

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

**ANJİOJENİK FAKTÖRLERDEN VİTAMİN D, SOLUBLE
ENDOGLİN (sEng), SOLUBLE FMS-LIKE TYROSİNE
KİNASE 1 (sFlt-1) VE VASKÜLER ENDOTELYAL GROWTH
FAKTÖR (VEGF)'ÜN PREEKLAMPSİ
PATO FİZYOLOJİSİNDEKİ ROLLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Numan ÇİM
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mertihan KURDOĞLU**

VAN-2011

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ANJİOJENİK FAKTÖRLERDEN VİTAMİN D, SOLUBLE
ENDOGLİN (sEng), SOLUBLE FMS-LİKE TYROSİNE
KİNASE 1 (sFlt-1) VE VASKÜLER ENDOTELYAL GROWTH
FAKTÖR (VEGF)’ÜN PREEKLAMPSİ
PATO FİZYOLOJİSİNDEKİ ROLLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Numan ÇİM
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mertihan KURDOĞLU

VAN-2011

DİP NOT:

Bu çalışma YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2008-TFU-048 nolu proje olarak desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

1.KISALTMALAR.....	4
2.ÖNSÖZ.....	7
3.ÖZET.....	8
4.SUMMARY.....	10
5.GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
6.GENEL BİLGİLER.....	14
6.1.TERMINOLOJİ.....	14
6.2.İNSİDANS.....	15
6.3.RİSK FAKTÖRLERİ.....	15
6.4.MORFOLOJİK VE FONKSİYONEL ORGAN DEĞİŞİKLİKLERİ...	17
6.4.1.Patofizyoloji ve Maternal ve Fetal Riskler.....	17
6.4.2.Kardiyovasküler Sistem.....	17
6.4.3.Endokrin Sistem.....	17
6.4.4.Hematolojik Sistem.....	18
6.4.5.Böbrek.....	18
6.4.6.Karaciğer.....	19
6.4.7.Beyin.....	20
6.4.8.Uteroplasental Dolaşım.....	20
6.4.9.Perinatal Mortalite.....	20
6.5.ETYOLOJİ.....	21
6.6.TANI.....	24
6.6.1.Bulgular.....	24
6.6.2.Semptomlar.....	24
6.6.3.Laboratuar Bulguları ve Klinik Testler.....	25

6.7.AYIRICI TANI.....	26
6.8.PREEKLAMPSİNİN ÖNLENMESİ.....	27
6.9.TEDAVİ.....	28
6.9.1. Hafif Preeklampside Yaklaşım.....	28
6.9.2. Şiddetli Preeklampside Yaklaşım.....	29
6.10.PREEKLAMPSİ KOMPLİKASYONLARI.....	31
6.10.1. HELLP Sendromu.....	31
6.10.2. Eklampsisi.....	32
6.11. D VİTAMİNİ.....	34
6.11.1. D vitamini kaynakları.....	34
6.11.2.D vitamini metabolitleri.....	36
6.12. SOLUBLE ENDOGLİN (sEng= CD 105).....	39
6.13. SOLUBLE FMS-LİKE TYROSİNE KİNASE 1 (sFlt-1= VEGF R1).....	40
6.14. VASKÜLER ENDOTELYAL GROWTH FAKTÖR (VEGF).....	41
7. GEREÇ ve YÖNTEM	43
7.1. Olgu Formu.....	46
7.2. Sonuçların İstatistiksel Değerlendirilmesi.....	47
8.BULGULAR.....	48
9.TARTIŞMA.....	65
10.SONUÇ.....	77
11.KAYNAKLAR.....	78
12.ÖZGEÇMİŞ.....	95

1.KISALTMALAR:

AFLP:.....	Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
ALT(SGPT):	Alanin transaminaz
AST(SGOT):.....	Aspartat transaminaz
BT:.....	Bilgisayarlı tomografi
cDNA:	Complementary DNA
CLASP:.....	Collaborative Low-Dose Aspirin Study in Pregnancy
DIC:.....	Dissemine intravasküler koagülopati
dk:.....	Dakika
DKB:.....	Diastolik kan basıncı
dl:.....	Desilitre
EEG:.....	Elektroensefalografi
eNOs:.....	Endotelyal nitrik oksit sentaz
Flk-1:.....	Fetal karaciğer kinazı-1
G:.....	Gravida
GFR:.....	Glomerüler filtrasyon hızı
gr:.....	Gram
HELLP:.....	Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet
Hgb:.....	Hemoglobin
HLA-B:.....	Human lökosit antigen- B
HUS:.....	Hemolitik üremik sendrom
IGF:.....	İnsülin like growth faktör
IGFBP:.....	İnsülin like growth faktör binding protein
IL:.....	İnterlökin

IU:..... İternasyonel unite
IUGR:..... İntrauterin büyüme kısıtlılığı
İ.V.:..... İntravenöz
kDa :..... Kilodalton
KDR:..... Kinaz giriş bölgesini içeren reseptör
kg:..... Kilogram
LDH:..... Laktat Dehidrogenaz
Mcg(µg):..... Mikrogram
M-CSF:..... Macrophage colony-stimulating factor
mg:.....Miligram
mmHg:.....Milimetre civa
MMP-9:..... Matriks metalloproteinaz-9
ml:.....Mililitre
ng:..... Nanogram
NST:..... Non stres test
P:..... Parite
PDGF:..... Platelet-derived growth factor
PGI2:.....Prostasiklin
PIGF:..... Plasental growth faktör
Plt:..... Platelet (Trombosit)
PTH:..... Paratiroid hormon
RTK:..... Reseptör tirozin kinaz
sEng:.....Soluble Endoglin
sFlt-1:.....Soluble fms-like tyrosine kinase 1
SGA:..... Small for a gestational age

SKB:..... Sistolik kan basıncı
TA:..... Tansiyon arteriyal
TGF:..... Transforming growth factor
TNF:..... Tümör nekrotizan faktör
TTP:..... Trombotik trombositopenik purpura
TxA2:..... Tromboksan A2
25(OH)D3 :.....25- hidroksi vitamin D3
1,25(OH)D3 :.....1,25- hidroksi vitamin D3
VEGF:.....Vasküler endotelyal growth factor
VEGFR-1:..... Soluble fms-like tyrosine kinase 1
WBC:..... White blood cell (Beyaz küre)
VDR:..... Vitamin D3 reseptörü
VPF:..... Vasküler permeabilite faktörü

2.ÖNSÖZ:

İhtisasım süresince engin bilgi ve deneyimlerini paylaşarak yetişmemi sağlayan, hem bilimsel hem de deontolojik yönden yol gösteren, huzurlu ve verimli bir çalışma ortamı yaratan, babacan tavırları ile hoşgörü ve disiplini öğreten, desteğini her zaman gösteren değerli anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Mansur KAMACI hocama, aynı duyguların yanında dikkati ve titizliği ile her zaman örnek aldığım hocam Sayın Prof. Dr. Hanım Güler ŞAHİN'e, tezimin belirlenmesi ve yazımı aşamasında bana her zaman destek olan, kendisinden bilimsel olarak çok şey öğrendiğim tez hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Mertihan KURDOĞLU'na, birlikte çalışıp kendilerinden medikal ve sosyal anlamda çok şey öğrendiğim, cerrahide cesur olmayı öğreten, desteğini her zaman hissettiğim hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Recep YILDIZHAN'a, eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini her zaman paylaşan, bir arkadaş olarak yardımcı olmaya çalışan hocam Sayın Doç. Dr. Ali KOLUSARI'ya, beyefendi kişiliğinin yanında, eğitimimde büyük emeği olan, birlikte birçok bilimsel çalışma yaptığım hocam Sayın Doç. Dr. Ertan ADALI' ya, kliniğimiz hocalarından Sayın Yrd. Doç. Dr. Zehra KURDOĞLU ve Yrd. Doç. Dr. Ayşe GÜLER'e,

Tezimin laboratuvar çalışmalarında emeği olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Görkem YAMAN'a ve Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına, YYÜ Fen Fakültesi, Kimya Bölümü hocalarından Sayın Doç. Dr. İbrahim YÖRÜK'e, tezimin istatistiksel verilerini hazırlamakta yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Sıddık KESKİN'e, tezimin gerçekleşmesinde katkısı olan YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na,

En çaresiz zamanlarda da mutlaka bir çarenin olduğunu öğreten, cerrahi olarak yetişmemi sağlayan, emeğini unutmayacağım sayın abim Uzman Dr. Mehmet Kadri DEMİR'e, evleninceye kadar aynı evi ve birçok anıyı paylaştığım kıdemlim sayın Uzman Dr. Serhat EGE, Araş. Gör. Dr. Çağdaş ÖZGÖKÇE ve birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım, hemşireler, sağlık personeli ve kliniğimizin çalışanlarına,

İlkokuldan şimdiye kadar bana emek harcayan tüm hocalarıma,

Varlıklarını hayatta hiçbir şeye değişmeyeceğim, her şart ve koşulda yanımda olan, benim bu günlere gelmemde emeklerini hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım annem, babam ve kardeşlerime, varlığını hayatta hiçbir şeye değişmeyeceğim, beni dünyanın en şanslı insanı yapan canım eşim Emine Füsün'a, tezimi hazırlarken yanımdan ayrılmayan, mutluluk kaynağımız sevgili oğlum minik Safa Erdem'e teşekkür ederim.

Dr. Numan ÇİM

3.ÖZET

Amaç: Anjiogenezde rolü olan proanjiojenik faktörlerden serum vitamin D ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ile antianjiojenik faktörlerden soluble endoglin (sEng) ve soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1)'ün geç başlangıçlı preeklampsisi tanısı ve şiddetinin değerlendirilmesindeki rollerini araştırmak.

Materyal-Metod: Aralık 2007 ile Temmuz 2009 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde son adet tarihine göre veya ultrasonografik fetal biyometrik ölçümlerine göre 32 hafta ve üzeri gebeliği tespit edilen ve preeklampsisi tanısı konulan 40 olgu (geç başlangıçlı preeklampitik gebe grubu) ile benzer yaş ve gebelik haftasında sağlıklı 40 gebe (kontrol grubu) çalışmaya dahil edilmiştir. Her iki gruptaki olguların, sistolik ve diastolik kan basınçları ile spot ve 24 saatlik idrarda protein, hemogram, serum üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), LDH, vitamin D3, 25(OH) vitamin D3, 1,25(OH)₂ vitamin D3, soluble endoglin (sEng), soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) ve vasküler endotelyal growth factor (VEGF) değerleri ve doğan bebeklerin 1. ve 5. dakika APGAR skorları ile doğum ağırlıkları ölçülerek birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Ayrıca bakılan parametreler arasında bir ilişki olup olmadığı da değerlendirilmiştir.

Bulgular: Geç başlangıçlı preeklampitik gebe grubu ve kontrol grubunda ortalama gebelik haftaları sırasıyla 35.18 ± 2.97 ve 35.28 ± 3.02 olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında yaş, gravida, parite, gebelik haftası, vitamin D3, 25(OH) vitamin D3, 1,25(OH)₂ vitamin D3, VEGF değerleri ve bebek doğum ağırlıkları bakımından istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Kontrol grubu ile kıyaslandığında geç başlangıçlı preeklampitik gebe grubunda sistolik ve diastolik kan basınçları ile spot ve 24 saatlik idrarda protein miktarı, beyaz kan küresi, hemoglobin, serum üre, kreatinin, AST, ALT, LDH, sEng ve sFlt-1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek; trombosit ile 1. ve 5. dakika APGAR skorları ise daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Ancak, serum sEng, sFlt-1, VEGF, vitamin D3, 25(OH) vitamin D3 ve 1,25(OH)₂ vitamin D3 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. Geç başlangıçlı preeklampitik gebeler, hastalık şiddetine göre hafif ve şiddetli olarak iki alt gruba ayrıldığında; sEng, şiddetli preeklampitiklerde hafif preeklampitiklere göre daha yüksek tespit edilmiş ($p<0.05$) ancak sFlt-1, VEGF, vitamin D3, 25(OH) vitamin D3, 1,25(OH)₂ vitamin D3 bakımından aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Sonuç: Geç başlangıçlı preeklampsia tanısında antianjiojenik faktörlerden hem sEng, hem de sFlt-1'in değeri yüksek iken; tanı alan olgulardaki hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde sadece sEng faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsia, soluble endoglin, soluble fms-like tyrosine kinase 1, vasküler endotelyal büyüme faktörü, anjiogenez, vitamin D.

4.SUMMARY

Object: We aim to investigate the role of serum levels of vitamin D, soluble endoglin (sEng), soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), that are involved in angiogenesis, in the diagnosis of late onset preeclampsia and evaluation of disease severity.

Materials and Methods : A 40 cases detected by date of last menstrual period or ultrasonographic fetal biometric measurements to be in the 32 th or above gestational weeks and diagnosed with preeclampsia (late-onset preeclampsia in pregnant group) were included in the study together with 40 healthy pregnant women (control group) of similar age and gestational age. between december 2007 and July 2009 at Yuzuncu Yıl University Research and Practice Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology.

Systolic and diastolic blood pressures, the spot and 24-hour urine protein, full blood count, serum urea, creatinine, liver function tests (AST, ALT), LDH, vitamin D3, 25 (OH) vitamin D3, 1,25 (OH) 2 vitamin D3, soluble endoglin (sEng), soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels and Apgar scores at 1 and 5 minutes and birth weights of newborn babies have been compared with each other for patients in both groups, Furthermore it was examined whether there was a relationship between parameters.

Results: The average gestational age was found to be 35.18 ± 2.97 and 35.28 ± 3.02 in pregnant group with late-onset preeclampsia and in the control group respectively. A statistically significant difference were not detected in terms of age, gravidity, parity, gestational age, vitamin D3, 25 (OH) vitamin D3, 1,25 (OH) 2 vitamin D3, expression of VEGF and infant birth weights between the two groups ($p > 0.05$).

In pregnant group with late-onset preeclampsia systolic and diastolic blood pressures ,the spot and 24-hour urine protein content, white blood cells , hemoglobin, serum urea, creatinine, AST, ALT, LDH, the sFlt-1 and sEng levels were significantly higher but platelets and, 1 - 5 minutes Apgar scores were significantly lower when compared with the control group ($p < 0.05$). However any significant correlation between serum Seng, sFlt-1, VEGF, vitamin D3, 25 (OH) vitamin D3 and 1.25 (OH) 2 vitamin D3 levels were not detected. When late-onset preeclampsia is separated into two subgroups according to the severity of disease sEng was found to be higher in severe preeclampsia than mild preeclampsia ($p < 0.05$). But

statistically significant difference was not detected in terms of sFlt-1, VEGF, vitamin D3, 25 (OH) vitamin D3, 1,25 (OH) 2 vitamin D3 between two groups ($p > 0.05$).

Conclusion: While both antiangiogenic factors of sEng and sFlt-1 are important for the diagnosis of late-onset preeclampsia only sEng. may be useful for evaluation of the disease severity in diagnosed cases.

Key words: Preeclampsia, soluble endoglin, soluble fms-like tyrosine kinase 1, vascular endothelial growth factor, angiogenesis, vitamin D.

5.GİRİŞ VE AMAÇ:

Preeklampsi, obstetrideki gelişmelere rağmen hala maternal ve fetal morbidite ile mortalitenin emboliden sonra en sık karşılaşılan ikinci nedenidir (1). Klasik tanı triadı gebeliğin 20. haftasından sonra görülen hipertansiyon, proteinüri ve ödemdir (2). Renal hastalık, kronik hipertansiyon ve trofoblastik hastalık gibi durumlarda daha da erken ortaya çıkabilmektedir. Tanı konulabilmesi için triadın tamamlanması gerekmez. Çünkü ödem normal gebelikte de görülebilir.

Yaygın vazospazm, artmış trombosit agregasyonu ve takiben mikrovasküler dolaşımda koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile uteroplental damar yatağı dahil pekçok organda vasküler hasar oluşturmaktadır (3).

Preeklampsi patofizyolojisi halen net olarak anlaşılamamıştır. Preeklampsi, bir teoriler hastalığıdır. En çok üzerinde durulan nokta, yetersiz trofoblast invazyonudur (4). Maternal spiral arterlerde anormal sitotrofoblast invazyonu sonucunda yüzeyel plasantasyon oluşmakta ve böylece trofoblastik perfüzyon azalmaktadır. Daha sonrasında endotelyal hücre toksini salınması, endotelyal hücre hasarına yol açmaktadır (5).

Preeklampsi patofizyolojisinde anjiojenik ve antianjiojenik faktörlerin etkili olabileceği son yıllardaki çalışmalarda gösterilmiştir.

Bodnar ve ark.'nın (6) çalışmasında, erken gebelikteki maternal vitamin D (25 Hidroxyvitamin D) eksikliğinin preeklampsi için güçlü, bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuş ve erken gebelikte vitamin D takviyesinin preeklampsinin önlenmesi ve neonatal iyiliğin sağlanması için gerekliliğinin araştırılması önerilmiştir. Vitamin D, direkt ve indirekt yollarla (immün disfonksiyon, aşırı inflamasyon, hipertansiyon, anormal anjiogenez ve plasental implantasyon) preeklampsi patofizyolojisindeki biyolojik işlemlerde görev almaktadır (7-10). Vitamin D'nin aktif formu olan 1,25-dihidroxyvitamin D₃ 'ün vasküler endotelyal büyüme faktörü vasıtasıyla, plasental invazyon, normal implantasyon ve anjiogenezle ilişkili genlerin fonksiyon ve transkripsiyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (8,11). Aktif vitamin D'nin anjiojenik işlemleri (yeni kan kapillerlerinin oluşumu) düzenlediği ve bunu da vasküler endotelyal growth factor (VEGF) gen transkripsiyonu üzerindeki direkt etkisiyle sağladığı ortaya konmuştur (7). Vitamin D eksikliğinde; anjiogenez, azalmış VEGF nedeniyle bloke olmaktadır. Renal VEGF'in eksikliğinin preeklampsideki proteinüriye ve artmış kan basıncına neden olduğu bildirilmiştir (10).

Maynard ve ark., preeklampsideki hipertansiyon ve proteinürinin soluble endoglin (sEng) ve soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) olarak isimlendirilen ve kanda sirküle eden iki anti-anjiojenik büyüme faktörünün artmış düzeyleri ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (12). sFlt-1, endojen bir protein olup plasenta tarafından üretilmekte ve anjiojenik büyüme faktörleri olan vasküler endotelial büyüme faktörü ve plasental büyüme faktörüne bağlanarak onların fonksiyonlarını nötralize edebilmektedir. sFlt-1'in yüksek serum konsantrasyonları ve vasküler endotelial büyüme faktörünün düşük düzeyleri, preeklampsinin klinik belirtileri sırasında ve bu belirtilerden daha önce gözlenebilir. Çok yakın zamanda sEng'in de preeklampitik kadınlarda ciddi olarak yükselebildiği ve düzeyinin hastalık şiddetiyle korele olduğu ortaya konmuştur (13). sEng'nin sFlt-1'e analog olduğu ve sFlt-1 ile birlikte endotelial disfonksiyonda rol aldığı ileri sürülmüştür. sEng'nin aşırı ekspresyonunun anjiojenik etkileri ortadan kaldırdığı ve TGF- β tarafından sağlanan nitrik oksit- bağımlı vazodilatasyonu bloke ettiği ortaya konmuştur (14).

Gebeliğin hipertansif bozukluğunun patofizyolojisinin anlaşılmasındaki büyük ilerlemeler obstetrisyenlerin hastaları daha iyi değerlendirmesini ve yönetimini sağlamıştır. Bu ilerleme, maternal ve perinatal mortalite ile morbidite yakın dönemde izlenen azalmanın birincil nedenidir (15).

Çalışmamız, vasküler endotelial growth factor(VEGF) nedeniyle yolları kesişen vitamin D ile soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) ve onun analogu kabul edilen soluble endoglin (sEng) arasındaki preeklampsisi patofizyolojisi açısından önemli olabilecek ilişkiyi açığa kavuşturmayı amaçlamaktadır.

6.GENEL BİLGİLER:

6.1.TERMINOLOJİ

Gebeliğin hipertansif bozuklukları ile ilgili günümüzde pek çok sınıflama ortaya konmuştur. Hipertansiyon çalışma grubu, 2000 yılında yeni bir sınıflama önermiştir. Çalışma grubunca çerçevesi çizilen, gebelik komplikasyonu olan hipertansif bozuklukların tanısı aşağıdaki gibidir (16).

Gestasyonel hipertansiyon: Kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde olması hipertansiyon olarak kabul edilir. İlk defa gebelikte tespit edilmesi gestasyonel hipertansiyon halidir. Proteinüri yoktur, postpartum 12. haftadan önce normale döner, preeklampsinin proteinüri dışındaki semptomları, epigastrik ağrı ve trombositopeni görülebilir.

Preeklampsi: Gebeliğin 20. haftasından sonra hipertansiyon, proteinüri ve ödemin olması halidir. Ödem, kesin kriter olmaktan çıkarılmıştır. Preeklampsinin hafif şekli; kan basıncının 140/90 mmHg'nin üzerinde, 160/110 mmHg'nin altında, 24 saatlik idrarda 300 mg üzerinde veya +1 kalitatif proteinüri olması halidir. Preeklampsinin şiddetli şeklinde ise; kan basıncı 160/110 mmHg veya üzerindedir, 24 saatlik idrarda 2 gr ve üzeri veya +2 ve üzeri kalitatif proteinüri vardır, serum kreatinin düzeyi 1,2 mg/dl'nin üzerinde, trombosit sayısı 100000/ml'nin altındadır, mikroanjiopatik hemolize bağlı olarak LDH yükselmiştir, AST ve ALT artmıştır, devamlı baş ağrısı, görmede bozulma ve devamlı epigastrik ağrı vardır.

Eklampsi: Preeklampsi bulgularına tonik ve klonik konvülziyonların eklenmesidir.

Süperimpoze Preeklampsi: Kronik hipertansiyonun üzerine preeklampsi bulgularının eklenmesidir. 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkar. Önceki hipertansiyon biliniyor veya bilinmiyor veyahut da fark edilmemiş olabilir, aniden ortaya çıkabilir.

Kronik Hipertansiyon: Kan basıncı gebelik öncesinde 140/90 mmHg veya üzerindedir. Tanı 20. gebelik haftasına kadar olan dönemde konulmalıdır. Hipertansiyon, postpartum 12. haftadan sonra da devam eder.

6.2.İNSİDANS

Gebeliğin hipertansif bozuklukları tüm gebeliklerin %12-22'sinde komplikasyon oluşturmaktadır (17,18). Preeklampsi, insanlara özgü bir hastalık olup, gebeliğin en sık görülen medikal komplikasyonudur.

Preeklampsinin gerçek insidansı bilinmemektedir ancak yaklaşık %5-8'dir (19,20). Antenatal ve neonatal bakımdaki gelişmelere rağmen gebelikte hipertansiyon, gelişmiş ülkelerde embolik olaylardan sonra ikinci sıklıkla maternal ve neonatal morbidite ile mortalitenin majör nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (21). Ülkemizde yapılan bir çalışmada anne ölüm nedenleri içinde tokseminin %18.4'lik paya sahip olduğu saptanmıştır (22).

İnsidans pariteden belirgin olarak etkilenmektedir; ırk, etnik köken ve dolayısıyla genetik predispozisyon ile ilişkilidir. Çevresel faktörlerin de rolü olabilir. Bazı araştırmacılar sosyoekonomik düzeyi iyi olan kadınların, ırksal faktörler kontrol edildikten sonra daha düşük preeklampsi insidansına sahip olduklarını bildirmişlerdir. Ancak, İskoçyalı kadınlar üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, preeklampsi insidansının 5 sosyal sınıf arasında farklılık göstermediği tespit edilmiştir (23).

6.3.RİSK FAKTÖRLERİ

Her ne kadar literatürde belirtilen insidans verilerinde coğrafi ve ırksal farklılıklar yer alsa da, farklı populasyonlardaki preeklampsinin gelişiminde pek çok risk faktörü tanımlanmıştır.

Aşağıdaki hallerde preeklampsi insidansı artmaktadır:

- 1) Önceki gebeliklerde preeklampsi veya eklampsi öyküsü
- 2) Ailesinde preeklampsi-eklampsi hikayesi
- 3) Nulliparite
- 4) Siyah ırk, kalıtım
- 5) Çoğul gebelik
- 6) Obezite
- 7) Polihidramnios
- 8) Molar gebelik

- 9) Diabetes mellitus
- 10) Kronik hipertansiyon
- 11) Renal hastalık
- 12) Yaş: 20 yaşından genç ve 40 yaşın üzerinde olmak
- 13) Düşük sosyoekonomik düzey
- 14) Non immun fetal hidrops
- 15) Bağ dokusu hastalıkları
- 16) Beslenme yetersizliği ve malnutrisyon
- 17) Kalıtım

Gebeliğe bağlı hipertansiyon öncelikle nulliparaların hastalığıdır (20). ABD’de tüm nullipar gebeliklerde insidansı %6-7’dir. Siyah ırktan olmanın hastalık için bir risk faktörü oluşturduğu pek çok yayında belirtilmiştir. Preeklampsi ve eklampside ailesel yatkınlık da mevcut olabilir. Bu nedenle ailede preeklampsi hikayesi oluşu önemlidir ve riski 6 kat arttırdığı ifade edilmektedir. Resesif geçişli tek gen mutasyonu sonucu ya da parsiyel penetrasyon gösteren dominant bir gene bağlı olabileceği gibi multifaktöryel de olabilir (24).

Preeklampsiye neden olabileceği belirtilen ancak preeklampsi ile birliktelikleri tam olarak kanıtlanamamış diğer risk faktörleri ise şunlardır: triploidi, erkek fetus, sakrokoksigeal teratom, hipertiroidizm, barrier kontrasepsiyon yöntemleri, yardımcı üreme teknikleri, idrar yolları enfeksiyonları, hiperemezis, epilepsi ve migren (25). Bunların preeklampsi ile birlikteliği tam olarak kanıtlanmamıştır.

Sigara kullanımı gebelikte pek çok istenmeyen sonuçlara neden olsa da, gebelik süresince sürekli olarak azalan bir hipertansiyon riskine yol açması oldukça ironiktir (26).

Plasenta previanın da gebeliğe bağlı hipertansif bozukluk riskini azalttığına işaret edilmiştir (27).

6.4.MORFOLOJİK VE FONKSİYONEL ORGAN DEĞİŞİKLİKLERİ

6.4.1.Patofizyoloji, Maternal ve Fetal Riskler

Preeklampsinin etyolojisi tam olarak bilinmese de, literatürün büyük bir bölümü, plasentanın yetersiz trofoblastik invazyonuna odaklanmıştır (28-30).

6.4.2.Kardiyovasküler Sistem

Preeklampsi ve eklampsinin temel özelliği hipertansiyondur. Kan basıncı kardiyak atım ve total periferik direncin çarpımıdır. Kardiyak atım normal gebeliğin ilk trimesterinde artar ve gebelik öncesi seviyenin %30-50 daha üstüne çıkar. Bu artmış atım, gebeliğin geriye kalan döneminde korunur (31,32). Bu artış, preeklampsi olan hastalarda korunur ve daha da artar (33,34). Gebelikte normalde total periferik direnç %25 azalır, gestasyonel hipertansiyonda ise total periferik direnç artar (33,34).

Gestasyonel hipertansiyonda görülen kan basıncı artışının ana nedeni periferik vasküler dirençteki bu artıştır. Hipertansiyona ek olarak diğer belirgin vasküler değişiklik hemokonsantrasyondur. Çünkü preeklampsi ve eklampsi olan kadınlarda gebeliğe bağlı normal hipervolemi olamayabilir (35).

6.4.3.Endokrin Sistem

Preeklampside görülen kan basıncı ve vasküler direnç artışlarında endojen hormonların (angiotensin II, katekolamin, vazopressin) vasküler duyarlılıklarındaki değişikliklerin rolü vardır. Normal gebelikte angiotensin II'nin basınç etkisine yanıt süresi gecikmelidir (36). Preeklampside basınç yaratan bu hormonlara artmış vasküler yanıt vardır (37,38). Anormal duyarlılık 17. hafta ile gestasyonel hipertansiyonun klinik başlangıcı arasında edinilir. Angiotensin II tarafından vasküler tonus ve kan basıncının kontrolü, muhtemelen vasküler endotelin tarafından prostoglandin sentezlenmesi ile yönlendirilir. Normal gebelikte prostasiklin yönünde hassas dengede olacak şekilde prostasiklin ve tromboksan A2 artar (39).

Prostaglandinin plasentadaki yapımında belirgin azalma ve tromboksan A2 yapımındaki anlamlı artış nedeniyle tromboksan A2'nin prostasikline oranı preeklampside artmıştır (40).

6.4.4.Hematolojik Sistem

Total kan hacmi normal gebelikte 2. trimesterin sonunda iki kat artar (36). Artış eritrositlere göre plazmanın genişlemesine bağlıdır ve gebeliğin fizyolojik anemisini oluşturur. Kan hacmindeki genişleme gestasyonel hipertansiyonda azalmıştır (%16) (36). Gestasyonel hipertansiyonun şiddeti arttıkça hematokrit artar (36). Damar içi boşluğu sıvı tedavisi ile genişletme çabası pulmoner kama basıncını arttırabilir ve kapiller sızma nedeniyle pulmoner ödem oluşabilir (41).

Gestasyonel hipertansiyonun bir parçası olan vazospazm, endotelyal hasara neden olabilir. Dadak ve ark. (42) gestasyonel hipertansiyonu olan annelerin umbilikal arter endotellerinde anlamlı hasar bulmuşlardır.

