



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA YÜKSEK  
İHTİSAS EğTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ**

**PREEKLAMPSİ TANISI ALAN GEBELERDE SERUM  
TRANSFORMİNG GROWTH FAKTÖR BETA 1 (TGF-β1)  
DÜZEYİ İLE PREEKLAMPSİNİN şİDDETİ ARASINDAKİ  
İLİşKİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Harun Canbaz**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**BURSA / 2018**



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

**PREEKLAMPSİ TANISI ALAN GEBELERDE SERUM  
TRANSFORMİNG GROWTH FAKTÖR BETA 1 (TGF- $\beta$ 1)  
DÜZEYİ İLE PREEKLAMPSİNİN ŞİDDETİ ARASINDAKİ  
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Harun Canbaz**

**Tez Danışmanı: Doç.Dr.Muzaffer Temür**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**BURSA / 2018**

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>I</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>II</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>III</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>V</b>
<b>ÖZET</b>	<b>VI</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>VIII</b>
<b>GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
<b>GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>48</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>52</b>
<b>TARTIŞMA</b>	<b>68</b>
<b>SONUÇLAR</b>	<b>73</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>74</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>90</b>
<b>EKLER</b>	<b>91</b>

## TEŞEKKÜR

4 yıl süren Kadın Hastalıkları ve Doğum ihtisas eğitimim boyunca bana bilgi ve klinik tecrübeleri ile yol gösteren, hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Doç.Dr. Emin ÜSTÜNYURT'a, Op. Dr. Engin KORKMAZER'e, Op. Dr. Tayfur ÇİFT'e, Op. Dr. Betül DÜNDAR'a ve tezimin hazırlanmasında büyük emekleri olan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Muzaffer TEMÜR'e, en kalbi duygularıyla saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin hazırlık sürecinde ve verilerin elde edilme aşamalarında yardımcı olan başta Dr. Tuğberk Güçlü, Dr. Ahmet Demirci, Dr. Sibel Üstünel, Dr Esra Kartal olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Özellikle nöbetler olmak üzere, yoğun çalışma koşullarında beraber görev aldığımız başta Op.Dr.Mustafa Burak Akselim, Op.Dr.Ergun Uyanık olmak üzere tüm Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği uzmanlarına teşekkürü borç bilirim.

Çok kıymetli abilerim olan, Op.Dr.Onur Özdenoğlu ve Op.Dr.Serkan Karaşin'e tezime katkılarından dolayı teşekkür ederim.

11 yıldır hayatımı paylaştığım, maddi manevi desteğiyle hep yanımda olan, sağlıklı kucağımıza almayı beklediğimiz doğacak çocuğumuz Mert'in müstakbel annesi, değerli eşim Tuba CANBAZ' a çok teşekkür ederim. Emeklerinden ötürü annem, babam ve kardeşlerime de çok teşekkür ederim.

Dr. Harun CANBAZ

## KISALTMALAR

**ACOG:** American College of Obstetricians and Gynecologists

**AFAS:** AntiFosfolipit Antikor Sendromu

**ALT/AST:** Alanine/Aspartate Aminotransferase

**DIC:** Dissemine Intravascular Coagulation

**DKB:** Diyastolik Kan Basıncı

**GFR:** Glomeruler Filtration Rate

**HELLP:** Hemolysis,Elevated Liver enzymes,Low Platelets

**HLA:** Human Leukocyte Antigen

**IUGR:** IntraUterine Growth Restriction

**MHC:** Major Histocompatibility Complex

**NK:** Naturel Killer

**NO:** Nitrik Oksit

**PIGF:** Plasental Growth Faktör

**PIH:** Pregnancy Induced Hypertension

**sEng:** Soluble Endoglin

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

**SKB:** Sistolik Kan Basıncı

**TGF-B1:** Transforming Growth Factor-Beta 1

**TNF-A:** Tümör Nekroz Faktör Alfa

**VEGF:** Vasküler Endotelyal Growth Factor

**VKI:** Vücut Kitle İndeksi

## TABLO LİSTESİ

**Tablo-1:** Ağır preeklampsi kriterleri

**Tablo-2:** Hellp sendromu tanı kriterleri

**Tablo-3:** Preeklampside konvülziyon profilaksisi amacıyla kullanılan ajanlar

**Tablo-4:** Preeklampside kullanılan antihipertansif ilaçlar

**Tablo-5:** Araştırmaya katılan grupların demografik bilgilerinin karşılaştırılması

**Tablo-6:** Çalışma gruplarının gebelik sonuçlarına göre dağılımı

**Tablo-7:** Çalışma gruplarının gebelik sonuçlarına göre karşılaştırması

**Tablo-8:** Çalışma gruplarının sistolik ve diastolik kan basınçlarına göre değerlendirmesi

**Tablo-9:** Çalışma gruplarının laboratuvar sonuçlarına göre karşılaştırması

**Tablo-10:** Çalışma gruplarında TGF- $\beta$ 1 ile diğer değişkenler arasındaki Spearman Korelasyon Analizi

**Tablo-11:** Hafif preeklamptik ve şiddetli preeklamptik gebeler için Multinomial Lojistik Regresyon Analizi

**Tablo-12:** Preeklampitik gebeler için Binominal Lojistik Regresyon Analizi

**Tablo-13:** Hafif preeklampitik gebelerde TGF- $\beta$ 1 için Roc Analizi

**Tablo-14:** Şiddetli preeklampitik gebelerde TGF- $\beta$ 1 için Roc Analizi



## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil-1:** Endometrial ve myometrial arterlerin şematik gösterimi

**Şekil-2:** Endovasküler ve interstisiyel trofoblast invazyonunun şematik gösterimi

**Şekil-3:** Anormal plesantasyonun şematik gösterimi

**Şekil-4:** Anormal plesantasyonun bir başka şematik gösterimi

**Şekil-5:** Anjiogenez ve endotel disfonksiyonunun şematik gösterimi

**Şekil-6:** Preeklampsi etiyopatogenezinin şematik özet görünümü

## ÖZET

**Amaç:** Transforming Growth Faktör Beta 1(TGF- $\beta$ 1); anjiogenez, embriyogenez, inflamasyon, immunsupresyon, hücresel proliferasyon, differensiasyon, apoptoz ve ekstrasellüler matriksin yeniden yapılanması gibi çeşitli hücresel fonksiyonlarda rol oynayan polipeptid yapılı bir sitokindir. Bu çalışmamızdaki amaç; preeklampitik(hafif ve şiddetli) gebelerle, normotansif gebelerin serum TGF- $\beta$ 1 düzeylerinin karşılaştırılması ve serum TGF- $\beta$ 1 düzeyleriyle, preeklampsinin şiddeti arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Prospektif nitelikte olan bu çalışmaya, 18 yaşın üstünde ve 20 hafta üzeri gebeliği olan, ek hastalığı olmayan toplam 135 gebe dahil edildi. Olguların 45 tanesi şiddetli preeklampsi grubunu, 45'i hafif preeklampsi grubunu ve 45 tanesi de normotansif kontrol grubunu oluşturdu. Prospektif çalışmamız, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran gebeler ile oluşturuldu.

**Bulgular:** Her üç grubun demografik özellikleri incelendiğinde; yaş, ağırlık, Vücut Kitle İndeksi(VKİ), gebelik haftası ve abortus açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Şiddetli preeklampsi grubunda yaş ortalaması, normotansif gruptan daha fazla bulundu( $31,53\pm 6,90/ 27,84\pm 6,80$ ;  $p:0,04$ ). Ağırlık ve VKİ, hem hafif preeklampsi hem de şiddetli preeklampsi grubunda normotansif kontrol grubuna göre, anlamlı artmış bulundu( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Gebelik haftası hafif preeklampsi grubunda, normotansif kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir( $p<0,001$ ). Abortus sayısı, hafif preeklampsi grubunda, normotansif gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur( $p<0,05$ ). Gebelik sayısı, parite, canlı doğum sayısı ve boy değişkenleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı( $p>0,05$ ). Sistolik ve diastolik kan basıçlarında, tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu( $p<0,05$ ). Laboratuar verileri karşılaştırıldığında; PLT, AST, ALT, ÜRE değerlerinde tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi( $p<0,001$ ). TGF- $\beta$ 1 değerleri, normotansif kontrol grubuna göre hem hafif

preeklampsi hem de şiddetli preeklampsi grubunda istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur( $p_1 < 0,001$ ,  $p_2 < 0,001$ ). Hafif preeklampsi ve şiddetli preeklampsi grupları arasında TGF- $\beta$ 1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı( $p_3: 1,000$ ).

**Sonuç:** Preeklamptik gebe kadınlarda serum TGF- $\beta$ 1 değerleri, normotansif kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Ancak şiddetli preeklampsi ve hafif preeklampsi grupları arasında TGF- $\beta$ 1 değerleri açısından istatistiksel bir korelasyon görülmemiştir. Hem hafif hem ağır preeklamptik gebelerde anlamlı bulduğumuz TGF- $\beta$ 1 molekülünün tanıda yardımcı bir parametre olarak kullanılabilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olacağı kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Preeklampsi, Transforming Growth Faktör Beta 1, Gebelik, Şiddetli Preeklampsi, Hafif preeklampsi.

## ABSTRACT

**Objective:** Transforming Growth Factor Beta1 (TGF- $\beta$ 1) is a polypeptide-based cytokine that plays a role in a variety of cellular functions such as angiogenesis, embriyogenesis, inflammation, immunosuppression, cellularproliferation, differentiation, apoptosis, reconstruction of the extracellular matrix. Aim of this study was to compare serum TGF- $\beta$ 1 levels of pre-eclamptic(mild and severe) and normotensive pregnant women and to investigate the relationship between serum TGF- $\beta$ 1 levels and the severity of pre-eclampsia.

**Materials and Methods:** A total number of 135 pregnant women over 20 weeks of gestation and aged over 18 with no additional disease were included in this prospective study. Forty-five of the samples consisted severe pre-eclampsia group, 45 mild pre-eclampsia group and 45 of them consisted normotensive control group. Our prospective study was conducted with pregnant women who were admitted to Bursa Yüksek İhtisas Research and Training Hospital, Obstetrics and Gynecology Clinic.

**Results:** When the demographic characteristics of all three groups were examined; There were statistically significant differences between the groups in terms of age, weight, body mass index (BMI), gestational week and abortus. The mean age of the severe preeclampsia group was higher than the normotensive group ( $31,53\pm 6,90/ 27,84\pm 6,80$ ;  $p:0,04$ ). Weight and BMI were found to be significantly increased in both mild preeclampsia and severe preeclampsia group compared to normotensive control group. Gestational age was significantly higher in mild preeclampsia group compared to normotensive control group ( $p<0,001$ ). The number of abortus was found to be significantly higher in the mild preeclampsia group than in the normotensive group ( $p<0,05$ ). No statistically significant difference was found between the groups in terms of number of pregnancies, parity, live birth and height ( $p>0,05$ ). There were statistically significant differences in systolic and diastolic blood pressures between all groups ( $p<0,05$ ). Compared to laboratory data; PLT, AST, ALT, BUN were significantly different among all groups. TGF- $\beta$ 1 values were found to be significantly lower in both mild preeclampsia and severe preeclampsia

group than normotensive control group ( $p_1 < 0,001$ ,  $p_2 < 0,001$ ). There was no statistically significant difference in TGF- $\beta$ 1 levels between the groups with mild preeclampsia and severe preeclampsia ( $p_3: 1,000$ ).

**Conclusions:** Serum TGF- $\beta$ 1 levels were significantly lower in preeclamptic pregnant women compared to normotensive control group. However, there was no statistically significant correlation between severe preeclampsia and mild preeclampsia groups in terms of TGF- $\beta$ 1 values. We think that TGF- $\beta$ 1 molecule, which we found meaningful in both mild and severe preeclamptic pregnancies, will need more extensive and comprehensive studies to be used as an auxiliary parameter in diagnosis.

**Keywords:** Preeclampsia, Transforming Growth Factor Beta 1, Pregnancy, Severe Preeclampsia, Mild Preeclampsia.

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Maternal mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden birisi de, gebelikte gözlenen hipertansif hastalıklardır. Gebeliğin hipertansif hastalıkları, bütün dünyada yılda 50.000'den fazla maternal mortaliteye yol açar. Gebeliğin hipertansif hastalıkları, tüm gebeliklerin %8-15'i arasında gözlenir. Gebeliğin hipertansif hastalıkları, perinatal mortalitenin de en sık gözlenen sebebidir (1).

Preeklampsi; gebelikte gözlenen hipertansif hastalıkların başında gelir. Hipertansiyon, proteinüri ve veya end organ hasarı ile karakterizedir (1). Preeklampsi artan öneminden ötürü, global olarak halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Preeklampsi, tüm gebeliklerin %2-8'inde komplikasyonlara, % 9-26 arasında maternal ölüme, % 15 oranında ise erken doğuma sebebiyet vermektedir (2). Preeklampsinin insidansı; annenin ileri gebelik yaşı, gebenin artmış vücut kitle indeksi, diyabet, kronik hipertansiyon ve renal hastalıkların varlığı gibi medikal durumlarda artış gösterir (3).

Preeklampsi, 20.gebelik haftası sonrasında en az 4 saat geçtikten sonra ölçülen sistolik kan basıncı  $\geq 140$  mmHg veya diyastolik kan basıncının  $\geq 90$  mmHg olduğu yeni ortaya çıkan tansiyon yüksekliği ve 24 saatlik idrarda  $> 0,3$  g proteinüri veya  $\geq 1 +$  proteinüri mevcut olması ya da proteinüri yokluğunda yeni ortaya çıkan hipertansiyona; trombositopeni (  $PLT < 100\ 000 / \mu l$  ),renal fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin konsantrasyonu  $> 1,1$  mmg / dk veya serum kreatinin konsantrasyonun iki katına ulaşması ), karaciğer fonksiyonlarında bozulma (ALT-AST düzeyinin ikiye katlanması), akciğer ödemi, cerebral veya vizüel bulguların herhangi birinin eklenmesi kliniği ile kendini gösterir (37).

Preeklampsi gelişimi için artmış risk faktörleri şunlardır; Geçirilmiş preeklampsi öyküsü, ailevi hikaye varlığı, daha önce hiç doğum yapmamak, çoğul gebelikler, çok genç ( $< 16$ ) veya ileri anne yaşı ( $> 35$ ), düşük sosyoekonomik durum, molar gebelik (20 hafta altı gelişim), hidrops fetalis, artmış vücut kitle indeksi ( $BMI > 26.1$ ), kronik hipertansiyon, kronik renal hastalıklar, AFAS veya kalıtsal trombofililer, lupus gibi kollajen doku hastalıkları bu faktörlerden bazılarıdır (4).

Preeklampsi etiyopatogenezi, günümüzde hala net olarak bilinmemektedir. Normal plesanta oluşumu için gerekli olan trofoblastik invazyon kusuru sonucu oluşan uteroplesantal ve sistemik endotel disfonksiyonuna bağlı geliştiği fikri, günümüzde kabul gören en önemli teorilerdendir. Preeklampsi gelişiminde, genetik faktörlerin de rol oynayabileceği her geçen gün yapılan çalışmalarda gösterilmektedir (5,6). Hastalığın oluş mekanizması kesin değildir. Hastalığın oluşumunda anne, baba ve fetüse ait faktörler görev alır. Yapılan araştırmalar sonucu elde edilen verilere göre, plesanta tarafından üretilen proanjiojenik ve antianjiojenik faktörler arası dengesiz üretim endotel hasarına katkıda bulunabilir. Başarılı bir plesantasyon ve trofoblastlar ile endotel arasındaki iletişim için anjiogenez oldukça kritik rol oynar (7). Bunun dışında artmış oksidatif stress, artmış maternal immun yanıt, iskemi-inflamasyon, bazı immünolojik faktörler, çevresel faktörler de preeklampsi patogenezinde rol oynayabilir.

Preeklampsi önemli bir fetal, maternal morbidite-mortalite sorunu olduğu için etiyopatogeneziye yönelik daha çok çalışma yapılmalıdır. Hastalığın erken teşhis edilmesi, yeni tanı seçenekleri keşfedilmesi ve oluşan klinik bulguları düzeltmek için daha çok tedavi seçeneklerinin sunulması gereklidir.

Plesantanın en önemli görevi, fetus için gerekli olan besin ve oksijenizasyonu sağlamaktır. Bunu gerçekleştirebilmek için güçlü bir vasküler yapıya sahip olması gerekir. Başarılı bir şekilde anjiogenezin gerçekleşmesi için, proanjiojenik(VEGF,PIGF) ve antianjiojenik faktörlerin dengesi gereklidir. Antianjiojenik faktörlerin artması veya proanjiojenik mediatörlerin etkinliğinin azalması sonucunda endotel disfonksiyonu gelişir. Endotel disfonksiyonu sonucunda sağlıklı bir trofoblast invazyonu ve spiral arter remodellingi gerçekleşemez. Bu teorinin, preeklampsi patogenezinde güçlü bir rolü olduğu düşünülür (7). Transforming Growth Faktör Beta 1(TGF- $\beta$ 1), TGF- $\beta$  ailesinin polipeptid bir üyesi sitokindir. 3 izoformundan dolaşımında en çok bulunanıdır. TGF- $\beta$  ailesi endotel hücre gelişiminde, anjiogenezde, çeşitli trofoblast fonksiyonlarında ve doğal bağışıklık yanıtta rol oynar (8). Transforming Growth Faktör Beta 1'in, Vasküler Endotelial Growth Faktör ile birlikte anjiogenez oluşumunda proanjiojenik etkili olduğu ileri sürülür (9). TGF- $\beta$ 1 düzeylerinde azalma, anjiogenez dengesinde ibrenin

antianjiojenik tarafa kaymasına ve endotel hasarına yol açabilir. TGF- $\beta$ 1 preeklampsi gelişimini etkileyen potansiyel bir markır olabilir. Yapılan bir çalışmada preeklampitik gebeler ve normotansif gebelerin serum TGF- $\beta$ 1 düzeyleri karşılaştırılmış olup, preeklampitik gebelerde anlamlı olarak düşük saptanmıştır **(10)**. Biz çalışmamızda, normotansif gebeler, hafif preeklampitik gebeler ve şiddetli preeklampitik gebelerde serum TGF- $\beta$ 1 düzeylerini karşılaştırdık. TGF- $\beta$ 1 düzeyleriyle preeklampsi ilişkisinin olup olmadığını ve ilişkisi varsa, hastalığın şiddetiyle ilişkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

Hipertansif hastalıklar tüm gebeliklerin %5-10'unda gözlenir ve bu gebeliklerde artmış fetal ölüm riski vardır **(11)**. Hipertansiyonun gebelikte sınıflandırılmasının en önemli amacı, hipertansiyonun gebelik öncesi veya bunun gebeliğe bağlı tansiyon yüksekliği olup olmadığını tanımlamaktır.

Preeklampsi; gebeliğe özgü endotel disfonksiyonu ve vazospazma sekonder organ hipoperfüzyonu ile seyreden, multisistemik bir bozukluktur **(12)**. Preeklampsinin patofizyolojik gelişimi çok yönlü olup maternal spiral arterlerin, endovasküler sitotroblastlar tarafından yetersiz invazyonu sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Bu yetersiz invazyon nedeniyle spiral arterler, düşük kapasiteli yüksek dirençli damarlardan, yüksek kapasiteli düşük dirençli uteroplental damarlara yeterince dönüşüm sağlayamazlar. Endovasküler trofoblastların göçü gebeliğin erken döneminde meydana geldiğinden preeklampsinin klinik tablosu belirginleşmeden çok önce başladığı bilinmektedir. Preeklampsi, perinatal ve maternal sonuçları etkileyen minimal kan basıncı artışlarından, ciddi organ disfonksiyonlarına kadar varan geniş bir aralığı içerir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en önemli maternal ve fetal morbidite ve mortalite sebebidir **(13,14,15)**.

### 2.1. GEBELİKTE HİPERTANSİYON SINIFLANDIRMASI

Gebelikte hipertansiyon sınıflamasında gözlenen farklılıklar ve çetrefiller olması üzerine National High Blood Pressure Education Program Working Group, 2000 yılında gebelikte gözlenen hipertansiyonu 5 grupta inceledi. Kronik Hipertansiyon, Gestasyonel Hipertansiyon, Preeklampsi, Eklampsi ve Preeklampsi Superimpoze Kronik Hipertansiyon olarak tanımlandı **(16)**. Kanada Hipertansiyon Derneği'ne (CHS) göre ise gebeliğe bağlı tansiyon yüksekliği (PIH) dört gruba ayrılır: a) önceden mevcut olan hipertansiyon, b) gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi, c) önceden mevcut olan hipertansiyon ve proteinüri ile birlikte süperimpoze gestasyonel hipertansiyon ve d) sınıflandırılmayan hipertansiyon **(17)**. Bu kategorilerin farklı risk faktörleri ve klinik bulguları olabilir ve bu nedenle gebelikteki sonuçları değişiklik gösterebilir **(18)**.

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan ve doğumdan 4-6 hafta sonra kadar devam edebilen yaygın vasküler endotelial hasar ve vasospazm ile seyir gösteren bir hastalıktır. Klinik olarak hipertansiyon ve proteinüri, patolojik ödem veya patolojik ödem olmaksızın tanımlanmaktadır (19).

### **2.1.1. Kronik Hipertansiyon**

Gebelikten önce veya gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda 20. gebelik haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde olması, ilk kez 20. gebelik haftasından sonra tanısı konulan ve postpartum 12. haftadan sonra devam eden tansiyon yüksekliğidir. Gebelikte kronik hipertansiyonu olan kadınlarda süperempoze preeklampsi, dekolman plasenta, fetal gelişme geriliği ve prematürite riskinde artış söz konusudur (20). Hafif ve orta şiddette kronik hipertansiyonu tedavi etmek fetusa bir yarar sağlamadığı gibi preeklampsiyi de önlemez (21). Hastanın kan basıncı > 150-180 / 100-110 ve daha üstü olarak seyrettiğinde gebenin end organ hasarını önlemek için medikal tedavi yapılmalıdır (22).

Kronik hipertansiyonu olan gebelerde fetal canlılık sonrası seri ultrasonografiyle intrauterin fetal büyüme geriliği izlenmeli, aralıklar kan basıncı şiddetine, komorbiditelere ve obstetrik öyküye göre belirlenmelidir. Gebelikte ağır kronik hipertansiyon tedavisinde en çok kullanılan oral ajanlar nifedipin, metildopa ve labetalol olup anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiotensin 2 reseptör blokörleri kontrendike olup bu ilaçların intrauterin gelişme geriliği, oligohidroamniyos, yenidoğan böbrek anomalileri ve fetal exitusla ilişkisi gözlenebilmektedir (23). Gebelik öncesi kullanılan tiyazid diüretiklerin kullanılmasına bir engel yoktur ancak intravasküler volüm açığından kaçınmak için preeklampsi gelişirse kullanımı derhal stoplanmalıdır (24). Kontrol sağlanamayan şiddetli kronik hipertansiyonlu aktif doğum eylemindeki gebelerin tedavisi, intravenöz labetalol veya hidralazin gibi hızlı tedavi sağlayan medikal ajanlarla olmalıdır. Oral nifedipin de medikal ajan olarak tercih edilebilir. Randomize kontrollü bir çalışmada nifedipinin, intravenöz labetalolden daha hızlı bir etki yarattığı gösterilmiştir (24).

### **2.1.2. Gestasyonel Hipertansiyon**

Gestasyonel hipertansiyon tanısını koymak için bazı kriterler mevcuttur. Bunlar; 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan maternal kan basıncı yüksekliği olmalı (kan basıncı 140/90 mmHg ya da daha fazla değere ilk kez gebelik döneminde yükselmiş olmalı), proteinüri eşlik etmemeli ve postpartum 12. haftaya kadar kan basıncı değeri normal değerine dönmelidir. Gestasyonel hipertansiyon, tüm gebeliklerin %5-10' unda görülmektedir (25). Otuzuncu gebelik haftası öncesi gestasyonel hipertansiyon gelişen kadınların %50' sinde preeklampsi gelişebilmektedir (26).

### **2.1.3. Kronik Hipertansiyon Zemininden Gelişen Preeklampsi (Süperempoze Preeklampsi)**

Kronik hipertansif bir gebede preeklampsi gelişmesi, gebe için ve fetüs için tek başına kronik hipertansiyon ve preeklampsiye göre daha önemli bir durumdur. Kronik hipertansif hastalıklar preeklampsi ve eklampsi gelişme riskinde artışa yol açar. Kronik hipertansiyon zemininde kan basıncı değerlerinin anormal düzeylere yükselmesi ile birlikte yeni başlayan proteinüri veya preeklampsinin diğer bulgularının (karaciğer enzimlerinin yükselmesi, düşük PLT sayımı  $\leq 100.000$ ) gözlenmesi ile tanı konulur. Sıklıkla intrauterin gelişme geriliği eşlik etmektedir. Kronik hipertansif gebelerin %25 ve daha fazlasında süperempoze preeklampsi görülür (27).

### **2.1.4. Preeklampsi**

Preeklampsi gebeliğe özgü, endotel fonksiyon bozukluğu ve vazospazma sekonder, organ hipoperfüzyonu ile seyreden bir durumdur. Daha önceleri sistolik kan basıncının 30 mm Hg, diastolik kan basıncının 15 mmHg ve üzerinde artışı preeklampsi tanısında kullanılan bir kriterdi. Ancak Levine ve ark. bu değerlerin sonuçlar üzerinde etkili bir prognostik faktör olmadığını göstermişlerdir (28). Bundan ötürü Working Group bu değerleri preeklampsi tanı kriterlerinden çıkarmış, ancak bu kadınların daha yakından takip edilmesini önermiştir (29). 2013 yılından itibaren preeklampsi; Normotansif bir kadında, 20. haftadan sonra oluşan hipertansiyona (HT), "proteinüri veya end-organ hasarı"nın eşlik etmesi olarak belirtilmiştir (30). Tansiyonun aşırı yüksekliği ve end-organ hasarının belirti ve bulgularının olması hastalığın şiddetli karakterini oluşturur (30).

Preeklampside kan basıncı yüksekliği, olguların erken ve en kesin bulgusudur. Working Group'a göre diastolik kan basıncı sesin kaybolduğu değerdir (Kortkoff faz 5). Yanlış ölçümleri önlemek için uygun kaf kullanılmalıdır (üst kol çevresinin 1.5 katı büyüklüğünde kaf olmalıdır). Kan basıncı, hastanın en az 10 dakika dinlenmesinden sonra oturur pozisyonda ölçülmelidir. Kan basıncı ölçümünden 30 dakika öncesine kadar, sigara veya kahve içilmemiş olmalıdır (29).

Chesley, proteinürinin preeklampsinin önemli bir bulgusu olduğunu açıklamıştır (12). Proteinüri glomerüler patolojinin göstergesidir. Proteinüri dipstik yöntemi veya sülfosalisilik asit ile tespit edilir. 24 saatlik idrarda 300 mg ve üstü protein saptanması, 6 saatlik veya daha fazla ara ile alınan en az 2 idrar örneğinde 1+' den fazla proteinüri olması patolojik proteinüri tanısı için gereklidir (31). Yapılan çalışmalarda dipstik ile tespit edilen protein düzeyi ve 24 saatlik idrardaki protein miktarı arasında zayıf bir korelasyon tespit edilmiştir. Bu yüzden 24 saatlik idrarda protein miktarı proteinüri için esas belirleyici yöntem olmalıdır (29). Ayrıca spontan bakılan idrarda protein/kreatinin oranının 0.3 ve üzerinde olması da proteinüri varlığını gösterir. Preeklampsi zaman zaman renal damarlardaki spazm ile karakterize bir durum olduğundan ötürü farklı idrar örneklerinde değişen miktarlarda proteinüri tespit edilebilir (32).

Ödem, serum kolloid onkotik basıncının azalması ve kapiller permeabilitenin artması dolayısıyla oluşur (33). Preeklamptik hastalarda, hem proteinüri hem de vasküler endotel hasarı ile geçirgenlik artışı ve ödem gelişir. Bazı çalışmalarda orta ve hafif derecede ödemin %80 oranında görüldüğünün gösterilmesi, ödemin tanıdaki yerinin sorgulanmasına yol açmıştır (34). Ödem, birçok normal gebe kadında da görüldüğü için günümüzde tanısal kriter olmaktan çıkmıştır (12). 2013 yılında da proteinüri varlığı şiddetli/ağır preeklampsi kriteri olmaktan çıkarılmıştır (31).

