



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
ANKARA  
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
Ankara Şehir Hastanesi



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**PREEKLAMPSİ HASTALARINDA**  
**TL1A (TNF LIKE LIGAND 1A) DÜZEYLERİ**  
**VE TANISAL DEĞERİ**

**Dr. Enes Kumcu**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**ANKARA 2020**



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
ANKARA  
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
Ankara Şehir Hastanesi



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**PREEKLAMPSİ HASTALARINDA**  
**TL1A (TNF LIKE LIGAND 1A) DÜZEYLERİ**  
**VE TANISAL DEĞERİ**

**Dr. Enes Kumcu**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cemal Reşat Atalay**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**ANKARA 2020**

## TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum asistanlık sürecimi tamamladığım, Ankara Şehir Hastanesi'nde, bizlere iyi bir eğitim, çalışma ve araştırma ortamı sağlayan, birleşme döneminde bizlere hoşgörülü, adil ve hakkaniyetli bir yaklaşım gösteren sayın başhekimimiz Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN'e,

Asistanlık ve tez hazırlama sürecim boyunca, desteğini ve sabrını bizden hiç eksik etmeyen, her zaman ve her durumda daima yanımda olduğunu bildiğimiz, engin tecrübe ve yeteneği ile bize her daim en doğru yolu gösteren, değerli ve sevgili hocam Doç. Dr. Cemal Reşat ATALAY'a,

Tez çalışmamın araştırma sürecinde, perinataloji kliniğinde uygun çalışma ortamı sağlayan ve desteğini eksik etmeyen sayın hocam Prof. Dr. Dilek ŞAHİN'e,

Asistanlık sürecimde mesleki tecrübe, bilgi ve birikimlerini sınırsızca benimle paylaşan Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde görev yapmış ve Ankara Şehir Hastanesinde görev yapmakta olan değerli tüm hocalarım ve uzman doktor abi ve ablalarım,

Uzmanlık eğitimim sürecinde bana eşlik eden, bu süreci değerli kılan, acı tatlı anılar biriktirdiğimiz, çok kıymetli gelecekteki meslektaşlarım, eşkıdemlerim, kardeşlerim, abilerim ve ablalarım, tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık eğitim sürecinin çok önemli bir parçası olarak gördüğüm, bu süreçte bizleri kardeş gibi gözeten, deneyimlerini paylaşan, yer yer koruyan, emeklerini sınırsızca ortaya koyan, çok değerli çalışma arkadaşlarımız, ameliyathane hemşirelerimize, ebelerimize, servis ve poliklinik hemşirelerimize,

Beni bu günlere getiren, hekimlik mesleğini seçmemde en büyük destekçim olan, eğitim yaşamım boyunca gecesini gündüzüne katan, dişini tırnağına takıp her zaman yanımda olan, beni bu şekilde yetiştirip kendimle gurur duymamı sağlayan mekanı cennet rahmetli annem Hatice AVUL'a,

Ve en son, asistanlık sürecimin her anında yanımda olan, uykusuz gecelerime, huysuz gündüzlerime katlanan, desteğini ve sevgisini hiçbir zaman benden eksik etmeyen, çok sevgili eşim, Dr. Öğr. Üyesi Müge KUZU KUMCU'ya,

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Enes KUMCU

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	33
BULGULAR.....	38
TARTIŞMA.....	44
SONUÇLAR.....	49
KAYNAKLAR.....	50
ÖZGEÇMİŞ.....	69
EKLER.....	70

## KISALTMALAR

<b>TL1A</b>	: Tümör Nekrozis Faktör benzeri Ligand 1A
<b>VEGI-251</b>	: Vasküler Endotelyal Büyüme İnhibitörü
<b>ACOG</b>	: Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği
<b>ELISA</b>	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
<b>sFlt-1</b>	: soluble FMS like Tirozin Kinaz -1
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>PIGF</b>	: Plasental Büyüme Faktörü
<b>KcFT</b>	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
<b>TNF alfa</b>	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
<b>DR3</b>	: Death (Ölüm) Reseptörü 3
<b>DCR3</b>	: Decoy (Tuzak) Reseptör 3
<b>VKİ-BMI</b>	: Vücut Kitle Endeksi
<b>AST</b>	: Aspartat Transaminaz
<b>ALT</b>	: Alanin Transaminaz
<b>BUN</b>	: Kan Üre Azotu
<b>LDH</b>	: Laktat Dehidrogenaz
<b>PRES</b>	: Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome
<b>VLDL</b>	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>HLA</b>	: İnsan Lökosit Antijeni
<b>PTZ</b>	: Protrombin Zamanı
<b>aPTT</b>	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
<b>EVT</b>	: Ekstravillöz Trofoblast
<b>NK</b>	: Natural Killer Hücreler
<b>AT</b>	: Anjiyotensin
<b>PAI</b>	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
<b>sEng</b>	: soluble Endoglin
<b>Treg</b>	: Regülatuar T lenfositler
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>TNFSF</b>	: Tümör Nekrozis Faktör Süper Ailesi
<b>TNFRSF</b>	: Tümör Nekrozis Faktör Reseptör Süper Ailesi
<b>NF-kappaB</b>	: Nükleer Faktör Kappa B
<b>OY</b>	: Optik Yoğunluk
<b>NVYD</b>	: Normal Vajinal Yolla Doğum

## TABLO LİSTESİ

<b>TABLO.1: Gebeliğin hipertansif bozuklukları.....</b>	<b>3</b>
<b>TABLO.2: Şiddetli preeklampsi kriterleri.....</b>	<b>9</b>
<b>TABLO.3: Preeklampsi risk faktörleri.....</b>	<b>10</b>
<b>TABLO.4: Preeklampsik ve sağlıklı gebelerin, gebelik ilişkili verilerin karşılaştırılması.....</b>	<b>39</b>
<b>TABLO.5: Preeklampsik ve sağlıklı gebelerin laboratuvar bulguları ve TL1A değerlerinin karşılaştırılması.....</b>	<b>40</b>
<b>TABLO.6: Hafif ile şiddetli preeklampsi gruplarında gebelik ile ilişkili verilerin karşılaştırılması.....</b>	<b>42</b>
<b>TABLO.7: Hafif ile şiddetli preeklampsik gebelerin laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....</b>	<b>43</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>ŞEKİL.1: TL1A mRNA'sının eksprese edildiği doku ve organlar.....</b>	<b>31</b>
<b>ŞEKİL.2: Human TL1a Elisa Kitimizin Standart OY eğrisi.....</b>	<b>36</b>
<b>GRAFİK.1: Kontrol ve preeklamsi gruplarının TL1AA düzeyleri.....</b>	<b>41</b>
<b>GRAFİK.2: Hafif ve şiddetli preeklamsi gruplarının TL1AA düzeylerinin karşılaştırılması.....</b>	<b>44</b>

## ÖZET

### PREEKLAMPSİ HASTALARINDA TL1A (TNF LIKE LIGAND 1A) DÜZEYLERİ VE TANISAL DEĞERİ

#### Amaç

Preeklampsi tüm gebeliklerin yaklaşık %2 ile %8'ini etkileyen maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, plasental faktörlere bağlı gelişen generalize maternal endotelial disfonksiyon preeklampsi patogeneğinde suçlanan en önemli faktördür. TL1A (Tumor Necrosis Factor Related Ligand 1A) vasküler endotelial growth inhibitörü (VEGI) 251 olarak adlandırılmakla birlikte tümör nekrozis faktör süperailininin bir üyesidir. İnsan umbilikal ven endotelial hücrelerinde ve sinovyal fibroblast benzeri hücrelerden proinflamatuvar sitokinlerin upregulasyonu ile TL1A üretimi ve salınımının olduğu tespit edilmiştir. Günümüzde artmış inflamasyonun eşlik ettiği otoimmün hastalıkların patogeneğinde ve tedavisinde hedef olarak görülmektedir. Bizim çalışmamızda da preeklampsi kadınların ve sağlıklı gebelerin serum TL1A düzeylerinin karşılaştırılarak, bir proinflamatuvar faktör olan TL1A'nın preeklampsi gelişiminde rolünü ve bir preeklampsi belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağını saptamak amaçlanmaktadır.

#### Gereç ve Yöntem

Mart 2020 ile Haziran 2020 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine doğum için başvuran hastalar arasından, sağlıklı 43 gebe kontrol grubu olarak ve ACOG 2013 kriterlerini karşılayacak şekilde preeklampsi tanısı alan 37 gebe de hasta grubu olarak kabul edildi. Gebelerin kan serum TL1a seviyelerinin tayini için, hastaların rutin kan tetkiklerinin alımı sırasında alınan kan serum örnekleri kullanıldı. Alınan numuneler Elabscience marka Human TL1A ELISA kiti kullanılarak analiz edildi.

#### Bulgular

Yapılan ölçüm ve istatistik sonrası preeklampsi grubunun TL1A düzey ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olarak değerlendirildi ( $p<0.05$ ). Hafif preeklampsi grubunda TL1A düzeyi ortalaması  $71.026\pm 115.417$  pg/ml iken

şiddetli preeklampsi grubunun TL1A düzeyi ortalaması  $73.496 \pm 94.619$  pg/ml idi. İki grup arasındaki TL1A düzeyleri arasında anlamlı olarak fark yoktu ( $p=0.076$ ).

### **Sonuç**

Preeklampsi tanısı alan gebelerin serum TL1A düzeylerinde, sağlıklı gebelere oranla anlamlı olarak artış saptanmakla birlikte, hafif preeklampsi ve şiddetli preeklampsi tanısı alan gebeler arasında serum TL1A düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

### **Anahtar kelimeler**

TNF like ligand 1A (TL1A), preeklampsi, endotelyal disfonksiyon, şiddetli preeklampsi, ELISA

## **ABSTRACT**

### **TL1A (TNF LIKE LIGAND 1A) LEVELS IN PREECLAMPTIC PATIENTS AND THEIR DIAGNOSTIC VALUE**

#### **Objective**

Preeclampsia is one of the most important causes of maternal and perinatal morbidity and mortality affecting approximately 2% to 8% of all pregnancies. Although its pathophysiology is not known exactly, generalized maternal endothelial dysfunction due to placental factors is the most important factor blamed in the pathogenesis of preeclampsia. TL1A (Tumor Necrosis Factor Related Ligand 1A) is called vascular endothelial growth inhibitor (VEGI) 251 and it is a member of the tumor necrosis factor superfamily. Production and release of TL1A by upregulation of proinflammatory cytokines in human umbilical vein endothelial cells and synovial fibroblast-like cells have been determined. Today, it is seen as a target in the pathogenesis and treatment of autoimmune diseases accompanied by increased inflammation. In our study, it is aimed to compare the serum TL1A levels of preeclamptic women with healthy pregnant women, and to determine the role of TL1A, a proinflammatory factor, in the development of preeclampsia and whether it can be used as a preeclampsia marker.

#### **Material and Method**

Among the patients who applied to Ankara City Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic between March 2020 and June 2020 for delivery, 43 healthy pregnant women were accepted as the control group and 37 pregnant women diagnosed with preeclampsia meeting the ACOG 2013 criteria were accepted as the patient group. For the determination of blood serum TL1a levels of pregnant women, blood serum samples taken during the routine blood tests of the patients were used. Samples taken were analyzed using Elabscience brand Human TL1A ELISA kit.

#### **Results**

After the measurements and statistics, the average TL1A level of the preeclampsia group was found to be significantly higher than the control group ( $p < 0.05$ ). The mean TL1A level in the mild preeclampsia group was  $71.026 \pm 115.417$  pg / ml, while the average TL1A level in the severe preeclampsia group was  $73.496 \pm$

94.619 pg / ml. There was no significant difference in TL1A levels between the two groups ( $p = 0.076$ ).

### **Conclusion**

Although there was a significant increase in serum TL1A levels of pregnant women diagnosed with preeclampsia compared to healthy pregnant women, no significant difference was found between pregnant women diagnosed with mild preeclampsia and severe preeclampsia in terms of serum TL1A levels.

### **Key words**

TNF like ligand 1A (TL1A), preeclampsia, endothelial dysfunction, severe preeclampsia, ELISA

## GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi tüm gebeliklerin yaklaşık %2 ile %8'ini etkileyen yeni başlangıçlı hipertansiyon ve bununla ilişkili proteinürinin eşlik ettiği 20. gebelik haftası sonrası gelişen sistemik vasküler bir hastalıktır. Maternal ve perinatal morbiditenin ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir <sup>1</sup>. Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, plasental faktörlere bağlı gelişen generalize maternal endotelial disfonksiyon preeklampsi patogenezinde suçlanan en önemli faktördür <sup>2</sup>.

Hatalı plasentasyon sonrası azalmış plasental perfüzyon plasental faktörlerin maternal dolaşıma geçmesi ile sonlanır. Artmış plasental antianjiyojenik faktörler (soluble fms-like tirozin kinaz-1 vs.), vasküler endotelial growth faktörü (VEGF) ve plasental growth faktörü (PIGF) antagonize ederken, generalize maternal endotelial disfonksiyonu indüklemektedir <sup>3</sup>.

Gebelik ve plasental disfonksiyon artmış maternal immün cevaba neden olup yaygın inflamasyon ve sonucunda da vasküler endotel hasarına neden olur. Preeklampsi gebelerde pro-inflamatuar hücreler ve sitokinlerde artışı, regülatuar immün hücre ve sitokinlerde azalma izlenmektedir. Artmış immün cevap ve yaygın inflamatuvar sitokinler endotel disfonksiyonunu indükler. Hatalı plasenta gelişimi, bozulmuş fetal tolerans, azalmış plasental perfüzyon ve plasental antianjiyojenik proteinlerin artışı, endotelial disfonksiyon nedenli sistemik vasküler hastalık gelişimine neden olmaktadır .

Yaygın maternal vasküler endotel hasarı ve anjiyojenik balansın antianjiyojenik tarafa bozulması (VEGF antagonizasyonu) vazospazma, plazmanın transudasyonuna ve sonucunda da iskemik ve trombotik hasarlara (renal disfonksiyon, epileptik ataklar-eklampsi, artmış KcFT-HELLP) neden olmaktadır <sup>3</sup>.

TL1A vasküler endotelial growth inhibitörü (VEGI-251) olarak adlandırılmakla birlikte tümör nekrozis faktör süperailisinin bir üyesidir. 2002 yılında Migone ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır <sup>4</sup>. İnsan umbilikal ven endotelial hücrelerinde ve sinovyal fibroblast benzeri hücrelerden proinflamatuvar sitokinlerin (TNFalfa, interlökin-1, PMA-forbol esteri gibi) upregulasyonu ile TL1A üretimi ve salınımının olduğu tespit edilmiş. Ayrıca TL1A'nın aktive antijen sunucu hücreler ve lenfositlerden de salındığı bilinmektedir. T hücre reseptörlerinin

stimülasyonu durumunda salınan TL1A, regülatuar T hücre proliferasyonunu ve proinflamatuvar sitokinlerin T hücrelerinden salınımını uyarmaktadır <sup>5,6</sup>.

TL1A ve reseptörleri DR3 (Death Receptor 3) ve DcR3 (Decoy Receptor 3) inflamasyonda önemli yeni faktörler olarak araştırılmaktadır. Günümüzde artmış inflamasyonun eşlik ettiği otoimmün hastalıkların patogeneğinde ve tedavisinde hedef olarak görülmektedir <sup>7</sup>. K. Charkiewicz ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları çalışmada 21 preeklampsili kadının ve 27 sağlıklı gebenin plazmalarının kantitatif protein microarray ile karşılaştırılması sonrası DR3 düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmakla birlikte VEGF ve PlGF düzeylerinde de anlamlı düşüklük saptanmıştır <sup>8</sup>.

Bizim çalışmamızda da preeklampitik kadınların ve sağlıklı gebelerin serum TL1A düzeylerinin karşılaştırılarak, bir proinflamatuvar faktör olan TL1A'nın preeklampsisi gelişiminde rolünü ve bir preeklampsisi belirteci olarak kullanılıp kullanılamayacağını saptamak amaçlanmaktadır. Ayrıca TL1A yaygın inflamatuvar süreçte ve endotel disfonksiyonunda anahtar rol oynayabileceği düşünüldüğünden, preeklampsisi tedavisinde hedef biyomarker olarak kullanılıp kullanılamayacağını saptamak amaçlanmaktadır.

## GENEL BİLGİLER

Hamile kadınlarda görülen hipertansif bozukluklar 4 ana grupta değerlendirilebilir.

- Preeklampsi / Eklampsi / HELLP sendromu (Hemoliz, Yüksek Karaciğer enzimleri, Düşük Trombositler)
- Gebelik hipertansiyonu
- Kronik hipertansiyon
- Kronik hipertansiyon zemininde süperimpoze preeklampsi

**TABLO.1: Gebeliğin hipertansif bozuklukları**

<b>Gebelik hipertansiyonu</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Daha önce normotansif bir kadında gebeliğin 20 haftasından sonra, yeni ortaya çıkan, en az 2 kez ölçümde 140 mm Hg ve üzeri sistolik veya 90 mm Hg ve üzeri diyastolik kan basıncı tespiti</li></ul> <p><b>Ve:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Proteinüri yok</li><li>• Preeklampsinin ciddi bulguları yok (trombositopeni, böbrek yetmezliği, yüksek karaciğer transaminazları, pulmoner ödem, serebral veya görsel semptomlar)</li></ul>
<b>Preeklampsi</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Daha önce normotansif bir kadında gebeliğin 20 haftasından sonra, yeni ortaya çıkan, en az 2 kez ölçümde 140 mm Hg ve üzeri sistolik veya 90 mm Hg ve üzeri diyastolik kan basıncı tespiti <b>veya</b> erken antihipertansif</li></ul>

	<p>tedaviyi amaçlamak için kısa aralıklarla (dakikalar) ölçüm ile sistolik kan basıncının <math>\geq 160</math> mm Hg veya diyastolik kan basıncının <math>\geq 110</math> mm Hg üzeri tespiti</p> <p><b>Ve:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Proteinüri; 24 saatlik idrar protein atılımı <math>\geq 300</math> mg veya protein/kreatinin oranı <math>\geq 0.3</math> veya idrar ölçüm çubuğu okuması <math>\geq 1+</math> (diğer kantitatif yöntemler mevcut değilse)</li></ul> <p><b>Veya, proteinüri yokluğunda, aşağıdaki bulgulardan herhangi birinin yeni başlangıcı ile yeni başlayan hipertansiyon:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Trombositopeni (trombosit sayısı <math>&lt; 100.000</math> / mikrol)</li><li>• Böbrek yetmezliği (serum kreatininini <math>&gt; 1.1</math> mg / dL veya başka böbrek hastalığı yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması)</li><li>• Normal konsantrasyonun en az iki katı karaciğer transaminaz seviyeleri ile gösterilen bozulmuş karaciğer fonksiyonu</li><li>• Pulmoner ödem</li></ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kalıcı serebral veya görsel semptomlar</li></ul>
<b>Şiddetli preeklampsi</b>	<p><b>Preeklampsili bir hastada bu bulgulardan herhangi biri:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hasta yatak istirahatindeyken en az 4 saat aryla 2 kez sistolik kan basıncı <math>\geq 160</math> mmHg veya diyastolik kan basıncı <math>\geq 110</math> mmHg olarak tespiti</li><li>• Trombositopeni (trombosit sayısı <math>&lt; 100.000</math> / mikroL)</li><li>• Alternatif tanılar ile açıklanamayan karaciğer fonksiyon bozukluğu (Karaciğer transaminaz seviyelerinin normal konsantrasyonunun en az iki katı ve/veya ilaca yanıt vermeyen şiddetli kalıcı sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı)</li><li>• Progresif böbrek yetmezliği (serum kreatininini <math>&gt; 1.1</math> mg / dL veya başka böbrek hastalığı yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması)</li><li>• Pulmoner ödem</li><li>• Kalıcı serebral veya görsel rahatsızlıklar</li></ul>
<b>Eklampsi</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Preeklampsili bir hastada başka nedenlere bağlanamayan jeneralize</li></ul>

	nöbetler
<b>HELLP sendromu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoliz, Yükselmiş Karaciğer Transaminazları, Düşük Platelet Sayısı</li> <li>• Hepsi olmasa da hastaların çoğunda hipertansiyon (yüzde 82 ila 88) ve/veya proteinüri (yüzde 86 ila 100) görülür. Nadir hastalarda her ikiside görülmeyebilir.<sup>9</sup></li> </ul>
<b>Kronik hipertansiyon</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gebelikten önce veya gebeliğin 20. haftasından önce teşhis edilen veya mevcut olan hipertansiyon. İlk olarak gebelikte teşhis edilen ve doğumdan sonra en az 12 hafta devam eden hipertansiyon da kronik hipertansiyon olarak kabul edilir.</li> </ul>
<b>Kronik hipertansiyon zemininde süperimpoze preeklampsi</b>	<p><b>Kronik hipertansiyonlu bir hastada bu bulgulardan herhangi biri:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Önceden antihipertansif tedavi ile iyi kontrol edilen kan basıncında ani bir artış veya kan basıncını kontrol etmek için antihipertansif tedavi ihtiyacının artması</li> <li>• Gebelikten önce veya erken dönemde proteinürisi olduğu bilinen bir hastada proteinüride ani artış veya yeni başlangıçlı proteinüri</li> </ul>