6.4.5.Böbrek

Normal gebelikte renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı artar. Gestasyonel hipertansiyonu olan kadınlarda ise termdeki normal gebe kadınlardaki ile karşılaştırıldığında renal perfüzyon ortalama %20 ve glomerüler filtrasyon hızı da yaklaşık %32 azalır (43). Plazma ürik asit konsantrasyonları, daha ağır hastalığı olan kadınlar başta olmak üzere, tipik olarak yükselmiştir. Yükselme, preeklampsiye eşlik eden kreatinin klirensi ve glomerüler filtrasyon hızındaki azalmayı aşar (44).

Preeklampsik kadınların çoğunda hafif ila orta dereceler arasında bir glomerüler filtrasyon kusurundan söz edilebilir. Bu durumun azalmış plazma hacmine bağlı olduğu gözükmemektedir. Hacimdeki azalma normal bir gebelikte 0.5 mg/dl civarında olması beklenen kreatinin değerlerinin yaklaşık iki katı gözükmesine neden olur. Buna karşılık, bazı preeklampsi vakalarında renal tutulum oldukça ağırdır ve plazma kreatinin seviyeleri gebe olmayan kadının normal düzeylerinin birkaç kat üstü ve 2-3 mg/dl olabilir. Bu durum, muhtemelen ağır vazospazmın yol açtığı intrensek renal değişikliklere bağlıdır (35). Lee ve ark. oligürisi olan yedi ağır preeklampsik kadında normal ventriküler dolum basınçları tespit etmişler ve bunun intrarenal vasospazm ile tutarlılık gösterdiği sonucuna varmışlardır. Çoğunda anormal olarak

artmış olan idrar sodyum konsantrasyonu da intrensek bir renal etyolojiyi düşündürmektedir. İdrar osmolalitesi, idrar/plazma kreatinin oranı ve sodyumun fraksiyonel atılımı gibi veriler de prerenal bir mekanizmanın işin içinde olduğuna işaret ederler (45). Oligürili kadınlarda aşırı intravenöz sıvı tedavisinin endike olmadığı, unutulmaması gereken önemli bir noktadır. Oligürük preeklampitik kadına dopamin infüzyonu yapıldığında; bu renal vazodilatör idrar outputunda, fraksiyone sodyum atılımında ve serbest su klirensinde artışa sebep olur (46).

Preeklampsinin artmış tubuler reabsorbsiyon nedeniyle kalsiyumun idrarda azalmış atılımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (47). Bu mekanizma hipertansif gebe kadınlarda azalmış kalsiyum atılımını açıklamaktadır.

Preeklampsili kadınlardan alınan renal biyopsi örneklerinde görülen mikroskopik değişikliklerin hastalık için patognomonik olduğunu düşünenler vardır. Karakteristik değişiklikler glomerüler kapiller endotel şişmesi ile birlikte endotel hücreleri altında fibrinojen depolanmasını içerir. Bu lezyonlar Spargo ve ark. tarafından kapiller endoteliyozis olarak adlandırılmıştır (48). Şişmiş endotel hücreleri kapiller boşluğu tıkar. Glomerüler değişikliklerin geri dönmesi birkaç hafta sonra gözlenir.

PROTEİNÜRİ. Preeklamps-eklamps tanısı konulabilmesi için herhangi bir derecede proteinüri mutlaka olmalıdır. Yine de, proteinüri geç geliştiğinden bazı kadınlar proteinüri açığa çıkmadan doğurabilirler. Meyer ve arkadaşları (49), ölçümde 24 saat boyunca biriktirilen idrarın kullanılması gerekliliği üzerinde durmuşlardır. Aynı araştırmacılar, idrar çubuğu ile +1 veya daha üzerinde proteinüri değerinin, vakaların % 92'sinde 24 saatte en az 300 mg atılıma işaret ettiğini tespit etmişlerdir. Bunun tersine, eser veya negatif proteinürinin negatif prediktif değeri hipertansif kadınlarda sadece % 34'dür. İdrar çubuğu ile +3 veya +4 değerleri vakaların sadece %36'sında ağır preeklamps için pozitif prediktiftir.

6.4.6.Karaciğer

HELLP sendromu ile beraber görülen preeklampside karaciğer fonksiyon testlerinden ALT ve AST artmıştır. Hemolizis varlığında hiperbilirubinemi de görülebilir. Karaciğer enzim seviyelerinde artışa neden olan lezyon; karaciğer lobülü kenarındaki periportal hemorajik nekrozdur. Bu lezyonların kanaması veya karaciğer kapsülünden kanama subkapsüler hematoma neden olabilir. Karaciğer kapsülü altına kanama bazen çok ciddi olabilir ve kapsül yırtılarak hayatı tehdit edici intraperitoneal kanamaya neden olabilir. Bu durumda laparotomi ve drenaj hayatı kurtarabilir (50).

6.4.7.Beyin

Gestasyonel hipertansiyonda, serebral kan akımı ve serebral oksijen metabolizması etkilenmez fakat serebral vasküler direnç normal gebeliğe göre anlamlı olarak artmıştır (51). Eklampsi nedeniyle ölen hastaların yaklaşık üçte birinde peteşiden, büyük hematoma kadar değişen şiddetlerde serebral kanamaya rastlanır (52). Sibai ark. (53) eklamptik konvülziyon sonrası hastaların %75'inde nonspesifik geçici anormal EEG bulgusu tespit etmişlerdir. Eklampsili hastaların BT'lerinde görülen en sık bulgu; lokal ödem ve hemorajiyi gösteren hipodens kortikal lezyonlardır (54). Şiddetli preeklampside geçici, bazen de kalıcı (55) körlük oluşabilir (56). Diğer merkezi sinir sistemi bulguları baş ağrısı, görme bozukluğu ve hiperrefleksidir.

6.4.8.Uteroplasental Dolaşım

Plasenta yatağındaki spiral arterler, trofoblastların duvarlarına migrasyonu ile müskuloelastik yapılarını normal gebelikte kaybederler. Trofoblasta bağlı bu değişiklikler intervillöz boşlukta miyometrium iç 1/3'üne kadar spiral arterlerin tüm uzunluğu boyunca görülebilir. Bu işlem spiral arterleri genişletir ve gebe uterusuna artmış kan akımını sağlayan, düşük dirençli, düşük basınçlı, yüksek akım sistemini oluştururlar (57). Bu değişikliklerin ilk aşaması desidua bölümünde görülür ve ilk trimesterde oluşur. İkinci aşama 16. gestasyonel haftada başlar ve miyometriuma doğru ilerler.

Gestasyonel hipertansiyonu olan kadınlarda trofoblasta bağlı değişiklikler desidual arterlerle sınırlıdır. Spiral arterlerin miyometrial bölümlerinde müskuloelastik yapı devam etmektedir ve vazomotor etkenlere karşı duyarlıdır (57). Normotansif kadınlara göre hipertansif kadınlarda uteroplasental perfüzyonun 2-3 kat azalması buna bağlıdır (58).

6.4.9.Perinatal Mortalite

Özellikle şiddetli preeklampside olmak üzere perinatal mortalite hızı preeklampside artmıştır. Katkıda bulunan faktörler, uteroplasental yetmezlik, ablasyo plasenta ve

açıklanamayan fetal ölümdür. Gestasyonel yaştan bağımsız olarak preeklampsinin tedavisi gebeliğin sonlandırılmasını gerektirdiği için erken doğum çoğunlukla gereklidir. Uteroplasental yatak, preeklampsinin vazokonstrüktif etkilerini azaltmaz. Dolayısı ile perfüzyondaki azalma fetal büyüme kısıtlanmasına, amniyotik sıvı azalmasına ve in utero ortama uyumda azalmaya neden olur. Bu komplikasyon şiddetli preeklampsi, HELLP sendromu ve süperempoze preeklampsi olan gebelerde daha sıktır (59).

6.5.ETYOLOJİ

Genel olarak, preeklampsiye ait etiyopatogeneizde, bozulmuş prostasiklin (PGI₂)-tromboksan (TXA₂) dengesi, serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit metabolizması, homosistein ve trombofilinin muhtemel tetikleyici etkisi ile kalsiyum metabolizmasındaki dengesizliklerin bir sonucu olan maternal vasküler endotelial disfonksiyon suçlanmaktadır (60).

PGI₂, endotel kaynaklı potent bir vazodilatatör ve platelet agresyonunun güçlü bir inhibitörü iken TXA₂, platelet kaynaklı olup güçlü bir vazokonstrüktör ve platelet agregasyonunun stimülatörüdür. Endotelial disfonksiyon sonucu PGI₂ salınımı azalır ve subendotelial kollajenin açığa çıkması TXA₂'nin salınmasına ve platelet agregasyonuna neden olur. TXA₂ lehine bozulmuş PGI₂/TXA₂ dengesi, preeklampsideki patofizyolojik mekanizmanın merkezinde bulunan vazokonstrüksiyon ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur (61-63).

Artmış intravasküler basınç ve endotel hasarı birlikteliği beyin, retina, akciğer, karaciğer ve subkutanöz dokularda ödemle sonuçlanan, sıvının intravasküler aralıktan ekstravasküler alana geçişine sebep olur. Hipertansiyon ve glomerüler endotelial hasar proteinüriye neden olur. Azalmış intravasküler ozmotik kolloid basınç intravasküler sıvı kaybını artırır. Tüm bunların sonucunda hemotokrit yükselmesi ile kendini gösteren hemokonsantrasyon, endotelial bölgelerde aşırı platelet kaybı ile trombositopeni ve koagülasyon kaskatının aktivasyonu ile dissemine intravasküler koagülopati (DIC), mikrovasküler sahalar da koagülasyon kaskatının presipitasyonu, soluble fibrin monomerlerinin üretimi ile mikroanjiopatik hemoliz ve serum laktat dehidrogenaz enzim düzeylerinde artış görülebilir. Serebral ödem, vazokonstrüksiyon ve kapiller endotelial hasar, hiperrefleksi, klonus, konvulsiyon ya da hemorajiye sebep olabilir. Hepatik ödem

ve/veya iskemi serum transaminazların yükselmesine , glisson kapsülünün gerilmesine ve buna bağlı sağ üst kadranda ağrısına neden olabilir (2).

Güncel olarak, hem preeklampsideki gebelik komplikasyonlarının açıklanmasında hem de preeklampsinin etiopatogenezinde, plasentasyona maternal vasküler cevapta yetersizlik suçlanmaktadır. Plasentasyonda maternal vasküler cevap spiral arterlerin trofoblastik dokular tarafından endovasküler invazyonu ile oluşur. Böylece spiral arterler uteroplakental arterlere dönüşür. Bu dönüşüm iki evrede gerçekleşir. Birinci evre ilk trimesterde görülür ve spiral arterlerin desidual segmentteki 1/3'lük kısmında, ikinci trimesterde olan ikinci evrede ise iç myometriyal segmentteki spiral arterlerde trofoblastik invazyon oluşur. Bu süreç kendi kendini sınırlayıcı özellik taşır. Bu durum vasküler basıncın düşmesine ve yüksek kan akımına neden olur. Normal gebelikte görülen bu trofoblastik invazyon preeklampside yetersizdir ve bu yetersizlik hem myometriyal invazyonda hem de spiral arterlerin modifikasyonunda kendini gösterir. Tüm bunlara bağlı olarak uteroplakental arterlerin lümenleri daralır, intimaadaki ateros ve vazospazmın bir sonucu olarak da intervillöz perfüzyon azalır (64).

Preeklampsia etyolojisinde gittikçe önem kazanan iki görüş daha vardır. Bunlardan birisi preeklampsiiyi immünolojik, diğeri ise genetik açıdan değerlendiren çalışmalardır. Preeklampsinin yeni eşinden oluşan ilk gebelikte daha sık ve HLA-B* de daha fazla görülmesi immünolojik, annesinde preeklampsia olan gebelerin kızlarında daha yüksek oranda preeklampsia görülmesi ise genetik görüşleri desteklemektedir (24, 65). Son yıllarda immün cevabın maladaptasyonu ve defektif trofoblastik invazyon preeklampsinin etiopatogenezinde ulaşılan son noktalardır. Böylece sistemik dolaşımda, yabancı fetal antijenlere karşı aşırı maternal inflamatuvar cevap, trofoblastik invazyonun daha yüzeysel kalması, spiral arter remodeling defekti, plasental infarkt ve sistemik dolaşımda proinflamatuvar sitokinlerin ve plasental fragmanların artışı ile sonuçlanan bir durum ortaya çıkmaktadır. Sonuçta plasental infarkt, tromboz, hipoksi, spiral arterlerin defektif transformasyonu ile artmış apoptozis, trofoblastların invazyon kapasitesinde bozulmalara yol açmaktadır. Trofoblastların bu yetersizliği preeklampsinin başlangıcındaki kritik faktördür.

Hayatın başlangıcında en kritik noktalardan birisi olan implantasyonda trofoblast-uterin etkileşim son derece kompleksdir. Yetersiz trofoblastik invazyonun sebepleri açık değildir. Araştırmalardaki başlıca zorluk daha önceden de ifade edildiği gibi gebeliğin ilk dönemlerinde morfolojik analiz için bu bölgeden yeterli materyal elde edilememesidir.

Trofoblastlar tarafından invazyon, maternal defans sistemleri ve trofoblastik invazyon kapasitesi arasında dengelenir.

Preeklampside karakteristik lezyon, sitotrofoblastlar tarafından intersitisyel invazyonun yetersizliği ve sınırlı endovasküler invazyondur. İnsan trofoblast invazyonu için hayati öneme sahip olan MMP-9 ekspresyonunda ve anjiogenezis için anahtar rol oynayan VEGF (VEGFR-1) reseptör ekspresyonunda azalma söz konusudur. Böylece, sitotrofoblastların adeziv ve degredatif özelliklerinin zarar görmesine bağlı olarak uterin arterioller, küçük ve yüksek rezistanslı damarlar olarak kalır. Bu durum, fetal ihtiyaçlar için artan kan akım gereksinimine cevap veremez (66).

Maternal-fetal etkileşimde, trofoblast invazyonu üzerine etkili birkaç sitokin üretilir. IL-10'un eksikliği artmış inflamatuvar yanıtta katkıda bulunabilir. Ortaya çıkan plasental infarkt maternal dolaşımda, preeklampside tespit edilen sistemik endotelial aktivasyonun artmasına neden olan plasental fragmanların ve sitokinlerin artışına yol açar (67).

Plasenta ve maternal plasental yataktaki değişiklikler, yetersiz trofoblastik invazyon ve generalize endotelial disfonksiyon arasındaki bağlantı da henüz yeterince açıklanamamıştır. Ancak olası bir mekanizma olarak öne sürülen hipotez; azalmış plasental perfüzyona bağlı olarak artmış lipid peroksidasyonu ve antioksidan sistemler tarafından tamponlanamayan serbest oksijen radikallerinin birikimidir. Bu durum, nötrofillerin ve makrofajların aktivasyonuna neden olur ve böylece endotelial hücrelerin hasarına neden olur. Artmış lipid peroksidasyonu ve serbest radikaller bir vazodilatatör gibi görev yapan nitrik oksidin inaktivasyonuna neden olur. Yine bu endotelial değişikliklerin bir nedeni olarak maternal dolaşımda sinsityotrofoblast fragmanlarının bulunması suçlanmaktadır. Bu fragmanlara karşı artmış inflamatuvar yanıt, sitokinlerin miktarında artış ve endotelial fonksiyonlarda azalmaya neden olur. Preeklampside; plasenta, amnion sıvısı ve plazmada IL-2, IL-6, IL-12, TNF alfa ve TNF alfa reseptörleri artmış olarak bulunmuştur. Yine bu endotelial değişikliklerden pıhtılaşma sistemleri de etkilenmektedir. Bu imbalans; prostasiklinde azalmaya, TXA2'de artışa yol açar.

Preeklampside bulunan bozulmuş endotelial dengenin bir etkisi olarak ketekolamin ve anjiotensin II'nin artmış vazokonstrüktör etkisi göz önünde bulundurulur. Normal gebelikte anjiotensin II'ye karşı azalmış duyarlılık preeklampside oluşmaz ve hipertansiyonla sonuçlanır.

6.6.TANI

6.6.1.Bulgular

Kan Basıncı: Yüksek kan basıncı, gestasyonel hipertansiyonun ana bulgusudur. Kan basıncı hasta dik konumdayken ve on dakikalık bir istirahat sonrası alınır. Civalı sphygmomanometre tercih edilir (17). Sibai, kan basıncının ayaktan izlenen hastaların oturur konumda, hastanede yatan hastalarda ise yarı dik konumda ölçülmesini önermiştir (18). Ölçüm için sağ kol kullanılmalı, kol horizontal düzlemde kalp seviyesinde tutulmalıdır. Kan basıncındaki artış preeklampsinin temeli olan arteriolar vazospazmı gösterir.

Proteinüri: Erken preeklampside proteinüri minimaldir. Hastalık ilerledikçe ve genellikle hipertansiyon ve kilo alımından sonra gelişir (19, 68). Hipertansiyon ile birlikte proteinüri olması fetal morbidite ve mortalite açısından en güvenilir belirteçtir (69). İdrarda protein miktarı birçok faktörden etkilenir ve aynı hastada saatlik değişiklik gösterebilir (18). Dolayısıyla semikantitatif ölçüm güvenilir değildir. Proteinürinin kesin tanısı 24 saatlik idrarda atılan toplam protein miktarı ile belirlenir.

Ödem: Preeklampsinin erken nonspesifik bulgusudur. Bir haftada 400 gram ve üstünde kilo almak uyarı işaretidir (70). Ancak normotansif hastaların %35'inde görülür (71). On iki saatlik yatak istirahatı sonrasında yaygın vücut ve yüz ödemi anormal sayılmaktadır (70).

Derin Tendon Refleksi: Hiperrefleksi preeklampsi veya eklampsi için bir bulgu olarak kabul edilmez. Normal kadınlarda hiperrefleksi görülebilir ve hiperrefleksi olmadan da eklampitik nöbetler görülebilir (72) ama artmış refleks ve tonus, yaklaşan eklampsi için sık karşılaşılan klinik gösterge olarak bilinmektedir.

Retina Değişikliği: Renal biyopsi değişiklikleri ile uyumlu görülen retinal arteriollerdeki spazm, preeklampsideki klinik bulgulardan biridir ve hastaların %85'inde bildirilmiştir. Segmental arterioller spazm genellikle görülür (73).

6.6.2.Semptomlar

Serebral: Baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması ve bilinç değişikliği şiddetli preeklampside sıktır ve yaklaşan eklampitik nöbetin habercisi olabilir. Bu semptomlar zayıf serebral perfüzyonu gösterir.

Görsel: Retinal arteriyal spazm, ödem ve retina yırtılması sonucu görme bulanıklığı, diplopi, skotoma, körlük görülür. Bu bulguların patofizyolojisi oksipital korteksteki vazospazm, iskemi ve kanama olabilir (54).

Gastrointestinal: Bulantı, kusma, epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı ve hematemez, ödem ve kanama nedeniyle Glisson kapsülünün gerilmesi neticesi oluşur. Bunlar şiddetli preeklampsia bulgularıdır ve hepatik rüptür ile konvülsiyon öncesinde görülebilir.

Renal: Oligüri, anüri, hematüri; renal arter spazmı nedeniyle oluşan şiddetli preeklampsia bulgularıdır.

6.6.3.Laboratuvar Bulguları ve Klinik Testler

Renal Fonksiyon: Preeklampsinin şiddeti arttıkça kreatinin klirensi azalır. Serum ürik asit konsantrasyonu, preeklampsia ve perinatal mortaliteyi öngörebilir (74). Serum kreatinin konsantrasyonu ve kan üre azotu renal fonksiyonların değerlendirilmesi için değerli testlerdir.

Karaciğer Fonksiyonu: ALT, AST, LDH seviyeleri şiddetli gestasyonel hipertansiyon ve HELLP sendromunda artar (75, 76). Artmış karaciğer fonksiyon testleri subkapsüler hematoma ve yaklaşan karaciğer rüptürünü gösterebilir.

Hematolojik Bulgular ve Hemostaz: Gestasyonel hipertansiyonun şiddeti arttıkça hemokonsantrasyon ve hipoalbuminemi oluşur. Serum fibrinojen seviyesi, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı genellikle normaldir. Fibrinojen yıkım ürünleri artmış, trombin zamanı uzamıştır, trombositopeni şiddetli preeklampsia bulgusudur (70). Azalmış platelet sayısı ($100000/\text{mm}^3$) HELLP sendromunun diğer bulgusudur ve periferik yayma değerlendirilmesi, artmış AST ve LDH bulguları ile tanımlanır.

Yana Çevirme Testi (Rollover Testi): Pozitif çevirme testi sonucu, 28-30. gebelik haftasında lateral konumdan supin konuma döndürülen gebede 5 dakika sonra ölçülen diastolik kan basıncında 20 mmHg veya daha fazla artış olmasıdır (77). Gant ve ark., pozitif yana çevirme testi olan gebelerin %93'ünde ileride gestasyonel hipertansiyon geliştiğine, negatif testi olan bayanların ise %91'inde hamilelik boyunca hiç hipertansiyonlarının görülmediğini bulmuştur (77). Ancak bu testin klinik tarama amacıyla kullanılması tartışmalıdır.

Angiotensin II Testi: Normal gebe hastada diastolik kan basıncını 20 mmHg yükseltmek için ortalama 13.5-14.9 ng/kg/dk anjiotensin II dozu gerekir. Bu kan basıncı artışını sağlamak için 8 ng/kg/dk' dan daha fazla anjiotensin II ihtiyacı olan kadınların %91'i gebelik boyunca

normotansif kalmışlardır. Daha sonradan gestasyonel hipertansiyonu olan normotansif primigravidler 28-32. gebelik haftalarında 8 ng/kg/dk'dan daha az dozlara cevap vermiştir. Bu hastaların %90'ında, sonradan overt gestasyonel hipertansiyon saptanmıştır (78).

6.7.AYIRICI TANI

Preeklampside karaciğerin tutulması sonucu görülebilen, epigastrik ve sağ üst kadranda ağrısı başka hastalıklarla karışabilir. Ayırıcı tanıda hepatit, safra kesesi hastalığı, peptik ülser, gastroenterit, pyelonefrit, nefrolitiasis, Reye sendromu, gebeliğin akut yağlı karaciğeri (AFLP), trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendrom (HUS) göz önünde bulundurulmalıdır.

TTP; ateş, nörolojik ve renal anormallikler, trombositopeni ve hemolitik anemi ile karakterize nadir bir durumdur. Müköz membranlardan anormal kanama olabilir, baş ağrısı, görme bozukluğu, nöbet, bayılma, parezi, bilinç değişikliği, nörolojik semptomlar, sarılık, ateş, görülebilir (79). Periferik yayma; anemi, fragmente eritrosit, retikülositoz, trombositopeni içeren mikroanjiopatik hemoliz gösterir. Bu değişiklikler indirek serum bilirubinde ve LDH seviyelerinde artışa, hatta serum kan üre azotunda ve kreatinin konsantrasyonlarında hafif artışa neden olur. Gebelikte ve postpartum dönemdeki TTP ile preeklampsisi veya eklampsinin ayırt edilmesi güçtür. Bazı araştırmacılar gebelik öncesi konmuş TTP tanısı yoksa veya gebeliğin indüklediği hipertansiyon bulguları varsa vakaların preeklampsisi olarak değerlendirilmesini önermişlerdir (80).

Mikroanjiopatik hemoliz, trombositopeni, renal yetmezlik, bilinç değişikliği ve nöbetler HUS bulguları içinde de yer alır. Fakat bu hastaların çoğunda viral veya bakteriyel gastrointestinal enfeksiyon öyküsü vardır. Hastalığın seyri sırasında renal yetmezlik erken dönemde gelişir ve çoğunlukla ciddidir. Ancak trombositopeni ve kanama TTP'dekinden daha az şiddetlidir. Nörolojik bulgular daha hafiftir ve renal yetmezlik ve hipertansif ensefalopati şiddeti ile koreledir. HUS çocuklarda daha sıktır. Fakat gebelikte ve postpartum dönemde de vakalar bildirilmiştir (81).

AFLP, 3. trimesterde komplikasyona neden olan nadir, ölümcül bir hastalıktır (82). Tanısı konmaz ve tedavi edilmezse AFLP; sarılık, ensefalopati, DIC, kontrol edilemeyen gastrointestinal ve uterin kanama ve ölüme yol açan fulminan hepatik yetmezliğe ilerleyebilir (83). Karaciğer tutulumu olan gestasyonel hipertansiyonu, AFLP'den ayırt etmek zordur. Her iki durumda da düşük antitrombin III seviyeleri, hipoglisemi, hiperürisemi, koagülopati,

trombositopeni, yüksek serum transaminaz seviyeleriyle seyreden karaciğer tutulumu vardır. Preeklampsiyi andıran hipertansiyon ve proteinüri, AFLP'li hastalarda da olabilir (84, 85).

Akut kolesistit, koledokolitiazis, kolanjit gebelikte görülebilir. Sağ üst kadranda ağrısı yapar ama hepatik yetmezlik, koagülopati ve diğer gestasyonel hipertansiyon bulguları yoktur. Karaciğer ultrasonografisi ile tanı konulabilir.

Viral hepatit gebelikte en sık hepatik fonksiyon bozukluğuna neden olan klinik durumdur (86, 87). Ancak karaciğer yetmezliği, DİC, hipertansiyon ve proteinüri görülmez. Akut hepatit tanısı serolojik testler ile konur. Hipoglisemi, DİC ve ensefalopatiye neden olan fulminan viral hepatiti, şiddetli preeklampsi ve AFLP'den ayırt etmek güçtür (86, 88). AST ve ALT'nin üst seviyeleri 400 IU'den 4000 IU'e kadar çıkabilir; gebeliğin indüklediği hipertansiyonda ise daha düşük değerler görülür (89). Ayrıca trombositopeni ve hiperüriseminin olmaması da ayırıcı tanıda yardımcı olur.

İlaça bağlı hepatit klinik öyküden tanınabilir. Bu ilaçlar arasında; halotan, difenilhidantoin, α -metil dopa, izoniazid, klorotiazid ve tetrasiklin sayılabilir.

Reye sendromu, yağlı karaciğer ve hepatik ensefalopatiye neden olabilir. Fakat sıklıkla çocuklarda görülür. Bu hastalarda hipoürisemi vardır ve hepatik histolojik bulgular gestasyonel hipertansiyondakinden farklıdır (90).

Peptik ülser, gastroenterit, pyelonefrit, nefrolitiazisi olan hastalarda epigastrik veya abdominal ağrı olabilir ancak gestasyonel hipertansiyonun diğer bulgularının olmaması ayırıcı tanıda önemlidir.

6.8.PREEKLAMPSİNİN ÖNLENMESİ

Preeklampsideki vazokonstriktif ve vazodilatatör prostoglandinlerin oranındaki değişim, araştırmacıları preeklampsiyi önleme yolunda prostoglandin sentez inhibitörlerinin etkinliğini incelemeye yöneltmiştir. Pek çok küçük çalışma düşük doz aspirinin yüksek risk gruplarında preeklampsi insidansında ciddi azalmalara yol açtığını göstermiştir. Ancak 1994 yılında CLASP (Collaborative Low-Dose Aspirin Study in Pregnancy) grubu 9300'den fazla yüksek risk hastasında düşük doz aspirin ile plaseboyu karşılaştıran geniş bir randomize çalışmayı sunmuştur. Yüksek risk popülasyonunda düşük doz aspirinin preeklampsi insidansını azaltmadığını bildirmişlerdir (91).

Kalsiyum, gebelikteki azalmış vasküler tonusun korunmasına katkıda bulunan potent vazodilatatör nitrik oksitin sentezinde gereklidir. Pek çok küçük çalışma preeklampsinin

önlenmesinde kalsiyum suplemantasyonunun olası yararından bahsetse de 4400 kadını içeren geniş bir çalışmada yararının olmadığı gösterilmiştir (92).

Preeklampside oksidatif strese maruz kalınmaktadır. Yapılan çalışmalarda E vitamini ve C vitamini verilmesinin endotel hücre aktivasyonunu azaltarak preeklampsisi insidansında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Chappell ve ark., günlük 1000 mg C vitamini ve 400 mg E vitamininin preeklampsiyi önlediğini göstermiştir (93). Ancak son yıllarda yapılan çalışmada vitamin C ve E'nin preeklampsiyi önlemede etkisiz olduğu ifade edilmektedir (94).

6.9.TEDAVİ

Preeklampsisi tanısı konulduktan sonra ilk yapılması gereken gebenin hastaneye yatırılarak, hafif veya ağır preeklampsisi ayrımının yapılmasıdır. Çünkü yaklaşımı etkileyen en önemli etken preeklampsinin şiddetidir.

6.9.1. Hafif Preeklampside Yaklaşım

Gestasyonel yaş en önemli parametredir. Otuz yedi hafta ve üzerinde bishop skoru uygun (≥ 7) ise doğum gerçekleştirilir. Skor uygun değilse, eylem başlayıncaya kadar yakın takip altında beklenilebilir. Otuz yedi haftadan küçük olanlarda ise optimal yaklaşım içerisinde gebeliğin miada ulaştırılması gerekir. Bu durumda yatak istirahati uygulanır. Haftada iki kez maternal ve fetal değerlendirme yapılmalıdır. Maternal değerlendirmede; annenin, kan basıncı, ağırlık, proteinüri bakımından değerlendirilmesi ve baş ağrısı, görme bozukluğu, epigastrik ağrı, bulantı, kusma açısından sorgulanması gerekir. Laboratuvar değerlendirmesinde; iki günde bir hematokrit ve trombosit, haftada iki kez karaciğer fonksiyonlarına bakılmalıdır.

