinizasyon ile devam edildi. Lamalar 60°C lik etüvde üç kez 10’ar dakika bekletildi.
4. Lamalar daha sonra %96’lık alkolde (60°C lik etüvde) üç kez 10’ar dakika bekletildi.
5. Distile suda oda ısısında üç kez 5’er dakika bekletildi.
6. 60°C lik etüvde 15 dakika H₂O₂’ de (Hydrojen Peroksit Block (1x15ml) Lot no=GR184829-3) inkübasyona tabi tutuldu.
7. Lamalar oda ısısında distile suda 5’er dakika üç kez bekletildi.
8. Lamalar daha sonra %10 ‘luk sitrat buffer mikrodalga fırında maksimum devirde 15 dakika bekletildi.
9. 20 dakika oda ısısında bekletildi.
10. Oda ısısında üç kez 5’er dakika distile suda bekletildi.
11. Lamalar Protein Block da (Protein Block (1x15ml) Lot no=GR184829-3) oda ısısında 10 dakika bekletildi.
12. Lamalar distile suda 1 kez 5’er dakika bekletildi.
13. Her bir vaka için ayrı ayrı numaralandırılmış lamlara IL-6 (abcam, ab 154367, Rb pAb to IL-6, Lot no= GR113491-15), Anti-VEGF (abcam, ab 32152, Rb mAb to VEGF receptor 1 (Y103) , Lot=GR179303-7), TNF- α (Rb pAb to TNF- α , ab 66579, Lot no =GR166775-1), AT1-AA (Rb pAb to angiotensin 2-tip 1 receptor , ab 124505, Lot no=GR 126135-10), IL-10 (Rb pAb to IL-10, ab 34843, Lot no =GR91723-11) için bir gece +4° C ‘de inkübasyon yapıldı.
14. Distile suda üçer kez 5’er dakika bekletildi.
15. EXPOSE Rabbit specific HRP-AEC detection İHC kit Goat anti rabbit-HRP conjugate ‘de (conjugate sol (1x15ml) Lot no=GR184829-3) 30 dakika inkübasyon yapıldı.
16. Distile suda 3 kez 5’er dakika bekletildi.

17. EXPOSE Rabbit specific HRP-AEC detection İHC kit AEC single solusyonda (single solusyon (1x15ml) Lot no=GR 184829-3) 10 dakika inkübasyon yapıldı.
18. Musluk suyunda yıkama yapıldı.
19. Yıkanan lamalar Mayer Hematoksilen solüsyonunda 2 dakika tutularak zıt boyama yapıldı.
20. Musluk suyunda yıkama yapıldı.
21. %1 'lik amonyak solüsyonu ile 1 dakika veya musluk suyunda 5 dakika yıkama yapıldı.
22. Aquamaunt kullanılarak lam lamel ile kapatıldı.

İmmünreaktivitenin Değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal incelemede IL-6, IL-10, TNF alfa, sFIt-1 ve AT1-AA nın boyanma yoğunluğu ve yaygınlığı değerlendirildi.

Boyanma yoğunluğu daha önce Metindir ve ark. (92) tarafından tarif edildiği biçimde gerçekleştirildi. Buna göre boyanma yok ise 0 (sıfır) puan, hafif derecede boyanma var ise 1 (bir) puan, orta derecede boyanma var ise 2 (iki) puan, şiddetli boyanma var ise 3 (üç) puan olacak şekilde değerlendirildi ve gruplandı. Boyanma yaygınlığı (incelenen örnekte boyanan hücrelerin yüzdesi) ise; %0 (sıfır) ise 0 (sıfır) puan, <%10 ise 1 (bir) puan, %11-50 arasında ise 2 (iki) puan, %51-80 arasında ise 3 (üç) puan ve >%80 ise 4 (dört) puan olarak değerlendirildi ve kaydedildi.

İmmünreaktivitenin değerlendirilmesinde İmmünreaktivite Skoru (İRS) kullanıldı. Bu skor, “İmmünreaktivite skoru = boyanma yoğunluğu x boyanma yaygınlığı” formülü kullanılarak IL-6, IL-10, TNF alfa, sFIt-1 ve AT1-AA'nın boyanma yoğunluğu ve yaygınlığı skorlarının çarpılması ile elde edildi. İmmünreaktivite skoru 0-12 arasında bulundu (92).

İstatistiksel Analiz

Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunlukları Tek Örneklem Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. İki grup arasında İmmünreaktivite Skoru (İRS) verilerinin karşılaştırılmasında normal dağılıma uymadıkları için Mann Whitney U Testi kullanıldı. Üç ya da daha fazla grup arasında normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ANOVA testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkileri incelemede Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınır değeri olarak $p < 0,05$ kabul edildi. İstatistiksel analizler Trakya

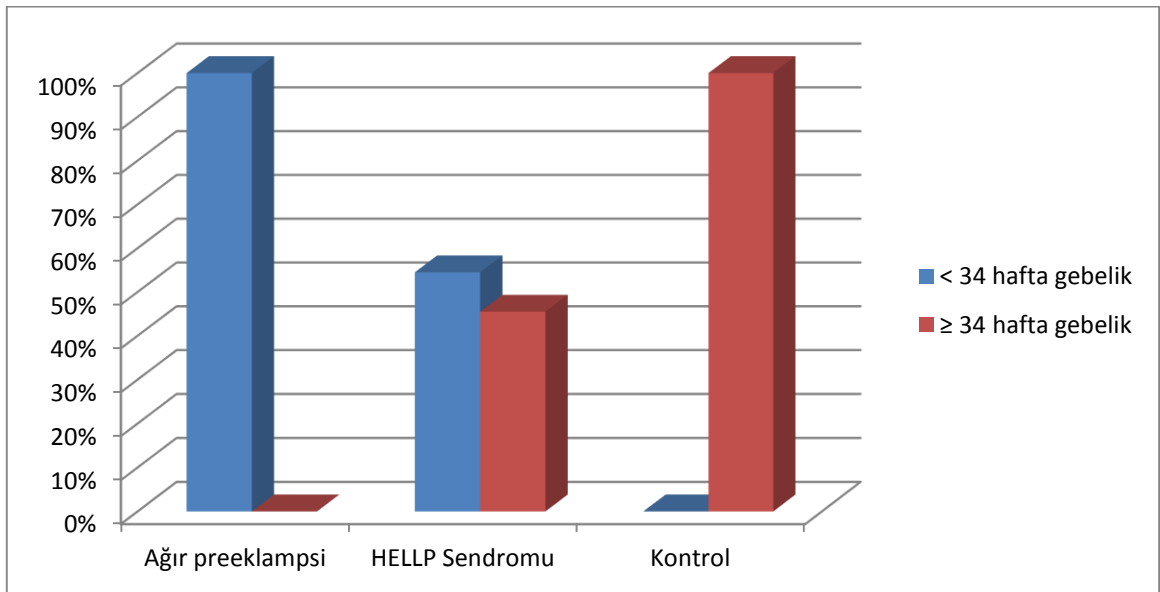
Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı SPSS 20,0 (Lisans No: 10240642) paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Bu çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde 01.11.2012 - 01.05.2015 tarihleri arasında doğumu gerçekleştiren, sağlıklı, ağır preeklampsi ve HELLP Sendromlu gebelerden oluşan, 66 olgu değerlendirmeye alınmıştır.

Olguların gebelik haftalarına göre dağılımı Grafik 1'de gösterilmiştir.

Grafik 1. Ağır preeklampsi, HELLP Sendromu ve kontrol grubunun gebelik haftalarına göre dağılımı



Olguların demografik özellikleri ve gebelik haftalarına göre karşılaştırılmaları Tablo 6.'da gösterilmiştir. Olgular arasında maternal yaş, gravida, parite ve abortus açısından fark yok. Ağır preeklampitik ve HELLP Sendromlu olgularla kontroller arasında gebelik haftası ve ultrasonografiye göre haftaları açısından anlamlı fark varken ağır preeklampitik ve HELLP Sendromlu gebeler arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,052$).

Tablo 6. Ağır preeklampsi, HELLP Sendromu ve kontrol grubu hastalarının demografik ve ölçülmüş özellikleri açısından karşılaştırılması

	Ağır preeklampsi (n=22)	HELLP sendromu (n=22)	Kontrol (n=22)	p
Maternal yaş, <i>yıl</i>	28,2±6,1	28,1±5,9	27,6±5,9	0,062**
Gravida	1,7±1	2±1,4	1,8±1	0,123*
Parite	0,5±0,9	0,8±0,9	0,8±0,9	0,118*
Abortus	0,2±0,7	0,3±0,9	0,1±0,4	0,470*
Gebelik haftası, <i>hafta</i>	30±2,1	32,4±3,9	38±1,6	<0,001**
Ultrasonografiye göre gebelik haftası, <i>hafta</i>	28,1±2,7	30,6±3,9	37,5±1,7	0,001**

Ortalama ± Standart Sapma, **HELLP**: Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet

*Kruskal Wallis test ; ** Tek Yönlü ANOVA

Olguların laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırılması Tablo 7'de gösterilmiştir. HELLP Sendromlu grupta kontrol grubu ve ağır preeklampitiklerle karşılaştırıldığında trombosit sayısı anlamlı oranda düşük iken, ALT, AST, üre, kreatinin ve LDH düzeyleri anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Ağır preeklampitik gebelerde ise kontrol grubuna göre ALT, AST ve üre anlamlı yüksek iken kreatinin anlamlı düşük izlendi ($p<0,050$).

Tablo 7. Ağır preeklampsi, HELLP Sendromu ve kontrol grubu hastalarının laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırılması

	Ağır preeklampsi (n=22)	HELLP Sendromu (n=22)	Kontrol (n=22)	p
Platelet (mm ³)	227 909±79 227	98 595±37 594	24 1168±78 583	0,026
ALT (IU/L)	44,6±59,5	146,7±119,8	18,6±5,9	0,003
AST (IU/L)	32,2±56,7	101,6±67,3	11,7±4,3	0,003
LDH (IU/L)	359,3±82,6	533,8±324,2	422,7±198,9	0,027
Üre (mg/dL)	32,1±12,6	31,2±12,4	21,1±5	0,002
Kreatinin) (mg/dL)	1,7±5,3	4,3±15,4	0,5±0,1	0,001

Ortalama ± Standart Sapma **ALT**: Alanin transaminaz, **AST**: Aspartat transaminaz, **HELLP**: Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet, **LDH**: Laktat dehidrogenaz, Kruskal-Wallis ANOVA

Olgular perinatal ve doppler ölçümleri açısından değerlendirildi (Tablo 8.). IUGK, umbilikal arterde akım kaybı ve uterin arterde çentik kontrol olgularının hiçbirinde izlenmezken ağır preeklampsilerde daha fazla olguda izlendi ancak HELLP Sendromlu grupla arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 8. Olguların perinatal komplikasyonları ve Doppler ölçümleri

	Ağır preeklampsi (n=22)	HELLP Sendromu (n=22)	Kontrol (n=22)	p
Oligohidramnios	7 (31,8)	3 (13,6)	1 (4,5)	0,047
İntrauterin gelişme kısıtlılığı	16 (72,7)	12 (54,5)	0 (0)	<0,001
Umbilikal arter akım kaybı	10 (45,5)	7 (31,8)	0 (0)	0,002
Uterin arterde çentik	16 (72,6)	13 (59,1)	0 (0)	<0,001

n (%), **HELLP**: Hemolysis Elevated Liver enzymes Low platelet , *Ki-Kare tes

Olgular yenidoğan verilerine göre karşılaştırıldı (Tablo 9). Boy, baş çevresi, ağır preeklampsilerde kontrol ve HELLP Sendromu olgularına göre anlamlı düşük iken, HELLP Sendromunda da kontrol grubu olgularına göre anlamlı oranda düşük izlendi ($p<0,05$). Doğum ağırlığı açısından ağır preeklampsisi ve HELLP Sendromu arasında fark saptanmadı ($p=0,110$). 1.dakika Apgar skorları ağır preeklampsilerde, kontrol ve HELLP Sendromlu olgulara göre anlamlı düşük ($p<0,05$) iken, HELLP Sendromlu olgularda da kontrol grubuna göre anlamlı düşük ($p<0,05$) izlendi. 5.dakika Apgar skorlarında ise HELLP Sendromu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yokken ($p>0,05$), ağır preeklampitik olgularda anlamlı düşük izlendi ($p<0,05$).