### 2.1.5. Eklampsi

Eklampsi tanım olarak; preeklampsili kadınlarda başka bir nedenin bulunmadığı nöbet geçirme durumudur. Eklamptik nöbet hayatı tehdit edebilen acil bir durumdur ve doğum öncesi (%53), doğum sırasında (%19) veya doğum sonrası (%28) oranlarında ortaya çıkabilir (35). Gestasyonel trofoblastik hastalığın bulunmadığı 20 haftalık gebelik öncesi eklampsi oldukça nadir gözlenir. Eklampsi

baş ağrısı (%80) ve görme problemleri (%45) gibi merkezi sinir sistemini ilgilendiren şikayetler ile seyredebilir **(36)**. Bununla birlikte, nöbetler preeklampsinin diğer ciddi bulguları olmaksızın ve normal bir kan basıncı değeri ile ortaya çıkabilir; Eklampsi hastalarının %15'inde diyastolik KB değeri 90 mmHg'den düşük seyrederek **(35)**. Eklamptik nöbetler genellikle 60-90 saniyelik yaygın nöbetlerdir. Postiktal ajitasyon, hırçın olma durumu ve konfüzyon hali takip edebilir. Bir eklamptik nöbet gelişmesi sırasında, fetüste hipoksi ile ilişkili bradikardi seyredebilir, ancak genellikle normal sınırlarına geri döner.

Nöbet öncesi sıklıkla aura yoktur. Konvulsif hareketler ağız çevresinde, yüzde seğirme şeklinde başlar, birkaç saniye sonra generalize tonik klonik hal alır ve 1-2 dakika devam edebilir. Takiben hasta hiperventilasyona başlar. Ateş nadir görülür fakat kötü prognostik faktördür (Santral Sinir Sisteminde (SSS) hemoraji bulgusu). Nöbet sonrası akciğer ödemi gelişebilir. Hastaların yaklaşık %10' unda retina dekolmanı ve oksipital lob iskemi/ödemine bağlı görme kaybı meydana gelebilir. Bazı şiddetli eklamptik gebelerde serebral hemorajiye bağlı ani ölümler yaşanabilir. Bazen nöbetler esnasında uterin kontraksiyonlar başlayabilir veya var olan kontraksiyonlar şiddetlenebilir. Gebelikte geçirilen tüm konvulziyonlar eklampsi olarak kabul edilmeli ve buna göre müdahale edilmelidir. Eklampside konvulsiyonlar tonik - klonik tiptedir. Konvulsiyonlar postpartum 10. güne kadar görülebilir **(12)**. Eklampside mortalite oranı %14 civarında iken günümüzde azalmıştır. Sibai, 399 eklamptik hastayı değerlendirmiş **(15)** ve major komplikasyonları;

- Dekolman plasenta (%10)
- Nörolojik defekt (%7)
- Aspirasyon pnömonisi (%7)
- Pulmoner ödem (%5)
- Kardiyovasküler arrest (%4)
- Akut böbrek yetmezliği (%4)
- Maternal ölüm (%1)

olarak tespit etmişlerdir.

## 2.2. PREEKLAMPSİ TANI KRİTERLERİ

• Öncesinde normotansif seyreden >20 hafta gebelerde en az 4 saat arayla istirahat halindeyken yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının (SKB)  $\geq 140$  mmHg, diyastolik kan basıncının (DKB)  $\geq 90$  mmHg olarak ölçülmesi veya 20. gebelik haftasından sonra oluşan sistolik kan basıncının  $\geq 160$  mmHg ölçülmesi veya diastolik kan basıncının  $\geq 110$  mmHg ölçülmesi ve yakın zaman aralıklarıyla yapılan mükerrer ölçümde benzer düzeylerde tespit edilmesi ve 24 saatlik idrarda  $\geq 0.3$  g proteinüri veya protein / kreatinin oranının  $\geq 0,3$  mg / mg olması ya da rakamsal ölçüm imkanı yoksa kalitatif ölçüm olan Dipstick  $\geq 1+$  protein saptanması veya;

• Yeni başlayan kan basıncı yüksekliği ve aşağıdaki durumlardan herhangi birinin yeni başlaması (proteinüri var veya yok)

- ✓ Platelet sayısı  $< 100,000$  / mikro L
- ✓ Serum kreatinin  $> 1,1$  mg/dL (97.2 mikromol / L) veya başka renal hastalık olmadan kreatinin konsantrasyonunun normalin 2 kat üstüne çıkması
- ✓ Karaciğer transaminaz (ALT-AST) düzeylerinin normal üst sınırının en az iki katına ulaşması
- ✓ Akciğer ödemi
- ✓ Serebral veya vizüel semptomlar (37) gibi bulgularından birinin eşlik etmesi.

### 2.2.1. Ağır Preeklampsi Tanı Kriterleri

- Gebe, yatak istirahati halindeyken en az 4 saat arayla iki ayrı ölçümde sistolik kan basıncının  $\geq 160$  mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının  $\geq 110$  mmHg olarak ölçülmesi ya da;
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu, Karaciğer transaminaz düzeylerinin normal üst sınırının en az iki katı olması, yaygın sağ üst kadranda ağrısı, epigastrik ağrı ya da;

- Progresif renal yetmezlik (Serum kreatinin  $>1.1$  mg/dL (97.2 mikromol / L) veya başka renal patoloji olmaksızın kreatinin konsantrasyonunun ikiye katlanması) ya da;
- Platelet sayısı  $<100,000$  / mikro L ya da;
- Pulmoner ödem ya da;
- Serebral veya vizüel semptomlar **(37)** bulgularından herhangi birinin olması, hastalığın şiddetli seyrettiğinin göstergesidir.

### 2.2.2. HELLP Sendromu

HELLP sendromu; hemoliz (periferik incelemede hasar görmüş eritrositler, bilirubin düzeyi  $> 1,2$  mg/dl; LDH  $> 600$  U/L), artmış karaciğer transaminazları ve azalmış platelet sayısı ( $<100.000$  mm<sup>3</sup>/L) ile karakterize ağır preeklampsinin bir türünü belirtmek için tanımlanmıştır **(38)**.

HELLP sendromu ağır preeklampsilerin %20'sinde görülür. Tanı anında hastaların %30'u postpartum, %18'i term ve %52'si pretermdir **(39)**. Hastaların genel başvuru şikayetleri sağ üst kadranda ağrısı, epigastrik ağrı, bulantı, kusmadır.

HELLP sendromlu preeklampitik gebeler başvurudan postpartum döneme kadar 24-48 saat Magnezyum Sülfat (MgSO<sub>4</sub>) tedavisi almalıdır **(40)**.

Rejyonel anestezi, trombosit sayısı  $>100.000$  iken güvenlidir fakat  $<50.000$  mm<sup>3</sup>/l değerlerinde sakınılmalıdır. Kortikosteroidler trombosit sayısında artmaya yol açabilir **(41)**.

### 2.3. PREEKLAMPSİ İNSİDANSI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Tüm dünyada gebelerin yaklaşık %10'u gebeliğin hipertansif hastalıklarıyla karşı karşıya gelir. Preeklampsisi komplikasyonları gebelikteki komplikasyonlardan en sık olanı olup, insidansı tüm dünyada artmaya devam etmektedir. Maternal morbidite ve mortalite açısından önemli olup, her yıl dünyada yaklaşık 50.000 ölüme sebep olmaktadır. Fetal mortalite oranı, gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında preeklampside 3 kat, eklampside ise 4,5 kat yüksek saptanmıştır. **(42)**. Preeklampsisi insidansı etnik köken ile ilişkili bulunmuştur ve buna bağlı olarak farklılık gösterir. Preeklampsisi insidansı Afrikalı- Amerikalı kadınlarda %5,2,

İspanyol asıllı kadınlarda %4, yerli Amerikan kadınlarda %3,9, beyaz kadınlarda %3,8, Asyalı kadınlarda ise %3,5'dir (43). 2006 Dünya Sağlık Örgütü ve Dünya Bankası araştırma raporu verilerine göre Türkiye'de preeklampsi insidansı %5,3 olarak saptanmıştır (44). Gelişmekte olan ülkelerde hastalığın görülme sıklığının %4-18 olduğu açıklanmıştır (45). Hipertansif rahatsızlıklar, bu ülkelerdeki ölü doğumların ve erken neonatal ölümlerinin ikinci en sık obstetrik kaynaklı sebebi olarak belirtilmiştir(46).

Preeklampsi nullipar gebelerde %3-7, multiparlarda ise %1-3 oranında görülür (47). Bütün gebeliklerin %2-8' ini etkiler (48). Bir kadının, sonraki gebeliklerinde tekrar preeklampsi gelişme riski %16 iken ciddi preeklampsi, eklampsi geçiren veya preterm doğumla sonuçlananlarda risk yüzde 25 civarına yükselmektedir. Eğer 28 haftadan önce doğum olduysa bu risk yaklaşık yüzde 55 olup daha da artmaktadır (49). Her yıl dünyada, bunların %90 kadarı gelişmemiş ülkelerde olmak üzere, 4 milyondan fazla kadında preeklampsi gelişecektir (50,51) ve bunların yaklaşık 100.000' inde eklamptik konvulzyonlar görülecektir. Berg ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, preeklampsi ve eklampsiye bağlı ölümlerin yaklaşık yarısından fazlasının önlenemez olduğu bildirilmiştir (52). Şiddetli preeklampsili kadınların yaklaşık yarısı preterm bebek doğurmaktadır (49). Her yıl dünyada yaklaşık 900 000 çocuk bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir (53).

#### 2.4. PREEKLAMPSİ RİSK FAKTÖRLERİ

Preeklampsinin hangi bireylerde gelişebileceği öngörülemez. İnsidansı ırk, etnik köken ve bu nedenle genetik faktörlerle de ilişkili olup, çevresel, sosyoekonomik ve hatta mevsimsel olarak da değişiklik gösterebilir.

Aşağıdaki durumlarda gebeliğin hipertansif hastalıkları için risk artışı saptanmıştır.

\*Nulliparite

\*Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü

\*Yaş <18 veya >40

- \*Preeklampsia için aile öyküsü
- \*Kronik böbrek hastalıkları
- \*Kronik hipertansiyon
- \*Otoimmün hastalıklar (antifosfolipid sendromu, sistemik lupus eritematozis)
- \*Vasküler patolojiler
- \*Diyabetes Mellitus (pregestasyonel ve gestasyonel)
- \*Çoğul gebelik
- \*Siyah etnik köken
- \*Obezite
- \*Hidrops fetalis
- \*Önceki gebelikte IUGR gelişmesi, ablasyo plasenta, fetal kayıp öyküsü
- \*Önceki gebelik normotansif ve iki gebelik arası uzamış süre
- \*Önceki gebelik hipertansif ve iki gebelik arası kısalmış süre
- \*Düşük doğum ağırlığı(SGA) ile sonuçlanan doğumlar
- \*F5 Leiden mutasyonu, MTHFR gen mutasyonu
- \*Polikistik Over Sendromu(PCOS) öyküsü
- \*IVF gebelik (54).

## 2.5. PREEKLAMPSİ ETİYOPATOGENEZİ

Eklampsiyi tanımlayan belgeler M.Ö. 2200' e kadar uzanmaktadır (55). Preeklampsinin ortaya çıkış nedeni halen netlik kazanmamıştır. Günümüzde halen birden fazla etkenin rol oynadığı kabul görmektedir. Preeklampsinin gebeliğe özgün olması ve plasentanın çıkarılması ile semptom ve bulguların tamamen gerilemesi göz önüne alındığında, hastalığın gelişiminde en önemli faktörün plasentaya ait olduğu

kabul edilmiştir (56). Hastalığın oluşumu için fetüs şart değildir. Koryonik villüs zorunlu olsa da, fetusun uterin kaviteye yerleşmesine gerek yoktur. 18. gebelik haftasından büyük dış gebeliği olan kadınlarda preeklampsi insidansı %30 olarak bildirilmiştir (57). Günümüze kadar hastalığın sebebini açıklamak için birçok etkileyici mekanizma ileri sürülmüştür.

Hastalığın ortaya çıkmasında maternal, plasental ve fetal birçok faktörün bir arada etkili olduğu kabul görmektedir. Günümüzde en çok üzerinde durulan mekanizmalar;

1. Anormal trofoblastik invazyona bağlı anormal plasenta oluşumu,
2. Maternal ve fetal dokular arasında immünolojik adaptasyonun bozuk olması,
3. Genetik , çevresel ve nutrisyonel faktörler,
4. Kardiyovasküler ve inflamatuvar değişiklikler.

#### **2.5.1. Anormal Plasental Gelişim**

Preeklampsi patofizyolojisinde plasentanın önemli rolü vardır. Bunun kanıtı hastalığın gelişimi için plasental dokuların mutlak gerekli olup fetusun gerekli olmamasıdır (58,59). Bu yüzden plasentanın tahliyesinden sonra hastalıkta tam kür gerçekleşmektedir. Normal bir gebelikte, gebeliğin çeşitli aşamalarında insan plasentasının araştırılması ile preeklampsideki gelişim süreçleri kıyaslanarak, preeklampside uteroplasental dolaşımdaki patolojik değişiklikler saptanıp hastalığın etyolojisi adına ışık tutulabilir. Preeklampitik hastalardan elde edilen plasenta yatak biyopsilerinde spiral arterlerde fizyolojik değişikliklerin gerçekleşmediği tanımlanmıştır (60); spiral arter duvarında yetersiz trofoblastik invazyon, damar çevresinde interstisyel dokuda çok hücreli damara invaze olamamış trofoblastlarda artış, kalın duvarlı spiral arterler ve lümen içinde de tromboz ve aterom plakları saptanmıştır (61). Trofoblastik invazyondaki patolojik durumlar ve maternal spiral arterin yeniden oluşumundaki sıkıntılar, plasental yatağın beslenmesinde bozukluklara yol açar. Bu durum iskemi ve hipoksiyle sonuçlanmaktadır (62).

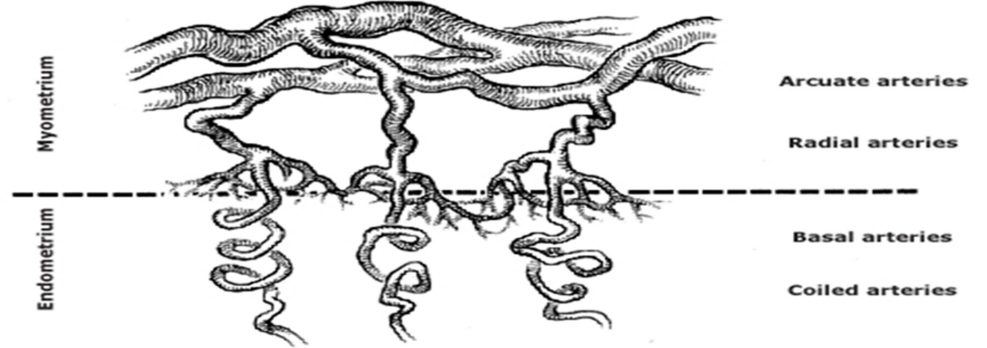
##### **2.5.1.1. Spiral Arterlerin Normal Olmayan Yeniden Yapılanması**

Preeklampsi karmaşık bir patofizyolojiye sahip olup, öncelikle anormal plasentasyonun sebep olduğu düşünülmüştür. Preeklampsi de sitotrofoblastik

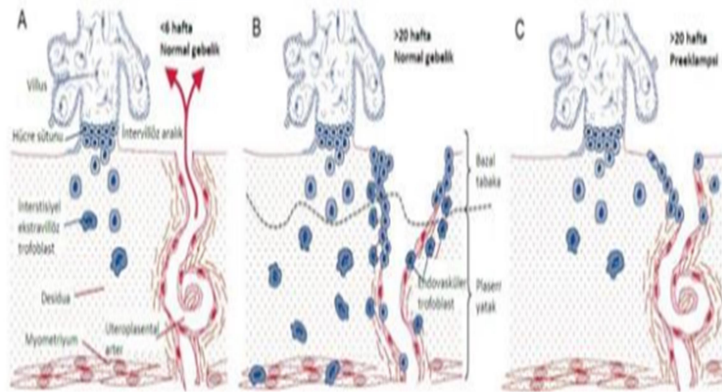
hücrelerin spiral arterlere defektif invazyonu dikkat çekmiştir **(63)**. Uteroplental damar gelişim süreci Ramsey ve Donner tarafından tanımlanmıştır. Normal gebeliklerde gelişmekte olan plasentanın sitotrofoblast hücreleri, gelişmekte olan fetusa ve plasentaya kan sağlayan uterin arterin terminal dalları olan maternal spiral arterlerin hem endotel hem de oldukça kas dokusundan zengin olan tunika medyasını ele geçirmek için desidua ve miyometriyumun bir bölümünden yol alarak uzanırlar. Böylece, bu damarlar; küçük arteriollerinden, düşük dirençli büyük kapasitanslı damarlara dönüşür bu yüzden uterusun diğer bölgeleri ile kıyaslandığında plasentanın beslenmesini kolaylaştırır **(64)**. Spiral arterlerin remodellingi, 1.trimesterin sonlarında başlar ve gebelik döneminin 18-20. haftalarına kadar tamamlanmış olur.

Spiral arterler bu değişim ile vazokonstriktör mediatörlere karşı daha az duyarlı hatta yanıtız olurlar **(47)**. Normal gebelikte bu değişiklikler sayesinde, kan basıncı düşük olmasına rağmen, fetusa ve uteroplental yatağa giden kan akımı fazlalaşmaktadır. İlerleyen gebelik haftalarında fetus ve plasentanın büyümesine bağlı olarak kan akımı ihtiyacı yaklaşık on kat artar. Bu artan ihtiyacın karşılanması spiral arterlerdeki fizyolojik değişiklikler ile gerçekleşmektedir. Preeklampitik gebelerde bu dönüşümde sorun vardır **(63)**. Preeklampsi kliniğinin en önemli bulgusu olan hipertansiyonun asıl sebebi; uterin damarların anormal trofoblastik oluşumu ile birlikte olan plasental implantasyonudur **(65)**. Bu konuyu özetleyecek olursak, preeklampside sitotrofoblastik hücreler spiral arterlerin desidua kısmına sızar, ancak miyometrial kısma implante olamazlar. Spiral arterler, kas-elastik duvarın fibrinoid materyal ile değiştirilmesiyle oluşan büyük, dolambaçlı vasküler yapılarla dönüşemez; Bu sebeple, bu damarlar küçük ve dar kalır ve plasental hipoperfüzyona sebep olur. Plasenta gelişimindeki bu ciddi defekt, sadece preeklampsi patogenezi ile alakalı değildir. Birçok olumsuz gebelik sonuçlarıyla da ilişkisi bulunmuştur. Bu durumlardan bahsedecek olursak; ikinci trimesterde fetal exitus, plasental infarkt, plasenta dekolmanı, preeklampsi (intrauterin gelişme geriliği var ya da yok), maternal hipertansiyon olmadan intrauterin gelişme geriliği, prematür membran rüptürü(PPROM), preterm doğumdur **(66)**. Preeklampside yetersiz trofoblastik invazyon ve spiral arterlerin gebeliğe özgü yeniden oluşumunda sıkıntı vardır. Fakat bu durum yalnız başına maternal sendromun gelişmesi için yeterli değildir. Vasküler,

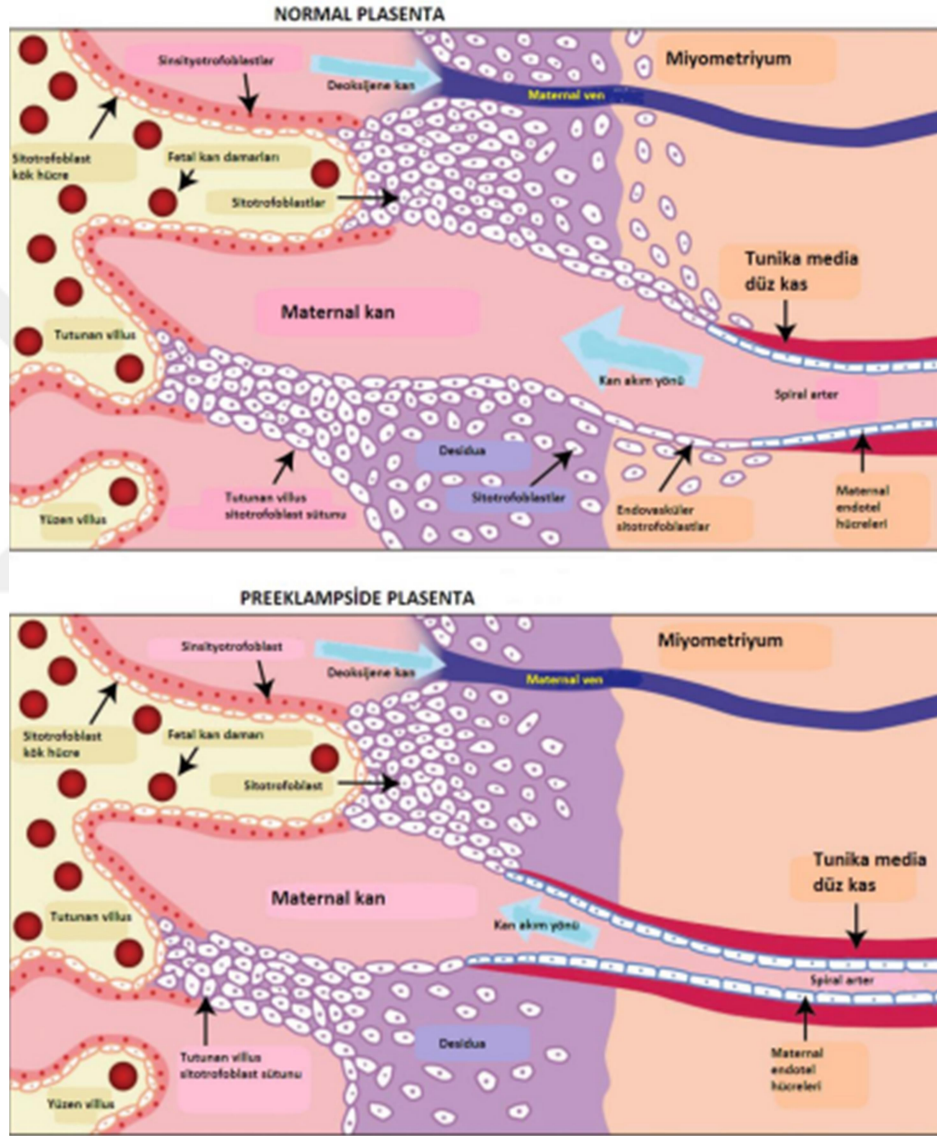
çevresel, immünojenik ve genetik faktörlerin tümünün birlikte rol oynadığı öngörülmektedir.



**Şekil1: endometrial ve myometrial arterlerin şematik gösterimi.**  
**-Pritchard JA ve MacDonald PC'den.**

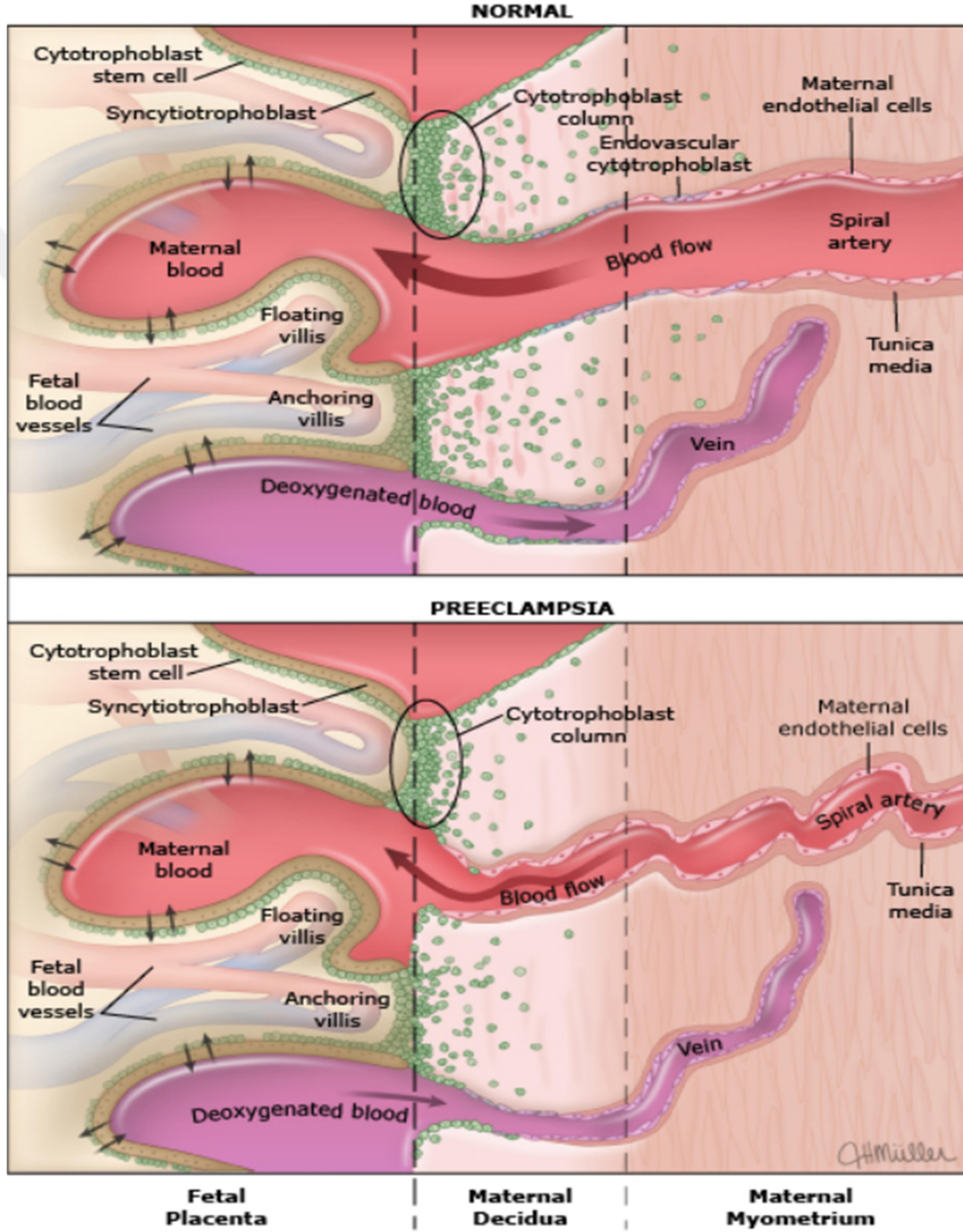


**Şekil2: endovasküler ve interstisyel trofoblast invazyonunun şematik gösterimi(67). Normal bir gebelikte ekstravillöz trofoblastlar önce desidua ve buradan da spiral arterleri invaze ederler (A ve B). Preeklampside ise desidua ve spiral arterlerin invazyonunda yetersizlik mevcuttur (C).**



Şekil3: Anormal plasantasyonun şematik gösterimi (68). Normal plasenta yapısı ile karşılaştırma yapıldığında preeklampside plasenta yapısında sitotrofoblastların, desidua ve spiral arterleri yeterince invaze etmediği için

ve bu nedenle spiral arterlerin çapının dar kaldığı, genişleyemediği gözlenmektedir.



#### **Şekil4:Anormal plesantasyonun bir başka şematik gösterimi.**

**- Lam C, Lim KH, Karumanchi SA'dan**

##### **2.5.1.2. Anormal Trofoblast Farklılaşması**

Anormal trofoblast farklılaşması sonucunda, trofoblastlar spiral arterlere yetersiz invaze olurlar. Uterus mukozası daha gebelik oluşmadan progesteron etkisiyle desiduaya dönüşmektedir. Bunu luteal fazda gerçekleşen lökosit invazyonuyla anlarız. Bu durum uterusun, implantasyona hazırlandığının muhtemel göstergesidir. Erken gebelik döneminde kan yoluyla geldiği tahmin edilen natural killer(NK) hücreleri, invazyona hazırlanan sitotrofoblastlar çevresinde toplanmaya başlar. NK hücreleri gebeliğin ilerleyen haftalarında git gide kaybolur. Bu durum sitotrofoblast invazyonu ile aynı anda gözlenmektedir (69). Trofoblast farklılaşması, endotelial invazyon evresinde, ardarda sıralanmış, farklı sınıfta molekülleri içeren bir dizi ekspresyon gerektirir. Bu moleküller sitokinler, adezyon molekülleri, ekstraselüler matriks molekülleri, matriks metalloproteinazları (MMP), sınıf Ib major histocompatibility complex (MHC) kompleks molekülü ve human lökosit antigen-G' deki (HLA-G) değişikliklerdir (70). Blastokist implantasyonu plesantasyon oluşumu da başlamış olur. Çeşitli mediatörler, sitokin ve hormonlar blastokistten salınır. Blastokistten salınan IL-1A ve IL-1B endometrium üzerine doğrudan etki gösterir. Endometriumdan lösemi inhibitör faktör (LIF) ve koloni uyarıcı faktör - 1 (CSF-1) salınır ve bu mediatörler blastokistten proteaz üretimini artırır. Bu proteazlarla seçilmiş hücre dışı matrix proteinleri yok edilir ve trofoblastik invazyon gerçekleşmiş olur.