<b>Kronik hipertansiyon zemininde süperimpoze şiddetli preeklampsi</b>	<b>Kronik hipertansiyonu ve üst üste binmiş preeklampsi olan bir hastada bu bulgulardan herhangi biri:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Antihipertansif tedavinin artmasına rağmen sistolik kan basıncı <math>\geq 160</math> mmHg veya diyastolik kan basıncı <math>\geq 110</math> mmHg</li><li>• Trombositopeni</li><li>• Alternatif tanılar ile açıklanamayan karaciğer fonksiyon bozukluğu</li><li>• Progresif böbrek yetmezliği</li><li>• Pulmoner ödem</li><li>• Kalıcı serebral veya görsel rahatsızlıklar</li></ul>
--	---

Hipertansif hastalıklar dünya çapında maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin en önde gelen sebebidir. Tüm gebeliklerin yaklaşık %2-8'inde preeklampsi tanısı konulmaktadır <sup>1</sup> Karayip ve Latin Amerika ülkelerinde maternal ölümlerin %26'sı hipertansif hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Afrika ve Asya'da ise bu oran %9'lar seviyesindedir. Gelişmiş ülkelerde maternal mortalite sayıları gelişmekte olan ülkelere göre çok daha düşük olmakla birlikte, maternal mortalitelerin %16'sı gebeliğin hipertansif hastalıkları ile ilişkili olduğu saptanmıştır <sup>1,10</sup> Gebeliğin hipertansif hastalıkları, preterm doğumlar, maternal morbiditeler ile gebeliğin en masraflı komplikasyonlarından biridir.

## **PREEKLAMPSİ**

Çoğunlukla terme yakın gebelerde görünmekle birlikte 20 hafta ve üzeri gebelerde, yeni başlangıçlı yüksek kan basıncı değerlerinin izlendiği bir gebelik komplikasyonudur. Tüm gebeliklerin yaklaşık %2-8'inde preeklampsi tanısı konulmaktadır <sup>1</sup>. Preeklampsi, 34. gebelik haftasından önce çok daha az sıklıkla

görülür. Bir popülasyon temelli çalışmada, 34 hafta öncesi ve sonrası preeklampsi insidansı sırasıyla yüzde 0,3 ve 2,7 olarak bulunmuş <sup>11</sup>. Çoğunlukla preeklampsiye yeni başlangıçlı proteinüri eşlik etmekle birlikte, proteinüri görülmeden preeklampsinin diğer bulgu ve belirtileri eşlik edebilir <sup>12</sup>. Sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı, periportal ve fokal parankimal karaciğer hücreleri ödem ve hasarına veya Glisson kapsülü gerilimine bağlı olduğu düşünülmektedir. Buna rağmen karaciğerdeki histopatoloji ile karaciğer fonksiyon testlerindeki değişiklikler her zaman korele değildir <sup>13</sup>. Bununla birlikte baş ağrısı ve vizüel semptomlar gibi bulgular varlığında da preeklampsi tanısı koymada ihtiyatlı olmakta fayda vardır. 20 hafta altında preeklampsi benzeri semptomlar varlığında ise alternatif tanılar gözden geçirilmelidir. Ayırıcı tanıda trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, molar gebelik, böbrek hastalığı ve otoimmün hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır.

### **Tanı Kriterleri**

Gebelikte yeni başlayan hipertansiyon ve proteinüri, preeklampsi tanısı için klasik kriterler olmakla birlikte, proteinüri olmadan da yeni başlangıçlı hipertansiyona eşlik eden trombositopeni, böbrek yetmezliği, bozulmuş karaciğer fonksiyonları, pulmoner ödem, asetaminofene cevap vermeyen baş ağrısı veya visüel semptomlar gibi bulgulardan birinin veya birkaçının varlığında da preeklampsi tanısı konulabilir.

### **Hipertansiyon**

- Daha önceki kan basıncı değerleri normal olan 20 hafta üzeri gebelerde;
- Sistolik kan basıncının 140 mm Hg ve üzerinde olması ve/veya
- Diyastolik kan basıncının 90 mm Hg ve üzerinde olması
- Ve 4 saatlik aralarla ölçülen 2 kan basıncı değerinde yükseklik saptanması.

### **Proteinüri**

- 24 saatlik idrarda günlük 300mg ve üzeri proteinüri olması <sup>14,15</sup>
- Protein/Kreatinin atılım oranının 0,3 ve üzeri olması <sup>16</sup>
- Tam idrar tetkikinde dipstik ölçümünün 2+ ve üzeri olması

**Proteinüri olmadan yeni başlangıçlı hipertansiyona eşlik eden diğer bulgular;**

- **Trombositopeni;** trombosit sayısının  $100000 \times 10^9/L$  altında olması
- **Böbrek yetmezliği;** daha önce herhangi bir böbrek hastalığı olmayan gebede serum kreatinin değerinin  $1,1mg/dl$  üzerine çıkması veya serum kreatinin değerinde 2 kat yükselme izlenmesi
- **Karaciğer fonksiyonlarında bozulma;** karaciğer transaminaz düzeylerinde, normale göre 2 kat artış saptanması
- **Pulmoner ödem**
- **Baş ağrısı;** parasetamol tedavisine yanıtızsız yeni başlangıçlı baş ağrısı veya görme bozukluğu

**TABLO.2: Şiddetli preeklampsi kriterleri**

- Sistolik kan basıncının  $160 \text{ mm Hg}$  ve üzerinde olması ve/veya
- Diyastolik kan basıncının  $110 \text{ mm Hg}$  ve üzerinde olması
- Trombositopeni; trombosit sayısının  $100000 \times 10^9/L$  altında olması
- Karaciğer transaminaz düzeylerinde, normale göre 2 kat artış saptanması veya medikal tedaviye dirençli şiddetli ve persistan sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı olması
- Pulmoner ödem
- Parasetamol tedavisine yanıtızsız yeni başlangıçlı baş ağrısı
- Vizüel semptomlar

24 saatlik idrar tetkiki mevcut olmadığında ve hızlı bir karar verilmesi gerekiyorsa, tam idrar tetkiki dediğimiz dipstik ile idrar analizi yapılabilir; ancak yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Tam idrar tetkikinde 1+ protein izlendiğinde, 24 saatlik idrar tetkikine göre %71 oranında yalancı pozitiflik görülebilir. 3+ proteinüride bile yalancı pozitiflik oranının %7 seviyesinde olabileceği akılda bulundurulmalıdır. İdrar tetkiki elimizdeki tek tanı koyucu araç ise proteinüri demek için 2+ değeri almak daha uygundur<sup>17,18</sup>

### **Risk Faktörleri**

Bir çok risk faktörü preeklampsi için tanımlanmakla birlikte, preeklampsili gebelerin büyük çoğunluğunu tamamen sağlıklı risk faktörü bulunmayan nullipar gebeler oluşturmaktadır. Ayrıca genetik – çevre ilişkisi preeklampsi riskinde ne kadar etkili olduğu net bilinmemektedir.

**TABLO.3: Preeklampsi risk faktörleri**

- Nulliparite
- Multifetal gestasyon
- Preeklampsi öyküsü
- Kronik hipertansiyon
- Pregestasyonel diyabet
- Gestasyonel diyabet
- Trombofili
- Sistemik Lupus Eritematozus
- VKİ değeri 30'dan büyük olan gebeler
- Antifosfolipid antikor sendromu
- 35 yaş ve üstü gebelik
- Böbrek hastalıkları
- Asiste reproduktif tedavi öyküsü
- Obstrüktif uyku apnesi

### **GESTASYONEL HİPERTANSİYON**

Gestasyonel hipertansiyon; 20 hafta ve üzeri gebeliklerde, daha önce normotansif olduğu bilinen hastanın, 4 saat ara ile 2 kez kan basıncı ölçümünün, sistolik kan basıncınının 140 mm Hg ve/veya diyastolik kan basıncınınında 90 mm Hg üzerinde çıkması ile tanımlanır <sup>14</sup> . Kan basıncı değerlerinin 160/110 mm Hg üzerinde olması durumunda şiddetli hipertansiyon olarak tanımlayıp en kısa zamanda medikal tedavi başlanması gerektiği için dakikalar arası 2 ölçüm yeterlidir <sup>19</sup> . Gestasyonel hipertansiyon, proteinüri ve şiddetli bulgular gelişmeden, 20 hafta ve üzeri gebelerde gelişen ve doğum sonrası kan basıncı düzeyinin normale döndüğü obstetrik bir komplikasyon olarak tanımlanabilir <sup>14</sup> . Şiddetli preeklampsi bulguları

olmayan preeklampsi hastaları ile gestasyonel hipertansiyon hastalarına ayırıcı tanı ve tedavi açısından yaklaşım benzer olup, her iki hasta grubunda yakın takip gereklidir. Gestasyonel hipertansiyon hastalarının prognozları genellikle iyi olmakla birlikte, kötü gebelik sonuçlarına da neden olmaktadır<sup>12</sup>. Gestasyonel hipertansiyon hastalarının %50'si kadar bir oranda hastada, özellikle 32. gebelik haftasından önce tanı aldıysa, proteinüri ve end-organ hasarı gelişmekle birlikte preeklampsiye progrese olabilmektedir. Bu nedenle de gestasyonel hipertansiyon tanısı almış gebeler, preeklampsi hastalarından ayrı bir grupta düşünülemez<sup>20-22</sup>. Hatta yapılan bir araştırmada, proteinürik preeklampsi hastalarına göre, gestasyonel hipertansiyon hastalarının perinatal mortalitesi daha yüksek bulunmuş<sup>12</sup>. 1348 hipertansif gebenin dahil olduğu bir kohort çalışmada ise, proteinüri gelişen gebelerde daha sık ciddi hipertansiyon değerlerinin gelişmesine bağlı olarak preterm doğum ve perinatal mortalite görülmekle birlikte, proteinüri gelişmeyen gebelerde trombositopeni ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma daha sık izlenmiş<sup>23</sup>. Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi öyküsü olan kadınlar, uzun dönemde kardiyovasküler hastalıklar ve kronik hipertansiyon riski taşımaktadırlar<sup>24</sup>.

### **HELLP (HEMOLİZ, ARTMIŞ KARACİĞER TRANSAMİNAZ DEĞERLERİ, DÜŞÜK PLATELET SAYISI) SENDROMU**

HELLP sendromu, preeklampsinin en ciddi formlarından biri olup, artmış maternal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir<sup>25</sup>. Tanıda, laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyinin 600 IU/L, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz düzeylerinin üst sınırın 2 katından fazla artmış olması ve platelet sayısının  $100.000 \times 10^9$ 'dan az olması tanı kriteri olarak kullanılmaktadır<sup>26</sup>. HELLP sendromu 3. trimester hastalığı olarak bilinse de %30 vakada postpartum dönemde gelişebilmektedir. Atipik olarak vakaların %15'inde hipertansiyon ve proteinüri görülmeyebilir<sup>27</sup>. HELLP sendromunda en sık prezente olan semptomlar; vakaların %90'unda görülen sağ üst kadranda ağrısı ve halsizlik ile, vakaların %50'sinde görülen bulantı ve kusmadır<sup>28 26</sup>.

## EKLAMPSİ

Eklampsi, konvülziyon ile seyreden gebeliğin hipertansif hastalığıdır. Eklampsi yeni başlangıçlı tonik-klonik, fokal veya multifokal nöbetlerle karakterize seyreder. Ayırıcı tanıda epilepsi, serebral arteriyel iskemi veya infarkt, intrakranial kanamalar, ilaç intoksikasyonu gibi nedenler ekarte edilmeli, postpartum 48-72 saatten sonra başlayan nöbetler veya magnezyum sülfat tedavisi sırasında gelişen nöbetlerde bu tanılar akla gelmelidir <sup>29</sup>.

Eklampsi önemli bir maternal mortalite nedenidir. Nöbetler maternal hipoksi, travma ve aspirasyon pnömonisine neden olabilir. Rezidüel nörolojik hasar nadir olmakla birlikte, bazı hastalarda bozulmuş bilişsel fonksiyonlar ve hafıza kaybı gibi komplikasyonları olabilir. Özellikle tekrarlayan nöbetler veya kontrol altına alınamamış şiddetli hipertansiyon sitotoksik ödeme veya enfarktlara neden olabilir <sup>30</sup>. Eklampsi sonrası yapılan MR görüntülemelerinde hastaların dörtte birinde beyin dokusunda kalıcı beyaz madde kaybı dökümanente edilse de, bu durumun önemli bir nörolojik defisit nedeni olmadığı düşünülmektedir <sup>30</sup>.

Eklampsi çoğunlukla (%78-83), şiddetli ve persistan oksipital veya frontal baş ağrısı, bulanık görme, fotofobi ve bilinç bulanıklığı gibi serebral irritasyon bulgularının öncülüğünde prezente olur <sup>31,32</sup>. Eklampsi doğum öncesi, doğum sırasında ve doğum sonrasında, klasik preeklampsi bulguları olmadan ve öncü serebral irritasyon bulguları olmadan da nöbet epizodları ile başlayabilir <sup>33</sup>. Baş ağrısı; artmış serebral perfüzyon basıncı, serebral ödem ve hipertansif ensefalopati gelişiminin bir bulgusu olduğu düşünülmektedir <sup>34</sup>. Yapılan iki randomize plasebo kontrollü çalışmada preeklampsi hastalarının %1,9'unda ve şiddetli preeklampsi hastalarının da %3,2'sinde eklampsi geliştiği izlenmiş <sup>35,36</sup>. İngiltere genelindeki eklampsi vakalarının analizi sonucunda eklamptik vakaların %38'inin herhangi bir hipertansiyon ve proteinüri dökümantasyonu olmadan nöbetlerin geliştiği izlenmiştir <sup>37</sup>. Bu sebeple preeklampsiden, şiddetli preeklampsiye ve daha sonra eklampsiye lineer bir şekilde progrese olduğu düşüncesi doğru değildir.

Preeklampside baş ağrısı, bulanık görme, skotom ve hiperrefleksi sık karşılaşılan santral sinir sistemi belirtileridir. Nadir olmasına rağmen, geçici körlük

(birkaç saatten bir haftaya kadar süren) şiddetli preeklampsiye ve eklampsiye eşlik edebilir<sup>38</sup>.

**Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES)**, görme kaybı veya bozukluğu, nöbet, baş ağrısı, algı bozukluğu veya kafa karışıklığı gibi klinik nörolojik belirti ve semptomların bir arada görüldüğü bir durumdur<sup>38</sup>. PRES tanısı, manyetik rezonans görüntüleme de beynin arka yüzünde vazojenik ödem ve hiperintensitelerin varlığı ile konur.

Eklampsi veya preeklampsi ile karıştırılabilecek diğer bir durum, reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromudur<sup>39</sup>. Reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromu, tipik olarak gök gürültüsü baş ağrısı ve daha az sıklıkla beyin ödemi, felç veya nöbetle ilgili fokal nörolojik defisitleri içeren belirti ve semptomlarla birlikte serebral arterlerin reversibl multifokal daralması ile karakterize edilir. PRES ve reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromunun tedavisi, hipertansiyonun medikal kontrolü, antiepileptik ilaçlar ve uzun süreli nörolojik takibi içerir.

### **PREEKLAMPSİDEKİ PATOFİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER**

Preeklampsinin patofizyolojisi hem maternal hem de fetal/plasental faktörleri içerir. Gebeliğin erken dönemlerinde plasental vasküler yatak gelişimindeki anormallikler görece plasental yetersiz perfüzyon / hipoksi / iskemi ile sonuçlanabilir ve bu da antianjiyojenik faktörlerin maternal dolaşıma salınmasına yol açabilir. Bu antianjiyojenik faktörler, maternal sistemik endotel fonksiyonunu bozan ve hipertansiyona ve hastalığın diğer belirtilerine (hematolojik nörolojik, kardiyak, pulmoner, renal ve hepatik disfonksiyon) neden olan olaylar zincirine sebep olur. Bununla birlikte, anormal plasental gelişimin başlangıcı için tetikleyici sebepler net olarak bilinmemektedir. Preeklampsi patofizyolojisinde aşağıdakileri içeren çeşitli mekanizmaların rol aldığı düşünülmektedir;

- kronik uteroplasental iskemi,
- immün maladaptasyon,
- çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) toksisitesi,
- genetik nedenler,
- artan trofoblast apoptozu veya nekrozu ve
- trofoblastlara abartılı bir maternal inflamatuvar yanıt.

- yeni gözlemler, preeklampsi patogenezinde anjiyojenik - antianjiyojenik faktörler arasındaki dengenin bozulmasının olası bir rol oynadığını düşündürmektedir<sup>40</sup>.

Preeklampsinin klinik görünümünün oluşmasının, bu nedenlerin bir veya birkaçının birbirini tetikleyerek oluştuğu görüşü savunulmaktadır<sup>41</sup>. Preeklampsinin klinik bulguları, yukarıda sayılan mekanizmaların sonucu olarak gelişen, beyin, karaciğer, böbrek ve plasenta dahil olmak üzere hedef organların mikroanjiyopatisinden de kaynaklanır<sup>42</sup>. Olası ciddi maternal sekeller arasında pulmoner ödem, serebral hemoraji, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve ölüm bulunur. Fetal ve neonatal komplikasyonlar, plasental hipoperfüzyon ve sıklıkla erken doğum ihtiyacından kaynaklanır.

Preeklampsinin gebeliğe özgün oluşu ve semptom ve bulguların plasentanın çıkarılması ile gerilemesi, hastalığın gelişimindeki en önemli faktörün plasentaya ait olduğunu göstermektedir<sup>43,44</sup>. Hastalığın gelişmesi için plasental doku gereklidir, ancak fetüs gerekli değildir. Preeklampsi her zaman plasentanın doğumundan sonraki günler ile haftalar içinde iyileşir; ancak nadir durumlarda doğum sonrası hipertansiyon ve preeklampsi doğumdan sonra 6 ila 8 haftaya kadar ortaya çıkabilir.<sup>45-47</sup>

Plasentanın doğumundan sonra gelişen preeklampsinin klinik ekspresyonunda yer alan faktörler net değildir, ancak antianjiyojenik faktörlerin gecikmiş klirensi, doğumdan sonra kompleman sisteminin aktivasyonu veya hücre dışı sıvının intravasküler kompartmana mobilizasyonu ile geçiş yapan antianjiyojenik faktörlere yanıtın neden olabileceği düşünülmektedir.