Fetal değerlendirmede; günlük fetal hareket sayımı, haftada en az bir defa nonstress test ya da biyofizik profil ve en az 3 haftada bir fetal büyüme değerlendirilmesi yapılmalıdır. Ayaktan veya hastanede yatarak takip edilen hastalarda bu izlem yapılabilir.

Ayaktan takip edilecek hastalarda kan basıncının stabil olması, 24 saatlik idrarda proteinürinin 1000 mg ve daha az olması, trombosit sayısının 125000 ve daha fazla olması, baş ağrısı, görme bozukluğu, epigastrik ağrı, bulantı-kusma gibi semptomların olmaması,

hastanın güvenilir ve uyumlu olması gerekir. Takip edilen hastalarda antihipertansif tedavi, diüretik tedavisi ve MgSO₄ tedavisi önerilmez (95).

a) Hafif preeklampsili hastalarda;

1. Gebelik haftası >40 hafta ise,
2. Gebelik haftası > 37 hafta ise;
 - Bishop skoru >5 ise
 - Fetal ağırlık 10. persentilin altında ise
 - Non reaktif NST varlığında
3. Gebelik haftası >34 hafta ise;
 - Erken memebren rüptürü varlığında,
 - Vaginal kanama varlığında,
 - Persiste baş ağrısı, vizüel semptomlar, epigastrik ağrı, bulantı, kusma gibi semptomlar varlığında,
 - Anormal biyofizik profil varlığında,

b) Şiddetli preeklapsi varlığı durumunda doğum yaptırılır (95).

6.9.2.Şiddetli Preeklampside Yaklaşım

Kritik sınır 34. haftadır. Bu gebelik haftasının üzerinde doğum yaptırılır. Çünkü doğum, preeklampsinin kesin tedavi şeklidir. Otuz dördüncü gebelik haftasından önceki haftalarda yaklaşım tartışmalıdır. Bazı merkezler gebelik haftasına bakmaksızın doğumu önermekteyken, bu agresif tedavi iatrojenik prematüriteye sebep olarak perinatal morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır (75,96). Bu nedenle bazı merkezler akciğer matürasyonu için zaman kazanmaya çalışmaktadırlar. Yapılan çalışmalarda ekspektan tedavi uygulanabileceği ileri sürülmüştür. Ancak bu hastalar seçilmiş olmalı ve bu tedavi tersiyer merkezlerde uygulanmalıdır.

Konservatif yaklaşım seçildiğinde hastalar hastaneye yatırılmakta ve maternal-fetal yakın takip uygulanmaktadır. Hastalara konvülziyon proflaksisi için intravenöz (i.v.) MgSO₄ ve fetal akciğer matürasyonu için steroid uygulanmaktadır. Kan basıncı, diastolik 90 mmHg ile 105 mmHg, ortalama arteriyel basınç 105-126 mmHg olacak şekilde yakından takip edilmelidir ve gerekli halde antihipertansif tedavi başlanmalıdır. Bu hastalar relatif olarak hipovolemik olmaları nedeniyle diastolik kan basıncının 90 mmHg'nin altına indirilmesi uterin perfüzyonu bozabilir. Bu nedenden ötürü antihipertansif tedavi hidrasyon yapılarak

uygulanmalıdır. Hipertansiyon dışında maternal-fetal durum da yakından takip edilmelidir. Preeklampsisi tedavisinde kullanılan antihipertansif ilaçlar tablo 1’de görülmektedir.

Maternal takipte kan basıncı, nabız, idrar çıkışı, serebral durum, epigastrik ağrı yakından takip edilmelidir. Laboratuvar takiplerinde; platelet sayısının, karaciğer enzimlerinin ve fetal iyilik halinin günlük değerlendirilmesi gerekir. Kontrol edilemeyen hipertansiyon, eklampsi, trombositopeni, karaciğer ezim yüksekliği, epigastrik ağrı, inatçı baş ağrısı, görme bozukluğu, pulmoner ödem, renal fonksiyon bozukluğu gelişen hastalar 24 saat içerisinde doğurtulmalıdır (95, 97). Bu bulgular yoksa yakın takip sürdürülür. Yirmi dört saatlik gözlemi takiben diastolik kan basıncı 110 mmHg ve altında kalıyorsa MgSO₄ kesilir ve akciğer matürasyonu gelişinceye ya da 34. haftaya ulaşınca kadar yakın takip edilir. Yirmi sekizinci gebelik haftasından daha erken dönemde preeklampsisi oluşmuşsa perinatal mortalite yüksektir. Preeklampsisi tedavisinde kullanılan antihipertansif ilaçlar tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1: Preeklampşik hastalarda kullanılan antihipertansif ilaçlar (97);

İlaç	Dozu	Etki başlangıç süresi	Etki süresi	Yan etkiler
Hidralazin	50-100 mg iv, 20 dk’da	10-20 dk	3-6 saat	Taşikardi, baş ağrısı, flushing
Labetolol	20-80 mg iv, 10 dk’da	5-10 dk	3-6 saat	Kusma, kalp bloğu
Na nitroprusid	0.25-10 mg/kg/dk. İv	Hemen	1-2 dk	Tiyosiyanat ve siyanid intoksikasyonu
Nitrogliserin	5-100 mg/dk iv	2-5 dk	3-5 dk	Methemoglobinemi, taşiflaksi
Nifedipin	10 mg po, 30 dk’da	10-15 dk	4-5 saat	Baş ağrısı, taşikardi, MgSO ₄ ile sinerjik etki
Klonidin	0.2 mg po, sonra 0.1 mg po, 1 saat içinde	30 dk	6-8 saat	Sersemlik, bradikardi, ortostatik hipotansiyon

Preeklampşik hastalarda konvülsiyonların ve rekürrenslerin önlenmesinde MgSO₄ tedavisi önemli bir yer tutar. En yaygın kullanılan protokol Sibai protokolü olup, 4-6 gr i.v., 20 dk içinde bolus enjeksiyonu takiben saatte 1-2 gr infüzyona geçilen uygulamadır. Konvülsiyon sırasında 5 dk.’da 2-4 gr i.v. bolus olarak verilir. Eğer konvülsiyonlar tekrarlırsa 250 mg

amobarbital sodyum 3 dk.'da verilir. En son çare olarak paralize edici ajan verilip hasta entübe edilir. Pritchard protokolünde ise; MgSO₄ yükleme dozunda 4 dk'da 4 gr (20 ml % 20'lik) i.v. uygulanır (sadece şiddetli preeklampsisi veya eklampside) ve peşinden her iki kalçaya 5 gr olacak şekilde 10 gr (20 ml %50'lik) i.m. uygulanır. Eğer konvülziyonlar 15 dk. devam ediyorsa 2 dk.'da 2 gr (10 ml %20'lik) i.v. verilir. İdame olarak; tarafları değiştirerek her 4 saatte bir 5 gr (10 ml %50'lik) i.m. uygulanır. MgSO₄ esasen böbrekten atılır ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda toksisite riski mevcuttur. MgSO₄, 3.5-7 mEq/L (4-8 mg/dl) doz aralığında terapötiktir. 8-12 mg/dl düzeyinde patella refleks kaybı, 15-17 mg/dl'de müsküler paralizi ve solunum arresti, 30-35 mg/dl'de kardiyak arrest olmaktadır (95). MgSO₄ infüzyonu sırasında idrar çıkışı 30 ml/saatten, solunum hızı 12/dk'dan fazla olmalı, kan magnezyum düzeyi de 4-8 mg/dl aralığında olmalıdır (70) ve pulmoner ödem belirtileri, patella refleksi yakından izlenmelidir. Magnezyum toksisitesi, yavaş intravenöz %10 kalsiyum glukonat verilmesiyle ve nazal oksijen ile geri döndürülür. Eğer toksisite geri dönmezse, solunum magnezyum düzeyi düşene kadar desteklenmelidir.

Alternatif anti konvülziyon ilaçlardan fenitoin tercih edilecek ilaç olarak bildirilmiş ancak eklampsideki güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır (98).

6.10.PREEKLAMPSİ KOMPLİKASYONLARI

Preeklampsisi, multiorgan hastalığı olması nedeniyle hastalığın etkileri de birçok sistem ve organı etkilemektedir. Komplikasyonlar genellikle akut dönemde görülür. Kronik dönemde bu hastalarda kalıcı hipertansiyon, böbrek yetmezliği, yenidoğanlarda ise prematürite ile ilgili sorunlar bulunur.

Maternal komplikasyonlar; eklamptik konvülziyonlar ve buna bağlı nörolojik sekeller, HELLP sendromu, intraserebral hemoraji, kalp yetmezliği, pulmoner ödem, akut tubuler ve kortikal nekroz, akut ve kronik böbrek yetmezliği, DİC ve ölümdür.

Fetal komplikasyonlar; plasenta dekolmanı, intrauterin gelişme geriliği, prematür doğum ve fetal ölümdür.

6.10.1. HELLP Sendromu

Preeklampsisi ve eklampsinin komplikasyonu olarak anılır. Preeklampsisi veya eklampsisi ile komplike olan 1153 gebelik içinde HELLP sendromu insidansı %9.7'dir (75).

HELLP sendromu hastaların %70'inde antepartum dönemde görülür, geri kalan kısım ise postpartum dönemde görülür (18). Şiddetli preeklampside olduğu gibi ablasyo plasenta, renal yetmezlik, preterm doğum, maternal ve fetal ölüm gibi istenmeyen komplikasyon riski artmıştır (99, 100).

HELLP sendromunda ; hemoliz [mikroanjiopatik hemolitik anemi, periferik yaymada burr hücreleri, şistositler ve polikromazi ile karakterizedir; büyük bölümü indirekt (>1.2 mg/dl) olarak artmış bilirubin seviyesi ve artmış LDH seviyesi (>600 IU/L) tanıyı doğrular], yükselmiş karaciğer enzimleri (AST, ALT, LDH), düşük platelet sayısı ($<100000/\text{mm}^3$) mevcuttur.

Tedavi, şiddetli preeklampsisi veya eklampsisi tedavisi ile aynı prensipleri içerir. İlk basamak, maternal koagülasyon bozukluğunu değerlendirmek ve düzeltmektir. Platelet sayısı $20000/\text{mm}^3$ 'ten az ise platelet transfüzyonu yapılmalıdır, hipovolemi ve koagülopati varsa kan ürünleri verilmelidir. Postpartum dönemdeki sürekli hemoliz nedeniyle eritrosit süspansiyonu transfüzyonu genellikle gerekir (76). Fetal durum da değerlendirilmelidir. Maternal ve fetal durum vajinal doğum veya sezaryen kararı vermede önemlidir. HELLP sendromu kriterine uyan hastalar gebeliğin herhangi bir döneminde doğurtulmalıdır. Bariz immatüritesi olan hastalarda steroid tedavisi ve doğumun geciktirilmesi faydalı olmamaktadır.

6.10.2. Eklampsisi

Preeklampsisi kriterine uyan gebelerde, nörolojik hastalıkların neden olmadığı jeneralize tonik-klonik konvülsiyonların görüldüğü tabloya eklampsisi denir (70). Eklampsisi insidansı yaklaşık 1600 gebelikte 1'dir (18), terme doğru daha sık görülür ve yaklaşık %50'si doğum öncesi görülür (18, 101). Geri kalan kısım eşit olarak intrapartum ve postpartum dönemde görülür (18, 101). İlk konvülsiyon doğumdan 48 saat sonrasında görülürse diğer nedenler araştırılmalıdır (19).

Hastanın ilk prezentasyonu preeklampsideki ile aynıdır. Sibai eklampsisi hastalarının sadece %40'ında şiddetli hipertansiyon olduğunu, %20'sinde ise kan basıncının $140/90$ mmHg'nin altında olduğunu bildirmiştir (102). Eklampsisi hastalarında ödem ve proteinüri varlığı değişkendir. Şiddetli preeklampsisi belirti ve semptomları konvülsiyon öncesi görülür ancak konvülsiyon için gerekli değildir (103). Laboratuvar bulguları preeklampsisi ile benzerdir.

Eklampsisinin kesin tedavisi şunları içerir;

Konvülziyonları kontrol etmek ve tekrarını önlemek, hipoksi ve asidozun düzeltilmesi, kan basıncının kontrol altına alınması, fetüs ve plasentanın doğurtulması.

Sibai, servikal olgunlaşması olmayan, 32 haftadan küçük gebeliklerde yüksek intrapartum komplikasyonlar nedeniyle sezaryen operasyonunu önermektedir (18). Pritchard ve ark. ise konvülziyonların kontrol altına alındığı, bilinci açık olan hastalarda vajinal doğumu önermektedir (35). Hasta durumu kötüleşmiyorsa sezaryen kararı obstetrik nedenlere göre verilir. Eklampsi hastalarında sezaryen oranı %11-57'dir (104).

Şiddetli preeklampsi ve eklampsi, maternal morbidite ve mortaliteden sorumludur. Maternal morbidite; ablasyo plasentadan ciddi kanama, koagülopati, pulmoner ödem, aspirasyon pnömonisi, akut renal yetmezlik, serebrovasküler kanama, karaciğer rüptürü ve retinal yırtılmalıdır. Eklampsi ile ilişkili maternal mortalite % 0.4-5.8'dir (35, 105, 106).

6.11. D VİTAMİNİ

Vitaminler, besinler ile veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu olan besin öğeleri olarak tanımlanmasına rağmen; D vitamini bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin “feedback” mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir (107).

Vitamin D, ilk kez 1919-1920’lerde vitamin olarak sınıflandırılmıştır. Sir Edward Mellanby, köpekler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada diyetdeki bir vitamin eksikliğinden riketsin ortaya çıktığını gözlemlemiştir (108). 1923’de Goldblatt ve Soames, deride vitamin D’nin bir prekürsörünün olduğunu ve güneş ışığında yağda eriyen vitamin D’nin üretildiğini bulmuşlardır (109). Hess ve arkadaşları ise sıçanlarda güneş ışığı verildiğinde riketsin önlendiğini görmüşlerdir (110). 1930’da Windaus ve ark., Almanya’da yaptıkları çalışmada ergosterolün ve derideki 7-dehidrokolekalsiferolün ultraviyole ışınları ile vitamin D2 ve vitamin D3’e dönüştüğünü saptamışlardır (111).

6.11.1. D vitamini kaynakları:

- Bitkisel kaynaklı D vitamini (D2: ergokalsiferol)
- Hayvansal kaynaklı D vitamini (D3: kolekalsiferol)
- Sentez (güneş ışığı)

Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95’i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir. Bu sentez fonksiyonu, ülkenin bulunduğu enlem, mevsimler, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı (zenith açısı), deri pigmentasyonu, hava kirliliği düzeyi, deriye sürülen koruyucu kremler, giyinme tipi gibi faktörlere bağlıdır (112, 113).

Deride vitamin D3 sentezi için önemli olan faktör güneş ışının deriye ulaştığı “zenith” açısıdır. Bu açıdaki artma ultraviyole B (UVB) fotonlarının daha uzun yol kat etmelerine (daha oblik) neden olmakta, bu da kış aylarında (Kasım-Mart) >35. paralelin üzerinde yaşayan insanlarda neden derideki D vitamini sentezinin hemen hemen durma noktasına geldiğini açıklamaktadır. Örnek olarak Türkiye ile yaklaşık aynı kuzey enlemde yer alan Boston’da yapılan bir çalışmada provitamin D’nin previtamin D’ye dönüşümü değerlendirilmiş ve en yüksek sentezin Haziran ve Temmuz aylarında olduğu görülmüştür. Ağustos ayından itibaren sentezin düşmekte olduğu ve Ekim’de provitamin D3’ün ancak %4’ünün previtamin D3’e dönüştüğü saptanmıştır. En önemlisi, Kasım ayından Mart ayına

kadar deriden hiç previtamin D3 sentezi olmamaktadır. Bu durum özellikle nutrisyonel riketsin neden daha çok kış aylarında görüldüğünü açıklamaktadır. Güneşe bir süre maruz kalındıktan sonra provitamin D3 uzunca bir süre termal izomerizasyona uğrayarak vitamin D3 sentezlenir. Bir süre daha fotolize uğramaya devam eden provitamin D3'ten biyolojik etkisi olmayan lumisterol ve takisterol gibi bir takım fotoliz inaktif yan ürünleri meydana gelir. Sonuç olarak, provitamin D3 hem termal enerjiye hem de UVB ışınlarına hassastır. Bir kere deride previtamin D3 oluştuğu zaman ya vitamin D3'e ya da inaktif metabolitlere dönüşüm olmaktadır. Bu durum gereksiz vitamin D sentezini önleyerek canlıyı vitamin D intoksikasyonundan koruyan fizyolojik bir kontrol mekanizmasıdır (114).

Güneş ışınlarında bulunan ultraviyole B (290-315 nm dalga boyunda) etkisi ile deriden D vitamini sentez edilmesi için sınır değer 18-20 mJ/cm²'dir. 7-dehidrokolesterol, ultraviyole B ışınları etkisi ile deride önce previtamin D'ye daha sonra vücut ısısı ile hızla D vitaminine dönüşür. Aynı zamanda bu dalga boyundaki güneş ışığı, D vitamini parçalayarak inaktif ürünlere dönüştürür. Bu mekanizma, güneşlenmenin neden D vitamini toksisitesine yol açmadığını izah eder (115). Daha sonra "Vitamin D Bağlayıcı Protein (VDBP)"'ne bağlanarak taşınır. Karaciğerde 25-hidroksilaz ve böbrekte 1-alfahidroksilaz enzimi tarafından hidroksillenerek aktif form olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüşür. Ancak ağır karaciğer hastalarında D vitamini eksikliği oluşurken, hafif böbrek yetmezliğinde bile D vitamini eksikliği oluşabilir.

25-hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde (CYP27A1 ve CYP2C11 enzimleri ile), %10'u fibroblast, böbrek, duodenum ve kemik gibi diğer dokularda (CYP24A1 enzimi ile) gerçekleşir. Fizyolojik olarak 25(OH) D vitamin hidroksilasyonunun büyük kısmı böbrek proksimal tubuluslarında olur. Plasenta en önemli ekstrarenal 1,25(OH)₂ vitamin D3 yapım yeridir (116, 117).

Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücreleri, 1-alfahidroksilaz (CYP27B1) enzimi açısından zengindir. Ayrıca meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlarda 25-hidroksivitamin D'nin, 1,25-dihidroksi vitamin D'ye dönüşebildiği gösterilmiştir (118). 1-alfahidroksilaz aktivitesi paratiroid hormon ve prolaktin tarafından arttırılır. Bu enzimler p450 enzim ailesine aittir.

Oral yoldan alınan D vitamini şilomikronların yapısında kana geçerken, deride sentezlenen D vitamini, VDBP'ye bağlanarak taşınır.

25-hidroksivitamin D inaktif olup (1,25-dihidroksivitamin D'nin 500-1000'de bir etkinliğine sahiptir), daha çok D vitamini deposu gibi davranır. VDBP, alfa globülin yapısında olup karaciğerde yapılır. Östrojen kullanımı ve gebelikte VDBP düzeyi artar. D vitamininin

katabolize olma yolu 24-hidroksilasyondur (hem karaciğer, hem de böbrekte). 24, 25-dihidroksivitamin D daha polardır. Hızlıca böbrekten atılır. 1.25-dihidroksivitamin D ise 24-hidroksilasyonla “calcitroik asid”e dönüşür ve safra yolu ile atılır (119).

Salmon (Somon balığı), uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri; yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi D vitamini yönünden zengindir (120). Ancak şu unutulmamalıdır ki hiçbir gıda maddesi günlük ihtiyacı karşılayacak kadar D vitamini içermez. Ancak en önemli kaynak güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez edilen D vitamindir. Anne sütündeki D-vitamini 10-60 IU/L düzeyindedir (121, 122).

Vitamin D kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler (116).

D vitamini yetmezliği çocuklarda riketse yol açarken, erişkinlerde ise osteoporozu ağırlaştırır ve presipite eder ayrıca ağırlı bir kemik hastalığı olan osteomalaziye yol açmaktadır (123).

D vitamini hormonu sağlıklı kemik gelişimi yanı sıra, pekçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyöz hastalığın önlenmesinde gerekli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (123).

6.11.2.D vitamini metabolitleri

Ana vitamin ve onun metabolitleri olan 25-OH vitamin D, 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ ve 24,25 (OH)₂ vitamin D₃'e ek olarak insan ve hayvanlarda yaklaşık 30 başka metabolit daha izole edilmiştir. Bu metabolitlerin hiçbir biyolojik özelliği saptanmamıştır (124).

1,25 (OH)₂ D₃ vitamininin etki mekanizması

1,25 (OH)₂ vitamin D₃'ün etki mekanizması diğer steroid hormonların etki mekanizmasına benzer. 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ intrasellüler reseptör proteinleriyle non-kovalent bağ yapar. Bu steroid-reseptör kompleksi hedef hücrelerin nükleusundaki DNA'ya bağlanır ve gen transkripsiyonunu selektif bir tarzda hızlandırır (124).

Çeşitli türlerde 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ vitamininin biyokimyasal olarak 50.000-60.000 dalton ağırlığında bir protein ile taşındığı gösterilmiştir. Bu protein 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ 'e yüksek afinite ile bağlanmaktadır. D vitamini metabolitlerinin reseptör proteinlerine bağlanma afiniteleri genellikle onların biyolojik potansiyelleri ile paraleldir. Steroid hormonların DNA'yı bağlayıcı bölümleri ile V-erb A onkogeninin yapısında güçlü benzerlikler mevcuttur.

Bu nedenle 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ diğer steroid hormonları gibi, bir "super family"inin üyesidir. 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ reseptörleri hemen hemen tüm dokularda bulunmaktadır. 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ organizmaya girdikten sonra ilk 1-15 dakika içinde çok hızlı şekilde etkisi gösterir. Bu hızlı etki tavuk barsağında kalsiyumun barsaktan emiliminin uyarılması ve insan fibroblastlarında cGMP seviyesinin yükselmesi şeklinde olmuştur (124).

Mineral hemostazının devamlılığı için D-vitaminin önemi büyüktür. Bu durum mineral ve kemik metabolizması bozukluklarının olduğu klinik tablolardan D vitamini eksikliği ve vitamin-D'ye direnç durumlarında belirgindir. D-vitamini, PTH ve kalsitonin, klasik hedef dokularda (barsak, kemik, paratiroid bezleri ve böbrek) ortak bir denge çerçevesinde etkilerini gösterirler (124).

Kemik dokusundaki sabit yeniden yapılanma (remodelling) osteoklastların resorbsiyonu hızlandırmasına karşılık osteoblastların dengeli bir şekilde yeni kemik oluşturmasıyla sağlanmaktadır. İlk aşama olan "aktivasyon" aşamasında kemik yüzeyini döşeyen aktive olmayan osteoblastlar uyarılır. Bunların verdiği sinyallerle osteoklastlar oluşur ve harekete geçerler. Daha sonra kemiği yıkmaya ve rezorbe etmeye başlarlar (resorbsiyon aşaması). Yeteri kadar temizlenmiş kemik yüzeyine osteoblastlar gelerek yeni kemik oluşumunu başlatırlar (yapım aşaması) (124).

Çeşitli lokal ve sistemik hormonlar kemik döngüsünü etkilemektedir. 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ yeni oluşan kemiğin mineralizasyonu ve kemik rezorbsiyonu için gerekli bir hormondur. 1,25 (OH)₂ vitamin D₃'e bağlı olarak kemik büyümesinin uyarılması ve kemiğin mineralizasyonu, muhtemelen osteoblastlar üzerindeki direkt etki aracılığı ile olmamaktadır. 1,25 (OH)₂ vitamin D₃'ün dolaylı etkisi ile barsaklardan emilen kalsiyum ve fosfat, kemik matriksinin oluşturulmasını sağlamaktadır. Diğer yandan, osteoblastlar 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ reseptörlerine sahiptir. D-vitamini, osteoblastlar tarafından üretilen osteokalsin (osteocalcin= γ -karboksiglutamik asid proteini) düzeyini arttırmaktayken, tip-1 kollojen sentezini azaltmaktadır. D-vitamininin böylece osteoblast fonksiyonlarının regülasyonunda kısmen rol oynadığı görülmektedir. Ayrıca, sıçanlara 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ verilmesini takip eden birkaç gün içinde osteoklast sayısında bir artış meydana geldiği gösterilmiştir. 1,25 (OH)₂ vitamin D₃'ün osteoklast sayısını arttırıcı etkisi, myeloid hemopoetik öncü hücreler üzerindeki olgunlaştırıcı etkisine bağlıdır. 1,25 (OH)₂ vitamin D₃, osteoklastları sayısal olarak arttırmakta, ancak osteoklast fonksiyonlarını değiştirmemektedir. 1,25 (OH)₂ vitamin D₃'ün kemik üzerindeki kısa süreli etkisi kemik kültürlerinde saptanmıştır. Kültür ortamına 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ eklenmesinden sonraki birkaç saat içerisinde kemikten kalsiyum salınımı olduğu gösterilmiştir. Bu, osteoklast deposunun hormon etkisi ile arttığını göstermektedir.

Kemikten kalsiyumun bu kısa süre içindeki mobilizasyonunun mekanizması bilinmemekle birlikte osteoklastları uyaran "Osteoblast Derived Resorption Factor" (OROF) salınımını arttırdığı kabul edilmektedir (124). PTH, böbrekte 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ sentezini katalize eden 1- α -hidroksilaz enzimini uyarmaktadır. Serumda 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ düzeyinin artması, PTH salgılanmasını iki mekanizma ile inhibe eder:

1. Uzun feed-back mekanizması: Artan iyonize kalsiyum düzeyi PTH için bir inhibitördür.

2. Kısa feed-back mekanizması: 1,25 (OH)₂ vitamin D₃, paratiroid hormon geni ile etkileşerek PTH sentezini direkt olarak azaltmaktadır. Paratiroid bezlerindeki 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ reseptörleri kronik böbrek yetersizliğinde azalmaktadır. Bu nedenle D vitamininin PTH üzerindeki negatif feed-back mekanizması bozularak sekonder hiperparatiroidizm ortaya çıkmaktadır (124). 1,25 (OH)₂ vitamin D₃'ün böbrek üzerindeki en önemli etkisi, 25-(OH)-D₃-1- α -hidroksilaz aktivitesinin inhibisyonudur. Böylece 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ biyosentezi azalmaktadır. D vitamini, renal kalsiyum ve fosfat atılımının düzenlenmesinde rol oynamaktadır (124).

1,25 (OH)₂ vitamin D₃'e bağlı en önemli etkilerden biri, barsaktan kalsiyum (Ca) ve fosfat (P) emiliminin artmasıdır. Bu emilim, 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ ile barsaktaki reseptörleri arasındaki etkileşme ve calbindin-D (barsak mukozasındaki kalsiyum-bağlayıcı proteindir) aracılığı ile olmaktadır. Barsak mukozasındaki calbindin-D miktarı ile kalsiyum emilimi ve transportu arasında pozitif bir ilişki vardır (124).

Vitamin D ve Preeklamps: Bodnar ve ark.'nın (6) çalışmasında, erken gebelikteki maternal vitamin D (25 Hidroxyvitamin D) eksikliğinin preeklamps için güçlü, bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuş ve erken gebelikte vitamin D takviyesinin preeklampsinin önlenmesi ve neonatal iyiliğin sağlanması için gerekliliğinin araştırılması önerilmiştir. Vitamin D, direkt ve indirekt yollarla (immün disfonksiyon, aşırı inflamasyon, hipertansiyon, anormal anjiogenez ve plasental implantasyon) preeklamps patofizyolojisindeki biyolojik işlemlerde görev almaktadır (7-10). Vitamin D'nin aktif formu olan 1,25-dihidroxyvitamin D₃'ün vasküler endotelial growth factor vasıtasıyla, plasental invazyon, normal implantasyon ve anjiogenezle ilişkili genlerin fonksiyon ve transkripsiyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (8,11).

6.12. SOLUBLE ENDOGLİN (sEng= CD 105)

CD105 olarak da bilinen Endoglin, TGF- β süperfamilyasının 180 kDa'luk homodimerik bir ko-reseptördür. Bu büyük tip I integral membran glikoproteininin hematopoez, kardiyovasküler gelişim ve anjiogenezde rolleri olduğu düşünülmektedir. Endoglin, disülfid-bağlı ekstrasellüler bir bölüme ve kısa, temel olarak fosforillenmiş bir sitoplazmik kuyruğa sahiptir (125). Endoglin-S formu, 14 aminoasitlik bir sitoplazmik bölgesi olan 600 aminoasitten oluşuyorken endoglin-L formu 47 aminoasitlik bir sitoplazmik kısmı olan 633 aminoasitten oluşmaktadır. Her ne kadar farklı rollerinin açıklanmasına ihtiyaç olsa da her bir izoform TGF- β ile ilişkilidir. Endoglin, yüksek oranda vasküler endotelial hücrelerde, kondrositlerde ve term plasentanın sinsityotrofoblastlarında eksprese edilmektedir (126-128). Aynı zamanda monositlerde, eritroid prekürsörlerde ve hematopoietik kök hücrelerde de bulunmuştur (129-131). Her ne kadar fonksiyonunun anlaşılması zor olsa da endoglinin dolaşan solübl formunun düzeyleri aterosklerozlu hastalar ile meme, kolorektal ve myeloid malignansileri kapsayan belirli kanserlerde yükselmiştir (132-135).

