

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI



**PREEKLAMPSİSİ OLAN GEBELERDE SMALL
UBİQUITİN-LİKE MODİFİER (SUMO) 1 VE DNA
METİLTRANSFERAZ (DNMT) 2 EKSPRESYONUNUN
ARAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi
Dr. Sultan OT

Trabzon, 2022

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI



**PREEKLAMPSİSİ OLAN GEBELERDE SMALL
UBİQUITİN-LİKE MODİFİER (SUMO) 1 VE DNA
METİLTRANSFERAZ (DNMT) 2 EKSPRESYONUNUN
ARAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi
Dr. Sultan OT

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU

Trabzon, 2022

ÖNSÖZ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitimime ve tezime katkılarından dolayı tez danışmanım çok kıymetli hocam Prof. Dr. Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU'na teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim süresince bana her zaman destek olan, bilgi ve tecrübesiyle çalışmalarına yardımcı olan, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalının çok değerli hocaları Prof. Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN, Prof. Dr. Süleyman GÜVEN, Prof. Dr. Turhan ARAN, Prof. Dr. Cavit KART, Doç. Dr. Gülseren DİNÇ ve Doç. Dr. Ömer DEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez hazırlama sürecimde bilgi ve tecrübelerini esirgemeyip, bana her konuda destek olan, büyük emeği olan değerli hocam Doç. Dr. Mustafa Emre ERCİN'e teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmam sürecinde materyal temini, takibi ve laboratuvar çalışmalarımın her aşamasında ve istatistiksel analiz aşamasında her türlü katkıyı sunan Doç. Dr. Miraç ÖZALP'e, Dr. Elif ÖZSAĞIR'a ve Arş. Gör. Dr. Cansu AĞRALI'ya en içten şükranlarımı sunarım.

Asistanlık sürecim boyunca doğumhane, poliklinik, ameliyathane, servisler, perinatoloji ve tüp bebek ünitelerinde birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi, hemşire, ebe, teknisyen ve personel arkadaşlarıma tek tek sevgi ve saygılarımı sunarım.

Tüm hayatım boyunca hep yanımda olan, bana umudumu ve yaşam ışığımı korumam için destek olan canım aileme ve dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sultan OT

Trabzon, 2022

ÖZET

Preeklampsisi Olan Gebelerde Small Ubiquitin-Like Modifier (SUMO) 1 ve DNA Metiltransferaz (DNMT) 2 Ekspresyonunun Araştırılması

Amaç: Preeklampitik gebelerde DNA metiltransferaz 2 (DNMT2) ve Small Ubiquitin-Like Modifier 1 (SUMO1) ekspresyon düzeylerinin değerlendirilmesi ve epigenetik mekanizmaların preeklampsisi etyopatogenezindeki rolüne ışık tutmaktır.

Gereç ve Yöntem: 16 erken başlangıçlı preeklampitik gebe (EOPE), 25 geç başlangıçlı preeklampitik gebe (LOPE) ve 37 normotansif kontrol grubu gebe olmak üzere toplam 78 gebe değerlendirildi. Plasental DNMT2 ve SUMO1 ekspresyonu immünohistokimyasal boyama tekniği ile incelendi.

Bulgular: Preeklampsisi grubunda, nükleer ve sitoplazmik SUMO1 seviyeleri ile sitoplazmik DNMT2 seviyeleri anlamlı derecede daha yüksek izlenirken ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, sırasıyla), nükleer DNMT2 seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). İkili grupların karşılaştırılmasında EOPE grubu ile kontrol grubu arasında SUMO1 sitoplazmik, SUMO1 nükleer ve DNMT2 sitoplazmik düzeyleri açısından anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, sırasıyla). Nükleer ve sitoplazmik SUMO1 düzeyleri ve sitoplazmik DNMT2 düzeyi ile proteinüri miktarı arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcutken ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, sırasıyla), doğum zamanı açısından anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü ($p<0.001$).

Sonuç: Preeklampsisi grubunda nükleer ve sitoplazmik SUMO1 seviyeleri ile sitoplazmik DNMT2 seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdik. Sonuçlar, bu epigenetik modifikasyonların preeklampsisi patogenezindeki rolüne işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsisi, Epigenetik, SUMO1, DNMT2

SUMMARY

Investigation of Expression of Small Ubiquitin-Like Modifier (SUMO) 1 and DNA Methyltransferase (DNMT) 2 in Pregnant Women with Preeclampsia

Subject: The aim was to investigate the expression of DNA methyltransferase 2 (DNMT2) and Small Ubiquitin-Like Modifier 1 (SUMO1) expression levels in preeclamptic pregnant women and to shed light on the role of epigenetic mechanisms in the etiopathogenesis of preeclampsia.

Material and Method: A total of 78 pregnant, including 16 early-onset preeclamptic (EOPE), 25 late-onset preeclamptic (LOPE) and 37 normotensive control pregnant women, have been evaluated. Expression of placental DNMT2 and SUMO1 have been examined by using immunohistochemical staining technique.

Results: While nuclear and cytoplasmic SUMO1 levels and cytoplasmic DNMT2 levels were significantly higher in the preeclampsia group ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, respectively), no significant difference was observed between the groups in terms of nuclear DNMT2 levels ($p>0.05$). A significant difference was found between the EOPE group and the control group in terms of SUMO1 cytoplasmic, SUMO1 nuclear and DNMT2 cytoplasmic levels ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, respectively). While there was a significant positive correlation between nuclear and cytoplasmic SUMO1 levels and cytoplasmic DNMT2 level and the amount of proteinuria ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, respectively), a significantly negative correlation was found with the delivery time ($p<0.001$).

Conclusion: We determined that nuclear and cytoplasmic SUMO1 levels and cytoplasmic DNMT2 levels were significantly higher in the preeclampsia group compared to the control group. The results underline the role of these epigenetic modifications in the pathogenesis of preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia, Epigenetics, SUMO1, DNMT2

İÇİNDEKİLER

DIŞ KAPAK

İÇ KAPAK

ÖNSÖZ

ÖZET ii

SUMMARY iii

İÇİNDEKİLER..... iv

KISALTMALAR ve SİMGE DİZİNİ..... vii

ŞEKİLLER DİZİNİ..... x

TABLolar DİZİNİ..... xi

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER..... 4

2.1. Preeklampsî Tanı Kriterleri 5

2.2. Gebelikle İlişkili Hipertansif Hastalıklar 6

2.3. Preeklampsî İnsidans ve Risk Faktörleri 8

2.4. Preeklampsî Etiyopatogenezi..... 9

2.4.1. Plasental Faktörler10

2.4.2. Genetik Faktörler.....15

2.4.3. Çevresel Faktörler ve Enflamasyon.....16

2.4.4. İmmünolojik Faktörler17

2.5. Preeklampsî Semptom ve Bulguları.....18

2.6. Preeklampsî Laboratuvar Bulguları22

2.7. Preeklampsî Yönetimi25

2.7.1. Şiddetli Özellik Göstermeyen Preeklampsinin Yönetimi25

2.7.2. Şiddetli Özellik Gösteren Preeklampsi Yönetimi	27
2.7.3. Antihipertansif Ajanlar	30
2.7.4. Eklampsi Yönetimi	32
2.7.5. Postpartum Yönetim	33
2.8. Preeklampsi Seyri	33
2.9. Preeklampsinin Öngörülmesi ve Önlenmesi	34
2.9.1. Kan basıncı ölçümü:	34
2.9.2. Roll-over testi:	34
2.9.3. Anjiotensin infüzyon testi:	34
2.9.4. Fibronektin düzeyi:	34
2.9.5. Serum ürik asit düzeyi	35
2.9.6. Plazma antitrombin III düzeyi:	35
2.9.7. Atrial natriüretik peptid (ANP) düzeyi:	35
2.9.8. İdrar kalsiyum ölçümü:	35
2.9.9. Üriner kallikrein atılımı:	35
2.9.10. Homosistein:	36
2.9.11. İmmünolojik faktörler:	36
2.9.12. Oksidatif stres belirteçlerinin miyokard hücrelerinde aktivitesi ve düzeyi:	36
2.9.13. Plasental peptidler:	36
2.9.14. Doppler Ultrasonografi kullanımı:	37
2.10. DNMT 2	39
2.11. SUMO1	41
3. MATERYAL ve METOT	43
3.1. Çalışmanın Tasarımı	43

3.2. Hasta Seçimi	43
3.3. Plasenta Materyalinde DNMT2 ve SUMO1 Çalışılması	45
3.4. Verilerin Analizinde Kullanılan İstatistiksel Yöntem.....	46
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	56
7. KAYNAKLAR.....	57



KISALTMALAR ve SİMGE DİZİNİ

SUMO: Small ubiquitin-like modifier

DNMT: DNA N-metiltransferaz

EOPE: Erken başlangıçlı preeklampsi

LOPE: Geç başlangıçlı preeklampsi

ANP: Atrial natriüretik peptit

ECM: Ekstrasellüler matriks

VSMC: Vasküler düz kas hücreleri

EVT: Ekstravillöz trofoblast

AT: Antitrombin

VKİ: Vücut kitle indeksi

AFAS: Antifosfolipid otoantikör sendromu

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

PAI: Plazminojen aktivator inhibitörü

sFLT: Solubl fms benzeri tirozin kinaz

NK: Natural killer hücre

dNK: desidual doğal öldürücüler

EVT: Ekstravillöz sitotrofoblast

HLA: Human lökosit antijen

Th: T helper hücre

PRES: Posterior reversibl ensefalopati sendromu

HELLP: Hemoliz, yüksek karaciğer enzimi, düşük trombosit

VEGF: Vasküler endotel büyüme faktörü

PIGF: plasental büyüme faktörü

TNF: tümör nekrozis faktörü

PGI: prostasiklin

TXA: tromboksan

KIR: öldürücü Ig-benzeri reseptörler

ILT: Ig-benzeri transkriptler

RPLES: Reversibl posterior lökoensefalopati sendromu

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

NST: Non-stres test

LDH: Laktat dehidrogenaz

ALT: Alanin transaminaz

AST: Aspartat transaminaz

IUGR: İntrauterin gelişme kısıtlılığı

MgSO4: Magnezyum sülfat

NICE: National Institute of Health and Clinical Excellence

PO: Peroral

IV: İntravenöz

MTHFR: Metiltetrahidrofolat redüktaz

TNF: Tümör nekrozis faktör

IL: İnterlökin

SP1: Gebeliğe özgü glikoprotein

PAPP-A: Gebelikle ilişkili plazma protein-A

HPL: Plasenta büyüme faktörü

SERPINA: Serin proteaz inhibitörü-A

SENp: SUMO-spesifik proteaz

IVF: İn vitro fertilizasyon

PPROM: Preterm prematür membran rüptürü

ESH: European Society of Hypertension

ESC: European Society of Cardiology

OAB: Ortalama arteriyel basınç

HIF: Hipoksi-indüklenabilir faktör



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Anormal spiral arter oluşumu	11
Şekil 2. Anormal trofoblastik invazyon	12
Şekil 3. Plasental iskemi	14



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. ACOG, 2020 Preeklampsia Kriterleri	5
Tablo 2. Erken ve Geç Başlangıçlı Preeklampsia Kriterleri	7
Tablo 3. Preeklampsia riskinin artış gösterdiği durumlar	9
Tablo 4. HELLP sendromu tanı kriterleri.....	28
Tablo 5. Preeklampside kullanılan antihipertansif ilaçlar	31
Tablo 6. Olguların demografik, klinik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması	47
Tablo 7. Preeklampsia subgrupları ve kontrol grubu arasında SUMO1 ve DNMT2 düzeylerinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 8. EOPE subgrupları, LOPE subgrupları ve kontrol grubu arasında SUMO1 ve DNMT2 düzeylerinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 9. SUMO1 ve DNMT2'nin klinik ve biyokimyasal parametrelerle korelasyonu	50

1. GİRİŞ

Gebeliğin hipertansif hastalıkları tüm gebeliklerin %8-15'inde görülmekte olup perinatal morbidite ve mortalitenin, maternal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden birisidir. Dünyada yıllık 50.000'den fazla gebede maternal mortaliteye neden olmaktadır (1). Preeklamps, 20. gebelik haftası sonrasında gelişen tansiyon yüksekliği, proteinüri ve end organ hasarı ile karakterize olan gebeliğin hipertansif hastalığı olarak tanımlanmaktadır (2).

Preeklamps etyopatogenezi günümüzde hala net olarak aydınlatılamamıştır. Normal plasantasyon için gerekli olan trofoblastik invazyonun hasarı sonucu oluşan uteroplasental ve sistemik endotel disfonksiyonu sonucu geliştiği tezi günümüzde kabul gören en önemli teorilerdendir (3,4).

Epigenetik, DNA sekansını değiştirmeyip DNA, protein ve RNA'ların fonksiyonunun ve regülasyonunun değişimi ile sonuçlanan modifikasyonları içerir. Embriyo sürecinden itibaren epigenetik patern hücreye ve dokuya özgü olarak gelişmekte, hücre farklılaşması ve fenotipini oluşturmaktadır. Epigenetik modifikasyonlar kalıtsaldır, gelecek nesillere taşınır, çevresel etkilerle değişir. Epigenetik modifikasyonları; DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, no-coding RNA'ların regülasyonu olmak üzere 3 ana başlıkta toplayabiliriz (5). Preeklampsinin oluşmasında, genetik ve epigenetik faktörlerin de rol oynayabileceği yapılan yeni çalışmalarda gösterilmiştir (5,6).

DNA baz diziliminde guaninden önce gelen sitozinin 5. karbonuna bir metil (CH₃) grubunun bağlanması DNA metilasyonu olarak adlandırılmaktadır (5). Tümör baskılayıcı genlerin promotor bölge metilasyonu ve onkogenler üzerindeki metilasyon kaybı kanser teşhis ve gelişim süresinde önemli ve tetikleyici rol oynamaktadır. Mutasyon öncesinde ortaya çıkan metilasyon kanserin erken teşhisi için önemli bir parametredir. Kanser hücreleri normal hücrelere kıyasla global olarak azalmış metilasyon seviyelerine sahiptir (5,7). Global hipometilasyon birçok insan tümörü tipinde DNA metiltransferaz (DNMT) aktivitesini artırır. Bu artış malign olan hücrelerin çoğalma oranı ile ilgili olabilmektedir. Kanser dışında DNA metilasyonu, gen ekspresyonu, şizofren, bipolar bozukluklar, hafıza kaybı gibi

nörolojik hastalıklar, kardiyovasküler bozukluklar, infertilite, yaşlanma, gen imprinting, embriyoloji, hücre değişimi ve kök hücre araştırmalarında ve enfeksiyon hastalıklarında da araştırılan bir konudur (5,7).

Preeklampsili anne fetuslarının plasentaları incelendiğinde DNMT1 ve DNMT3b ve daha düşük DNMT3a, 5hmC, TET1, TET2 ve TET3 gibi bazı genlerin hipermetillenmiş ve hipohidroksimetillenmiş olarak izlenmiştir. Min Ma ve ark.'nın 2018 yılında yaptığı bir çalışmada preeklampsili fetusların plasentalarında DNMT1 metilasyonunun arttığı, hipermetilasyona bağlı olarak bu yenidoğanların perinatal sonuçlarının daha kötü olduğu ve ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (8). DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, micro RNA farklılıkları ile gerçekleşen "epigenetik değişiklikler" kromatin ve gen ekspresyonu düzenlenmesinde rol oynamaktadır (8). DNA metilasyonunda DNMT1, esas DNA replikasyonu ve hücre bölünmesi sırasında DNA metilasyonu muhafaza etmekle sorumludur. DNMT3A, 3B ve 3L içeren DNMT3, 5mC'lik de novo oluşumuna aracılık eder. DNMT2, tRNA metilasyonunda rol oynayabilir (9). DNMT2 molekülü, korunmuş tüm sitozin DNA metiltransferaz motiflerini içerir (10).

DNA metilasyonu, posttranslasyonel kromatin modifikasyonları ve ncRNA'lar gibi değiştirilmemiş epigenetik düzenleme yolları, sağlıklı vasküler oluşum için temel oluşturur. DNMT2 proteinleri, DNA metiltransferaz enzim ailesinin en korunmuş üyeleridir ve güçlü bir tRNA metiltransferaz aktivitesi gösterir (11). Oksidatif stres yanıtlarında DNMT2'nin rolünü belirledikten sonra proteinin hücrel stres bölmeleriyle ilişkisini analiz edilip drosophilalarda yapılan deneyde DNMT2 düzeylerinin artışı gözlenmiştir. Bu sonuçlar DNMT2'nin anjiyogenin aracılı tRNA bölünmesine karşı koruma işlevini göstermiştir (12).

SUMO, ökaryotik hücrelerde eksprese edilen, canlı yaşamı için önemli olan proteinlerdir. SUMO proteinleri çok sayıda hücrel hedefe bağlanır. Böylelikle protein-protein ve protein-DNA ilişkilerini modüle eder, hücre içi lokalizasyonları değiştirir ve hücreyi ubiquitin kaynaklı bozulmalardan korur (13). Memelilerde bugüne kadar dört adet SUMO homoloğu belirlenmiştir. Bunlar SUMO1, SUMO2, SUMO3 ve SUMO4 olarak sınıflandırılmaktadır. SUMO1 hücre içerisinde proteinlere bağlı halde bulunur ve genellikle çekirdek zarı ve çekirdekte

bulunurken, SUMO2/3 genellikle serbest halde ve çekirdek sıvısı içinde bulunmaktadır. SUMO1 modifikasyonu bazı proteinlerin transkripsiyonel aktivitelerini etkilerken, bazı substratların SUMO1 modifikasyonu ise hücrel lokalizasyonu etkilemektedir. En son bulunan SUMO4 proteinine dair henüz çok fazla bilgi edinilememiştir (14). SUMO1 aracılı trofoblast gelişimi plasentasyon için gereklidir ve gebelik haftalarının ortasında embriyonik ölüme yol açan plasental eksikliklere neden olur (15).

Çalışmamızın amacı preeklampsia etyolojisinde ve patogenezin ilerlemesinde rol alabilecek marker olarak small ubiquitin-like modifier (SUMO) 1 ve DNA metiltransferaz (DNMT) 2 ekspresyon düzeylerinin değerlendirilmesi ve preeklampsideki yerini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

Preeklampsi; gebelik öncesinde tansiyon yüksekliği olmayan ve 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyonla birlikte seyreden proteinüri ve/veya end-organ hasarının meydana geldiği çoklu sistem tutulumu olan bir hastalıktır (1,2).

Preeklampsi gelişiminde artmış risk faktörleri; önceki gebelikte preeklampsi öyküsü, ailede öykü varlığı, daha önce doğum yapmamış olmak, çoğul gebelikler, çok genç (<16) veya ileri anne yaşı (>35), sosyoekonomik durumun düşüklüğü, molar gebelik (20 hafta altı gelişim), hidrops fetalis, artmış vücut kitle indeksi (VKİ>26.1), kronik hipertansiyon, kronik renal hastalıklar, antifosfolipid otoantikor sendromu (AFAS) veya kalıtsal trombofililer, lupus gibi kollajen doku hastalıkları bu faktörlerden bazılarıdır (2).

Hastalığın oluşumunda maternal, paternal ve fetüse ait faktörler rol alır. Yapılan araştırmalardan elde edilen verilere göre, plasentadan üretilen proanjiojenik ve antianjiojenik faktörler arası üretim dengesinin bozulması endotel hasarına katkıda bulunabilir. Başarılı bir plasenta oluşumu ve trofoblastlar ile endotel arasındaki iletişim için anjiogenez oldukça önemlidir (16). Plasenta kanlanması azalması ile enflamatuvar sitokinler dolaşıma salınır ve bunun sonucunda yaygın endotel disfonksiyonuna ve aktivasyonunda bozulmaya neden olur. Bunun sonucu olarak sistemik vasküler direnç artışı ve hipertansiyon meydana gelir (17,18).

Preeklampsi patogenezi multifaktöryel etkenlerle ilişkilendirilmiştir ve net olarak aydınlatılamamıştır. Gebeliğin erken haftalarında tanı konması ve öngörülüp engellenmesinde henüz başarı sağlanmamıştır. Temel preeklampsi yönetiminde semptomların tedavisi hedeflenmiş olup amacımız maternal ve fetal morbidite ve mortaliteyi minimize etmektir (19).

Gebeliğin birinci üçayında kan basıncında fizyolojik bir düşme görülür. İkinci üçaydan sonra ortalama 5-10 mmHg daha düşüş görülür ve 105/60 mmHg ölçülür. Üçüncü üçay kan basıncı değerlerinde artış görülür. Bu artış uteroplental dolaşımdaki akımın yüksek ve direncin düşük olması ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca gebeliğin fizyolojik değişikliklerinden olan sistemik vazodilatasyon damarlar üzerindeki direncin azalmasına katkıda bulunur. Vazodilatasyon nedeniyle kan

basıncını normal sınırlar aralığında tutmak için vücut kalp debisini artırır ve fetusa yeterince oksijen verilmiş olur.

2.1. Preeklampsi Tanı Kriterleri

Preeklampsi; gebelikten önce tansiyon yüksekliği olmayan ve 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyonla seyreden proteinüri ve/veya end-organ hasarının meydana geldiği çoklu sistem tutulumu olan bir hastalıktır (1,2). Doğumdan sonra da ortaya çıkabilir. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)'ın 2020'da yayınlanan bülteninde preeklampsi kriterleri Tablo 1'de belirtilmiştir (2).

Tablo 1. ACOG, 2020 Preeklampsi Kriterleri (2)

Daha önceden normotansif olan ve 20. Gebelik haftasından sonra meydana gelen sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması ve dörder saatlik aralıklı ölçümlerde kan basıncının yüksek seyretmesi veya 20. Gebelik haftasından sonra meydana gelen sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg olması veya diyastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olması
ve
Yeni başlayan proteinürinin olması, proteinüri ≥ 300 mg/24 saatlik idrar örneğinde veya protein (mg/dL) /kreatinin (mg/dL) oranı ≥ 0.3 veya dipstick yöntemi ile $\geq 2+$ protein görülmesi
veya
20. gebelik haftasından sonra dörder saatlik aralıkla iki sefer ölçülen sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması öncesinde normotansif olan ve proteinürinin eşlik etmediği bir gebede aşağıdaki bulgulardan en az birinin bulunması:
Trombosit sayısının $< 100.000 / \mu\text{L}$
Kreatinin konsantrasyonunun > 1.1 mg/dL (97.2 mikromol/L) olması veya hastada bilinen başka bir böbrek hastalığı yokluğunda serum kreatinin iki kat artışı
Serum transaminazlarında başka bir tanı ile açıklanamayan ve normal aralığının 2 katı değerine yükselmesi
Akciğer ödemi
Görsel semptomlar (görmede bulanıklık, ışık çakmaları ve kıvılcımlanmalar görülmesi (fotopsi) ve skotomalar (görüş alanlarında karanlıklaşmalar) görme
Baş ağrısı

Gebeliğin hipertansif hastalıkları anne ve fetus için morbiditeyi arttıran ve mortalitede artışlara neden olan ciddi nedenlerden biridir. Dünyada, maternal mortalitenin yaklaşık %10-15'i gebeliğin hipertansif hastalıkları nedenli maternal ve fetal sonuçlardan meydana gelmektedir (20). Preeklampsi ve/veya eklampsi sebebiyle maternal mortalite oranları 100.000 canlı doğumda bir olarak yaklaşık raporlanmıştır (21). Bizim sağlık sistemimizde de gebelik erken ve geç dönemlerinde ve doğum sonrası dönemdeki sağlanan hizmet planlamalarına rağmen anne ile bebek ölümünde önemli nedenler arasında yer almaktadır (22). Dünya genelinde yapılan bir sistematik derlemede hamileliklerin yaklaşık %4.6' sını preeklampsi ile komplike olduğu görülmüştür (23). Anne yaşındaki dağılım farklılıkları ile hiç doğum yapmamış kadınların oranı prevalansta değişikliklere neden olmaktadır. Gebeliğin ortalama 34. Haftasından öncesi preeklampsinin yaygınlığı diğer preeklampsilere göre azdır (21). Bu sebepten gebeliğin haftasındaki değişikliklere göre prevalansta da değişiklikler saptanmıştır.

