



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA İLİ 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ZEKÂİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Başhekim: Doç. Dr. Salim ERKAYA

**PREEKLAMPSİ TANISI ALAN HASTALARDA VENÖZ
KANDA TOTAL İMMUNGLOBULİN A , TOTAL
İMMUNGLOBULİN E, ANTİ ENDOMİSYUM ANTİKOR,
ANTİ GLİADİN ANTİKOR , ANTİ TRANSGLUTAMİNAZ
ANTİKOR DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak ELMAS

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Esmâ SARIKAYA

ANKARA

2016



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA İLİ 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ZEKÂİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Başhekim: Doç. Dr. Salim ERKAYA

PREEKLAMPSİ TANISI ALAN HASTALARDA VENÖZ
KANDA TOTAL İMMUNGLOBULİN A , TOTAL
İMMUNGLOBULİN E, ANTİ ENDOMİSYUM ANTİKOR,
ANTİ GLİADİN ANTİKOR , ANTİ TRANSGLUTAMİN AZ
ANTİKOR DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak ELMAS

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Esmâ SARIKAYA

ANKARA

2016

ONAY SAYFASI



TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR ÖRNEĞİ

SAYI : 99950669/212
KONU : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı

30/06/2014

SAYIN DOÇ.DR. ESMA SARIKAYA

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 27 Haziran 2014 Tarih ve 39 Sayılı Toplantısında Sunulan "Preeklampsi Hastalarında Venöz Kanda Ve Kord Kanında Çölyak Serolojik Markerları, Total İmmunglobulin A Total İmmunglobulin E Düzeylerinin Belirlenmesi" başlıklı araştırma projesi öneriniz incelenmiş, etik ve bilimsel ilkelere uygun olduğuna oybirliğiyle karar verilmiştir.

Prof.Dr. Osman ÖZCAN
Başkan

Prof. Dr. Senol DANE

Prof. Dr. N.Cenap DENER

Prof. Dr. Ali AKÇAY

Doç. Dr. Bülent BOZKURT
Başkan Yardımcısı

Doç. Dr. Esra GÜNDÜZ

Doç. Dr. Murat ULAS

Doç. Dr. Bünyamin MUSLU

Doç. Dr. Ayşe Esra YILMAZ

Doç. Dr. Nurhayat BAYAZIT

Yrd. Doç. Dr. Mehmet KAYA

Farm. Dr. Ayşe GÜREL
Raportör

Yrd. Doç. Dr. Mehmet NAMUSLU

Avukat Meltem BAĞCI

Yasin GÜRSOY

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nde bizlere iyi bir eğitim ve çalışma ortamı sağlayan başhekimimiz Doç. Dr. Salim ERKAYA' ya,

Asistanlık eğitimim ve tez hazırlama dönemim süresince bana bilgi ve beceri ile yol gösteren tez hocam Doç. Dr. Esmâ SARIKAYA' ya, hoşgörü ve desteği ile bana yol gösteren Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinden hocam Prof.Dr.Meltem YALINAY' a,

Eğitim sürem boyunca desteğini hep yanımda hissettiğim, gerek tıbbi gerekse günlük hayatta bilgi, beceri ve tecrübelerini esirgemeyen tüm hocalarıma, eğitim görevlileri ve uzman doktorlara,

İş hayatımı renklendiren birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve tüm hastane personeline,

Çocukları olmaktan büyük onur ve gurur duyduğum sevgilerini, emeklerini ve sonsuz sabırlarını hayatımın her döneminde hissettiğim anne ve babama, birlikte büyüdüğüm kardeşime sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Burak ELMAS

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	vi
TABLolar.....	viii
ABSTRACT	x
ÖZET	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Gebelikte Hipertansif Hastalıkların Tanım ve Sınıflaması	3
2.1.1. PREEKLAMPSİ:.....	3
2.1.2. Kronik Hipertansiyon	5
2.1.3. Kronik Hipertansiyona Süperempoze Preeklampsisi.....	5
2.1.4. Gestasyonel Hipertansiyon	5
2.2. Preeklampsisi Risk Faktörleri	6
2.3. Preeklampsisi Patogenezi.....	7
2.3.1. Anormal Plasenta Gelişimi.....	7
2.3.2. İmmünolojik Faktörler.....	8
2.3.3. Genetik Nedenler	10
2.3.4. Sistemik Endotel Disfonksiyonu	10
2.3.5. İnflamasyon	10
2.3.6. Anjiyotensin II Sensitivitesinde Artma	11
2.4. Preeklampside Sistemik Değişiklikler.....	13
2.4.1. Hipertansiyon ve Kardiyak Fonksiyonlar.....	13

2.4.2. İnvasküler Volüm ve Ödem	13
2.4.3. Pulmoner Ödem.....	13
2.4.4. Proteinüri	13
2.4.5. Renal Fonksiyon.....	13
2.4.6. Hematolojik Değişiklikler	14
2.4.7. Hepatik Değişiklikler.....	14
2.4.8. SSS Bulguları	14
2.4.9. Fetus ve Plasenta	15
2.5. Preeklampsinin Önlenmesi.....	15
2.5.1. Antiplatelet Ajanlar	15
2.5.2. Kalsiyum.....	15
2.5.3. Antikoagulan Tedavi	16
2.5.4. Kilo Verilmesi	16
2.5.5. Nitrik Oksit.....	16
2.5.6. Vitamin C, Vitamin E Ve Balık Yağı.....	16
2.5.7. Vitamin D	16
2.5.8. Antihipertansif Tedavi.....	18
2.5.9. Uterin Doppler Kan Akımı.....	18
2.5.10. Diyet	18
2.5.11. İstirahat.....	19
2.6. Preeklampsinin Öngörülmesi	19
2.6.1. Anjiyogenik Faktörlerin Kan ve İdrarda Saptanması	19
2.6.2. Uterin Arter Velosimetrisi	19
2.6.3. Kombine testler	20
2.6.4. Fetal DNA	20

2.6.5. Sitokinler	20
2.6.6. Biyofizik Provokasyon Testleri	20
2.6.7. Ürik Asit	21
2.7. Çölyak hastalığı ve Preeklampsi Etyolojisinde Çölyak Markerları ve Ig A	21
2.8. Preeklampsi Etyopatogenezinde Total İmmunglobulin E nin Rolü	25
3. MATERYAL ve METOD	27
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	27
5. BULGULAR	30
6. TARTIŞMA	47
7. SONUÇLAR	52
8. KAYNAKLAR	54

KISALTMALAR

PE	: Preeklampsi
ECM	: Ekstrasellüler matriks
MMP	: Matriks metalloproteinaz
ADAM	: A disintegrin-like and metalloproteinase
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
HELLP	: Hypertension, elevated liver enzymes, low platelet
LDH	: Laktat dehidrogenaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
IUGR	: Intrauterin growth restriction
ACOG	: American College of Obstetrics and Gynecology
HT	: Hipertansiyon
BMI	: Body mass index
SGA	: Small for gestational age
SSS	: Santral sinir sistemi
RDS	: Respiratuar distres sendromu
İVK	: İntraventriküler kanama
NEK	: Nekrotizan enterokolit
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
NK	: Naturel killer
NO	: Nitrik oksit
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
PIGF	: Placental growth factor
sFlt-1	: Souble fsm-like tyrosine kinase 1
DM	: Diabetes mellitus

PRES	: Posterior reversible ensefolapati sendromu
TIA	: Transient ischemic attack
NICE	: The National Institute for Health and Care Excellence
WHO	: The World Health Organization
TTP	: Trombotik trombositopenik purpura
TA	: Tansiyon arteriyel
ROC	: Receiver operation characteristic
ANP	: Atrial natriüretik peptid
HCG	: Human koryonik gonadotropin
AFP	: Alfa feto protein
PP13	: Plasental protein
PAPP-A	: Pregnancy Associated Plasma Protein-A
CRH	: Corticotropin-releasing hormone
HLA	: Human lökosit antijen
N	: Hasta sayısı
ÇH	: Çölyak hastalığı
Ig	: İmmunglobulin
NLR	: Nötrofil/Lensofit oranı
HEG	: Hiperemezis gravidarum
GİS	: Gastrointestinal sistem
DiC	: Dissemine intravasküler koagülasyon

TABLolar

Tablo 1. Preeklampsi tanı kriterleri	3
Tablo 2. Şiddetli preeklampsi tanı kriterleri	4
Tablo 3. Çölyak tanısında kullanılan serolojik testlerin güvenilirliği	24
Tablo 4. Demografik özelliklerin gruplarda dağılımı.....	31
Tablo 5. Kan basıncı değerleri ve laboratuvar bulgularının gruplarda dağılımı	33
Tablo 6. Hastaların preeklampsi özellikleri bakımından dağılımı	34
Tablo 7. Doğuma ilişkin özellikler	35
Tablo 8. Sezaryen endikasyonları ve yenidoğan yoğun bakıma yatış verilme sebepleri	35
Tablo 9. Anti gliadin antikor, anti endomisyum antikor, anti transglutaminaz antikor, total Ig A ve total Ig E değerlerinin hasta ve kontrol gruplarında dağılımı.....	37
Tablo 10. Preeklampsi, şiddetli Preeklampsi, HELLP Tanılı Hastalarda antepartum ve intrapartum bazı özelliklerin karşılaştırılması	40
Tablo 11. Preeklampsi, Şiddetli Preeklampsi, HELLP Tanılı Hastalarda Antitransglutaminaz Antikor, Anti Endomisyum Antikor , Anti Gliadin Antikor, Total Ig A, Total Ig E Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	41
Tablo 12. Anti gliadin antikor, anti endomisyum antikor, anti transglutaminaz antikor, total Ig A ve total Ig E değerlerinin hasta grubunda perinatal komplikasyon varlığına göre durumu	42
Tablo 13. Çölyak semptomları yönünden çölyak markerları, total Ig A ve total Ig E değerlerinin karşılaştırılması	44
Tablo 14. Gruplarda bebeklere ilişkin özelliklerin dağılımı.....	45
Tablo 15. Hasta grubunda total Ig E gruplarına göre bazı klinik özelliklerin dağılımı	45
Tablo 16. Biyokimyasal ölçümler ve gis semptomları ile anti gliadin antikor, anti endomisyum antikor, anti transglutaminaz antikor, total Ig A ve total Ig E değerleri arasındaki ilişkiler	46

ŞEKİLLER

Şekil 1. Preeklampsi patogenezi ve sistemik sonuçları	12
Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunda alerji türleri ve ek hastalıkların dağılımı.....	32
Şekil 3. Gruplarda çölyak serolojik markerların dağılımı	38



ABSTRACT

Objective: To point out the role of immune mechanisms in the pathogenesis of preeclampsia and also try to identify the co-incidence of these two diseases. In this study, we try to figure out the co-existence of celiac disease and preeclampsia.

Methods: Forty-one women diagnosed as preeclampsia between 30 and 40 weeks of gestation and forty-one non-complicated pregnant women were enrolled in this cross-sectional, case control, prospective study. Total Ig A, total Ig E, anti gliadin antibody Ig A, anti transaminase antibody Ig A, anti endomisium antibody Ig A tests were performed with ELISA method levels within serums in two groups. Mann- Whitney U test or independent sample t test were used for statistical analysis according to the distribution pattern of the study groups. Chi- square test was used for investigation of groups for categorical variants.

Results: There is no statistically significant difference between two groups for anti gliadin antibody Ig A, anti transaminase antibody Ig A, anti endomisium antibody Ig A and total Ig A levels. However, total Ig E levels were higher in the study group ($p=0,006$).

Conclusions: In this study we are not able to determine coexistence of celiac disease and preeclampsia. However, increased Ig E levels in preeclampsia group will be accepted as a marker for immune pathogenesis of preeclampsia and coexistence with other allergic diseases. In this point of view, this study can be define as promising but other prospective controlled studies with larger patient population should be conducted.

Keywords: Preeclampsia, celiac disease, Ig E

ÖZET

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız, preeklampsinin etyopatogenezinde immün mekanizmanın rolüne daha fazla dikkat çekmek ve bu bağlamda otoimmün hastalıklarla olası birlikteliğini ortaya koymaktır. Çalışmada preeklampsinin çölyak hastalığıyla birlikteliği ortaya koyulmaya çalışılmıştır.

Yöntem: Araştırmaya Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi' ne başvuran 30-40. gebelik haftası arasındaki 40 preeklamptik hasta ve 40 sağlıklı gebe grubu çalışmaya dahil edildi. Total immunglobulin A, total immunglobulin E, anti gliadin antikor Ig A, anti transglutaminaz antikor Ig A, anti endomisyum antikor Ig A kitleri uygun şekilde muhafaza edilmiş maternal venöz kanda, kullanım talimatlarına uyularak ELISA yöntemi ile çalışıldı. İstatiksel değerlendirmede ölçümün dağılımına bağlı olarak Mann-Whitney U testi veya bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır. Grupların kategorik değişkenlere göre değerlendirilmesi ki-kare testlerinden faydalanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Çölyak markerlarından anti gliadin Ig A, anti endomisyum antikor Ig A, anti transglutaminaz Ig A ve total Ig A yönünden yapılan istatistiksel analizde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmedi. Ancak total Ig E değerinin hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır (p=0.006).

Sonuç: Çalışmamızda preeklampsi ve çölyak hastalığı birlikteliği gösterilememiştir. Ancak saptanan Ig E yüksekliği preeklampsi hastalığının immün patogenezine vurgu yapmış, preeklampsinin otoimmün ve alerjik hastalıklarla birliktelik gösterebileceğini düşündürmüştür. Bu açıdan umut vaat edici olmakla birlikte, daha fazla hastanın dâhil edileceği kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, çölyak hastalığı, Ig E

1. GİRİŞ

Preeklampsi (PE) annenin ve fetüsün hayatını tehdit eden, insan gebeliklerine görülen kompleks bir hastalıktır. Amacımız; etyolojisi ve patofizyolojisinde çok sayıda bilinmeyen olan, şu an için bilinen tek ve kesin tedavisi ‘doğum’ olan PE patofizyolojisinin aydınlanmasına katkıda bulunmaktır. PE, daha önce normotansif olan bir gebede 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon (sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg) ve proteinüri (24 saatte 300 mg ve üzeri) veya end-organ disfonksiyonunun eşlik ettiği klinik bir durum olarak tanımlanır. Tüm dünyada hipertansif bozukluklar gebeliklerin %5-10’ unu komplike eder [1]. Genellikle preeklampsi tanısı almış gebeler terme yakın dönemde veya termde iyi maternal ve fetal sonuçlarla doğum yapsalar da, bu gebelikler artmış maternal ve fetal mortalite ve morbidite riskine sahiptir [2, 3]. Gelişmiş ülkelerde, anne ölümlerinin %16 oranında nedeni, gebelikteki hipertansif hastalıklardır. 2010 yılı Amerika verilerine göre, gebeliğe bağlı anne ölümlerinin %12’ sinin nedeni preeklampsi ve eklampsidir [1].

PE’ nin patogenezi henüz net olarak aydınlatılabilmiş değildir. Patofizyolojisinde çok sayıda mekanizma öne sürülmektedir. Bu mekanizmalardan biri immünolojik faktörleridir. Normal gebelikte Th2 immün cevap daha baskın gözleniyorken, PE’de normal gebeliklere kıyasla Th1 cevabı daha baskındır. Gebelikte azalmış maternal immün yanıt, fetusun bir allogreft olarak yaşamını sürdürebilmesini açıklayabilir. Gebelikte immün sistemin baskılandığının bir diğer göstergesi, otoimmün hastalıkların gebelikte remisyona girmesidir. Otoimmün hastalıklar, düşük Ts sayısı ve artmış Th/Ts oranı gösterirler. Bu hastalar, gebe kalırsa gebelikte Th düzeylerinde azalma olur, dolayısı ile daha düşük Th/Ts oranı oluşur. Sonuçta daha az antikor üretilir ve klinik iyileşme görülür. Astım, çölyak hastalığı, tip 1 diabet ve romatoid artrit gibi hastalıkların da içerisinde bulunduğu otoimmün hastalıkların patogenezinde T helper hücrelerin subgruplarında

değişiklik gösterilmiştir [4]. Çölyak hastalığında Th1, astım hastalığında ise Th2 ağırlıklı bir immün yanıt görüldüğü belirtilmiştir [5-6]. PE'de de çölyak hastalığına benzer şekilde Th1/Th2 oranı artmıştır. Otoimmün ve alerjik hastalıklarla bu yönden ilişki kurulabilmektedir. Preeklampitik gebelerde yapılan bir çalışmada Ig E seviyesinin sağlıklı gebelere göre hafif olarak artmış olarak bulunmuştur. Bu ilişkiyi irdelemek adına alejik reaksiyonların birçoğundan sorumlu olan Ig E de çalışmaya eklenmiştir [7].