Tablo 9. Yenidoğan verilerinin ağır preeklampsisi, HELLP Sendromu ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	Ağır preeklampsisi (n=22)	HELLP Sendromu (n=22)	Kontrol grubu (n=22)	p
Doğum ağırlığı (gr)	1172,3±484	1582,7±751,3	3346,8±475,1	0,089*
Boy (cm)	37±5	41±5,7	49,1±2,1	<0,001*
Baş çevresi (cm)	26,7±3,1	29,4±3,7	34,7±1,8	0,018*
Apgar, 1. dakika	5,3±2,6	7,2±2	8,6±1	<0,001*
Apgar, 5. dakika	6,9±2,9	8,5±2,2	9,7±0,8	<0,001*
Sezaryen doğum	20 (90,9)	21 (95,5)	13 (59,1)	<0,001**

Ortalama± Standart Sapma, n (%), **HELLP**: Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet

*Tek yönlü ANOVA ; **Ki-Kare testi

Ağır preeklampitik ve HELLP Sendromlu gebeler başvuru semptomları ve komplikasyonları açısından karşılaştırıldığında, ağır preeklampitik gebelerde vizüel bulgular ve baş ağrısı ile başvurma şikayeti anlamlı yüksek iken, diğer komplikasyonlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Ağır Preeklampitik ve HELLP Sendromlu gebelerin, başvuru semptomları ve komplikasyonları [n,(%)]

	Ağır preeklampsi (n=22)	HELLP Sendromu (n=22)	p*
Vizüel bulgu	6 (27,3)	2 (9,1)	<0,05
Baş ağrısı	7 (31,8)	3 (13,6)	<0,05
Epigastrik ağrı	4 (18,2)	5 (22,7)	>0,05
Akut böbrek yetmezliği	2 (9,1)	1 (4,5)	>0,05
Pulmoner ödem	3 (13,6)	1 (4,5)	>0,05
Plevral efüzyon	1 (4,5)	1 (4,5)	>0,05
Dissemine intravasküler koagülasyon	1 (4,5)	3 (13,6)	>0,05
Sepsis	1 (4,5)	2 (9,1)	>0,05
Eklampsi	2 (9,1)	4 (18,2)	>0,05
Maternal ölüm	1 (4,5)	1 (4,5)	>0,05
Plasenta dekolmanı	4 (18,2)	2 (9,1)	>0,05
Karaciğerde subkapsüler hematom	0 (0)	0 (0)	>0,05

HELLP: Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet

* Ki-kare testi

Histolojik parametreler açısından olgular Tablo 11’de karşılaştırılmıştır. Ağır preeklampitik ve HELLP Sendromlu grupta villus içi damarlarda trombozis, akut aterosiz, villus patolojisi ve ağır korion patolojisi anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Ağır preeklampitik ve HELLP grubu arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 11. Histolojik parametreler açısından Ağır Preeklampsi, HELLP Sendromu, kontrol grubunun karşılaştırılması (n, %)

	Ağır preeklampsi (n=22)	HELLP Sendromu (n=22)	Kontrol grubu (n=22)	p*
Hafif perivillöz fibrin birikimi	12 (54,5)	10 (45,5)	14 (63,6)	>0,05
Yoğun perivillöz fibrin birikimi	10 (45,5)	12 (54,5)	8 (26,7)	>0,05
Villus içi damarların trombozisi	9 (40,9)	8 (36,4)	1 (4,5)	<0,05
Villus patolojisi	15 (68,2)	16 (72,7)	4 (18,2)	<0,001
Akut aterosiz	11 (50)	12 (54,5)	0 (0)	<0,001
Hafif korion patolojisi	9 (40,9)	11 (50)	5 (22,7)	>0,05
Ağır korion patolojisi	11 (50)	8 (36,4)	0 (0)	<0,001
Erken enfarktüs	12 (54,5)	10 (45,5)	8 (36,4)	>0,05
Geç enfarktüs	6 (27,3)	12(54,5)	8 (36,4)	>0,05
Sinsitiyal “knotting”	17 (77,3)	18 (81,8)	12 (54,5)	>0,05
Kalsifikasyon	8 (36,4)	4 (18,2)	4 (18,2)	>0,05
Umbilikal kord patolojileri	1 (4,5)	0 (0)	4 (18,2)	>0,05

HELLP: Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet ,*Ki-Kare testi

Çalışmamızda ağır preeklampitik, HELLP Sendromlu ve kontrol grubu gebelerin plasental villüs trofoblastlarında AT1-AA, Sflt-1, TNF- α , IL-10 ve IL6'nın boyanma şiddeti ve boyanma yoğunluğu immünreaktivite skoruna (İRS) göre değerlendirilip karşılaştırıldı.

AT1-AA'nın İRS'nin plasentada yapılan değerlendirmesinde, ağır preeklampitik olgularda AT1-AA değerinin ortalaması $6,23 \pm 3,5$, HELLP Sendromlularda $4,1 \pm 3,2$, kontrollerde $3,7 \pm 2,7$ olarak hesaplandı. Ağır preeklampitik olgularda AT1-AA kontrol ve HELLP Sendromlulara göre anlamlı ($p=0,003$) yüksek saptandı. HELLP Sendromlular ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). TNF- α düzeylerindeki farklılık sınırda bulundu ($p=0,05$). İncelenen diğer parametrelerde ise (sFlt-1, IL-10 ve IL-6) her üç grup arasında anlamlı farka rastlanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Gruplarda plasental AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-10 ve IL-6 immünreaktivite skoru (ortalama $\pm$ SS)

	Ağır preeklampsi (n=22)	HELLP Sendromu (n=22)	Kontrol (n=22)	p*
AT1-AA	$6,2 \pm 3,5$	$4,1 \pm 3,2$	$3,7 \pm 2,7$	0,003
sFlt-1	$7,0 \pm 3,8$	$6,7 \pm 3,8$	$8,2 \pm 2,8$	0,351
TNF- α	$10,6 \pm 2,0$	$11,0 \pm 2,2$	$9,0 \pm 3,1$	0,050
IL-6	$7,8 \pm 3,5$	$7,0 \pm 3,6$	$7,3 \pm 3,2$	0,654
IL-10	$5,0 \pm 2,0$	$5,5 \pm 2,3$	$6,4 \pm 2,0$	0,698

Ortalama $\pm$ Standart Sapma, **HELLP**: Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet, **AT1-AA**: Angiotensin II tip I receptor, **TNF- α** : tümör nekrosis faktör, **sFlt-1**: soluble fms- like Tyrosine kinase receptor-1, **IL**: interlökin, *Kruskal-Wallis test

AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-6 ve IL-10 düzeyleri umbilikal kord kesitlerinde de incelendi (Tablo 13). AT1-AA'nın HELLP Sendromlu gebelerin umbilikal kordlarında daha düşük olduğu izlendi ($p<0,05$), bunun dışında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Ağır preeklampitik hastalardan 17 (%77,3) vaka <32 hafta, 5(%22,7) vaka ise ≥ 32 haftalık gebelik saptandı. İki grup arasında plasental AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-6 ve IL10 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 14). Ağır preeklampitik gebelerin sadece umbilikal kordlarında TNF- α düzeyleri anlamlı yüksek bulundu ($p = 0,014$).

Tablo 13. Gruplarda umbilikal kord AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-10 ve IL-6 immünreaktivite skoru (ortalama $\pm$ SS)

	Ağır preeklampsi (n=22)	HELLP Sendromu (n=22)	Kontrol grubu (n=22)	p*
AT1-AA	6,81±2,8	4,4±3,3	7,0±3,0	>0,05
sFlt-1	4,0±2,8	2,6±2,0	5,0±3,0	>0,05
TNF-α	8,8±2,3	9,7±2,7	9,6±2,8	>0,05
IL-6	4,2±2,6	4,5±2,5	5,5±3,0	>0,05
IL-10	5,0±2,0	5,4±2,2	6,4±2,0	>0,05

Ortalama ±Standart Sapma, **HELLP**: Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet, **AT1-AA**: Angiotensin II tip I receptor, **TNF-α**: tümör nekrosis faktör, **sFlt-1**: soluble fms- like tyrosine kinase receptor-1, **IL**: interlökin
*: Kruskal-Wallis test

Tablo 14. Ağır preeklampitik olgularda AT1-AA, sFlt-1, TNF-α, IL-10 ve IL-6 immünreaktivite skorunun 32. gebelik haftasına göre değerlendirilmesi (ortalama ±SS)

		Ağır preeklampsi (< 32 hafta) (n=17)	Ağır preeklampsi (≥ 32 hafta) (n=5)	p*
Plasenta	AT1-AA	6,6±3,6	5±3,5	0,525
	sFlt-1	6,9±3,2	8±4,6	0,498
	TNF-α	10,6±2	10,4±2,1	0,781
	IL-6	8±3,5	7±3,6	0,967
	IL-10	5,5±2	6,2±3,8	0,934
Umbilikal Kord	AT1-AA	6,9±3,2	6,6±2	0,968
	sFlt-1	3,5±2,3	5,6±4	0,280
	TNF-α	9,5±2	6,6±2,2	0,014
	IL-6	4±2,6	5±,8	0,470
	IL-10	5±1,9	5±2,5	0,872

Ortalama ±Standart Sapma ,**AT1-AA**: Angiotensin II tip I receptor, **TNF-α**: tümör nekrosis faktör, **sFlt-1**: soluble fms- like Tyrosine kinase receptor-1, **IL**: interlökin, *: Mann-Whitney U Test

HELLP Sendromlu hastalardan 8 (%36,4) vaka <32, 14 (%63,6) vaka ise ≥ 32 . gebelik haftasında idi. İki grup arasında AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-6 ve IL-10 açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. HELLP Sendromu olgularda plasental AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-10 ve IL-6 İmmünreaktivite skorunun 32. gebelik haftasına göre değerlendirilmesi (ortalama $\pm$ SS)

		HELLP Sendromu (<32 hafta) (n=8)	HELLP Sendromu ($\geq$32 hafta) (n=14)	p*
Plasenta	AT1-AA	3,4 $\pm$ 2,2	4,4 $\pm$ 3,7	0,700
	sFlt-1	5,6 $\pm$ 3,7	7,2 $\pm$ 3,8	0,268
	TNF-α	12 $\pm$ 0	10,2 $\pm$ 2,5	0,062
	IL-6	4,4 $\pm$ 2,3	6,6 $\pm$ 3,4	0,052
	IL-10	6 $\pm$ 3,1	6 $\pm$ 3,1	0,972
Umbilikal Kord	AT1-AA	3,5 $\pm$ 2,5	5 $\pm$ 3,6	0,435
	sFlt-1	2,4 $\pm$ 1,9	2,8 $\pm$ 2,2	0,617
	TNF-α	9,6 $\pm$ 4	9,8 $\pm$ 2	0,649
	IL-6	3,9 $\pm$ 2,7	5 $\pm$ 2,6	0,094
	IL-10	5,5 $\pm$ 3,1	5,5 $\pm$ 1,8	0,622

HELLP: Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet, **AT1-AA:** Angiotensin II tip I receptor, **TNF- α :** tümör nekrosis faktör, **sFlt-1:** soluble fms- like Tyrosine kinase receptor-1, **IL:** interlökin.