2.2. Gebelikle İlişkili Hipertansif Hastalıklar

Gebelikte ilişkilendirilmiş 4 hipertansif hastalık tanımlanmıştır (2):

- 1- **Kronik hipertansiyon:** Gebelik öncesinde var olan hipertansiyon veya gebeliğin 20. Haftası öncesinde en az iki ölçümde de saptanan veya doğum sonrası 12. Haftaya ve sonrasına kadar süren tansiyon yüksekliğidir. Esansiyel veya sekonder olarak nedenler araştırılabilir.
- 2- **Gestasyonel hipertansiyon:** İlk defa gebeliğin 20. Haftasını takiben sistolik kan basıncı >140 mmHg veya diyastolik kan basıncı >90 mmHg ölçülmesi. Proteinüri ve end-organ disfonksiyonunun görülmemesi gerekmektedir. Doğumdan 12 hafta sonra tansiyon ölçümleri normaldir. O yüzden tanı koyabilmek için ancak doğum sonrası beklenmelidir.
- 3- **Preeklampsi:** Gebelik öncesinde tansiyon yükseklikleri olmayan ve ilk kez gebeliğin 20. Haftasından sonra ölçülen tansiyon yükseklikleri ile birlikte proteinüri olması veya proteinürinin olmadığı end-organ hasarının görüldüğü tablodur. Doğum sonrası da meydana gelebilir. End-organ disfonksiyonun belirteçleri hastalığın şiddetli özellik göstermesindeki kriterleri oluşturur.

Proteinürinin günde 5g ve üzerinde olmasının hastalığın kliniğinin şiddetiyle ilişkilendirilmemiştir. Preeklampsi erken (<34 hf) ve geç (≥34hf) olarak meydana gelme zamanına göre ikiye ayrılır. Tablo 2’de erken ve geç başlangıçlı preeklampsinin kriterleri hakkında bilgi verilmiştir.

Tablo 2. Erken ve Geç Başlangıçlı Preeklampsi Kriterleri

	Erken	Geç
Klinik semptomların ortaya çıkışı	<34 hafta	≥34 hafta ve sonrası
Sıklık	%20	%80
Maternal ve fetal olumsuz sonuçlar	Yüksek risk	İhmal edilebilir risk
Fetal büyüme kısıtlılığı	Sık	Nadir
Aile öyküsü	Var	Yok
Plasenta morfolojisi	Anormal	Normal
Etiyoloji	Plasental kaynaklı	Maternal kaynaklı

Şiddetli özellik gösteren Preeklampsi: 160/110 mmHg veya 160/100 mmHg’den büyük olması ve iki seferden fazla dörder saatlik aralıklı ölçümlerde kan basıncındaki yükselmenin sürmesi ve sistemik tutulum göstergelerinden birden fazlasının eşlik etmesidir. Santral sinir sistemindeki bozukluğun varlığı gözlerde ışık yanıp sönmeleri, skotom, kortikal körlük, analjeziye yanıtı baş ağrısı ve mental durum değişikliği semptomlarıdır. Analjeziklere yanıtı hipokondriyak kadranda ve karın orta kadranda ağrı olması ve transaminaz değerlerinin serumda normalin ikişer katından fazla artış göstermesi, ilerleyen renal yetersizlik (serum kreatinin >1.1mg/dl veya öncesinde bir böbrek hastalığının olmaması durumunda kreatinin değerlerinde iki kat artış görülmesi). Trombosit sayısı <100.000/μL ve pulmoner ödem bulgularının eşlik etmesidir.

Eklampsi: Preeklampsi tanısıyla takipli hastada konvülziyon meydana getirecek bir santral sinir sistemi hastalığının olmaması durumunda jeneralize tip nöbetler geçirmesiyle meydana gelen klinik tablodur. Konvülziyonlar, yaygındır ve antenatal, intrapartum ve postpartum da meydana gelebilir.

4- Kronik hipertansiyon üzerine süperempoze preeklampsi: Gebelikten önce tanımlı tansiyon yüksekliği varlığı ve 20. hafta sonrasında meydana gelen

proteinüri olması, proteinüri yokluğunda end-organ disfonksiyonu meydana gelmesiyle meydana gelir. Kronik hipertansiyonlu gebede, hamilelikten önce proteinüri varlığı sorgulanmaksızın, preeklampsii tanısını koyabilmek için gebeliğin üçüncü üçayında yükselmeye başlayan ve yükselişleri artış trendinde devam eden hipertansiyon kliniği gerekmektedir. Genellikle saf preeklampsiiye göre gebeliğin daha erken haftalarında ortaya çıktığı görülmüştür. Süperempoze preeklampsii kliniği diğer gebeliğin hipertansif hastalıklarına göre şiddetli özellik gösterme olasılığı daha yüksektir ve intrauterin gelişme geriliği yaygın görülür (24).

2.3. Preeklampsii İnsidans ve Risk Faktörleri

Doğum yapmamış olmak ve yaşın genç olması preeklampsii için bağımsız risk faktörleri arasındadır. Fakat ilerleyen maternal yaş gebelik öncesinde görülen kronik hipertansiyonun eşlik etme riskini arttırdığı için preeklampsii gelişme riskini de artırır. Ayrıca insidans, ırk ve etnisite ve bu nedenle genetik predispozisyonla da değişmektedir. Afro-Amerikan kadınlar arasında %5.2, yerli Amerikan kadınlar %3.9, İspanyol Asyalı kadınlar %4, beyaz kadınlar %3.8, Asyalı kadınlar arasında ise %3.5 insidans görülmüştür (25). Gebelikteki hipertansif hastalıklarının meydana gelme riski yaşanan coğrafi konuma göre de değişiklik göstermektedir. Doğum yapmamış hasta popülasyonunda preeklampsinin görülme sıklığının %3-10 olduğunu bildirilmiştir (26). Multiparlar kadınlardaki preeklampsii insidansı değişkendir, fakat nulliparlardan daha az olduğu görülmüştür. Fetal mortalite oranları preeklampsisi olanlarda gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre 3 kat kadar fazla görülürken, eklampsii gebelerinde ise yaklaşık 4.5 kat daha yüksektir (19). Preeklampsii insidansının gün geçtikçe artış gösterdiği izlenmiştir. Nedenleri arasında dünya çapında artan obezite oranları, ilerleyen yaşta gebe kalma ve yardımcı üreme yöntemleri ile çoğul gebelik sıklığındaki artış arasında sayılabilir.

Aşağıdaki Tablo 3'te preeklampsii için risk faktörü olduğu düşünülen durumlar sıralanmıştır (2,27,28).

Tablo 3. Preeklampsi riskinin artış gösterdiği durumlar (2,27,28)

1. Nulliparite	2. Çoğul gebelikler, hidrops fetalis
3. Önceki gebelik ve ailede preeklampsi geçmişi	4. Siyah ırk
5. >40 yaş ve <18 yaş gebelikler	6. Annenin kendisinin düşük doğum ağırlıklı olması
7. Kronik hipertansiyon	8. Gebelikler arasında geçen sürenin uzaması
9. Kronik renal hastalık	10. İn vitro fertilizasyon (IVF)
11. Pregestasyonel ya da gestasyonel diabet mellitus	12. Mol hidatiform
13. Vasküler hastalıklar	14. Genetik
15. Otoimmün hastalıklar (antifosfolipid sendromu, sistemik lupus eritomatozis vs.)	16. Partner değişikliği ya da gebelik öncesinde sperm maruziyetini azaltacak kontraseptif yöntem kullanımı

2.4. Preeklampsi Etyopatogenezi

Eklampsiyi tanımlayan belgeler M.Ö. 2200'e kadar uzanmaktadır (29). Günümüzde yapılan birçok araştırmaya rağmen preeklampsi patofizyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın gelişmesi için yalnızca plasentanın bulunması yeterli görülmemiştir. Fetüsün bulunması elzem değildir ve doğumdan sonra plasentanın çıkarılmasıyla klinik tabloda saatler, günler hatta haftalar içerisinde dramatik düzelme görülür. Bunun da plasental gelişimin preeklampsi etyopatogenezi içinde önemli payı olduğunu göstermektedir (30).

Preeklampsi patogenezi içinde ortaya atılan hipotezler arasında gebeliğin erken dönemlerinde plasenta fonksiyonunun bozulması temeli ele alınmıştır. Erken gebelik dönemindeki plasentasyonda vaskülarizasyon bozulması sonrası plasenta kanlanması

etkilenir ve sonucunda hipoksi ve iskemi meydana gelir. Hipoperfüzyon/hipoksi nedeni ile antianjiogenik faktörlerin salınmasını sağlayarak vasküler endotel fonksiyonu bozulur ve sonucunda hipertansiyon ve diğer end organ disfonksiyonu bulguları ortaya çıkar. Ancak plasental gelişimdeki patolojiye neden olan durum netleştirilememiş olup gebenin, fetüsün ve plasentadan kaynaklı faktörlerden olabileceği düşünülmektedir (31).

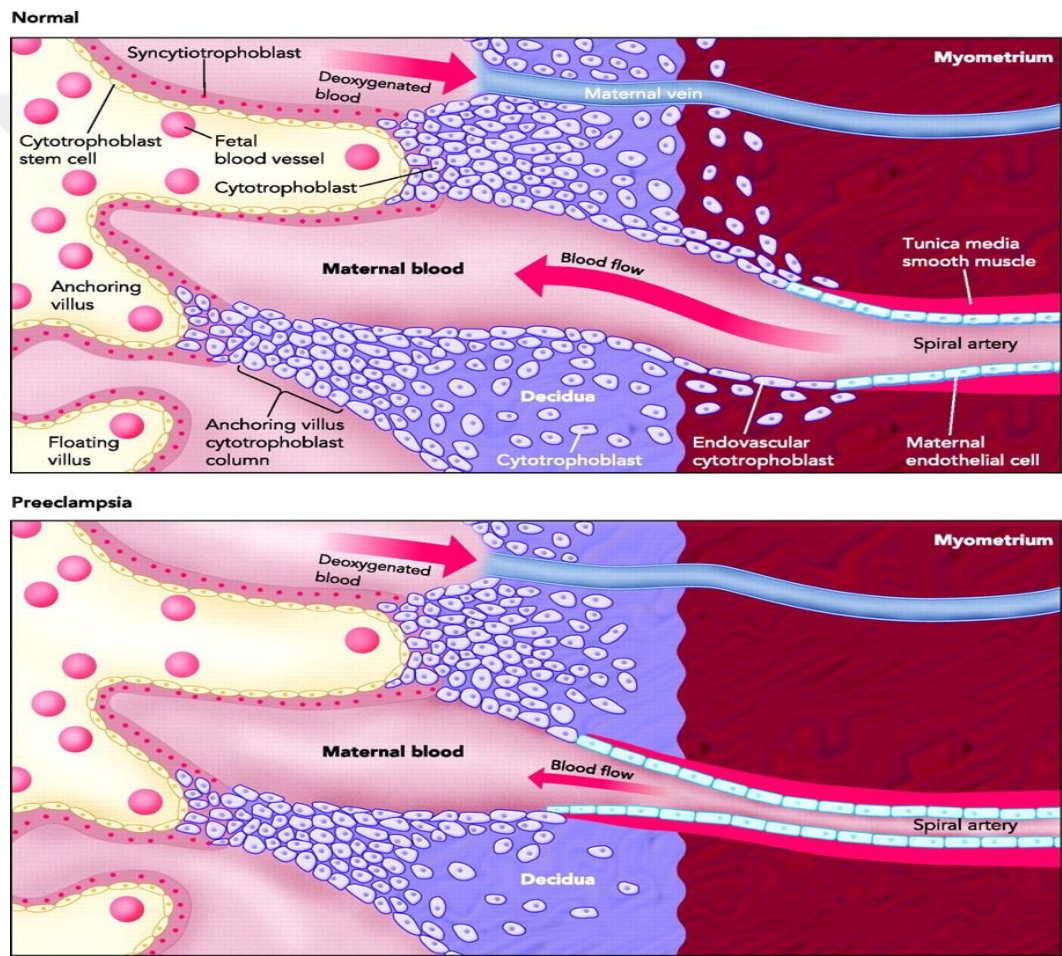
2.4.1. Plasental Faktörler

a) Anormal spiral arter oluşumu

Normal gebeliklerde, gelişmekte olan plasentanın sitotrofoblast hücreleri, fetus ve plasentanın oluşumuna destek olan spiral arterler endotel ve müküler tunika tabakasını invazyonu sonucu bu vasküler ağ, küçük müküler arteriollerden, direnci ve basıncı düşük aynı zamanda akım miktarı yüksek damarlara dönüşerek plasental kan akımında artışa neden olur (30). Spiral arterlerdeki remodelling süreci, tahmini olarak ilk üçayın sonlarında başlar ve ikinci üçay 18-20. haftalar arasında tamamlanması beklenir. Ancak spiral arterlerdeki trofoblast invazyonu sürecinin ne zaman sonlandığına dair net bir bilgi yoktur. Intervillöz akım, implantasyonunu tamamlamış blastokstin duvar yapısındaki boşlukların arasında ve spiral arterler arasında var olan ilişki noktalarında gebeliğin 7-8. haftalarında oluşumu görülür. Bu gebeliğin erken haftasındaki trofoblastlar tarafından oluşturulan tıkaçlar embriyoyu olabilecek artmış oksijen konsantrasyonlarının zararlarından korur (17,32). Yapılan bazı çalışmalarda, trofoblastların meydana getirdikleri bu tıkaçların premetürte nedeni gebelik kaybına, gebeliğin erken dönem kayıplarına ve gebeliğin hipertansif hastalıklarından olan preeklampsiye neden olduğu düşünülmüştür (33). Preeklampsi patogenezinde ise sitotrofoblast hücreler spiral arterin desidua kısımlarını invaze eder, fakat myometrial segment invazyonu başarısızlıkla sonuçlanır. Spiral arterlerdeki trofoblastik invazyon yüzeyselleştikçe gebeliğin hipertansif hastalığı şiddeti de orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir. Myometriumun üçte birlik alt bölümüne ikincil trofoblastik invazyonun yetersizliği sonucu arterlerde bütünlükte bozulmalar meydana gelir ancak spiral arterlerdeki adrenerjik innervasyonun bu süreçte sürdüğü görülmüştür. Uteroplasental arterlerdeki lümen daralması ve

intimasındaki aterosiz ve vazospazm sonucunda intervillöz perfüzyon azalır. Normal plasentasyonda spiral arterler büyüktür ve kıvrık damarsal kanallar şeklinde hal alırlar. Duvar yapısında müsküloelastik yapı kazandıran fibrinoid materyaller nedeniyle konum değışikliğı konusunda yetersiz kalır ve sonucunda damarlarda daralmalar görülür (Şekil-1). Preeklampside ise spiral arterlerin yapısı küçülür ve damar direnci artmaya başlar bunun sonucunda spiral arterler genişleyemez ve plasentanın kan akımında azalma ile hipoperfüzyon/iskemi meydana gelir (34,35).

Şekil 1. Anormal spiral arter oluşumu

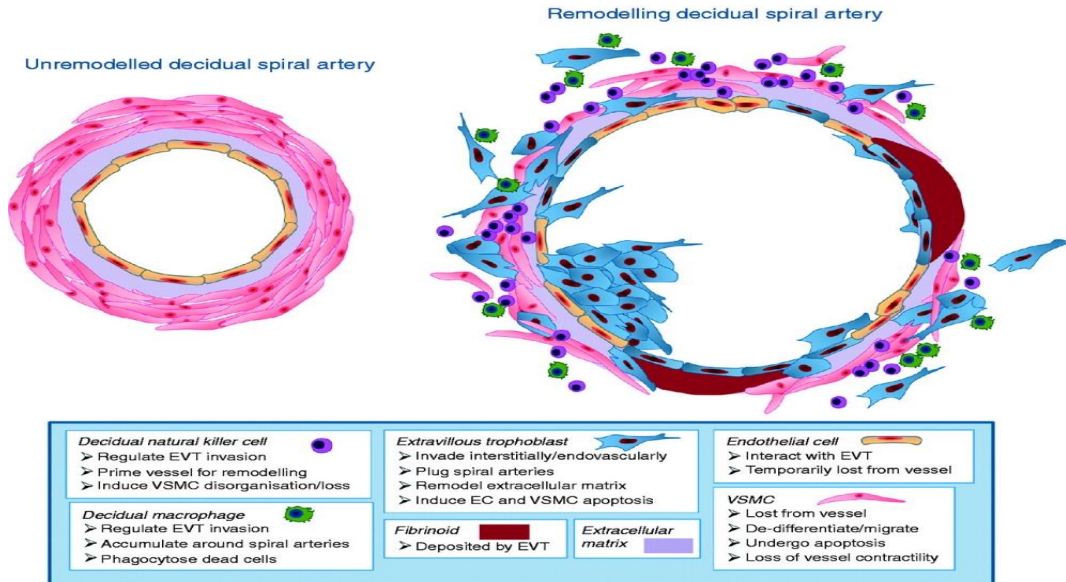


Şekil-1’de, normal plasental gelişimde, fetal orijinli invaziv sitotrofoblastlar, fetusun büyümesini devam ettirebilmek için maternal spiral arterlerin istilası sonucu, onları küçük kalibreli ve yüksek dirençli damarlardan plasental perfüzyonunu sağlayabilen yüksek kalibreli kapasitif damarlara dönüşürler. Vasküler invazyon süreci sırasında, sitotrofoblastlar epitel fenotipinden endotelial fenotipe farklılaşırlar

ve bu süreç “psödoaskülojeniz” olarak adlandırılır (üstte). Preeklampside sitotrofoblastların endotel invazyonu hatalıdır ve bunun yerine, spiral arterlerin invazyonu daha yüzeysel kalır ve damarlar düşük kalibreli ve yüksek dirençli olarak kalırlar (altta) (36).

b) Anormal trofoblastik invazyon

Spiral arterlerdeki trofoblast invazyonunun yetersizliği sorumlu tutulan bir diğer mekanizma trofoblast farklılaşmasındaki defektir. Endotelyuma invazyonu sürecinde trofoblastlardaki farklılaşmada sitokinlerin, ekstrasellüler matriks moleküllerinin, adezyon elemanlarının, metallo- proteinazların, class MHC-Ib molekülü ve HLA-G gibi farklı sınıftaki moleküllerde ekspresyon değişikliklerinden etkilenir. Normal diferansiasyon sırasında, invaze trofoblastlar, epitel hücrelerinden karakteristik olarak üretilen integrin alfa 6/ beta1, alfa V/ beta 5 ve E-kadherin adezyon molekül ekspresyonunu integrin alfa1/ beta1, alfa V/ beta 3 ve VE-kadherin ve psödoaskülojeniz olarak adlandırılan duruma değiştirirler (30) (Şekil-2). Preeklampsisi olan hamilelerde trofoblastik hücrelerde adezyon moleküllerinin ekspresyon artışı veya psödoaskülojeniz izlenmemiştir. Sıklıkla uterus spiral arterlerin terminal dallarında etkilenme olur ve vazodilatasyon olmaması sebebiyle plasentalın kanlanması azalma görülür (30).



Şekil 2. Anormal trofoblastik invazyon

Şekil-2’de, desidual spiral arterin remodelling sürecinde yer alan hücresel etkileşimlerin diyagramı sunulmuştur. Remodelling öncesi, düşük kapasiteli ve

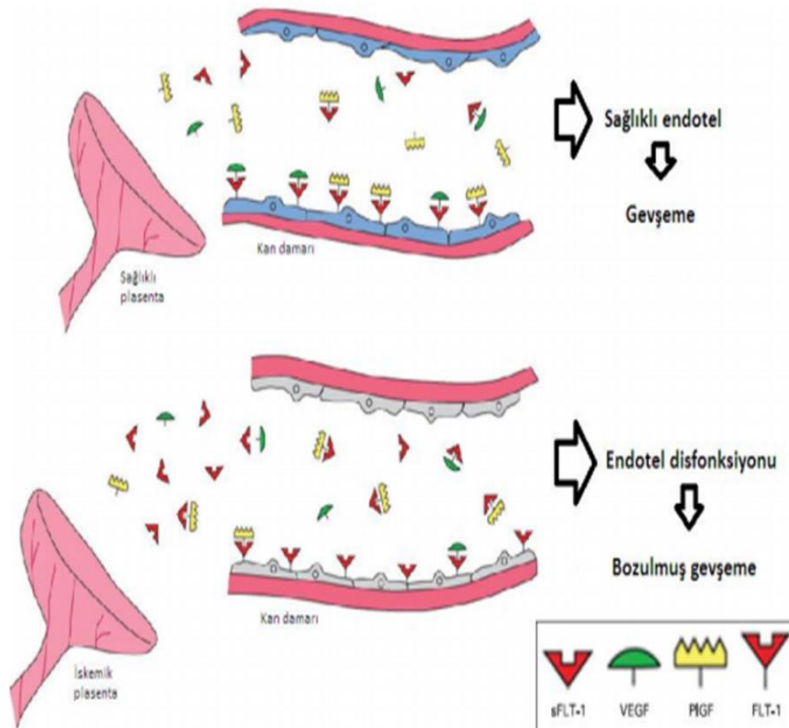
yüksek dirençli spiral arterler, ekstrasellüler matriks (ECM) proteinleri ve bir vasküler düz kas hücreleri (vascüler smooth muscle cells, VSMC) tabakası ile sağlam endotelyuma sahiptir. Spiral arter remodelling sırasında, damar hücrelerinin kaybı ile damar yapısı değişir ve bunun sonucunda damar çapı artar ve yüksek debili, düşük dirençli bir damar oluşturur. Bu değişiklikler kısmen maternal immün hücreler (desidual doğal öldürücüler (decidual natural killer (dNK hücreleri)) ve makrofajlar) tarafından meydana getirilir ve değişiklikler interstisyel ve endovasküler ekstravillöz trofoblastı (EVT) invaze ederek tamamlanır. Gebelikte daha sonra reendotelizasyona uğrayan yeniden modellenmiş damar VSCM'ler için replasman olarak bulunan fibrinoid materyallere yerleşmiş trofoblastları içerir (37).

c) Plasental iskemi

Anormal plasenta gelişiminin nedeni ve aynı zamanda sonucu olarak hipoperfüzyon meydana gelebilir. Gelişen uteroplasental hipoperfüzyon ve oksijensizlik, endotelin işlevinde bozulma meydana getiren toksinlerde artışa neden olur ve dolaşımda salınımını tetikler. Toksin oluşumunun primeri net bilinmemekte fakat serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidler sorumluluğu önem arz etmektedir. Serbest oksijen radikalleriden kaynaklı lipid peroksidlerde artış meydana gelir bunun sonucunda endotelde hasar meydana getiren toksik radikaller üretimi başlamış olur. Böyle tanımlanan hasar endotel hücrelerinden üretilen nitrik oksitin azalmasına ve sonucunda prostaglandin dengesinde bozulmaya ve son aşamada da endotelial işlevde bozulmaya neden olur. Maternal aterosklerozis veya vaskülitis gibi durumlarda da trofoblastların hipoperfüzyonu sonucu preeklampsisi gelişme riskini arttırabilir.