Bu çalışmadaki amacımız, preeklampsinin etyopatogenezinde immün mekanizmanın rolüne daha fazla dikkat çekmek ve bu bağlamda otoimmün hastalıklarla olası birlikteliğini ortaya koymaktır. Çalışmada diğer otoimmün hastalıklara değinilse de, özellikle çölyak hastalığı üzerinde durulmuştur. Bu amaç doğrultusunda literatürde daha önce hiç birlikte çalışılmamış olan total immunglobulin A, total immunglobulin E, anti gliadin antikor İg A, anti transglutaminaz antikor İg A, anti endomisyum antikor İg A serum düzeyini saptanmıştır. Böylece preeklampsinin, risk faktörlerinin belirlenmesine ve etyopatogenezine ışık tutmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Gebelikte Hipertansif Hastalıkların Tanım ve Sınıflaması

Gebelikteki hipertansif hastalıklar dört ana grupta toplanmaktadır [1, 8, 9] :

2.1.1. PREEKLAMPSİ:

Daha önce normotansif olan bir gebede 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon (sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg) ve proteinüri (24 saatte 300 mg ve üzeri) veya end-organ disfonksiyonunun eşlik ettiği klinik bir durum olarak tanımlanır (Tablo 1). Şiddetli preeklampsisi, şiddetli hipertansiyon ve end-organ hasarının bulgu ve semptomlarının eşlik ettiği klinik bir durumdur (Tablo 2).

Tablo 1. Preeklampsisi tanı kriterleri [1, 9]

HİPERTANSİYON 140-159/90-109 mmHg (4 saat arayla) Veya > 160/110 mmHg (birkaç dakika arayla) + SİSTEMİK TUTULUM*	SİSTEMİK TUTULUM
	Proteinüri - spot idrarda protein/kreatinin > 0.3 - > 300 mg/24 saat - $\geq + 1$ dipstick test
	Karaciğer fonksiyon bozukluğu - > x2 transaminaz düzeyi
	Trombositopeni - < 100.000/ mikrolitre
	Renal yetmezlik - Kreatinin > 1.1 mg/dl - Renal hastalık yokken x2
	Pulmoner ödem
Serebral veya görsel semptomlar	

*Bir bulgunun hipertansiyona eşlik etmesi preeklampsisi tanısı koydurur.

ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) önerisiyle, PE tanısı proteinüri olmadan ve şiddetli preeklampsi tanısı masif proteinüri (5 gram/24 saat) ve fetal gelişme geriliği olmadan da konulabilmektedir [9]. Çünkü preeklampsi tanısı konan hastalarda masif proteinüri ve fetal gelişme geriliğinin olması ile sonuçlar arasında zayıf korelasyon mevcuttur [9]. Preeklampsi, 34. gebelik haftasından önce ortaya çıkarsa erken preeklampsi (%10), 34. gebelik haftasından sonra ortaya çıkarsa geç preeklampsi (%90) olarak tanımlanır. Preeklampsi, postpartum dönemde %5 oranında ilk 48 saatte ortaya görülebilir.

Tablo 2. Şiddetli preeklampsi tanı kriterleri* [1, 9]

<p style="text-align: center;">HİPERTANSİYON</p> <p style="text-align: center;">Tek başına $\geq 160/110$ mmHg</p> <p style="text-align: center;">Veya</p> <p style="text-align: center;">140-159/90-109 mmHg</p> <p style="text-align: center;">(4 saat arayla)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;">SİSTEMİK TUTULUM</p> <p style="text-align: center;">(bir bulgu yeterli)</p>	SİSTEMİK TUTULUM
	<p>Proteinüri</p> <ul style="list-style-type: none"> - spot idrarda protein/kreatinin > 0.3 - > 300 mg/24 saat - $\geq + 1$ dipstick test
	<p>Karaciğer fonksiyon bozukluğu</p> <ul style="list-style-type: none"> - $> x2$ transaminaz düzeyi - sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı
	<p>Trombositopeni</p> <ul style="list-style-type: none"> - $< 100.000/$ mikrolitre
	<p>Renal yetmezlik</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kreatinin > 1.1 mg/dl - Renal hastalık yokken $x2$
	<p>Pulmoner ödem</p> <p>Serebral veya görsel semptomlar</p>

EKLAMPSİ: Preeklampsi bulgu ve semptomlarına, grand mal konvülsiyonların eşlik etmesidir. Gebelikte oluşan ve nedeni ilk anda anlaşılabilen konvülsiyon olgularında diğer nörolojik bulgularının bulunamaması bu durumun gebeliğe bağlı hipertansiyon nedeniyle oluştuğunu düşündürmelidir.

HELLP Sendromu: Şiddetli preeklampside görülen hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği ve trombositopeni ile seyreden klinik bir durumdur. HELLP sendromunun, %15-20 oranında, hipertansiyon veya proteinürinin eşlik etmediği durumlarda da görülebilmesi nedeniyle preeklampside ayrı bir klinik tablo olduğu da düşünülmektedir. Hemolizin laboratuvar bulguları: anormal periferik yayma, artmış bilirubin (> 1.2 mg/dl), artmış LDH değeridir (> 600 U/L). AST sıklıkla 70 U/L' den fazla olup platelet sayımı 100.000/uL altındadır.

2.1.2. Kronik Hipertansiyon

Gebelikten önce ya da gebeliğin 20. haftasından önce, en az iki kez ölçülen, sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olduğu ve postpartum 12. haftadan daha uzun dönemde devam eden tansiyon yüksekliğidir. Bu hastalarda end-organ hasarı olarak renal disfonksiyon, retinal damarlarda değişiklik ve sol ventrikül hipertrofisi saptanabilmektedir.

2.1.3. Kronik Hipertansiyona Süperempoze Preeklampsi

Kronik hipertansiyonu olan hastalarda, 20. gebelik haftasından sonra gelişen proteinüri veya end-organ disfonksiyonudur. Ayrıca hipertansiyonu ve proteinürisi olan gebelerde, hipertansiyonun alevlenmesi veya yanında şiddetli preeklampsinin klinik belirtilerinin ortaya çıkmasıdır.

2.1.4. Gestasyonel Hipertansiyon

Hipertansiyonun 20. gebelik haftasından sonra gelişmesi ve proteinürinin veya diğer preeklampsi bulgu ve semptomların hipertansiyona eşlik etmediği klinik bir durumdur. %15-25 oranında preeklampsi gelişebilir.

2.2. Preeklampsi Risk Faktörleri

- **Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü:** Preeklampsi gelişme riski, öyküsünde özellik olmayan gebelere göre, 7 kat artmıştır [10]. Şiddetli preeklampsi öyküsü mevcutsa bir sonraki gebelikte %25-65 oranında preeklampsi ortaya çıkar [11-14].
- **Nulliparite:** Paternal antijenlere ve koryonik villuslara ilk kez maruziyet sonrası gelişen immün cevabın yetersizliği sebep olabilir [1, 10].
- **Aile öyküsü:** Bazı vakalarda kalıtsal faktörler rol oynar [15, 16]. Plasentasyon bozukluğuna ve tekrarlayan preeklampsiye paternal kaynaklı fetal genler sebep olabilir.
- **Çoğul gebelik:** Fetus sayısı arttıkça risk daha da artar [10].
- **Anne yaşı:** 18 yaş altı ve 40 yaş üstü gebeliklerde risk artar.
- **BMI:** ≥ 26.1 olması riski artırır.
- **İrk:** İspanyol kadınlarda %9, Afrikan-Amerikalılarda ise %11 oranında görülür.
- **Sınırlı sperm teması:** Adölesan gebelik, donör inseminasyonu, oosit donasyonu ya da embriyo transferi sonrası oluşan gebeliklerde risk artar.
- **Partnerin annesinin preeklampsi olması veya daha önce preeklampitik gebeliğe babalık etmesi**
- **Annenin SGA öyküsü**
- **Gebelikler arası uzun interval**
- **Açıklanamayan fetal gelişme geriliği**
- **Pregestasyonel diyabet öyküsü:** Renal ve vasküler hastalıklar, yüksek serum insülin düzeyleri ve anormal lipid metabolizması etkili olabilir [17].
- **Kronik renal hastalıklar:** Evre 3, 4, 5 kronik böbrek hastalarında, %40-60 oranında preeklampsi gelişme riski izlenir [18, 19].

- **Kronik hipertansiyon**
- **Kollajen doku hastalıkları**
- **Hidrops fetalis**
- **Kromozal anomali**
- **Hidatiform mol:** Aşırı paternal kromozom maruziyeti sonucudur.
- **Kalıtsal trombofili**
- **Hiperhomosisteinemi**
- **Antifosfolipid antikor sendromu**

Bu risk faktörlerinden farklı olarak sigara, plasental adreno-medullin ekspresyonunu up-regüle ederek volum dengesini düzenler ve PE gelişim riskini azaltır.

2.3. Preeklampsi Patogenezi

Preeklampsi patofizyolojisinde hem maternal hem de fetal nedenler etkilidir. Patofizyoloji tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber, immünolojik nedenlerin de içerisinde bulunduğu birçok teori ileri sürülmüştür.

2.3.1. Anormal Plasenta Gelişimi

Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar plasentanın, PE patofizyolojisinde kritik role sahip olduğunu göstermektedir. PE gelişimi için, plasentanın varlığı gerekir. Fetus olmadan PE gelişebilir [20-22]. Ekstrauterin gebeliklerde de PE gözlenebilir [1]. PE tablosu, plasentanın ayrılmasıyla her zaman geriler.

Gebelikteki hipertansif bozuklukların ve fetal gelişme geriliğinin özelliği, spiral arterlerin gebeliğe özgü yeniden yapılanması ve trofoblast invazyonundaki defektir [23, 24]. PE' de sitotrofoblastlar, desiduada spiral arterleri infiltre etmelerine rağmen myometriuma penetre olamazlar ve pseudovaskülogenez oluşmaz [25, 26]. Bu

plasentasyon bozukluğu fetal ölüm, plasenta dekolmanı, PE, IUGR, preterm doğum, erken membran rüptürü gibi durumlara yol açabilir [1, 27].

2.3.2. İmmünolojik Faktörler

Preeklampside maternal blokan antikörlerle, fetal antijenik yapı arasında dengesizlik olduğu kabul edilebilir. Sonuçta maternal blokan antikörlerin olmayışı sınırlı üretimi veya aşırı fetal antijenik yük preeklampsi gelişiminden sorumlu tutulabilir [28]. Preeklampsinin immünolojik bir bozukluk olabileceği ilk kez 1902 senesinde ortaya atılmış ve o günden bu yana preeklampsinin fetoplesantal allogreftinin antijenik yapısına karşı annenin anormal immün yanıtına bağlı olabileceğine dair bir takım teoriler üzerinde durulmuştur. [29,30] Abdominal gebelikte preeklampsi gelişmesi uterus varlığının hastalık gelişimi için şart olmadığını göstermiştir. [31]. Ayrıca fetüsün olması da şart değildir. Çünkü fetüsün olmadığı molar gebelikte de preeklampsi gelişebilmesi hastalığın oluşmasında trofoblastların varlığının yeterli olduğunu gösterir.

Anne ile fetus arasındaki immünolojik intolerans PE patogenezinde rol oynayabilir [32]. Ekstravillöz trofoblastlar, HLA klas 1 antijenlerinden HLA-C, HLA-E, HLA-G eksprese ederler. Natural killer (NK) hücreleri CD94, killer immünglobulin reseptör (KIR), ILT reseptörleri ile bu antijenleri tanır ve desidüayı infiltre ederek ekstravillöz trofoblastlarla ilişki kurar [33]. Bu durum plasental implantasyonu kontrol eder. Maternal ve paternal genler arasındaki uyumsuzluk, NK aktivitesini artırarak anormal plasental implantasyona neden olur. Plasentadan alınmış biyopsilerde, preeklamptik desidual dokularda artmış dendritik hücre infiltrasyonları gösterilmiştir [34]. Bu hücreler antijen spesifik T hücre cevabında önemli role sahiptir. Bu fetal antijenlere karşı oluşan immünolojik cevaptaki değişiklik anormal plasentasyona sebep olabilir. Genetik çalışmalar, NK hücrelerindeki KIR polimorfizmi, KIR-AA ve HLA-C2 genotipi olanlarda PE riski arttığını gösterir [35]. Ayrıca normal gebelikte Th2 immün cevap daha baskın

gözlenirken, PE'de normal gebeliklere kıyasla Th1 cevabı daha baskındır [1]. Ayrıca Malinowski ve ark. T hücre sayısını ve T helper sayısını artmış, Ts oranını da azalmış buldular. Th/Ts oranını ise 2.5 kat artmış bulmuşlardır [36]. Th1 cevabı fetal allogreftin rejeksiyonunu provoke eder; bu nedenle Th2 immün sitokin oranı Th1 den yüksektir. Desiudal Th1 hücrelerinin azalması, Fas-FasL aracılığı ile oluşan apoptozdan ileri gelmektedir. Th2 dominansı özellikle fetoplental çevrede gözlenir. Fetoplental ünitelerden alınan supernatantlarda artmış IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-3 düzeyleri saptanmıştır. IFN gama azalmış olarak bulunur. Gebelikte nötrofil aktivitesi de belirgin olarak azalmıştır. Th2 dominansına uygun biçimde maternal immün cevap hücreler immüniteden antikor yapımına kayar. Gebe farede immünglobulin izotipi, kompleman fikse eden, fetal alloantijenlere reaktif olan IgG2a (insanda IgG1) izotipinden IgG1 (insanda IgG4) izotipine değişmiştir. Gebelik süresince RA geçici remisyona girer. Ancak aşırı otoantikor yapımı ile ilişkili olduğu bilinen SLE alevlenmeleri görülür [37, 38, 39, 40, 41].

İmmün sistemin diğer önemli komponenti olan immünglobulinler üzerinde yapılan çalışmalarda, preeklampside ve normal gebelerde Ig G, Ig M, Ig A seviyeleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir. [42] Buna karşılık preeklampside plasenta, deri, karaciğer ve glomerüllerde immün kompleks ve immün kompleman elemanlarının depolandığı bildirilmiştir. Preeklampside gebelerde dolaşımında da immün kompleksler bulunabilir. Ancak bu kompleksleri tespit etmek zordur. İspatlanmamakla birlikte preeklampside gebelerde kompleman sisteminin aktive edildiğine dair çalışmalar vardır. Preeklampsinin gebelikte akut faz reaksiyonunu uyararak kompleman artışına neden olduğu iddia edilmektedir. Bazı yayınlarda preeklampside trofoblast, plasenta, renal antijenlere, lenfositlere ve laminine karşı antikorlar bildirilmiştir. [42] Ayrıca Lupus antikoagülanı ile erken dönem preeklampside arasındaki ilişki olduğuna dair bir çalışma yapılmış ve insan

immünglobülini ile tedavinin preeklampsinin stabilizasyonunu sağladığı gösterilmiştir. [43]

2.3.3. Genetik Nedenler

PE olguları genellikle sporadik olsa da genetik nedenler bu hastalığın oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir [44-53]. Anne veya kız kardeşte preeklampsi öyküsü olması, primigravid gebelerde 2-5 kat PE riskini artırır [45, 46, 53, 54]. Önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü olması 7 kat risk artışına sebep olur [51]. Preeklamptik anneden doğan erkek eşlerden gebe kalınması PE gelişimini artırır [47, 53]. Gebenin eşinin daha önceki eşinde preeklampsi gelişmesi şu anki gebelikte PE gelişim riskini artırır [47].

2.3.4. Sistemik Endotel Disfonksiyonu

İskemik değişiklikler sonucu plasentadan salınan anti-anjiyogenik, inflamatuvar ve metabolik faktörler endotel hasarını arttırmaktadır. PE' de gözlenen klinik özelliklerin bir çoğu, endotel disfonksiyonu sonucu ile oluşur. Bunu destekleyen bulgular, fibrinojen, F8 ve trombomodulin artışı, bozulmuş asetilkolin aracılı vazorelaksasyon, NO ve prostasiklin düzeyinin azalması, endotelin ve tromboksan artışı, anjiyotensin-II duyarlılığında artış olarak sıralanabilir.

PE hastalarında, yıllar sonra kardiyovasküler ve renal hastalıkların görülme riskinin artması, bu hastalarda endotel hasarının olduğunu göstermiştir [55].

