**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

# NORMAL VE PREEKLAMPTİK GEBELERDE SERUM SOLUBLE FMS-LIKE TYROSINE KINASE-1 (sFlt-1)/ PLACENTAL GROWTH FACTOR (PGF) ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

**Dr.Tuğba Kılık**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Veli Mihmanlı**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2018**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

# NORMAL VE PREEKLAMPTİK GEBELERDE SERUM SOLUBLE FMS-LIKE TYROSINE KINASE-1 (sFlt-1)/ PLACENTAL GROWTH FACTOR (PGF) ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

**Dr.Tuğba Kılık**

**Tez Danışmanı: Doç.Dr.Veli Mihmanlı**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2018**

# ÖNSÖZ

*Uzmanlık eğitimim süresince, gerek tıbbi gerek tıp dışı konularda bilgi ve tecrübesinden faydalanma fırsatı bulduğum, yetişmemde büyük emeği olan klinik şefimiz ve tez hocam Sayın Doç. Dr. Veli MİHMANLI' ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.*

*İdari sorumlumuz ve uzmanımız Op. Dr. Ahmet KILIÇKAYA' ya, Eğitim görevlimiz Doç. Dr. Tolga TAŞÇI' ya,*

*Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, başasistanlarımız Op. Dr. Nur ÇETİNKAYA, Op. Dr. Başak CINGILLIOĞLU ve Op. Dr. Orhan ŞAHİN' e, değerli uzmanlarımız Op. Dr. Emine PAŞMAKOĞLU, Op. Dr. Arman Yeramyan, Op. Dr. Turhan Özkan, Op. Dr. Simten Genç, Op. Dr. Nazire Eraslan, Op. Dr. Aydın Kılınç ve Op. Dr. Burak Arslan' a,*

*Tez çalışmamın her aşamasında yardım ve önerilerini esirgemeyen Op. Dr. Berk BULUT ve sevgili eşi Arş. Gr. Huri BULUT' a,*

*Tezimin sürdürülme aşamasında katkılarından dolayı Okmeydanı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Anabilimdalı' ndan Uzm. Dr. Okan DİKKER' e,*

*Eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, uyumlu çalışma ortamı sağlayan başta Dr. Nazlı ÇETİN olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, her anlamda desteği ile yanımda olan Kübra KILIÇ başta olmak üzere sevgi ve saygı duyduğum tüm hemşire,ebe ve yardımcı sağlık personeline,*

*Cerrahi rotasyonuyla tanıdığım, öneri ve yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşım Dr. Türker ACEHAN' a,*

*Gösterdikleri büyük özveri ve destek ile beni bugünlere getiren çok değerli anne ve babama ve varlığını hiçbir şeye değişemeyeceğim canım kardeşime sonsuz teşekkürler...*

*Dr. Tuğba KILIK*

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa No:**


ÖNSÖZ ..... i
İÇİNDEKİLER ..... ii
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... iv
TABLOLAR LİSTESİ ..... v
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... vi
ÖZET ..... vii
ABSTRACT ..... viii
GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1
GENEL BİLGİLER ..... 3
Gebelikte Kan Basıncının Düzenlenmesi Ve Hemodinamik Değişiklikler ..... 3
1. Ekstrasellüler volümde artış ..... 3
2. Hemodinamik değişiklikler ..... 3
Gebelikte Plasenta Oluşum ..... 4
Preeklampsi ..... 6
Preeklampsi İnsidansı Ve Risk Faktörleri ..... 8
Preeklampsi Etiyopatogenezi ..... 9
1. Anormal trofoblastik invazyon ..... 9
2. Endotel hücre aktivasyonu ..... 10
3. İmmunolojik faktörler ..... 12
4. Genetik faktörler ..... 13
5. Beslenme faktörleri ..... 13
Preeklampside Görülen Sistemik Değişiklikler ..... 14
1. Kardiyovasküler sistem ..... 15
2. Hematolojik sistem ..... 15
3. Renal sistem ..... 15
4. Endokrin sistem ..... 16
5. Hepatik sistem ..... 16
6. Santral sinir sistemi ..... 17
Preeklampsiyi Öngörme Ve Önleme ..... 17
Preeklampsi Yönetimi ..... 18

1. Preeklampsi yönetimi ..... 18
2. Şiddetli preeklampsi yönetimi ..... 19
Soluble Fms Like Tyrosine Kinase-1(sFlt-1) ..... 20
Plasental Growth Factor (PGF) ..... 21
GEREÇ VE YÖNTEM ..... 22
BULGULAR ..... 27
TARTIŞMA ..... 38
SONUÇLAR ..... 42
KAYNAKLAR ..... 43
ÖZGEÇMİŞ ..... 50

# SİMGELER VE KISALTMALAR

**ACOG** : The American College of Obstetricians and Gynecologists
**ALT** : Alanin Aminotransferaz
**ANP** : Atrial Natriüretik Peptit
**AST** : Aspartat Aminotransferaz
**C/S** : Cesarean Section
**DIC** : Dissemine Intravascular Coagulation
**ET-1** : Endotelin-1
**ELISA** : Enzyme Linked Immunosorbant Assay
**GFR** : Glomerular Filtration Rate
**HELLP** : Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets
**HLA** : Human Leukocyte Antigen
**HT** : Hipertansiyon
**IUGK** : İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı
**NO** : Nitrik Oksit
**NICU** : Neonatal Intensive Care Unit
**NK** : Natural Killer
**PAF** : Platelet Aktive Edici Faktör
**PGF** : Placental Growth Factor
**PGE2** : Prostaglandin E2
**PGI2** : Prostasiklin
**RAAS** : Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
**ROC** : Receiver Operating Characteristic
**sEng** : Soluble Endoglin
**sFlt-1** : Soluble Fms-like Tyrosine Kinase-1
**TGF-B** : Transforming Growth Factor- Beta
**TH-1** : T Helper-1
**TH-2** : T Helper-2
**TXA2** : Tromboksan A2
**VEGF** : Vasküler Endotelyal Growth Factor
**VKİ** : Vücut Kitle İndeksi
**WBC** : White Blood Cell

# TABLOLAR LİSTESİ

**Sayfa No:**

Tablo 1: Preeklampsi tanı kriterleri ..... 7
Tablo 2: Şiddetli preeklampsi tanı kriterleri ..... 8
Tablo 3: Sosyodemografik değişkenler..... 27
Tablo 4: Gestasyonel değişkenler ..... 27
Tablo 5: Laboratuvar parametreleri ..... 28
Tablo 6: Sosyodemografik ve gestasyonel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması ..... 29
Tablo 7: Gestasyonel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması..... 31
Tablo 8: Laboratuvar parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması..... 33
Tablo 9: Laboratuvar parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması..... 34
Tablo 10: ROC eğrisi sonuçları ..... 36

# ŞEKİLLER LİSTESİ

**Sayfa No:**

Şekil 1: Zigotun yarıklanması ve blastokist oluşumu ..... 5
Şekil 2: Blastokistin endometriuma implantasyonu ..... 5
Şekil 3: Normal gebelikte ve preeklampside trofoblast invazyonu ..... 10
Şekil 4: Serum sFlt-1 standart grafiği ..... 24
Şekil 5: Serum PGF standart grafiği ..... 25
Şekil 6: Sistolik ve diastolik kan basınçlarının gruplara göre dağılımı ..... 30
Şekil 7: Doğum ağırlığı ve doğum haftasının gruplar arası grafiksel karşılaştırılması ..... 30
Şekil 8: Üre ve kreatinin değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması ..... 32
Şekil 9: Total protein değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması..... 32
Şekil 10: Proteinüri varlığının gruplar arası karşılaştırılması ..... 34
Şekil 11: sFlt-1 ve PGF değerlerinin gruplar arası grafiksel karşılaştırılması..... 35
Şekil 12: sFllt-1/ PGF oranının gruplar arası grafiksel karşılaştırılması..... 35
Şekil 13: sFlt-1/ PGF' e ilişkin ROC eğrisi ..... 36
Şekil 14: ROC eğrisi sonuçlarının şematik gösterimi ..... 37

# ÖZET

**Amaç:** Preeklamptik gebeler ve sağlıklı gebeler arasında sFlt-1/ PGF oranlarını karşılaştırmak ve preeklampsi erken tanısında bu parametrelerin kullanılıp kullanılamayacağını ortaya koymaktır.

**Gereç ve yöntem:** Bu prospektif çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi. Eylül 2016 ile Nisan 2017 tarihleri arasında kliniğimize başvuran üçüncü trimesterdeki 20 preeklamptik gebe ve 23 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 43 gebe ile yapıldı. İki grup, sosyodemografik özellikleri, gestasyonel özellikleri, sFlt-1(Soluble Fms-like Tyrosine Kinase- 1), PGF(Placental Growth Factor) düzeyleri ve sFlt-1/ PGF oranını da içeren laboratuvar parametreleri, maternal ve neonatal sonuçları ile karşılaştırıldı. Serum örneklerinde sFlt-1 ve PGF parametreleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

**Bulgular:** Preeklamptik gebelerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum sFlt-1 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek, serum PGF düzeyleri anlamlı olarak daha düşük saptandı. Preeklampsi olan ve olmayan hastaların ayrımında sFlt-1/ PGF oranı anlamlı bulundu ve duyarlılık % 95, pozitif kestirim % 86.4, özgüllük % 87, negatif kestirim % 95.2 olarak tespit edildi.

**Sonuç:** sFlt-1/ PGF oranı preeklamptik gebelerde normal gebelere göre anlamlı olarak yüksektir.

**Anahtar kelimeler:** Preeklampsi, solubl fms benzeri tirozin kinaz- 1, plasental büyüme faktörü

# ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to compare the serum sFlt-1/ PGF ratio between preeclamptic and normotensive pregnancies and assess whether this ratio and these parameters can be used as a biomarker at diagnosis of preclampsia.

**Materials and methods:** This prospective study was approved by Clinical Investigations Ethics Committee of Okmeydanı Education and Research Hospital, Sağlık Bilimleri University. Pregnant women in third trimester, who has admitted to the Obstetrics and Gynecology Clinic of Okmeydanı Education and Research Hospital between the dates of September 2016 and April 2017, 20 preeclamptic and 23 normotensive pregnancies were included in our study. Demographic and gestational characteristics, laboratory parameters included sFlt-1, PGF and sFlt-1/ PGF ratio, maternal- neonatal outcomes were compared between two groups. sFlt-1 and PGF concentrations were measured with enzyme- linked immunosorbent assay (ELISA).

**Results:** The plasma concentrations of sFlt-1 were significantly higher and the plasma concentrations of PGF were significantly lower in the patients with preeclampsia than normotensive pregnant women. sFlt-1/ PGF ratio was found to be statistically different in preeclamptic and normotensive pregnancies and about the ratio: sensitivity 95%, positive predictive value 86,4%, specificity 87% and negative predictive value 95,2% were found.

**Conclusion:** The rate of sFlt-1/ PGF is significantly higher in preeclamptic pregnancies than in normal pregnancies.



**Key words:** Preeclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase-1, placental growth factor

# GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelikte hipertansiyon, maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. Gebelikte hipeetansiyon dört grupta incelenir:

1. Gestasyonel hipertansiyon
2. Preeklampsi/ Eklampsi sendromu
3. Kronik hipertansiyon
4. Kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsi

Bu sınıflamanın önemli özelliği preeklampsi sendromunu diğer hipertansif hastalıklardan ayırmasıdır. Preeklampsi multisistemik bir hastalıktır ve normotansif bir kadında, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyona; proteinüri veya end organ hasarının eşlik etmesi olarak tanımlanır. Tüm gebeliklerin yaklaşık % 3-8' inde görülmektedir. Tüm dünyada maternal mortalitenin % 18 ve fetal mortalitenin % 40' ından sorumludur(1, 2).

Yüksek mortalite ve morbiditesine rağmen etyolojisi ve patofizyolojisi halen netlik kazanmamıştır. Yetersiz trofoblastik invazyon veya plasentasyon ve yaygın endotelyal hasar ileri sürülen iki temel patolojidir. Buna ilaveten fetoplasental doku ile maternal doku arasında immunolojik intolerans, gebeliğin inflamatuar ve kardiyovasküler değişimlerine uyumsuzluk, genetik anormallikler, metabolik ve nutrisyonel faktörler de patogenezde bildirilmiştir(3).

Preeklampsi patofizyolojisinde yapılan güncel çalışmalarda ortaya konulan yeni bir görüş de, anjiogenik(Vascular Endothelial Growth Factor(VEGF) ve Placental Growth Factor(PGF)) ve antianjiogenik faktörlerin(Soluble Fms-like Tyrosine Kinase 1(sFlt-1) ve Soluble Endoglin(s-Eng)) arasındaki dengesizliğin preeklampsi patogenezinde rol oynadığıdır. Preeklampside anjiogenik ve antianjiogenik proteinlerin dolaşımdaki seviyesinin değişmesinin endotel disfonksiyonuna sebep olduğu gösterilmiştir(4,5).

Preeklampsi gelişecek gebelerin trofoblastik dokularında, sFlt-1 aşırı üretilir. sFlt-1,PGF ve VEGF için Flt-1 reseptörünün bir varyantıdır. Maternal serum sFlt-1 düzeylerindeki artış dolaşımdaki serbest PGF ve VEGF'i etkisiz hale getirerek ve azaltarak endotel fonksiyon bozukluğuna neden olur. Antianjiogenik proteinlerin plasentada aşırı üretilmesinin nedeni henüz net olarak açıklanamamış olmakla

beraber plasental perfüzyondaki bozulmaya bağlı hipoksinin neden olduğu düşünülmektedir(6).

Levine ve ark.(7) yaptıkları çalışmada, preeklamptik gebelerde sFlt-1 düzeylerinin normal gebelere oranla daha yüksek olduğu; VEGF ve PGF düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Erez ve ark.(8) yaptıkları çalışmada antianjiogenik faktörlerin 1. ve 2. trimester arasındaki değişimleri araştırılmış ve preeklamptik gebelerde, normal gebelere oranla daha yüksek oldukları saptanmıştır. Ayrıca bu değişikliklerin preeklampsinin klinik tablosunun görülmesinden önce ortaya çıktığı gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı maternal morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebi olan preeklampsinin erken tanısında sFlt-1/ PGF oranının rolünü ortaya koymaktır.

# GENEL BİLGİLER

## Gebelikte Kan Basıncının Düzenlenmesi Ve Hemodinamik Değişiklikler

Normal gebelik, gelişen ve büyüyen fetus için gerekli uteroplasental dolaşımı sağlamak için ekstrasellüler volümde genişleme ve maternal hemodinamide değişiklikler gerektirir. Preeklampsi bu hemodinamik adaptasyondaki bozukluk ile de ilişkilidir.

### 1. Ekstrasellüler volümde artış

Normal bir gebelikte termde, kan hacmi gebe olunmayan döneme kıyasla % 40-50 artmaktadır. Kan hacmindeki değişiklik, hem eritrosit hem de plazmada meydana gelen artıştan kaynaklanmaktadır. Artışın derecesi her kadında farklıdır. Bazılarında hafif bir artış olurken, bazlarında kan hacmi neredeyse iki katına çıkar. Gebeliğe bağlı hipervoleminin önemli fonksiyonları vardır:

- Büyümüş uterusun ve onun hipertrofiye olmuş vasküler sisteminin metabolik ihtiyaçlarını karşılamak,
- Hızla büyüyen plasenta ve fetusun besin ihtiyaçlarını karşılamak,
- Anne ve fetusu, ayakta ve yatar pozisyonlardaki venöz dönüş bozukluklarının zararlı etkilerinden korumak,
- Anneyi doğum sırasında oluşabilecek kan kaybının zararlı etkilerinden korumak.

Normal gebelikte artmış östrojen ve progesterona bağlı, renin-anjiotensin-aldosteron sistemi(RAAS) aktive olur. Renin artışı tuz ve sıvı retansiyonuna yol açar. Böylece, plazma hacminde % 40, buna bağlı Glomerüler Filtrasyon Oranında (GFR) % 30-50 oranında artış görülür. Anjiotensin II, bilinen en güçlü vazokonstrüktör proteindir. Gebelik sırasında anjiotensin II yüksek olmasına rağmen kan basıncında meydana gelen düşme, periferik vasküler dirençte azalmaya neden olan vazodilatatör mediyatörlere bağlanmaktadır. Bu maddelerin başlıca Prostasiklin(PGI2), Prostaglandin E2(PGE2), ve Nitrik Oksit(NO) olduğu bilinmektedir(9).