Anjiyotensin II, AT-1 reseptörün (AT-1R) endojen ligandı olarak tanımlanır. Preeklampsi gebelerde normal gebelere kıyasla anjiyotensin reseptörüne karşı artmış agnostik antikor düzeyleri saptanmıştır (38). Bu antikor artışı sonucu hücre içinde bulunan kalsiyum aktiflenir ve preeklampside gördüğümüz artan plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) üretimi ve trofoblast invazyonunu gösterebilir (39). Bu nedenle reseptörün otoantikorlar tarafından daha çok uyarılması, preeklampsisi kliniğinde tansiyon yüksekliğini ve damarsal hasarlanması meydana getirdiği hayvan deneylerinde gösterilmiştir (40,41), (Şekil-3).

Plasental hipoperfüzyon ve anormal plasenta oluşumunun preeklampsi riskindeki artışa yol açabileceğini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Vasküler yetersizlikle ilişkilendirilen patolojilerden olan hipertansiyon, diyabetes mellitus, sistemik lupus eritematozus, renal hastalıklar, edinsel ve kalıtsal trombofililer, anormal plasantasyon ve preeklampsiye yol açabilmektedir (42). Yüksek rakımı olan bölgelerde (>3100 m) yaşayan gebelerde preeklampsi riskinde artış görülmüştür (43). Plasental kan akımının artmadığı fakat ağırlığın arttığı obstetrik sorunlarda (hidatiform mol, hidrops fetalis, diyabet, ikiz gebelik) rölatif iskemi riski oluşturarak preeklampsi gelişimi ile ilişkilendirilebilir (44). Anormal plasantasyon sonucunda perfüzyon azalması neticesiyle uterin damarlanma anormal aşamada gelişmesinden dolayı uterus, fetüs ve plasentaya yeterince kan gönderemeyerek gebeliğin ileri haftalarından sonra hipoperfüzyonda artış görülmektedir. İskemi ve hipoksi sonucunda plasentada arteriollerin sklerozuna bağlı daralma, fibrinoid nekroz ve plasental enfarktüsler meydana gelebilir (45). Tüm preeklampitik gebelerde bu histopatolojik değişiklikler gözlenmeyebilir fakat lezyonların büyüklüğü ve hastalığın şiddeti arasında ilişki yüksek ihtimalle mevcuttur (46).



Şekil 3. Plasental iskemi

Şekil-3'te, normotansif gebe ile preeklampitik gebe plasentasından salınan faktörler görülmektedir. Üstteki şekilde sağlıklı plasentadan proanjiogenik ve antianjiogenik faktörler dengeli miktarda salınır, fakat iskemik plasentadan solubl fms benzeri tirozin kinaz 1 (sFLT-1) fazla miktarda salınır ve anjiogenez dengesi bozulur. sFLT- 1, VEGF ve plasental büyüme faktörüne (placenta growth factor, PIGF) bağlandığı için endotel üzerindeki sFLT-1'e bağlanacak substrat azalır böylece endotelde fonksiyon bozukluğu meydana gelir (47).

2.4.2. Genetik Faktörler

Preeklampsinin genetik temelleriyle ilgili birçok çalışma yapılmış olsa da, gen ekspresyonunu ve fenotipteki değişiklikleri etkilediği düşünülen değişkenlerin sayısı fazladır ve etyopatogenezi açıklarken yeterince seviyeye henüz ulaşamamıştır. Çoğu preeklampitik klinik vaka sporadik gelişmesine ve preeklampside neden olarak görülen genetik mekanizma halen tanımlanmamasına rağmen genetik faktörlerin hastalık duyarlılığında rolü olduğu gün geçtikçe daha da fazla düşünülmektedir (48). Ailede preeklampsi öyküsü (anne veya kızkardeş) olan primigravid gebelerde aile öyküsü olmayanlara kıyasla yaklaşık 2-5 kat preeklampsinin görülme riskinin arttığı izlenmiştir (49). Preeklampsinin gelişiminde maternal kaynaklı katkıda baskılanmış olan genlerin yeniden aktiflenmesiyle olduğu düşünülmektedir (50). Önceki gebeliklerinde preeklampsi geçirmiş olan kadınlarda risk en az yedi kat artmaktadır (27). Erkeğin önceki partnerinde preeklampsinin meydana gelmiş olması yeni partnerinde de preeklampsinin gelişebileceği konusunda riskin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (51). Fetal kromozomal anomalilere bağlı translokasyonlarda (trizomi 13), mol hidatiformda preeklampsi meydana gelme riski normal popülasyondan daha yüksek izlendiği gözlenmiştir (52). Trizomi 13 genotipili fetüsü olan hamilelerde diğer kromozomal anomalilere ve karyotipi normal olan fetüslere kıyasla preeklampsinin görülme sıklığında artış vardır. sFlt- 1 ve Flt-1 genleri, 13. kromozomun üzerindedirler ve trizomi 13 genotipinde fetüsü taşıyan gebelerin dolaşımındaki sFlt-1'in PIGF'ye oranında artış olduğu görülmüştür. Saptanan bu bulgular neticesinde preeklampsinin görülme riskinde de artış olduğu düşünülmektedir (53).

Preeklampsia patogenezinde rol aldığı öne sürülen ve gebe kişinin kliniğinin ve semptomlarının meydana gelmesine neden olan endotelial disfonksiyon, oksidatif stres, trombofili, hemodinamik bozukluklar, angiogenez anormallikleri olarak tanımlamalarda yaklaşık elli ve üzerinde genomik yapının etkin olduğu düşünülmektedir. Birden fazla çalışmanın derlemesi Genome-wide linkage çalışmalarının neticesinde preeklampsia ile ilişkili olan 3 genetik odak; 9p13, 2p12, 2p25 gösterilmiştir (54). Oudejans ve ark.'nın çalışmasında preeklampsi kızıkardeşler ele alınmıştır, bu çalışma neticesinde maternal 10q.22.1 lokusundaki STOX1 mutasyonu fetoplasental yapıya geçerek preeklampsia gelişmesinde rol aldığı ileri sürülmüştür (55,56).

2.4.3. Çevresel Faktörler ve Enflamasyon

Preeklampsia ve gebeliğin diğer hipertansif hastalıklarının öngörülmesi, önlenmesi ve tedavisinin şekillenmesinde beslenme biçimiyle ilgili faktörlerin de payı olduğuna yönelik hipotezler oldukça farklıdır. Ancak bu hipotezler üzerine az çalışma yapılmıştır. Örneğin; prenatal dönemde sodyum kısıtlamasına gerek duyulmamakta, kalsiyum desteğinin preeklampsia önlenmesinde etkin olduğunu gösteren çalışmalar olsa da aksini gösteren çalışmalar da vardır (57). İkinci ve üçüncü üçayda verilen vitamin C (1000 mg/gün) ve vitamin E (400 IU/gün) destekleriyle preeklampsinin riskini azalttığına dair çalışmalar olsa da preeklampsia ve farklı komplikasyonlarda önlemek amaçlı standart bir antioksidan tedavi desteği için kanıtlar yetersiz düzeydedir (58). Düşük selenyum ve askorbik asit konsantrasyonu preeklampsia gelişme riskindeki artışla ilişkili bulunmuştur (59). Obezite ve kronik enflamasyon sonucu meydana geleceği öngörülen endotel disfonksiyonu sonucu preeklampsinin duyarlılığında artış görülmektedir (60). Monosit ve nötrofillerin trofoblast mikro partiküllerine bağlanması sonucu IL 12, süperoksit radikalleri ve tümör nekrozis faktörü (TNF) salgılarında artış olur ve sonucunda lipid peroksidlerin oluşumuna neden olan reaktif ve serbest oksijen radikallerinin oluşumu ile karakterizedir. Aspirinin düşük dozlarda kullanımı, siklooksijenaz enzimini inhibe ederek damar duvarından prostasiklin (PGI) sentezlenmesini sağlar, trombosit aktivitesindeki tromboksan (TXA) sentezini seçici

olarak baskılar. Aspirinin bahsi geçen etkisi günlük 60-150 mg kullanımıyla sağlanmaktadır ve bu alandaki çalışmalarda yeni verilere de ihtiyaç vardır.

2.4.4. İmmünolojik Faktörler

İmmünolojik faktörler anormal plasentasyonda etkilidirler. Babadan kaynaklanan, plasental ve fetustan kaynaklanan antijenler karşısında gelişen gebede immünizasyondaki toleransta azalma, bozulma ve ortadan kaybolması preeklampsii meydana getiren başka bir teoridir. Bu teori kısmen paternal veya fetüs antijenlerine daha önceden maruz kalınmasının preeklampsii koruyucu olduğuna yönelik gözlemlere dayanmaktadır (61). Preeklampsinin sıklıkla primigravidlerde görülme sıklığının fazlalığı, daha fazla doğum yapmış ise şimdiki partnerinden ya da sperm bankasından alınma ile gebelik oluşması sonrasında preeklampsii sıklığında artış görülmesi nedenlerden immünolojiyi düşündürmektedir. Birinci gebeliğin öncesinde cinsel aktivitenin varlığı ile mevcut partnerin sperm maruziyetinin sağlanmış olması fetüsün antijenik yapısının komponentleriyle karşılaştığını ve bu maruziyet sonrasında preeklampsinin gelişmesinde riskin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (62,63).

Paternal kaynaklı plasenta ve fetüs antijenlerine karşı gebede immünolojik yanıtın kalkması ya da bozulması sonucu preeklampsinin ve diğer hipertansif hastalıklara zemin hazırlanmış olur. Maternal plasental bölgedeki desidual damarlardaki patolojik değişiklikler immünolojik temellere dayanan Graft Versus Host hastalığında meydana gelen immünolojik problemlerle benzerlik gösterdiği saptanmıştır (64). Plasental iskemi patofizyolojisinde, maternal desidua tabakasındaki natural killer hücreleri (dNK) ile EVT hücreleri insan lökosit antijen (HLA) sınıf I antijenlerinin sık görülmeyen HLA-C, HLA-E ve HLA-G gibi kombinasyonları ekspresyonunu sağlar ve bunların etkileşimiyle trofoblast invazyonu kontrol edilmiş olur. dNK hücrelerinin immün sistemin kontrolüne ek olarak anjiogenik faktör salgılama ve vaskülarite oluşumuna katılımı gibi işlevleri de gösterilmiştir (65). Preeklampitik gebe plasentaları incelendiğinde, trofoblastlardaki HLA sunumunda bozulmalar meydana geldiğini gösteren çalışmalar vardır; NK hücrelerle etkileşme geçememeleri sonucu trofoblast invazyonunun yetersizliği meydana geldiği, özellikle HLA-G ekspresyonunun invazyon esnasında ekstrasvillöz

trofoblastlarının NK hücrelerince yok edilmesinden koruduğu düşünülmektedir (66). NK hücreleri, plasental implantasyonda EVT hücreleri ile yakın temasta halindeki annenin desidua tabakasının infiltrasyonundan görevli çeşitli reseptörlerden olan CD94, öldürücü Ig-benzeri reseptörler (killer Ig-like receptor, KIR) ve Ig-benzeri transkriptler (Ig-like transcripts, ILT) düzeylerini arttırır (67). KIR reseptörleri ile maternal NK hücreleri ve fetal HLA-C haplotipinin polimorfizmlerinin araştırıldığı gen çalışmaları, KIR-AA ve fetal HLA-C2 genotipini içeren kadınlarda preeklampsinin ortaya çıkma riskinde artış göstermiştir. Transplantasyondaki antijenik yapılar için oluşmuş T hücre sel yanıtında en önemlisi dendritik hücrelerdir. Preeklampsisi olan gebe plasentaları patolojide incelendiğinde desidua dokusunda dendritik hücre infiltrasyonun arttığı görülmüştür (68). Dendritik hücre sayısında ki artış sonucu anormal implantasyon veya fetal antijenlere karşı oluşan maternal immünolojik yanıtta değişiklikler izlenir.

Normal gebelik seyrinde Thelper-1 (Th1) ve Thelper-2 (Th2) lenfosit dengesi Th2 lehine kaydığı görülmüştür. Buradaki dengeyi, sitotoksik Th1 hücre sitokinlerinin olumsuz etkisini arttırması ve fetal allografta karşı annenin immünite yanıtının gelişmesi sağlar (69). Preeklampsisi etyopatogenezinde ise diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi Th1 ve Th2 oranlarında farklılıklar gözlenmiştir ve Th1 aktivitesinin arttığı, proenflamatuar sitokinlerin salınmasıyla hücre sel immün sistemin aktivasyonu sonucu sitotoksik T hücreler ve NK hücrelerinin aktivasyonunda payı olduğu görülmektedir (66,70).

2.5. Preeklampsisi Semptom ve Bulguları

Preeklampsisi çoklu sistem tutulumu olan bir klinik tablodur ve bundan dolayı gebe olan hastaların kliniğinde birçok farklı semptom bulunabilir.

Hipertansiyon: Preeklampsisi tanısı olan tüm hastalardaki klinik kardiyovasküler etkilenmesinden kaynaklı hipertansiyondur. Genellikle hastalığın en erken ve en yaygın bulgusu olup tanıda ilk şüphelenilmesi gereken bulgudur. Gebenin kan basıncının seyrine bakıldığında doğrusal bir şekilde artmadığını ve kademeli olarak arttığını görmekteyiz. Üçüncü üçayda ve otuz yedinci gebelik haftası sonrasında hipertansiyon tanısı konulması için belirlenen sınır $\geq 140/90$ mmHg olarak belirlenmiştir ve gebenin kan basıncı da bu düzeye yükseldiği görülmüştür (71). Kan

basıncı, belirlenen hipertansif sınıra ulaşınca kadar yaklaşık iki haftalık süreçte 135/85 mmHg civarında seyreder fakat, nadir gebelerde tansiyon belirlenen hızdan daha fazla hız ile ya da gebeliğin otuzdördüncü haftasından önce meydana gelir.

Baş ağrısı ve vizüel semptomlar: Preeklampsia kliniğinde serebral kanlanma ve oksijenik metabolizmada farklı değişkenlikler gözlenmesine karşın sağlıklı gebelerle kıyaslandığında serebral kanlanmada vasküleritenin direnci artmış olarak görülmüştür. Hipertansiyona bağlı olarak özellikle şiddetli özellik gösteren preeklampside serebral kanlanmanın da etkilenmesinden dolayı birçok kranial ve vizüel semptom ortaya çıkar. Baş ağrısı, görme bozuklukları ve kayıpları, görme bulanıklığı, ışık çakmaları ve fotopsi, skotoma ve diplopi bunlardan ilk akla gelenlerdir. Preeklampsia kliniğine bakıldığında serebral etkilenmenin olduğunu gösteren ilk bulgu olan baş ağrısı kliniğin şiddetliye ilerleyebileceğini gösteren bir bulgudur. Baş ağrısının yerleşimine bakıldığında temporal, frontal, oksipital veya diffüz tutulumlar görülebilir (72). Bu bulgulara bakıldığında kliniğin daha şiddetli hale gelebileceği ve eklampsia yönünde ilerleyebileceğinde bir öngörü vermektedir. Preeklampsik gebede analjezi uygulanmasına karşın baş ağrısı sürer ve daha şiddetli duruma ilerleyebilir fakat bu patognomik özelliği göstermez. Baş ağrısı sıklıkla zonklama şeklindedir. Baş ağrısı aksine preeklampsia ile ilişkili bahsi geçen serebrovasküler sistem tutulumunu göstererek bulguların etyopatogenezi net şekilde aydınlatılamamıştır. Göz ile ilgili komplikasyonlar içinde ciddiyeti en fazla olan klinik görüş kaybıdır. Etiyolojisinde nadir olarak oksipital lob ödemeine bağlı bası bulgusu olabilmektedir. Bunun dışında santral retinal arter tıkanması, retinal dekolman, retinal kanama klinikleri de görülebilir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemeye izlenen posteriordaki hemisferin geri dönüşümlü ödemli hale gelmesi, iskemik ya da hemorajik değişikliklerin izlenmesi; şiddetli hipertansiyon sonucu oluşan generalize endotel hücre disfonksiyonu serebral vazospazm ile sonuçlanır. Bu durum posterior geriye dönüşlü lökoensefalopati sendromu (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) olarak adlandırılır ve görüş kaybedilmesinin de nedenleri arasında görülür. Şiddetli özellik gösteren preeklampsia, HELLP sendromu, eklampsia bulgularının bir gebede var olması, bilinç değişikliği de eşlik ettiğinde mutlaka PRES tanısı ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Çünkü PRES, herniasyon kliniğine ilerleyip mortalite riskini arttıracak bir tabloya

ilerleyebilir (73). Eklampsisi sebebiyle ölen hasta karşılaştırmalarına bakıldığında ortalama üç hastadan birinde peteşiyal kanamalardan yaygın kanamalara kadar değişen serebrum içi kanamalar izlenmiştir. Eklamptik konvülsiyonlar sonrasında ise hastaların elektrosonogram bulgularının 3/4'ünde tanımlayıcı ve özel olmayan, geçici, anormallikler mevcuttur.

Epigastrik ağrı: Şiddetli özellik gösteren preeklampsinin temel klinik bulgularından biri de genellikle gece başlayan epigastrik veya retrosternumda başlayan şiddetli sürekli ağrıdır. Bu ağrı sağ üst kadranda veya sırtta skapulalara doğru ilerleyebilir ve bulantılar kusmalar ile birlikte görülebilir (74). Hastaların fizik muayenesinde karaciğer ödemi veya kanamaları sebebiyle glisson kapsülünde gerilim olmasına bağlı batın sağ hipokondriyum bölgesinde palpasyonunda karaciğerde hassasiyet ve ağrı bulgusu olabilir. Karaciğer rüptürü nadir görülür fakat sağ hipokondriyumda aniden başlangıç gösteren ağrı ve aniden düşen tansiyonun eşlik etmesi şüphelenilmesi gereken klinik durumdur. Karaciğer fonksiyonlarındaki değişikliklerin vasküler yataktaki meydana gelen vazokonstriksiyona sekonder hepatik iskemi ortaya çıktığı düşünülmektedir. Kan basıncındaki yükselik, koagülatif sistemde bozukluk gibi komplikasyonlar sonucu periportal ve sinüzoidal fibrin birikimi oluşur ve mikroskobik olarak kanama veya nekroz, makroskopik olarak rüptür ya da enfarktüs alanları izlenebilir (75,76). Bu hepatik değişikliklerin varlığı preeklampsinin derecesini hafiften şiddetliye doğru yükseltir.

Periferik ödem: Preeklampside ödem oldukça sık karşılaştığımız bir tablodur çünkü sıvı elektrolit dengeleri değişmiştir. Kapillerlerdeki geçirgenlik artışı sebebiyle periferik ödem yaygın olarak görülür. Gebelerde preeklampsisi olsun ya da olmasın periferik ödem sık görülen bir tablodur. Buna ek olarak hızlı başlayan ve yükselen kilo alımı (haftada >2.3 kg) ve buna eşlik eden yüzde ödem görülmesi gebelerde preeklampsisi lehine yorumlanır. Ayrıca oldukça tehlikeli ve mortalite riski taşıyan akciğerlerde ödem olması da plazmadaki onkotik basıncının azalması ve kapillerlerde geçirgenlik artışı sonucu nadir de olsa preeklampsisi kliniğinde gözlemlenebilir. Akciğer ödemi gelişen şiddetli özellik gösteren preeklampsisi kliniğinde göğüs ağrısı, dispne ve oksijen saturasyonunda düşmeler görülür (77).

Böbrek fonksiyon bozuklukları: Normal sağlıklı bir gebelikte böbreğe giden kanlanma miktarı ve glomerüllerdeki filtrasyon oranları karşılaştırıldığında artış görülmüştür. Fakat preeklampsisi olan gebeler ise diğerleriyle karşılaştırıldığında böbrek kanlanmasında ve glomerül filtrasyonunda bir azalma vardır. Bunun sebebi 5 kata kadar artabilen böbrek afferent arteriolünün direnç artışına bağlı ve glomerüler endotel yapısındaki bozulma sonucu plazma hacmindeki azalmadan kaynaklanmaktadır. Preeklampitik gebelerin glomerülleri incelendiğinde endotel tabakasının kalınlaştığı ve üzerinde bulunan glomerül yapısındaki fenestraların ödemlendiği patolojik olarak gösterilmiştir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda podosit harabiyetinin de yapısal değişikliklerden biri olduğu ve idrar incelemeleri değerlendirildiğinde idrarda podosit varlığı gözlenmiştir. Bunu açıklayan önemli teorilerden biri sFLT-1 sebebiyle VEGF düzeylerinde azalma olması ve bu azalma sonucunda glomerül endotelinden kaynaklı endotelin-1 etkileşimiyle podosit hasarlanması sonucu podositüri oluşur. Günümüzde proteinüri mekanizması net olarak açıklanamasa da glomerül endotel hasarı ve podositürinin olması kabul görmektedir (78,79). Ayrıca, filtrasyon mebranındaki endoteliyoziste bozulma sonucu azalmış glomerüler filtrasyon serum kreatinin değerinin normal değerlerin üzerine çıkmasına neden olur. Preeklampitik gebelerde idrar sodyum konsantrasyonu artar. Bu anormal değerler ise genellikle postpartum on gün sonra normale dönmeye başlar. Şiddetli özellik gösteren preeklampsili gebelerde oligüri yani <500 mL/ 24 saate idrar çıkarma kliniği görülebilir. Nadiren şiddetli özellik gösteren preeklampsinin klinik semptomlarından olan hepatik disfonksiyona bağlı olarak vazopressinazın yıkımındaki azalma sonucu geçici olarak diabetes insipitusuna bağlı poliüri de görülmüştür. Plazma ürik asit konsantrasyonu preeklampside yükselir ve bu yükselme glomerüler filtrasyon hızından fazla olup tübüler geri emiliminin artması sonucu görülür. Aynı zamanda idrar kalsiyum düzeyinin artması da benzer mekanizmalarla açıklanmaktadır (38).