Gebeliğinde; ilk kez koryon villusları ile karşılaşan primipar gebelerin, ikiz gebelik ve mol hidatiformda olduğu gibi çok fazla koryon villus ile karşılaşan gebelerin, mevcut böbrek ve karaciğer hastalığı olan klirensin azaldığı gebelerin, gebelik sırasında hipertansiyon gelişimi açısından genetik yatkınlığı olan kişilerin preeklampsiye karşı daha duyarlı olduğu gösterilmiştir<sup>48</sup>.

### **Plasental Değişiklikler**

#### **Spiral arterlerin anormal remodellingi;**

Normal gebeliklerde, gelişmekte olan plasentanın sitotrofoblast hücreleri desidua ve miyometriyumun bir kısmından geçerek maternal spiral arterlerin hem

endotelyumunu hem de musküler tunica mediasını işgal eder. Bu sayede uterin arterin terminal dalları fetusu ve gelişmekte olan plasentayı besler. Sonuç olarak, bu damarlar küçük kas arteriyollerinden düşük dirençli yüksek kapasiteli damarlara dönüşür, böylece uterusun diğer bölgelerine kıyasla plasentaya kan akışını büyük ölçüde kolaylaştırır <sup>44,49</sup>. Spiral arterlerin remodellingi muhtemelen ilk trimesterin sonlarında başlar ve 18 ila 20 gebelik haftasında tamamlanır.

Preeklampside, sitotrofoblast hücreleri spiral arterlerin desidual kısmını infiltre eder, ancak miyometriyal segmente giremez <sup>50,51</sup>. Spiral arterler, musküloelastik duvarın fibrinoid malzeme ile değiştirilmesiyle oluşturulan büyük, kıvrımlı vasküler kanallara dönüşemez; bunun yerine damarlar dar kalarak plasental hipoperfüzyona neden olur. Derin plasentasyondaki bu kusur, ikinci trimester fetal ölüm, plasenta dekolmanı, intrauterin gelişme geriliği, preterm membran rüptürü ve preterm doğum gibi birçok olumsuz gebelik komplikasyonunun gelişmesiyle ilişkilendirilir <sup>52</sup>.

#### **Bozulmuş trofoblast farklılaşması;**

Trofoblastın kusurlu farklılaşması, spiral arterlerin kusurlu trofoblast invazyonundan sorumlu olası bir mekanizma olarak düşünülmektedir <sup>53</sup>.

Endotel invazyonu sırasında trofoblast farklılaşması, sitokinler, adhezyon molekülleri, hücre dışı matriks molekülleri, metaloproteinazlar ve sınıf Ib majör histo-uyumluluk kompleks molekülü HLA-G dahil olmak üzere bir dizi farklı molekül sınıfının ekspresyonunda değişikliği içerir <sup>54,55</sup>.

Normal farklılaşma sırasında, istilacı trofoblastlar adhezyon molekülü ekspresyonunu epitel hücrelerinin (integrin alfa6 / beta1, alfa / beta5 ve E-kaderin) karakteristiği olanlardan, endotelyal hücrelerin karakteristik adhezyon moleküllerine (integrin alfa1 / beta1, alfa / beta3 ve VE-cadherin) değiştirir. Bu süreç psödo-vaskülogenez olarak adlandırılır <sup>44</sup>. Preeklampsi kadınlardan elde edilen trofoblastlarda, psödo-vaskülogenez izlenmemiştir.

#### **Plasental hipoperfüzyon, hipoksi, iskemi;**

Hipoperfüzyon, anormal plasental gelişimin hem bir nedeni hem de sonucu gibi görünmektedir. Zayıf plasental perfüzyon, anormal plasental gelişim ve preeklampsi arasındaki nedensel bir ilişki aşağıdaki örneklerle desteklenmektedir;

- Preeklampsinin en azından bazı bulgularını başarılı bir şekilde yeniden üreten hayvan modelleri, uteroplasental kan akışının mekanik olarak azaltılmasını içermektedir <sup>56,57</sup>.
- Vasküler yetmezlikle ilişkili tıbbi durumlar (örneğin, hipertansiyon, diyabet, sistemik lupus eritematozus, böbrek hastalığı, edinilmiş ve kalıtsal trombofililer) anormal plasentasyon ve preeklampsi riskini artırır <sup>58</sup>.
- Plasental kan akışını artırmadan plasental kütleyi artıran obstetrik durumlar (örn. Hidatidiform mol, hidrops fetalis, diabetes mellitus, ikiz ve üçlü gebelik) göreceli iskemiye neden olur ve preeklampsi ile ilişkilidir <sup>56,58</sup>.
- Preeklampsi, yüksek rakımlarda (> 3100 metre) yaşayan kadınlarda daha yaygındır <sup>59</sup>.

Hipoperfüzyon ayrıca anormal plasental gelişimin bir sonucudur. Anormal uterin damar sistemi, artan gestasyonel yaşla birlikte fetüs/plasentaya kan akışındaki normal artışı karşılayamadığından, gebelik ilerledikçe hipoperfüzyon daha belirgin hale gelir <sup>56,60,61</sup>. İskemi ile uyumlu geç plasental değişiklikler arasında ateroskleroz (arteriyol duvarındaki lipid yüklü hücreler), fibrinoid nekroz, tromboz, arteriyollerin sklerotik daralması ve plasental enfarktüs bulunur <sup>44 61-64</sup>. Preeklampsili hastalarda tüm bu lezyonlar aynı şekilde bulunmasa da, hastalığın erken başlangıcı ve ciddiyeti ile bu lezyonların boyutu arasında bir korelasyon var gibi görünmektedir <sup>65,66</sup>.

Hipoperfüzyon, hipoksi ve iskemi preeklampsinin patogeneğinde kritik bileşenlerdir, çünkü hipoperfüze iskemik plasenta, maternal endotel hücre fonksiyonunu değiştiren ve preeklampsinin karakteristik sistemik belirtiler ve semptomlarına yol açan maternal kan dolaşımına çeşitli faktörlerin geçmesi ile sonuçlanır.

### **Desidual patoloji;**

Bazı çalışmalar, bazı hastalarda başarısız desidualizasyonun, downregüle sitotrofoblast invazyonuna yol açabileceğini öne sürmüştür <sup>67</sup>. İlginç bir şekilde, preeklampsili kadınlardan alınan desidual hücreler de sFlt1'i aşırı ekspres eder, bu da implantasyon süresi boyunca anti-anjiyojenik faktörlerin yetersiz baskılanmasının sığ implantasyona yol açabileceğini düşündürür <sup>68</sup>. Preeklampsinin oluşumunda

endometrial öncül mekanizma bozukluklarını daha iyi anlamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Vasküler Değişiklikler**

Hipertansiyona ek olarak, preeklampsi veya eklampsi olan kadınlarda tipik olarak normal gebelikle ilişkili hipervolemi izlenmemekle birlikte; hemokonsantrasyon sık görülen bir bulgudur <sup>69</sup>.

Ek olarak,

- prostasiklin (vazodilatör),
- tromboksan A2 (güçlü vazokonstriktör),
- nitrik oksit (güçlü vazodilatör) ve
- endotelinler (güçlü vazokonstriktörler) gibi çeşitli vazoaaktif ajanların etkileşimi, preeklampside tipik olarak izlenen yoğun vazospazma neden olur.

Preeklampside intravasküler hacmin azalmasını, yoğun sıvı tedavisi ile düzeltme girişimleri faydasızdır. Preeklampsi ile ilişkili olan artmış ekstravazasyon ve azalmış kolloid onkotik basınç nedeniyle agresif sıvı tedavisi, pulmoner kapiller wedge basıncının yükselmesine ve pulmoner ödem riskinin artmasına neden olabilir.

### **Hematolojik Değişiklikler**

Preeklampsili kadınlarda, özellikle şiddetli preeklampside çeşitli hematolojik değişiklikler de ortaya çıkabilir. HELLP sendromunun bir parçası olarak trombositopeni ve hemoliz meydana gelebilir. Trombositopeni artmış trombosit aktivasyonu, agregasyonu ve tüketiminden kaynaklanır <sup>70</sup> ve hastalık şiddetinin bir göstergesidir. Preeklampsili hastaların yaklaşık %20'sinde  $150.000 \times 10^9/L$ 'nin altında trombosit sayısı bulunur <sup>71</sup>. Preeklampside hematokrit düzeylerinin yorumlanmasında hemoliz ve hemokonsantrasyon olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır <sup>72</sup>. Bazı durumlarda, başlangıç hemokonsantrasyonundan dolayı hemolize rağmen hematokrit azalmış görünmeyebilir. Laktat dehidrojenaz, yüksek konsantrasyonda eritrositlerde bulunur. Yüksek serum LDH konsantrasyonları (600 IU/L'den fazla) hemoliz belirtisi olarak görülmektedir.

### **Karaciğerdeki Değişiklikler**

Şiddetli preeklampsili kadınlarda karaciğer fonksiyonları önemli ölçüde bozulmuş olabilir. ALT ve AST yükselmiş olabilir. Aspartat aminotransferaz, preeklampsiye bağlı karaciğer disfonksiyonunda periferik dolaşıma salınan dominant

transaminazdır ve periportal nekroz ile ilişkilidir. AST'nin en azından başlangıçta ALT'den daha fazla artmış olması, preeklampsiyi, ALT'nin genellikle AST'den daha yüksek olduğu parankimal karaciğer hastalıkları gibi diğer potansiyel nedenlerinden ayırt etmeye yardımcı olabilir.

Preeklampside artmış serum LDH seviyeleri, hepatik disfonksiyon (iskemik veya nekrotik dokulardan elde edilen LDH) ve hemolizden kaynaklanır. Artmış hemolize sekonder bilirubinde artış, ancak hastalığın geç evrelerinde gelişebilir. Benzer şekilde, PTZ, aPTT ve fibrinojen anormallikleri genellikle ilerlemiş preeklampside gelişir. Bu pıhtılaşma parametrelerinin değerlendirilmesi, yalnızca trombosit sayısı  $150.000 \times 10^9/L$ 'nin altında olduğunda, önemli karaciğer disfonksiyonu olduğunda veya plasenta dekolmanı şüphesi olduğunda yararlıdır<sup>73</sup>.

### **Böbrekteki Değişiklikler**

Preeklampside klasik olarak şişmiş glomerüler endotelyoz olarak tanımlanan histopatolojik böbrek değişiklikleri izlenir.

- fibrillerle birlikte şişmiş, vakuoller içeren endotel hücreleri,
- şişmiş mezankimal hücreler,
- glomerüler filtrattan reabsorbe edilen subendotelyal protein birikintileri ve
- tübüler silendirlerden oluşur<sup>74,75</sup>.

Preeklampside proteinüri, çoğu yüksek molekül ağırlıklı proteine (albümin, globulin, transferrin ve hemoglobin) artan tübüler geçirgenliğin bir sonucu olarak seçici değildir. Kalsiyumun artmış tübüler reabsorpsiyonu nedeniyle idrardaki kalsiyum azalır.

Preeklampsi kadınlarda damar içi boşluğun vazospazma sekonder olarak daralması renal sodyum ve su tutulumunun kötüleşmesine neden olur<sup>76</sup>. Özellikle şiddetli preeklampside, renal kan akımı artışı, glomerüler filtrasyon hızında artış ve serum kreatinininde beklenen azalma meydana gelmeyebilir. Şiddetli preeklampside, klinik spektrumun bir parçası olarak akut böbrek yetmezliği içerebilir. Şiddetli preeklampside görülen oligüri, intrarenal vazospazm sonrası glomerüler filtrasyon hızında yaklaşık % 25 azalmanın bir sonucudur. Bu hastalarda, geçici oligüri (4 saatte 100 mL'den az) doğum eyleminde veya doğum sonrası dönemin ilk 24 saatinde yaygın olarak gözlemlenebilir.

Plazma ürik asit konsantrasyonları normalde gebeliğin sonlarında artar ve bunun, artmış fetal veya plasental üretim oranlarına, albümine bağlanmanın azalmasına ve ürik asit klirensindeki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Preeklampside serum ürik asit konsantrasyonu daha fazla artar<sup>77</sup>. Preeklampside hiperüriseminin en yaygın kabul gören açıklaması, artan üretimin yanı sıra, proksimal renal tübüllerde artan ürik asit atılımı ve reabsorbsiyonun artmasıdır.

### **Fetal Sonuçlar**

Spiral arterlerin fizyolojik transformasyonunda bozulma ve plasental vasküler hasarlara bağlı sekonder uteroplasental kan akımının bozulması sonucu, fetal-plasental üniteye preeklampsi belirtileri görülebilmektedir<sup>41</sup>. Plasental yataktaki anormallikler ve birinci veya ikinci trimesterde spiral arterlerin fizyolojik transformasyonundaki bozukluklar<sup>78,79</sup> uteroplasental üniteye kan akışını sınırlar. Bu durum kronik uteroplasental iskemiye neden olur.

Preeklampsili hastalarda, kronik uteroplasental iskemiden sonra ortaya çıkan klinik belirtiler arasında,

- fetal büyüme kısıtlılığı,
- oligohidramnios,
- plasental infarkt veya dekolman,
- ve güven vermeyen fetal durum yer alır.

Sonuç olarak, preeklampsili kadınların fetusları, spontan veya endike erken doğum riski altındadır. Erken doğumun getirdiği, perinatal ölüm, respiratuar distress sendromu, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi ve intraventriküler hemoraji de preeklampside görülebilen fetal komplikasyonlar arasındadır<sup>80</sup>.

### **İMMÜNOLOJİK FAKTÖRLER**

Nullipar gebelerin, gebelikleri arasında partner değiştiren kadınların, uzun gebelik aralıkları olan gebelerin, bariyer kontrasepsiyon kullanan kadınların ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (IVF) yoluyla hamile kalan kadınların, baba antijenlerine daha az maruz kalmaları sebebiyle preeklampsi gelişme riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Yapılan meta-analizlerde, oosit bağış yoluyla hamile kalan kadınların, diğer yardımcı üreme teknikleriyle gebe kalan kadınlara

göre iki kattan daha yüksek preeklampsi oranına ve doğal yollarla gebe kalan kadınlara göre dört kat daha yüksek preeklampsi oranına sahip oldukları bulunmuştur. Bu durum anne ve fetüs arasındaki immünolojik intoleransın preeklampsinin patogenezinde rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir .

Preeklamptik kadınların plasenta damarsal patolojilerinde organ reddinde gözlenenlere benzer immünolojik anormallikler gözlenmiştir <sup>81</sup>. Ekstravillöz trofoblast (EVT) hücreleri, HLA sınıf I antijenlerinin az sıklıkla karşılaşılan bir kombinasyonunu; HLA-C, HLA-E ve HLA-G eksprese eder. Ve bu HLA antijenlerini tanıdığı bilinen çeşitli reseptörleri (CD94, KIR ve ILT) eksprese eden doğal öldürücü (NK) hücreler, EVT hücreleri ile yakın temas halinde maternal desiduaya sızar <sup>82</sup>. NK hücreleri ve EVT hücreleri arasındaki etkileşimin, plasental implantasyonu kontrol altında tutmak için olduğu varsayılmaktadır. Preeklampside, artan NK hücre aktivitesi yoluyla bozulmuş plasental implantasyonun ortaya çıktığına inanılmaktadır.

Preeklamptik gebelerin plasentasının patolojik incelemesinde, desidual dokuda artmış dendritik hücre infiltrasyonuna rastlanmıştır <sup>82</sup>. Dendritik hücreler, transplantasyon antijenlerine karşı gelişen antijen spesifik T hücre yanıtını başlatmada önemli rol oynar. Dendritik hücrelerin sayısının artması, desidual düzeyde maternal ve fetal antijenlerin sunumunda değişikliğe yol açarak ya anormal implantasyona ya da fetal antijenlere maternal immünolojik yanıtta değişime yol açabilir.

Bir başka ilginç bulgu, preeklampsili hastaların anjiyotensin AT-1 reseptörüne karşı artan agonistik antikor seviyelerine sahip olmasıdır. Bu antikor hücre içi serbest kalsiyumu mobilize edebilir ve preeklampside görülen artmış plazminojen aktivatör inhibitörü-1 üretimi ve sığ trofoblast invazyonundan sorumlu olabilir <sup>85-88</sup>. Ek olarak, anjiyotensin AT-1 reseptör antikoru sFlt-1 sekresyonunu uyarır <sup>89</sup>.

## **GENETİK FAKTÖRLER**

Çoğu preeklampsi vakası sporadik olmakla birlikte, hastalığa yatkınlıkta genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Aşağıdaki çalışmaların sonuçlarında preeklampsiye genetik bir yatkınlık olabileceği önerilmektedir:

- Ailede preeklampsi öyküsü olan primigravid kadınlar (örn. Etkilenen anne veya kız kardeş), böyle bir öyküsü olmayan primigravid kadınlara göre iki ila beş kat daha yüksek hastalık riskine sahiptir <sup>90-93</sup>
- Önceki bir gebelikte preeklampsi geçiren kadınlarda preeklampsi riski yedi kattan fazla artmıştır <sup>94</sup>.
- Önceki eşi preeklampsi olan bir erkekten gebe kalan bir kadın, önceki eşinin gebeliğinin normotansif olması durumuna göre daha yüksek risk altındadır <sup>95</sup>. Bu durum paternal genlerinde preeklampsi riski ile bağlantılı olabileceğinin bir göstergesidir.
- İkizlerde preeklampsi üzerine yapılan bir çalışmada, genetik bir bağlantı bulmada başarısız olunmasına rağmen <sup>96</sup>, elde edilen veriler fetal genlere hem maternal hem de paternal katkılar sonucu kusurlu plasentasyon ve preeklampsinin gelişebileceğini düşündürmektedir.
- SFlt-1 ve Flt-1 için genler, kromozom 13 üzerinde taşınır. Bu kromozomun fazladan bir kopyasına sahip trizomi 13 fetüs taşıyan annelerde preeklampsi insidansı, diğer tüm trizomi veya kontrol gebe hastalara kıyasla büyük ölçüde artmıştır <sup>97</sup>.
- 12q kromozomu üzerindeki bir lokusun HELLP sendromu ile bağlantılı olabileceği düşünülmüş, ancak HELLP sendromu gelişmeyen preeklampsi hastaları ile bağlantılı bulunamamış. Bu durum HELLP sendromunda önemli olan genetik faktörlerin preeklampside farklı olabileceğini düşündürmektedir <sup>98</sup>.
- PAI-1 4G / 5G polimorfizmi ile ilgili bir meta-analizde bildirilen çalışmalar, preeklampsi riski ile ilişkili güçlü ve tutarlı kanıtlar göstermiştir <sup>99</sup>.

## ANJİOTENSİN II'YE ARTMIŞ DUYARLILIK

Preeklampside anjiyotensin II'ye artan duyarlılık tanımlanmıştır<sup>100</sup> ve bu durum preeklampitik hastalarda artmış bradikinin (B2) reseptör upregülasyonu ile ilişkili olabilir.

Yukarıda tartışıldığı gibi, preeklampsili hastalar, anjiyotensin AT-1 reseptörüne karşı artan seviyelerde agonistik antikorlara sahiptir. Anjiyotensin II, AT-1 reseptörü için endojen ligandır, dolayısıyla bu reseptörün oto-antikorlar tarafından artan aktivasyonu, preeklampside gözlenen hipertansiyonu ve vasküler hasarı indükleyebilir. Farelerdeki çalışmalar bu teoriyi desteklemektedir <sup>101,102</sup>.