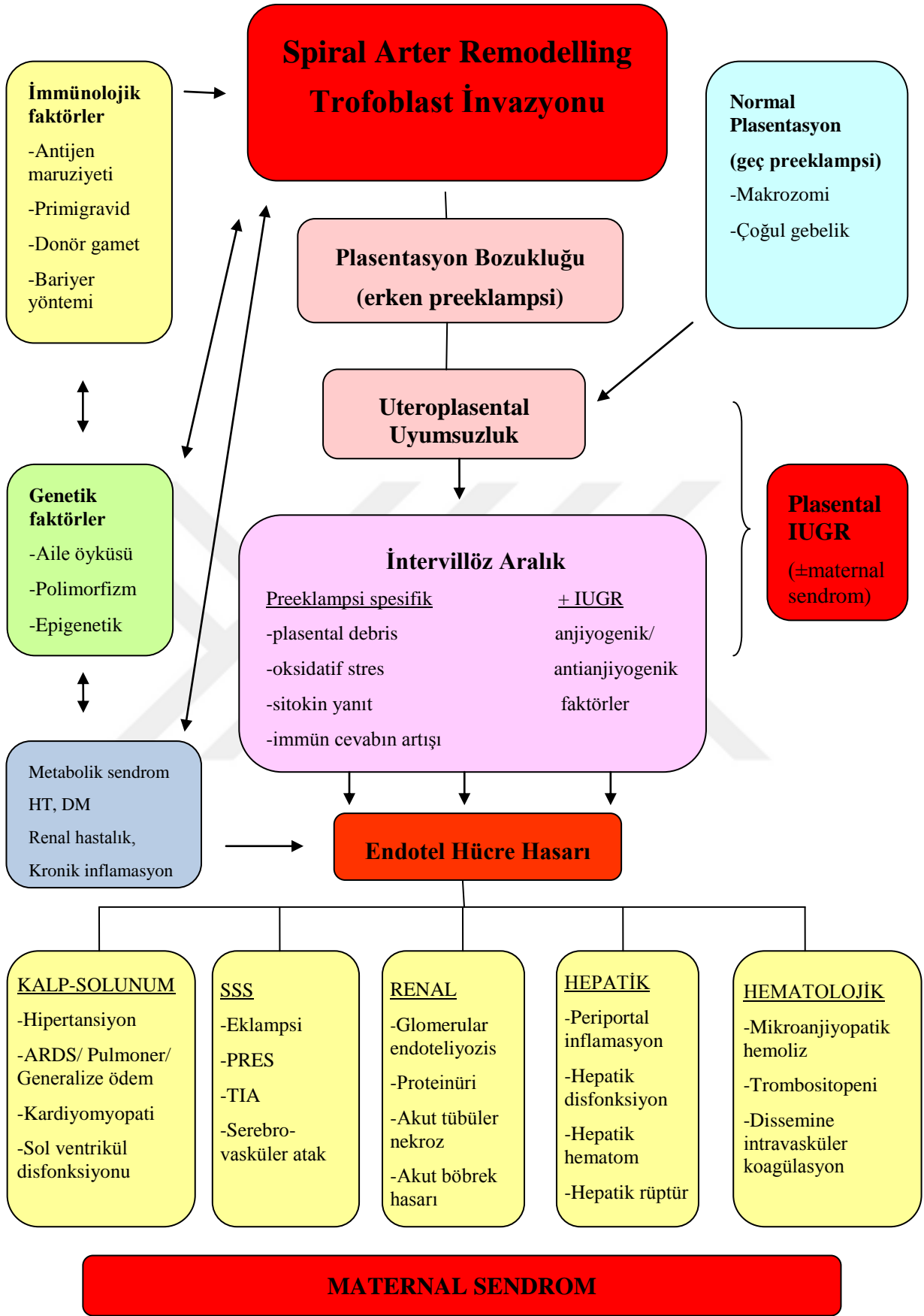
2.3.5. İnflamasyon

Sinsityotrofoblast debrisleri ve mikropartiküllerin maternal dolaşımında bulunmasının inflamasyonu tetiklediği düşünülmektedir [1, 56]. Normal gebelikte gözlenen inflamatuvar yanıt PE' de artmıştır.

2.3.6. Anjiyotensin II Sensitivitesinde Artma

Bradikinin reseptörünün up-regülasyonu ile ilişkili olarak anjiyotensin duyarlılığında artma gözlenmektedir.





Şekil 1. Preeklampsi patogenezi ve sistemik sonuçları [57]

2.4. Preeklampside Sistemik Değişiklikler

2.4.1. Hipertansiyon ve Kardiyak Fonksiyonlar

Gebeliğin özellikle ilk üç ayında kan basıncı fizyolojik olarak düşer. Preeklampside afterloadun artmasıyla birlikte sol ventrikül performansı azalır [58-60]. Genellikle ejeksiyon fraksiyonu normal sınırlardadır [58]. Şiddetli preeklampside az bir grupta miyokardiyal hasar ve %40 oranında global diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişebilir [1, 61]. Göğüs ağrısı miyokardiyal iskemiye gösterebilir. Troponin I değerinin yükselmesi, altta yatan kardiyak hastalık olmadığı müddetçe preeklampsi ile ilişkili değildir [61].

2.4.2. İntravasküler Volüm ve Ödem

Şiddetli preeklampside intravasküler volüm azalır. İntravasküler volümün azalması, vazoaaktif ajanlara aşırı yanıt nedeniyle gelişen vazokonstriksiyon sonucudur. Preeklampsi hastalarında gelişen ödem ani, hızlı kilo alımı ve fasiyal ödem ile karakterizedir.

2.4.3. Pulmoner Ödem

Şiddetli preeklampside gözlenen bu durum multifaktöriyeldir. Kapiller permeabilite artışı, pulmoner vasküler hidrostatik basıncın artışı, sol kalp yetmezliği ve aşırı volüm yükü nedeniyle olabilir.

2.4.4. Proteinüri

Proteinüri, glomerüler filtrasyon bariyerindeki bütünlüğün ve tübüler geri alımın bozulması sonucu ortaya çıkar. Preeklampsinin geç bulgusudur [62, 63].

2.4.5. Renal Fonksiyon

Preeklampside, vazospazm ve glomerüler kapiler endotel şişmesi (glomerüler endoteliozis), normal gebelikteki glomerüler filtrasyon hızının ortalama %30-40 altına

inmesine neden olur. Preeklampside, serum kreatinin nadiren arttır (1.0-1.5 mg/dl). Ancak ürik asit genellikle yüksektir.

2.4.6. Hematolojik Değişiklikler

Preeklampsili kadınlarda, trombositopeni en sık görülen hematolojik anormalliktir. Hastalığın şiddeti arttıkça trombositopeni de artar. Mikroanjyopatik endotel hasarı, mikrovasküler yatakta platelet formasyonuna ve trombüs oluşumuna neden olur. Şiddetli karaciğer disfonksiyonu ve plasenta dekolmanı gibi komplikasyonlar olmadığı sürece protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen konsantrasyonu genellikle değişmez. Mikroanjyopatik hemoliz sonucu periferik yaymada şistozitler gözlenir ve buna bağlı laktat dehidrogenaz konsantrasyonu serumda artmış olarak izlenir.

2.4.7. Hepatik Değişiklikler

Preeklampside karaciğer, ilk etapta etkilenmemiştir. Etkilenmiş preeklamptik olgularda, karaciğer sinüsoid duvarları boyunca fibrin birikimi görülmektedir [64, 65]. Karaciğer kan akımının azalması periportal hemoraji ve iskemiye sebep olabilir. Klinik olarak Glisson kapsülünün gerilmesiyle epigastrik ağrı, serum transaminazların yüksekliği, ağır preeklampsi olgularında koagülopati, subkapsüler hemoraji ve hepatik rüptür gözlenebilir.

2.4.8. SSS Bulguları

Tansiyon yüksekliği nedeniyle beyin damarlarında vazokonstrüksiyon ve serebrovasküler otonöregülasyonun bozulması sonucunda serebrovasküler bulgular ortaya çıkar. Baş ağrısı, vizüel semptomlar, hiperrefleksi ve ayak bileğinde klonus izlenebilir. Baş ağrısı temporal, frontal, oksipital veya diffüz olabilir, zonklama tarzındadır. Vizüel semptomlar retinal arterlerin konstrüksiyonu nedeniyle oluşur. Görme bulanıklığı, skotom, diplopi, amorozis fugas nadir de olsa kortikal körlük oluşabilir.

2.4.9. Fetus ve Plasenta

Kronik plasental hipoperfüzyon sonucu intrauterin fetal gelişme geriliği ve oligohidramniyoz görülebilir. Erken preeklampside 5 kat fetal mortalite ve 16 kat perinatal mortalite ve neonatal morbidite riski artmıştır [66]. Maternal ve fetal komplikasyonlardan dolayı preterm doğum oranı artmıştır. Preeklampsi mevcudiyeti fetal maturasyonu artırıcı etkiye sahip değildir. RDS, IVK, NEK gibi morbiditelerin görülme sıklığı, normatansif gebelerde görülme sıklığından farklı bulunmamıştır [67].

2.5. Preeklampsinin Önlenmesi

Tüm dünyada, PE'ye bağlı maternal, fetal morbidite ve mortalitenin düşürülmesi amacıyla, PE gelişimini önleyecek faktörlerin bulunması için randomize kontrollü çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmaların vaka sayıları sınırlıdır.

2.5.1. Antiplatelet Ajanlar

PE, trombosit yıkımının ve tromboksan sentezinin olduğu bir hastalık olduğundan, çalışmalar tromboksan sentezini azaltan düşük doz aspirin (60-150 mg/gün) üzerinde yoğunlaşmıştır. Düşük doz aspirinin, %10-15 oranında PE, preterm doğum ve IUGR gelişmesini önlediğini bildiren çalışmalar mevcuttur.

2.5.2. Kalsiyum

Yüksek riskli hasta populasyonlarında, diyetle alınan kalsiyum miktarı az olan hastalara 1000 mg/gün elemental kalsiyum desteği verilebilir [68]. Bazı çalışmalarda düşük doz kalsiyum desteğinin erken PE riskini azalttığı düşünülse bile sağlıklı, nullipar hastalara kalsiyum desteği önerilmemektedir.

2.5.3. Antikoagülan Tedavi

PE riskini azaltmak için, antikoagülan tedavi tavsiye edilmemekle birlikte yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma yoktur.

2.5.4. Kilo Verilmesi

PE öyküsü olan kadınlarda kilo kaybı, tekrarlayan gebeliklerde PE gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir [69].

2.5.5. Nitrik Oksit

PE patogeneğinde, nitrik oksit eksikliği rol oynayabilir. PE'nin önlenmesinde nitrik oksit uygulanmasını destekleyecek yeterli kanıt ve çalışma yoktur [70].

2.5.6. Vitamin C, Vitamin E Ve Balık Yağı

Vitamin C, vitamin E ve balık yağı önerilmemektedir.

2.5.7. Vitamin D

D vitaminin 2 formu vardır: Vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3 (kolekalsiferol). Vitamin D3 sentezinde ilk basamak, güneş ışınlarının etkisiyle, ciltte bulunan provitamin D'nin vitamin D3'e (kolekalsiferol) dönüşmesidir. Daha sonra D vitamini bağlayan proteinlere (DBP) bağlanarak hedef organlara taşınırlar. İntestinal emilim D vitaminin başka bir kaynağıdır. D vitamini, gıdalardan; vitamin D2 (ergokalsiferol) ile zenginleştirilmiş süt, yağlı balık ve az derecede yumurtada bulunur. Diyetle alınan D vitamini, enterositlerden absorbe edildikten sonra şilomikronlar içinde taşınır. Çölyak, Crohn hastalığı, pankreas yetmezliği, kistik fibrozis ve kolestazla seyreden karaciğer hastalığı gibi yağ malabsorbsiyonu ile ilişkili hastalıklar D vitamini eksikliğine ile seyredebilir. Şilomikronlar portal dolaşım aracılığıyla karaciğere ulaşır. Burada 25-hidroksilaz enzimi tarafından hidroksilasyona uğrar ve 25-hidroksivitamin D (25OHD)

oluşur. Böbreklerin proksimal tübüllerindeki mitokondrilerde, 25 OH D'nin 1,25-dihidroksivitamin D (1,25OHD)'ye hidroksilasyonu gerçekleşir. 1,25 OH D, D vitaminin fizyolojik olarak aktif formudur. D vitamini ve 1,25 OH D'nin sentezi, kalsiyum dengesi ile yakın ilişki içindedir ve parathormon (PTH), serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile düzenlenir.

Son yıllarda, pankreas, immün sistem, makrofajlar, vasküler endotel, mide, epidermis ve plasenta gibi birçok dokuda D vitamini reseptörleri ve 1 α -hidroksilaz enziminin varlığının gösterilmesiyle, D vitaminin iskelet sistemi dışında da etkilerinin olduğu düşünölmeye başlamıştır. Bu dokularda, 25 OH D, lokal olarak 1,25 (OH) D₂'ye dönüşüp parakrin etki gösterebilmektedir [71].

D vitamini, bağışıklık sistem hücreleri üzerinde de önemli etkilere sahiptir. Dendritik hücreler, makrofajlar ve T ve B lenfositler gibi antijen sunan hücreler D vitamini reseptörü (VDR) taşımaktadır. Her ne kadar, normal veya normale yakın serum 25 OHD düzeylerine sahip sağlıklı yetişkinlerde, D vitamini desteğinin üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığını azalttığı gösterilemediyse de D vitamini eksikliği ve otoimmün hastalıklar ve enfeksiyonlar arasındaki ilişki açık olarak gösterilememiştir. 1,25 OHD, dendritik hücre maturasyonunu inhibe etmekte ve immün modulator olarak etki göstermektedir. Bu nedenle D vitamini eksikliğinin otoimmün hastalık riskini artırması beklenmektedir. Bu durumun varlığı hayvan modellerinde gösterilmiştir [72]. İnsanlarda üzerinde yapılan gözlemsel çalışmalarda ise D vitamini eksikliği ile tip 1 diyabet ve multipl skleroz (MS) arasında ilişki olduğu öne sürölmüştür [73]. D vitamini ve alerjik hastalıklar arasındaki ilişkiyle ilgili çelişkili yayınlar bulunmaktadır. Bazı yayınlarda, D vitamini eksikliği, astım ve egzema gibi alerjik hastalıklarda artış ile ilişkili bulunurken, bazı yayınlarda bu hastalıkların sıklığında azalma bildirilmiştir [74]. D vitamini, edinsel bağışıklık sisteminin aktivasyonunu baskıladığı halde, doğal bağışıklık sistemini özellikle

de monosit ve makrofajları aktive eder. Bakteri enfeksiyonuna sekonder olarak monosit ve makrofajlarda VDR ve 1-alpha-hydroxylase aktivitesi artar. Böylece, mikobakteri gibi hücre içi mikroorganizmalara ciddi bir direnç oluşur [75].

D vitamini eksikliği ve gebelik üzerine etkilerini değerlendiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin, 31 çalışmanın derlendiği bir meta analizde, D vitamini eksikliği, gestasyonel diyabet, preeklampsi ve düşük doğum ağırlıklı bebek riskinde artış ile ilişkili gösterilmiştir [76]. Gebelik sırasında D vitamini tedavisini değerlendiren bir meta analiz, D vitamini desteğinin, gebeliğin olumsuz sonuçları (örneğin; preeklampsi, erken doğum, düşük doğum ağırlığı) üzerine koruyucu etkisi olup olmadığını değerlendirmek için çalışma sayısının yeterli olmadığını bildirmiştir [77]. Reprodüktif yaştaki kadınlarda D vitamini düzeyi ölçümü önerilmemektedir. Güneş ışınlarından yeteri kadar faydalanamayan kadınlara 600 IU/gün D vitamini takviyesi önerilmektedir. Bazı gözlemsel çalışmalarda D vitamini eksikliğiyle PE riski artışı ve erken PE gelişimi arasında ilişki saptanmıştır [78-79]. Prospektif kohort çalışmasında bu ilişki gözlenmemiştir [80].

2.5.8. Antihipertansif Tedavi

Bu tedavi PE, plasenta dekolmanı gibi risklerin azalmasını sağlamayıp, sadece şiddetli hipertansiyon ve inme riskini azaltır.

2.5.9. Uterin Doppler Kan Akımı

Anormal uterin kan akımı velosimetrisi, yüksek PE riski olan gebeleri saptayabilmektedir.

2.5.10. Diyet

Protein, enerji ve tuz kısıtlaması etkili bulunmamıştır.

2.5.11. İstirahat

IUGR gözlenen gebelerde egzersizin kısıtlanması, uterus kan akımının artmasına ve kan basıncı alevlenmelerinin azalmasına faydalı olabilir.