Nörolojik bozukluklar: Baş ağrısı, görme bozuklukları ve çeşitli nörolojik bulgular şiddetli özellik gösteren preeklampsisi kliniğinde görülür. Gebelikte ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan en ciddi komplikasyon olan inme durumunun ortalama %36'sından preeklampitik klinik ve eklampsinin neden olduğu düşünülmektedir (80). Preeklampsisi olan gebeler değerlendirildiğinde kanamaya

bağlı inme riskleri arasında baş ağrısının olması veya konvülsiyonlara eşlik eden ilerleyici tansiyon yüksekliklerinin olmasıdır. Kan basıncını düşürmek bu riskte azalmayı sağlayabilir fakat acil antihipertansif tedaviye ne zaman başlanılacağı konusunda hem fikir henüz oluşturulamamıştır. Preeklamtik gebelerde nöbet eşlik etmesi eklampsi olarak tanımlanmaktadır. Eklampsiye bağlı gelişen nöbetler şiddetli özellik gösteren preeklampsili 50 kadından 1'inde ve şiddetli özellik göstermeyen 400 kadında 1 görülür (81) ve nöbet sonrasında serebral kanama, peteşiyal görünüm, ödematoik görünüm, vaskülopati, iskemik hasarlanma, mikroenfarktüs alanları ve fibrinoid nekroze alanlar görülebilir (62). Eklampsi etyolojisi net açıklanamamakla birlikte ilişkili olabilecek iki teori düşünülmektedir. Birinci teoriye göre akut ve şiddetli hipertansiyona yanıt olarak gelişen serebrovasküler vazospazm sonucu hipoperfüzyon ve endotel disfonksiyonu meydana gelir ve takibinde vazojenik ve/veya sitotoksik ödem oluşur. İkinci teoriye göre sistemik kan basıncındaki ani yükselmeler serebral otonöregülasyonu aktive ederek beyin damarlarının vazokonstriksiyonu sonucu perfüzyonda azalma, lokal oksijen azlığı, endotelyal fonksiyon bozukluğu ve vazojenik ve/veya sitotoksik ödem tablosuna neden olur (63). Sonuç olarak iki teorinin de birleşimi olası mekanizmaları daha iyi açıklamaktadır. Bu değişiklikler görüntüleme yöntemlerinde reversibl posterior lökoensefalopati sendromu (RPLES) olarak gözlenebilir ve klinik nörolojik bulguları baş ağrısı, skotom, ciddi retina dekolmanı, retinal iskemi veya infarktüsün neden olduğu retinal lezyonlara bağlı körlük purtscher retinopatisi görülebilir (38). Preeklampside jeneralize refleks artışı da sık görülen bir klinik tablodur ayağın bilek kısmında klonik hareketler biçiminde görülebilir.

Plasental ablasyo: Preeklampsisi olan gebelerin yaklaşık %1'inde görülmekle birlikte şiddetli özellik gösteren preeklampsisi olan gebelerin yaklaşık %3 ve üzerine çıktığı gösterilmiştir (82).

2.6. Preeklampsi Laboratuvar Bulguları

Proteinüri: 24 saat boyunca biriktirilen idrar değerlendirmesinde protein miktarı ≥ 300 mg ya da spontan bakılan idrar değerlendirmesinde protein/ kreatinin oranı ≥ 0.3 ya da dipstick ile bakılan idrarda $\geq +2$ proteinürinin olması durumu olarak tanımlanmaktadır. Proteinüri, glomerüler filtrasyon membranındaki bütünlüğün

bozulması sonucu tutulumun azalması dolayısıyla protein atılımının idrarda artması ile ortaya çıkar. Genellikle preeklampitik gebelerde günlük proteinüri miktarı <5 mg olarak görülse de preeklampsisi şiddetli özellik gösterdikçe günlük proteinüri miktarı >10 mg olabilmektedir. Gebelikte görülen şiddetli proteinürinin en sık nedeni preeklampsidir. Preeklampitik gebelerde bazı çalışmalarda glomerüler hiperfiltrasyona ek olarak endotel hasarı sonucu oluşan podositüri de gözlemlenmiştir (83).

Hiperürisemi: Preeklampitik gebelerde glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) azalma sonucu hiperürisemi kliniği eşlik eder.

Serum kreatinin artışı: Sağlıklı bir gebede fizyolojik olarak glomerüler filtrasyon hızındaki artış sonucu serum kreatinin konsantrasyonunda 0.4mg/dL (35 mikromol/L)- 0.4-0.8mg/dL (35-70 mikromol/L) aralığında bir azalma izlenir. Preeklampsisi olan gebe değerlendirmesinde ise glomerüler filtrasyondaki azalma sonucu serum kreatinin konsantrasyonları söylenilen aralıklar içinde ya da minimal yükselmiş saptanır. Serum kreatinin konsantrasyonu >1.1mg/dL (97.2 mikromol/L) veya bazal serum kreatinin değerinin daha önceden olan bir böbrek hastalığı bulunmaksızın iki kat ve üzerinde bir artış olması şiddetli özellik gösteren preeklampsiyi tanımlar (83). Glomerüler filtrasyon hızı (glomeruler filtration rate, GFR) azalmasına ek olarak sistemik vazokonstriksiyon, kapillerlerdeki permabilitede artış ve sodyumun böbreklerden tutulması gibi mekanizmalar da preeklampsisi kliniğinde serum kreatinin değerlerinde artışa neden olmasında etkili olduğunu düşündürmektedir (2). Preeklampsisi, gebelikte sıkça akut böbrek hasarına neden olur.

Trombositopeni: Preeklampsisi kliniğindeki hematoloji değerlendirmesinde trombosit düşüklüğü sıklıkla görülür. Trombosit sayısı <100.000/μL olmasıyla tanımlanmaktadır ve şiddetli özellik gösteren preeklampsinin kriterlerinden biridir. Özellikle mikroanjipatik endotel disfonksiyonu ve vazospazm sonucu mikroanjipatik yapılarda trombosit formasyonuna neden olarak fibrin tıkaçları oluşur. Artan trombosit tüketimi sonucu trombositopeni oluşur (84). Trombosit sayısındaki azalma ile fetal ve maternal morbidite arasında ters orantı vardır. Trombosit yıkımının artmasıyla dolaşıma genç trombositlerin salınımı preeklampitik

gebelerde kan koagülasyon kaskadında bozulmaya neden olabilir. Endotel hasarlanması preeklampside fibrin birikimi gibi mekanizmalardan dolayı mikroanjiopatik hemolize neden olur ve periferik kanda şistozitlerin görülmesiyle tanı doğrulanmış olur. Kandaki biyokimyasal değerlerde ise indirekt bilirubin ve LDH artışı izlenir. LDH artışları preeklampitik gebelerde karaciğer disfonksiyonuna bağlı da görülebilir (85-87).

Hemokonsantrasyon: Kapiller kaçak sonucunda plazmanın hacminde azalma olur ve bu azalmaya bağlı hematolojik konsantrasyon artışı oluşabilir ve hematokrit değerlerinde artış görülür.

Karaciğer fonksiyon testleri: Karaciğer transaminaz değerlerinin normalin iki katına çıkmış olması şiddetli özellik gösteren preeklampsisi lehine yorumlanır. Şiddetli özellik gösteren preeklampsisi gelişmedikçe transaminaz değerlerinde değişiklik olmaz. Bu yüksekliğe hepatik kanlanmadaki azalma sonucu iskemi meydana gelir ve periportal kanamalar oluşabilir (88). Karaciğer lobüllerinin periferinde yer alan hemorajik nekrozlar serum transaminazlarının yükselmesindeki olası neden olarak düşünülmektedir. Lezyonların yayılımı ve kapsülde meydana gelen kanamalar sonucu subkapsüler hematomlar gelişebilir ve ilerleyerek intraperitoneal kanamalara neden olabilir. Preeklampitik gebelerde henüz mekanizması net açıklanmasa da GFR'deki azalmaya bağlı olduğu düşünülen serum üre ve ürik asit düzeyleri artmış olarak görülür. Başka bir olası neden ise preeklampsideki tübüler reabsorbsiyon artışı ve tübüler sekresyon azalması olabilir (89).

Koagülasyon kaskadı: Koagülasyon kaskadının laboratuvar değerleri olarak gördüğümüz protrombin zamanında, parsiyel tromboplastin zamanında ve fibrinojen konsantrasyonda preeklampsisi gelişen bir gebede değişiklik gözlenmez. Fakat maternal ve fetal ciddi morbidite ve mortaliteye de neden olabilecek plasental ablasyo, fazla miktarda kanama veya karaciğer fonksiyonlarında artmış bozulmalar olması halinde koagülasyon kaskadında da değişiklikler görülebilir (90).

Kan yağları düzeyi: Preeklampsisi patogenezindeki mekanizmalar sonu preeklampitik gebelerde lipit metabolizmasında değişiklikler izlenir. Normal gebeliklere göre kan kolesterol ve trigliserit düzeylerinde artış izlenmiştir (89).

2.7. Preeklampsia Yönetimi

Preeklampsia tanısı konulan gebelere takiplerinde fetal biyofizik profil, umbilikal ve uterin arter Doppleri yapılmalıdır. Eğer yatırılarak takip ediliyorsa ve herhangi bir kontrendikasyon yoksa düşük molekül ağırlıklı heparin başlanmalıdır. Her gebeye hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, spot idrar protein/kreatinin ve yapılmadıysa 24 saat idrar protein atılımı laboratuvar incelemelerinde mutlaka bakılmalıdır. Kan basıncı takiplerinde persiste yükselmeler görülüyorsa (sınır değeri 150/100 mmHg) antihipertansif tedavi başlanmalıdır (91). Hastanın kliniği stabil, laboratuvar değerleri normal aralıkta ve fetal biyofizik değerlendirmesinde distress bulgusu yok ise hasta ayaktan takip edilebilir. Eğer gebenin baş ve boyun ağrısı, epigastrik hassasiyet, görme bozuklukları, vajinal kanama gibi bulguları var ise hastaneye yatırılmalı, biyokimyasal ve hematolojik tetkikleri hastanın kliniği ve hastalığın şiddeti doğrultusunda haftada 2-3 kez tekrarlanmalıdır (92,93). Preeklampsinin kesin tedavisi gebeyi doğurtmaktır. Plasentanın doğumu sonrası maternal bulgu ve semptomların bazıları saatler bazıları haftalar içinde geriler. Diürez doğumdan yaklaşık iki gün sonra sonra başlar. Tansiyon yüksekliği postpartum iki haftalık dönemde artışlarla klinik kötü bir gidişat izleyebilir fakat hastaların çoğunda bir ay içinde normal değerlere iner, nadiren de üçüncü aya kadar sürebilir. Proteinüri sıklıkla iki gün içinde azalma eğilimindedir 1g/dL üzerinde protein atılımı olan kadınlarda proteinürinin normale dönmesi aylar sürebilir. Doğum zamanlaması maternal ve fetal kliniğin seyrine göre planlanmalıdır. Doğumun olması; beyin kanamasını, böbrek disfonksiyonu, akciğer ödemi, trombotopeniyi, konvülsiyonu, karaciğer disfonksiyon ve rüptürünü, fetal gelişme kısıtlılığını ve ablasyo plasenta gibi önemli maternal ve fetal sonuçların gelişmesini oldukça azaltmış olur (2).

2.7.1. Şiddetli Özellik Göstermeyen Preeklampsinin Yönetimi

Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsisi olan gebe hastaların takibinde hastaneye yatışı olmadan ve yatırılarak yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmamıştır (94). Sürekli hospitalizasyon sonucu, hastane enfeksiyonu, derin ven trombozu riski ve maliyet artışı nedenlerinden dolayı şiddetli özellik göstermeyen preeklampitik gebelerin ayaktan takibi daha mantıklı kabul edilir.

Ayaktan takip edilecek hastalara gelişebilecek riskler ve meydana gelebilecek semptomlar anlatılmalıdır ve ortalama 3 gün aralıklarla takibi yapılmalıdır. Şiddetli özellik göstermeyen preeklampside antihipertansif tedavinin faydası net gösterilememiştir. 2007 Cochrane 48 çalışmayla yapılan derlemesinde sistolik kan basıncı 140-169, diyastolik kan basıncı 90-109 mmHg aralığında olan gebeler dahil edilmiş ve çalışmanın sonucunda antihipertansif ilaç kullanımının şiddetli özellik gösteren preeklampsie meydana gelme insidansını yarı oranda düşürdüğü gösterilse de perinatal ve maternal sonuçlar arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (96). Bu nedenle şiddetli özellik göstermeyen preeklampside antihipertansif tedavi etkinliği kesin olmadığı için önerilmediği gibi antihipertansif kullanımı, kan basıncı yüksekliğini maskeleyip şiddetli özellik gösteren preeklampsie tanısı koymayı geciktirebilir. Tansiyon yüksekliğinin yeni başlamış olması, ilerleyici ve kontrol altına alınması güçleşen tansiyon yüksekliklerinin olması veya proteinürinin eşlik etmesi hospitalizasyon endikasyonudur. Hospitalizasyon sonrası değerlendirmede:

- Preeklampsie semptom takibi yapılmalı ve hızlı kilo alımı için dikkatli olunmalı ve bir gün ara ile kilo takibi yapılmalıdır.
- Spot idrar protein/ kreatinin oranının ve/veya 24 saatlik idrar proteinüri takip edilmelidir.
- Rutin takibinde tansiyon ölçüm aralıkları hipertansiyon sınırının üzerinde değil ise dört saatlik takipler yapılmalıdır.
- Böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve trombosit sayısı dahil hematoloji ile ilgili tetkikler yapılmalıdır.
- Fetus biyofizik değerlendirmesi, büyümesi, fetal iyiliğin değerlendirmesi ve amniyon sıvısının volüm hesaplaması ultrasonografik ve klinikte bakılmalıdır.
- Yatak istirahatinin mutlak gerekliliği şüphelidir.
- Diyetle protein ağırlıklı ve kalorisi zengin besinler tercih edilmelidir. Sodyum ve su alımında kısıtlama yapılmasına gerek yoktur.

Böyle bir izlem yapılmasındaki amaç preeklampsie kliniğinde olası bir kötüleşmenin erken saptanması ve doğum zamanlaması için eylem planı yapılmasıdır. Bu gözlem sırasında klinik bulgularda şiddetli özellikler görülüyorsa yönetim de değişmektedir. 37 hafta ve üzeri gebeliği olan preeklampşik hastalar doğurtulmalıdır. 37 haftadan önce ise maternal ve fetal iyilik halinin her ikisi de

gözetilerek kar-zarar hesabı yapıldıktan sonra doğum zamanı planlanmalıdır (96). 37 haftanın altında olan şiddetli özellik göstermeyen preeklampside doğum endikasyonları şunlardır (96):

- Erken membran rüptürü
- Abondan vajinal kanama- ablasyo plasenta
- Şiddetli epigastrik ağrı, bulantı, kusma
- Anormal biyofizik skoru
- Tahmini fetal ağırlığın <10 persentil olması
- Şiddetli baş ağrısı, vizuel semptomlar, konvülziyonlar (97)

2.7.2. Şiddetli Özellik Gösteren Preeklampsisi Yönetimi

Şiddetli özellik gösteren preeklampsisi bulgularının varlığı doğum için bir endikasyon kabul edilir ve kritik hafta 34 haftadır. 34 haftanın üzerinde şiddetli özellik gösteren preeklampsi gebeler fetal akciğer matürasyonuna bakılmaksızın doğurtulmalıdır (96). Fakat eşlik eden fetal distress, rüptüre olmuş membranlar, resüsitasyon sonrası dahi nonreaktif non-stres test (NST) varlığında gebelik haftasına bakılmaksızın doğum yaptırılmalıdır. 34. gebelik haftasından önce şiddetli özellik gösteren preeklampsisi tanısı konduğunda maternal ve fetal iyilik halinin stabil olduğu görüldükten sonra ekspektan yaklaşım tercih edilmelidir. Ekspektan yaklaşım tercih edildiyse mutlaka hasta hospitalize edilmelidir (2). Şiddetli özellik gösteren preeklampsisi olan 23 haftanın altındaki gebeliklerde sağ kalım düşük olduğundan gebeliğin sonlandırılması önerilmelidir. 24-34 hafta arasında izlem yönetiminin riske oranla yararının daha yüksek olduğu ACOG tarafından da desteklenmektedir (2). Şiddetli özellik gösteren preeklampsisi bulgularının varlığı anne ve fetus izleminde hospitalizasyonla takip yapılması gerektiğini gösterir. 34 haftadan küçük fetusun akciğer maturasyonu sağlamak amaçlı glukokortikoid (Betametazon 12 mg intramüsküler (im) 12-24 saatlik aralıkla iki doz) verilmelidir (2).

Şiddetli özellik gösteren preeklampsi ekspektan yaklaşımla takip edilen gebelerde aşağıdaki durumların gelişmesi halinde doğum endikasyonu vardır:

- Persiste kan basıncı yüksekliği
- Resüsitasyon sonrası devam eden fetal distress varlığı

- Oligohidroamniyos
- Oligüri (<500 mL/ 24 saat)
- Ciddi İntrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGR)
- Pulmoner ödem
- Persiste baş ağrısı ve vizüel semptomların varlığı
- Şiddetli epigastrik ağrı, bulantı ve kusma
- HELLP sendromu başlangıç bulguları

Tablo 4. HELLP sendromu tanı kriterleri (26)

1. Hemoliz:
• Periferik yaymada anormallik • Bilirubin >1.2 mg/dl miktarında artış • Laktik dehidrogenaz >600 IU/L miktarında artış
2. Artmış karaciğer enzimleri
• Aspartat transaminaz (AST) >72 IU/L
3. Trombositopeni
• Trombosit sayısı <100.000 μL

HELLP sendromunun tanı kriterleri Tablo 4'te gösterilmiştir (26). Şiddetli özellik gösteren preeklampside hipertansiyon kontrol altına alınmalıdır. Antihipertansif tedavinin amacı kan basıncını güvenli aralık olan sistolik<160 mmHg, diyastolik<110 mmHg altında tutmaktır. Tansiyon yüksekliği tedavisinin önemsedğimiz önemli klinik annenin beyin içi yapılarının kanlanmayı bozup hasara neden olmasını önlemek ve kalp yetersizliğini önlemek bunun yanı sıra uteroplasental kanlanmayı istenen aralıkta tutmaktır. Kan basıncındaki hızlı yükseklik (diyastolik>120 mmHg) beyin içi kanama, tansiyon yüksekliğine bağlı ensefalopati, akut renal yetmezlik, ventriküler aritmi, konjestif kalp yetmezliği ve plasental dekolman gibi mortalite riski yüksek durumlara neden olabilir. Bu aşamada uygulanması gereken antihipertansif tedavi akut ve hızlı etkili olması istenmektedir. Sıklıkla tercih edilen ilaçlar, hidralazin, labetalol parenteral ve nifedipin oral kullanılan ajandır. Bu ajanlar kullanılırken kan basıncı yakın takip edilmelidir.

Şiddetli özellik gösteren preeklampside şiddetli baş ağrısı, vizüel semptomlar, epigastrik ağrı gibi semptomların olması konvülziyon öncüsü olabilir. Konvülziyon riski yüksek olduğunda magnezyum sülfat (MgSO₄) profilaksisi verilmelidir. 24 saatten daha uzun süre kullanılmamalıdır. Maternal ve fetal değerlendirme yakın yapılmalıdır. MgSO₄'ün antikonvülzan etkileri için mekanizma açıkça tanımlanmamış olsa da etkisinin terapötik dozlarda ortaya çıktığı ve kalsiyuma karşı antagonize etkiyle olduğu ileri sürülmektedir (97).

MgSO₄'ın, periferik nöromusküler blok ve santral etkili antikonvülzan olduğuna dair çalışmalar mevcuttur ve nöbet profilaksisi için doğum öncesinde veya sonrasında başlanmalıdır. Eklampsiyi önlemek amacıyla verilen profilaksi konvülziyonlardan ayrı değerlendirildiğinde hastalığın progresini etkilemediği görülmüştür. Proteinüri veya end-organ disfonksiyonunun eşlik etmediği yalnızca tansiyon yüksekliği olan gebelerde nöbet profilaksisi amacıyla magnezyum önerilmemiştir (98). Eklamptik gebeleri içeren randomize çalışmaların metaanalizlerde yetmiş aşkın süredir MgSO₄'ın tekrarlayan nöbetler için profilakside fenitoin, diazepam veya klorpromazin, prometazinden daha etkili ve güvenli olduğu kabul edilmektedir (39).

MgSO₄ tedavisi klinikte stabil takip edilen hastaya önerilmez, ancak şiddetli özellik gösteren preeklampitik hasta yönetiminde kullanıldığı görülmüştür. Sıklıkla tercih edilen magnezyum veriliş dozu; 6 g 15-20 dakika aralığında intravenöz (iv) infüzyon sonrası 2 g/saat idame gidecek şeklindedir. Alternatif rejimler de vardır. 10 g im yükleme ve sonrasında idame dozu her dört saatte bir 5 g im dozları şeklinde bir protokol de kullanılmaktadır. Bahsi geçen rejimler Pritchard'ın ve Zuspan'ın dozları isimleriyle bilinmekte olup rejimler arasında uygulanan total magnezyum dozları benzerdir ancak im uygulamada enjeksiyon alanında daha çok ağrıya neden olduğu ve yan etkilerin daha sık ortaya çıktığı görülmüştür. Antenatal takipte 5-7 günden uzun süreli kullanım önerilmez (99).

Antikonvülzan etki dozuyla ilişkilendirilen kesin bir kanı yoktur fakat tedavi edici doz 4.8- 8.4 mg/dl aralığındadır. MgSO₄ atılımının böbrek yolu ile olduğundan böbrek yetmezlikli (kreatinin >1mg/dl) hastalar için doz ayarlamasına daha özen gösterilmelidir ve kan magnezyum seviyelerinin altı saat aralıklarla, klinik bulgular ise saatte bir yakın takip edilmelidir (100). Şiddetli özellik gösteren preeklampsili

hastalarda MgSO₄ idamesine çoğu zaman doğum sonrasında 24- 48 saatlik kadar daha verilmesi önerilmektedir. Şiddetli özellik göstermeyen preeklampside de konvülsiyon gelişme riski %1 civarında olduğu için, magnezyum profilaksisi verilmesi halen günümüzde tartışılmaktadır (97). Fakat bazı yayınlara göre şiddetli özellik göstermeyen preeklampside postpartum 12 saat magnezyum tedavisi yeterli görülmüştür (101). MgSO₄ toksisitesinin klinik bulguları ortaya çıkarsa doz azaltımı yapılarak tedaviye devam edilmelidir. MgSO₄'ın hızlı verilmesi periferik vazodilatasyona neden olarak sıcak basması, yaygın vücut sıcaklığında artış hissetme, terlemenin artması gibi semptomlara neden olur ek olarak bulantı, kusma, halsizlik, görme bulanıklığı, çarpıntı da görülebilir. Göğüs ağrısı ve dispne, akciğer ödemi bulgusu olabilir ve nadir görülür. Magnezyum tedavisi alan hastalar yan etkileri açısından yakından takip edilmelidir. Serum magnezyum düzeyi 9 mg/dl yan etki ortaya çıkması açısından kritik değerdir. Hipermağnezemi toksisitesinin ilk bulgusu derin tendon refleksi kaybıdır ve serum magnezyum düzeyinin 9-12 mg/dl aralığında olduğunda görülür (102). Serumda magnezyum değeri 15 mg/dl üzerinde solunumsal felç, kardiyak aritmiler ve kardiyak arrest görülür. Renal disfonksiyonu olmayan gebelerde magnezyumun toksisite bulguları nadir görülür, antidot kullanılması gerektiğinde kalsiyum glukonat önerilmiştir. Derin tendon refleksler alınamadığında, solunum sayısı <12/dk olduğunda ve idrar çıkışı saatte 100 cc'den az olduğunda magnezyum sülfat tedavisi stoplanmalıdır (102).