Farelerde yapılan diğer çalışmalar, dolaşımdaki anti-anjiyojenik faktörlerin neden olduğu endotel disfonksiyonunun, anjiyotensin II duyarlılığını indüklemek için yeterli olduğunu ileri sürmektedir <sup>103</sup>.

### **KOMPLEMAN AKTİVASYONU**

Yapılan çalışmalar, kompleman aktivasyonunun preeklampsinin patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir <sup>104,105</sup>. Preeklamps, otoimmün hastalıkları, özellikle sistemik lupus eritematozus ve antifosfolipid antikor sendromu olan gebe kadınlarda daha yaygındır <sup>106,107</sup>. Bu tür hastalarda plasentadaki klasik kompleman yolunun aktivasyonu gözlenmiştir <sup>108,109</sup>.

### **SİSTEMİK ENDOTEL DİSFONKSİYONU**

Preeklampsinin tüm klinik özellikleri, generalize endotel disfonksiyonuna klinik yanıtlar olarak açıklanabilir <sup>110,111</sup>. Hipertansiyon, endotel disfonksiyonuna bağlı vasküler tonusun bozulmuş kontrolünden, proteinüri ve ödemden kaynaklanır.

Pıhtılaşma, prokoagülanların anormal endotelyal üretiminin sonucudur.

Baş ağrısı, nöbetler, görsel semptomlar, epigastrik ağrı ve fetal büyüme kısıtlaması, beyin, karaciğer, böbrek ve plasenta gibi hedef organların damar sistemindeki endotelyal disfonksiyonun ve mikroanjiyopatinin sekelleridir.

- Dolaşımdaki hücrel fibronektin, faktör VIII antijeni ve trombomodülünün artan konsantrasyonları <sup>112-114</sup>,
- Bozulmuş flow-mediated vazodilatasyon <sup>115,116</sup> ve bozulmuş asetilkolin aracılı vazorelaksasyon <sup>117</sup>,

- Nitrik oksit ve prostasiklin gibi endotel kaynaklı vazodilatörlerin üretimini azalması ve endotelinler ve tromboksanlar gibi vazokonstriktörlerin üretimini artırması.
- Anjiyotensin II'ye gelişen vasküler reaktivitede artış<sup>100</sup> gibi bulgular Preeklampitik kadınlarda generalize endotel disfonksiyonunu destekleyen laboratuvar kanıtlarıdır.

Önceden var olan vasküler hastalık ile preeklampsi geliştirmeye yatkınlık arasındaki ilişki, önceden var olan endotel hücre hasarına bağlı olabilir<sup>118</sup>. Bununla birlikte preeklampitik gebe kadınların daha sonraki yaşamlarında kardiyovasküler hastalık geliştirme riskinin arttığı bulgusu generalize endotel disfonksiyonu ile de açıklanabilir<sup>119,120</sup>.

### **sFlt-1, VEGF, PlGF**

Plasentasyonda, fetüse oksijen ve besin sağlamak için uygun bir vasküler ağın kurulması için kapsamlı bir anjiyogenez gerektirir. Gelişmekte olan plasenta tarafından çeşitli proanjiyojenik (VEGF, PlGF) ve antianjiyojenik faktörler (sFlt-1) sentez edilir ve bu faktörler arasındaki denge normal plasenta gelişimi için önemlidir.

Antianjiyojenik faktörlerin artan üretimi bu dengeyi bozar ve preeklampsiye özgü sistemik endotel disfonksiyonu ile sonuçlanır.

VEGF, anjiyogenezin desteklenmesinde anahtar role sahip endotelial spesifik bir mitojendir<sup>121,122</sup>. Aktivitelerine temel olarak iki yüksek afiniteli tirozin kinaz reseptörü,

- VEGFR-1 (FMS like tirozin kinaz-1 [Flt-1]) ve
- VEGFR-2 (Flk-1),

vasküler endotel hücre yüzeyinde seçici olarak eksprese edilerek aracılık eder.

VEGFR-1'in iki izoformu vardır: bir transmembranöz izoform (Flt-1) ve bir soluble izoform (sFlt-1). Soluble FMS like tirozin kinaz 1 (sFlt-1), vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) doğal olarak oluşan, dolaşımdaki bir antagonisttir.

Plasental büyüme faktörü (PlGF), ağırlıklı olarak plasentada yapılan VEGF ailesinin başka bir üyesidir. Aynı zamanda VEGFR-1 reseptörüne de bağlanır.

sFlt-1, dolaşımdaki VEGF ve PlGF'nin proanjiyojenik biyolojik aktivitesini onlara bağlanarak ve bunların endojen reseptörleri ile etkileşimlerini önleyerek antagonize eder. sFlt-1'in artmış plasental ekspresyonu ve sekresyonu, yapılan gözlemlere dayanarak preeklampsinin patogeneğinde merkezi bir rol oynar gibi görünmektedir <sup>123</sup>.

Preeklampitik kadınlarda normotansif kontrollerle karşılaştırıldığında, sFlt-1 seviyelerinin dolaşımdaki seviyeleri artar ve serbest VEGF ve serbest PlGF azalır. Gebelik boyunca serum sFlt-1'in yanı sıra PlGF ve VEGF'yi ölçülen bir vaka kontrol çalışmasında, sFlt-1'deki değişikliklerin preeklampsi gelişimini öngördüğünü bulmuştur <sup>124</sup>.

Başka bir çalışmada, sVEGFR-1 konsantrasyonu, artan hastalık şiddeti ile ilişkilidir: sVEGFR-1 konsantrasyonları, şiddetli veya erken (<34 hafta) preeklampsisi olan kadınlarda hafif veya geç preeklampsi olanlara göre daha yüksektir. Dahası, preeklampsili kadınlar, klinik hastalığın başlamasından iki ila beş hafta önce normotansif kalan kadınlardan daha yüksek sVEGFR-1 seviyelerine sahiptir <sup>125</sup>.

Bununla birlikte, plasenta tarafından artan sFlt-1 üretimi için tetikleyici bilinmemektedir. En olası tetikleyici plasental iskemidir <sup>126</sup>. Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar, sFlt-1'in vasküler oksidatif strese ve anjiyotensin II gibi vazopresörlere artan duyarlılığa yol açtığını göstermektedir. Bu veriler, anormal anti-anjiyojenik duruma sekonder endotel disfonksiyonunun, vazopresör duyarlılığı ve hipertansiyona yol açan birincil olay olabileceğini düşündürmektedir <sup>103</sup>.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, preeklampsiyi predikte etmede serum sFlt-1 ölçümleri, henüz FDA tarafından onaylanmamakla birlikte hala araştırma aşamasındadır<sup>123</sup>. Serumdaki sFlt-1/PlGF oranının ölçümü, preeklampside şüphelenilen kadınlarda preeklampsiyi dışlamak için yararlı bir test gibi görünmektedir <sup>127</sup>.

Düşük doz aspirin tedavisi, ilk trimesterde ölçülen düşük PlGF düzeyleri olan kişilerde oldukça etkili olduğu izlenmiş <sup>128</sup>. Hücre kültürü çalışmaları, aspirinin sFlt-1 üretimini inhibe edebileceğini ve preeklampitik plasentada belirtilen anjiyojenik dengesizliği tersine çevirebileceğini göstermiştir <sup>129</sup>.

## **Soluble Endoglin**

Endoglin TGF-beta'yı dönüştürmek için bir koreseptördür. Vasküler endotelyum ve sinsitiyotrofoblastların hücre zarlarında yüksek oranda eksprese edilir. Soluble endoglin (sEng), plasentadan üretilen preeklampsinin bir başka önemli medyatörü gibi görünen anti-anjiyojenik bir proteindir. SEng ile sFlt-1 arasındaki kesin ilişki bilinmemekle birlikte, hem sEng hem de sFlt-1'in ayrı mekanizmalar yoluyla preeklampsi patogenezinde katkıda bulunduğu düşünülmektedir <sup>118,130-132</sup>.

Preeklampsinin klinik belirtilerinin başlamasından iki ila üç ay önce preeklampitik kadınların serumlarında sEng yükselir, hastalığın şiddeti ile ilişkilidir ve doğumdan sonra düşer. Artan sFlt-1: PlGF oranının eşlik ettiği artmış bir sEng seviyesi, preeklampsi gelişiminin iyi bir prediktörüdür.

sEng, endotelial hücrelerde TGF-beta-1 sinyallemesini inhibe eder ve TGF-beta-1 aracılı eNOS aktivasyonunu ve vazodilatasyonu bloke eder, bu da düzensiz TGF-beta sinyallemesinin preeklampsinin patogenezinde yer alabileceğini düşündürür.

## **PREEKLAMPSİ PATOFİZYOLOJİSİNDE İNFLAMASYONUN YERİ**

Preeklampsili kadınlarda kronik inflamasyon ve otoantikor üretimi izlenir. Preeklampsi sırasında plasental iskeminin sonucu olarak, proinflamatuvar CD4+ T hücrelerinin arttığı ve regülatuar T hücrelerin (Treg'ler) azaldığı bir bağışıklık dengesizliği ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır. Bu dengesizlik, oksidatif stres, proinflamatuvar sitokinler ve otoantikorlar ile karakterize edilen otoimmün hastalıklara benzer kronik inflamasyona yol açar. Preeklampitik bir gebelik sırasında artmış CD4+ T hücreleri ve azalmış Treg hücreler, inflamatuvar sitokinler, endotelin-1, reaktif oksijen radikallerinde artışa ve Angiotensin II ve tip 1 reseptörüne (AT1-AA) karşı B lenfositler tarafından salgılanan agonistik otoantikorlarda artışa yol açar. Tüm bu faktörler bir arada ele alındığında, gebelikte kan basıncının yükselmesinde önemli rol oynarlar <sup>133</sup>.

Trofoblast invazyonu sırasında plasentanın maternal kısmını oluşturan desidua, trofoblast hücrelerinin düzgün göçü için gerekli olan yüksek sayıda immün hücre içerir. Makrofajlar, doğal öldürücü (NK) hücreler, dendritik hücreler, T hücreleri ve T düzenleyici hücreler (Treg'ler) plasantasyon sırasında desiduada

trofoblast hücrelerinin normal istilası için gereklidir. Mevcut bağışıklık hücrelerinin sayısındaki ve ürettikleri faktörler arasındaki denge sağlıklı bir hamilelik için çok önemlidir. İmmün yanıtlarındaki herhangi bir dengesizlik, plasentanın malformasyonuna neden olabilir <sup>134-136</sup>. Hamilelik sırasında desidua bulunan bağışıklık hücreleri, uygun implantasyonu sağlamak ve de ne çok sığ ne de aşırı invaziv olmayan trofoblast istilasını sağlamak için birlikte çalışırlar <sup>137,138</sup>.

Normal bir gebelik seyrinde, annenin periferik kanında monosit ve granülositlerin sayısı ve aktivitesi artmış olarak izlenirken, dendritik hücrelerin ve NK hücrelerin periferde sayıları azalmış olarak izlenir. Normal bir gebelikte antijen sunan dendritik hücrelerin fetal antijenlere karşı tolerans kapasitesi artmış olarak izlenir. İmmün dengedeki bozukluklar, pro-inflamatuar hücre ve sitokinlerde artışa ve regülatuar T hücrelerde ve sitokinlerde azalma ile karakterizedir.

İnterlökin-10 (IL-10) ve IL-4 gibi immün yanıtı düzenlemeye yardımcı olan anti-inflamatuar sitokinler, bağışıklık sisteminde denge sağlayarak normal, başarılı bir hamilelikte önemli roller oynar <sup>139</sup>. Genellikle aktive Th1 ve Th17 hücrelerinden salgılanan tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-6 ve IL-17 gibi proinflamatuar olan sitokinler, sitotoksik ve enflamatuar yanıtları indüklemekle görevlidirler. Preeklampsisi sırasında, dolaşımda ve plasentanın trofoblast hücrelerinde artmış TNF- $\alpha$  ve IL-6 bulunurken, IL-10 ve IL-4 azalır <sup>140-142</sup>. Bu dengesizlik, kronik periferik ve plasental inflamasyona yol açar

TNF- $\alpha$ , endotel hücrelerini aktive eder, nitrik oksit sentaz mRNA'yı azaltır ve güçlü vazokonstriktör endotelin-1 üretimini artırır <sup>143,144</sup>.

İnflamatuar T hücrelerinin artmış üretimine regülatuar T hücrelerinde bir azalma eşlik eder <sup>145</sup>. Bu dengesizlik, preeklampsili kadınların dolaşımında olduğu gibi plasenta düzeyinde de görülür <sup>146</sup>. Preeklampsisi sırasında inflammatuar yanıtın oluşmasında CD4+ T hücrelerinin birkaç alt sınıfı yer alır. Th1 ve Th17 alt sınıfları, preeklampsisi sırasında inflamasyonu teşvik etmekten sorumludur. Treg ve Th2 hücreleri, azalan sayıları nedeniyle, artan inflammatuar T hücre ile ilişkili inflamasyonu düzgün şekilde kontrol altında tutamazlar <sup>147</sup>.

## PREEKLAMPSİNİN YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ

Preeklampsinin kesin tedavisi plasentanın uzaklaştırılması yani doğumdur. Doğumu takiben 48-72 saat içerisinde semptomlar ve bulgular genellikle gerilemektedir. Preeklampside tedavide amaç hipertansiyonun kontrolü ve eklampsiyi yani nöbetleri önlemektir.

Klinik uygulamada, kan basıncının 160/110 mmHg ve üzeri olduğu durumlarda, semptomatik olarak hipertansiyonun tedavi edilmesi serebrovasküler, kardiyovasküler, renal hasarın ve tablonun kötüleşmesini engeller. Preeklampside hipertansiyonun tedavisinde en sık intravenöz hidralazin, labetalol ve oral nifedipin kullanılır. Ayrıca şiddetli preeklampsi semptomları olan ve ek olarak nörolojik bulguları olan hastalarda eklampsi profilaksisi ve tedavisinde IV magnezyum sülfat tedavisi verilmelidir. Aşırı ajite bir hastanın olduğu nadir durumlarda, sedasyon için IV klonazepam 1 mg, diazepam 10 mg veya midazolam kullanılabilir.

Şiddetli hipertansiyonu tedavi etmenin amacı, konjestif kalp yetmezliği, miyokardiyal iskemi, böbrek hasarı veya yetmezliği ve iskemik veya hemorajik inme gelişimini önlemektir. Akut başlangıçlı şiddetli hipertansiyon için antihipertansif tedavi süratle başlatılmalıdır.

Başlangıçta kan basıncının akut kontrolü için parenteral antihipertansif tedaviye ihtiyaç duyulabilmesine rağmen, yakın gözlem ile tedaviye devam edildiğinde oral ilaçlar tercih edilebilir.

ACOG'un 06/2020 tarihli yayımladığı 222 numaralı Gestasyonel Hipertansiyon ve Preeklampsi kılavuzundaki öneriler;

- Preeklampsi için yüksek risk faktörlerinden herhangi birine sahip kadınların (önceki gebelikte preeklampsi öyküsü, çoğul gebelik, böbrek hastalığı, otoimmün hastalık, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus ve kronik hipertansiyon) ve birden fazla orta derece risk faktörüne sahip olan kadınların (ilk gebelik, 35 yaş ve üzeri anne yaşı, vücut kitle indeksi 30 ve üzeri olan gebeler, ailede preeklampsi öyküsü ve kişisel geçmiş öyküsü) preeklampsi profilaksisi için düşük doz (81 mg / gün) aspirin alması önerilmektedir. 12 hafta ile 28 hafta arasında başlanıp (optimal olarak gebeliğin 16. haftasından önce başlanmalı) ve doğuma kadar devam edilmeli.

- 37. gebelik haftası veya sonrasında gestasyonel hipertansiyon veya şiddetli özellikleri olmayan preeklampsisi olan kadınlarda, tanı konduktan sonra yakın takip ile beklemek yerine doğum önerilmekte.
- Gestasyonel hipertansiyon ve şiddetli preeklampsili veya eklampsili kadınlarda nöbetlerin önlenmesi ve tedavisinde magnezyum sülfat kullanılmalıdır.
- Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, opioid analjeziklere yerine tercihli olarak kullanılmaya devam edilmelidir.
- Şiddetli bulgular gösteren gebelik hipertansiyonu veya şiddetli preeklampside, 34 ve üzeri gebelik haftasında, maternal stabilizasyondan hemen sonra doğum önerilir. Geç preterm dönemde steroid verilmesi için doğum geciktirilmemelidir.
- 34. gebelik haftasından önce şiddetli preeklampsinin yakın izlem yönetimi, uygun adayların katı seçim kriterlerine dayanır. Anne ve yenidoğan bakımı için uygun kaynaklarla ve en iyi ortamda gerçekleştirilmelidir. Yakın takip ile izleme yönetimi, anne riski pahasına neonatal fayda sağlamayı amaçladığından, neonatal sağkalım beklenmediğinde takip tavsiye edilmez. Yakın izlem yönetimi sırasında, maternal veya fetal durumun kötüleşmesi durumunda herhangi bir zamanda doğum önerilir.
- Mevcut literatür, antihipertansif ajanların 30-60 dakika içinde uygulanması gerektiğini önermektedir. Bununla birlikte, akut başlangıçlı şiddetli hipertansiyonda (kan basıncı 160/110 mm Hg ve üzeri olduğunda) antihipertansif tedavi mümkün olan en kısa sürede (15 dakika itibari ile) başlatılmalıdır .
- Proteinüri yokluğunda gestasyonel hipertansiyonu olan kadınlara, aşağıdaki ciddi özelliklerden herhangi biri eşlik ediyorsa preeklampsisi teşhisi konması önerilir:
  - trombositopeni (trombosit sayısı  $100.000 \times 10^9/L$ 'den az);
  - karaciğer enzimlerinin anormal derecede yüksek kan konsantrasyonları (normal konsantrasyonun üst sınırının iki katı kadar) ile gösterildiği gibi bozulmuş karaciğer fonksiyonu;

- alternatif tanılarla açıklanamayan şiddetli kalıcı sağ üst kadrın veya epigastrik ağrı;
- böbrek yetmezliği (serum kreatinin konsantrasyonu 1.1 mg / dL'den fazla veya başka böbrek hastalığı yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması durumunda);
- pulmoner ödem,
- asetaminofene yanıt vermeyen yeni başlayan baş ağrısı ve
- alternatif tanılar ile açıklanamayan görme bozuklukları varlığında.
- Şiddetli kan basıncı ile başvuran gestasyonel hipertansiyonu olan kadınlar, şiddetli preeklampsili kadınlarla aynı yaklaşımla yönetilmelidir.
- Gestasyonel hipertansiyonu veya şiddetli olmayan preeklampsisi olan kadınlarda 37. haftaya kadar sık fetal ve maternal değerlendirme ile gebeliğin takibi önerilir. Fetal izleme, gebeliğin her 3-4 haftasında bir fetal büyümeyi belirlemek için ultrasonografiden ve haftada en az bir kez amniyotik sıvı hacmi değerlendirmesinden oluşur. Ek olarak, gebelik hipertansiyonu veya şiddetli olmayan preeklampsisi hastaları için haftada bir ila iki kez NST takibi önerilir.
- Başka edinilmiş veya konjenital koagülopati yoksa, trombosit işlevi normalse ve hasta herhangi bir antiplatelet veya antikoagülan tedavi almıyor ise trombosit sayısı  $70 \times 10^9/L$  ve üzeri olan hastalarda epidural veya spinal anestezi tercih edilebilir. Bu hastalarda epidural hematom riski son derece düşüktür.