Trofoblast dönüşümündeki hatalar sonucunda spiral arteriollere trofoblastlar defektif olarak invaze olur. İnvaze olan trofoblastlar normal farklılaşma sürecinde bazı adhezyon moleküllerinin salınımında değişikliklere yol açar. Trofoblastlar epitele yönelik olan adhezyon molekülleri(E-kaderin,integrin, alpha6/beta1, alphav/beta5) yerine endotele yönelik olan adhezyon moleküllerinin(integrin alpha1/beta1, alphav/beta3 ve VE-cadherin) salınımını gerçekleştirirler. Bu olay pseudovaskulogenez adını alır (71). Preeklampitik gebelerin trofoblastları incelendiğinde, endotele özgü olan adezyon molekülü ekspresyonu yani pseudovaskülojenez gösterilememiştir. Şiddetli preeklampitik gebelerde yapılan bir

çalışmada semaforin 3B adlı protein yapıdaki molekülün, vasküler endotelial growth faktör (VEGF) sinyalinde bozulmaya yol açarak anormal trofoblast farklılaşmasına ve invazyonuna yol açabileceği gösterilmiştir (72).

### **2.5.1.3. Plesantal Perfüzyon Bozukluğu, İskemi ve Hipoksi**

Anormal plesanta gelişiminin hem nedeni hem sonucu olarak hipoperfüzyon meydana gelebilir. Plesantal dolaşımın bozulmasının ve anormal plesanta oluşumunun preeklampsi riskinde artışa yol açabileceğini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bazı hayvan deneyleri sonucunda plesantal kan akımı miktarı azaltıldığında preeklampsi bulgularının meydana geldiği gösterilmiştir (73). Vasküler patolojiler sonucunda oluşan hastalıklar olan hipertansiyon, diabet, sistemik lupus eritematozus, böbrek hastalıkları, trombofililer, anormal plesanta oluşumuna ve preeklampsiye yol açabilmektedir (32). Rakım olarak yüksek bölgelerde yaşayan (>3100m) gebelerde preeklampsi riskinde artış saptanmıştır. Plesantal hipoperfüzyon görülebilme ihtimali olan obstetrik sorunlarda da (molar gebelik, hidrops fetalis, diabet, ikiz gebelikler) preeklampsi riski artar. Anormal plesantasyon sonucunda hipoksi gelişir. Bu durumda plesantadan çeşitli düzenleyici moleküller salınır. Bu moleküller, maternal dolaşıma geçer ve endotel üzerine patolojik etkileri sonucunda preeklampsi kliniğini oluşturur (73).

Plesantanın anormal oluşumu sonucunda perfüzyon azalması meydana gelir. İlerleyen gebelik haftalarında hipoperfüzyon kliniği daha çok belirginleşir. Çünkü uterus damarlanması normal süreçte gelişmediği için uterus, fetusa ve plesantaya yeterli kanı gönderemez. İskemi ve hipoksi sonucunda plesantada bazı histopatolojik olaylar meydana gelir. Bunlar; ateros, arteriollerin sklerozuna bağlı daralmalar, fibrinoid nekroz ve plesantal enfarktüstür (74). Elbetteki her preeklampitik hastada bu histopatolojik değişiklikler gözlenemeyebilir. Ancak hastalığın şiddeti ile lezyonların büyüklüğü arasında ilişki yüksek ihtimalle mevcuttur (75).

### **2.5.2. İmmunolojik Etmenler**

Preeklampsi etiyopatogenezinde immünolojik faktörler önemli yer tutar. Son yıllarda yapılan çalışmalar da bunu desteklemektedir. Paternal alloantijenleri ,annenin tolere edememesi sonucunda immünolojik faktörler aracılığıyla preeklampsi

meydana gelir (76,77). Gebelik oluşmasıyla fetal antijenler sebebiyle maternal immun sistem aktive olur. Gebeliğin sağlıklı bir şekilde devam etmesi için de bu aktivasyonun kısıtlanması gereklidir. Bu kısıtlanma gerçekleşmezse gebe preeklampsiyle karşı karşıya kalabilir. İmmunolojik etkinin dolaylı kanıtlarından birisi de semen ile uzun süreli temas olan kadınlarda preeklampsi riski düşük bulunmuştur. Gamet donasyonlarında ise risk artışı saptanmıştır (77). Ayrıca tek partnerle ilk birlikte olmayla gebe kalma arasındaki sürenin kısa olması da ,preeklampsi gelişme riskinde artışa yol açar (78). Fetal ve paternal antijenlere daha önce maruz kalan gebelerde preeklampsiye karşı direnç geliştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bir araştırma sonucunda gebeliğin uyardığı hipertansiyon insidansı ilk gebeliklerde yaklaşık %12, aynı eşli multigravidlerde %5 ve yeni eşli multigravidlerde ise % 24 olduğu tespit edilmiştir (79).

Preeklampsi sıklığı bariyer (kondom) yöntem kullananlarda ve donör spermi ile uterus içine inseminasyon yapılanlarda, eşinin spermi kullanılanlara göre daha yüksektir. Çünkü partner spesifitesi artması sonucunda preeklampsi insidansında da artış söz konusudur. Bu özellikler, paternal sperm veya seminal plazma veya her ikisinin maruziyetiyle annenin fetopaternal alloantijenlere tolerasyon sağladığını ileri sürer ve bu immun sistem düzenlenmesindeki başarısızlıklar preeklampsi insidansını artırır (79). Bununla birlikte bir meta-analizde oosit donasyonu ile gebe kalan kadınlarda diğer üreme yöntemlerine göre iki kat fazla; doğal yöntemlerle gebe kalan kadınlara göre de dört kat fazla preeklampsi geliştiği görülmüştür. Bu metaanaliz, anne ve fetüs arasındaki immünolojik tolerasyon bozukluğunun preeklampsiye yol açabileceğinin bir göstergesi olabilir (80). İmmunolojik temellere dayanan Graft Versus Host hastalığında meydana gelen immünolojik problemlerin, preeklampsi etiyopatogenezinde rol oynayan immünolojik problemlerle benzerlik gösterdiği saptanmıştır (81).

Preeklampitik gebelerin plasentalarında, trofoblastların HLA sunumunda bozukluk olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur; dNK hücrelerle etkileşime geçememeleri sonucunda yetersiz trofoblast invazyonu meydana geldiği öngörülmektedir. Özellikle HLA-G ekspresyonunun, invazyon esnasında ekstravillöz trofoblastları NK hücreleri tarafından yok edilmekten koruduğu tahmin edilmektedir (82).

Önceden yapılan birçok araştırmanın sonucuna göre, diğer otoimmün hastalıklarda da olduğu gibi, Th(T helper)-2 ve Th-1 oranlarındaki gözlenen farklılıklar da preeklampsinin etyopatogenezinde rol oynamaktadır. Preeklampitik gebelerde Th-1 aktivitesinin artmış olduğu, proenflamatuar sitokinlerin salınmasına bağlı hücrel immünitenin aktive olması sonucunda sitotoksik T hücreler ve NK hücrelerin aktive olduğu düşünülmektedir (82, 83). Normal gebeliklerde T-helper 1 (Th1) ve T helper-2 (Th2) lenfosit dengesi Th2 lehinedir.

Bu denge sonucunda, sitotoksik Th1 sitokinlerin istenmeyen etkilerini suprese ederek, fetal allografta yönelik maternal immün yanıtın gelişmesine katkıda bulunur (84). Preeklampsi patogenezinde immün sisteminin hiperaktive olması söz konusudur. Nötrofil, monosit, makrofaj, NK hücreler, CD4+, CD8+ T hücreleri uyarılmıştır (85). Normal gebelikte anne dolaşımına salınan nekrotik trofoblastlar, makrofaj veya dentritik hücreler tarafından fagosite edilir ve bu hücrelerden TNF-alfa, IL-12 ve IFN-c ve tip1 mediatörler salgırlar. Anormal implantasyon veya fetal antijenlere karşı gelişen maternal immünolojik yanıtta desiduada dendritik hücre sayısının artması olası gözükmetedir. Preeklampitik gebelerden alınan plasental yatak biyopsilerinde, preeklampitik desidual dokusunda normal gebeliğe oranla artmış dendritik hücre kümelenmesi saptanmıştır (86).

Preeklampitik gebelerde, sağlıklı gebelere kıyasla anjiotensin (AT-1) reseptörüne karşı artmış agonistik antikor düzeyleri saptanmıştır. Bu antikor artışı neticesinde hücre içinde bulunan kalsiyum aktiflenebilir preeklampside görülen artmış plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) üretimi ve trofoblast invazyonunu gösterebilir (87). Bununla birlikte anjiyotensin AT-1 reseptör antikorunu, çözülebilir fms benzeri tirozin kinaz (sFlt-1) üretilmesini uyarır. Bu değişiklikler neticesinde preeklampsi gelişiminde immünolojik aktivasyon gerçekleşebilir (88).

### 2.5.3. Genetik Faktörler

Preeklampsi vakalarının çoğu genetik kaynaklı olmasa da preeklampsi patogenezinde genetik fatörlerin de oldukça önemli rol oynadığı tahmin edilmektedir. Ancak preeklampsiye yol açacak belirgin tek bir genetik mekanizma henüz tanımlanmamıştır. Birden fazla maternal fetal genin çevresel faktörler ve birbirleriyle olan kompleks etkileşimleri sonucunda preeklampsiye yol açabileceği

öngörülmektedir. Genetik açıdan preeklampsinin rol oynadığını gösteren birçok çalışmalar sonucunda elde edilen durumlar mevcuttur. Preeklampitik gebelerin annelerinde, kızlarında, torunlarında ve kızkardeşlerinde de preeklampsi patogenezi ile karşılaşma riski, normal popülasyona göre artmış bulunmuştur (89). Yine bir başka genetik temelli preeklampsi patogenezinin bahsedilecek olursak; monozigotik ikizlerde preeklampsi gelişme ihtimali, dizigotlardakine göre yüksek bulunmuştur (89,90). Fetal kromozomal anomalilere bağlı translokasyonlarda (T13), mol hidatiformda ve preeklampitik anneden doğan babaların çocuklarında preeklampsi gelişme riskinde normal popülasyona göre artış olduğu saptanmıştır (91).

Preeklampsi etiopatogenezinde rol oynadığı düşünülen ve gebenin klinik şikayetlerinin oluşmasına yol açan trombofili, endotel disfonksiyonu, hemodinamik bozukluklar, oksidatif stres, anjiogenez anomalileri gibi durumlarda elliden fazla genin rol oynadığı düşünülmektedir. Birçok çalışmaların bütünü olan Genome-wide linkage çalışmaları sonucunda preeklampsi ile ilgili olabilecek 3 genetik lokus ortaya konmuştur. Bunlar; 9p13, 2p12, 2p25'tir (92). Preeklampsi gelişiminde genetik faktörlerin etkili olduğunu bu çalışmalar sonucunda açıklayabiliriz. Bir önceki gebeliğinde preeklampsi geçiren kadınlarda sonraki gebelikte preeklampsi gelişme ihtimali normal popülasyona göre 7 kat artmaktadır. Yapılan bir çalışmada preeklampsi kliniğiyle karşılaşan kız kardeşler ele alındı. Bu çalışma neticesinde annede var olan 10q22 geninde STOX 1 mutasyonu fetoplesantal yapıya geçtiği zaman preeklampsi geliştiği gösterildi (93).

#### **2.5.4. Beslenme, Diyet Çevresel Faktörler**

Diyet, beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı değişiklikleri de preeklampsi patogenezinde rol oynayabilir. Yapılan bir çalışmada günlük askorbik asit alımı 85 mg'ın altında olan gebelerde diğer gruba göre preeklampsi gelişme riskinde artış saptanmıştır (94). Antioksidan vitaminler olan A ve C vitaminlerinin, oksidatif strese karşı mekanizma oluşturup preeklampsi gelişimine engel olup olmadığını araştıran bir çalışmada anlamlı sonuç elde edilememiştir (94,95). Yapılan bir başka çalışmada kalsiyumdan fakir diyeti olan gebelere kalsiyum takviyesi yapılmasının preeklampsi gelişimi ve klinik sonuçları üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda kalsiyum takviyesinin preeklampsi gelişme insidansını değiştirmediği ancak şiddetli

preeklampsi gelişen preeklamptik gebelerin komplikasyon oranlarında azalma tespit ettiği bulunmuştur (96). Ayrıca selenyumdan fakir diyeti olan gebelerin, tüm gebelik süresi boyunca, preeklampsi gelişme riskinde artış olduğu saptanmıştır (86,97).

Beslenme nitelikleri, preeklampsinin hem önlenmesinde hem de klinik yönetimi sürecinde oldukça önemli rol oynar. Diyet içeriğinde bulunan karbonhidratlar, yağlar, preteinler, vitamin ve mineral miktarlarının preeklampsi etiolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir. Omega takviyesi kullanımının kan basıncını düzenleyici ve vasküler koruyucu etkisi olması üzerine preeklampsi insidansını azalttığını gösteren yayınlar mevcuttur (98,99).

Yapılan bir çalışmada sağlıksız beslenme alışkanlığı sonucunda oluşan obezite, vücut kitle indeksinde artış gibi medikal sorunlar neticesinde preeklampsi gelişme insidansında artış olduğu saptanmıştır (100). Obezite sonucunda meydana gelen mikroanjiopatik değişiklikler, plasental anjiyojenik faktörler ile sinerjik etki oluşturarak kronik inflamasyonu ve endotel hasarını tetikleyerek preeklampsi patogenezi oluşturabilirler (101).

#### **2.5.5. Endotel Disfonksiyonu, Maternal İnflamatuar Yanıtta Artış ve Sitokinler**

Preeklampsi etiolojisini ele alacak olursak temelde anormal plasenta oluşumu ve endotel disfonksiyonu yer alır. Sitokinler bu patogeneizde önemli rol oynar. Sitokin salınım anomalileri hem anormal plasenta oluşumlarına hem endotel hasarına yol açabilir. Endotel hücreleri, endometriumda bulunan immun hücreler ve trofoblastlar sitokin sentezleyebilir. Gebeliğin sıkıntısız devam etmesi ve normal plasantasyon sürecinin devamı için sitokinlerin doğru salınımı gereklidir (102). Maternal dolaşımda bulunan aşırı aktif lökositler endotel fonksiyon bozukluğunun bir sebebi olabilir (103). Endotel fonksiyon bozukluğu ve artmış maternal inflammatuar yanıt üzerine araştırma yapan Swellam ve arkadaşları; preeklamptik gebelerde IL-6 ve C reaktif protein (CRP) düzeylerinde artış saptamıştır (104). Normal gebelikte sistemik inflammatuar yanıt hafif düzeydedir. Gebelikte lökosit sayısında artış meydana gelir. Monosit ve nötrofiller aktive hale gelir. İnflamatuar yanıtta sorumlu olan sitokinler IL-6 ve TNF-A düzeyleri yükselir. Th1 hücrelerin ürünleri olan IL-2 ve Interferon-  $\gamma$  ( IFN-  $\gamma$  ) ve aktiflenmiş makrofajların ürünleri

olan TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 gibi sitokinlerin gebelik üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinir. Th2 hücrelerinden salınan IL-4, IL-10 ve CSF gibi sitokinler ise gebelik üzerine olumlu etkiler gösterirler (105). Preeklampsi patogenezinde IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, IFN-  $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , CRP gibi sitokinlerin de plasenta ve plazma düzeylerinin yükseldiğini tanımlayan birçok çalışma mevcuttur (106).

Sitokinler ayrıca oksidatif stres üzerinden de endotel hasarı oluşturabilir. Kendi kendine çoğalan lipid peroksidler, serbest oksijen radikallerini oluşturur. Bu toksik maddeler sırasıyla; endotel hücre hasarına, NO üretimindeki değişikliklere ve prostoglandin sentezindeki bozulmalara yol açar. Oksidatif hasar neticesinde aterosiz, lipid yüklü makrofaj köpük hücreleri, plattellet sayısında azalma olarak meydana gelen mikrovasküler koagülasyonun aktivasyonu, ödem ve proteinüri ile kendini gösteren kapiller permeabilite artışı gerçekleşmektedir (57).

Erken evre preeklampside etkilenmiş plasentadan salınan faktörlerin etkisiyle endotel hasarı meydana gelir. Bu da maternal inflamatuvar yanıtın aktiflenmesine sebep olur. Endotel hasarı sonucunda inflamatuvar yanıtta birçok değişiklik olur. Endotel kaynaklı vazodilatatörler olan nitroz oksit ve prostoglandinlerin sentezi azalır. Vazokonstriktör etkili olan endotelin ve tromboksanların sentezi ise artar. Prokoagülan faktörlerin ise sentezinde artış meydana gelir. Bu durum vazospazma yol açar. Anjiotensin 2 ye karşı artmış vasküler reaktivite meydana gelir endotel hasarı sonucunda. Maternal damarların vazokonstriktör ajanlara karşı duyarlılığın artması ve çok güçlü vazokonstriktör etkili olan endotelin artışı sonucunda vazospazm kliniği belirginleşir. Ayrıca endotel hasarı sonucunda maternal dolaşımda faktör VIII, fibronektin ve trombomodulin konsantrasyonlarında artış meydana gelir. Renal glomerüllerde fazla miktarda endotel hücresi bulunur. Endotel disfonksiyonu sonucunda glomerüller de etkilenir. Çoklu mekanizmaların etkisiyle oluşan kan basıncı artışı, maternal end organ hasarının sebebi haline gelir. Endotel hasarı tek başına end organ tutulumunun başlı başına sebebi olabilir. En hafif klinikten en ciddi kliniğe kadar end organ hasarı oluşturabilir. En ciddi klinik olan yaygın damar içi pıhtılaşma sorunu (Disseminated Intravascular Coagulation, DIC)'tir. Endotel hasarı, vazospazm gibi sebeplerden oluşan mikrotrombüsler yaygın bir hal aldığında DIC tablosu gelişir ve bu preeklampitik gebe için oldukça mortaldir. Obesite, diyabet, romatolojik hastalıklar gibi endotel hasarı ve inflamasyon üzerinden etki gösteren

hastalıklarda, preeklampsi sıklığında artış olması endotel disfonksiyonuyla açıklanabilir (68, 107, 108,109).

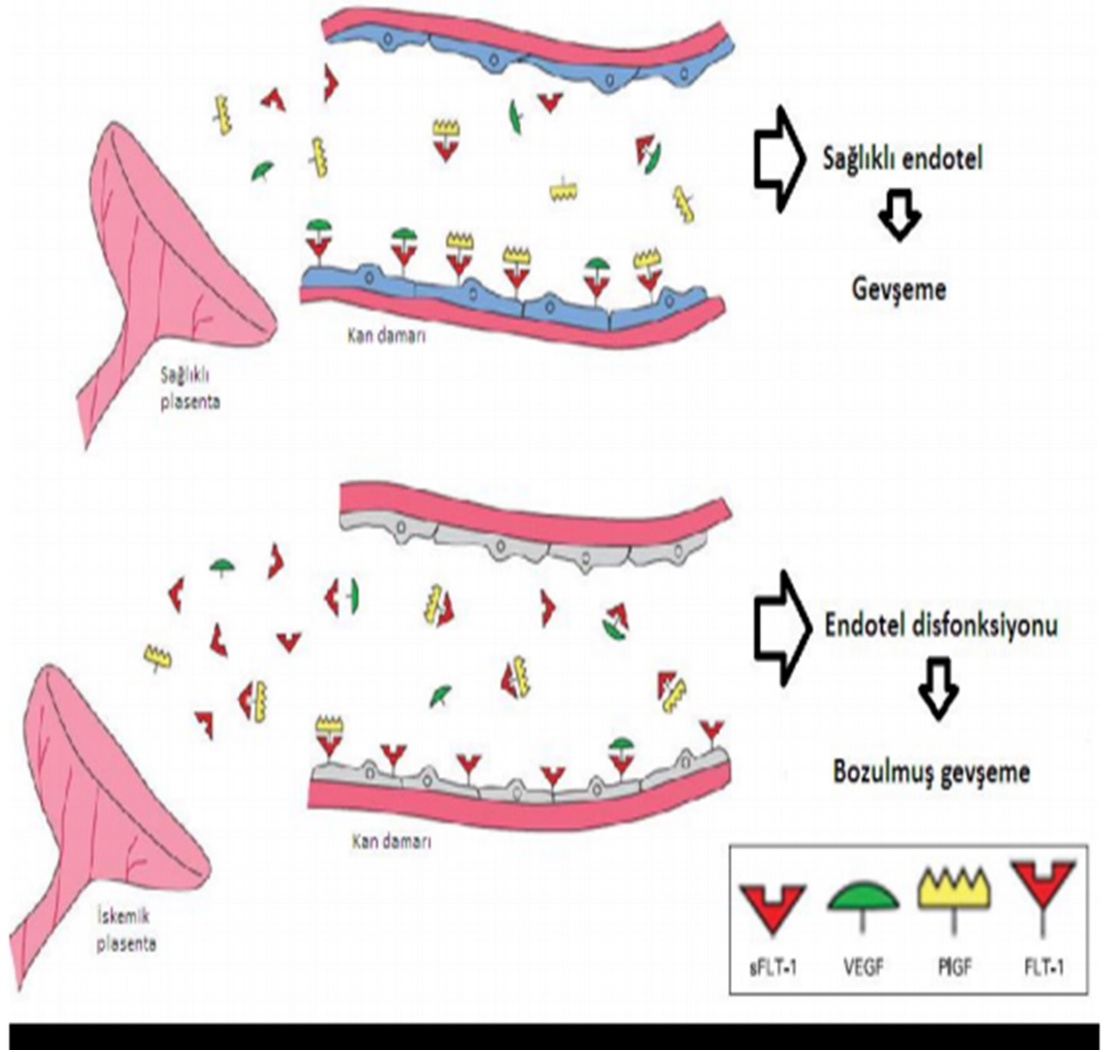
Preeklampsi klinik bulgularının çoğunun endotel disfonksiyonu sebebiyle olduğunu söyleyebiliriz (110). Örneğin; hipertansiyon, vasküler tonusun bozulmuş endotel kontrolünün; proteinüri ve ödem damar permeabilitesinin artması ve koagülopati prokoagülanların anormal endotelial sentezi sonucudur. Beyin vaskülarizasyonundaki endotel etkilenmesi sonucu baş ağrısı, görme bulanıklığı, nöbetler meydana gelir. Karaciğer vaskülarizasyon sorunlarında epigastrik ağrı, glomerüler etkilenme sonucunda proteinüri tablosu gelişebilir. Plesanta vaskülarizasyonunda endotel hasarı sonucunda intrauterin gelişme geriliği klinik tablosu oluşabilir.

Brakial arter flow-mediated dilatasyon (FMD) testi ile endotelial disfonksiyon, preeklamptik gebelikten 3 yıl sonra bile gösterilebilmektedir (111). Önceden var olan vasküler hastalığa bağlı gelişen preeklampsi vakaları endotelial disfonksiyon ile açıklanabilir (112). Preeklampsi öyküsü geçiren kadınların yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde vasküler patolojiye bağlı hastalık geçirmeleri, yine endotelial disfonksiyonla açıklanabilir (113). Preeklamptik kadınların yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde ileri dönem böbrek yetmezliği ve hipotiroidi için risk altında olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (114).

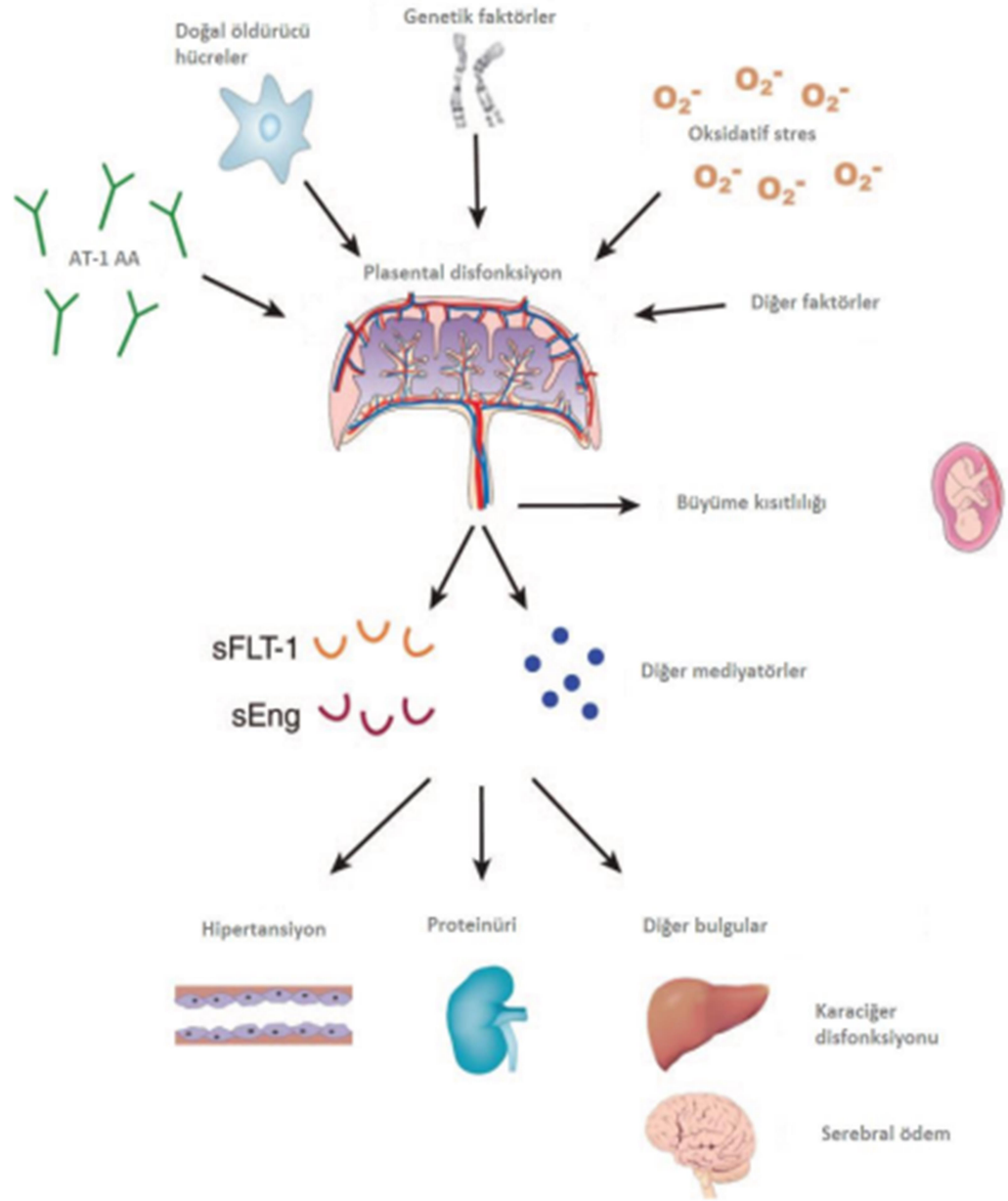
Plesantanın en önemli görevi, fetüs için gerekli olan besin ve oksijenasyonu sağlamaktır. Bunun içinde gelişmiş bir damar yapısına sahip olması gereklidir. Bu anjiogenez proanjiojenik ve antianjiojenik mediatörlerin dengesi sonucunda sağlıklı görevini yerine getirir. Proanjiojenik faktörler (PIGF, VEGF), antianjiojenik faktörler ise (sFlt-1) plesanta tarafından salınır ve anjiogenezdeki dengeyi sağlarlar. Antianjiojenik faktörlerin artması ve bu dengenin bozulması sonucunda endotel disfonksiyonu gelişir. Böylece preeklampsi patogenezi gerçekleşir. Çözülebilir fms benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1 veya sVEGFR-1) dolaşımdaki endotelial büyüme faktörü (VEGF) için bir antagonist görevi görür. sFlt-1, proanjiojenik faktörler olan VEGF ve PIGF nin etkilerini bu moleküllere bağlanarak veya bu moleküllerin endojen reseptörleriyle etkileşimini bozarak gösterir. VEGF endotele özgüdür ve anjiogenezin gerçekleşmesinde önemli rol oynar. Tirozin kinaz bağımlı 2 adet

reseptörü mevcut olup etkilerini bu reseptörler ile etkileşerek gösterir. Bunlar VEGFR-1 ve VEGFR-2 dir. PIGF ise yine plesantadan salınır. VEGF ailesinin bir üyesi olan PIGF etkilerini VEGFR-1 üzerinden gösterir **(115,116)**. Yapılan bir çalışmada preeklampatik gebelerde normotansiflere göre serum sFlt-1 düzeyinde artış ve serum VEGF ile PIGF miktarlarında azalmanın olduğunu saptamıştır **(117)**. Bu konuyu özetleyecek olursak; preeklampsi patogenizde çok önemli bir yer tutan endotel disfonksiyonuna sFlt-1 düzeylerindeki artışın sebep olduğunu söyleyebiliriz. Antianjiojenik etkisiyle VEGF ve PIGF etkinliklerinde azalmaya yol açarak bu etkisini gerçekleştirir. Anjiogenez dengesi antianjiojenik tarafa kaydığı için endotel hasarı olur ve buna bağlı olarak preeklampsi patogenezi meydana gelebilir **(118)**.