Kanıtlar, endoglinin, hematopoez, anjiogenez ve kardiyovasküler gelişimde bir rolü olduğunu göstermektedir. Endoglin, uzun dönem yeniden oluşan hematopoietik kök hücrelerini belirlemek için bir marker olarak kullanılmıştır (131). İlâveten endoglin geni -/- olan farelerde embriyonik kök hücrelerinin myelopoietik ve eritropoietik dizilerinin de in vitro diferansiasyonu zarar görmüştür (136). İn utero 10–11. günlerde ölen farelerde, ekstraembriyonik yolk salk damarlarının maturasyon yetersizliği ve endotelial bütünlüğün kaybı ve hemorajiye ilerleyen zayıflamış embriyonik damar yatağını sergilenmesiyle karakterizedir (137,138). Endoglin geni -/- farelerde aynı zamanda, kapak ve septum oluşumunda defektler, nekroz ve büyümüş kalpten oluşan anormal kardiyak gelişimde rol oynayabilir (138). İnsanlarda, Endoglin genindeki mutasyonlar, müköz membranlar ve gastrointestinal traktın kanama telenjektazileri ile beyin, akciğerler ve karaciğer gibi organ sistemlerinde arteriovenöz malformasyonlarla karakterize otozomal dominant bir bozukluk olan herediter hemorajik telenjektazi tip 1'den (HHT1) sorumludur (139,140).

Ayrıca birkaç çalışma, bazı kanser tiplerinde anjiogenezle ilişkili artmış endotelial endoglin ekspresyonunun olduğunu göstermiştir (141). Kanser dokularının damar yatağında endoglinin lokalizasyonu aynı zamanda onu tümör ilişkili anti-anjiogenik terapi için potansiyel bir hedef yapmaktadır (142, 143).

Yeni bir plasentadan derive soluble TGF- β koreseptörü (sEng), preeklampitik bireylerde artmıştır, hastalığın şiddeti ile koreledir ve doğumdan sonra düşmektedir. sEng, invitro olarak

kapiller t p formasyonunu inhibe etmekte, *invivo* olarak da vasküler geçirgenlik ve hipertansiyonu indüklemektedir. Bunun etkileri gebe ratlarda HELLP sendromunu da içeren şiddetli preeklampsii sendromlarına ve fetal büyüme geriliğine öncülük etmektedir. sEng, TGF- 1'in reseptörüne ba lanması bozmaktadır. Bu da, sEng'in vask laritedeki TGF- 1 reseptörünün disregülasyonuna öncülük ettiğini göstermektedir. Bu, vazodilatasyon ve endotelyal nitrik oksit sentaz enzimi (eNOs) aktivasyonu üzerine de etkileri olan sinyalizasyonu azaltmaktadır (144).

Stepan ve ark., *intra uterin* gelişme geriliği olan ama maternal semptomları olmayan gebeliklerde de dolaşımda artmış sEng konsantrasyonları saptamışlar ve preeklampsii ile kar ıla tırıldı ında daha az gündeme getirilse de sEng' nin plasental patolojilerin farklı klinik görünümlerinde de yer alabileceğini ifade etmişlerdir (145).

6.13. SOLUBLE FMS-LIKE TYROSINE KINASE 1 (sFlt-1= VEGF R1)

Vasküler endotelyal growth faktör reseptörü-1 (VEGF R1, aynı zamanda sFlt-1 olarak da bilinir), insan plasental cDNA kütüphanesinin taranması yoluyla ke fedilmi tir (146). Bu, anjiogenik faktörlerden VEGF (VEGF-A),- PlGF ve VEGF-B için spesifik bir reseptör tirozin kinazdır (RTK) (147-149). sFlt-1, pre-mRNA seviyesinde alternatif ekleme yoluyla iki şekilde eksprese edilmektedir (150, 151). Tam-uzunluklu bir membran-ba lı reseptör, sinyal iletme yeteneğine sahiptir ve ucu kesilmiş, solübl reseptör (sVEGF R1) ligandı sekestre edebilme veya tam-uzunluklu reseptörle dimerize olabilme ve sinyal iletimini engelleme yeteneğine sahiptir. Her ne kadar sFlt-1'in anlamsız mutasyonları letal olsa da, kinaz bölgesinin delesyonları solübl formun normal vasküler gelişimi için gerekli olduğunu göstermemektedir (152-154). sFlt-1'in deneysel ve klinik uygulamaları, neovaskülarizasyon ve tümör gelişiminin önlenmesinde başarıyla çalışılmıştır (155-158). sFlt-1'in serum/plazma seviyesi patolojiyle birlikte de i ebilir ve prognostik değere sahip olabilir (159-161). sFlt-1'in deneysel ve patolojik durumlardaki sFlt-1 seviyelerinin yanında ortaya çıkabildiği ileri sürülmüştür (162).

sFlt-1'in yüksek seviyeleri esas olarak esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda ve gebelik sırasında plazmada ortaya çıkar. Sigara içenlerin ve kardiyovasküler hastalığı olan hastaların plazmasında anlamlı derecede düşük seviyeler gözlenmiştir.

Anjiogenik süreçte sFlt-1'in kesin rolü tartışılmalıdır. sFlt-1'in VEGF'e, VEGF R2'den daha büyük bir afinitesi vardır, yine de VEGF R2, ligand ba lanması üzerinde yaklaşık olarak

10 kat daha etkili bir biçimde fosforile edilmektedir. VEGF, hücre membranından geçmiş VEGF R2'nin kemotaksisini ve proliferasyonunu uyarmakta ancak hücre membranından geçmiş sFlt-1, insan umbilikal veni ve domuzun aortik hücrelerini stimüle etmemektedir (163, 164). Sersemleşen fareler genellikle reseptörlerini de kaybederek 10 günde ölürlür. sFlt-1'in yokluğu, düzensiz tübüller içinde birleşmiş endotelial hücrelerin baskınlığıyla sonuçlanırken VEGF R2'nin yokluğu, az sayıda matür endotelial hücreler ile gelişmemiş vasküler yatağın oluşumuna sebep olur (152, 153). sFlt-1'in yalnızca tirozin kinaz bölgesinden yoksun fareler her nasılsa normal damar yatağıyla hayatta kalırlar (154). Bu gözlemler, VEGF R1'in, VEGF R2 ile dimerizasyon yoluyla inert reseptörler oluşturan veya serbest ligandı sekestre eden bir tuzak ve solübl form olarak etki gösteren intakt reseptörle birlikte olan VEGF/VEGF R2 aracılı anjiogenezi sınırlayacak şekilde işlev gördüğü fikrini desteklemektedir. sFlt-1'in tirozin kinaz bölgesinin anjiogenik bir rol oynadığına dair kanıtlar bulunmaktadır. VEGF R1/R2 heterodimerleri sinyali iletebilirler (165). VEGF-kaynaklı nitrik oksit (NO) salınımının, sFlt-1 aracılı olduğu görünmektedir ve bu NO salınımı sırasıyla, VEGF R2-aracılı proliferasyonu inhibe eden ve kapiller benzeri yapıların içinde endotelial hücre yeniden diferansiasyonunu etkileyen bir moleküler anahtar olarak etki göstermektedir (164). Ek olarak VEGF ve PlGF aracılı monosit/makrofaj migrasyonu ve doku faktörü üretiminin sFlt-1 aracılığıyla olduğu görünmektedir (166, 167).

Maynard ve arkadaşları (12) tarafından yapılan bir çalışma göstermiştir ki; gebe ratlara sFlt-1 taşıyan adenovirüsler uygulandığında, preeklampsili hastalarda böbrekte gözlenen patolojik değişiklikleri ve maternal semptomları taklit eden glomerüler endoteliyozis ve hipertansiyon oluşabilmektedir. Daha sonra gerçekleştirdikleri bir ek çalışmada aynı grup, TGF- β 1 için bir hücre yüzey reseptörü olan endoglinin (Eng), bu gebelik bozukluğundaki patogeneze katkıda bulunabileceğini ve sFlt-1'inkine benzer bir biyolojik etki ortaya koyduğunu bildirmiştir (144).

6.14. VASKÜLER ENDOTELIAL GROWTH FAKTÖR (VEGF)

Vasküler permeabilite faktörü (VPF) veya vaskülotropin olarak da bilinen vasküler endotelial growth faktör (VEGF), endotelial hücrelere spesifik güçlü anjiogenik, mitogenik ve vasküler permeabilite-arttırıcı aktiviteleri olan, homodimerik 34–42 kDa ağırlığında heparin bağlayan bir glikoproteindir (168-170).

VEGF reseptörleri için iki reseptör tirozin kinaz tanımlanmıştır. Flt-1 (fms-benzeri tirozin kinaz) ve KDR (kinaz-giriş-bölgesi içeren reseptör) proteinlerinin VEGF'i yüksek afiniteyle bağladığı gösterilmiştir (171, 172).

VEGF, in vitro olarak güçlü bir endotelial hücre mitojenidir. Kültür edilmiş endotelial hücrelerde VEGF, fosfolipaz C'i aktive edebilir ve serbest sistozolik kalsiyumun hızlı artışlarına neden olabilir. VEGF'nin endotelial hücrelerden von Willebrand faktör salınmasını stimüle ettiği ve monositlerde olduğu gibi endotelial hücrelerde doku faktör aktivitesi ekspresyonuna sebep olduğu gösterilmiştir. VEGF'nin aynı zamanda monositler ve osteoblastlar için kemotaktik olduğu da ortaya konmuştur (173, 174). İn vivo olarak VEGF, mikrovasküler permeabiliteyi arttırdığı gibi anjiogeneze de sebep olabilir. Bir permeabilite faktörü olarak VEGF endotelium üzerinde direkt olarak etki göstermekte ve mast hücrelerini degranüle etmemektedir. Tümör ekstrasellüler matriksini değiştiren fibrin çökmesine yol açarak plazma fibrinojeninin ekstrasvazyonunu desteklemektedir. Modifiye ekstrasellüler matriks daha sonra makrofajların, fibroblastların ve endotelial hücrelerin migrasyonunu kolaylaştırmaktadır. İn vitro ve in vivo özelliklerine dayanarak VEGF'nin, inflamasyonda ve yara iyileşmesi, embriyonik gelişim ile solid tümörlerin büyümesi ve metastazıyla ilişkili bir süreç olan normal ve patolojik anjiogenez sırasında önemli roller oynaması beklenmektedir. VEGF'nin yükselmiş seviyeleri, romatoid artrit hastalarının sinovyal sıvılarında ve kanser hastalarının serumlarında bildirilmiştir (173, 175, 176).

Preeklampside, vasküler endotelial growth faktör (VEGF), plasental growth faktör (PlGF) ve solübl fms-benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1) gibi proanjiogenik ve anti anjiogenik faktörler arasında bir dengesizliğin varlığı bildirmiş ve düzensizliğinin preeklampsinin patogeneğinde önemli olabileceğini ileri sürmüşlerdir (177).

7. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı ile 10.12.2007-01.07.2009 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yürütülmüştür.

Çalışmamız Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından desteklenmiştir (Proje kodu: 2008-TFU-048).

Çalışmaya alınan kadınlara çalışma hakkında bilgi verilerek, sözlü ve yazılı onamları alınmıştır.

10.12.2007 ile 01.07.2009 tarihleri arasında, son adet tarihine göre veya son adet tarihini hatırlamayıp ultrasonografik fetal biyometrik ölçümlere göre 32 hafta ve üzeri gebeliği olan ve preeklampsi tanısı konulan 40 hasta (geç başlangıçlı preeklampitik gebe grubu) çalışma grubuna dahil edilmiştir. Benzer şekilde gebelik kontrolü için başvuran aynı yaş ve haftadaki 40 sağlıklı gebe kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Preeklampsi tanısı Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Derneği Terminoloji Komitesinin tanımlamasına göre, daha önce normotensif olan gebe kadında gebeliğin 20. haftasından sonra gelişen 140/90 mmHg ve daha yüksek kan basıncı (altı saat arayla yapılan iki ölçümde) ve proteinüri (24 saatlik idrarda en az 300 mg veya daha fazla) kriterlerinin varlığında konmuştur.

Çalışmaya alınan sağlıklı gebe grubunda yaş ve gebelik haftasının hasta grubuyla benzer olmasına dikkat edilmiştir.

ÇALIŞMA DIŞI BIRAKILMA KRİTERLERİ;

Maternal diyabet

Renal hastalık

Çoğul gebelik

Fetal anomali

Vasküler hastalık

İUEF (İntrauterin ex fetüs)

Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların bilgileri daha önceden hazırlanmış olan araştırma formlarına kaydedilmiştir. Bu formlara hastaların yaşı, gravida, parite, gebelik haftası, sistolik- diastolik kan basıncı, spot idrarda protein, 24 saatlik idrarda protein, beyaz küre hücre sayısı (WBC), hemoglobin (Hgb), trombosit sayısı, üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), LDH, vitamin D3, 25(OH) vitamin D3, 1,25(OH) vitamin D3, soluble endoglin (sEng), soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) değerleri, doğum şekli, bebeğin 1. ve 5. dakika APGAR skoru ve bebeğin doğum ağırlığı öğrenilerek kaydedilmiştir.

Preeklampatik (n=40) ve sağlıklı gebe (n=40) gruplarındaki olguların antekübital venlerinden alınan kanlar 4000 devirde 10 dakika santrifüj (Nüve NF 800R, Türkiye, Ankara) edildikten sonra elde edilen serumlar ependorf tüplerine alınmış ve –80 derecede ışıktan korunarak saklanmıştır. Tüm grupların numuneleri toplandıktan sonra hazırlanan serum örneklerinde kuantitatif sandviç enzim immunoassay tekniğiyle soluble endoglin (sEng), soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) düzeyleri çalışılmıştır. Ölçümler Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Serum sEng, sFlt-1, VEGF düzeyleri sırasıyla Quntikine[®] Human Endoglin / CD 105 Immunoassay (R&D Systems, Inc., Minneapolis, United States of America, Katalog No: DNDG00), Quntikine[®] Human sVEGF R1(R&D Systems, Inc., Minneapolis, United States of America, Katalog No: DVR100B, SVR00B, PDVR00) ve Quntikine[®] Human VEGF(R&D Systems, Inc., Minneapolis, United States of America, Katalog No: DVE00, SVE00, PDVE00) ELISA(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kitleri kullanılarak, üretici firmanın direktifleri doğrultusunda Dijital and analog systems s.r.l. Palombara Sabina Roma Italy patentli cihazda çalışılmıştır. Okuma aşaması tam otomatik Trı Turus, Espana (Spain) cihazında sEng, sFlt-1, VEGF düzeyleri belirlendi.

Aynı şekilde hazırlanan serum örneklerinden D vitamini Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Araştırma Laboratuvarı ve Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilim Uygulama Merkezi Laboratuvarı'nda çalışıldı. Daha önce 4000 devirde 10 dk. santrifüj edilip, -80 derecede saklanan serum numunelerinden vitamin D (vitamin D3, 25- hidroksi vitaminD3, 1,25- dihidroksi vitamin D3) düzeylerini belirlemek için; her bir numune için 200 mikrolitre serum plastik tüplere alındı. Üzerlerine proteinleri çöktürmek için 200 mikrolitre etanol ilave edildi ve 1 dk. süre ile vorteks edildi. Daha sonra 800 mikrolitre hekzan eklenerek homojenize edildi ve tekrar 1 dk. vortekslendi. Homojenat 2000 RPM'de 10 dk. süre ile

santrifüj edildi ve oluşan lipofilik faz alındı. Hekzan uygulama işlemi iki kere yapıldı ve toplanan fazlar azot gazı akışı altında kurutuldu. Kalıntı 100 mikrolitre etanolde çözündürüldü ve HPLC kolonuna enjekte edildi.

Vitamin D düzeylerinin belirlenmesinde yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) cihazı olarak Agilent 1100 serisi HPLC (a. Agilent 1100 series (Germany), b. Diode array detector (Agilent, Germany), c. C₁₈ Kolonu (Supelco, 250x4.6 mm ID, 5_mm, 58298, USA) cihazı kullanıldı. Vitaminlerin ayırımı için C 18 kolonu, (Supelco, 25 cmx 4.6 mm) metanol-su (98:2) mobil fazı ile 1.5 ml/dk. akış hızında kullanıldı. Tanılar diyode array dedektörü ile 325, 265 ve 290 nm dalga boylarında gerçekleştirildi.

Değişik konsantrasyonlarda hazırlanmış olan stok vitamin D çözeltilerinin pik alanları ölçülerek çalışma grafiği çizildi. Daha sonra numunelerin pik alanları, çalışma grafiğinden elde edilen doğru denklemi yardımıyla vitamin miktarları belirlendi.

7.1. Olgu Formu:

Adı Soyadı: ----- Yaş: -----

G:----- P: ----- A.....

Ultrasona Göre Gebelik Haftası:----- SAT'a Göre Gebelik Haftası:-----

Sistolik kan basıncı:----- Diastolik kan basıncı:-----

WBC (Beyaz küre hücresi):----- Hbg:----- Trombosit sayısı:-----

Spot idrarda protein: -----

24 saatlik idrarda protein:-----

Üre:----- Kreatinin:----- AST:--- ALT:--- LDH:---

sEng:----- sFlt-1:----- VEGF:-----

Vitamin D₃:----- 25(OH) Vitamin D₃:----- 1, 25(OH) Vitamin D₃:-----

Doğum şekli:-----

1.dakika Apgar:----- 5. dakika Apgar: -----

Bebeğin doğum ağırlığı:-----

7.2. Sonuçların İstatistiksel Değerlendirilmesi:

Hastalara ait veriler bilgisayar ortamında SPSS 13.0 for Windows paket programına aktarıldıktan sonra istatistiksel analizi yapıldı. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Student – t testi kullanılmıştır. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla; Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Gruplar ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistiki anlamlılık düzeyi %5 ve %1 olarak alınmıştır.

8.BULGULAR:

Çalışma popülasyonuna Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim, Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde ultrasonografik ölçümlere göre üçüncü trimesterde olan preeklampsi tanılı ($n=40$) ve benzer yaşlarda sağlıklı ($n=40$) toplam 80 gebe dahil edilmiştir.

Çalışma gruplarımızı oluşturan preeklampitik ve sağlıklı gebelerin yaş, gravida, parite ve gebelik haftası Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2: Grupların yaş, gravida, parite ve gebelik haftası karşılaştırması

	Preeklampitik Grubu ($n=40$)	Gebe Sağlıklı Gebe Grubu ($n=40$)	p
Yaş (yıl)	30.53 ± 8.24	30.25 ± 7.06	0.873
Gravida	4.85 ± 3.35	4.80 ± 2.89	0.943
Parite	3.53 ± 3.23	3.45 ± 2.87	0.913
Gebelik Haftası	35.18 ± 2.97	35.28 ± 3.02	0.882

Değerler ortalama $\pm$ standard sapma şeklinde verilmiştir.

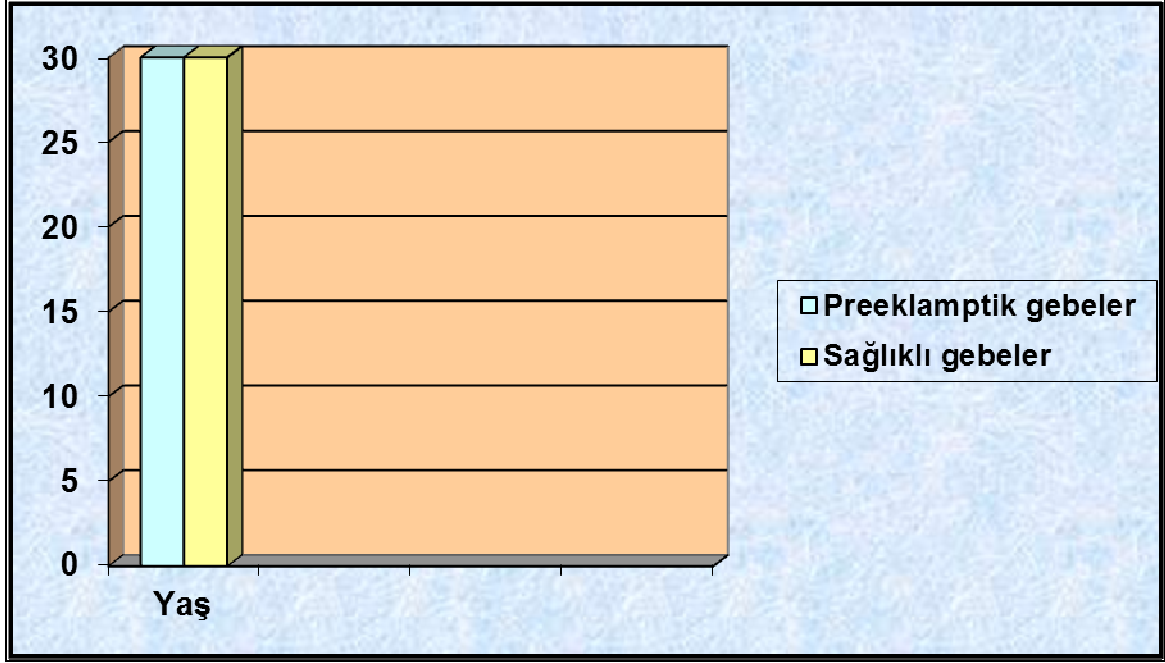
Çalışmaya alınan gruplarda ortalama yaş; preeklampitik grupta 30.53 ± 8.24 , sağlıklı gebe grubunda 30.25 ± 7.06 olarak bulunmuştur. Yaşları itibariyle her iki grup arasında istatistiki anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.873$).

Preeklampitik grupta ortalama gravida 4.85 ± 3.35 iken, sağlıklı gebe grubunda 4.80 ± 2.89 olarak saptanmıştır. Bu iki grup arasında gravida açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.943$).

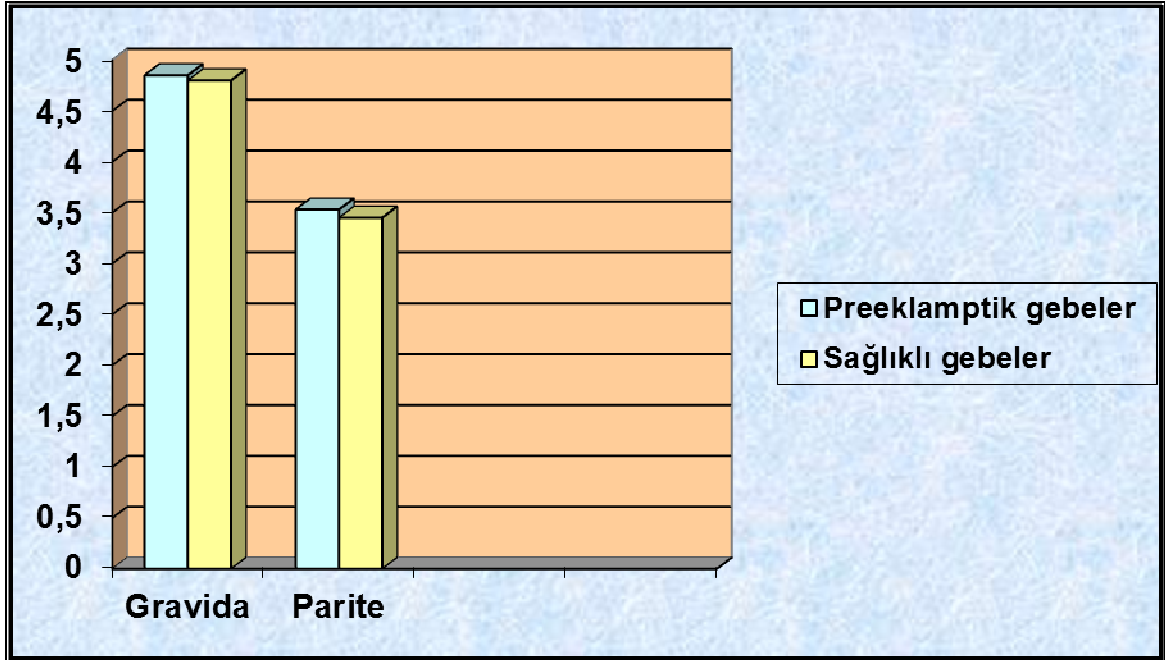
Preeklampitik grupta ortalama parite 3.53 ± 3.23 iken, sağlıklı gebe grubunda 3.45 ± 2.87 olarak saptanmıştır. Bu iki grup arasında parite açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.913$).

Preeklampitik grupta ortalama gebelik haftası 35.18 ± 2.97 iken, sağlıklı gebe grubunda 35.28 ± 3.02 olarak saptanmıştır. Bu iki grup arasında gebelik haftası açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.882$).

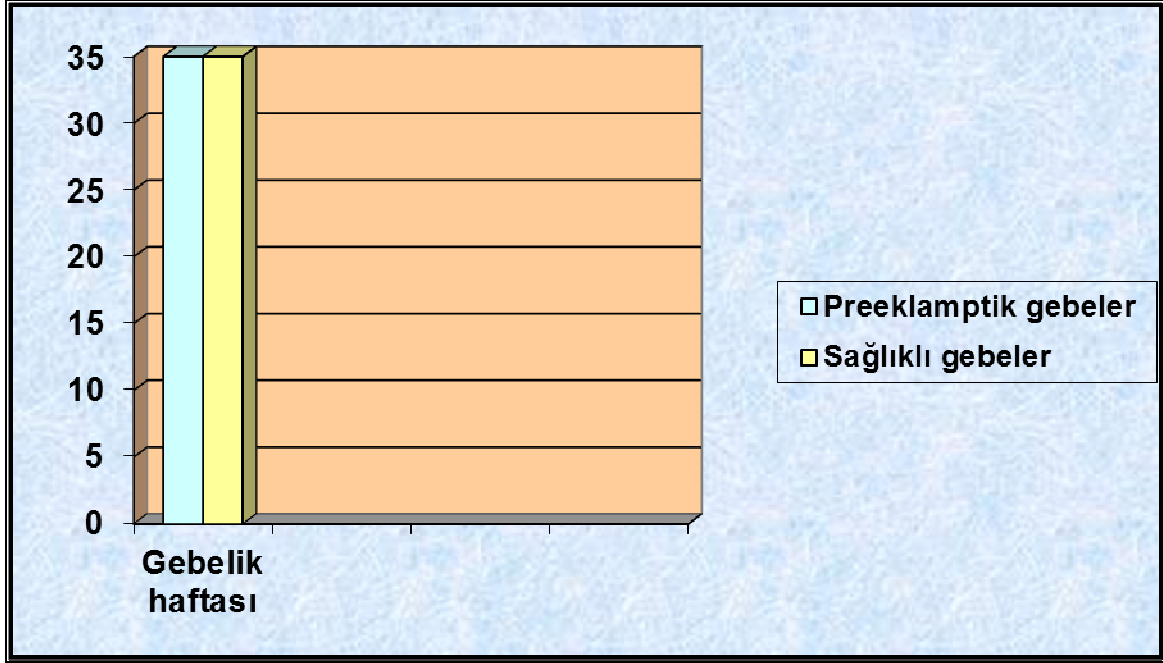
Grafik 1: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının yaş karakteristiğinin grafiksel karşılaştırılması



Grafik 2: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının gravida ve parite karakteristiklerinin grafiksel karşılaştırılması



Grafik 3: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının gebelik haftasının grafiksel karşılaştırılması



Preeklampitik gebelerde kan basıncı sonuçları

Çalışma gruplarımızı oluşturan preeklampitik ve sağlıklı gebelerin kan basınçlarının (sistolik ve diastolik) karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının kan basınçlarının karşılaştırılması

	Preeklampitik Grubu (n=40)	Gebe Sağlıklı Gebe Grubu (n=40)	p
Sistolik kan basıncı (mm-Hg)	167.25 ± 25.52	116.75 ± 9.17	0.0001
Diastolik kan basıncı (mm-Hg)	97.00 ± 9.11	72.50 ± 7.07	0.0001

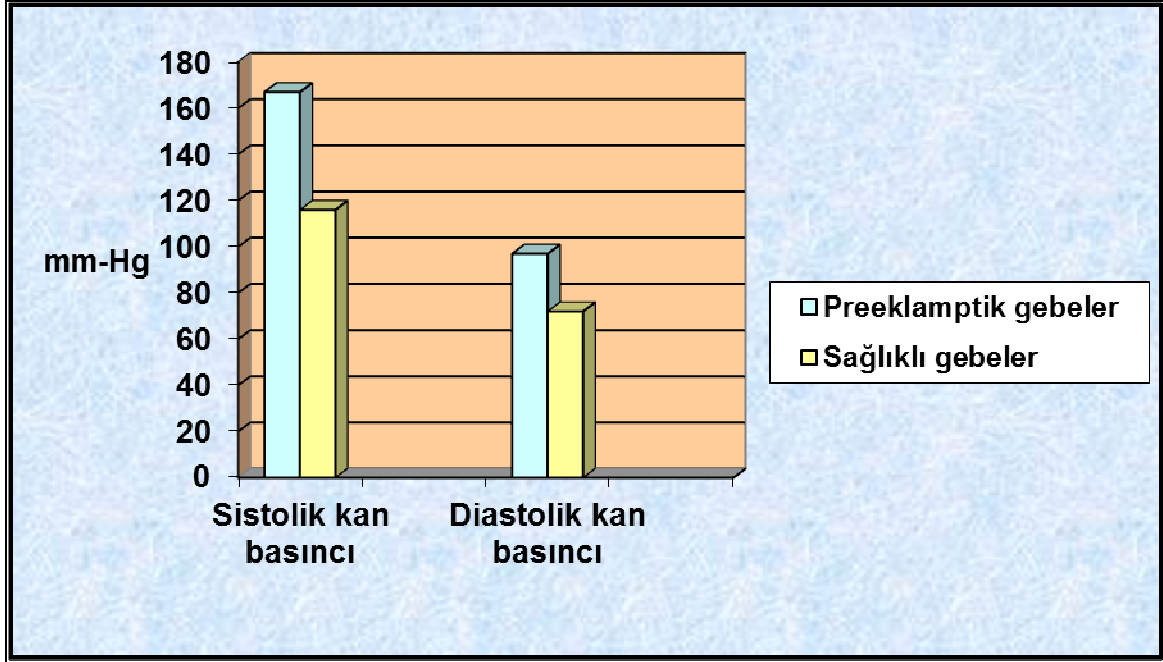
Değerler ortalama ± standard sapma şeklinde verilmiştir.