### **TNF LİKE LİGAND 1A**

Tümör nekroz faktörü süper ailesi ve TNF reseptör süper aileleri (TNFSF ve TNFRSF), hücreyel işlevleri modüle edebilen yaklaşık 50 adet membran proteini veya soluble proteinden oluşur. Bu moleküllerin çoğu, immün sistem hücreleri tarafından eksprese edilir veya immün sistem hücrelerine hedeflenerek eksprese edilir. Hücreyel farklılaşmayı, hayatta kalmayı ve enflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin üretimini teşvik etmek dahil geniş bir etki yelpazesine sahiptirler. Ortaya çıkan veriler, TNFSF ligand-reseptör sinyal yollarının inflamatuvar

süreçlerde ve otoimmün hastalıklarda aktif olduğunu göstermektedir. Ayrıca, TNFSF ve TNFRSF'deki birkaç genetik polimorfizm, bazı hastalıklara yatkınlıkla ilişkilidir.

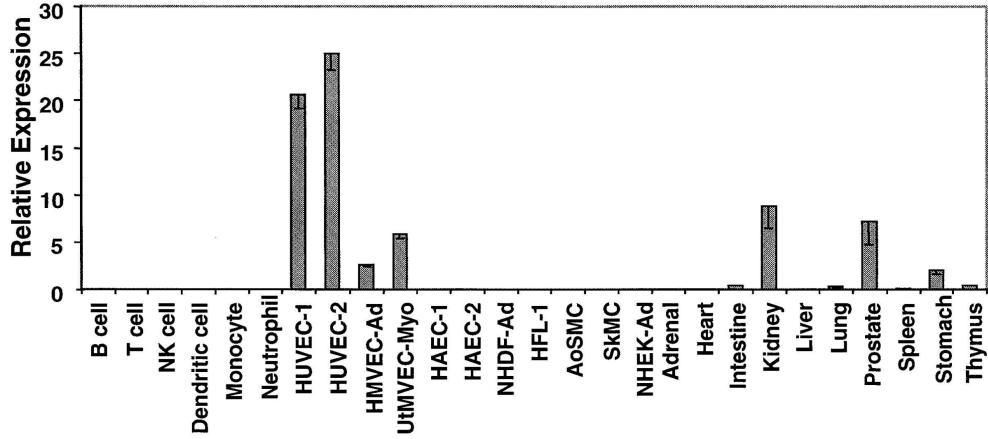
TNF'nin kendisi uzun yıllardır bir proinflamatuvar molekül olarak bilinmektedir. TNF blokörleri (TNF'yi hedefleyen antikolar veya Fc füzyon proteinleri) romatoid artrit ve Crohn hastalığı dahil olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıkların tedavisi için oldukça başarılı olmuştur. Bu durum, bu büyük süper ailenin diğer üyelerine, enflamatuvar ve otoimmün hastalıkların olası terapötik hedefleri olarak büyük ilgi duyulmasına yol açmıştır.

TNFSF'nin birçok üyesi, hücre bölünmesini veya hücre farklılaşmasını yönlendiriyor ve hücre hayatta kalmasını teşvik ediyor gibi görünmekle birlikte tersine, birkaç TNFSF molekülü hücre ölümünü teşvik ederek inflamatuvar yanıtları bastırmaktadır. Tek tek TNFSF ve TNFRSF moleküllerinin veya molekül gruplarının işlevi ve bunların patojenlere ve tümör büyümesine karşı korumadaki rolü veya tolerans, iltihaplanma ve otoimmünite ile nasıl ilişkili oldukları çeşitli incelemelerde incelenmiştir <sup>148</sup>.

TL1A, aynı zamanda vasküler endotel hücre büyüme inhibitörü (VEGI-251) olarak da anılan, Migone ve diğerleri tarafından <sup>4</sup> tanımlanan tümör nekroz faktörü süper ailesinin (TNFSF) bir üyesidir. TL1A endotel hücreleri ve monositler, makrofajlar, lenfositler, lamina propria mononükleer hücreleri, dentritik hücreler ve plazma hücreleri gibi aktive hematopoetik hücrelerin, hücre yüzeylerinden eksprese olan tip II hücre membran proteinidir.

Migone ve arkadaşları tarafından yapılan <sup>4</sup> TL1A'nın hangi dokularda eksprese edildiğini tanımlamak için yapılan çalışmada, TL1A mRNA'nın ekspresyon modeli, kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (TaqMan) ve ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kullanılarak incelenmiştir.

TL1A'nın ağırlıklı olarak insan endotel hücreleri tarafından eksprese edildiğini, en yüksek ekspresyonun umbilikal ven endotel hücrelerinde (HUVEC) olmak üzere, yetişkin dermal mikrovasküler endotel hücreleri (HMVEC-Ad) ve uterus miyometriyal endotel hücrelerinde de (UtMEC-Myo) TL1A ekspresyonu izlenmiş (**ŞEKİL.1**).



**ŞEKİL.1: TL1A mRNA'sının eksprese edildiği doku ve organlar**

İnsan aort endotel hücrelerinde (HAEC) veya yetişkin fibroblastlar (NHDF-Ad ve HFL-1), aortik düz kas hücreleri (AoSMC), iskelet kası hücreleri (SkMC), yetişkin keratinositler, tonsiller B hücreleri, T hücreleri, NK hücreleri, monositler veya dendritik hücreler gibi diğer hücrelerde çok az miktarlarda TL1A mRNA'sının eksprese edildiği görülmüştür.

Ayrıca TL1A mRNA, böbrek, prostat, plasenta, mide, bağırsak, akciğer, dalak ve timus dokularında düşük seviyeler ile tespit edilmiş. Kalp, beyin, karaciğer, adrenal bez ve periferik lökositlerde de çok az miktarlarda tespit edilmiş.

Endotelial hücreden eksprese edilen TNF benzeri faktör olan TL1A'nın, Death Reseptör 3 (DR3) ve Decoy reseptör 3 (TR6 / DcR3) için bir ligand olduğunu ve ekspresyonunun TNF alfa ve IL-1 tarafından düzenlenebilir olduğu gösterilmiştir. TL1A ekspresyonu TNF- $\alpha$  ve interlökin-1 tarafından uyarıldığı<sup>4,6,149</sup>[19, 32, 49], interferon- $\gamma$ <sup>149</sup>, VEGF ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) [48]<sup>150</sup> tarafından down regüle edildiği izlenmiştir.

DR3, T hücresi aktivasyonu sırasında up-regüle edilen ve aşırı ekspresyonu hücre düzeyinde apoptozu ve Nükleer Faktör-kappaB (NF- $\kappa$ B) aktivasyonunu indükleyen, death domain reseptör içeren bir reseptördür. TL1A, DR3 eksprese eden hücre hatlarında NF- $\kappa$ B aktivasyonunu ve apoptozu indüklerken, TR6-Fc proteini bu sinyal olaylarını antagonize eder. TL1A ve DR3, vasküler endotelial hücrelerde NF-

κB'yi aktive eder ve renal interstisyel vasküler hasarın önemli bir düzenleyicisi olabileceğini düşünülmektedir <sup>151</sup>.

TL1A, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatizmal artrit ve astım gibi otoimmün inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir <sup>152-154</sup>. TL1A, baskın olarak aktive T hücreleri ve endotel hücreleri tarafından eksprese edilen DR3 için şu anda bilinen tek ligandır <sup>149,155</sup>.

TL1A reseptörü olan DR3, CD4 + T hücreleri ve NK hücreler tarafından eksprese edilir ve bu ekspresyon, T hücresi aktivasyonu üzerine artar <sup>154,156</sup>. DR3, apoptozu başlatmak için kullanılabilen bir hücre içi death domaine sahip olmasına rağmen, fonksiyonel veriler DR3 aktivitesinin esas olarak proinflamatuvar olduğunu göstermektedir <sup>157,158</sup>. TL1A, T hücrelerini kostimüle edebilir, ancak immün cevapta TL1A-DR3 etkileşimlerinin fizyolojik işlevi tam olarak bilinmemektedir.

T hücrelerinde TL1A, hem in vitro hem de in vivo olarak proinflamatuvar sitokinlerin IL-2 tepkisini ve salgılanmasını artıran bir kostimülatör görevi görür. İnterlökin-2 T Helper 1 (Th1) hücrelerinden salgılanarak hedefi olan hücrelerde, yoğunlukla T hücre yanıtında gelişmeyi ve farklılaşmayı uyarır.

TL1A'nın DR3 ile etkileşiminin, bir bağışıklık yanıtı sırasında T hücre yanıtı ve farklılaşmasını teşvik ederken, TR6'nın zıt bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Ayrıca TL1A'nın dendritik hücre olgunlaşmasının da bir uyarıcısı olduğu düşünülmektedir <sup>159</sup>.

Bir immün yanıtın ilk aşaması sırasında veya bir antijen sunumunun varlığında, DR3 reseptörler aracılığıyla sinyal veren faktörler, kostimülatör sinyaller olarak hareket edebilirken, bunun tam tersi olarak bir immün yanıtın sonunda, fazla aktive edilmiş T hücrelerinin spesifik olarak yok edilmesine katkıda bulunabilir veya gelişme sırasında timustaki negatif seleksiyonun düzenlenmesine katkıda bulunabilir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmamız, Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu'nun E1-20-294 sayılı ve 13/02/2020 tarihli onayı alındıktan sonra, Dünya Tıp Birliğinin yayımladığı Helsinki Bildirgesi doğrultusunda, prospektif kesitsel vaka kontrol araştırması şeklinde yapıldı.

Mart 2020 ile Haziran 2020 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine doğum için başvuran ve preeklampsi tanısı alan 44 gebe hasta grubu ve sağlıklı 44 gebe kontrol grubu olarak kabul edildi. Çalışmaya 18-40 yaş arası tekil canlı gebeliği olan hastalar dahil edildi. Daha sonra diyabet, hipertansiyon ve trombofili öyküsü olan hastalar çalışmadan çıkartıldı. Kontrol grubuna herhangi bir obstetrik patolojisi olmayan, önemli bir ek hastalığı olmayan sağlıklı gebeler dahil edildi. İstatistiksel analize 37 preeklampsi ve 43 sağlıklı gebe dahil edildi.

Preeklampsi tanısında, ACOG'un 2013 yılında yayımladığı gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi kılavuzunda dahil edilen kriterler esas alındı.

Kan basıncı ölçümlerinin uygun bir şekilde yapılabilmesi ve değerlendirilebilmesi için; Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC)'nin 2013 yılında ortak yayınladıkları kılavuz (2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension) kullanıldı. Her olgunun kan basıncı standart ölçüm tekniği doğrultusunda ölçüldü. Kan basıncı ölçümü için gerekli olan optimal şartlar sağlandı. Her olgunun kan basıncı, en az 10 dakika istirahat sonrasında oturur vaziyette ve kol kalp hizasında olacak şekilde ölçüldü. Ölçümler brakial arterden değerlendirildi. Ölçümü yapan kişiler eğitimli sağlık personelleri olup, uygun büyüklükte manşona sahip, uygun kalibrasyonları yapılmış kan basıncı ölçüm cihazları kullanıldı. Preeklampsi ve şiddetli preeklampsi hastalarının kan basıncı değerleri yarım saatlik aralıklarla monitörize edildi.

Çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan, ayrıntılı olarak çalışma hakkında bilgilendirilen ve çalışmaya dahil olmayı kabul eden gebelerin onamları alındı, onam formunun bir örneği elden teslim edildi, araştırmacıların iletişim bilgileri paylaşıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin obstetrik değerlendirme amacıyla, ayrıntılı anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı, ultrason ile 3. trimester değerlendirmeleri yapıldı. Tüm hastaların tam kan sayımı, rutin biyokimya tetkikleri, kanama profil testleri, kan grubu tayini ve tam idrar tetkikleri alındı. Tüm hastaların yaşı, gravidası, paritesi, gebelik haftası, eski obstetrik öyküsü, mevcut gebeliğinin obstetrik komplikasyonlar açısından öyküsü, ek hastalık öyküsü, subjektif yakınmalar açısından değerlendirmeleri, tam kan sayımı sonuçları, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri sonuçları ve idrardaki proteinüri düzeyi, olguların doğum şekli, sezeryan ile doğum yapanların sezeryan endikasyonları, varsa 24 saatlik idrarda protein atılımı düzeyleri kaydedildi. Gebelik haftaları son adet tarihlerine göre, son adet tarihini bilmeyenlerin ise ilk trimester ultrasonografilerine göre günleme yapılarak hesaplandı.

Gebelerin kan serum TL1a seviyelerinin tayini için, hastaların rutin kan tetkiklerinin alımı sırasında, antekubital brakial veninden vacutainer kullanılarak sarı-kırmızı kapaklı ve jelli biyokimya tüpüne 10 ml kan örneği alındı. Alınan numuneler 2-3 saat süre ile koagülasyonunu tamamlaması amacıyla dik pozisyonda ve oda sıcaklığında bekletildi. Toplanan kan tüpleri, 20 dakika süre ile 1000xg dönüş hızında Hettich Universal 320 marka ve modelinde santrifüj cihazında santrifüj edilerek serumları elde edildi. Santrifüj sonrası örnekler eppendorf tüplerine ayrılarak çalışma zamanına kadar Sanyo Konstante-II marka ve modelinde biyolojik/ patolojik numune saklama dolabında -80°C sıcaklıkta saklandı.

Alınan numunelerin ölçümleri, Algen Diagnostik Medikal Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Analizler için Elabscience marka Human TL1A (Tumor Necrosis Factor Related Ligand 1A) ELISA kiti (Katalog No: E-EL-H2307) kullanıldı. Bu ELISA kiti, Sandviç-ELISA prensibini kullanır. Bu kit ile sağlanan mikro ELISA plakası, İnsan TL1A'ya özgü bir antikor ile önceden kaplanmıştır. Mikro ELISA plaka oyuklarına standartlar veya numuneler eklenir ve spesifik antikor ile birleştirilir. Daha sonra, İnsan TL1A ve Avidin-Yaban Turpu Peroksidaz (HRP) konjugatına özgü biyotinlenmiş bir saptama antikorunu, her bir mikro plakaya arka arkaya eklenir ve inkübe edilir. Serbest bileşenler yıkanarak ayrıştırılır. Substrat solüsyonu her oyuğa eklenir. Yalnızca İnsan TL1A, biyotinlenmiş saptama antikorunu ve Avidin-HRP konjugatı içeren kuyucuklar mavi renkte görünecektir. Enzim-

substrat reaksiyonu, durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sona erdirilir ve renk sarıya döner. Optik yoğunluk (OY), 450 nm  $\pm$  2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. OY değeri, İnsan TL1A konsantrasyonu ile orantılıdır. Numunelerin OY'u standart eğri ile karşılaştırarak numunelerdeki İnsan TL1A konsantrasyonunu hesaplanmıştır. Çalışmada yıkama için kullanılan cihaz HUMAN marka COMBİ WASH model elisa yıkayıcı, spektrofotometrik okuma için AWARENESS marka CHROMATE 4300 model cihaz kullanılmıştır. Analiz sürecinde elde edilen Human TL1A sonuçları pg/ml olarak kayıt edildi.

#### **Elisa kitinin özellikleri;**

- Hassasiyet: 46,88 pg / ml
- Algılama Aralığı: 78,13-5000 pg / ml
- Özgüllük: Bu kit, örneklerde İnsan TL1A'yı tanır. İnsan TL1A ve analogları arasında önemli çapraz reaktivite veya etkileşim gözlenmedi.
- Tekrarlanabilirlik: Varyasyon katsayısı  $< \% 10$ 'dur.

#### **Çalışma Prosedürü;**

1. Standart çalışma solüsyonunu ilk iki kolona ekleyin. Örnekleri diğer kuyucuklara ekleyin. Her kuyucuk için 100 uL standart veya örnek eklenmelidir. Plakayı kit ile sağlanan mühürleyici ile kapatın. 37 ° C'de 90 dakika inkübe edin.
2. Her kuyudan sıvıyı çıkarın, yıkamayın. Hemen her kuyucuğa **100 µL Biotinylated Detection Ab** çalışma solüsyonu ekleyin. Plaka mühürleyici ile kapatın. Yavaşça karıştırın. 37 ° C'de 1 saat inkübe edin.
3. Solüsyonu her kuyudan boşaltın, her kuyucuğa **350 uL yıkama tamponu** ekleyin. 1 ~ 2 dakika bekletin ve solüsyonu her kuyudan aspire edin ve temiz emici bir kağıt ile hafifçe vurarak kurulayın. Bu yıkama adımını 3 kez tekrarlayın.
4. Her kuyuya **100 µL HRP Konjugat çalışma solüsyonu** ekleyin. Plaka mühürleyici ile kapatın. 37 ° C'de 30 dakika inkübe edin.
5. Her bir kuyudan solüsyonu aspire edin, 3. adımda uygulandığı gibi yıkama işlemini beş kez tekrarlayın.

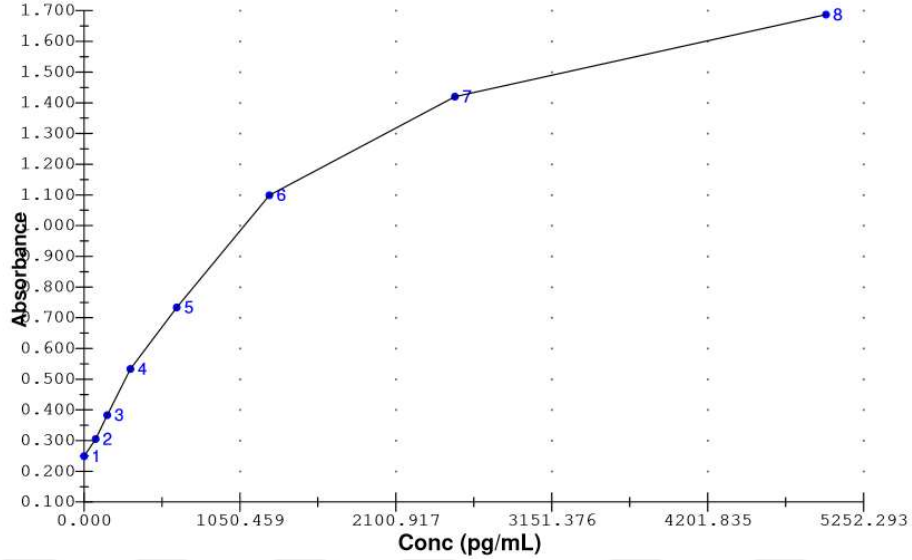
6. Her kuyucuğa **90 µL Substrat Reaktifi** ekleyin. Yeni bir plaka mühürleyici ile kapatın. 37°C'de yaklaşık 15 dakika inkübe edin. Plakayı ışıktan koruyun.
7. Her kuyuya **50 µL Durdurma Solüsyonu** ekleyin.
8. 450 nm'ye ayarlanmış bir mikro plaka okuyucu ile her kuyucuğun optik yoğunluğunu (OY değeri) bir defada belirleyin.

#### **Sonuçların hesaplanması;**

Her standart ve numuneler için çift okumaların ortalamasını alın, ardından ortalama sıfır standart optik yoğunluğu çıkarın. X ekseninde standart konsantrasyon ve y ekseninde OY değerleri ile log-log grafik kağıdına dört parametrelili bir lojistik eğrisi çizin. Örnekler seyreltilmişse, standart eğriden hesaplanan konsantrasyon seyreltme faktörü ile çarpılmalıdır. Numunenin OY'si standart eğrinin üst sınırını aşarsa, uygun bir dilüsyonla tekrar test etmelisiniz. Gerçek konsantrasyon, seyreltme faktörü ile çarpılan hesaplanmış konsantrasyondur. Tipik veriler Standart eğrinin OY değerleri, gerçek test performansının koşullarına göre (örn. Operatör, pipetleme tekniği, yıkama tekniği veya sıcaklık etkileri) değişebileceğinden, operatör her test için standart bir eğri oluşturmalıdır.