Soluble endoglin ise plesantal sinsisyotrofoblastlardan ve damar endotelinden salgılanan antianjiojenik bir moleküldür. Etkisini transforming growth factor-beta (TGF-B) için bir koreseptör görevi üstlenerek gerçekleştirir. SEng ile sFlt-1 arasındaki ilişki tam olarak bilinmemekle beraber her iki molekülün de antianjiojenik etki mekanizması ile endotel hasarı oluşturduğu tahmin edilmektedir **(119)**.



Şekil5:Şekil 5’te normotansif gebe ile preeklampitik gebenin plesantasından salınan faktörleri görüyoruz. Sağlıklı olan plesantadan proanjiojenik ve antianjiojenik faktörler dengeli miktarda salınır. Ancak iskemik plesantadan çözünür fms-benzeri tirozin kinaz 1(sFLT-1) fazla miktarda salınır ve anjiogenez dengesi bozulur. sFLT-1, VEGF ve PIGF’e bağlandığı için endotel üzerindeki fms-benzeri tirozin kinaz-1’e bağlanacak substrat azalır. Böylece endotel üzerinde fonksiyon bozukluğu gelişir (120).



**Şekil 6: Preeklampsi etiopatogenezinin şematik özet görünümü. sFLT1: çözümlü fms-benzeri tirozin kinaz-1, sEng: solubl Endoglin, AT-1 AA: anjiyotensin II tip 1 reseptör aktive edici antikorlar. Anjiyotensin II tip 1 reseptör aktive edici antikorlar, plasental natural killer hücreleri, genetik faktörler, oksidatif stres ve diğer faktörler birleşerek anormal plasenta gelişimine ve plasental disfonksiyona yol açarlar. Bu etkileşim sebebi bilinemeyen birçok mekanizma sayesinde olur. Disfonksiyone plasentadan**

salınan çeşitli mediatörler ise maternal dolaşıma geçerek hipertansiyon, proteinüri, ödem, end organ hasarı gibi preeklampsi kliniğini oluşturur (68).

## 2.6. PREEKLAMPSİDE KLİNİK BULGULAR

Preeklampsi multisistemik bir hastalıktır. Bu yüzden preeklampitik gebelerin birçok sistemi etkileyen klinik bulguları olabilir. Kardiyovasküler sistemi ilgilendiren en sık ve olmazsa olmaz klinik bulgusu hipertansiyondur. Endotel disfonksiyonu ve sıvı kaçağına bağlı olarak ödem tablosu da kliniğe eklenebilir. En ciddi boyutlarda akciğer ödemi kliniği preeklampitik gebede gözlenebilir (121,122).

Preeklampitik gebelerin neredeyse tamamında hipertansiyon gözlenir. Bazen HELLP sendromunda kan basıncı minimal yükselebildiği için gözden kaçabilir. Preeklampsi kliniğinin en erken ve en yaygın bulgusudur hipertansiyon. Gebelerde kan basıncında yükselme 3.trimestirden sonra ara ara gözlenebilir. Kan basıncı yüksekliği genellikle 37. Haftadan itibaren preeklampitik aralığa(>140/90) mmhg düzeyine ulaşır (123).

Şiddetli preeklampsinin ana klinik bulgularından birisi de epigastrik ağrıdır. Genellikle geceleri başlayan ağrı epigastrik bölgede veya retrosternumda olabilir. Skapulalara doğru da yansıyan ağrı şeklinde hissedilebilir. Hastaların muayenesinde Glisson kapsülünün gerilmesine bağlı olarak karaciğerde hassasiyet bulgusu olabilir. Akut pankreatit kliniğine çok benzediği için, ayırıcı tanıda akut pankreatit düşünülmelidir (124,125). Karaciğer fonksiyonlarındaki değişikliklerin, vasküler yatakta vazokonstriksiyon olmasına sekonder meydana geldiği öngörülmektedir. Kan basıncı yüksekliği, koagülasyon bozukluğu gibi komplikasyonlara da bağlı olarak periportal alanda fibrin birikimi, kanama ya da nekroz mikroskopik; hematoma, yırtılma ya da enfarktüs alanları makroskopik gözlemlere örnektir (126,127).

Hipertansiyona bağlı olarak, özellikle ağır preeklampside serebral kan akımında bozulmalar ve değişikliklere bağlı olarak birçok kranial semptom meydana gelir. Baş ağrısı, görme bozukluğu, görme kayıpları, görme bulanıklığı, diplopi bunlardan ilk akla gelenlerdir. Bu komplikasyonlar aynı zamanda eklampsiye bağlı gelişecek olan konvülsiyonların da öncüsü olabilmektedir. Retinal patolojilere bağlı

olarak(santral retinal arter tıkanıklığı, retina dekolmanı, retinal hemoraji) da en ciddi kliniklerden biri olan görme kaybı gelişebilir. Görme kaybının etiyolojisinde nadir de olsa oksipital lob ödemeine bağlı bası bulgusu olabilmektedir. Etiyolojisinde başta kan basıncı yüksekliği olmak üzere, birçok bilinmeyen mekanizmaya bağlı olarak gelişen posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) de görme kaybının sebeplerinden biri olabilir. Ağır preeklampsi, HELLP sendromu, eklampsi gibi şiddetli klinik gösteren preeklampitik gebelerde, bilinç değişiklikleri olduğunda ayırıcı tanıda mutlaka PRES sendromu bulundurulmalıdır. Çünkü PRES sendromu, herniasyon patogenezinine sebep olabilecek boyutta oldukça mortal kliniğe sebep olabilmektedir (128).

Preeklampsi kliniğinde ödem oldukça sık karđımıza çıkan bir klinik bulgudur. Çünkü preeklampside sıvı elektrolit dengesi bozulmuştur. Kapiller permeabilite artışına bağlı periferal ödem sık gözlenir. Ayrıca çok korkulan ve mortal seyreden akciğer ödemi de, plazma onkotik basıncında azalma ve kapiller permeabilite artışına bağlı olarak nadir de olsa gözlenebilir. Akciğer ödemi gelişen ağır preeklampitik hastaların kliniğinde dispne, göğüs ağrısı ve oksijen satürasyonlarında azalma gözlenir (129).

Preeklampside sıvı elektrolit dengesinin bozulmasına bağlı olarak pekçok klinik bulguyla karđlaşırız. Bu dengenin bozulmasında birçok fizyolojik etken rol oynar. Normal gebelikte renin, anjiotensin ve aldosteron düzeylerinde artış meydana gelir. Ancak gebelikte bu hormonlara karđı duyarsızlaşma meydana geldiği için normal gebelik, normotansif veya hipotansif şekilde seyreder. Preeklampitik gebelerde ise özellikle anjiotensin-II'e karđı artmış bir hassasiyet vardır; renin, anjiotensin ve aldosteron düzeyleri, hamile olmayanlara kıyasla daha az olmasına rağmen hipertansiyon gözlenir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda preeklampitik gebelerde, anjiotensinII'nin AT-1 reseptörünü uyaran otoantikörler bulunmuştur. Preeklampitik gebelerde sıvı elektrolit dengesinde rol oynayan bir diğer mekanizma ise potent bir mineralokortikoid olan deoksikortikosteron (DOK) düzeylerinde azalmanın olmadığı saptanmıştır. Bu durum deoksikortikosteron un adrenal bezlerden üretilmesinden ziyade, dolaşımdaki progesteronun yıkım ürünü olmasından kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Elektrolit düzeylerinde preeklampitik gebeler ve normotansif gebelerle yapılan çalışmalarda, anlamlı farklar

bulunamamıştır. Bu yüzden elektrolit imbalansına bağlı klinik oluşmasını, preeklampsi patogenezinde pek beklemeyiz (107,130).

Sağlıklı gebelikte renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı artmıştır. Preeklampitik gebelerde ise bu durum tersinedir. Bunun sebebi renal afferent arteriolde direncin artmış olması ve glomerüler endotel yapısında bozulma olduğu tahmin edilmektedir. Preeklampitik gebelerin glomerülleri patolojik olarak incelendiğinde, endotel tabakasının kalınlaşmış olduğu ve üzerindeki pencerelerin ödemlenmeye bağlı daralmış olduğu, uzun yıllardır bilinmekteydi. Ancak son yıllarda yapılan çalışmaların ışığında, podosit harabiyetinin de yapısal değişikliklerden biri olduğu farkedildi. Elektron mikroskopi incelemelerinde, podositlerde ya da glomerüler bazal membranda yapısal değişiklik göze çarpmamaktadır ancak idrar incelemelerinde podositüri olduğu gözlemlenmiştir. Buna sebep olacak en güçlü hipotezlerden biri sFLT-1 nedeniyle VEGF düzeylerinin azalması gösterilir. VEGF düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak glomerül endotelinden üretilen endotelin-1 etkisiyle podositlerde hasarlanma meydana gelir. Böylece podositüri oluşur. Her ne kadar günümüzde proteinüri mekanizması tam olarak çözülemese de sorumlu olarak glomerül endotel hasarı ve podositüri kabul görmektedir. Ağır preeklampitik gebelerde oligüri yani, 24 saat boyunca yapılan toplam idrar miktarı 500 ml'den az olması kliniği gözlenebilir. Preeklampitik gebelerde gözlenen renal patolojiler genellikle reversibledir. Ancak aşırı kanamaya bağlı gelişen hipovolemi sonucu oluşan böbrek yetmezliği, akut tübüler nekroz gibi patolojilerde hasar kalıcı boyutlara ulaşabilmektedir (131,132).

Preeklampsi, eklampsi kliniğinin belki de en ciddi komplikasyonu stroke gelişimidir. Gebelikte meydana gelen inme vakalarının yaklaşık %36'sından preeklampsi patogenezi sorumlu tutulmaktadır. Preeklampitik gebelerde ciddi morbidite mortalite sebebidir. İnmelerin çoğunluğu şiddetli preeklampside gözlenir ve aşırı tansiyon yüksekliğine bağlı hemorajik inme şeklindedir. Hastaların kliniğinde şiddetli baş ağrısı mevcuttur. Önlemek için tansiyon takibi ve kontrolü önemlidir (133).

## 2.7. PREEKLAMPSİDE LABORATUAR BULGULARI

**Proteinüri:** 24 saatlik idrardaki protein miktarının 0,3 g. ve daha fazla olması veya spontan idrardan bakılan protein kreatinin oranının 0,3 ve daha büyük olması durumudur. Genellikle preeklampitik gebelerde günlük proteinüri miktarı 5g 'ın altındadır. Şiddetli preeklampitiklerde günlük 10 gram ve üzerinde protein kayıpları olabilmektedir. Gebelerde gözlenen şiddetli proteinürinin en sık sebebi preeklampsi patogenezi'dir. Proteinüri oluşumunda glomerüler endotel hasarı podositüri oluşumu ve tübüler hiperfiltrasyon mekanizmaları rol oynamaktadır (134).

**Kreatinin düzeylerinde artış:** Sağlıklı gebelikte fizyolojik olarak glomerüler filtrasyon hızında artış meydana gelir. Bu artışa bağlı olarak gebelerin kreatinin konsantrasyonlarında 0,4 mg / dL (35 mikromol / L) 0,4-0,8 mg / dL (35-70 mikromol/L) aralığında azalma beklenmektedir. Preeklampitik gebelerde ise glomerüler filtrasyon hızında yaşanan düşme sonucunda, serum kreatinin düzeylerinde yükselme meydana gelir. Şiddetli preeklampside serum kreatinin konsantrasyonlarının > 1,1 mg / dL üstünde olması beklenir. GFR azalmasının yanısıra sistemik vazokonstriksiyon, kapiller permeabilite artışı, sodyum tutulumu gibi mekanizmaların da preeklampside kreatinin artışına yol açtığı tahmin edilmektedir (37).

**Trombositopeni, hemoliz, hemokonsantrasyon:** Hematolojik açıdan bakıldığında en sık trombositopeni kliniği oluşur. Tanım olarak; platelet sayısının <100,000/microL olması durumudur. Şiddetli preeklampsi kliniğinin de bir parçasıdır. Özellikle mikrodamarlarda meydana gelen endotel disfonksiyonu ve vazospazm neticesinde mikroanjiopatik fibrin trombus tıkaçı oluşur. Trombosit tüketimi artışı ve bazı tam olarak açıklanamayan immün mekanizmalar trombositopenide rol oynayabilir (135). Trombosit sayısında ne kadar çok azalma olursa fetal maternal açıdan o kadar olumsuz sonuçların doğduğunu söyleyebiliriz. Trombosit yıkımı arttığı için dolaşıma genç trombositler salınır. Preeklampitik hastalarda kan koagülasyon faktörlerinde de dengesizlikler görüldüğü için koagülasyon bozukluklarına sebep olabilir. Preeklampside endotel harabiyeti fibrin birikimi gibi mekanizmalardan dolayı mikroanjiopatik tipte hemoliz oluşur. Periferik kan yaymasındaki şistositler ile tanı doğrulanır. Kan biyokimyasında indirekt billuribin artışı ve LDH artışı meydana gelir. Laktat dehidrogenaz düzeyindeki artışlar, karaciğer fonksiyonlarında bozulmayla ilişkili olabilir (107,136,137,138).

**ALT-AST düzeyleri:** Şiddetli preeklampside karaciğer transaminazlarında en az normalin 2 katı olacak şekilde yükselme beklenir. Ancak ağır olmayan preeklampitiklerde, karaciğer transaminaz düzeyleri genellikle normal sınırlar dahilindedir. Karaciğer biyokimyasındaki bu değişikliklerin sebebi olarak, karaciğere giden kan akımının azalması olduğu öngörülmektedir. Kan akımında meydana gelen azalmalar sonucunda iskemi ve periportal kanamalar oluşabilir (139).

**Üre-ürikasit:** Preeklampitik gebelerde serum üre ve ürik asit düzeylerindeki artış bilinmektedir. Ancak bunu açıklayacak mekanizma henüz ortaya konmamıştır. GFR düzeylerindeki azalma, bu laboratuvar bulgularının oluşmasına yol açabilir. Bir başka olası neden ise preeklampside meydana gelen tübüler geri emilimin artıp, tübüler sekresyonun azalması olabilir (140).

**Kan yağları düzeyi:** Preeklampitik gebelerde, preeklampsi patogeneziyle ilgili olarak lipit metabolizmasında değişiklikler oluşur. Normotansiflere göre preeklampitiklerde; kan kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış gerçekleşir (141).

## 2.8. PREEKLAMPSİ ÖNGÖRÜSÜ

Preeklampsiyi önceden tahmin edebilmek için bazı testler yapılmaktadır. Bunlar;

**1). Kan basıncı ölçümü:** Kan basıncı ölçümü, preeklampside tarama amaçlı olarak kullanılmamalıdır. Çünkü kan basıncı birçok etmene göre değişiklik gösterir. Ölçen kişiye, ölçüm cihazına, kişinin obez olup olmamasına, sigara içip içmemesine, egzersiz ve istirahat durumuna göre farklılıklar gösterebilir. 983 gebeyle yapılan bir araştırma sonucunda diastolik kan basıncı 85 mmHg ve üzeri olan gebelerde spesifite %95, pozitif prediktivite %39 olarak bulunmuştur (142).

**2). Roll-over testi:** Gant ve ark. yaptığı çalışmada 28-32 hafta arası gebeleri önce sol yanına yatırmışlar. Sonrasında sırt üstü yatırıp diastolik basınçlarını tekrar ölçmüşler. Aradaki 20 mmHg ve daha fazla kan basıncı artışı değerlerini pozitif kabul etmişler. Test pozitif çıkan gebelerin ilerleyen haftalarda çoğunda gebeliğin indüklediği hipertansiyon gelişmiş. Testin sensitivitesi %0-90, spesifite % 24-91, negatif prediktif değer ise % 85-90 tespit edilmiştir. Preeklampsi olan gebelerde

pozitif prediktif değer ise %33 bulunmuştur. Çok basit bir test olmasına karşın roll-over testinin prediktivitesini düşüktür (143).

**3) Anjiotensin infüzyon testi:** Testin yapılışı şu şekildedir: Diyastolik kan basıncında 20 mmhg ve daha fazla artış oluncaya kadar anjiotensin-II infüze edilir. 8 ng/kg/dk'dan az infüzyona ihtiyaç duyan gebeler preeklampsi gelişmesi için tehdit altındadır. Pozitif prediktif değeri %20-40 arasında bulunmuştur. Yapılması zor ve komplikasyon oranı fazla olduğu için günümüzde klinik pratikte tercih edilmez (143).

**4) Fibronektin düzeyi:** Fibronektin damar endotelinin bazal tabakasında bulunur. Preeklampside meydana gelen endotel disfonksiyonu, endotel hasarı gibi durumlar sonucunda konsantrasyonunun yükseldiği düşünülür. Xiong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada preeklamptiklerde bilhassa intrauterin gelişme geriliği gelişen gebelerde, fibronektin düzeylerinde artışın anlamlı olduğunu saptamışlardır (144). Ek olarak fibronektinin kan basıncındaki yükselmelerle ilişkili olduğu, özellikle uç organ tutulumu olan preeklamptiklerde daha da yükseldiği gösterilmiştir (145).

**5) Serum ürik asit düzeyi:** Preeklamptik gebelerde renovasküler vazospazm ve glomerüler filtrasyonda değişiklikler gibi mekanizmalar dolayısıyla serum ürik asit düzeylerinde artış saptanır. Sibai ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda ürik asit düzeyleriyle hastalığın ağırlığının orantılı olduğu ancak perinatal sonuçlarla ilişkisiz olduğunu göstermişlerdir (146). Williams bir çalışmasında; gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi gelişiminde ürik asit düzeylerinin anlamlı yol gösterici olduğunu tespit etmiştir. Ancak ürik asit düzeyleriyle fetal maternal sonuçların korele olmadığını göstermiştir (147).

**6) Plasma antitrombin III düzeyi:** Karaciğerde sentez edilen antitrombin III bir serin proteaz inhibitörüdür. Trombini inhibe ederek koagülasyon sisteminde rol oynar. Antikoagülan etkisini faktör 10 ve 12 yi inhibe ederek gösterir. Bazı araştırmalarda, preeklamptik gebelerde antitrombin III düzeyinin düşük olduğu bulunmuştur. Bu düşüş hastalığın geç dönemlerinde olduğu gösterildiği için erken dönemde ve tarama amaçlı olarak antitrombin III düzeyleri kullanılmaz (143).

**7) Atrial natriüretik peptid(ANP) düzeyi:** Atriumlardaki myokardiyal hücrelerden salınan ANP etkisini tuz ve su tutarak gösterir. Böylece aldosteron ve renin salınımını azaltır. Bunun sonucunda vazokonstriksiyon azalır. Preeklampitik gebelerde ANP düzeylerinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Preeklampitik gebelerde tansiyonu azaltmak için arttığı sanılmaktadır (148).

**8) İdrar kalsiyum ölçümü:** İdrardaki kalsiyum miktarında azalma ile preeklampsi birlikteliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bunun dışında kalsiyumdan fakir diyetle beslenmenin, preeklampsi patogeneziyle ilişkili olduğu bulunmuştur (149). Preeklampitik gebelerde idrardaki kalsiyum miktarı anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

**9) Homosistein:** MTHFR enzim homozigot mutasyonu sonucunda homosisteinemi meydana gelir. Hiperhomosisteinemi tanısı aç olarak serum 12 mmol/l üzerinde homosistein saptanmasıyla konur. Homosistein yüksekliği ile preeklampsi gelişiminin ilişkili olabileceğini gösteren birçok araştırma yapılmıştır (150,151,152). Homosistein yüksekliği ile intrauterin gelişme geriliği, abortus, nöral tüp defekti gibi obstetrik sorunların sıklığının arttığı gösterilmiştir. Günümüzde yapılan çalışmalar göstermektedir ki; preeklampsi hiperhomosisteinin bir komplikasyonudur.

**10) İmmünolojik faktörler:** Preeklampitik gebelerin immun hücrelerinden birçok mediatör salınır. Preeklampitiklerde TNF-A, IL-1, IL-10 sitokinlerinin değerlerinde yükselme olduğu gösterilmiştir. Bu mediatörlerin yaygın endotel hasarı ile alakalı olduğu ve plesantal hipoksiye yol açtığı düşünülmektedir (153). Ayrıca IL-4 düzeyinin gebeliğin ikinci yarısından sonra yükselmesiyle, preeklampsi gelişimi arasında korelasyon bulunduğu görülmüştür (154).

**11) Plesantal peptidler:** Plesantal kaynaklı olan ve plesantadan salınan pekçok peptid bulunur. PAP-A, HPL, gebeliğe özgü beta1 glikoprotein(SP1) düzeylerinin yapılan çalışmalarda preeklampitik gebelerde azaldığı görülmüştür (155). İnhibin A ve Aktivin A plesantal kaynaklı glikoprotein yapıda peptidler olup, preeklampside düzeylerinin artışı gösteren çalışmalar mevcuttur (156,157,158).

**12) Doppler Ultrasonografi:** Doppler ultrasonografi noninvaziv yöntem olup günümüzde oldukça yaygın kullanılmaktadır. Bu sebeple perinatal morbidite ve mortaliteyi anlamlı olarak azaltmıştır. Gebelik boyunca fetal ve uteroplesantal fizyolojik patolojik değişiklikleri gösterir. Bewley ve Chapel 2. Trimesterde uterin arter impedansını ölçüp, preeklampsinin erken taranmasında kullanmışlardır. Uteroplesantal kanlanmanın azalması ve yetersiz trofoblast invazyonu düşündükleri için doppler usg ile çalışma yapmışlardır (143). Günlük pratikte doppler ultrasonografiyi preeklamptik gebelerde ve intrauterin gelişme geriliği olan gebelerde sıkça kullanıyoruz. Schwarze ve ark. Yaptığı çalışmada 23-26. haftalar arasında bakılan doppler sonuçlarının; preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği ve ablasyo plesanta gibi kötü obstetrik sonuçları önceden tespit edebilme de prediktif olduğunu göstermişlerdir (159). Fakat 2. Trimesterde yapılan doppler ultrasonografi yöntemi, az riskli popülasyonda preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarını tespit etmede düşük pozitif prediktif değere sahip olduğundan dolayı ekseriyetle yüksek riskli popülasyonda kullanılması önerilir (160).

**13) Oksidatif stress markır düzeyi:** Gebelik reaktif oksijen ürünlerinin artışı ile karakterize oksidatif stresin arttığı bir durumdur. Preeklampsi patogenezinde, bu reaktif oksijen ürünlerinin fazla artışı da rol oynar. Oksidatif stress markerları arasında malonilaldehid, demir, trigliseridler, serbest yağ asitleri, lipoproteinler yer alır (143).

## 2.9. PREEKLAMPSİ KOMPLİKASYONLARI

Preeklampsi komplikasyonlarını, maternal ve fetal açıdan değerlendirdiğimizde 2 başlık altında inceleyebiliriz. Maddeler halinde sayacak olursak;

-Maternal komplikasyonlar:

\*Konvülziyon kliniği

\*Pulmoner ödem

\*Akut böbrek yetmezliği

\*Kalp yetmezliği

\*İntrakranyal kanama, körlük

\*Hematolojik komplikasyonlar(trombositopeni,HELLP,DIC)

-Fetal komplikasyonlar:

\*Prematürite ve buna bağlı sorunlar

\*İntrauterin gelişme geriliği

\*Asfiksi,asidoz

\*Ablasyo plesanta

\*Oligohidroamniyos

\*Hiperbilirubinemi 'dir.

## **2.10. PREEKLAMPSİNİN KLİNİK YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ**

Preeklampsi tanısı alan gebelere, fetal biyofizik profil ve umbilikal arter doppleri yapılmalıdır. Eğer gebe hospitalizasyon edildiye kontraendike bir durumu yoksa düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanmalıdır. Her gebeye tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve yapılmadıysa 24 saatlik idrar örneğindeki mikroprotein laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Kan basıncında meydana gelen persiste yükselmeler de (sınır değeri 150-100 mmHg), antihipertansif tedavi başlanmalıdır **(161)**. Hastanın kliniği stabil ise, laboratuvar testleri normal ise ve fetal distress bulgusu yok ise hasta ayaktan takip edilebilir. Eğer ki gebede baş ağrısı, epigastrik ağrı ve abondan vajinal kanama gibi bulgular varsa hospitalize edilmelidir **(162,163)**. Biyokimyasal ve hematolojik incelemeler, hastanın kliniği ve hastalığın şiddeti doğrultusunda haftada 2-3 kez tekrarlanmalıdır **(164)**.

### **2.10.1. Şiddetli Olmayan Preeklampsinin Yönetimi**

Şiddetli preeklampsi bulguları göstermeyen preeklampsi ( diğ er adıyla hafif preeklampsi) olan gebelerin takibinin ayaktan veya hospitalize edilerek yapılmasını araşt ır an ç a l ı ş m a sonucunda anlamlı fark saptanamamıştır **(165)**. Sürekli hastanede

gözleme sonucu takibin, hastane enfeksiyonu, artmış derin ven trombozu riski ve maliyet artışı sebeplerinden dolayı ayaktan takibi daha mantıklı kabul edilebilir.

Şiddetli olmayan preeklampside, antihipertansif tedavinin yararı gösterilememiştir. 48 çalışmayla yapılan Cochrane derlemesinde sistolik kan basıncı 140-169, diyastolik kan basıncı 90-109 aralığında olan gebeler çalışmalara dahil edilmiştir. Çalışmalar sonucunda antihipertansif ilaç kullanımının ağır preeklampsi gelişme insidansını yarı yarıya azalttığı saptanmıştır. Ancak diğer perinatal ve maternal sonuçlar arasında anlamlı fark oluşturmadığı gözlenmiştir (166). Bu sebepten şiddetli olmayan preeklampside antihipertansif kullanımı, etkinliği kesin olmadığı için önerilmez. Antihipertansif kullanımı, kan basıncını maskeleyip şiddetli preeklampsi tanısını koymada gecikmelere yol açabilir.

37 hafta ve üzerindeki şiddetli olmayan preeklampitik gebeler doğurtulmalıdır (167). 37 haftadan önce ise kar zarar hesabı yapıp, maternal ve fetal iyilik halinin her ikisi de düşünülerek optimum doğum zamanı planlanmalıdır. Öncelikli seçenek ekspektan yaklaşım olmalı ve miada ulaşılması hedeflenmelidir. Ekspektan yaklaşım sırasında haftada en az 2 kez maternal ve fetal iyilik hali kontrol edilmelidir (168). Hospitalize edilmeyen hastalarda kan basıncının stabil halde olması gerekir. 24 saatlik idrar proteini 1000 mg'ın altında olması, trombosit sayısının 125.000 üstü olması ve klinik olarak baş ağrısı görme bulanıklığı, epigastrik ağrı ve bulantı kusma olmaması gözlemin devam etmesi için gerekli durumlardır (166). 37 haftanın altında olan hafif preeklampside ise doğum endikasyonları şunlardır:

- Erken membran rüptürü varlığı
- Abondan vajinal kanama-ablasyo plesanta
- Şiddetli epigastrik ağrı, bulantı-kusma
- Anormal biyofizik skor
- Tahmini fetal ağırlığın 10p den az olması
- Şiddetli baş ağrıları, vizüel semptomlar, konvülsiyonlar (167).