*: Mann-Whitney Test

32 haftadan küçük ağır preeklampatik ve HELLP Sendromlu olgular AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-6 ve IL10 açısından karşılaştırıldı (Tablo 16). sFlt-1, TNF- α , IL-6 ve IL-10 düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Ancak 32 haftadan küçük ağır preeklampatik olgularda AT1-AA hem plasenta hem umbilikal korda, HELLP Sendromlulara göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).

Tablo 16. <32 hafta ağır preeklampsi ve HELLP Sendromlu olgularda AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-10 ve IL-6 İmmünreaktivite skorunun değerlendirilmesi (ortalama $\pm$ SS)

		Ağır preeklampsi (n=17)	HELLP Sendromu (n=8)	p*
Plasenta	AT1-AA	6,5±3,5	3,3±2,1	0,020
	sFlt-1	6,7±3,6	5,6±8,8	0,391
	TNF-α	10,6±1,9	12,0±0	0,060
	IL-6	5,5 ±1,8	4,3±2,3	0,093
	IL-10	5,4±2,0	6,0±3,1	0,928
Umbilikal Kord	AT1-AA	6,9±3,2	3,5±2,6	0,019
	sFlt-1	3,5±2,4	2,4±1,9	0,210
	TNF-α	9,5±2	9,6±4	0,436
	IL-6	4±2,6	3,9±2,7	0,591
	IL-10	5±1,9	5,5±3,2	0,927

HELLP: Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet, **AT1-AA:** Angiotensin II tip I receptor, **TNF-α:** tümör nekrosis faktör, **sFlt-1:** soluble fms- like Tyrosine kinase receptor-1, **IL:** interleukin.

*: Mann-Whitney Test

≥ 32 ağır preeklampitik ve HELLP Sendromlu olgular AT1-AA, sFlt-1, TNF-α, IL-6 ve IL10 açısından karşılaştırıldı (Tablo 17). AT1-AA, sFlt-1, TNF-α, IL-6 ve IL-10 düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Olguların kontrol grubuyla karşılaştırılmasında da anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Sadece HELLP Sendromlu grubun umbilikal kordun da TNF-α anlamlı yüksek bulundu (p=0,012).

Tablo 17. ≥ 32 hafta ağır preeklampsi ve HELLP Sendromlu olgularda plasental AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-10 ve IL-6 immunreaktivite skorunun değerlendirilmesi (ortalama $\pm$ SS)

		Ağır preeklampsi (n=5)	HELLP Sendromu (n=14)	p*
Plasental	AT1-AA	5,0 $\pm$ 3,4	4,4 $\pm$ 3,7	0,634
	sFlt-1	8,0 $\pm$ 4,6	7,2 $\pm$ 3,8	0,706
	TNF-α	10,4 $\pm$ 2,2	10,2 $\pm$ 2,5	0,956
	IL-6	6,2 $\pm$ 3,7	6,6 $\pm$ 3,3	0,662
	IL-10	6,2 $\pm$ 3,7	5,9 $\pm$ 3,1	0,924
Umbilikal Kord	AT1-AA	6,6 $\pm$ 2	5 $\pm$ 3,7	0,143
	sFlt-1	5,6 $\pm$ 4	2,8 $\pm$ 2,2	0,086
	TNF-α	6,6 $\pm$ 2,2	9,8 $\pm$ 2	0,012
	IL-6	5 $\pm$ 2,9	5 $\pm$ 2,6	0,805
	IL-10	5 $\pm$ 2,5	5,5 $\pm$ 1,8	0,666

HELLP: Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet, **AT1-AA:** Angiotensin II tip I receptor, **TNF- α :** tümör nekrosis faktör, **sFlt-1:** soluble fms- like Tyrosine kinase receptor-1, **IL:** interleukin.

*: Mann-Whitney Test

HELLP Sendromlu hastalardan 12 (%54,5) vaka <34 hafta, 10(%45,5) vaka ise ≥ 34 hafta olarak saptandı. Olgular AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-6 ve IL10 açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 18).

Tablo 18. HELLP Sendromlu olgularda AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-10 ve IL-6 İmmünreaktivite skorunun 34. gebelik haftasına göre değerlendirilmesi (ortalama $\pm$ SS)

		HELLP Sendromu (<34 hafta) (n=12)	HELLP Sendromu ($\geq$34 hafta) (n=10)	p*
Plasenta	AT1-AA	3,08 $\pm$ 1,8	5,2 $\pm$ 4,3	0,249
	sFlt-1	6,0 $\pm$ 3,9	7,5 $\pm$ 3,8	0,316
	TNF-α	11,7 $\pm$ 1,2	10,0 $\pm$ 2,9	0,078
	IL-6	5,6 $\pm$ 3,5	6,1 $\pm$ 2,8	0,344
	IL-10	6,0 $\pm$ 3,3	7,6 $\pm$ 3,4	0,812
Umbilikal Kord	AT1-AA	3,2 $\pm$ 2,2	6 $\pm$ 3,9	0,064
	sFlt-1	2,5 $\pm$ 1,7	2,8 $\pm$ 2,5	0,945
	TNF-α	9,5 $\pm$ 3,3	10 $\pm$ 2	0,714
	IL-6	4,5 $\pm$ 3,2	4,6 $\pm$ 1,9	0,301
	IL-10	5,5 $\pm$ 2,8	5,5 $\pm$ 1,8	0,563

HELLP: Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet, **AT1-AA:** Angiotensin II tip I receptor, **TNF- α :** tümör nekrosis faktör, **sFlt-1:** soluble fms- like Tyrosine kinase receptor-1, **IL:** interlökin

*: Mann-Whitney Test

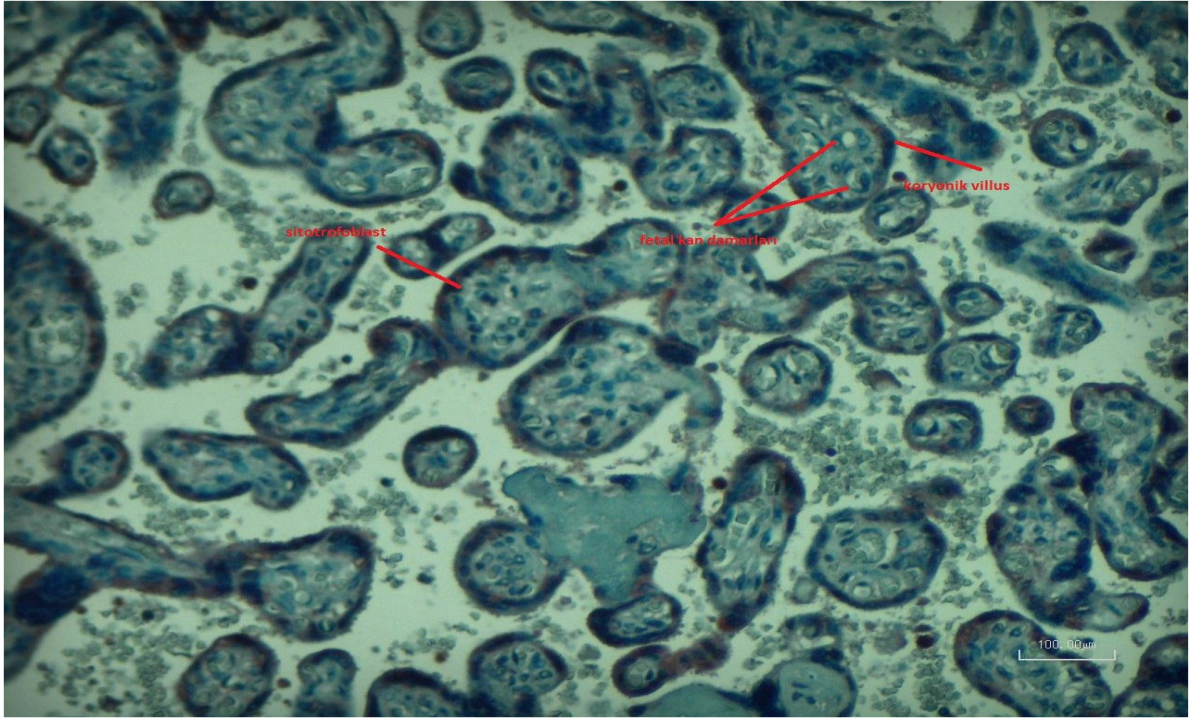
Daha ileri bir analizde, yenidoğan verileri ile AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-6 ve IL-10 düzeyleri arasındaki ilişkiye de bakıldı. HELLP Sendromlu ve kontrol grubu gebelerde AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-6 ve IL-10 düzeyleri ile yenidoğan doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, 1. ve 5. dakika Apgar skorları arasında bir bağlantı saptanmadı. Ancak ağır preeklampitik olgularda AT1-AA düzeyleri arttıkça yenidoğan boyunda anlamlı oranda azalma izlendi ($r = -0,436$; $p = 0,042$). Benzer biçimde, AT1-AA arttıkça yenidoğan doğum ağırlığında da azalma görülmekle beraber bu fark anlamlı düzeye ulaşmadı ($p = 0,066$). Yine, ağır preeklampitik gebelerde IL-10 düzeyi arttıkça 5. dakika Apgar skorlarında artış izlendi. ($r = 0,466$; $p = 0,029$)

Histolojik parametreler ile AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-6 ve IL-10 düzeyleri arasındaki korelasyon değerlendirildi. Ağır preeklampitik olgularda IL-6'da artış görüldükçe plasental enfarktüs ($r = -0,550$; $p = 0,008$) ve villus patolojisinin azaldığı ($r = -0,474$; $p = 0,026$), AT1-AA'da artış olanlarda da enfarktüsün azaldığı izlendi ($r = -0,531$; $p = 0,011$). HELLP Sendromlu gebelerde AT1-AA düzeyleri artan olgularda perivillöz fibrin birikiminde azalma izlendi ($r = -$