**Assay Curve**

Points 1 - 2 : Slope = 0.00071675, Intercept = 0.24900  
 Points 2 - 3 : Slope = 0.00099846, Intercept = 0.22699  
 Points 3 - 4 : Slope = 0.00096000, Intercept = 0.23300  
 Points 4 - 5 : Slope = 0.00064320, Intercept = 0.33200  
 Points 5 - 6 : Slope = 0.00058400, Intercept = 0.36900  
 Points 6 - 7 : Slope = 0.00025680, Intercept = 0.77800  
 Points 7 - 8 : Slope = 0.00010680, Intercept = 1.1530



**ŞEKİL.2: Human TL1a Elisa Kitimizin Standart OY eğrisi**

### İstatiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 23.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, ABD) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi dikkate alınarak incelenmiş olup; normal dağılıma sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin analizinde non-parametrik yöntemler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve yüzde (%) olarak gösterildi.

Gruplar arası ortalamaların değerlendirilmesinde ikili değişken barındırdığında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelere (%) ifade edildi. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact

testi ile değerlendirildi. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edildi.

Bu çalışma için örneklem sayısı belirlemede G\*Power Ver. 3.0 programı kullanılmıştır. Çalışmamız literatürde yapılan ilk çalışmadır. Güç analizi için Wangdong Xu ve arkadaşlarının normal ve sistemik sklerozis hastalarının TL1A düzeyini karşılaştırdığı çalışmaları referans alınmıştır <sup>160</sup>. Bu çalışmada TL1A düzeyleri kontrol ve hasta grupları oranları arasındaki 49,20 pg/dl'lik farkın anlamlı bulunabilmesi için %80'lik bir güç ve %5'lik alfa (tip 1) hatası ile her grubun 37 tane kadından oluşması gerektiği bulunmuştur. Çalışmamızın literatürdeki ilk çalışma olması ve kit temini için imkanlarımızın olmasından dolayı her iki gruptaki (kontrol ve preeklampsi grubu) hasta sayısının 40'ar olması planlanmıştır.

## BULGULAR

Bu çalışmada 43 sağlıklı gebe (kontrol) ve 37 preeklampsi grubu gebe olmak üzere toplamda 80 katılımcı dahil edildi. Yaş ortalamaları  $28.11 \pm 5.39$ , ortalama gebelik haftaları  $37.23 \pm 3.53$  olarak hesaplandı. 40 katılımcı (%50) gebe primipar, 40 katılımcı (%50) multipar idi. Toplamda 37 (%46.25) gebenin gebeliği NVYD ile, 43 gebesinde (%53.75) C/S ile sonlandırıldı (**tablo.4**).

Preeklampsi grubunun yaş ortalaması  $28.08 \pm 6.30$ , ortalama gebelik haftası  $35.24 \pm 4.23$  idi. Primipar gebe sayısı 19 (%51.35), multipar sayısı 18 (%48.65) idi. NVYD ile gebeliği sonuçlananların sayısı 5 (%13.5), C/S ile sonuçlanma sayısı 32 (%86.5) idi.

Kontrol grubunun yaş ortalaması  $28.14 \pm 4.54$ , ortalama gebelik haftası  $38.93 \pm 1.30$  idi. Multipar gebe sayısı 22 (%47.5) iken primipar gebe sayısı 21 (%52.5), NVYD ile gebeliği sonuçlananların sayısı 32 (%74.4), C/S ile sonuçlanma sayısı 11 (%26.6) idi.

Preeklampsi ve kontrol grubu arasında yaş ve gravide arasında fark yoktu ( $p > 0.05$ ). İki grup gebelik haftası ve gebelik sonuçlandırılma şekli açısından karşılaştırıldığında preeklampsi grubunun gebelik haftası daha düşük ve C/S oranı daha fazla bulundu ( $p < 0.001$ ) (**tablo.4**). Hastaların gebelik ilişkili verileri tablo.4'te ayrıntılandırıldı.

	KONTROL (n=43)	PREEKLAMPSİ (n=37)	TOPLAM (n=80)	P
YAŞ				.962 <sup>a</sup>
MEAN±SD	28.14±4.54	28.08±6.30	28.11±5.39	
MEDİAN	27	26	26.5	
MİN-MAX	18-39	18-39	18-39	
GEBELİK HAFTASI				<.001 <sup>a</sup>
MEAN±SD	38.93±1.30	35.24±4.23	37.23±3.53	
MEDİAN	39	36	38	
MİN-MAX	36-41	25-41	25-41	
GRAVİDE n (%)				.823 <sup>b</sup>
PRİMİPAR	21 (52.5)	19 (51.35)	40 (50)	
MULTİPAR	22 (47.5)	18(48.65)	40 (50)	
GEBELİK SONUCU n (%)				<.001 <sup>b</sup>
NVYD	32	5	37(46.25)	
C/S	11	32	43(53.75)	

**TABLO.4: Preeklampsik ve sağlıklı gebelerin, gebelik ilişkili verilerin karşılaştırılması**

<sup>a</sup> student. T test

<sup>b</sup> Ki Kare test

İki grup arasındaki BUN, kreatinin, AST, ALT, hemoglobin, beyaz küre sayısı, platelet sayısı değerleri normal dağılım gösterdiğinde Student T testi ile karşılaştırıldı. Kreatinin (p=0.004), BUN (p<0.001), AST (p=0.033) değerleri preeklampsisi grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Hb (p=0.826), ALT (p=0.074), AST (p=0.33), beyaz küre sayısı (p=0.409), platelet (p=0.443) düzeyleri arasında iki grup arasında fark yoktu. Preeklampsisi grubunda idrarda protein düzeyi daha fazla idi (p<0.001) (tablo.5). İki grubun laboratuvar bulguları tablo 5'te özetlenmiştir.

	KONTROL (n=43)	PREEKLAMPSİ (n=37)	TOPLAM (n=80)	P
BUN				<.001 <sup>a</sup>
MEAN±SD	18.26±17.40	25.73±10.04	21.71±8.79	
MEDİAN	17	24	19	
MİN-MAX	9-38	12-52	9-52	
KREATİNİN				.004 <sup>a</sup>
MEAN±SD	0.51±0.87	0.61±0.19	0.55±0.15	

MEDİAN	0.51	0.58	0.53	
MİN-MAX	0.34-0.69	0.38-1.28	0.34-1.28	
AST				.033 <sup>a</sup>
MEAN±SD	15.72±4.46	37.38±65.42	25.73±45.6	
MEDİAN	16	20	16	
MİN-MAX	7-30	7-353	7-353	
ALT				.074 <sup>a</sup>
MEAN±SD	12.8±8.05	35.05±79.79	23.14±55.31	
MEDİAN	11	14	12	
MİN-MAX	2-52	5-467	2-467	
HB				.826 <sup>a</sup>
MEAN±SD	11.87±1.58	11.95±1.57	11.91±1.56	
MEDİAN	11.9	11.8	11.9	
MİN-MAX	6.1-14.3	9.5-17.1	6.1-17.1	
WBC				.409 <sup>a</sup>
MEAN±SD	10989±3230	10390±3208	10712±3213	
MEDİAN	10.419	10010	10270	
MİN-MAX	6.340-22.660	4.380-19630	4.380-22660	
PLT				.443 <sup>a</sup>
MEAN±SD	258232±55949	242378±120546	250900±91375	
MEDİAN	244000	227000	242500	
MİN-MAX	153000-424000	27000-615000	27000-615000	
TİT – PROTEİN (kantitatif)				<.001 <sup>b</sup>
0	33	1	34	
+	9	12	21	
++	1	6	2	
+++	0	13	13	
++++	0	5	5	
TL1A (pg/ml)				.033 <sup>c</sup>
MEAN±SD	33.019±29.223	72.293±103.771	51.183±75.825	
MEDİAN	25.113	44.646	30.694	
MİN-MAX	0-129.209	0-129.209	0-495.958	

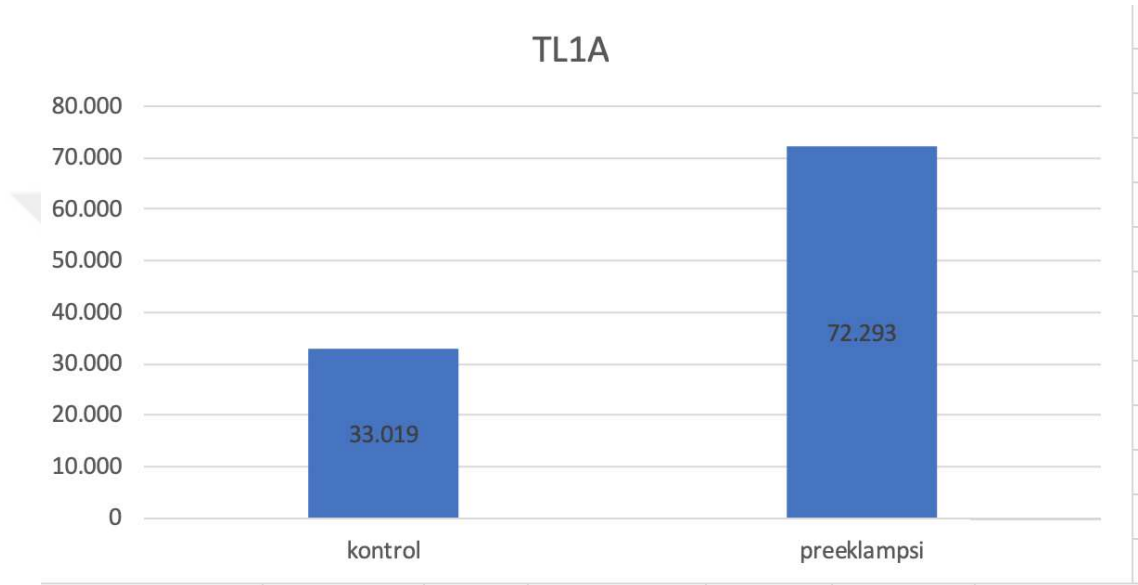
**TABLO.5: Preeklampsik ve sağlıklı gebelerin laboratuvar bulguları ve TL1A değerlerinin karşılaştırılması**

<sup>a</sup> student. T test

<sup>b</sup> Fisher's exact test

<sup>c</sup> Mann Whitney U test

Katılımcıların TL1A düzeyi ortalaması  $51.183 \pm 75.825$  pg/ml idi. Kontrol grubunun TL1A düzeyi ortalaması  $33.019 \pm 29.223$  pg/ml iken preeklampsi grubunun TL1A düzeyi ortalaması  $72.293 \pm 103.771$  pg/ml idi. İki grup arasındaki TL1A düzeyleri normal dağılım göstermediğinden Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Preeklampsi grubun TL1A düzey ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek idi ( $p=0.033$ ) (**tablo.5**) (**grafik.1**).



**GRAFİK.1: Kontrol ve preeklampsi gruplarının TL1AA düzeyleri**

Preeklampsi grubu hafif preeklampsi ve şiddetli preeklampsi olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Bu iki grup yaş, gebelik haftası, gravide ve gebelik sonuçlandırılma şekli olarak incelendi. Şiddetli preeklampsi grubunda gebelik haftası anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p=0.19$ ). Şiddetli preeklampsi grubunun tamamında gebelik sonuçlandırılması C/S iken, hafif preeklampsi grubunda 5 (%27.78) gebe NVYD ile sonuçlandırıldı ( $p=0.13$ ). İki grup arasında yaş ( $p=592$ ) ve gravide ( $p=618$ ) arasında anlamlı bir fark yoktu.

	HAFİF (18)	ŞİDDETLİ(19)	P
YAŞ			.592 <sup>a</sup>
MEAN±SD	27.5±5.59	28.63±7.00	
MEDİAN	28.5	26	
MİN-MAX	18-35	18-39	
GEBELİK HAFTASI			.019 <sup>a</sup>
MEAN±SD	36.88±3.58	33.68±4.29	
MEDİAN	38	34	
MİN-MAX	28-41	25-40	
GRAVİDE n %			.618 <sup>b</sup>
PRİMİPAR	10 (55.56)	9 (47.36)	
MULTİPAR	8 (44.44)	10 (52.64)	
GEBELİK SONUÇLARI n (%)			.013 <sup>d</sup>
NYVD	5 (27.78)	0 (0)	
C/S	13 (72.22)	19 (100)	

**TABLO.6: Hafif ile şiddetli preeklampsi gruplarında gebelik ile ilişkili verilerin karşılaştırılması**

<sup>a</sup> student. T test

<sup>b</sup> Ki Kare test

<sup>d</sup> Fisher's exact test

Hafif ve şiddetli preeklampsi grupları arasındaki BUN, kreatinin, AST, ALT, hemoglobin, beyaz küre sayısı, platelet sayısı değerleri normal dağılım gösterdiğinden Student T testi ile karşılaştırıldı. Kreatinin (p=0.75), BUN (p=0.051), AST (p=0.065), ALT (p=0.117), Hb (p=0.112), beyaz küre sayısı (p =0.111), platelet (p=0.296) düzeyleri ve idrar da protein düzeyleri (p=133) arasında iki grup arasında anlamlı fark yoktu (**tablo.7**). İki grubun laboratuvar bulguları tablo 7'de özetlenmiştir.

	HAFİF (18)	ŞİDDETLİ(19)	P
BUN			.051 <sup>a</sup>
MEAN±SD	22.44±6.79	28.84±11.71	
MEDİAN	22.5	24	
MİN-MAX	12-34	15-52	
KREATİNİN			.075 <sup>a</sup>
MEAN±SD	0.55±0.14	0.66±0.21	
MEDİAN	0.45	0.62	

MİN-MAX	0.5-0.87	0.44-1.28	
AST			.065 <sup>a</sup>
MEAN±SD	17.05±6.78	56.63±87.82	
MEDİAN	14.5	21	
MİN-MAX	7-34	9-353	
ALT			.117 <sup>a</sup>
MEAN±SD	13.83±4.92	55.15±108.78	
MEDİAN	13	14	
MİN-MAX	7-26	5-467	
HB			.112 <sup>a</sup>
MEAN±SD	11.53±1.36	12.35±1.21	
MEDİAN	11.4	12.1	
MİN-MAX	9.5-13.6	10.2-17.1	
WBC			.111 <sup>a</sup>
MEAN±SD	9523±2828	11212±3401	
MEDİAN	9160	10340	
MİN-MAX	4380-14450	7060-19630	
PLT			.296 <sup>a</sup>
MEAN±SD	2263944±84139	221947±146530	
MEDİAN	271500	202000	
MİN-MAX	122000-4120	27000-615000	
TİT – PROTEİN (kantitatif)			.133 <sup>b</sup>
0	0	1	
+	7	5	
++	4	2	
+++	7	6	
++++	0	5	
TL1A (pg/ml)			.076 <sup>c</sup>
MEAN±SD	71.026±115.417	73.496±94.619	
MEDİAN	32.787	58.598	
MİN-MAX	1.395-485.958	0-432.510	

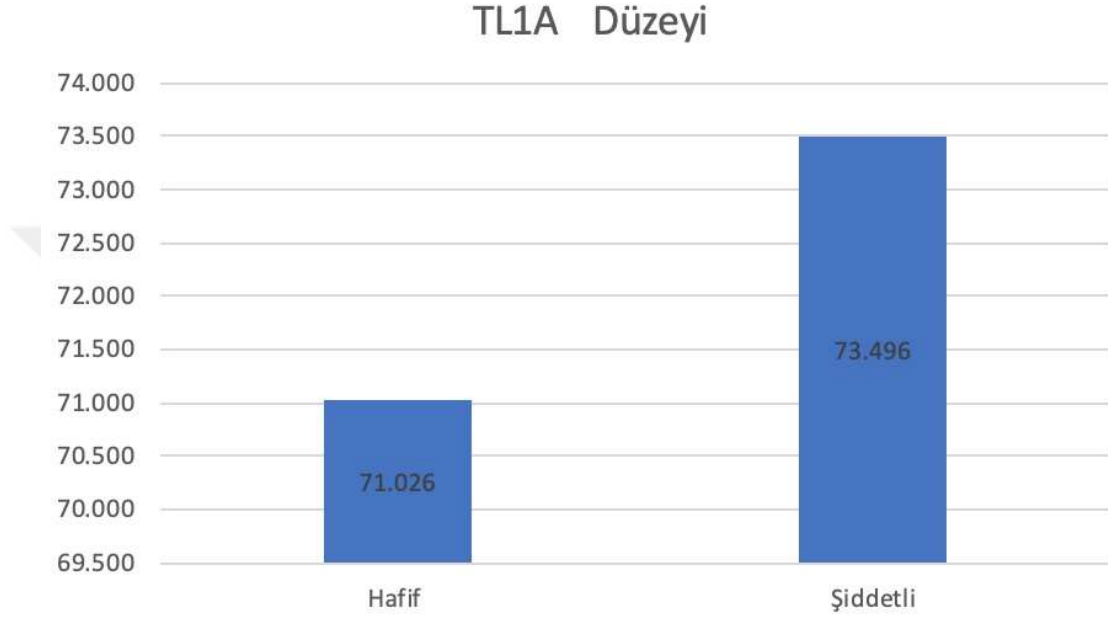
**TABLO.7: Hafif ile şiddetli preeklamsik gebelerin laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması**

<sup>a</sup> Student. T test

<sup>b</sup> Fisher's exact test

<sup>c</sup> Mann Whitney U test

Hafif preeklampsisi grubunda TL1A düzeyi ortalaması  $71.026 \pm 115.417$  pg/ml iken şiddetli preeklampsisi grubunun TL1A düzeyi ortalaması  $73.496 \pm 94.619$  pg/ml idi. İki grup arasındaki TL1A düzeyleri normal dağılım göstermediğinden Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İki grup arasında TL1A düzeyleri arasında anlamlı olarak fark yoktu ( $p=0.076$ ) (**grafik-2**).



**GRAFİK.2: Hafif ve şiddetli preeklamsi gruplarının TL1A düzeylerinin karşılaştırılması**

## TARTIŞMA

Preeklampsisi tüm gebeliklerin yaklaşık %2 ile %8'ini etkileyen yeni başlangıçlı hipertansiyon ve bununla ilişkili proteinürinin eşlik ettiği 20. gebelik haftası sonrası gelişen sistemik vasküler bir hastalıktır. Maternal ve perinatal morbiditenin ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir <sup>1</sup>. Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, plasental faktörlere bağlı gelişen generalize maternal endotelial disfonksiyon preeklampsisi patogenezinde suçlanan en önemli faktördür <sup>2</sup>.

Gebelik ve plasental disfonksiyon artmış maternal immün cevaba neden olup yaygın inflamasyon ve sonucunda da vasküler endotel hasarına neden olur. Preeklampsili gebelerde pro-inflamatuar hücreler ve sitokinlerde artış, regülatuar

immün hücre ve sitokinlerde azalma izlenmektedir. Artmış immün cevap ve yaygın inflamatuvar sitokinler endotel disfonksiyonunu indükler. Hatalı plasenta gelişimi, bozulmuş fetal tolerans, azalmış plasental perfüzyon, plasental antianjiyojenik proteinlerin artışı, endotelyal disfonksiyon nedenli sistemik vasküler hastalık gelişimine neden olmaktadır .

TL1A vasküler endotelyal growth inhibitörü (VEGI251) olarak adlandırılmakla birlikte tümör nekrozis faktör süperailisinin (TNFSF15) bir üyesidir. 2002 yılında Migone ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır <sup>4</sup>.

TL1A ve reseptörleri DR3 (Death Receptor 3) ve DcR3 (Decoy Receptor 3) inflamasyonda önemli yeni faktörler olarak araştırılmaktadır. Günümüzde artmış inflamasyonun eşlik ettiği otoimmün hastalıkların patogenezinde ve tedavisinde hedef olarak görülmektedir <sup>7</sup>.