### **2.10.2. Şiddetli Preeklampsi Yönetimi**

Şiddetli preeklampsi varlığı, doğum için bir endikasyon kabul edilir ve kritik sınıır 34. haftadır. 34 haftanın üzeri şiddetli preeklampsilerde, fetal akciğer

matürasyonuna bakılmaksızın doğum gerçekleştirilir (167). Fakat fetal distess varlığı, rüptüre olmuş membranlar, nonreaktif nst varlığı durumunda gebelik haftasına bakılmaksızın doğum gerçekleştirilir. 34. gebelik haftasından önce tanısı konan şiddetli preeklampsilerde, maternal durumun stabil olması ve fetal iyilik halinin tespit edilmesinden sonra ekspektan yaklaşım tercih edilmelidir. Ekspektan yaklaşım mutlaka hospitalizasyon çerçevesinde yapılmalıdır. Bu merkez gelişmiş donanımlara sahip olmalıdır (169).

**Tablo 1: Ağır preeklampsi kriterleri (170).**

1. En az 6 saatlik ara ile iki defa yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının 160 mmHg veya daha fazla, diyastolik kan basıncının ise 110 mmHg veya daha fazla olması
2.24 saatlik idrarda 5 g veya daha fazla proteinürinin olması ya da en az 4 saat ara ile toplanan 2 gelişigüzel idrar örneğinde 3+ veya daha fazla proteinürinin olması
3. Oligüri ( $\leq 500$ ml/24 saat)
4. Serebral veya vizüel bozuklukla
5. Epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı
6. Pulmoner ödem veya siyanoz
7. Trombositopeni
8. İntrauterin büyüme kısıtlılığı
9. Bozulmuş karaciğer fonksiyonu

Ağır preeklampsi olup ekspektan tedavi ile takip edilen gebelerde aşağıdaki durumların gerçekleşmesi halinde doğum endikasyonu vardır. Bunlar;

-Persiste kan basıncı yüksekliği

- Fetal distess varlığı
- Oligohidroamniyos
- Oligüri (500 ml<24 saatte)
- Ciddi IUGR varlığı
- Pulmoner ödem
- Persiste baş ağrısı, vizüel semptomların varlığı
- Şiddetli epigastrik ağrı bulantı-kusma
- HELLP sendromu başlangıcı bulguları.

**Tablo 2:HELLP sendromu tanı kriterleri (171).**

1. Hemoliz: <ul style="list-style-type: none"><li>• Anormal periferik yayma</li><li>• Artmış bilirubin &gt;1,2 mg/dl</li><li>• Artmış laktik dehidrogenaz &gt;600 IU/L</li></ul>
2. Artmış karaciğer enzimleri <ul style="list-style-type: none"><li>• SGOT yükselişi 72 IU/L veya daha fazla</li></ul>
3. Trombositopeni <ul style="list-style-type: none"><li>• Trombosit sayısı &lt;100,000/mm<sup>3</sup></li></ul>

Ağır preeklampside antihipertansif tedavinin amacı, kan basıncını güvenli aralıkta tutmaktır. Hidralazin, labetalol ve sodyumnitroprusit akut evrede kullanılan parenteral antihipertansiflerdir. Oral ajan ise nifedipin'dir. Bu ajanlar kullanılırken kan basıncı yakından takip edilmelidir.

34 haftanın altında olan ağır preeklamptik gebelere pulmoner matüritenin gerçekleşmesi için kortikosteroid uygulaması da yapılmalıdır. (Betametazon 12 mg intramüsküler 12 saat arayla iki doz).

Ağır preeklampside şiddetli baş ağrısı, görme bozukluğu, epigastrik ağrı gibi semptomlar, konvülsiyon öncüsü olabilir. Magnezyum sülfat konvülsiyon profilaksisinde en etkili ajandır. 24 saatten daha uzun sürede kullanılmamalıdır. Magnezyum antikonvülzan etkisini, terapötik dozlarda kalsiyuma karşı antonize etkiyle gösterir (172). Magnezyumun klinikte kullanımı genellikle travay başlangıcında olup, postpartum 24 saat devam etmektedir. Tedaviye intravenöz (İV) 4-6 g magnezyum sülfat yükleme dozu ile başlanır, başlangıç dozunu 1-3 g/saatlik idame dozu izler. MgSO<sub>4</sub>'ın önerilen serum tedavi aralığı 4,3-8,4mg/dl'dir. Magnezyum tedavisi sırasında hastalar, yan etkileri açısından yakından takip edilmelidir. Serum magnezyum düzeyi 9 mg/dl, yan etki gelişim potansiyeli açısından kritik değerdir. Toksisitenin ilk bulgusu patellar refleks kaybı ve nefes almada zorlanma olmaktadır. Erken toksisitenin diğer bulguları; sıcaklık hissi, uyku hali ve kas zayıflığı olup, serum Mg düzeyi 9-12 mg/dl aralığında olduğunda gözlenir. Serum magnezyum düzeyi 15 mg/dl üzerinde solunum durması ve kardiyak arrest gelişebilir. Kalsiyum glukonat magnezyum toksisitesinde kullanılan antidottur. Patella refleksinin alınmadığı, solunum sayısının dakikada 12'den az olduğu ve idrar çıkışı saatlik 100 cc'den az olduğu durumlarda, magnezyum tedavisi stoplanır (172). Konvülsiyon profilaksisinde tüm ağır preeklampside travayda magnezyum sülfat uygulanmalıdır. ACOG da konvülsiyon profilaksisi için magnezyum sülfatı önermektedir (168). Şiddetli olmayan preeklampside de konvülsiyon gelişme riski % 1 civarında olduğu için, magnezyum profilaksisi, uzmanlar tarafından halen günümüzde tartışılmaktadır (173). Ağır preeklampside doğum, maternal stabilizasyon sağlandıktan sonra gerçekleştirilmelidir. Serviksin durumuna göre vajinal doğum ve sectio kararı verilir.

**Tablo 3: Preeklampside konvülsiyon profilaksisi amacıyla kullanılan ajanlar.**

**-API O, API M'den.**

İlaç	Yükleme dozu	Devam dozu	Tedavi düzeyi
Magnezyum sülfat	4-6 g İV 10-20 dk 10 g İM	2-3 g/saat infüzyon 5 g her 4 saatte	4-8 mEq/L
Fenitoin	1-1,5 g İV	250-500 mg 10-12 saatte bir oral veya İV	10-20 µg/ml
Diazepam		10 mg/saat İV infüzyon	

### 2.10.3. Antihipertansif İlaçlar

Preeklampsi yönetiminde antihipertansif tedavinin amacı, kan basıncını güvenli aralıkta tutmaktır(SKB<160,DKB<110). Antihipertansif etkinin yanında, serebral perfüzyon ve uteroplesental dolaşım da yakından takip edilmelidir. Diyastolik kan basıncının >120mmHg üzerine ani bir şekilde çıkması sonucunda, hayati tehlike arz eden birçok komplikasyonla karşılaşabiliriz. İntraserebral kanama, hipertansif ensefalopati, akut renal yetmezlik, aritmi, kalp yetmezliği ve ablasyo plesanta bunlardan bazılarıdır. Bu komplikasyonlar varlığında, akut etkili olan antihipertansif ajanlar kullanılmalıdır.

**Tablo 4:Preeklampside kullanılan antihipertansif ilaçlar.**

**-APİ O, APİ M'den.**

İlaç	Dozu	Etki başlangıç süresi	Etki süresi	İstenmeyen etkiler
Hidralazin	5-10 mg İV 20 dk	10-20 dakika	3-6 saat	Taşikardi, baş ağrısı, flushing
Labetolol	20-80 mg İV 10 dk	5-10 dakika	3-6 saat	Kusma, kalp bloğu
Na nitroprussid	0,25-10 mg/kg/dk iv	Hemen	1-2 dakika	Tiyosiyanat ve siyanid intoksikasyonu
Nitrogliserin	5-100 mg/dk iv	2-5 dakika	3-5 dakika	Methemoglobinemi, taşiflaksi
Nifedipin	10 mg po 30 dk	10-15 dakika	4-5 saat	Baş ağrısı, taşikardi, MgSO4 ile sinerjik etki
Klonidin	0,2 mg po sonra 0,1 mg po 1 saat	30 dakika	6-8 saat	Sersemlik, bradikardi, ortostatik hipotansiyon

ACOG 2013 klavuzuna göre kan basıncı >160/110 üzerinde olması durumunda antihipertansif tedavi başlanır (174). NICE klavuzuna göre ilk tercih edilmesi gereken ajan labetaloldür. Nifedipin ve metildopa ek olarak önerilebilir (175). Teratojen etkilerinden dolayı, doğurma çağında olan kadınlarda renin anjiotensin aldesteron antagonisti ajanlar kontrendikedir. 2017 Amerikan klavuzuna göre, gebelerde öncelikle tercih edilmesi gereken ajanlar; metildopa, nifedipin ve labetaloldür (176). Sistolik kan basıncı >180 mmHg üstü değerlerde parenteral antihipertansif ajan tercih edilir. Kan basıncı hedefi sistolik <150, diyastolik ise <100 mmHg 'dır. Tedavi sırasında uteroplesantal hipoperfüzyondan ve hipotansiyondan kaçınılmalıdır (177).

#### **2.10.4. Eklampsi Yönetimi**

Eklampsi hayati tehlikesi olan çok ciddi komplikasyondur. Maternal mortalitenin önemli sebeplerindendir. Genellikle ölümler beyin kanaması, pulmoner ödem, renal yetmezlik sebebiyle gerçekleşir ve acil müdahale gerektirir. İlk olarak gebenin vital fonksiyonları desteklenmeli ve solunum yolu açık tutulmalıdır. Havayolunu tıkayan tıkaçlar aspire edilip airway uygulanmalıdır. Bu arada gebeye damar yolu açılmalı ve diüzezi takip edilmelidir. Konvülziyonların tedavisi ve engellenmesi için ilk seçenek magnezyum sülfat olmalıdır. Tekrarlayan atak hallerinde 2 gr bolus MgSO<sub>4</sub> yapılmalıdır, yanıt alınamıyorsa diazem (10 mg İV) veya thiopentone (50mg İV) yapılabilir. Yanıt alınamaması durumunda yapılacak olan genel anestezidir. Antihipertansifler ile kan basıncı kontrol altında tutulmalıdır. Hastanın sıvı açığı kapatılmalıdır ve diüzezi en az 30 cc olacak şekilde kristalloid verilmelidir. Geçirilen konvülziyon sonrasında, maternal hipoksemi ve asidozun değerlendirilmesi için arteriyel kan gazı incelemesi yapılmalıdır.

Eklampsi multisistemi etkileyen bir hastalık olup, tedavisi doğumdur. Gebenin genel durumu düzeltilip, stabilizasyonu sağlandıktan sonra doğum gerçekleştirilir. Hipoksi düzeltilmeli, konvülziyonlar kontrol altına alınmalıdır. Maternal ve fetal morbidite mortalitenin başta gelen sebeplerindendir eklampsi. Doğum sonrası hastalar en az 24 saat yoğun bakım koşullarında kalmalıdır ve deneyimli anestezi hekimleri tarafından takip edilmelidir.

#### **2.10.5. Postpartum Yönetim**

Preeklampsinin tedavisi doğumdur. Fakat bazı hastaların doğum sonrası kan basınçları yüksek seyredebilir. Ayrıca konvülziyonların çoğu ilk 24 saatte, neredeyse hepsi ilk 48 saatte, 3'te 1'lik kısmı ise postpartum meydana gelir. Bu sebeple magnezyum sülfat profilaksisi 24 saat devam etmelidir **(167)**. Preeklampside postpartum persistan trombosit düşüklüğü varlığında deksametazon kullanımı (2 doz 10 mg İV 6-12 saatte bir, ardından 2 doz 5 mg İV 6-12 saatte bir) önerilmektedir **(178)**. Postpartum kan basıncındaki yükselmeler nifedipin ve labetolol ile tedavi edilebilir. Preeklampsi sonrasında kan basınçlarının normal düzeyine gelmesi, postpartum 12. haftayı bulur. Ancak kronik hipertansiyon tanısı alanlar da kan basınçları yüksek seyretmeye devam eder.

### **2.11. TRANSFORMİNG GROWTH FAKTÖR BETA 1 (TGF- $\beta$ 1).**

Dokuların gelişimi ve farklılaşması için bilinen çeşitli büyüme faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar; epidermal growth faktör (EGF), insulin-like growth faktör I & II (IGF I ve II) fibroblast growth faktör, koloni stimulan faktör ve transforming growth faktör bilinenlerden bazılarıdır **(179,180,181)**. Transforming growth faktör etkisini çeşitli alt tipleriyle gösterir. Transforming growth faktör Alfa , EGF ile benzer fonksiyonlara sahip olup etkisini EGFR üzerinden gösterir **(182)**. Transforming growth faktör Beta ise 1,2 ve 3 olmak üzere 3 izoformdan oluşur. Bu izoformlardan transforming growth faktör beta 1(TGF- $\beta$ 1), insanda en fazla bulunan alttıptir. Plazma Transforming growth faktör beta 1 düzeyi ilk kez Anscher ve ark. tarafından, doku hasarında prediktör olarak tespit edilmiştir **(183)**. TGF- $\beta$ 1 sitokini polipeptid yapıda olup bu büyüme faktörü birçok hücrel fonksiyonun gerçekleşmesinde görevli bulunmuştur. Anjiogenez, embriyogenez, inflamasyon, immunsupresyon, hücrel proliferasyon, differensiasyon, apoptoz ve ekstrasellüler matriksin yeniden yapılanması gibi çeşitli hücrel fonksiyonlarda rol oynar. Bu etkiler molekülün konsantrasyonuna, doku tipine ve hücrel farklılığa göre değişiklik gösterir **(184)**.

Transforming Growth Faktör Beta 1 (TGF- $\beta$ 1), vasküler endotelial hücrelerden ve trofoblastlardan bol miktarda üretilen en önemli sitokindir. Embriyo gelişiminde, anjiogenezde ve inflamasyonda anahtar rol oynar **(185-188)**. TGF- $\beta$ 1'in, gebelik süresince plesantasyonun sağlıklı olarak gerçekleşmesinde görevli olduğu

düşünülür. Ayrıca gebeliğin devamı için gerekli olan trofoblast invazyon regülasyonunda da fonksiyonu olabileceğini gösteren veriler mevcuttur (189-191). Bu sebeplerden gebelerde, gebe olmayanlara kıyasla TGF- $\beta$ 1 düzeyleri yüksek saptanır (192). Ayatollahi ve ark, bir çalışmada TGF- $\beta$ 1'in, gebelik boyunca fetal allogreftin sağkalımında düzenleyici faktör olduğunu tanımlamışlardır (192).

Preeklampsi gelişim teorilerinden biri de endotel disfonksiyonudur. Sağlıklı plesantasyon, gebeliğin idamesi için olmazsa olmazdır. Başarılı bir plesantasyon için anjiogenez bir denge halinde sürdürülmelidir. Yapılan çalışmalarda plesantal kaynaklı proanjiogenik faktörler(VEGF,PIGF), antianjiogenik faktörler ise sflt-1 ve sEng olarak tanımlanmıştır. Antianjiogenik faktörlerde artış veya proanjiogenik mediatörlerin etkinliklerinde azalma sonucu anjiogenez imbalansı oluşur. Bu da entotel disfonksiyonuna yani vazospazma yol açabilir. Endotel disfonksiyonu sonucu trofoblast invazyonunda ve spiral arter remodellinginde kusurlar meydana gelir ve preeklampsi patogenezi oluşabilir (7). Antianjiogenik ve proanjiogenik faktörlerin maternal serum konsantrasyonları, preeklampsi gelişimini değerlendirme de güçlü bir yol gösterici olabilir (193).

Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (s-Flt-1), pronajiojenik etkili olan VEGF üzerine antagonize etkili bir protein olup, konsantrasyonlarında artış anjiogenez inbalansına yol açabilir. s-Flt-1 artışı sonucunda endotel hasarı, vazospazm geliştiği için, preeklampsi kliniğindeki hipertansiyonun sebebi olabilir (194). Yapılan çalışmalarda, Transforming Growth Faktör Beta 1'in, Vasküler Endotelial Growth Faktör ile birlikte anjiogenez oluşumunda proanjiogenik etkisinin olabileceği gösterilmiştir (9). TGF- $\beta$ 1 düzeylerinde azalma, anjiogenez dengesinde ibrenin antianjiogenik tarafa kaymasına ve plesantal vasküler oluşumun kusuruna yol açabilir. TGF- $\beta$ 1 preeklampsi gelişimini etkileyen potansiyel bir markır olabilir. Yapılan bir çalışmada preeklamptik gebeler ve normotansif gebelerin serum TGF- $\beta$ 1 düzeyleri karşılaştırılmış olup, preeklamptik gebelerde TGF- $\beta$ 1 düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır (10).

Endoglin(Eng), hücre yüzeyine yerleşmiş homodimerik bir transmembran glikoproteinidir. Etkisini TGF- $\beta$ 1 ve TGF- $\beta$ 3' e koreseptör olarak gösterir (195). Solubl endoglin muhtemel antianjiogenik etkisini, TGF- $\beta$ 1 etkinliğini inhibe ederek

gösterir. TGF- $\beta$ 1'in normal endotel üzerindeki, vazodilatasyon ve proanjiojenik aktivitesini etkileyerek preeklampsi gelişimine yol açabilir (196). Solubl endoglinin anti anjiojenik etkili bir protein olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. TGF- $\beta$ 1'e reseptör düzeyinde bağlanarak, TGF- $\beta$ 1'in proanjiojenik etkisini bloke eder. Böylece anjiogenez ve plesantasyonda hata meydana gelir. Endotelial nitrik oksit sentaz(eNOS) aktivasyonu ve vazodilatasyon sekteye uğrar. Vazospazm gelişir ve preeklampsi etiopatogenezine yol açabilir. Vazospazm sonucu oluşan hipertansiyon, preeklampsi kliniğine yol açabilir (197).

Bir başka teori ise, plesantal iskemi-hipoksi gibi klinik durumlarda, plesantal kaynaklı s-Flt-1 ve sEng düzeylerinde artış meydana gelir. sEng TGF sinyal yolağını bloke ederek etkisini gösterir. TGF- $\beta$ 1'in proanjiojenik etkisi inhibe olur. Vaskülogenezde meydana gelen disfonksiyon, ilerleyen dönemde damar hasarını ve plesantanın anormal damarlanmasını tetikler. Nihai olarak plesantal disfonksiyon gelişir. Böylece TGF- $\beta$ 1'in etkinliğinin azalması, preeklampsiye yol açabilir (198).

Transforming growth faktör beta 1(TGF- $\beta$ 1), aynı zamanda fibrozisle ilişkili sitokin olup, renal hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde görev alır. Murakami ve arkadaşları, IgA nefriti ve fokal glomerülopati gibi glomerüler hastalıkları olan kişilerle, sağlıklı kişilerin idrar TGF- $\beta$ 1 düzeylerini araştıran bir çalışma yapmıştır. Çalışma sonucunda glomerülopati olan kişilerin idrar TGF- $\beta$ 1 düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir (199). Aynı zamanda proliferatif tipte renal patolojileri olan kişilerin, hastalığın progresyonu ve proteinüri dereceleri, idrar TGF- $\beta$ 1 düzeyleriyle korelasyon göstermiştir. İdrar TGF- $\beta$ 1 düzeyleri, proliferatif tip glomerülopatilerde interstisyel fibrozisi ve artmış mezenşial matriks üretimini yansıtabilir (199). İdrar TGF- $\beta$ 1 düzeylerini ölçme, renal hastalığın gidişatını takipte klinikte faydalı olabilir. Daha önce yapılan çalışmalar, gebeliğin indüklediği hipertansiyona bağlı gelişen proteinüride TGF- $\beta$ 1 düzeylerinin etkisi olabileceğini göstermiştir (200). Bu sebepten preeklampsinin oldukça önemli laboratuvar bulgusu olan proteinüri mekanizmasına TGF- $\beta$ 1'in etkisi olduğunun gösterilmesi, TGF- $\beta$ 1'in preeklampsi etiolojisine ışık tutabileceğinin bir öngörüsü olabilir.

TGF- $\beta$ 1 immün fonksiyonları regüle eden, immünyüpresif etkili bir sitokindir. TGF- $\beta$ 1 düzeylerinde veya etkinliğinde azalma sonucunda inflamatuvar yanıtta sorumlu sitokinler olan IL-6 ve TNF-Alfa aktive olur. Preeklampsi patogeneğinde, immün sistemin aktive olması yer tutar **(85)**. Bunun sonucunda IL-6 ve TNF-Alfa, maternal immün yanıtı artırarak preeklampsi gelişmesine yol açabilir.

Tüm bu literatür verilerinin ışığında TGF- $\beta$ 1 preeklampsi etiyojeneğinde, potansiyel bir marker olabilir. Preeklampsi erken tanı ve tedavi olanaklarına katkı sağlayabilir. Bizim çalışmamızda normotansif gebeler, hafif preeklamptik gebeler ve ağır preeklamptik gebelerin serum TGF- $\beta$ 1 düzeyleri karşılaştırıldı. TGF- $\beta$ 1 düzeylerinin preeklampsiyle ilişkili olup olmadığı ve varsa şiddetli preeklampsiyle korelasyon gösterip göstermediği araştırıldı.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız prospektif bir çalışmadır. Çalışmamıza, Mayıs 2018 –Ağustos 2018 tarihleri Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği doğumhane birimine başvuran gebelerden, 45 normotansif sağlıklı, 45 hafif preeklampitik ve 45 şiddetli preeklampitik olmak üzere toplam 135 gebe katılmıştır. Çalışma cross-sectional klinik çalışma olarak düzenlenmiştir.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 25/04/2018 tarih ve 2011-KAEK-25 2018/04-15 numaralı kararı ile alınan onay sonrasında başlatılan çalışmada, çalışmaya katılan kişiler ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş ve aydınlatılmış onam formu okutularak imzalatılmıştır.

Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC)'nin 2013 yılında ortak yayınladıkları kılavuz (2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension), kan basıncını doğru bir şekilde değerlendirebilmemiz için kaynak olarak kullanıldı. Her olgunun kan basıncı, standart ölçüm tekniği doğrultusunda değerlendirildi. Kan basıncı ölçümü için gerekli olan optimal şartlar sağlandı. Her olgunun kan basıncı, en az 5 dakika istirahat sonrasında oturur vaziyette ve kol kalp hizasında olacak şekilde ölçüldü. Ölçümler brakial arterden değerlendirildi. Ölçümü yapan kişiler eğitimli sağlık personelleri olup, uygun büyüklükte manşona sahip kan basıncı ölçüm cihazları kullanıldı.

2013 yılında American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) cemiyeti, preeklampsi tanısını koymak için kaynak bir klavuz hazırladı. Biz çalışmamıza dahil ettiğimiz gebelerin preeklampsi kliniğini değerlendirmek için bu klavuzu kaynak olarak kullandık. Bu klavuza göre;

- Daha önceki süreçte normotansif seyreden >20 hafta gebelerde en az 4 saat arayla dinlenir halde yapılan ölçümlerde, sistolik kan basıncı  $\geq 140$  mmHg, diyastolik

kan basıncının  $\geq 90$  mmHg olarak ölçülmesi ya da, 20.gebelik haftasından sonra ortaya çıkan sistolik kan basıncının  $\geq 160$  mmHg ölçülmesi veya diastolik kan basıncının  $\geq 110$  mmHg ölçülmesi ve 24 saatlik idrarda  $\geq 300$  mg proteinüri veya protein / kreatinin oranının  $\geq 0.3$  mg / dL olması veya Dipstick  $\geq 1+$  protein saptanması ya da;

- Hipertansiyon kliniğinin yeni başlaması ve proteinüriden bağımsız olarak aşağıdaki kriterlerden en az birinin yeni ortaya çıkması.

- 1). Serum kreatinin  $> 1,1$  mg/dL olması

- 2). Trombosit sayısı  $< 100.000$  mikro L

- 3). Karaciğer transaminazları (ALT-AST) değerlerinin, normalin en az 2 katına çıkması

- 4). Akciğer ödemi

- 5). Vizüel veya serebral semptomlar

ACOG tarafından 2013 yılında yayınlanan rehberde ağır preeklampsi kriterleri şu şekilde belirtildi; Gebe istirahat halindeyken en az 4 saat arayla yapılan 2 farklı kan basıncı ölçümlerinde sistolik kan basıncının  $\geq 160$  mmHg ve/veya diastolik kan basıncının  $\geq 110$  mmHg olarak saptanması veya;

- Trombosit sayısı  $< 100.000$  mikro L olması veya;
- İlerleme gösteren renal yetmezlik (Serum kreatinin  $> 1,1$  mg/dL olması) veya;
- Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalar. Karaciğer transaminaz düzeylerinin normal sınırının en az 2 kat üzerine çıkması veya ilaçlara yanıt vermeyen yaygın epigastrik ağrı, sağ üst kadranda ağrısı olması veya;

- Akciğer ödemi veya;

- Işık çakması, skotom, retinal vazospazm, körlük gibi vizüel ve santral sinir sistemi semptomları (37), gibi klinik ve laboratuvar bulgularından en az birinin olması preeklampsiyi, şiddetli preeklampsi haline getirir.

Çalışmamıza 18 yaşından küçük gebeler, 20 haftanın altındaki gebeler ve kronik hipertansiyon, diyabet, renal, otoimmün hastalık gibi yandaş hastalığı olan gebeler dahil edilmedi. Karaciğer fonksiyon testlerini ve trombosit sayısını etkileyebilecek ilaç kullanımı veya hastalığı olan kişiler çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubu; hasta grubunun gebelik haftalarına ve demografik özelliklerine uygun olarak sağlıklı gebelerden seçilmiştir. Çalışmaya katılan bütün gebelerin ayrıntılı anamnezleri alınmış olup fetal gelişim, ultrasonografi ölçümleriyle değerlendirilmiştir.

Hastalarımızdan biyokimya(kreatinin,BUN,ALT,AST), hemogram ve tam idrar tetkiki tahlilleri istendi. Hemogram değerleri Beckman Coulter LH 780 (ABD menşei) cihazı ile, biyokimya değerleri Olympus AU 2700 (ABD menşei) cihazıyla değerlendirildi.

### **3.1. KANLARIN TOPLANMASI**

Gebelere ait olan kan örnekleri 20. ve 41. Gebelik haftaları arasında hastanemize başvuran preeklampitik hastalardan, tanı konulduğu anda alınmıştır. Sağlıklı gebeler ise hasta popülasyonuna benzer haftalarda olanlardan hastaneye başvuru yapanlar arasından seçildi. Sağlıklı kontrol grubu gebelerin kanları alınırken, herhangi bir tedavi başlamamış olmaya dikkat edildi. Her hastanın oturur pozisyonda ön kol antekubital bölgesinin alkollü pamuk ile silinerek yapılan sterilizasyonu sonrası alınan 3 cc kan örneği antikoagülsüz tüplere toplandı. Toplanan bu örnekler 3000 devirde 20 dakika süre boyunca santrifüj edilmiştir. Santrifüj işlemi sonucu elde edilen maternal serum örneği, eppendorf tüpe aktarılıp hasta adına kayıt altına alındı. Toplanan serum örnekleri analiz yapılıncaya kadar, tıbbi genetik laboratuvarında -80 derecelik dolaplarda muhafaza edildi.

### **3.2.SERUM TRANSFORMİNG GROWTH FAKTÖR BETA 1(TGF- $\beta$ 1) DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ**

Toplanan serum örnekleri, SINO GENE CLON BIOTECH Co LTD (ÇİN) firması tarafından üretilen, SG-10060 katalog numaralı, Human Transforming Growth Faktör Beta1 (TGF- $\beta$ 1) kitleriyle Makrosel-Özel Çağdaş Laboratuvarında, yaklaşık yarım saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra Mikroplate Washer RT 2600 (ÇİN) Yıkama cihazı ile yıkamayı takiben Rayto Mikroplate Reader RT 2100C (ÇİN) okuma cihazı ile immunoassay yöntemiyle değerlendirildi. TGF- $\beta$ 1 değerleri ng/ml cinsinden ölçüldü ve referans aralığı 0,78-50 olarak belirlendi.