Şiddetli özellik gösteren preeklampside doğum maternal klinik stabillendikten sonra gerçekleştirilmelidir. Şiddetli özellik gösteren preeklampside kliniği acil sezaryen için bir endikasyon değildir. Doğum indüksiyonu sırasında aralıksız fetüs ve annenin monitorizasyonu yapılmış halde takip edilmelidir. Kontrol altına alınması zorlaşan hipertansiyon, gebenin hepatik ve renal fonksiyonlarında bozulma olması, santral sinir sisteminde ve hematoloji bulgularında bozuklukların olması, plasental ablasyo ve fetal kalp atımlarında bir anormalliği saptamak için monitorizasyon önemlidir (2).

2.7.3. Antihipertansif Ajanlar

Preeklampside yönetiminde antihipertansif tedavinin amacı sistolik kan basıncı <160mmHg ve diyastolik kan basıncı <110 mmHg olacak şekilde güvenli aralıkta tutmaktır. Antihipertansif etki gözlenirken serebral perfüzyon ve uteroplazental

dolaşım da yakın takip edilmelidir. Diyastolik kan basıncının >120mmHg üzerine hızlı çıkması sonucu beyin içi kanama, tansiyon ykseklilğine bağlı ensefalopati, akut renal yetmezlik, aritmiler, kalp yetmezliği ve plasental ablasyo gibi mortalite riski olan komplikasyonlar karşılaşılabilir. Bu komplikasyonlarla karşılaşıldığında akut dönemde hızlı etkili antihipertansifler kullanılmalıdır. ACOG kılavuzuna göre kan basıncı >160/100 mmHg üzerinde olması durumunda antihipertansif tedavi başlanmalıdır (2). NICE kılavuzuna göre ilk tercih edilmesi gereken ajan labetololdr ancak nifedipin ve metildopa ek olarak önerilebilir (103). Teratojenik etkilerinden dolayı renin anjiotensin aldesteron antagonistlerinin kullanımı kontrendikedir. 2017 Amerikan Kılavuzuna göre, metildopa, nifedipin ve labetelol birinci basamak ajanlardır (104). ACOG kılavuzuna göre antihipertansif tedavide ilk tercih edilmesi önerilen ajanlar hidralazin, labetelol ve nifedipindir (2). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığının Riskli Gebelik Yönetim Kılavuzunun son güncellemesine göre acil antihipertansif tedavi ACOG 2020 kılavuzu ile uyuşmaktadır ve ilk tercih edilecek ajan kalsiyum kanal blokerlerinden nifedipindir, beta blokerlerden labeteloldr (105,106). Ancak lkemizde labetelol bulunmaması nedeniyle yerine atenolol dışında diğer beta blokerlerin kullanılabileceği önerilmiştir. Ayrıca metil dopa ve hidralazin de gebelikte güvenle kullanılan antihipertansifler arasındadır (105). Tablo 5'te preeklampside kullanılan antihipertansif ilaçlar gösterilmiştir (2,104). Sistolik kan basıncı >180 mmHg üzerinde ise parenteral antihipertansifler tercih edilmelidir (107). Antihipertansif tedavi uygulanırken hipotansiyondan ve sonucunda oluşacak uteroplazental hipoperfüzyondan kaçınılmalıdır (107).

Tablo 5. Preeklampside kullanılan antihipertansif ilaçlar (2,104)

İlaç	Etki mekanizması	Dozu	Advers etki	Yorum	FDA kategorisi
Metildopa (po)	Santral etkili alfa agonist	500-3000 mg/gün 2-4 kez	Periferal ödem, anksiyete, ağız kuruması, uyuşukluk	Güvenilir	B gebelik ve laktasyonda güvenilir
Labetelol (po-iv)	alfa ve beta bloker	100-1200 mg/gün PO 2-3 kez; 10-20 mg;	Fetal bradikardi	Hipertansiyonun acil tedavisinde kullanılır	C gebelik ve laktasyonda güvenilir

		her 30 dk bir 20-80 mg IV tekrar doz, maksimum 300 mg/gün			
Nifedipin (uzun etkili) (po)	Kalsiyum kanal blokeri	30-120 mg/gün PO	Magnezyum sülfat ile kullanıldığı zaman olası doğum inhibisyonu	Hızlı salınan formu hipotansiyon yapması nedeniyle önerilmez	C gebelik ve laktasyonda güvenilir
Hidralazin (po-iv)	Periferal vazodilatör	50-300 mg/gün 2-4 kez; 5-10 mg/gün IV 20-30 dk bir tekrar doz, maksimum 45 mg; veya 0.5- 1.0 mg/saat infüzyon	Fetal hipotansiyon, trombositopeni, taşikardi	IV formu hipertansiyonun acil tedavisinde kullanılır	C gebelik ve laktasyonda güvenilir

2.7.4. Eklampsi Yönetimi

Eklampsi maternal mortalite riski oldukça yüksek olan ciddi bir komplikasyondur. Genellikle ölümler serebral kanama, pulmoner ödem, renal ve multiorgan yetmezliği sebebiyle gelişir ve acil müdahale gerektirir. İlk yapılması gereken acil resüsitasyon kurallarını yerine getirmek, gebenin hava yolunu açık tutmak ve vital fonksiyonlarını desteklemektir. Hava yolunun tıkanmasına neden olabilecek etkenler aspire edilmeli ve airway uygulanmalıdır. Bu arada en az çift damar yolu açarak hastanın sıvı açığı kapatılmalıdır ve diürez en az 30 cc olacak şekilde kristaloid ile etkin olarak sağlandığından emin olunmalıdır. Konvülsiyonların tedavisi ve önlenmesinde ilk tercih dilecek ajan $MgSO_4$ olmalıdır. Tekrarlayan konvülsiyon ataklarında 2 g $MgSO_4$ bolus uygulanmalı eğer yanıt alınamıyorsa diazepam (10 mg iv) yapılabilir. Konvülsiyonlar durdurulamıyorsa genel anestezi denenebilir. Antihipertansifler ile kan basıncı kontrol altına alınmalıdır. Geçirilmiş konvülsiyon sonrası maternal kan gazından hipoksemi ve asidoz değerlendirilmelidir. Eklampsi multisistemik semptomları olan mortalite riski yüksek

bir durum olduğundan gebenin genel durum stabilizasyonu sağlandıktan sonra tedavisi doğumdur. Doğum sonrası en az takip amaçlı 24 saat yoğun bakım koşullarında multidisipliner yaklaşımla izlenmelidir.

2.7.5. Postpartum Yönetim

Eklamptik nöbetlerin çoğu ilk 24 saatte, üçte ikilik çoğunluk ilk 48 saatte, üçte birlik kısmı ise postpartum dönemde meydana geldiği için MgSO₄ profilaksisi 24 saat devam ettirilmelidir (96). Preeklampside postpartum persiste trombositopeni durumunda deksametazon (2 doz 10 mg iv 6-12 saatte bir, devamında 2 doz 5 mg iv 6-12 saatte bir) kullanılabilir (108). Postpartum kan basıncının normal düzeylere gelmesi 12 haftayı bulabilir, antihipertansif tedavi için nifedipin ve labetolol kullanılabilir. Kronik hipertansiyon tanısı olanlarda kan basıncı yükseklikleri devam eder.

2.8. Preeklampsi Seyri

Preeklampsinin şiddetli özellikler göstermeyen gebelerde dahi önemli hasarlar meydana getirebileceği akılda tutulmalıdır. Göğüste ağrı olması, nefes darlığı ve trombositopeni morbidite ve mortalitesi yüksek komplikasyonları öngörmede bir belirtidir. Önceki gebeliklerinde preeklampsi geçiren kadınların yaşam süreçlerinde kardiyovasküler hastalıkların ve böbrek disfonksiyonunun son evrelerinin gelişme riskinde artış olduğu görülmüştür (109). Meydana gelen kardiyovasküler sistem hastalıklarının neden olduğu komplikasyonlar ve mortalite oranlarındaki artış preeklampsi şiddetinin ve ortaya çıktığı gebeliğin haftasıyla aynı zamanda önceki preeklampsi öyküleriyle de ilişkilendirildiği görülmüştür (110). Preeklampsi peripartum ve postpartum kardiyomiyopati için önemli bir risk faktörüdür. Preeklampsi öyküsü olan kadınlar diyabet gelişimi için bir risk taşımaktadır ama rutin bir diyabet taraması önerilmemektedir (111). Eklamptik nöbet geçiren kadınlarda meydana gelen beyin beyaz cevher lezyonlarının uzun süre devam ettiği izlenmiştir. Nöbet geçiren gebelerin kendi yaşamlarında kognitif fonksiyonlarında bozulmalar olduğu, dikkat bozukluğuna eşlik eden görsel işlevlerin negatif etkilenmesi sonucu hayat kalitesinde düşüşlerin varlığı gösteren yayınlar yapılmıştır.

2.9. Preeklampsinin Öngörülmesi ve Önlenmesi

Gebe kadınlar gebeliğin tüm dönemlerinde preeklampsi gelişmesi açısından risk taşımaktadır. Bu sebepten preeklampsiyi önceden tahmin edebilmek için bazı testler yapılmaktadır. Bunlar sırasıyla belirtilmiştir.

2.9.1. Kan basıncı ölçümü: Kan basıncının ölçülmesi, preeklampsi taramasında gebenin her başvurusunda mutlaka yapılması gereken bir muayenedir. Kan basıncı ölçen personele, ölçümün yapıldığı alete, gebenin obezitesinin olmasına, sigara kullanmasına, aktif ve istirahatteki haliyle değişebildiği için tarama amaçlı kullanılmaz. 1995 yılında 983 gebe ile yapılan bir çalışma sonucunda diyastolik kan basıncı 85 mm/Hg ve üzerinde olanlarda preeklampsi riski için spesifite %95, pozitif prediktivite %39 olarak saptanmıştır (112).

2.9.2. Roll-over testi: 1990 yılında Gant ve ark.'nın çalışmasında 28-32 haftalar arasındaki gebelerin ilk başta sırt üstü sonrasında sol tarafına yatırıp kan basıncı ölçümleri yapılmış ve diyastolik kan basınçları arasında 20 mmHg ve daha fazla farkı pozitif kabul etmişlerdir. Testi pozitif değerlendirilen kadınların çoğunluğu ilerlemiş gebelik haftalarında gestasyonel tansiyon yüksekliğinin geliştirdikleri görülmüştür. Ancak testin duyarlılığı %0-90, özgünlüğü %24-91, negatif prediktif değeri ise %85-90 saptanmıştır. Preeklampsisi olan gebelerde ise pozitif prediktif değer %33 'tür. Roll-over test basit ve kolay uygulanabilir bir test olmasına rağmen prediktivitesi düşüktür (24).

2.9.3. Anjiotensin infüzyon testi: Testin yapılışı anjiotensin-2 infüzyonu diyastolik kan basıncında 20 mmHg ve üzeri artış yapacak şekilde uygulama ile olur. 8 ng/kg/dk'dan daha az infüzyon ihtiyacı olan gebeler preeklampsi gelişimi için risk altındadır. Pozitif prediktivitesi %20-40 arasındadır ve yapılması zor ve komplikasyon oranları yüksek olmasından dolayı günümüz pratiğinde kullanılmamaktadır (24).

2.9.4. Fibronektin düzeyi: Fibronektin damar endotelin bazal yapısını oluşturur. Preeklampsi patogenezinde endotel disfonksiyonu ve hasarı sonucu fibronektin düzeylerinin arttığı düşünülmektedir. Paalberg ve ark., nullipar ve sağlıklı 347 gebede ikinci üçay değerlendirmesi sonucu fibronektin düzeylerini artmış olduğunu saptamışlardır ve testin duyarlılığını %69 ve pozitif prediktivitesini %12 bulmuşlardır. Xiong ve ark.'nın yaptığı çalışma preeklampsisi olanlarda ve

özellikle intrauterin gelişme kısıtlılığı gelişmiş ise plazma fibronektin düzeylerinin anlamlı bir artışın olduğunu saptamıştır (113).

2.9.5. Serum ürik asit düzeyi: Preeklampsia kliniğinde renovasküler vazospazm ve glomerüler filtrasyondaki bozulma sonucu maternal serum ürik asit düzeylerinde artış izlenir. Sibai ve ark.'nın yaptığı çalışma sonucu serum ürik asit seviyelerinin preeklampsinin şiddeti ile doğru orantılı olduğu ancak perinatal sonuçlarla ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (114). Williams ve ark.'nın çalışmasında; serumda ürik asit düzeylerinin gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsia gelişmesinde anlamlı yükseldiğini ancak maternal ve fetal komplikasyon aralığını belirlemede anlamlı korele olmadığı gösterilmiştir (115).

2.9.6. Plazma antitrombin III düzeyi: Antitrombin III karaciğerden sentezlenir ve serin proteazlarının inhibe edilmesini sağlayan plazma inaktivatörüdür. Trombine bağlanıp koagülasyon sisteminde fibrinojen üzerine olan etkileri önler. Antikoagülan etkisi faktör X ve XII'nin inhibasyonu ile oluşturur. Yapılan bazı çalışmalarda preeklampsisi olan gebelerin plazma antitrombin III düzeyi düşük olduğu izlenmiştir. Ancak bu düşüklüğün gebeliğin geç dönemlerinde olduğu gösterilmiştir ve tarama amaçlı erken gebelik haftalarında kullanılması uygun bulunmamıştır (24).

2.9.7. Atrial natriüretik peptid (ANP) düzeyi: ANP atriumlardaki miyokardiyal hücrelerin salgıladığı ve su ve tuz tutulumunu arttırarak etki gösteren ve renin ve aldesteron salınımını azaltan bir peptittir. Bunun sonucunda vazokonstriksiyon inhibasyonu olur. Preeklampsili gebelerin plazmasında ANP artışını gösteren çalışmalar mevcuttur ve bu artışın hipertansiyonu engellemek amaçlı olduğu düşünülmektedir (116).

2.9.8. İdrar kalsiyum ölçümü: Preeklampsia ile hipokalsiüri birlikteliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca kalsiyumdan fakir diyetin preeklampsia etyopatogenezinde payı olduğu gösterilmiştir (117). Preeklampsi gebede idrarında atılan kalsiyum miktarındaki düşüklük anlamlı olarak görülmüştür fakat günümüzde geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

2.9.9. Üriner kallikrein atılımı: Kallikrein vazokonstriksiyon yapan ve kan basıncının düzenlenmesinde görevli bir peptittir. Kallikreinin azalmış atılımı

preeklampsia gelişmesinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar olmasının yanında negatif prediktif değeri gösteren çalışmalar da mevcuttur (24).

2.9.10. Homosistein: Metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi homozigot mutasyonu sonucu homosisteinemi meydana gelir ve aç değeriendirilen plazma homosistein düzeyi 12 mmol/dl üzerinde olması hiperhomosisteinemi tanısı koydurur. Homosistein düzeyi yüksekliğı ile preeklampsia gelişimi arasında ilişki olabileceğı birçok çalışmada gösterilmiştir (118-120). Ancak erken hafta taramalarında kullanılmak üzere henüz protoküle eklenmemiştir ve geniş araştırmalar gerekmektedir.

2.9.11. İmmünolojik faktörler: İmmün hücrelerden salgılanan farklı mediyatör faktörler ile allograft reddinin engellenmeye çalışıldığı bilinmektedir. Preklamptik gebelerde mediyatörlerden olan TNF- α , IL-1, IL-10 değerilerinde artış görölmüştür. Bu mediyatörlerin yüksekliğinde yaygın endotel hasarı ile ilgili olduğu ve plasental hipoksiye yol açtığı düşünölmüştür (121). Aynı zamanda IL-4 düzeyi normotansif gebede ilk üçay izlemde yüksek olabildiğı fakat ikinci üçay yarısından sonra yükselmesinin preeklampsia gelişiminde korelasyon bulunduğı görölmüştür (122).

2.9.12. Oksidatif stres belirteçlerinin miyokard hücrelerinde aktivitesi ve düzeyi: Gebelik, plasental mitokondriyal aktivite artışının olduğu ve özellikle süperoksit ürünleri başta bulunmakla reaktif oksijen ürünlerinde artış olması ile görölen oksidatif streste artış izlenen kliniklidir. Preeklampsinin etyopatogenezinin bakıldığında ise reaktif oksijen radikallerinde fazlaca bir artış izlenir. Oksidatif stres markerları arasında malonilaldehit, trigliserit, serbest yağ asitleri, demir ve lipoproteinler yer almaktadır (24).

2.9.13. Plasental peptidler: Plasentadan salınan çok sayıda peptid bulunur. Gebelikle ilişkili plazma protein-A (pregnancy-associated Plasma Protein-A, PAPP-A), plasental büyüme faktörü (human placental lactogen, HPL), sinsityotrofoblastlardan salınan gebeliğe özgü betal glikoprotein (SP1) düzeylerinin ikinci üçay başlarında azalmış düzeylerinin preeklampsia ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (123). İnhibin-A ve Aktivin-A plasental kaynaklı dimerik

glikopeptidlerdir. Preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyonda serum düzeylerinde anlamlı artışın olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (124-126).

2.9.14. Doppler Ultrasonografi kullanımı: Doppler ultrasonografi günümüzde sık kullanılan noninvaziv bir metottur. Gebelik döneminde görülen uteroplasental ve fetal dolaşımdaki fizyolojik ve/ veya patolojik olduğu düşünülen birçok değişikliğin gösterilmesinde yardımcıdır. Perinatal morbidite ve mortalitenin azalmasında anlamlı sonuçlar vermektedir. Bewley ve Chapel ikinci üçayda uterin arter impedansını ölçüp preeklampsinin erken gebelik haftasında taramasında kullanmışlardır. Doppler kullanım sebepleri uteroplasental kanlanmanın preeklampitik gebelerde endotel hasarı ve yetersiz trofoblast invazyonu sonucu bozulduğunu düşünmeleridir (23). Günlük pratikte Doppler ultrasonografi normal ve preeklampitik gebelerde ve intrauterin gelişme kısıtlılığı olanlarda sıkça kullanılmaktadır. Schwarze ve ark. yaptığı çalışmada 23-26. haftalar arasında bakılan uterus Doppleri sonuçlarının preeklampsi, intrauterin gelişme kısıtlılığı, plasental dekolman gibi kötü obstetrik sonuçları önceden belirlenmesinde bir prediktif değer taşıdığı gösterilmiştir (127). Ancak ikinci üçay Doppler ultrasonografi, düşük riskli popülasyonda preeklampsi gibi komplikasyonlarını tespit etmede daha düşük pozitif prediktivite gösterir bu nedenle riski yüksek grupta yer alan gebelerde kullanımı önerilmektedir (128).

Preeklampsi gelişme riskini önlemek ve insidansı azaltmak amaçlı yapılan klinik çalışmalar mevcuttur. Ancak hastalığın etyolojisi multifaktöriyel değerlendirilip tam olarak açıklanmamış olması nedeniyle yapılan tedavilerin hiçbirisi hastalığın önlenmesinde etkinliği net gösterilmemiştir (129). Düşük doz aspirin, preeklampsi gelişme riskini azalttığı gösterilen tek ilaçtır. Gebelik döneminde anne ve fetus için kullanımı güvenle önerilir. Preeklampsi riski artmış kadınlarda kullanıldığında %10-20 arasında azalttığı gösterilmiştir (130-131). Yüksek doz aspirin ile tedaviye rağmen, düşük dozda aspirin (60-150 mg/gün) trombositlerdeki tromboksan A2 sentezinde azalmaya neden olduğu ve damar duvarından prostasiklin sentezini koruduğu gösterilmiştir (132). Preeklampsi patofizyolojik sürecinin erken gebelik haftalarında başlaması nedeniyle günlük düşük doz aspirin kullanımı 12. veya 13. haftalarda başlanmalıdır (133). Optimum aspirin düşük dozu net olmamakla birlikte günlük 150 mg önerilmektedir (134). Standart olmamakla birlikte aspirinin

gastrik iritasyonu olabildiğince minimize etmek amaçlı gece yatmadan önce alınması önerilmektedir (135). Gebeliğin erken döneminde başlayan şiddetli özellik gösteren preeklampsi ve doğum ağırlığı düşüklüğü olan bebek geçmişi olan gebelerde düşük molekül ağırlıklı heparin ve düşük doz aspirin eşzamanlı kullanımı maternal ve obstetrik sonuçlarda iyileşme olduğuna dair yayınlar bildirilmiştir (136). Günümüzde ise yalnızca bu gözlemsel veriler ışığında net bir öneri sunmak mümkünatı yoktur. 2017 yılındaki ASPRE isimli erken ve geç başlangıçlı preeklampsi taraması amaçlanarak yapılan çok merkezli prospektif çalışma sonucunda, 26.941 tekil gebeliklerde anneden kaynaklanan faktörleri de dahil ederek 11-13. gebelik haftaları arasında, ortalama kan basıncı, uterin arter pulsatilite indeksi, maternal serum PAPP-A ve hPL düzeyleri taranmıştır. Erken başlangıçlı preeklampsi riskinin sonuçları $>1/100$ olarak sonuçlanmış hastaları çift körlük olan diğer çalışmaya katmışlardır. Sonraki çalışma 11-14. gebelik haftalarında başlanıp 36. gebelik haftasına kadar olan gruba 150 mg/gün aspirin, diğer gruba da plasebo verilerek karşılaştırılmıştır. Aspirin verilmiş olan grubun erken başlangıçlı preeklampsi insidansında %62 azalmayı sağladığı tespit edilmiştir. Çalışmalar ışığında 16. gebelik haftasından erken başlatılan ≥ 100 mg/gün aspirinin preeklampsinin gelişme olasılığını azalttığı yönünde kanı gösterilmiştir (137).

Aşırı kilosu ve obezitesi olan kadınlara gebelikteki komplikasyonları azaltmak amaçlı mevcut kilolarının kaybedilmesi önerilmektedir. Son zamanlarda bariatrik ameliyatlardan sonra obezitesi olan gebelerin kaybettikleri kilolar sonrasında, preeklampsinin gelişme oranlarında anlamlı bir azalmanın olduğu gösterilmiştir (138).

İlk kez Belizan (1989) tarafından yapılan çalışmada diyetle kalsiyum eksikliği sonucu gebeliğin hipertansif hastalıklarında artışa neden olduğu gözlenmiştir. Preeklampsi seyrinde hiperparatiroidizm meydana gelmesi ile plazma kalsiyum seviyelerindeki artış düz kaslarda kasılma sağlayarak ve sonucunda kan basıncı artışına neden olduğu gösterilmiştir. Diyetle alınan balık yağı içeren kapsüllerin dışarıdan esansiyel yağ asidi alınmış ve prostoglandin dengesini prostosiklin yönünde değiştirmek amaçlanmıştır fakat etkin düzeyde olduğu gösterilmemiştir. Preeklampside oksidatif stres maruziyeti göz önünde bulundurulduğunda E ve C vitamini verilmesinden sonra endotel hücrelerinin aktivasyonu azaldığı ve

preeklampsia insidansının da azaldığı görülmüştür. Ayrıca preeklampşik gebelerde plazmada bu iki vitamin düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (139). 2009 yılındaki ortalama 10.000 riski az olan hiç doğum yapmamış hastanın dahil edildiği Maternal Fetal Tıp Ünitesi Çalışması'nda C ve E vitamini verilen ve plasebo verilen gebeler kıyaslandığında preeklampsia riskinde azalma olmadığı gösterilmiştir (140). De-Regil ve ark.'nın (2012) yapmış oldukları bir metaanalizde D vitamini desteğinin preeklampsia gelişme insidansını azaltmada yararı gösterilememiştir (141).

Sonuca baktığımızda vitamin C, D, E, folik asit, kalsiyum veya balık yağı preparatlarının kullanımı preeklampsinin gelişmesinde riskini azaltmada anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Bu sebepten dolayı rutinde reçetelendirilmesi önerilmemektedir.

2.10. DNMT 2

Preeklampsia oluşmasında, genetik ve epigenetik faktörlerin de etkin olduğunu gösteren yeni çalışmalar mevcuttur (5,6). Epigenetik, DNA sekansını değiştirmeden DNA, protein ve RNA'ların fonksiyon değişiklikleri ve regülasyon değişimi ile meydana gelen modifikasyonlardan oluşur. Embriyo döneminden itibaren epigenetik patern hücre ve dokuya spesifik değişip şekillenmekte, hücre farklılaşmasıyla ve fenotipin oluşumu sağlamaktadır. Epigenetik modifikasyonlar kalıtsaldır, nesilden nesile aktarılır, çevresel etkenlerle değişebilir ve hücre bölünmeleriyle epigenetik pozisyon korunmuş olur. Epigenetik haritalandırma çevresel koşullar, diyet, stres, kimyasal ve radyasyon maruziyeti, çeşitli hastalıkların meydana getireceği değişiklikler gibi çevresel etmenlere göre şekillenip ve geri dönüşümlü de olabilmektedir (5). Epigenetik modifikasyonları; DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, non-coding RNA'ların regülasyonu olmak üzere 3 ana başlıkta toplayabiliriz (11,12).

DNA metilasyonu, DNA baz diziliminde guaninden önce gelen sitozin bazının primidin halkasının 5. karbon atomuna bir metil (CH₃) grubunun DNA metiltransferaz enzimi ile bağlanmasına metilasyon denilmektedir (5). Tümör baskılayıcı genlerin promotor bölge metilasyonu ve onkogenler üzerindeki metilasyon kaybının olması kanser tanı ve gelişim süresinde önemli ve tetikleyici rol almaktadır. Kanser dışında DNA metilasyonu: gen ekspresyonu, şizofreni, bipolar

bozukluk, hafıza kaybı gibi nörolojik hastalıklar, kardiyovasküler bozukluklar, infertilite, yaşlanma, gen imprinting, embriyoloji, hücre değişimi ve kök hücre araştırmalarında da araştırılan bir konudur (9).

Memeli canlılarda; DNMT1, DNMT2, DNMT3a, DNMT3b ve DNMT3L olarak isimlendirilen beş adet DNA metiltransferaz enzimi mevcuttur (142). DNMT1, DNMT gen ailesi içinde en fazla eksprese edilen ve en fazla bilinen üyesidir ve hem embriyonik hem de yetişkin dönemde oogeneziste, oositte, embriyonik preimplantasyonda DNA replikasyonundan sonra metilasyonun kurulması ve sürdürülmesinden sorumludur (143,144). DNA replikasyonu sırasında, DNA metiltransferaz1 (DNMT1), diğer proteinlerle birlikte DNA'nın şablon dizisindeki metillenmiş sitozinleri tanır ve yeni sentezlenen DNA dizisindeki sitozin metilasyonunu katalize eder (9). Preeklampsili gebe fetusların plasentaları incelendiğinde DNMT1, DNMT3b ve daha az olarak DNMT3a, 5hmC, TET1, TET2 ve TET3 gibi bazı genlerin hipermetillenmiş ve hipohidroksimetillenmiş olarak izlenmiştir. Min Ma ve ark.'nın 2018 yılında yaptığı bir çalışmada preeklampsili fetusların plasentalarında DNMT1 metilasyonunun arttığı, hipermetilasyona bağlı bu yenidoğanların perinatal sonuçlarının daha kötü olduğu ve ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (8). DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, micro RNA farklılıkları ile gerçekleşen "epigenetik değişiklikler" kromatin ve gen ekspresyonu düzenlenmesinde rol aldığı bilinmektedir (8). DNA metilasyonu, posttranslasyonel kromatin modifikasyonları ve ncRNA'lar gibi değiştirilmemiş epigenetik düzenleme yolları, sağlıklı vasküler oluşumun temelini meydana getirir. DNA metilasyonunda DNMT1 esas DNA replikasyonu ve hücre bölünmesi sırasında DNA metilasyonu muhafaza etmekle sorumludur. DNMT3A, 3B ve 3L içeren DNMT3, 5mC'lik de novo oluşumuna aracılık eder. Preeklampsii epigenetiğinde insan ve hayvan modellerinde metilasyon değişikliklerinin olduğu gösterilmiştir (9). Chelbi ve ark.'nın çalışmasında serin proteaz inhibitörü A3 (SERPINA3)'ün promotör bölgedeki bir CpG adasında hipometilasyonuna neden olduğu ve bu ekspresyon sonucu preeklampsii ve intrauterin büyüme kısıtlılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (145). DNA metilasyonunda DNMT1 esas DNA replikasyonu ve hücre bölünmesi sırasında DNA metilasyonunu muhafaza etmekle sorumludur. DNMT3a, 3b ve 3l içeren DNMT3 5mC'lik de-nova oluşumuna aracılık eder (9).

DNMT2, uzun süre bilimsel tartışmalarda odak olmuştur. Okano ve ark. tarafından yapılan çalışmada farelerde DNMT2'nin embriyonik kök hücrelerdeki metilasyonda hayati rol almadığı ve invitro metilasyonda aktivitesinin olmadığı gösterilmesine rağmen zayıf bir DNA metiltransferaz aktivitesinin olduğu da bildirilmiştir (146). Diğer metiltransferazlarla karşılaştırıldığında, DNMT2 diğer DNMT enzimlerine yapısal ve katalitik mekanizma olarak benzemesine rağmen DNA metil transferaz enzim ailesinin en korunmuş üyesi olup, tRNA ASP'nin antikodon döngüsünde sitozinleri metile edebilen güçlü bir RNA metiltransferazdır (11). DNMT2 molekülü, korunmuş tüm sitozin DNA metiltransferaz motiflerini içerir (10). tRNA'ların antikodon döngüsündeki 38. sitozin kalıntısını değiştiren bir RNA metiltransferaz olarak görev yapar. Bu modifikasyon özellikle hücre stres ortamında tRNA'ların stabilizasyonunu arttırmak amaçlıdır. DNMT2, DNA metiltransferazların karakteristik özelliği olan bir katalitik mekanizma ile RNA metilasyonunu gerçekleştirdiği bilinen tek enzimdir (11). Oksidatif stres yanıtlarında DNMT2'nin rolü belirlendikten sonra proteinin hücre stres bölmeleriyle ilişkisi analiz edilip drosophilalarda yapılan deneyde DNMT2 düzeylerinin artışı gözlenmiştir. Bu sonuçlar ışığında DNMT2'nin anjiogenin aracılı tRNA bölünmesine karşı koruma işlevini göstermiştir (12).

2.11. SUMO1

SUMO sumolasyon sistemi 1996 yılında maya, nematod, sinekler ve memeliler de dahil olmak üzere birçok ökaryotik hücre sisteminde ekprese edildiği Li ve ark. tarafından keşfedilen canlı yaşamı için önemli olan bir proteindir (146). SUMO proteinleri ve ubikitin proteinleri arasında %18 sekans uyumluluğu olduğu ve üç boyutlu yapılarının da benzerlik gösterdiği ve benzer katlanmalar yaptıkları gösterilmiştir (146). Üç boyutlu yapıları benzer olmasına rağmen SUMO proteinlerinin yüzey komponentleri ubikitinden farklılık göstermektedir ve çoğunlukla intrasellüler olan substratlarına izopeptit bağları ile bağlanarak birçok farklı biyokimyasal mekanizmada rol alırlar (146). SUMO proteinleri fazla miktarda hücresel hedefe bağlanır ve böylece substratlarının hücrelerdeki lokalizasyonunu, proteinlerin stabilitesini ve aktivitelerini denetler, protein-protein ve protein-DNA ilişkisini modüle edip, hücre içindeki lokalizasyonlarını değiştirerek ve hücreyi

ubikitin nedenli bozulmalara karşı korumuş olur (13). SUMO proteinleri hücrenin homeostazisi, transkripsiyonel aktivite kontrolü, nükleositol plazmik sinyal ve transport, genom replikasyon ve ekspresyonu, enflamasyon ve stres gibi savunma yanıtının oluşmasından sorumludur (146).

Memelilerde bugüne kadar dört adet SUMO homologu belirlenmiştir. Bunlar SUMO1, SUMO2, SUMO3, SUMO4 olarak sınıflandırılmaktadır. SUMO 1, 2 ve 3 birçok dokuda bulunurken SUMO4 belirli doku ve organlarda bulunmaktadır (147). SUMO1 hücre içerisinde proteinlere bağlı halde bulunur ve genellikle çekirdek zarı ve çekirdekçikte bulunurken, SUMO2/3 genellikle serbest halde ve çekirdek sıvısı içinde bulunmaktadır ve SUMO4 ise daha yoğun olarak böbrek, lenfler ve dalakta bulunur (148). Moleküler açıdan en çok DNA ve aminoasit homologisi gösteren SUMO2 ile SUMO4 iken; fonksiyonel açıdan SUMO1 ile SUMO4 benzerlik göstermektedir (146). SUMO1 proteini ubikitin bağlanmasında ve birçok hücrel substrata kovalent bağla bağlanmasından SUMO1 proteininin modifikasyonu bazı substratların transkripsiyonel aktivitelerini etkilerken, bazı substratların hücrel lokalizasyonunu etkilemektedir (149). SUMO1 hücrel proteinlerin post-translasyon modifikasyonundan, onkogeneze, stres yanıtı ve enflamasyon gibi proseslerin regülasyonundan sorumludur. SUMO1 aracılı trofoblast gelişimi plasentasyon için gereklidir ve gebelik haftalarının ortasından embriyonik ölüme yol açan plasental eksikliklere neden olur (15). SUMO izopeptidaz ailesi olan SUMO-specific protease (SENPs)'ler tarafından bölünerek SUMO ailesi paraloglarına şekillenir (150). Sonrasında gelişmiş bir SUMO, heterodimerik yapıdaki aktifleştirici enzim olan E1 ile aktiflendikten sonra konjuge enzimiolarak bilinen E2'ye ve son aşamada hedefteki proteinin lizin bölgelerine taşınırlar. Bu son adımda E3 ligazları ile sumolasyon oranlarını ve özgüllüğünü de arttırdığı gösterilmiştir (151). Chiu ve ark.'nın fareler üzerindeki çalışması SUMO-specific protease 2 (SEN2)'nin plasentasyondaki trofoblast invazyonunu düzenlediği ve SEN2 kaybının SUMO modifikasyonunun dengesini bozduğunu göstermiştir (152). SEN2'nin bozulmasının, her üç trofoblast tabakasının da gelişimsel kusurlarına yol açtığı saptanmıştır (152).

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Prospektif klinik çalışmamızı 2020-2021 yılları arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı gebelik polikliniğine başvuran gebeler oluşturmuştur. Çalışmaya preeklampsi tanısı (2) alıp dahil edilme kriterlerini karşılayan tüm hastalar dahil edilmiş olup 41 preeklampsi hastası dahil edilmiştir. EOPE grubu 16 gebeden ve LOPE grubu 25 gebeden oluşmaktadır. Kontrol grubu olarak miyadında doğum (38-42. gebelik haftası) yapan 37 sağlıklı gebe olmak üzere toplamda 78 hasta dahil edilmiştir.

Proje No (TTU-2020-8855) Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Destek fonu tarafından desteklenmiştir. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu onayı çalışmaya başlamadan önce 09.03.2020 tarih ve 2020/29 karar no ile alınmıştır. Çalışmadaki tüm kişilere bilgilendirilmiş ve aydınlatılmış onam formu okutulmuş ve imzalatılmıştır.

3.2. Hasta Seçimi

Araştırmaya dahil edilen hastaların yaşı, gebelik haftası, gravida, parite, abortus, yaşayan çocuk sayısı, tam kan testleri, sistemik hastalık öyküleri toplanmıştır. Her hastanın boy ve kilo ölçümü yapılarak VKİ (vücut kitle indeksi) hesaplanmıştır.

Gönüllülerin çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Araştırmaya katılım için aydınlatılmış onam formunu imzalamış olması
2. Preeklampsi tanısı almış olması
3. Normal sağlıklı doğum yapmış olması
4. Kurumumuzda doğum yapmış olması

Gönüllülerin çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Gebelik öncesi hipertansiyon tanısı olması
2. Endokrinopati varlığı (diabetes mellitus, hiperprolaktinemi, cushing hastalığı ve konjenital adrenal hiperplazi dahil)
3. Metabolik sendrom varlığı
4. Mevcut böbrek veya karaciğer bozukluğu olması
5. Malign hastalık varlığı
6. Kortikosteroid kullanımı
7. Sistemik Enfeksiyon varlığı
8. Kardiyovasküler hastalık tanısı olması
9. Çoğul gebelik varlığı
10. Fetal anomali varlığı
11. Hiper ve/veya hipotiroidizm varlığı
12. Plasental tümör varlığı
13. Umbilikal kord anomalisi (tek umbilikal arter, plasental kist, vb.) varlığı
14. Preterm prematür membran rüptürü (PPROM) varlığı
15. İn vitro fertilizasyon (IVF) gebelik
16. Sigara kullanımı

Kan basıncının doğru ölçümü için Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC)'nin 2013 yılında ortak yayınladıkları kılavuz (2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension) esas alındı. Preeklampsi tanısında American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG) cemiyetinin 2020 yılında yayınladığı rehberindeki standart kriterler temel alınmıştır (2). Preeklampsi tanı kriterleri olarak 20. gebelik haftasından sonra 4 saat ara ile en az iki ölçümde sistolik kan basıncının 140 mmHg'nın veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nın üzerinde olması, beraberinde proteinüri olması veya proteinüri olmayanlarda da end organ hasarının olması parametreleri kullanılmıştır. Proteinüri tespiti için 24 saatlik idrarda 300 mg'dan fazla, spot idrarda protein/kreatin oranının 0.3'den fazla olması veya rastgele alınan bir idrar örneğinde 30 mg/dl (+2 dipstik) olması kriterleri kullanılmıştır.

Preeklampsi tanısı alan gebeler şiddetli özellikler göstermeyen (n=25), şiddetli özellikler gösteren (n=16), erken başlangıçlı (<34. gebelik haftasından önce, n=16) ve geç başlangıçlı (≥34. gebelik haftasından, n=25) preeklampsi olarak alt gruplara

ayrılarak da değerlendirilmiştir. Ayrıca preeklampsi tanısı alan gebeler EOPE grubunda şiddetli özellikler gösteren (n=10) ve göstermeyen (n=6) şekilde; LOPE grubu da şiddetli özellikler gösteren (n=9) ve göstermeyen (n=16) şekilde alt gruplara ayrılarak DNMT-2 ve SUMO-1 açısından karşılaştırılmıştır.

Ultrasonografik değerlendirme Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Perinatoloji Bilim Dalı ve prenatal tanı ünitesinde yer alan ultrasonografi cihazı Voluson E10 (General Electric Company) kullanılmıştır.

3.3. Plasenta Materyalinde DNMT2 ve SUMO1 Çalışılması

Histopatolojik inceleme, doğum sonrası, preeklampitik ve kontrol grubu olan normal gebelerin fetal kordon bağı ve plasentaları patoloji bölümüne gönderilerek histopatolojik değerlendirme yapılması için fetal kordon bağı ve plasenta doku örnekleri %10'luk formaldehit içerisinde 48 saat fikse edilmiştir. Makroskobik inceleme sonrası alınan doku parçaları dereceli alkol serilerinden geçirilerek şeffaflaştırıldığı doku takip işleminden sonra, dokuların parafin blokları hazırlanarak bloklardan tam otomatik mikrotom ile 5 mikrometre kalınlığında kesitler alınmıştır. Kesitler deparafinizasyon işleminden sonra hematoksilin-eozin ile boyanmıştır.

İmmünohistokimyasal inceleme, olgulara ait seçilen bloklardan immünohistokimyasal çalışma için 4 mikrometre kalınlığındaki kesitler, polilizin ile kaplanmış lama alınıp deparafinize edilmiştir. DNMT-2 antikoru (Fine Test, Rabbit polyclonal) 1/200 dilüsyonda, SUMO-1 antikoru (Bioassay Technology Laboratory, Rabbit polyclonal) 1/200 dilüsyonda kullanılarak Ventana Benchmark ULTRA (Ventana Medical Systems, Inc.) otomatik boyama cihazında boyama gerçekleştirilmiştir. Kromojen olarak DAB ultraview detection kit (Ventana Medical Systems, Inc.) kullanılmıştır. Boyalı lamalar su bazlı medium (DAKO) ile kapatılmıştır.

İmmünohistokimyasal değerlendirme, DNMT2 ve SUMO1 boyalı preparatlar ışık mikroskopunda (Nikon Eclipse E200) KTÜ Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalında değerlendirilmiştir. 4 adet 40'lık büyütme alanındaki boyanma yüzdesi incelenmiş ve boyanma yoğunluğu tespit edilip ortalaması alınmıştır. Boyanmanın hem yoğunluğunu hem de yüzdesini birlikte değerlendirmek amacıyla H Skoru

hesaplanmıştır. Boyanma yoğunluğu; boyanmanın olmayışı (0), zayıf kuvvet (+1), orta şiddette (+2) ve şiddetli (+3) boyanma şeklinde olmak üzere skorlanmıştır. Boyanma yüzdesi ile boyanma yoğunluğunun çarpımlarının toplanması sonucu elde edilen H skorunun hesaplanması için $H \text{ skor} = \sum (\text{boyanma yüzdesi} \times \text{boyanma yoğunluğu})$ denklemi kullanan MS Excel macro dosyası oluşturulmuştur.

İmmünohistokimyasal değerlendirme sonucunda hücrelerde sitoplazmik ve nükleer boyanma paternleriyle karşılaştırıldığından, boyanmanın hücresel lokalizasyonuna göre hem sitoplazmik hem de nükleer olmak üzere ayrı H skorları hesaplanarak inceleme yapılmıştır.

3.4. Verilerin Analizinde Kullanılan İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS 25.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında normal dağılım gösteren (yaş, trombosit) sayısal değişkenlerde Student-t testi ve normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerde (Gravida, Parite, VKİ, OAB, alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), proteinüri, doğum zamanı, SUMO1 sitoplazmik, SUMO1 nükleer, DNMT2 sitoplazmik, DNMT2 nükleer) Mann Whitney U testi kullanılmıştır. EOPE, LOPE ve kontrol grubu arasında SUMO1 sitoplazmik, SUMO1 nükleer, DNMT2 sitoplazmik ve DNMT2 nükleer değerleri ANOVA testi kullanılarak karşılaştırıldı.

EOPE grubunda şiddetli özellikler gösteren ve göstermeyen; LOPE grubu da şiddetli özellikler gösteren ve göstermeyen gruplar ile kontrol grubu arasında SUMO1 sitoplazmik, SUMO1 nükleer, DNMT2 sitoplazmik ve DNMT2 nükleer değerleri Kruskal Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Korelasyon analizine dahil edilen değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Pearson testi ile hesaplandı. Post hoc analizlerde Bonferroni testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Olguların demografik, klinik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 6’de gösterilmiştir. Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş, gravida ve parite açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$, sırasıyla). Gruplar arasında VKİ, OAB, trombosit, ALT, AST seviyeleri ve doğum zamanı açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, sırasıyla). Preeklampsi grubunda, sitoplazmik ve nükleer SUMO1 seviyeleri ile sitoplazmik DNMT2 seviyeleri anlamlı derecede daha yüksek izlenirken ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, sırasıyla), nükleer DNMT2 seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 6. Olguların demografik, klinik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Preeklampsi Grubu (n=41)	Kontrol Grubu (n=37)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	32.1 ± 6.0	31.7 ± 4.2	>0.05*
Gravida	3.1 ± 1.7	2.9 ± 1.8	>0.05
Parite	1.5 ± 1.2	1.4 ± 1.1	>0.05
VKİ (kg/m²)	32.9 ± 7.1	28.9 ± 3.0	<0.05
OAB (mmHg)	118.4 ± 9.3	90.9 ± 4.8	<0,001*
Trombosit (10⁹/L)	183.8 ± 72.0	225.8 ± 53.5	<0.05
ALT (U/L)	43.6 ± 38.7	10.7 ± 6.7	<0,001
AST (U/L)	48.6 ± 47.5	18.3 ± 4.7	<0,001
Proteinüri (g/gün)	1095.8 ± 1764.7	-	-
Doğum zamanı (hafta)	36.1 ± 1.5	38.2 ± 1.1	<0,001
SUMO1 sitoplazmik	101.6 ± 35.5	75.5 ± 38.5	<0.05
SUMO1 nükleer	85.0 ± 39.5	63.1 ± 31.5	<0.05
DNMT2 sitoplazmik	82.0 ± 26.7	65.8 ± 34.1	<0.05
DNMT2 nükleer	66.0 ± 29.6	55.3 ± 29.6	>0.05

VKİ: Vücut kitle indeksi

ALT: Alanin aminotransferaz

SUMO: Small Ubiquitin-Like Modifier

*: Student -t testi ile analiz yapılmıştır.

OAB: Ortalama arteriyel basınç

AST: Aspartat aminotransferaz

DNMT: DNA metiltransferaz

EOPE, LOPE ve kontrol grupları arasında SUMO1 sitoplazmik, SUMO1 nükleer, DNMT2 sitoplazmik düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, sırasıyla), DNMT2 nükleer seviyeleri için anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$), (Tablo 7).