2.6. Preeklampsinin Öngörülmesi

PE gelişimi için risk altında olan kadınları öngörmek adına birçok klinik, biyofiziksel ve biyokimyasal test önerilmiştir [81, 82]. Günümüzde PE gelişimini öngörebilecek güvenilir, ucuz, geçerli bir tarama test hala bulunmamaktadır [1, 83, 84]. Önemli olabilecek bazı testler:

2.6.1. Anjiyogenik Faktörlerin Kan ve İdrarda Saptanması

PE' nin patofizyolojisinde, diffüz endotel hasarı ve kapiller geçirgenlik artışına neden olan anjiyogenik faktörlerin aşırı salgılanması bu moleküllerin araştırılmasına yol açmıştır. İskemik trofoblastlar, anti-anjiyogenik moleküllerin (sEng, sFlt1) artmasına, anjiyogenik moleküllerin ise azalmasına (VEGF, PlGF) yol açar. Daha önemli olan sFlt-1:VEGF oranı artar. Bu değişiklikler hastalık oluşmadan meydana gelir ve doğum sonrası fizyolojik düzeylerine dönerler.

2.6.2. Uterin Arter Velosimetrisi

Gebeliğin ilerlemesiyle düşük empedanslı uterin arter kan akımı gözlenir. PE'de özellikle ikinci trimesterde uterin arter kan akımında direnç artışı PE' nin erken radyografik özelliği olabilir. İki şekilde gözlebilir: 1.Uterin arterlerde diyastolik çentik (%65 sensitivite ve %95 spesifite) 2.Yüksek rezistans (%80 sensitivite ve %78 spesifite), pulsallite indeksi (%78 sensitivite ve %95 spesifite) ve sistolik/diyastolik oranı.

Meta analizler, uterin arter doppler analizinin PE gelişme riski olan gebeleri saptayabileceğini gösterse bile [85, 86], bu yöntemin yanlış pozitif oranının yüksek

olması [87, 88], hastanın anksiyetesini arttırması ve pahalı olmasıyla nedeniyle tarama yöntemi olarak önerilmemektedir. ACOG, 2013 yılında bu bulgunun preeklampsi gelişiminden ziyade IUGR gelişiminde önemli olduğunu vurgulamıştır [1].

2.6.3. Kombine testler

Sistematik derlemeler, bir değer yerine PP13, ADAM12, Uterin arter doppleri gibi birden fazla markerin kombine edilerek kullanılmasının, spesifite ve sensitiviteyi arttıracığını göstermektedir [89].

2.6.4. Fetal DNA

Levine ve ark. yaptığı çalışmada, maternal serumda hücresiz fetal DNA düzeyinin iki aşamada arttığını bildirmişlerdir. Buna göre gebeliğin erken döneminde fetal DNA taraması yapılmasının belirleyici olabileceğini ancak 28. gebelik haftasından sonraki artışın hastalığın göstergesi olabileceğini iddia edilmektedir [90].

2.6.5. Sitokinler

Protein yapıdaki bu maddeler vasküler endotelden, lökositlerden ve aynı zamanda trofoblast-desidua ara yüzündeki makrofajlar ve lenfositlerden inflamatuvar süreç içerisinde salgılanırlar. Bunların birçoğu klinik olarak çalışılmış olsa da henüz belirleyici bir test olarak yeterliliğini kanıtlayamamıştır.

2.6.6. Biyofizik Provokasyon Testleri

Artmış vasküler yanıtı test eder. Roll-over test, Anjiyotensin-II challenge test ve izometrik egzersiz testlerinin pahalı olması, zaman sıkıntısı ve güvenilirliğinin düşük olması nedeniyle yapılmamaktadır.

2.6.7. Ürik Asit

Ürik asit düzeyi, henüz gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi ayırımında yararlılığı net olarak kanıtlanmadığından yaygın olarak kullanılmamaktadır [91].

2.7. Çölyak Hastalığı ve Preeklampsi Etyolojisinde Çölyak Markerleri ve Ig A

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkın bireylerde tahıl ürünlerinde bulunan glutene karşı duyarlılık sonucu gelişen genellikle malabsorbsiyonla seyreden ince barsakta karakteristik lezyonlar yapan, glutensiz diyetle klinik düzelme gösteren otoimmün, familyal özellikli bir hastalıktır. Hastalığın tanı aldığı yaşlar genellikle erken yaşlar olmasına rağmen, semptomatik ikinci pik üçüncü ve dördüncü dekatta görülmektedir. Hastalar asemptomatik olabildiği gibi, karın ağrısı, şişkinlik, kilo kaybı, ishal gibi semptomlarla da ortaya çıkabilir.

Çölyak hastalarının önemli kısmının asemptomatik veya hafif semptomatik grup oluşturduğu düşünülmektedir. Tanı konmamış çölyak hastalarının bilinen çölyak hastalarına oranının 7-10/1 olduğu düşünülmektedir [92]. Çölyak hastalığı, dünya popülasyonunun %0.6 ile %1 ini etkilemektedir [93]. Türkiye’de sağlıklı kan vericilerinde bakılan doku transglutaminaza karşı antikor sıklığı %1.3 olarak bildirilmiştir [94]. Yine Türkiye’de yapılan 6-17 yaş arasındaki öğrencilerin tarandığı bir başka çalışmada antikor pozitifliğiyle birlikte biyopsi ile tanı alan ÇH prevalansı %0.47 olarak belirlenmiştir [95].

Buğday prolamini olan gliadin immünpatogenezen sorumludur. Buğday yapısındaki glutenin alkol ile reaksiyonu sonucunda ince barsak mukozası için toksik olan gliadin oluşur. Gliadin epitel hücrelerinde yıkıma yol açarak interlökin-15 ekspresyonu ile intraepitelyal lenfositleri aktive eder. Gliadin lamina propiada doku transglutaminazı aracılığıyla deamine olarak antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki HLA-DQ2 (veya HLA-DQ8) ile etkileşime girer. Gliadin T hücre reseptörü aracılığıyla CD 4+ T hücrelerine

sunulur, bu durum sitokin salınmasına neden olarak doku hasarına neden olur. Böylece villus atrofisi ve kript hiperplazisi meydana gelir [96].

Çölyak hastalığı beş klinik subkategoriyeye ayrılabilir:

1.Klasik Hastalık: Malabsorbsiyon, steatore, ishal, kilo kaybı, vitamin eksiklikleri ile seyreden serolojik testler pozitif olgulardır. Biyopside klasik patolojik bulgular görülür.

2.Atipik Hastalık: Yorgunluk, anemi, artrit, dental bulgular, transaminaz yüksekliği, osteoporoz, infertilite ile seyreden hastalarda serolojik testler pozitif ve klasik patolojik değişiklikler izlenir.

3.Sessiz Hastalık: Asemptomatik kişilerde serolojik testler ve biyopsi çölyak hastalığıyla uyumludur.

4.Latent Hastalık: Asemptomatik kişilerde seroloji pozitif ancak biyopside villöz atrofi yoktur.

5.Potansiyel Hastalık: Semptomatik kişilerde seroloji pozitif, biyopsi ise negatiftir.

Çölyak hastalığında klinik polimorfizmden dolayı çok geniş spektrum içinde gastrointestinal ve ekstraintestinal belirtiler görülür. Çocukluk döneminde; ishal, gelişme geriliği, boy kısalığı ön plandadır. Anoreksia, kas erimesi, apati, abdominal distansiyon, irritabilite, kusma ile de hasta başvurabilir. Erişkin dönemde ise inatçı ishal, halsizlik, kilo kaybı ön planda görülür. Malabsorbsiyonla birlikte seyreden ishal, kilo kaybı ve karın şişliği klasik başvuru şeklidir [97]. Atrofik glossit, tekrarlayan aftöz ülserler, refrakter gastroözofageal reflü, rekürren pankreatit, transaminaz yüksekliği, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi diğer gastrointestinal semptomlar ve hastalıklar çölyak hastalığıyla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca demir eksikliği anemisi ve vitamin D, kalsiyum eksikliğine bağlı metabolik kemik hastalığı

en sık görülen ekstraintestinal semptomlardandır. Bunlara ek olarak infertilite, dermatitis herpetiformis, kardiyomyopati, idiyomatik pulmoner hemosiderozis, Ig A nefropatisi, depresyon, epilepsi, tip 1 diabetes mellitus, otoimmün tiroidit gibi otoimmün hastalıklar çölyak hastalığına eşlik eden diğer ekstraintestinal bulgulardandır.

Çölyak hastalığında tanı serolojik testler ve biyopsi ile konur. Tanıda ilk basamak serolojik testlerdir. Biyopsi materyalinde karakteristik histopatolojik bulguların gösterilmesi ise tanıda altın standarttır.

Çölyak hastalığında erken tanı hastalığın seyrini değiştirebilir. Bu nedenle tarama önemlidir. Kronik ishal, malabsorbsiyon, kilo kaybı, karın şişkinliği gibi tipik semptomu olanlar, çölyak hastalarının birinci ve ikinci derece akrabaları, Tip 1 Diabet ve otoimmün endokrin hastalığı olanlar, erken osteoporozu, osteomalazisi olanlar, açıklanamayan transaminaz yüksekliği, demir eksikliği anemisi, izole alkalen fosfataz yüksekliği, boy kısalığı, gecikmiş puberte, infertilite ve tekrarlayan düşüklüğü olanlar, Down ve Turner sendromu olanlar çölyak hastalığı açısından taranmalıdır [98]. Seropozitif olan hastalara biyopsi yapılmalıdır. Hastaların %95'inde HLA-DQ2 ve daha az oranda HLA-DQ8 ekspresyonu bulunmaktadır. Ayrıca şüpheli histolojik ve serolojik sonuçları olan hastalarda HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 negatifliği tanıyı ekarte ettirmektedir.

Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testler, anti gliadin antikor Ig G ve Ig A, anti endomisyal antikor Ig G ve Ig A, doku transglutaminaz antikor Ig G ve Ig A, deamine anti gliadin antikorlarıdır. En duyarlı ve spesifik testler doku transglutaminazı ve anti endomisyum antikor Ig A'dır [99-100]. Anti gliadin antikor düşük spesifite ve sensitivitesi nedeniyle tanıda kullanımı sınırlıdır. Ancak ikinci kuşak anti gliadin antikorların tanı değeri %94 duyarlılık ve %97 özgüllük ile ilk kuşak testlerden daha yüksektir [101-102]. Çölyak hastalarının yaklaşık %2-3 'ünde Ig A eksikliğine bağlı olarak Ig A temelli serolojik testler negatif olarak bulunabilir [103]. Bu sebeple tarama

testlerinin yanında total Ig A da istenmeli ve Ig A düşük bulunan olgularda da Ig G temelli testler istenmelidir. Serolojik testler yapılırken hastalar en az 4 hafta gluten içeren diyet almalıdır.

Tablo 3. Çölyak tanısında kullanılan serolojik testlerin güvenilirliği [92]

TEST	SENSİTİVİTE(%)	SPESİFİTE(%)
<i>Anti-gliadin Ig G</i>	75-85	75-90
<i>Anti-gliadin Ig A</i>	80-90	85-90
<i>Deamine anti-gliadin antikorları</i>	94	97
<i>Doku transglutaminaz Ig A</i>	90-98	95-97
<i>Anti-endomisyal antikor Ig A</i>	85-98	95-97

Çölyak hastalığında tedavi yaşam boyu glutensiz diyettir. Pirinç, mısır ve yulaf taneleri tolere edilebilir. Semptomlar düzeline kadar sıklıkla eşlik eden laktaz eksikliği nedeniyle laktozsuz diyet de önerilmektedir. Çölyak hastalarının hepsine vitamin ve mineral eksikliği için taramaları ve kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmalıdır. Reprodüktif dönemdeki tüm kadın hastalara ayrıca folik asit desteği verilmelidir. Glutensiz diyetle hastaların %90'ında 2 haftalık bir süre içerisinde semptomatik iyileşme izlenmektedir. Serolojik düzelmeye ise yaklaşık 3-12 ay sürer. 1 yıl sonra ise histolojik düzeyde iyileşme görülür. Hastaların bir kısmında glutensiz diyete rağmen iyileşme göstermeyen refrakter sprue durumu görülür. Ayrıca çölyak hastalarında non-Hodgkin lenfoma ve gastrointestinal kanser riskinin normal popülasyona göre arttığı gösterilmiştir [104].

Çölyak hastalarında gebelik seyri klinik çalışmalara konu olmuştur. Bazı çalışmalarda çölyak hastalığının azalmış fertilitate ve gebelikte kötü sonuçlarla ilgili

olabileceği belirtilmiştir [105-106]. Küçük ölçekli çalışmalarda terminasyon, abort, düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği oranlarının normal gebelerden yüksek bulunduğu bildirilmiştir [107-108]. Vitamin mineral malabsorbsiyonuna bağlı olarak anemi, folat eksikliği, esansiyel elementlerin eksikliği olabileceği ve gebeliği etkileyebileceği belirtilmiştir. Folik asit eksikliğine bağlı olarak nöral tüp defekti riskinin normal popülasyona göre zayıf bir ilişkiyle arttığı gösterilmiştir [109]. Tata ve arkadaşlarının yaptığı büyük popülasyonlu çalışmada anne yaşının anlamlı şekilde arttığı, abort ve sezaryen oranlarının hafifçe arttığı gösterilmektedir. Ancak çalışmada operatif doğum, makat geliş, preeklampsi, postpartum kanama, ektopik gebelik, ölü doğum ve terminasyon oranı normal popülasyonla benzer olarak bildirilmiştir [110].

2.8. Preeklampsi Etiyopatogenezinde total immunglobulin E nin Rolü

İmmunglobulin E aşırı yanıtına ve alerjik hastalıklara meyilli olma durumuna atopi denir. Alerjik hastalıklardan bazıları anaflaksi, alerjik astım, alerjik rinit, alerjik konjonktivit, atopik dermatittir. İmmunglobulin E alerjik reaksiyonlarda rol oynayan en önemli immünglobulindir. Hedef organ allerjenle karşılaştığında hedef organdaki makrofajlar antijeni alır ve küçük peptidlere parçalarlar. Ardından antijeni T hücrelere sunarlar. Alerjik yanıtta rol oynayan T hücreler genellikle CD4+ T hücrelerdir. Antijenle karşılaşan T hücrelerin salgıladığı interlökin 4 ve 13 B lenfositlerin aktive olmasına ve immünglobulin E oluşturmaya yol açar. Oluşan Ig E mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyinde bulunan kendilerine ait reseptörlere tutunur ve birbirleriyle köprü kurarlar. Bu olay mast hücrelerinin aktive olmasına ve granüllerinden histamin, triptaz, lökotrien ve prostaglandin gibi mediatörlerin salınmasına neden olur. Bu mediatörler buldukları ortama göre ödem, eritem, bronkospazm gibi alerjik inflamasyonun erken bulgularının oluşmasına yol açarlar. T lenfositlerden salınan IL-5 ortama eozinofillerin toplanmasına

neden olur. Eozinofillerden salınan bazı mediatörler de epitelde harabiyete, dokunun yapısında değişiklikler olmasına ve inflamasyonun geç faz bulgularının oluşmasına yol açar.

Gebelik döneminde maternal kanda immünglobulin E seviyesinde minimal değişiklikler görünmekte olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Trimesterlar arasında da anlamlı fark izlenmemiştir [111]. Ayrıca preeklampitik gebelerde yapılan bir çalışmada Ig E seviyesinin sağlıklı gebelere göre hafif olarak artmış olarak bulunmuştur [7].



3. MATERYAL ve METOD

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama ve Koordinasyon Başkanlığı ve Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Haziran 2014- Aralık 2014 tarihleri arasında, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi' ne başvuran 40 preeklampitik hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Prospektif, kesitsel ve olgu çalışmasına katılan gebelerin hepsine çalışma hakkında bilgi verildi ve aydınlatılmış onamları alındı. Hasta ve kontrol grubundaki gebeler 30-40. gebelik haftaları arasında idi. Gebelik haftası son adet tarihine ve ultrasonografi cihazıyla (Aloka Co, Tokyo, Japan) yapılan biyometrik ölçümlere göre hesaplandı. Çalışmaya alınan hastalarda ve kontrol grubundaki gebelere kan basıncı ölçümü yapıldı, sistemik semptomların varlığı sorgulandı. Laboratuvarda hastaların idrarlarından proteinüri miktarı çalışıldı. Karaciğer fonksiyon testleri ve platelet sayımı yapıldı. Ultrasonografi ile IUGR, oligohidramnioz ya da SGA gelişip gelişmediğine ve doppler incelemesinde umbilikal arter sistolik/diyastolik oranına bakıldı. Preeklampsi tanısı, sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg ve proteinüri veya end-organ disfonksiyonunun eşlik etmesi ile kondu. Kan basıncı normal olup proteinüri saptanmayan gebeler kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya çoğul gebelik, renal hastalık, diyabet, kronik hipertansiyon öyküsü olan gebeler dâhil edilmedi.