### 3.3.İSTATİSTİK VERİLERİ

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 ( Statistical Programme Social Sciences) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde kalitatif (nitel) veriler için frekansları ve yüzdeleri verilmiştir. Kantitatif (nicel) tanımlayıcı istatistiksel metodlar normal dağılan verilerde ortalama, standart sapma kullanılırken normal dağılmayan verilerde ortalama, standart sapma, medyan ve genişlik değerleri verilmiştir. Normal dağılan verilerin tespitinde kolmogrow smirrov testi uygulanmıştır. Verilerin karşılaştırılmasında kategorik (nitel) veriler için kullanılan ki kare testi kullanılmıştır. Nicel verilerin karşılaştırılmasında ise normal dağılım gösterenlerde one way anova, normal dağılım göstermeyen verilerde ise kruskal wallis test uygulanmıştır. Nicel verilerin arasındaki ilişki için spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Preeklampsi varlığını öngörebilecek değişkenleri belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli binominal lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Hafif ve şiddetli preeklampsi varlığını öngörebilecek değişkenleri belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli multinominal lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Preeklampsi, hafif preeklampsi ve şiddetli preeklampsi varlığını öngörmeye kullanılabilecek TGF- $\beta$ 1 düzeyi için kesme değeri hesabında roc eğrisi analizi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel hesaplamalar, %95 güven aralığında,  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

## 4.BULGULAR

Araştırmaya katılan toplam 135 gebenin 45 (%33,3)'i normotansif gebe iken 45 (%33,3)'inde hafif preeklampsi, 45 (%33,3)'inde de şiddetli preeklampsi mevcuttur. Araştırmaya katılanların gebelik sonuçlarına ilişkin frekans ve yüzdeler aşağıda gösterilmiştir.

**Tablo 5:** Araştırmaya katılan hastaların preeklampsi durumuna göre demografik bilgileri ile kan basınçları değerlerine ilişkin karşılaştırma

	Normotansif	Hafif	Şiddetli	P	Çoklu Karşılaştırma
	Gebeler	Preeklampitik Gebeler	Preeklampitik Gebeler		
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$		
	Med (gen)	Med (gen)	Med (gen)		
Yaş (yıl) *	27,84±6,80	29,49±6,77	31,53±6,90	0,040	P1:0,765 P2: <b>0,034</b> * P3: 0,473 *
Boy (cm) *	161,71±6,92	163,87±5,03	163,11±4,86	0,193	-
Ağırlık (kg) *	76,33±11,01	91,64±15,32	88,71±18,40	<0,001	P1 : < <b>0,001</b> * P2 : <b>0,001</b> * P3 : 1,000
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) *	29,19±3,89	34,17±5,79	33,41±7,10	<0,001	P1 : < <b>0,001</b> * P2 : <b>0,002</b> * P3 : 1,000
Gebelik Haftası <sup>δ</sup>	35 (8)	36 (5)	36 (10)	<0,001	P1 : < <b>0,001</b> * P2 : 0,098 * P3 : 0,251

\* Normal dağılım gösteren veriler  $\bar{X}$  (Ortalama) ± SS (Standart Sapma) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada oneway anova test kullanılmıştır. Guruplar arası karşılaştırmalarda bonferroni test kullanılmıştır.

<sup>δ</sup> Normal dağılım göstermeyen veriler  $\bar{X}$  (Ortalama) ± SS (Standart Sapma) ve medyan (genişlik) ile değerlendirilmiştir.. Gruplar arası karşılaştırmada kruskal wallis testi kullanılmıştır. Guruplar arası karşılaştırmalarda conover-ıman test kullanılmıştır. p1: normotansif gebeler ile hafif preeklampitik gebeler karşılaştırması, p2: normotansif gebeler ile şiddetli preeklampitik gebeler karşılaştırması, p3: hafif preeklampitik gebeler ile şiddetli preeklampitik gebeler karşılaştırması.

Araştırmaya dahil edilen gebelerde preeklampsi durumuna göre boy açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken ( $p>0,05$ ) yaş, ağırlık, BMI ve gebelik haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ( $p<0,05$ ). Yaş açısından gruplar değerlendirildiğinde şiddetli preeklampitik gebelerde normotansif gebelere oranla yaş istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p:0,034$ ). Ağırlık ve BMI açısından hem hafif preeklampitik gebelerde hem de şiddetli preeklampitik gebelerde normotansif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. Gebelik haftası açısından gruplar değerlendirildiğinde hafif preeklampitik gebelerde normotansif gebelere oranla gebelik haftası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p:<0,001$ ).

Araştırmaya dahil edilen normotansif, hafif preeklampitik ve şiddetli preeklampitik gebelerin gebelik sayısı, doğumla sonlanan gebelik sayısı, düşük sayısı ve yaşayan sayısı verileri tablo 6'da özetlenmiştir.

**Tablo 6: Çalışma Gruplarının Gebelik Sonuçlarına Göre Dağılımı**

		Normotansif		Hafif Preeklampitik		Şiddetli Preeklampitik	
		Gebeler (n:45)		Gebeler (n:45)		Gebeler (n:45)	
		n	%	N	%	n	%
<b>Gebelik Sayısı</b>	1	10	22,2	15	33,3	13	28,9
	2	17	37,8	7	15,6	14	31,1
	3	9	20,0	12	26,7	8	17,8
	4	8	17,8	4	8,9	4	8,9
	5	-	-	6	13,3	4	8,9
	6	1	2,2	1	2,2	-	-
	8	-	-	-	-	2	4,4
	0	11	24,4	19	42,2	15	33,3
<b>Parite Sayısı</b>	1	18	40,0	11	24,4	17	37,8
	2	9	20,0	11	24,4	7	15,6
	3	6	13,3	3	6,7	2	4,4
	4	-	-	-	-	4	8,9
	5	1	2,2	1	2,2	-	-
<b>Abortus Sayısı</b>	0	41	91,1	30	66,7	33	73,3
	1	3	6,7	8	17,8	7	15,6
	2	1	2,2	5	11,1	3	6,7
	3	-	-	1	2,2	2	4,4
	4	-	-	1	2,2	-	-
<b>Yaşayan</b>	0	11	24,4	19	42,2	15	33,3
	1	18	40,0	11	24,4	17	37,8
	2	9	20,0	11	24,4	7	15,6
	3	6	13,3	3	6,7	2	4,4
	4	1	2,2	-	-	4	8,9
	5	-	-	1	2,2	-	-

**Tablo 7:** Çalışma Gruplarının Gebelik Sonuçlarına Göre Karşılaştırması

	Normotansif	Hafif	Şiddetli	p	Çoklu Karşılaştır ma
	Gebeler	Preeklampitik	Preeklampitik		
	$\bar{X}\pm SS$ Med (gen)	$\bar{X}\pm SS$ Med (gen)	$\bar{X}\pm SS$ Med (gen)		
<b>Gebelik</b> <sup>δ</sup>	2,42±1,16 2 (5)	2,60±1,48 3 (5)	2,60±1,71 2 (7)	0,940	-
<b>Parite</b> <sup>δ</sup>	1,31±1,12 1 (5)	1,04±1,15 1 (5)	1,18±1,21 1 (4)	0,427	-
<b>Abort</b> <sup>δ</sup>	0,11±0,38 0 (2)	0,56±0,94 0 (4)	0,42±0,81 0 (3)	0,015	<b>P1 : 0,015*</b> P2 : 0,127 P3 : 1,000
<b>Yaşayan</b> <sup>δ</sup>	1,29±1,06 1 (4)	1,04±1,15 1 (5)	1,18±1,21 1 (4)	0,432	-

<sup>δ</sup> Normal dağılım göstermeyen veriler  $\bar{X}$  (Ortalama)  $\pm$  SS (Standart Sapma) ve medyan (genişlik) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada kruskal wallis testi kullanılmıştır. Guruplar arası karşılaştırmalarda conover-ıman test kullanılmıştır. p1: normotansif gebeler ile hafif preeklampitik gebeler karşılaştırması, p2: normotansif gebeler ile şiddetli preeklampitik gebeler karşılaştırması, p3: hafif preeklampitik gebeler ile şiddetli preeklampitik gebeler karşılaştırması.

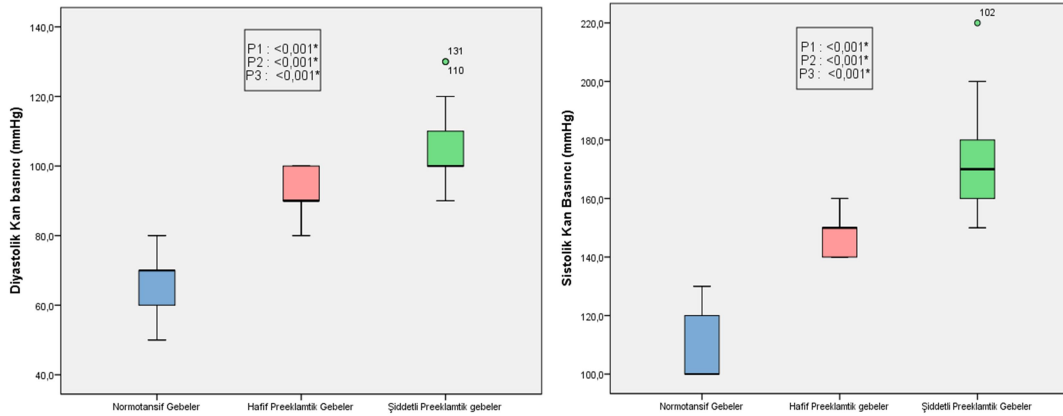
Araştırmaya dahil edilen kadınlarda preeklampsi durumuna göre gebelik, parite ve yaşayan sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken ( $p>0,05$ ) abort sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ( $p<0,05$ ). Bu farklılık hafif preeklampsi olan gruptaki gebelerin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

**Tablo 8:** Çalışma Gruplarının Sistolik ve Diastolik Kan Basınçlarına Göre Değerlendirmesi

	Normotansif	Hafif	Şiddetli	P	Çoklu Karşılaştırma
	Gebeler	Preeklampitik	Preeklampitik		
	$\bar{X} \pm SS$ Med (gen)	$\bar{X} \pm SS$ Med (gen)	$\bar{X} \pm SS$ Med (gen)		
<b>Sistolik Kan Basıncı (mmHg)</b>	65,33±7,86 70 (30)	93,33±5,22 90 (20)	105,11±9,44 100 (40)	<0,001	P1 : <0,001* P2 : <0,001* P3 : <0,001*
<b>Diastolik Kan Basıncı (mmHg)</b>	108,44±9,99 100 (30)	146,00±6,18 150 (20)	171,56±15,07 170 (70)	<0,001	P1 : <0,001* P2 : <0,001* P3 : <0,001*

Veriler normal dağılım göstermediği için  $\bar{X}$  (Ortalama)  $\pm$  SS (Standart Sapma) ile med (medyan) ve gen (genişlik) değerleri verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda nonparametrik test olan kruskal Wallis test kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda conover-ıman test kullanılmıştır. p1: normotansif gebeler ile hafif preeklampitik gebeler karşılaştırması, p2: normotansif gebeler ile şiddetli preeklampitik gebeler karşılaştırması, p3: hafif preeklampitik gebeler ile şiddetli preeklampitik gebeler karşılaştırması.

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



**Grafik 1:** Grupların diastolik kan basıncı ve sistolik kan basıncı değerleri

**Tablo 9: Çalışma Gruplarının Laboratuvar Sonuçlarına Göre Karşılaştırması**

	Normotansif	Hafif	Şiddetli	P	Çoklu Karşılaştırmalar
	Gebeler	Preeklampitik Gebeler	Preeklampitik Gebeler		
	$\bar{X} \pm SS$ Med (gen)	$\bar{X} \pm SS$ Med (gen)	$\bar{X} \pm SS$ Med (gen)		
<b>PLT(x</b> <b><math>\times 10^3/\text{mm}^3</math> <math>\delta</math></b>	258,53 $\pm$ 65,70 271 (265)	182,84 $\pm$ 65,89 162 (256)	138,13 $\pm$ 69,65 122 (288)	<0, 001	<b>P1 : &lt;0,001</b> * <b>P2 : &lt;0,001</b> * <b>P3 : 0,021</b> *
<b>WBC</b> <b>(<math>\times 10^3/\text{mm}^3</math>) <math>\delta</math></b>	11,80 $\pm$ 3,34 11,1 (12,6)	12,69 $\pm$ 3,43 12 (12,2)	14,68 $\pm$ 5,14 14,6 (24,9)	0,0 05	P1 : 0,540 <b>P2 : 0,004</b> * P3 : 0,176
<b>HG (g/dL) *</b>	11,65 $\pm$ 1,30	10,97 $\pm$ 1,28	10,69 $\pm$ 1,43	0,0 03	P1 : 0,053 <b>P2 : 0,003</b> * P3 : 0,977
<b>AST (U/L) <math>\delta</math></b>	22,27 $\pm$ 8,96 20 (38)	40,36 $\pm$ 30,74 30 (174)	93,44 $\pm$ 57,73 95 (243)	<0, 001	<b>P1 : 0,001</b> * <b>P2 : &lt;0,001</b> * <b>P3 : &lt;0,001</b> *
<b>ALT (U/L) <math>\delta</math></b>	16,47 $\pm$ 9,28 14 (42)	28,78 $\pm$ 20,71 23 (113)	89,49 $\pm$ 70,68 90 (286)	<0, 001	<b>P1 : 0,002</b> * <b>P2 : &lt;0,001</b> * <b>P3 : 0,003</b> *
<b>ÜRE (mg/dL)</b> *	8,45 $\pm$ 2,11	12,49 $\pm$ 3,67	19,02 $\pm$ 7,60	<0, 001	<b>P1 : 0,001</b> * <b>P2 : &lt;0,001</b> * <b>P3 : &lt;0,001</b> *
<b>Kreatinin</b> <b>(mg/dL) *</b>	0,65 $\pm$ 0,13	0,76 $\pm$ 0,14	1,02 $\pm$ 0,31	<0, 001	P1 : 0,066 <b>P2 : &lt;0,001</b> * <b>P3 : &lt;0,001</b> *
<b>TGF-<math>\beta</math>1 <math>\delta</math></b> <b>(ng/ml)</b>	16,66 $\pm$ 18,89 6,64 (91,5)	10,67 $\pm$ 21,44 3,18 (102,21)	4,43 $\pm$ 3,82 3,88 (24,55)	<0, 001	<b>P1 : &lt;0,001</b> * <b>P2 : &lt;0,001</b> * P3 : 1,000

\* Normal dağılım gösteren veriler  $\bar{X}$  (Ortalama)  $\pm$  SS (Standart Sapma) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada oneway anova test kullanılmıştır. Guruplar arası karşılaştırmalarda bonferroni test kullanılmıştır.  $\delta$  Normal dağılım göstermeyen veriler  $\bar{X}$  (Ortalama)  $\pm$  SS (Standart Sapma) ve medyan (genişlik) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada kruskal wallis testi kullanılmıştır. Guruplar arası karşılaştırmalarda conover-ıman test kullanılmıştır. p1: normotansif gebeler ile hafif preeklampitik gebeler karşılaştırması, p2: normotansif gebeler ile şiddetli preeklampitik gebeler karşılaştırması, p3: hafif preeklampitik gebeler ile şiddetli preeklampitik gebeler karşılaştırması.

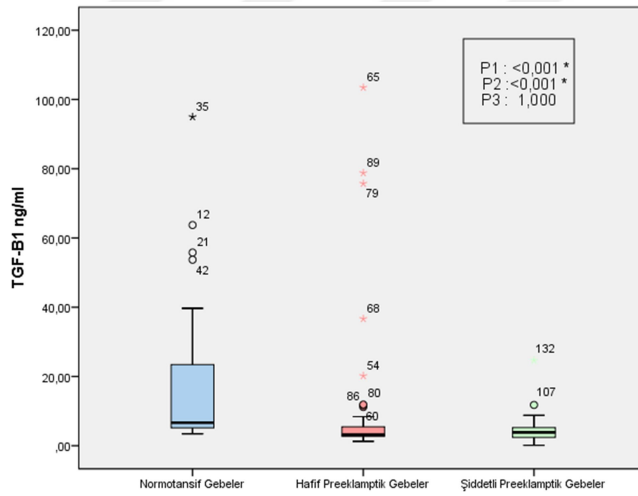
Araştırmaya dahil edilen gebelerde preeklampsisi durumuna göre tablo 9'da yer alan tüm değişkenler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ( $p<0,05$ ). PLT, AST, ALT, üre açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

WBC açısından şiddetli preeklampitik gebelerde normotansif gebelere oranla istatistiksel olarak anlamlı derece de daha yüksektir.

HG açısından şiddetli preeklampitik gebelerde normotansif gebelere oranla istatistiksel olarak anlamlı derece de daha düşüktür.

Kreatinin açısından şiddetli preeklampitik gebelerde normotansif gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek, şiddetli preeklampitik gebelerde hafif preeklampitik gebelere göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

TGF- $\beta$ 1 açısından hafif preeklampitik gebelerde normotansif gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı derece de daha düşük, şiddetli preeklampitik gebelerde normotansif gebelere göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur.



**Grafik 2:** Grupların TGF- $\beta$ 1 değerleri

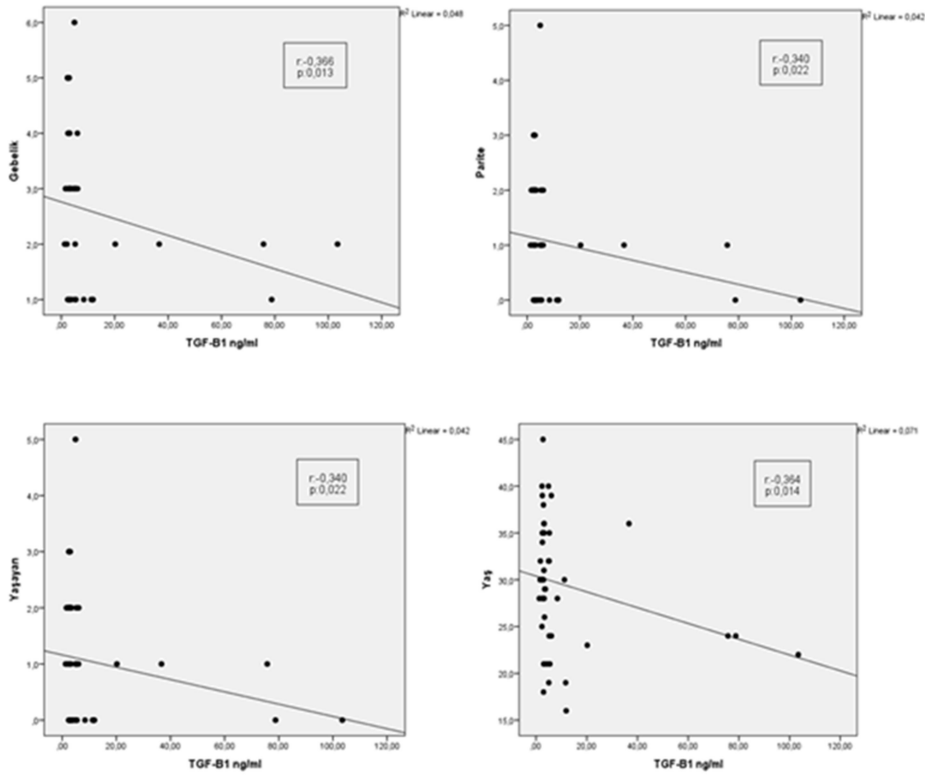
**Tablo 10:** Çalışma Gruplarında TGF- $\beta$ 1 ile Diğer Değişkenler Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi

		TGF-B1 (ng/ml)		
		Normotansif Gebeler	Hafif Preeklampitik Gebeler	Şiddetli Preeklampitik Gebeler
<b>Diastolik K.B.</b>	r	0,011	0,032	0,129
	p	0,945	0,834	0,400
<b>Sistolik K.B.</b>	r	-0,035	-0,064	-0,023
	p	0,817	0,676	0,880
<b>Gebelik</b>	r	0,125	<b>-0,366</b>	-0,269
	p	0,415	<b>0,013</b>	0,074
<b>Parite</b>	r	0,177	<b>-0,340</b>	-0,273
	p	0,245	<b>0,022</b>	0,070
<b>Abort</b>	r	-0,065	-0,204	-0,114
	p	0,673	0,180	0,457
<b>Yaşayan</b>	r	0,177	<b>-0,340</b>	-0,273
	p	0,245	<b>0,022</b>	0,070
<b>Yaş</b>	r	0,047	<b>-0,364</b>	<b>-0,368</b>
	p	0,762	<b>0,014</b>	<b>0,013</b>
<b>Gebelik haftası</b>	r	0,135	-0,155	0,099
	p	0,377	0,309	0,517
<b>Ağırlık</b>	r	0,028	-0,228	-0,161
	p	0,853	0,132	0,290
<b>Boy</b>	r	0,107	0,118	-0,041
	p	0,486	0,440	0,792
<b>BMI</b>	r	-0,089	-0,268	-0,082
	p	0,560	0,075	0,592
<b>PLT</b>	r	0,129	0,087	0,168
	p	0,399	0,571	0,270
<b>WBC</b>	r	-0,048	0,074	0,152
	p	0,755	0,631	0,317
<b>HG</b>	r	-0,054	-0,108	0,157
	p	0,727	0,481	0,302
<b>AST</b>	r	0,070	0,012	0,063
	p	0,649	0,937	0,683
<b>ALT</b>	r	0,137	0,067	0,022
	p	0,370	0,663	0,885
<b>ÜRE</b>	r	0,196	-0,272	-0,090
	p	0,198	0,071	0,558

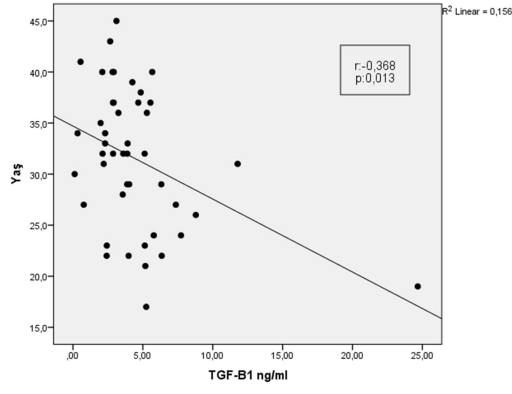
<b>KREATİNİN</b>	<b>r</b>	0,050	-0,089	-0,119
	<b>p</b>	0,744	0,559	0,437

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

Hafif preeklampatik gebelerde TGF-β1 ile gebelik, parite, yaşayan ve yaş arasında negatif yönlü orta derecede ilişki vardır. Şiddetli preeklampatik gebelerde ise TGF-β1 sadece yaş arasında negatif yönlü orta derecede ilişki vardır.



**Grafik 3:** Hafif Preeklampatik Gebelerde TGF-β1 ile korele olan değişkenlerin dağılım grafikleri



**Grafik 4:** Şiddetli Preeklampatik Gebelerde TGF-β1 ile korele olan değişkenlerin dağılım grafikleri

**Tablo 11:** Hafif Preeklampitik ve Şiddetli Preeklampitik Gebeler İçin Multinomial Lojistik Regresyon Analizi

	Tek Değişkenli Analiz				Çok Değişkenli Analiz			
	Wald	OR	%95 GA	P	Wald	OR	%95 GA	P
<b>Hafif Preeklampitik Gebeler</b>								
TGF-β1	1,819	0,984	0,962 – 1,007	<b>0,177</b>	0,430	0,512	0,973 – 1,056	0,512
Yaş	1,318	1,037	0,975 – 1,103	<b>0,251</b>	1,996	0,919	0,817 – 1,033	0,158
BMI	14,630	1,209	1,097 – 1,333	<b>&lt;0,001</b>	11,741	1,354	1,139 – 1,610	<b>0,001</b>
Gebelik Haftası	11,653	1,689	1,250 - 2,281	<b>0,001</b>	1,232	1,303	0,816 – 2,081	0,267
Gebelik	0,343	1,090	0,816 – 1,456	0,558				
Parite	1,187	0,816	0,567 – 1,176	0,276				
Abort	6,438	3,077	1,291 – 7,329	<b>0,011</b>	1,518	2,228	0,623 – 7,974	0,218
Yaşayan	1,041	0,824	0,569 – 1,195	0,308				
PLT	17,607	0,986	0,980 – 0,993	<b>&lt;0,001</b>	9,131	0,983	0,972 - 0,994	<b>0,003</b>
Üre	18,298	1,528	1,258 – 1,856	<b>&lt;0,001</b>	15,346	2,033	1,426 – 2,900	<b>&lt;0,001</b>
<b>Şiddetli Preeklampitik Gebeler</b>								
TGF-β1	7,470	0,867	0,783 – 0,960	<b>0,006</b>	0,659	0,959	0,868 – 1,060	0,417
Yaş	6,161	1,083	1,017 – 1,154	<b>0,013</b>	0,263	0,966	0,846 – 1,103	0,608
BMI	12,029	1,186	1,077 – 1,305	<b>0,001</b>	8,701	1,325	1,099 – 1,597	<b>0,003</b>
Gebelik Haftası	3,852	1,324	1,000 – 1,754	<b>0,050</b>	0,162	0,897	0,530 – 1,520	0,687
Gebelik	0,343	1,090	0,816 – 1,456	0,558				
Parite	0,258	0,909	0,640 – 1,291	0,594				
Abort	4,473	2,577	1,072 – 6,1960	<b>0,034</b>	0,421	1,579	0,398 – 6,267	0,516
Yaşayan	0,207	0,920	0,643 – 1,316	0,649				
PLT	33,611	0,975	0,967 – 0,984	<b>&lt;0,001</b>	13,783	0,976	0,963 – 0,988	<b>&lt;0,001</b>
Üre	33,831	1,870	1,514 – 2,309	<b>&lt;0,001</b>	23,357	2,471	1,712 – 3,567	<b>&lt;0,001</b>

GA (95 %); güven aralığı; OR: odds oranı. Wald: testistatistiği değeri. Bağımlı değişken 3 gruptan oluştuğu için multinomial lojistik regresyon kullanılmıştır. Referans kategori normotansif gebeler olarak alınmıştır. Tek değişkenli analiz sonucunda p<0,25 çıkan değişkenler çok değişkenli analize dahil edilmiştir. Çok değişkenli analizde enter yöntemi kullanılmıştır. Hosmer ve Lemeshow testi p>0.05 çıkmış olup modellerin veriye uyumu iyidir.

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

Hafif preeklampitik grupta tekli lojistik regresyon analizi sonuçları p değeri<0,25 olan TGF-β1, yaş BMI, gebelik haftası, Abort, PLT ve üre değişkenleri çok değişkenli analize dahil edilmiştir. Çok değişkenli analizde enter yöntemi kullanılmıştır. Hafif preeklampitik gebelerde çok değişkenli modelde BMI, PLT ve ürenin hafif preeklampsi öngördürücüsü olarak bulunmuştur. BMI bir birim

arttığında hafif preeklampsi görülme riski 1,354 kat artmaktadır. PLT bir birim arttığında hafif preeklampsi görülme riski %1.7 (1-0.983=0.017) azalmaktadır. Üre bir birim arttığında hafif preeklampsi görülme riski 2,228 kat artmaktadır.

Şiddetli preeklampatik grupta tekli lojistik regresyon analizi sonuçları p değeri<0,25 olan TGF-β1, yaş BMI, gebelik haftası, Abort, PLT ve üre değişkenleri çok değişkenli analize dahil edilmiştir. Çok değişkenli analizde enter yöntemi kullanılmıştır. Şiddetli preeklampatik gebelerde çok değişkenli modelde BMI, PLT ve ürenin hafif preeklampsi öngördürücüsü olarak bulunmuştur. BMI bir birim arttığında hafif preeklampsi görülme riski 1,325 kat artmaktadır. PLT bir birim arttığında hafif preeklampsi görülme riski %2,4 (1-0.976=0.024) azalmaktadır. Üre bir birim arttığında hafif preeklampsi görülme riski 2,471 kat artmaktadır.

**Tablo 12: Preeklampatik Gebeler İçin Binominal Lojistik Regresyon Analizi**

	Tek Değişkenli Analiz				Çok Değişkenli Analiz			
	Wald	OR	%95 GA	P	Wald	OR	%95 GA	P
<b>Preeklampatik Gebeler</b>								
TGF-B1	6,242	0,969	0,945 – 0,993	<b>0,012</b>	0,079	1,006	0,966 – 1,047	0,778
Yaş	4,347	1,059	1,003 – 1,118	<b>0,037</b>	1,667	0,927	0,826 – 1,040	0,197
BMI	15,104	1,197	1,093 – 1,311	<b>&lt;0,001</b>	12,12	1,354	1,142 – 1,606	<b>&lt;0,001</b>
Gebelik Haftası	8,786	1,460	1,137 – 1,875	<b>0,003</b>	0,592	1,190	0,764 – 1,855	0,442
Gebelik Parite	0,446	1,090	0,846 – 1,405	0,504				
Abort	0,893	0,863	0,636 – 1,171	0,345				
Yaşayan	5,907	2,824	1,223 – 6,524	<b>0,015</b>	1,305	2,122	0,584 – 7,718	0,253
PLT	0,735	0,873	0,639 – 1,192	0,391				
Üre	31,578	0,982	0,976 – 0,988	<b>&lt;0,001</b>	11,659	0,981	0,970 – 0,992	<b>0,001</b>
	24,915	1,621	1,341 - 1959	<b>&lt;0,001</b>	18,147	2,145	1,510 – 3,047	<b>&lt;0,001</b>

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

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

olarak normatansif gebeler alınmıştır. Tekli lojistik regresyon analizi sonuçları p değeri<0,25 olan TGF-β1, BMI, gebelik haftası, Abort, PLT ve üre değişkenleri çok değişkenli analize dahil edilmiştir. Çok değişkenli analizde enter yöntemi kullanılmıştır. Preeklampitik gebeler için oluşturulan çok değişkenli modelde BMI, PLT ve üre preeklampsinin öngördürücüsü olarak bulunmuştur. BMI bir birim arttığında preeklampsi görülme riski 1,354 kat artmaktadır. PLT bir birim arttığında preeklampsi görülme riski %1.9 (1-0.981=0.019) azalmaktadır. Üre bir birim arttığında preeklampsi görülme riski 2,145 kat artmaktadır.