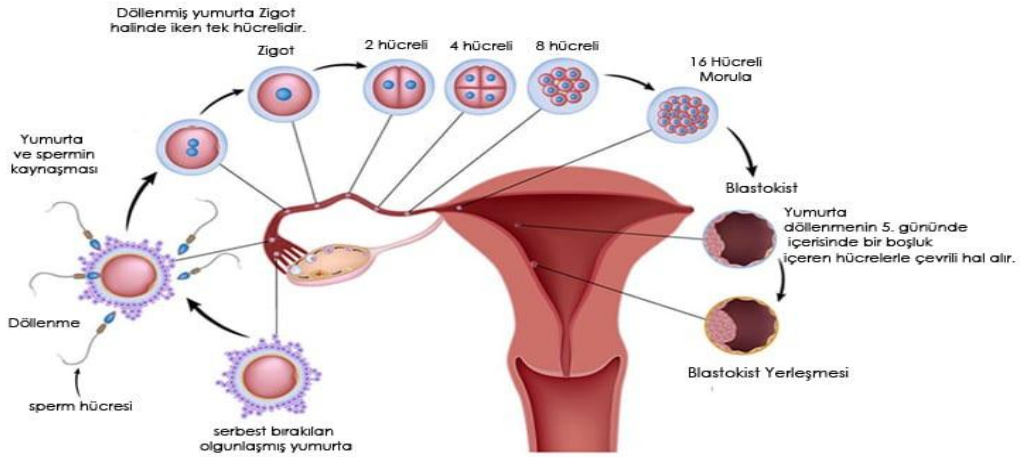
### 2. Hemodinamik değişiklikler

Kardiyak fonksiyonlardaki değişimler gebeliğin ilk sekiz haftasında belirgin hale gelir. Gebeliğin beşinci haftası gibi erken bir dönemde kardiyak output artmaya başlar ve gebeliğin ilerleyen dönemlerinde artmaya devam eder. Doğumun ikinci evresinde kuvvetli itici güç harcanmasına bağlı olarak en yüksek seviyeye ulaşır.

Gebeliğe bağlı oluşan bu artış doğumu takiben normal düzeye geriler. Kalp atımı, beşinci gebelik haftasında artmaya başlar. Gebelik boyunca üçüncü trimestere kadar artış gözlenebileceği gibi ikinci trimesterden sonra stabil de kalabilir. Sistolik ve diastolik kan basıncı gebeliğin yedinci haftasından itibaren düşmeye başlar. 24-26. haftalarda en düşük düzeye ulaşır ve bu düşüklük diastolik basınçta daha belirgindir. Takiben artış görülür ve gebelik öncesi dönemdeki normal seviyesine döner. Kan basıncındaki bu düşüşün nedeni gebelikle birlikte gelişen periferik vasküler dirençteki azalmadır(10).

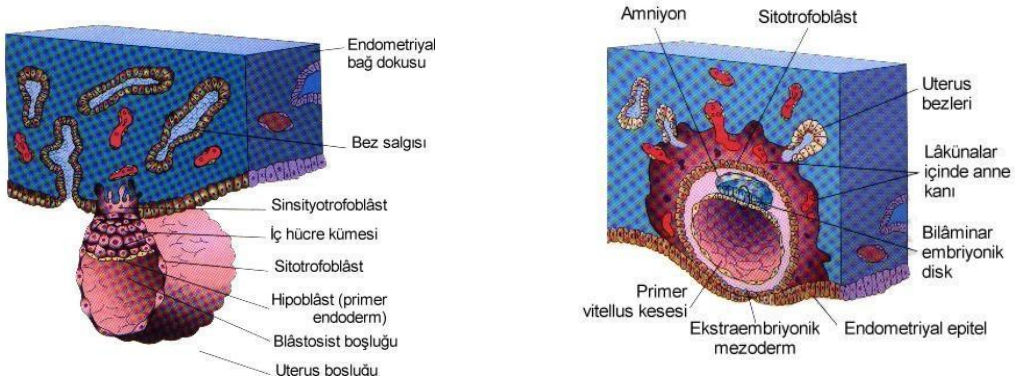
**Gebelikte Plasenta Oluşumu**

Matür oositin sperm ile döllenmesiyle zigot (46 kromozomlu diploid hücre) oluşur. Zigot ardışık mitoz bölünmeler geçirir. Oluşan her bir hücreye blastomer denir. Fertilizasyondan 4 ile 5 gün sonra oluşan 58 hücreli blastula, embriyoya dönüşecek olan 5 hücre (iç hücre kitlesi) ile trofoblastları oluşturacak olan 53 hücreye ayrılır. Bu evreye blastokist evresi denir (Şekil-1). Fertilizasyondan sonraki 6-7. günlerde blastokist iç hücre kitlesine yakın bölgeden endometriuma implante olur. Trofoblastlar, blastokistin desiduaya tutunmasını, fetusa gerekli besinin sağlanmasını ve endokrin organ gibi işlev görererek annenin gebeliğe uyumunu ve gebeliğin devamlılığını sağlarlar. Fertilizasyondan sonraki 8. günde trofoblastlar dışta multinükleer sinsityotrofoblastlara, içte ise mononükleer sitotrofoblastlara farklılaşırlar. İmplantasyonun tamamlanması ile trofoblastlar villöz ve ekstravillöz trofoblastlara farklılaşırlar. Villöz trofoblastlar, plasentadaki koryonik villusları oluştururlar ve primer görevleri anne ile fetus arasındaki oksjen ile besin maddelerinin transportunu sağlamaktır. Ekstravillöz trofoblastlar villus dışında bulunur ve endovasküler ve interstisyel olmak üzere 2 kategoriye ayrılırlar.




**Şekil 1: Zigotun yarıklanması ve blastokist oluşumu**

Blastokist ve trofoblastlar büyüdükçe bu kitlenin bir kutbu uterus kavitesine ilerlerken, diğer kutbu endometrium derinliklerine doğru gömülür. İç kutup yani desidua bazalise bakan yüz (plasental gelişim alanı) villöz yapıdadır ve koryon frondozum adını alır. Endometrial kaviteye doğru gelişen kısım ise düz koryonu (koryon leva) meydana getirir. Fertilizasyondan sonraki 10. günde blastokist tamamen endometriumla örtülüdür (Şekil-2). Ancak bir tümör hücresi gibi davranarak endometriyumda invazyonuna devam eder. Fertilizasyonun 12. gününden itibaren, sinsityotrofoblastlar arasında vakuoler boşluklar oluşmaya başlar ve




**Şekil 2: Blastokistin endometriuma implantasyonu**

birleşerek ileride intervillöz boşluğun gelişeceği daha büyük lakünaları oluşturur. Lakünalar büyüdükçe aradaki sinsityotrofoblastlar incelir ve karmaşık bir trabekül

örgüsü ortaya çıkar. Sitotrofoblastlar da fertilizasyonun yaklaşık 12.gününde çoğalarak trabekülaların içine penetre olurlar. Trabekülalar, oluşacak villöz ağaçların öncüleridir. Fertilizasyondan yaklaşık 15 gün sonra maternal arterial kan intervillöz boşluğu doldurmaya başlar ve yaklaşık 17. günde fetal kan damarları fonksiyonel hale gelerek gerçek plasental dolaşım başlar(11).

İnsan plasentasının gelişiminin en dikkat çeken özelliklerinden biri, maternal damar yapısında fetal kaynaklı olarak tanımlanan trofoblast hücreleri tarafından gerçekleştirilen yaygın değişimdir. Gebeliğin ilk yarısında olan, spiral arterlerdeki değişiklikler ekstravillöz trofoblastlar tarafından gerçekleştirilir. Bunlardan interstisyel trofoblastlar, desidua ve myometriumu invaze eder ve spiral arterleri çevreleyerek, endovasküler trofoblast invazyonunu kolaylaştırmak için damarların hazırlanmasını sağlar. Endovasküler trofoblastlar ise, spiral arterlerin lümenine girer ve başlangıçta lümen içerisinde hücresel bir tıkaç oluştururlar. Ardından apopitozis ile damar endotelini harap ederek media tabakasını invaze eder ve değiştirirler. Damarın media tabakasındaki düz kas ve bağ dokunun yerini fibrinoid madde alır . Böylece plasentaya özgü düşük dirençli kan akımının oluşması sağlanır. Bu vasküler değişimdeki herhangi bir hatanın preeklampsi gelişiminde temel patolojilerden biri olduğu düşünülmektedir(12).

**Preeklampsi**

Normotansif bir kadında gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan Hipertansiyona(HT), proteinüri veya son organ hasarının eşlik etmesi olarak tanımlanır(13).

2013 yılında " American College of Obstetricians and Gynecologist" (ACOG) hastalığın dinamik karakterinin bir sonucu olarak hafif preeklampsi tanımından vazgeçmiştir. Preeklampsi şiddetli özellik göstermeyen ve şiddetli preeklampsi olarak iki şekilde sınıflandırılmıştır. Ayrıca proteinüri de zorunlu tanı kriteri olmaktan çıkarılmıştır(13). Preeklampsi tanı kriterleri Tablo-1' de özetlenmiştir.

**Tablo 1: Preeklampsi tanı kriterleri**

| |
|---|
| - Normotansif bir gebede, 20.gebelik haftasından sonra en az dört saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ya da diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması |
| - Normotansif bir gebede, 20.gebelik haftasından sonra ortaya çıkan sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg yada diyastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olması<br>(Birkaç dakika ara ile ölçülmesi yeterlidir.) |
| - Yeni gelişen proteinüri varlığı<br>• 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg proteinüri olması veya<br>• Protein/Kreatinin Oranı ≥ 0,3 olması(her biri mg/ dL cinsinden olmalı)<br>• Dipstick yöntemi ile ≥ 1 + protein saptanması |
| **20. gestasyon haftasında proteinürinin eşlik etmediği hipertansiyonu olan hasta grubunda, aşağıdaki klinik tablolardan herhangi birinin bulunması** |
| - Trombositopeni(trombosit sayısı < 100.000/ μL) |
| - Progresif seyreden renal fonksiyon bozukluğu<br>(serum kretainin düzeyi > 1.1mg/ dL olması ya da serum kreatinin konsantrasyonunun renal hastalığın eşlik etmediği durumlarda normalin iki katına çıkması) |
| - Karaciğer transaminazlarının normal konsantrasyonun iki katına çıkması |
| - Pulmoner ödem |
| - Serebral veya görme ile ilgili belirtiler |

Tablo-2' de şiddetli preeklampsi tanı kriterleri özetlenmiştir. Son çalışmalar idrardaki protein miktarı ile preeklampsideki gebelik sonuçları arasında minimal bir ilişki olduğunu göstermiş ve 2013 yılında ACOG tarafından masif proteinüri ( > 5gr/24 saat) şiddetli preeklampsi tanı kriterleri arasından çıkarılmıştır. İntrauterin gelişme kısıtlılığı(IUGK) da şiddetli hastalığın özelliği olmaktan çıkarılmış ve preeklampsiden bağımsız olarak yürütülmesi önerilmiştir(13).

**Tablo 2: Şiddetli preeklampsi tanı kriterleri**

| |
|---|
| - Herhangi bir antihipertansif tedavi almaksızın istirahat halinde iken dört saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının basıncının ≥ 160 mmHg veya diastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olması |
| - Trombositopeni(trombosit sayısı < 100.000 /μL) |
| - Karaciğer fonksiyonlarının bozulması ( karaciğer enzim düzeylerinin normal sınırların iki kat veya üzerine çıkması), başka bir tanı ile açıklanamayan süregelen şiddetli sağ üst kadran ağrısı ya da tedaviye yanıt vermeyen epigastrik ağrının olması veya her ikisinin birlikte olması |
| - Progresif seyreden renal fonksiyon bozukluğu(serum kreatinin düzeyi >1,1 mg/dL olması ya da herhengi bir renal hastalık olmaksızın serum kreatinin konsantrasyonunun iki kat artması |
| - Pulmoner ödem |
| - Serebral veya görme ile ilgili belirtiler |

Hipertansiyonla beraber sistemik bulgulardan en az birinin olması şiddetli preeklampsi tanısı koydurur (Tablo-2).

**Preeklampsi İnsidansı Ve Risk Faktörleri**

Preeklampsi, sıklıkla genç ve nullipar gebeleri etkilerken, yaşlı gebelerde kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi gelişme riski daha yüksektir. İnsidansı, ırk, etnik köken ve buna bağlı genetik predispozisyonla ilişkili olup, çevresel, sosyoekonomik ve hatta mevsimsel olarak değişebilir(14).

Preeklampsi ile ilişkili birçok risk faktörü vardır. Bunlar, nulliparite, obezite, ileri anne yaşı, önceki gebeliklerde preeklampsi öyküsü, ailede preeklampsi öyküsü, diabet öyküsü, kronik hipertansiyon ve/veya renal hastalık öyküsü, trombofili öyküsü, vasküler ya da bağ dokusu hastalığı öyküsü olarak sayılabilir(13).

Maternal kilo ve preeklampsi riski arasındaki ilişki doğru orantılıdır. Vücut kitle indeksi 20 kg/m²' den az olan gebelerde preeklampsi insidansı % 4,3 iken, VKİ > 35 kg/m² olan gebelerde %13,3' e yükselir. Tekil gebeliği olan gebelerle

karşılaştırıldığında çoğul gebeliği olan gebelerde insidans %5' e karşılık %13 bulunmuştur. Siyah ırktan olmanın da hastalık için bir risk faktörü olduğu pek çok yayında belirtilmiştir(15).

Preeklampsi gelişiminde paternal faktörün de riski artırdığını ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır. Lie ve ark.(16) yaptıkları çalışmada, daha önce preeklamptik bir gebeliğe babalık yapan erkeklerin, bir başka kadınla olan gebeliklerinde (kadının önceki gebeliğinde preeklampsi olup olmamasından bağımsız olarak) riskin 2 kat artmış olduğu bulunmuştur.

Gebelikte sigara kullanımı birçok istenmeyen sonuca neden olsa da, ironik olarak gebelikte hipertansiyon riskini azaltmaktadır(17).

**Preeklampsi Etiyopatogenezi**

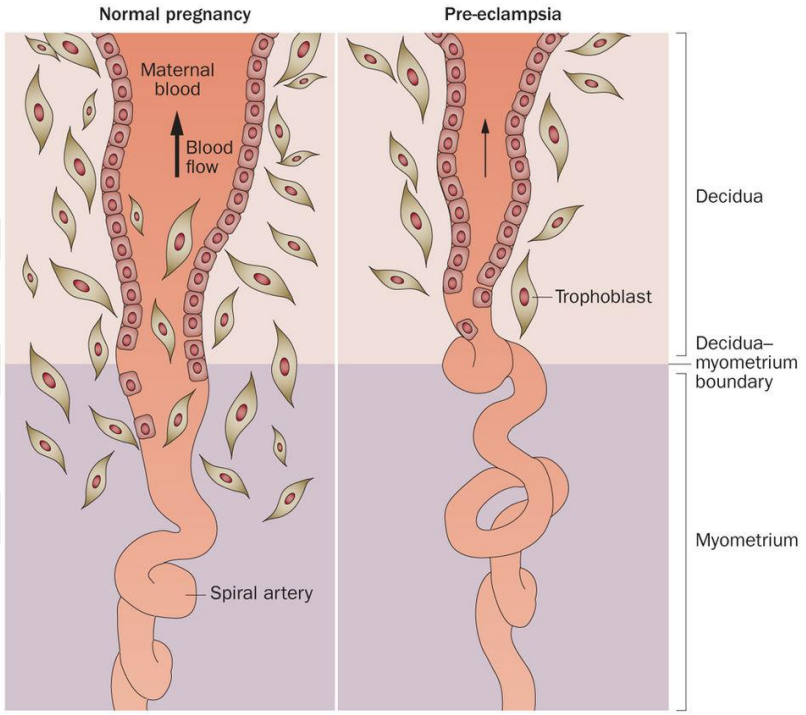
Preeklampsi, uteroplasental iskemi, endotelyal disfonksiyon ve aktive olmuş koagülasyon ile karakterize multifaktoriyel patolojiye sahip bir sendromdur. Günümüzde yapılan birçok araştırmaya rağmen, patogenezi ve gelişiminden sorumlu etiyolojik neden halen net olarak bilinmemektedir. Bu konu ile ilgili çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bu bölümde etiyopatogenezi açıklamakta en çok kabul gören mekanizmalar üzerinde durulacaktır(18).

**1. Anormal trofoblastik invazyon**

Preeklampsi etiyolojisini açıklamak için en çok üzerinde durulan nokta yetersiz trofoblastik invazyondur. Preeklampsi, plasental doku varlığında gelişmektedir ve preeklampside, tek tedavi yöntemi doğumdur, yani plasentanın çıkarılmasıdır(18).

Uterus kan akımı, asıl olarak uterin arter ile sağlanır. Gebelikte, fetus ve plasentanın oksijen ve besin ihtiyacını karşılamak için uterin kan akımı on kat artar. Bu akımın sağlanabilmesi için, uterin arterlerin terminal dalları olan spiral arterlerin fizyolojik değişimle uteroplasental arterlere dönüşümü gerekir. Normal implantasyon sırasında, spiral arterler ekstravillöz trofoblastlarla invaze olarak yeniden yapılanma sürecine girerler. Bu süreç iki aşamada gerçekleşir. İlk aşamada değişiklikler spiral arterlerin desidual kısmında ve ilk trimesterde olur. İkinci aşama ise, 16. gebelik haftasında başlar ve myometriuma doğru ilerler. Bu olay gebeliğin 20. haftasına kadar tamamlanır. Trofoblastik invazyon, vasküler endotel ve müsküler tabaka yerine

geçerek dilate ve düşük dirençli damarların oluşmasını sağlar. Bu sayede spiral arterler, gebelik öncesi boyutlarına göre 4-6 kat daha fazla genişler, fetus ve plasenta için yeterli kan akımını sağlar. Normal gebelikte görülen trofoblastik invazyon preeklampside arterlerin desidual bölümleriyle sınırlıdır. Spiral arterlerin myometrial kısmı muskuloelastik yapısı ile kalır ve sonucunda yüksek dirençli, küçük çaplı damarlar oluşur(19) ( Şekil- 3).




**Şekil 3: Normal gebelikte ve preeklampside trofoblast invazyonu**

Preeklamptik gebelerden elde edilen plasenta yatak biyopsilerinde spiral arterlerde fizyolojik değişikliklerin olmadığı gösterilmiştir; spiral arter duvarında yetersiz trofoblastik invazyon, damar çevresinde interstisyel dokuda çok hücreli damara invaze olamamış trofoblastlarda artış, kalın duvarlı spiral arterler ve lümen içerisinde tromboz ve aterom plakları gözlenmiştir. Bu durum plasental iskemi ve hipoksiyle sonuçlanmaktadır(20).

**2. Endotel hücre aktivasyonu**

Endotel hücreleri kan akımını düzenlediği gibi bazal vazomotor tonusu da düzenlerler. Bu işlev, vazodilatasyon için NO ve PGI2, vazokonstrüksiyon için ise

Platelet Aktive Edici Faktör(PAF) ve Endotelin(ET) gibi faktörlerin endotel hücrelerinden salınımı ile yapılır. Normal koşullarda, bazal vazomotor tonustan NO ve ET sorumludur, PGI2 ve PAF ancak vasküler tonusun ve onun dinamiğinin bozulduğu koşullarda devreye girer. Endotel hücreleri ayrıca istirahat halinde ve intakt iken antikoagülan aktiviteye sahiptir(21).

Preeklampsinin klinik bulgularının nedeni endotelyal disfonksiyondur. Endotelyal vasküler tonus kaybı sonucu hipertansiyon, endotelin vasküler geçirgenliğinin artması sonucu proteinüri ve ödem, anormal endotelyal prokoagülanların salınımı sonucu ise koagülopati gelişir. Aynı şekilde beyin, karaciğer, böbrek ve plasenta gibi hedef organdaki endotel disfonksiyonu sonucunda baş ağrısı, görme problemleri, epigastrik ağrı, IUGK gelişmektedir. Bu endotelyal hücre değişikliğine neden olan olaylar ise plasental hipoksi/ iskemi veya herhangi bir uyarıya bağlı olarak salgılanan faktörlere yanıt olarak başlar. Plasental hipoksi ile beraber oksidatif stres oluşur. Oksidatif stres, endotel hücre hasarına neden olan serbest oksijen radikalleri ve oksijenize lipidlerin oluşumuna yol açar. Bunlar da inflamasyonu tetikler. Salınan fazla miktarda sitokin özellikle TNF alfa ve interlökinlere bağlı NO' nun üretimi azalır ve buna bağlı prostaglandin dengesi bozulur. Endotel kaynaklı potent bir vazodilatör ve trombosit agregasyonunun güçlü bir inhibitörü olan PGI2 azalırken, trombosit kaynaklı, güçlü vazokonstrüktör etkisi olan ve trombosit agregasyonunu stimüle eden Tromboksan A2(TXA2) artar ve anjiotensin II' ye karşı mevcut direnç ortadan kalkarak vazospazm meydana gelir(22).

Preeklampside oksidatif stresin etkilerinin saptanması, preeklampsinin önlenmesinde antioksidanların potansiyel yararlarına karşı ilginin artmasına neden olmuştur. Ancak yapılan randomize çalışmalar, preeklampsiyi önlemek için diyet desteği ile C vitamini(askorbik asit) ve E vitamini(alfa-tokoferol) alımının yararını desteklememektedir(23).

Preeklampside, yetersiz uteroplasental gelişime bağlı olarak ortaya çıkan hipoksik ortamın, plasentadan maternal sistemik dolaşıma geçen ve endotelyal disfonksiyonuna neden olan bazı anjiogenik ve anti-anjiogenik faktörlerin de salınımına sebep olduğu düşünülmektedir. Preeklampsi gelişecek gebelerin trofoblastik dokularında, maternal dolaşıma giren en az iki anti-anjiogenik faktörün (sFlt-1 ve sEng) aşırı üretildiği tespit edilmiştir. Maternal serumda sFlt-1

düzeylerindeki artış dolaşımdaki serbest PGF ve VEGF etkisiz hale getirerek ve azaltarak endotel fonksiyon bozukluğuna yol açar. sEng ise TGF-ß (Transforming Growth Factor Beta) ' yı bloke eder ve NO bağımlı vazodilatasyonu azaltır. Her iki faktör de preeklampsi gelişiminden aylar önce artış gösterir. Anne kanında artarken, fetal dolaşımda ve amniyon sıvısında artmazlar(24, 25).

**3. İmmunolojik faktörler**

Preeklampsinin ilk gebeliklerde, sonraki gebeliklere oranla daha sık görülmesi, farklı eşlerle olan gebeliklerde farklı sonuçlar oluşması, oosit bağışından sonraki gebeliklerde insidansın artması preeklampsi patofizyolojisinde immunolojik faktörlerin etkisi olabileceğini destekleyen faktörlerdir(26).

Gebelik başlangıcında fizyolojik olarak immun sistem aktive olur. Fizyolojik olarak akut faz reaktanlarında artış olur. Ancak bu durum 2. trimesterden başlayarak giderek azalır. Gebe kadınlardaki bu immunolojik baskılanma bazı kadınlarda otoimmun hastalıklardaki düzelmeyi ve enfeksiyonlara daha kolay yakalanmayı kısmen açıklayabilir. Preeklampside ise immun sisteminin aktivasyonu söz konusudur. Nötrofil, monosit, makrofaj, NK(Naturel Killer) hücreler, T hücreler aktive olmuştur. Normal gebelikte maternal dolaşıma bırakılan nekrotik trofoblastlar, makrofaj veya dentritik hücreler tarafından fagosite edilir ve bu hücrelerden çeşitli sitokinler salgılanır. Preeklampsi olgularında alınan plasenta yatak biyopsilerinde, preeklamptik desidual dokuda artmış dentritik hücre infiltrasyonu gösterilmiştir(27).

Normal implantasyon evresinde, maternal desidua ve spiral arterler üzerinde trofoblast invazyonunu yönlendiren bir kontrol mekanizması vardır. Trofoblastların yoğun lökosit infiltrasyonuyla desiduaya invazyonu ve ardından gerçekleşecek arteryal değişim için allogenik hücrelerle yakın doku teması kurması gerekmektedir. Sinsityotrofoblastlar membranlarında klasik insan lökosit antijeni(HLA: Human Leukocyte Antigene) proteini üretmezler ve bu sayede immunolojik ret reaksiyonu gerçekleştirmezler. Klasik klas-I-HLA antijenleri bulunmamasına rağmen sitotrofoblastlar non-klasik HLA-G ve HLA-E antijenlerini eksprese ederler. HLA-G antijeni taşıyan trofoblastlar desidual NK hücreleri tarafından yakalanmaktan kurtulur ve spiral arteriolleri invaze eder. Preeklamptik gebelerde HLA-G miktarında azalma gösterilmiştir. Bu da anormal trofoblastik invazyona neden olabilmektedir(28).

Normal gebeliklerde Th1(T-Helper 1) ve Th2(T-Helper 2) lenfosit dengesi Th2 lehinedir. Th2 hücreleri humoral immuniteyi düzenlerken, Th1 hücreleri ise inflamatuar sitokin sekresyonunu uyarır. Bu denge, sitotoksik Th1 sitokinlerinin olumsuz etkilerini baskılayarak, fetal allografta yönelik maternal immun toleransın oluşmasına olanak sağlar. Preeklampside ise, bu denge Th1 lehine değişir ve Th1 lenfositlerin salgıladıkları sitokinler, plasental oluşum ve endotel fonksiyonları açısından olumsuzluklara neden olarak preeklampsi tablosunun ortaya çıkmasına neden olabilir(29).

Bir diğer teori, paternal kaynaklı plasenta ve fetal antijenlere karşı matenal immun toleransın ortadan kalkması veya düzensizliğidir. Örneğin molar gebeliği olan gebelerde erken başlangıçlı preeklampsi insidansı artmıştır(30).

**4. Genetik faktörler**

Preeklampsi, multifaktoriyel ve poligenik bir hastalıktır. Geniş kapsamlı derlemelerinde, Warrd ve ark.(31) yaptıkları çalışmada, preeklamptik annelerin kızlarında preeklampsiye özgü riskin %20 ile %40, kız kardeşlerinde %11 ile %37 ve ikiz çalışmalarında %22 ile %47 arasında olduğunu tespit etmişlerdir.

Preeklampsi ile ilişkili olabilecek pek çok gen çalışılmış, ancak netlik kazanmamıştır. Preeklampsi genetiği hakkında yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak buna rağmen, genetik ve fenotipik ekspresyonu etkileyen değişkenler sayıca fazla olup, patogenezi açıklamada yeterli düzeye ulaşılamamıştır(32).

**5. Beslenme faktörleri**

Beslenme ile preeklampsi ilişkisine yönelik hipotezler oldukça farklıdır. John ve ark. (33) genel popülasyonda antioksidan etkili meyve ve sebze tüketmenin kan basıncında azalmayla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Zhang ve ark. (34) günde 85 mg' dan az askorbik asit tüketen gebelerde, preeklampsi sıklığının 2 kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir.

Günümüzde preeklampsiyi önlemede düşük doz aspirin profilaksisi güvenli bulunmuş ancak standart bir tedavi şeması çizilememiştir. Villar ve ark. (35), diyetle düşük kalsiyum alan popülasyonlarda diyete kalsiyum eklenmesinin perinatal mortaliteyi azaltmaya çok az bir etkisi olduğunu, fakat preeklampsi sıklığı üzerine

etkisinin olmadığını göstermişlerdir. Antioksidan olarak C ve E vitamini alımının yararı ise tespit edilememiştir(23).

Sonuç olarak günümüzde preeklampsinin patofizyolojisi halen net olarak aydınlatılamamıştır ve güncel literatürlerin büyük çoğunluğu anormal trofoblastik invazyon ve endotel disfonksiyonu üzerine odaklanmıştır. Bu nedenle özellikle moleküler düzeydeki çalışmaların, preeklampsinin patofizyolojisini açıklığa kavuşturması beklenmektedir.

**Preeklampside Görülen Sistemik Değişiklikler**

Preeklampsi sendromunun maternal sonuçlarının çoğu genellikle tutulan organ sistemlerine göre tanımlansa da, sıklıkla çok sayıda organ etkilenir ve klinik olarak birbirine eklenmektedirler.

**1. Kardiyovasküler sistem**

Preeklampsi ve eklampsinin klinikteki asıl yüzü hipertansiyondur. Kan basıncı genellikle kademeli olarak yükselir ve hipertansif sınıra 3. trimesterde, genellikle de 37. haftadan sonra ulaşır. Bazı kadınlarda hipertansiyon 34. gebelik haftasından önce ya da postpartum gelişebilir(36).

Kan basıncı, kalp debisi ve periferik direncin çarpımıdır. Kalp debisi, normal gebeliklerin 1. trimesterinde artar ve gebelik öncesi seviyesinin %30- 50 daha üstüne çıkar. Bu artış gebeliğin geriye kalan döneminde de korunur ve preeklamptik gebelerde daha fazladır. Normal gebeliklerde total periferik direnç %25 azalırken, preeklampside artmıştır. Periferik vasküler dirençteki bu artış preeklampsideki kan basıncı artışının asıl sebebidir(37).

Preeklampside hipertansiyona bağlı afterload artar, buna cevap olarak myokardda ventriküler remodelling oluşur. %40 hastada diastolik disfonksiyon mevcuttur. Afterload artışı ve yaygın vazokonstrüksiyon ile beraber interstisyel alana plazma sızmasına bağlı periferal ödem meydana gelir. Periferal ödemi olan preeklamptik kadınlar pulmoner ödem ve serebral ödem açısından risk altındadırlar. Preeklampside normal gebeliğin hipervolemisi olmadığı için normal sınırlarda olan kan kaybı bile normal gebelerden daha az tolere edilmektedir(38).

**2.Hematolojik sistem**

Preeklampside en yaygın koagülasyon anormalliği trombositopenidir. Trombositopeninin nedeni, mikrodolaşımdaki mikroanjiopatik endotel hasarı sonucu oluşan trombosit aktivasyonu ve trombüs oluşumudur. Trombosit sayısı < 100.000 /μL olması ağır hastalığı gösterir. Doğumdan sonra 3-5 gün içinde normal düzeye ulaşır. HELLP(Hemolysis, Elevated Liver Enzyme Levels, and Low Platelet Levels) sendromunda doğum sonrası trombosit sayısı düşmeye devam edebilir. 48-72 saatte halen düşmeye devam ederse trombotik mikroanjiopatiler akla gelmelidir. Mikroanjiopati gelişmesi durumunda periferik yaymada şistositoz, sferositoz ve retikülositoz görülür. LDH artar, haptoglobulin azalır. Hemoglobinemi, hemoglobinüri ve hiperbilirubinemi gibi aşırı hemoliz bulguları da şiddetli hastalığın göstergesidir. Preeklampside kapiller sızıntıya sekonder ortaya çıkan hemokonsantrasyon nedeniyle hematokrit yükselir, ancak tabloya hemoliz eşlik ediyorsa normal de olabilir. Koagülasyon faktörleri azalır. Plasenta dekolmanı eşlik etmedikten sonra fibrinojen düzeyinde değişiklik beklenmez. D-dimer gibi fibrin yıkım ürünleri nadiren yükselir. Vasküler endotel hücresi bazal membranı ile ilişkili bir glikoprotein olan fibronektin artar. Preeklampside tromboz ve DIC(disseminated intravascular coagulation) gelişimine eğilim vardır(39).

**3. Renal sistem**

Normal gebelikte GFR ve renal kan akımı belirgin olarak artar. Ancak preeklampside artmış vazospazma bağlı her ikisi de azalmıştır. Ayrıca plazma hacminin preeklampside azalması da GFR' deki azalmaya katkıda bulunmaktadır. Hemokonsantrasyon ve renal kan akımının azalmasına bağlı olarak oligürü gelişebilir(40).