Tüm kan basıncı ölçümleri, en az 6 saat arayla, oturur pozisyonda, standart sfingomanometre ile manşon kalp seviyesine getirilerek sol koldan yapıldı. Diyastolik basınç ölçülürken Korotkoff faz 5 sesi kullanıldı. Hastalardan alınan idrar örneklerindeki protein miktarı, dipsticklerle (Lapstrip) neg/+1/+2/+3 olarak değerlendirilip, cihaz analizi (Labumat) ile yoğunluklarına göre mg/dl (+1: 30-100 mg/dl, +2: 100-300 mg/dl, +3: 300-1000 mg/dl arasında) değerlerine çevrildi. Dipsticklerle bakılan +1 değeri, kabaca 24

saatlik idrarda, 300 mg/gün proteinüri miktarına karşılık gelmekteydi. Total immünglobulin A, total immünglobulin E, anti gliadin antikor Ig A, anti transglutaminaz antikor Ig A, anti endomisyum antikor Ig A kitlerini çalışmak için, vacutainer ile antekübital venden steril şartlarda, kırmızı biyokimya tüpüne 4cc kan örnekleri alındı. 4000 rpm olarak 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum örnekleri çalışılana dek -20 santigrat derecedeki buzdolabında muhafaza edildi. Total immünglobulin A (Sunderibo), total immünglobulin E (Diametra), anti endomisyum antikor Ig A (Generic Assay), anti gliadin antikor Ig A ve anti transglutaminaz antikor Ig A (Immco) platinum kitleriyle üreticinin kullanım talimatlarına uyularak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Sonuçlar EU/ml (anti gliadin antikor, anti transglutaminaz antikor) ve U/ml (anti endomisyum antikor), IU/ml (total immünglobulin E) ve mg/ml (total immünglobulin A) olarak hesaplandı. Anti gliadin antikor Ig A ve anti transglutaminaz antikor Ig A için 25 EU/ml ve üzeri değerler pozitif, 25 EU/ml altındaki değerler negatif olarak değerlendirildi. Anti endomisyum antikor Ig A için ise 20 U/ml ve üzerindeki değerler pozitif, 20 U/ml altındaki değerler negatif olarak değerlendirildi.

Hastalar pospartum 2. yılda telefonla arandı. Bebeklerle ilgili tanı almış bir hastalığı olup olmadığı öğrenildi ve bazı alerjik hastalıklarla ilgili semptom sorgulaması yapıldı. Bebeklerde ishal varlığı, kilo kaybı, hapsirik atakları varlığı, gözde kızarıklık, ciltte döküntü-alerji öyküsü, aşı sonrası ateş öyküsü, diş çürüğü öyküsü sorgulandı, bilgiler not edildi. Bu özellikler bakımından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldı.

4.İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Çalışmada bulunan doğum ağırlığı, LDH, hemoglobulin gibi sürekli ölçümlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama \pm standart sapma ($Ort \pm S$); normal dağılıma uymayan değişkenler ortanca (ÇAG: Çeyreklikler arası genişlik) ile ifade edilmiştir. Tüm sürekli değişkenler için minimum – maksimum (Min – Mak) değerler verilmiştir. Ek hastalık varlığı, alerji varlığı gibi kategorik değişkenler sayı (%) şeklinde gösterilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal bulgular ve serolojik markerlar gibi değişkenlere göre incelenmesinde, ölçümün dağılımına bağlı olarak Mann-Whitney U testi veya bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır. Grupların kategorik değişkenlere göre değerlendirilmesi ki-kare testlerinden faydalanılarak yapılmıştır. Hasta ve kontrollerin bazı özelliklerini kullanarak elde edilen yeni gruplarda Kruskal-Wallis Testi kullanılarak karşılaştırmalar yapılmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney testi kullanılmıştır. Serolojik markerlar ile bazı laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiler Spearman rho katsayısı veya nokta çift serili korelasyon katsayısı hesaplanarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

İstatistiksel analizler, hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı, R paket programında “*lrm*” paketi ve grafik çizimi için Microsoft Excel 2013 kullanılmıştır.

5. BULGULAR

Çalışmaya alınan 40 preeklampsi hastasının ve 40 sağlıklı kontrolün yaş ortalaması sırasıyla 28.40 ± 4.67 yıl ve 28.28 ± 5.08 yıl olarak hesaplanmış, hasta ve kontrol grubunun yaşlarının benzer olduğu görülmüştür ($t=0.115$, $p=0.909$, Tablo 4). Hasta ve kontrol grubunun beden kitle indeksi ortancası 30.82 ($\text{ÇAG}=6.02$) ile 29.83 ($\text{ÇAG}=5.54$) şeklinde elde edilmiştir. Beden kitle indeksi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($Z=0.669$, $p=0.504$). Hasta ve kontrol grubunda sigara içme oranları sırasıyla % 12.5 ($n=5$) ve % 10.0 ($n=4$)'dur. Gruplar çölyak semptomu gözlenme, alerji durumu, tarama testi yapılma durumu ve ek hastalık varlığı bakımından benzerdir ($p>0.05$).

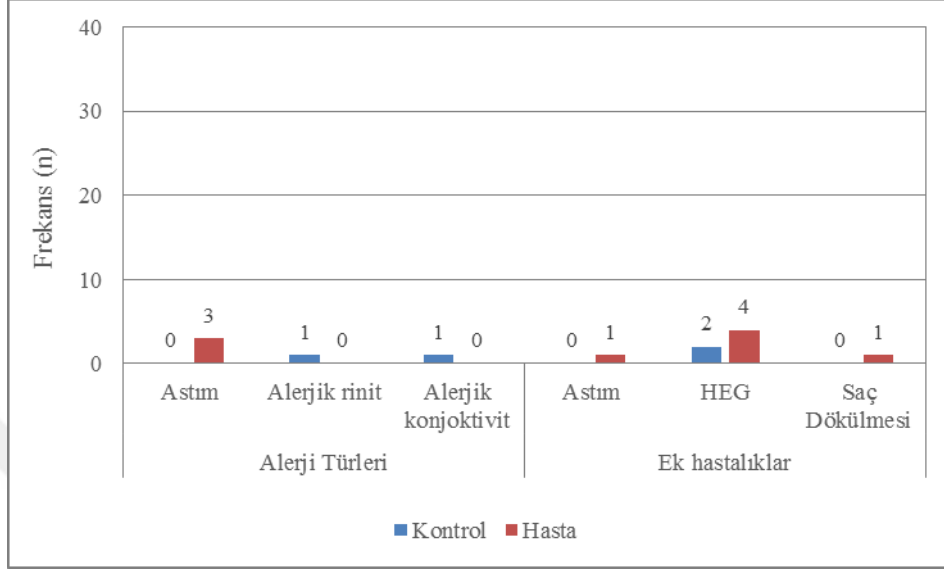
Tablo 4. Demografik özelliklerin gruplarda dağılımı

	Hasta Grubu (n=40)	Kontrol Grubu (n=40)	Test İstatistiği	P
Yaş [yıl]				
Ort±S	28.40±4.67	28.28±5.08	t=0.115	0.909
Min – Mak	19.00 – 40.00	19.00 – 42.00		
Kilo [kg]			t=0.295	0.769
Ort±S	81.48±12.60	80.68±11.62		
Min – Mak	58.00 – 106.00	60.00 – 117.00		
Boy [m]			Z=0.058	0.954
Ortanca (ÇAG)	1.63 (0.10)	1.62 (0.05)		
Min – Mak	1.50 – 1.76	1.53 – 1.75		
BMI [kg/m²]			Z=0.669	0.504
Ortanca (ÇAG)	30.82 (6.02)	29.83 (5.54)		
Min – Mak	23.23 – 37.78	23.60 – 45.70		
SAT [hafta]			Z=0.087	0.930
Ortanca (ÇAG)	36.00 (4.00)	36.00 (4.00)		
Min – Mak	30.00 – 40.00	30.00 – 40.00		
SAT [n (%)]			0.000	1.000 ²
≤ 34 hafta	14 (35.0)	14 (35.0)		
> 34 hafta	26 (65.0)	26 (65.0)		
Parite			Z=0.449	0.653
Ortanca (ÇAG)	1.00 (1.00)	1.00 (1.00)		
Min – Mak	0.00 – 1.00	0.00 – 1.00		
Sigara İçme [n (%)]	5 (12.5)	4 (10.0)	-	1.000 ¹
Çölyak Semptomu [n (%)]	10 (25.0)	5 (12.5)	$\chi^2=1.313$	0.252 ²
Alerji [n (%)]	3 (7.5)	2 (5.0)	-	1.000 ¹
Taramalarda anormal sonuç [n (%)]	3 (9.1)	2 (5.0)	-	0.653 ¹
Ek hastalık [n (%)]	5 (12.5)	2 (5.0)	-	0.432 ¹

¹ Fisher Exact test sonucu, ² Yates kıkare test sonucu

Çalışmaya katılan kadınlarda alerjik hastalıklardan astım, alerjik rinit ve alerjik konjonktivit semptomları sorgulandı. Alerji türleri ve ek hastalıkların dağılımı Şekil 2’de verilmiştir. Hasta grubundaki 3 kişide astım gözlenirken bu hastaların astım tanısıyla

takipli olduğu öğrenildi. Kontrol grubundaki hiçbir hastada astım olmadığı belirlenmiştir. Kontrol grubunda 2, hasta grubunda 4 kişide gebeliği seyrinde HEG izlendiği saptanmıştır.



Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunda alerji türleri ve ek hastalıkların dağılımı

Sistolik kan basıncının (SKB) hasta grubunda 140 ile 199, kontrol grubunda 90 ile 120 arasında değiştiği belirlenmiştir (Tablo 5). Ortanca SKB değeri hastalar için 160.00 (ÇAG=13.00); sağlıklı kontroller için 110.00 (ÇAG=10.00) şeklinde elde edilmiştir. Hastaların SKB değerlerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu görülmüştür ($Z=7.756$, $p<0.001$). Benzer şekilde diastolik kan basıncı, proteinüre miktarı, fibrinojen ve LDH değerlerinin hastalarda kontrollere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). INR ortalamasının hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir ($t=2.629$, $p=0.010$).

Tablo 5. Kan basıncı değerleri ve laboratuvar bulgularının gruplarda dağılımı

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Test İstatistiği	P
Sistolik Kan Basıncı [mm-Hg]			Z=7.756	<0.001
Ortanca (ÇAG)	160.00 (13.00)	110.00 (10.00)		
Min – Mak	140.00 – 199.00	90.00 – 120.00		
Diastolik Kan Basıncı [mm-Hg]			Z=6.828	<0.001
Ortanca (ÇAG)	100.00 (17.00)	70.00 (0.00)		
Min – Mak	68.00 – 139.00	60.00 – 80.00		
Proteinüri miktarı [mg/dl]			Z=8.143	<0.001
Ortanca (ÇAG)	100.00 (470.00)	0.00 (0.00)		
Min – Mak	0.00 – 500.00	0.00 – 0.00		
Hemoglobulin [g/dl]			t=-1.076	0.285
Ort±S	12.17±1.62	11.81±1.34		
Min – Mak	9.10 – 15.60	9.10 – 15.60		
Fibrinojen [mg/dl]			t=-4.200	<0.001
Ort±S	383.90±120.53	291.75±68.77		
Min – Mak	150.00 – 619.00	195.00 – 490.00		
Nötrofil [n/uL]			Z=0.837	0.402
Ortanca (ÇAG)	7400.00 (3050.00)	7900.00 (2850.00)		
Min – Mak	4200.00 – 15000.00	5100.00 – 13900.00		
Lenfosit [n/uL]			Z=0.072	0.942
Ortanca (ÇAG)	2000.00 (1200.00)	2100.00 (875.00)		
Min – Mak	800.00 – 3800.00	1100.00 – 6000.00		
NLR			Z=0.828	0.408
Ortanca (ÇAG)	3.80 (2.26)	4.32 (2.03)		
Min – Mak	2.25 – 11.23	1.50 – 11.12		
Monosit [n/uL]			Z=1.377	0.168
Ortanca (ÇAG)	600.00 (375.00)	700.00 (375.00)		
Min – Mak	200.00 – 1500.00	400.00 – 1600.00		
Eozinofil [n/uL]			Z=1.144	0.253
Ortanca (ÇAG)	0.00 (100.00)	0.00 (100.00)		
Min – Mak	0.00 – 400.00	0.00 – 200.00		
Bazofil [n/uL]			Z=1.103	0.270
Ortanca (ÇAG)	0.00 (100.00)	0.00 (0.00)		
Min – Mak	0.00 – 200.00	0.00 – 100.00		
LDH [U/L]			Z=2.454	0.014
Ortanca (ÇAG)	254.50 (134.00)	209.50 (105.00)		
Min – Mak	148.00 – 2400.00	131.00 – 412.00		
INR			t=2.629	0.010
Ort±S	0.95±0.07	1.01±0.10		
Min – Mak	0.80 – 1.20	0.75 – 1.25		

Tablo 6. Hastaların preeklampsi özellikleri bakımından dağılımı

	Hasta Grubu
HELLP [n (%)]	5 (12.5)
Visüel Semptomlar [n (%)]	21 (52.5)
Şiddetli Preeklampsi [n (%)]	30 (75.0)
IUGR-Oligo-Bozulmuş Doppler [n (%)]	13 (32.5)
Antihipertansif kullanımı [n (%)]	12 (30.0)
Postop magnezyum kullanımı [n (%)]	26 (65.0)

Sezaryen doğum oranı hasta grubunda % 90.0 (n=36), kontrol grubunda % 25.0 (n=10) olarak hesaplanmıştır (Tablo 7). Sezaryen oranı hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksektir ($\chi^2=31.969$, $p<0.001$). Sezaryen doğum sebeplerinin gruplarda dağılımı Tablo 8’de verilmiştir. Rh-rh uygunsuzluğu olan hasta sayısının kontrol grubunda 5 (% 12.5), hasta grubunda 6 (% 15.0) olduğu belirlenmiştir. Rh-rh uygunsuzluğu bakımından grupların benzer olduğu tespit edilmiştir ($\chi^2=0.000$, $p=1.000$). Hasta grubunda yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan bebeklerin oranı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir ($\chi^2=11.960$, $p=0.001$). Bebeklerin yenidoğan ünitesine yatırılma sebepleri Tablo 8’de verilmiştir. Doğan bebeklerin cinsiyet dağılımının hasta ve kontrol grubunda benzer olduğu saptanmıştır ($\chi^2=0.051$, $p=0.822$). Doğum ağırlığı kontrol grubundaki annelerin bebekleri için 3536.38 ± 252.12 gr, hasta grubundaki annelerin bebekleri için 2330.88 ± 838.80 gr olarak hesaplanmış ve bu iki ortalamanın birbirinden istatistiksel olarak farklı olduğu belirlenmiştir ($t=8.705$, $p<0.001$). Apgar 1. dakika ve Apgar 5. dakika skorlarının kontrol grubu bebeklerinde hasta grubu bebeklerine göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (her ikisi için $p<0.001$).

