

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

**PREEKLAMPSİ OLGULARINDA PROHİBİTİN
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Hasan Burak KESER**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ebru ÇELİK KAVAK**

**ELAZIĞ
2020**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, cerrahinin temel ilkelerini bizlere öğreten, her konuda bizlere destek olan değerli hocalarım; Doç. Dr. Ebru ÇELİK KAVAK, Prof. Dr. S. Burçin KAVAK, Doç. Dr. Remzi ATILGAN, Doç. Dr. Alparslan AKYOL, Doç. Dr. Şehmus PALA, Dr. Öğretim Üyesi Melike ASLAN, Dr. Öğretim Üyesi Şeyda YAVUZKIR'a,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarım ve kliniğimizin kıymetli hemşire, sekreter ve personel ekibine,

Bugünlere gelmemi sağlayan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve daima yanımda olan annem, babam ve kıymetli kardeşime,

Sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Alev KESER, canım oğlum Kemal Mete Keser'e ve canım kızım Umay Keser'e,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hasan Burak KESER

ÖZET

Preeklampsi obstetrideki en önemli komplikasyonlardan biridir. Gebeliklerin %2-7'sini etkilemektedir. Gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri olarak tanımlanır ancak mevcut durum hipertansiyon ve proteinüriden daha öte, tüm vücudu ilgilendiren multisistemik ve kompleks bir sendromdur. Preeklampsi ve komplikasyonlarına bağlı her yıl dünyada yaklaşık 50.000 anne ve 900.000 bebek ölümü meydana gelmektedir, bu da tüm maternal ölümlerin yaklaşık %12'si demektir. Hastalığın başlangıcı ve klinik seyri tahmin edilemez. Bu nedenle hastalığın tanı ve tedavisinde güçlü araçlara ihtiyaç vardır.

Prohibitinlerin (PHB), hücresel lokalizasyonları ve hücre tipleriyle tanımlanabilecek birçok fonksiyonu olduğu bildirilmiştir. Prohibitinlere atfedilen fonksiyonlar arasında nükleer transkripsiyonda görev alması, plazma zarı lipid iskelet proteini oluşu, mitokondri içinde bir mitokondriyal morfojeniz proteini oluşu ve apoptoz düzenleyici oluşu sayılabilir. Ayrıca, indüklenmiş oksidatif stres PHB ifadesiyle ilişkilendirilmiştir. Endotel hücrelerinde, PHB'nin down-regülasyonu, mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin artması ve hücresel yaşlanma ile sonuçlanmıştır. Prohibitin aktivite dizisi, bu proteinlerin, iltihaplanma, obezite ve kanser dâhil olmak üzere çeşitli hastalık durumları için çekici terapötik hedefler olabileceğini düşündürmektedir, ancak hücreye bağlı fonksiyonlarının daha iyi anlaşılması zorunlu görünmektedir.

Preeklampsinin patofizyolojisi ve prohibitinin hücresel düzeydeki etkileri göz önüne alındığında prohibitini preeklampsinin patofizyolojisini aydınlatmada dikkate değer bulunmuştur.

Çalışmamızda prohibitin düzeylerinin ağır preeklampsi ve preeklampsi ile komplike gebelerde sağlıklı gebelere kıyasla anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir ($p<0,001$). Bu çalışma prohibitinin preeklampsinin fizyopatolojisinde rol alabileceğini göstermektedir. Bu veriler ışığında prohibitinin preeklampsinin tanı ve tedavisinde kullanımı düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: prohibitin, preeklampsi, gebe, oksidatif stres, apoptozis.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE LEVELS OF PROHIBITIN IN PREECLAMPSIA CASES

Preeclampsia is one of the most important complications in obstetrics. It affects 2-7% of pregnancies. It is defined as hypertension and proteinuria that occur after the 20th week of pregnancy, but the current situation is more than hypertension and proteinuria, it is a multisystemic and complex syndrome that concerns the whole body. Every year, approximately 50,000 mothers and 900,000 babies die due to preeclampsia and its complications, which means approximately 12% of all maternal deaths. The onset and clinical course of the disease is unpredictable. Therefore, powerful tools are needed in the diagnosis and treatment of the disease.

Prohibitins (PHB) have been reported to have many functions that can be identified by their cellular localization and cell types. Functions attributed to prohibitins include their involvement in nuclear transcription, the formation of a plasma membrane lipid skeleton protein, a mitochondrial morphogenesis protein within the mitochondria, and its apoptosis regulator. In addition, induced oxidative stress has been associated with PHB expression. Down-regulation of PHB in endothelial cells resulted in increased production of mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and cellular aging. The sequence of activity of the prohibit suggests that these proteins may be attractive therapeutic targets for various disease states, including inflammation, obesity and cancer, but a better understanding of their cell-related functions seems mandatory.

Considering the pathophysiology of preeclampsia and the effects of prohibitin at the cellular level, it has been found remarkable in clarifying the pathophysiology of pre-eclampsia.

In our study, it was found that prohibitin levels significantly increased in pregnant women complicated with severe preeclampsia and preeclampsia compared to healthy pregnant women ($p < 0,001$). This study demonstrates that the prohibit may play a role in the physiopathology of preeclampsia. In the light of these data, the use of prohibitin in the diagnosis and treatment of preeclampsia can be considered.

Keywords: prohibitin, preeclampsia, pregnant, oxidative stress, apoptosis.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Plasenta	1
1.1.1. Plasentanın Genel Yapısı	1
1.1.2. Plasentanın Fonksiyonları	1
1.1.3. Plasentanın Villöz Yapıları	2
1.1.3.1. Sitotrofoblast	2
1.1.3.2. Sinsityotrofoblast	3
1.1.3.3. Villus Stroması	4
1.1.3.3.1. Hofbauer Hücreleri	4
1.1.3.3.2. Villus Damarları	5
1.1.4. Plasentanın Non-Villöz Yapıları	5
1.1.4.1. Desidua	5
1.1.4.2. Spiral Arterler	6
1.1.4.3. Koryonik Plak ve Koryon Tabakaları	7
1.1.4.4. Bazal Plak	7
1.1.4.5. Ekstravillöz Ara Trofoblastlar ve Hücre Kolonları	8
1.1.4.6. Fibrinoid	9
1.1.5. Plasental Villus Tipleri	11
1.1.5.1. Mezenkimal Villus	11
1.1.5.2. Olgunlaşmamış Ara Villus	11
1.1.5.3. Olgunlaşmış Ara Villus	12
1.1.5.4. Kök Villus	13
1.1.5.5. Terminal Villus	13

1.1.5.6. Plasental Kan Dolaşımı	14
1.2. Gebelikte Hipertansiyon Sınıflaması	15
1.2.1. Preeklampsia	15
1.2.1.1. Risk Faktörleri	17
1.2.1.2. Maternal ve Fetal Komplikasyonlar	18
1.2.1.3. Etiyopatoloji	19
1.3. Eklampsia	22
1.3.1. Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu ve Tedavisi	23
1.3.2. Eklampside Yönetim	24
1.3.3. Hellp Sendromu	25
1.4. Preeklampside Yönetim	26
1.4.1. Preeklampside Antihipertansif ve Antikonvülsif Tedavi	28
1.5. Preeklampsia Öngörüsünde Kullanılan Testler	31
1.5.1. Ortalama Arteriyal Basınç (OAB)	33
1.5.2. Uterin Arter Doppler	33
1.5.3. Biyokimyasal Belirteçler	35
1.6. Prohibitin	36
1.6.1. Prohibitin ve Apoptozis	36
1.6.2. Prohibitin ve Oksidatif Stres	37
2. GEREÇ ve YÖNTEM	38
2.1. Verilerin İstatistiksel Analizi	39
3. BULGULAR	40
3.1. Maternal Yaş	40
3.2. Gebelik Sayısı	40
3.3. Gebelik Haftası	41
3.4. Sistolik Kan Basıncı	41
3.5. Diyastolik Kan Basıncı	42
3.6. Ortalama Arteriyal Basınç (OAB)	42
3.7. Serum Prohibitin Düzeyleri	43
4. TARTIŞMA	45
5. KAYNAKLAR	51
6. ÖZGEÇMİŞ	70

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Preeklampsia tanı kriterleri	16
Tablo 2. Ağır preeklampsia belirteçleri	16
Tablo 3. Erken ve geç klinik bulgu veren preeklampsia olgularının özellikleri	17
Tablo 4. Preeklampsia gelişme riskini artıran faktörler	18
Tablo 5. Preeklampsinin maternal ve fetal komplikasyonları	19
Tablo 6. Antihipertansif tedavi endikasyonları	29
Tablo 7. Antihipertansif ilaç tedavisi	30
Tablo 8. Antikonvulsif tedavide kullanılan ilaçlar	31
Tablo 9. Preeklampsia öngörüsünde kullanılan testler	32
Tablo 10. Grupların yaş ortalaması	40
Tablo 11. Grupların gebelik haftaları	41
Tablo 13. Grupların diyastolik kan basıncı	42
Tablo 14. Ortalama arteriyel basınç	43
Tablo 15. Grupların serum inhibitör düzeyleri	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Koryonik villus	14
Şekil 2.	A, B sağlıklı gebelerde normal trofoblast invazyonu	20
Şekil 3.	Preeklampside yetersiz trofoblast invazyonu	20
Şekil 4.	Ortalama UtA PI ((UtA sağ PI+UtA sol PI) / 2) değerinin gebelik haftasına göre dağılımı	34
Şekil 5.	Grupların gebelik sayıları	40
Şekil 6.	Grupların serum inhibitin düzeyleri	44

KISALTMALAR LİSTESİ

AFI	: Amniotic Fluid Index
AFP	: Alfa Fetoprotein
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
CRP	: C- Reaktif Protein
D	: Diastol
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation
dL	: Desilitre
DNA	: Deoksiribo Nukleik Asit
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
gr	: Gram
HCG	: Human Chorionic Gonadotropin
Hg	: Civa
IL	: Interlokin
IFNγ	: Interferon Gamma
IU	: International Unit
L	: Litre
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
mg	: Miligram
MgSO₄	: Magnezyum Sülfat
mm	: Milimetre
MoM	: Multipl of the Median
NO	: Nitrik Oksit
OAB	: Ortalama Arteryal Basıncı
Ort	: Ortalama
P	: P değeri, Probability, İstatistiksel Anlamlılık Değeri
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PHB	: Prohibitin
PI	: Pulsatilité İndeksi
PIGF	: Placental Growth Factor
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri

S	: Sistol
sFlt1	: Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
ss	: Standart Sapma
Th	: T helper
TGF-β	: Transforming Growth Factor Beta
TNF-α	: Tumor Nekrosis Faktor Alfa
TXA2	: Tromboxan A2

GİRİŞ

1.1. Plasenta

1.1.1. Plasentanın Genel Yapısı

Plasenta, koryon ve desiduanın birbirine kaynaşması ile oluşan ekstraembriyal bir doku olup üç tanesi maternal, üç tanesi de fetal kısma ait toplam altı tabakadan meydana gelmektedir (1). Fetal tabakalar; allantois kesesi, kan damarlarını döşeyen endotel, korioallantoik mezodermal bağ doku ve koryon epitelidir. Maternal tabakalar ise damar endoteli, endoteli saran bağ doku ve yüzey epitelidir (2). İnsan plasantasının ortalama uzunluğu 185 mm, hacmi 497 ml, kalınlığı 23 mm ve ağırlığı 500 gr'dır (3). Plasental ağırlık ve kalınlık gibi özellikler gebelik haftasına göre değişiklikler gösterir. Plasenta maksimum büyüklüğüne 36. haftada ulaşır. Plasentanın fetal yüzü maternal yüze göre düzgün yüzeyli ve soluk renktedir. Bu görünüm amnion ve koryon zarlarına bağlıdır (3). Plasentada en dışta, fetusa yakın olan amnion zarı ve amnion zarının hemen altında yer alan koryon zarı olmak üzere iki membran bulunmaktadır. Bu membranlardan sonra sırasıyla koryonik villuslar, intervillöz boşluklar, desidua ve miyometrium gelir (4).

1.1.2. Plasentanın Fonksiyonları

Plasentanın öncelikli görevi fetus ve anne arasında fizyolojik değişimlere aracılık etmek olmasına karşın, gebelik süresince önemli bir endokrin organ olarak da hizmet eder. Plasentanın özellikle fetal kısmı, anne ve fetusun kanlarının karışmasını önlemede bir bariyer olarak iş görmektedir (2). Plasentanın ana fonksiyonu fetal-maternal moleküllerin, iyonların ve gazların değişimini düzenlemektir. Bu fonksiyon, fetal kılcıl damarlara komşu olan sinsityotrofoblastın özelleşmiş bölgelerinde gerçekleştirilir. Plasental bariyer boyunca molekül transferi, interselüler ve transselüler yolu izleyebilir (5). Plasentanın; metabolizma, taşıma ve endokrin işlevi olmak üzere üç temel görevi vardır (6). Plasentadan kolayca geçebilen maddeler oksijen (O_2), su (H_2O) ve inorganik iyonlardır. Daha sonra düşük molekül ağırlıklı maddeler geçerler. Bu maddeler embriyonun anabolik fonksiyonu için gereklidir ve aktif taşıma yoluyla alınırlar. Protein hormonlar ile antikor gibi büyük maddeler pinositoz ile alınırlar. Taşınan moleküllerin en

önemlisi antikorlardır. Antikorlar, embriyoda bağışıklık sistemi aktif hale gelinceye kadar fetusu hastalıktan korur (2).

1.1.3. Plasentanın Villöz Yapıları

1.1.3.1. Sitotrofoblast

Villusun sitotrofoblastik hücreleri (Langhans hücreleri), büyük bir çekirdeğe sahiptirler ve PAS-pozitif boyanan sitoplazma içerirler. Genellikle bu hücrelerde gebeliğin erken dönemleri sırasında mitoz görülür ve çeşitli proliferasyon belirteçleri ile boyanırlar. Sitotrofoblast, ilk trimesterde villus etrafında kesintisiz bir tabaka oluşturur. Aynı zamanda, koryonik plakta ve koryon leavede de sürekli bir tabaka olarak bulunur. Gebeliğin ikinci trimesteri boyunca sitotrofoblastlarda nadiren mitoz görülebilir. Sitotrofoblast, ikinci trimesterde villus çevresinin %50'sini ve son trimesterde de villus çevresinin %20'sini kapsar. Düzleştiriklerinden ve diğer stromal hücrelerden kolaylıkla ayırt edilemediklerinden dolayı sitotrofoblastik hücrelerin tanımlanması genellikle zordur. Trofoblast bazal membrandaki konumları sayesinde bu hücreler, sitotrofoblastik hücreler olarak tanımlanırlar (7). Sitotrofoblastların iyi gelişmiş desmozomları vardır. Retiküler bir bazal membran, sitotrofoblastı villöz stromadan ayırır. Gebeliğin erken döneminde sitotrofoblastlar bol miktarda glikojen içerirler ve plasenta olgunlaştıkça daha az görünür hale gelirler, ancak tamamen kaybolmazlar. Sitotrofoblastlarda az miktarda lipidler de görülebilir. Postmatür plasentada sitotrofoblastik hücreler nadirdir ve bazıları vakuolizasyon özellik gösterirler (8). Sinsityotrofoblastlar hasara uğradığı zaman sitotrofoblastların görünür hale geldiği düşünülür ve bu durum iskemi, preeklampsi, esansiyel hipertansiyon, preterm ve uzamış gebelik, diyabetes mellitus ve Rh uyumsuzluğunda görülebilir (9). Sitotrofoblastın özelleşmiş formları olan hücre kolonları, postovuluar 14. günün sonunda bağlayıcı villusun uçlarında görülür. Bu hücre kolonlarının sitotrofoblastı, sıklıkla polimorfik ve genişleyebilen yapıdadır. Hücre kolonlarında sık sık mitoz görülür ve glikojen bol miktarda bulunur (10). Koryon leavenin sitotrofoblastı, maternal dokuları fetal dokulardan ayırır. Buradaki sitotrofoblast, sitotrofoblast kabuğunun uterin luminal bölümünden kalıntıdır. Buradaki sitotrofoblastik hücreler büyüktür, vakuolizedir ve gebelik boyunca bol miktarda glikojen içerirler. Sitotrofoblast adaları, özellikle kan dolaşımının yetersiz olduğu bölgelerde, koryonik

villusların uçlarında oluşur. Gebeliğin ilk ayında başlangıçta geç oluşan adalar, üçüncü ila altıncı aylarda en belirgin halde görülmekle birlikte, üçüncü trimesterde de bulunabilir. Adaların çoğu, bağlayıcı villusa ya da plasental septaya bağlıdır ve maternal intervillöz alanın içine doğru uzanırlar (7).

1.1.3.2. Sinsityotrofoblast

Sinsityotrofoblast, trofoblastik kabuğun dış kısmında oluşur. Ayrıca intervillöz alan içinde bir endotel olarak işlev görür. Spesifik bir bazal membran sinsityotrofoblastı, sitotrofoblasttan ayırmaz. Sinsityotrofoblast, başlangıçta çok sayıda büyük ve homojen dağılmış çekirdeklere sahiptir ve çekirdekler, intervillöz alandan uzaklaşmak için kümelenme eğilimi gösterirler. Gebeliğin sonlarına doğru sinsityotrofoblast çekirdekleri daha küçük ve düzensiz şekillidir. İlk trimester boyunca sinsityum belirgin şekilde vakuolize olmuştur. Bu vakuoller, çekirdeği kresantik şekilde sarar. Gebelik ilerledikçe vakuolizasyonun belirginliği azalır. Sinsityum sitoplazması, sitotrofoblastın sitoplazmasından daha bazofiliktir. Sinsityotrofoblast hem apoptoza hem de nekroza uğrar. Apoptotik hücreler; sinsityotrofoblast yüzeyinde süreksizliklere neden olan mikrovillus kaybına sebep olur. Ayrıca marjinyasyon ve kümelenme özelliğine sahiptir. Post-menstrual 9.-12. haftalar arasında sinsityotrofoblast tabakasında kesintiler başlar. Kesintiye uğrayıp aşınan tabakada yeniden epitel oluşumuna olanak sağladığı düşünülen fibrin birikir (11). Sinsityotrofoblast, progenitör sitotrofoblasttan oluşur. Sinsityotrofoblastlar mitotik aktivite göstermezler ve gebeliğin başlarında çoğalırlar. Bu hücreler proliferasyonu durdursalar bile DNA sentezi endoreduplikasyon ile devam eder. Bununla birlikte sinsityotrofoblast çekirdeklerinin çoğu diploiddir (12). Sinsityal tomurcuklar yüzeysel görünüme sahiptir; intervillöz boşluğun içine doğru uzanırlar. Bulundukları villuslara bir bağlantı sapıyla bağlı konumdadırlar. Bu tomurcuklar stromanın merkezi konsantrasyonuna sahip olabilir ve yeni villus gelişmesinin ilk safhasını temsil edebilirler. Sonunda tomurcuklardan villus kökünün stroması ile birlikte sitotrofoblast elde edilir. İşlem vaskülarizasyon ile tamamlanır. Villus oluşumu gebelik boyunca devam eder ancak son trimesterdeki oluşumlarda daha ince villuslar meydana gelir. Bazı tomurcukların bağlantı sapı zamanla giderek zayıflar ve sonunda kopar. Bu kopmanın sonucunda gebelik boyunca endometrial ve miyometrial

damarlara gönderilebilen, intervillöz boşlukta serbestçe kayabilen bir sinsityum oluşur (13). Sinsityal düğümler; oluşumları ve fonksiyonları retrogresif olabilen, olgunlaşabilen çekirdek kümeleridir. Sinsityal düğümler villus çevresinin üzerinde belli belirsiz uzanır. Abartılı oranlardaki sinsityal düğümler, Tenney-Parker olarak adlandırılır ve postmatür plasentada ve preeklampside infarkt alanları gibi iskemik bölgelerde görülür. Sinsityal köprülerin, villuslar arasındaki komşu sinsityal düğümlerin füzyonuyla oluşturulduğu ve villus kılcal damarlarını korumak için iç destek sistemi olarak işlev yaptıkları düşünülmektedir (14).

1.1.3.3. Villus Stroması

Villus stroması, sekonder villusun oluşumu sırasında ekstraembriyonik mezodermden farklılaşan gevşek bir mezenkimaya sahiptir. Bağ dokusu içine doğru gelişir ve yoğunluğu, villus türünün farklılaşma derecesine ve yaşına bağlıdır. Kan damarlarının yanı sıra, villöz stroma; fibroblastlar ve Hofbauer hücreleri olmak üzere iki ana bileşene sahiptir. Fibroblastlar uzamış yapıdadır ve başlangıçta kan damarlarının etrafında görülen retikulini ve kollajeni üretirler. Arteriollerde elastin bulunmasına rağmen villus stroması içinde elastik lifler tanımlanmamıştır. Düz kas ise sadece kök villustaki kan damarlarının bir bileşenidir ve stromada bulunmaz. Villus stromasında az miktarda mast hücresi bulunabilir; işlevleri belirsizdir ancak olasılıkla intervillöz trombozu önlemeye yardımcı olurlar (7).

1.1.3.3.1. Hofbauer Hücreleri

Hofbauer hücreleri, villus, koryon ve amniyon stromasında bulunan mezenkimal orjinli özel fagositik hücrelerdir. Hofbauer hücreleri, mitoz geçirme ve kendi kendini kopyalama yeteneklerine sahiptirler; bu, kemik iliği kaynaklı makrofajların sahip olmadığı bir özelliktir. Bu hücreler yuvarlak veya ovaldir, nadiren düzensizdir ve sitoplazmik çıkıntılar gösterebilir. Çekirdek yuvarlak veya nadiren kresentik ve eksantrik olabilir. Sitoplazma vakuolize olmuş, bol ve eozinofiliktir. Vakuoller, lipid materyali içerebilir. Hofbauer hücre popülasyonu stromal hücrelerin yaklaşık %40'ını oluşturur ve gebelik boyunca nispeten sabittir (15). Hofbauer hücreleri, muhtemelen villus stromasının baskısı nedeniyle gebeliğin ilerleyen dönemlerinde daha ipliksi ve fibroblast benzeri oldukları için prematüre plasentalarda daha kolay görülebilir. Hofbauer hücreleri, sitoplazmik lizozomlara

sahiptir ve bu nedenle doğuştan gelen bazı metabolizma hastalıklarında depolama ürünü için bir hedeftirler (15). Hofbauer hücreleri ilk trimesterde bazı sınıf II majör histokompatibilite kompleksi belirleyicilerini eksprese eder ve bu ekspresyon üçüncü trimesterde güçlenir. Bu durum hücre adezyonu ve antijeni temsil etme kapasitesinde olduğu gibi, Hofbauer hücrelerinin aşamalı olarak fonksiyonel olgunlaşması hakkında fikir verebilir (7).

1.1.3.3.2. Villus Damarları

Kan damarları, başlangıçta mezenkimal hücrelerden vaskülogenez yolu ile oluşur. Mezenkimal hücreler, kapiller endoteli ve hematopoietik kök hücrelerinin öncülleri olan hücre sıralarına dönüşür. Lümen, interselüler yarıkların açılması ile gelişir ve post-menstrual 5.-26. haftalar arasında, vaskülerite için temel oluşturur. Gerçek anjiyogenez, gebeliğin 20.-40. haftaları arasında oluşur. Angiyogenez önceden var olan damarlardan gelişen, endotel proliferasyonu ve uzunlamasına büyüyen dalların oluşumuyla başlar. Damarlar, endotelin perisitle çevrelenmesiyle oluşur ve gebeliğin son 10 haftası boyunca tamamlanmış bir bazal lamina görülür (16).

1.1.4. Plasentanın Non-Villöz Yapıları

1.1.4.1. Desidua

Desidua, post-menstrual 28. günden sonra görünür hale gelen progestasyonel etki altındaki endometrial stromal fibroblastları tanımlamak için kullanılan terimdir. Bu stromal hücreler çoğalır, epiteloid hale gelir, glikojen ve lipid biriktirirler. İnsanda implantasyon, endometrium içinde olduğundan desidua blastosisti tamamen kuşatır. Desidua kapsülaris uterus boşluğuna doğru çıkıntı yapar. Kesintisizdir fakat desidua bazalisten daha incedir. Desidua kapsülaris, kan akımının az olması nedeniyle atrofiye uğrar ve gebeliğin 22. haftasından sonra tanımlanamaz hale gelir. Desidua bazalis, implante blastosistin uzak kutbunda oluşur ve uterus boşluğu tarafındakinden daha kalın olmakla birlikte son trimesterde nadiren 0,1 cm'den daha kalındır. İmmatür plasentalar ve sezaryan kesitleri genellikle daha kalın bir desidua bazalis içerir. Desidua bazalis fetal ve maternal dokuların derinlemesine karıştığı alandır. Bu bölge boyunca maternal damarlar, intervillöz alanla iletişim halindedir

(17). Anormal implantasyon, miyometrium üzerinde (akreta), miyometrium içinde (inkreta) veya miyometrium boyunca serozata kadar (perkreta) olabilir. Placenta previa'da olduğu gibi alt uterin segmentteki implantasyon; akreta olarak tanımlanır çünkü bu bölgedeki endometrium ve endoserviks, uygun desidualizasyon için yetersizdir. Desidua bazalisin fonksiyonu, muhtemelen fetal trofoblastın miyometriuma aşırı invazyonunu sınırlamak ve böylece placenta accretayı önlemektir (17). Kronik inflamatuvar hücreler desiduanın normal bir bileşenidir ve az sayıdadır. Desiduada %70 oranında doğal öldürücü hücreler, %20 oranında makrofaj, %10 oranında T lenfosit ve az sayıda B lenfosit bulunur. Doğal öldürücü hücreler, lenfositlerin farklı bir formudur. Desiduadaki doğal öldürücü hücreler sitoplazmik granülasyona sahiptirler ve bu hücelere büyük granüler lenfositler denir. Sitokinler tarafından aktive edildiklerinde viral olarak enfekte olan, malign veya normal hücreleri öldürme yeteneğine sahip lymphokine-activated killer (LAK) hücreler haline gelirler. Makrofajların oranı gebelik boyunca artmakta ve doğal öldürücü hücreler istikrarlı bir şekilde azalmaktadır (18).

1.1.4.2. Spiral Arterler

İmplantasyonun ilk zamanları boyunca, postovulatuvar fazın 14. ila 18. günlerinde maternal spiral arter duvarının nekroza uğradığı görülmüştür (19, 20). Spiral arter endoteli olgunlaşır, hipertrofiye uğrar ve damar lümenine doğru ilerler. Son trimesterde plasental implantasyon alanında tahmini 100 maternal arter ve 50 ila 200 ven bulunmaktadır. Her plasental lobulun bir veya daha fazla spiral arterden beslendiği ve bir veya daha fazla ven ile drene olduğu varsayılmıştır. Desidua bazalisin yakından incelenmesiyle maternal spiral arterler girinti, çıkıntı veya salyangoz izi benzeri izler olarak tanımlanabilir. Spiral arterler, maternal intervillöz alana girdiklerinde tanımlanabilir. Spiral arterlerin temel dalları olan küçük musküler arterler, endometrium ve desiduanın üzerinde yer alır. İmplantasyon alanındaki maternal venöz sinüzoidler geniştir, plazma ve bazı maternal kan hücreleri ile doludur. Intervillöz alan, bu sinüzoidler ile postovulatuvar 14. güne kadar iletişim kurar. Ekstravillöz trofoblast, spiral arterleri istila ettiğinde desidual venlerde birkaç ekstravillöz trofoblastik hücre görülebilir. Genellikle venlerin çoğu desidua içinde düz-basık, göze çarpmayan, ince duvarlı ve endotel ile döşeli yapıdadır (21).

1.1.4.3. Koryonik Plak ve Koryon Tabakaları

Koryonik plak, trofoblastik kabuk ve laküna oluşumu ile başlar. Ekstraembriyonik mezoderm, blastosist boşluğundaki sitotrofoblast yüzeyinin çevresine yayılır ve böylece, koryonu oluşturur. İnterstisyel implantasyon nedeniyle villuslar gebeliğin ilk 8 haftası boyunca membranların tüm yüzeyini kaplar ve koryon frondozumu oluşturur. Koryon frondozum, koryonik plak veya plasental disk haline gelir ve post-menstrual 12. haftadan sonra görülebilir hale gelir. Villus atrofisiyle oluşan düz alana koryon leave denir. Villus atrofisinin anembriyonik bölgede maternal vaskülaritenin yetersiz oluşundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Atrofik villuslar son trimesterde tespit edilebilirler. Koryona bağlanmış olan trofoblastik kabuk son trimesterde Langhans fibrinoidinin yerine geçer. Koryonun dört tabakası vardır ve bu tabakalarda Hofbauer hücreleri bulunur. Birbirine geçmiş fibroblastların bulunduğu tamamlanmamış bir tabaka olan hücresel tabaka, amniyona en yakın olan tabakadır ve son trimesterde görülmemektedir. Retiküler tabaka, koryonun toplam zar kalınlığının çoğunluğunu oluşturur ve paralel retikülin liflerinden meydana gelir. Bu tabaka fetal kan damarlarını içeren alandır. Sonraki tabaka, yoğun bağ dokusundan oluşan pseudo-bazal bir membrandır. Maternal dokuya en yakın tabaka ise plasental diskin maternal intervillus boşluğu ile temas halinde olan ekstrasvillöz trofoblastları içeren bir trofoblast tabakasıdır. Bu tabaka, koryon leavenin atrofik villuslarını içerir (7).

1.1.4.4. Bazal Plak

Bazal plak, intervillöz alanın maternal yüzü olarak tanımlanır ve karmaşık yapıdadır. Bu plak ekstrasvillöz trofoblast, desidüal hücreler, fibrinoid, dejenerasyona uğrayan villus kalıntıları ve maternal damarları içeren çeşitli dokulardan oluşur. Bazal plak, bağlayıcı villus sitotrofoblast hücre kolonlarının uçlarından meydana gelir. Bazal plaktaki hücreler iri ve yuvarlaktır. Bu hücreler bol miktarda glikojen içerirler. İnvazif ekstrasvillöz trofoblast hücreleri kabuğun maternal yüzeyinden ayrılırlar ve yoğun bazofilik boyanma özellikleri ve pleomorfik şekilleri ile tanınabilirler. Bazı doku nekrozları, maternal ve fetal hücrelerin birbirine yaklaştığı yerde meydana gelir ve bu durum, invazif trofoblastın proteolitik aktivitesinin bir sonucu olarak yorumlanır. Bazal plağın kalınlaşması ise hücre kolonlarındaki

ekstravillöz trofoblastların büyük oranlarda çoğalmasının bir sonucudur (7). Trofoblast ve maternal desidua bazalisin sınır bölgesindeki fibrinoid birikimleri, desidua ve trofoblastın nekrotik kalıntılarıdır ve Nitabuch membranı veya fibrinoidi olarak adlandırılır. Nitabuch fibrinoidi dağınık bir şekilde desiduanın içine kadar uzanabilir. Rohr fibrinoidinin homojenliği azdır ve sıklıkla Nitabuch fibrinoidi ile bağlanır, bu da özellikle son trimesterde ayırt edilmelerini zorlaştırır (9). Rohr tabakası, Langhans'ın koryonik plak tabakasına benzer. Rohr tabakasına villus bağlandığında perivillöz fibrin ile devam eder ve villusu içine alır (22). Bazal plak; ekstravillöz trofoblast hücreleri, fibrinoid birikimler, gevşek bağ dokusu, desidua hücrelerinin karışımı ve bağlayıcı villus kalıntılarından oluşur. Bu bölgenin bağ dokusu; endometriyal stromal hücrelerden, küçük ve dallanmış fibroblast benzeri hücrelerden ve bazı makrofajlardan oluşur. Bazal plakta bulunan desidua hücrelerinin sayısı değişiklik gösterir. Bu hücreler, yok olabilirler veya bazal plakta bulunan hücrelerin çoğunu temsil edebilirler. Ekstravillöz trofoblast hücreleri ve desidua hücreleri birbirine karıştırılabilirler (23). Ekstravillöz trofoblastik hücreler, desidua hücrelerine göre daha büyük çekirdeğe ve daha fazla sitoplazmaya sahiptir ancak kesin tanımlama için özel boyalar gerekli olabilir (24).

1.1.4.5. Ekstravillöz Ara Trofoblastlar ve Hücre Kolonları

X hücreleri olarak da bilinen ekstravillöz intermediate (ara) trofoblastlar, sitotrofoblast ve sinsityotrofoblastlar arasında orta derecede farklılaşmış hücrelerdir. Ekstravillöz trofoblast, villus sınırlarının ötesine göç eden trofoblastlar için kullanılan terimdir. Bu hücreler koryonik plak, bazal plak, koryon laeve ve desidua bazaliste bulunur. Desidua'daki ekstravillöz intermediate trofoblastik hücreler, başlangıçta tek çekirdekli ancak gebeliğin ilk altı ayı boyunca aşamalı olarak çok çekirdekli hale gelirler. Bu hücreler genellikle Rohr ve Nitabuch fibrinoidinde tutulurlar ve desidua bazalisin bağlayıcı villusları ile ilişkili olabilirler (25). Bazal plakta bazofilik özellik gösteren geniş ve yuvarlak hücrelere, desidua'da ise pleiomorfik formlara kadar çeşitli morfolojik görünüşler sergilerler (26). Ekstravillöz trofoblast hücreleri, hücre dışı matriks salgılar ve genellikle maternal-fetal ara yüzde bulundukları için matriks genellikle ya anne kanından ya da desidua hücrelerinden salgılanan ürünlerden meydana gelen maternal bileşenlerle desteklenir. Karışık

kökenlerine bağlı olarak ortaya çıkan peritrofoblastik hücre dışı matriks birikimleri fibrinoid olarak adlandırılır. Ekstravillöz trofoblastın başlıca fonksiyonu; plasentaya tutarlı, yüksek hacimli, düşük hızlı maternal kan akışını sağlamak için spiral arterlerin fizyolojik dönüşümünü gerçekleştirmek ve spiral arterleri gebelik için uygun hale getirmektir (27). Tam dönüşüm, yalnızca ekstravillöz trofoblastın arterin yakınlarında olduğu zaman gözlenir. Ekstravillöz trofoblastların desiduanın derinlerine doğru işgali, insan plasentalarına özgü bir durumdur (28). Ekstravillöz trofoblast hücreleri, sitotrofoblast hücre kolonları olarak uzanan bağlayıcı villusun ucundan köken alır (29). Ekstravillöz trofoblastın, desidua stromaya ve spiral arterlere geçişini sağlamak için desidua ile bağlayıcı villusun temas kurması önemlidir (30). Hücre kolonundaki ekstravillöz trofoblastlar yuvarlak görünümündedir ve proliferatif kitle, proksimal uçtan distal uca itilmiş gibi görünmektedir (29). Sitotrofoblastik hücre kolonunun proksimal ucundaki villus sitotrofoblast hücreleri, trofoblast bazal membrana yakındır ve proliferatif bir haldedir (29). Kolonlardaki proliferatif etkinlik, gebeliğin erken dönemlerinde fazladır ve kolonlar oldukça büyük boyutlara erişebilir. İkinci trimesterin başında kolonlar daha kısadır ve bazal plak ile doğrudan ilişkili kompakt yapılara dönüşürler (31).

1.1.4.6. Fibrinoid

Langhans tarafından ilk kez 1877 yılında tanımlanan fibrinoid, insan plasentasının belirgin bir bileşenidir. Plasentanın villus kökleri gebeliğin sonuna doğru uzar ve plasentada fibrinoid birikimler oluşur. Ekstrasellüler madde olan fibrin, plasental salgı ürünleri ve ölü trofoblast hücrelerinden oluşur. Bu fibrinoid birikimleri subkoryyal Langhans tabakasını oluşturan koryonik plağın yanı sıra kök villus altındaki bazal plak seviyesinde ve fibrin birikimlerinin Rohr tabakasını oluşturduğu sitotrofoblast tabakalarında gerçekleşir. Desidua bazalisin de daha derinlerinde bulunan bu birikimler Nitabuch katmanını oluşturmaktadır. İmmünohistokimyasal, biyokimyasal, lektin histokimyasal ve ultrastrüktürel çalışmalar, fibrinoidin oluşum ve bileşimine göre değişen iki alt tipten oluştuğunu ortaya koymuştur (32). Fibrin tipi fibrinoid, pıhtılaşma anında meydana gelir ve esasen fibrinden oluşur (33). Fibrin tipi fibrinoid, maternal-fetal değişim yüzeylerindeki dejeneratif sinsiyotrofoblastın yerine geçerek bir çeşit yedek bariyer

görevi görür (33). Matriks tipi fibrinoid, ekstravillöz trofoblast hücrelerinin salgı ürünüdür ve esas olarak kollajen IV ve hücre dışı matriks glikoproteinlerinden oluşur (34). Matriks tipi fibrinoidin trofoblast istilasını düzenlediği düşünülmektedir. Bu fibrinoid bir çeşit "tutkal" olarak plasentayı uterus duvarına bağlar ve maternal-fetal bağışıklık etkileşimlerinde önemli bir rol oynar (33). Fibrin tipi fibrinoid; yoğun şekilde boyanan, kısmen fibriler, kısmen de ağ benzeri matriks oluşturur. Bu tip fibrinoid plazma fibronektinlerini içerir ancak ekstravillöz trofoblast hücrelerini, bazal lamina moleküllerini, hücresel fibronektinleri ve interstisyel matriks moleküllerini (kollajenler ve lamininler) içermez (34). Matriks tipi fibrinoid ise post proliferatif ekstravillöz trofoblast hücrelerine gömülüdür. Matriks tipi fibrinoid ancak trofoblast migrasyonu/invazyonu gerçekleştiğinde görülebilir. Matriks tipi fibrinoid, bol miktarda parlak ekstrasellüler matriks ile çevrelenmiş tek veya kümelenmiş ekstravillöz trofoblast hücrelerinin varlığı ile karakterizedir. Her iki fibrinoid tipi de birlikte lokalizedir. Dolayısıyla yakın morfogenetik ve fonksiyonel ilişkiler gösterirler (33). Fibrinoid birikimler, sağlıklı plasentaların tamamında bulunur ve gebelik sırasında kalınlıkları artar. Placenta fonksiyonunu etkilemeksizin placenta hacminin maksimum %30'unu kaplarlar. Normalde gebeliğin sonunda placenta hacminin %10 ila %20'sini kaplarlar. Fibrinoid birikimlerinin oluşumu, sinsityotrofoblastın mikro-lezyonlarıyla bağlantılı görünmektedir. Bu lezyonlarla mezenkim, maternal kan ile temas girer. Bu durum lokal pıhtılaşma mekanizmalarının aktivasyonuna neden olur. Bu mekanizma, yetişkinlerin kan damarlarındaki endotel lezyonları ile ortaya çıkan mekanizmaya benzemektedir. Fibrinoid birikimler, placenta dejenerasyonundan kaynaklanan tüm nekrotik materyali de sarar. Bu birikimler, kitlesel olduğunda ve villuslarda bir veya daha fazla damar tıkanığında placenta üzerinde makroskopik olarak görülebilen beyaz enfarktüs alanları oluştururlar. Fibrinoidin işlevsel önemi oldukça karmaşıktır. Placentada mekanik destekleyici rolü olduğu ve intervillöz dolaşımı düzenlediği bildirilmiştir (35).

1.1.5. Plasental Villus Tipleri

1.1.5.1. Mezenkimal Villus

Fetal mezenkime benzer stromaya sahip tersiyer villus için mezenkimal villus terimi önerilmiştir (36). Bu villuslar, ilk trimester boyunca oluşan aynı zamanda sonraki aşamalarda da yeni oluşan villusların ilk jenerasyonudur. Yeni oluşan villuslar kan damarlarının vaskülogenez yoluyla farklılaşmalarıyla ve kademeli olarak yeni intermediate villuslara dönüşen mezenkimin işgali yoluyla sinsityal tomurcuklardan meydana gelirler. Gebelik ilerledikçe mezenkimal villusların sayısı azalır. Daha sonraki aşamalarda olgunlaşmamış ara villus yüzeylerinde az sayılarda bulunurlar. Mezenkimal villus kalın bir trofoblastik örtüye sahiptir ve sitotrofoblast hücreleri sinsityum ile trofoblastik bazal lamina arasında %50 ila %100 oranında bulunur. Villus stroma ise bazı villus makrofajlarını saran gevşek kollajen lifler ile karakterizedir. Villuslar olgunlaşmamış ara villusa dönüşürken, stromal hücreler fibroblastlara ve miyofibroblastlara farklılaşır (37). Villustaki fetal kapiller yeterli düzeyde gelişmemiştir ve sinüzoidal dilatasyonlar göstermezler (13, 35). Villus uçlarının yakınında bulunan kapillerin ise lümeni tıkanmış olabilir. Gebeliğin ilk haftalarında mezenkimal villuslar; villus çoğalma yerleri ve endokrin aktivite alanlarıdır ve ekstraembriyonik söloma dönüşebilmek için yüzey alanını artırırlar. Bu villuslar gebelik ilerledikçe ve daha gelişmiş yeni villus türleri meydana geldikçe işlevsel önemlerini kısmen kaybederler. Son trimesterde toplam villus hacmine %1'den daha az bir oranda katkıda bulunurlar (13).

1.1.5.2. Olgunlaşmamış Ara Villus

Olgunlaşmamış ara villus, ilk iki trimester boyunca mezenkimal villusun olgunlaşmasıyla meydana gelir ve daha sonra kök villusa dönüşür. Histolojik olarak olgunlaşmamış ara villuslar, kök villuslar ile aynı kalınlıkta trofoblastik örtüye sahiptir. Olgunlaşmamış ara villusun en karakteristik özelliği retiküler stromasıdır (38). Gebeliğin erken dönemlerinde bu kanalların çok sayıda bulunması, oksijen difüzyonunun ve besin maddelerinin villuslar arasına ve ekstraembriyonik söloma yayılmasını kolaylaştırır. Olgunlaşmamış ara villusun kök villusa dönüşümü, birinci trimester boyunca meydana gelir ve kademeli bir süreç olup, çok sayıda ara aşamayı içerir. Stromal fibrozis, damarlar farklı bir media ve adventisya tabakasına sahip

olduğunda başlar ve daha sonraki aşamalarda villus üzerinde yayılım gösterir. Bu işlem sırasında bağ dokusu liflerinden oluşan demetlerin çapı artar ve komşu stromal kanalları sıkıştırır. Sonunda kanallar kaybolur ancak stroma dikkatli bir şekilde incelendiğinde tüm kök villuslarda kanal kalıntıları bulunabilir. İlk olgunlaşmamış ara villus gebeliğin sekizinci haftasında oluşur. 14. ve 20. hafta arasında villusların çoğunu oluştururlar. Villus lobüllerinin merkezlerinde büyüme bölgesi görevi görüp yeni tomurcuk ürettiklerine dair az sayıda kanıt olmasına rağmen; bunlar, son trimesterde çoğu vakada tamamen yok olmuştur. Bu nedenle toplam villöz hacminin en fazla %5'ini temsil edebilirler. Stromal kanal, içinde interstisyel sıvı birikmiş ödemli bir stroma gibi görünebilir ve bu görünüm de yanlış yorumlamalara neden olabilir. "Ödemli villus" olarak tanımlanan pek çok villusun aslında normal, olgunlaşmamış ara villus olduğu düşünülmektedir (35). Gerçek ödemli villuslar da vardır ve özellikle molar gebeliklerde görülür ayrıca; maternal diyabetes mellitus ve bazı enfeksiyonlarda bulunabilirler. Olgunlaşmamış ara villuslar, villusların büyüme merkezi olarak kabul edilebilirler (13).

1.1.5.3. Olgunlaşmış Ara Villus

Olgunlaşmış ara villuslar uzun ve ince yapıdadır. Olgunlaşmış ara villuslardan terminal villuslar meydana gelir (35). Olgunlaşmış ara villusun trofoblast örtüsü, kök villus ve olgunlaşmamış ara villusunkinden çok daha incedir (13). Villus damarları ise media veya adventisya tabakalarından yoksundur (35). Kılcal damarların bulunduğu yerlerde trofoblast örtüsünün kalınlığı genellikle azdır ve bu durum vaskülosinsityal membranların oluşumuna katkıda bulunur. Sitotrofoblast hücreleri nadir olarak görülür ancak oluştuklarında çoğunlukla kapillerin yakınında bulunurlar. Olgunlaşmış ara villusun stroması, gevşek bağ dokusu lif demetleri ve sabit bağ dokusu hücrelerinden oluşur. Stroma; bazı yerlerde, genellikle makrofajlardan yoksun, dar olan stromal kanalları çevrelemektedir. Damarlar, venüller ve çok sayıda kapilleri toplayan küçük terminal arteriollerden oluşur. Plasentadaki villusların yaklaşık %25'i bu 20 villusdan oluşur. Yüksek oranda fetal vaskülarizasyon gerçekleştiğinden ve geniş yüzey alanlarına sahip olmalarından dolayı bu villuslar, maternal-fetal değişimin gerçekleştirilebilmesi için önemlidir. Ayrıca bu villuslar, bazı hormonların sentez bölgeleridirler. Villuslarda

diğer organların vasküler yatağına benzer şekilde bulunan direnç terminali arteriollerin varlığı; bu villusların vazoregülasyona ve dolayısıyla intravillöz kan akışına katılmalarını sağlar (39).

1.1.5.4. Kök Villus

Normal olgun plasentada kök villuslar toplam villus hacminin %20-25'ini oluşturmaktadır. Kök villusun trofoblastik örtüsü homojen bir kalınlıktadır ve vaskülo-sinsityal membranlar yoktur. Olgun plasentada trofoblastlar sıklıkla dejenere olur ve çoğunlukla perivillöz fibrinoid ile yer değiştirirler ve bu fibrinoidler özellikle de koryonik plak yakınlarında büyük oranda görülürler. Stromada yoğunlaşmış kollajen lif demetleri ile birlikte nadiren fibroblastlar, miyofibroblastlar ve makrofajlar vardır (13). Gövdesinin ve dalların içi; fetal damarlar, daha küçük arterioller ve venüllerin yanı sıra, yüzeysel olarak yerleşmiş paravasküler kapillerin eşlik ettiği arterler ve venlerden oluşur (35). Arterlerin ve damarların yerini genellikle ince duvarlara ve daha az paravasküler kılcal damarlara sahip arterioller ve venüller alır. Kök villusun fonksiyonu; diğer villusları mekanik olarak desteklemektir. Düşük fetal kapillarizasyon derecesi ve trofoblast örtüsünün dejeneratif değişiklikleri göz önüne alındığında maternal-fetal değişim ve endokrin aktivite ile olan işlevsel bağlantıları azdır. Sadece kök villus damarları musküler duvarlara sahiptir ve kapilleri vasa vasorumu benzer bir şekilde periferik yerleşim gösterir (16). Bu villuslarda kalın kas duvarları ve ekstravasküler miyofibroblastlar ile büyük fetal damarların varlığı, bunların maternal-fetal dolaşımın düzenlenmesine ve dağılımına katkıda bulunmalarını mümkün kılar. Villus köklerinin dikey eksenine paralel yönlendirilmiş olan miyofibroblastlar, intervillöz alanda maternal dolaşımı düzenleyen bir kontraktıl sistem olarak işlev görebilir (13).

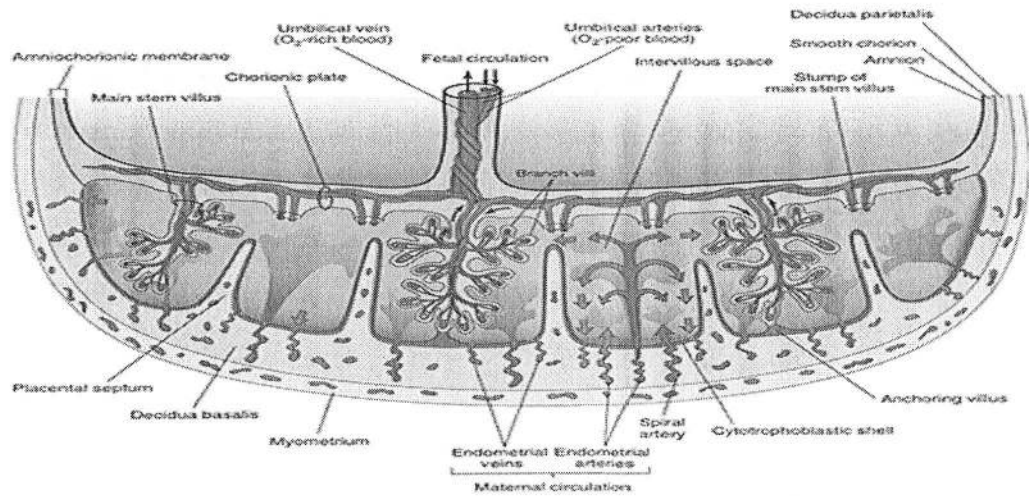
1.1.5.5. Terminal Villus

Terminal villuslar maternal-fetal değişim için başlıca fonksiyonel ünitelerdir. Bu villuslar, olgunlaşmış ara villuslardan uzanan üzüm benzeri çıkıntılardır ve yetersiz dallanma gösteren yan dallar olarak görülürler (35). Histolojik olarak terminal villusun trofoblastik örtüsü kalınlık açısından çok pürüzlü ve düzensizdir (13). Toplam villus hacimlerinin yaklaşık %30-40'ını oluştururlar. Villus kılcal damarlarının stromal hacimlerinin %50'sinden fazlasını ve terminal villus

hacimlerinin %35'inden fazlasını işgal eden sinüzoidal genişlemeleri içerirler (40). Stromal bağ dokusunda ise sınırlı sayıda lif ve hücre ile nadiren makrofajlar bulunur. Histolojik olarak görünüşleri kesit alma yerine göre farklılık gösterir. Vaskülarizasyonun yüksek oranda olması ve maternal fetal difüzyon mesafesi bu villus türünü difüzyonel değişimin en önemli yeri haline getirir (13, 40) (Şekil 1).

1.1.5.6. Plasental Kan Dolaşımı

Plasental kan dolaşımının iki özelliği vardır. Fetal kan dolaşımı kapalıdır ve dolaşım kan damarları içinde gerçekleşir. Maternal kan dolaşımı ise açıktır ve kan damarlarıyla bağlantılı değildir. Maternal kanın, terminal villuslarda fetal kan ile değiş tokuşu gerçekleştikten sonra maternal kan uterus venleri aracılığıyla ayrılır. Umbilikal ven subendotelik elastik laminaya sahiptir ancak iki umbilikal arter ise elastik bir tabakadan yoksundur. Umbilikal ven %80 oranında oksijenlenmiş fetal kan taşır. Fetal kandaki oksijenin kısmi basıncı düşük olsa da (20-25 mmHg), fetal kırmızı kan hücrelerindeki yüksek hemoglobin konsantrasyonu ve oksijen doygunluğuna ulaşmış yüksek hemoglobin miktarı fetusa yeterli oksijenasyonu sağlar. Umbilikal arterler oksijeni alınmış fetal kanı plasentaya geri verir. Fetal dolaşımın duktus venosus, duktus arteriosus ve foramen ovale olmak üzere 3 tane şantı vardır. Duktus venosus, plasentadaki kanın karaciğeri atlatmasına izin verir. Duktus arteriosus ve foramen ovale ise kanın gelişmekte olan yüksek dirençli akciğerleri bypass etmesini sağlar (5).



Şekil 1. Koryonik villus

1.2. Gebelikte Hipertansiyon Sınıflaması

Gebelik ve hipertansiyon, Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı çalışma grubunun modeline göre dört kategoriye ayrılmıştır (41).

- 1- Gestasyonel hipertansiyon
- 2- Preeklampsi ve eklampsi sendromu
- 3- Kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsi sendromu
- 4- Kronik hipertansiyon

Hipertansiyon tanısı; 4 saat arayla en az iki kez hasta dinlenmiş halde iken ölçülen kan basıncında sistolik 140 mm Hg veya diyastolik 90 mm Hg'yı geçmesi olarak tanımlanır.

1.2.1. Preeklampsi

Preeklampsi insana özgü bir hastalıktır, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri olarak tanımlanır (42). 24 saatte üriner protein itrahının 300 mg'dan fazla, idrarda protein/kreatinin $\geq 0,3$ veya herhangi bir zamanda alınan idrar örneğinde persistan 300 mg/dL (+1 dipstik) proteinüri olması, proteinüri olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu değerlerin hepsi gerekli değildir, çünkü idrar konsantrasyonları gün boyunca değişkenlik gösterebilir (43). Bu nedenle bazı hastalarda yeterli proteinüri olmaması hastalığın tanı ve tedavisini geciktirilmemelidir. Ancak mevcut durum hipertansiyon ve proteinüriden daha çok, vücudun tüm sistemlerini ilgilendiren multisistemik ve kompleks bir sendromdur (44).

Tablo 1'de preeklampsi tanı kriterleri özetlenmiştir. 2013 yılında *American College of Obstetricians and Gynecologist*'in belirttiğine göre preeklampsi tanısı için proteinüri zorunlu değildir (45). Ağır preeklampsi belirtileri Tablo 2'de gösterilmiştir (45).

Tablo 1. Preeklampsi tanı kriterleri

• Daha önce normotansif olan hastada 20. gebelik haftasından sonra arteryel kan basıncı değerinin en az 2 defa 4 saat ara ile 140/90 mmHg üzerinde ölçülmesi. • Sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg veya diastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg ise birkaç dakika ara ile tekrar ölçülmesi yeterlidir. • Proteinüri 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg ve protein (mg/dL) / kreatinin (mg/dL) oranı $\geq 0,3$ veya dipstik ile proteinüri +1, eğer kantitatif ölçüm yapılamıyorsa. • 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyonu gelişen proteinürisi olmayan hastalarda, aşağıdakilerden herhangi birisinin olması preeklampsi için tanısaldır. • Serum kreatinin $>1,1$ mg/dL veya iki kat yükselmesi. • Trombositopeni ($<100000\text{mm}^3$). • Karaciğer enzimlerinin en az iki kat yükselmesi. • Pulmoner ödem. • Serebral veya görsel bozukluklar.

Tablo 2. Ağır preeklampsi belirteçleri

Arteryel kan basıncı değerinin en az 2 defa 4 saat ara ile 160/110 mmHg üzerinde ölçülmesi.
Yeni oluşan baş ağrısı ya da görme bozukluğu.
Pulmoner ödem ya da siyanoz.
Artmış karaciğer enzim yüksekliği, tedaviye cevap vermeyen epigastrik ya da sağ üst kadranda ağrısı.
Progresif renal yetmezlik (serum kreatinin konsantrasyonu $>1,1$ mg/dL ya da herhangi bir böbrek hastalığı olmadan serum kreatinin konsantrasyonunun ikiye katlanması).
Trombositopeni ya da hemoliz.

Son yıllarda preeklampsi, altta yatan patoloji de dikkate alınarak, klinik bulguların çıkış haftasına göre erken (34 hafta öncesi) ve geç (34 hafta sonrası) preeklampsi olarak sınıflandırılmaktadır (46). Preeklampside patoloji gebeliğin ilk haftalarından itibaren vardır, ancak gebeliğin ilerleyen dönemlerinde klinik bulgu verir. Patoloji ne kadar ağır olursa klinik bulgular da o kadar erken ortaya çıkar. Patolojik bir plasenta ile gebelik ileri haftalara kadar gidemez, fetus ve anne sıkıntıya

girer. 32 hafta altında preeklampsi nedeniyle gebeliği sonlandırılan annelerde maternal mortalite 20 kat artmaktadır (47). Bu veriler ve olayın patofizyolojisi dikkate alındığında erken ve geç preeklampsinin etiyolojisinin de farklı olduğu söylenebilir. Erken başlangıçlı preeklampsi, plasenta oluşum sorunu sonucunda ortaya çıkarken, geç başlangıçlı preeklampsi tablosunda ise plasenta normal oluşmasına rağmen annenin gebeliğe verdiği anormal reaksiyon sonucu meydana gelmektedir (Tablo 3) (46-48).

Tablo 3. Erken ve geç klinik bulgu veren preeklampsi olgularının özellikleri

	Erken	Geç
Klinik semptomlar	<34 hafta	>34 hafta
Sıklık	%20	%80
Olumsuz sonuçlar	Yüksek	İhmal edilebilir
Fetal gelişim kısıtlılığı	Yüksek	İhmal edilebilir
Aile öyküsü	Var	Yok
Plasenta morfolojisi	Anormal	Normal
Etiyoloji	Plasental	Maternal
Risk faktörleri	Aile hikayesi (Genetik)	Diabet Çoğul gebelik Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Maternal yaş

1.2.1.1. Risk Faktörleri

Nullipar gebeliklerde preeklampsi sıklığı %2-7 arasındadır (44). Preeklampsi gelişme riskini artıran faktörler Tablo-4’de gösterilmiştir (49, 50).

Etiyolojide paternal faktör de önemlidir. Daha önce eşi preeklampsi tanısı alan bir erkeğin, başka bir kadın ile olan gebeliğinde de preeklampsi riski artmaktadır (51). Polikistik over sendromu (PCOS) nedeniyle infertilite ve tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü preeklampsi riskini artırmaktadır (52). Kırk yaş üzeri gebelikler, donör inseminasyon veya oosit donasyonu sonucu oluşan gebeliklerde de risk artmaktadır (44). Maternal obezite ve vücut kitle indeksi artışı belirgin bir risk faktörüdür (53). Pregestasyonel diyabet, kronik hipertansiyon, kronik böbrek hastalıkları, maternal enfeksiyonlar, kalıtsal trombofili, ailede preeklampsi öyküsü ve çoğul gebelikler de preeklampsi riskini artırmaktadır (49, 50).

Tablo 4. Preeklampsi gelişme riskini artıran faktörler

Risk	RR* (% 95 CI**)
40 yaş üzeri, nullipar	1,68 (1,23-2,29)
40 yaş üzeri, multipar	1,96 (1,34-2,87)
Kronik hipertansiyon	1,99 (1,78-2,22)
Ailede preeklampsi öyküsü	2,90 (1,70-4,93)
Nulliparite	2,91 (1,28-6,61)
Çoğul gebelik	2,93 (2,04-4,21)
Diyabet	3,56 (2,54-4,99)
VKI>35	4,29 (3,52-5,49)
Konnektif doku hastalıkları	6,90 (1,1-42,3)
Preeklampsi öyküsü	7,19 (5,85-8,83)
Antifosfolipid Sendromu	9,72 (4,34-21,75)
Anormal maternal serum	
Belirteçleri (Alfa Fetoprotein (AFP), Human	
Chorionic Gonadotropin (HCG),	
İnhibin A > 2 MoM)	2,39 (1,75-35)
2 anormal belirteç	3,65 (2,79-4,78)

*RR: Relatif Risk, CI: Güven Aralığı

1.2.1.2. Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

Dünyada gebelik komplikasyonlarına bağlı anne ölümlerinin %10-15'i preeklampsi ve eklampsi ile ilişkilidir. Maternal komplikasyonlar serebral kanama, pulmoner ödem, konvülsiyonlar, akut böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği intrakraniyal kanama, karaciğer subkapsüler hematoma ve rüptürü, trombositopeni, dissemine intravasküler koagülasyon (DİC) ve hemoliz-yükselmiş karaciğer enzimleri-düşük platelet (HELLP) sendromu oluşmaktadır. Fetal komplikasyonlar ise, fetal asfiksi, perinatal ölüm, iatrojenik prematürite, oligohidramnios, fetal gelişme geriliğidir (54) (Tablo 5).

Kadında gebelik sonrası ve ilerleyen yaşlarda kardiyovasküler ve metabolik hastalık gelişimi preeklampsi ile ilişkilidir. Preeklampsi hikayesi olan kadınlarda hayatlarının ileriki dönemlerinde koroner arter hastalığı oluşması riski artmaktadır (55). Daha doğrusu preeklampsi hikayesi olan kadınların kardiyovasküler patolojiler ile ilişkili hastalıklardan ölme olasılığı, normal gebelere göre iki kat daha fazladır (56).

Tablo 5. Preeklampsinin maternal ve fetal komplikasyonları

Anne	Fetus
Serebral kanama	Perinatal ölüm
Retinal ayrılma	Fetal asfiksi
Kortikal körlük	İatrojenik prematürite
Karaciğer subkapstüler hematomu ve rüptürü	Oligohidramniyos
Pulmoner ödem	Respiratuar distres sendromu
Dissemine intravasküler koagülasyon	Nekrotizan enterokolit
Ablasyo plasenta	Bronkopulmoner displazi
Maternal ölüm	İntrauterin gelişme kısıtlılığı
Akut renal kortikal ya da tübüler nekroz	İntraventriküler kanama
Eklampitik konvülsiyonlar ve buna bağlı nörolojik sekeller	
HELLP* Sendromu	
Kalp yetmezliği	
Akut ve kronik böbrek yetmezliği	
Serebral ödem	
Akut karaciğer yetmezliği	

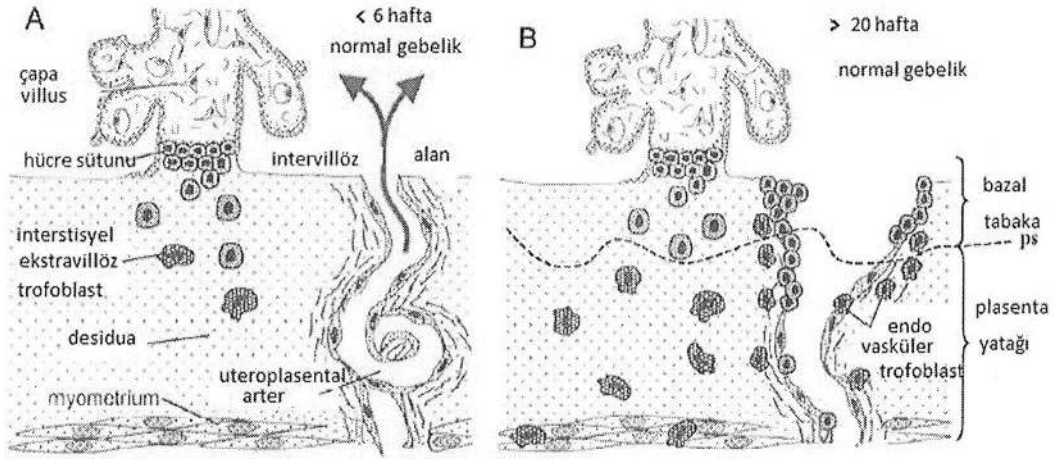
*HELLP : :Hemolyse, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets

1.2.1.3. Etyopatoloji

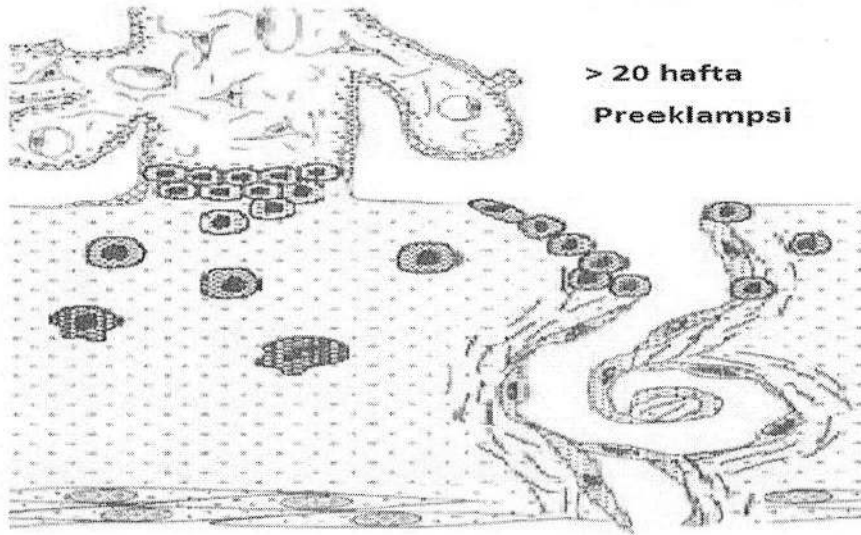
Preeklampsi hem anne hem de fetusu etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Preeklampsi gelişiminde plasenta kritik rol oynamaktadır. Plasental doku hastalığın gelişimi için gereklidir ancak fetus gerekli değildir ve preeklampsi plasenta doğduktan sonra tedavi edilir (57, 58).

Uterus kan akımı, asıl olarak uterin arter ile sağlanır. Gebelikte, fetus ve plasentanın oksijen ve besin ihtiyacının karşılanması için uterin kan akımı 10 kat artar. Bunun oluşabilmesi için, spiral arterlerin fizyolojik değişimle uteroplasental arterlere dönüşümü gerekir. Trofoblastlar spiral arterlerin desidual ve myometrial segmentlerini invaze ederek, spiral arter çapını 15-20 mikrondan 300-500 mikrona çıkarmakta ve intervillöz mesafedeki akım direncini azaltmaktadır. Böylece intervillöz mesafe yüksek akımlı hale gelmekte ve feto-maternal alışveriş artmaktadır. Normalde spiral arterlerin sitotrofoblastik hücrelerce istila edildiği ve bu arterlerde lümenin genişleyerek musküler dokunun tamamen kaybolduğu endotelial tabakada mural trombüs ve fibrinoid depolanmanın olmadığı gösterilmiştir (59). Preeklampside damarların desidual kısmında invazyon oluşur

ancak myometrial kısmında oluşmaz. Yetersiz invazyon nedeniyle spiral arterler daha küçük çapta lümen ve daha kalın kas duvarlarına sahip hale gelir (Şekil 2, 3) (60).



Şekil 2. A, B sağlıklı gebelerde normal trofoblast invazyonu (61)



Şekil 3. Preeklampside yetersiz trofoblast invazyonu (61)

Sağlıklı bir gebelik için yeterli trofoblastik invazyon şarttır. Yetersiz trofoblastik invazyon, fetal trofoblast ve maternal desidua arasındaki anormal etkileşimden kaynaklanan, maternal immün sistem hücrelerinin de dahil olduğu, plasental invazyonun ve maternal vaskülarizasyonun yetersiz oluşmasıdır (62).

Kötü plasantasyonun sonucunda, akut ateroskleroz olarak adlandırılan, fibrinoid nekroz ve lipid yüklü makrofajlar veya köpük hücrelerinin birikimi ile meydana gelen, spiral arterlerin distal uçlarında tıkalı lezyonlar oluşur (63). Etkilenmiş spiral arterlerde gelişen tromboz plasental enfarktüse neden olabilmektedir (64). Bu nedenle gebeliğin ilerleyen dönemlerinde fetoplasental kan akımında artış olmaz ve preeklampsi gebelerde oluşabilen fetal gelişme geriliği söz konusu olur (61, 65, 66).

Yapılan çalışmalar klinik tablo ağırlaştıkça plasenta yatağındaki problemin de ağırlaştığını göstermektedir. Normal gebeliklerde intervillöz mesafede maternal kan akımı değişkenlik gösterir. Preeklampsilerde spiral arterlerin özelliğinden dolayı dalgalı kan akımı daha abartılıdır ve bu durum iskemi-reperfüzyon doku hasarına yol açar (67). Sonuç olarak, belki de daha önemlisi iskemi-reperfüzyon tipi hasar, plasentada oksidatif stres ve serbest radikallerin açığa çıkmasına, sitokinler (TNF- α , IL) ve büyüme faktörlerinin salınımında bozukluğa, lökosit ve makrofaj aktivasyonuna yol açarak preeklampsisi gelişmesine neden olabilir (67, 68).

Yapılan birçok çalışma preeklampsisi varlığında plasentaya bağlı oksidatif stresde artış olduğunu ve oksidatif stres ürünlerinde maternal dolaşımda yükseldiğini, ancak antioksidan aktivitenin azaldığını ortaya koymaktadır (68-71). Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller sistemik dolaşıma katılarak bütün vücutta damar endotelinde lipid peroksidasyona, protein ve DNA hasarına sebep olur (72). Yaygın endotel hasarı da preeklampsisi kliniğine neden olur. Anormal endotel tabakası anjiyotensin II, tromboksan A2 (TXA2), endotelinler gibi vazokonstriktör ajanlara daha duyarlı hale gelirken, prostasiklin, nitrik oksit (NO) gibi vazodilatör ajanlara ise duyarsızlaşmaktadır (73-75).

Preeklampside oluşan maternal klinik semptomların sebebi sistemik endotel disfonksiyonudur. Endotel bağımlı vasküler tonus ve vazokonstriksiyon hipertansiyona, kapiller permeabilitenin artması üçüncü boşluğa sıvı kaçağı, hemokonsantrasyon ve ödeme, glomerüler permeabilitenin artması proteinüriye, koagülasyon mekanizmasının bozulması ise yaygın damar içi pıhtılaşmaya (DIC) yol açar. Ayrıca vazokonstriksiyon ve iskemi de karaciğer hasarına yol açar.

Endotel tüm vücutta bulunduğu için preeklampsi tüm vücudu etkileyen sistemik bir tablodur (72).

Plasenta oluşum ve gelişiminde sitokinlerin önemli bir yeri vardır. Endotel hücreleri, trofoblastlar ve implantasyon aşamasında endometriyumda bulunan immün hücreler pek çok sitokini sentezleme yeteneğine sahiptirler. Yani sağlıklı bir plasenta oluşması için hücreler arası ilişkinin de sağlıklı olması gerekir. Bu ilişki ve iletişim de sitokinlerce sağlanır. Uygun sitokin ortamı trofoblastların görevlerini doğru yapmalarına, sağlıklı plasenta oluşmasına ve sonuç olarak gebeliğin sorunsuz olmasına olanak sağlar. Sitokin ortamındaki bir bozukluk plasenta oluşumunda soruna yol açabileceği gibi, yaygın endotel disfonksiyonuna yol açarak preeklampsi gelişmesine sebep olabilir (76).

Endotelial hücre fonksiyon bozukluğunun, maternal dolaşımında bulunan lökositlerin aşırı aktivasyonu nedeniyle meydana geldiği ileri sürülmüştür (77). Yapılan bir çalışmada preklampside endotel disfonksiyonu ve aşırı inflamatuvar cevap incelenmiş, inflamatuvar belirteç olarak IL-6 ve C reaktif protein (CRP) seviyelerini preklamptik gebelerde yüksek bulmuştur (78). Normal gebelikte hafif bir sistematik inflamatuvar cevap söz konusudur. Lökosit sayısı artar, nötrofiller ve monositler aktive olur, dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF- α) konsantrasyonları yükselir. Th1 hücrelerin ürünleri olan IL-2 ve interferon- γ (IFN- γ) ve aktive olmuş makrofajların ürünleri olan TNF- α , IL-1, IL-6 gibi sitokinlerin gebelik üzerine olumsuz etkileri olduğu kabul edilmektedir. Buna karşılık Th 2 hücrelerin ürünleri olan IL-10, IL-4 ve koloni uyarıcı faktörün (CSF) ise olumlu etkilerinin bulunduğu kabul edilmektedir (79). Preeklampside IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, IFN- γ , transforming growth faktör - β (TGF- β), TNF- α , CRP gibi sitokinlerin de plasenta ve plazma düzeylerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (80).

1.3. Eklampsi

Eklampsi, preklamptik gebelerde yeni başlangıçlı yaygın nöbetler olarak tanımlanabilir. Bazı kadınlarda eklampsi, preeklampsi tanısı konmadan ortaya çıkabilirken, bazı kadınlarda postpartum dönemde ortaya çıkmaktadır. Eklampsi ve HELLP Sendromu preeklampsinin iki ağır tablosudur (81).

Eklampside konvülsiyonlar yaygın tonik-klonik tiptedir ve doğumdan önce, doğum sırasında ve doğumdan sonra görülebilir. Konvülsiyonlar en çok doğumdan 48 saat sonra ve nulliplarlarda görülmesine rağmen, 10. güne kadar görülebilir. Eklampside mortalite oranı %14 civarında iken, günümüzde azalmıştır. 399 eklamptik hastayı değerlendiren bir çalışmada, eklampsinin majör komplikasyonları; %10 dekolman plasenta, %7 aspirasyon pnömonisi, %5 pulmoner ödem, %4 kardiovasküler arrest, %4 akut böbrek yetmezliği, %1 maternal ölüm olarak tespit edilmiştir (81).

1.3.1. Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu ve Tedavisi

Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES), ilk kez 1996 yılında tanımlanmış olup, nöbet, baş ağrısı, bulantı kusma, mental durum değişikliği, görme kaybı ve fokal motor kayıp şeklinde klinik bulgularla seyredebilmektedir (82, 83). PRES'in, kesin mekanizması belirsiz olmasına karşın, sendromun gelişmesi için hipertansiyon ve endotel disfonksiyonu iki önemli etkindir. Bu etkenler kan beyin bariyerinin bozulmasına yol açarak vazojenik serebral ödeme sebep olurlar (84). Sendromun bilinen nedenleri arasında, hipertansif ensefalopati, preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu, immünosüpresif/sitotoksik ilaçlar, hipertansif böbrek yetmezliği, kollajen vasküler hastalıklar, trombotik trombositopenik purpura, yüksek doz steroid kullanımı, karaciğer yetmezliği, masif kan transfüzyonu, insan bağışıklık yetmezlik virüsü enfeksiyonu (HIV), akut intermittant porfiriya ve organ transplantasyonu yer almaktadır (85).

Posterior reversible ensefalopati sendromu tanısında bilgisayarlı tomografide (BT) genellikle non-spesifik değişiklikler görülebilirken, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) spesifik bulgular görülmektedir (86). Tanı için BT'den ziyade MRG önerilir, çünkü oksipital ve parietal bölgelerde bilateral ve simetrik tutulum gösteren serebral ödemin karakteristik bulguları MRG ile kolaylıkla gösterilir (83). Bu sendromun geri dönüşümlü olması teşhisin hızlı konmasının ve tedavinin hızlıca başlamasının önemini ortaya koymaktadır (86).

Antihipertansif ilaçlar, sedatif hipnotikler ve diüretikler hipertansiyonun tedavisinde kullanılabilir (87, 88). Magnezyum sülfat ($MgSO_4$) preeklampsi hastalarında eklamptik nöbetlerin önlenmesinde santral antikonvülzan etkisi

nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Her ne kadar $MgSO_4$ rutin olarak eklampside kullanılsa da, profilaktif olarak kullanımının postpartum eklampsiyi önlemede sınırlı etkisi olduğu bildirilmektedir (89). PRES sendromu geliştikten sonra $MgSO_4$ tedavisi postpartum eklampsi tedavisinde yetersiz kalabilir. PRES sendromunda iskemik ve ödematöz beyin alanları nöbetlere neden olabilir. Anti-ödem, anti-epileptik ve sedatif hipnotik tedaviler bu olgularda mutlaka tedaviye eklenmelidir.

1.3.2. Eklampside Yönetim

Eklampsi, preeklampsi semptom ve bulguları olan gebelerde antepartum veya postpartum dönemde epilepsi veya diğer konvülsiyon nedenlerine bağlı olmaksızın gelişen konvülsiyon ve/veya koma olarak tanımlanır. Eklampsi sıklığı %1'den azdır (90). Eklampside oluşan konvülsiyonların nedeni bilinmemekle birlikte serebral ödem (PRESS), iskemi, kanama veya geçici vazospazm suçlanan faktörlerdir.

Eklampsi, gebeliğin yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Maternal mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Beyin kanaması, pulmoner ödem, renal, hepatik ve solunum yetmezliği başlıca ölüm nedenleridir. Maternal ve fetal morbidite ve mortaliteyi en aza indirebilmek için acil tedaviyi gerektirir.

İvedilikle yapılması gereken hastanın nöbet anında kendine zarar vermesini önleyici tedbirlerin alınması ve solunum yolunun açık tutulmasıdır. Bu amaçla nöbet sırasında dilini ısırması için airway, tahta spatül veya sert kauçuk dişler arasına yerleştirilir. Kafa ve etraf travmalarını önleyici tedbirler alınır. Yeterli maternal oksijenizasyon sağlanır. Tükürük ve kusmukların hava yollarına aspirasyonunu önlemek için yana yatırılır, ağızda biriken köpüklü ve kanlı salgılar sonda ile temizlenir, gerekirse nazo-trakeal sonda ile aspirasyon yapılır. Ayrıca hastaya hemen bir damar yolu açılmalı ve kalıcı idrar sondası takılmalıdır.

Konvülsiyonların kontrol altına alınıp, tekrarının önlenmesi; Konvülsiyonların durdurulması ve tekrarının önlenmesinde ilk tercih edilecek ilaç magnezyum sülfattır. İntramusküler enjeksiyonlar ağırlı ve %0,5 oranında apse oluşumuna neden olabileceğinden intravenöz yol tercih edilmelidir. Tekrarlayan ataklarda 2 gram bolus $MgSO_4$ yapılmalıdır. Magnezyum tedavisine rağmen ataklar

kontrol altına alınamıyorsa, diazem (10 mg iv) veya thiopentane (50 mg iv) denenebilir, son çare olarak genel anestezi ve entübasyon uygulanabilir (91).

1.3.3. HELLP Sendromu

HELLP Sendromu preeklampsıyla ilişkili hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük platelet sayısı ile tanımlanmaktadır (92). Hemoliz, mikroanjiopatik hemolitik aneminin göstergesidir ve eritrositlerin endotel hasarı olan küçük damarlardan geçişi sırasında yıkıma uğraması sonucu oluşur. Karaciğer sinüsoidlerinde fibrin benzeri madde birikimi ve perfüzyon bozukluğu sonucu periportal ve fokal parankim hücre nekrozu ve karaciğer enzimlerinde artış gözlenir. İntravasküler trombosit aktivasyonu ve endotel hasarı ise trombosit yıkımı ve trombositopeniye yol açar. HELLP Sendromu sıklığı preeklampsi olgularının %4 ile %12'sinde bildirilmektedir ve HELLP olgularının %30'unda tablo postpartum ilk 48 saat içerisinde ortaya çıkar (93). HELLP Sendromu maternal mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu ve hızla kötüleşebilen bir tablodur (93). HELLP Sendromunun klinik prezentasyonu oldukça çeşitlidir. Etkilenen kadınların %12-18'i normotansif olup %13'ünde proteinüri yoktur (94). Tanı anında %30'u postpartum, %18'i term ve %52'si de pretermdir (95).

HELLP Sendromu kriterleri "Tennessee Sınıflamasına göre dört parametre içermektedir (95);

- 1) Düşük trombosit sayısı $<100000 \text{ mm}^3$
- 2) Hemoliz: anormal periferik yayma, 600 IU/L üzerinde LDH
- 3) AST ve/veya ALT $>70 \text{ IU/L}$
- 4) Bilirubin düzeyinde artma $>1,2 \text{ mg/dl}$

Alternatif olarak Mississippi Sınıflaması da kullanılmaktadır (96):

- 1) Düşük trombosit sayısı: birinci grup trombosit sayısı $<50000 \text{ mm}^3$, ikinci grup trombosit sayısı $<100000 \text{ mm}^3$ ve üçüncü grup trombosit sayısı $<150000 \text{ mm}^3$
- 2) Hemoliz: 600 IU üzerinede LDH

3) AST ve/veya ALT >40IU/L

1.4. Preeklampside Yönetim

“*American College of Obstetricians and Gynecologists*”e göre ağır preeklampsisi ve HELLP Sendromu’nda yönetim şu şekildedir; (45)

- Şiddetli preeklampsisi belirtileri olmayan preeklampsisi ve gestasyonel hipertansiyonlu kadınların yakın takibinde, fetal hareketler (anne tarafından günlük değerlendirilmesi) ve maternal semptomlar, kan basıncı ölçümleri (haftada iki kez), platelet ve karaciğer enzim düzeylerinin (haftalık takip) değerlendirilmesi önerilmektedir.
- Gestasyonel hipertansiyonlu ya da ağır preeklampsisi kriterlerini taşımayan preeklampsilerde sıkı yatak istirahati önerilmez.
- Preeklampsili kadında fetusda gelişme geriliği saptandığında, fetoplasental kan akımını değerlendiren, umbilikal arter dopplerini de içeren yardımcı değerlendirmeler yapılması önerilir.
- Hafif gestasyonel hipertansiyon ve hafif preeklampsilerde, gebelik 37 haftadan küçük ise, doğum endikasyonu yoksa anne ve bebek takip edilerek doğum beklenir.
- Hafif gestasyonel hipertansiyon ve hafif preeklampsilerde, gebelik 37 haftadan büyük ise gebelik takibi yerine doğum önerilmektedir.
- Sistolik kan basıncı 160 mmHg ve diyastolik kan basıncı 110 mmHg’den küçük olan ve maternal semptomu olmayan preeklampitik gebelere eklampsiyi önlemek için magnezyum sülfat önerilmemektedir.
- 34 hafta veya daha üstünde şiddetli preeklampsili kadınlarda, fetal veya maternal bulgular güven vermiyorsa, gestasyonel haftaya bakılmaksızın maternal şartlar uygun hale getirildikten sonra doğum önerilir.
- 34 haftadan küçük şiddetli preeklampside anne ve bebek durumu güven verici ise, maternal ve neonatal yoğun bakım şartlarının uygun olduğu durumlarda gebeliğin devamı önerilir.
- 34 hafta ve daha küçük haftada şiddetli preeklampsili vakalarda, gebeliğin devamı bekleniyorsa, fetal akciğer gelişimi için kortikosteroid yapılması

önerilmektedir.