Normal gebelikte kreatinin düşük olmasına rağmen preeklamptik gebelerde ciddi vazospazmın yol açtığı intrensek renal değişikliklere bağlı olarak normalin üstündedir. Prerenal değişikliklere bağlı, idrar osmolaritesi ve idrar/ plazma kreatinin oranı artar. Plazma ürik asit konsantrasyonları, preeklampside tipik olarak yüksektir(41).

Proteinüri, tanı kriterlerinden biridir, ancak bazen geç gelişebilir ve doğumdan sonra ortaya çıkabilir. Proteinüri, glomerüler bariyer bütünlüğü ve

tübüllerden proteinlerin tutulmasının bozulmasına bağlı ortaya çıkar. Renal biyopsi yapılan preeklamptik kadınlarda, glomerüllerde karakteristik değişiklikler saptanmıştır. Glomerül hacmi azalmış, podosit disfonksiyonu nedeniyle şişen endotel hücreleri ile glomerül kapillerin lümeni daralmış, bazal membran incelmiştir ve elektrodens moleküller içermektedir. Bu glomerüler değişiklik Spargo ve ark.(42) tarafından glomerüler kapiller endotelyozis olarak tanımlanmıştır. Glomerüler lezyonlar preeklampsi için patognomonik değil, ancak karakteristiktir. Klinik, glomerüler hasarla orantılıdır. Doğumdan sonra glomerüler lezyonlar düzelmeye başlar ve 5-10 hafta sonra tamamen düzelir. Glomerüler lezyonlar hipertansiyondan çok proteinüri ile ilişkilidir. Preeklampsi tek başına nadir olarak akut tübüler nekroza neden olur. Karşılanmayan ciddi hemoroji varlığında ortaya çıkabilir. Akut kortikal nekroz da çok nadirdir. Preeklampside, elektrolit değişiklikleri de pek görülmez(43).

**4. Endokrin sistem**

Renin, anjiotensin ve aldosteron normal gebeliğe göre azalır, ancak gebe olmayanlara göre halen normal değerlerin üzerindedir. Artmış plazma progesteronun dönüşümü sonucu deoksikortikosteron artar. Preeklamptik gebelerdeki sodyum tutulumunun bir nedeni de budur. ANP artar. Vazopressin düzeyleri ise, normal gebelerle benzerdir(44, 45).

**5. Hepatik sistem**

Ölümcül eklampsisi olan gebelerdeki karaciğer değişiklikleri, 1856' da Virchow tarafından tanımlanmıştır(46).

Semptomatik tutulum ağır hastalığın bulgusu olarak kabul edilir. Tipik olarak sağ üst kadran ağrısı veya epigastrik ağrı ile hassiyet vardır. Bu bulgu, hepatoselüler nekroz, iskemi ve ödem soncu Glisson kapsülünün gerilmesi nedeniyle olur. Ayrıca subkapsüler hematom rüptürünün de ön belirtisi olabilir. Subkapsüler hematomun HELLP sendromuyla olma olasılığı daha fazladır. Birçok olguda AST(Aspartat Aminotransferaz) ve ALT(Alanin Aminotransferaz) yükselmiştir. Değerler nadiren 500 U/L ' yi geçer ve doğumdan sonra 3 gün içinde normale döner. Özellikle hemoliz varlığında hiperbilirubinemi de görülebilir(47).

**6. Santral sinir sistemi**

Preeklampsi sendromunda mevcut nörolojik bulgular ciddi tutulumu gösterir. Beyin kan akımı normal gebelerde son trimesterde %20 oranında azalır. Ağır preeklampside ise beyin kan akımı ciddi bir artış gösterir. Endotel hasarı üzerine serebral hiperperfüzyonun eklenmesiyle serebral ödem ortaya çıkar ve tutulan bölgeye göre semptom oluşur. En sık parietal ve oksipital lob tutulur. Baş ağrısı ve skotom serebral hiperperfüzyona bağlı oluşur. Baş ağrısı hafif veya ağır olduğu gibi, aralıklı veya sürekli de olabilir. Genellikle ağrı kesicilere cevap vermez, ancak magnezyum sülfat tedavisi sonrasında düzelir. Yaygın beyin ödemi varlığı ise daha ciddi ve tehlikeli bir durumdur, çünkü supratentoryal fıtıklaşmayla sonuçlanabilir. Görme bozuklukları preeklampside nadir, eklampside ise %15 oranında görülür. Geçici veya kalıcı körlük oluşabilir. Konvülsiyonlar olabilir ve eklampsi için tanı koydurucudur. Nöbetlere uyarıcı bir nörotransmitter olan glutamatın artışı neden olur. Klinik ve deneysel bulgular, uzamış nöbetlerin, belirgin beyin hasarına ve daha sonra beyin disfonksiyonuna neden olabileceğini göstermiştir(48).

**Preeklampsiyi Öngörme Ve Önleme**

Preeklampsi patofizyolojisiyle ilişkili olduğu düşünülen çeşitli biyolojik, biyokimyasal ve biyofizik belirteçlerin erken gebelikte veya gebelik boyunca ölçümünün, preeklampsi gelişimini öngörebileceği öne sürülmüş ve pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak günümüzde güvenilir, geçerli ve ekonomik bir tarama testi henüz bulunmamaktadır. Anjiogenik faktörlerin ölçümü (VEGF, PGF, sFlt-1, sEng) en umut verici testler olarak görünmektedir. Yakın zamanda ağır preeklampside bu faktörlerin öngörü duyarlılığı yeniden gözden geçirilmiş ve tüm preeklampsi olgularında, duyarlılıkları %30 ile %50 arasında, özgüllükleri ise yaklaşık % 90 olarak rapor edilmiştir. Ancak şu an için rutin kullanımı önerilmemektedir(49).

Preeklampside profilaksi amacıyla çeşitli protokoller denenmiş, ancak çoğu etkisiz bulunmuştur. Buna karşın şu an için kabul gören yaklaşım, preeklampsi geliştirme riski yüksek olan hastalara herhangi bir kontrendikasyon yoksa, 16. gebelik haftasından önce başlamak üzere 100-150 mg düşük doz aspirin verilmesi yönündedir. Bujoid ve ark.(50) yaptıkları çalışmada, düşük doz aspirin kullanımının preeklampsiyi azalttığını göstermişlerdir. 16. gebelik haftasından önce aspirin

başlanan olgularda preeklampsi gelişimi için rölatif risk 0,47, 16.gebelik haftasından sonra başlananlarda ise 0, 81 olarak rapor edilmiştir.

**Preeklampsi Yönetimi**

Preeklampsi, sistemik bir hastalıktır. Klinik, güçlükle fark edilen semptomlardan, anne ve bebeğin yaşamını tehdit eden multiorgan tutulumuna kadar değişebilen spektrumda olabilir. Hem anne hem de fetus açısından izlem ve tedavi, sistemik hastalıklarla başa çıkabilecek bir ekibe sahip, yoğun bakım koşulları olan bir merkezde, yüksek riskli gebeliklerin izlemi ve yönetimi ile ilgili eğitim almış, deneyimli kadın hastalıkları ve doğum uzmanları tarafından yürütülmelidir.

Preeklampsinin kesin tedavisi doğumdur. Yönetim preeklampsi veya şiddetli preeklampsi durumuna göre değişmektedir.

**1. Preeklampsi yönetimi:**

Anne hayatı ciddi tehlikede değildir. Akciğer maturasyonu sağlanana kadar takip edilebilir. Yatarak tedavi ya da ayaktan yakın takip uygundur. Fiziksel aktivite kısıtlaması yararlıdır, ancak mutlak yatak istirahati gerekli değildir. İlk başvuruda hospitalizasyon düşünülebilir ve takipte değerlendirilmesi gereken parametreler şunlardır(51):

- Baş ağrısı, görme bozukluğu, epigastrik ağrı yönünden günlük takip,
- Günlük tartı izlemi,
- İki günde bir proteinüri takibi,
- Dört saatte bir oturur pozisyonda kan basıncı ölçümü,
- Kreatinin, AST, ALT, trombosit takibi,
- Fetal büyüme, fetal iyilik hali takibi.

Bu izlemin amacı kötüleşen preeklampsinin erken dönemde belirlenmesi ve doğum zamanlamasını da içeren bir yönetim planının geliştirilmesidir. Çoğu hafif preeklampsi olgusu konservatif olarak spontan eylem başlayana kadar veya serviks, doğum indüksiyonuna uygun hale gelene kadar izlenebilmektedir. Şiddetli preeklampsi kriterlerinden herhangi birinin gelişmesi durumunda, şiddetli preklampsi protokolü uygulanmalıdır. Hafif preeklampside antihipertansif tedaviye genelde gerek yoktur. Akciğer maturasyonu sağlandıktan sonra indüksiyonla vajinal doğum ilk tercihtir. İndüksiyona yanıtsız olgularda sezeryan tercih edilmelidir(52).

**2.Şiddetli preeklampsi yönetimi:**

Şiddetli preeklampsi, anne hayatını tehdit eden, yoğun bakım şartları gerektiren acil bir durumdur. Kesin tedavi doğumdur, ancak 32. haftanın altında fetal iyilik hali düşünülerek izlem yöntemi uygulanabilirliği tartışmalı olup, hala bu konu ile ilgili net veriler bulunmamaktadır. Şiddetli preeklampsi tanısı konulduğu zaman maternal kan basıncı kontrol altına alınmalı, olası gelişebilecek konvülsiyon önlenmeli ve doğum zamanı ile ilgili en uygun karar verilmelidir. Diastolik kan basıncı 100 veya üzerinde ise antihipertansif tedavi başlanmalıdır. Amaç; uteroplasental kan akımını azaltmadan, hipertansiyona bağlı serebrovasküler kanama, ensefalopati, konvülsiyon, konjestif kalp yetmezliği ve dekolman gibi komplikasyonları önlemektir. Bu komplikasyonların çoğu, kan basıncı $\geq$ 160/110 mmHg olduğunda ortaya çıkmaktadır. Hidralazin, labetolol, sodyum nitroprussid akut tedavide kullanılan parenteral antihipertansiflerdir. Oral yolla etkili ilaç ise nifedipindir. Diüretikler plasental perfüzyonu azalttığı için pulmoner ödem dışında kullanılmazlar(53).

Şiddetli preeklampsi olgularında, baş ağrısı, görme bozuklukları, epigastrik ağrı, sağ üst kadran ağrısı, bilinç bulanıklığı gibi belirtiler konvülsiyon ön belirtisi olarak kabul edilmeli ve magnezyum sülfat profilaksisi yapılmalıdır. 100 ml sıvı içerisinde 4-6 gr magnezyum sülfat, 15-20 dakika içerisinde intravenöz infüzyon şeklinde yükleme yapılır. Takiben saatte ortalama 1-2 gr gidecek şekilde intravenöz infüzyon şeklinde idame ile devam edilir Terapötik doz aralığı 4-7 mEq/ L ya da 4,8-8,4 mg/dL arasındadır. Toksisite takibi yapılmalıdır. Toksisitenin ilk bulgusu derin tendon refleks kaybıdır. Bu nedenle klinik takibi derin tendon reflekslerinin takibi ile yapılmaktadır. Takipte magnezyum düzeyinin rutin ölçülmesi önerilmemektedir. Doğum eylemi süresince ve postpartum 24 saat süresince magnezyum sülfat verilmelidir. Postpartum konvülsiyon olursa bundan sonra 24 saat daha verilir(54).

Şiddetli preeklampside izlem yöntemiyle ilgili şu ana kadar yapılan pek çok çalışmada maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir. Şiddetli preeklampsi tanısı 24. haftadan önce konulmuş ise, ACOG tarafından perinatal beklenti olmadığından terminasyon önerilmektedir. 24-34. haftalar arasında tanı almış ise, akciğer maturasyonu için steroid yapılıp takiben doğumun

gerçekleştirilmesi önerilmektedir. 34. haftadan sonra ise beklemeden doğumun gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Doğum şekline gestasyonel yaş, fetal prezentasyon, fetal distres varlığı ve serviksin durumuna göre karar verilir. Vajinal doğum ilk tercihtir. İndüksiyona yanıtsız durumlarda sezeryan tercih edilmelidir(55).

**Soluble Fms Like Tyrosine Kinase-1 ( sFlt-1)**

Solubl fms benzeri tirozin kinaz-1, solubl vasküler endotelyal growth faktör reseptörü-1 (sVEGF-R1) olarak da bilinir. VEGF, birinci trimesterde plasental villöz trofoblastlardan, termde ekstravillöz trofoblastlardan ve doğum zamanı fetal ve maternal makrofajlardan salınır. VEGF, anjiogenezin uyarılmasında anahtar role sahip endotele özgün bir mitojendir, aynı zamanda preeklampside düzeylerinin azaldığı gösterilmiş olan NO ve PGI2 adlı sinyal moleküllerinin üretimini uyararak vazodilatasyona neden olur. VEGF, bu etkilerini VEGF-R1 ve VEGF-R2 olmak üzere iki reseptör üzerinden gösterir. Bu reseptörler üç bölümden oluşur; tirozin kinaz aktivitesi gösteren hücre içi bölüm, transmembranik bölüm ve immunglobulin benzeri yapıda olan, ligand bağlayan hücre dışı bölüm(56, 57).

Fms benzeri tirozin kinaz -1(flt-1)' in maternal serumda saptanabilen çözünmüş formu olan sFlt-1, Flt-1' den farklı olarak sitoplazmik ve transmembran alan içermez, sadece ligand bağlayıcı alan içerir. Dolaşımda VEGF' ye bağlanıp onun endojen reseptörlerle etkileşmesini önler. Ayrıca VEGF ailesinin bir üyesi olan ve esas olarak plasentada yapılan PGF' ye bağlanır ve onun da etkilerini antagonize eder(58). Hücre kültürlerinde ve plasental dokularda yapılan in vitro çalışmalarda sFlt-1' in, azalmış oksijenizasyona yanıt olarak plasental villus hücrelerinden ve trofoblastlardan salındığı gösterilmiştir. sFlt-1, preeklamptik kadınların plasenta ve kanlarında normal gebelere göre daha yüksek miktarlarda bulunmaktadır. Hipertansiyon ve proteinüri oluşmadan yaklaşık 5 hafta kadar önce sFlt-1 düzeylerinin arttığı ortaya konmuştur. Normal gebeliklerde 32. haftadan doğuma kadar olan dönemde sFlt-1 düzeylerinde belirgin bir artış olsa da preeklamptik gebelerde söz konusu artış 20. gebelik haftasından sonra olmaktadır. Her iki grupta da doğumdan sonra sFlt-1 düzeyleri hızlı bir şekilde düşmekte olup, bu da enzimin büyük oranda plasenta kökenli olduğuna işaret etmektedir(59).

**Placental Growth Factor (PGF)**

Plasental büyüme faktörü ilk kez Maglione ve ark. tarafından 1991' de tanımlanmıştır. PGF, VEGF ailesinin bir üyesidir. 143 aminoasit içermekte ve PGF geni tarafından kodlanmaktadır. PGF, trofoblastlar ve endotel hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Anjiogenezisten ve endotel hücrelerin fonksiyonlarının devamlılığından sorumludur. Bu etkilerini VEGF-R1 üzerinden gösterirler(60).

PGF kan seviyeleri normotansif gebeliklerde ilk iki trimester boyunca artar, pik seviyesine 29-32. gebelik haftalarında ulaşır ve sonrasında terme doğru azalır. Preeklamptik gebelerde ise, artmış sFlt-1 konsantrasyonuna bağlı serum PGF düzeyi azalmakta ve bu durum PGF' nin anjiogenik stimülasyonda ve endotelyal hücre regülasyonundaki rolünü kısıtlamaktadır(61).

# GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 28.06.2016 tarihli 501 sayılı kararı doğrultusunda Okmeydanı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı tarafından planlanarak uygulandı.