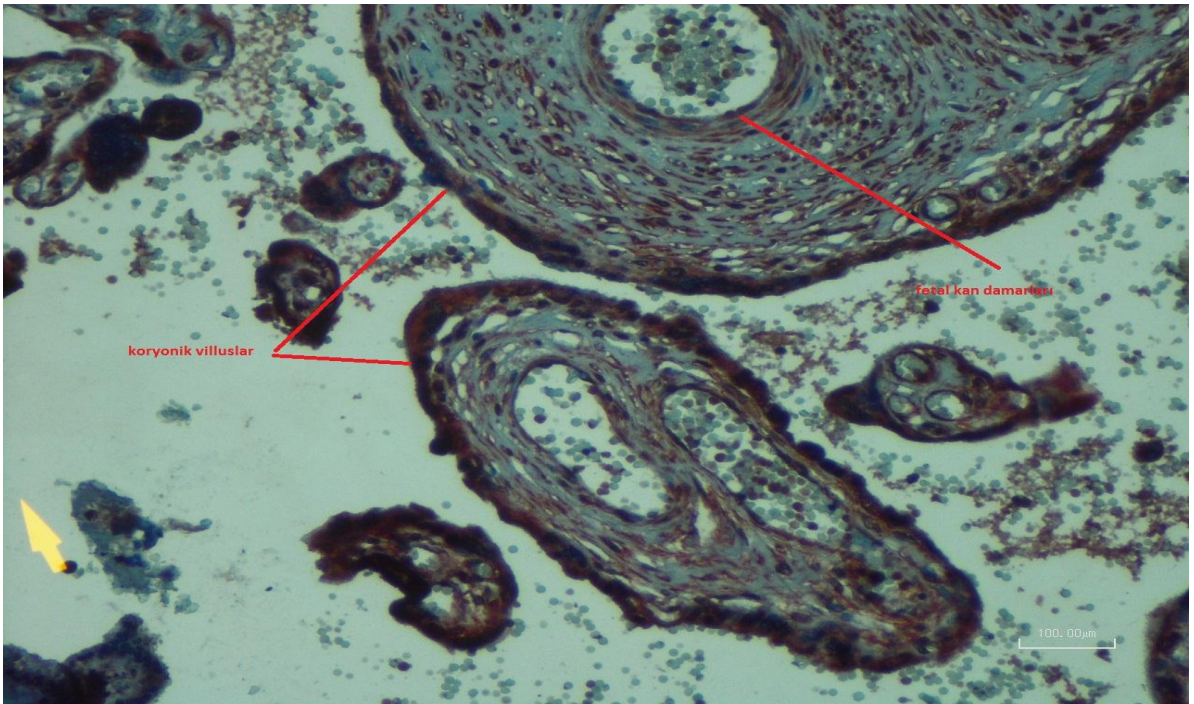
451; $p=0,035$). IL-10 düzeyleri artan olgularda enfarktüs ($r = -526$; $p=0,012$) ve akut aterosisin daha az görüldüğü izlendi ($r= -445$; $p=0,038$). Ayrıca sFlt-1 ($r= -540$; $p=0,009$) ve IL-6 düzeyleri artan olgularda da daha az akut aterosiz izlendi ($r = -432$; $p=0,045$). Kontrol olgularında ise histolojik parametreler ile AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-6 ve IL-10 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.

Uterin arter Doppler incelemesinde diastolik çentik ve umbilikal arterde diastolik akım kaybı ile AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-6 ve IL-10 düzeyleri arasındaki korelasyon değerlendirildi. HELLP Sendromu ve kontrol grubunda anlamlı bir korelasyon izlenmezken, ağır preeklampatiklerde IL-10 düzeyleri arttıkça umbilikal arterde akım kaybının azaldığı izlendi ($r= -461$; $p=0,031$).

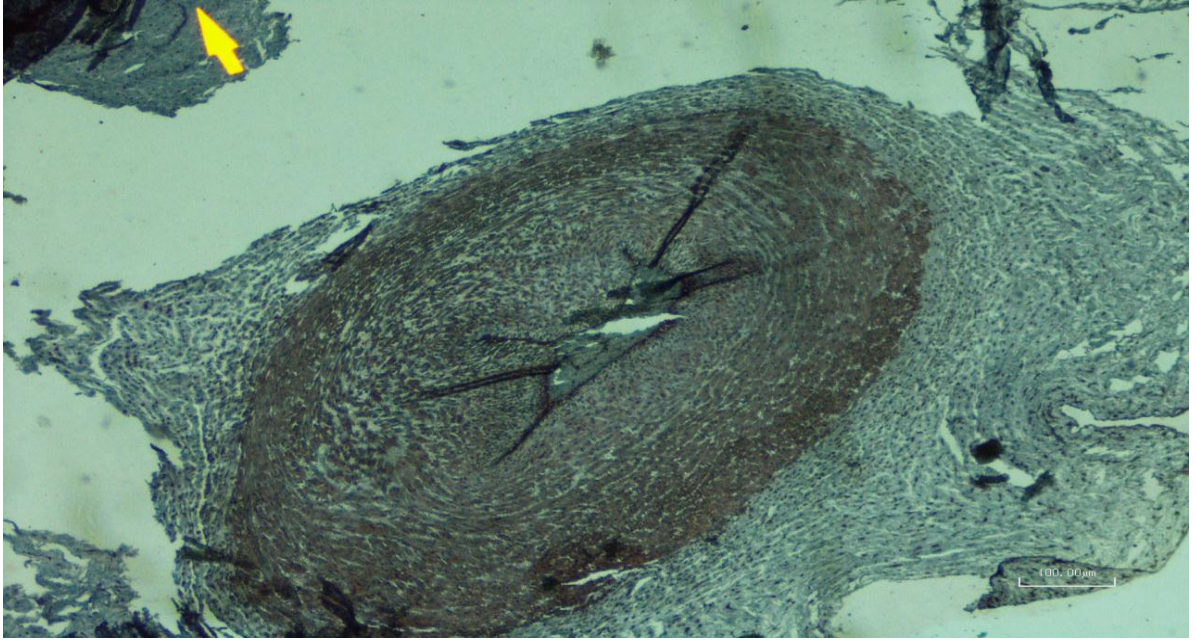
Şekil 3-9'da ağır preeklampsi, HELLP Sendromu ve kontrol grubunun plasenta ve umbilikal kordlarında AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-10 ve IL-6 boyanmaları gösterilmiştir.



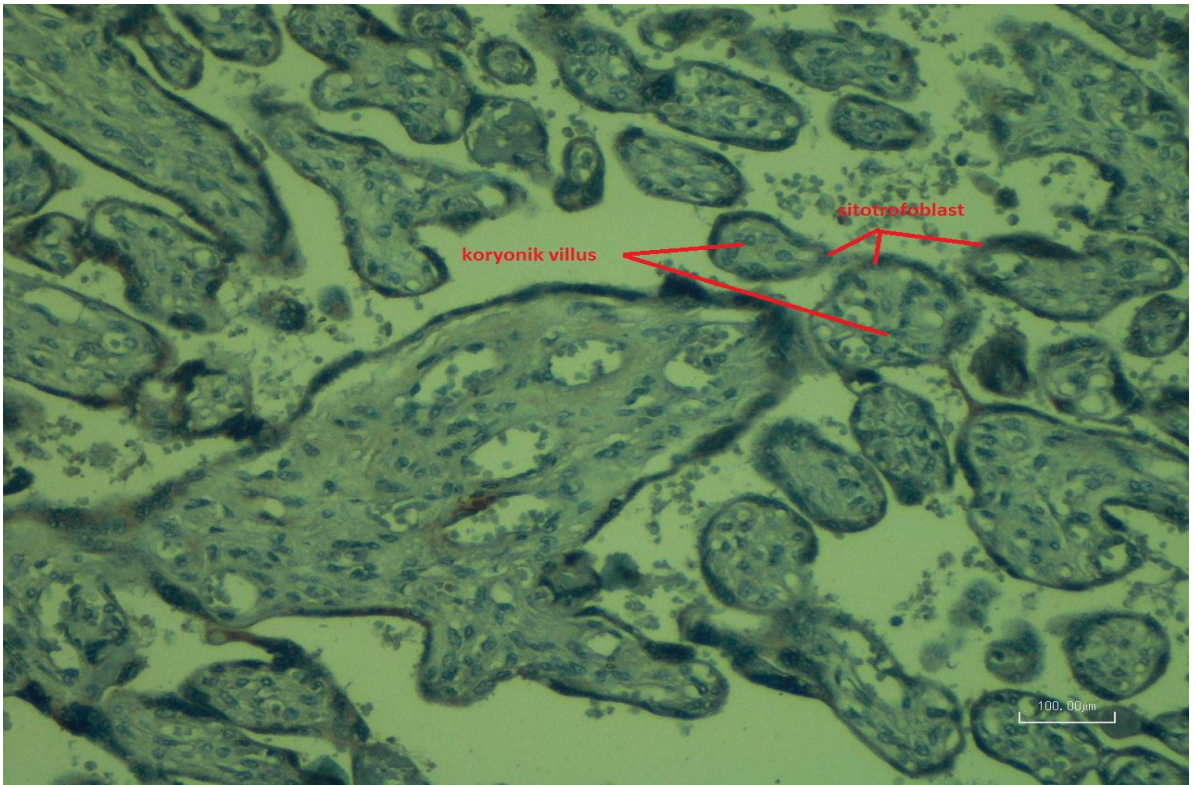
Şekil 3 . Plasental villus ven ve arterlerinde hafif AT1-AA boyanması, kontrol grubu (x 200)



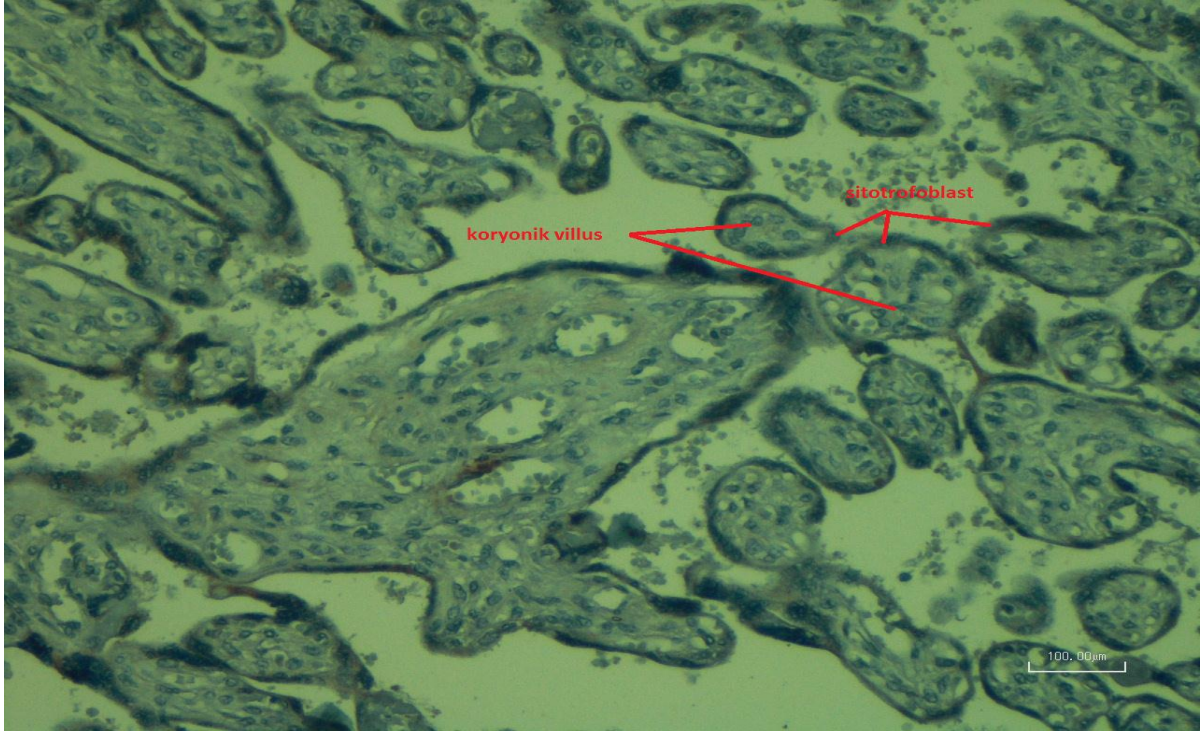
Şekil 4. Plasental villus ven ve arterlerinde yoğun AT1-AA boyanması, ağır preeklampsi (x400)