Preeklampitik gebe grubunda ortalama sistolik kan basıncı 167.25 ± 25.52 mm-Hg ölçülürken, sağlıklı gebe grubunda 116.75 ± 9.17 mm-Hg olarak ölçülmüştür. Preeklampitik gebe grubunda sistolik kan basıncı sağlıklı gebe grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p= 0.0001).

Preeklampitik gebe grubunda ortalama diastolik kan basıncı 97.00 ± 9.11 mm-Hg ölçülürken, sağlıklı gebe grubunda 72.50 ± 7.07 mm-Hg olarak bulunmuştur. Preeklampitik

gebe grubunda diastolik kan basıncı sağlıklı gebe grubuna göre daha yüksek ve aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p= 0.0001$).

Grafik 4: Sistolik ve diastolik kan basınçlarının preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarında grafiksel karşılaştırılması



Preeklampitik gebelerde tam idrar, hemogram ve biyokimya tetkik sonuçları

Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının proteinüri açısından karşılaştırılması Tablo 4' te verilmiştir.

Tablo 4: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının idrar protein miktarlarının karşılaştırılması

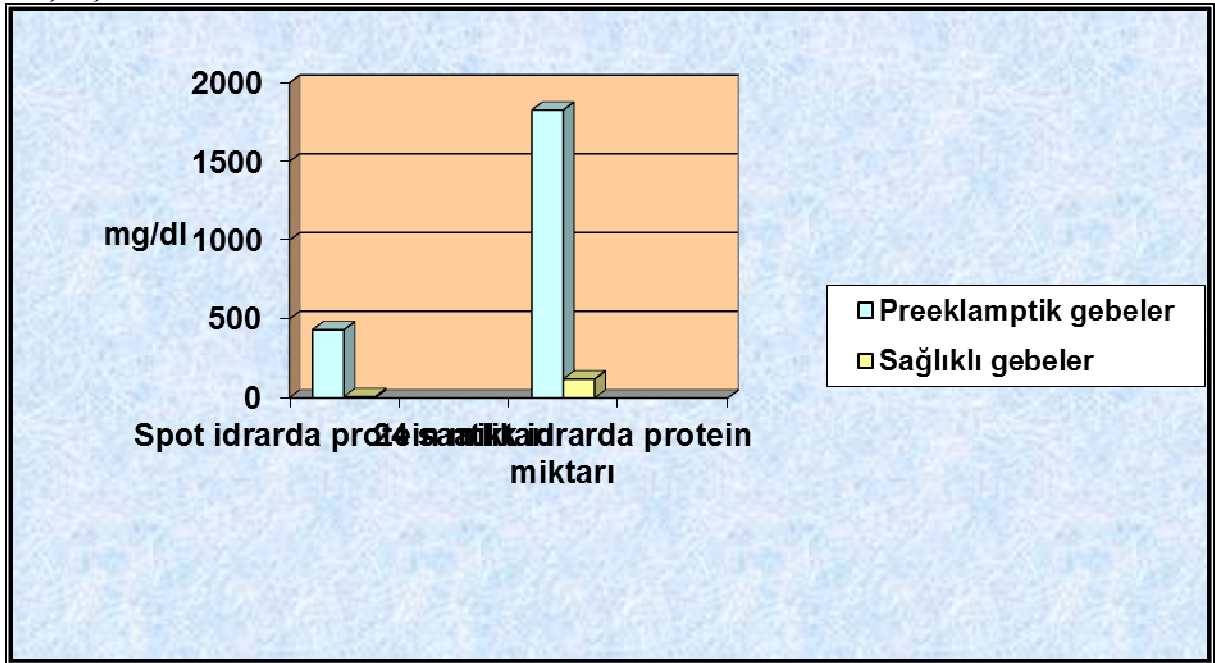
	Preeklampitik grubu (n=40)	gebe	Sağlıklı gebe grubu (n=40)	p
Spot idrarda protein miktarı (mg/dl)	433,25 ± 333,52		9,75 ± 19,15	0,0001
24 saatlik idrarda protein miktarı (mg/dl)	1828,63 ± 1785,91		120,74 ± 71.13	0,0001

Değerler ortalama ± standard sapma şeklinde verilmiştir.

Preeklampitik gebe grubunda spot idrarda protein miktarı ortalaması $433,25 \pm 333,52$ mg/dl iken, sağlıklı gebe grubunda bu değer $9,75 \pm 19,15$ mg/dl olarak bulunmuştur. Preeklampitik gebe grubunda spot idrarda protein miktarı daha yüksek olup gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.0001$).

Preeklampitik gebe grubunda 24 saatlik idrarda protein miktarı ortalama $1828,63 \pm 1785,91$ mg/dl iken, sağlıklı gebe grubunda $120,74 \pm 71.13$ mg/dl saptanmıştır. Preeklampitik gebe grubunda spot idrarda protein miktarı daha yüksek olup gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.0001$).

Grafik 5: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarında idrar protein miktarlarının grafiksel karşılaştırılması



Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının hemogram değerlerinin karşılaştırılması tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının hemogram değerlerinin karşılaştırılması

	Preeklampitik gebe grubu (n=40)	Sağlıklı gebe grubu (n=40)	p
WBC (Beyaz küre) ($10^3/uL$)	12.87 ± 4.99	10.86 ± 3.19	0.035
Hgb (Hemoglobin) (g/dl)	12.90 ± 2.02	12.11 ± 1.17	0.034
Trombosit ($10^3/uL$)	182.10 ± 104.03	239.18 ± 62.11	0.004

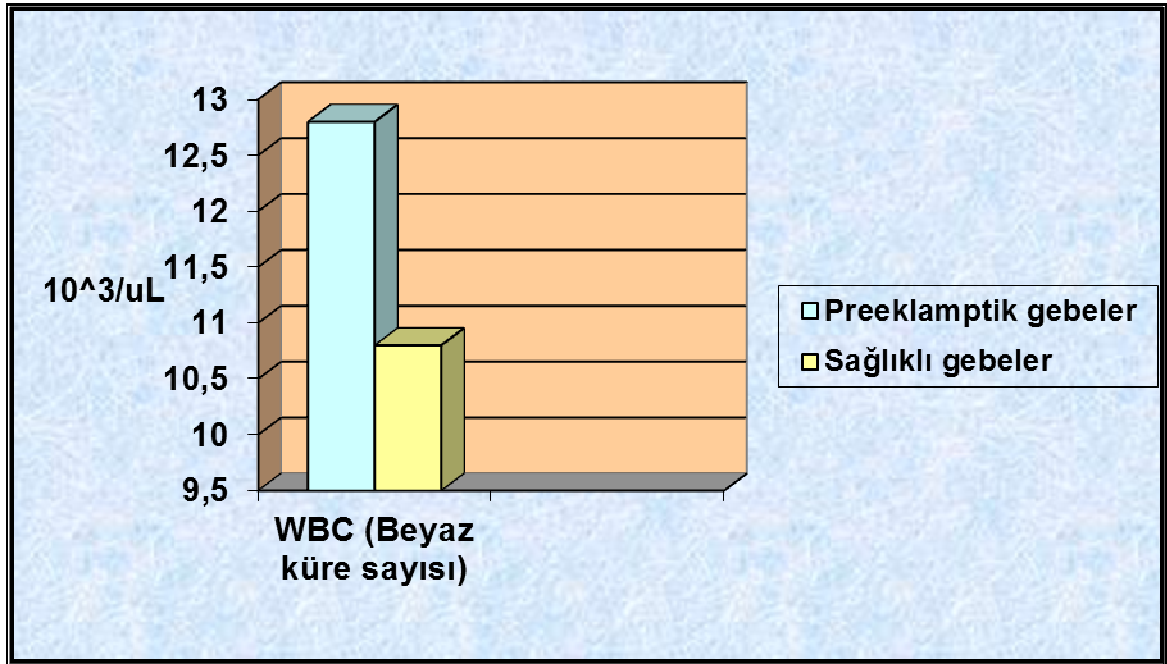
Değerler ortalama $\pm$ standard sapma şeklinde verilmiştir.

Preeklampitik gebe grubunda ortalama beyaz küre (WBC) sayısı $12.87 \pm 4.99 \times 10^3/\mu\text{L}$ iken, sağlıklı gebe grubunda bu değer $10.86 \pm 3.19 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak bulunmuştur. Preeklampitik gebe grubunda WBC (beyaz küre) sayısı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0.035$).

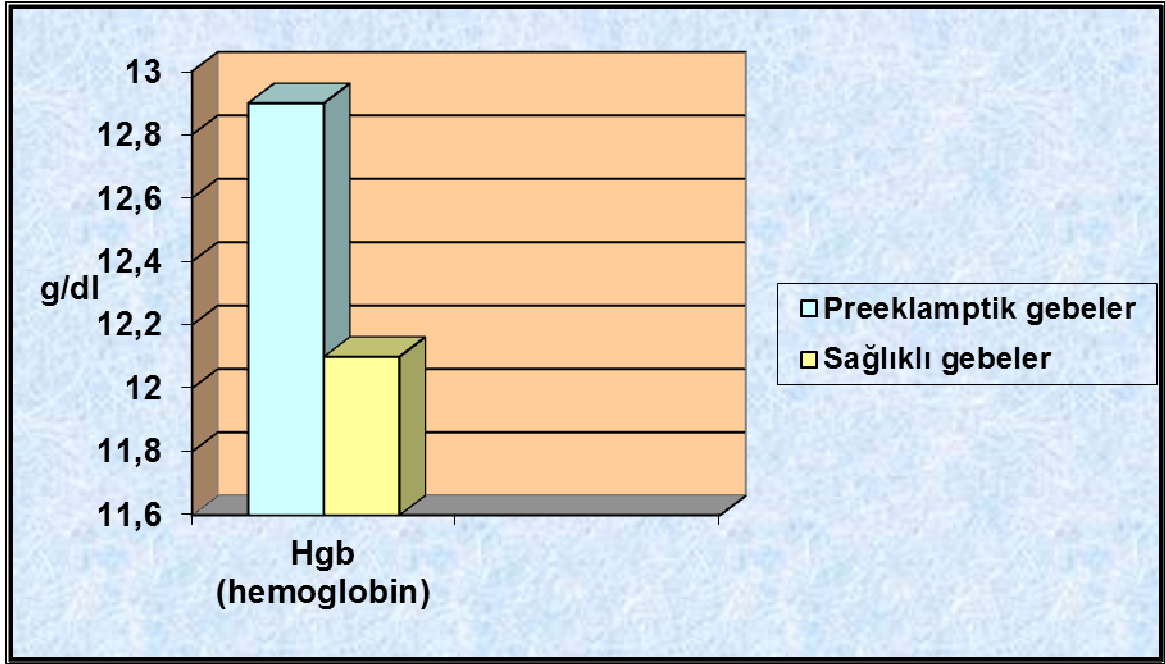
Preeklampitik gebe grubunda ortalama hemoglobin (Hgb) $12.90 \pm 2.02 \text{ g/dl}$ iken, sağlıklı gebe grubunda bu değer $12.11 \pm 1.17 \text{ g/dl}$ olarak bulunmuştur. Preeklampitik gebe grubunda hemoglobin (Hgb) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0.034$).

Preeklampitik gebe grubunda ortalama trombosit sayısı $182.10 \pm 104.03 \times 10^3/\mu\text{L}$ iken, sağlıklı gebe grubunda $239.18 \pm 62.11 \times 10^3/\mu\text{L}$ idi. Preeklampitik gebe grubunda trombosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulunmuştur ($p=0.004$).

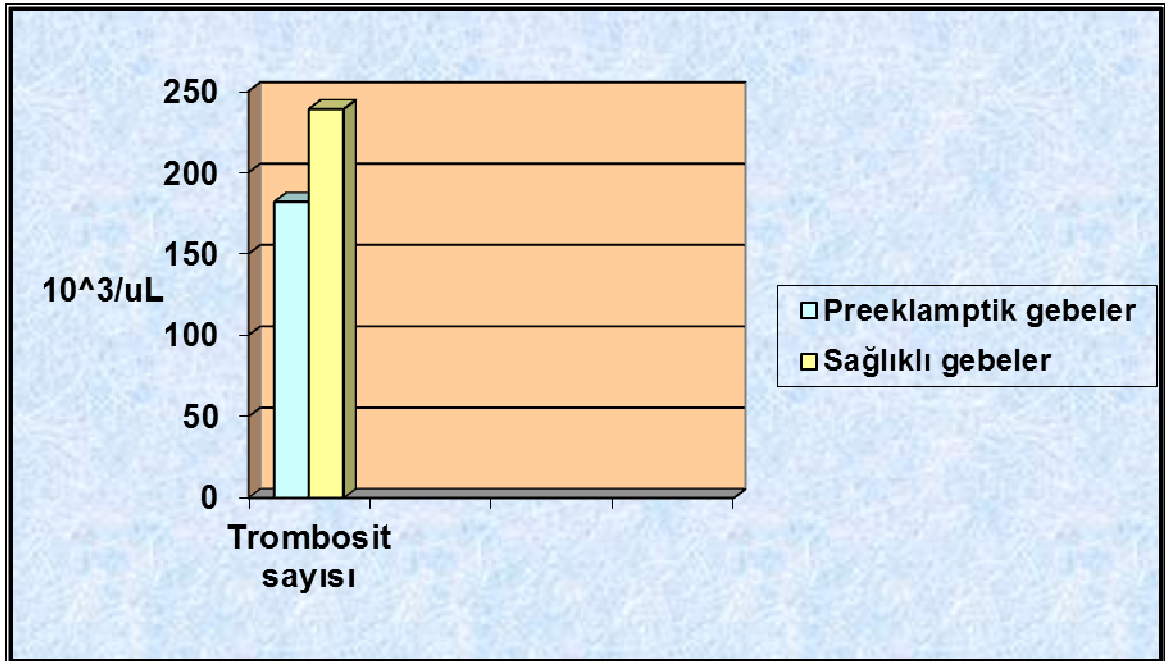
Grafik 6: Preeklampitik ve sağlıklı gebe grubunda WBC (beyaz küre) değerlerinin grafiksel karşılaştırılması



Grafik 7: Preeklampitik ve sağlıklı gebe grubunda Hgb (hemoglobin) değerlerinin grafiksel karşılaştırılması



Grafik 8: Preeklampitik ve sağlıklı gebe grubunda trombosit değerlerinin grafiksel karşılaştırılması



Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının biyokimyasal parametreleri tablo 6'da karşılaştırılmıştır.

Tablo 6: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Preeklampitik grubu (n=40)	gebe Sağlıklı gebe grubu (n=40)	p
Kan üre nitrojen (mg/dl)	25.60 ± 13.70	16.08 ± 5.59	0.0001
Kreatinin (mg/dl)	0.70 ± 0.21	0.52 ± 0.13	0.0001
AST (U/L)	182.20 ± 299.11	18.53 ± 5.79	0.001
ALT (U/L)	99.23 ± 161.35	11.03 ± 3.92	0.001
LDH (U/L)	1366.28 ± 1818.79	418.33 ± 89.05	0.001

Değerler ortalama ± standard sapma şeklinde verilmiştir.

Preeklampitik gebe grubunda ortalama kan üre nitrojen değeri 25.60 ± 13.70 mg/dl iken sağlıklı gebe grubunda 16.08 ± 5.59 mg/dl olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.0001$).

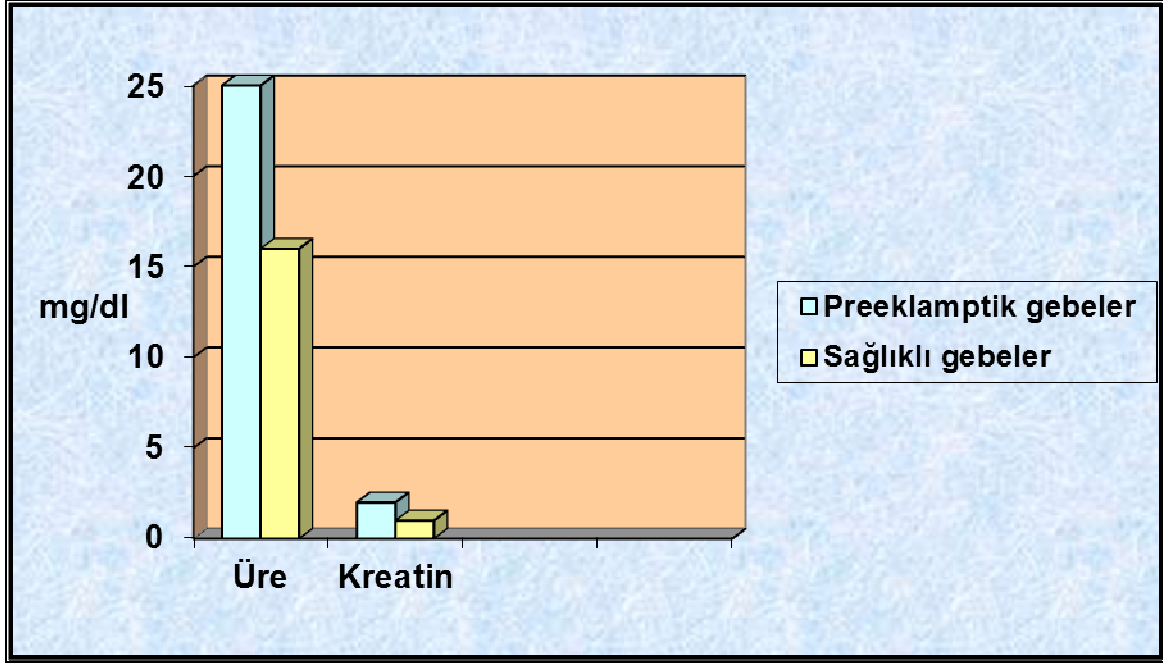
Preeklampitik gebe grubunda ortalama kreatinin düzeyi 0.70 ± 0.21 mg/dl iken sağlıklı gebe grubunda 0.52 ± 0.13 olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.0001$).

Preeklampsi grubunda ortalama AST düzeyi 182.20 ± 299.11 U/L iken sağlıklı gebe grubunda 18.53 ± 5.79 U/L olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$).

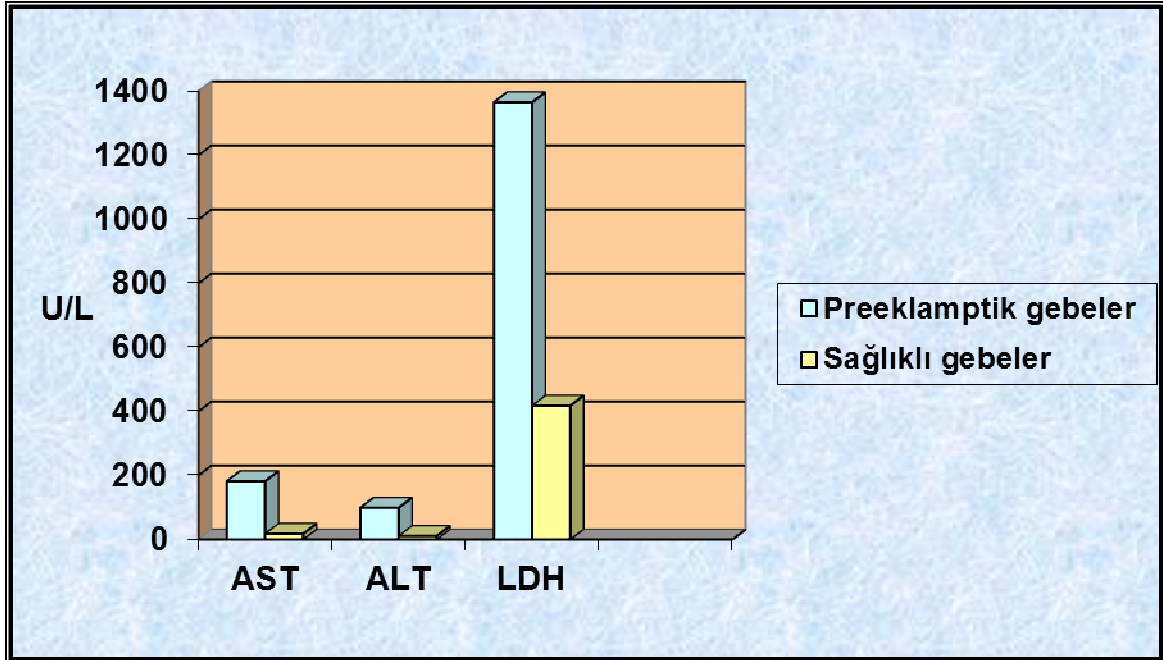
Preeklampsi grubunda ortalama ALT düzeyi 99.23 ± 161.35 U/L iken sağlıklı gebe grubunda 11.03 ± 3.92 U/L olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$).

Preeklampsi grubunda ortalama LDH düzeyi 1366.28 ± 1818.79 U/L iken sağlıklı gebe grubunda 418.33 ± 89.05 U/L olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$).

Grafik 9: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarında üre-kreatin değerlerinin grafiksel karşılaştırılması



Grafik 10: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarında karaciğer fonksiyon testleri ve LDH'nin grafiksel karşılaştırılması



Preeklampitik ve sağlıklı gebelerde anjiojenik faktör düzeyleri

Preeklampitik ve sağlıklı gebelerin serumlarında saptanan sEng, sFlt-1, VEGF değerlerinin karşılaştırılması tablo 7' de verilmiştir.

Tablo 7: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının serum sEng, sFlt-1, VEGF değerlerinin karşılaştırılması

	Preeklampitik grubu (n=40)	gebe Sağlıklı gebe grubu (n=40)	p
sEng (ng/ml)	8.88 ± 1.15	5.50 ± 2.62	0.0001
sFlt.1 (pg/ml)	3081.13 ± 858.04	2406.14 ± 997.81	0.002
VEGF (pg/ml)	26.31 ± 4.76	46.64 ± 105.62	0.228

Değerler ortalama ± standard sapma şeklinde verilmiştir.

Preeklampitik gebe grubunda ortalama serum sEng düzeyi 8.88 ± 1.15 ng/ml, sağlıklı gebe grubunda ise 5.50 ± 2.62 ng/ml saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.0001$).

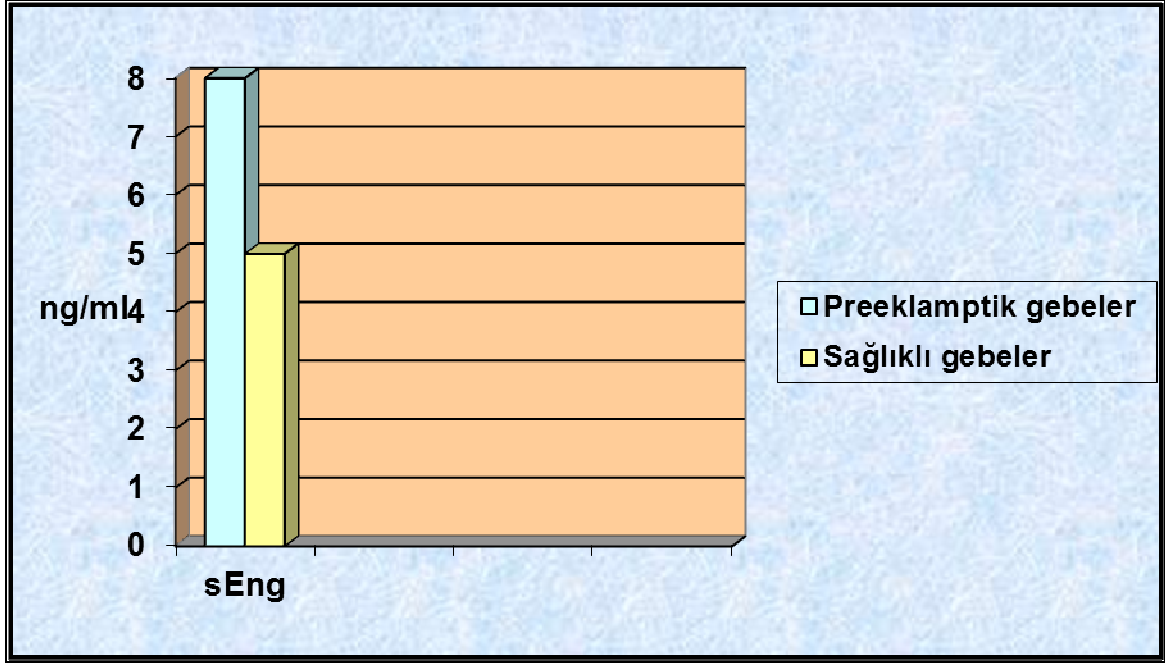
Preeklampitik gebe grubunda ortalama serum sFlt-1 düzeyi 3081.13 ± 858.04 pg/ml, sağlıklı gebe grubunda ise 2406.14 ± 997.81 pg/ml saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$).

Preeklampitik gebe grubunda ortalama serum VEGF düzeyi 26.31 ± 4.76 pg/ml, sağlıklı gebe grubunda ise 46.64 ± 105.62 pg/ml saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.228$).

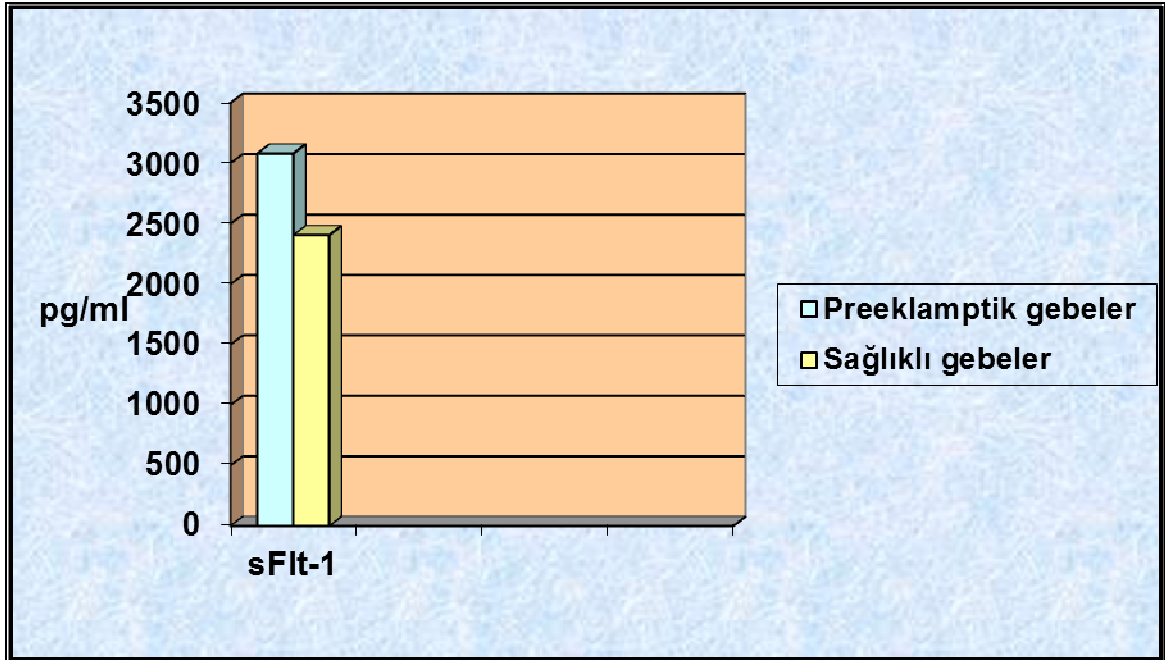
Tablo incelendiğinde preeklampitik gebe grubunda ortalama serum sEng ve sFlt-1 düzeyleri sağlıklı gebe grubuna göre daha yüksek düzeyde iken, VEGF düzeyi sağlıklı gebe grubunda istatistiki olarak anlam ifade etmeyecek şekilde daha yüksek bulunmuştur.

Preeklampitik ve sağlıklı gebelerin serum sEng, sFlt-1 ve VEGF düzeylerinin grafiksel karşılaştırılması sırasıyla grafik 11, 12 ve 13’ te verilmiştir.

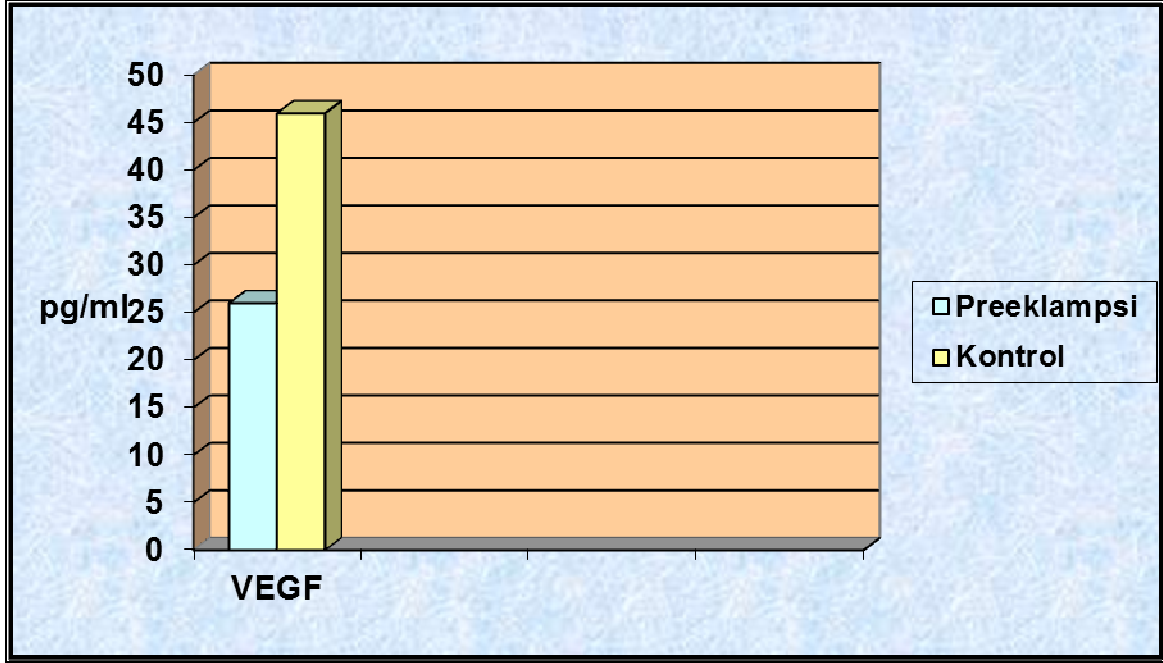
Grafik 11: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarında serum sEng değerlerinin grafiksel karşılaştırılması



Grafik 12: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarında serum sFlt-1 değerlerinin grafiksel karşılaştırılması



Grafik 13: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarında serum VEGF değerlerinin grafiksel karşılaştırılması



Preeklampitik ve sağlıklı gebelerde serum D vitamini düzeyleri

Preeklampitik ve sağlıklı gebelerin serumlarında saptanan serum D vitamini düzeyleri tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının serum D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

	Preeklampitik grubu (n=40)	gebe	Sağlıklı gebe grubu (n=40)	p
Vitamin D ₃ (µg/ml)	0.02 ± 0.01		0.02 ± 0.001	0.694
25(OH) Vitamin D ₃ (µg/ml)	0.01 ± 0.01		0.01 ± 0.01	0.836
1,25(OH) ₂ Vitamin D ₃ (µg/ml)	0.001 ± 0.001		0.001 ± 0.001	0.072

Değerler ortalama ± standard sapma şeklinde verilmiştir.

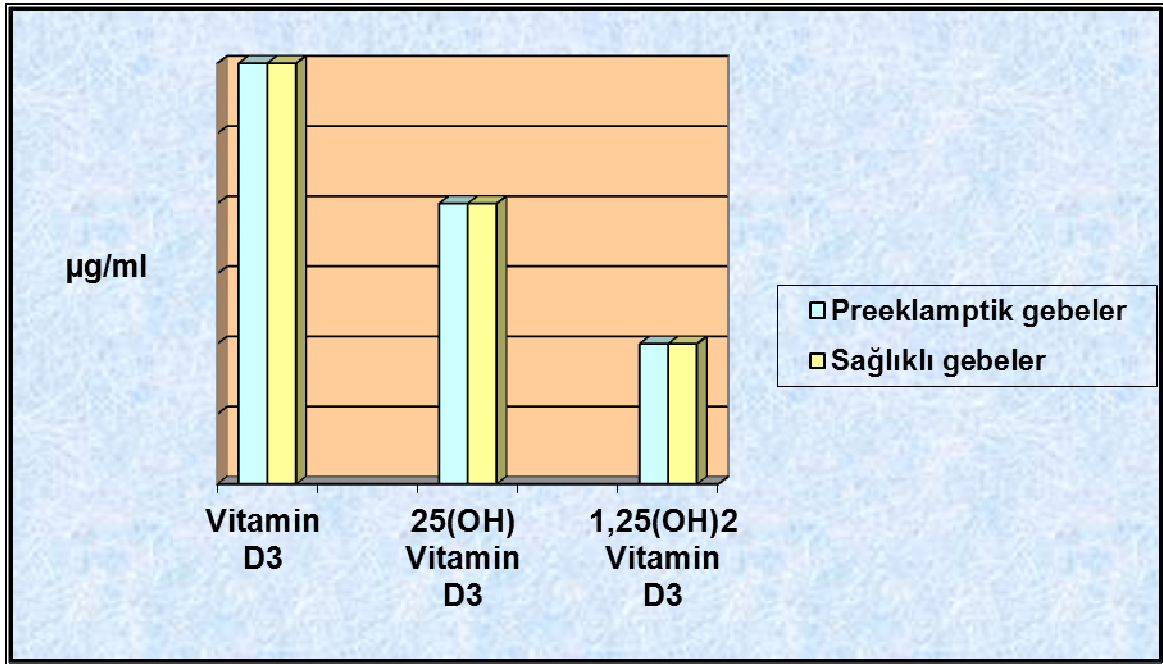
Preeklampitik gebe grubunda ortalama serum vitamin D₃ düzeyi 0.02 ± 0.01 µg/ml, sağlıklı gebe grubunda ise 0.02 ± 0.001 µg/ml saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.694).

Preeklampitik gebe grubunda ortalama serum 25(OH) vitamin D₃ düzeyi 0.01 ± 0.01 µg/ml, sağlıklı gebe grubunda ise 0.01 ± 0.01 µg/ml saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.836$).

Preeklampitik gebe grubunda ortalama serum 1,25(OH)₂ vitamin D₃ düzeyi 0.001 ± 0.001 µg/ml, sağlıklı gebe grubunda ise 0.001 ± 0.001 µg/ml saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.072$).

Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının serum vitamin D düzeylerinin grafiksel karşılaştırılması grafik 14'te gösterilmiştir.

Grafik 14: Preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarında vitamin D değerlerinin grafiksel karşılaştırılması



Preeklampitik gebelerde hastalık şiddetine göre saptanan anjiojenik faktör düzeylerinin karşılaştırması

Preeklampitik gebelerde hastalık şiddetine göre saptanan anjiojenik faktör düzeylerinin karşılaştırması tablo 9'da belirtilmektedir.

Tablo 9: Preeklampitik gebelerde hastalık şiddetine göre gebelik saptanan anjiojenik faktör düzeylerinin karşılaştırması

	Hafif preeklampitik gebe grubu (n=9)	Şiddetli preeklampitik gebe grubu (n=31)	p
sEng (ng/ml)	8.18 ± 1.89	9.08 ± 0.76	0.037
sFlt.1 (pg/ml)	3321.96 ± 126.10	3011.20 ± 964.57	0.345
VEGF (pg/ml)	24.57 ± 4.34	26.80 ± 4.82	0.221
Vitamin D ₃ (µg/ml)	0.014 ± 0.007	0.016 ± 0.010	0.756
25(OH) Vitamin D ₃ (µg/ml)	0.006 ± 0.004	0.011 ± 0.011	0.270
1,25(OH) ₂ Vitamin D ₃ (µg/ml)	0.00146 ± 0.0008	0.00150 ± 0.0006	0.896

Değerler ortalama ± standard sapma şeklinde verilmiştir.

Serum sEng değeri; hafif preeklampitik gebe grubunda ortalama 8.18 ± 1.89 ng/ml, şiddetli preeklampitik gebe grubunda ise 9.08 ± 0.76 ng/ml olup, preeklampitik alt gruplar kendi aralarında serum sEng düzeyi bakımından karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.037).

Serum sFlt-1 değeri; hafif preeklampitik gebe grubunda ortalama 3321.96 ± 126.10 pg/ml, şiddetli preeklampitik gebe grubunda ise 3011.20 ± 964.57 pg/ml olup, preeklampitik alt gruplar kendi aralarında serum sFlt-1 düzeyi bakımından karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.345).

Serum VEGF değeri; hafif preeklampitik gebe grubunda ortalama 24.57 ± 4.34 pg/ml, şiddetli preeklampitik gebe grubunda ise 26.80 ± 4.82 pg/ml olup, preeklampitik alt gruplar kendi aralarında serum VEGF düzeyi bakımından karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.221).

Serum vitamin D₃ değeri; hafif preeklampitik gebe grubunda ortalama 0.014 ± 0.007 µg/ml, şiddetli preeklampitik gebe grubunda ise 0.016 ± 0.010 µg/ml olup, preeklampitik alt gruplar kendi aralarında serum vitamin D₃ düzeyi bakımından karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.756).

Serum 25(OH) vitamin D₃ değeri; hafif preeklampitik gebe grubunda ortalama 0.006 ± 0.004 µg/ml, şiddetli preeklampitik gebe grubunda ise 0.011 ± 0.011 µg/ml olup, preeklampitik alt gruplar kendi aralarında serum 25(OH) vitamin D₃ düzeyi bakımından karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.270$).

Serum 1,25(OH)₂ vitamin D₃ değeri; hafif preeklampitik gebe grubunda ortalama 0.00146 ± 0.0008 µg/ml, şiddetli preeklampitik gebe grubunda ise 0.00150 ± 0.0006 µg/ml olup, preeklampitik alt gruplar kendi aralarında serum 1,25(OH)₂ vitamin D₃ düzeyi bakımından karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.896$).

Preeklampitik gebelerde bebek APGAR skoru ile bebek doğum ağırlığı değerleri

Preeklampitik ve sağlıklı gebe bebeklerinin 1. ve 5. dakika apgarları tablo 10' da karşılaştırılmıştır.

Tablo 10: Bebek APGAR skorları yönünden preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının karşılaştırılması

	Preeklampitik gebe grubu (n=40)	Sağlıklı gebe grubu (n=40)	
1. dk APGAR skoru	6.05 ± 1.52	7.00 ± 1.06	0.002
5. dk APGAR skoru	8.28 ± 1.47	8.98 ± 0.97	0.014

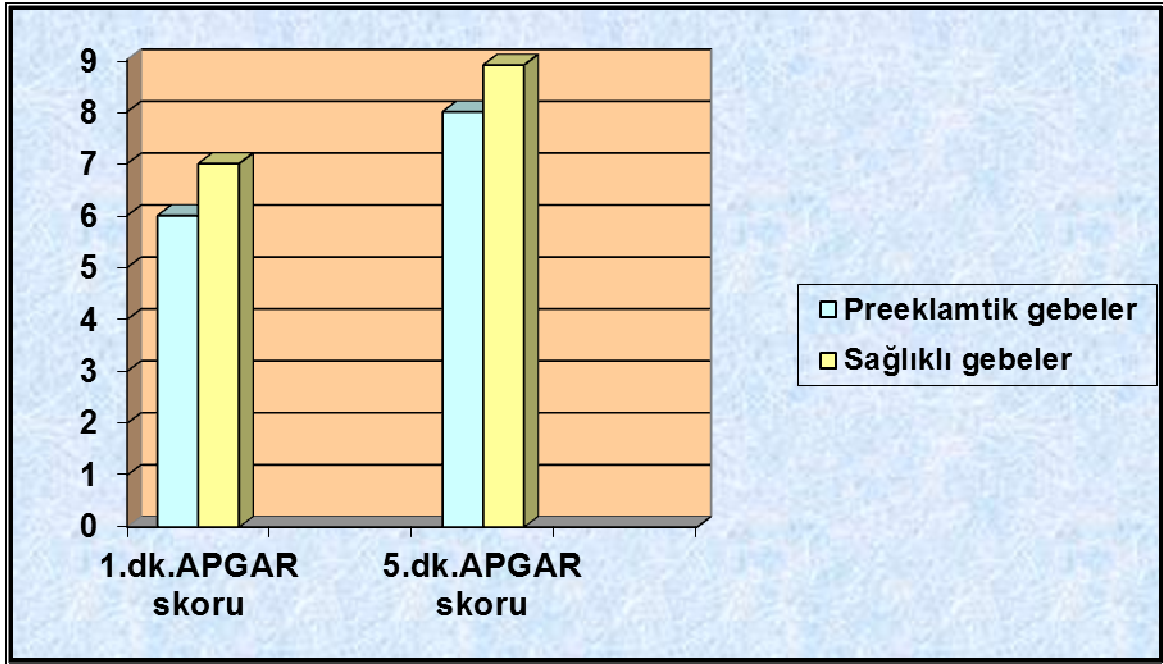
Değerler ortalama $\pm$ standard sapma şeklinde verilmiştir.

Preeklampitik gebelerden doğan bebeklerin 1. ve 5. dakika apgar değerleri sağlıklı gebelerden doğan bebeklere göre anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur.

Preeklampitik gebelerden doğan bebeklerin ortalama 1. dakika apgar değeri 6.05 ± 1.52 olarak bulunurken, sağlıklı gebelerden doğan bebeklerinki 7.00 ± 1.06 olarak ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$).

Preeklampitik gebelerden doğan bebeklerin ortalama 5. dakika apgar değeri 8.28 ± 1.47 olarak bulunurken, sağlıklı gebelerden doğan bebeklerinki 8.98 ± 0.97 olarak saptanmış ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.014$).

Grafik 15: Preeklampitik ve sağlıklı gebeliklerden doğan bebeklerin APGAR skorlarının grafiksel karşılaştırılması



Preeklampitik ve sağlıklı gebeliklerden doğan bebeklerin doğum ağırlıklarına göre karşılaştırılması Tablo 11’de gösterilmiştir.

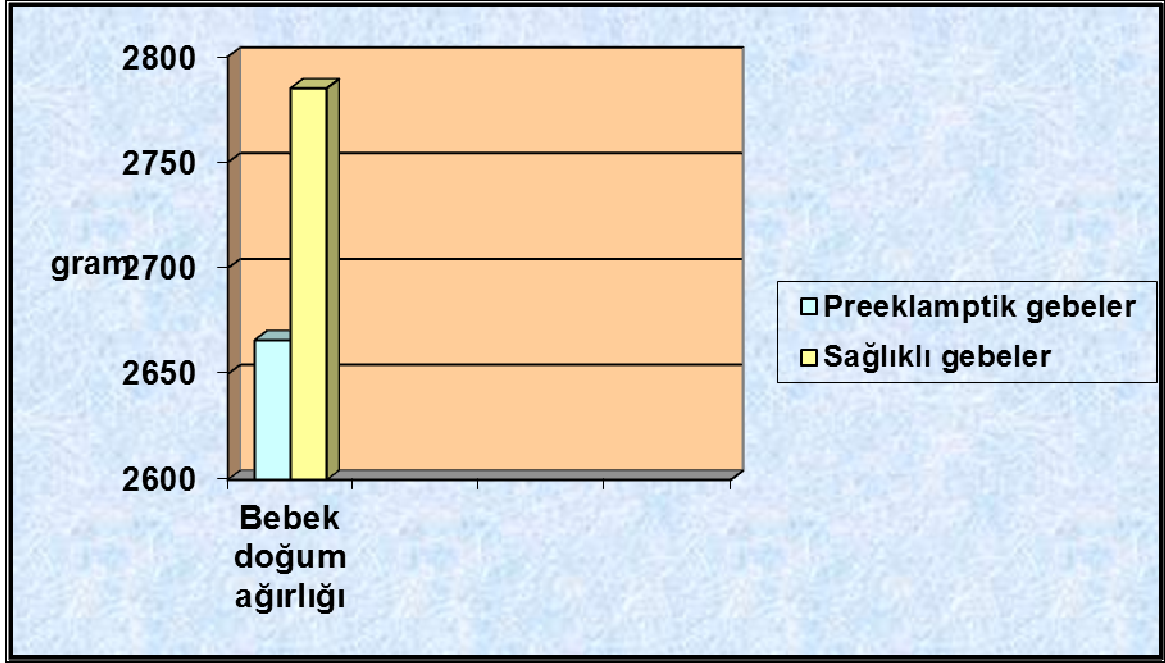
Tablo 11: Preeklampitik ve sağlıklı gebeliklerden doğan bebeklerin doğum ağırlıklarına göre karşılaştırılması

	Preeklampitik gebe grubu (n=40)	Sağlıklı gebe grubu (n=40)	p
Bebek doğum ağırlıkları (gram)	2666.25 ± 831.08	2785.25 ± 687.72	0.487

Değerler ortalama ± standard sapma şeklinde verilmiştir.

Bebek doğum ağırlıklarına göre preeklampitik ve sağlıklı gebe grupları karşılaştırıldığında; preeklampitik gebe grubunda ortalama doğum ağırlığı 2666.25 ± 831.08 gram iken, sağlıklı gebe grubunda 2785.25 ± 687.72 gram olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.487).

Grafik 16: Bebek doğum ağırlıklarına göre preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının grafiksel karşılaştırılması



Preeklampitik grubun parametreleri kendi aralarında Pearson korelasyonuna göre karşılaştırıldığında; gebelik haftası arttıkça, sEng değeri azalmaktadır. Bu azalmanın derecesi ise % 34.8'dir ($r = -0.348$). ($p < 0.05$)

sEng arttıkça, 1. ve 5.dakika apgar değeri azalmaktadır. Bu azalmanın derecesi % 33.0 ve % 35.6'dır ($r = -0.330$ ve -0.356). ($p < 0.05$)

9.TARTIŞMA:

Preeklampsi, obstetri alanındaki gelişmelere rağmen hala maternal ve fetal morbidite ile mortalitenin emboliden sonra en sık karşılaşılan ikinci nedenidir (1). Klasik tanı triadı gebeliğin 20. haftasından sonra görülen hipertansiyon, proteinüri ve ödemdir (2). Ülkemizde yapılan bir çalışmada anne ölüm nedenleri içinde tokseminin %18.4'lük paya sahip olduğu saptanmıştır (22).

Preeklampsi patofizyolojisi halen net olarak anlaşılamamıştır. Preeklampsi bir teoriler hastalığıdır. En çok üzerinde durulan nokta yetersiz trofoblast invazyonudur (4). Maternal spiral arterlerde anormal sitotrofoblast invazyonu sonucunda yüzeyel plasentasyon oluşmakta ve böylece trofoblastik perfüzyon azalmaktadır. Daha sonrasında endotelial hücre toksini salınması, endotelial hücre hasarına yol açmaktadır (5).

Bodnar ve ark.'nın (6) çalışmasında, erken gebelikteki maternal vitamin D (25 Hidroxyvitamin D) eksikliğinin preeklampsi için güçlü, bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuş ve erken gebelikte vitamin D takviyesinin preeklampsinin önlenmesi ve neonatal iyiliğin sağlanması için gerekliliğinin araştırılması önerilmiştir. Vitamin D, direkt ve indirekt yollarla (immün disfonksiyon, aşırı inflamasyon, hipertansiyon, anormal anjiogenez ve plasental implantasyon) preeklampsi patofizyolojisindeki biyolojik işlemlerde görev almaktadır (7-10). Vitamin D'nin aktif formu olan 1,25-dihidroxyvitamin D₃'ün vasküler endotelial growth factor vasıtasıyla, plasental invazyon, normal implantasyon ve anjiogenezle ilişkili genlerin fonksiyon ve transkripsiyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (8, 11). Aktif vitamin D'nin anjiogenez işlemleri (yeni kan kapillerlerinin oluşumu) düzenlediği ve bunu da vasküler endotelial growth factor (VEGF) gen transkripsiyonu üzerindeki direkt etkisiyle sağladığı ortaya konmuştur (7). Vitamin D eksikliğinde, anjiogenez, azalmış VEGF nedeniyle bloke olmaktadır. Renal VEGF'in eksikliğinin preeklampsideki proteinüriye ve artmış kan basıncına neden olduğu bildirilmiştir (10).

Çalışmamız; vitamin D, soluble endoglin (sEng), soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1), vasküler endotelial growth factor (VEGF) arasındaki preeklampsi patofizyolojisi açısından önemli olabilecek ilişkiyi açığa kavuşturmayı amaçlamaktadır.

Çalışmaya alınan gruplarda ortalama yaş; preeklampsik gebe grubunda 30.53 ± 8.24 , sağlıklı gebe grubunda ise 30.25 ± 7.06 olarak bulunmuştur. Yaşları itibarıyla her iki grup arasında istatistiksel anlamlı olarak bir fark bulunmamıştır ($p=0.873$). Preeklampsik gebe grubunda ortalama gravida 4.85 ± 3.35 iken, sağlıklı gebe grubunda 4.80 ± 2.89 olarak saptanmıştır. Bu iki grup arasında gravida açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.943$).

Preeklampitik gebe grubunda ortalama parite 3.53 ± 3.23 iken, sağlıklı gebe grubunda 3.45 ± 2.87 olarak saptanmıştır. Bu iki grup arasında parite açısından da anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.913$).

Preeklampsisi genç primigravid bayanların hastalığı olarak bilinmektedir ve dolayısıyla bu grupta insidans yüksektir. Bimodal yaş dağılımı göstermekte ve ikinci piki 35 yaş üzeri multipar kadınlarda görülmektedir. Long tarafından yapılan bir çalışmada 2434 tekiz gebelikte primigravidlerde insidans %14.1, multiparlarda ise %5.7 olarak bildirilmiştir (178).

Literatürden farklı olarak grupların çalışmaya alınırken homojen olmasına dikkat edildiğinden dolayı aralarında gravida açısından anlamlı fark tespit edilmediği görüşündeyiz.

Preeklampitik gebe grubunda ortalama sistolik kan basıncı 167.25 ± 25.52 mm-Hg ölçülürken, sağlıklı gebe grubunda 116.75 ± 9.17 mm-Hg olarak ölçülmüştür. Preeklampitik gebe grubunda sistolik kan basıncı sağlıklı gebe grubuna göre daha yüksek ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p= 0.0001$). Preeklampitik gebe grubunda ortalama diastolik kan basıncı 97.00 ± 9.11 mm-Hg ölçülürken, sağlıklı gebe grubunda 72.50 ± 7.07 mm-Hg olarak bulunmuştur. Preeklampitik gebe grubunda diastolik kan basıncı sağlıklı gebe grubuna göre daha yüksek ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p= 0.0001$).

Hipertansiyon tanısı kan basıncı 140/90 mmHg veya üzerinde olduğunda konulmaktadır. Preeklampsisi ve eklampsinin temel özelliği hipertansiyondur. Kan basıncı kardiyak atım ve total periferik direncin çarpımıdır. Kardiyak atım sağlıklı gebeliklerde ilk trimesterinde artmakta ve gebelik öncesi seviyenin %30-50 daha üzerine çıkmaktadır. Sağlıklı gebeliklerde bu artmış atım gebeliğin kalan döneminde korunmaktadır (31, 32). Bu artış, preeklampitik gebeliklerde korunmakta ve daha da artmaktadır (33, 34). Gebelikte normalde total periferik direnç %25 azalmaktadır, gestasyonel hipertansiyonda ise total periferik direnç artmaktadır (33, 34).

Çalışmamızda preeklampitik gebe grubunda yer alan gebelerin kan basıncı literatüre uygun olarak sağlıklı gebe grubundaki gebelerden daha yüksek ölçülmüştür, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Preeklampsisi kriterlerinden hipertansiyonun mevcut olduğu teyid edilmiştir.

Preeklampitik gebe grubunda spot idrarda protein miktarı ortalama $433,25 \pm 333,52$ mg/dl iken, sağlıklı gebe grubunda $9,75 \pm 19,15$ mg/dl olarak saptanmıştır. Preeklampitik gebe grubunda spot idrarda protein miktarı daha yüksek ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.0001$).

Preeklampitik gebe grubunda 24 saatlik idrarda protein miktarı ortalama $1828,63 \pm 1785,91$ mg/dl iken, sağlıklı gebe grubunda $120,74 \pm 71,13$ mg/dl olarak saptanmıştır. Preeklampitik

gebe grubunda spot idrarda protein miktarı daha yüksek ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.0001$).

Preeklampsi-eklampsi tanısı konulabilmesi için herhangi bir derecede proteinüri mutlak olmalıdır. Yine de, proteinüri geç geliştiğinden bazı kadınlar proteinüri açığa çıkmadan doğurabilirler. Erken preeklampside proteinüri minimaldir. Hastalık ilerledikçe ve genellikle hipertansiyon ve kilo alımından sonra gelişmektedir (19, 68). Hipertansiyon ile birlikte proteinüri olması fetal morbidite ve mortalite açısından en güvenilir belirteçtir (69). İdrarda protein miktarı pekçok faktörden etkilenmekte ve aynı hastada saatlik farklılık gösterebilmektedir (18). Meyer ve arkadaşları (49), ölçümde 24 saat boyunca biriktirilen idrarın kullanılması gerekliliği üzerinde durmuşlardır. Aynı araştırmacılar, idrar çubuğu ile +1 veya daha üzerinde saptanan proteinüri değerinin, vakaların % 92'sinde 24 saatte en az 300 mg atılımı işaret ettiğini tespit etmişlerdir. Bunun tersine, eser veya negatif proteinürinin negatif prediktif değeri hipertansif kadınlarda sadece % 34'dür. İdrar çubuğu ile +3 veya +4 değerleri sadece vakaların %36'sında ağır preeklampsi için pozitif prediktiftir.

Literatür ile uyumlu olarak hem spot idrardaki protein miktarı hem de 24 saatlik idrardaki protein miktarı preeklampitik grupta kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Proteinürinin olması da preeklampsi tanısını doğrulamaktadır.

Preeklampitik gebe grubunda ortalama beyaz küre sayısı ve hemoglobin değeri sağlıklı gebe grubuna göre daha yüksek ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.035$ ve 0.034).

Canzoneri ve arkadaşları preeklampside inflamasyonun delili olarak total beyaz küre sayısının yüksek olduğunu ifade etmişlerdir (179). Literatür ile uyumlu olarak preeklampitik grupta sağlıklı gebe grubuna göre beyaz küre sayısını yüksek tespit ettik.

Preeklampside hemoglobin ve hematokrit değerleri intravasküler sahadaki sıvı kaybına bağlı yükselebilir (180). Literatür ile uyumlu olarak hemoglobin değeri preeklampitik gebe grubunda sağlıklı gebe grubunda daha yüksek tespit ettik.

Preeklampitik gebe grubunda ortalama trombosit sayısı sağlıklı gebe grubuna göre daha düşük bulunmuştur ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.004$).

Maternal trombositopeni, preeklampsi-eklampsi durumunda aniden ve hızla gelişebilmektedir. Doğumdan sonra trombosit sayısı 3-5 gün içinde normal seviyesine ulaşacak şekilde yükselmektedir. Trombositopeninin nedeni, büyük olasılıkla trombosit üretiminin arttığı bir sırada trombosit aktivasyonu ve tüketimidir. Varolan megakaryositlerden trombosit proliferasyonunu arttıran bir sitokin olan trombopoetin, trombositopenisi olan

preeklampitik kadınlarda yüksek düzeyde saptanmaktadır (181). Genel olarak, trombosit sayısı düştükçe maternal ve fetal mortalite ile morbidite artmaktadır (182).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak preeklampitik gebe grubunda sağlıklı grubuna göre daha düşük trombosit sayısı tespit edilmiştir. Ama her iki grupta da trombosit sayısı $150.000 / \text{mm}^3$ ün üzerinde olduğundan her iki grupta da trombositopeni lehine saptanmamıştır.

Preeklampitik gebe grubunda ortalama kan üre azotu, kreatinin, AST, ALT ve LDH değerleri sağlıklı gebe grubuna göre daha yüksek bulunmuş olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p sırasıyla 0.0001, 0.0001, 0.001, 0.001, 0.001).

Preeklampsinin şiddeti arttıkça kreatinin klirensi azalmaktadır. Serum ürik asit konsantrasyonu preeklampsi ve perinatal mortaliteyi öngörebilmektedir (74). Serum kreatinin konsantrasyonu ve kan üre azotu renal fonksiyonların değerlendirilmesi için değerli testlerdir.

ALT, AST, LDH seviyeleri şiddetli gestasyonel hipertansiyon ve HELLP sendromunda artmaktadır (75, 76). Artmış karaciğer fonksiyon testleri, subkapsüler hematoma ve yaklaşan karaciğer rüptürünü gösterebilmektedir.

Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda da kan biyokimya değerleri (üre, kreatinin, AST, ALT ve LDH) preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek değerlerde saptanmıştır.

Preeklampsinin şiddetli şeklinde ise; kan basıncı 160/110 mmHg veya üzerindedir, 24 saatlik idrarda 2 gr ve üzeri veya +2 ve üzeri kalitatif proteinüri vardır, serum kreatinin düzeyi $1,2 \text{ mg/dl}$ 'nin üzerinde, trombosit sayısı $100000 / \text{ml}$ 'nin altındadır, mikroanjiopatik hemolize bağlı olarak LDH yükselmiştir, AST ve ALT artmıştır, devamlı baş ağrısı, görmede bozulma ve devamlı epigastrik ağrı vardır. Çalışmamızdaki preeklampitik 40 gebeden; 9' u hafif preeklampsi, 31'i ağır preeklampsi tanısı almıştır.

Çalışmamızda, preeklampitik gebe grubunda ortalama vitamin D3, 25(OH) vitamin D3, 1,25(OH) vitamin D3 düzeyleri sağlıklı gebe grubundakiyle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p sırasıyla 0.694, 0.836, 0.072).

Vitaminler, besinler ile veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu olan besin öğeleri olarak tanımlanmasına rağmen; D vitamini bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin "feedback" mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilmektedir (107).

Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitamininin % 90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilmektedir. Bu sentez fonksiyonuna, ülkenin bulunduğu enlem, mevsimler, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı (zenith açısı), deri pigmentasyonu, hava kirliliği

düzeyi, deriye sürülen koruyucu kremler, giyinme tipi gibi faktörler etki etmektedir (112, 113).

Ana vitamin ve onun metaboliti olan 25(OH) vitamin D₃, 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ ve 24,25 (OH)₂ vitamin D₃'e ek olarak insan ve hayvanlarda yaklaşık 30 başka metabolit daha izole edilmiştir. Bu metabolitlerin hiçbir biyolojik özelliği saptanmamıştır (124).

Bodnar ve ark.'nın (6) çalışmasında, erken gebelikteki maternal vitamin D (25 Hidroxyvitamin D) eksikliğinin preeklampsisi için güçlü, bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuş ve erken gebelikte vitamin D takviyesinin preeklampsinin önlenmesi ve neonatal iyiliğin sağlanması için gerekliliğinin araştırılması önerilmiştir. Vitamin D, direkt ve indirekt yollarla (immün disfonksiyon, aşırı inflamasyon, hipertansiyon, anormal anjiogenez ve plasental implantasyon) preeklampsisi patofizyolojisindeki biyolojik işlemlerde görev almaktadır (7-10). Vitamin D'nin aktif formu olan 1,25-dihidroxyvitamin D₃ 'in vasküler endotelyal growth factor vasıtasıyla, plasental invazyon, normal implantasyon ve anjiogenezle ilişkili genlerin fonksiyon ve transkripsiyonunda rol oynadığı ifade edilmiştir (8,11).

Maternal vitamin D düzeyinin preeklampsisi oluşumundaki rolü ile ilgili çeşitli biyolojik mekanizmalarda etkili olduğu ifade edilmiştir. Bilindiği üzere preeklampsinin iki evreli bir bozukluk olduğu ileri sürülmüştür (183).

Birinci evrede sıklıkla anormal implantasyona sekonder plasental perfüzyon düşmektedir. Az perfüze olan plasentada bazı materyaller üretmektedir. Bu da multisistem hasara neden olmaktadır (evre 2). Bu patofizyolojik değişiklikler anormal endotelyal fonksiyona sekonderdir ve bu da inflamatuvar aktivasyonda jeneralize artışın bir bileşenidir (184).

Literatürden farklı olarak çalışmamızda preeklampitik ve sağlıklı gebe grubunda D vitamini düzeyleri arasında bir fark tespit edilmemiştir. Çalışma grubumuzdaki gebelerin fazla miktarda güneş alan coğrafi bölgede olması nedeniyle böyle olduğunu düşünmekteyiz.

Vitamin D'nin aktif formunun plasental invazyon, anjiogenez ve normal implantasyon ile ilişkili olan genlerin transkripsiyonunu ve fonksiyonunu düzenlediği ifade edilmektedir (185).

Vasküler kompliyans, elastikiyet, intima ve media kalınlığı gibi vasküler yapılar ile fonksiyonlar vitamin D eklendiği sürece daha uygun olduğu ifade edilmektedir (186). Preeklampside proteinüri, renal VEGF ile ilişkilidir. 1,25 (OH) vitamin D₃'ün VEGF gen transkripsiyonu üzerindeki direk etkisiyle ilişkili olarak anjiogenez süreci düzenlediği gösterilmiştir (7).

Bodnar ve ark., yaptıkları çalışmada, erken gebelikteki maternal vitamin D düzeylerinin preeklampsisi riski üzerindeki bağımsız etkilerini araştırmışlardır. Kontrol grubuyla

karşılaştırıldığında daha sonradan preeklampsi gelişen kadınlarda erken gebelik haftalarında serum vitamin D konsantrasyonlarının % 15 daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (6).

Yine aynı çalışmada Bodnar ve ark.'nın preeklampsi kliniği öncesi yaptığı bir çalışmada, 22 haftadan küçük gebeliklerdeki maternal vitamin D eksikliğinin preeklampsi için bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olduğunu ifade etmiştir (6).

Biz çalışmamızda literatürden farklı olarak böyle bir ilişki tespit etmedik. İleri çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz. Çalışmamızdaki preeklampitik gebe vitamin D düzeyleri hastalık oluştuktan sonra ölçülen değerler olduğundan iki çalışmanın sonuçları farklı çıkmış olabilir. Bodnar ve ark.'nın saptadığı değerler preeklampsi gelişmeden önce saptanmış değerlerdir.

Çalışmamızda preeklampitik alt grupların vitamin D düzeylerini karşılaştırdık. Vitamin D₃, 25(OH) vitamin D₃, 1,25(OH)₂ vitamin D₃ bakımından incelendiğinde; preeklampitik alt gruplar kendi aralarında incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (p sırasıyla 0.756, 0.270 ve 0.896).

Halhali ve ark. yaptıkları bir çalışmada; preeklampitik annelerin maternal ve umbilikal kord serumunda IGF-1 ve 1,25(OH)₂ D vitamin düzeylerini düşük bulmuşlardır. Yine bu hastalarda IGF-1, IGFBP-1 ve IGFBP-3 konsantrasyonları da düşük bulunmuş, bu durumun yeni doğanın düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir. IGF-1 ve 1,25(OH)₂ D vitamininin umbilikal kord serumundaki düzeyinin düşük olmasının iskelet mineralizasyonunu ve bebek ağırlığını etkilediği düşünülmektedir (187). Literatürden farklı olarak çalışmamızda IGF ve IGFBP düzeyleri çalışılmamış olup, vitamin D açısından da preeklampitik ve normal gebe serum düzeyleri arasında fark saptanmamıştır. Yine çalışmamızda literatürden farklı olarak vitamin D düzeyleri ile bebek doğum ağırlıkları arasında korelasyon tespit edilmemiştir.

Mevsimsel paternlerin preeklampsi üzerine olan etkisinin incelendiği bir çalışmada preeklampsi preeklampsi insidansının gün ışığının fazla olduğu ve serum vitamin D konsantrasyonlarının pik yaptığı yaz mevsiminde en düşük olduğu ve vitamin D sentezinin limitli olduğu kış mevsiminde en yüksek olduğu ortaya konmuştur (188). Çalışmamızda mevsim bakımından herhangi bir değerlendirme yapılmadığından, mevsim preeklampsi ilişkisi hakkında yorum yapamamaktayız. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç olacağı görüşündeyiz.

Çalışmamızda, preeklampitik gebe grubunda ortalama sEng düzeyi 8.88 ± 1.15 ng/ml, sağlıklı gebe grubunda ise 5.50 ± 2.62 ng/ml saptanmış olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.0001).

Endoglin, yüksek oranda vasküler endotelial hücrelerde, kondrositlerde ve term plasentanin sinsityotrofoblastlarında eksprese edilmektedir. Aynı zamanda monositlerde, eritroid prekürsörlerde ve hematopoietik kök hücrelerde de bulunmuştur. Her ne kadar fonksiyonunun anlaşılması zor olsa da endoglinin dolaşan solübl formunun düzeyleri aterosklerozlu hastalar ile meme, kolorektal ve myeloid malignansileri kapsayan belirli kanserlerde yükselmiştir (126-135).

Dolaşımdaki iki anti-anjiojenik proteinin (sEng ve sFlt-1) tanımlanması anormal plasantasyon ile endotelial disfonksiyon arasındaki bağlantıyı anlamamıza yardımcı olacaktır. Bu iki anti-anjiojenik proteinin üretiminin artması, PlGF, VEGF ve aynı zamanda TGF- β gibi dolaşımdaki proanjiojenik faktörleri inhibe ederek endotelial disfonksiyona yol açmaktadır. Bu konuda yapılmış ileri çalışmalar, preeklampsia klinik belirtileri görülmeden önce preeklampsia başlangıcının bu markerlerin kan ve idrardaki düzeyleri ile ön görülebileceğini göstermiştir. Sendrom, teorik olarak, ekzojen pro-anjiojenik faktörler eklemek suretiyle anjiojenik inbalansı tersine çevirerek düzeltilebilir (189).

Yeni bir plasentadan derive soluble TGF- β koreseptörü (sEng), preeklamptik bireylerde artmakta, hastalığın şiddeti ile korelasyon göstermekte ve doğumdan sonra da azalmaktadır. sEng, invitro olarak kapiller tüp formasyonunu inhibe etmekte, invivo olarak da vasküler geçirgenlik ve hipertansiyonu indüklemektedir. Bunun etkileri, gebe ratlarda HELLP sendromunu da içeren şiddetli preeklampsia sendromlarına ve fetal büyüme geriliğine öncülük etmektedir. sEng, TGF- β 1'in reseptörüne bağlanmasını bozmakta ve bunun da vasküleritedeki TGF- β 1 reseptörünün disregülasyonuna öncülük ettiği gösterilmiştir. Bu, vazodilatasyon ve eNOs aktivasyonu üzerine de etkileri olan sinyalizasyonu azaltmaktadır (144).

Literatür ile uyumlu olarak preeklampsia grubunda sEng değerini kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık.

Maynard ve ark. (12) tarafından yapılan bir çalışma şunu göstermiştir ki; gebe ratlara sFlt-1 adenovirüsün uygulanması, preeklampsili hastalarda böbrekteki patolojik değişiklikleri ve maternal semptomları taklit eden glomerüler endoteliyozis ve hipertansiyona neden olabilmektedir. Aynı gruptan sonraki ek bir çalışma, TGF- β 1 için bir hücre yüzey reseptörü, endoglinin (Eng), bu gebelik bozukluğundaki patogeneze katkıda bulunabileceğini ve sFlt-1 gibi benzer bir biyolojik etki ortaya koyduğunu bildirmiştir (144).

Levine ve ark.'nın, sEng düzeyini araştırdıkları bir çalışmada çalışma grubunda 72 preterm preeklampsili (<37 hafta), 120 term preeklampsili ($\geq$ 37 hafta), 120 gestasyonel hipertansiyonlu, 120 normotensif SGA'lı ve 120 normotensif SGA olmayan toplam 552 gebe mevcuttu. Bu çalışmada, dolaşımdaki sEng düzeyinin preeklampsia başlangıcından 2-3 ay

öncesinde belirgin olarak artış gösterdiği gösterilmiştir. Preeklampsisi başlangıcından sonra ise preterm preeklampsili gebelerde sEng ortalama serum düzeyleri 46.4 ng/ml olarak saptanırken, kontrol grubunda 9.8 ng/ml bulunmuştur ($p<0.001$). sEng'in serum düzeyleri term preeklampsisi grubunda ortalama 31.0 ng/ml, kontrol grubunda ise 13.3 ng/ml bulunmuştur ($p<0.001$). Yazarlar, 21-32. haftalar arasında preterm şiddetli preeklampsili kadınlarda hafif preeklampsili kadınlara göre, sEng düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu (22.1 ng/ml'ye karşılık 13.5 ng/ml, $p= 0.007$) ifade etmişlerdir. Yine aynı çalışmada, 33-42. haftalar arasında şiddetli preeklampitik ile hafif preeklampitik gruplar arasında sEng düzeyleri açısından fark bulunmamıştır (sırasıyla 27.9 ng/ml ve 20.3 ng/ml, $p= 0.06$). Yani bu haftalarda sEng düzeyi ile preeklampsisi şiddeti arasında korelasyon izlenmemiştir. Ayrıca sEng'nin 21-32. haftalarda yüksek olduğu ifade edilmiştir (190).

sEng bakımından preeklampitik alt gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0.037$). Literatürden farklı olarak çalışmamızda sEng düzeyi ile preeklampsisi şiddeti arasında korelasyon saptadık. Yine literatürle uyum şekilde gebelik haftası azaldıkça sEng düzeyinin artmış olduğunu saptadık.

Gilbert ve ark., uterin perfüzyon azalması sonucu plasental iskemi oluşan ratlarda serum ve plasental sEng düzeylerini incelemişlerdir. Non-iskemik plasentalı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, iskemik plasentalı ratlarda serum ve plasental sEng düzeyinin artmış olduğunu rapor etmişlerdir (191).

Tikkanen ve ark.'nın, 42 ablasyo plasentalı ve 50 kontrol hastadan oluşan çalışmasında, sEng düzeyinin kontrol ve hasta grubu arasında farklı olmadığı, ablasyo plasentalı olup sigara içenlerde ise daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde sFlt-1, PlGF ve sFlt-1/PlGF kontrol ve hasta gruplarında farklı bulunmamıştır. Yazarlar, dolaşan sEng, sFlt-1 ve PlGF düzeylerindeki azalmanın, erken ikinci trimester ablasyo plasentayı ön gördüğünü ifade etmişlerdir (192).

Çalışmamızda sEng düzeyi ile bebek doğum ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. sEng düzeyi arttıkça, 1. ve 5. dakika APGAR skoru pearson korelasyonuna göre azaldığını ve bu azalmanın derecesinin %33.0 ve %35.6 olduğu ($r = -0.330$ ve -0.356) tespit edildi.

Sonuç olarak, çalışmamızda sEng preeklampitik gebelerde kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiş, sEng ile preeklampsisi şiddeti arasında korelasyon tespit edilmiştir. Yine çalışmaya aldığımız preeklampitik ve non-preeklampitik gebeler sigara kullanmadıkları için sigara ile sEng arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak için sigara kullanan gebeler üzerinde ek

Çalışmaların yapılabilceği grşndeýiz. sEng arttıkça bebek APGAR değeri azaldığından sEng artışı ile fetal distress arasındaki ilişkinin ortaya konması gerekmektedir.

Çalışmamızda, preeklampitik gebe grubunda ortalama sFlt-1 düzeyi sağlıklı gebe grubuna göre daha yüksek olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$).

Preeklampsi patofizyolojisinde anjiogenik ve antianjiogenik faktörlerin etkili olabileceği son yıllardaki çalışmalarda gösterilmiştir. Son alışmalar, preeklampside, vasküler endotelyal growth faktör (VEGF), plasental growth faktör (PlGF) ve solübl fms-benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1) gibi proanjiogenik ve anti anjiogenik faktörler arasındaki bir dengesizliğin varlığını bildirmişlerdir ve bu otörler, anjiogenik faktörlerin bu düzensizliğinin preeklampsinin patogenezinde önemli olabileceğini ileri sürmüşlerdir (177).

Maternal endotelyal disfonksiyon ile ilişkili sFlt-1 preeklampsi patogenezinin bir bileşenidir.

sFlt-1 plasenta tarafından üretilen endojen bir proteindir. sFlt-1'in PlGF, VEGF ve anjiogenik growth faktörlere bağlanma özelliği vardır ve bunların anjiogenik fonksiyonlarını nötralizasyonunu sFlt-1'in yüksek serum konsantrasyonları ile serbest VEGF ve serbest PlGF'nin düşük konsantrasyonları preeklampsinin klinik belirtilerinden önce ve preeklampsi sırasında gözlemlenmektedir. Maternal dolaşımdaki sFlt-1 ve sEng düzeylerinin ölçülmesi, preeklampsi de tanı ve görüntüleme aracı olarak faydalı olabilir (13).

Glomerüler endotel hücrelerin yassılaşması ve fenestre formları differansiye podositlerden ve glomerüler bazal membranlardan sinyal alımına ihtiyaç duyar. VEGF-A'nın podositlerden silinmesi glomerüler endotelin yassılaşmasını ve fenestrasyonunu önler. İnvivo olarak endotel hücrelerine VEGF-A uygulanması fenestra formasyonunu uyarır ve sFlt-1 ya da anti VEGF antikorları tarafından VEGF-A'nın nötralizasyonu glomerüler fenestrasyon kaybı ve proteinüri ile sonuçlanır.

TGF- β 1 antikorlarının nötralizasyonu, farelerde laminin α 3'n delesyonu, insanlarda laminin β 3'n silinmesi benzer defektlere yol açar.

Glomerüler endoteliozis lezyonu, VEGF-A/ VEGF reseptörü ve TGF- β / endoglin sinyalizasyonunu sırasıyla bloklayan plasentadan derive inhibitörler; sFlt-1 ve sEng'e bağlıdır. Bu da glomerüler endotelyal hücre fenestrasyonu kaybına ve proteinüriye neden olur. Fenestraların kaybı glomerüler filtrasyon hızında (GFR) düşüş ile sonuçlanır. Sonuç olarak glomerüler endoteliozis GFR kaybı ve proteinüriye neden olabilir (193).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, preeklampsi grubunda ortalama sFlt-1 düzeyi sağlıklı gebe grubuna göre yüksek tespit edilmiştir. Yine literatürle uyumlu olarak sEng düzeyinin de yüksek olduğunu tespit etmiştik.

Literatürden farklı olarak çalışmamızda sEng ve sFlt-1 ile preeklampsi şiddeti arasında korelasyon saptanmamıştır.

Staff ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, maternal serum sEng ve sFlt-1 konsantrasyonları arasında korelasyon olduğunu tespit edilmiştir (194). Literatürden farklı olarak çalışmamızda sEng ve sFlt-1 arasında korelasyon tespit edilmemiştir.

Powers ve ark.'nın, 113 sağlıklı gebe ve 55 preeklampitik gebe üzerinde yaptıkları çalışmada sFlt-1' in doğumdan sonra hızla düştüğü ve bu düşüşün şiddetli preeklampitik kadınlarda daha yavaş olduğu gösterilmiştir (195). Literatürde belirtildiği gibi preeklampsi patogenezinde sFlt-1'in de rol oynadığı görüşündeyiz, ancak çalışmamız postpartum dönemi kapsamadığı için, postpartum dönemi kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gu ve ark., yaptıkları çalışmada, preeklampitik gebelerden elde edilen trofoblastların normal gebelerdekine göre anlamlı miktarda daha yüksek sEng ve sFlt-1 ürettiğini (% 20'lik oksijende düzenli kültürde), bunun yanında % 2 oksijenli ortamda preeklampitik trofoblastlarda sEng ve sFlt-1 düzeyi artarken normal trofoblastlarda artış olmadığını göstermişlerdir (196). Bu durum preeklampsi-anormal plasentasyon ilişkisini kısmen açıklayabilmektedir.

Salahuddin ve ark. 3. trimesterdeki 17 gestasyonel hipertansif, 19 kronik hipertansif, 19 preeklampitik ve 20 sağlıklı gebeden oluşan bir grupta serum sEng ve sFlt-1 düzeyini araştırmışlardır. Preeklampitik ve sağlıklı gebelik ayırıcı tanısında sEng sensitivitesinin %90, spesifitesinin % 95 iken, sFlt-1 sensitivitesi ve spesifitesinin ise % 90 olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada hem sFlt-1 hem de sEng'nin preeklampsiyi hamileliğin diğer hipertansif hastalıklarından ayırmada fayda sağlayabileceğini belirtmişlerdir. Gestasyonel hipertansif bozuklukta sFlt-1'in sensitivitesinin %79, spesifitesinin % 88; sEng'in sensitivitesinin %84 ve spesifitesinin %88 olduğunu ortaya koymuşlardır. Kronik hipertansiyonda ise sFlt-1'in sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %84 ve % 95 iken sEng'in sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %79 ve %68 olduğunu ifade etmişlerdir (197).

Bu literatürler ışığında, preeklampsi ile normal gebelik ve preeklampsi ile diğer hipertansif bozuklukların ayırıcı tanısında sEng ve sFlt-1 kullanılabileceği söylenebilir. Çalışmamızdaki gebe grupları sağlıklı ve preeklampitik gebelerden oluşmaktaydı. Diğer hipertansif grupların da (gestasyonel hipertansiyon, kronik hipertansiyonlu gebeler) bulunduğu ileri çalışmalar yapılabilir.

Jeyabalan ve ark. bir çalışmada preeklampitik ve sağlıklı gebeler de sigara ile anjiojenik faktör ilişkisini incelemiş, sigara içen ve içmeyen sağlıklı gebelerde maternal plazma sFlt-1 konsantrasyonunu sırasıyla 779.6 (487.5-1140.8) ve 1116.5 (793.6-1905.2) pg/ml olarak

bulmuşlardır ($p<0.005$). Preeklampitik olup sigara içen ve içmeyen gebelerde ise bu değeri 3423.0 (2183.4-5689.0) ve 5504.9 (3418.0-6361.3) pg/ml olarak saptamışlardır ($p=0.07$). Çalışma incelendiğinde, sigara içen kadınlarda hem preeklampitik, hem de normal gebe grubunda maternal plazma sFlt-1 konsantrasyonu düşük bulunmuştur. Bu bilgiye göre, sigara içilmesi sFlt-1 düzeyinde azalma ile ilişkili olabilir. Sigara maruziyetinin preeklampsiyi bir miktar azaltabileceği düşünülebilir. Sigaranın anti-anjiyojenik fenotipi modüre ederek bu etkiyi gösterdiği ifade edilmektedirler (198).

Levine ve ark., sigara içenlerde serum sFlt-1 düzeyinin içmeyen sağlıklı gebelere kıyasla daha düşük olduğunu ve 10-20. haftalar arasında sEng düzeyinin daha düşük olduğunu, sigara içmenin nikotinin anjiyojenik proteinlere etkisinden dolayı preeklampsiden koruyucu olabileceğini ifade etmişlerdir (190).

Çalışma gruplarımızı oluşturan gebeler sigara kullanmadıkları için sigaranın sFlt-1 ve sEng ile ilişkisini araştıramadık. Daha ileri çalışmalarla sigara ve anti-anjiyojenik faktör ilişkisi araştırılabilir.

Çalışmamızda literatüre uygun olarak, preeklampitik gebe grubunda ortalama sFlt-1 düzeyi sağlıklı gebe grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir.

Maternal dolaşımdaki sFlt-1 ve sEng düzeylerinin ölçülmesinin preeklampsinin tanısında ve izlenmesinde faydalı olabileceği kanısındayız.

Literatürden farklı olarak çalışmamızda sEng ve sFlt-1 ile preeklampsi şiddeti arasında korelasyon tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda serum VEGF düzeyi bakımından preeklampitik gebe grubu ile sağlıklı gebe grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.228$).

VEGF ailesinden VEGF165, en yaygın çalışılan formdur. Vazodilatasyonu ve anjiogenezi uyardığı bilinmektedir. Bu izoform, preeklampside up-regüle olmasına rağmen metabolik aktiviteleri VEGF'ye bağlanan ve fonksiyonlarını inhibe eden diğer proteinler tarafından bloke edilebilmektedir. sFlt-1 ve sEng'nin her ikisi de VEGF'ye bağlanmakta ve fonksiyonunu inhibe etmektedir (199).

Yapılan en yeni çalışmalar, preeklampside sFlt-1'in artmış, VEGF'nin azalmış ekspresyonunu ortaya koymuştur. Daha da önemlisi, sıçanlara eksojen sFlt-1 uygulanmasının, tek başına, preeklampsi benzeri hastalığa neden olabildiği gösterilmiştir. VEGF, anjiyogenezi uyarmada anahtar rol oynayan endotele özgü bir mitojendir. Preeklampitik plasentalar tarafından üretilen aşırı sFlt-1'in, PlGF ve VEGF'yi azaltarak bir antianjiyogenik durum meydana getirip preeklampsiye yol açabileceğini vurgulamışlardır (14, 200).

Çukurova Üniversitesinde, 20-35 gebelik haftası aralığındaki preeklampitik ve sağlıklı gebelerden oluşturulan 120 kişilik bir çalışmada; preeklampitik gebeler grubunda sFlt-1 düzeyinin yüksek, VEGF düzeyinin ise düşük olduğunu tespit etmişlerdir (200).

Çalışmamızda preeklampitik ve sağlıklı gebe gruplarının serum VEGF düzeyleri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Preeklampitik alt gruplar kendi aralarında serum VEGF düzeyi bakımından karşılaştırıldığında da aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.221$). Daha fazla sayıda gebe üzerinde çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

10.SONUÇ:

1. Literatürde 1,25 (OH) D3'ün VEGF gen transkripsiyonu üzerindeki direk etkileriyle ilişkili anjiojenik süreci düzenlediği gösterilmiştir. Çalışmamızda ise literatürden farklı olarak preeklampitik ve kontrol grubunda D vitamini düzeyleri arasında fark tespit etmedik. Çalışma grubumuzdaki gebelerin benzer coğrafik bölgeden olması nedeniyle böyle olduğunu düşünmekteyiz.
2. Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde sEng düzeyini preeklampitik gebelerde sağlıklı gebe grubuna göre yüksek tespit ettik. Aynı zamanda preeklampitik alt gruplar kendi aralarında incelendiğimizde de şiddetli preeklampitik grupta hafif preeklampitik gruba göre serum sEng düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek tespit ettik. Preeklampsisi tanısı ve şiddeti bakımından serum sEng değeri ile çalışmalarla marker olarak kullanılabilir.
3. sEng arttıkça bebek APGAR değeri azalmaktadır. sEng artışı fetal distress arasındaki ilişkinin ortaya konması gerekmektedir. Fetal distress gelişen gebelerde ileri çalışmaların yapılması ile bu ilişki ortaya çıkarılabilir.
4. Çalışmamızda bulunan her iki gruptaki kadınlar sigara kullanmadıkları için sigaranın sEng ve sFlt-1 üzerindeki etkinliğini bilmemekteyiz. Sigara kullanan gebe grupları üzerinde ileri çalışmalarla sigara ile anjiojenik ve anti faktörlerin ilişkisi araştırılabilir.
5. Çalışmamızda literatüre uygun olarak, preeklampsisi grubunda ortalama sFlt-1 düzeyi sağlıklı gebe grubuna göre yüksek tespit edildi. Fakat preeklampitik alt gruplar kendi içerisinde incelendiğinde serum sFlt-1 düzeyi arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.
6. Maternal dolaşımdaki sFlt-1 ve sEng düzeylerinin ölçülmesi preeklampsisi tanı ve görüntüleme aracı olarak faydalı olabilir.
7. Literatürden farklı olarak preeklampitik ve sağlıklı gebe grubu serum VEGF düzeyi bakımından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit etmedik.
8. Preeklampitik gebeler postpartum dönemde de değerlendirilerek vitamin D, sEng, sFlt-1 ve VEGF'nin preeklampsisi patogeneziindeki rolleri daha iyi anlaşılabilir.
9. Preeklampsisi ön görülmesi için anjiojenik ve antianjiojenik faktörlerin tespit edildiği testler günümüzdeki obstetriye anlamlı kazanç sağlayabilir. Preeklampsisi ile ilişkili morbidite ve mortalitenin düşürülmesine ileri çalışmalarla yardımcı olunabilir.

11.KAYNAKLAR:

1. Konin LM, MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK, Smith JC . Pregnancy-related mortality surveillance: United States, 1987-1990. *Morbid Mortal Wkly Rep CDC Surveill Summ* 1997;46(4):17-36.
2. Miller DA. Hypertension in Pregnancy. In: Mishell DR, Goodwin M, Brenner PF, eds. *Management of common problems in obstetrics and gynecology*. Fourth edition. Blackwell Publishing, Los Angeles: 2002:112-119.
3. Cross JC: Placental function in development and disease. *Reprod Fertil Dev* 2006 ; 18 (1-2):71-6.
4. Pijnenborg R. Trophoblast invasion. *Reprod Med Review* 1994; 3: 53-73.
5. Redman CW, Sargent IL. Placenta debris, oxidative stress and pre-eclampsia. *Placenta* 2000; 21(7):597-602.
6. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3517-3522.
7. Cardús A, Parisi E, Gallego C, Aldea M, Fernández E, Valdivielso JM. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF-mediated pathway. *Kidney Int* 2006;69(8):1377–1384.
8. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11(5):263-71.
9. Hewison M. Vitamin D and the immune system. *J Endocrinol*. 1992;132(2):173-5.
10. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229–238.
11. Daftary GS, Taylor HS. Endocrine regulation of HOX genes. *Endocr Rev*. 2006;27(4):331-55.
12. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649–658.
13. Tjoa ML, Levine RJ, Karumanchi SA. Anjiojenik factors and preeclampsia. *Front Biosci* 2007;12:2395-402.

14. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672-83.
15. Rochat RW, Konin LM, Atrash HK, Jewett JF. Maternal mortality in the United States: Report from the Maternal Mortality Collaborative. *Obstet Gynecol* 1988;72(1):91-97.
16. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(1):1-22.
17. American College of Obstetricians and Gynecologist: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia: AGOC Practice Bulletin No. 33. *Obstet Gynecol* 2002;99:159-167.
18. Sibai BM. Preeclampsia-eclampsia. *Curr Prob Obstet Gynecol Fertil* 1990;13:1-45.
19. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, ET AL .Hypertensive disorders in pregnancy. In Williams Obstetrics, 21st ed. New York, McGraw-Hill,2001,pp 567-618.
20. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curret LB, Catalano PM, Morris CD. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension:Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol* 2000;95(1):24-28.
21. Wacker JR, Wagner BK, Briesse V, Schauf B, Heilmann L, Bartz C, Hopp H. Antihypertensive therapy in patients with pre-eclampsia: A prospective randomised multicentre study comparing dihydralazine with urapidil. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 127(2): 160-5.
22. Hacettepe Üniversitesi. Türkiye Ulusal Anne Ölümleri Çalışması. Ankara-Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü; 2005.
23. Baird D. Combined Textbook of Obstetrics and Gynaecology for Students and Practitioners. Edinburg, Livingston, 1969, p 631.
24. Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynecol* 1986;93(9):898-908.
25. Adi-Said D, Annegers JF, Combs-Cantrell D, Frankowski RF, Willmore LJ. Case-control study of the risk factors for eclampsia. *Am J Epidemiol.* 1995; 142(4): 437-41.