Bu çalışma, Eylül 2016 ile Nisan 2017 tarihleri arasında kliniğimize başvuran üçüncü trimesterdeki 20 preeklamptik gebe ve 23 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 43 gebe ile yapıldı. Çalışma prospektif gözlemsel olarak yürütüldü.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar, çalışma hakkında bilgilendirildi ve onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya 15-44 yaş arası, tekiz gebeliği olan hastalar alındı. Dışlama kriterleri çoğul gebelik, fetal anomali varlığı, annede sistemik veya kronik hastalık öyküsü olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin ayrıntılı anamnezleri alınarak obstetrik değerlendirmeleri yapıldı. Tüm hastaların yaşı, gebelik haftası, paritesi, kan basıncı ölçümleri, vücut kitle indeksleri, mevcut hastalık öyküsü, sigara öyküsü, ilaç kullanım öyküsü, tam kan sayımı sonuçları, rutin biyokimya sonuçları, idrardaki proteinüri düzeyi, koagülasyon parametreleri, sFlt-1 ve PGF değerleri, doğum şekli, bebek doğum kiloları kaydedilerek bir veri tabanı oluşturuldu. Gebelik haftaları son adet tarihlerine göre, son adet tarihini bilmeyenlerin ise ilk trimester ultrasonografilerine göre hesaplandı.

Kan basıncının doğru ölçümü için Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti' nin 2013 yılında ortak yayınladıkları kılavuz esas alındı. Her hastanın kan basıncı standart ölçüm tekniği ile klinikte ölçüldü. Tansiyon ölçümü; otururken ve beş dakika dinlenme sonrası, kol manşonu kalp seviyesindeyken, brakial arter basıncı ile değerlendirildi. Ölçümler, eğitimli sağlık ekibi üyesi tarafından, uygun kolluk boyutuna sahip test edilmiş tansiyon aleti ile yapıldı. Tüm geçerli ölçümler olgu rapor formuna kaydedildi.

Preeklampsi tanısında, ACOG cemiyetinin 2013 yılında yayınladığı bültendeki kriterler temel alındı. Gebeliğin diğer hipertansif hastalıkları olan kronik hipertansiyon, kronik hipertansiyon zemininde gelişen süperempoze preeklampsi, hellp sendromu ve eklampsi gelişen hastalar da çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun antekubital brakial veninden vacutainer kullanılarak biyokimya tüpüne 10 ml kan örneği alındı. Biyokimya tüpüne alınan materyal 3000 xg' de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum ependorfa alınıp çalışma gününde kullanılmak üzere -80 ºC' ye kaldırıldı.

Çalışma gününde ependorflar oda ısısına getirilerek donmuş halde olan serumların erimesi sağlandı. Serum örneklerindeki Human Soluble fms-Like Tyrosine Kinase- 1(sFlt-1) ve Human Placental Growth Factor(PGF) parametreleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Ölçüm için gerekli olan gereçler:

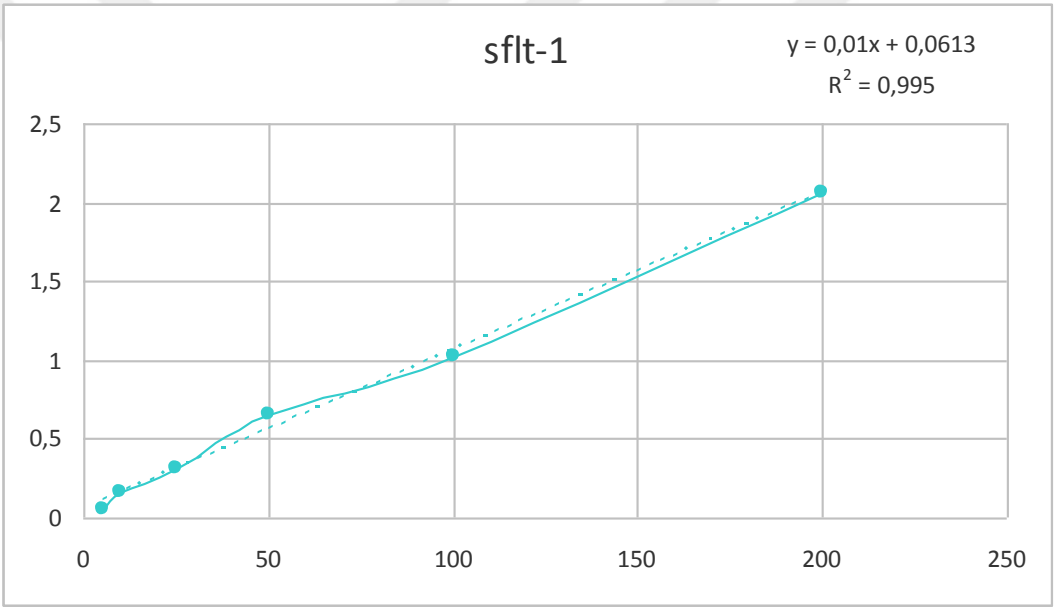
- Santrifüj (Nüve NF1200, Nüve NF1200R)
- Distile su cihazı (Nüve Water Distiller-ND112)
- Vorteks (BioCote Voortex Mixer SA8, bibby scientific, UK)
- Orbital karıştırıcı (Biosan, OS-20, EU)
- Etüv (Nüve Cooled Incubator, ES120)
- Manyetik karıştırıcı (Stuart heat stir, CB162, bibby scientific, UK)
- -80°C derin dondurucu(New Brunswick Scientific. C54285 model)
- ELISA okuyucusu (Thermo Scientific Multiskan FC, 2011-06, USA)
- ELISA yıkayıcısı (Thermo Scientific WellWash microplate washer, 2011-08, USA)
- Pipet (1000, 500, 200, 100, 10 uL’ lik; Gilson)
- 8’ li multipipet
- Pipet uçları (1000, 200, 100, 10 uL' lik)
- ELISA kitleri; sFlt-1(Mybiosource, Catalog Number: MBS721120), PIGF R&D System, Catalog Number: DPG00

Ölçümler, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında yapıldı.

sFlt-1 düzeylerinin ölçülmesi için, kit ve numuneler oda ısısına getirildi. Kit içerisinden çıkan antikor kaplı mikroplak kuyucuklarına 50' şer µL standartlar ve numuneler yüklendi. Daha sonra tüm kuyucuklara Biotin konjugat 50 µL pipetlendi.

Mikroplak çalkalayıcı üzerinde 1 saat 37°C' de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası kuyucuklar, kit içerisinden çıkan yıkama tamponuyla 4 kere 350 µL ile yıkandı. Tüm kuyucuklara sırasıyla 50 µL substrat A ve 50 µL substrat B pipetlendi. Mikroplak ışık görmeyecek şekilde oda ısısında 15 dakika inkübasyona bırakıldı. Reaksiyonun durdurulması için 15 dakika sonunda stop solüsyon çözeltisinden 50 µL kuyucuklara eklenerek ELISA okuyucusunda (Thermo Scientific, USA) 450 nm' de absorbansları okundu.

Standartların absorbansı belirlenerek x ekseninde absorbans, y ekseninde konsantrasyon olacak şekilde lin-lin grafik elde edilip sonuçlar ng/ ml şeklinde ifade edildi (Şekil-4).

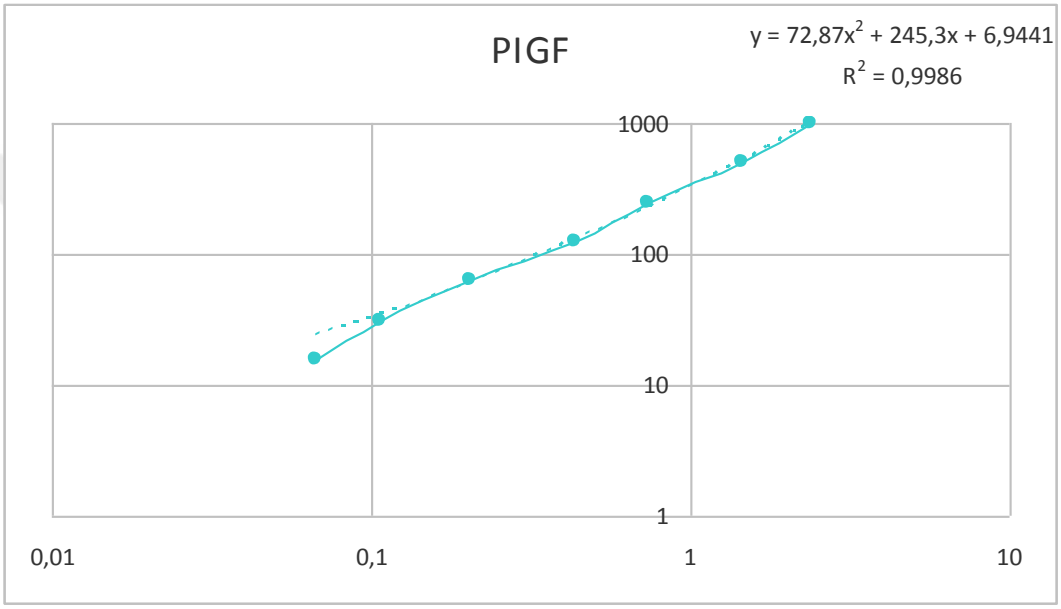



**Şekil 4: Serum sFlt-1 standart grafiği**

PGF düzeylerinin ölçülmesi için kit ve numuneler oda ısısına getirildi. Kit içerisinden çıkan antikor kaplı mikroplak kuyucuklarına 100 µL assay diluent eklendi. Daha sonra tüm kuyucuklara 100' er 100 µL standart(kitin içerisindeki prosedüre göre hazırlandı) ve numuneler pipetlendi. Mikroplak 2 saat oda ısısında bırakıldı. İnkübasyon sonrası kuyucuklar, kit içerisinden çıkan yıkama tamponuyla 4 kere, 350 µL ile yıkandı. Tüm kuyucuklara 200 µL PGF konjugat pipetlendi. 2 saat oda ısısında bırakıldı. Kuyucuklardaki çözelti döküldü ve yıkama tamponu ile 4 kere yıkama yapıldı. Mikroplaktaki tüm kuyucuklara 200 µL substrat pipetlendikten

sonra, ışık görmeyecek şekilde oda ısısında 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Reaksiyonun durdurulması için 30 dakika sonunda stop solüsyon çözeltisinden 50 µL kuyucuklara eklenerek ELISA okuyucusunda( Thermo Scientific, USA) 450 nm' de absorbansları okundu.

Standartların absorbansı belirlenerek x ekseninde absorbans, y ekseninde konsantrasyon olacak şekilde 10g-log grafik elde edilip sonuçlar pg/ ml şeklinde ifade edildi (Şekil-5).




**Şekil 5: Serum PGF standart grafiği**

**Power Analizi**

G*Power programı kullanılarak yapılan power analizi sonucunda sFlt-1/PGF oranı için effect size d(etki boyutu): 0, 778 ve SD: 16, 2 alındığında Power: 0,80 ve α: 0.05 için tespit edilen örneklem sayısı her grup için minimum n: 16 olarak saptandı.

**İstatistiksel Analiz**

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki- kare test, ki-kare

test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Etki düzey ve cut off değeri ROC(Receiver Operating Characteristic) eğrisi ile araştırıldı. Analizlerde SPSS(Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 programı kullanıldı. 0,05' den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

# BULGULAR

Çalışmamızda 20 preeklamptik gebe olgu grubunu oluştururken, 23 sağlıklı gebe kontrol grubunu oluşturdu. Araştırmanın sosyodemografik değişkenleri Tablo- 3' de, gestasyonel değişkenleri Tablo- 4' de, laboratuvar parametreleri ise tablo- 5' de verilmiştir:

**Tablo 3: Sosyodemografik değişkenler**

| | Min-Mak | | | Median | Ort.±s.s./n-% | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Yaş | 17,0 | - | 42,0 | 30,0 | 30,7 | ± | 6,5 |
| VKİ (kg/m²) | 22,0 | - | 47,5 | 30,4 | 30,8 | ± | 4,9 |
| Sigara Kullanımı | | | | | 2 | | 4,7 |
| Gravida | 1,0 | - | 7,0 | 2,0 | 2,9 | ± | 1,8 |
| Parite | 0,0 | - | 4,0 | 1,0 | 1,4 | ± | 1,2 |

**Tablo 4: Gestasyonel değişkenler**

| | | Min-Mak | | | Median | Ort.±s.s./n-% | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sistolik Basınç (mm/Hg) | | 90,0 | - | 210,0 | 120,0 | 131,9 | ± | 31,3 |
| Diastolik Basınç (mm/Hg ) | | 60,0 | - | 150,0 | 80,0 | 84,0 | ± | 20,4 |
| Doğum Ağırlığı (Gram) | | 930,0 | - | 4375,0 | 2940,0 | 2805,0 | ± | 863,8 |
| Doğum Haftası | | 26,0 | - | 42,0 | 39,0 | 37,6 | ± | 4,0 |
| Amniyotik Sıvı İndeksi | Yeterli | | | | | 36 | | 83,7% |
| | Oligo | | | | | 7 | | 16,3% |
| Doğum Şekli | Vajinal | | | | | 12 | | 27,9% |
| | C/S | | | | | 31 | | 72,1% |
| Fetal Cinsiyet | Kız | | | | | 25 | | 58,1% |
| | Erkek | | | | | 18 | | 41,9% |
| NICU | | | | | | 12 | | 27,9% |
| Maternal Mortalite | | | | | | 0,0 | | 0,0% |

**Tablo 5: Laboratuvar parametreleri**

| | | Min-Mak | Median | Ort.±s.s./n-% |
|---|---|---|---|---|
| WBC ($10^3$/uL) | | 6,4 - 17,8 | 9,8 | 10,3 ± 2,4 |
| Hemoglobin (g/dL) | | 9,0 - 15,0 | 12,2 | 12,2 ± 1,4 |
| Hematokrit ( %) | | 28,9 - 43,8 | 36,5 | 36,2 ± 3,4 |
| Platelet ($10^3$/uL) | | 56,0 - 344,0 | 216,0 | 219,1 ± 62,2 |
| Glukoz (mg/dL) | | 63,0 - 126,0 | 85,0 | 87,0 ± 13,6 |
| Üre (mg/dL) | | 8,0 - 51,0 | 16,0 | 19,9 ± 9,7 |
| Kreatinin (mg/dL) | | 0,3 - 1,9 | 0,6 | 0,6 ± 0,3 |
| AST (U/L) | | 12,0 - 663,0 | 20,0 | 39,3 ± 99,0 |
| ALT (U/L) | | 5,0 - 411,0 | 10,0 | 23,7 ± 63,5 |
| LDH (U/L) | | 162,0 - 1681,0 | 265,0 | 322,9 ± 245,1 |
| Total Protein (g/dL) | | 5,2 - 7,3 | 6,5 | 6,3 ± 0,5 |
| Proteinüri | Yok | | 21 | 48,8% |
| | + | | 5 | 11,6% |
| | ++ | | 3 | 7,0% |
| | +++ | | 10 | 23,3% |
| | Eser | | 4 | 9,3% |
| Albumin (g/dL) | | 2,6 - 4,2 | 3,5 | 3,5 ± 0,4 |
| Fibrinojen (mg/dL) | | 265,4 - 604,6 | 460,4 | 467,6 ± 75,6 |
| INR | | 0,8 - 1,1 | 1,0 | 1,0 ± 0,1 |
| SFLT-1 (ng/mL) | | 10,2 - 280,0 | 67,5 | 86,8 ± 74,3 |
| PGF (pg/mL) | | 18,9 - 933,3 | 86,8 | 148,9 ± 194,3 |
| S/ P | | 0,0 - 7,2 | 0,6 | 1,3 ± 1,6 |

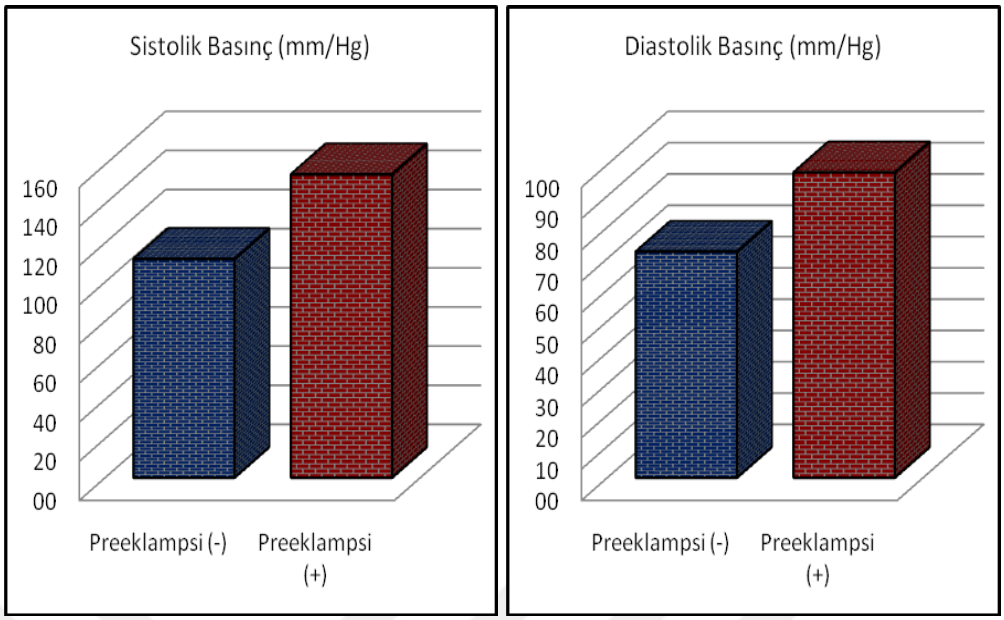
Preeklampsi olan grupta hastaların yaşları, preeklampsi olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Preeklampsi olan ve olmayan grupta VKİ değeri, sigara kullanım oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$). Preeklampsi olan grupta gravida ve parite sayısı, preeklampsi olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Preeklampsi olan grupta sistolik ve diastolik kan basıncı preeklampsi olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0,05$) olarak daha yüksekti (Şekil- 6), (Tablo- 6).