TL1A, daha önce preeklampside araştırma konusu olmamıştır. Çalışmamız literatürdeki ilk çalışmadır. Daha önceki çalışmalarda, Crohn hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları, primer biliyer siroz gibi sindirim sistemini tutan otoimmün hastalıklarda, romatoid artrit, ankilozan spondilit ve gut gibi artrit ile seyreden iskelet sistemi otoimmün hastalıklarında, astım ve sarkoidoz gibi solunum sistemi otoimmün hastalıklarında, SLE, multiple skleroz ve psöriazis gibi çeşitli otoimmün hastalıklarda TL1A ekspresyonu araştırılmıştır.

Koroner arter hastalıklarında, aterosklerozda, aterom plakları oluşumunda köpüksü makrofaj oluşumunu indüklemesi sebebiyle <sup>161</sup> TL1A-DR3 yolağı araştırma konusu olmuştur <sup>162-164</sup>.

Mide kanseri <sup>165</sup> ve kronik lenfositik lösemide de <sup>166</sup> TL1A ekspresyonu ve rolü araştırılmıştır.

Bu çalışmaya preeklampsi tanısı alan 44 gebe hasta grubu ve sağlıklı 44 gebe kontrol grubu olarak seçildi. Çalışmaya 18-40 yaş arası tekil canlı gebeliği olan kadınlar dahil edildi. Preeklampsi grubunda 7, sağlıklı kontrol grubundaki 1 katılımcı vasküler sistemi etkileyebilecek ek kronik hastalıkları (diyabet, hipertansiyon ve trombofili öyküsü) olması nedeni ile çalışmadan çıkartıldı. herhangi bir obstetrik patolojisi olmayan, önemli bir ek hastalığı olmayan sağlıklı gebeler dahil edildi. Hastalardan alınan serum örneklerinden ELISA yöntemi ile maternal serum TL1A düzeyleri çalışıldı. Bu çalışmaya 43 sağlıklı gebe (kontrol) ve 37

preeklamsi grubu gebe olmak üzere toplamda 80 katılımcı dahil edildi. Tüm katılımcıların, yaş ortalamaları  $28.11 \pm 5.39$ , ortalama gebelik haftaları  $37.23 \pm 3.53$  olarak hesaplandı. 40 katılımcı (%50) gebe primipar, 40 katılımcı (%50) multipar idi ve gruplar arasında homojen dağılıyordu. Toplamda 37 (%46.25) gebenin gebeliği NVYD ile, 43 gebesinde (%53.75) C/S ile sonlandırıldı.

Preeklampsi ve kontrol grubu arasında yaş ve gravide açısından istatistiksel açıdan fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Bu nedenle iki grubun birbiri ile karşılaştırılabilir olduğu düşünüldü. İki grup gebelik haftası ve gebelik sonuçlandırılma şekli açısından karşılaştırıldığında preeklampsi grubunun gebelik haftasının daha düşük ve C/S oranının daha yüksek olduğu bulundu ( $p < 0.001$ ). Bu durum, preeklampsi hastalarının takiplerinde maternal ve fetal fayda gözetilerek sık erken doğum endikasyonu konulmasının neden olduğu düşünüldü.

İki grup arasındaki BUN, kreatinin, AST, ALT, hemoglobin, beyaz küre sayısı, platelet sayısı değerleri karşılaştırıldığında kreatinin ( $p = 0.004$ ), BUN ( $p < 0.001$ ), AST ( $p = 0.033$ ) değerleri preeklampsi grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu duruma preeklampside azalmış glomerül filtrasyon hızı ve karaciğer disfonksiyonunun sebep olduğu düşünüldü ve literatür ile uyumlu olduğu düşünüldü<sup>1</sup>.

Tüm katılımcıların TL1A düzeyi ortalaması  $51.183 \pm 75.825$  pg/ml idi. Kontrol grubunun TL1A düzeyi ortalaması  $33.019 \pm 29.223$  pg/ml iken preeklampsi grubunun TL1A düzeyi ortalaması  $72.293 \pm 103.771$  pg/ml idi. Preeklampsi grubunun maternal serum TL1A düzey ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek izlendi ( $p = 0.033$ ). K. Charkiewicz ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları çalışmada 21 preeklampsili kadının ve 27 sağlıklı gebenin plazmalarının kantitatif protein microarray ile karşılaştırılması sonrası DR3 düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmakla birlikte VEGF ve PlGF düzeylerinde de anlamlı düşüklük saptanmıştır<sup>8</sup>. DR3'ün bilinen tek ligandı olan TL1A, artmış inflamasyon ve endotel hasarı mekanizmalarında etkili bir sitokin olması sebebiyle, preeklampsi patogenezinde de yer alabileceği düşünüldü.. Bu sonuç hipotezimizi destekleyerek, preeklampside artan T hücre yanıtının ve endotel disfonksiyonun, TL1A düzeylerinde artışa neden olduğunu düşünüldü.

Preeklampsi grubu hafif preeklampsi ve şiddetli preeklampsi olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. İki grup arasında yaş ve gravide açısından yine anlamlı bir fark yoktu. Şiddetli preeklampsi grubunda doğum anında gebelik haftası anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p=0.19$ ). Şiddetli preeklampsi grubunun tamamında gebelik sonuçlandırması C/S iken, hafif preeklampsi grubunda 5 (%27.78) gebe NVYD ile sonuçlandırıldı ( $p=0.13$ ). Bu bulgular şiddetli preeklampsi tanısı konulduğunda, sıklıkla doğum endikasyonu konulması sonrası, kliniğimizde gebeliklerin sıklıkla sezaryen ile sonlandırılmasına nedeni ile olduğu düşünüldü.

Hafif ve şiddetli preeklampsi grupları arasındaki BUN, kreatinin, AST, ALT, hemoglobin, beyaz küre sayısı, platelet sayısı değerleri ve idrar protein düzeyleri arasında iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

Hafif preeklampsi grubunda TL1A düzeyi ortalaması  $71.026 \pm 115.417$  pg/ml iken şiddetli preeklampsi grubunun TL1A düzeyi ortalaması  $73.496 \pm 94.619$  pg/ml idi. İki grubun TL1A düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak fark bulunmadı ( $p=0.076$ ). Preeklampsi şiddetini belirlemek için maternal serum TL1A düzeylerinin anlamlı olmadığı şeklinde yorumluyoruz..

TL1A'nın hangi dokularda eksprese edildiğini tanımlamak için yapılan TL1A mRNA'nın ekspresyon modeli çalışmasında, TL1A'nın ağırlıklı olarak insan endotel hücreleri tarafından eksprese edildiği, B hücreleri, T hücreleri, NK hücreleri, monositler veya dendritik hücreler gibi immün sistemi oluşturan hücrelerde de çok az miktarlarda TL1A mRNA'sının eksprese edildiği görülmüştür<sup>4</sup>. Bu durum TL1A'nın, sistemik endotel disfonksiyon ve proinflamatuvar yöne doğru bozulmuş immün denge ile açıklanan preeklampsi fizyopatolojisinin her iki tarafındaki mekanizmalar içinde rol alabileceğinin bir göstergesi olabilir. Çalışmamızda bulduğumuz preeklampside artmış maternal serum TL1A düzeyleri ile, TL1A-DR3 yolağının preeklampsi mekanizmaları içerisinde olduğuna dair bir kanıt elde ettik. Tabii ki TL1A ve reseptörlerinin, inflamasyon ve endotel disfonksiyon mekanizmaları içerisindeki görev ve etkilerinin tam olarak aydınlatılması için, daha büyük deneysel ve gözlemsel çalışmalara gerek duyulmaktadır.

TL1A mRNA'sının plasenta, böbrek, karaciğer ve beyin gibi dokularda tespit edilmiş olması<sup>4</sup>, şiddetli preeklampsinin neden olduğu böbrek yetmezliği, karaciğer transaminazlarında artış ve nörolojik bulgular (nöbet, baş ağrısı, vizüel yakınmalar)

gibi end organ hasarlarının fizyopatolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir. Preeklampside neden bu organların etkilendiğini anlaşılmasında rol oynayabilir.

Şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampsisi olgularımız arasında maternal serum TL1A düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmaması, preeklampsisi şiddetini predikte etmede uygun bir biyomarker olmayabileceği hakkında bir fikir vermektedir. Kanıta dayalı bir veri sunabilmek için daha fazla sayıda hasta katılımının olduğu araştırmalara ihtiyaç vardır.

Maternal serum TL1A düzeylerinin, gebeliğin 1. veya 2. trimesterinde yapılacak ölçümleri ile 3. trimester ölçümlerinin karşılaştırıldığı ve gebeliklerin preeklampsisi ile komplike olma riski ile korelasyonunun değerlendirilebileceği çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Preeklampsisi etyopatogenezinde fizyopatolojik mekanizmaları tetikleyen faktörler hala bilinmemektedir. Bu çalışma TL1A yüksekliğinin preeklampsisi patogenezinde rol oynadığını gösteren ilk çalışmadır. TL1A yüksekliğinin, preeklampsisi fizyopatolojisinde bir sonuç mu, yoksa bir neden mi olduğunun aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇLAR

- Preeklampside maternal serum TL1A düzeyleri artmaktadır.
- Preeklampsisi hastalarının maternal serum TL1A düzeyleri, sağlıklı kontrol grubu gebelerin maternal serum TL1A düzeylerine oranla artmış olarak izlendi.
- Şiddetli ve şiddetli olmaya preeklampsisi hastaların serum TL1A düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.
- Serum TL1A düzeyleri preeklampsisi şiddetini belirlemede uygun bir biyomarker değildir.
- Preeklampsisi etyopatogenezinde fizyopatolojik mekanizmaları tetikleyen faktörler hala bilinmemektedir. Bu çalışma TL1A yüksekliğinin preeklampsisi patogenesinde rol oynadığını gösteren ilk çalışmadır. TL1A yüksekliğinin, preeklampsisi fizyopatolojisinde bir sonuç mu, yoksa bir neden mi olduğunun aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Steegers EAP, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. In: *The Lancet*. ; 2010. doi:10.1016/S0140-6736(10)60279-6
2. Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol*. 1998;16(1):5-15. doi:10.1055/s-2007-1016248
3. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: Maternal systemic vascular disorder caused by generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors. *Int J Mol Sci*. Published online 2019. doi:10.3390/ijms20174246
4. Migone TS, Zhang J, Luo X, et al. TL1A is a TNF-like ligand for DR3 and TR6/DcR3 and functions as a T cell costimulator. *Immunity*. 2002;16(3):479-492. doi:10.1016/S1074-7613(02)00283-2
5. Aiba Y, Nakamura M. The role of TL1a and DR3 in autoimmune and inflammatory diseases. *Mediators Inflamm*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/258164
6. Kang YJ, Kim WJ, Bae HU, et al. Involvement of TL1A and DR3 in induction of pro-inflammatory cytokines and matrix metalloproteinase-9 in atherogenesis. *Cytokine*. 2005;29(5):229-235. doi:10.1016/j.cyto.2004.12.001
7. Siakavellas SI, Bamias G. Tumor Necrosis Factor-like Cytokine TL1A and Its Receptors DR3 and DcR3: Important New Factors in Mucosal Homeostasis and Inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(10):2441-2452. doi:10.1097/MIB.0000000000000492
8. Charkiewicz K, Goscik J, Raba G, Laudanski P. Syndecan 4, galectin 2, and death receptor 3 (DR3) as novel proteins in pathophysiology of preeclampsia. *J Matern Neonatal Med*. Published online 2019. doi:10.1080/14767058.2019.1676410

9. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol*. Published online 2004. doi:10.1097/01.AOG.0000126245.35811.2a
10. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. Published online 2006. doi:10.1016/S0140-6736(06)68397-9
11. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. Published online 2014. doi:10.1097/AOG.0000000000000472
12. Homer CSE, Brown MA, Mangos G, Davis GK. Non-proteinuric pre-eclampsia: A novel risk indicator in women with gestational hypertension. *J Hypertens*. Published online 2008. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f1a953
13. Barton JR, Riely CA, Adamec TA, Shanidin DR, Khoury AD, Sibai BM. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol*. Published online 1992. doi:10.1016/0002-9378(92)91735-S
14. Roccella EJ. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 2000. doi:10.1067/mob.2000.107928
15. Kuo VS, Koumantakis G, Gallery EDM. Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 1992. doi:10.1016/S0002-9378(11)91578-6
16. Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. Published online 2012. doi:10.1136/bmj.e4342

17. North RA, Taylor RS, Schellenberg JC. Evaluation of a definition of pre-eclampsia. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. Published online 1999. doi:10.1111/j.1471-0528.1999.tb08396.x
18. Phelan LK, Brown MA, Davis GK, Mangos G. A prospective study of the impact of automated dipstick urinalysis on the diagnosis of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. Published online 2004. doi:10.1081/PRG-120028289
19. Bernstein PS, Martin JN, Barton JR, et al. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Severe Hypertension during Pregnancy and the Postpartum Period. *Anesth Analg*. Published online 2017. doi:10.1213/ANE.0000000000002304
20. Pettit F, Brown MA. The management of pre-eclampsia: What we think we know. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Published online 2012. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.09.049
21. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 2009. doi:10.1016/j.ajog.2008.07.048
22. Magee LA, von Dadelszen P, Bohun CM, et al. Serious perinatal complications of non-proteinuric hypertension: an international, multicentre, retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol Can*. Published online 2003. doi:10.1016/S1701-2163(16)30579-5
23. Thornton CE, Makris A, Ogle RF, Tooher JM, Hennessy A. Role of proteinuria in defining pre-eclampsia: Clinical outcomes for women and babies. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. Published online 2010. doi:10.1111/j.1440-1681.2009.05334.x
24. Williams D. Long-Term Complications of Preeclampsia. *Semin Nephrol*. Published online 2011. doi:10.1016/j.semnephrol.2010.10.010
25. Martin JN, Blake PG, Perry KG, McCaul JF, Wayne Hess L, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome: Patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 1991. doi:10.1016/0002-9378(91)91429-Z

26. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): Much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol*. Published online 1990. doi:10.1016/0002-9378(90)90376-I
27. Martin J, Rinehart BK, May WL, et al. The spectrum of severe preeclampsia: Comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. ; 1999. doi:10.1016/S0002-9378(99)70022-0
28. Tomsen TR. HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) presenting as generalized malaise. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 1995. doi:10.1016/0002-9378(95)91426-9
29. Brown CEL, Cunningham FG, Pritchard JA. Convulsions in hypertensive, proteinuric primiparas more than 24 hours after delivery. Eclampsia or some other cause? *J Reprod Med Obstet Gynecol*. Published online 1987.
30. Zeeman GG. Neurologic Complications of Pre-eclampsia. *Semin Perinatol*. Published online 2009. doi:10.1053/j.semperi.2009.02.003
31. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol*. Published online 2005. doi:10.1097/01.AOG.0000152351.13671.99
32. Cooray SD, Edmonds SM, Tong S, Samarasekera SP, Whitehead CL. Characterization of symptoms immediately preceding eclampsia. *Obstet Gynecol*. Published online 2011. doi:10.1097/AOG.0b013e3182324570
33. Noraihan MN, Sharda P, Jammal ABE. Report of 50 cases of eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. Published online 2005. doi:10.1111/j.1447-0756.2005.00292.x
34. Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, et al. Association of cerebral perfusion pressure with headache in women with pre-eclampsia. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. Published online 1999. doi:10.1111/j.1471-0528.1999.tb08403.x
35. Duley L. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. Published online 2002. doi:10.1016/S0140-6736(02)08778-0

36. Coetzee EJ, Dommissie J, Anthony J. A randomised controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. Published online 1998. doi:10.1111/j.1471-0528.1998.tb10090.x
37. Douglas KA, Redman CWG. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ*. Published online 1994. doi:10.1136/bmj.309.6966.1395
38. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*. 1996;334(8):494-500. doi:10.1056/NEJM199602223340803
39. Singhal AB, Bernstein RA. Postpartum angiopathy and other cerebral vasoconstriction syndromes. *Neurocrit Care*. Published online 2005. doi:10.1385/Neurocrit.Care2005;3:91-97
40. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. Published online 2006. doi:10.1056/NEJMoa055352
41. Espinoza J. Uteroplacental ischemia in early- and late-onset pre-eclampsia: A role for the fetus? *Ultrasound Obstet Gynecol*. Published online 2012. doi:10.1002/uog.12280
42. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *J Am Med Assoc*. 2002;287(24):3183-3186. doi:10.1001/jama.287.24.3183
43. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dällenbach R, et al. Potential markers of preeclampsia - A review. *Reprod Biol Endocrinol*. Published online 2009. doi:10.1186/1477-7827-7-70
44. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype: One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest*. Published online 1997. doi:10.1172/JCI119388

45. Matsuo K, Kooshesh S, Dinc M, Sun CCJ, Kimura T, Baschat AA. Late postpartum eclampsia: Report of two cases managed by uterine curettage and review of the literature. *Am J Perinatol*. Published online 2007. doi:10.1055/s-2007-976548
46. Moore-Maxwell CA, Robboy SJ. Placental site trophoblastic tumor arising from antecedent molar pregnancy. *Gynecol Oncol*. Published online 2004. doi:10.1016/j.ygyno.2003.10.048
47. Nugent CE, Punch MR, Barr M, LeBlanc L, Johnson MP, Evans MI. Persistence of partial molar placenta and severe preeclampsia after selective termination in a twin pregnancy. *Obstet Gynecol*. Published online 1996.
48. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams Obstetrics 23rd Edition.*; 2001.
49. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest*. Published online 1993. doi:10.1172/JCI116316
50. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, MCFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. Published online 1994. doi:10.1111/j.1471-0528.1994.tb13182.x
51. Roberts JM, Redman CWG. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet*. Published online 1993. doi:10.1016/0140-6736(93)90889-O
52. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The “great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. ; 2011. doi:10.1016/j.ajog.2010.08.009
53. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: Challenging the current hypothesis. *Hypertension*. Published online 2008. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107607

54. Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre- eclampsia. *Am J Pathol*. Published online 1997.
55. Cross JC, Werb Z, Fisher SJ. Implantation and the placenta: Key pieces of the development puzzle. *Science* (80- ). Published online 1994. doi:10.1126/science.7985020
56. Casper FW, Seufert RJ. Atrial natriuretic peptide (ANP) in preeclampsia-like syndrome in a rat model. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. Published online 1995. doi:10.1055/s-0029-1211368
57. Makris A, Thornton C, Thompson J, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int*. Published online 2007. doi:10.1038/sj.ki.5002175
58. Mastrobattista JM, Skupski DW, Monga M, Blanco JD, August P. The rate of severe preeclampsia is increased in triplet as compared to twin gestations. *Am J Perinatol*. Published online 1997. doi:10.1055/s-2007-994140
59. Palmer SK, Moore LG, Young DA, Cregger B, Berman JC, Zamudio S. Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 1999. doi:10.1016/S0002-9378(99)70611-3
60. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu*. Published online 1972.
61. Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD. MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE SPIRAL ARTERIES IN THE PLACENTAE BED IN RELATION TO PRE-ECLAMPSIA AND FETAL GROWTH RETARDATION. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. Published online 1981. doi:10.1111/j.1471-0528.1981.tb02222.x
62. KHONG TY, DE WOLF F, ROBERTSON WB, BROSENS I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. Published online 1986. doi:10.1111/j.1471-0528.1986.tb07830.x