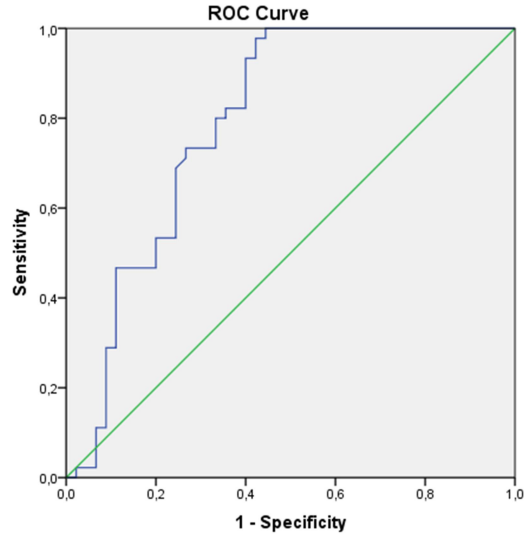
**Tablo 13:** Hafif Preeklampitik Gebelerde TGF- $\beta$ 1 İçin Roc Analizi

ROC Eğrisi Altında Kalan Alan (95% GA)	p	Kesme Değeri	Duyarlı- lık	Özgül- lük	Pozitif Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer
0,792 (0.694 – 0,889)	<0,001	3,43 3,83 4,24	% 100 % 97,8 % 93,3	% 55,6 % 57,8 % 60,0	% 44,4 % 96,3 % 90,0	% 69,2 % 69,8 % 70,0

TGF- $\beta$ 1 için uygulanan ROC analizi sonucunda, işlem karakteristik eğrisi altında kalan alan 0,792 olarak hesaplanmış ve manidar bulunmuştur. ( $p < 0,001$ )

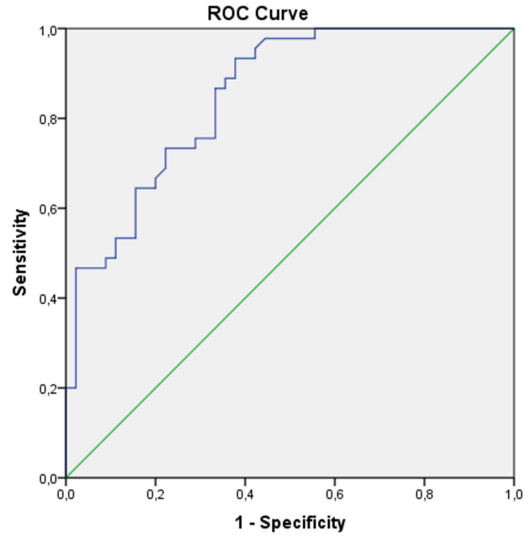
TGF- $\beta$ 1 hafif preeklampsiyi belirlemede ayırım yapabildiğini ve %79,2 düzeyinde doğru sınıflandırabildiğini göstermektedir. Bu test için kesme değeri (cut off) olarak hangi değer alınmalı sorusunun yanıtını vermek için, analiz sonucunda verilen her bir duyarlılık (sensitivity) ve özgüllük (specificity) değerleri incelenmiş ve optimum noktalar seçilmiştir.

TGF- $\beta$ 1 için yukarıdaki duyarlılık ve özgüllük değerleri için kesme değerleri (cut off değeri) 3,43, 3,83 ve 4,24 olarak bulunmuştur. %100 duyarlılık %55,6 özgüllükte TGF- $\beta$ 1 değeri 3,43'ün altında olan olgularda hafif preeklampsi görölme riski daha yüksek görölmüştür. %97,8 duyarlılık %57,8 özgüllükte TGF- $\beta$ 1 değeri 3,83'ün altında olan olgularda hafif preeklampsi görölme riski daha yüksek görölmüştür. %93,3 duyarlılık %60,0 özgüllükte TGF- $\beta$ 1 değeri 4,24'ün altında olan olgularda hafif preeklampsi görölme riski daha yüksek görölmüştür.



Diagonal segments are produced by ties.

**Grafik 5:** Hafif Preeklamptik Gebelerde TGF- $\beta$ 1 İçin Roc Eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

**Grafik 6:** Şiddetli Preeklamptik Gebelerde TGF- $\beta$ 1 İçin Roc Eğrisi

**Tablo 14:** Şiddetli Preeklamptik Gebelerde TGF- $\beta$ 1 İçin Roc Analizi

ROC Eğrisi Altında Kalan Alan (95% GA)	p	Cut-off value	Duyarlı- lık	Özgüllük	Pozitif Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer
0,851 (0,775 – 0,928)	<0,001	3,95	% 97,8	% 55,6	% 96,2	% 68,8
		4,26	% 93,3	% 62,2	% 90,3	% 71,2
		4,87	% 86,7	% 66,7	% 83,3	% 72,2

TGF- $\beta$ 1 için uygulanan ROC analizi sonucunda, işlem karakteristik eğrisi altında kalan alan 0,851 olarak hesaplanmış ve manidar bulunmuştur. ( $p < 0,001$ )

TGF- $\beta$ 1 şiddetli preeklampsiyi belirlemede ayırım yapabildiğini ve %85,1 düzeyinde doğru sınıflandırabildiğini göstermektedir. Bu test için kesme değeri (cut off) olarak hangi değer alınmalı sorusunun yanıtını vermek için, analiz sonucunda verilen her bir duyarlılık (sensitivity) ve özgüllük (specificity) değerleri incelenmiş ve optimum noktalar seçilmiştir.

TGF- $\beta$ 1 için yukarıdaki duyarlılık ve özgüllük değerleri için kesme değerleri (cut off değeri) 3,95, 4,26 ve 4,87 olarak bulunmuştur. %97,8 duyarlılık %55,6 özgüllükte TGF- $\beta$ 1 değeri 3,95'in altında olan olgularda şiddetli preeklampsi görülme riski daha yüksek görülmüştür. %93,3 duyarlılık %62,2 özgüllükte TGF- $\beta$ 1 değeri 4,26'nın altında olan olgularda şiddetli preeklampsi görülme riski daha yüksek görülmüştür. %86,7 duyarlılık %66,7 özgüllükte TGF- $\beta$ 1 değeri 4,87'nin altında olan olgularda şiddetli preeklampsi görülme riski daha yüksek görülmüştür.

## 5. TARTIŞMA

Preeklampsi, gebelikte gözlenen hipertansif hastalıkların başında gelmekte ve tüm gebeliklerin % 8-15'i preeklampside etkilenmektedir. Bu sebepten preeklampsi, maternal-fetal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Gebeliğin hipertansif hastalıkları, tüm dünyada yılda elli binden fazla maternal mortaliteye yol açmaktadır (1).

Gebelikte gözlenen hipertansiyonun, gebelik öncesinde mi yoksa gebeliğe bağlı mı geliştiği tespit etmek önem taşımaktadır. National High Blood Pressure Education Program Working Group, gebelikte gözlenen hipertansif hastalıkları 5 kategoride sınıflandırmıştır. Bunlar; Kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi süperimpoze kronik hipertansiyon, preeklampsi ve eklampsi olarak tanımlanmıştır (16). Preeklampsi kliniği; hipertansiyon, proteinüri ve end organ hasarı ile karakterize olmakla birlikte gebeliğin 20. Haftasından sonra oluşan preeklampsi, postpartum 6. Haftaya kadar etkisini sürdürebilmektedir. Hipertansiyon, proteinüri yanında patolojik ödem tablosu olması şart değildir (1,19).

Normotansif bir gebede, 20. Gebelik haftasından sonra ortaya çıkan sistolik KB  $\geq 140$  mmHg olması ya da diyastolik KB  $\geq 90$  mmHg olması ve en az 4 saat ile yapılan 2 ölçümde kan basıncı yüksekliğinin devam etmesi veya 20. Gebelik haftasından sonra ortaya çıkan sistolik KB  $\geq 160$  mmHg veya diyastolik KB  $\geq 110$  mmHg olması kriterleri ACOG 2013 tarafından, preeklampsi tanısı koyulabilmesi için önerilmiştir (37). Hipertansiyonla birlikte proteinüri ( $\geq 0,3$  gram/24 saatlik idrarda ya da protein kreatinin oranı  $\geq 0,3$  mg/dl veya dipstick yöntemi ile  $\geq +1$  protein ) saptanan gebelere preeklampsi tanısı konulması önerilmiştir. Proteinüri eşlik etmediği durumda, 20. gebelik haftasından sonra yeni ortaya çıkan hipertansiyonla birlikte trombositopeni ( platelet sayısı  $< 100\ 000 / \mu\text{l}$  ), progresif böbrek yetmezliği (serum kreatinin konsantrasyonu  $> 1,1$  mmg / dk veya serum kreatinin düzeylerinin normalin iki katına ulaşması), karaciğer fonksiyon bozukluğu (ALT-AST düzeyinin ikiye katlanması), pulmoner ödem, cerebral veya görsel problemlerden birinin eklenmesi halinde preeklampsi tanısı konulması önerilmiştir (37).

Preeklampsia patofizyolojisi, günümüzde halen net olarak bilinemesine de, birçok mekanizma tanımlanmıştır. Patofizyolojide ilk aşama olarak maternal spiral arteriollerin sitotroblastlar tarafından yetersiz invazyonu sonucu oluşan plasental yetmezlik olduğu kabul edilir. Bu aşamada maternal semptomlar henüz oluşmaz ve bu aşamaya katkıları açısından genetik, çevresel ve immünolojik pek çok faktör araştırılmıştır. Plasental yetmezliğe yol açan defektif plasentadan anormal salınan sitokinler, oksidatif stress, artmış inflamasyon, genetik ve çevresel faktörlerin çeşitli etkileriyle de etiyopatogenezin ikinci aşaması olan yaygın sistemik endotelial disfonksiyonu oluşturur ve bu aşamada preeklampsia kliniği de oluşmaktadır. Plasantasyon gelişirken endotel ile troblastların sağlıklı etkileşimi için başarılı bir anjiogenezin gerekli olduğu düşünülür. Bilindiği üzere anjiogenez için oldukça önemli proanjiogenik mediatörler VEGF ve PlGF olarak tanımlanmış ve son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucunda VEGF ve PlGF'e zıt etkili plasental anti-anjiogenik mediatörler olan Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (s-Flt-1) ve Soluble Endoglin (sEng) tanımlanmıştır ve sonuç olarak bu mediatörler arasında denge kurulamaması sonucunda anjiogenezis kusurları gelişmekte ve yaygın endotel disfonksiyonu oluşabilmektedir. (7,194).

Anormal sitokin salınımının, preeklampsia patofizyolojisinde rolü olduğu gösterilmiştir. Bu sitokinlerden Transforming Growth Faktör Beta 1 (TGF- $\beta$ 1), vasküler endotelial hücrelerden ve gebelik süresince troblastlardan bol miktarda üretilen önemli bir sitokindir ve aynı zamanda embriyo gelişiminde, anjiogenezde ve inflamasyonda anahtar rol oynadığı gösterilmiştir (185-188). Mekanizması tam olarak bilinemesine de anjiogenez üzerine etkisini VEGF ile benzer olarak gösterir. Proanjiogenik etkili bir büyüme faktörü sitokin olduğu ileri sürülmüştür (9). TGF- $\beta$ 1'in, gebelik boyunca plasantasyon ve troblast invazyon regülasyonunda görevli olabileceğini gösteren veriler mevcuttur (189-191). Preeklampsia gelişiminde TGF- $\beta$ 1'in rolü ile ilgili çalışmalarda tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Hennessy ve arkadaşlarının 26 gebe üzerinde yaptığı çalışmada her iki grupta TGF- $\beta$ 1 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır fakat bu çalışmada çalışmaya katılan gebe sayısının az olması dikkat çekmektedir. (201). Zimbabwe'de Enquobahrie ve arkadaşlarının 132 preeklampitik, 180 normotansif kontrol grubu gebeye yaptığı çalışmada TGF- $\beta$ 1 serum düzeyleri, preeklampitik grupta anlamlı artmış

bulunmuştur. Bu çalışmada, preeklampsisi gelişiminde artmış maternal sistemik inflamasyon etiyojisinde, TGF- $\beta$ 1 düzeylerindeki artışın neden olabileceği öne sürülmüştür (202). Yine TGF- $\beta$ 1 düzeyi ile ilgili yapılan başka bir çalışmada preeklampitik gebe grubunda TGF- $\beta$ 1 düzeyleri anlamlı olarak azalmış bulunmuştur (203). TGF- $\beta$ 1 ile ilgili diğer bir çalışmada ise TGF- $\beta$ 1'in VEGF dışında preeklampsideki plesantal damarlanmanın matürasyonu için etkili olan proanjiojenik bir faktör olduğu ileri sürülmüştür (9). Bir başka teoride iskemik plesantadan salınan solubl endoglinin, TGF- $\beta$ 1'i reseptör düzeyinde etkileyerek, TGF- $\beta$ 1'in serum düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (204). Bu çalışmaların aksine. Clausen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada preeklampitik grup ile normotansif kontrol grubu TGF- $\beta$ 1 düzeyleri açısından kıyaslanmış preeklampitik grupta TGF- $\beta$ 1 düzeyleri azalmış bulunmuştur (205). Lim ve ark. yaptığı çalışmada ise preeklampitik grupla normotansif kontrol grubunda solubl endoglin ve TGF- $\beta$ 1 serum değerlerini karşılaştırmış olup, preeklampitik grupta sEng düzeylerinde istatistiksel anlamlı artış ve TGF- $\beta$ 1 düzeylerinde ise azalma saptamışlardır (206). Yine başka bir çalışmada araştırmacılar, preeklampsisi grubunda, antianjiojenik faktör oldukları kabul edilen s-Flt-1 ve sEng düzeylerinde anlamlı artış, proanjiojenik oldukları kabul edilen TGF- $\beta$ 1 ve PIGF düzeylerinde ise anlamlı azalma saptamışlardır (207). Gebelik durumu ve maternal gebelik haftasının serum TGF- $\beta$ 1 düzeyini etkileyebileceği, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayatollahi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, gebeler ve gebe olmayan kadınlar arasında TGF- $\beta$ 1 düzeyleri karşılaştırılmış olup, gebelerde TGF- $\beta$ 1 düzeylerinde anlamlı artış tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışma sonucunda, fetal allogreftin gelişimi için TGF- $\beta$ 1' in düzenleyici rol oynadığı düşünülmüştür (192). Singh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gebelik boyunca TGF- $\beta$ 1 düzeylerinin değişimi araştırılmıştır. Gebelerde, gebe olmayan kontrol grubuna göre TGF- $\beta$ 1 düzeyleri daha yüksek izlenmiştir. 3 trimestir boyunca takip edilen TGF- $\beta$ 1 değerlerinde ilk 2 trimestira göre 3. Trimestirda azalma gözlenmiştir (208).

Maternal serum dışında TGF- $\beta$ 1'in umbilikal kord kanındaki düzeyleri de araştırılmıştır. Vinayagam ve ark. tarafından çalışmada hem maternal serum hem umbilikal kord TGF- $\beta$ 1 düzeylerini preeklampitik grupta, normotansif kontrol grubuna göre daha düşük tespit etmişlerdir ve bu çalışmada gebeliğin olumsuz sonuçlarıyla TGF- $\beta$ 1 düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Aynı zamanda düşük

doğum ağırlığı ile TGF-β1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (209).

Biz çalışmamızda ise hem hafif preeklampsi hem şiddetli preeklampsi gruplarında normotansif kontrol grubuna göre serum TGF-β1 düzeylerini istatistiksel olarak azalmış olarak tespit ettik. Literatürdeki birçok çalışmada bahsedildiği gibi TGF-β1 düzeylerinde azalma, endotel disfonksiyonu geliştirip preeklampsi patofizyolojisinde rol oynuyor olabilir. Ayrıca TGF-β1 düzeylerinde farklı sonuçların alınması, daha önceki çalışmalarda da gösterildiği gibi gestasyonel haftalar arasındaki farklılıktan kaynaklanıyor olsada çalışmamızda TGF-β1 düzeyleriyle maternal gebelik haftası arasında bir korelasyon gözlenmemiştir.

Demografik özelliklerden olan vücut kitle indeksinde artış, preeklampsi ile ilişkili bulunmuştur. Mohammadi ve ark. tarafından 4397 gebenin taranmasıyla yapılan kesitsel araştırmanın sonucuna göre gebelik öncesi BMI>25 olan gebelerde preeklampsi insidansı, normal kilolu olanlara göre 1.47 kat artmış bulunmuştur (210). Bizim çalışmamızda da ağırlık ve BMI değişkenleri hem hafif hem şiddetli preeklampsi gebeleri gruplarında normotansif kontrol grubuna göre anlamlı artmış olarak gözlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda yapmış olduğumuz hafif ve şiddetli preeklampsi gebeleri gruplarının multinominal lojistik regresyon analizinde BMI değişkeninin 1 birim artması sonucunda hafif preeklampside 1,354 kat, şiddetli preeklampside ise 1.325 kat artış gözlenmiştir. Çalışmamızın sonucuna göre vücut kitle indeksindeki artış, preeklampsi gelişimini etkileyen bir faktör olarak karşımıza çıkabilir.

Preeklampsi gebelerde TGF-β1 ile birlikte birçok biyokimya ve hemogram parametresi de değerlendirilmiştir. Delic ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 35 sağlıklı kontrol grubu gebeleriyle 34 preeklampsi gebelerin biyokimya ve hemogram parametreleri karşılaştırılmıştır. Preeklampsi gebelerde kontrol grubuna kıyasla üre ve kreatinin yüksek, trombosit sayısının ise daha düşük olduğu görülmüştür. AST, ALT, WBC, Hb ve Htc değerlerinde ise iki grup arasında farklılık bulunmamıştır (211). Bizim çalışmamızda laboratuvar verileri karşılaştırıldığında ALT, AST, ÜRE ve PLT değerlerinde her üç grup için de anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Şiddetli preeklampsi grubunda ALT, AST ve ÜRE değerleri en fazla, PLT sayısı ise en

düşük bulunmuştur. Klinikte preeklampitik gebelerde PLT sayısının  $<100.000$  ve ALT ,AST, ÜRE değerlerinin normalin en az iki katına çıkması şiddetli preeklampsi için önemli bir yol göstericidir. Ayrıca çalışmamızda preeklampitik(hafif+şiddetli) ve kontrol grubu arasında yapmış olduğumuz binominal lojistik regresyon analizi sonucuna göre PLT değerlerindeki her 1 birim artışın preeklampsi gelişimini %1,9 azalttığı, üre değerlerindeki her 1 birim artışın preeklampsi gelişimini yaklaşık 2 kat arttırdığı gözlenmiştir. Kasraeian ve ark. yaptığı çalışmada şiddetli ve hafif preeklampitik gebelerin laboratuvar değerleri karşılaştırılmış olup şiddetli preeklampsi grubunda kreatinin değerleri anlamlı yüksek görülmüştür **(212)**. Bizim çalışmamızda da şiddetli preeklampsi grubundaki kreatinin değerleri, hafif preeklampsi ve normotansif kontrol grubuna göre artmış olarak bulunmuştur. Preeklampsi şiddetine bağlı olarak meydana gelen renal hasarının göstergesi, serum kreatinin yüksekliği olarak karşımıza çıkabilir.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda hem hafif preeklampsi hem şiddetli preeklampsi gruplarında, normotansif kontrol grubuna göre serum TGF- $\beta$ 1 düzeyleri anlamlı azalmış olarak bulundu. Ancak TGF- $\beta$ 1 düzeyleriyle preeklampsinin şiddeti arasında bir korelasyon saptanmadı. Bu durum preeklampsi gelişimini etkileyen pekçok faktör olmasıyla ilişkili olabilir. Literatürde, preeklampsi patofizyolojisinde serum TGF- $\beta$ 1 düzeylerini araştıran birçok araştırma mevcut olup, preeklampsi grubunu hafif ve şiddetli olarak ayırım yaparak, şiddetli preeklampsi etiyojisine yönelik çalışma çok fazla yapılmamıştır. Sonuç olarak bizim yaptığımız çalışma ile anlamlı bulunan TGF- $\beta$ 1 serum düzeyinin, özellikle tanıda zorlanılan hafif preeklamptik gebelerde tanıyı desteklemek adına yardımcı bir parametre olarak kullanılabileceği görüşündeyiz. Ancak gerek hafif gerekse ağır preeklamptik gebelerde anlamlı bulduğumuz TGF- $\beta$ 1 molekülünün tanıda yardımcı bir parametre olarak kullanılabilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olacağı kanaatindeyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J ObstetGynecol* 2000; 183(1):S1-S22.
2. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, Von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2014. Available at: [http://www.pregnancyhypertension.org/article/S2210-7789\(14\)00004-X/fulltext](http://www.pregnancyhypertension.org/article/S2210-7789(14)00004-X/fulltext). Accessed on February 28, 2014.
3. Ogedegbe G, Pickering T. Principles and techniques of blood pressure measurement. *Cardio Clin* 2010; 28:571–86.
4. American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Task Force on Hypertension in Pregnancy, 2013.
5. Dekker GA, van Geijn HP. Hypertensive disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992; 4(1):10-27.
6. Şen C, Madazlı R, Ocak V. Gebelikte Hipertansiyon/Tanım ve Sınıflandırma. *Perinatoloji Dergisi* 1993; 1(1):7-10.
7. Friedman SA, Schiff E, Emeis JJ, Dekker GA, Sibai BM. Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(1, Part 1):202-203.
8. Chen Q, Chen L, Liu B, Vialli C, Stone P, Ching LM, Chamley L. The role of autocrin TGF $\beta$ 1 in endothelial cell activation induced by phagocytosis of necrotic trophoblasts: a possible role in the pathogenesis of pre-eclampsia. *J Pathol.* 2010; 221:87-95.
9. Bilezikjian LM, Blount AL, Donaldson CJ, Vale WW. Pituitary actions of ligands of the TGF-beta family: activins and inhibins. *Reproduction.* 2006; 132:207-15.
10. Li X, Shen L, Tan H. Polymorphisms and plasma level of transforming growth factor-beta 1 and risk for preeclampsia: a systematic review. *Plos ONE.* 2014; 9:e97230.doi: 10.1371/journal.pone.0097230.
11. Ananth CV, Basso O. Impact of pregnancy-induced hypertension on stillbirth and neonatal mortality. *Epidemiology* 2010; 21:118–23.
12. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL. *Williams obstetrics.* 21th edition. Connecticut: McGrawHill; 2001. 567-609.

13. Williams KP, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2002 Aug;24(8):628-32.
14. Cunningham FG, Leveno JK, Bloom LS. *Williams Obstetrics*. 2005; 22:761-70.
15. Sibai BM, Anderson GD. Eclampsia.II.clinical significance of laboratory findings. *Obstet Gynecol* 1990; 59:153.
16. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183(1):1-22.
17. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997; 157:715-725.
18. Ananth CV, Peedicayil A, Savitz DA. Effect of hypertensive diseases in pregnancy on birthweight, gestational duration, and small-for-gestational-age births. *Epidemiology* 1995; 6:391-5.
19. Laganà AS, Favilli A, Triolo O, Granese R, Gerli S. Early serum markers of pre-eclampsia: are we stepping forward *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2016; 29(18):3019-3023.
20. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R: Pre-eclampsia. *Lancet*,2010. 21;376(9741):631-44
21. ACOG Committee on Practice Bulletins. *ACOG Practice Bulletin*. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001; 98(1 suppl):177-185.
22. Von Dadelszen P, Magee LA. Antihypertensive medications in management of gestational hypertension-preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48(2):441-459.
23. Leeman L, Dresang LT, Fontaine P. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *American family physician* 2016; 93(2).
24. Mol BW, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, De Groot CJ, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *The Lancet* 2016; 387(10022):999-1011.
25. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102(6):181-92.
26. Barton JR, O'Brien JM, Bergauer NK, Jackues DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(4):979-83.
27. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, Vandorsten P, Klebanoff M, et al: Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med* 1998;339(10):667-71.

28. Levine RJ, Hauth jJC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997; 337:69-76.
29. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*; 183:1-22, 2000.
30. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy *Obstet Gynecol*. 2013; 122(5):1122.
31. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Practice Bulletin no. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet. Gynecol*. 2002; 99, 159.
32. Kaya E. Gebelik hipertansiyonu, preeklampsi ve eklampsi. *Nobel Kitabevi* 2001; 660-670.
33. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno kKJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics*. 21th edition Connecticut,the McGraw- Hill 2001; p:174-178.
34. WHO/MCH/MSM: Detecting preeclampsia: a practical guide, Geneva,1992 (3); p:33-35.
35. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia VIII Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(2):307–312.
36. Cooray SD, Edmonds SM, Tong S, Samarasekera SP, Whitehead CL. Characterization of symptoms immediately preceding eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2011; 118(5):995–999.
37. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy *Obstet Gynecol* 2013 Nov; 122(5):1122-31.
38. 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.
39. 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.
40. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004; 103(5 pt 1):981-991.
41. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9):CD008148.
42. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in Perinatology* June 2009; 33(3):130–137.

43. Caughey A, Aaron B, Naomi E, Eugene A, Gabriel J. Maternal Ethnicity, Paternal Ethnicity, and Parental Ethnic Discordance: Predictors of Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology* 2005; 1(106):156-161.
44. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006 Apr 1; 367(9516):1066-1074.
45. Villar J, Betran AP, Gulmezoglu M. Epidemiological basis for the planning of maternal health services. WHO/RHR 2001.
46. Ngoc NT, Merialdi M, Abdel-Aleem H, Carroli G, Purwar M, Zavaleta N, et al. Causes of stillbirths and early neonatal deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries. *Bull World Health Organ* 2006 Sep; 84(9):699-705.
47. Jennifer Uzan, Marie Carbonnel, Olivier Piconne, Roland Asmar, Jean-Marc Ayoubi. *Vascular Health and Risk Management* Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis and management:7 467–474, 2011.
48. Qiao C, Wang C, Zhao J, Liu C, Shang T: Elevated Expression of KiSS-1 in Placenta of Chinese Women with Early-Onset Preeclampsia. *PLoS eOn*. Nov 8. 2012; 7(11):e48937. 2012.
49. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. Available at: [www.nice.org.uk/nicemedia/live/13098/50418/50418.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13098/50418/50418.pdf) (2011), accessed 26 November 2012.
50. World Health Organization. The World Health report 2005: Make every mother and child count. Available at: [www.who.int/whr/2005/whr2005\\_en.pdf](http://www.who.int/whr/2005/whr2005_en.pdf) 2005 accessed 25 November 2012.
51. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Pre-eclampsia – Study Group Consensus Statement Available accessed 25 November 2012.
52. Berg CJ, Harper MA, Atkinson SM, et al: Preventability of pregnancy-related deaths. *Obstet Gynecol* 106:1228, 2005.
53. Mohaupt M Molecular aspects of preeclampsia. *Mol Asp Med*; 28: 169–191, 2007.
54. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330:565.
55. Lindheimer MD, Taler S, Cunningham FG: Hypertension disorders in pregnancy. *J Am Soc Hypertens* 6: 484, 2009.
56. Grill S, Rusterholz C, Dällenbach R.Z, Tercanlı S, Hahn S, Holzgreve W, Lapaire O. Potential markers of preeclampsia – a review. *Reproductive Biology and Endocrinology*; 7: 70, 2009.

57. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY: Williams Obstetrics and Gynecology 2010.
58. Moore-Maxwell CA, Robboy SJ. Placental site trophoblastic tumor arising from antecedent molar pregnancy. *Gynecol Oncol*; 92: 708. 2004.
59. Matsuo K, Kooshesh S, Dinc M, et al. Late postpartum eclampsia: report of two cases managed by uterine curettage and review of the literature. *Am J Perinatol*; 24: 257, 2007.
60. Madazlı R, Somunkiran A, Calay Z, Ilvan S, Aksu MF. Histomorphology of the Placenta and the Placental Bed of Growth Restricted Foetuses and Correlation with the Doppler Velocimetries of the Uterine and Umbilical Arteries. *Placenta*; 24: 510–516, 2003.
61. Madazlı R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) and fibronectin levels in preeclampsia. *BJOG*; 107: 514–518, 2000.
62. N. Vitoratos, D. Hassiakos, and C. Iavazzo Molecular Mechanisms of Preeclampsia *Journal of Pregnancy*, Article ID 298343, 5 pages doi:10.1155/2012/298343, 2012.
63. Fisher SJ, McMaster M, Roberts M. The placenta in normal pregnancy and preeclampsia. In: Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy. Amsterdam, the Netherlands: Academic Press, Elsevier; 2009.
64. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome *J Clin Invest* 1997; 99(9):2152-2164.
65. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005 Jun 10; 308(5728):1592-4.
66. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:193.
67. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69: 1-7.
68. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation* 2011; 123: 2856-2869.
69. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol*; 2: 656-665, 2002.
70. Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblast differentiation/ invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Pathol*; 151:1809, 1997.

71. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997; 99: 2152.
72. Zhou Y, Gormley MJ, Hunkapiller NM, Kapidzic M, Stolyarov Y, Feng V, et al. Reversal of gene dysregulation in cultured cytotrophoblasts reveals possible causes of preeclampsia. *J Clin Invest* 2013; 123(7):2862-2872.
73. Makris A, Thornton C, Thompson J, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int* 2007; 71: 977.
74. Palmer SK, Moore LG, Young DA, Cregger B, Berman JC, Zamudio S. Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(5):1161-1168.
75. Salafia CM, Pezzullo JC, Ghidini A, Lopéz-Zeno JA, Whittington SS. Clinical correlations of patterns of placental pathology in preterm pre-eclampsia. *Placenta* 1998; 19(1):67-72.
76. Van Dijk M, Mulders J, Poutsma A, Könst AA et al. Maternal segregation of the Dutch preeclampsia locus at 10q22 with a new member of the winged helix gene family. *Nat Genet* 2005; 37:514. 53.
77. Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Nakashima A, Shiozaki A: Inadequate tolerance induction may induce preeclampsia *J Reprod Immunol* 2007; 76: 30–39.
78. Kho EM, McCowan LM, North RA, Roberts CT, Chan E, Black MA, Taylor RS, Dekker GA: On behalf of the SCOPE Consortium: duration of sexual relationship and its effect on preeclampsia and small for gestational age perinatal outcome. *J Reprod Immunol* 2009; 82: 66–73.
79. Christopher W. G. Redman, Ian L. Sargent *American Journal of Reproductive Immunology Immunology of Pre-Eclampsia* 63 (2010) 534–543.
80. Mills JL, Klebanoff MA, Graubard BII, Carey CJ, Berendes HW. Barrier contraceptive methods and preeclampsia. *Jama* 1991; 265(1):70-73.
81. Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, Fung-Kee-Fung K, Bainbridge SA, El Demellawy D. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(3):328.
82. Mor G, Abrahams VM. The immunology of pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR (eds). *Creasy & Resnik's Maternal-Fetal Medicine* (6th ed). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009: 87-99.
83. Saito S, Sakai M. Th1/Th2 balance in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2003; 59: 161-173.

84. Redman CWG, Sargent IL: Circulating microparticles in normal pregnancy and preeclampsia. *Plasenta* 22 (suppl A):S73, 2008.
85. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspect Med*, 2007. 28: 192-209.
86. Rayman MP, Bode P, Redman CW Low selenium status is associated with the occurrence of the pregnancy disease pre-eclampsia in women from the United Kingdom". *American Journal of Obstetrics and Gynecology* November 2003, 189 (5): 1343–9.
87. Saftlas AF, Beydoun H, Triche E. Immunogenetic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2005; 106(1):162-172.
88. Thway TM, Shlykov SG, Day MC, Sanborn BM, Gilstrap LC, Xia Y, et al. Antibodies from preeclamptic patients stimulate increased intracellular Ca<sup>2+</sup> mobilization through angiotensin receptor activation. *Circulation* 2004; 110(12):1612-1619.
89. Sibai B, et al. Preeclampsia. *Lancet* 2005.
90. Salonen Ros H, et al. Genetic effects on the liability of developing preeclampsia and gestational hypertension. *Am J Med Genet* 2000.
91. Wilson ML, et al. Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2003.
92. Oudejans CB, et al. Genetics of preeclampsia: paradigm shifts. *Hum Genet* 2007.
93. Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3 Pt 2):965-972.
94. Kramer MS, Kakuma R Kramer, Michael S. ed. "Energy and protein intake in pregnancy". *Cochrane Database of Systematic Reviews* (4): 2003 CD000032. doi :10.1002/14651858.CD000032 . PMID14583 907.
95. Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS "Vitamins C and E and the risks of pre-eclampsia and perinatal complications". *The New England Journal of Medicine* April 2006. 354 (17): 1796–806.
96. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women". *American Journal of Obstetrics and Gynecology* March 2006 194 (3): 639– 49.
97. Vanderlelie J, Venardos K, Perkins AV Selenium deficiency as a model of experimental pre-eclampsia in rats". *Reproduction* November 2004 128 (5): 635–41.
98. Secher NJ, Olsen SF. Fish-oil and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:1077.

99. Sørensen JD, Olsen SF, Pedersen AK, Boris J, Secher NJ, FitzGerald GA. Effects of fish oil supplementation in the third trimester of pregnancy on prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:915.
100. Cincotta RB, Brennecke SP. Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60(1):23-27.
101. Laivuori H, Lahermo P, Ollikainen V, Widen E, Häivä-Mällinen L, Sundström H, et al. Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. *Am J Hum Genet* 2003; 72(1):168-177.
102. Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW. Inflammation and preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2006. 2: 309-316.
103. Gervasi MT, Chaiworapongsa T, Pacora P, et al: Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 185:792, 2001.
104. Swellam M, Samy N, Wahab SA, Ibrahim MS: Emerging role of endothelial and inflammatory markers in preeclampsia. *Dis Markers*. 2009;26(3):127-33.
105. Grager JP, Joey P, Alexander B ve ark. Pathophysiology of preeclampsia: Linking Placental Ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation* 2002, 9: 147.
106. Jonsson Y, Ruber M, Matthiesen L et al. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. *J reprod Immunol*, 2006. 70: 706-714.
107. Pregnancy hypertension. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY (eds) *Williams Obstetrics* (23rd ed). United States of America: McGraw-Hill Companies, 2010: 706-756.
108. Roberts JM, Funai EF. Pregnancy-related hypertension. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR (eds). *Creasy & Resnik's Maternal-Fetal Medicine* (6th ed). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009: 651-676.
109. Eastabrook G, Brown M, Sargent I. The origins and end-organ consequence of preeclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25: 435-447.
110. Pare E, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim K-H. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol* 2014; 124(4):763-770.
111. Cockell AP, Poston L. Flow-mediated vasodilatation is enhanced in normal pregnancy but reduced in preeclampsia. *Hypertension* 1997; 30(2 Pt 1):247-251.
112. Pascoal IF, Lindheimer MD, Nalbantian-Brandt C, Umans JG. Preeclampsia selectively impairs endothelium-dependent relaxation and leads to oscillatory activity in small omental arteries. *J Clin Invest* 1998; 101(2):464-470.

113. Chambers JC, Fusi L, Malik SI, Haskard DO, De Swiet M, Kooner JS. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *Jama* 2001; 285(12):1607-1612.
114. Harskamp RE, Zeeman GG. Preeclampsia: at risk for remote cardiovascular disease. *Am J Med Sci* 2007; 334(4):291-295.
115. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2007; 335(7627):974.
116. Levine RJ, Vatten LJ, Horowitz GL, Qian C, Romundstad PR, Yu KF, et al. Pre-eclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase 1, and the risk of reduced thyroid function: nested case-control and population based study. *Bmj* 2009; 339:b4336.
117. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Gonçalves LF, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(6):1541-1547.
118. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012; 125(7):911-919.
119. Kumasawa K, Ikawa M, Kidoya H, Hasuwa H, Saito-Fujita T, Morioka Y, et al. Pravastatin Induces Placental Growth Factor (PGF) and Ameliorates Preeclampsia in a Mouse Model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; 108(4):1451-1455.
120. Roberts DJ, Post MD. The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *J Clin Pathol* 2008; 61: 1254-1260.
121. Hibbard JU, Shroff SG, Lang RM. Cardiovascular changes in preeclampsia. *Semin Nephrol* 2004; 24: 580-587.
122. Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, George EM, Granger JP. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiol (Oxf)* 2013; 208: 224-233.
123. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 1992; 326(14):927-932.
124. Walters BNJ. Preeclamptic angina-a pathognomonic symptom of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2011; 30(2):117-124.
125. Lynch TA, Dexter SC. Alcoholic Pancreatitis Masquerading as Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2015; 126(6):1276-1278.

126. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375: 594-605.
127. Hepburn IS, Schade RR. Pregnancy-associated liver disorders. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2334-2358.
128. Zeeman GG. Neurologic complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 166-172.
129. Millman AL, Payne B, Qu Z, Douglas MJ, Hutcheon JA, Lee T, et al. Oxygen saturation as a predictor of adverse maternal outcomes in women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33(7):705-714.
130. Xia Y, Zhou CC, Ramin SM, Kellems RE. Angiotensin receptors, autoimmunity, and preeclampsia. *J Immunol* 2007; 179: 3391-3395.
131. Mirza FG, Cleary KL. Pre-eclampsia and the kidney. *Semin Perinatol* 2009; 33: 173-178.
132. Hennessy A, Makris A. Preeclamptic nephropathy. *Nephrology (Carlton)* 2011; 16: 134-143.
133. Crovetto F, Edgardo S, Anna P, Francesc F. Stroke during pregnancy and pre-eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; 25(6):425-432.
134. Moran P, Lindheimer MD, Davison JM. The renal response to preeclampsia. *Semin Nephrol* 2004; 24(6):588-595.
135. Burrows RF, Hunter DJ, Andrew M, Kelton JG. A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1987 Sep; 70(3 Pt 1):334-8.
136. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011; 17: 47-58.
137. Heilmann L, Rath W, Pollow K. Hemostatic abnormalities in patients with severe preeclampsia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007; 13: 285-291.
138. Hupuczi P, Nagy B, Sziller I, Rigó B, Hruby E, Papp Z. Characteristic laboratory changes in pregnancies complicated by HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy* 2007; 26: 389-401.
139. Minakami H, Oka N, Sato T, Tamada T, Yasuda Y, Hirota N. Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(5):1043-1047.
140. Lam C, Lim KH, Kang DH, Karumanchi SA. Uric acid and preeclampsia. *Semin Nephrol* 2005 Jan; 25(1):56-60.
141. Spracklen CN, Smith CJ, Saftlas AF, Robinson JG, Ryckman KK. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014;180(4): 346-358.

142. Moutquin JW, Rainville C: A prospective study of blood pressure in pregnancy: Prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*;1985;151:191.
143. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hanks GDV, Clark SL: *Williams Obstetrics*. 21th edition Connecticut, the McGraw- Hill 2001; p:567-609.
144. Xiong G, Wang Z, Yu Q: The predictive value of plasma fibronectin concentration on fetal growth retardation and preeclampsia at earlier stage of the third trimester. *Zhonghua Fu Chan KeZa Zhi(abstract)* 2001 Dec;36(12):734-7.
145. Ostlund E, Hansson LO, Bremme K: Fibronectin is a marker for organ involvement and may reflect the severity of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2001;20(1):79-87.
146. Sibai BM, Anderson GD: Eclampsia.II.clinical significance of laboratory findings. *Obstet Gynecol* 1990;59:153.
147. Williams KP, Galerneau F: The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2002 Aug;24(8):628-32.
148. Hirai N, Yanaihara T, Nakayama T: Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:27.
149. Ray J, Vasishta K, Kaur S: Calcium metabolism in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1999 Sep;66(3):245-50.
150. Rajkovic A, Catalano PM, Makinov MR: Elevated homocysteine levels with preeclampsia. *Obstet gynecol* 1997;90:168-71.
151. Rajkovic A, Makinov MR: Plasma homocysteine concentrations in eclamptic and preeclamptic African women postpartum. *Obstet Gynecol* 1999; 94:355-63.
152. Cotter AM, Mooloy AM, Scott JM, Dary ST: Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: A risk factor for development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Oct;185(4):781-563.
153. Rinehart BK, Terrone DA, Lagoo-Deenadayalan S, Barber WH, Hale EA, Martin JN Jr, Bennett WA: Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin 1beta, and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Oct;181(4):915-20.
154. Omu AE, Al-Qattan F, Diejomaoh ME, Al-Yatama M: Differential levels of T helper cytokines in preeclampsia: Pregnancy, labor and puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 Sep;78(8):675-80.
155. Bersinger NA, Odegard RA: Second and third trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small for gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004 Jan;83(1):37-45.

156. Florio P, Ciarmela P, Luisi S, Palumbo MA, Lambert-Messerlian G, Severi FM, Petraglia F: Pre-eclampsia with fetal growth restriction: placental and serum activin A and inhibin A levels. *Gynecol Endocrinol* 2002 Oct;16(5):365-72.
157. Keelan JA, Taylor R, Schellenberg JC, Groome NP, Mitchell MD, North RA: Serum activin A, inhibin A, and follistatin concentrations in preeclampsia or small for gestational age pregnancies. *Obstet Gynecol* 2002 Feb;99(2):267-74.
158. Hamasaki T, Masuzaki H, Miyamura T, Yoshimura S, Hamaguchi N, Ishimaru T: High concentrations of serum inhibin in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2000 Oct; 71(1):7-11.
159. Schwarze A, Nelles I, Krapp M, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K, Axt-Fliedner R: Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2005 Jan;271(1):46-52.
160. Axt-Fliedner R: Second trimester uterine artery Doppler ultrasound as a screening test for adverse pregnancy outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004;31(1):9-11.
161. Von Dadelszen P, Payne B, Li J, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the full PIERS model. *Lancet*. 2011;377:219-227.
162. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Hypertension Guideline Committee. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(5):416-441.
163. Payne B, Hutcheon JA, Ansermino JM, et al. A risk prediction model for the assessment and triage of women with hypertensive disorders of pregnancy in low-resourced settings: the miniPIERS (Pre-eclampsia Integrated Estimate of RiSk) multi-country prospective cohort study. *PLoS Med*. 2014;11(1):e1001589.doi:10.1371/journal.pmed.1001589.
164. Engels T, Pape J, Schoofs K, Henrich W, Verlohren S. Automated measurement of sFlt1, PIGF and sFlt1/PIGF ratio in differential diagnosis of hypertensive pregnancy disorders. *Hypertens Pregnancy*. 2013;32(4):459-473.
165. Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4):CD003514.
166. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson Smart DJ. Antihypertensive drug therapy from mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1):CD002252.
167. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 39. Bölüm 2. Basım. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2006.

168. ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *ObstetGynecol* 2002; 99(1):159-67.
169. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 560:Medically indicated late-preterm and early term deliveries. *Obstet Gynecol* 2013; 121(4):908-10.
170. 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.
171. Sibai BM. Hypertension. In: Gabbe SG, NieblyJR, Simpson JL, eds. *Obstetrics Normal and problem pregnancies*. 4th ed. Churcill Livingstone; 2002. p.945-1004.
172. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(6):1520-6.
173. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102(1):181-92.
174. ACOG practice bulletin. Committee on Adolescent Health Care; Committee on Gynecologic Practice. *Obstet Gynecol*. 2013 Dec;122(6):1378-82.
175. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (2010) NICE guideline. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. Clinical guideline Published: 25 August 2010 nice.org.uk/guidance/cg107.
176. 2017 ACC/ AHA/ AAPA /ABC /ACPM /AGS /APhA /ASH /ASPC /NMA /PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology* (2017), doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
177. Rosemary Townsend, Patrik O Brien, Asma Khalil. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy. *Integrated Blood Pressure Control*. 2016:9.
178. Martin JN Jr, Perry KG Jr, Blake PG, May WA, Moore A, Robinette L. Better maternal outcomes are achieved with dexamethasonetherapy for postpartum HELLP syndrome. *AmJ Obstet Gynecol* 1997; 177(5):1011-7.
179. N. Chegini, J. Simms, R. S. Williams, and B. J. Masterson, "Identification of epidermal growth factor, transforming growth factor- $\alpha$ , and epidermal growth factor receptor in surgically induced pelvic adhesions in the rat and intraperitoneal adhesions in the human," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol.171,no.2,pp.321-328,1994.
180. P. Rotwein, "Structure, evolution, expression and regulation of insulin-like growth factors I and II," *Growth Factors*, vol.5,no.1, pp. 3-18, 1991.

181. S.Sadek,T.G.Unterman,andS.C.Bell,“Epithelial localization of insulin-like growth factor binding protein 1 in the uterus of the rat during pregnancy, deciduoma-bearing pseudopregnancy and hormone treatment,”*Journal of Reproduction and Fertility*,vol.101,no.1,pp.67–75,1994.
182. P.A.Gruppuso,T.R.Curran,J.E.Mead,N.Fausto,andW.Oh,“Fetal growth factors as determinants of intrauterine hepatic growth,”*Diabetes*,vol.40,supplement2,pp.51–55,1991.
183. Anscher MS, Peters WP, Reisenbichler H, Petros WP, Jirtle RL. Transforming growth factor beta as a predictor of liver and lung fibrosis after autologous bone marrow transplantation for advanced breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1592-8.
184. Ansari D, Rosendahl A, Elebro J, Andersson R. Systematic review of immunohistochemical biomarkers to identify prognostic subgroups of patients with pancreatic cancer. *Br J Surg* 2011;98(8):1041-55.
185. Roberts AB and Sporn MB: Transforming growth factor-beta: Potential common mechanisms mediating its effects on embryogenesis, inflammation-repair, and carcinogenesis. *Int J Rad Appl Instrum B* 14: 435-439, 1987.
186. Akhurst RJ, FitzPatrick DR, Gatherer D, Lehnert SA and Millan FA: Transforming growth factor betas in mammalian embryogenesis. *Prog Growth Factor Res* 2: 153-168, 1990.
187. Bertolino P, Deckers M, Lebrin F and ten Dijke P: Transforming growth factor-beta signal transduction in angiogenesis and vascular disorders. *Chest* 128 (6 Suppl): 585S-590S, 2005.
188. Lebrin F, Deckers M, Bertolino P and Ten Dijke P: TGF-beta receptor function in the endothelium. *Cardiovasc Res* 65: 599-608, 2005.
189. Karmakar S and Das C: Regulation of trophoblast invasion by IL-1beta and TGF-beta1. *Am J Reprod Immunol* 48: 210-219, 2002.
190. Power LL, Popplewell EJ, Holloway JA, Diaper ND, Warner JO and Jones CA: Immunoregulatory molecules during pregnancy and at birth. *J Reprod Immunol* 56: 19-28, 2002.
191. Zhao MR, Qiu W, Li YX, Zhang ZB, Li D and Wang YL: Dual effect of transforming growth factor beta1 on cell adhesion and invasion in human placenta trophoblast cells. *Reproduction* 132: 333-341, 2006.
192. Ayatollahi M, Geramizadeh B, Yazdani M and Azarpira N: Effect of the immunoregulatory cytokines on successful pregnancy depends upon the control of graft rejection mechanisms. *Transplant Proc* 39: 244-245, 2007.
193. 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: 992-1005.

194. Maynard SE, Karumanchi A. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2011; 31: 33-46.
195. Barbara NP, Wrana JL, Letarte M (1999) Endoglin is an accessory protein that interacts with the signaling receptor complex of multiple members of the transforming growth factor-beta superfamily. *J Biol Chem* 274: 584–594.
196. Luft FC (2006) Soluble endoglin (sEng) joins the soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt) receptor as a pre-eclampsia molecule. *Nephrol Dial Transplant* 21: 3052–3054.
197. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, et al. (2006) Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 12: 642–649.
198. Robinson CJ, Johnson DD. Soluble endoglin as a second trimester marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197: 174.e1-5.
199. Murakami K, Takemura T, Hino S and Yoshioka K: Urinary transforming growth factor-beta in patients with glomerular diseases. *Pediatr Nephrol* 11: 334-336, 1997.
200. Powe CE, Levine RJ and Karumanchi SA: Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation* 123: 2856-2869, 2011.
201. Hennesy A, Orange S, Willis N, Painter DM, Child A, Horvath JS. Transforming growth factor- $\beta$ 1 does not relate to hypertension in pre-eclampsia. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2002; 29: 968-71.
202. Enquobahrie DA, Williams MA, Qiu C, Woelk GB, Mahomed K. Maternal plasma transforming growth factor- $\beta$ 1 concentrations in preeclamptic and normotensive pregnant Zimbabwean women. *J Maternal Fetal Neonatal Med.* 2005; 17: 343-8.
203. Yusrawati, Aidina D, Yerizel E. Comparison of Transforming Growth Factor-Beta 1 Concentration in Preeclampsia and Normal Pregnancy Women. *Indones Biomed J.* 2017; 9(1): 49-52.
204. Santibanez J, Quintanilla M, Bernabeu. TGF- $\beta$  receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin Sci.* 2011; 121: 233-51.
205. Clausen T, Djurovic S, Resesland JE, Berg K, Drevon CA, Henriksen T. Altered plasma concentration of leptin, transforming growth factor- $\beta$ 1 and plasminogen activator inhibitor type 2 at 18 weeks of gestation in women destined to develop pre-eclampsia. *Circulating markers of disturbed placentation? Placenta.* 2002; 23: 380-5.
206. Lim JH, Kim SY, Park SY, Lee MH, Yang JH, Kim MY, et al. Soluble endoglin and transforming growth factor- $\beta$ 1 in women who subsequently developed preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2009; 29: 471-6.

207. Lim JH, Kim SY, Park SY, Yang JH, Kim MY, Ryu HM. Effective Prediction of Preeclampsia by a Combined Ratio of Angiogenesis-Related Factors. *Obstetrics & Gynecology* 2008; 111(6): 1403-1409
208. Singh M, Orazulike NC, Ashmore J, Konje JC. Changes in maternal serum transforming growth factor beta-1 during pregnancy: a cross-sectional study. *BioMed Research International* 2013;2013:318464
209. Vinayagam V, Bobby Z, Habeebullah S, Chaturvedula L, Bharadwaj SK. Maternal and Cord Blood Plasma sEng and TGF- $\beta$ 1 in Patients with Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Pilot Study in a South Indian Population. *Journal of Clinical & Diagnostic Research* 2017; 11(3): qc32-qc34.
210. Mohammadi M, Maroufizadeh S, Omani-Samani R, Almasi-Hashiani A, Amini P. The effect of prepregnancy body mass index on birth weight, preterm birth, cesarean section, and preeclampsia in pregnant women. *Journal of Maternal –Fetal & Neonatal Medicine* 2018 May; 17: 1-6.
211. Delić R, Štefanović M. Statistical regression model of standard and new laboratory markers and its usefulness in prediction of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014 Mar; 27(4):388-92.
212. Kasraeian M, Asadi N, Vafaei H, Zamanpour T, Shahraki HR, Bazrafshan K. Evaluation of serum biomarkers for detection of preeclampsia severity in pregnant women. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 2018 Jul-Aug;34(4): 869-873.

# ÖZGEÇMİŞ

## Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Harun CANBAZ

Doğum Yeri ve Tarihi: Tavşanlı - 15.03.1990

Uyruğu: TC

Askerlik durumu: Tecilli

Medeni Hali: Evli

Yabancı Dil: İngilizce

İletişim Adresi: S.B.Ü Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

E-posta Adresi: haruncanbaz\_2643@hotmail.com

## Eğitim Durumu

İlkokul: Kütahya Tavşanlı Moymul İlköğretim Okulu

Ortaokul: Kütahya Tavşanlı Moymul İlköğretim Okulu

Lise: Eskişehir Fatih Fen Lisesi, 2008

Üniversite:Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2014

## Görev Yerleri

S.B.Ü Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum, 2014-Halen

## Bilimsel Etkinlikleri, Kongreler

1-16. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi 9-13 Mayıs 2018 Titanic Deluxe Otel Antalya

2-11. TJOD Asistan Okulu 19-21 Ocak 2018 Anemon Otel Samsun

3-Neonatal Resüsitasyon Kursu 4-6 Aralık 2017 Almira Otel Bursa

## EKLER

### EK 1.BURSA YİEAH KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

	<b>BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ</b>				
<b>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU</b>					
Doküman Kodu: EY. FR. 19		Yayın Tarihi: 23.11.2011		Revizyon Tarihi: 05.11.2015	
		Revizyon No:02		Sayfa No:1 / 3	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Preeklampsi Tanısı Alan Gebelerde Serum Transforming Growth Faktör Beta 1 (TGF BETA 1)Düzeyi İle Preeklampsinin Şiddeti Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi"			
YAKSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2011-KAEK-25 2018/04-15			
<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>	ETİK KURULUN ADI	YÜKSEK İHTİSAS EAH KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
	AÇIK ADRESİ:	MİMARŞİNAN MH. EMNİYET CD. YILDIRIMBURSA			
	TELEFON	0224 296 52 83/ 1808			
	FAKS	-			
	E-POSTA	-			
<b>BASVURU BİLGİLERİ</b>	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADU/SOYADI	Op. Dr. Muzaffer TEMUR			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI UNVANI/ADU/SOYADI	Dr. Harun CANBAZ			
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DANIŞMAN UNVANI/ADU/SOYADI	Op. Dr. Muzaffer TEMUR			
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADU/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	<b>ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ</b>	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
FAZ 3		<input type="checkbox"/>			
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözetimsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>				
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz: Uzmanlık Tezi					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Emin ÖSTÖNYURT  
İmza:

**BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ****KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

Doküman Kodu: EY. FR. 19 | Yayın Tarihi: 23.11.2013 | Revizyon Tarihi 05.11.2015 | Revizyon No:02 | Sayfa No:2 / 3

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Preeklampsi Tanısı Alan Gebelerde Serum Transforming Growth Faktör Beta 1 (TGF BETA 1)Düzeyi İle Preeklampsinin Şiddeti Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2011-KAEK-25 2018/04-15

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	BAŞVURU DİLEKÇESİ	06.04.2018	-		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
KLİNİK ARAŞTIRMALAR/GÖZLEMSEL ÇALIŞMALAR BAŞVURU FORMU	06.04.2018	-		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
ANABİLİM DALI BAŞKANI VEYA EĞİTİM SORUMLUSU TARAFINDAN ONAYLANAN BELGE	06.04.2018	-		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	06.04.2018	-		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
OLGU RAPOR FORMU	-	-		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BÖTÇE FORMU	06.04.2018	-		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLARAK FORMU	-	-		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
İKİ VE HELKİNGİ BİLDİRGESİNİN OKUNDUĞUNA DAİR TAAHHÜTNAME	06.04.2018	-		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
ÖZGEÇMİŞ	2	-		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
LİTERATÜR	4	-		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DİĞER: 1 adet CD						

**ÖNERİLER**

KARAR BİLGİLERİ	<b>Karar No:</b> 2011-KAEK-25 2018/04-15	<b>Tarih:</b> 25.04.2018
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına,  Çalışmanın sonlanım raporunun Etik Kurul Başkanlığı'na iletilmesine toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.  (İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.)	

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Emin ÜSTÜNYURT  
İmza:



## BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Doküman Kodu: EY. FR. 19 | Yayın Tarihi: 23.11.2011 | Revizyon Tarihi: 05.11.2015 | Revizyon No: 02 | Sayfa No: 3 / 3

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Preeklampsi Tanısı Alan Gebelerde Serum Transforming Growth Faktör Beta 1 (TGF BETA 1) Düzeyi İle Preeklampsinin Şiddeti Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2011-KAEK-25 2018/04-15

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Emin ÜSTÜNYURT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma İle İlgili		Kabul *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Doç. Dr. Emin ÜSTÜNYURT	Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitimi Görevlisi	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Ayşe ERDOĞAN	Farmakoloji Uzmanı	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Şenol YAVUZ	Kalp Damar Cerrahisi Eğitimi Görevlisi	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yasemin ÖSTÜNDAG	Biyokimya Uzmanı	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Fatma Tuha ENGİNDENİZ	Halk Sağlığı Uzmanı	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Ahmed Selim KARASU	Biyomedikal Mühendisi	Bursa İİ Sağlık Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Kabul edildi
Av. Cem SATIŞ	Avukat	Bursa İİ Sağlık Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Kabul edildi
Ali Bekir GEÇEN	Mühendis	Sağlık Bakanlığı Olmayan Çye	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Kabul edildi

\*Toplantıda Bulunan

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Emin ÜSTÜNYURT

İMZA: