



**T.C.**

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı**

**PREEKLAMPSİ HASTALARINDA**

**AĞIR METAL DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Tıpta Uzmanlık Tezi**

**Dr. Raul AZİMOV**

**Tez Danışmanı**

**Prof.Dr. Abdullah KARAER**

**MALATYA**

**2020**

Bu Araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından TTU-2019-1560 proje numarası ile desteklenmiştir.

# İÇİNDEKİLER

|                                                  |      |
|--------------------------------------------------|------|
| ÖZET .....                                       | vi   |
| ABSTRACT.....                                    | vii  |
| SİMGELER KISALTMALAR.....                        | viii |
| TABLolar DİZİNİ .....                            | ix   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                            | x    |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                            | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                          | 3    |
| 2.1. Preeklampsisi .....                         | 3    |
| 2.1.1. İnsidans.....                             | 3    |
| 2.1.2. Risk faktörleri.....                      | 4    |
| 2.1.3. Etiyopatogenez .....                      | 6    |
| 2.1.4. Tanı.....                                 | 12   |
| 2.1.4.1. Klinik bulgular .....                   | 12   |
| 2.1.4.2. Laboratuvar Bulguları:.....             | 14   |
| 2.1.5. Yönetimi .....                            | 15   |
| 2.1.5.1. Hafif Preeklampside Yönetim .....       | 15   |
| 2.1.5.2. Ağır Preeklampside Yönetim.....         | 16   |
| 2.1.6. Tedavi .....                              | 16   |
| 2.1.7. Komplikasyonlar .....                     | 20   |
| 2.1.8. Önlenmesi.....                            | 22   |
| 2.2. Ağır metaller .....                         | 23   |
| 2.2.1. Kadmiyum .....                            | 24   |
| 2.2.2. Kurşun .....                              | 25   |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                          | 27   |
| 3.1. Gereçler .....                              | 27   |
| 3.1.1. Numuneler .....                           | 28   |
| 3.1.2. Kullanılan Aletler .....                  | 28   |
| 3.1.3. Kullanılan Kimyasal Malzemeler.....       | 28   |
| 3.2. Yöntem.....                                 | 29   |
| 3.2.1. Numunelerin Analiz Öncesi İşlemleri ..... | 29   |
| 3.2.2. Numunelerin Analiz İşlemi .....           | 29   |

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| 3.2.2.1. Kadmiyum Analizi..... | 30 |
| 3.2.2.2. Kurşun Analizi.....   | 31 |
| 4. BULGULAR.....               | 34 |
| 5. TARTIŞMA.....               | 40 |
| 6. SONUÇ.....                  | 43 |
| KAYNAKLAR.....                 | 44 |
| EKLER.....                     | 54 |
| EK-1. Özgeçmiş .....           | 54 |
| EK-2. Etik Kurul Onayı .....   | 56 |



## TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince, başta tez danışmanım değerli Hocam **Prof. Dr. Abdullah KARAER** olmak üzere eğitimime katkısı olan tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma ve çalışma arkadaşlarıma ve tezimin istatistiksel değerlendirmesi sürecindeki yardımları için Arş. Grv. Zeynep Tunç'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca her daim yanımda olup, bana destek olan Sevgili Ailem, Eşim ve çocuklarım Zamig ve Ramal'a sonsuz teşekkürler.

Bu tez çalışmasını destekleyen İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine teşekkür ederiz (Proje numarası: TTU-2019-1560).

## ÖZET

### **Preeklampsi Hastalarında Ağır Metal Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

**Amaç:** Yirminci gebelik haftasından sonra gelişen yüksek tansiyon ve idrarda protein atılımı ile karakterize preeklampsi, hem anne hem de yenidoğan için en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Preeklampsinin etyolojisi halen tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada, kadmiyum ve kurşunun preeklampsi etyopatogenezinde etkili olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Seksen bir (81) preeklampsi tanısı konulan hasta ile 56 sağlıklı kontrol gebe çalışmaya dâhil edilmişlerdir. Hastalara ait serum örneklerinde kadmiyum ve kurşun miktarları atomik absorpsiyon spektroskopisi kullanılarak analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Preeklampsi hastaları kontrol sağlıklı gebeler ile karşılaştırıldığında her iki grup arasında yaş ve vücut kitle indeksi açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Serum kadmiyum düzeyi preeklampsi hastalarda ortalama 1472 µg/l (min:37,2; maks:13620) iken kontrol grubunda ortalama 2091 µg/l (min: 4.56; maks: 9550) bulunmuştur. Serum kadmiyum düzeyi açısından preeklampsi tanısı konmuş gebelerle kontroller arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. Serum kurşun düzeyi preeklampsi tanılı hastalarda ortalama 326 µg/l (min: 0,12; maks:4238) iken; kontrol grubunda 8,29 µg/l (min: 2,83; maks: 25,60) bulunmuştur. Serum kadmiyum düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık yokken; serum kurşun düzeyi sağlıklı kontrol gebeler ile karşılaştırıldığında preeklampsi hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

**Sonuçlar:** Preeklampsi hastalarında serum kurşun düzeyleri normotansif sağlıklı gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir. Bu, kurşunun preeklampsi etiyolojisinde katkıda bulunan bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ağır Metal, Hipertansiyon, Kadmiyum, Kurşun, Preeklampsi.

## ABSTRACT

### Evaluation of Heavy Metal Levels in Preeclampsia

**Aim:** Preeclampsia is characterized by high blood pressure and urine protein and is one of the most important causes of morbidity and mortality for both mother and newborn. The etiology of preeclampsia is still unknown. To determine the role of sera levels of heavy metals (Cadmium (Cd) and lead (Pb)) in the aetiology of preeclampsia

**Method:** Eighty-one (81) pregnant women with preeclampsia and 56 healthy pregnant controls were recruited. Serum samples were collected and the levels of Cd and Pb were measured using atomic absorption spectrometry.

**Results:** There was no statistically significant differences between pregnant women with preeclampsia and controls regarding age and body mass index. The median sera cadmium levels was 1472 µg/l (min:37,2; maks:13620) in women with preeclampsia and 2091 µg/l (min: 4.56; max: 9550) in control pregnant women. The median sera lead levels was 326 µg/l (min: 0,12; max:4238) in women with preeclampsia and 8,29 µg/l (min: 2,83; maks: 25,60) in healthy controls. There was no statistically significant difference sera between two groups regarding sera cadmium levels, but there was statistically significant difference between two groups regarding serum lead levels.

**Conclusion:** A significant difference in serum lead concentration was found between pregnant women with preeclampsia and healthy controls. This suggests that lead may be a contributing factor in the aetiology of preeclampsia.

**Keywords:** Cadmium, Heavy Metal, Hypertension, Lead, Preeclampsia.

## SİMGELER KISALTMALAR

|                   |                                                        |
|-------------------|--------------------------------------------------------|
| °C                | : Santigrat derece                                     |
| ACOG              | : Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği             |
| ALT               | : Alanin Aminotransferaz                               |
| AST               | : Aspartat Aminotransferaz                             |
| Cd                | : Kadmiyum                                             |
| DIC               | : Dissemine İntravasküler Koagülasyon                  |
| g L <sup>-1</sup> | : Litre başına gram                                    |
| HELLP             | : Hemoliz, Karaciğer Enzim Yüksekliği, Düşük Trombosit |
| HLA               | : İnsan Lökosit Antijeni                               |
| IgG               | : İmmünoglobulin                                       |
| IUGR              | : İntrauterin Gelişme Geriliği                         |
| LDH               | : Laktat Dehidrogenaz                                  |
| NO                | : Nitrik oksit                                         |
| MgSO <sub>4</sub> | : Magnezyum sülfat                                     |
| Pb                | : Kurşun                                               |
| PGE <sub>2</sub>  | : Prostaglandin E2                                     |
| PGF <sub>2</sub>  | : Prostaglandin F2                                     |
| PGI <sub>2</sub>  | : Prostaglandin I2                                     |
| PLGF              | : Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü                    |
| rpm               | : Dakikada Dönme Sayısı                                |
| RR                | : Rölatif Risk                                         |
| SLE               | : Sistemik Lupus Eritematozus                          |
| SOGC              | : Kanada Obstetrik ve Jinekoloji Derneği               |
| VKİ               | : Vücut Kitle İndeksi                                  |
| VLDL              | : Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein                     |

## TABLÖLAR DİZİNİ

| <b>Tablo No.</b>                                                                                     | <b>Sayfa No.</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Tablo 2.1.</b> Preeklampsia Risk Faktörleri .....                                                 | 5                |
| <b>Tablo 2.2.</b> Preeklampsia tedavisinde kullanılan antihipertansif ajanlar .....                  | 18               |
| <b>Tablo 2.3.</b> Preeklampsia tedavisinde kullanılan antikonvulsif ajanlar .....                    | 19               |
| <b>Tablo 4.1.</b> Hastaların sosyoekonomik durumuna göre dağılımı ve preeklampsia ile ilişkisi. .... | 35               |
| <b>Tablo 4.2.</b> Hastaların kan grubuna göre dağılımı ve preeklampsia ile ilişkisi.....             | 35               |
| <b>Tablo 4.3.</b> Vücut kitle indeksine göre hastaların dağılımı ve preeklampsia ilişkisi. ....      | 36               |
| <b>Tablo 4.4.</b> Akraba evliliği ile preeklampsia arasında ilişki .....                             | 36               |
| <b>Tablo 4.5.</b> Gebelik sayısı ile preeklampsia arasındaki ilişki.....                             | 36               |
| <b>Tablo 4.6.</b> Abortus sayısı ve preeklampsia arasında ilişki.....                                | 37               |
| <b>Tablo 4.7.</b> Yaşayan bebek sayılarına göre kontrol grubu ve preeklampsia arasında ilişki. ....  | 37               |
| <b>Tablo 4.8.</b> Kurşun ve preeklampsia ilişkisi.....                                               | 37               |
| <b>Tablo 4.9.</b> Kadmiyum ve preeklampsia ilişkisi. ....                                            | 38               |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <b>Şekil No.</b>                                                            | <b>Sayfa No.</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Şekil 2.1. Preeklampsi tipleri.....                                         | 4                |
| Şekil 2.2. Preeklampsi etiyopatogenezinde etkisi olabilecek faktörler ..... | 7                |
| Şekil 2.3. Preeklampsi etyolojisi .....                                     | 8                |
| Şekil 3.1. Perkin Elmer Analyst 800 Atomik Absorbsiyon Spektrometresi. .... | 30               |
| Şekil 3.2. Kadmiyum kalibrasyon grafiği.....                                | 31               |
| Şekil 3.3. Kurşun kalibrasyon grafiği.....                                  | 32               |
| Şekil 3.4. Kadmiyum analizine ait grafit fırın sıcaklık programı .....      | 33               |
| Şekil 3.5. Kurşun analizine ait grafit fırın sıcaklık programı .....        | 33               |
| Şekil 4.1. Preeklampsi ve kontrol grubu.....                                | 34               |
| Şekil 4.2. Kurşun ve preeklampsi ilişkisi .....                             | 38               |
| Şekil 4.3. Kadmiyum ve preeklampsi ilişkisi. ....                           | 38               |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi, genel olarak 20. gebelik haftasından sonra gelişen tansiyon yüksekliği olarak tanımlanmaktadır. Tansiyon yüksekliğine ilave olarak idrarda protein varlığı ile karakterize bu hastalık gebelikte ortaya çıkan en tehlikeli problemlerden biri olup etiyojisi günümüzde net bir şekilde ortaya konamamıştır (1). Preeklampsi hafif, şiddetli preeklampsi ve eklampsi olarak sınıflara ayrılmaktadır. Preeklampsi gebeliklerin yaklaşık %10'unda görülürken; şiddetli preeklampsi görülme sıklığı %1 olarak bildirilmiştir. En ağır form olan, epilepsi nöbetlerine benzer kasılmaların eşlik ettiği eklampsi ise 1000 gebelikten birinde görülmektedir. Preeklampsi vücuttaki tüm sistemleri etkileyebilen multisistemik bir sendromdur, bu nedenle hastanın durumunun sürekli olarak yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir. Hastalığa kontrol sürecinde yüksek hassasiyet gösterilme nedeni, preeklampsinin dinamik ve progresif bir süreç olmasıdır. Gebelikte yaklaşık %10 gibi yüksek bir sıklığa sahip olması, nedenlerinin belirlenmesi ve hastalığı önleyici yaklaşımların önemini işaret etmektedir.

Kadmiyum (Cd), insan vücuduna doğrudan sindirim, inhalasyon veya deriden temas yoluyla girebilen yaygın bir çevresel toksindir. Kadmiyumun birçok alanda, boya, plastik, batarya ve reaktör kontrol çubuklarının üretiminde, metal kaplama yapımında kullanılmaktadır. Cd'un toz şeklinde atmosferde birikmesi, Cd içerikli gübrelerin kullanılması, insanların tüketeceği ürünleri kontamine ederek Cd alımının artmasına neden olmaktadır (2).

Doğada yaygın şekilde bulunan Kurşun (Pb)'da, toksik bir element olup endüstriyel toplumlarda yüksek maruziyet riski taşımaktadır. Gebelikte artmış kan Pb seviyesinin gestasyonel hipertansiyon, spontan abortus ve postnatal nörolojik komplikasyonlara neden olabileceği gösterilmiştir (3).

Preeklampsi için risk faktörlerinden biri çevresel maruziyet ve ağır metallerdir (4). Ağır metal maruziyetinin, hipertansiyona yol açabilecek bir takım fizyopatolojik değişimler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ağır metallerin böbreklerdeki tromboksan ve plazmadaki noradrenalin ve adrenalinin yanı sıra mezenterik damarlardaki anjiyotensin II' ye karşı duyarlılığı artırdığına dair kanıtlar rapor edilmiştir (5). Ağır metallerin ayrıca bilinen bir vazodilatatör olan plazma nitrik oksidi (NO) düzeyini azalttığı da bildirilmiştir (5). Ağır metallerin, endotelin ve tromboksanın oluşumu,

anjyotensin II'ye artmış vasküler sensitivite artışı gibi bu biyokimyasal mediyatörlerin etkisi ile preeklamps riskini artırabileceği tespit edilmiştir (5).

Ağır metallerin preeklamps görölme sıklığını arttırdığına dair literatürde sınırlı çalışmalar mevcuttur ve Cd ile Pb düzeylerindeki değişimin preeklamps üzerindeki etkinliği henüz tam olarak ortaya konulmamıştır. Bu tez çalışmasında da amacımız, preeklamps etyopatogenezinde maternal serum Cd ve Pb düzeylerinin rolünün olup olmadığının araştırılmasıdır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Preeklampsi

Gebelik süreci, anne ve bebek açısından özel ve farklı deneyimlerin yaşandığı bir süreçtir. Gebelik doğal bir süreçtir ve bu süreçte anne ve fetus sağlığını etkileyebilecek riskli durumlar da ortaya çıkabilmektedir. Gebelikte görülen hipertansif hastalıklar, gebelik sürecindeki en önemli maternal ve perinatal mortalite nedenlerinden biridir.

Gebelerde görülebilecek hipertansif bozuklukları beş kategoriye ayrılabilir (6).

Bunlar;

1. Kronik hipertansiyon: Gebelik öncesinden süregelen hipertansiyondur. 20. gebelik haftasından önce de hipertansiyon mevcuttur. Hipertansiyon doğumdan üç ay sonra da devam edebilir.

2. Gebelik hipertansiyonu: 20. gebelik haftası ve üzerindeki gebelerde, idrarda protein atılımı ve diğer klinik bulgular olmadan gelişen kan basıncının yüksek olmasıdır.

3. Kronik hipertansiyon üzerine preeklampsinin eklenmesi: Kronik hipertansiyonlu hastaların % 22-25 kadarında gebelikte preeklampsi tablosu gelişebilmektedir (7).

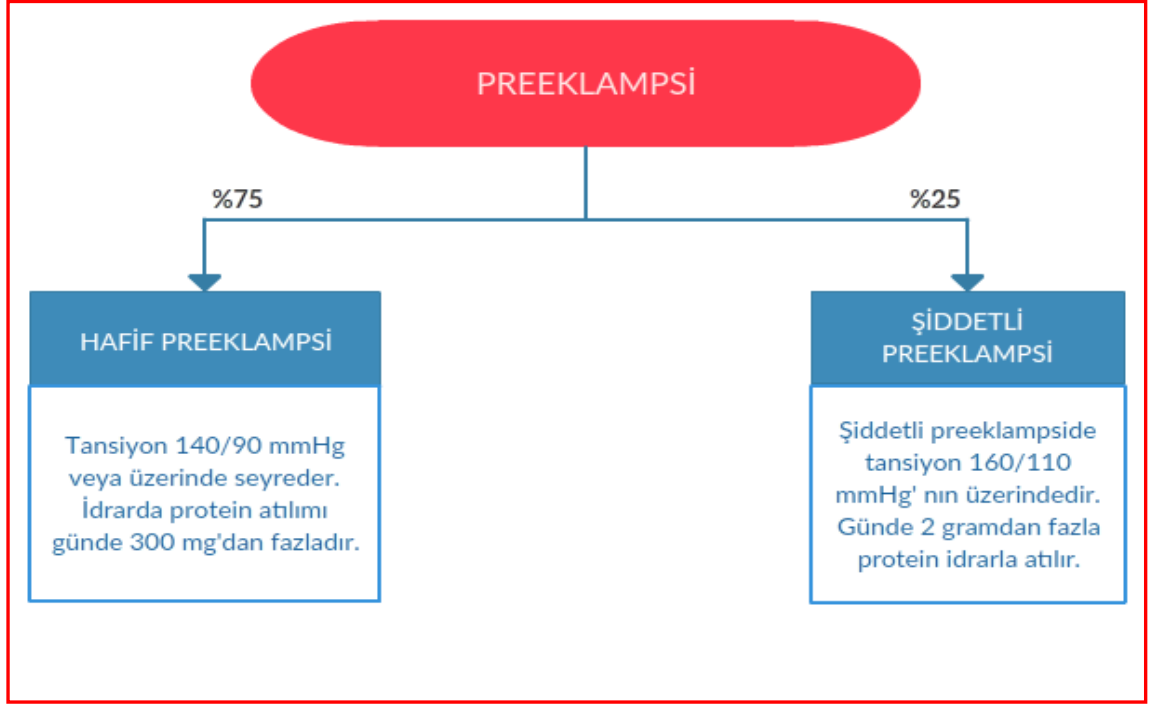
4. Preeklampsi: Geçmişinde herhangi bir hipertansiyon öyküsü olmayan, gebeliğin 20. haftasından sonra kendini tansiyon yüksekliği ve proteinüri ile gösteren ve birçok sistemi etkileyen bir hastalık tablosudur.

5. Eklampsi: Preeklampsi tanısı varlığında, altta yatan başka bir sebebi olmayan konvülsiyonların görülmesi durumudur.

#### 2.1.1. İnsidans

Preeklampsi, %50 oranı ile gebelikle ilişkili hipertansiyonun en sık nedenidir ve tüm gebeliklerin %7 ile %10'unu etkilemektedir (8). Preeklampsi insidansı maternal yaş, obezite, diyabet, hipertansiyon ve renal hastalıkların artışına bağlı olarak yıllar içinde artış göstermektedir (9).

Gebelerdeki tansiyon yüksekliğinin dünyadaki farklı toplumlarda farklı insidans aralıklarında gösterilmiş olup, bu oran % 6-20 olarak değişmektedir. Ağır preeklampsisi sıklığı %1'den az, eklampsisi sıklığı ise %0,1 oranında bildirilmiştir. (10). Preeklampsisi vakalarının yaklaşık %75'i hafif, %25'i ise ağır preeklampsisi klinik tablosu ile görülmektedir (Şekil 2.1 )



**Şekil 2.1.** Preeklampsisi tipleri (11)

### 2.1.2. Risk faktörleri

Preeklampsisi ile ilişkili risk faktörleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1.** Preeklampsi Risk Faktörleri (12-15)

| Risk faktörleri                                                                       | Rölatif Risk (% 95 CI)                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anne yaşı $\leq 18$ ve $\geq 40$ olması                                               | 1,96 (1,34-2,87)                                                                          |
| Vücut kitle indeksi $\geq 35$ kg/ m <sup>2</sup>                                      | 2,47 (1,66-3,67)                                                                          |
| Siyah ırk                                                                             | 2,6 (2,32-2,92)                                                                           |
| İlk gebelik                                                                           | 2,91 (1,28-6,61)                                                                          |
| Uzamış gebelik aralığı ( $\geq 10$ yıl)                                               | 1,04 (1,04-1,16)                                                                          |
| Yardımcı üreme teknikleri ile gebelik                                                 | 1,8 (1,6-2,1)                                                                             |
| Çoğul gebelik                                                                         | 2,93 (2,04-4,21)                                                                          |
| Mol hidatiform                                                                        | 2,93 (1,6-4,5)                                                                            |
| Önceki gebelikteki preeklampsi öyküsü                                                 | 7,19 (5,85-8,3)                                                                           |
| Önceki gebeliğinde fetal büyüme geriliği, plasenta dekolmanı ya da fetal kayıp öyküsü | 1,4 (0,6-3,0) (IUGR)<br>2,0 (1,4-2,7) (Plasenta dekolmanı)<br>2,4 (1,7-3,4) (Fetal kayıp) |
| Tip I / Tip II Diyabetes Mellitus                                                     | 3,56 (3,1-4,3)                                                                            |
| Ailede preeklampsi öyküsü                                                             | 2,90 (1,70-4,93)                                                                          |
| Kronik hipertansiyon                                                                  | 1,38 (4,0-6,5)                                                                            |
| Kronik böbrek hastalığı, sistemik lupus eritematozus                                  | 5,7 (2,0-16,2)                                                                            |
| Ailesel vasküler ya da bağ dokusu hastalığı                                           | 3,2 (1,4-7,7)                                                                             |
| Antifosfolipid sendromu ya da kalıtsal trombofili                                     | 9,72 (4, 4-21,75)                                                                         |
| Partnerle alakalı faktörler<br>(yeni partner, kısıtlı sperm maruziyeti)               | 3,10 (1,59-6,73)                                                                          |

İlk gebelikte preeklampsi riski artmaktadır. İlk gebeliğin risk artışının nedeni kesin olarak bilinmemektedir, ancak bu kadınların eşlerinden gelen antijenlere maruz kalmış olmalarının bir neden olabileceği öne sürülmektedir. Hastalığın patogenezinde bu durumun rolü olabileceği belirtilmektedir (13).

Preeklampsia çoğul gebeliklerde (özellikle üçüz, dördüz) sık görülmektedir. Üçüz gebeliklerde ise ikiz gebelikten daha fazla preeklampsia gelişme riski rapor edilmiştir (14).

### 2.1.3. Etiyopatogenez

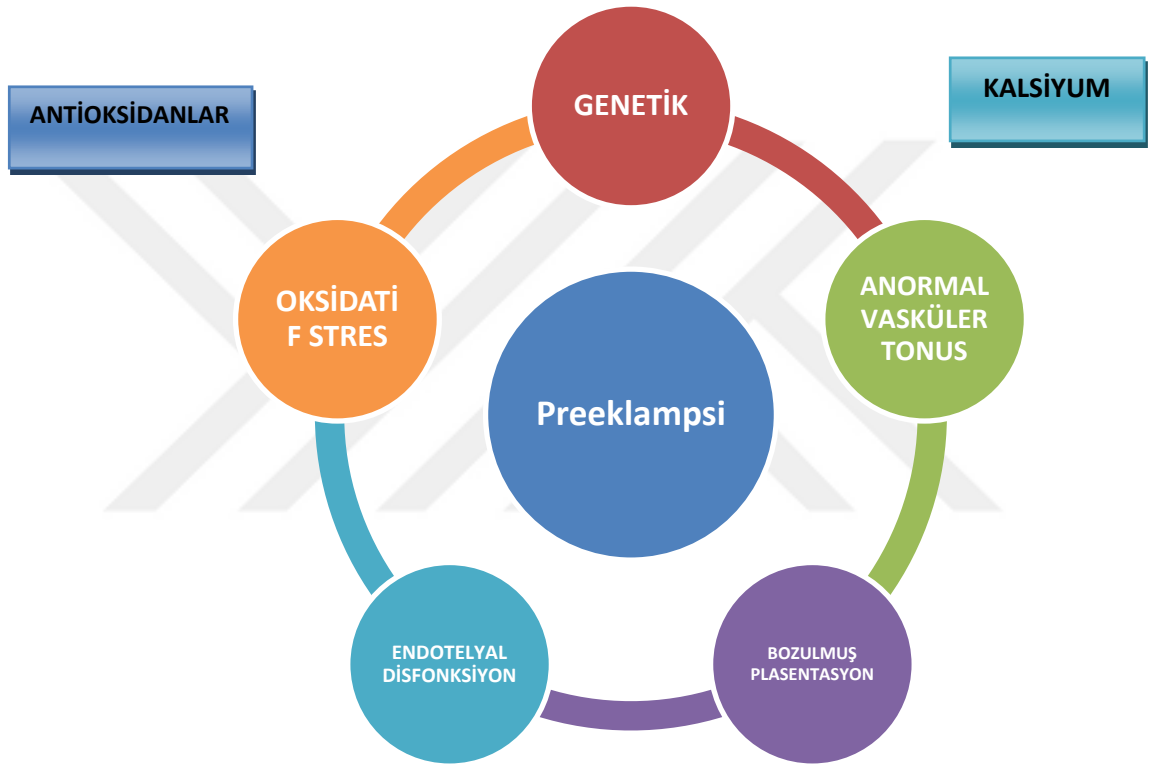
Etiyolojisi şimdiye kadar net olarak bilinmeyen preeklampsinin, trofoblastik doku oluşumu ile gelişen bir sendrom olduğu kanıtlanmış olup ve nihai tedavisinin gebeliğin sonlanması olması da buna bir kanıt olarak öne sürülmektedir (15).

Preeklampsia etiyopatogenezi ile ilgili dört hipotez ortaya atılmıştır:

1. Uteroplasental iskemi: Preeklampside normal gebeliğe kıyasla plasental kan akımındaki belirgin azalmanın iskemiye neden olduğu gözlenmektedir (16). Oluşan iskemi sonucunda, trofoblastlarda gerçekleşen migrasyonunun endotelial hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna sebep olduğu düşünülmektedir.
2. İmmün nedenler: Normal trofoblast invazyonu ve desidua gelişimi için desidual lökositler ile sitotrofoblast hücrelerin etkileşimi gerekmektedir. Bu immün reaksiyon spiral arterlerin endovasküler invazyonuna ve endotelial hücrelerin fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Preeklampsia hastalarında oluşan patolojik bulguların sebebinin immunolojik olabileceği gösterilmiştir (16). Preeklampsia ile eklampsia hastalarında IgG ve C3'den oluşan immün komplekslere plasenta, böbrek, glomerul ve karaciğer Kupffer hücrelerinde rastlanmıştır. Ağır preeklampsia, HLA-A ve HLA-B homozigot antijenleri taşıyan gebelerde daha yaygın görülmektedir. Hastalığın patogenezinde anne ile fetus arasındaki yüksek HLA uyumsuzluğu sorumlu tutulmuştur (16).
3. Genetik nedenler: Preeklampsia ile eklampsia oluşumu, resesif veya penetransı olan dominant, tam olmayan bir genle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Yapılan bir araştırmada, eklampsili kadınların kızlarında kontrol grubuna göre daha yüksek risk taşıdıkları ve resesif bir genin buna neden olduğu ve multifaktöryel kalıtımın da preeklampsia etiyopatogenezinde rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (17).

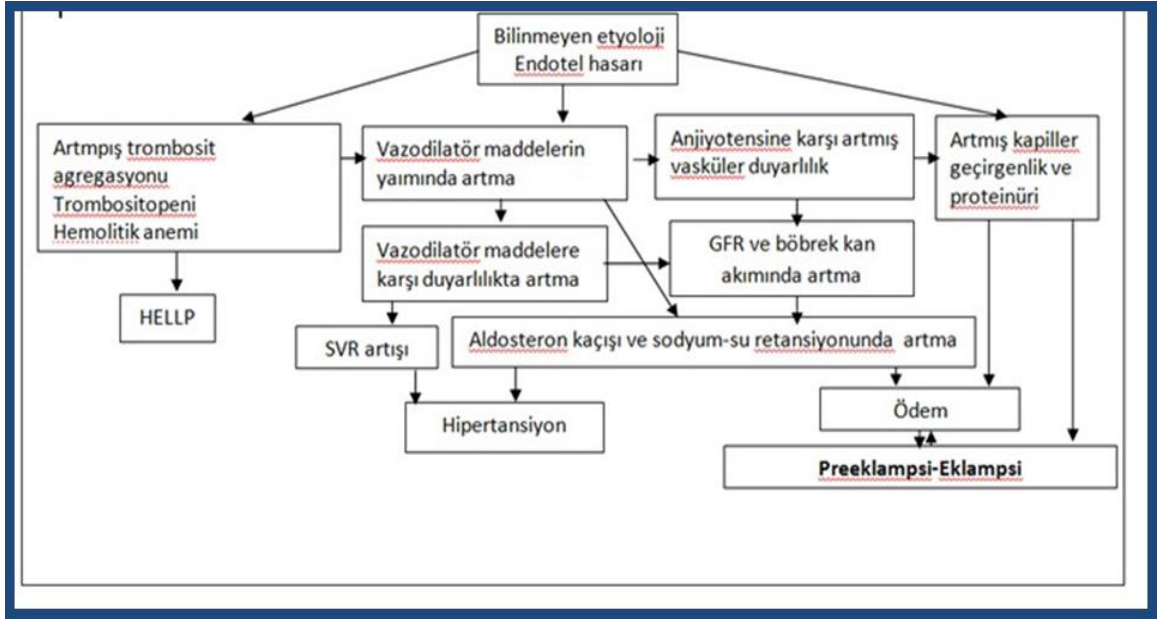
4. Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve albuminin antitoksik etkisi: Gebelikte artan enerji ihtiyacı düşük dansiteli yağ asitlerinin mobilizasyonundan sağlanır. Hipoalbuminemisi olan gebelerde, yağ dokusundan nonesterifiye yağ asitlerinin karaciğere transportunun azaldığı ve albumin düzeylerinin düşük olması nedeniyle antitoksik aktivitesinin de azaldığı bildirilmiştir.

Preeklampsia etyopatogenezinde etkisi olabilecek faktörler Şekil 2.2 'de gösterilmektedir.



**Şekil 2.2.** Preeklampsia etyopatogenezinde etkisi olabilecek faktörler

Preeklampsia, plasental kökeni bilenen, patogeneizde pekçok faktörün rol oynadığı, oldukça karışık, multisistemik bir hastalıktır (Şekil 2.3) (18). Preeklampsia etiyolojisinde önceden mevcut olan esansiyel hipertansiyon, mikrovasküler hastalıklar, endokrinolojik ve koagülatif bozukluklar önemli role sahiptir. Preeklampsinin kesin bir tanı testinin olmaması, hastalığın başlangıcı ve klinik seyrinin öngörülememesi, bu kapsamdaki çalışmaları kısıtlamaktadır.



Şekil 2.3. Preeklampsi etyolojisi (18)

Preeklampsi etiopatogenezinde rol alan mekanizmalar endotelial hücre disfonksiyonu ve endovasküler sitotrofoblastların invazyonudur (19). Hastalık, ekstrasvillöz trofoblastların plasental ve spiral arterlere anormal invazyonu ve neticede vasküler dilatasyonun gerçekleşmemesi, plasental kan akımının bozulmasıyla neticelenmektedir. Fetal trofoblastik hücreler spiral arterlerin endotelini, internal elastik laminasını, muskuloelastik media tabakasını içermektedir(18).

Preeklampsi gelişiminde, plasenta kritik bir rol oynamaktadır (20). Uterusta kan akımı, asıl olarak uterin arter ile sağlanmaktadır. Gebelik süresince, fetus ve plasentanın oksijen ve besin ihtiyacı arttığı için uterusun kan dolaşımı on kat artış göstermektedir. Bu adaptasyon sürecinde fizyolojik olarak spiral arterlerin, uteroplakental arterlere dönüşümü gerekir. Trofoblastlar spiral arterlerin desidual ve myometrial segmentlerini invaze ederek, 15-20 mikron olan spiral arter çapını, 300-500 mikron ölçümlere kadar çıkarmakta ve intervillöz mesafedeki akım direncini azaltmaktadır. Böylece intervillöz mesafe yüksek akımlı hale gelmektedir ve fetomaternal iletişim artmaktadır.

Sağlıklı bir gebelik için yukarıda ifade edilen yeterli trofoblastik invazyon mutlak gereklidir. Yetersiz trofoblastik invazyon; fetal trofoblast ve maternal desidua arasındaki anormal etkileşimden kaynaklanan, maternal immün sistem hücrelerinin de dâhil olduğu, plasental invazyonun ve maternal vaskülarizasyonun yetersiz oluşması olarak ifade edilmektedir (21). Preeklampitik gebelerde uterus ve plasental kan akımının

azaldığı belirtilmiştir. Normal olgularda, trofoblastların invazyonu sonucu spiral arterlerde dilatasyon, düşük dirençli damarlar oluşurken; preeklampside, trofoblastların patolojik invazyonu gerçekleşir. Akut arteroz olarak adlandırılan histolojik değişiklik, preeklampsisi için patognomoniktir. Bu histolojik tanı; endotel hücrelerde hasara, bazal membran bütünlüğünün bozulmasına, trombositlerin depolanmasına, mural trombus, fibrinoid nekroza, intimal hücre, düz kas hücre proliferasyonuna, myointimal ve düz kas hücre hiperplazisine, düz kas hücrelerinde ve myointimal geniş yağ nekrozlarına ve vazospazma bağlı damar lümeninde daralmaya neden olmaktadır (22).

Erken gebelik haftalarında sitotrofoblast hücrelerin dallanan villuslara migrasyonu ve trofoblastlara penetrasyonu sonucu sitotrofoblast kolonlarını oluşturur. Trofoblast hücrelerinin dimesiduaya doğru yer değişimi devam eder ve myometriyumda kolonizasyonu gerçekleşir (23). Endovasküler trofoblast hücrelerle, spiral arterlerin endotel hücreleri yer değişimi yapar ve media tabakasına invazyon sağlarlar. Sonuç olarak medianın elastik, müsküler ve nöral yapılarında değişim gerçekleşir. Yapılan çalışmalarda, endovasküler sitotrofoblast hücrelerinin endotel hücrelerini taklit ettikleri gösterilmiştir, bunu normal adezyon reseptör fenotiplerini değiştirerek gerçekleştirdikleri bildirilmiştir. Preeklampsi tanısı alan gebelerde bu taklitteki başarısızlık söz konusudur (18, 24).

Gebeliğin 20. haftasına kadar vasküler değişiklikler gerçekleşir. Bu değişiklikler damarların uzanarak myometriumun üçte birlik kısmını kaplamasını ve elastik müsküler arter çaplarının 4-6 kat arttırmasını içerir.

Preeklampside, intralüminal tıkaçlar trofoblast hücrelerin lümen içine ilerlemesi sonucunda oluşur. Damar içi tıkaçlar plasental enfarktüslere neden olur. Sonuç olarak, fetoplasental kan akımının bozulması intrauterin fetal gelişme geriliğine sebep olmaktadır (23). Buna ilave olarak; endotel proliferasyonunda rol alan trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PLGF) aktive olmuş trombositler, lizozomal enzim elastaz ise nötrofiller tarafından üretilir (18). Patogeneizde yer alan diğer anormalliklere vasoaktif peptitlerin yıkımı sonrası kanda dolaşan prostasiklinin ( $PGI_2$ ) düzeylerinin azalması, tromboksan, endotelin-1, fibronektin ve trombomodulin seviyelerinin artması dahildir. Preeklampside vazokonstriktörler ve vazodilatatörler arasındaki dengesizlik vazokonstriksiyon lehine olmaktadır. Diğer bir teoride, immunolojik uyumsuzluk söz konusudur. Bazı antijen bloke edici faktör yetersizlikleri sonucunda fetusa karşı oluşan maternal immun cevapların, plasenta hasarına neden olduğu bildirilmiştir (18).

Plasenta oluşum ve gelişiminde sitokinlerin önemli yeri vardır. Endotel hücreleri, trofoblastlar ve implantasyon aşamasında endometriyumda bulunan immün hücreler, pek çok sitokini sentezleme yeteneğine sahiptirler. Uygun sitokin ortamı, trofoblastların görevlerini doğru yapmalarına, sağlıklı plasenta oluşmasına ve sonuçta sorunsuz gebelik sürecine olanak sağlamaktadır. Sitokin ortamında bozukluk plasenta oluşumunda soruna yol açabilecek ve yaygın endotel disfonksiyonuna yol açarak preeklampsi gelişmesine sebep olabilecektir (25).

Preeklampside oluşan maternal klinik semptomların nedeni sistemik endotel disfonksiyondur. Endotel bağımlı vasküler tonus kontrolü ve vazokonstrüksiyon, hipertansiyon, kapiller permeabilitenin artmasıyla üçüncü boşluğa sıvı kaybına, hemokonsantrasyona ve ödeme, glomerüler permeabilitenin artmasıyla proteinüriye, koagülasyon mekanizmasının bozulması ise yaygın damar içi pıhtılaşmaya yol açmaktadır.

Preeklampside gözlenen morfolojik ve fonksiyonel organ değişiklikleri

a. Kardiyovasküler sistem

Hipertansiyon gebelikte bulunan en önemli bulgudur. Kardiyak output ve periferik damar direnci kan basıncını etkileyebilen önemli faktörlerdir. Birinci trimesterde kardiyak output %30- 50 oranında artış göstermekte olup ve gebeliğin bitimine kadar aynı kalmaktadır. Preeklampside hipertansiyonun temel nedeni normal gebelere oranla periferik damar direncinin %25 artmasıdır (26).

Hipovolemi, hipertansiyon ve artmış sistemik vasküler direnç preeklampsinin temelini oluşturmaktadır. Hipovolemi patogeneğinde damarlarda daralma, kapiller sıvı kaybına bağlı gelişebilir. Preeklampitik gebelerde organların kan akımında azalma görülmektedir. Aynı zamanda, sol ventrikül dolma basıncının normal olması, sistemik vasküler rezistansın artışı ve ventriküler hiperdinami görülür (27). Preeklampitik hastalar fazla sıvı alımı ve kaybına karşı hassastırlar. Doğum sonrası vazospazmın giderilmesi, hipervolemiye ve hemoglobinin değerinin düşmesine neden olur.

b. Hematopoetik sistem

Preeklampitik gebelerin tümünde hematolojik sisteme ait problemler gözlenmeyebilir. Preeklampitik hastalarda sık olarak görülen patolojiler; hemoliz, trombositopeni, bazı pıhtılaşma faktörlerinin miktarında azalmadır. Mikroanjyopatik hemoliz sonucunda hastaların kırmızı kan hücrelerinde şistosit ve ekinosit gibi

morfolojik anormallikler, maternal trombositopeni eşlik etmektedir. Postpartum dönemde ise bu değerler normale dönmektedir. Trombositopeninin derecesi her hastada farklıdır. Hastalarda Von Willebrand faktörünün aktivitesinin artışı, faktör VIII aktivitesinin ve antitrombin III seviyesinin azalması görülmektedir. Ayrıca, bu patogeneizde trombosit bağlayan antikorlar önemli rol taşımaktadır (28, 29). Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) hastalarda %7 oranında saptanmaktadır. Preeklampside izlenen DİK'in oluş mekanizmasından, vazospazm sonucunda oluşan endotel hasarı ve vasküler fibronektinin artışı sorumlu tutulmaktadır (29).

#### c. Karaciğer

Kandaki yüksek transaminaz değerlerinin periportal hemorajik nekrozlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Oluşan lezyonlar Glisson kapsülünden kaynaklanan kanamalara ve subkapsüler hematomlara neden olabilmektedir. Karaciğer kapsülü altında olan kanamalar, kapsülü rüptüre edip hayatı tehdit edici intraperitoneal kanamalara sebep olabilecek kadar ciddi boyutlara yol açabilir.

#### d. Böbrek

Anne adaylarında renal perfüzyon hızı %20, glomerüler filtrasyon hızının ise %32 oranında azalması görülmektedir. Yapılan böbrek biyopsilerinde, patolojik olarak hastalığa özgün bulgular; glomerüler kapiller endotelinde ödem ve endotel hücrelerinin altında ve aralarında fibrinojen yapılarının depolanması saptanmaktadır. Oluşan bu yapı glomerüler kapiller endoteliozis olarak bilinmektedir. Glomerüler bozuklukların postpartum dönemde zamanla normalleşme eğilimi göstermektedir (22).

#### e. Endokrin sistem

Kanda renin, anjiotensin ve aldosteron düzeyleri normal gebelikte artarken, preeklampitik olgularda bu değerlerde azalma izlenmektedir. Sağlıklı gebelerde anjiotensin ve aldosterona karşı direnç gelişirken; preeklampitik hastalarda her ikisine de duyarlılık saptanmaktadır. Preeklampsi, norepinefrinin kan basıncını yükselten etkilerine artmış duyarlılık ve artmış üriner katekolamin atılımı ile karakterizedir. Preeklampitik vakalarda vazodilatatör etkiye sahip PGE2 ve PGI<sub>2</sub> seviyeleri azalır, bunun aksine vazokonstriktör etkiye sahip PGF<sub>2</sub> düzeyleri artış göstermektedir (30).

Human koryonik gonadotropin (hCG) düzeyi preeklampsi şiddetine göre değişim göstermektedir. Hafif preeklampsi hastalarında kanda bu düzey normal gebelerle aynı seviyede, ağır preeklampside ise yüksek oranda olduğu kanıtlanmıştır (31). Said ve

arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada preeklampitik gebelerde  $\beta$ -hCG değeri, sağlıklı gebeler ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunurken; hafif ve ağır preeklampsi grupları arasında  $\beta$ -hCG değerleri açısından ise istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır (32), aynı çalışmada ek olarak human plasental laktojen hormon konsantrasyonunun azaldığı, atriyal natriüretik peptidin ise yükseldiği bildirilmiştir (32).

#### f. Merkezi sinir sistemi

Preeklampitik hastalarda beyin kan dolaşımında ve serebral oksijenizasyonda değişiklik saptanmamış olup, sağlıklı gebelerle kıyaslandığında serebral vasküler dirençte ciddi bir artış söz konusudur. Eklampsi hastalarında görülen serebral kanamalar, peteşiden geniş hematomlara kadar değişim gösterebilir. Eklampitik hastaların %75'inde oluşan konvülsiyonlar kendini anormal elektroensefalogram dalgaları ile göstermektedir. Olguların bilgisayarlı tomografilerinde kortikal hipodensle uyumlu hemoraji ve lokal ödem saptanmaktadır (33).

### 2.1.4. Tanı

#### 2.1.4.1. Klinik bulgular

##### Hipertansiyon

Hipertansiyon, sistolik kan basıncının 140 mmHg' nın, diyastolik kan basıncının ise 90 mmHg'nın üstünde seyretmesidir. Hasta oturur pozisyondayken bakılan tansiyonun sağ koldaki sistolik kan basıncı >140 mmHg ve diastolik kan basıncının >90 mmHg seviyesinde saptanması, vazospazm göstergesidir. Bu da preeklampsinin önemli faktörlerden biridir.

Kan basıncı gebelerde 1. trimesterde azalırken takip eden periyotlarda yavaşça artmaya başlamaktadır. Gebelerde hipertansiyon varlığında en az 6 saat aralıklarla kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Kan basıncının her iki koldan ölçümü yapılmalıdır. Kan basıncı ölçümüne basıncın yüksek olduğu koldan devam edilmelidir. Basıncın yüksek olduğu koldan 15 dakika arayla en az 2 ölçüm yapılarak, sonrasında ise ortalama alınarak kan basıncı belirlenmelidir.

Şiddetli hipertansiyon, sistolik kan basıncının 160-170 mmHg veya diyastolik kan basıncının 110 mmHg'nın üstünde olması olarak tanımlanır (34). 140-149/90-99 mmHg olarak tespit edilen hipertansiyon olguları en geç 48 saat içerisinde refere

merkeze yönlendirilmelidir. 150/100 mmHg'nın üzeri olarak tespit edilen hipertansiyon olguları ise derhal refere merkeze sevk edilmelidir (6). Refere merkezlere yönlendirilen hastalarda ilk olarak beyaz önlük etkisi ve geçici hipertansiyon etkisi (ağrı, stres vb bağlı) dışlanmalıdır. Bunun yanında, sekonder hipertansiyonun da dışlanması gerekir. Organ hasarını tespit etmek ve sekonder hipertansiyonu saptamak için serum sodyum, potasyum, kreatin, ürik asit, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri ve glikoz değerleri istenmelidir. 4 yıldan daha uzun süre hipertansiyonu olduğu bilinen hastalarda yadokardiyologun uygun gördüğü hastalarda elektrokardiyografinin çekilmesi ve ekokardiyografinin yapılması önerilmektedir. Sekonder hipertansiyonun en sık nedeni renal parankim hastalığı olduğu için, spot idrarda proteinüri bakılmalıdır (6). Bu testlerin bulunmadığı durumlarda dipstick testiyle proteinüri bakılabilir. Kronik renal hastalık varsa renal ultrasonografi tetkik edilebilir. Ayrıca sekonder hipertansiyonun endokrin nedenlerinden primer aldesteronizm, feokromasitoma ve Cushing sendromunun tespit edilmesi için endokrinoloji bilim dalından konsültasyon istenmelidir.

#### Proteinüri

Preeklampsinin erken evrelerinde idrarla protein atılımı minimal düzeydedir. Lakin ağır preeklampside artan proteinüri fetal morbidite ve mortalite riski taşımaktadır. Proteinüri en doğru şekilde, 24 saatlik idrar toplanmasıyla ölçülebilir. 24 saatlik idrarda günlük total proteinin 300 mg'ın üzerinde olması proteinüri olarak tanımlanmaktadır. Spot idrarda ise protein/kreatinin oranı 30 mg/mmol'ün üzerinde ise ciddi bir proteinüriden bahsedilir (35). Negatif testin negatif prediktif değeri yüksekken, pozitif testte aynı durum söz konusu değildir. Klinik pratikte ise proteinüriyi değerlendirme amacı ile dipstick testi sıklıkla kullanılmaktadır. Klinik şüphe yüksekse ve farklı bir yöntem kullanılamayacaksa, proteinüri +1 < sonuçlu dipstick testi ile belirlenebiliyorsa, bu koşulda preeklampsisi başlangıcı olduğu kabul edilebilir (36). Hipertansiyonun olmadığı proteinüriler preeklampsisi ve diğer renal hastalıklar yönünden takip edilmelidir. Hipertansiyonun eşlik etmediği proteinürili hastaların % 51' inde gebeliğin geri kalan kısmında preeklampsisi gelişmektedir (36).

Daha önceden kan basıncının normal olması koşulu ile 20.gebelik haftasından itibaren, minimum 4 saat arayla yapılan iki ölçümde; sistolik kan basıncının 140 ve/veya diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde olmasıyla birlikte, 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzeri protein veya protein/kreatinin oranının 0.3 ve üzerinde olması

veya dipstick testinde (başka tetler mevcut değilse) en az 1+ proteinüriye rastlanması ile preeklampsisi tanısı konulmaktadır. Ancak hipertansiyon ile birlikte proteinüri mutlak beklenmemelidir (37).

#### Ödem

Preeklampsinin, ilk belirtilerinden olan ödem, tanı için yeterli bir bulgu değildir ve yanıltıcı olabilir. Sağlıklı gebeliklerin %60'ında doğal olarak oluşan ödem, preeklampsisi için tanı kriteri olarak nitelendirilmemektedir. Preeklampsili gebelerin %5-7'sini komplike eden ödem, gebelik öncesinde hipertansif olan kadınlarda ise %25'e kadar görülmektedir (38).

Ödem sağlıklı gebelerde % 35 oranında görülmektedir. Haftada iki kilodan fazla kilo artışı preeklampsisi açısından risk taşımaktadır. Her hızlı kilo artışı preeklampsisi değildir. Ayrıca herhangi bir bulgu olamadan preeklampsisi gelişen hastalarda mevcuttur. Ödemin patolojik olarak nitelenebilmesi için 12 saatlik istirahat sonrası tüm vücut ve yüzde genel bir yayılım göstermesi beklenmektedir.

#### Görme Bozuklukları

Bu hastaların % 85'inde retinal arter spazmı görülür. Hastalarda oluşan bulanık görme, çift görme, körlük gibi semptomlar retinal damarlardaki vazospazma, iskemiye ya da kanamaya bağlıdır.

#### Santral sistem bulguları

Beyin kan akımının azalması sonucunda hastalarda baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, uyuklama ve bilinç değişiklikleri gibi nörolojik bulgular görülebilmektedir.

#### Gastrointestinal sistem bulguları

Ödem, kanama, karaciğer kapsülündeki gerilme sonucunda hastalarda kendini bulantı, kusma, epigastrik ağrı ve hematemezisle gösterir. Ağır preeklampsisi vakalarında hepatik rüptüre de rastlanabilmektedir (39).

#### 2.1.4.2. Laboratuvar Bulguları:

Preeklampsisi şiddetinin artışıyla beraber hemokonsantrasyon oluşabilir. Preeklampsisi hastalarında, laboratuvar parametrelerde hipoalbuminemi, serum fibrinojen düzeyinde, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanında normal değerler

görülmektedir. Hastalarda görülen trombositopeni özellikle trombosit sayısının 100.000/mm<sup>3</sup>'in altında olması HELLP sendromu riskini artırmaktadır. İntravasküler hemoliz ve buna bağlı artmış bilirubin düzeyi, LDH, AST değerleri de HELLP sendromu açısından önemli kabul edilmektedir (40). Ayrıca serum kreatin, serum ürik asit ile kan üre nitrojen (BUN) düzeyleri de preeklampsisi tespitinde etkili testlerdir. Serum AST, ALT, LDH düzeyleri, karaciğer fonksiyon testlerini değerlendirmek için kullanılabilir (41).

Klinik olarak oligüri, anüri veya hematüri renal arter vazospazmın sonucudur. Glomerular filtrasyon hızı ve kreatinin klirens seviyelerine göre böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek mümkündür. Kreatinin klirensi azaldıkça, preeklampsinin şiddeti artış gösterebilmektedir.

### **2.1.5. Yönetimi**

Klinik olarak preeklampsisi geniş bir spektruma sahip olmasına karşın, temelde hafif ve ağır preeklampsisi şeklinde iki tipte değerlendirilmektedir (42).

Kesin tedavi olarak gebelikte meydana gelen tansiyon yüksekliğinde doğum önerilmektedir. Diğer tedavi ve yaklaşımlar semptomatik niteliktedir. Doğum tek ve kesin tedavi yöntemi olduğu için maternal açıdan daima tercih edilecek tedavi biçimidir. Fakat olaya fetus açısından bakıldığında zaman, gebeliğin erken sonlandırılması her zaman fetus için faydalı olmamaktadır. Bu nedenle doğumun zamanlamasına anne ve fetusun durumu ayrı ayrı değerlendirilerek karar verilmelidir. Gebelik sürecinin uzatılmasının anne için bir yararı olmayıp, bu fayda fetusun sağlığı içindir. Şiddetli preeklampsisi olgularında anne hayatı göz önünde bulundurularak gebeliğin sonlandırılması gerekmektedir. 'Hafif preeklampşik' olgularda, fetus sağlığı düşünülerek yakın takibi ve gebeliğin fetal akciğer gelişimi sağlanıncaya kadar devamına olanak sağlanmalıdır (43).

Gebelikte meydana gelen tansiyon yüksekliği multisistemik bir hastalıktır. Hipertansiyon sonucunda vücudun tüm organlarında hasar gelişebilir. Şiddetli preeklampsili gebelerde anne hayatının tehlikede olması söz konusu olup ve bu duruma hemen müdahale edilmesi gerekmektedir (43).

#### **2.1.5.1. Hafif Preeklampside Yönetim**

Hafif preeklampside gebeliğin devamı anneyi aşırı tehlikeye atmayarak, fetus ve/veya yenidoğan sağlığı için zaman kazandırmaktadır. Otuz sekizinci gebelik

haftasından sonra doğumun gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Gebeliğin 40 haftadan fazla sürmesine izin verilmemelidir. Doğum şekli olarak vajinal doğum tercih edilmelidir. Bu süreçte, yatak istirahati ve hastanede takibin faydasına ilişkin bir veri bildirilmemiştir. Ayrıca, antihipertansif tedaviye de gerek duyulmamaktadır. Fetüsün gelişimi, amnion sıvısı miktarı ile fetal iyilik durumu sıkı takip edilmelidir. Fetal endikasyon halinde ise doğum gerçekleştirilmelidir. Doğumdan 6 hafta sonraki sürede kan basıncının normale dönmediği durumlarda vaka kronik hipertansiyon etyolojisi bakımından araştırılmalıdır (43).

Antenatal takipte,

- Evde günlük tansiyon bakılması
- Haftada iki kere dipstik kullanarak idrarda proteinüri takibi
- Haftada bir kez, kanda ürik asit, AST, ALT, bilirubin ile tam kan sayımı ölçülmelidir.

#### **2.1.5.2. Ağır Preeklampside Yönetim**

Ağır preeklampsi anne hayatına risk oluşturacak kadar ciddi bir hastalıktır. Obstetrik bakımdan acil bir durumdur ve ağır preeklampitik hastalar yoğun bakım gereksinimi olan hastalardır. Kesin tedavi ise doğumdur. Anne ve fetüs açısından, olumlu sonuçların alınabilmesi için bu tür gebelerin takım çalışması halinde ve yoğun bakım ünitesine sahip merkezlerde takip edilmeleri uygundur (43).

#### **2.1.6. Tedavi**

-Sıvı, elektrolit dengesinin sağlanması:

Hastalara serum tedavisi uygulanıyor ise, verilen serum miktarının 100 ml/saatten daha az olması gerekmektedir. Aksi halde pulmoner ödem riski oluşabilir. Konvülziyonu önlemek için  $MgSO_4$  uygulanması, ya da doğum eylemi sırasında oksitosin ile beraber  $MgSO_4$  uygulanması aşırı sıvı yüklenmesine sebep olabilmektedir. Bu nedenle sıvılar otomatik kontrollü damla sayıcılar aracılığı ile uygulanmalı ve gebenin hemodinamik düzeyi yakın takipe alınmalıdır. Plazma hacim genişleticilerinin yararı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır (43).

- Hipertansiyonun tedavisi

Preeklampside antihipertansif tedaviye başlama endikasyonları aşağıdaki gibidir:

a. Doğumdan önce ve doğum sırasında

- Uzun süreli (en az 1 saat) kan basıncı yüksekliği (sistolik kan basıncı > 180 mmHg, diastolik kan basıncı > 110 mmHg)
- Uzun süreli (en az 30 dakika) kan basıncı yüksekliği (sistolik kan basıncı > 200 mmHg, diastolik kan basıncı > 120 mmHg)
- Trombosit düşüklüğü ve konjestif kalp yetmezliği varsa (sistolik kan basıncı > 160 mmHg, diastolik kan basıncı > 105 mmHg)

b. Postpartum dönemde

- Sistolik kan basıncı > 160 mmHg, diastolik kan basıncı > 105 mmHg,

Tedavide temel hedef, kan basıncı seviyesinin güvenli ve kabul edilebilir aralıkta tutulmasını sağlamaktır. Hipertansiyon tedavisinde en önemli faktör, annedeki serebrovasküler hasar, konjestif kalp yetmezliğini önlenmesi ve uteroplental kan dolaşımını normal tutmaya çalışmaktır. Diastolik kan basıncının 120 mmHg üzerinde olması gebelerde serebrovasküler olay, Posterior reversibl ensefalopati sendromu, akut gelişen böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, aritmi ve plasenta dekolmanı riskini artırmaktadır.

Akut hipertansiyon tedavisinde parenteral olarak hidralazin, labetalol ve sodyum nitroprussit kullanılır. Oral antihipertansif olarak en etkin tedavi nifedipin tedavisidir. Kan basıncının kontrol altına alınması hasta açısından kritik önem taşır. Antihipertansif ilaç kullanımı için mevcut ilaçlar arasında anlamlı bir etkinlik üstünlüğü bildirilmemiştir. Gebelik sürecinde preeklampsisi yönetiminde tercih edilebilecek antihipertansif ilaçlar Tablo 2.2' de gösterilmiştir (43).

**Tablo 2.2.** Preeklampsia tedavisinde kullanılan antihipertansif ajanlar

| İlaç          | Doz                  | Etki başlangıcı | Etki süresi | Yan etki                                |
|---------------|----------------------|-----------------|-------------|-----------------------------------------|
| Hidralazin    | 5-10 mg iv           | 10-20 dak       | 3-6 saat    | Taşikardi, anjina, baş ağrısı, flushing |
| Labetalol     | 20-80 mg iv          | 5-10 dak        | 3-6 saat    | Kusma, kardiyak blok                    |
| Nifedipin     | 10 mg oral           | 5-10 dak        | 3-6 saat    | Baş ağrısı                              |
| Nitroprussid  | 0,25-10 mg/gk dak iv | Hemen           | 1-2 dak     | Bulanık, siyanid zehirlenmesi           |
| Nikardipin    | 5-15 mg/saat iv      | 5-10 dak        | 1-4 saat    | Taşikardi, baş ağrısı                   |
| Nitrogliserin | 5 mg/dak iv          | 2-5 dk          | 2-3 dk      | Baş ağrısı, kusma, methemoglobinemi     |

#### -Konvülsiyon profilaksisi ve antikonvülfik ajanlar

Şiddetli preeklampsia hastalarında ciddi baş ağrısı, retroorbital ağrı, görmede bozukluklar (bulanık ve ya lekeli görme), sağ üst kadranda karaciğer kapsül gerilimine bağlı ağrı, bilinç bulanıklığı, tansiyon takiplerinde kontrol altında tutulamayan artışlar şeklindeki bulgular, konvülsiyonun ön belirtisi olarak kabul edilmektedir. Bu durumlarda konvülsiyona karşı hemen önleyici tedbirler tercih edilmelidir. Bu nedenle, yükleme dozu olarak 4-6 gr arası  $MgSO_4$ , intravenöz yoldan bolus halinde verilmelidir. Daha sonra, saat başı ortalama 2 gr idame dozu ayarlanarak serum içinde perfüzyonun yapılması gereklidir. Antenatal dönem sürecinde  $MgSO_4$  tedavisinin haftalarca sürdürülmesinin belirgin bir faydası yoktur. Eğer bu tedaviyi gerektiren durumlar hala sürüyorsa kısa sürede doğum olayı gerçekleştirilmelidir (43).

Magnezyum sülfat ( $MgSO_4$ ) 'ın, konvülsiyon profilaksisinde plasebo ve başka ilaçlara kıyasla daha etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, nöromusküler blok ve santral antikonvülfik gibi belirtilerin önlenmesinde önemli yere sahiptir.  $MgSO_4$ , nöromusküler plakta asetilkolin salınımına engel olmakta veya kalsiyum yerine geçerek membran potansiyelini değiştirmektedir.  $MgSO_4$ , terapötik düzeyde endotel hücrelerinde prostosiklin üretimini sağlamakta olup, kalsiyum antagonisti olarak rapor edilmiştir. İntravenöz yoldan bolus şeklinde verildiğinde hafif ve geçici bir antihipertansif etkisinin de mevcut olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak uteroplental arterlerde vazodilatatör etkisi de belirtilmiştir.

Magnezyum sülfat tedavisi sırasında serum magnezyum düzeyi 4,3-8,4 mg/dl aralığında sabit tutulmalıdır. Mg toksisitesi magnezyumun kandaki düzeyi > 9 mg/dl olduğunda kendini bilinç bulanıklığı, dizatri, hipotonisite, sıcaklık hissi gibi bulgularla gösterir. Serum değeri 9 mg/dl'nin üzerine çıktığında Mg toksisite riski meydana gelmektedir. Serum Mg değeri 15-17 mg/dl civarında ise kas paralizi, solunum arresti gözlenirken; serum Mg seviyesi 30-35 mg/dl'de kardiyak arrest bildirilmiştir. Bundan dolayı, MgSO<sub>4</sub> tedavisinin kan seviyelerinin kontrolü ile takip edilmesi gereklidir (43). MgSO<sub>4</sub> tedavisine, idrar miktarı 100 ml/4 saatten az, patella refleksi kaybolmuş ayrıca solunum sayısı dakika da 12'nin altına düştüğünde hemen son verilmelidir. Magnezyumun antidotu, kalsiyum glukonat kullanılmaktadır ve magnezyum zehirlenmesi meydana geldiğinde uygulanmalıdır.

Preeklampsi antikonvulsif tedavide tercih edilebilecek ilaçlar Tablo 2.3 'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.3.** Preeklampsi tedavisinde kullanılan antikonvulsif ajanlar

| İlaç             | Yükleme dozu                 | İdame dozu                             | Tedavi düzeyi |
|------------------|------------------------------|----------------------------------------|---------------|
| Magnezyum sülfat | 4-6 g iv (10-20 dak) 10 g im | 2-3 g/saat infüzyon<br>5g her 4 saatte | 4-8 meq/L     |
| Fenitoin         | 1-1,5 g iv                   | 250-500 mg (10-12 saat oral veya iv)   | 10-20 µg/ml   |
| Diazem           | 5 mg /kg                     | 10 g/saat iv infüzyon                  | 2-5 mg        |

#### -Doğumun gerçekleştirilmesi

Ağır preeklampsinin esas tedavisi doğumdur. Preeklampsi, maternal hayatı tehdit eden bir hastalık olduğu için tedavi sürecinde genel yaklaşım, gebelik haftasına bakılmaksızın maternal endikasyon ile gebeliğin sonlandırılması olmalıdır. Postpartum dönemde yenidoğan yoğun bakım takibi gerektirecek vakalar dışında, ağır preeklampitik hastalarda agresif tedavi yöntemleri göz önünde bulundurulmalıdır (6).

Ağır preeklampside acil doğum gerektirecek durumlar:

Fetal endikasyonlar:

- Gebeliğin 33-34 haftadan büyük olması
- Fetal distress varlığı
- Yetersiz amniyon sıvısı

- Erken membran rüptürü varlığı

Maternal endikasyonlar:

- Kontrol altına alınamayan hipertansiyon
- Erken doğum riski
- Pulmoner ödem varlığı
- Böbrek yetmezliği mevcudiyeti
- Tedaviye yanıt vermeyen oligüri
- Trombositopeni gelişimi
- Serebral ve görsel bulgu varlığı

Doğumun, annenin genel durumu stabilleştikten ve kan basıncı kontrol altına alındıktan sonra yapılması uygundur. Doğum kararının verilmesinde birçok faktör önemlidir. Bunlar gebelik haftası, intrauterin fetal pozisyon, fetal distress varlığıdır. Serviksin uygun olduğu olgularda, fetüs kalp sesleri ile uterus aktivitesi sürekli takip edilmeli ve indüksiyon denemesi tercih edilmelidir. Ağır preeklampsisi mevcudiyeti, sezaryen endikasyonu olarak görülmemekle birlikte; serviksin uygun olmadığı durumlarda doğumun çoğunlukla sezaryen ile gerçekleştirilmesi gereklidir. Şiddetli preeklampitik gebelerde doğum profesyonel kadın doğum ve anestezi ekibi tarafından yapılmalıdır (43).

### **2.1.7. Komplikasyonlar**

Preeklampsisi, perinatal morbidite ve mortalitede ciddi artışla karakterize edilen obstetrik bir hastalıktır. Perinatal mortalite, preeklampside %5-14 arasında değişirken; eklampside ise bu değişkenlik %13-37,9 olarak belirlenmiştir.

Preeklampsisi, anne ve fetüs için önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olabilir. Sağlık Bakanlığı kayıtlarına göre ülkemizde hipertansif bozukluklar nedeniyle gerçekleşen anne ölüm oranı %14 olarak bildirilmiştir. Preeklampsinin; kardiyorespiratuar, nörolojik, renal, hepatik ve hematolojik bakımdan ciddi komplikasyonlara sebep olabileceği gösterilmiştir (44). Preeklampsinin şiddeti, ortaya çıkma zamanı ve kullanılan konservativ tedavilerin yan etkileri komplikasyon sıklığını etkilemektedir (45, 46). Gebelerde akut olarak başlayıp en az 15 dakika süren hipertansif durum, santral sinir sistemi hasarına neden olabilmektedir. Ayrıca, zamanla

kronik süreçte maternal akut böbrek yetmezliği, dissemine intravasküler koagülasyon sendromu, pulmoner ödem, erken doğum, düşük doğum ağırlığı gibi pekçok istenmeyen durumlar meydana gelebilmektedir.

Preeklampsi, önemli düzeyde perinatal mortaliteye neden olurken beraberinde prematürite ve ablasyo plasentaya yol açarak da bu oranın artmasını sağlamaktadır. Fetal gelişme geriliği düzeyine, gebeliğin erken döneminde ortaya çıkan preeklampside daha çok rastlanmaktadır. Antihipertansif ilaç kullanımı sonucunda uteroplantal besleme bozukluğu oluşur (47). Bu durum, plasenta yetersizliğiyle ilgili olup genellikle fetüste gelişme geriliğine neden olmaktadır. Ayrıca, preeklampsi en sık rastlanılan erken doğum sebeplerinden biridir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yüzde 25'ine preeklampsi varlığı neden gösterilmektedir (47).

### Eklampsi

Preeklampsi tanımlanan olgularda altta yatan başka bir neden yokken konvülziyonların görülmesi eklampsi olarak tanımlanmaktadır. Eklampsi hayati risk taşıyan, oldukça ciddi bir tablodur, ayrıca önemli bir maternal mortalite oranına sahip olduğu bilinmektedir. Eklampsi için risk faktörleri arasında nulliparite, multiparite, triploidi, gebelikle ilişkili kronik hipertansiyon durumları (özellikle nefropatiler), önceden var olan preeklampsi-eklampsi öyküsü, sistemik lupus eritematozus (SLE) yer almaktadır.

Eklampside baş ağrısı, görme bozukluğu, karın ağrısı gibi bulguların akabinde genellikle konvülziyon gelişimi bildirilmiştir. Ancak konvülziyonlar hiçbir ön belirti olmadan da gelişebilmektedir. Konvülziyonlar gebeliğin farklı dönemlerinde doğumdan önce, doğum sırasında ya da doğumdan sonra oluşabilmektedir. Geç postpartum eklampsi olarak tanımlanan türde ise doğumdan 48 saat sonra ile birkaç hafta arasında eklampsi krizlerine rastlanılmaktadır (48,49). Konvülziyonların ve mental durum değişikliklerinin hipertansif ensefalopati ile ilişkili olma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Konvülziyonlar aniden yüz kaslarında kasılma ile başlar, 15-20 saniye devam eden tonik-klonik nöbetleri jeneralize klonik nöbetler izler. Ardından uzun bir inspiryum takiben postiktal dönem başlamaktadır.

Kardiyorespiratuar kollaps ve mide içeriğinin aspirasyonu eklampsinin tehlikeli komplikasyonları olarak belirtilmektedir. Bu süreçte hava yolu açık tutulmalı, hipoksemi ve aspirasyon gibi komplikasyonlar engellenmelidir. Hemen MgSO<sub>4</sub>

infüzyonu başlanmalı ve doğumdan sonra en az 24 saat devam ettirilmelidir (50). Uzun süren şuur kayıplarında kraniyal görüntüleme yapılmalıdır. Eklampsi doğum indüksiyonunun başlatılması için önemli bir endikasyondur. Fetal durum stabil ise ve serviks de uygunsa vajinal doğumun tercih edilmesi gerekir (50).

### HELLP Sendromu

HELLP sendromu, sıklıkla ağır preeklampsi ve eklampsili hastalarda görülen bir sendromdur. HELLP sendromuna genellikle preeklampsi eşlik etmektedir, ancak hafif hipertansiyonda ya da hipertansiyonun olmadığı durumlarda da gelişebilir. Benzer şekilde, bazı vakalarda proteinüriye rastlanılmayabilir (51, 52). HELLP sendromu, hemoliz, kanda transaminaz yüksekliği, trombositopeni bulgularıyla seyrederek ve hızla ilerleyerek hayatı tehdit eder hale gelir. Otörler, hemoliz, karaciğer disfonksiyonu ve trombositopeni üçlüsünün kesin tanı için gerekliliği konusunda hemfikir olmakta ancak, spesifik kriterler konusunda farklı görüş beyan etmektedir. İlk olarak, 1954 yılında Pritchard'ın dikkatini çekmiş, 1982'de ise Weinstein tarafından tanımlanmıştır (51). HELLP sendromu, genellikle 34. gebelik haftasında ortaya çıkmaktadır. Fakat postpartum 6 gün içinde de bildirilen olgular vardır. Serebral hemoraji, böbrek yetmezliği, pulmoner ödem ve karaciğer rüptürü gibi komplikasyonlara neden olabilir.

HELLP sendromu ilk olarak 1982'de tanımlanmış olmasına rağmen, tedavisi henüz tam olarak netleşmemiştir ve kadın hastalıkları ve doğum alanında temel bir sorun olarak güncelliğini korumaya devam etmektedir. HELLP sendromu, doğumunakabinde iyileşmesi nedeniyle, ağır preeklampsi ile oldukça benzer görülmektedir. HELLP sendromu, süreç doğum ile kesilmedikçe, anne ve fetüsün giderek kötüleşmesi ile progresyon gösterebilmektedir.

#### 2.1.8. Önlenmesi

Yakın geçmişte, preeklampsinin oran ve şiddetini düşürmek hedefi ile çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, protein veya tuz kısıtlaması, çinko, magnezyum, balık yağı, vitamin C ve vitamin E desteği, diüretik ve diğer antihipertansif ilaçlar, risk taşıyan kadınlarda uygulanmıştır. Çalışmaların sonuçlarında, bu uygulamaların ya kısıtlı yarar sağladığı ya da hiçbir yarar sağlamadığı rapor edilmiştir (53-55).

Önleyici tedavide aspirin önemli bir tedavi ajanı olarak pek çok çalışmada araştırılmıştır. Son on yıl içinde, en az 30 çalışmada preeklampsinin önlenmesi amacı ile (50 gün başına 150 mg arasında bir dozda) düşük dozda aspirin kullanımının etkileri

incelenmiştir. Bu çalışmaların hepsinin incelendiği bir meta-analiz, tedavinin % 10 daha düşük bir preeklampsi insidansı ile sonuçlandığını göstermektedir (56). Çalışmalardan alınan bireysel katılımcı verilerinin meta-analizinde, 16. gebelik haftası veya öncesinde başlayan aspirin tedavisi, preeklampsi, fetal büyüme kısıtlaması ve perinatal ölüm oranlarının yarıya indirilmesini sağlarken, 16. gebelik haftasından sonra başlayan aspirin tedavisinin önemli bir yararı olmadığı gösterilmiştir (57). Ek olarak, 100 mg/gün veya daha yüksek bir dozda aspirin uygulamasında, preeklampsi görülme sıklığında daha fazla azalma olduğu rapor edilmiştir (58).

## 2.2. Ağır metaller

Elementlerin insan metabolizmasında oldukça önemli görevleri vardır. Temel olarak makro ve mikro olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu elementlerin vücut içindeki düzeyi 100 mg/kg'dan fazla ise makro element, 100 mg/kg'dan az ise eser element olarak nitelendirilmektedir [59]. Kalsiyum (Ca), fosfor (P), potasyum (K), sodyum (Na), magnezyum (Mg), klor (Cl) gibi elementler vücudumuz için makro element; demir (Fe), çinko (Zn), bakır (Cu), iyot (I), mangan (Mn), selenyum (Se), krom (Cr), kobalt (Co) gibi elementler ise eser elementlerdir (59).

“Ağır metal” sık kullanılan bir terim olup, yoğunlukları 5g/cm<sup>3</sup>'den daha büyük olan metaller olarak tanımlanır. Mevcut olan altmıştan fazla ağır metalden en sık rastlanan ve en çok bilinenleri Civa (Hg), Mangan (Mn), Demir (Fe), Kobalt (Co), Nikel (Ni), Bakır (Cu), Çinko (Zn), Kadmiyum (Cd), Arsenik (As), Krom (Sn), Kurşun (Pb), Gümüş (Ag) ve Selenyum (Se)'dur [60]. Ağır metaller biyolojik organizmaların metabolizmalarına etki derecelerine göre esansiyel ve non-esansiyel olarak sınıflandırılmaktadırlar. Genellikle, enzimatik tepkimelerde kofaktör rolü oynayan ve organizmaların yapılarındaki vitamin ve hormonların bileşenlerinde bulunanlar esansiyel olarak tanımlanırlar ve bunlar belirli bir derişimden (1-10 ppm: part per million/ milyonda bir) sonra toksik olarak etki gösterirler. Hg, Cd, ve Pb gibi non esansiyel ağır metaller çok düşük derişimlerde ciddi sağlık sorunlarına neden ola bilmektedirler (60).

Ağır metallerin böbreklerdeki tromboksan ve plazmadaki noradrenalin ve adrenalinin yanı sıra mezenterik damarlardaki anjiyotensin II'ye karşı duyarlılığı artırdığına dair kanıtlar rapor edilmiştir. Ağır metallerin, bilinen bir vazodilatatör olan plazma nitrik oksit (NO) düzeyini azalttığı da bildirilmiştir (60). Ağır metallerin,

endotelin ve tromboksanın oluşumu, anjiyotensin II'ye artmış vasküler sensitivite artışı gibi bu biyokimyasal mediyatörlerin etkisi ile preeklampsi riskini artırabileceği tespit edilmiştir (60).

### **2.2.1. Kadmiyum**

Kadmiyum (Cd), “Zehirli Maddeler ve Hastalık Sicili Dairesi” tarafından “Tehlikeli Maddeler Listesinde” 7. sırada yer alan, oldukça yaygın, toksik bir metaldir. Cd, doğada birçok formda bulunmaktadır. En yaygın olanları: elementel kadmiyum ve kadmiyum karbonat, klorür, oksit, sülfat ve sülfür tuzlarıdır. Doğal kaynaklar göz önüne alındığında, Cd' un yer kabuğunda yaygın olarak dağıldığı görülmektedir. Kaya aşınması ve erozyonu Cd'un salınmasına neden olmaktadır. Cd, genellikle çinko konsantrasyonlarının bir yan ürünü olarak elde edilmektedir. Metal madenciliği ve rafine işlemleri, fosfat gübrelerinin üretimi ve uygulaması, fosil yakıt kullanımı ve endüstriyel faaliyetler ile atıkların toprağa, suya, havaya ve yiyeceğe karışması Cd maruziyetini ve alım oranını arttırmaktadır. Kadmiyum piller, pigmentler, kaplamalar ve plastikler gibi tüketici ürünlerinin imhası esnasında toprağı, suyu, havayı ve yiyeceği kontamine edebilmektedir. Cd maruziyetinin bir başka kaynağı ise sigaradır (61).

Kadmiyum, kardiyovasküler sistem ve böbrek gibi çeşitli organlar üzerinde yaygın zararlı etki potansiyeline sahiptir ve genel kanser mortalite riskini artırmaktadır (62). Üreme sistemi, Cd'un toksik etkileri için hedef organlardan biri olarak kabul edilmektedir (63). Gebelik sırasında kan Cd konsantrasyonundaki değişikliklerin, annenin sigara içme alışkanlığına ve pariteye bağlı olduğu ileri sürülmektedir (64). Gebelik sırasında Cd maruziyeti, plasenta Cd'ye karşı tam bir koruyucu bariyer rolü oynayamadığı için fetusa da zarar verme potansiyeline sahiptir (65). Gebelikte Cd maruziyetinin, fetusta düşük doğum ağırlığı, azalmış yenidoğan uzunluğu ve baş çevresi uzunluğu ve çocukluk çağında nörodavranışsal ve fizyolojik gelişimi bozulmalar ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.

Gebelik sırasında hem inhalasyon hem de oral Cd emilimi artmaktadır (66 89). Bu etki, artan solunum hızı, azalmış gastrointestinal mortalite ve azalmış gastrik boşalma gibi bu aşamada meydana gelen fizyolojik değişikliklerle açıklanabilmektedir (66 89). Buna ek olarak, yüksek besin ihtiyaçları daha çok Cd emilmesini teşvik edebilmektedir. Cd, maruz kalma şekline bağlı olarak akciğerde veya bağırsakta

birikmekte; daha sonra karaciğer, böbrekler, plasenta, meme bezleri, rahim ve fetüse taşınmakta ve anne sütüne geçebilmektedir (89).

Kadmiyumla ilgili deneysel ve epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarının gösterdiği gibi çeşitli yollardan hipertansiyona neden olduğu bildirilmiştir (67). Preeklampsisi için önerilen mekanizmanın esansiyel hipertansiyonda rol oynadığı düşünülen mekanizmaya benzer olduğu ileri sürülmektedir. Maternal Cd maruziyetinin fetal intrauterin büyümenin geriliğini indükleyebileceğini ve çinkonun fetüse transferinin bozulmasına yol açarak erken doğuma neden olabileceği gösterilmiştir (68). Ca ve Mg gibi kan basıncı düzenlenmesinde önemli rol oynayan mikro besinlerin eksikliği, Cd emiliminin artması ve preeklampsisi riski ile ilişkilendirilmektedir (69). Cd konsantrasyonu ile preeklampsisi veya olumsuz doğum sonuçları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalardan elde edilen bulgular tutarsızdır ve bu küresel sorunu anlamak için daha fazla kanıt gerekmektedir.

### **2.2.2. Kurşun**

Kurşun, doğada yaygın olarak bulunan, akut ve kronik toksik etkileri olan iyi bilinen bir endüstriyel ve çevresel toksindir. Kurşun madencilik ve sanayi tesisleri nedeni ile çevremizdeki her yerde bulunabilmektedir. Havada, suda, toprakta bulunabilir, bilinen bir fizyolojik işlevi yoktur (70). Kurşun maruziyeti, çevremizde Pb lehimli bağlantılardan, boya, sıhhi tesisat ve su kaynaklarından, kurşun boyaları olan eski evlerden toz ve boya partikülleri yolu ile kurşunlu benzinden hava ve toprak kirliliği yolu ile kurşun alaşımlı tencerelerde pişirme gibi sayısız kaynaktan meydana gelebilmektedir. Çevresel Pb, gastrointestinal sistemden ya da akciğerlerden kana emilerek vücuda nüfuz etmektedir. Son zamanlarda, “Hastalık Kontrol Merkezi” (CDC) Pb için kanda kabul edilen eşik değerini 25 µg/dL dan 10 µg/dL'ye düşürmüştür (71).

Kurşunun, üreme sistemi de dâhil olmak üzere farklı organlar üzerinde çok çeşitli zararlı etkileri ortaya çıkarabileceği bilinmektedir. Gebelikte artmış kan Pb seviyesinin gestasyonel hipertansiyona, spontan abortus ve nörolojik komplikasyonlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (72). Kurşun zehirlenmesi gebelik sürecinde, en riskli durumlardan biri olarak kabul edilir ve hipertansiyon, infertilite, düşük, erken membran rüptürü ve erken doğum gibi olumsuz sonuçlara neden olabilir (73).

Gebeliğin en yaygın tıbbi komplikasyonlarından biri olan preeklampsisi, oksidatif stres ile yakından ilişkilidir. Oksidatif stres, artan reaktif oksijen türlerinin (ROS),

hücrel moleküllerin oksidatif hasarına yol açtığı bir oksidan/antioksidan dengesizlik durumudur. Oksidatif stres durumuna katkıda bulunan önemli etkenlerden biri toksik metallere maruz kalmak ve antioksidan savunma mekanizmaları için gerekli olan bakır, manganez ve çinko gibi eser elementlerin eksikliğidir (74). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, maternal kan Pb düzeylerinin 10 µg/dL veya üzerinde olmasının, gebelik sırasında artan gestasyonel hipertansiyon, spontan abortus ve preterm doğum gibi komplikasyonlara neden olabileceği bildirilmiştir (75). Kurşunun vasküler endotele zarar verdiği ve endotel disfonksiyonun da gestasyonel hipertansiyonun önemli bir sebebi olduğu rapor edilmiştir (76).

Kan Pb seviyeleri gebelik sırasında ya endojen kaynaklı (kemikten salınım) ya da çevresel kontaminasyon nedeni ile artmakta ve anneye ve fetüse zarar verebilmektedir (76). Kemikte biriken Pb, gebelik ve emzirme gibi artmış kemik döngüsü dönemlerinde mobilize olmaktadır.

Düşük Pb seviyelerine maruziyetin, insanlarda ve deney hayvanlarında arteriyel kan basıncını arttırdığı gösterilmiş ve gebeliğe bağlı hipertansiyon veya preeklampsi, bilişsel kapasitede düşüş, böbrek yetmezliği, spontan düşük, fetal antropometrik özelliklerin değişmesi ve erken doğuma neden olabileceği rapor edilmiştir (77). Kan Pb konsantrasyonu, maruziyet seviyesinin tespitinde birincil biyobelirteçtir ve bireyin mevcut vücut Pb yükünü yansıtmaktadır (78). Kan Pb seviyeleri, 24. gebelik haftasından doğuma kadar, artan gastrointestinal emilim ve bu dönemdeki kemik döngüsündeki hareketlilik nedeni ile artmaktadır. Gebelik sürecinde, fetüsün mineral ihtiyaçlarını karşılamak için kemik rezorpsiyonunda artış olur ve bu da endojen serum Pb düzeylerinde geçici artışlara neden olabilmektedir (79).

Daha önce, ağır metallerin preeklampsi görülme riskini artırdığına dair çalışmalar yapılmıştır, ancak; bu çalışmalar oldukça kısıtlıdır ve Cd ve Pb seviyesinin preeklampsi üzerindeki etkinliği henüz ortaya konulmamıştır. Bu çalışmanın amacı, Cd ve Pb düzeylerinin preeklampsi oluşumu ve gelişimi üzerindeki etkinliğinin araştırılmasını amaçlamıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması Ocak 2018-Ocak 2020 tarihleri arasında, İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında, preeklampsi tanısı alan 81 hasta ve normal gebeliği olan 56 kontrol hastanın katılımı ile gerçekleştirilmiştir.

Araştırma kapsamında yapılan power analizinde  $\alpha=0.005$   $1-\beta$  (güç) = 0.80 alındığında, preeklampsi hastalarında ağır metal düzeylerinin değerlendirilmesinde her bir gruptan en az 40'ar deneğin alınması gerektiği hesaplanmıştır.

Çalışmaya 24 hafta ve üzeri preeklampsi tanısı alan, tek canlı fetusu olan gebeler dahil edildi. Gebelik haftası, yirminci gebelik haftasından önce son adet tarihine göre yapılan ultrasonografik muayene ile belirlenmişti. Çalışmaya kronik karaciğer, böbrek ve hematolojik hastalıkları gibi ek rahatsızlıkları olan ayrıca kromozomal veya konjenital fetal anomali riski yüksek olan gebeler dahil edilmemiştir. Her hastada demografik bulgular (yaş, aile öyküsü) gravida sayısı, önceki gebelik öyküsü, gestasyonel hafta, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçüm değerleri, preeklampsi kaynaklı semptomlar, doğum öncesi ve postpartum laboratuvar parametreler, doğum şekli ve maternal ve perinatal sonuçlar değerlendirilmiştir.

Ek bir hastalığı olmayan, preeklampsi tanılı ve sağlıklı gebelerden, doğum öncesi 2 adet biyokimya tüpüne yeterli miktarda, kan alınmış, daha sonra plazmasının elde edilmesi için 5000 rpm'de santrifüj edilmiş, elde edilen plazma ayrı tüplere aktararak, İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Merkezi (İBTAM)'nde analizi yapılmak üzere saklanmıştır. Numunelerin ağır metal analizi, 3 tekrarlı bir çalışma ile Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi ve grafit fırın ile analiz yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

#### 3.1. Gereçler

1. Numuneler
2. Kullanılan Aletler
3. Kullanılan Kimyasal Malzemeler

### **3.1.1. Numuneler**

Ek hastalığı olmayan Preeklampsi hastalarından ve normal gebelerden, doğum öncesi trace element biyokimya tüpüne yeterli miktarda alınan maternal kan numuneleri.

### **3.1.2. Kullanılan Aletler**

1. Elastik bant
2. Enjektör
3. Anti-septik solüsyon
4. Pamuk
5. Ependorf tüpleri
6. Dondurucu (-20 °C)
7. Otomatik Pipetler
8. Trace element biyokimya tüpü (10 ve 15 ml)
9. Su Pürifikasyon Sistemi (Millipore, ABD)
10. Sıcak Su Banyosu (GFL 1083, Almanya)
11. Atomik Absorbsiyon Spektrometresi (Perkin Elmer AAnalyst 800, ABD)
12. Sample Cup 1.2 ml Vial
13. Argon Tüpü

### **3.1.3. Kullanılan Kimyasal Malzemeler**

1. Ultra-Saf Su
2. Nitrik Asit (HNO<sub>3</sub>, %65) (Merk, ABD)
3. Hidroklorik Asit (HCl, %35) (Merk, ABD)
4. Pb Standart (Perkin Elmer AA Standart Custom-Grade, ABD)
5. Cd Standart (Perkin Elmer AA Standart Custom-Grade, ABD)

### **3.2. Yöntem**

#### **Numunelerin Alınması ve Saklanması**

Ek hastalığı olmayan Preeklampsi hastalarından ve normal gebelerden, doğum öncesi trace element biyokimya tüpüne yaklaşık 6 ml maternal kan numuneleri alınmış, takiben 5000 rpm de santrifüj edilmiştir. Alınan örnekler ependorf tüpüne konulmuş ve analiz zamanına kadar -20°C dondurucuda muhafaza edilmiştir.

#### **3.2.1. Numunelerin Analiz Öncesi İşlemleri**

Örnekler -20 °C dondurucudan çıkarılmış ve örneklerin üzerine 1 ml %65 HNO<sub>3</sub> (Merck) ve 1 ml %35 HCl (Merck) (1:1 v/v) ilave edildikten sonra tüpler su banyosunda, 90 °C’de 2 saat bekletilmiştir. Böylece tüplerdeki tüm dokunun homojenize olması sağlanmıştır. Örnekler, oda sıcaklığında soğutulduktan sonra, önceden hazırlanmış, içinde 8 ml ultra saf su bulunan 15 ml’lik propilen tüplere aktarılmıştır. Böylece 15 ml’lik propilen tüplerde, içinde homojenize halde 150±10 mg kan örneği bulunan toplam 10 ml hacminde numuneler analiz için hazır hale getirilmiştir.

#### **3.2.2. Numunelerin Analiz İşlemi**

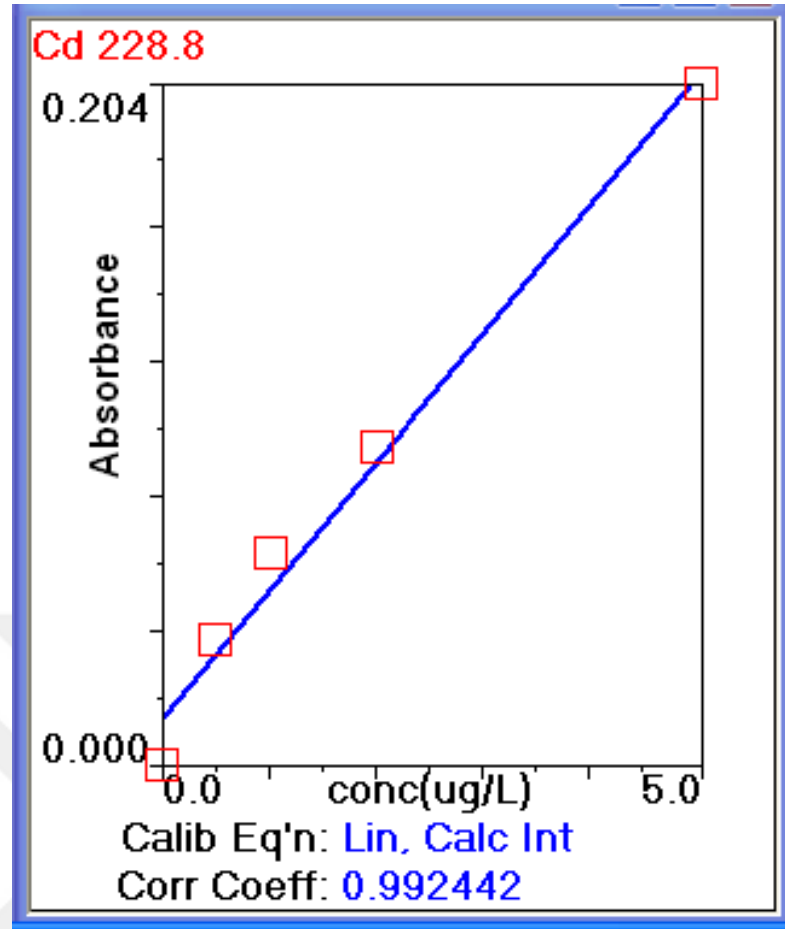
Ölçümler Atomik Absorbsiyon Spektrometresi (Perkin Elmer AAnalyst 800) cihazı ile yapılmıştır (Şekil 3.1). Kurşun ve kadmiyum, Grafit Fırın tekniği ile ölçülmüştür. Grafit Fırın Atomik Absorbsiyon Spektrometresinde yakma ortamında argon (200 ml/min) gazı kullanılmıştır.



**Şekil 3.1.** Perkin Elmer Analyst 800 Atomik Absorbsiyon Spektrometresi.

#### **3.2.2.1. Kadmiyum Analizi**

Perkin Elmer AAnalyst 800 Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde kadmiyum hallow katod lambası takılıp lamba akımı 4 mA, dalga boyu 228.8 nm, slit 0.7L olarak ayarlandıktan sonra cihaz kalibrasyonuna geçilmiştir. Cihaz kalibrasyonu  $1000 \pm 3 \mu\text{g/ml}$  (%2 HNO<sub>3</sub> içinde Cd) (Custom-Grade) kadmiyum standart çözeltisinden hazırlanan farklı derişimlerdeki çözeltiler ile yapılmıştır (Şekil 3.1).

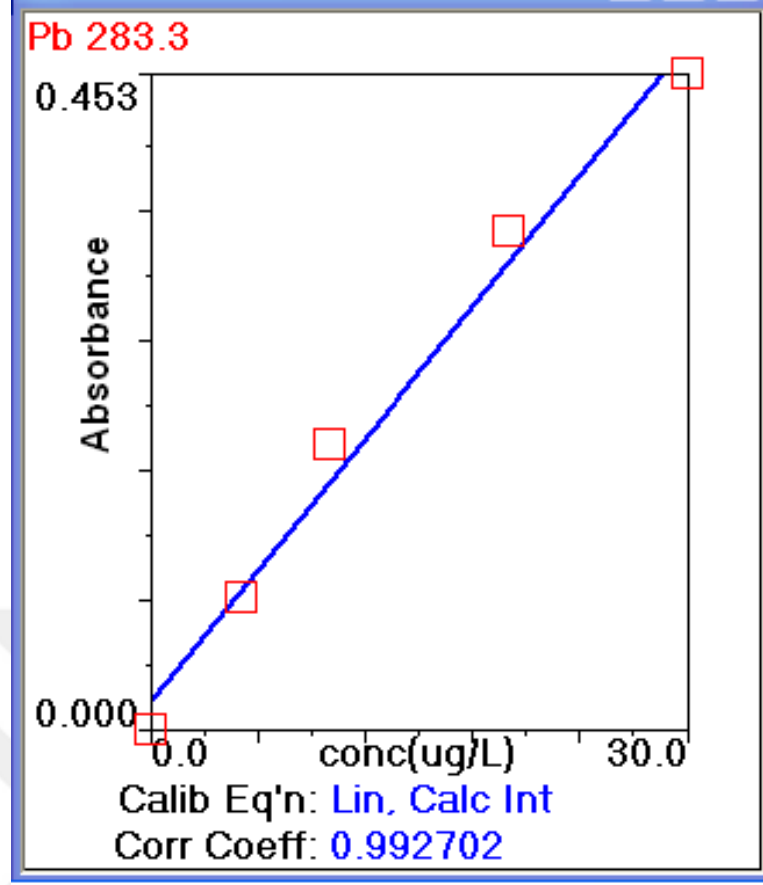


Şekil 3.2. Kadmiyum kalibrasyon grafiği

Hazırlanan çalışma standart çözeltileri ile cihaz kalibre edildikten sonra 5 ml'lik enjektör ile 1 ml numune alınıp 1.2 ml'lik viallere doldurulmuştur. Ardından vialler autosampler'a yerleştirilerek cihaz çalıştırılmıştır. Çalışma cihazın grafit ünitesinde yapılmış ve cihazın her analizi için 20 µl örneği grafit fırın içine enjekte ederek tayini gerçekleştirilmiştir. Her numune için 3 defa analiz yapılmış ve ortalaması alınmış, ortalama yazıcıdan alınmıştır.

### 3.2.2.2. Kurşun Analizi

Perkin Elmer AAnalyst 800 Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde kurşun hallow katod lambası takılıp lamba akımı 440 mA, dalga boyu 283.3 nm, slit 0.7L olarak ayarlandıktan sonra cihaz kalibrasyonu sağlanmıştır. Cihaz kalibrasyonu  $1003 \pm 2 \mu\text{g/ml}$  (%0,35 HNO<sub>3</sub> içinde Pb) (Custom-Grade) kurşun standart çözeltisinden hazırlanan farklı derişimlerdeki çözeltiler ile yapılmıştır (Şekil 3.3).

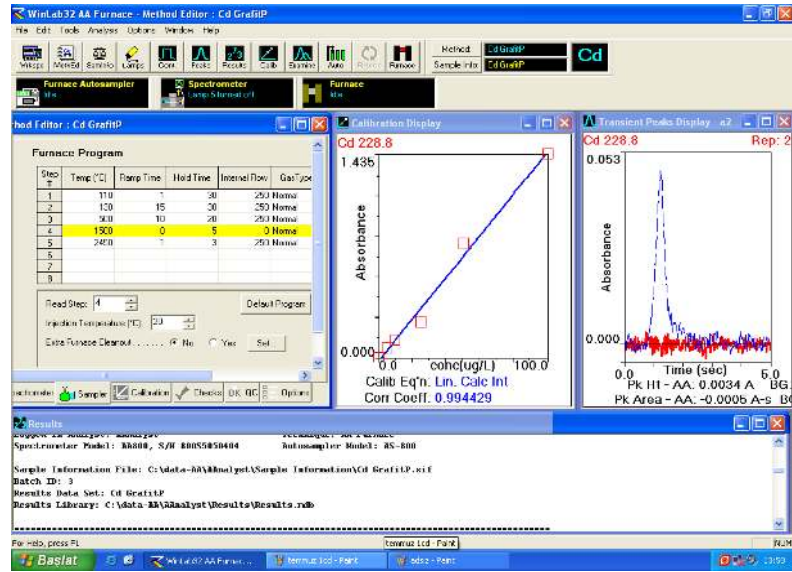


Şekil 3.3. Kurşun kalibrasyon grafiği

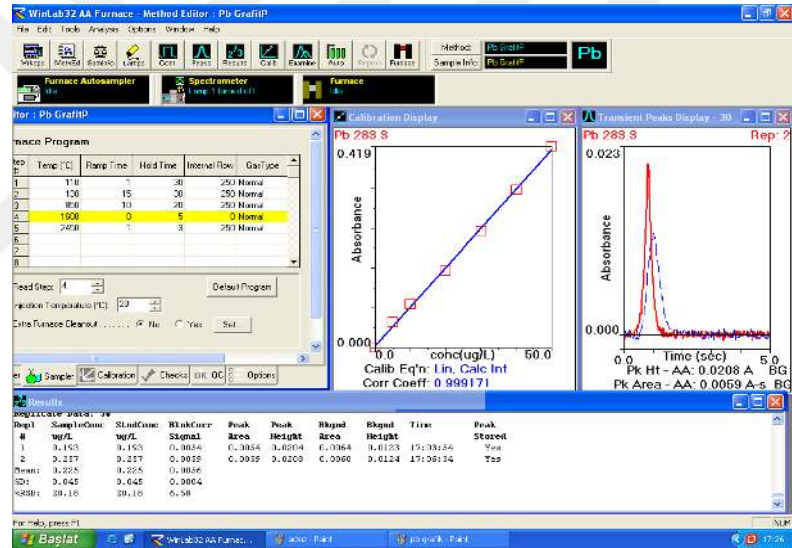
Hazırlanan çalışma standart çözeltileri ile cihaz kalibre edildikten sonra 5 ml'lik enjektör ile 1 ml numune alınıp 1.2 ml'lik viallere doldurulmuştur. Ardından vialler, autosampler'a yerleştirilerek cihaz çalıştırılmıştır. Çalışma cihazın grafit ünitesinde yapılmıştır. Cihaz, her analiz için 20 µl örneği grafit fırın içine enjekte ederek tayini gerçekleştirmiştir. Her numune için 3 defa analiz yapılmış ve ortalaması alınmış, ortalama yazıcıdan alınmıştır.

#### Grafit Fırın Sıcaklık Programları

Analizi yapılan ağır metallere ait grafit fırın sıcaklık programları aşağıdaki şekillerde verilmiştir.



Şekil 3.4. Kadmiyum analizine ait grafit fırın sıcaklık programı



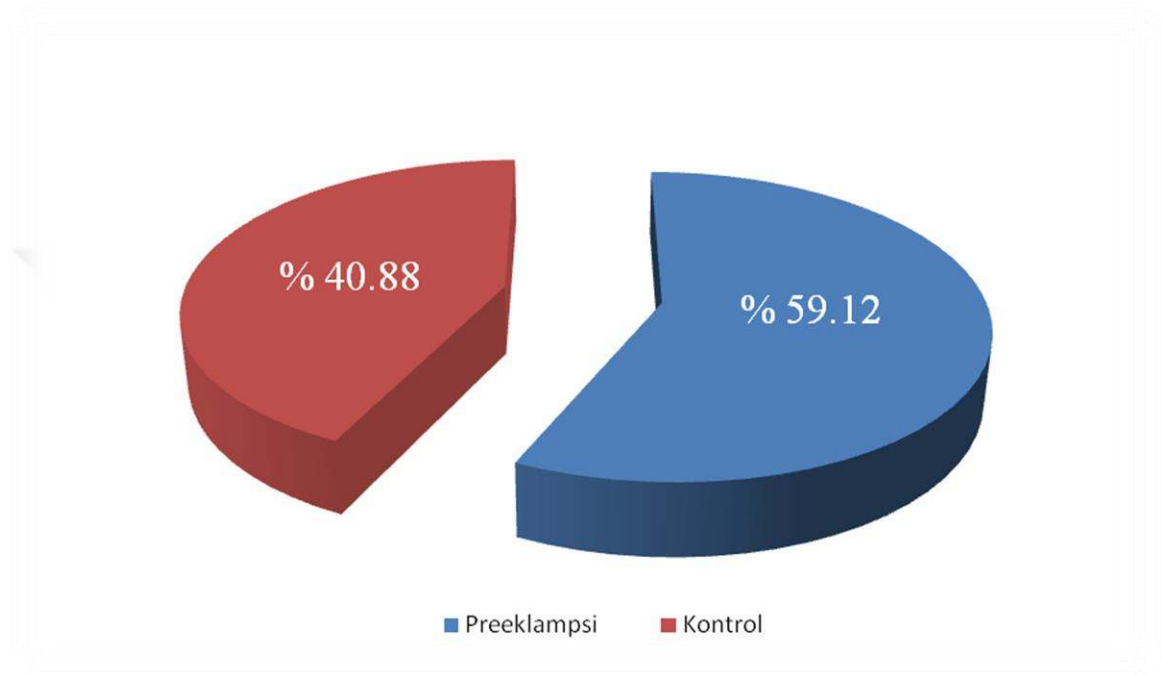
Şekil 3.5. Kurşun analizine ait grafit fırın sıcaklık programı

## İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin değerlendirilmesinde ortalama (standart sapma) ve sayı (yüzde) oranları kullanıldı. Normal dağılıma uygunluğun tespiti için Shapiro Wilk testi uygulandı. İstatistik analizler için Kruskal Wallis testi, Mann-Whitney U testi, bağımsız örneklerde t testi, Pearson ki-kare testi, Yatesin düzeltilmeli ki-kare testi ve odds oranı kestirimleri için Lojistik regresyon analizi gerekli olan yerlerde uygulandı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ve IBM SPSS Statistics 22.0 programı analiz için tercih edilen program oldu.

#### 4. BULGULAR

2018-2020 yılları arasında çalışmaya toplam 137 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 56 ( % 40,8)'sı kontrol grubu olan sağlıklı gebe, 81 (% 59,1)'i preeklampsisi hastalarıdır. Şekil 4.1'de verilmiştir.



Şekil 4.1. Preeklampsisi ve kontrol grubu

Çalışmaya dahil edilen preeklampsisi hastalarının ortalama yaş aralığı  $30,1 \pm 6$  yıl, kontrol grubu hastaların yaş ortalaması ise  $31,7 \pm 5,6$  yıl olarak saptanmıştır. Preeklampsisi hastaları ve kontrol grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı olarak fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Hastaların gelir düzeyleri açısından preeklampsisi hastaları ile kontroller arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmuştur Tablo 4.1.'de verilmiştir. Ayrıca, gelir düzeyinin serum Pb ( $p=0.688$ ) ve Cd ( $p=0.513$ ) düzeyleri ile ilişkisi de saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.1.** Hastaların sosyoekonomik durumuna göre dağılımı ve preeklampsi ile ilişkisi.

| Gelir düzeyi*       | Kontrol (n:%) | Preeklampsi (n:%) | p              |
|---------------------|---------------|-------------------|----------------|
| İyi (>5000 TL)      | 13(23,2)      | 6(7,4)            | <b>p=0.018</b> |
| Orta (2000-5000 TL) | 43(76,8)      | 73(90,1)          |                |
| Kötü (<2000 TL)     | 0(0)          | 2(2,5)            |                |

\*Aylık

Çalışmaya dahil edilen kontrol ve preeklampsi hastalar ile kan grubu ilişkisi Tablo 4.2.' de verilmiştir (p>0.05).

**Tablo 4.2.** Hastaların kan grubuna göre dağılımı ve preeklampsi ile ilişkisi.

| Kan grubu | Kontrol (n/%) | Preeklampsi (n/%) | p                |
|-----------|---------------|-------------------|------------------|
| 0         | 17 (30,4)     | 29 (35,8)         | <b>p = 0.472</b> |
| A         | 26 (46,4)     | 29 (35,8)         |                  |
| B         | 11 (19,6)     | 16 (19,8)         |                  |
| AB        | 2 (3,6)       | 7 (8,6)           |                  |

Çalışmaya dahil edilen hastalardan kontrol grubunda 3 hasta (%5,4), preeklampsili hasta grubunda ise 6 hasta (%7,4) sigara kullanıyordu. İçilen sigara sayısı günlük 2-10 arasında değişiyordu. Yaptığımız çalışmada preeklampsi ve kontroller arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.737). Preeklampsi hastalarında sigara maruziyetiyle serum Pb (p=0.240) ve Cd (p=0.165) düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların vücut kitle indeksi (VKİ)'ne göre dağılımı ve preeklampsiyle ilişki Tablo 4.3. içinde, aşağıda verilmiştir. VKİ açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p = 0.739).

**Tablo 4.3.** Vücut kitle indeksine göre hastaların dağılımı ve preeklampsi ilişkisi.

| VKİ<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | Kontrol<br>(n/%) | Preeklampsi<br>(n/%) | p                |
|-----------------------------|------------------|----------------------|------------------|
| Normal<br>(20-25)           | 5 (8,9)          | 9 (11,1)             | <b>p = 0.739</b> |
| Kilolu<br>(25-30)           | 39 (69,6)        | 59 (72,8)            |                  |
| Obez<br>(30-35)             | 9 (16,1)         | 10 (12,3)            |                  |
| İleri obez<br>35-40         | 3 (5,4)          | 2 (2,5)              |                  |
| Morbid obez<br>>40          | 0 (%0)           | 1 (1,2)              |                  |
| VKİ: Vücut kitle indeksi    |                  |                      |                  |

Akraba evliliği ile preeklampsi arasındaki ilişki Tablo 4.4.' de verilmiştir.

**Tablo 4.4.** Akraba evliliği ile preeklampsi arasında ilişki

| <b>Akraba evliliği</b> | <b>Kontrol</b><br>(n/%) | <b>Preeklampsi</b><br>(n/%) | <b>P</b>         |
|------------------------|-------------------------|-----------------------------|------------------|
| Var                    | 12 (21,4)               | 6 (7,4)                     | <b>p = 0.033</b> |
| Yok                    | 44 (78,6)               | 75 (92,6)                   |                  |

Preeklampsi tanısı konulan hastaların ilk gebelik oranı, kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazladır (Tablo 4.5.).

**Tablo 4.5.** Gebelik sayısı ile preeklampsi arasındaki ilişki.

| <b>Gebelik Sayısı</b> | <b>Kontrol</b><br>(n/%) | <b>Preeklampsi</b><br>(n/%) | <b>p</b>         |
|-----------------------|-------------------------|-----------------------------|------------------|
| 1                     | 10 (17,9)               | 29 (35,8)                   | <b>p = 0.036</b> |
| >1                    | 46 (82,1)               | 52 (64,2)                   |                  |

Bu tez çalışması sonucunda her iki grup arasında düşük sayısı olarak istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.6.).

**Tablo 4.6.** Abortus sayısı ve preeklampsi arasında ilişki

| Abortus sayısı | Kontrol<br>(n/%) | Preeklampsi<br>(n/%) | p                |
|----------------|------------------|----------------------|------------------|
| 0              | 38 (67,9)        | 58 (71,6)            | <b>p = 0.015</b> |
| 1              | 8 (14,3)         | 21 (25,9)            |                  |
| 2              | 8 (14,3)         | 1 (1,2)              |                  |
| 3              | 1 (1,8)          | 1 (1,2)              |                  |
| 5              | 1 (1,8)          | 0 (%)                |                  |

Yaşayan çocuk sayılarına göre kontrol grubu ve preeklampsi hastaları karşılaştırıldığında, preeklampsi hastalarda yaşayan bebek sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 4.7.).

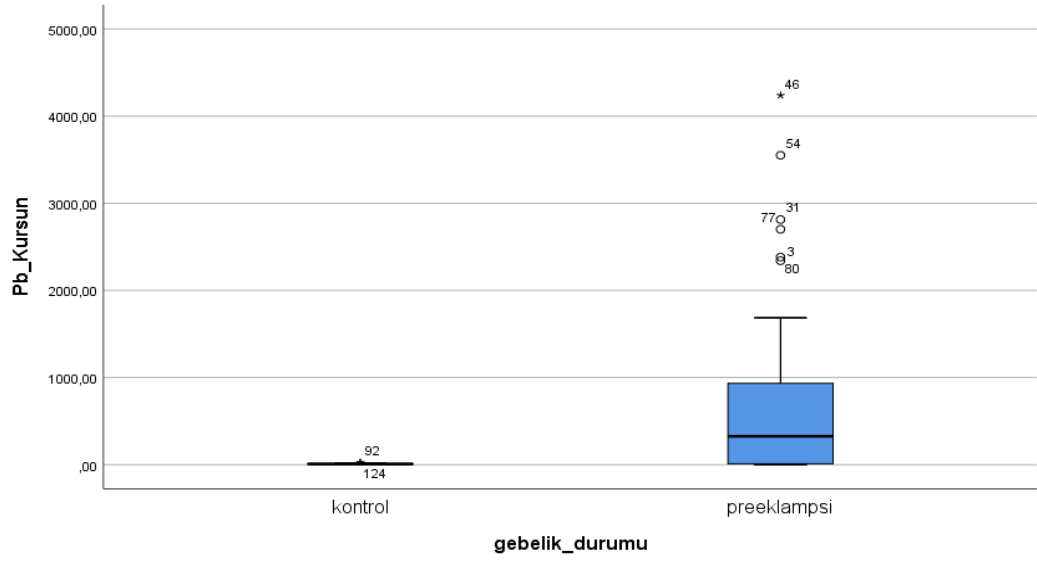
**Tablo 4.7.** Yaşayan bebek sayılarına göre kontrol grubu ve preeklampsi arasında ilişki.

| Yaşayan bebek<br>( n ) | Kontrol<br>(n/%) | Preeklampsi<br>(n/%) | p                |
|------------------------|------------------|----------------------|------------------|
| 0                      | 10 (17,9)        | 31 (%38,3)           | <b>p = 0.036</b> |
| 1                      | 20 (35,7)        | 22 (27,2)            |                  |
| 2                      | 12 (21,4)        | 10 (12,3)            |                  |
| 3                      | 14 (25)          | 13 (16)              |                  |
| 4                      | 0                | 4 (4,9)              |                  |
| 5                      | 0                | 1 (1,2)              |                  |

Serum Pb ve Cd seviyelerinin preeklampsi ve kontrollerde ortalama değerleri Tablo 4.8. ve 4.9.'da verilmiştir.

**Tablo 4.8.** Kurşun ve preeklampsi ilişkisi.

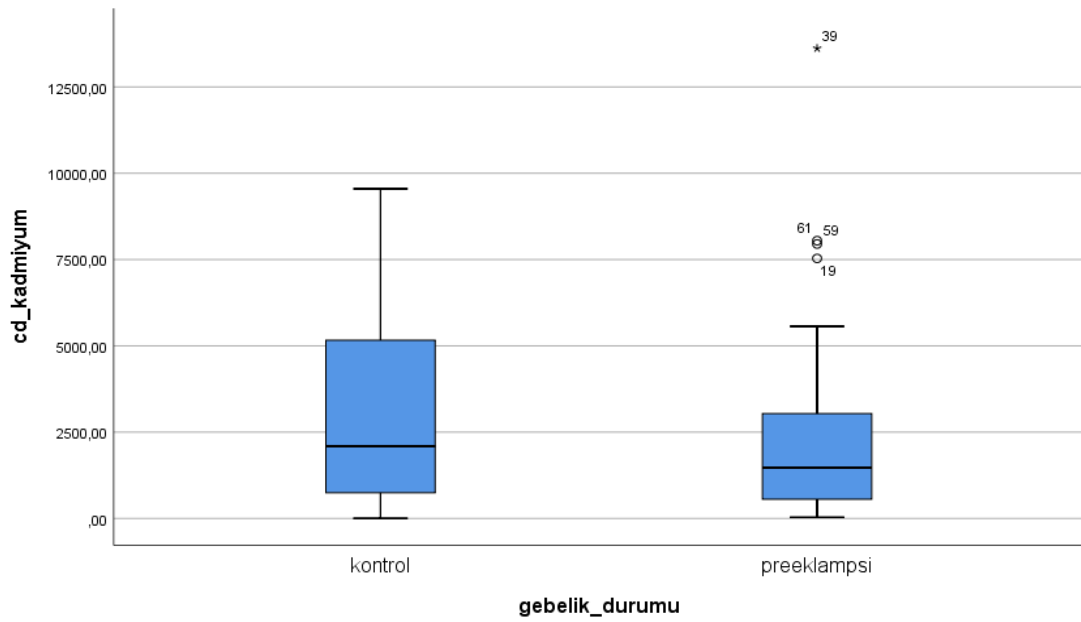
| Kurşun (Pb)   | Kontrol<br>( µg/dl ) | Preeklampsi<br>( µg/dl ) | p                |
|---------------|----------------------|--------------------------|------------------|
| Minimum       | 2,83                 | 0,12                     | <b>p = 0.001</b> |
| Median        | 8,29                 | 326                      |                  |
| Maksimum      | 25,60                | 4238                     |                  |
| Mean          | 9,3                  | 755                      |                  |
| St. Deviasyon | 4,3                  | 1020,6                   |                  |



Şekil 4.2. Kurşun ve preeklampsi ilişkisi

Tablo 4.9. Kadmiyum ve preeklampsi ilişkisi.

| Kadmiyum (Cd) | Kontrol<br>( µg/dl ) | Preeklampsi<br>( µg/dl ) | p                |
|---------------|----------------------|--------------------------|------------------|
| Minimum       | 4,56                 | 37,24                    | <b>p = 0.241</b> |
| Median        | 2091                 | 1472                     |                  |
| Maksimum      | 9550                 | 13620                    |                  |
| St. Deviasyon | 2879,7               | 2780                     |                  |



Şekil 4.3. Kadmiyum ve preeklampsi ilişkisi.

Yapılan lojistik regresyon analizinde, anne yaşı, gravida, abortus, yaşayan çocuk sayısı, sigara değişkenleri, serum Pb ve serum Cd düzeyleri multivariable analize dahil edildi. Hiçbir değişken ile preeklampsi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.



## 5. TARTIŞMA

Gebeliğin en yaygın ve en ciddi tıbbi komplikasyonlarından biri olan preeklampsi, çoğunlukla 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan kan basıncı bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Preeklampsi, yüksek maternal ve perinatal morbidite ile ilişkilidir (80). Etiyolojisi ise oldukça karmaşıktır ve henüz tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak genetik, immünolojik, beslenme ve çevresel faktörleri içeren bir dizi risk faktörü tanımlanmıştır (80).

Ağır metallerin preeklampsi riskini artırdığı bilinmektedir. Ancak; Cd ve Pb düzeylerindeki değişimin preeklampsi üzerindeki etkinliğini konu alan çalışmalar, literatürde sınırlı sayıdadır. Bu tez çalışmasında, serum Cd ve Pb düzeylerinin, preeklampsi oluşumu ve gelişimindeki etkinliğinin araştırılması hedeflenmiştir.

Kadmiyum, böbrek ve kardiyovasküler sistem gibi çeşitli organlar üzerinde zararlı etkilere sahiptir. Üreme sistemi Cd'un toksik etkileri için en hassas hedef organlardan biri olarak kabul edilmektedir (81). Araştırmalarda, Cd'un plasentada, ilk trimesterde birikmeye başladığı ve ikinci trimesterde anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (81).

Bu tez çalışmasında serum Cd düzeyi açısından preeklampsi tanısı konmuş gebelerle ile kontroller arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Laine ve ark.'nın ABD'de yaptığı bir çalışmada, plasental Cd düzeyinin preeklampsi riskini anlamlı derecede arttırdığı ortaya konulmuştur ( $RR = 1.5; \% 95 \text{ CI: } 1.1-2.2$ ) (82). Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülen 172 kişiyi kapsayan bir araştırmada, preeklampsi tanılı gebelerin plasenta Cd düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (83). Harrington ve ark.'nın yürüttüğü, preeklampsi ile serum ve plasenta Cd düzeyleri arasındaki ilişki incelediği araştırmada, bizim çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde preeklampsi tanılı hastalar ile kontrol sağlıklı gebeler arasında serum ve plasenta Cd düzeyleri açısından istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmemiştir (84). 2014-2016 yılları arasında, Çin'in Zhejiang eyaletinde toplam 132 kişinin dahil edildiği bir araştırmada, maternal kan Cd düzeylerinin preeklampsi gebelerde kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak, Cd ile preeklampsi arasında bu ilişkinin sadece gebeliğin üçüncü trimesterinde gözlemlendiği belirtilmiştir (85). Liu ve ark. tarafından yürütülen ve Boston Birth Cohort'da kayıtlı 1274 kadında

yapılan bir araştırmada doğumdan 24-72 saat sonra alınan kan örnekleri incelenmiş ve Cd' da 1 SD (Standart Deviation) artışın, preeklamps riskini % 15 oranında arttırdığı saptanmıştır (RR = 1.15;% 95 CI, 0.98-1.36) (1).

Kadmiyum klorürün intraperitoneal uygulaması ile oluşturulan preeklamps için hayvan modeline göre, gebe ratlara kadmiyum klorür uygulanmasının, preeklampsinin hipertansiyon, proteinüri, plasental anormallikler ve küçük fetal boyutlar gibi temel özelliklerinin ortaya çıktığı bildirilmiştir (86).

Kadmiyumun preeklampsie yol açma mekanizmasının esansiyel hipertansiyonda rol oynadığı düşünülen mekanizmaya benzer olduğu ileri sürülmektedir. Bununla birlikte, gebeliğe bağlı hipertansiyon ile Cd arasındaki ilişki hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Hipertansiyonda yer alan yollar oksidatif stres, vazokonstriksiyon, renal proksimal tübüler hasar, sodyum retansiyonu ve değişen katekolamin metabolizmasını içermektedir (87). Maternal Cd maruziyetinin fetal intrauterin büyüme geriliğini indükleyebileceğini ve çinkonun fetüse transferinin bozulmasına yol açarak erken doğuma neden olabileceğini rapor edilmiştir (87). Ca ve Mg gibi kan basıncı düzenlenmesinde hayati rol oynayan mikro besinlerin eksikliği, Cd emiliminin artması ve preeklamps riski ile ilişkili bulunmuştur (87). Bulgulardaki farklılıklar preeklamps ve Cd ilişkisinde rol oynayan faktörlerin çeşitliliği ile ilişkilendirilebilir.

Bu tez çalışmasında preeklampsili gebelerin serum Pb düzeyleri, sağlıklı kontrol gebeler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Benzer olarak, 2015-2016 yılları arasında İran'ın Zanjou eyaletinde yapılan ve 158 gebenin dahil edildiği bir çalışmada, preeklampitik kadınların üçüncü trimesterdeki kan Pb düzeylerinin kontrole göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir (88).

Rothenberg ve ark.'nın yürüttüğü bir çalışmada gebe kadınlarda kan Pb düzeyi ile yüksek kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur. Bu araştırmada, ölçülen kan Pb düzeyinin sadece yüksek olduğunda değil, kabul edilebilir sınırlar içinde olduğunda bile gebelik sırasında Pb ilişkili yüksek tansiyon bildirilmiştir (89). Japon ve İranlı araştırmacılar tarafından yürütülen ve 396 gönüllü gebenin dahil edildiği bir çalışmada umbilikal kord kanında Pb ve Cd düzeyleri incelenmiş ve Pb varlığının preeklamps riskini arttırdığı gösterilmiştir (90). Bir meta analizde, kanda 1µg/dl Pb artışının, preeklamps olasılığını %1,6 oranında arttırdığı rapor edilmiştir (85). Her 10 µg / dL'deki ve hatta altındaki plasenta kan Pb

seviyeleri, olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili bulunmuştur (91). Bu çalışmalara karşın Mısır'da yapılan bir çalışmada, preeklampşik bir grup gebe kadında kan Pb düzeyi ölçülmüş ve kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Preeklampsili gebe kadınlarda ölçülen ortalama kan Pb düzeyi ile sağlıklı gebe kadınların karşılaştırma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmiştir (92).

Kurşunun çeşitli mekanizmalarla preeklampsisi riskini artırabileceği öne sürülmüştür (93). Pb'nin dolaşımdaki endotelin gibi damar çapını daraltan maddelerin seviyelerini arttırdığı nitrik oksit- (NO) ve endotel türevi gevşeme faktörü (EDRF) gibi vazodilatör maddelerin serum düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (94). Pb, hücre içi Ca iyonlarını ve vazokonstriksiyonu artıran membran adenozin trifosfatazları (ATPazlar) inhibe etmektedir. Bu mekanizmaların vazokonstriksiyon ve plasental iskemiye indükleyerek veya endotelial hücre ve böbrek fonksiyonu üzerinde doğrudan toksisiteyi indükleyerek ve proteinüriye ve preeklampsie neden olduğu ileri sürülmektedir.

Preeklampsisi ve ağır metal maruziyeti ile ilişkili bilgi birikiminin artması, ağır metallerle maruziyeti en aza indirerek preeklampsisi insidansının azaltılmasına yol açabilir. Bu şekilde gebelikle ilişkili en önemli maternal ve perinatal mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olan preeklampsisi riskinin azaltılması, hem anne hem de yenidoğan sağlığı için önemlidir. Çevresel maruziyet önemli bir halk sağlığı problemi olup; gereken önlemlerin hızlı bir şekilde alınması hem birey hem de toplum sağlığının iyileştirilmesi için elzemdir.

## 6. SONUÇ

Bu tez çalışmasında, preeklampsii etyopatogeneğinde maternal serum Cd ve Pb düzeylerinin rolü araştırılmıştır. Çalışmamızda, kan serum Cd değerleri açısından preeklampsili gebelerle kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış; buna karşın serum Pb düzeyi preeklampsii gebelerde sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Bu alandaki çalışmalarda güncel ve doğru analiz teknikleri kullanılması, ağır metal maruziyet kaynaklarının net bir şekilde ortaya konması ve bu maruziyetlerden kaçınılması preeklampsii ile ilişkili riskin azaltılmaya çalışılması oldukça önemlidir.

Preeklampsii ve ağır metal maruziyeti ile ilişkili bilgi birikimimizin artması, ağır metallere maruziyeti en aza indirerek preeklampsii görülme sıklığının azalmasına yol açabilir. Bu şekilde gebelikle ilişkili en önemli maternal ve perinatal mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olan preeklampsii riskinin azaltılması, hem anne hem de yenidoğan sağlığı için önemlidir.

Güncel ve doğru analiz yöntem teknikleri kullanılarak yapılan, geniş serili uzun soluklu epidemiyolojik çalışmalar sonucu ağır metal maruziyet kaynaklarının belirlenerek, ağır metallere maruziyetin en az seviyeye indirilmesi ile preeklampsii gibi gebelikle ilişkili hastalıklar daha klinik olarak kendini belli etmeden önce mücadele edilmesi en doğru stratejilerden birisidir.

Çevresel maruziyet önemli bir halk sağlığı problemi olup; gereken önlemlerin hızlı bir şekilde alınması hem birey hem de toplum sağlığının iyileştirilmesi için elzemdir.

## KAYNAKLAR

1. Liu T, Zhang M, Guallar E, Wang G, Hong X, Wang X, Mueller NT. Trace Minerals, Heavy Metals, and Preeclampsia: Findings from the Boston Birth Cohort. *J Am Heart Assoc.* 2019 Aug 20; 8 (16).
2. Njiru H, Elchalal U, Paltiel O. Geophagy during pregnancy in Africa: a literature review. *Obstet Gynecol Surv.* 2011; 66: 452–9.
3. Banza CL, Nawrot TS, Haufroid V, Decrée S, De Putter T, Smolders E, et al. High human exposure to cobalt and other metals in Katanga, a mining area of the Democratic Republic of Congo. *Environ Res.* 2009; 109: 745–52.
4. Fowler BA, Chou SJ, Jones RL, Chen C-J. Arsenic. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg LT, editors. Handbook on the toxicology of metals. Amsterdam: Academic Press - Elsevier; 2007. pp. 367–406.
5. Elongi JP, Tandu B, Spitz B, Verdonck F, Influence of the seasonal variation on the prevalence of pre-eclampsia in Kinshasa. *Gynecol Obstet Fertil.* 2011 Mar; 39 (3): 132-5.5.
6. Şen C, Madazlı R, Ocak V. Gebelikte Hipertansiyon/Tanım ve Sınıflandırma. *Perinatoloji Dergisi* 1993; 1:7-10.
7. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal, Volume 34, Issue 28, 21 July 2013, Pages 2159–2219.*
8. Ölçer Z, Oskay Ü. Yüksek riskli gebelerin yaşadığı stresörler ve stresle baş etme yöntemleri. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi.* 2015; 12 (2): 85-92.
9. Salat-Baroux J. Recurrent spontaneous abortions. *Reprod Nutr Dev* 1988; 28 (6B): 1555-1568.
10. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The Role of Aspirin Dose on the Prevention of Preeclampsia and Fetal Growth Restriction: Systematic Review and Meta-Analysis *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 110-120.

11. Çelik S. Gebelik ve Hipertansiyon. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Özel Dergisi*, 2009, 2: 65-71.
12. Özgün MT, Batukan C, Serin IS, Ozcelik B, Basbug M, Dolanbay M. Surgical management of intra-abdominal mislocated intrauterine devices. *Contraception*, 2007, 75: 96-100.
13. Miranda ML, Macher HC, Muñoz-Hernández R, Vallejo-Vaz A, Moreno-Luna R, Villar J, Guerrero JM, Stiefel P. Role of circulating cell-free DNA levels in patients with severe preeclampsia and HELLP syndrome. *Am J Hypertens*. 2013 Dec; 26 (12): 1377-80.
14. İmir G, Özdemir Kİ, Saygılı Ö, Candan F, Çetin, M. Kırsal ve Kentsel Bölgeden Gelen Hellp Sendromu Olgularının Maternal ve Fetal Sonuçlarının Karşılaştırılması. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2007, 29: 29-34.
15. MacKenna J, Dover NL, Brame RG. Preeclampsia associated with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets-an obstetric emergency? *Obstetrics and Gynecology*, 1983, 62: 751-754.
16. www.jinekolojivegebelik.com
17. Norwitz ER. "Eclampsia". In: Up To Date 2017 (online). Available from: [www.UpToDateInc.com/card](http://www.UpToDateInc.com/card) INTERNET. Accessed 2016 May 16.
18. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *Bmj* 2005; 330 (7491), 576-80
19. August P, Sibai BM. "Preeclampsia: Clinical Features and Diagnosis". Up To Date 2017 (online). Available from: [www.UpToDateInc.com/card](http://www.UpToDateInc.com/card) INTERNET. Accessed 2016 May 15.
20. Hadlock FB, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Estimating fetal age: Computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology* 1984; 152: 497-501.
21. Dayal AK, Manning FA, Berck DJ, Mussalli GM, Avila C, Harman CR, et al. Fetal death after normal biophysical profile score: An eighteen year experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1231.

22. Martinelli P, Grandone E, Colaizzo D, Paladini D, Scianname N, Margaglione M, et al. Familial thrombophilia and the occurrence of fetal growth restriction. *Haematologica* 2001; 86: 428-31.
23. Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high risk pregnancies: Systematic review with meta analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1379-87.
24. Roberts JM. Hypertension in Pregnancy. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* 2012-2013.
25. Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X, Reyes H, Roy C, Julien P, et al. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *Am. J. Obstet. Gynecol* 2010; 202 (3): 239.
26. Starzky KA, Salafie CM, Pezzulo JC, Lage JM, Parkash V, Vercuryse L, et al. Quantitative differences in arterial morphometry define the placental bed in preeclampsia. *Hum Pathol* 1997; 28 (3): 353-358.
27. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69 (1): 1-7.
28. Katabuchi H, Yih S, Ohba T, Matsui K, Takahashi K, Takeya M, et al. Characterization of macrophage in the decidual atherotic spiral artery with special reference to the cytology of foam cells. *Med Electron Microsc* 2003; 36 (4): 253-262.
29. Ong SS, Baker PN, Mayhew TM, Dunn WR. Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192 (2): 572-579.
30. Heinonen S, Taipale P, Saarikoski S. Weights of placentae from small-for-gestational age infants revisited. *Placenta* 2001; 22: 399-404
31. American College of obstetricians and gynecologists. Intrauterine growth restriction. ACOG practice bulletin no.12. *Washington, DC: American College of obstetricians and gynecologists, 2000.*
32. Harding K, Evans S, Newnham J. Screening for the small fetus: A study of the relative efficacies of ultrasound biometry and symphysiofundal height. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995; 35: 160-4.

33. Sanjay G, Giriya W. Preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol* 2014; 64 (1): 4-13.
34. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12 (2): 387-389.
35. Laufer MR, Ecker JL, Hill JA. Pregnancy outcome following ultrasound-detected fetal cardiac activity in women with a history of multiple spontaneous abortions. *J Soc Gynecol Investig* 1994; 1: 138-42.
36. Hassold TJ. A cytogenetic study of repeated spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1980; 32 (5): 723-730.
37. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*. 2001; 357: 53-6
38. Urquia ML, Ying I, Glazier RH, Berger H, De Souza LR, Ray JG. Serious preeclampsia among different immigrant groups. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34: 348-52.
39. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33: 8-15.
40. Mañay N, Cousillas AZ, Alvarez C, Heller T. Lead contamination in Uruguay: the “La Teja” neighborhood case. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2008; 195: 93-115.
41. Vaziri ND, Sica DA. Lead-induced hypertension: role of oxidative stress. *Curr Hypertens Rep*. 2004; 6: 314-320.
42. Kurtay G, Çetinkaya ŞE. Gebelikte Hipertansif Bozukluklar. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Özel Dergisi*, 2008, 1: 1-12. 53
43. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*. 2001; 357: 53-6
44. Payne BA, Kyle PM, Lim K, Lisonkova S, Magee LA, Pullar B, et al. An assessment of predictive value of the biophysical profile in women with preeclampsia using data from the full PIERS database. *Pregnancy Hypertens* 2013; 3: 166-71.

45. Vige M, Yokoyama K, Ramezanzadeh F, Dahaghin M, Sakai T, Morita Y, Kitamura F, Sato H, Kobayashi Y. Lead and other trace metals in preeclampsia: a case-control study in Tehran, Iran. *Environ Res.* 2006; 100: 268–75.
46. Rastogi S, Nandlike K, Fenster W. Elevated blood lead levels in pregnant women: Identification of a high-risk population and interventions. *J Perinat Med.* 2007; 35: 492–6.
47. Eguchi, Kazuo O, Akihide O, Takako H, Chikako T, Kayo S, et al. [abstracts of American Society of Hypertension 27th Annual Scientific Meeting and Exposition]. *J Clin Hypertens* 2012; 14 (Suppl 1): doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00665.x.
48. Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, Hussein Y, Kusanovic JP, Yeo L, et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. *J Perinat Med* 2011; 39: 641–52. doi: 10.1515/JPM.2011.098.
49. Roberts D; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. Green-top Guideline No. 7. London: *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*; 2010. Available at:
50. Celik G, Eser A, Günay M, Yenerel NM. Bilateral Vision Loss after Delivery in Two Cases: Severe Preeclampsia and HELLP Syndrome. *Turk J Ophthalmol* 2015; 45 (6): 271-273.
51. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) Gebelikte Kardiyovasküler Hastalıkların Tedavisi için Görev Grubu. Gebelikte kardiyovasküler hastalıkların tedavisine ilişkin ESC kılavuzları. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2012; 40 (1): 70-120
52. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014; 348: 2301.
53. ACOG practice bulletin. Committee on Adolescent Health Care; Committee on Gynecologic Practice. *Obstet Gynecol.* 2013 Dec;122 (6): 1378-82.

54. Mouthon L, Berezne A, Bussone G, Noel LH, Villiger PM, Guillevin L. Scleroderma renal crisis: a rare but severe complication of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 40: 84–91.
55. The guideline summarized here has been prepared by the Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group, reviewed and approved by the Hypertension Guideline Committee, reviewed by the Maternal Fetal Medicine and Family Physician Advisory committees, and approved by the Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36 (5): 416–438.
56. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010 Aug; 116 (2 Pt 1): 402-14.
57. Chaemsaihong P, Cuenca-Gomez D, Plana MN, Gil MM, Poon LC. Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of preeclampsia? *Am. J Obstet Gynecol.* 2020 May; 222 (5): 437-450.
58. Roberge S, Sibai B, McCaw-Binns A, Bujold E. Low-Dose Aspirin in Early Gestation for Prevention of Preeclampsia and Small-for-Gestational-Age Neonates: Meta-analysis of Large Randomized Trials. *Am J Perinatol.* 2016 Jul; 33 (8): 781-5.
59. Kennedy DA, Woodland C, Koren G. Lead exposure, gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review of cause and effect. *J Obstet Gynaecol.* 2012; 32: 512–7.
60. Özbolat G, Tuli A, Effects of Heavy Metal Toxicity on Human Health Archives *Medical Review Journal* 2016; 25 (4): 502-521.
61. Kjellstrom T, Nordberg G.F. A kinetic model of cadmium metabolism in the human being. *Environ. Res.* 1978, 16, 248–269.
62. Eguchi A, Kazuo O, Akihide O, Takako H, Chikako T, Kayo S, et al. [abstracts of American Society of Hypertension 27th Annual Scientific Meeting and Exposition]. *J Clin Hypertens* 2012; 14.

63. Mouthon L, Berezne A, Bussone G, Noel LH, Villiger PM, Guillevin L. Scleroderma renal crisis: a rare but severe complication of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 40: 84–91.
64. ACOG practice bulletin. Committee on Adolescent Health Care; Committee on Gynecologic Practice. *Obstet Gynecol.* 2013 Dec; 122 (6): 1378-82.
65. Gundacker, C.; Hengstschlager, M. The role of the placenta in fetal exposure to heavy metals. *Wien. Med. Wochenschr.* 2012, 162, 201–206.
66. Kukongviriyapan, U.; Apaijit, K.; Kukongviriyapan, V. Oxidative stress and cardiovascular dysfunction associated with cadmium exposure: Beneficial effects of curcumin and tetrahydrocurcumin *Tohoku J. Exp. Med.* 2016, 239, 25–38.
67. Zhang, X.; Xu, Z.; Lin, F.; Wang, F.; Ye, D.; Huang, Y. Increased oxidative DNA damage in placenta contributes to cadmium-induced preeclamptic conditions in rat. *Biol. Trace Elem. Res.* 2016, 170, 119–127.
68. Al-Saleh, I.; Shinwari, N.; Mashhour, A.; Rabah, A. Birth outcome measures and maternal exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) in Saudi Arabian population. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2014, 217, 205–218.
69. Smith, J.B.; Dwyer, S.D.; Smith, L. Cadmium evokes inositol polyphosphate formation and calcium mobilization. Evidence for a cell surface receptor that cadmium stimulates and zinc antagonizes. *J. Biol. Chem.* 1989, 264, 7115–7118.
70. Vige M, Yokoyama K, Ramezanzadeh F, Dahaghin M, Sakai T, Morita Y, Kitamura F, Sato H, Kobayashi Y. Lead and other trace metals in preeclampsia: a case-control study in Tehran, Iran. *Environ Res.* 2006; 100: 268–75.
71. Rastogi S, Nandlike K, Fenster W. Elevated blood lead levels in pregnant women: Identification of a high-risk population and interventions. *J Perinat Med.* 2007; 35: 492–6.
72. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP. Preeclampsia: A renal perspective. *Kidney Int.* 2005; 67: 2101–13.
73. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. US Department of Health and Human Services. *Atlanta, US: 2007. Toxicological profile for lead.*

74. Barbosa FJR, Tanus-Santos JE, Gerlach RF, Parsons PJ. A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: Advantages, limitations and future needs. *Environ Health Perspect.* 2005; 113: 1669–74.
75. Nash D, Magder L, Lustberg M, Sherwin R, Rubin RJ, Kaufmann RB, Silbergeld EK. Blood lead, blood pressure, and hypertension in perimenopausal and postmenopausal women. *J Am Med Assoc.* 2003; 289: 1523–1532.
76. Dawson EB, Evans DR, Kelly R, Van Hook JW. Blood cell lead, calcium, and magnesium levels associated with pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *Biol Trace Elem Res.* 2000; 74: 107–16.
77. Magri J, Sammut M, Savona-Ventura C. Lead and other metals in gestational hypertension. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003; 83: 29–36.
78. Noura AJ, Tabassum H, Huda AM, Latifa AO, Amal AAS, Farah AK. Identification of predictive markers of pre-renal damage in pregnant women with preeclampsia and women at high risk: A prospective study conducted in Riyadh, Saudi Arabia. *Int J Med Sci Pub Health.* 2014; 3: 182–86.
79. Mañay N, Cousillas AZ, Alvarez C, Heller T. Lead contamination in Uruguay: the “La Teja” neighborhood case. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2008; 195: 93–115.
80. Pauli J.M, Repke J.T. Preeclampsia: Short-term and long-term implications. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 2015, 42, 299–313.
81. Kantola M, Purkunen R, Kröger P, Tooming A, Juravskaja J, Pasanen M, Saarikoski S, Vartiainen T (2000) Accumulation of cadmium, zinc, and copper in maternal blood and developmental placental tissue: differences between Finland, Estonia, and St. Petersburg. *Environ Res* 83 (1): 54–66.
82. Laine JE, Ray P, Bodnar W, Cable PH, Boggess K. Placental Cadmium Levels are Associated with Increased Preeclampsia Risk. *PLoS ONE* 2015; 10 (9): 341
83. Kahn LG, Trasande L. Environmental Toxicant Exposure and Hypertensive Disorders of Pregnancy: Recent Findings. *Current Hypertension Reports* 2018; 20: 87.

84. Harrington JM & & Young DJ & Fry RC & Weber FX & Sumner SS & Levine KE Validation of a Metallomics Analysis of Placenta Tissue by Inductively-Coupled Plasma Mass Spectrometry 17 April 2015 /Accepted: 29 June 2015 /Published online: 9 July 2015 *Springer Science+Business Media New York* 2015
85. Wang F, Fan F, Wang L, Ye W, Zhang Q, Xie S. Maternal Cadmium Levels During Pregnancy and the Relationship with Preeclampsia and Fetal Biometric Parameters. *Biological Trace Element Research* (2018) 186: 322–329.
86. Zhang Q, Huang Y, Zhang K, Huang Y, Yan Y, Wang F, et al. Cadmium-induced immune abnormality is a key pathogenic event in human and rat models of preeclampsia. *Environmental Pollution* 2016; 218: 770-782
87. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dash JS, Hoffman BL, et al. Williams Obstetrics. 24th edition. New York: *McGraw-Hill companies*; 2014. pp. 728–80.
88. Bayat F, Akbari AAS, Dabirioskoei A, Nasiri M, Mellati A. The Relationship Between Blood Lead Level and Preeclampsia. *Electron Physician*. 2016; 8 (12): 3450–3455.
89. Rothenberg SJ, Manalo M, Jiang J, et al. Blood lead level and blood pressure during pregnancy in South Central Los Angeles. *Arch Environ Health* 1999; 54: 382-9.
90. Vigeh M, Yokoyama K, Ramezanzadeh F, Dahaghin M. Lead and other trace metals in preeclampsia: A case–control study in Tehran, Iran. *Environmental Research* 2006;100: 268-275.
91. Lavicoli I, Calabrese EJ. Redefining low lead levels. *Environ Health Perspect* 2011; 119: A202.
92. SM Motawei, SM Attalla, HE Gouda, MA El-Harouny, AM El-Mansoury. Lead Level in Pregnant Women Suffering from Pre-eclampsia in Dakahlia, Egypt. *Int J Occup Environ Med* 2013; 1: 4-20.
93. Lopes AC, Peixe TS, Mesas AE, Paoliello MM. Lead Exposure and Oxidative Stress A Systematic Review. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2016; 236: 193–238.

94. Kim YM, Chung JY, An HS, Park SY, Kim BG, Bae JW, et al. Bio-monitoring of Lead, Cadmium, Total Mercury, and Methylmercury Levels in Maternal Blood and in Umbilical Cord Blood at Birth in South Korea. *Int J Environ Res Public Health*. 2015; 12 (10): 13482–93.



## EKLER

### EK-1. Özgeçmiş

#### A. KİŞİSEL BİLGİLER

*Bu bölümde verilen bilgilerin güncel ve ulaşılabilir olması gerekmektedir.*

Adı soyadı: RAUL AZİMOV

Doğum tarihi:14/11/1986

Yabancı dil bilgisi: İngilizce, Rusça

Görev yeri: İnönü Üniversitesi Kadın Hatalıkları ve Doğum ABD

E-posta adresi: raul.azimov@yahoo.com

Telefon:05358404404

#### B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülteyi lütfen belirtiniz: Azerbaycan Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihini lütfen yıl olarak belirtiniz: 2010

Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Araştırma Görevlisi

#### C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşları lütfen belirtiniz:

2010-2011 Azerbaycan Füzuli İl Hastanesi

2011-2013 Azerbaycan Terter İl 703 nolu numaralı Kışlada Üsteğmen-doktor

2013-2015 Azerbaycan Nigar Özel Hastanesi

2016- İnönü Univerisitesi Turgut Özal Araştırma Hastanesi

#### D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

*Bu bölümde verilen bilgiler, tarih sıralamasına göre, en eski tarihliden yeni tarihliye doğru sıralanmalıdır.*

İyi klinik uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında eğitim alınmışsa, alınan kurum/kuruluşun adı ve tarihi ile lütfen belirtiniz:

Varsa, araştırmacı olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

Varsa, izleyici (monitör) olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

Varsa, saha görevlisi olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

Varsa, araştırma eczacısı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

**E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI**

El yazısıyla adı soyadı:

Tarih (gün/ay/yıl olarak): .../.../.....

İmza:

X X X X

## EK-2. Etik Kurul Onayı

### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                                                                             |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Preeklampsi Hastalarda Ağır Metal Düzeylerinin (Cd,Al,Pb) Değerlendirilmesi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 2018/122                                                                    |

|                      |                  |                                                            |
|----------------------|------------------|------------------------------------------------------------|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU                    |
|                      | AÇIK ADRESİ:     | İnönü Üniversitesi Merkez Kampüsü, 44280, Malatya, Türkiye |
|                      | TELEFON          | +90 422 341 06 60 / 1219                                   |
|                      | FAKS             | +90 422 341 00 36                                          |
|                      | E-POSTA          | inu.dhek@inonu.edu.tr                                      |

BAŞVURU BİLGİLERİ

|                                                                                           |                                                                                |                                          |                                    |                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                         | Doç. Dr. Abdullah KARAER                                                       |                                          |                                    |                                       |
| KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI                                         | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı     |                                          |                                    |                                       |
| KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                       | MALATYA                                                                        |                                          |                                    |                                       |
| VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI                                                     |                                                                                |                                          |                                    |                                       |
| DESTEKLEYİCİ                                                                              |                                                                                |                                          |                                    |                                       |
| PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI<br>(TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) |                                                                                |                                          |                                    |                                       |
| DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ                                                          |                                                                                |                                          |                                    |                                       |
| ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ                                                                 | FAZ 1                                                                          | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                           | FAZ 2                                                                          | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                           | FAZ 3                                                                          | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                           | FAZ 4                                                                          | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                           | Gözlemsel ilaç çalışması                                                       | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                           | Tıbbi cihaz klinik araştırması                                                 | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                           | İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                           | İlaç dışı klinik araştırma                                                     | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                           | Diğer ise belirtiniz                                                           |                                          |                                    |                                       |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                                                             | TEK MERKEZ<br><input type="checkbox"/>                                         | ÇOK MERKEZLİ<br><input type="checkbox"/> | ULUSAL<br><input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. SaİM YOLOĞLU  
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                               |                                                                             |                                       |                                       |                            |                                       |                                       |                            |           |
|----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|-----------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            |                               | Preeklampsi Hastalarda Ağır Metal Düzeylerinin (Cd,Al,Pb) Değerlendirilmesi |                                       |                                       |                            |                                       |                                       |                            |           |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                               | 2018/122                                                                    |                                       |                                       |                            |                                       |                                       |                            |           |
| Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU     | Onkoloji                      | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi                                            | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |           |
| Prof. Dr. Yılmaz TABEL           | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi                                            | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input type="checkbox"/> |           |
| Doç. Dr. Seda TAŞDEMİR           | Tıbbi Farmakoloji             | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi                                            | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input type="checkbox"/> |           |
| Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KARATAŞ    | Tıp Tarihi ve Etik            | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi                                            | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input type="checkbox"/> |           |
| Dr. Öğr. Üyesi Sedat AKBAŞ       | Anesteziyoloji ve Rea.        | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi                                            | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input type="checkbox"/> | KATILMADI |
| Necila DENİZ                     | Eczacı                        | Serbest Eczacı                                                              | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input type="checkbox"/> |           |
| Abdullah DEMİREL                 | Hukuk                         | Serbest Avukat                                                              | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input type="checkbox"/> | KATILMADI |
| Hasan KONAN                      | Sivil Üye                     | MSD Ltd. Şti.                                                               | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input type="checkbox"/> |           |

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sami YOLOĞLU  
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.