Tablo 7. Doğuma ilişkin özellikler

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Test İstatistiği	P
Doğum Şekli [n(%)]			$\chi^2=31.969$	<0.001¹
Normal doğum	4 (10.0)	30 (75.0)		
Sezaryen	36 (90.0)	10 (25.0)		
Rh-rh uygunsuzluğu [n (%)]	6 (15.0)	5 (12.5)	$\chi^2=0.000$	1.000 ¹
Yenidoğan yoğun bakıma yatırılma [n (%)]	19 (47.5)	4 (10.0)	$\chi^2=11.960$	0.001¹
Bebeğin cinsiyeti [n (%)]			$\chi^2=0.051$	0.822 ¹
Erkek	19 (47.5)	17 (42.5)		
Kız	21 (52.5)	23 (57.5)		
Bebeğin ağırlığı [gr]			t=8.705	<0.001
Ort±S	2330.88±838.80	3536.38±252.12		
Min – Mak	675.00 – 4010.00	2960.00 – 4010.00		
Apgar 1. dakika skoru			Z=5.106	<0.001
Ortanca (ÇAG)	7.00 (0.00)	8.00 (1.00)		
Min – Mak	3.00 – 8.00	6.00 – 9.00		
Apgar 5. dakika skoru			Z=5.022	<0.001
Ortanca (ÇAG)	9.00 (0.00)	10.00 (1.00)		
Min – Mak	5.00 – 10.00	8.00 – 10.00		

¹ Yates kıkare test sonucu

Tablo 8. Sezaryen endikasyonları ve yenidoğan yoğun bakıma yatış verilme sebepleri

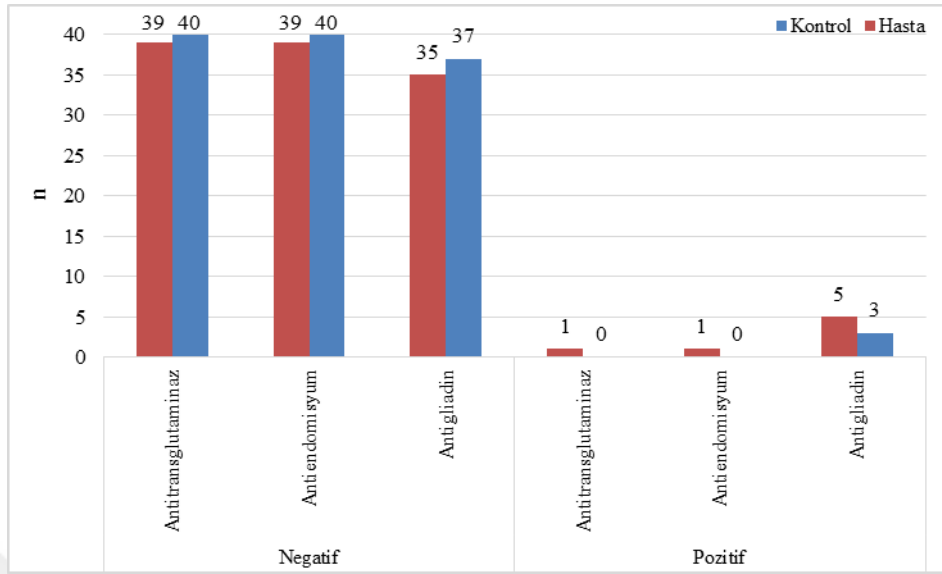
	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
Sezaryen sebepleri		
CPD	3	4
Eski C/S	1	2
Fetal distress	11	1
İri bebek	0	1
Koyu mekonyum	0	1
Mükerrer C/S	0	1
OCT pozitifliği	2	0
Şiddetli preeklampsi	19	0
Bebeğin yenidoğan ünitesine yatış sebebi		
Düşük doğum ağırlığı	11	0
Solunum sıkıntısı	8	3
Mekonyum	0	1

Antigliadinin ortanca değeri hasta grubunda 6.82 (ÇAG=7.60), kontrol grubunda 8.96 (ÇAG=7.87) olarak elde edilmiştir (Tablo 9). Antigliadin ölçümü bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($Z=0.707$, $p=0.479$). Benzer şekilde antiendomisyum, antitransglutaminaz ve total Ig A ölçümleri bakımından iki grubun homojen olduğu belirlenmiştir ($p>0.05$). Total Ig E ortancası kontrol grubunda 17.87 (ÇAG=48.36), hasta grubunda 52.49 (ÇAG=102.88) şeklindedir. Total Ig E değerlerinin hasta grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır ($Z=2.771$, $p=0.006$). (Güç analizi hesaplanırken iki yönlü test kullanılarak, total Ig E düzeyi ortalama (100.93 ± 121.92) olan hasta grubu ve total Ig E düzeyi ortalama (43.65 ± 69.07) olan kontrol grubunun ortalamalarıyla yapılan hesaplamada, hasta grubu $N=40$ ve kontrol grubu $N=40$ olmak üzere, %95 güven aralığı ve $\alpha=0.05$ yanılma payı ile hesaplamadan elde edilen bulguların sonucunda araştırmanın gücü= [P (Statistical Power)]= 0.7235531 olarak hesaplanmıştır.)

Tablo 9. Anti gliadin antikor, anti endomisyum antikor, anti transglutaminaz antikor, total Ig A ve total Ig E değerlerinin hasta ve kontrol gruplarında dağılımı

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Test İstatistiği (Z)	p
Anti gliadin antikor Ig A [EU/ml]			0.707	0.479
Ortanca (ÇAG)	6.82 (7.60)	8.96 (7.87)		
Min – Mak	1.63 – 78.62	2.98 – 69.08		
Antiendomisyum antikor Ig A [U/ml]			1.511	0.131
Ortanca (ÇAG)	6.88 (6.19)	5.96 (3.52)		
Min – Mak	1.00 – 52.39	1.91 – 19.00		
Antitransglutaminaz antikor Ig A [EU/ml]			0.933	0.351
Ortanca (ÇAG)	6.26 (3.92)	6.08 (3.05)		
Min – Mak	1.23 – 152.13	3.27 – 14.13		
Total Ig A [mg/ml]			1.910	0.056
Ortanca (ÇAG)	2.07 (1.20)	2.26 (0.73)		
Min - Mak	0.50 – 8.00	0.50 – 8.00		
Total Ig E [IU/ml]			2.771	0.006
Ortanca (ÇAG)	52.49 (102.88)	17.87 (48.36)		
Min – Mak	0.01 – 392.17	0.95 – 381.45		

Antigliadin, Antiendomisyum ve Antitransglutaminaz için kesim noktalarına göre pozitif ve negatif sonuç alan hastaların gruplardaki dağılımı Şekil 3’de verilmiştir. Üç markerda pozitif değer alan hasta sayısı hasta grubunda sırasıyla 5, 1 ve 1; kontrol grubunda 3, 0 ve 0’dır.



Şekil 3. Gruplarda çölyak serolojik markerların dağılımı

Markerlardan en az biri pozitif olanların sayısı hasta grubunda 5 (% 12.5), kontrol grubunda 3 (% 7.5) olarak elde edilmiştir. İki grupta markerlardan en az biri pozitif olan ve hepsi negatif olanların dağılımının benzer olduğu tespit edilmiştir ($p=0.712$). Tüm markerları pozitif olan hastaya postpartum 2. yılda bebek sorgulaması için yapılan aramalarda durumla ilgili bilgi verilmiştir. Hasta bu süre içerisinde dispepsi yakınmasıyla dış merkezde endoskopik biyopsi aldığını ve patoloji sonucunun çölyakla uyumlu geldiğini belirtmiştir. Ancak hastanın aktif semptomu halen bulunmamaktaydı. Hastaya glutensiz diyet uygulamaya başlamıştır. Hastanın klinik özelliklerine değinilecek olursak; hastamız 21 yaşında ,primigravid olarak, tansiyon yüksekliği şikayetiyle yüksek riskli gebelik kliniğine yatırılmıştır. 31 hafta tekil gebelik mevcut idi. Hastada HELLP sendromu gelişmesi üzerine doğum planlanmış. Normal spontan vajinal yolla doğum gerçekleşmiştir. 1070 gram ağırlığında kız bebek doğurtulmuştur. Bebek solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan servisine yatırılmıştır. Hastanın yatışındaki öyküsünde infertilite öyküsü ve gastrointestinal semptomu yoktu.

Preeklampsi, şiddetli Preeklampsi, HELLP Tanılı Hastalarda antepartum ve intrapartum bazı özellikler bakımından karşılaştırılmıştır. Doğum şekilleri açısından her üç grup karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Bu farkın her üç grupta da C/S oranlarının yüksek olmasından kaynaklandığı anlaşılmıştır. IUGR varlığı açısından her üç grup karşılaştırıldığında, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bebek cinsiyetleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Postoperatif MgSO₄ verilme açısından gruplar karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. GIS semptom varlığı açısından gruplar karşılaştırıldığında, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 10. Preeklampsi, şiddetli Preeklampsi, HELLP Tanılı Hastalarda antepartum ve intrapartum bazı özelliklerin karşılaştırılması

	Preeklampsi Grubu (n=10)	Şiddetli Preeklampsi Grubu (n=25)	HELLP Grubu (n=5)	Test İstatistiği	P
(n=40)					
Doğum Şekli [n(%)]				$\chi^2=7.778$	0.020
Normal doğum	3 (75.0)	0 (0.0)	1 (25.0)		
Sezaryen	7 (19.4)	25 (69.4)	4 (11.1)		
IUGR [n (%)				$\chi^2=4.171$	0.124
IUGR var	1 (7.7)	9 (69.2)	3 (23.1)		
IUGR yok	9 (33.3)	16 (59.3)	2 (7.4)		
Postop MgSO4 uygulama [n (%)				$\chi^2=11.868$	0.003
Verilmedi	8 (57.1)	5 (35.7)	1 (7.2)		
Verildi	2 (7.7)	20 (76.9)	4 (15.4)		
Bebeğin cinsiyeti [n (%)				$\chi^2=1.7741$	0.418
Erkek	5 (26.3)	13 (68.4)	1 (5.3)		
Kız	5 (23.8)	12 (57.1)	4 (19.0)		
Bebeğin ağırlığı [gr]					0.046¹
Ort	2915.00	2030.00	1990.00		
Min – Mak	1650-4010	675-3990	1070-2880		
GİS semptomu varlığı [n (%)				$\chi^2=0.747$	0.688
Semptom yok	8 (26.7)	19 (63.3)	3 (10.0)		
Semptom var	2 (20.0)	6 (60.0)	2 (20.0)		

¹ Kruskal Wallis test sonucu

Preeklampsi, şiddetli preeklampsi ve HELLP grupları Kruskal Wallis testiyle antitransglutaminaz antikor, anti endomisyum antikor , anti gliadin antikor, total Ig A, total Ig E düzeyleri yönünden karşılaştırılmış olup anlamlı fark tespit edilememiştir.

Tablo 11. Preeklampsi, Şiddetli Preeklampsi, HELLP Tanılı Hastalarda Antitransglutaminaz Antikor, Anti Endomisyum Antikor , Anti Gliadin Antikor, Total Ig A, Total Ig E Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Preeklampsi Grubu (n=10)	Şiddetli Preeklampsi Grubu (n=25)	HELLP Grubu (n=5)	p
(n=40)				
Anti gliadin antikor Ig A [EU/ml]				
Ortanca	6.34	6.22	8.52	0.376
Min – Mak	1.63 – 25.31	2.82 – 46.00	5.43-78.62	
Antiendomisyum antikor Ig A [U/ml]				
Ortanca	6.53	6.96	7.31	0.793
Min – Mak	1.00 – 12.54	2.55 – 15.72	3.51-52.39	
Antitransglutaminaz antikor Ig A [EU/ml]				
Ortanca	6.86	6.00	8.73	0.654
Min – Mak	1.23 – 13.61	2.92 – 11.75	3.85-152.13	
Total Ig A [mg/ml]				
Ortanca	1.83	2.76	2.36	0.886
Min - Mak	0.63 – 8.00	0.50 – 8.00	1.23-4.22	
Total Ig E [IU/ml]				
Ortanca	42.97	53.69	51.50	0.862
Min – Mak	1.50 – 161.25	0.01 – 392.17	4.35-373.90	

Intrauterin gelişme geriliği, oligohidroamnioz ya da bozulmuş Doppler gibi perinatal komplikasyonlardan en az biri olan 13 hasta birey, olmayan 27 hasta birey ve sağlıklı kontrollerin serolojik marker ölçümlerinin karşılaştırılması sonucunda elde edilen

bulgular Tablo 12’de verilmiştir. Üç grup arasında anti gliadin, anti endomisyum, antitransglutaminaz ve total Ig A bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$). Total Ig E ortancası perinatal komplikasyonlar eşlik eden hastalar için 42.25 (ÇAG=81.93), eşlik etmeyen hastalar için 53.47 (ÇAG=116.56) ve sağlıklı kontroller için 17.87 (ÇAG=48.36) olarak elde edilmiştir, ölçümlerden en az birinin diğerlerinden farklı olduğu saptanmıştır ($\chi^2=8.482$, $p=0.014$). Çoklu karşılaştırmalar sonucunda perinatal komplikasyonlar eşlik etmeyen hastaların, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek total Ig A değerlerine sahip olduğu görülmüştür ($p<0.05$).

Tablo 12. Anti gliadin antikor, anti endomisyum antikor, anti transglutaminaz antikor, total Ig A ve total Ig E değerlerinin hasta grubunda perinatal komplikasyon varlığına göre durumu

	Hasta + perinatal komplikasyon (n=13)	Hasta - perinatal komplikasyon (n=27)	Kontrol Grubu (n=40)	Test İstatistiği (χ^2)	p
Antigliadinantikor Ig A [EU/ml]				0.613	0.736
Ortanca (ÇAG)	6.22 (8.55)	7.89 (6.89)	8.96 (7.87)		
Min – Mak	3.14 – 78.62	1.63 – 46.00	2.98 – 69.08		
Antiendomisyum antikor Ig A [U/ml]				2.730	0.255
Ortanca (ÇAG)	5.88 (7.02)	7.07 (5.64)	5.96 (3.52)		
Min – Mak	2.55 – 52.39	1.00 – 15.72	1.91 – 19.00		
Antitransglutaminaz antikor Ig A [EU/ml]				0.910	0.634
Ortanca (ÇAG)	5.88 (3.81)	6.58 (4.30)	6.08 (3.05)		
Min – Mak	3.85 – 152.13	1.23 – 13.61	3.27 – 14.13		
Total Ig A [mg/ml]				5.534	0.063
Ortanca (ÇAG)	1.83 (0.89)	2.15 (1.27)	2.26 (0.73)		
Min – Mak	0.50 – 7.52	0.84 – 8.00	0.50 – 8.00		
Total Ig E [IU/ml]				8.482	0.014
Ortanca (ÇAG)	42.25 (81.93)	53.47 (116.56)*	17.87 (48.36)*		
Min – Mak	0.01 – 373.90	1.50 – 392.17	0.95 – 381.45		

* $p<0.05$

Hastalar ve sağlıklı kontroller ölyak semptomu (GIS semptomları bakımından) gözlenme durumuna göre gruplara ayrılıp, elde edilen dört grup markerlar bakımından değerlendirilmiştir (Tablo 13). Gruplar arasında anti gliadin, anti endomisyum, anti transglutaminaz antikor bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$); Total Ig A ve total Ig E ölçümleri bakımından en az bir grubundan diğerlerinden farklı olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Yapılan çoklu karşılaştırmalar sonucunda ölyak semptomu olan 10 hastanın total Ig A değerlerinin, ölyak semptomu olmayan hastalar ile ölyak semptomu olan ve olmayan sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu; ölyak semptomu olmayan hastaların total Ig E değerlerinin ölyak semptomu olmayan sağlıklı kontrollerden anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 13. Çölyak semptomları yönünden çölyak markerları, total Ig A ve total Ig E değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta + Gis semptomu (n=10)	Hasta – Gis semptomu (n=30)	Kontrol + Gis semptomu (n=5)	Kontrol – Gis semptomu (n=35)	Test İstatistiği (χ^2)	p
Antigliadin antikor Ig A [EU/ml]					2.485	0.478
Ortanca (ÇAG)	6.78 (9.27)	7.02 (7.88)	4.80 (6.85)	9.07 (7.60)		
Min – Mak	4.64 – 25.31	1.63 – 78.62	3.61 – 11.77	2.98 – 69.08		
Antiendomisyum antikorIg A [U/ml]					4.540	0.209
Ortanca (ÇAG)	6.25 (6.17)	7.02 (6.21)	3.73 (3.79)	6.27 (3.23)		
Min – Mak	3.51 – 13.26	1.00 – 52.39	1.91 – 7.43	2.28 – 19.00		
Antitransglutaminaz antikorIg A [EU/ml]					2.272	0.518
Ortanca (ÇAG)	5.68 (3.50)	6.69 (4.36)	4.83 (3.54)	6.17 (3.08)		
Min – Mak	3.85 – 13.61	1.23 – 152.13	4.14 – 10.41	3.27 – 14.13		
Total Ig A [mg/ml]					11.727	0.008
Ortanca (ÇAG)	1.65 (0.31)* \ddagger	2.18 (1.49)*	2.32 (1.11) \ddagger	2.25 (0.75)[
Min – Mak	1.23 – 3.45	0.50 – 8.00	2.17 – 3.93	0.50 – 8.00		
Total Ig E [IU/ml]					8.641	0.034
Ortanca (ÇAG)	37.63 (80.77)	54.99 (148.30)*	30.38 (52.52)	16.92 (44.31)*		
Min – Mak	4.35 – 136.76	0.01 – 392.17	6.14 – 60.20	0.95 – 381.45		

*, \ddagger , \ddagger p<0.05

Hasta ve kontrol grubu annelerinin bebeklerine ait bazı özelliklerin dağılımı Tablo 14’da verilmiştir. Hasta ve kontrol grubundaki hiçbir bebekte çölyak semptomu, alerjik dermatit, rinit ve diş çürüğü bulunmadığı görüldü. Hastalardan 2 annenin (% 5.0), kontrollerden 4 annenin (% 10.0) bebeklerinde aşı sonrası ateş olduğu ve bu bakımdan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (p=0.241).

Tablo 14. Gruplarda bebeklere ilişkin özelliklerin dağılımı

	Hasta (n=40)	Kontrol (n=40)	Test İstatistiği (χ^2)	p
Çölyak Semptomu	0 (0.0)	0 (0.0)	–	–
Alerjik Dermatit	0 (0.0)	0 (0.0)	–	–
Wheezing	0 (0.0)	3 (7.5)	–	0.241 ¹
Rinit	0 (0.0)	0 (0.0)	–	–
Aşı sonrası ateş	2 (5.0)	4 (10.0)	–	0.675 ¹
Diş çürüğü	0 (0.0)	0 (0.0)	–	–

¹ Fisher exact test sonucu

Total Ig E ölçümleri 200 ve üzerinde olan hastalar (yüksek total Ig E) ile ölçümleri 200'ün altında olan hastalar (düşük total Ig E) bazı özellikler açısından incelendiğinde (Tablo 15) düşük total Ig E grubunda çölyak semptomu gözlenen 10 (% 29.4) hastanın olduğu, yüksek total Ig E grubunda ise hiçbir hastada çölyak semptomu gözlenmediği belirlenmiştir. Bu iki grubun çölyak semptomu gözlenme bakımından benzer olduğu tespit edilmiştir (p=0.307).