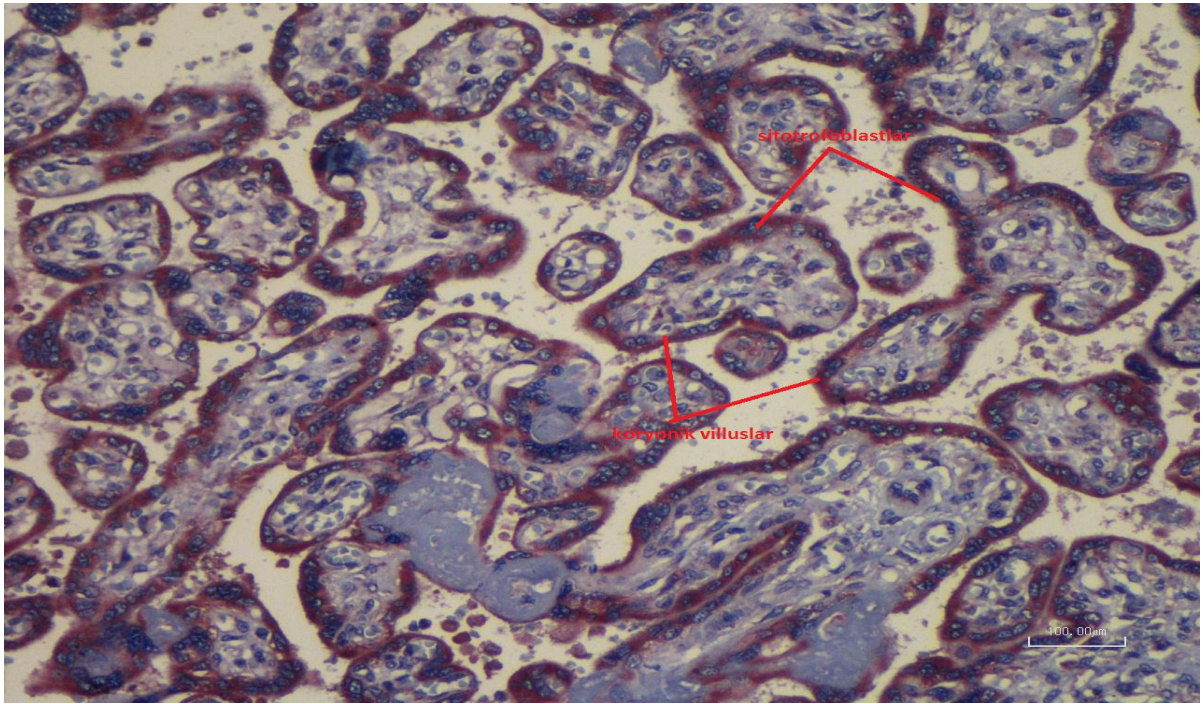
Şekil 5. Umbilikal kordda yoğun AT1-AA boyanması, ağır preeklampsi (x100)



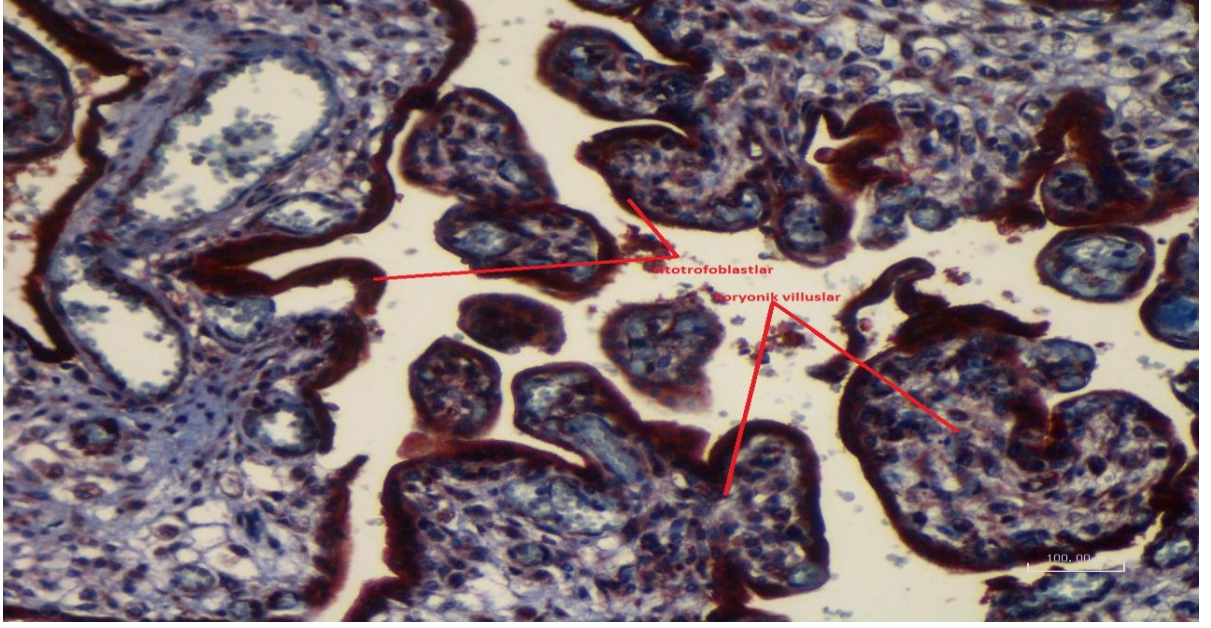
Şekil 6. Plasenta villus trofoblastlarında hafif IL-6 boyanması, HELLP Sendromu (x200)



Şekil 7. Plasental villus trofoblastlarında hafif sFlt-1 boyanması, ağır preeklampsisi (x200)



Şekil 8. Plasental villus trofoblastlarında yoğun sFlt-1 boyanması, kontrol grubu (x200)



Şekil 9. Plasental villus trofoblastlarında yoğun TNF- α boyanması, HELLP Sendromu (x400)

TARTIŞMA

Preeklampsi maternal mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmekte ve tüm gebeliklerin yaklaşık %3-10'unu etkilemektedir, ancak etiyolojisi ve patofizyolojisi hala belirsizdir. Preeklampsinin altında yatan patofizyolojik sürecin iki bölümden oluştuğu düşünülmektedir. İlk olarak plasental perfüzyonun azalması, sonrasında ortaya çıkan maternal klinik sendromdur. Plasental iskemi ve hipoksinin, TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin de dahil olduğu birçok değişik plasental faktörleri serbestleştirdiği, dolaşımdaki immün hücreleri ve otoantikörleri (AT1-AA) aktive ettiği ve tüm bunların da kan akımı ve arteriel kan basıncını düzenlenmesi üzerinde çok ciddi etkileri olduğu düşünülmektedir. Preeklampsi nitrik oksit ve prostasiklinler gibi vazodilatör ajanların azalmasıyla da ilişkilidir. Bu durum da yaygın maternal vasküler disfonksiyon ve kronik inflamatuvar cevaba eşlik etmektedir. Ek olarak anti-anjiogenik peptidler (sFlt-1) salınarak, büyümekte olan uteroplakental ünitenin kan akımını artırmak için gerekli olan vasküler remodalizasyonu inhibe ederler. Tüm bu faktörler preeklampsinin kliniğine eşlik eder (93). Preeklampsideki tüm bu mekanizmaları anlamaya çalışmak, gelecekte preeklampsinin etyolojisinin keşfedilmesinde ve etkili tedavinin geliştirilmesinde yardımcı olacaktır. Biz de çalışmamızda tüm bu patolojilere neden olan sitokinleri (IL-6, IL-10, TNF- α), bir anti-anjiogenez faktörünü (sFlt-1) ve otoantikörleri (AT1-AA) ağır preeklampitik, HELLP Sendromlu ve normotansif kontrol gebelerde araştırdık.

Çalışmamıza katılan preeklampitik gebelerin yaş ortalaması $28\pm6,1$ yıl, HELLP Sendromlu gebelerin $28,1\pm5,9$ yıl olup birbirleriyle uyumluydu. Beklendiği üzere, yenidoğanların doğum kiloları, boy ve baş çevreleri preeklampsi ve HELLP Sendromlu grupta anlamlı olarak düşük saptandı. Çalışma sonuçlarımızı destekler nitelikte, 171 preeklampitik

vakayı maternal ve neonatal sonuçlar açısından değerlendiren bir çalışmada, preeklampitik anne bebeklerinin %45,5'inin düşük ağırlıklı (≤ 2500 gr) doğduğunu saptamıştır (94). Çalışmamızda, gebelik haftası preeklampitik gebelerde $30 \pm 2,1$ hafta, HELLP Sendromlularda $32,4 \pm 3,9$ hafta ve kontrol grubunda $38 \pm 1,6$ hafta idi ve aralarında anlamlı fark saptandı. Spontan preterm doğumların altında yatan mekanizma genellikle inflamasyon, enfeksiyon ve koryoamnionitle kendini göstermektedir. İntrauterin enfeksiyon da immün cevabı tetikleyip sitokinler, prostoglandin gibi maddelerin salınımına neden olur (95, 96, 97). Bu da preeklampsiye bağlı bir inflamasyon mu yoksa preterm eylem-doğuma bağlı bir immün cevap mı karışıklığı yaratabilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda kontrol grubunu sağlıklı term gebelerden seçmeyi uygun bulduk.

Preeklampitik gebelerin plasentaların histolojik yapısını incelediğimizde plasentada enfarktüs görülme sıklığı hafif preeklampside yaklaşık %33 iken ağır preeklampside yaklaşık %60'tır (91). Yaygın enfarktüs ise preeklampsi vakalarının yaklaşık %30'unda görülür. Bizim olgularımızda da, benzer biçimde, ağır preeklampsilerin %27,3'ünde, HELLP Sendromlu gebelerin ise %54,5'inde yaygın enfarktüs görüldü.

Preeklampitik hastaların uteroplaseental yapılarında meydana gelen belirgin histolojik değişiklikler hastalık için patognomoniktir ve "akut aterosiz" olarak adlandırılır. Biz de çalışmamızda ağır preeklampitik ve HELLP Sendromlu gebelerimizde anlamlı olarak daha yüksek akut aterosiz izledik. Histolojik olarak villus matürasyonu gebelik yaşına uygundur ve villus sitotrofoblastik hücrelerinde hiperplazi, villus trofoblastik bazal membranda kalınlaşma en önemli histopatolojik bulgudur. Çalışmamızda ağır preeklampsilerde %68,2, HELLP Sendromlu gebelerde ise %72,7 oranında villus patolojisi saptadık. Preeklampside spiral arter duvarında yetersiz trofoblastik invazyon, damar çevresinde intersitisyel dokuda çok hücreli damara invaze olamamış trofoblastlarda artış, kalın duvarlı spiral arterler ve lümen içinde tromboz ve ateron plakları gözlenir. Çalışmamızda ağır preeklampitik ve HELLP Sendromlu gebelerin plasentalarında anlamlı oranda yüksek villus içi damarlarda tromboz izledik. Perivillöz alanlarda fibrin depolanması miyadında normal gebe plasentalarında da görülür. Ayrıca, masif fibrin birikiminin daha ağır vakalarda yüksek oranda görüldüğü de bildirilmiştir (Nelson ve ark)(98). Biz de çalışmamızda tüm olgularımızda fibrin birikimi saptadık. Ağır preeklampitiklerin %45,5, HELLP Sendromluların %54,5 ve kontrol grubunun %26,7'sinde yoğun fibrin birikimi izlediysek de bu farklılık anlamlı düzeye ulaşmadı. Preeklampside görülen bir diğer patolojide retroplasental hematomlardır. Retroplasental hematom yaklaşık %12-15 arasında görülür (91). Çalışmamızda ağır preeklampsilerde %18,2 ve HELLP

Sendromlularda %9,1 oranında retroplasental hematoma ve plasenta ablasyonu izledik. Kontrol grubumuzda ise retroplasental hematoma varlığı hiçbir vakada gösterilmedi.