Tablo 7. Preeklampsi subgrupları ve kontrol grubu arasında SUMO1 ve DNMT2 düzeylerinin karşılaştırılması

	EOPE Grubu (n=16)			LOPE Grubu (n=25)			Kontrol Grubu (n=37)			<i>P</i>		
										P ₁	P ₂	P ₃
SUMO1												
sitoplazmik	114	±	36.9	93.6	±	32.8	75.5	±	38.5	>0.05	<0.05	>0.05
SUMO1												
nükleer	96.9	±	42.9	77.4	±	36.1	63.1	±	31.5	>0.05	<0.05	>0.05
DNMT2												
sitoplazmik	88.1	±	23.7	78.0	±	28.1	65.8	±	34.1	>0.05	<0.05	>0.05
DNMT2												
nükleer	66.9	±	30.5	65.4	±	29.6	55.3	±	29.6	>0.05	>0.05	>0.05

EOPE grubunda şiddetli özellik gösteren ve göstermeyen preeklampsi, LOPE grubunda şiddetli özellik gösteren ve göstermeyen preeklampsi ve kontrol grubu olmak üzere toplam beş grup kendi aralarında tek tek istatistiksel olarak kıyaslanmıştır. Bu kıyaslama sonucunda toplamda sekiz adet p değeri elde edilmiştir. Hiçbir grup arasında istatiki olarak kıyaslandığında anlamı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$), (Tablo 8).

Tablo 8. EOPE subgrupları, LOPE subgrupları ve kontrol grubu arasında SUMO1 ve DNMT2 düzeylerinin karşılaştırılması

	EOPE Grubu (n=16)		LOPE Grubu (n=25)		Kontrol Grubu (n=37)	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄	p ₅	p ₆	p ₇	p ₈
	Şiddetli Özellik Göstermeyen PE	Şiddetli Özellik Gösteren PE	Şiddetli Özellik Göstermeyen PE	Şiddetli Özellik Gösteren PE									
SUMO1 sitoplazmik	130.0±41.9	104.5±32.0	82.5±33.5	113.3±20.6	75.5±38.5	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
SUMO1 nükleer	111.6±42.6	88.0±42.6	65.6±30.5	98.3±37.2	63.1±31.5	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
DNMT2 sitoplazmik	90.0±32.2	87.0±18.8	71.8±28.5	88.8±25.2	65.7±34.1	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
DNMT2 nükleer	73.3±27.3	63.0±33.0	55.9±22.2	82.2±34.1	55.2±29.5	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

EOPE: Erken Başlangıçlı Preeklampsi

LOPE: Geç Başlangıçlı Preeklampsi

SUMO: Small Ubiquitin-Like Modifier

DNMT: DNA metiltransferaz

P₁: EOPE Grubunda şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi subgrubu ile LOPE Grubu şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi subgrubu karşılaştırılması

P₂: EOPE Grubunda şiddetli özellik gösteren preeklampsi subgrubu ile LOPE Grubu şiddetli özellik gösteren preeklampsi subgrubu karşılaştırılması

P₃: EOPE Grubunda şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi subgrubu ile LOPE Grubu şiddetli özellik gösteren preeklampsi subgrubu karşılaştırılması

P₄: EOPE Grubunda şiddetli özellik gösteren preeklampsi subgrubu ile LOPE Grubu şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi subgrubu karşılaştırılması

P₅: EOPE Grubunda şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi subgrubu ile Kontrol Grubu karşılaştırılması

P₆: EOPE Grubunda şiddetli özellik gösteren preeklampsi subgrubu ile Kontrol Grubu karşılaştırılması

P₇: LOPE Grubunda şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi subgrubu ile Kontrol Grubu karşılaştırılması

P₈: LOPE Grubunda şiddetli özellik gösteren preeklampsi subgrubu ile Kontrol Grubu karşılaştırılması

Tablo 9’da preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunan SUMO1 sitoplazmik, SUMO1 nükleer ve DNMT2 sitoplazmik düzeylerinin klinik ve biyokimyasal parametrelerle olan korelasyonu araştırıldı. SUMO1 sitoplazmik düzeyleri, VKİ, OAB ve proteinüri miktarı ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdi ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, sırasıyla). SUMO1 nükleer düzeyleri ile OAB ve proteinüri miktarı arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu ($p<0.05$, $p<0.05$, sırasıyla). DNMT2 sitoplazmik düzeyleri, VKİ ve proteinüri miktarı ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdi ($p<0.05$, $p<0.05$, sırasıyla). Sitoplazmik ve nükleer SUMO1 ve sitoplazmik DNMT2 düzeyleri ile doğum zamanı arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü ($p < 0.001$).

Tablo 9. SUMO1 ve DNMT2’nin klinik ve biyokimyasal parametrelerle korelasyonu

	SUMO1 SİTOPLAZMİK		SUMO1 NÜKLEER		DNMT2 SİTOPLAZMİK	
	r	p	r	p	r	p
VKİ	0.262	<0.05	0.215	>0.05	0.278	<0.05
OAB	0.258	<0.05	0.255	<0.05	0.174	>0.05
Platelet	-0.045	>0.05	0.044	>0.05	-0.100	>0.05
ALT	0.132	>0.05	0.099	>0.05	0.221	>0.05
AST	0.135	>0.05	0.161	>0.05	0.210	>0.05
Proteinüri (mg/gün)	0.340	<0.05	0.410	<0.05	0.385	<0.05
Doğum zamanı (hafta)	-0.709	<0.001	-0.679	<0.001	-0.185	<0.001

SUMO: Small Ubiquitin-Like Modifier

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ALT: Alanin aminotransferaz

DNMT: DNA metiltransferaz

OAB: Ortalama Arteriyel Basınç

AST: Aspartat aminotransferaz

5. TARTIŞMA

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız SUMO1 ve DNMT2 moleküllerinin preeklampsi subgruplarında araştıran ve klinik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisini ortaya koyan literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışma grupları 34 hafta sınır olarak alınarak erken ve geç başlangıçlı olarak alt gruplara ayrılıp incelenmiştir. Çalışmamızın sonucunda preeklampsi grubunda SUMO1 sitoplazmik, SUMO1 nükleer ve DNMT2 sitoplazmik düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık.

Sumolasyon, proteinlerde yaygın olarak bulunan post-translasyonel modifikasyonlardan olup hipoksi ve serbest oksijen radikalleri gibi uyaranlar ile aktive olurlar (153). Wu ve ark, SUMO1 ve SUMO2'nin programlanmış hücre ölümünün düzenlenmesi ve hücre döngüsündeki görevleri ile preeklampsinin gelişmesi ve ilerlemesine katkı sunabileceğini belirtmiştir (154). Baczyk ve ark, şiddetli özellik gösteren preeklampitik gebelerde plasental sumolasyon ekspresyonunun arttığını belirtmiş ve bu durumun erken doğuma neden olan ciddi plasental patolojinin patogenezinde rol alabileceğini savunmuştur (155).

Çalışmamızda SUMO1 sitoplazmik ve nükleer düzeylerinin preeklampsi gruplarından EOPE grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Literatür taraması yapıldığında preeklampsi fizyopatolojisinde sistemik enflamasyonun da etkili olduğu gösteren birçok çalışma mevcuttur. SUMO1 hücresel proteinlerin post-translasyon modifikasyonundan, onkogenezisten, stres yanıtı ve enflamasyon gibi proseslerin regülasyonundan sorumludur. SUMO1 aracılı trofoblast gelişimi plasentasyon için gereklidir ve gebelik haftalarının ortasından embriyonik ölüme yol açan plasental eksikliklere neden olur (15). Preeklampsi patogenezinde sorumlu olan spiral arteriollerin yetersiz trofoblastik invazyonuna bağlı gelişen hipoksi ile TNF- α ve interleükinler gibi sitokinlerin preeklampsi ile ilişkili oksidatif strese ve serbest oksijen radikallerinin üretimine olan katkısı bu duruma neden olarak gösterilebilir (156). Ek olarak preeklampsi grupları kendi içinde şiddetli özellik

gösteren ve şiddetli özellik göstermeyen olarak subgruplara ayrılıp kontrol grubu da dahil edilip beş grup arasında yapılan tek tek inceleme sonucunda sekiz adet kıyaslama değeri saptanmış olup analizde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir.

Birçok çalışma göstermiştir ki preeklampsili kadınların plasentalarında gen ekspresyonu değişmiştir (157). Mayne ve ark. (158) erken başlangıçlı preeklampsili gebelerde hızlanmış plasental yaşlanmaya neden olan 62 anormal DNA metilasyon bölgesi tanımlarken, Yeung ve ark. (159) preeklampsili kadınlarda 214'ü hipermetile ve 89'u hipometile olan 303 farklı metilasyon bölgesi bildirmiştir. Yao ve ark. (160) preeklampsili gebelerin plasentalarında DNA metilasyon bölgelerinde hipermetilasyonu göstermişlerdir. Samantha ve ark. (161) ise 21'i erken başlangıçlı ve 18'i geç başlangıçlı preeklampsili kadınların değerlendirmesinde DNA metilasyonları arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Yakın tarihli başka bir çalışmada da preeklampsili plasentalarda ve hipoksik trofoblastlarda DNMT1 ekspresyonunun arttığını ve bunun sonucunda IGF1 düzeylerinin azaldığını göstermiştir ve bu durumun hastalığın gelişmesindeki olası rolüne vurgu yapılmıştır (8). Çalışmamızda DNA metilleyici bir enzim olan sitoplazmik DNMT2 seviyelerinin preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık ancak nükleer DNMT2 seviyeleri için gruplar arasında anlamlı fark bulamadık. Subgrup EOPE ve LOPE için değerlendirmesinde sitoplazmik DNMT2 seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık ancak nükleer DNMT2 seviyeleri için subgruplar arasında anlamlı fark bulamadık. DNMT2 enzimi diğer memeli ve bakteriyel 5mC DNA metilasyonlarına olan dizi benzerliği nedeniyle DNA metiltransferaz grubuna eklenmiştir. Ancak DNMT ailesinin diğer üyeleri ile karşılaştırıldığında DNMT2'nin herhangi bir nükleik asit substratı içermediği ve erken biyokimyasal analizlerde sadece çok zayıf bir in vitro kalıntı DNA metilasyonu aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir (162,163). Ayrıca filogenetik analiz, DNMT2'nin diğer DNA metiltransferaz enzimlerinden farklı olarak prokaryotik DNA metiltransferaz atalarından ayrı olarak evrimleştiğini göstermiştir. Bu nedenler gruplar arasındaki sitoplazmik ve nükleer DNMT2 seviyeleri arasındaki farklılığın temel nedeni gibi görünmektedir. Ek olarak preeklampsi grupları kendi içinde şiddetli özellik gösteren ve göstermeyen olarak

subgruplara ayrılarak ve kontrol grubu da dahil edilip beş grup arasında yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir. Bu sonuçlar grup sayısı arttıkça gruplara düşen hasta sayısının azalmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Podositler, renal glomerüllerde bariyer fonksiyonu ve protein filtrasyonunda boyut seçiciliği görevlerini yerine getirir (164). Diyabetik fare modellerinde, nefrin ekspresyon kaybı ve proteinüri başlangıcı, podositlerde CIN85 ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur (165). Hayvan modellerinde CIN85'in SUMO1 tarafından sumoillendiği ve post-translasyonel değişime uğradığı ve bunu sonucu olarak da nefrin modifikasyonunda rol oynadığı gözlenmiştir (166). Çalışmamızda hem nükleer hem de sitozoldeki SUMO1 düzeylerinin ortalama arter basıncı ve proteinüri miktarıyla olan pozitif korelasyonu bu nedenlerle literatürle uyumlu gözükmektedir.

Martino ve ark.'nın yaptığı çalışmada VKİ ile plasentadaki DNMT gen ekspresyonlarının karşılaştırıldığı çalışmada doğumda daha yüksek VKİ olan annelerin düşük folat konsantrasyonları olduğunu fakat alınan kordon kanlarında folat miktarları arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Bunun sonucunda DNMT seviyelerinde artan VKİ ile doğru orantılı bir sonuç elde edilmiştir (167). Bizim çalışmamızda VKİ arttıkça DNMT2 sitoplazmik seviyelerinde artışın izlendiği literatürü destekler niteliktedir.

Tang ve ark.'nın preeklapsisi olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada DNMT ekspresyon modellerini immünohistokimya ve kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu değerlendirmelerinde proteinürisi olan hastalarda DNMT hipermetilasyonunu göstermişlerdir (168). Strickland ve ark. hayvan deneyinde ise proteinüti varlığını böbrek dokularından histopatolojik olarak incelemeleri sonucunda DNA metilasyonunu tetikleyen diyet sonrasında proteinüri miktarlarında artış olduğunu göstermişlerdir (169). Çalışmamızda DNMT2 seviyelerindeki artışının proteinüri artışı ile korele olması literatür ile uyumlu gözükmektedir.

Xiao ve ark. preeklampsili gebelerle yaptıkları epigenetik çalışmasında DNMT düzeylerinin hipometilasyonun preeklampsili gebe plasentasında göstermişlerdir. Ayrıca doğum zamanlarını da değerlendirdiklerinde preeklamsi grubundaki hastaların doğum haftalarının daha erken olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamız DNMT ile doğum zamanı arasındaki negatif korelasyonun

literatür ile uyumlu olduğunu göstermiştir (170). Bhattacharjee ve ark. preeklamps hastalarında yaptıkları hipoksi çalışmasında erken plasental gelişim sırasında sumolasyon olaylarının oksijene bağımlı olarak stabilitenin kontrol edildiğini göstermişlerdir. Doğum zamanı için yapılan karşılaştırmada da özellikle erken başlangıçlı preeklamps grubundaki hastaların doğum zamanlarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha erken olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki SUMO düzeyleri ile doğum zamanı arasındaki negatif korelasyon literatürü destekler niteliktedir (171).

Erçin ve ark.'nın yaptığı karsinogenez çalışmasında normoksik koşullarda HIF1 molekülü ubikuitin bağımlı süreçler tarafından bozulup ve sitoplazmada yer alan HIF1 molekülüne hipoksi koşullarında nükleusa göç ederek VEGF, EGF, TIMP ve IGF gibi genleri aktive ederek hücre migrasyonu ve anjiogenez ile hipoksiye karşı savunma mekanizmalarını aktifler (172). Hipoksi ile kontrol edilen genlerin ekspresyon artışına neden olur. Preeklamps patofizyolojisinde plasental yetersizliğe bağlı hipoksi koşulları meydana geldiğinden DNMT2 ve SUMO1 moleküllerinin oksidatif strese yanıtının benzer olduğu düşünülmektedir. Biz de çalışmaya katılan olguları EOPE grubunda yer alan şiddetli özellik gösteren ve göstermeyen ve LOPE grubunda yer alan şiddetli özellik gösteren ve göstermeyen olarak değerlendirdiğimizde EOPE grubunda şiddetli özellik gösteren olguların daha fazla olduğunu gördük. Buradaki subgruplar ve kontrol grubu arasında SUMO1 sitoplazmik ve nükleer düzeyleri değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmuştur fakat yapılan ileri incelemede anlamlı fark saptanmamıştır. DNMT2 sitoplazmik ve nükleer düzeylerinde beş grup arasında anlamlı fark bulamadık. Burada preeklamps etyopatogenezinde erken dönemde plasentada hipoksi koşullarının meydana getireceği etkinin daha fazla olabileceği düşünülerek değerlendirme yapılmıştır.

Çalışmanın başlıca kısıtlılığı, SUMO1 ve DNMT2 için plasentaya odaklanmamız ve bu moleküllerin hem maternal serum seviyelerinin hem de kordon kanı düzeylerinin incelenmemesi olabilir. Ancak plasental incelemede bulunan anlamlı sonuçlar gelecekte hem anne hem de fetus için daha ayrıntılı incelemelerin yolunu açacaktır. Ayrıca plasentaların doğum sonrası incelenmesi yerine plasantasyonun daha erken dönemlerinde incelenmesi özellikle EOPE grubunda patogenezin oluşumu ile ilgili belirsizlikleri giderebilir ve bu moleküller için oluşan

farklılığın plasentadaki başlangıç dönemine ait bilgi verebilir. Ayrıca çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı preeklampsi grubu şiddetli özellik gösteren ve göstermeyen olarak ayrılıp kontrol grubu ile karşılaştırıldığında total olarak bakıldığında preeklampsi grubunda istatistiksel olarak anlamlı çıkan sonucun anlamlılık derecesinin düştüğünü görmemiz gruplara düşen hasta sayısının azalmasından dolayı olduğunu düşünüyoruz.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda preeklampsi grubunda nükleer ve sitoplazmik SUMO1 seviyeleri ile sitoplazmik DNMT2 seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdik. Özellikle preeklampsi alt gruplardan EOPE grubunda SUMO1 ve DNMT2 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Literatürde preeklampsinin patogenezi alanında genetiğin rolüne ilişkin artan kanıtlar olmasına rağmen, bu zor kliniğin ilk basamağında yer alan epigenetik yollar hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu sonuçlar bu epigenetik modifikasyonların preeklampsi patogenezindeki rolüne işaret etmektedir ve bu moleküllerin aday terapötik hedefler arasında olabileceğini düşündürmektedir. Preeklampsinin erken aşamalarında tanısının konması ve seyrinin hafifletilmesi için umut vadetmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183(1): S1-S22.
2. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020 ;135(6):1492-1495.
3. Dekker GA, van Geijn HP. Hypertensive disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1992;4(1):10-27.
4. Şen C, Madazlı R, Ocak V. Gebelikte Hipertansiyon/Tanım ve Sınıflandırma. *Perinatoloji Dergisi.* 1993; 1(1):7-10.
5. Gurugubelli Krishna R, Bhat BV, Bobby Z, Papa D, Badhe B, Chinnakali P. Are Global DNA methylation and telomere length useful biomarkers for identifying intrauterine growth restricted neonates? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 15:1-4.
6. Staff AC, Dechend R, Pijnenborg R. Learning from the placenta: acute atherosclerosis and vascular remodeling in preeclampsia-novel aspects for atherosclerosis and future cardiovascular health. *Hypertension.* 2010;56(6):1026-34.
7. Monteagudo-Sánchez A, Sánchez-Delgado M, Mora JRH, Santamaría NT, Gratacós E, Esteller M. Differences in expression rather than methylation at placenta-specific imprinted loci is associated with intrauterine growth restriction. *Clin Epigenetics* 2019;11(1):35-50.
8. Ma M, Zhou OJ, Xiong Y, Li B, Li XT. Preeclampsia is associated with hypermethylation of IGF-1 promoter mediated by DNMT1. *Am J Transl Res* 2018;10 (1):16-39.
9. Liang M. Epigenetic Mechanisms and Hypertension. *Hypertension.* 2018; 72(6):1244-54.
10. Ashapkin VV, Kutueva LI, Vanyushin BF. Dnmt2 is the Most Evolutionary Conserved and Enigmatic Cytosine DNA Methyltransferase in Eukaryotes. *Genetika.* 2016;52(3):269-82.
11. Schleithoff C, Voelter-Mahlknecht S, Navina Dahmke I, Mahlke U. On the epigenetics of vascular regulation and disease. *Clin Epigenetics.* 2012; 4(1): 7-20.
12. Schaefer M, Pollex T, Hanna K, Tuorto F, Meusburger M, Helm M, Lyko F. RNA methylation by Dnmt2 protects transfer RNAs against stress-induced cleavage. *Genes Dev.* 2010; 24(15):1590-95.
13. Ulrich HD. Ubiquitin and SUMO in DNA repair at a glance. *J Cell Sci.* 2012; 125: 249-54.
14. Nie M, Aslanian A, Prudden J, Heideker J, Vashisht A, Wohlschlegel JA, Yates JR, Boddy MN. Dual recruitment of Cdc48 (p97)-Ufd1-Npl4 ubiquitin-selective segregase by small ubiquitin-like modifier protein SUMO and ubiquitin in SUMO targeted ubiquitin ligase-mediated genome stability functions. *J Biol Chem.* 2012; 287 (35): 29610-9.
15. Yu HI, Hsu T, Maruyama EO, Paschen W, Yang W, Hsu W. The requirement of SUMO2/3 for SENP2. *Dev Dyn.* 2020;249(2):237-44.

16. Friedman SA, Schiff E, Emeis JJ, Dekker GA, Sibai BM. Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172(1):202-3
17. Burton GJ, Yung HW, Cindrova Davies T, Charnock Jones DS. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia. *Placenta.* 2009;30 Suppl A: S43-8.
18. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension.* 2008;51(4):970-5.
19. Corton M, Leveno K, Bloom S, Spong C, Dashe J. Williams Obstetrics. In: Corton M., Leveno K., Bloom S, Spong C, Dashe J. Connecticut: the McGraw- Hill. 2016;20;19-34.
20. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009; 33:130-7.
21. Leber A, Teles A, Zenclussen AC. Regulatory T cells and their role in pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2010; 63:445-59.
22. National High Blood Pressure Education Program Working Group, Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183, 1-22.
23. Guerin LR, Prins JR, Robertson SA. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment. *Hum Reprod Update.* 2009; 15:517-35.
24. Cunningham FG, Lenevo KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield JS. Williams Obstetrics. In: Cunningham FG, Lenevo KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield JS. 24th edition. Connecticut: the McGraw- Hill Education. 2014. 728-79.
25. Caughey A, Aaron B, Naomi E, A Eugene, Gabriel J. Maternal Ethnicity, Paternal Ethnicity, and Parental Ethnic Discordance: Predictors of Preeclampsia. *Obstetrics Gynecology.* 2005; 1(106): 156-61.
26. Sibai BM, Cunningham FG. (Third Edition). Prevention of preeclampsia and eclampsia. Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy. Academic Press: 2009; 215-35.
27. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2005; 330:565-71.
28. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. High Risk of Preeclampsia Identification Group. Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: systematic review and metaanalysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016; 353-62: i1753.
29. Lindheimer MD, Taler S, Cunningham FG: Hypertension disorders in pregnancy. *J Am Soc Hypertens.* 2009; 6: 484 3(1): 1–5.
30. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome. *J Clin Invest.* 1997; 99:2152-64.
31. Fukui A, Yokota M, Funamizu A, Nakamua R, Fukuhara R, Yamada K. Changes of NK cells in preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2012; 67:278-86.

32. 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.
33. Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress; from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig*. 2004; 11:342-52.
34. Roberts JM, Redman CW. Preeclampsia: more than pregnancy induced hypertension. *Lancet*. 1993; 341:1447-51.
35. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe preeclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994; 101:669-74.
36. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension*. 2005; 46:1077-85.
37. Cartwright JE, Fraser R, Leslie K, Wallace AE, James JL. Remodelling at the maternal fetal interface: relevance to human pregnancy disorders. *Society for Reproduction and Fertility*. 2010; 140: 803-13.
38. Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of pregnancy induced hypertension. *Am J Hypertens*. 2001; 14:178-85.
39. Saftlas AF, Beydoun H, Triche E. Immunogenetic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2005; 106(1):162-72.
40. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, Zhang H, Mi T, Popek EJ, Hicks MJ, Ramin SM, Kellems RE, Xia Y. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce preeclampsia in pregnant mice. *Nat Med*. 2008; 14:855-62.
41. Wenzel K, Rajakumar A, Haase H, Geusens N, Hubner N, Schulz H, Brewer J, Roberts L, Hubel F, Hering L, Qadri F, Lindschau C, Wallukat G, Pijnenborg R, Heidecke H, Riemekasten G, Luft FC, Muller DN, Lamarca B, Dechend R. Angiotensin II type 1 receptor antibodies and increased angiotensin II sensitivity in pregnant rats. *Hypertension*. 2011; 58:77-84.
42. Cunningham FG, Lenevo KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield JS. *Williams Obstetrics*. In: Cunningham FG, Lenevo KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield JS. 24th edition. Connecticut: the McGraw- Hill Education. 2014.46-115.
43. Rich-Edwards JW, Ness RB, Roberts JM. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. In: Chesley's *Hypertensive Disorders in Pregnancy*, Academic Press/Elsevier; 2014.37-57.
44. Campbell DM, MacGillivray I, Carr-Hill R. Pre-eclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1985; 92:131-40.
45. Palmer SK, Moore LG, Young DA, Cregger B, Berman JC, Zamudio S. Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude 3100 meters in Colorado. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180(5):1161-8.
46. Salafia CM, Pezzullo JC, Ghidini A, López Zeno JA, Whittington SS. Clinical correlations of patterns of placental pathology in preterm pre-eclampsia. *Placenta*. 1998; 19(1):67-72.
47. Roberts DJ, Post MD. The placenta in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Clin Pathol*. 2008; 61: 1254-60.