**Tablo 6: Sosyodemografik ve gestasyonel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması**

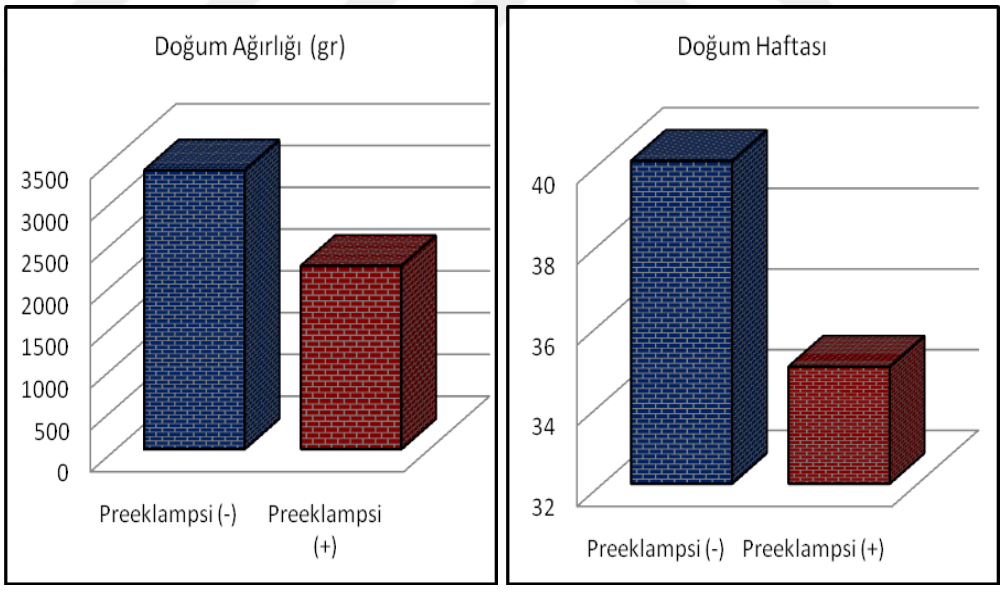
| | | Preeklampsi (-) | | Preeklampsi (+) | | p | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Ort.±s.s./n-% | Medyan | Ort.±s.s./n-% | Median | | |
| Yaş | | 28,3 ± 5,7 | 29,0 | 33,4 ± 6,5 | 35,0 | ***0,011*** | m |
| VKİ(kg/m²) | | 31,0 ± 4,2 | 30,5 | 30,6 ± 5,6 | 30,3 | 0,551 | m |
| Sigara Öyküs | Yok | 22 95,7% | | 19 95,0% | | 1,000 | $X^2$ |
| | Var | 1 4,3% | | 1 5,0% | | | |
| Gravida | | 2,4 ± 1,6 | 2,0 | 3,5 ± 1,8 | 4,0 | ***0,038*** | m |
| Parite | | 1,0 ± 1,1 | 1,0 | 1,8 ± 1,3 | 2,0 | ***0,039*** | m |
| Sistolik Basınç (mm/Hg) | | 111,7 ± 12,7 | 110,0 | 155,0 ± 30,3 | 160,0 | ***0,000*** | m |
| Diastolik Basınç (mm/Hg) | | 72,2 ± 10,4 | 70,0 | 97,5 ± 20,7 | 100,0 | ***0,000*** | m |

[m] Mann-whitney u test / [$X^2$] Ki-kare test

Preeklampsi olan grupta doğum ağırlığı, doğum haftası preeklampsi olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü( Şekil-7). Preeklampsi olan ve olmayan grupta amniyotik sıvı indeksi dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0,05$). Preeklampsi olan grupta sezeryan oranı, preeklampsi olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Preeklampsi olan ve olmayan grupta fetal cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$). Preeklampsi olan grupta NICU oranı preeklampsi olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Preeklampsi olan ve olmayan grupta maternal mortalite oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$) (Tablo-7).




**Şekil 6: Sistolik ve diastolik kan basınçlarının gruplara göre dağılımı**



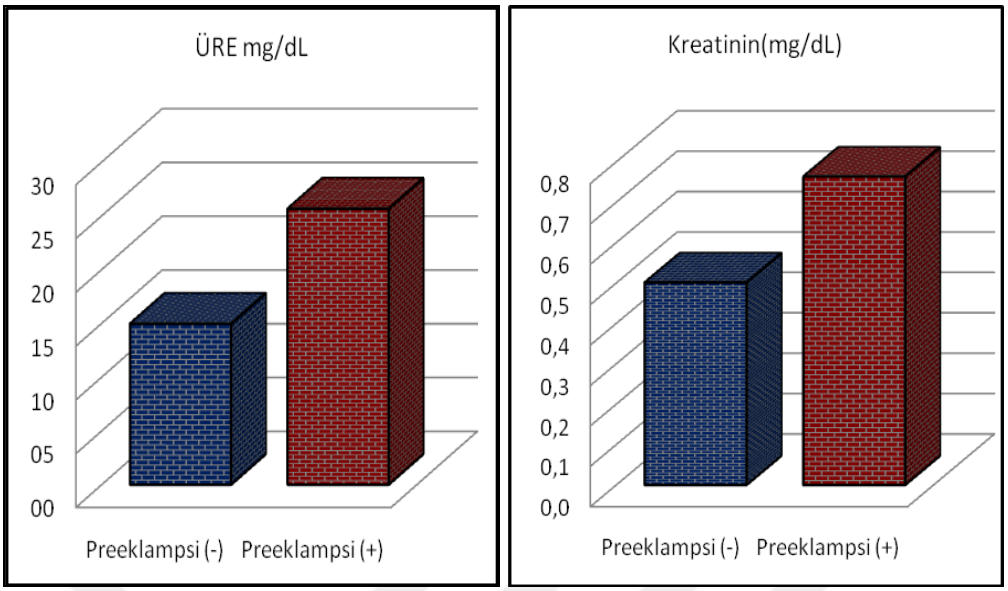

**Şekil 7: Doğum ağırlığı ve doğum haftasının gruplar arası grafiksel karşılaştırılması**

Preeklampsi olan ve olmayan grupta WBC( white blood cell/ beyaz kan hücresi/ lökosit sayısı), hemoglobin, hematokrit, platelet, AST, ALT, LDH değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir( $p > 0,05$). Preeklampsi olan grupta üre değerleri, preeklampsi olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Preeklampsi olan grupta kreatinin değeri, preeklampsi olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti (Şekil-8). Preeklampsi olan grupta total protein değeri, preeklampsi olmayan gruptan anlamlı($p < 0,05$) olarak daha düşüktü (Şekil- 9), (Tablo-8).

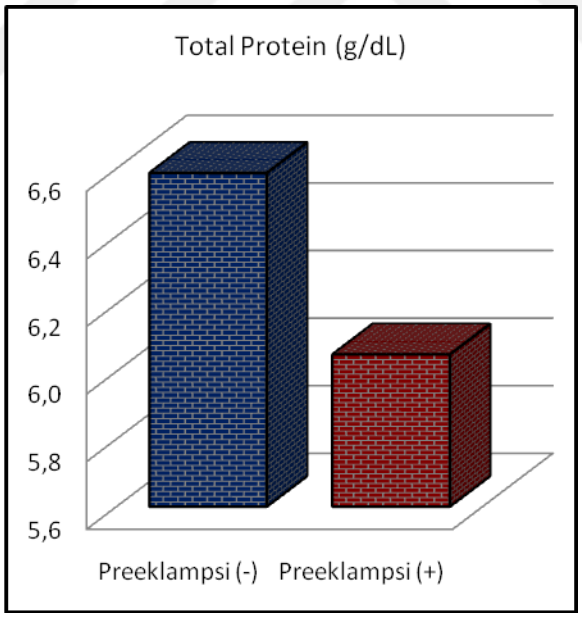
**Tablo 7: Gestasyonel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması**

| | | Preeklampsi (-) | | Preeklampsi (+) | | p | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Ort.±s.s./n-% | Medyan | Ort.±s.s./n-% | Median | | |
| Doğum Ağırlığı (Gram) | | 3337 ± 454 | 3295 | 2194 ± 822 | 2140 | ***0,000*** | m |
| Doğum Haftası | | 40,0 ± 1,4 | 40,0 | 34,9 ± 4,2 | 35,5 | ***0,000*** | m |
| Amniyotik Sıvı İndeksi | Yeterli | 18 78,3% | | 18 90,0% | | 0,298 | $X^2$ |
| | Oligo | 5 21,7% | | 2 10,0% | | | |
| Doğum Şekli | Vajinal | 12 52,2% | | 0 0,0% | | ***0,000*** | $X^2$ |
| | C/S | 11 47,8% | | 20 100,0% | | | |
| Bebek Cinsiyet | Kız | 13 56,5% | | 12 60,0% | | 0,818 | $X^2$ |
| | Erkek | 10 43,5% | | 8 40,0% | | | |
| NICU | Yok | 23 100,0% | | 8 40,0% | | ***0,000*** | $X^2$ |
| | Var | 0 0,0% | | 12 60,0% | | | |
| Maternal Mortalite | Yok | 23 100,0% | | 20 100,0% | | - | |
| | Var | 0,0 0,0% | | 0 0,0% | | | |

[m] Mann-whitney u test / [$X^2$] Ki-kare test




**Şekil 8: Üre ve kreatinin değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması**




**Şekil 9: Total protein değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması**

**Tablo 8: Laboratuvar parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması**

| | Preeklampsi (-) | | Preeklampsi (+) | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | Ort.±s.s. | Medyan | Ort.±s.s. | Median | |
| WBC ($10^3$/uL) | 10,5 ± 2,5 | 10,1 | 9,9 ± 2,3 | 9,4 | 0,527 [m] |
| Hemoglobin (g/dL) | 11,8 ± 1,4 | 11,6 | 12,5 ± 1,2 | 12,3 | 0,128 [m] |
| Hematokrit (%) | 35,8 ± 3,9 | 35,1 | 36,6 ± 2,9 | 36,9 | 0,381 [m] |
| PLatelet ($10^3$/uL) | 232,0 ± 55,8 | 216,0 | 204,3 ± 67,1 | 215,5 | 0,279 [m] |
| Glukoz (mg/dL) | 85,3 ± 12,6 | 80,0 | 89,0 ± 14,8 | 88,0 | 0,387 [m] |
| Üre (mg/dL) | 15,0 ± 4,4 | 14,0 | 25,7 ± 11,1 | 23,0 | ***0,000*** [m] |
| Kreatinin (mg/dL) | 0,5 ± 0,1 | 0,5 | 0,8 ± 0,3 | 0,7 | ***0,000*** [m] |
| AST (U/L) | 21,3 ± 7,8 | 18,0 | 60,0 ± 144,1 | 21,0 | 0,400 [m] |
| ALT (U/L) | 10,4 ± 3,2 | 9,0 | 39,1 ± 91,9 | 11,5 | 0,114 [m] |
| LDH (U/L) | 293,1 ± 150,4 | 244,0 | 357,2 ± 322,9 | 278,5 | 0,387 [m] |
| Total Protein (g/dL) | 6,6 ± 0,3 | 6,6 | 6,1 ± 0,5 | 6,1 | ***0,001*** [m] |

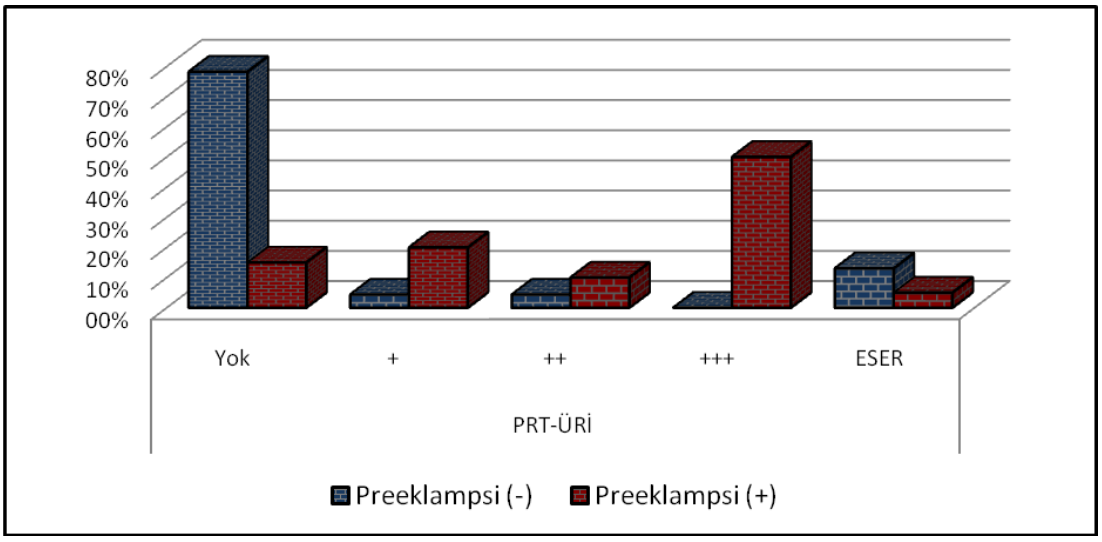
[m] Mann-whitney u test

Preeklampsi olan grupta proteinüri varlığı, preeklampsi olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti( Şekil- 10). Preeklampsi olan ve olmayan grupta albumin, fibrinojen, INR değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0,05$). Preeklampsi olan grupta sFlt-1 değeri, preeklampsi olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Preeklampsi olan grupta PGF değeri, preeklampsi olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü ( Şekil-11). Preeklampsi olan grupta sFlt-1/ PGF oranı preeklampsi olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti (Şekil-12), (Tablo-9).