2013 yılında yapılan bir çalışmada 58 preeklampitik ve 51 kontrol gebelerde plasental villus ven ve arterlerinde AT1-AA immunreaktivite düzeylerine bakılmış ve preeklampitik gebelerde anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (99). Bu çalışmada, AT1-AA'nın fetoplasental damarların vazokonstriksiyonuna neden olduğunu, fetal perfüzyona karşı artmış direncin de bununla açıklanabileceği ileri sürülmüştür. Sonuç olarak, AT1-AA'nın anormal plasentadan kaynaklanarak plasental disfonksiyona sebep olduğu ve bu disfonksiyona bağlı olarak da preeklampsideki kısır döngünün ortaya çıkabileceği düşünülmüştür (99). Bizim çalışmamızda da AT1-AA düzeyleri ağır preeklampsilerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken HELLP Sendromlu gebelerde anlamlı fark saptanmadı. Bu farkın ise diğer çalışmada, 36-40 gebelik haftasındaki preeklampitik gebeler dahil edilmiş ama preeklampitik grubun kliniğini, ağır veya hafif preeklampsi, erken veya geç preeklampsi ya da HELLP Sendromu mevcut olup olmamasına göre kategorize edilerek karşılaştırma yapılmamasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca ağır preeklampsi ve HELLP Sendromlu gebeler arasındaki AT1-AA düzeyindeki farkın özellikle 32 haftadan küçük ağır preeklampsilerin plasentadaki yüksek AT1-AA düzeylerinden kaynaklandığını saptadık. Bunlarla birlikte AT1-AA düzeyleri ile yenidoğan doğum ağırlığı ve boyu arasında ters bağıntı olduğunu gördük. Ağır preeklampsilerde AT1-AA düzeyleri arttıkça yenidoğan doğum ağırlığında azalma, anlamlı oranda da boy kısalığı olduğunu izledik. Bu da AT1-AA'nın plasentada fetoplasental damarların vazokonstriksiyonuna neden olarak, fetal perfüzyona karşı direnci ve fetal gelişme geriliğini arttırdığı düşüncesini desteklemektedir. Ağır preeklampsilerde AT1-AA düzeyi yükseldikçe enfarktüsün, HELLP Sendromunda ise perivillöz fibrin birikiminin daha az görüldüğünü saptadık.

sFlt-1, VEGF ve PlGF'yi bağlar ve angiogenik etkilerini bloke ederek antiangiogenik etki göstermesinin preeklampsi patogenezinde önemli bir etken olduğuna inanılır. Tüm gebelik boyunca plasental trofoblastların sFlt-1 için büyük bir kaynak olduğu ve preeklampsi gelişimi boyunca anormal plasantasyonun sFlt-1 düzeylerini arttırdığı düşünülmüş ve 2008 yılında yapılan bir çalışmada 5 preeklampsi, 7 kontrol gebenin plasentalarının villus trofoblastlarında sFlt-1 immunreaktivite düzeylerini karşılaştırmışlar ve preeklampsi grubunda anlamlı yüksek bulmuşlar (100). Biz ise çalışmamızda sFlt-1 düzeylerinde ağır preeklampsi, HELLP Sendromu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptamadık. Plasentadaki sFlt-1 yaygınlığı ve yoğunluğunu immünreaktivite skoruna (İRS) göre değerlendirdik ve daha geniş bir hasta

grubunda araştırdık. Ancak diğerk çalışmada daha az bir hasta grubunda çalışmakla beraber bir skorumla sistemi kullanmayıp, verileri mikroskop, dijital kamera ve bilgisayar ortamında kategorize etmiş ve değerlendirilmişler. Ayrıca yine aynı çalışmada gebelerin hangi gestasyonel haftada oldukları da belirtilmemiş. İki alışma arasındaki farkın sFlt-1 düzeyini değerlendirme, çalışılan hasta sayıları ve gestasyonel haftaları arasındaki farklılıklar nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca gebelik haftasının ne ağır preeklampsilerde ne de HELLP Sendromunda hem plasentada hem de umbilikal korda sFlt-1 düzeyleri üzerine etkisi olmadığını saptadık. Bununla birlikte HELLP Sendromlu olgularda sFlt-1 düzeyi arttıkça plasentada akut aterosisin daha az görüldüğünü izledik.

Sitokinlerin plasenta oluşum ve gelişiminde önemli fonksiyonları vardır. Trofoblastlar, endotel hücreleri ve implantasyon aşamasında endometriumda bulunan immün hücreler pek çok sitokini sentezleme yeteneğine sahiptir. Sağlıklı plasenta oluşumu için sağlıklı sitokin ortamına ihtiyaç vardır. Bu nedenle plasental sitokin düzeyleri hala tartışmalı ve araştırma konusudur.

1999 yılında 10 preeklampsisi, 6 gestasyonel hipertansiyon ve 14 normotansif gebeyi karşılaştıran çalışmada preeklampsili gebelerin plasentalarının villus trofoblastlarında azalmış IL-10 düzeyleri bulmuşlar (101). Preeklampsisi plasentasında azalmış IL-10 düzeyleri, gebede oluşan inflamatuvar sitokinlerdeki değişikliğin, hipertansiyonda önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmüş. Ancak bu değişikliğin plasental hücrelerdeki IL-10 üretimine mi, yoksa plasentadaki sitokin reseptörlerindeki değişikliğe mi bağlı olduğu net açıklanamamıştır. Bu nedenle aynı araştırmacılar 2013 yılında preeklampsisi ve kontrol grubu plasentalarında IL-10 reseptör varlığı ve dağılımını araştıran bir başka çalışma yapmışlar (102). Preeklampitik vakaların plasental villuslarında IL-10 reseptör düzeylerinde anlamlı bir artış izlememişler. Preeklampitik plasentalardaki IL-10 düzeyinin azlığının IL-10 reseptör durumundaki değişikliğe bağlı olmayıp, villus trofoblastlarındaki IL-10 eksikliğine bağlamışlar. Bu eksikliğin de Th1 cevabını artırabileceğini ve böylece inflamasyona karşı plasentada immün saldırının başlayabileceğini düşünmüşler. Ancak 2013 yılında yapılan başka bir çalışmada 35 preeklampsisi, 35 HELLP Sendromlu ve 35 normotansif gebe karşılaştırılmış (103), IL-10 düzeyleri villus trofoblastlar, sinsitial knots ve desidualarda değerlendirilmiş ve preeklampsisi, HELLP Sendromu ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bizim alışmamızda da bu çalışmayla uyumlu şekilde villus trofoblastlarda bakılan IL-10 immünreaktivite düzeyleri ağır preeklampsisi, HELLP Sendromlu ve kontrol plasentalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hannessy ve ark.(101) kontrol grubu olarak miad haftadaki

sağlıklı gebeleri tercih ederken, Marusic ve ark.(103) preterm eylem sonucu doğan kontrol grubuyla çalışmayı tercih etmişler. İki çalışma arasında IL-10 düzeylerindeki farkın gestasyonel haftalardaki farklılık nedeniyle olabileceği düşünülmüş. Bizde bu üç çalışmadaki farkın gestasyonel haftalardaki farklılık nedeniyle oluşabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte ağır preeklampitik gebelerde IL-10 düzeyleri ile umbilikal arter akım kaybı ve 5. dakika Apgar skoru arasında bağlantı saptadık. IL-10 düzeyi arttıkça umbilikal arterde akım kaybında azalma ve 5. dakika Apgar skorunda artış olduğunu gördük. Bu durum da preeklampside olumlu etkileri olduğu düşünülen IL-10 ‘u destekler niteliktedir (57).

2008 yılında Lockwood ve ark.(104) 10 preeklampsi (üçü HELLP Sendromlu gebe) ve 10 preterm kontrol grubunda çalışmışlar. Preeklampsilerin desidua ve interstitial sitotrofoblastlarında IL-6 düzeylerini anlamlı yüksek tespit etmişler ancak plasental villuslarda anlamlı bir fark bulamamışlar. Yine 2013 yılında Marusic ve ark.(103) yaptığı başka bir çalışmada da plasental villus trofoblastlarında preeklampsi, HELLP Sendromu ve kontrol gruplarında IL-6 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da bu iki çalışmayla uyumlu şekilde villus trofoblastlarda bakılan IL-6 immunreaktivite düzeyleri arasında ağır preeklampsi, HELLP Sendromlu ve kontrol plasentalarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmaların ortak fikri preeklampsilerin dolaşımlarında artan IL-6 seviyelerinin plasentadaki villuslardan kaynaklanmadığı, bununla birlikte periferik kandaki mononükleer hücrelerden, endotel hücrelerinden ya da villus dışındaki plasenta bölgelerinden üretilebileceği düşüncesidir.

Bir proinflamatuvar sitokin olan TNF- α artmış preeklampsi riskiyle ilişkilidir. Diğer sitokinlerin salınımını da tetikleyerek inflamatuvar zinciri aktive eder. Bu düşünceden yola çıkılarak preeklampsi patolojisinde, plasental TNF- α düzeylerini araştırmak için çalışmalar yapılmış. 2012 yılında, 28 preeklampsi ve 30 kontrol gebede TNF- α immunreaktivite düzeyleri karşılaştırılmış ve TNF- α düzeyleri preeklampsilerde anlamlı yüksek bulunmuş (105). Yine 1999 yılında yapılmış bir çalışmada da preeklampitik gebeler ve normotansif gebeler TNF- α düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve preeklampsilerde yüksek bulunmuş (106). Bu çalışmaların hepsi maternal serumda artmış olan TNF- α düzeylerinin plasenta seviyesinde artan TNF- α düzeylerine bağlı olduğunu savunmuşlar. Ancak 1999 yılında yapılan bir çalışmada 10 preeklampsi, 6 gestasyonel hipertansiyon ve 14 normotansif gebe karşılaştırılmış ve plasentaların villus trofoblastlarında TNF- α düzeyleri benzer bulunmuştur (101). Yine 2001 yılında farklı bir çalışmada preeklampsi ve normotansif gebeler karşılaştırılmış ve TNF- α düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamış (106). Bunun üzerine preeklampsilerde ve kontrol

grubunda maternal kan ve uterin venöz kandan TNF- α seviyelerine bakılmış. TNF- α düzeyleri maternal periferik dolaşımda yüksek bulunmuş ancak her iki grupta da uterin arter/periferik arter oranlarında anlamlı fark saptanmamış. Bunun sonucu olarak da plasentanın, dolaşımda yükselmiş sitokin seviyesine anlamlı katkıda bulunmadığını savunmuşlar. Yine 2013 yılında Marusic ve ark. yaptığı çalışmada plasental villus trofoblastlarında preeklampsi, HELLP Sendromu ve kontrol grupları arasında TNF- α düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (103). Bizim çalışmamızda da TNF- α düzeylerinin ağır preeklampsi ve HELLP Sendromunda artma eğiliminde olsa da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptamadık.