63. Robertson WB, Brosens I, Dixon HG. The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. *J Pathol Bacteriol*. Published online 1967. doi:10.1002/path.1700930219
64. De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 1975. doi:10.1016/0002-9378(75)90522-0
65. Walker JJ. Pre-eclampsia. In: *Lancet*. Vol 356. Elsevier Limited; 2000:1260-1265. doi:10.1016/S0140-6736(00)02800-2
66. Salafia CM, Pezzullo JC, Ghidini A, Lopez-Zeno JA, Whittington SS. Clinical correlations of patterns of placental pathology in preterm pre-eclampsia. *Placenta*. Published online 1998. doi:10.1016/S0143-4004(98)90100-X
67. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial. *Obstet Gynecol*. Published online 2003. doi:10.1097/00006250-200305000-00035
68. Sahu MB, Deepak V, Gonzales SK, et al. Decidual cells from women with preeclampsia exhibit inadequate decidualization and reduced sFlt1 suppression. *Pregnancy Hypertens*. Published online 2019. doi:10.1016/j.preghy.2018.11.003
69. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: Evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 1984. doi:10.1016/0002-9378(84)90538-6
70. Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia at delivery: A prospective survey of 6715 deliveries. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 1990. doi:10.1016/0002-9378(90)90996-K
71. Giles C, Inglis TCM. THROMBOCYTOPENIA AND MACROTHROMBOCYTOSIS IN GESTATIONAL HYPERTENSION. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. Published online 1981. doi:10.1111/j.1471-0528.1981.tb01764.x

72. Gant NF, Cunningham FG. Management of preeclampsia. *Semin Perinatol*. Published online 1994. doi:10.1016/j.preghy.2014.04.021
73. Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B, Mitchell P, Cotton DB. Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. Published online 1992. doi:10.1097/00132586-199208000-00039
74. SPARGO B, McCARTNEY CP, WINEMILLER R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. *Arch Pathol*. Published online 1959.
75. Hennessy A, Makris A. Preeclamptic nephropathy. *Nephrology*. Published online 2011. doi:10.1111/j.1440-1797.2010.01411.x
76. Svenningsen P, Friis UG, Versland JB, et al. Mechanisms of renal NaCl retention in proteinuric disease. *Acta Physiol*. Published online 2013. doi:10.1111/apha.12047
77. Sagen N, Haram K, Nilsen ST. Serum Urate as a Predictor of Fetal Outcome in Severe Pre-Eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Published online 1984. doi:10.3109/00016348409156277
78. Espinoza J, Romero R, Yeon MK, et al. Normal and abnormal transformation of the spiral arteries during pregnancy. *J Perinat Med*. Published online 2006. doi:10.1515/JPM.2006.089
79. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. The Uterine Spiral Arteries In Human Pregnancy: Facts and Controversies. *Placenta*. Published online 2006. doi:10.1016/j.placenta.2005.12.006
80. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33(3):130-137. doi:10.1053/j.semperi.2009.02.010
81. Gleicher N. Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 2007. doi:10.1016/j.ajog.2006.09.016
82. Loke YW, King A. Immunology of implantation. *Bailliere's Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000;14(5):827-837. doi:10.1053/beog.2000.0122

83. Huang SJ, Chen CP, Schatz F, Rahman M, Abrahams VM, Lockwood CJ. Preeclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. *J Pathol*. Published online 2008. doi:10.1002/path.2257
84. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. *William Obstetrics 24th Ed.*; 2014.
85. Dechend R, Viedt C, Müller DN, et al. AT1 receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients stimulate NADPH oxidase. *Circulation*. Published online 2003. doi:10.1161/01.CIR.0000058200.90059.B1
86. Thway TM, Shlykov SG, Day MC, et al. Antibodies from preeclamptic patients stimulate increased intracellular Ca<sup>2+</sup> mobilization through angiotensin receptor activation. *Circulation*. Published online 2004. doi:10.1161/01.CIR.0000142855.68398.3A
87. Dechend R, Homuth V, Wallukat G, et al. AT1 receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients cause vascular cells to express tissue factor. *Circulation*. Published online 2000. doi:10.1161/01.CIR.101.20.2382
88. Xia Y, Wen H, Bobst S, Day MC, Kellems RE. Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human trophoblast cells. *J Soc Gynecol Investig*. Published online 2003. doi:10.1016/S1071-5576(02)00259-9
89. Zhou CC, Ahmad S, Mi T, et al. Autoantibody from women with preeclampsia induces soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production via angiotensin type 1 receptor and calcineurin/nuclear factor of activated T-cells signaling. *Hypertension*. Published online 2008. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.097790
90. Cincotta RB, Brennecke SP. Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas. *Int J Gynecol Obstet*. Published online 1998. doi:10.1016/S0020-7292(97)00241-5
91. Skjærven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Rønning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: Exploring fetal and maternal genetic

- components in a population based cohort. *Br Med J*. Published online 2005. doi:10.1136/bmj.38555.462685.8F
92. Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk: Family history as a predictor of preeclampsia. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. ; 2005. doi:10.1016/j.ajog.2005.06.034
  93. Rockhill B, Mogren I, Hogberg U, Winkvist A, Stenlund H. Familial occurrence of preeclampsia [6] (multiple letters). *Epidemiology*. 2000;11(4):482-483. doi:10.1097/00001648-200007000-00028
  94. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: Systematic review of controlled studies. *Br Med J*. Published online 2005. doi:10.1136/bmj.38380.674340.E0
  95. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: Population based study. *Br Med J*. Published online 1998. doi:10.1136/bmj.316.7141.1343
  96. Treloar SA, Cooper DW, Brennecke SP, Grehan MM, Martin NG. An Australian twin study of the genetic basis of preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 2001. doi:10.1067/mob.2001.109400
  97. TUOHY JF, JAMES DK. Pre-eclampsia and trisomy 13. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1992;99(11):891-894. doi:10.1111/j.1471-0528.1992.tb14436.x
  98. Lachmeijer AMA, Arngrímsson R, Bastiaans EJ, et al. A genome-wide scan for preeclampsia in the Netherlands. *Eur J Hum Genet*. Published online 2001. doi:10.1038/sj.ejhg.5200706
  99. Giannakou K, Evangelou E, Papatheodorou SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Published online 2018. doi:10.1002/uog.18959

100. Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. In: *American Journal of Hypertension*. ; 2001. doi:10.1016/s0895-7061(01)02086-6
101. Wenzel K, Rajakumar A, Haase H, et al. Angiotensin II type 1 receptor antibodies and increased angiotensin II sensitivity in pregnant rats. *Hypertension*. Published online 2011. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.171348
102. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med*. Published online 2008. doi:10.1038/nm.1856
103. Burke SD, Zsengellér ZK, Khankin E V., et al. Soluble FMS-like Tyrosine Kinase 1 promotes angiotensin II sensitivity in preeclampsia. *J Clin Invest*. Published online 2016. doi:10.1172/JCI83918
104. Alrahmani L, Willrich MA V. The Complement Alternative Pathway and Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. Published online 2018. doi:10.1007/s11906-018-0836-4
105. Lynch AM, Murphy JR, Byers T, et al. Alternative complement pathway activation fragment Bb in early pregnancy as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 2008. doi:10.1016/j.ajog.2007.10.793
106. Kim MY, Buyon JP, Guerra MM, et al. Angiogenic factor imbalance early in pregnancy predicts adverse outcomes in patients with lupus and antiphospholipid antibodies: Results of the PROMISSE study. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 2016. doi:10.1016/j.ajog.2015.09.066
107. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: A cohort study. *Ann Intern Med*. Published online 2015. doi:10.7326/M14-2235
108. Girardi G, Berman J, Redecha P, et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*. Published online 2003. doi:10.1172/JCI200318817

109. Cohen D, Buurma A, Goemaere NN, et al. Classical complement activation as a footprint for murine and human antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Pathol*. Published online 2011. doi:10.1002/path.2893
110. Redman CWG, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 1999. doi:10.1016/S0002-9378(99)70239-5
111. James M. R, Robert N T, Alan G. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Hypertens*. Published online 1991. doi:10.1093/ajh/4.8.700
112. Hsu CD, Iriye B, Johnson TRB, Witter FR, Hong SF, Chan DW. Elevated circulating thrombomodulin in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 1993. doi:10.1016/0002-9378(93)90151-8
113. Friedman SA, Schiff E, Emeis JJ, Dekker GA, Sibai BM. Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 1995. doi:10.1016/0002-9378(95)90113-2
114. Taylor RN, Crombleholme WR, Friedman SA, Jones LA, Casal DC, Roberts JM. High plasma cellular fibronectin levels correlate with biochemical and clinical features of preeclampsia but cannot be attributed to hypertension alone. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 1991. doi:10.1016/0002-9378(91)90435-T
115. McCarthy AL, Woolfson RG, Raju SK, Poston L. Abnormal endothelial cell function of resistance arteries from women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 1993. doi:10.1016/0002-9378(93)90389-Z
116. Cockell AP, Poston L. Flow-mediated vasodilatation is enhanced in normal pregnancy but reduced in preeclampsia. *Hypertension*. Published online 1997. doi:10.1161/01.HYP.30.2.247
117. Pascoal IF, Lindheimer MD, Nalbantian-Brandt C, Umans JG. Preeclampsia selectively impairs endothelium-dependent relaxation and leads to oscillatory activity in small omental arteries. *J Clin Invest*. Published online 1998. doi:10.1172/JCI557

118. Levine RJ, Qian C, Maynard SE, Yu KF, Epstein FH, Karumanchi SA. Serum sFlt1 concentration during preeclampsia and mid trimester blood pressure in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 2006. doi:10.1016/j.ajog.2005.10.192
119. Harskamp RE, Zeeman GG. Preeclampsia: At risk for remote cardiovascular disease. *Am J Med Sci*. Published online 2007. doi:10.1097/MAJ.0b013e3180a6f094
120. 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. *Br Med J*. Published online 2007. doi:10.1136/bmj.39335.385301.BE
121. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: A critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol*. Published online 2002. doi:10.1200/JCO.2002.10.088
122. Ferrara N. The Biology of Vascular Endothelial Growth Factor. *Endocr Rev*. Published online 1997. doi:10.1210/er.18.1.4
123. Widmer M, Villar J, Benigni A, Conde-Agudelo A, Karumanchi SA, Lindheimer M. Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: A systematic review. *Obstet Gynecol*. Published online 2007. doi:10.1097/01.AOG.0000249609.04831.7c
124. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med*. Published online 2004. doi:10.1056/NEJMoa031884
125. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia: Young Investigator Award. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. ; 2004. doi:10.1016/j.ajog.2004.03.043
126. Gilbert JS, Ryan MJ, Lamarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: Linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. Published online 2008. doi:10.1152/ajpheart.01113.2007

127. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. Published online 2016. doi:10.1056/NEJMoa1414838
128. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Published online 2017. doi:10.1002/uog.18816
129. Li C, Raikwar NS, Santillan MK, Santillan DA, Thomas CP. Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1. *Placenta*. Published online 2015. doi:10.1016/j.placenta.2015.01.004
130. AbdAlla S, Lothar H, El Massiery A, Qitterer U. Increased AT1 receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat Med*. Published online 2001. doi:10.1038/nm0901-1003
131. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*. Published online 2006. doi:10.1038/nm1429
132. Luft FC. Soluble endoglin (sEng) joins the soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt) receptor as a pre-eclampsia molecule. *Nephrol Dial Transplant*. Published online 2006. doi:10.1093/ndt/gfl439
133. Harmon AC, Cornelius DC, Amaral LM, et al. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. *Clin Sci*. Published online 2016. doi:10.1042/CS20150702
134. King A. Uterine leukocytes and decidualization. *Hum Reprod Update*. Published online 2000. doi:10.1093/humupd/6.1.28
135. Trundley A, Moffett A. Human uterine leukocytes and pregnancy. *Tissue Antigens*. Published online 2004. doi:10.1111/j.1399-0039.2004.00170.x
136. Williams PJ, Searle RF, Robson SC, Innes BA, Bulmer JN. Decidual leucocyte populations in early to late gestation normal human pregnancy. *J Reprod Immunol*. Published online 2009. doi:10.1016/j.jri.2009.08.001

137. Lala PK, Chakraborty C. Factors regulating trophoblast migration and invasiveness: Possible derangements contributing to pre-eclampsia and fetal injury. *Placenta*. Published online 2003. doi:10.1016/S0143-4004(03)00063-8
138. Wells M. The pathology of gestational trophoblastic disease: Recent advances. *Pathology*. Published online 2007. doi:10.1080/00313020601137367
139. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today*. Published online 1993. doi:10.1016/0167-5699(93)90235-D
140. Keiser SD, Veillon EW, Parrish MR, et al. Effects of 17-hydroxyprogesterone on tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced hypertension during pregnancy. *Am J Hypertens*. Published online 2009. doi:10.1038/ajh.2009.149
141. LaMarca B, Speed J, Ray LF, et al. Hypertension in response to IL-6 during pregnancy: Role of AT1-receptor activation. *Int J Interf Cytokine Mediat Res*. Published online 2011. doi:10.2147/IJICMR.S22329
142. Hennessy A, Pilmore HL, Simmons LA, Painter DM. A deficiency of placental IL-10 in preeclampsia. *J Immunol*. Published online 1999.
143. LaMarca BBD, Cockrell K, Sullivan E, Bennett W, Granger JP. Role of endothelin in mediating tumor necrosis factor-induced hypertension in pregnant rats. *Hypertension*. Published online 2005. doi:10.1161/01.HYP.0000169152.59854.36
144. Yoshizumi M, Perrella MA, Burnett JC, Lee ME. Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. *Circ Res*. Published online 1993. doi:10.1161/01.RES.73.1.205
145. Toldi G, Švec P, Vásárhelyi B, et al. Decreased number of FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Published online 2008. doi:10.1080/00016340802389470

146. Prins JR, Boelens HM, Heimweg J, et al. Preeclampsia is associated with lower percentages of regulatory T cells in maternal blood. *Hypertens Pregnancy*. Published online 2009. doi:10.1080/10641950802601237
147. Raghupathy R. Cytokines as key players in the pathophysiology of preeclampsia. *Med Princ Pract*. Published online 2013. doi:10.1159/000354200
148. Croft M, Duan W, Choi H, Eun SY, Madireddi S, Mehta A. TNF superfamily in inflammatory disease: Translating basic insights. *Trends Immunol*. 2012;33(3):144-152. doi:10.1016/j.it.2011.10.004
149. Chew LJ, Pan H, Yu J, et al. A novel secreted splice variant of vascular endothelial cell growth inhibitor. *FASEB J*. Published online 2002. doi:10.1096/fj.01-0757fje
150. Deng W, Gu X, Lu Y, et al. Down-modulation of TNFSF15 in ovarian cancer by VEGF and MCP-1 is a pre-requisite for tumor neovascularization. *Angiogenesis*. Published online 2012. doi:10.1007/s10456-011-9244-y
151. Wang J, Al-Lamki RS, Zhu X, Liu H, Pober JS, Bradley JR. TL1-A can engage death receptor-3 and activate NF-kappa B in endothelial cells. *BMC Nephrol*. 2014;15(1):178. doi:10.1186/1471-2369-15-178
152. Fang L, Adkins B, Deyev V, Podack ER. Essential role of TNF receptor superfamily 25 (TNFRSF25) in the development of allergic lung inflammation. *J Exp Med*. Published online 2008. doi:10.1084/jem.20072528
153. Bull MJ, Williams AS, Mecklenburgh Z, et al. The death receptor 3-TNF-like protein 1A pathway drives adverse bone pathology in inflammatory arthritis. *J Exp Med*. Published online 2008. doi:10.1084/jem.20072378
154. Bamias G, Martin C, Marini M, et al. Expression, Localization, and Functional Activity of TL1A, a Novel Th1-Polarizing Cytokine in Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol*. Published online 2003. doi:10.4049/jimmunol.171.9.4868

155. Bamias G, Mishina M, Nyce M, et al. Role of TL1A and its receptor DR3 in two models of chronic murine ileitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Published online 2006. doi:10.1073/pnas.0510903103
156. Papadakis KA, Prehn JL, Landers C, et al. TL1A Synergizes with IL-12 and IL-18 to Enhance IFN- $\gamma$  Production in Human T Cells and NK Cells. *J Immunol*. Published online 2004. doi:10.4049/jimmunol.172.11.7002
157. Cassatella MA, da Silva GP, Tinazzi I, et al. Soluble TNF-Like Cytokine (TL1A) Production by Immune Complexes Stimulated Monocytes in Rheumatoid Arthritis. *J Immunol*. Published online 2007. doi:10.4049/jimmunol.178.11.7325
158. Meylan F, Davidson TS, Kahle E, et al. The TNF-Family Receptor DR3 is Essential for Diverse T Cell-Mediated Inflammatory Diseases. *Immunity*. Published online 2008. doi:10.1016/j.immuni.2008.04.021
159. Tian F, Grimaldo S, Fugita M, Cutts J, Vujanovic NL, Li L-Y. The endothelial cell-produced anti-angiogenic cytokine vascular endothelial growth inhibitor induces dendritic cell maturation. *J Immunol*. Published online 2007. doi:10.4049/jimmunol.179.9.6369
160. Xu W, Su L, Qing P, et al. Elevated levels of TL1A are associated with disease activity in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(6):1317-1324. doi:10.1007/s10067-017-3612-y
161. McLaren JE, Calder CJ, McSharry BP, et al. The TNF-Like Protein 1A–Death Receptor 3 Pathway Promotes Macrophage Foam Cell Formation In Vitro. *J Immunol*. Published online 2010. doi:10.4049/jimmunol.0903782
162. Stamatelopoulos K, Georgiou S, Kanakakis I, et al. Circulating levels of TNF-like cytokine 1A correlate with reflected waves and atherosclerosis extent and may predict cardiac death in patients with stable coronary artery disease. *Cytokine*. 2015;72(1):102-104. doi:10.1016/j.cyto.2014.12.016
163. Chen X, Guo Y, Lai L, Zhang S. Intracoronary and peripheral blood levels of TNF-like Cytokine 1A (TL1A) in patients with acute coronary syndrome.

*Medicine* (Baltimore). 2020;99(22):e20305.  
doi:10.1097/MD.00000000000020305

164. Akyüz A, Özkaramanlı Gür D, Alpsoy Ş, Güzel S. Tumour necrosis factor like cytokine 1A levels and lesion complexity in non-smoking patients with coronary artery disease. *Biomarkers*. 2019;24(8):764-770. doi:10.1080/1354750X.2019.1685004
165. Gao Y, Wang Y, Wang X, Wang Y, Zhang X, Sun X. TNF-Like ligand 1A is associated with progression and prognosis of human gastric cancer. *Onco Targets Ther*. 2019;12:7715-7723. doi:10.2147/OTT.S210939
166. Cavallini C, Lovato O, Bertolaso A, et al. Expression and function of the TL1A/DR3 axis in chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget*. 2015;6(31):32061-32074. doi:10.18632/oncotarget.5201

# ÖZGEÇMİŞ

**Adı-Soyadı:**

Enes KUMCU

**Doğum Yeri ve Tarihi:**

Uşak 14.12.1988

**Uyruğu:**

T.C.

**Medeni Durumu:**

Evli

**Askerlik Durumu:**

Yaptı

**İletişim adresi ve Telefonu:**

Yukarı Bahçelievler Mahallesi 69. Sokak 50/2 Çankaya/Ankara

**Yabancı Dili:**

İngilizce

**Eğitimi:**

- Ankara Atatürk Lisesi 2006
- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2012
- Ankara Numune EAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği 2016 – 2019
- Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği 2019 -

**Ünvanları:**

Tıp Doktoru

**Mesleki Deneyimi:**

- Bartın Kurucuşile Toplum Sağlığı Merkezi 2012-2014
- Söğütözü Bayındır Hastanesi 2014-2015
- Sanatoryum Tıp Merkezi 2015-2016