Tablo 15. Hasta grubunda total Ig E gruplarına göre bazı klinik özelliklerin dağılımı

	Düşük Ig E (n=34)	Yüksek Ig E (n=6)	p¹
Anneye ait özellikler			
Çölyak Semptomu	10 (29.4)	0 (0.0)	0.307
HELLP	4 (11.8)	1 (16.7)	1.000
IUGR-Oligo- Bozulmuş Doppler	12 (35.3)	1 (16.7)	0.643
Rh-Rh uyumsuzluğu	5 (14.7)	1 (16.7)	1.000
Bebeğe ait özellikler			
Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı	15 (44.1)	4 (66.7)	0.398
Çölyak Semptomu	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Alerjik Dermatit	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Wheezing	3 (8.8)	0 (0.0)	1.000
Rinit	0 (0.0)	0 (0.0)	-

¹ Fisher exact test sonucu

HEG gözlenen 6 bireyin total Ig E ortancası 79.39 (min-maks:0.01 – 180.70) olarak elde edilmiştir.

Bazı biyokimyasal ölçümler ile markerlar arasındaki ilişkiler ele alındığında, proteinüri miktarı ile total Ig A arasında negatif yönlü, total Ig E arasında pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu görülmüştür (Tablo 16). Fibrinojen, Lenfosit, LDH ve NLR ile serolojik markerlar arasındaki ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$). GİS semptomları ile total Ig A ve total Ig E arasında pozitif yönlü oldukça zayıf bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 16. Biyokimyasal ölçümler ve gis semptomları ile anti gliadin antikor, anti endomisyum antikor, anti transglutaminaz antikor, total Ig A ve total Ig E değerleri arasındaki ilişkiler

	Proteinüri miktarı	Fibrinojen	Lenfosit	LDH	NLR	GİS Semptomları
Antigliadin	-0.060	-0.185	-0.113	0.040	0.064	0.099
Antiendomisyum	0.112	0.049	0.048	0.088	-0.054	0.093
Antitransglutaminaz	0.059	0.036	0.024	-0.007	-0.045	0.062
Total IGA	-0.283*	-0.140	-0.068	-0.170	0.021	0.188**
Total IGE	0.251*	0.057	0.093	-0.031	0.031	0.132*

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

6. TARTIŞMA

PE; eklampsi, pulmoner ödem, hipertansif ensefalopati, inme, böbrek ve karaciğer yetmezliği, karaciğer rüptürü, retina dekolmanı, plasenta dekolmanı, DİC, HELLP sendromu ve ölüm gibi maternal komplikasyonlara; IUGR, oligohidramnioz, asfiksi, prematürite, preterm eylem ve perinatal ölüm gibi fetal sonuçlara neden olduğundan ve hala tek tedavisinin doğum olması nedeniyle bu hastalığın etyopatogenezinin anlaşılması ve preeklampsinin öngörülmesi için araştırmalar devam etmektedir. Bizim çalışmamız da PE' nin kötü maternal ve fetal sonuçlarını desteklemektedir. PE grubunda sezaryen oranı %90 olup kontrol grubunda %25 olarak saptanmıştır. PE nedeniyle artan sezaryen oranları, hastaların sezaryena bağlı morbidite ve mortalite oranlarını arttırmaktadır. Hasta grubunda, ortanca yenidoğan ağırlığı 2330.8 gram olup kontrol grubunda 3536.3 gram olarak saptandı. Preeklampsi düşük doğum ağırlığı ve prematüritenin önemli bir sebebidir. Plasentasyondaki defekt nedeniyle azalan kan akımı sonucu oluşan IUGR, oligohidramnioz ve bozulmuş doppler kan akımı, hasta grubunda %32.5 oranında saptanmıştır. Hastaların %75'i şiddetli preeklampsi kabul edilirken, %25'i hafif preeklampsi olarak kabul edilmiştir. Lökosit alt serileri bakımından yapılan değerlendirmede nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil sayıları karşılaştırılmış olup, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Çölyak markerlarından anti gliadin Ig A, anti endomisyum antikor Ig A, anti transglutaminaz Ig A ve total Ig A yönünden yapılan istatistiksel analizde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmedi. Bireylerin hiçbirinde total İg A düşüklüğü saptanmadığı için markerların İg G fraksiyonuna bakılmadı. Ancak total Ig E değerinin hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır (p=0.006). Bazı biyokimyasal ölçümler ile markerlar arasındaki ilişkiler ele alındığında, proteinüri miktarı ile total Ig A arasında negatif yönlü, total Ig E arasında pozitif yönlü zayıf ilişki

olduğu görülmüştür. GİS semptomları ile total Ig A ve total Ig E arasında pozitif yönlü oldukça zayıf bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.

İmmünolojik öğeleri olan hastalıklarda Th1 ve Th2 lenfosit subgrupları önemli rollere sahiptir. İnsülin bağımlı diabetes mellitus, çölyak hastalığı ve romatoid artrit gibi hastalıklarda Th1 sitokinleri baskınken, astımda Th2 sitokinlerinin baskın olduğu görülmektedir. Özellikle Th2 tip immünitede IL-4 ve IL-5 ekspresyonundaki artış ile Ig E üretiminde artış ve eozinofili söz konusu olmaktadır [112]. Kero ve arkadaşlarının yaptığı geniş ölçekli çalışmada Th1 ve Th2 grubu hastalıkların birlikte görülme ihtimalinin yüksek olduğu da gösterilmiştir [112]. Ayrıca alerjik reaksiyonlar genellikle alerjik yürüyüş adı verilen egzamaya başlayıp genellikle yaş gruplarına göre değişen GİS bozuklukları, wheezing, alerjik rinit ve astım sırasıyla seyreden bir grup hastalıkla seyretmektedir [113]. ÇH'da dermatitis herpetiformis, Ig A nefropatisi, tip 1 diabetes mellitus, otoimmün tiroidit gibi otoimmün hastalıklar eşlik edebilmesi bakımından sorgulanırken alerjik astım, alerjik konjonktivit, alerjik rinit, atopik dermatit gibi alerjik özellik gösteren hastalıklarında eşlik edebileceği düşünülerek hem anne hem de bebekler çölyak hastalığı ve alerjik yürüyüş açısından sorgulanmış, ancak anlamlı bir fark gözlenememiştir. Ancak alerjik reaksiyonların ana immünglobulini olan Ig E, preeklampitik gebe grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0.006$). Alerjik bireylerde preeklampsi riskinin artmış olduğu söylenebilir. Ancak erkek fetüs taşıyan gebeler ve kız fetüs taşıyan gebeler arasında total Ig E farkını araştıran bir çalışmada da vurgulandığı gibi maternal Ig E düzeyleri gebelerde, gebe olmayan kadınlara göre artmış olarak bulunmuştur [114]. Bunun yanı sıra, preeklampsinin immünolojik patogenezi hipotezi bağlamında düşünülecek olursa Ig E'nin artışının preeklampitik gebenin immün sisteminin verdiği bir yanıt olabileceği akılda henüz soru işareti olarak kalmaktadır. Konuyla ilgili az sayıda çalışmadan biri olarak Norveç'te yapılan vaka kontrol çalışmasında, maternal serumda bakılan total Ig E düzeyinin preterm

preeklampsi gelişme riskini zayıf bir bağlantıyla arttığı gösterilmiştir [7]. Zayıf ve anlamlı olmayan bir ilişki olması itibarıyla serum saklama koşullarıyla ilişkilendirilebilir [115]. Fakat bizim çalışmamızda anlamlı ilişki elde edilmiş olup serum örnekleri çok daha kısa zaman dilimlerinde ve uygun koşullarda saklanmıştır. Ek olarak, bu durum daha önce bilinmeyen altta yatan atopi veya astım durumuyla da ilişkili olabilir [116]. Zaten maternal astımın preeklampsi, gestasyonel diabet, preterm eylem tehdidi gibi obstetrik komplikasyonlarla ilişkili olabildiği bazı yayınlarda da bildirilmiştir [117]. Atopide de Th2 yanıtı baskın olduğu düşünülürse, atopinin preterm doğumların riskinin azaltması beklenmektedir [118]. Alerjik rinit ve alerjik dermatit hastası olan gebelerde düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riskindeki azalma bu hipotezi desteklemektedir [119]. Ancak PE'de düşük doğum ağırlıklı bebekler ve preterm doğumlar sıklıkla izlenmektedir. Bu bağlamda preeklamptik gebe grubumuzda izlenen total Ig E yüksekliğini olası altta yatan bir astım veya atopiyle ilişkilendirmektense, preeklampsi etyopatogenezinde henüz ortaya net olarak konulamamış allerji-preeklampsi-immunglobulin E mekanizmasını irdelemeye yön verecek çalışmalar aydınlanma sağlayabilir. Bizim çalışmamızda bireylerde alerjik hastalıklardan astım, alerjik rinit, alerjik konjunktivit sorgulandı. Hasta grubunda 3 hastada astım öyküsü elde edilirken, kontrol grubunda hiçbir hastada astım olmadığı gözlemlendi. Doğumdan 2 yıl sonra yapılan aramalarda, hiçbir bebekte çölyak hastalığı, alerjik dermatit, alerjik rinit tanısı ve semptomu saptanmazken, kontrol grubu bireylerinden 3 kadının bebeğinde wheezing tanısı aldığı görüldü. Fakat bu bakımdan gruplar arasında istatistiksel fark izlenmemiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak plasental düzeyde Ig E araştırılan maternal ve fetal membranlardan üzerinde yapılan bir histolojik çalışmada preeklampsi ve allerji arasında bir bağ bulunamamıştır [120]. Ancak başka bir çalışmada preeklamptik gebelerin çocuklarında adölesan döneminde atopi araştırılmış olup, özellikle erkek çocuklarda şiddetli atopi riskinin arttığı izlenmiştir. [121]. Yine benzer bir çalışmada

preeklampsiyle, preeklamptik gebelerin çocuklarında geç çocukluk döneminde gelişen alerjik sensitizasyon ve alerjik rinokonjonktivit ile ilişkili olduğu fakat diğer alerjik hastalıklarla ilişkili olmadığı gösterilmiştir [122].

Çölyak hastalığında vitamin mineral malabsorbsiyonuna bağlı olarak anemi, folat eksikliği, D vitamini eksikliği, esansiyel elementlerin eksikliği olabileceği ve gebeliği etkileyebileceği düşünülmektedir. Çölyak hastalığı ve preeklampsiyi ilişkilendiren bir teoride de D vitamini eksikliği üzerinde durulmaktadır. Bir gözlemsel çalışmada D vitamini eksikliğiyle PE riski artışı ve erken PE gelişimi arasında ilişki saptanmıştır [79]. Bodnar ve ark. preeklamptik gebelerin, erken dönemde serum 25-hidroksivitamin D düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu, 5 nmol/lit'lik düşüşün preeklampsi riskini iki kat artırdığını belirtmişlerdir [78]. Bizim çalışmamızda D vitamini düzeyi değerlendirilmemiştir. Ancak preeklampsi çölyak ilişkisi bakımından D vitamini eksikliğinde önemli olabileceğini düşünüyoruz. Konuyla ilgili gelecekte yapılacak çalışmalarda D vitamini düzeyinin değerlendirilmesi yapılması aydınlatıcı olacaktır.

Çölyak hastalığında gebelik seyri bazı çalışmalar tarafından ele alınmıştır. Bazı çalışmalarda terminasyon, abort, düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği oranlarının normal gebelerden yüksek bulunduğu bildirilmiştir [107-108]. SGA ve preeklamptik gebelerde çölyak serolojisini çalışılan bir çalışmada ise SGA ve preeklampsi gruplarında birer hastada hem transglutanimaz hem endomisyum antikor pozitifliği izlenmiş olup anlamlı ilişki gösterilememiştir [123]. Bu açıdan bizim çalışmamızdaki çölyak verileriyle benzerdir. Çölyaklı kadınların gebelik ve fertilitte durumunun değerlendirildiği bir diğer çalışmada anne yaşının anlamlı şekilde arttığı, abort ve sezaryen oranlarının hafifçe arttığı gösterilmektedir. Ancak çalışmada operatif doğum, makat geliş, preeklampsi, postpartum kanama, ektopik gebelik, ölü doğum ve terminasyon oranı normal popülasyonla benzer olarak bildirilmiştir [110]. Başka bir

çalışmada ise çölyak ve tekrarlayan gebelik kayıpları araştırılmış ancak aralarında anlamlı ilişki gösterilememiştir. [124]. İtalyadan yayınlanan bir meta analizde çölyak hastalarının reproduktif durumları incelenmiş ve çölyak hastalarında açıklanamayan infertilite, rekküren abort ve IUGR riski anlamlı olarak artmış olarak izlenmiştir. Ayrıca preterm eylem ve SGA oranı normal popülasyona göre artmış olarak izlenmiştir. Ancak ölü doğum ve preeklampsi risk artışı izlenmemiştir. IUGR, tekrarlayan abortlar ve açıklanamayan infertilitede anti transglutaminaz antikor taraması önerilebileceği belirtilmiş, fakat preeklampsi ve SGA doğumlarında seroloji taraması için yeterli kanıt gösterilememiştir [125]. Saccone ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladığı metaanalizde de benzer şekilde çölyak hastası olan gebelerde preterm eylem, IUGR ve SGA riskinin normal popülasyona göre anlamlı ölçüde arttığı gösterilirken, preeklampsi insidansında fark izlenmemiştir [126]. Türkiyeden yayınlanan bir çalışmada 49 gebeliğe bağlı hipertansiyon olgusunda antitiroglobülin, antimikrozomal, anti düz kas, antimitokondriyal, antinükleer, antigastrik paryetal hücre ve antitrombosit antikorlar araştırılmış, 49 olgunun 8'inde antikor pozitifliği (% 16.3) gösterilmiş olup, literatürde bildirilen oranlardan daha düşük olarak saptanıp, bu sonuçlarla, gebeliğe bağlı hipertansiyon olgularında, otoantikorların, prognostik önemleri olmadığını ve buna yönelik tedavi gerekmediği bildirilmiştir [127]. Bizim çalışmamızda da literatürü destekleyecek şekilde preeklampitik gebelerde bakılan çölyak serolojik markerlarında çölyak ve preeklampsi ilişkisi gösterilememiştir. Çölyak serolojik markerları ve total Ig A yönünden irdelenen ilişkinin güç analizi hasta sayısı ilişkili olarak düşük bulunmuştur. Bulguların geniş ölçekli çalışmalarla desteklenmesi uygundur.

7. SONUÇLAR

Preeklampsi, gebeliğin en önemli komplikasyonlarından biridir. Maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önlenmesi için hastalığın erken predikasyonu ve patofizyolojisinin anlaşılması önem arz etmektedir. Özellikle patofizyolojik mekanizması eşlik edebilecek diğer hastalıkları öngördürebilir, bu sayede preeklampsi gelişme riski yüksek olan gebelikleri daha erken dönemde saptayabiliriz.

Normal gebelikte Th2 immün cevap daha baskın gözlenirken, PE'de normal gebeliklere kıyasla Th1 cevabı daha baskındır. Çölyak hastalığında da PE'ye benzer şekilde Th1/Th2 oranı artmıştır. Otoimmün ve alerjik hastalıklarla PE arasında bu yönden ilişki kurulabilmektedir. Alerjik bireylerde PE oranı hafif olarak artmış olarak bulunduğundan dolayı alerjik reaksiyonların önemli kısmından sorumlu olan Ig E'de çalışmaya eklenmiştir.