Tüm bunlara ek olarak, çalışmamızda ilk kez biz, eş zamanlı olarak olguların umbilikal kordlarındaki AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-6 ve IL-10 düzeylerini değerlendirdik ve gruplar arasında anlamlı fark saptamadık. Yani umbilikal korddaki AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-6 ve IL-10 düzeylerinin ağır preeklampsi ve HELLP Sendromlu gebelerde değişmediğini saptadık.

Bazı çalışmalarda kontrol grubu olarak preterm eylemden oluşan kontrol grubu tercih edilmiş ve klinik ve histolojik olarak korioamnioniti dışladıklarını belirtmişler. Biz çalışmamızda korioamniotik subklinik olarak ortaya çıkabileceğini ve proinflatuar sitokinlerin enfeksiyona bağlı olarak değişebileceğini ve bu durumu da dışlayamayacağımızı düşünerek sağlıklı term gebeleri tercih ettik. Tüm bunların sonucunda preterm eylemden oluşan kontrol grubumuzun olmaması çalışmamızın zayıf yönü olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak plasenta da immunohistokimyasal yöntemle değerlendirilmiş çalışma sayısının azlığı, eş zamanlı olarak umbilikal kordlarda da çalışılması, immunohistokimyasal incelemenin aynı kişi tarafından yapılması, AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-6, IL-10'nun hepsinin aynı anda çalışılması ve de haftalara göre değerlendirilmiş olması da çalışmamızın güçlü yönlerini göstermektedir.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde 01.11.2012-01.05.2015 tarihleri arasında doğumu gerçekleşen ağır preeklampitik, HELLP sendromlu ve sağlıklı toplam 66 gebenin plasentas ve umbilikal kordu toplanıp, immünohistokimyasal belirteçler eşliğinde plasental villuslardaki ve umbilikal korddaki AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL6 ve IL-10 araştırıldı ve aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1. Ağır preeklampitik gebelerin plasental villuslarında AT-1AA'nın, HELLP Sendromu ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulundu.
2. HELLP Sendromu, ağır preeklampsi ve kontrol grubunun plasental villusları arasında sFlt-1 düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı bulundu.
3. HELLP Sendromu, ağır preeklampsi ve kontrol grubunun plasental villusları arasında IL-6, IL-10 ve TNF- α düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı.
4. HELLP Sendromu, ağır preeklampsi ve kontrol grubunun umbilikal kordları arasında AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-10 ve IL-6 düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı.
5. Ağır preeklampitik ve HELLP Sendromlu gebelerin gestasyonel haftalarının AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-6 ve IL-10 düzeyleri üzerine bir etkisi olmadığını saptadık.

Ancak tüm faktörlerin preeklampsi patogenezindeki spesifik rolleri henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır ve bu konuda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı şiddetli preeklampside plasental apoptozun otoantikor ve proinflatuar sitokinlerle araştırılmasıdır. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde 01.11.2012-01.05.2015 tarihleri arasında doğumu gerçekleşen ağır preeklampitik, HELLP sendromlu ve sağlıklı toplam 66 gebe çalışmaya dahil edildi. Olguların plasenta ve umbilikal kord kesitlerinden Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Patoloji Bölümü'nde parafin blokları oluşturulup otoantikor ve proinflatuar sitokinlerin (AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-6 ve IL-10) immunreaktivite skoru değerlendirildi.

Ağır preeklampitik gebelerin, HELLP Sendromlu ve kontrol grubu gebelerin plasental villuslarının arter ve venlerinde AT1-AA'nın daha yüksek olduğu bulundu. HELLP Sendromu, ağır preeklampitik ve kontrol grubunun plasental villusları arasında sFlt-1 düzeyinde anlamlı fark olmadığı bulundu. HELLP Sendromlu, ağır preeklampitik ve kontrol grubunun plasental villuslarında IL-6,IL-10 ve TNF- α düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. HELLP Sendromu, ağır preeklampsi ve kontrol grubunun umbilikal kordlarındaki AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-10 ve IL-6 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Ağır preeklampitik ve HELLP Sendromlu gebelerin gestasyonel haftalarının AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-6 ve IL-10 düzeyleri üzerine bir etkisi olmadığını saptadık.

Sonuç olarak ağır preeklampitik, HELLP Sendromlu ve kontrol grubu gebelerin plasentaları otoantikorlar ve proinflatuvar sitokinlerle araştırıldı. Ağır preeklampsi ve AT1-AA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu ama ağır preeklampitik, HELLP Sendromlu ve kontrol olguları arasında sFlt-1, IL-6, IL10 ve TNF- α düzeyleri açısından anlamlı bir ilişki

olmadığı saptandı. Ayrıca Ağır preeklampşik ve HELLP sendromlu gebelerin gestasyonel haftalarının AT1-AA, sFlt-1, TNF- α , IL-6 ve IL-10'a bir etkisi olmadığını saptadık.

THE RESEARCH OF PLACENTAL APOPTOSIS WITH AUTOANTIBODY AND PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN SEVERE PREECLAMPSIA

SUMMARY

The aim of this study is to search the severe preeclampsia with the autoantibody and the proinflammatory cytokines of the placental apoptosis. 66 pregnant women who had given birth between the dates of 01.11.2012-01.05.2015 with either severe preeclampsia, HELLP syndrome or with no medical problems (totally healthy) in the Trakya University Medicine Faculty Health Research and Application Hospital were included to the study. Paraffin blocks were created from the placental sections of the each case in the Pathology Department of the Trakya University Medicine Faculty Health Research and Application Hospital and immunoreactivity score of the autoantibody and the proinflammatory cytokines (AT1-AA, sFlt-1, TNF-, IL-6 and IL-10) were evaluated (valued).

Higher levels of AT1-AA in the artery and veins of the placental villies were determined in the placentas of the pregnant women with severe preeclampsia according to the ones with HELLP Syndrome and control groups. No significant differences were found (determined) in the sFlt-1 levels of the placental villies belonged to the pregnant with HELLP syndrome, severe preeclampsia and control group. The placentas of the pregnant who had HELLP syndrome and severe preeclampsia were compared with the control group, there were no significant differences in the levels of IL-6, IL-10, and TNF of the placental villies. The pregnant who had HELLP syndrome and severe preeclampsia were compared with the control group, there were no significant differences in the levels of AT1-AA, sFlt-1, IL-6, IL-10, and TNF of the umbilical cord. We determined that gestational weeks had no effect on the AT1-

AA, sFlt-1, TNF-, IL-6 and IL-10 levels of the pregnant having HELLP syndrome and severe preeclampsia.

As a result placentas of the pregnant having HELLP syndrome, severe preeclampsia and control group were searched with autoantibodies and the proinflammatory cytokines. A significant relationship was determined between severe preeclampsia and AT1-AA immunoreactivity score, while no significant relationship for the the levels of sFlt-1, IL-6, IL-10, and TNF immunoreactivity was determined between HELLP syndrome, severe preeclampsia and control group. Nonetheless we identified that the gestastional weeks of the pregnant with HELLP syndrome and severe preeclampsia had no effect on the AT1-AA, sFlt-1, IL-6, IL-10, and TNF immunoreactivity scores.

KAYNAKLAR

1. Sibai BM, Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Evidence from randomized trials. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48(2): 478-488.
2. Higgins JR, Swiet M. Blood-pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001; 357(9250): 131-135.
3. Mohaupt M. Molecular aspects of preeclampsia. *Mol Asp Med* 2007; 28(2): 169-191.
4. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. The Uterine spiral arteries in human pregnancy: Facts and Controversies. *Placenta* 2006; 27(9-10): 939-958.
5. Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW. Inflammation and pre-eclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11(5):309-316.
6. Saito S. Cytokine network at the feto-maternal interface. *J Reprod Immunol* 2000; 47(2): 87-103.
7. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Ki J, Mondal S, 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(5): 649-658.
8. Yang X, Wang F, Chang H, Zhang S, Yang L, Wang X, et al. Autoantibody against AT1 receptor from preeclamptic patients induces vasoconstriction through angiotensin receptor activation. *J Hypertens* 2008; 26(8): 1629–1635.
9. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(1):s1-s22.

10. Higgins JR, Swiet M. Blood-pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001; 357(9250): 131-135.
11. Cunningham FG GN, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams Obstetric. 23. ed: McGraw'Hill; 2010. p. 708.
12. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet* 2005; 365(9461): 785-799.
13. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122(5): 1122-1131.
14. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia, *Hypertens Pregnancy* 2003; 22(2): 143-148.
15. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 97(4): 533-538.
16. Oudejans CB, van Dijk M, Oosterkamp M, Lachmeijer AM, Blankenstein MA. Genetics of preeclampsia: paradigm shifts. *Hum Genet* 2007; 120(5): 607-612.
17. Soydemir F, Kenny L. Hipertension in pregnancy. *Curr Obstet Gyneacol* 2006; 16: 315-320.
18. Dildy GA, Belfort MA, Smulian JC. Preeclampsia recurrence and prevention. *Semin Perinatol* 2007; 31(3): 135-141.
19. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspec Med* 2007; 28(2): 192-209.
20. Jivraj S, Anstie B, Cheong YC, Fairlie FM, Laird SM, Li TC. Obstetric and neonatal outcome in women with a history of recurrent miscarriage: a cohort study. *Hum Reprod* 2001; 16(1): 102-106.
21. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003; 14(3): 368-74.
22. Duley L. The Global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33(3): 130-137.
23. Agatista PK, Ness RB, Roberts JM, Costantino JP, Kuller LH, McLaughlin MK. Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286(4): H1389-H1393.

24. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008; 156(5): 918–930
25. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Nielson J et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359(9321): 1877-1890.
26. Belfort MA, Anthony J, Saade GR, Allen JC, for the Nimodipine Study Group. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 2003; 348(4): 304-311.
27. Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD000025.
28. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 105(2): 402-410.
29. Dildy GA. Complications of preeclampsia. In: *Critical Care Obstetrics*. 4th ed. Malden, Mass. Blackwell Publishing; 2004.
30. von Dadelszen P, Magee LA. Antihypertensive Medications in Management of Gestational Hypertension- Preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48(2): 441-459
31. Magann EF, Martin JN Jr. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42(3): 532-550.
32. Magee L, Sadeghi S. Prevention and treatment of postpartum hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD004351.
33. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102(1):181-192.
34. Moore-Maxwell CA, Robboy SJ. Placental site trophoblastic tumor arising from antecedent molar pregnancy. *Gynecol Oncol* 2004; 92(2): 708-712.
35. Matsuo K, Kooshesh S, Dinc M, Sun CC, Kimura T, Baschat AA. Late postpartum eclampsia: report of two cases managed by uterine curettage and review of the literature. *Am J Perinatol* 2007; 24(4): 257-266.
36. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. In: Wynn RM, editor. *Obstetrics and gynecology annual*. New York: Appleton-century-crofts 1972; p. 177-191.