48. Lachmeijer AM, Dekker GA, Pals G, Aarnoudse JG, ten Kate LP, Armgrössp R. Searching for preeclampsia genes: the current position. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002; 105:94-113.
49. Cincotta RB, Brennecke SP. Family history of preeclampsia as a predictor for preeclampsia in primigravidas. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998; 60:23-7.
50. van Dijk M, Mulders J, Poutsma A, Könst AA, Lachmeijer AM, Dekker GA, Blankenstein MA, Qudejans CB. Maternal segregation of the Dutch preeclampsia locus at 10q22 with a new member of the winged helix gene family. *Nat Genet.* 2005; 37:514-9.
51. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie Nielsen E, Irgens LM. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: population based study. *BMJ.* 1998; 316:1343-7.
52. Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL, Ingles SA. Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2003;58(1):39-66.
53. Bdolah Y, Palomaki GE, Yaron Y, Bdolah Abram T, Goldman M, Levine EJ, Sachs BP, Haddow JE, Karumanchi SA. Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194:239-45.
54. Oudejans CB, van Dijk M, Oosterkamp M, Lachmeijer A, Blankenstein MA. Genetics of preeclampsia: paradigm shifts. *Hum Genet.* 2007;120(5):607-12.
55. Oudejans CB, Mulders J, Lachmeijer AM, van Dijk M, Könst AA, Westerman BA, van Dijk IJ, Leegwater PA, Kato HD, Matsuda T, Wake N, Dekker GA, Pals G, ten Kate LP, Blankenstein MA. The parent of origin effect of 10q22 in pre eclamptic females coincides with two regions clustered for genes with down regulated expression in androgenetic placentas. *Mol Hum Reprod.* 2004; 10: 589-98.
56. Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk family history as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193(3 Pt 2):965-72.
57. Hofmeyr G, Belizán J, von Dadelszen P, Calcium and Preeclampsia CAP Study Group. Low-dose calcium supplementation for preventing preeclampsia a systematic review and commentary. *BJOG.* 2014; 121:951-7.
58. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing preeclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(1); CD004227.
59. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD003402.
60. Zera CA, Seely EW, Wilkins Haug LE, Lim KH, Parry SI, Mcelrath TF. The association of body mass index with serum angiogenic markers in normal and abnormal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 211:247-53.
61. Robillard PY, Hulsey TC, Périanin J, Janky E, Miri EH, Papiernik E. Association of pregnancy induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet.* 1994; 344:973-5.
62. Richards A, Graham D, Bullock R. Clinicopathological study of neurological complications due to hypertensive disorders of pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988; 51:416-21.

63. Marra A, Vargas M, Striano P, Del Guercio L, Buonanno P, Servillo G. Posterior reversible encephalopathy syndrome the endothelial hypotheses. *Med Hypotheses*. 2014; 82:619-22.
64. Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, Fung-Kee-Fung K, Bainbridge SA, El Demellawy D. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214(3):328-29.
65. Li XF, Charnock Jones DS, Zhang E, Hiby S, Malik S, Day K, Licence D, Bowen JM, Gardner L, King A, Loke YW, Smith SK. Angiogenic growth factor messenger ribonucleic acids in uterine natural killer cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1823-34.
66. Mor G, Abrahams VM. The immunology of pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR (eds). *Creasy & Resnik's Maternal Fetal Medicine* (6th ed). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009: 87-99.
67. Loke YW, King A. Immunology of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000; 14:827-37.
68. Huang SJ, Chen CP, Schatz F, Rahman M, Abrahams VM, Lockwood CJ. Preeclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. *J Pathol*. 2008; 214:328-36.
69. Redman CWG, Sargent IL: Circulating microparticles in normal pregnancy and preeclampsia. *Plasenta* 22 (suppl A). 2008; 29:73-7.
70. Saito S, Sakai M. Th1/Th2 balance in preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2003; 59: 161-73.
71. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 1992; 326:927-32.
72. Shah AK, Rajamani K, Whitty JE. Eclampsia: a neurological perspective. *J Neurol Sci*. 2008; 271:158-67.
73. Zeeman GG. Neurologic complications of preeclampsia. *Semin Perinatol*. 2009; 33: 166-72.
74. Walters BN. Preeclamptic angina a pathognomonic symptom of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2011; 30:117-24.
75. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010; 375: 594-605.
76. Hepburn IS, Schade RR. Pregnancy associated liver disorders. *Dig Dis Sci*. 2008; 53: 2334-58.
77. Millman AL, Payne B, Qu Z, Douglas MJ, Hutcheon JA, Lee T, Magee LA, Walley KR, von Dadelszen P. Oxygen saturation as a predictor of adverse maternal outcomes in women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(7):705-14.
78. Mirza FG, Cleary KL. Preeclampsia and the kidney. *Semin Perinatol*. 2009; 33: 173-8.
79. Hennessy A, Makris A. Preeclamptic nephropathy. *Nephrology (Carlton)*. 2011; 16: 134-43.
80. Crovetto F, Somigliana E, Peguero A, Figueras F. Stroke during pregnancy and preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013; 25:425-32.

81. Sheehan HL, Lynch JB. Pathology of toxæmia of pregnancy, Churchill and Livingstone, London. 1973;60,12:986-7.
82. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 171:818-22.
83. Moran P, Lindheimer MD, Davison JM. The renal response to preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2004; 24:588-95.
84. Burrows RF, Hunter DJ, Andrew M, Kelton JG. A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1987; 70:334-8.
85. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY (eds). Pregnancy hypertension. In: Williams Obstetrics (23rd ed). United States of America: McGraw-Hill Companies, 2010: 706-56.
86. Gasparyan AY, Ayyazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation. *Curr Pharm Des* 2011; 17: 47-58.
87. Heilmann L, Rath W, Pollow K. Hemostatic abnormalities in patients with severe preeclampsia. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2007; 13: 285-91.
88. Minakami H, Oka N, Sato T, Tamada T, Yasuda Y, Hirota N. Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 159:1043-7.
89. Lam C, Lim KH, Kang DH, Karumanchi SA. Uric acid and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2005; 25(1):56-60.
90. Prieto JA, Mastrobattista JM, Blanco JD. Coagulation studies in patients with marked thrombocytopenia due to severe preeclampsia. *Am J Perinatol.* 1995; 12:220-2.
91. Von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Cote AM, Douglas MJ, Gruslin A, Hutcheon JA, Joespf KS, Kyle PM, Lee T, Loughna P, Menzies JM, Merialdi M, Millman AL, Moore MP, Moutquin JM, Ouellet AB, Smith GN, Walker JJ, Walley KR, Walters BN, Widmer M, Lee SK, Russell JA, Magee LA. Prediction of adverse maternal outcomes in preeclampsia: development and validation of the full PIERS model. *Lancet.* 2011; 377:219–27.
92. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Hypertension Guideline Committee. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(5):416–41.
93. Engels T, Pape J, Schoofs K, Henrich W, Verlohren S. Automated measurement of sFlt1, PlGF and sFlt1/PlGF ratio in differential diagnosis of hypertensive pregnancy disorders. *Hypertens Pregnancy.* 2013;32(4):459–73.
94. Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (4):CD003514.
95. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson Smart DJ. Antihypertensive drug therapy formild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1):CD002252.
96. Canbaz H. Preeklampsi tanısı alan gebelerde serum transforming growth faktör beta 1 (TGF-b1) düzeyi ile preeklampsinin şiddeti arasındaki ilişkinin

- değerlendirilmesi (tez). Bursa: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2018.
97. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003;102(1):181-92.
 98. Duley L Gulmezoglu AM. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(9):CD002960.
 99. Okusanya BO, Oladapo OT, Long Q, Lumbiganon P, Carroli G, Quershi Z, Duley L, Souza JP. Clinical pharmacokinetic properties of magnesium sulphate in women with preeclampsia and eclampsia. *BJOG.* 2016; 123:356-66.
 100. Smith JM, Lowe RF, Fullerton J, Currie SM, Harris L, Felker Kantor E. An integrative review of the side effects related to the use of magnesium sulfate for preeclampsia and eclampsia management. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013; 13:34-44.
 101. Ehrenberg HM, Mercer BM. Abbreviated postpartum magnesium sulfate therapy for women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006; 108:833-8.
 102. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190(6):1520-6.
 103. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management NICE guideline. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. Clinical guideline Published. 2010: 2010 nice.org.uk/guidance/cg107.
 104. Reddy S, Jim B. Hypertension and Pregnancy: management and future risks. *Advances in chronic kidney disease.* 2019; 26(2), 137-45.
 105. Bitigen A, Nazlıel B, Togay Işıkay C, Yapar Eyi EG, Tengiz İ, Ateş K, AArıcı M, Demir Ö, Özlü SG, Fırat S, Aydoğdu S, Ulukavak Çiftçi T. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Hipertansiyon Klinik Protokolü (Version 1.0). In: Tecirli G. Ankara, 2020. 25-6.
 106. Atak N, Aydoğdu S, Beyan C, Büyükaşık Y, Çatav Z, Dağdelen S, Danışman N, Deren Ö, Erdem D, Ilgaz Ş, Kandemir Ö, Karakaya G, Koç FA, Kutlu G, Mungan T, Mungan D, Ongun VD, Özer N, Saraçoğlu F, Saygı S, Taner MZ, Temizhan A, Üstün Y, Yanık FB, Yetkin İ. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Riskli Gebelikler Yönetim Rehberi. In: Tecirli G. Ankara, 2014. 40-4.
 107. Townsend R, O'Brien P, Khalil A. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy. *Integrated Blood Pressure Control.* 2016;9:79-94.
 108. Martin JN Jr, Perry KG Jr, Blake PG, May WA, Moore A, Robinette L. Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177(5):1011-7.
 109. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Pina IL, Roger VL, Shaw LJ, Zhao D, Beckie TM, Bushnell C, D'Armiento J, Kris-Etherton PM, Fang J, Ganiats TG, Gomes AS, Gracia CR, Haan CK, Jackson EA, Judelson DR, Kelepouris E, Lavie CJ, Moore A, Nussmeier NA, Ofili E, Oparil S, Quyang P, Pinn VW, Sherif K, Smith K, Smith SC Jr, Sopko G, Chandra-strobos N, Urbina EM, Vaccarino V, Wenger NK. Effectiveness based guidelines for the prevention of cardiovascular

- disease in women 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2011;123(11):1243-62.
110. Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, Sergienko R, Sheiner E. Long term maternal atherosclerotic morbidity in women with preeclampsia. *Heart*. 2015; 101:442-6.
 111. Feig DS, Shah BR, Lipscombe LL, Wu CF, Ray JG, Lowe J, Hwee J, Booth GL. Preeclampsia as a risk factor for diabetes: a population based cohort study. *PLoS Med* 2013;10: e1001425.
 112. Moutquin JW, Rainville C. A prospective study of blood pressure in pregnancy: Prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*;1985; 151:191-6.
 113. Xiong G, Wang Z, Yu Q. The predictive value of plasma fibronectin concentration on fetal growth retardation and preeclampsia at earlier stage of the third trimester. *Zhonghua Fu Chan KeZa Zhi*. 2001;36(12):734-7.
 114. Sibai BM, Anderson GD. Eclampsia. II. clinical significance of laboratory findings. *Obstet Gynecol*. 1990; 59:153-7.
 115. Williams KP, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2002;24(8):628-32.
 116. Hirai N, Yanaihara T, Nakayama T. Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 159:27-31.
 117. Ray J, Vasishta K, Kaur S. Calcium metabolism in preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999;66(3):245-50.
 118. Raykovic A, Catalano PM, Makinov MR. Elevated homocysteine levels with preeclampsia. *Obstet gynecol*. 1997; 90:168-71.
 119. Rajkovic A, Makinov MR. Plasma homocysteine concentrations in eclamptic and preeclamptic African women postpartum. *Obstet Gynecol*. 1999; 94:355-63.
 120. Cotter AM, Mooloy AM, Scott JM, Dary ST. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: A risk factor for development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(4):781-5.
 121. Rinehart BK, Terrone DA, Lagoo-Deenadayalan S, Barber WH, Hale EA, Martin JN Jr, Bennett WA. Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin 1beta, and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(4):915-20.
 122. Omu AE, Al Qattan F, Diejomaoh ME, Al Yatama M. Differential levels of T helper cytokines in preeclampsia: Pregnancy, labor and puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999;78(8):675-80.
 123. Bersinger NA, Odegard RA. Second and third trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small for gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(1):37-45.
 124. Florio P, Ciarmela P, Luisi S, Palumbo MA, Lambert Messerlian G, Severi FM, Petraglia F. Preeclampsia with fetal growth restriction: placental and serum activin A and inhibin A levels. *Gynecol Endocrinol*. 2002;16(5):365-72.

125. Keelan JA, Taylor R, Schellenberg JC, Groome NP, Mitchell MD, North RA. Serum activin A, inhibin A, and follistatin concentrations in preeclampsia or small for gestational age pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2002;99(2):267-74.
126. Hamasaki T, Masuzaki H, Miyamura T, Yoshimura S, Hamaguchi N, Ishimaru T. High concentrations of serum inhibin in preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000; 71(1):7-11.
127. Schwarze A, Nelles I, Krapp M, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K, Axt Flidner R. Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low risk pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.* 2005;271(1):46-52.
128. Axt-Flidner R. Second trimester uterine artery Doppler ultrasound as a screening test for adverse pregnancy outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2004;31(1):9- 11.
129. Dekker, G. and B. Sibai. Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia. *The Lancet.* 2001; 357(9251): 209-15.
130. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet.* 2005; 365:785-99.
131. Benigni A, Gregorini G, Frusca T, Chiabrando C, Ballerini S, Valcamonica A, Orsio S, Piccioli V, Fanelli R. Effect of low dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy induced hypertension. *N Engl J Med.* 1989; 321:357-62.
132. Dekker GA, Sibai BM. Low dose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation: rationale, mechanisms, and clinical trials. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168:214-27.
133. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low dose aspirin: a metaanalysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41:491-9.
134. Rey E, Rivard GE. Is testing for aspirin response worthwhile in high risk pregnancy? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 157:38-42.
135. Ayala DE, Ucieda R, Hermida RC. Chronotherapy with low dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int.* 2013; 30:260-79.
136. de Vries, JJ, van Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JH. Low molecular weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early onset preeclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT RCT. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2012; 10(1):64-72.
137. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Dingh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Paoainoannou G, Tenenbaum Gavish K, Nicolaides KH. “ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia,” *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 50(4):492–5.
138. Maggard MA, Yermilov I, Li Z, Maglione M, Newberry S, Suttrop M, Hilton L, Santry HP, Morton JM, Livingston EH, Shekelle PG. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. *JAMA.* 2008; 300:2286-96.
139. Poston L, Rajmakers M, Kelly F. Vitamin E in preeclampsia. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2004;1031(1): 242-8.
140. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno KJ, Perason GD, Wapner RJ, Varner MW, Thorp JM Jr, Mercer BM, Peaceman AM, Ramin SM, Carpenter MW, Samuels P, Sciscione A, Harper M, Smith WJ,

- Saade G, Sorokin Y, Anderson GB: Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Units Network. Vitamins C and E to Prevent Complications of Pregnancy Associated Hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2010;362(14):282–91.
141. De Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Pena-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *The Cochrane Library.* 2012;2(2):CD008873.
 142. Robertson KD. DNA Methylation, Methyltransferases, and Cancer. *Oncogene.* 2001; 20:3139-55.
 143. İzmirli M, Tufan T, Alptekin D. DNA Metilasyonu. *Archives Medical Review Journal.* 2012; 21 (4):274-82.
 144. Vassena R, Dee Schramm R, Latham KE. Species Dependent Expression Patterns of DNA Methyltransferase Genes in Mammalian Oocytes and Preimplantation Embryos. *Molecular Reproduction and Development.* 2005; 72:430–6.
 145. Chelbi ST, Mondon F, Jammes H, Buffat C, Mignot TM, Tost J, Busato F, Gut I, Rebouret R, Laissue P, Tsatsaris V, Goffinet F, Rigourd V, Carbonne B, Ferre E, Vaiman D. Expressional and epigenetic alterations of placental serine protease inhibitors: SERPINA3 is a potential marker of preeclampsia. *Hypertension.* 2007; 49(1):76–83.
 146. Li M, Guo D, Isales CM, Eizirik DL, Atkinson M, She JX, Wang CY. Sumo wrestling with type 1 diabetes. *J Mol Med.* 2005; 83:504–13.
 147. Wang CY, SHE JX. SUMO4 and its role in type 1 diabetes pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24:93–102.
 148. Bohren KM, Nadkarni V, Song JH, Gabbay KH, Owerbach D. A M55V polymorphism in a novel SUMO gene SUMO 4 differentially activates heat shock transcription factors and is associated with susceptibility to type I diabetes mellitus. *J. Biol. Chem.* 2004; 279:27233–8.
 149. Rodriguez M.S, Desterro JM, Lain S, Midgley CA, Lane DP, Hay RT. SUMO 1 modification activates the transcriptional response of p53. *EMBO J.* 1999;15: 6455-61.
 150. Mukhopadhyay D, Dasso M. Modification in reverse: the SUMO proteases. *Trends Biochem Sci.* 2007; 32:286–95.
 151. Gareau JR, Lima CD. The SUMO pathway: emerging mechanisms that shape specificity, conjugation and recognition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010; 11:861–71.
 152. Chiu SY, Asai N, Costantini F, Hsu W. SUMO specific protease 2 is essential for modulating p53 Mdm2 in development of trophoblast stem cell niches and lineages, *PLoS Biol.* 2008;6(12): e310.
 153. Manza LL, Codreanu SG, Stamer SL, Smith DL, Wells KS, Roberts RL, Liebler DC. Global shifts in protein sumoylation in response to electrophile and oxidative stress. *ChemResToxicol.* 2004;17(12):1706-15.
 154. Wu Y, Fu X, Wang L. Identification of novel biomarkers for preeclampsia on the basis of differential expression network analysis. *ExpTherMed.* 2016;12(1):201-7.
 155. Baczyk D, Drewlo S, Kingdom JC. Emerging role of SUMOylation in placental pathology. *Placenta.* 2013;34(7):606-12.

156. Amaral LM, Wallace K, Owens M, LaMarca B. Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia. *CurrHypertensRep.* 2017;19(8):61-6.
157. Vaiman D, Calicchio R, Miralles F. Landscape of transcriptional deregulations in the preeclamptic placenta. *PLoSOne.* 2013;8(6): e65498.
158. Mayne BT, Leemaqz SY, Smith AK, Breen J, Roberts CT, Bianco Miotto T. Accelerated placental aging in early onset preeclampsia pregnancies identified by DNA methylation. *Epigenomics.* 2017;9(3):279-89.
159. Yeung KR, Chiu CL, Pidsley R, Makris A, Hennessy A, Lind JM. DNA methylation profiles in preeclampsia and healthy control placentas. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310(10):H1295-303.
160. Tang Y, Liu H, Li H, Peng T, Gu W, Li X. Hypermethylation of the HLA G promoter is associated with preeclampsia. *Molecular Human Reproduction,* 2015; 21, 9, 736–44.
161. Wilson SL, Liu Y, Robinson WP. Placental telomere length decline with gestational age differs by sex and TERT, DNMT1, and DNMT3A DNA methylation. *Placenta.* 2016; 48:26-33.
162. Yoder JA, Bestor TH. A candidate mammalian DNA methyltransferase related to pmt1p of fission yeast. *Hum MolGenet.* 1998;7(2):279-84.
163. Jeltsch A, Ehrenhofer Murray A, Jurkowski TP, Lyko F, Reuter G, Ankri S, Nellen W, Schaefer M, Helm M. Mechanism and biological role of Dnmt2 in Nucleic Acid Methylation. *RNA Biol.* 2017;14(9):1108-23.
164. Kattah A. Preeclampsia and Kidney Disease: Deciphering Cause and Effect. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(11):91-101.
165. Teng B, Schroder P, Müller Deile J, Schenk H, Staggs L, Tossidou I, Dikic I, Haller H, Schiffer M. CIN85 Deficiency Prevents Nephrin Endocytosis and Proteinuria in Diabetes. *Diabetes.* 2016; 65(12):3667-79.
166. Tossidou I, Niedenthal R, Klaus M, Teng B, Worthmann K, King BL, Peterson KJ, Haller H, Schiffer M. CD2AP regulates SUMOylation of CIN85 in podocytes. *Mol Cell Biol.* 2012; 32(6):1068-79.
167. Martino J, Segura MT, Garcia Valdés L, Padilla MC, Rueda R, McArdle HJ, Budge H, Symonds ME, Campoy C. The Impact of Maternal Prepregnancy Body Weight and Gestational Diabetes on Markers of Folate Metabolism in the Placenta. 2018;10(11):1750-61.
168. Tang Y, Liu H, Li H, Peng T, Gu T, Li X. Hypermethylation of the HLA G promoter is associated with preeclampsia. *Mol Hum Reprod.* 2015;21(9):736-44.
169. Strickland FM, Hewagama A, Wu A, Sawalha AH, Delaney C, Hoeltzel MF, Yung R, Johnson K, Mickelson B, Richardson BC. Diet influences expression of autoimmune associated genes and disease severity by epigenetic mechanisms in a transgenic mouse model of lupus. *Arthritis Rheum.* 2013;65(7):1872-81.
170. Xiao X, Tao X, Wang Y, Zhu L, Ye Y, Liu H, Zhou Q, Li X, Xiong Y. Hypomethylation of tissue factor pathway inhibitor 2 in human placenta of preeclampsia. *Thromb Res.* 2017; 152:7-13.
171. Bhattacharjee J, Alahari S, Sallais J, Tagliaferro A, Post M, Caniggia I. Dynamic regulation of HIF1A stability by SUMO2/3 and SENP3 in the human placenta. *Placenta.* 2016; 40:8-17.

172. Ercin ME, Bozdoğan Ö, Çavuşoğlu T, Bozdoğan N, Atasoy P, Koçak M. Hypoxic Gene Signature of Primary and Metastatic Melanoma Cell Lines: Focusing on HIF 1 β and NDRG 1. *BalkanMedJ.* 2019;37(1):15-23.