- Gebelik boyunca şiddetli hipertansiyonu olan preeklampsili kadında (sistolik kan basıncı en az 160 mmHg ve diyastolik kan basıncı en az 110 mmHg) antihipertansif tedavi önerilmektedir. (Obstetrik Acil).
- Şiddetli preeklampsili gebede, doğum kararı proteinüri miktarına ya da değişen proteinüri miktarına göre verilmez.
- Fetus yaşayabilecek sınırın altındaki haftalarda olan ağır preeklampitik gebelerde, anne için uygun şartlar sağlandıktan sonra doğum önerilir.
- Şiddetli preeklampside 34 hafta veya daha küçük haftada anne ve fetus için bir risk faktörü yoksa ve doğum 48 saat ertelenebilecekse aşağıdaki durumlarda kortikosteroid yapılması önerilir;
 1. Erken membran rüptürü
 2. Hasta aktif travayda değilse
 3. Trombositopeni (<100000/ mikrolitre)
 4. Yükselmiş hepatik enzimler
 5. Fetal gelişme geriliği (beşinci persantilin altında)
 6. Şiddetli oligohidramniyos (Amniotic Fluid Index (AFI <5 cm))
 7. Umbilikal arterde ters a dalgası veya end-diastolik akım kaybı
 8. Yeni gelişen böbrek disfonksiyonu ya da artan renal disfonksiyon
- Fetus yaşama sınırının üstünde bir haftada ise, 34. hafta veya daha az haftada kortikosteroid yapılması önerilir ancak, aşağıdaki durumlardan herhangi biri geliştiğinde gestasyonel yaş ne olursa olsun acil doğum yaptırılır;
 1. Kontrol edilemeyen şiddetli hipertansiyon
 2. Eklampsi
 3. Pulmoner ödem
 4. Ablasyo plasenta
 5. DIC

6. Güvenilir olmayan fetal durumun ispatı

7. İntrapartum fetal ölüm

- Preeklampsili kadınlarda doğum şeklinin sezaryen olması zorunlu değildir. Doğum şekli gestasyonel yaş, fetal prezentasyon, servikal durum, fetal ve maternal duruma göre karar verilmelidir.
- Eklampsili kadınlarda parenteral magnezyum sülfat verilmesi önerilmektedir.
- Şiddetli preeklampsili kadınlarda eklampsiyi önlemek için intrapartum ve postpartum magnezyum sülfat verilmesi önerilmektedir.
- Rejyonel anestezi ile sezaryan doğuma alınan preeklampsilerde, eklampsiyi önlemek amacıyla parenteral magnezyum sülfat tedavisinin operasyon esnasında da devam etmesi tavsiye edilir.
- HELLP Sendromlu kadınlar, gestasyonel yaş fetusun yaşayabileceği haftanın altında ise, anne için uygun şartlar sağlandıktan sonra en kısa zamanda doğum eyleminin gerçekleşmesi önerilir.
- 34 ve daha büyük haftadaki HELLP Sendromlu hastalarda, anne için uygun şartlar sağlandıktan sonra en kısa zamanda doğum gerçekleştirilmelidir.
- Fetus yaşam sınırının üstünde bir haftada ama 34 haftadan küçük olan HELLP Sendromlu kadınlarda, eğer anne ve bebek için bir risk faktörü yok ise, fetal yarar için steroid dozlarının tamamlanması için 24-48 saat doğum ertelenebilir.

1.4.1. Preeklampside Antihipertansif ve Antikonvülsif Tedavi

Preeklampsia anne hayatını tehdit eden bir hastalıktır. Obstetrik acil bir durumdur ve gebeler yoğun bakım gerektiren, ciddi olarak hasta kişilerdir. Kesin tedavisi doğum olmakla birlikte, doğumun kendisi hastanın genel sağlık durumunu düzeltmez. Dolayısıyla hastanın klinik ve laboratuvar durumunun tüm detayları ile ortaya konulması ve hemodinamik dengenin sağlanması gerekir. Anne ve bebek açısından olumlu sonuçların elde edilebilmesi için bu tip gebelerin bir ekip anlayışı içinde ve uygun koşullarının bulunduğu merkezlerde takipleri gerekmektedir. Hipertansiyon tedavisi gerektiren durumlar Tablo 6'da özetlenmiştir (97).

Tablo 6. Antihipertansif tedavi endikasyonları

A- Antepartum ve İntrapartum

Sürekli (en az 1 saat) kan basıncı yüksekliği;
Sistolik Kan Basıncı ≥ 180 mmHg
Diyastolik Kan Basıncı ≥ 110 mmHg
Ortalama Arteriyel Basınç ≥ 130 mmHg
Sürekli (en az 30 dakika) kan basıncı yüksekliği;
Sistolik Kan Basıncı ≥ 200 mmHg
Diyastolik Kan Basıncı ≥ 120 mmHg
Ortalama Arteriyel Basınç ≥ 140 mmHg
Trombositopeni ve Konjestif Kalp Yetmezliği varsa;
Sistolik Kan Basıncı ≥ 160 mmHg
Diyastolik Kan Basıncı ≥ 105 mmHg
Ortalama Arteriyel Basınç ≥ 125 mmHg

B- Postpartum

Sistolik Kan Basıncı ≥ 160 mmHg
Diyastolik Kan Basıncı ≥ 105 mmHg
Ortalama Arteriyel Basınç ≥ 125 mmHg

Antihipertansif tedavide amaç kan basıncının güvenli, kabul edilebilir sınırlarda (sistolik 160 mmHg'nın, diyastolik 110 mmHg'nın altında) tutulmasıdır. Bu aşamada uygulanan tedavi, akut antihipertansif tedavi olmalıdır. Hidralazin, labetalol ve sodyum nitroprusit; yükselmiş kan basıncının akut tedavisinde kullanılan parenteral antihipertansiflerdir, oral yolla etkili ilaç ise nifedipindir (Tablo 7). Kan basıncı otomatik olarak monitörize edilmeli ve sıkı kontrol altında tutulmalıdır.

Tablo 7. Antihipertansif ilaç tedavisi

İlaç	Etki	Doz	Etki Başlama	Etki Süre	Yan Etki	Gebe Kullanım
1.Seçenek İlaçlar						
Hidralazin	Arterioler Vazodilatatör	5-10 mg iv her 20 dk.	10-20 dk	3-6 saat	Taşikardi Baş ağrısı Flushing Anjina Kusma	C
Labetalol	Alfa-beta Blokör	20-80mg iv her 10dk	5-10 dk	3-6 saat	Kalp bloğu Taşikardi	C
Nifedipin	Ca-kanal Blokörü	10 mg oral her 0 dk	5-10 dk	3-6 saat		
2.Seçenek İlaçlar						
Nitroprussid	Venadilatatör	0.25-5 mg/kg/dk	Hemen	1-2 dk	Bulantı Kusma Siyanid toksikasyonu, Kas krampı	C
Nikardipin		5-15 mg/s iv	5-10 dk	1-4 saat	Taşikardi Baş ağrısı Flebit	C
Nitrogliserin		5 mg/dk iv				C

Preeklampsia olgularında baş ağrısı özellikle retro-orbital ağrı, görme bozuklukları (bulanık görme ya da lekeli görme), karaciğer bölgesinde ağrı, şuur bulanıklığı, kan basıncında ani ya da kontrol altına alınamayan yükselmeler gibi belirtiler konvülsiyonun habercisi olarak kabul edilmeli ve bu hastalarda konvülsiyon profilaksisi yapılmalıdır. Bu amaçla, 4-6 gr $MgSO_4$ intravenöz ve yükleme dozu olarak, bolus halinde verilmelidir. Takiben saatte ortalama 2-3 gr gidecek şekilde serum içinde perfüzyon yapılmalıdır. Antenatal dönemde 24 saatten fazla $MgSO_4$ tedavisinin sürdürülmesinin faydası yoktur. Eğer bu tedaviye ihtiyaç duyulacak koşullar devam ediyorsa, kısa sürede doğum gerçekleştirilmelidir.

Konvülsiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8. Antikonvülsif tedavide kullanılan ilaçlar

İlaç	Yükleme dozu	Devam doz	Tedavi Düzeyi
Magnezyum Sülfat	4-6 gr iv (10-20 dk) 10 gram im	2-3 gr/saat infüzyon 5 gr her 4 saat	4-8 mEq/L
Fenitoin	1-1,5 gr iv	250-500 mg 10-12 saat oral veya iv	10-20µg/mL
Diazem		10 mg/saat iv infüzyon	

Gebelikte normal serum magnezyum düzeyi 1,5-2,5 mg/dl'dir. Önerilen tedavi edici düzeyi ise 4,3-8,4 mg/dl'dir. Serum düzeyi 9 mg/dl'nin üzerinde olduğunda, magnezyum toksisitesi riski vardır. Sıcaklık hissi, kas zayıflığı, somnolans hali, konuşma güçlüğü magnezyum toksisitesinin erken semptomları olup, serum Mg düzeyi 9-12 mg/dl olduğunda gözlenir. Serum magnezyum düzeyi 15-17 mg/dl'de kas paralizisi, solunum durması, 30-35 mg/dl'de kardiyak arrest gelişir. Bu nedenlerden ötürü MgSO₄ tedavisi, kan düzeylerinin kontrolü ile uygulanmalıdır. Magnezyumun antidotu kalsiyum glukonatdır ve magnezyum zehirlenmesi durumlarında uygulanır. Magnezyum tedavisine, idrar miktarının 100ml/4saat'den az, patella refleksinin kaybolduğu ve solunum sayısının dakikada 12'nin altında olduğu durumlarda son verilmelidir (98).

1.5. Preeklampsi Öngörüsünde Kullanılan Testler

Preeklampside mevcut patoloji gebeliğin oluşumundan itibaren mevcuttur, buna karşılık klinik tablo ise gebeliğin ilerleyen haftalarında ortaya çıkar. Dolayısıyla klinik bulgular ortaya çıkmadan önce mevcut patolojiyi belirlemeye yönelik yaklaşımlarda bulunmanın yararı vardır. Bu bakış açısı ile preeklampsi klinik tablosu ortaya çıkmadan önce, preeklampsiyi öngörmeye yönelik pek çok test önerilmiş ve preeklampsi öngörü testleri olarak isimlendirilmiştir. Literatürde preeklampsi öngörüsü için önerilen testlerin bazıları Tablo 9'da belirtilmiştir (99). Son yıllarda preeklampsi, altta yatan patoloji de dikkate alınarak klinik bulguların ortaya çıkış haftasına göre erken (34 hafta öncesi) ve geç (34 hafta sonrası) gebelik haftalarında ortaya çıkan preeklampsi olarak sınıflandırılmaktadır (46). Preeklampsi öngörü veya tarama testleri, taramanın uygulanacağı gebelik haftası ve öngörülen sonuçlar erken veya geç preeklampsi açısından da değerlendirilmelidir.

Tablo 9. Preeklampsia öngörüsünde kullanılan testler

1. Plazenta perfüzyon ve vasküler resistans disfonksiyon testleri
Uterin arter doppler
2. trimestirde mean arteriyel basınç
24 saat kan basıncı monitörizasyonu
Roll over test
İzometrik egzersiz testi
İntravenöz anjiotensin II infüzyonu
Trombosit anjiotensin II bağlanması
2. Feto-plazental ünite endokrin testleri
HCG
AFP
İnhibin A
Aktivin A
PAPP A
PP13
CRH
3. Renal disfonksiyon testleri
Serum ürik asit
Mikroalbuminüri
Üriner kalsiyum atılımı
Üriner kallikrein
N-asetil-glikozaminidaz
4. Endotel ve oksidan stres testleri
Fibronektin
Endotelin
Homosistein
Sitokinler
Serum lipidler
İsoprostanlar
PLGF
AT III
Endotel hücre adezyon ve trombosit aktivasyon molekülleri
Leptin
Plasminojen aktivatör inhibitör
Beta 2 mikroglobulin
5. Genetik belirteçler

İleri anne yaşı, nulliparite, çoğul gebelik, ırk, kilo, preeklampsia öyküsü, ailede preeklampsia öyküsü, kronik hipertansiyon, diyabet, sistemik lupus eritematozus ve antifosfolipid antikor sendromu preeklampsia riskini arttıran faktörlerdir (100).

Ancak, maternal faktörler ve öykünün preeklampsi öngörüsündeki etkinliği oldukça sınırlıdır. Yapılan bir meta-analizde, maternal faktörlerin preeklampsi öngörüsündeki sensitivite, spesifisite ve pozitif belirleyici değerleri sırasıyla %77, %54 ve %7 olarak belirtilmiştir (101). Maternal risk faktörleri ve öykü özellikleri kendi başlarına preeklampsi öngörüsünde yeterince etkili değildir. Preeklampsi riski belirlenirken diğer belirteçler ile birlikte kombine olarak değerlendirilmelidir (102).

1.5.1. Ortalama Arteriyal Basınç (OAB)

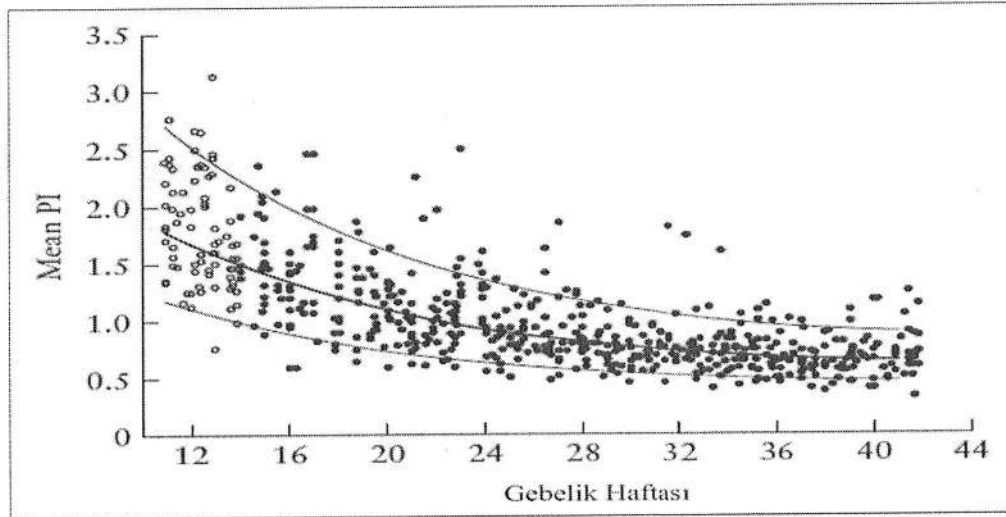
Ortalama Arteriyal Basınç (OAB) sistolik ve 2 kere diyastolik kan basıncı toplamının 3'e bölünmesi ile hesaplanır ($OAB = (SKB + 2DKB) / 3$). Düşük riskli gebe popülasyonunda preeklampsi öngörüsünde, 1. ve 2. trimester OAB, diyastolik ve sistolik kan basıncı ölçümlerine kıyasla daha etkilidir ancak preeklampsi öngörüsünde zayıf-orta derecede etkili bir biyofiziksel belirteçtir (103). OAB değeri, gebenin kilosu, paritesi, ırkı, diyabet ve kronik hipertansiyon varlığı gibi faktörlere bağlıdır. Preeklampsi öngörüsünde de, bu parametreler dikkate alınarak belirlenen multiple of median (MoM) değerlerinin kullanılması önerilmektedir (104).