Çalışmamızda, preeklampsi hastalarında çölyak hastalığı ve çocuklarında alerjik hastalık insidansında artış olup olmadığını anlamaya çalıştık. Preeklampsi immunopatogenezinde rolü olabileceğini düşündüğümüz çölyak markerlarından antigliadin Ig A, antiendomisyum antikor Ig A, antitransglutaminaz Ig A ve total Ig A ve total Ig E düzeylerini, preeklampsi ve normal gebelerde karşılaştırdık. Araştırma sonucunda antigliadin Ig A, antiendomisyum antikor Ig A, antitransglutaminaz Ig A ve total Ig A yönünden yapılan istatistiksel analizde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmedi. Ancak total Ig E değerinin hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır (p=0.006). Bazı biyokimyasal ölçümler ile serolojik markerlar arasındaki ilişkiler ele alındığında, proteinüri miktarı ile total Ig A arasında negatif yönlü, total Ig E arasında pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu görülmüştür. GİS semptomları ile total Ig A ve total Ig E arasında pozitif yönlü oldukça zayıf bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Literatürde preeklampitik gebeleri predikte edebilecek ve etyopatogenezini aydınlatmaya yönelik birçok test çalışılmıştır. Buna rağmen günümüzde preeklampsi patogenezi halen tam olarak aydınlatılmış değildir. Bizim çalışmamızdaki biyolojik markerlar, preeklampsi hastalığının immün patogenezinin vurgu yapmış, otoimmün ve alerjik hastalıklarla birlikte bulunabileceği ve hatta ortak fizyopatolojik yollar üzerinden seyredebileceğine dikkat çekmiştir. Bu açıdan umut vaat edici olmakla birlikte, bu markerların hastalığın patogenezindeki yeri, güvenilirliği ve etkinliğinin daha iyi anlaşılması için daha fazla hastanın dâhil edildiği, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



8. KAYNAKLAR

- [1]. Hypertensive Disorders. In Ed: F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom et al. Williams Obstetrics. 24th Edition. New York, McGraw-Hill-2014;728-79.
- [2]. Sibai BM, Caritis S, Hauth J. What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol* 2003; 27(3):239-46.
- [3]. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25(4):391-403.
- [4]. Galli J, Lantz C. Fundamental immunology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999.
- [5]. Muller J, Gimsa U, Mitchison A, Radbruch A, Siper J, Yin Z. Modulating the Th1/Th2 balance in inflammatory arthritis. *Springer Semin Immunopathol* 1998;20:181-96.
- [6]. Auricchio S, Troncone R, Maurano F. Coeliac disease in the year 2000. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:773-80.
- [7]. Eskild A, Nilsen TI, Jeansson S, Jenum PA, Vatten LJ. Serum levels of immunoglobulin E and the subsequent risk of pre-eclampsia: a population-based study. *Acta Obs Gyn Scandinavica* 2008;87:373-76.
- [8]. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997; 157(6):715-25.
- [9]. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. 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.
- [10]. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330(7491):565.
- [11]. Sibai BM, el-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155(5):1011-6.

- [12]. Van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, et al. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(3):723-8.
- [13]. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(5 Pt 1):1408-12.
- [14]. Gaugler-Senden IP, Berends AL, de Groot CJ, Steegers EA. Severe, very early onset preeclampsia: subsequent pregnancies and future parental cardiovascular health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 140(2):171-7.
- [15]. Dawson LM, Parfrey PS, Hefferton D, et al. Familial risk of preeclampsia in Newfoundland: a population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(7):1901-6.
- [16]. Nilsson E, Salonen Ros H, Cnattingius S, Lichtenstein P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *BJOG* 2004; 111(3):200-6.
- [17]. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(5):1359-75.
- [18]. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(11):2587-98.
- [19]. Bramham K, Briley AL, Seed PT, et al. Pregnancy outcome in women with chronic kidney disease: a prospective cohort study. *Reprod Sci* 2011; 18(7):623-30.
- [20]. Moore-Maxwell CA, Robboy SJ. Placental site trophoblastic tumor arising from antecedent molar pregnancy. *Gynecol Oncol* 2004; 92(2):708-12.
- [21]. Nugent CE, Punch MR, Barr M Jr, et al. Persistence of partial molar placenta and severe preeclampsia after selective termination in a twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 87(5 Pt 2):829-31.
- [22]. 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* 2007; 24(4):257-66.
- [23]. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69(1):1-7.

- [24]. Pijnenborg R, Vercruyse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta* 2006; 27(9-10):939-58.
- [25]. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993; 341(8858):1447-51.
- [26]. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, et al. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101(8):669-74.
- [27]. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(3):193-201.
- [28]. Redman CWG. The fetal allograft. *Fetal Medicine Review* 1990;2:21.
- [29]. Stirrat GM: The immunology of hypertension in pregnancy. Sharp F, Symonds EM,eds. Hypertension in pregnancy. Ithaca, NY. Perinatology Pres 1987:3;249-252
- [30]. El-Roeiy A, Gleicher N. The immunologic concept of preeclampsia. In:Rubin PC,ed. Handbook of Hypertension. Vol 10 Amsterdam : Elsevier Science 1988:257-261.
- [31]. Rote NS: The immun response. In:Scott JR, Rote NS, eds. Immunology of obstetrics and gynecology. Norwalk, CT: Appleton- Century-Crofts 1985:3;27-31.
- [32]. Levron Y, Dviri M, Segol I, et al. The 'immunologic theory' of preeclampsia revisited: a lesson from donor oocyte gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(4):383.e1-5.
- [33]. Loke YW, King A. Immunology of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14(5):827-37.
- [34]. Huang SJ, Chen CP, Schatz F, et al. Pre-eclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. *J Pathol* 2008; 214(3):328-36.
- [35]. Hiby SE, Walker JJ, O'shaughnessy KM, et al. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med* 2004; 200(8):957-65.
- [36]. Malinowski A, Szpakowski M, Tchorzewski H, Zeman K, Osuzowski P. Essential edema- proteinuria-hypertension (EPH) gestosis and superimposing pre-existing renal disease:comparison of cellular immunity parameters. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1994;42:387-391.
- [37]. Forsthuber T, Yip HC, Lehmann PV. Introduction of Th1 and Th2 immunity in neonatal mice. *Science* 1996;271:1728-30.

- [38]. Moncayo H, Solder E, Abfalter E, Moncayo R. Cytokines and the maternal-fetal interface. *Immunol Today* 1994;15:295.
- [39]. Reinhard G, Noll A, Sclebush H et al. Shifts in the Th1/Th2 balance during human pregnancy correlate with apoptotic changes. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;245:933-8.
- [40]. Strirrat GM. Pregnancy and immunity. *Brit Med J* 1994;308:1358-6.
- [41]. Wegmann TG, Un H, Gaiibert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today* 1993;14:353-6.
- [42]. Kılıçturgay Kaya : İmmünoloji, Güneş&Nobel Kitap evleri 2003.
- [43]. Katz VL, Thorp JM, Watson WJ, Fowler L, Heine RP. Human immunoglobulin therapy for preeclampsia associated with lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. *Obstet Gynecol* 1990;76:986-988.
- [44]. Lachmeijer AM, Dekker GA, Pals G, et al. Searching for preeclampsia genes: the current position. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105(2):94-113.
- [45]. Mogren I, Högberg U, Winkvist A, Stenlund H. Familial occurrence of preeclampsia. *Epidemiology* 1999; 10(5):518-22.
- [46]. Cincotta RB, Brennecke SP. Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60(1):23-7.
- [47]. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med* 2001; 344(12):867-72.
- [48]. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, et al. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ* 1998; 316(7141):1343-7.
- [49]. Arngrímsson R, Sigurðardóttir S, Frigge ML, et al. A genome-wide scan reveals a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia on chromosome 2p13. *Hum Mol Genet* 1999; 8(9):1799-805.
- [50]. Moses EK, Lade JA, Guo G, et al. A genome scan in families from Australia and New Zealand confirms the presence of a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia, on chromosome 2. *Am J Hum Genet* 2000; 67(6):1581-5.
- [51]. Lachmeijer AM, Arngrímsson R, Bastiaans EJ, et al. A genome-wide scan for preeclampsia in the Netherlands. *Eur J Hum Genet* 2001; 9(10):758-64.

- [52]. Cnattingius S, Reilly M, Pawitan Y, Lichtenstein P. Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation of preeclampsia: a population-based Swedish cohort study. *Am J Med Genet A* 2004; 130A(4):365-71.
- [53]. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, et al. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ* 2005; 331(7521):877.
- [54]. Carr DB, Epplein M, Johnson CO, et al. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3 Pt 2):965-72.
- [55]. Bellamy L, Casas JP, 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.
- [56]. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005; 308(5728):1592-4.
- [57]. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(5):416-41.
- [58]. Rafik Hamad R, Larsson A, Pernow J, et al. Assessment of left ventricular structure and function in preeclampsia by echocardiography and cardiovascular biomarkers. *J Hypertens* 2009; 27(11):2257-64.
- [59]. Shahul S, Rhee J, Hacker MR, et al. Subclinical left ventricular dysfunction in preeclamptic women with preserved left ventricular ejection fraction: a 2D speckle-tracking imaging study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5(6):734-9.
- [60]. Hankins GD, Wendel GD Jr, Cunningham FG, Leveno KJ. Longitudinal evaluation of hemodynamic changes in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150(5 Pt 1):506-12.
- [61]. Joyal D, Leya F, Koh M, et al. Troponin I levels in patients with preeclampsia. *Am J Med* 2007; 120(9):819.e13-4.
- [62]. Barton JR, O'brien JM, Bergauer NK, et al. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(5):979-83.

- [63]. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(1):66-71.
- [64]. Minakami H, Oka N, Sato T, et al. Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver? *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159(5):1043-7.
- [65]. Dani R, Mendes GS, Medeiros Jde L, et al. Study of the liver changes occurring in reeclampsia and their possible pathogenetic connection with acute fatty liver of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(2):292-4.
- [66]. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209(6):544.e1-544.e12.
- [67]. Friedman SA, Schiff E, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(6):1785-8, discussion 1788-92.
- [68]. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 6:CD001059.
- [69]. Mostello D, Jen Chang J, Allen J, et al. Recurrent preeclampsia: the effect of weight change between pregnancies. *Obstet Gynecol* 2010; 116(3):667-72.
- [70]. Meher S, Duley L. Nitric oxide for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD006490.
- [71]. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: *Endocrinology*, Jameson JL, De Groot LJ (Eds), Saunders Elsevier, Philadelphia 2010. Vol 1, p.1089.
- [72]. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology*. 2002;181-182:71.
- [73]. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006;296(23):2832.
- [74]. Lange NE, Litonjua A, Hawrylowicz CM, Weiss S. Vitamin D, the immune system and asthma. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009;5(6):693. 2012;2:CD008873.

- [75]. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schauber J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zügel U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770.
- [76]. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2013;346:f1169.
- [77]. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*.
- [78]. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(9):3517-22.
- [79]. Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(4):366.e1-6.
- [80]. Shand AW, Nassar N, Von Dadelszen P, et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for preeclampsia. *BJOG* 2010; 117(13):1593-8.
- [81]. Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy. Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG. 3rd Edition. USA, *Elsevier*-2009. Chapter 11; 189-212.
- [82]. Conde-Agudelo A, Villar J, Linheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004; 104(6):1367-91.
- [83]. Angeli F, Angeli E, Reboldi G, Verdecchia P. Hypertensive disorders during pregnancy: clinical applicability of risk prediction models. *J Hypertens* 2011; 29(12):2320-3.
- [84]. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, et al. First trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. *Obstet Gynecol* 2012; 119(6):1234-42.

- [85]. Kleinrouweler CE, Bossuyt PM, Thilaganathan B, et al. Value of adding second-trimester uterine artery Doppler to patient characteristics in identification of nulliparous women at increased risk for pre-eclampsia: an individual patient data meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42(3):257-67.
- [86]. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43(5):500-7.
- [87]. Yu CK, Smith GC, Papageorgiou AT, et al. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(2):429-36.
- [88]. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, et al. The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol* 2012; 120(4):815-22.
- [89]. Giguère Y, Charland M, Bujold E, et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Clin Chem* 2010; 56(3):361-75.
- [90]. Levine RJ, Qian C, LeShane ES, Yu KF, England LJ, Schisterman EF, Wataganara T, Romero R, Bianchi DW. Two-stage elevation of cell-free fetal DNA in maternal sera before onset of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(3): 707-13.
- [91]. Thangaratinam S, Ismail KM, Sharp S, et al. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG* 2006; 113(4):369-78.
- [92]. Yönel O, Özdil S. Çölyak Hastalığı. *Güncel Gastroenteroloji* 2014; 18/1:93-99.
- [93]. Biagi F, Klersy C, Balduzzi D, Corazza GR. Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population? *Ann Med* 2010;42:557-61.
- [94]. Tatar G, Elsürer R, Şimşek H, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci* 2004;49:1479-84.

- [95]. Dalgic B, Sari S, Basturk B, et al, Turkish Celiac Study Group. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1512-7.
- [96]. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731-43.
- [97]. Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointest Endosc* 2012;76:625-40.
- [98]. Crowe SE. In the clinic. Celiac disease. *Ann Intern Med* 2011;154:ITC5- 1-ITC5-15.
- [99]. Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991;66:941-7.
- [100]. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1322-8.
- [101]. Prince HE. Evaluation of the INOVA diagnostics enzyme-linked immunosorbent assay kits for measuring serum immunoglobulin G (IgG) and IgA to deamidated gliadin peptides. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:150-1.
- [102]. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1112-7.
- [103]. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1-19.
- [104]. Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002;123:1428-35.
- [105]. Alstead EM, Nelson-Piercy C. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gut* 2003;52:159–161.
- [106]. Buchel E, Van Steenberghe W, Nevens F, Fevery J. Improvement of autoimmune hepatitis during pregnancy followed by flare-up after delivery. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3160–3165.

- [107]. Rostami K, Steegers EA, Wong WY, Braat DD, Steegers-Theunissen RP. Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:146–149.
- [108]. Smecuol E, Maurino E, Vazquez H, et al. Gynaecological and obstetric disorders in coeliac disease: frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:63–89.
- [109]. Dickey W, Stewart F, Nelson J, McBreen G, McMillan SA, Porter KG. Screening for coeliac disease as a possible maternal risk factor for neural tube defect. *Clin Genet* 1996;49:107–108.
- [110]. Tata LT, Card TR, Logan RF, et al. Fertility and pregnancy-related events in women with coeliac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 128: 849-855,2005.
- [111]. Bahna SL, Woo CK, Manuel PV, et al. Serum total IgE level during pregnancy and postpartum. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39:291-294.
- [112]. Kero J, Gissler M, Hemminki E, Isolauri E. Could Th1 and Th2 disease coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: A register study. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:781-3.
- [113]. Çokuğraş, H. Alerjik yürüyüş. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*. 2014 ;Cilt4. Sayı5.
- [114]. Loken MO, Jeansson S, Jenum PA, Eskild A. Serum level of immunoglobulin E during pregnancy- Does offspring sex matter? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010;24(1):75-7.
- [115]. Henderson CE, Ownby D, Klebanoff M, Levine RJ. Stability of immunoglobulin E (IgE) in stored obstetric sera. *J Immunol Methods*. 1998; 213: 99_101.
- [116]. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax*. 1999; 54: 268_72.
- [117]. Wen SW, Demissie K, Liu S (2001) Adverse outcomes in pregnancies of asthmatic women: results from a Canadian population. *Ann Epidemiol* 11: 7–12.
- [118]. Mellor AL, Munn DH. Immunology at the maternal_fetal interface: lessons for T-cell tolerance and suppression. *Ann Rev Immunol*. 2000; 18: 367_91.
- [119]. Savilahti E, Siltanen M, Pekkanen J, Kajosaari M. Mothers of very low birth weight infants have less atopy than mothers of full-term infants. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34: 1851_4.

- [120]. Salafia CM, Ghidini A, Minior VK. Uterine allergy: a cause of preterm birth? *Obstet Gynecol.* 1996; 88: 451_4.
- [121]. Keski-Nisula L, Heinonen S, Remes S and Pekkanen J. Pre-eclampsia, placental abruption and increased risk of atopic sensitization in male adolescent offspring. *Am J Reprod. Immunol.* 62:293-300.
- [122]. Byberg KK, Oglund B, Eide GE, Oymar K. Birth after preeclamptic pregnancies: asociation with allergic senitization and allergic rhinoconjunctivitis in late childhood; a historically matched cohort study. *BMC Pediatrics.* 2014;14:101.
- [123]. Wolf H, Ilsen A, van Pampus MG, Sahebdién S, Pena S, Von Blomberg ME. Celiac serology in women with severe pre-eclampsia or delivery of a small for gestational age neonate. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;103:175–177 First published 15 July 2008. doi:10.1016/j.ijgo.2008.05.024.
- [124]. Sharshiner R, Romero ST, Bardsley TR, Branch DW, Silver RM. Celiac disease serum markers and recurrent pregnancy loss. *Journal of Reproductive Immunology* 2013;100:104-108.
- [125]. Tersigni C, Castellani R, De Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A. Celiac disease and reproductive disorder:meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update* 2014;20(4):582-93.
- [126]. Saccone G, Berghella V, Sarno L, Maruotti GM, Cetin I, Greco L, Khashan AS, McCarthy F, Martinelli D, Fortunato F. Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and metaanalysis. *Obstet Gynecol* 2015;4:225-234.
- [127]. Uncu G, Demirtürk M, Macit A, Cengiz C. Gebeliğe bağlı hipertansiyon olgularında otoantikörler. *Perinatoloji Dergisi* 1996;4(2):121-122.