37. Starzky KA, Salafie CM, Pezzulo JC, Lage JM, Parkash V, Vercuryse L, et al. Quantitative differences in arterial morphometry define the placental bed in preeclampsia. *Hum Pathol* 1997; 28(3): 353-358.
38. 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.
39. Sanjay G, Girija W. Preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol* 2014; 64(1): 4-13.
40. Katabuchi H, Yih S, Ohba T, Matsui K, Takahashi K, Takeya M, et al. Characterization of macrophage in the decidual atherotic spiral artery with special reference to the cytology of foam cells. *Med Electron Microsc* 2003; 36(4): 253-262
41. Dommissie J, Tiltman AJ. Placental bed biopsies in placental abruption. *BJOG* 1992; 99(8): 651-654.
42. Zygmunt M. Placental circulation: Clinical significance. *Early Pregnancy* 2001; 5(1): 72-3.
43. Ong SS, Baker PN, Mayhew TM, Dunn WR. Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(2): 572-579.
44. Burton GJ ve Hung TH. Hypoxia-reoxygenation; a potential source of placental oxidative stress in normal pregnancy and preeclampsia. *Fet Mat Rev* 2003; 14: 297-117.
45. Madazlı R, Benian A, Aydın S, Uzun S, Tolun N. The plasma and placental levels of malondialdehyde, glutathione and superoxide dismutase in preeclampsia. *J Obstet Gynecol* 2002; 22(5): 477-480.
46. Zusterzeel PL, Rutten H, Roelofs HM, Peters WH, Steegers EA. Protein carbonyls in decidua and placenta of pre-eclamptic women as markers for oxidative stress. *Placenta* 2001; 22(2-3): 213-219.
47. Uzun H, Benian A, Madazlı R, Topçuoğlu MA, Aydın S, Albayrak M. Circulating Oxidized Low-Density Lipoprotein and Paraoxonase Activity in Preeclampsia. *Gyn Obstet Inves* 2005; 60(4): 195-200.
48. Vanderlie J, Venardos K, Clifton VL, Gude NM, Clarke FM, Perkins AV. Increased biological oxidation and reduced anti-oxidant enzyme activity in pre-eclamptic placenta. *Placenta* 2005; 26(1): 53-58.
49. Poston L, Rajmakers MT. Trophoblast Oxidative Stress, Antioxidants and Pregnancy Outcome. A Review. *Placenta* 2004; 18: 72-78.

50. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American Collage of Obstetricians and Gynecologist. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 77(1): 67-75.
51. Cunningham FG GN, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams Obstetric. 21 ed: McGraw'Hill; 2001. p. 45-49.
52. Kupferminc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 2000; 96(1): 45-49.
53. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial, *Lancet* 1999; 4; 354(9181): 810-816
54. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP, Hassan SS. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol* 2011; 204(6): 503–512.
55. Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X, Reyes H, Roy C, Julien P, et al. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *Am. J. Obstet. Gynecol* 2010; 202(3) : 239.
56. Madazlı R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vasculer cell adhesion molecule (VCAM-1) and fibronectin levels in preeclampsia. *BJOG* 2000; 107(4): 514-518.
57. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvaskuler dysfunction. *Microcirculation* 2002; 9(3): 147-160.
58. Redman CWG, Sargent IL. Circulating microparticles in normal pregnancy and preeclampsia. *Placenta* 2008; 29 Suppl A: S73-77.
59. Woolcock J, Hennessy A, Xu B, Thornton C, Tooher J, Makris A, et al. Soluble flt-1 as a diagnostic marker of preeclampsia. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2008; 48(1): 64-70.
60. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355(10): 992-1005.

61. Yazır Y. Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF): reseptörleri ve fonksiyonları. C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2009; 29(3): 128-136.
62. Shah DM. Preeclampsia: new insights. Curr Opin Nephrol Hypertens 2007; 16(3): 213-220.
63. Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and VEGF/VEGFR system. Biochem Pharmacology 2004; 68(6): 1017-1021.
64. Ferrara N, Gerber HP, Lecouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med 2003; 9(6): 669-676.
65. Ozcan T, Kaleli B, Ozeren M, Turan C, Zorlu G. Urinary calcium to creatinine ratio for predicting preeclampsia. Am J Perinatol 1995; 12(5): 349-351.
66. Munaut C, Lorquet S, Pequeux C, Blacher S, Berndt S, Franken F, et al. Hypoxia is responsible for soluble vascular endothelial growth factor receptor -1 (VEGFR-1) but not for soluble endoglin induction in villous trophoblast. Human Reproduction 2008; 23(6): 1407-1415.
67. Gilbert JS, Nijland MJ, Knoblich P. Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond: making the connections. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 6(10): 1367-1377.
68. Levine RJ, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in preeclampsia. Clinical Obstetrics and Gynecology 2005; 48(2): 372-386.
69. Wikstrom AK, Larsson A, Eriksson UJ, Nash P, Olovsson M. Early postpartum changes in circulating pro and anti angiogenic factors in early onset and late onset preeclampsia. Acta Obstetrica et Gynecologica 2008; 87(2): 146-153.
70. Maynard SE, Min JY, Merckan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms like tyrosine kinase 1(sflt 1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest 2003; 111(5): 649-658.
71. Powers RW, Roberts JM, Cooper KM, Gallaher MJ, Frank MP, Harger GF, et al. Maternal serum soluble fms like tyrosine kinase 1 concentrations are not increased in early pregnancy and decrease more slowly postpartum in women who develop preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2005; 193(1): 185-191.
72. Talledo OE, Chesley LC, Zuspan FP. Renin, angiotensin system in normal and toxemic pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1968; 100: 218-225.

73. Dechend R, Viedt C, Müller DN, Ugele B, Brandes RP, Wallukat G, et al. AT1 receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients stimulate NADPH oxidase. *Circulation* 2003; 107(12): 1632–1639.
74. Thway TM, Shlykov SG, Day MC, Sanborn BM, Gilstrap LC III, Xia Y, et al. Antibodies from preeclamptic patients stimulate increased intracellular Ca²⁺ mobilization through angiotensin receptor activation. *Circulation* 2004; 110: 1612–1619.
75. Parrish MR, Murphy SR, Rutland S, Wallace K, Wenzel K, Wallukat G, et al. The effect of immune factors, tumor necrosis factor- α , and agonistic autoantibodies to the angiotensin II type I receptor on soluble fms-like tyrosine-1 and soluble endoglin production in response to hypertension during pregnancy. *Am J Hypertens* 2010; 23: 911–916.
76. Zhou CC, Ahmad S, Mi T, Abbasi S, Xia L, Day M-C, et al. Autoantibody from women with preeclampsia induces soluble fmslike 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. Hubel CA, Wallukat G, Wolf M, Herse F, Rajakumar A, Roberts JM, et al. Agonistic angiotensin II type 1 receptor autoantibodies in postpartum women with a history of preeclampsia. *Hypertension* 2007; 49(3): 612–617.
78. Wang K, Zhou Q, He Q, Tong G, Zhao Z, Duan T, The possible role of AhR in the protective effects of cigarette smoke on preeclampsia, *Med. Hypotheses* 2011; 77(5): 872–874.
79. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placenta and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Developmant Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998; 339(10): 667-671.
80. 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.
81. O'Brien JM ve Barton JR. Controversies With the Diagnosis and Mnagement of HELLP Syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48(2): 460-477.

82. Sibai BM. Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102(1): 181-192
83. Sibai BM. Diagnosis, controversies and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004; 103(5Pt1): 981-991.
84. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(4): 1000-1006.
85. Martin JN, Rinehart BK, May WL, Megann EF, Terrone DA, Blake PG, The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(6 Pt 1): 1373-1384.
86. Yang J, Liang D, Zhang H, Liu Z, Le W, Zhou M, Hu W, Zeng C, Lui Z. Long-term renal outcomes in a cohort of 1814 Chinese patients with biopsy-proven lupus nephritis. *Lupus* 2015.
87. ACOG (2000) Practice Bulletin, Intrauterine Growth Restriction. Number 12.
88. RCOG (2002) The investigation and management of the small for gestation age fetus, Guideline No. 31.
89. Chauhan SP, Doherty DD, Megann EF, Cahanding F, Moreno F, Klausen JH. Amniotic fluid index vs. single deepest pocket technique during modified biophysical profile: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(2): 661-667.
90. Belleme R, Ronco C, Kellum JA, Metha RL, Palevsky P. Acute renal failure- definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204.
91. Castellucci M, Kaufmann P. Basic structure of the villous trees. *Pathology of the Human Placenta* 2006. p. 50-120.
92. Metindir j, Dilek GB, Pak I. Staining characterization by immunohistochemistry of tumor cancer antigen in patients with endometrial cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 2008; 29(5): 489-92.
93. Zárata A, Saucedo R, Valencia j, Manuel L, Hernández M. Early disturbed placental ischemia and hypoxia creates immune alteration and vascular disorder causing preeclampsia 2014; 45(7): 519-24.

94. Kiondo P, Tumwesigye NM, Wandabwa J, Wamuyu-Maina G, Bimenya GS, Okong P. Adverse neonatal outcomes in women with pre-eclampsia in Mulago Hospital, Kampala, Uganda: a cross-sectional study. *Pan Afr Med J* 2014; 17 Suppl 1:7.
95. Osman I, Young A, Ledingham MA, Thomson AJ, Jordan F, Greer IA, et al. Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. *Mol Hum Reprod* 2003; 9(1): 41-45.
96. Sennström MB, Ekman G, Westergren-Thorsson G, Malmström A, Byström B, Endresen U, et al. Human cervical ripening, an inflammatory process mediated by cytokines. *Mol Hum Reprod* 2000; 6(4): 375-381.
97. Young A, Thomson AJ, Ledingham M, Jordan F, Greer IA, Norman JE. Immunolocalization of proinflammatory cytokines in myometrium, cervix, and fetal membranes during human parturition at term. *Biol Reprod* 2002; 66(2): 445-449.
98. Nelson DM, Crouch EC, Curran EM. Trophoblast Interaction with fibrin matrix. *Am J Pathol* 1990; 136(4): 855-865.
99. Zhang S, Zheng R, Yang L, Zhang X, Zuo L, Yang X, et al. Angiotensin type 1 receptor autoantibody from preeclamptic patients induces human fetoplacental vasoconstriction. *J-Cell Physiol* 2013; 228(1): 142-148.
100. Gu Y, Lewis DF, Wang Y. Placental productions and expressions of soluble endoglin, soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1, and placental growth factor in normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin. Endocrinol. Metab* 2008; 93(1): 260-266.
101. Hennessy A, Pilmore HL, Simmons LA, Painter DM. A deficiency of placental IL-10 in preeclampsia. *J. Immunol* 1999; 163(6): 3491-3495.
102. Hennessy A, Painter DM, Orange S, Horvath JS. Placental tissue interleukin-10 receptor distribution in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2003; 49(6): 377-381.
103. Marusic J, Prusac IK, Tomas SZ, Karara RJ, Roje D. Expression of inflammatory cytokines in placentas from pregnancies complicated with preeclampsia and HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26(7): 680-685.
104. Lockwood CJ, Yen CF, Başar M, Kayisli UA, Martel M, Buhimschi I, et al. Preeclampsia-Related Inflammatory Cytokines Regulate Interleukin-6 Expression in Human Decidual Cells. *Am J Pathol* 2008; 172(6): 1571-1579.

- 105.** Zhou P, Luo X, Qi H, Zong W, Zhang H, Liu D, et al. The expression of pentraxin 3 and tumor necrosis factor- α is increased in preeclamptic placental tissue and maternal serum. *Inflamm. Res* 2012; 61(9): 1005–1012.
- 106.** Benyo DF, Smarason A, Redman CW, Sims C, Conrad P. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(6): 2505–2512.