26. Zhang J, Klebanoff MA, Levine RJ, Puri M, Moyer P. The puzzling association between smoking and hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(6):1407-13.
27. Ananth CV, Bowes WA Jr, Savitz DA, Luther ER. Relationship between pregnancy-induced hypertension and placenta previa: A population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(5):997-1002.
28. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, Dejena E, Wheelock M, Damsky CH. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate: A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1997; 99(9): 2139-2151.
29. 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* 1993; 91(3): 950-960.
30. Fox H. The placenta in pregnancy hypertension. In Rubin PC (ed): *Handbook of Hypertension*, vol.10. *Hypertension in Pregnancy*. New York, Elsevier, 1988?1998?, pp 16-37.
31. DeSwiet M: The cardiovascular system. In Hytten FE, Chamberlain GVP (eds): *Clinical Physiology in Obstetrics*. Oxford, Blackwell, 1980, pp 3-42.
32. Clark SL, Cotton DB, Lee W, Bishop C, Hill T, Southwick J, Pivarnik J, Spillman T, DeVore GR, Phelan J. Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(6): 1439-1442.
33. Cotton DB, Lee W, Huhta JC, Dorman KF. Hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(3):523-529.
34. Groenendijk R, Trimbos JB, Wallenburg HC. Hemodynamic measurements in preeclampsia: preliminary observations. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150(3):232-236.
35. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148(7):951-963.
36. Abdul-Karim R, Assali NS. Pressor response to angiotonin in pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1961;82:246-251.
37. Talledo OE, Chesley LC, Zuspan FP. Renin-angiotensin system in normal and toxemic pregnancies: III. Differential sensitivity to angiotensin II and norepinephrine in toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968;100:218-221.
38. Browne FJ. Sensitization of the vascular system in the pre-eclamptic toxemia and eclampsia. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1946;53(6):510-518.

39. Friedman SA. Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* 1988;71(1):122-137.
40. Walsh SW. Preeclampsia: an imbalance in plasental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(3):335-340.
41. Hankins GD, Wendel GD Jr, Cunningham FG, Leveno KJ. Longitudinal evaluation of hemodynamic changes in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150(5):506-512.
42. Dadak C, Ulrich W, Sinzinger H. Morphological changes in the umbilical arteries of babies born to pre-eclamptic mothers: an ultrastructural study. *Plasenta* 1984;5(5):419-426.
43. Chesley LC, Duffus GM. Preeclampsia, posture and renal function. *Obstet Gynecol* 1971;38(1):1-5.
44. Chesley LC, Williams LO. Renal glomerular and tubular function in relation of the hyperuricemia of preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1945;50:367.
45. Lee W, Gonik B, Cotton DB. Urinary diagnostic indices in preeclampsia-associated oliguria: correlation with invasive hemodynamic monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156(1):100-3.
46. Kirschon B, Lee W, Mauer MB, Cotton DB. Effects of low-dose dopamine therapy in the oliguric patient with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(3):604-7.
47. Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin ML, Gertner JM, Laragh JH. Hypocalciuria in preeclampsia. *N Engl J Med* 1987;316(12):715-8.
48. Spargo B, McCartney CP, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. *Arch Pathol* 1959;68:593-599.
49. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: A poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(1):137-41.
50. Smith LG Jr, Moise KJ Jr, Dildy GA 3rd, Carpenter RJ Jr. Spontaneous rupture of liver during pregnancy: Current therapy. *Obstet Gynecol* 1991;77(2):171-175.
51. McCall ML. Cerebral circulation and metabolism in toxemia of pregnancy: Observations on the effects of veratrum viride and Apresoline (1-hydrazinophthalazine). *Am J Obstet Gynecol* 1953;66(5):1015-1030.
52. Sheehan HL. Pathological lesions in the hypertensive toxemias of pregnancy. In Hammond J, Browne FJ, Wolstenholme GEW (eds): *Toxemias of Pregnancy: Human and Veterenary*. Philadelphia, 1950, pp 16-22.

53. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Lewis JA, Anderson GD. Eclampsia: IV. Neurological findings and future outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(2):184-192.
54. Brown CE, Purdy P, Cunningham FG. Head computed tomographic scans in women with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(4):915-920.
55. Moseman CP, Shelton S. Permanent blindness as a complication of pregnancy induced hypertension. *Obstet Gynecol* 2002;100(5):943-945.
56. Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(4):1291-1298.
57. Brosens IA. Morphological changes in the uteroplacental bed in pregnancy hypertension. *Clin Obstet Gynecol* 1977;4(3):573-593.
58. Browne JC, Veall N. The maternal placental blood flow in normotensive and hypertensive women. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1953;60(2):141-147.
59. Abdella TN, Sibai BM, Hays JM, Anderson GD. Relationship of hypertensive disease to abruptio placentae. *Obstet Gynecol* 1984;63(3):365-370.
60. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis and of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(5): 1359-75.
61. Ylikorkala O, Viinikka L. The role of prostaglandins in obstetrical disorders. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1992; 6(4):809-27.
62. Gürçkaya E, Başer İ. Preeklampsinin etiyopatogenezi: Günümüz konsepti. *Klinik Bilimler & Doktor* 2001;7:408-412.
63. Meagher EA, FitzGerald GA. Disordered eicosanoid formation in pregnancy-induced hypertension. *Circulation*. 1993; 88(3): 1324-33.
64. Smets EM, Visser A, Go AT, van Vugt JM, Oudejans CB. Novel biomarkers in preeclampsia. *Clin Chim Acta* 2006;364(1-2):22-32.
65. Dekker G. The partner's role in the etiology of preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2002;57(1-2):203-15.
66. Soundararajan R, Rao AJ. Trophoblast 'pseudo-tumorigenesis': significance and contributory factors. *Reprod Biol Endocrinol*. 2004;25;2:15.
67. Matthiesen L, Berg G, Ernerudh J, Ekerfelt C, Jonsson Y, Sharma S. Immunology of preeclampsia. *Chem Immunol Allergy* 2005;89:49-61.
68. MacGillivray I. Some observations on the incidence of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1958;65(4):536-539.

69. Tervila L, Goecke C, Timonen S. Estimation of gestosis of pregnancy (EPH-gestosis). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1973;52(3):235-243.
70. American College of Obstetrics and Gynecologists: Management of preeclampsia. *Technical Bulletin* 1986; No 91.
71. Thomson AM, Hytten FE, Billewicz WZ. The epidemiology of oedema during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1967;74(1):1-10.
72. Sibai BM, Lipshitz J, Anderson GD, Dilts PV Jr. Reassessment of intravenous MgSO₄ therapy in preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol* 1981;57(2):199-202.
73. Pollak VE, Nettles JB. The kidney in toxemia of pregnancy: A clinical and pathologic study based on renal biopsies. *Medicine (Baltimore)* 1960;39:469-526.
74. Redman CW, Beilin LJ, Bonnar J, Wilkinson RH. Plasma-urate measurements in predicting fetal death in hypertensive pregnancy. *Lancet* 1976;1(7974):1370-1373.
75. Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155(3):501-509.
76. Weinstein L. Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 1985;66(5):657-660.
77. Gant NF, Chand Worley RJ, Whalley PJ, Crosby UD, MacDonald PC. A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1974;120(1):1-7.
78. Remuzzi G, Marchesi D, Zoja C, Muratore D, Mecca G, Misiani R, Rossi E, Barbato M, Capetta P, Donati MB, de Gaetano G. Reduced umbilical and placental vascular prostacyclin in severe pre-eclampsia. *Prostaglandins* 1980;20(1):105-10.
79. Bukowski RM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: A review. *Prog Hemost Thromb* 1982;6:287-337.
80. Schwartz ML, Brenner WE. The obfuscation of eclampsia by thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol* 1978;131(1):18-24.
81. Segonds A, Louradour N, Suc JM, Orfila C. Postpartum hemolytic uremic syndrome. A study of three cases with a review of the literature. *Clin Nephrol* 1979;12(5):229-242.
82. Snyder RR, Hankins GD. Etiology and management of acute fatty liver of pregnancy. *Clin Perinatol* 1986;13(4):813-825.

83. Watson WJ, Seeds JW. Acute fatty liver of pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1990;45(9):585-591.
84. Minakami H, Oka N, Sato T, Tamada T, Yasuda Y, Hirota N. Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver? *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(5):1043-1047.
85. Rolfes DB, Ihsak KG. Liver disease in toxemia of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1986;81(12):1138-1144.
86. Brown MS, Reddy KR, Hensley GT, Jeffers LJ, Schiff ER. The initial presentation of fatty liver of pregnancy mimicking acute viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1987;82(6):554-557.
87. Douvas SG, Meeks GR, Phillips O, Morrison JC, Walker LA. Liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1983;38(9):531-536.
88. Shabot JM, Jaynes C, Little HM, Alperin JB, Snyder N. Viral hepatitis in pregnancy with disseminated intravascular coagulation and hypoglycemia. *South Med J* 1978;71(4):479-481.
89. Dienstag JL, Wanda JR, Isselbacher KJ: Acute hepatitis. In Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, McGraw-Hill, 1991, pp 1322-1337.
90. Nesbitt JA, Minuk GY. Adult Reye's syndrome. *Ann Emerg Med* 1988;17(2):155-158.
91. CLASP: A randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343(8898):619-29.
92. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, DerSimonian R, Esterlitz JR, Raymond EG, Bild DE, Clemens JD, Cutler JA. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997;337(2):69-76.
93. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly JC, Lee R, Hunt BJ, Parmar K, Bewley SJ, Shennan AH, Steer PJ, Poston L. Effect of antioxidants on the occurrence of the preeclampsia in women at increased risk: a randomized trial. *Lancet* 1999;354(9181):810-816.
94. Basaran A, Basaran M, Topatan B. Combined vitamin C and E supplementation for the prevention of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv*. 2010 65(10):653-67.

95. Abromovici DR, Sibai BM. Preeclampsia-Eclampsia. In: Queenan JT (Ed), Management of High risk pregnancy. Blackwell Science, Massachusetts: 1999:368-377.
96. Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, Grove D, Kotze TJ. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1990;76(6):1070-1075.
97. Lambert A. Preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromunda yönetim. *Klinik Bilimler&Doktor*. 2001;7:413-19.
98. Slater RM, Wilcox FL, Smith WD, Donnai P, Patrick J, Richardson T, Mawer GE, D'Souza SW, Anderton JM. Phenytoin infusion in severe pre-eclampsia. *Lancet* 1987;1(8547):1417-1421.
99. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(4):1000-1006.
100. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN Jr. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(4):924-928.
101. Sibai BM, Abdella TN, Spinnato JA, Anderson GD. Eclampsia:V. The incidence of nonpreventable eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154(3):581-586.
102. Sibai BM. Eclampsia. In Rubib PC (ed): *Handbook of Hypertension: Hypertension in Pregnancy*. Amsterdam, Elsevier, 1988, pp 320-340.
103. Sibai BM, McCubbin JH, Anderson GD, Lipshitz J, Dilts PV Jr. Eclampsia: I. Observations from 67 recent cases. *Obstet Gynecol* 1981;58(5):609-613.
104. Dildy GA, Cotton DB, Phelan JP: Complications of pregnancy- induced hypertension. In Clark SL, Cotton DB, Hankins GDV, Phelan JP (eds): *Critical Care Obstetrics*, 2nd ed. Oxford, Blackwell, 1991, pp 251-288.
105. Kaunitz AM, Hughes MJ, Grimes DA, Smith JC, Rochat RW, Kafrissen ME. Causes of maternal mortality in the United States. *Obstet Gynecol* 1985;65(5):605-612.
106. Gedekoh RH, Hayashi TT, MacDonald HM. Eclampsia at Magee-Womens Hospital, 1970-1980. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140(8):860-866.
107. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D--new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994; 60(4): 619-630.

108. Hochberg Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture. *Highlights* 2004; 12: 19- 23.
109. Goldblatt H, Soames KM. A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness. *Biochem J* 1923; 17(2): 294- 7.
110. Hess AF, Unger IJ, Pappenheimer AM. Experimental rickets in rats.III. The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. 1922. *J. Biol. Chem.* 50, 77-81. *J Biol Chem* 2002;277(23):1-2.
111. Windaus A, Linsert O, Luttringhaus A, Weidlinch G. Über das krystallisierte Vitamin D2, *LJ Ann Chem* 1932; 492: 226.
112. Wharton B. Bishop N. Rickets. *Lancet.* 2003; 362 (9393):1389–400.
113. Tanakol R. Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizması: kalsiyumu regule eden hormonlar. *Endokrinoloji, Metabolizma Hastalıkları (Kemik ve Mineral Metabolizma Hastalıkları)* Editör: Ergin Sencer. Nobel Kitabevleri.2000.;1-38.
114. Özkan B. Rickets. *Güncel Pediatri Dergisi* 2007;5(1):34-41.
115. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116(8): 2062-72.
116. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Sağlıkker Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004. S.2060-2075.
117. Barnett ED, Klein JO. Bacterial infections of the respiratory tract. In: Remington JS, Klein JO. Wilson CB, Baker C.J. eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6th edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 2006: p.297- 316.
118. Holick MF. Sunlight "D"ilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness. *Lancet* 2001; 357(9249): 4-6.
119. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci* 2004; 29(12): 664-673.
120. Dimitri P, Bishop N. Rickets: new insights into a re-emerging problem. *Curr Opin Orthop* 2007; 18: 486-493.
121. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 266-281.
122. Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005; 34(3): 367-372.

- 123.** Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6): 1678- 88.
- 124.** Yener M. Fibromyalji'li hastalarda serum 25-hidroksi D vitamini ve parathormon düzeyleri. Isparta: T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2005 (Uzmanlık Tezi).
- 125.** Cheifetz S, Bellón T, Calés C, Vera S, Bernabeu C, Massagué J, Letarte M. Endoglin is a component of the transforming growth factor-beta receptor system in human endothelial cells. *J Biol Chem*. 1992 ;267(27):19027-30.
- 126.** Gougos A, Letarte M. Identification of a human endothelial cell antigen with monoclonal antibody 44G4 produced against a pre-B leukemic cell line. *J Immunol*. 1988 ;141(6):1925-33.
- 127.** Parker WL, Goldring MB, Philip A. Endoglin is expressed on human chondrocytes and forms a heteromeric complex with betaglycan in a ligand and type II TGFbeta receptor independent manner. *J Bone Miner Res*. 2003 ;18(2):289-302.
- 128.** Gougos A, St Jacques S, Greaves A, O'Connell PJ, d'Apice AJ, Bühring HJ, Bernabeu C, van Mourik JA, Letarte M. Identification of distinct epitopes of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of endothelial cells, leukemic cells, and syncytiotrophoblasts. *Int Immunol*. 1992 ;4(1):83-92.
- 129.** Lastres P, Bellon T, Cabañas C, Sanchez-Madrid F, Acevedo A, Gougos A, Letarte M, Bernabeu C. Regulated expression on human macrophages of endoglin, an Arg-Gly-Asp-containing surface antigen. *Eur J Immunol*. 1992 ;22(2):393-7.
- 130.** Bühring HJ, Müller CA, Letarte M, Gougos A, Saalmüller A, van Aghoven AJ, Busch FW. Endoglin is expressed on a subpopulation of immature erythroid cells of normal human bone marrow. *Leukemia*. 1991 ;5(10):841-7.
- 131.** Chen CZ, Li M, de Graaf D, Monti S, Göttgens B, Sanchez MJ, Lander ES, Golub TR, Green AR, Lodish HF. Identification of endoglin as a functional marker that defines long-term repopulating hematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002 ;99(24):15468-73.
- 132.** Blann AD, Wang JM, Wilson PB, Kumar S. Serum levels of the TGF-beta receptor are increased in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1996 ;120(1-2):221-6.
- 133.** Li C, Guo B, Wilson PB, Stewart A, Byrne G, Bundred N, Kumar S. Plasma levels of soluble CD105 correlate with metastasis in patients with breast cancer. *Int J Cancer*. 2000 ;89(2):122-6.

134. Takahashi N, Kawanishi-Tabata R, Haba A, Tabata M, Haruta Y, Tsai H, Seon BK. Association of serum endoglin with metastasis in patients with colorectal, breast, and other solid tumors, and suppressive effect of chemotherapy on the serum endoglin. *Clin Cancer Res.* 2001 ;7(3):524-32.
135. Calabrò L, Fonsatti E, Bellomo G, Alonci A, Colizzi F, Sigalotti L, Altomonte M, Musolino C, Maio M. Differential levels of soluble endoglin (CD105) in myeloid malignancies. *J Cell Physiol.* 2003 ;194(2):171-5.
136. Cho SK, Bourdeau A, Letarte M, Zúñiga-Pflücker JC. Expression and function of CD105 during the onset of hematopoiesis from Flk1(+) precursors. *Blood.* 2001;98(13):3635-42.
137. Li DY, Sorensen LK, Brooke BS, Urness LD, Davis EC, Taylor DG, Boak BB, Wendel DP. Defective angiogenesis in mice lacking endoglin. *Science.* 1999;284(5419):1534-7.
138. Bourdeau A, Dumont DJ, Letarte M. A murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Invest.* 1999 ;104(10):1343-51.
139. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, Helmbold EA, Markel DS, McKinnon WC, Murrell J. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet.* 1994 ;8(4):345-51.
140. Shovlin CL. Molecular defects in rare bleeding disorders: hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thromb Haemost.* 1997 ;78(1):145-50.
141. Duff SE, Li C, Garland JM, Kumar S. CD105 is important for angiogenesis: evidence and potential applications. *FASEB J.* 2003 ;17(9):984-92.
142. Matsuno F, Haruta Y, Kondo M, Tsai H, Barcos M, Seon BK. Induction of lasting complete regression of preformed distinct solid tumors by targeting the tumor vasculature using two new anti-endoglin monoclonal antibodies. *Clin Cancer Res.* 1999 ;5(2):371-82.
143. Tabata M, Kondo M, Haruta Y, Seon BK. Antiangiogenic radioimmunotherapy of human solid tumors in SCID mice using (125)I-labeled anti-endoglin monoclonal antibodies. *Int J Cancer.* 1999 ;82(5):737-42.
144. Venkatesha S., Toporsian M., Lam C., Hanai J., Mammoto T., Kim Y.M., Bdolah Y., Lim K.H., Yuan H.T., Libermann T.A., Stillman I.E., Roberts D., D'Amore P.A., Epstein F.H., Sellke F.W., Romero R., Sukhatme V.P., Letarte M.,

- Karumanchi S.A. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006;12(6):642-9.
145. Stepan H., Krämer T., Faber R. Maternal plasma concentrations of soluble endoglin in pregnancies with intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(7): 2831-4.
 146. Shibuya M, Yamaguchi S, Yamane A, Ikeda T, Tojo A, Matsushime H, Sato M. Nucleotide sequence and expression of a novel human receptor-type tyrosine kinase gene (flt) closely related to the fms family. *Oncogene.* 1990 ;5 :519-24.
 147. Maglione D, Guerriero V, Viglietto G, Delli-Bovi P, Persico MG. Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991 ;88(20):9267-71.
 148. Kendall RL, Wang G, DiSalvo J, Thomas KA. Specificity of vascular endothelial cell growth factor receptor ligand binding domains. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;201:326-30.
 149. Olofsson B, Pajusola K, Kaipainen A, von Euler G, Joukov V, Saksela O, Orpana A, Pettersson RF, Alitalo K, Eriksson U. Vascular endothelial growth factor B, a novel growth factor for endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:2576-81.
 150. Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90:10705-9.
 151. Kendall RL, Wang G, Thomas KA. Identification of a natural soluble form of the vascular endothelial growth factor receptor, FLT-1, and its heterodimerization with KDR. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996 ;226:324-8.
 152. Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML, Schuh AC. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature.*1995 ;376:62-6.
 153. Fong GH, Rossant J, Gertsenstein M, Breitman ML. Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium. *Nature.* 1995;376:66-70.
 154. Hiratsuka S, Minowa O, Kuno J, Noda T, Shibuya M. Flt-1 lacking the tyrosine kinase domain is sufficient for normal development and angiogenesis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:9349-54.

155. Yang W, Arii S, Mori A, Furumoto K, Nakao T, Isobe N, Murata T, Onodera H, Imamura M. sFlt-1 gene-transfected fibroblasts: a wound-specific gene therapy inhibits local cancer recurrence. *Cancer Res.* 2001;61:7840-5.
156. Stechschulte SU, Joussen AM, von Recum HA, Poulaki V, Moromizato Y, Yuan J, D'Amato RJ, Kuo C, Adamis AP. Rapid ocular angiogenic control via naked DNA delivery to cornea. *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* 2001;42:1975-1979.
157. Wulff C, Wilson H, Rudge JS, Wiegand SJ, Lunn SF, Fraser HM. Luteal angiogenesis: prevention and intervention by treatment with vascular endothelial growth factor trap(A40). *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 ;86(7):3377-86.
158. Takayama K, Ueno H, Nakanishi Y, Sakamoto T, Inoue K, Shimizu K, Oohashi H, Hara N. Suppression of tumor angiogenesis and growth by gene transfer of a soluble form of vascular endothelial growth factor receptor into a remote organ. *Cancer Res.* 2000;60(8):2169-77.
159. Belgore FM, Lip GY, Bareford D, Wadley M, Stonelake P, Blann AD. Plasma levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor, Flt-1, in haematological cancers: a comparison with breast cancer. *Am J Hematol.* 2001;66(1):59-61.
160. Belgore FM, Blann AD, Lip GY. Measurement of free and complexed soluble vascular endothelial growth factor receptor, Flt-1, in fluid samples: development and application of two new immunoassays. *Clin Sci (Lond).* 2001;100(5):567-75.
161. Harris AL, Reusch P, Barleon B, Hang C, Dobbs N, Marme D. Soluble Tie2 and Flt1 extracellular domains in serum of patients with renal cancer and response to antiangiogenic therapy. *Clin Cancer Res.* 2001;7(7):1992-7.
162. Jelkmann W. Pitfalls in the measurement of circulating vascular endothelial growth factor. *Clin Chem.* 2001;47(4):617-23.
163. Waltenberger J, Claesson-Welsh L, Siegbahn A, Shibuya M, Heldin CH. Different signal transduction properties of KDR and Flt1, two receptors for vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem.* 1994 ;269(43):26988-95.
164. Bussolati B, Dunk C, Grohman M, Kontos CD, Mason J, Ahmed A. Vascular endothelial growth factor receptor-1 modulates vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis via nitric oxide. *Am J Pathol.* 2001 ;159(3):993-1008.

165. Huang K, Andersson C, Roomans GM, Ito N, Claesson-Welsh L. Signaling properties of VEGF receptor-1 and -2 homo- and heterodimers. *Int J Biochem Cell Biol.* 2001;33(4):315-24.
166. Barleon B, Sozzani S, Zhou D, Weich HA, Mantovani A, Marmé D. Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the VEGF receptor flt-1. *Blood.* 1996;87(8):3336-43.
167. Clauss M, Weich H, Breier G, Knies U, Röckl W, Waltenberger J, Risau W. The vascular endothelial growth factor receptor Flt-1 mediates biological activities. Implications for a functional role of placenta growth factor in monocyte activation and chemotaxis. *J Biol Chem.* 1996 ;271(30):17629-34.
168. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989 ;161(2):851-8.
169. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science.* 1983 ;219(4587):983-5.
170. Plouët J, Schilling J, Gospodarowicz D. Isolation and characterization of a newly identified endothelial cell mitogen produced by AtT-20 cells. *EMBO J.* 1989;8(12):3801-6.
171. de Vries C, Escobedo JA, Ueno H, Houck K, Ferrara N, Williams LT. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science.* 1992 ;255(5047):989-91.
172. Terman BI, Dougher-Vermazen M, Carrion ME, Dimitrov D, Armellino DC, Gospodarowicz D, Böhlen P. Identification of the KDR tyrosine kinase as a receptor for vascular endothelial cell growth factor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992;187(3):1579-86.
173. Senger DR, Van de Water L, Brown LF, Nagy JA, Yeo KT, Yeo TK, Berse B, Jackman RW, Dvorak AM, Dvorak HF. Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology. *Cancer Metastasis Rev.* 1993 ;12(3-4):303-24.
174. Midy V, Plouët J. Vasculotropin/vascular endothelial growth factor induces differentiation in cultured osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994 ;199(1):380-6.

175. Koch AE, Harlow LA, Haines GK, Amento EP, Unemori EN, Wong WL, Pope RM, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. A cytokine modulating endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Immunol.* 1994 ;152(8):4149-56.
176. Kondo S, Asano M, Matsuo K, Ohmori I, Suzuki H. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is detectable in the sera of tumor-bearing mice and cancer patients. *Biochim Biophys Acta.* 1994 ;1221(2):211-4.
177. Jeffrey S, Gilbert JS, Babcock SA, Granger JP. Hypertension produced by reduced uterine perfusion in pregnant rats is associated with increased soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression. *Hypertension* 2007;50(6):1142-1147.
178. Long PA, Oats JN. Preeclampsia in twin pregnancy: Severity and pathogenesis. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1987;27(1):1-5.
179. Canzoneri BJ, Lewis DF, Groome L, Wang Y. Increased neutrophil numbers account for leukocytosis in women with preeclampsia. *Am J Perinatol.* 2009;26(10):729-32.
180. Acar A, Çelik Ç, Gönenç O, Çapar M, Akyürek C. Gebeliğe bağlı hipertansiyon olgularının analizi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 1999;6(3):17-22.
181. Frolich MA, Datta S, Corn SB. Thrombopoietin in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(1):100-4.
182. Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B, Mitchell P, Cotton DB. Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1992;79(1):14-8.
183. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension* 2005;46(6):1243–1249.
184. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(2):499–506.
185. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11(5):263–271.
186. Braam LA, Hoeks AP, Brouns F, Hamulyak K, Gerichhausen MJ, Vermeer C. Beneficial effects of vitamins D and K on the elastic properties of the vessel wall in postmenopausal women: a follow-up study. *Thromb Haemost* 2004;91(2):373–380.
187. Halhali A, Tovar AR, Torres N, Bourges H, Garabedian M, Larrea F. Preeclampsia is associated with low circulating levels of insulin-like growth factor I and 1,25- Dihydroxyvitamin D in maternal and umbilical cord compartments. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):1828-33.

188. Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM. Racial/ethnic differences in the monthly variation of preeclampsia incidence. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(4):324 (e1–5).
189. Boulanger H, Flamant M. New insights in the pathophysiology of preeclampsia and potential therapeutic implications. *Nephrol Ther.* 2007;3(7):437-448.
190. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Roberto R, Thadhani R, Karumanchi SA, for the CPEP Study Group. Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355(10):992-1005.
191. Gilbert JS, Gilbert SA, Arany M, Granger JP. Hypertension produced by placental ischemia in pregnant rats is associated with increased soluble endoglin expression. *Hypertension* 2009;53(2):399-403.
192. Tikkanen M., Stenman U.H., Nuutila M., Paavonen J., Hiilesmaa V., Ylikorkala O. Failure of second-trimester measurement of soluble endoglin and other angiogenic factors to predict placental abruption. *Prenat Diagn* 2007; 27: 1143-1146.
193. Ballermann BJ. Contribution of the endothelium to the glomerular permselectivity barrier in health and disease. *Nephron Physiol* 2007;106(2):19-25.
194. Staff AC, Braekke K, Johnsen GM, Karumanchi SA, Harsem NK. Circulating concentrations of soluble endoglin (CD105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(2): 176(e1-6).
195. Powers RW, Roberts JM, Cooper KM, Gallaher MJ, Frank MP, Harger GF, Ness RB. Maternal serum soluble fms-like tyrosine kinase 1 concentrations are not increased in early pregnancy and decrease more slowly postpartum in women who develop preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(1): 185-91.
196. Gu Y, Lewis DF, Wang Y. Placental productions and expressions of sEndoglin, sFlt-1, and PlGF in normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrin Metab.* 2008;93(1):260-6.
197. Salahuddin S, Lee Y, Vadnais M, Sachs BP, Karumanchi SA, Lim KH. Diagnostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(1):28 (e 1-6).
198. Jeyabalan A, Powers RW, Durica AR, Harger G, Roberts JM, Ness RB. Cigarette smoke exposure and angiogenic factors in pregnancy and preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2008; 21(8): 943–947.

- 199.** Bills VL, Varet J, Millar A, Harper SJ, Soothill PW, Bates DO. Failure to up-regulate VEGF165b in maternal plasma is a first trimester predictive marker for pre-eclampsia. *Clinical Science (Lond)* 2009;116(3):265–272.
- 200.** Özbilen N. Preeklampitik gebelerde vasküler endotelyal büyüme faktörü ve solubl FMS benzeri tirozin kinaz-1 düzeyleri ve bunların birbirleriyle olan ilişkileri. Adana: T.C. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2007 (Uzmanlık Tezi).

12.ÖZGEÇMİŞ

Elazığ ili Baskil ilçesinde 27.06.1982 tarihinde doğdum. İlk ve orta öğretim eğitimimi Diyarbakır ili Ergani ilçesinde tamamladım. 1998 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım ve 2004 yılında mezun oldum. Akabinde 8 ay Diyarbakır ili Çermik ilçesi Merkez Sağlık Ocağı'nda, 6 ay Diyarbakır ili Ergani Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak çalıştım. 2005 yılı Eylül dönemi TUS sınavında YYÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalını kazanarak, araştırma görevlisi olarak başladım. Halen araştırma görevlisi olarak uzmanlık ön çalışmalarımı sürdürmekteyim. Evli ve 1 çocuk babasıyım.