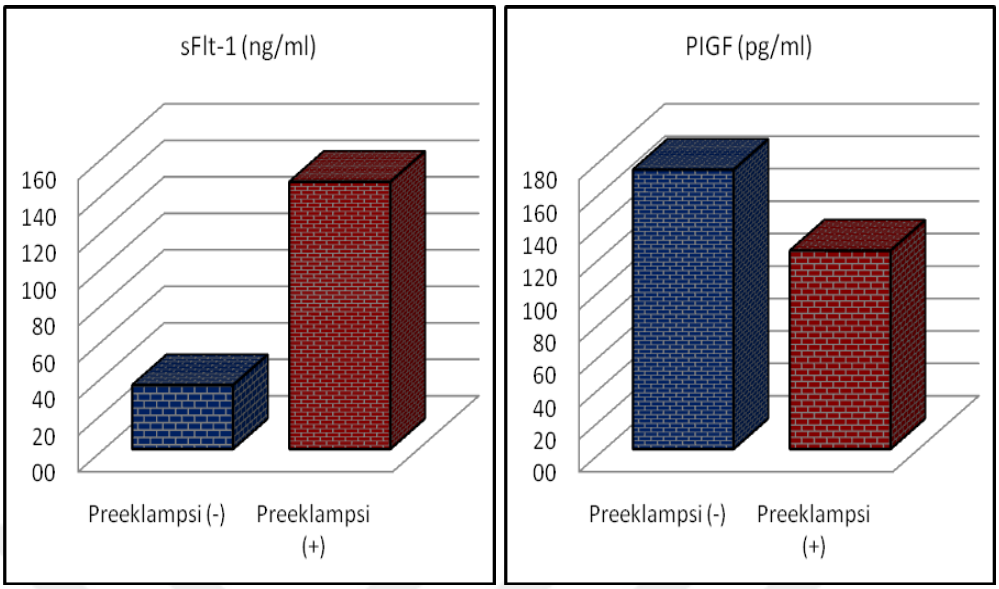
**Tablo 9: Laboratuvar parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması**

| | | Preeklampsi (-) | | | Preeklampsi (+) | | | p | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Ort.±s.s./n-% | | Medyan | Ort.±s.s./n-% | | Median | | |
| İdrar Protein | Yok | 18 | 78,3% | | 3 | 15,0% | | ***0,000*** | $X^2$ |
| | + | 1 | 4,3% | | 4 | 20,0% | | | |
| | ++ | 1 | 4,3% | | 2 | 10,0% | | | |
| | +++ | 0 | 0,0% | | 10 | 50,0% | | | |
| | ESER | 3 | 13,0% | | 1 | 5,0% | | | |
| Albumin( g/dL) | | 3,6 | ± 0,2 | 3,5 | 3,3 | ± 0,5 | 3,4 | 0,063 | m |
| Fibrinojen (mg/dL) | | 459,5 | ± 68,1 | 447,8 | 476,9 | ± 84,2 | 496,3 | 0,609 | m |
| INR | | 1,0 | ± 0,1 | 1,0 | 1,0 | ± 0,1 | 0,9 | 0,373 | m |
| SFLT-1 (ng/mL) | | 35,0 | ± 35,8 | 21,0 | 146,4 | ± 61,2 | 136,1 | ***0,000*** | m |
| PGF( pg/mL) | | 172,1 | ± 194,2 | 107,8 | 122,3 | ± 195,9 | 71,8 | ***0,016*** | m |
| sFlt-1/ PGF | | 0,3 | ± 0,3 | 0,2 | 2,4 | ± 1,8 | 2,2 | ***0,000*** | m |

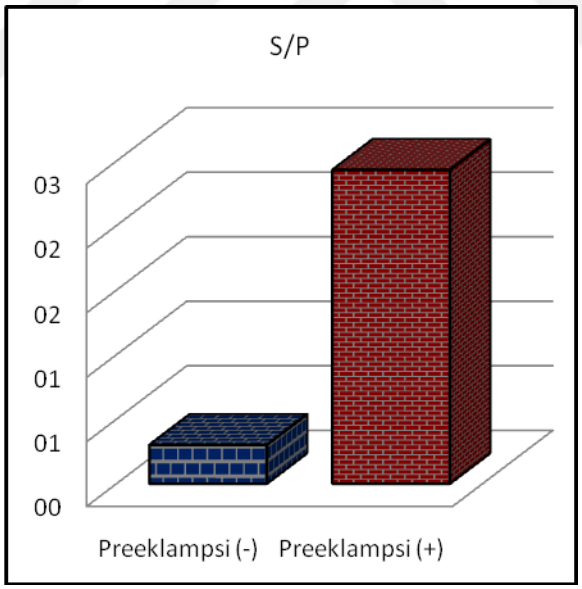
[m] Mann-whitney u test / [$X^2$] Ki-kare test




**Şekil 10: Proteinüri varlığının gruplar arası karşılaştırılması**




**Şekil 11: sFlt-1 ve PGF değerlerinin gruplar arası grafiksel karşılaştırılması**



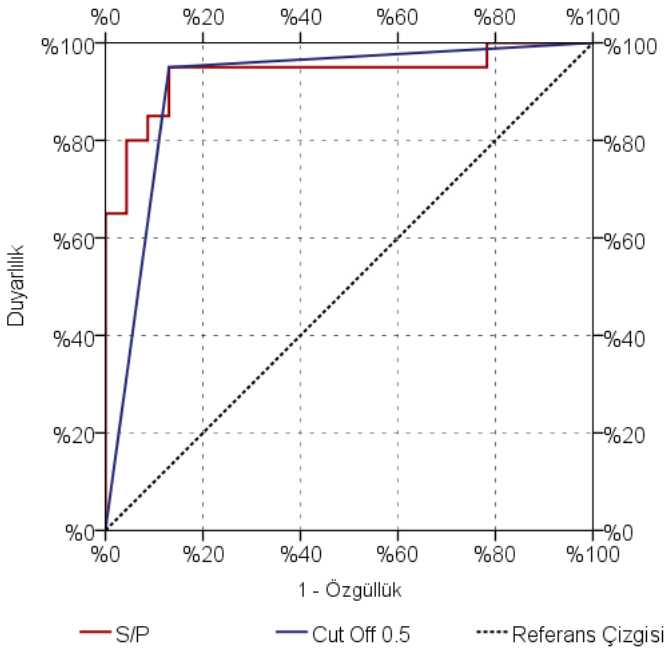

**Şekil 12: sFllt-1/ PGF oranının gruplar arası grafiksel karşılaştırılması**

Preeklampsi olan ve olmayan hastaların ayrımında sFlt-1/ PGF oranı anlamlı [eğri altı alan 0.937 (0.855- 1.00)] etkinliği gözlenmiştir. Preeklampsi olan ve olmayan hastaların ayrımında S/P 0,5 cut off değerinin anlamlı [eğri altı alan 0.910 (0.811- 1.00)] etkinliği gözlenmiştir. Duyarlılık % 95, pozitif kestirim % 86.4, özgüllük % 87, negatif kestirim % 95.2 bulunmuştur (Şekil-13, 14), (Tablo-10).

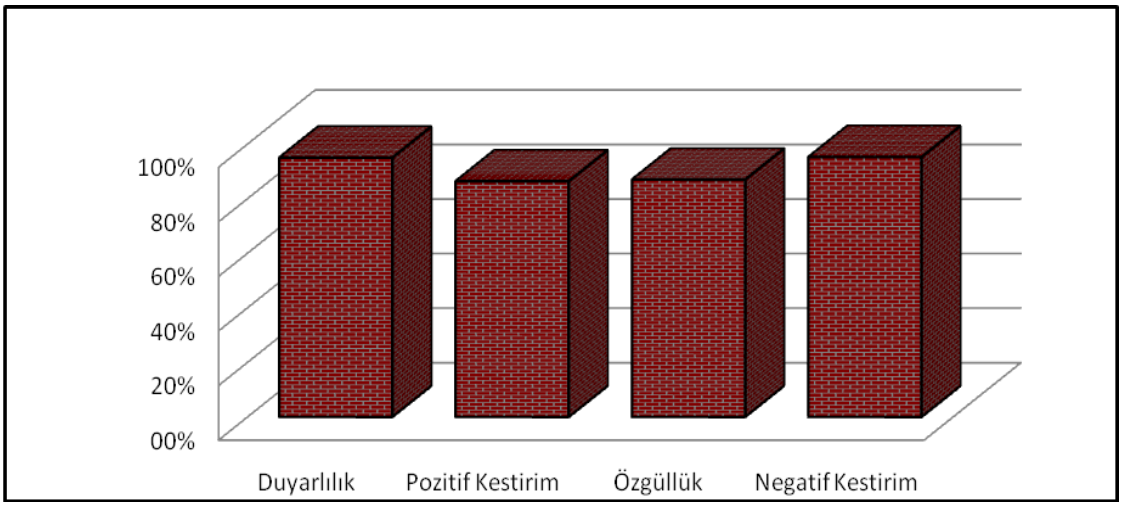
**Tablo 10: ROC eğrisi sonuçları**

| | Eğri Altı Alan | % 95 Güven Aralığı | p |
|---|---|---|---|
| sFlt-1/PGF | 0,937 | 0,855 - 1,000 | ***0,000*** |
| Cut-Off Value 3 | 0,910 | 0,811 - 1,000 | ***0,000*** |
| | | Duyarlılık | 95,0% |
| | | Pozitif Kestirim | 86,4% |
| | | Özgüllük | 87,0% |
| | | Negatif Kestirim | 95,2% |

ROC Eğrisi




**Şekil 13: sFlt-1/ PGF' e ilişkin ROC eğrisi**




**Şekil 14: ROC eğrisi sonuçlarının şematik gösterimi**

# TARTIŞMA

Preeklampsi öngörüsü, maternal ve fetal morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve önlemek adına önemli bir araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Preeklampsi multifaktöriyel bir hastalık olup, etyoloji halen net değildir; ancak anjiogenik dengesizlik, patofizyolojide rol oynayan önemli bir faktör gibi görünmektedir.

Miranda ve ark.(62) anjiogenik faktörlerle preeklampsi şiddeti arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için yaptıkları,75 sağlıklı gebe, 188 gestasyonel hipertansiyonu olan gebe, 122 preeklamptik ve 379 şiddetli preeklamptik gebeyi içeren çalışmasında, gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsiye göre şiddetli preeklampside, bizim çalışmamıza paralel şekilde, doğum haftası ve doğum ağırlığı daha düşük, erken doğum oranı daha yüksek saptanmıştır. Bu durum preeklampsi tanısı konmasıyla beraber kesin tedavi yöntemi olan doğumun genelde preterm olarak gerçekleştirilmesiyle açıklanabilir. Yine aynı çalışmada, olumsuz perinatal sonuçlar, en fazla şiddetli preeklampside tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı preeklamptik olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Leanos ve ark.(63) 501 preeklamptik kadınla, preeklampsinin şiddetini ortaya koymak adına yaptıkları çalışmada, proteinüri oranını, kreatinin ve üre değerlerini şiddetli preeklampsi olan grupta anlamlı olarak daha yüksek; PGF değerlerini anlamlı olarak daha düşük, sFlt-1 daha yüksek ve sFlt-1/ PGF oranını daha yüksek tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da preeklamptik gebeler ve sağlıklı gebeler karşılaştırıldığında laboratuvar parametreleri ile ilgili benzer sonuçlar bulunmuştur. Burdan yola çıkarak artmış faktörlerin genel olarak sistemik vasküler hasarın boyutunu yansıttığı, dolayısıyla hipertansiyonun şiddeti ile alakalı olduğu sonucuna varılabilir.

McElrath ve ark.(64) yaptıkları çalışmada, preeklampsi gelişenlerde yüksek sFlt-1 düzeyi, düşük PGF düzeyi olduğu gösterilmiş ve bu değişikliklerin klinik oluşmadan meydana geldiği ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Koga- Osuga ve ark.(65) 31 preeklamptik ve 52 normotansif gebeyi karşılaştırdıkları çalışmada, preeklamptik hasta grubunda serum sFlt-1 düzeyleri, normotansif gebelere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Tidwell ve ark.(66) 14 preeklamptik ve 25 normotansif gebe ile yaptıkları çalışmada, serum PGF değerinin normotansif gebelerde 1. trimesterden 3. trimestere doğru arttığını, ancak preeklamptik olgularda aynı gebelik haftalarında belirgin olarak düşük saptandığını bildirmişlerdir. Erken gebelik haftalarındaki düşük PGF düzeyleri, preeklampsi gelişimi ile doğrudan ilişkili bulunmuştur.

Chaiworapongsa ve ark.(67) 44 normotansif gebe ve 44 preeklamptik gebe ile yaptıkları çalışmada, altı hafta ara ile alınan kan örneklerinde sFlt-1 düzeyine bakılmış, sFlt-1 düzeyinin hem maternal sendrom oluşmadan önce hem de klinik tablo yerleştikten sonra, normotansif gebelere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirtilmiştir.

Wathen ve ark.(68) 49 preeklamptik ve 59 normotansif gebeyi karşılaştırdıkları çalışmalarında, 16-20. gebelik haftalarında serum sFlt-1 düzeyinin yüksekliği durumunda daha sonraki dönemde preeklampsiye ait klinik tablonun ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır. sFlt-1' in VEGF ve PGF' yi nötralize ederek plasental vaskülarizasyonda bozulmaya yol açabileceği ileri sürülmüştür.

İn vitro çalışmalar da preeklamptik hastaların serumlarındaki aşırı sFlt-1 varlığının antianjiogenik duruma yol açtığını ispatlamıştır. Maynard ve ark.(69) gerçekleştirdiği çalışmada, bir adenoviral vektör kullanılarak gebe ratlara sFlt-1 geninin eksojen transferinin; hipertansiyon, proteinüri ve preeklampsinin klasik renal lezyonu olan glomerüler endotelyoza yol açtığını göstermişlerdir.

Levine ve ark.(7) 120 preeklamptik ve 120 normotansif gebeyi dahil ettikleri çalışmada, sFlt-1 ve PGF düzeylerini araştırmışlardır. Gebelerden 20. hafta öncesinde, gebelik boyunca belli dönemlerde ve preeklampsi tanısı konulduğunda kan örnekleri alınmış; kontrol grubunda, gebeliğin son iki ayında sFlt-1 düzeylerinin arttığı ve PGF düzeylerinin azaldığı saptanmıştır. İleride preeklampsi gelişecek olgu grubunda ise bu değişikliklerin daha erken dönemde başlayıp daha belirgin derecede olduğu saptanmıştır. sFlt-1 düzeyinin preeklampsi başlangıcından yaklaşık 5 hafta önce artmaya başladığı, PGF düzeyinin ise, preeklampsi gelişecek hasta grubunda yaklaşık 13- 16. haftadan itibaren belirgin olarak daha düşük saptandığı bildirilmiştir. PGF' nin düşme nedeni olarak da dolaşımda yüksek düzeylerde bulunan sFlt-1' e bağlanması gösterilmiştir.

Rana ve ark.(70) yaptıkları çalışmada, preeklampsi gelişme şüphesi olan 616 gebe alınmış ve bakılan sFlt-1/ PGF oranının yüksek saptandığı olgularda yaklaşık iki hafta içinde preeklampsi geliştiği gösterilmiştir. Ancak bu belirleyiciliğin 34 hafta altı gebeliklerde daha belirgin olduğu vurgulanmıştır.

Duckworth ve ark.(71) yaptıkları çalışmada, preeklampsi gelişme riski yüksek olan gebelerde sadece serum PGF düzeyine bakmışlar ve 34 haftanın altında, iki hafta içerisinde preeklampsiyi öngörme adına PGF düzeyininin negatif prediktif değerini % 98, 34 haftanın üzerinde ise %69 olarak bulmuşlardır. Burdan yola çıkarak 34 haftanın altında serum PGF düzeyi bakmanın preeklampsiyi dışlamak adına yararlı olabileceğini vurgulamışlardır.

Verlohren ve ark.(72) yaptıkları çalışmada, sFlt-1 ve PGF' nin 34 hafta altındaki gebeliklerde preeklampsiyi öngörme açısından duyarlılık ve özgüllüğünü %90' nın üzerinde, 34 haftanın üzerindeki gebeliklerde ise, preeklampsiyi öngörme açısından duyarlılığını %74 olarak bulmuşlardır.

Baltajian ve ark.(73) yaptıkları çalışmada, preeklampsi şüphesi olan kadınlar maternal ve fetal sonuçlar açısından iki gruba ayrılmış; sFlt-1/ PGF oranı yüksek olan 43 kadında olumsuz sonuçlar görülürken, oranın düşük bulunduğu 57 kadında herhangi bir olumsuzluk saptanmamış. Olumsuz sonuçların görüldüğü grupta sFlt-1 düzeyinin günde ortalama 3 kat arttığı, PGF düzeyinin ise ortalama 2 kat azaldığı gösterilmiş. Ayrıca oranın düşük saptandığı gebelerde preeklampsi gelişmediği rapor edilmiştir.

Zeisler ve ark.(74) yaptıkları geniş kapsamlı bir çalışmada, sFlt-1/ PGF oranının düşük olduğu hastalarda en az bir hafta preeklampsi gelişmediği görülmüş ve negatif prediktif değer %99,3 olarak belirlenmiştir. Bunun klinisyen ve hastanın rahatlaması adına önemli bir adım olduğu vurgulanmıştır. Oranın yüksek saptandığı hastalarda ise dört hafta içinde yüksek olasılıkla preeklampsi gelişeceği belirtilerek izlem sıklığının artırılması önerilmiştir.

Gilbert ve ark.(75) yaptıkları çalışmada, preeklamptik gebelerde yüksek sFlt-1 düzeyine karşılık PGF infüzyonunun NO aracılı vazodilatasyon aracılığıyla kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir. Ayrıca gebeliğin daha uzun süre devamlılığını sağlayarak fetal büyümeye de katkısı olduğu vurgulanmıştır.

Thadhani ve ark.(76) yaptıkları çalışmada, 34. gebelik haftasından önce preeklampsi geliştiren üç olguya maternal serumda yüksek düzeyde tespit ettikleri sFlt-1' i azaltmak için afarez uygulamışlar ve sonuç olarak proteinürinin azaldığını, kan basıncının stabil hale geldiğini ve bu durumun gebeliğe ilave yaklaşık 15-20 gün daha kazandırdığını vurgulamışlardır.

2016 yılında NICE (National Institute for Health and Care Excellence) tarafından preeklampsi şüphesi olan 20-34 hafta gebeliklerde, PGF, sFlt-1/ PGF oranlarına bakılmasının bir hafta içerisinde preeklampsinin ekartasyonu açısından faydalı olabileceği belirtilmiş, ancak henüz yeterli kanıt olmadığı için rutin kullanımı önerilmemiştir(77).

Kendi çalışmamızda, sağlıklı gebeler ve preeklamptik gebeleri sFlt-1/ PGF oranları açısından karşılaştırdık. Serum sFlt-1 seviyesinin preeklamptik gebelerde kontrol grubuna göre daha yüksek, serum PGF seviyelerinin daha düşük ve dolayısıyla sFlt-1/ PGF oranının daha yüksek olduğunu ve sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık. Çalışmamızda preeklampsiyi öngörmek adına sFlt-1/ PGF oranının duyarlılığı %95, özgüllüğü % 87, pozitif prediktif değeri %86,4, negatif prediktif değeri % 95,2 olarak bulundu.

# SONUÇLAR

Preeklampsi, maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Gebeliğe özgü, multifaktöriyel patogeneze sahip bir hastalık olup, etiyoloji halen net aydınlatılamamış, erken tanı ve önlenmesi halen başarılamamıştır. Ancak klinik ortaya çıkmadan öngörülebilmesi adına yoğun çaba harcanmaktadır.

Bizim çalışmamızda da, normotansif gebelerle preeklamptik gebelerde sFlt-1/ PGF oranları karşılaştırılmış ve sonuçlar literatürle uyumlu bulunmuştur. Özellikle maternal özellikler ve anamnezle birlikte sFlt-1/ PGF oranının değerlendirilmesi, riskli olarak belirlenen grupta izlemin sıklığını artırmak açısından, preeklampsi semptomları oluşmaya başlayan kadında ise tanı ve tedavi açısından şu anda en iyi yaklaşım gibi görünmektedir. Ancak bu konunun netlik kazanması adına prospektif daha uzun soluklu çalışmalara ihtiyaç vardır.

# KAYNAKLAR


1. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG et al. An Automated Method for the Determination of the sFlt-1/ PIGF Ratio in the Assesment of Preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2010; 202(2): 161. e1- 11.

2. National Collaborating Centre for Women' s and Children' s Health, Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Women. Clinical Guideline. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. RCOG Press: London, UK. 2008; 218- 27.

3. Dekker GA, Sibai BM. Pathogenesis and Etiology of Preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1998; 179: 1359.

4. Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular Mechanisms of Preeclampsia Microvascular Research 2008; 75: 1- 8.

5. Szpera Gozdziewicz A, Breborowicz GH. Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Preeclampsia. Front Biosci( Landmark Ed). 2014 Jan 1; 19: 736- 46.

6. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al: Excess Placental sFlt-1 may Contribute to Endothelial Dysfunction, Hypertension and Proteinuria in Preeclampsia. Clin Invest 111: 649, 2003.

7. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA. Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia. N Engl J Med 2006; 355: 992- 1005.

8. Erez O, Romero R. The Change in Concentrations of Anjiogenic and Anti-anjiogenic Factors in Maternal Plasma Between the First and Second Trimesters in Risk Assessment for the Subsequent Development of Preeclampsia and Small For Gestational Age. The Journal of Maternal- Fetal & Neonatal Medicine 2008; 21: 279- 87.

9. Duvekot J and Peeters L. Renal Hemodynamics and Volume Hemostasis in Pregnancy. Obstet Gynecol Surv 1994a; 49: 830- 9.

10. Hibbard JU, Shroff SG, Cunningham FG. Cardiovascular Alterations in Normal and Preeclamptic Pregnancies. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG(eds): Chesley' s Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014.

11. Hertig AT: The Placenta: Some New Knowledge About an Old Organ. Obstet Gynecol 20: 859, 1962.

12. Burton GJ, Jauniaux E Watson AL. Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy: Am J Obstet Gynecol. 1999; 181: 718- 24.

13. Hypertension In Pregnancy: Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2013; 122: 1122.

14. Spencer J, Polavarapu S, Timms D, et al: Regional and Monthly Variation in Rates of Preeclampsia at Delivery among U.S. Births. Abstarct No: 294 Presented at the 29th Annual Meeting of the Society for Maternal Fetal Medicine, January 26- 31, 2009.

15. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al: Hypertensive Disorders in Twin Versus Singleton Gestations. Am J Obstet Gynecol 182: 938, 2000.

16. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, et al: Fetal and Maternal Contributions to Risk of Preeclampsia: A Population Based Study. Br Med J 316: 1343, 1998.

17. 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.

18. Moore- Maxwell CA, Robboy SJ. Placental Site Trophoblastic Tumor Arising from Antecedent Molar Pregnancy. Gynecol Oncol. 2004; 92: 708.

19. Madazlı R, Somunkıran A, Calay Z, Ilvan S, Aksu MF. Histomorphology of the Placenta and the Placental Bed of Growth Restricted Foetuses and Correlation with the Doppler Velocimetries of the Uterine and Umblical Arteries Placenta; 24: 510- 6.

20. Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL, Ingles SA. Molecular Epidemiology of Preeclampsia. Obstet Gynecol Surv 2002; 58: 40-66.

21. Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Clinical and Biochemical Evidence of Endothelial Cell Dysfunction in the Pregnancy Syndrome Preeclampsia. Am J Hypertens. 1991; 4(8): 700-8.

22. Davidge S, de Groot C, Taylor RN: Endothelial Cell Dysfunction and Oxidative Stress. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG(eds): Chesley' s Hypertensive Disorders in Pregnancy 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014.

23. Laigaard, J, Spencer K, Christiansen M, Cowans NJ, Larsen SO, Pedersen BN et al. ADAM 12 as a First-trimester Maternal Serum Marker in Screening for Down Syndrome. Prenat. Diagn.2006; 26, 973– 9.

24. Karumanchi A, Rana S, Taylor RN: Angiogenesis and Preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG(eds): Chesley' s Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014.

25. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al: Soluble Endoglin Contributes to the Pathogenesis of Preeclampsia. Nat Med 12: 642, 2006.

26. Dekker GA, Van Geijn HP. Hypertensive Disease in Pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol. 1992; 4(1): 10- 27.

27. Huang SJ, Chen CP, Schatz F, Rahman M ve ark. Preeclampsia is Associated with Dendritic Cell Recruitment into the Uterine Decidua. J Pathol 2008; 214: 328.

28. Moffett-King A. Natural Killer Cells and Pregnancy. Nat Rev Immunol 2002; 2: 656.

29. Saito S, Sshiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y.The rol of Immun System in Preeclampsia. Mol Aspec Med. 1990; 28:192-209.

30. Erlebacher A: Immunology of the Maternal- Fetal Interface. Annu Rev Immunol 31: 387, 2013.

31. Ward K, Taylor RN: Genetic Factors in the Etiology of Preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG(eds): Chesley' s Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014.

32. Cnattingius S, Reilly M, Pawitan Y, Lichtenstein P. Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation of preeclampsia: a population-based Swedish cohort study. Am J Med Genet A 2004; 130A: 365.

33. John JH, Ziebland S, Yudkin P, et al: Effects of Fruit and Vegetable Consumption on Plasma Antioxidant Concentrations and Blood Preesure: A Randomized Controlled Trial. Lancet 359: 1969, 2002.

34. Zhang C, Williams MA, King IB, et al: Vitamin C and the risk of preeclampsia results from dietary questionnaire and plasma assay. Epidemiology 13: 382, 2002.

35. Villar J, Hany AA, Merialdi M, et al: World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. Am J Obstet Gynecol 194: 639, 2006.

36. Cunningham FG and Leindheimer MD, Hypertension in pregnancy, N Engl J Med, 1992. 326(14): p. 927-32.

37. Cotton DB, Lee W, Huhta JC, Dorman KF. Hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. Am Journal Obstet Gynecol 1988; 158: 523-9.

38. Goodlin R, Cotton DB, Haesslein HC, Severe edemaproteinuria- hypertension gestosis. Am J Obstet Gynecol 1978;132(6):595-8.

39. Barron WM, Heckerling P, Hibbard JU, et al: Reducing unnecessary coagulation testing in hypertensive disorders of pregnancy. Obstet Gynecol 94: 364, 1999.

40. Conrad KP, Stillman I, Lindheimer MD: The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG(eds): Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014.

41. 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- 63.

42. Spargo B, McCartney CP, Winemiller R: Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. Arch Pathol 68: 593, 1959.

43. Moran P, Lindheimer MD and Davidson JM; The renal responsse to preeclampsia. Semin Nephrol, 2004. 24(6): p. 588- 95.

44. Luft FC, Gallery EDM, Lindheimer MD: Normal and abnormal volume homeostasis. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG(eds): Chelsey's Hypertensive Disorders of Pregnancy, 3rd ed. New York, Elsevier, 2009, p271.

45. Winkel CA, Milewich L, Parker CR Jr, et al: Conversion of plasma progesterone to deoxycorticosterone in men, nonpregnant and pregnant women, and adrenalectomized subjects. J Clin Invest 66: 803, 1980.

46. Virchow R,: Gesammelte Abhandlungen zur Wissenchaftlichen Medicin. Frankfurt, Meidinger Sohn, 1856, p778.

47. Carlson KL, Bader CL: Ruptured subcapsuler liver hematoma in pregnancy: a case report of nonsurgical management. Am J Obstet Gynecol 190: 558, 2004.

48. Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C: Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. Am J Obstet Gynecol 172: 1291, 1995.

49. Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, et al: Accuracy of circulating PIGF, VEGF,sFlt-1 and sEng in the prediction of preeclampsia: a systemic review and meta-analysis. BJOG 119(7): 778, 2012.

50. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguere Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta- analysis. Obstet Gynecol 2010; 116: 402- 14.

51. Conde- Agudelo A, Romero R, Roberts JM: Tests to predict preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG(eds): Chesley' s Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014.

52. Duley L. Any hypertensive therapy for pregnancy hypertension (revised 21 April 1994) In: Keirse, MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, Crowther C (eds): Pregnancy

and Childbirth Module. In: The Cochrane Collaboration; Issue 2, Oxford: Update Software; 1995. Available from BMJ Publishing Group, London. The Cochrane Pregnancy & Childbirth Database 1995; (2).

53. Duley L, Henderson-Smart DJ. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

54. Uludag S, Madazlı R. Kadın Hastalıkları ve Doğum Ders Kitabı. İstanbul Üniversitesi Cerrhapasa Tıp Fakültesi yayın no:4897. İstanbul, 2009. Bölüm: Gebelikte Hipertansiyon, Preeklampsi; 371-83.

55. Madazlı R. Preeklampsi, tanımlar ve yönetim. Klinik Gelisim 2008; 21: 49- 54.

56. Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor- 4 and VEGF/ VEGFR system. BiochemPharmacology 2004; 68: 1017- 21.

57. Ferrara N, Gerber HP, Lecouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med 2003; 9: 669- 76.

58. Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 10705- 9.

59. Parham P.NK cells and trophoblasts: partners in pregnancy. J ExpMed. 2004; 200(8): 951– 5.

60. Maglione D, Guerriero V, Viglietto G, Delli-Bovi P, Persico MG. Isolation of a human placenta c DNA coding for a protein related to the vascular premaibility factor. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991; 88(20): 9267- 71.

61. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. Physiology (Bethesda). 2009; 24: 147– 58.

62. Leanos- Miranda A, Campos- Galicia I, Isordia- Salas I, et al. Changes in circulating concentrations of sFlt-1 and PIGF measured by automated electrochemiluminescence immunassays methods are predictors of preeclampsia. J Hypertens 2012; 30: 2173- 81.

63. Leanos- Miranda A, Campos- Galicia I, Ramirez- Valenzuela KL, et al. Circulating angiogenic factors and urinary prolactin as predictors of adverse outcomes in women with preeclampsia. Hypertension 2013; 61: 1118- 25.

64. McElrath TF, Lim K- H, Pare E, et al. Longitudinal evaluation of predictive value for preeclampsia of circulating angiogenic factors through pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2012; 207: 407. e1- e7.

65. Koga K. Osuga Y. Yoshiho O. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1(sVEGFR–1) levels in women with preeclampsia. J Clin Endocrinal Metab. 2003: 88: 2348– 51.

66. Tidwell SC. Ho HN. Chiu WH. Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2001; 184: 1267- 72.

67. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim YM, Kim GJ, Kim MR, Espinoza J, Bujold E, Gonçalves L, Gomez R, Edwin S, Mazor M. Department of Obstetrics and Gynecology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI 48201, USA. J Matern Fetal Neonatal Med. 2005 Jan; 17(1): 3– 18.

68. Wathen KA, Tuutti E, Stenman UH, Alfthan H, Halmesmaki E, Finne P, et al. Maternal serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 in early pregnancy ending in preeclampsia or intrauterine growth retardation. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 180- 4.

69. Maynard SE, Min JY, Merckan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms like tyrosine kinase 1(sflt 1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin İnvest 2003;111:649-58.

70. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, Lim KH, Wenger JB, Thadhani R, Karumanchi SA. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. Circulation 2012; 125: 911- 9.

71. Hunter R, Duckworth S, Seed P, Shennan A, Chappell L. PP051. Budget impact analysis of maternal plasma PIGF concentrations in women with suspected preeclampsia: the potential for improved health service usage. Pregnancy Hypertens 2013; 3: 85.

72. Verlohren S, Stephan H, Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of preeclampsia. Clin Sci 2012; 122: 43- 52.

73. Baltajian K, Bajracharya S, Salahuddin S, Berg AH, Geachchan C, Wenger JB, Thadhani R, Karumanchi SA and Rana S. Sequential plasma angiogenic factors levels in women with suspected preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2016; 215: 89 e81- 89 e10.

74. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al. Predictive value of the sFlt-1/ PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. N Engl J Med 2016; 374: 13- 22.

75. Gilbert JS, Babcock SA, Granger JP, Hypertension produced by reduced uterine perfusion in pregnant rats is associated with increased sFlt-1 expression. Hypertension 50: 1142- 7, 2007.

76. Thadhani R, Hagmann H, Schaarschmidt W, Roth B, Cingoez T, Karumanchi SA et al(2016) Removal of sFlt-1 by dextran sulfate apheresis in preeclampsia. J Am Soc Nephrol 27(3): 903- 13.

77. PIGF- based testing to help diagnose suspected preeclampsia( Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/ PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1- 2- 3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/ BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio). NICE diagnostic guidance(DG23). Available at: https:// www. nice. org. uk/ dg23. (accessed 24 May 2016).

# ÖZGEÇMİŞ

Dr. Tuğba KILIK
Doğum yeri ve tarihi: Kayseri, 26.07.1984
İletişim: tbsklk@ gmail.com, 0537 343 70 12

Eğitim Durumu:

| | |
|---|---|
| 1991- 1995 | Kayseri Ahmet Paşa İlkokulu' nda eğitim |
| 1995- 1999 | Kayseri Özel Ufuk Lisesi' nde eğitim |
| 1999- 2002 | Kayseri Nuh Mehmet Küçükçalık Anadolu Lisesi' nde eğitim |
| 2004- 2007 | Zonguldak Karaelmas Üniversite Tıp Fakültesi' nde eğitim |
| 2008- 2011 | Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi' nde eğitim |
| 2013- | Halen Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi' nde Kadın hastalıkları ve doğum asistanı olarak eğitim görmekteyim. |