1.5.2. Uterin Arter Doppler

Uterin arterin (UtA) kendine özgü dalga formu vardır. Gebe olmayanlarda, damar direncinin yüksek olduğunu ifade eden, sistolde hızla yükselen, erken diyastolik çentiklenme gösteren ve diyastolik akımın düşük olduğu dalga formları elde edilir. Gebelikte spiral arterlerde gerçekleşen fizyolojik değişiklikler, damar direncinde düşüşe neden olarak, diyastolik akımda artışa ve çentiklenmenin kaybolmasına neden olur. Uterin arter doppler bulguları ile spiral arterlerdeki histolojik değişiklikler arasında çok yakın bir ilişki bulunmaktadır. UtA doppler incelemesi ile uteroplental dolaşım ve spiral arterlerdeki gebeliğe özgü değişiklikler değerlendirilebilir (105). Yetersiz trofoblastik invazyon, başka bir deyiş ile plasantasyon sorunu olan olgularda, UtA doppler incelemesinde direnç artışı bulguları gözlenir (105). Uterin arter doppler değerlendirmesi uterusun iki yanındaki UtA'lar renkli akım ile belirlenerek yapılır. Örneklem odacığı (sample gate) en az 2 mm genişliğinde olacak şekilde, damarın bütününe kapsamalı ve açısı $<30^\circ$ olmalıdır. Damarın pik sistolik velositesi (PSV) $> 50-60$ cm/s olmalıdır (106).

Plasentanin yerleşim bölgesine bağlı olarak sağ ve sol UtA PI değerleri farklılık gösterir, plasenta tarafındaki UtA direnci düşüktür (107). Bu nedenle UtA doppler öngörüsünde, sağ ve sol UtA PI değerlerinin ortalaması veya düşük olan PI değeri kullanılmaktadır. Ortalama UtA PI ($\text{UtA sağ PI} + \text{UtA sol PI} / 2$) değerinin gebelik haftasına göre dağılımı Şekil 4'te gösterilmiştir (108). Yapılan bir çalışmada 11-14 gebelik haftaları arasında ortalama UtA PI değeri 1,65 (SD 0,41; range 0,73-2,74), düşük PI değeri ise 1,44 (SD 0,38; range 0,62-2,60) olarak bildirilmiştir (109). İkinci trimester doppler tetkikinde direnç artışının saptanması preeklampsi gelişme riskini yaklaşık 6-7 kat artırırken, normal doppler sonuçları ise riski yarı-yarıya azaltmaktadır. Bir meta-analizde, UtA dopplerin preeklampsi öngörüsünde sensitivite ve spesifitesinin sırasıyla %34-76 ve %83-93 arasında değiştiği belirlenmiştir (110).

Uterin arter doppler taraması özellikle erken başlangıçlı preeklampsi öngörüsünde orta-iyi derecede etkili bir tarama testidir. 11.-14. ve 22.-24. gebelik haftalarında rutin ultrasonografi taramaları sırasında kolaylıkla ilave maliyet gerektirmeden uygulanabilir. İkinci trimester tarama, birinci trimestere kıyasla daha etkilidir. Ancak, proflaktik uygulamaların etkili olabilmesi için 16. gebelik haftasından önce başlanması gerekmektedir (111). Bu nedenle de, erken UtA doppler taraması daha çok anlam kazanmaktadır.



Şekil 4. Ortalama UtA PI ($(\text{UtA sağ PI} + \text{UtA sol PI}) / 2$) değerinin gebelik haftasına göre dağılımı

1.5.3. Biyokimyasal Belirteçler

Çok fazla sayıda biyokimyasal belirteç preeklampsi öngörüsünde kullanılmaktadır. Tek başına hiçbir biyokimyasal belirteç yeterli etkinliğe sahip değildir ve diğer parametreler ile birlikte kullanıldıklarında etkinlikleri artmaktadır (112). Preeklampsi gelişen gebelerde anjiogenik proteinler olan plasental growth faktör (PIGF) ve vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) ile antianjiogenik etki gösteren fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) ve soluble endoglin (sEng) arasındaki denge, antianjiogenik faktörler lehine bozulur (72). Preeklampsi klinik tablosu ortaya çıkmadan önce maternal PIGF ve VEGF seviyeleri azalır, buna karşılık maternal sFlt-1 ve sEng düzeyleri artar (113).

Human koryonik gonadotropin (B-hCG), pregnancy associated plasma protein – A (PAPP-A), alfa fetoprotein (AFP) ve inhibin-A, 1. ve 2. trimester aneuploidi taramasında kullanılan plasenta kaynaklı proteinlerdir. Bir meta-analizde, 2,0 – 2,5 MoM üzerindeki hCG değerinin preeklampsi öngörüsündeki sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelihood ratiolarını sırasıyla %21, %91, 2,4 ve 0,9 olarak belirlenmiştir. Alfa-feto protein için, 2,0 MoM üzerindeki değerin preeklampsi öngörüsündeki sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelihood ratioları sırasıyla %13, %96, 3,3 ve 0,9 olarak bildirilmiştir (110). PAPP-A için, 0,4 MoM altındaki değerin preeklampsi öngörüsündeki sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelihood ratioları sırasıyla %10, %95, 2,0 ve 0,9 olarak belirlenmiştir (113). Plasental protein 13 (PP-13) ve A disintegrin metalloprotease 12 (ADAM-12) preeklampsi öngörüsünde etkinliği araştırılan diğer iki plasenta proteini. Birinci trimester PP-13 düzeylerindeki anlamlı azalışın preeklampsi öngörüsündeki etkinliği değerlendirildiğinde sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelihood ratioları sırasıyla %60, %80, 4,0 ve 0,4 olarak bildirilmiş ve PP-13'ün zayıf-orta derecede etkili bir test olduğu sonucuna varılmıştır. ADAM-12'nin ise preeklampsi öngörüsünde yeterince etkili bir plasenta proteini olmadığı sonucuna varılmıştır (114).

Endotel hasar belirteci olarak kullanılan fibronektinin artışının, preeklampsi öngörüsündeki etkinlikleri bir meta-analizde; %50 sensitivite için spesifitelerin %43-96, pozitif likelihood ratioların ise 1,2- 11,5 arasında değiştiği bildirilmiştir. Sonuç

olarak, fibronektin ölçümünün preeklampsi öngörüsünde yeterince etkili olmadığı sonucuna varmışlardır (115).

Apoptotik trofoblastlardan köken alan cffDNA miktarının preeklampitik gebelerde anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (116). 13 çalışmayı içeren sistematik derlemede, 13 çalışmanın 11'inde takiplerinde preeklampsi gelişen olgularda cffDNA düzeylerinin, preeklampsi gelişmeyenlere kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğunu ve bu artışın da özellikle erken başlangıçlı preeklampsi olgularında belirginleştiğini göstermişlerdir (117). Dolayısıyla maternal kanda cffDNA preeklampsi öngörüsünde etkili olabilecek potansiyel bir belirteç olarak değerlendirilmektedir.

1.6. Prohibitin

Prohibitin (PHB), çekirdek, mitokondri ve hücre zarı dahil olmak üzere farklı hücresel bölmelere lokalize olan evrimsel olarak korunan bir pleiotropik proteindir. Prohibitin ailesi iki üyeden oluşur; PHB1 ve PHB2, birbiri ile ilişkilidir ve hücrede işlev görebilmesi için beraber bulunmaları gerekmektedir. Birinin kaybı diğerini işlevsiz hale getirmektedir. Hücre bölmesi ve hücreye / dokuya özgü fonksiyonlara sahiptir (118, 119). Prohibitinlere atfedilen fonksiyonlar arasında; nükleer transkripsiyonda rol alma, plazma zarı lipid iskelet proteini olması ve mitokondri içinde bir mitokondriyal morfojeniz proteini olması ve apoptozis düzenleyici olması bulunmaktadır (120-124).

1.6.1. Prohibitin ve Apoptozis

PHB'nin aşırı ekspresyonu, mitokondriyal apoptotik yol üzerinden çeşitli uyarılara hücresel direnci indüklerken, PHB'nin parçalanması apoptoz uyarılarına duyarlılığı artırır. Kök hücre çalışmaları ayrıca, PHB2 ablasyonunun farelerde masif apoptoza ve erken embriyonik ölümcüllüğe neden olduğunu göstermiştir (118, 119). PHB1 veya PHB2'nin tamamen yokluğu, mitokondriyal iletişim fragmentasyonuna ve ardından intrinsik ve ekstrinsik apoptotik uyarılar altında artmış mitokondri aracılı hücre apoptozuna neden olur (125-129).

1.6.2. Prohibitin ve Oksidatif Stres

Prohibitin (PHB), proliferasyon, apoptoz ve transkripsiyonun düzenlenmesi dahil olmak üzere hücresel süreçlerde yer alan evrimsel olarak korunmuş, çok işlevli bir 32 kDa proteindir (130-133). PHB ağırlıklı olarak bağırsak epitel hücrelerinde mitokondriye yerleşir ve çoklu çalışmalar PHB'nin normal mitokondriyal fonksiyon ve morfolojinin korunmasında rol oynadığını göstermiştir (134, 135). PHB'nin, solunum zincirinin sitokrom *c* oksidazının kompleks I ve alt birimleri ile etkileşime girdiği ve toplanmalarını düzenlediği gösterilmiştir (136, 137). Mitokondride PHB kaybı, mitokondriyal solunum zincirinin işlevini bozar (136, 137). Solunum zinciri disfonksiyonunun belirgin bir etkisi, mitokondriyal morfoloji ve membran potansiyelinde değişikliklere neden olabilecek oksidatif strese yol açan artmış oksidan üretimidir (138).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvurmuş olan 40 ağır preeklampsi, 40 preeklampsi ve 40 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 120 gebe ile yapıldı. Çalışma prospektif kesitsel (cross-sectional) kohort tipi vaka kontrol çalışması olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan hastalar kota örnekleme yöntemiyle seçildi. Kan analizleri için örnek alınması aşamasında Helsinki etik konular bildirgesinin şartlarına uyularak çalışma grubundaki gebelerden tıbbi onam alındı, çalışmaya alınan gebeler 3 gruba ayrılarak incelendi: Ağır preeklampsisi olan gebeler Grup I, preeklampsisi olan gebeler Grup II, sağlıklı gebelerde Grup III olarak değerlendirildi. 20-41. gebelik haftalarında olan 80 preeklampitik gebe ve 40 sağlıklı gebe çalışmaya alındı. Gebelik izlemlerinde normotansif oldukları ve tanı konmuş herhangi bir kronik, sistemik hastalığı olmayan ve gebelik süresince herhangi bir komplikasyon izlenmeyen 40 gebe, normal gebe grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir (Etik kurul toplantı sayısı: 12, karar no: 21, tarih: 01.08.2019).

Preeklampitik hasta grubu olarak en az 6 saat aralıklarla iki kez veya daha çok ölçülen kan basıncı 140/90 mmHg veya üzerinde bulunan, proteinürisi 300 mg/24 saat veya dipstik ile +1 veya daha yüksek olan gebeler çalışmaya dahil edildi. Preeklampitik hastalar, kendi içinde, genel bilgiler bölümünde belirtilen kriterlere sadık kalınarak Grup I ve Grup II olarak iki alt gruba ayrıldı. Diyabetes mellitus, kronik hipertansiyon, tromboemboli, trombofili, karaciğer veya renal hastalık öyküsü olan gebeler, fetal anomalisi olan veya çoğul gebeliği olan gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubuna obstetrik anamnezinde daha önceki ve şimdiki gebeliğinde önemli bir patolojisi (plasenta previa, inrauterin gelişme geriliği, plasenta dekolmanı vb.) olmayan gebeler dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin ayrıntılı anamnezleri alınarak obstetrik değerlendirmeleri yapıldı. Gebelerin yaş, gebelik haftası, kan basıncı ölçümleri, varsa önceki gebelik öyküleri kaydedildi.

Gebelerin inhibitin serum seviyeleri tayini için düz tüpe 10 cc venöz kan alındı. Ağır preeklampsi ve preeklampsi grubundaki gebelerin tanıları konulduktan sonra 10 cc venöz kanları alınıp, 5000 rpm de 10 dakika süre ile santrifüj edilerek Ependorf tüplerinde tüm örnekler çalışılana kadar -86°C derecede saklandı. Sağlıklı

gebelerde rutin muayene kartları incelendiğinde herhangi bir tansiyon yüksekliği tespit edilmediği görülüp ve tekrar kan basıncı ölçümleri yapıldıktan sonra gerekli kan örnekleri alındı ve uygun şekilde hazırlanıp saklandı. Daha sonra, serum prohibitin düzeyleri, Human Prohibitin (PHB) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (Shanghai Sunredbio Technology Co. Ltd. Katalog no: 201-12-2131, China) kullanılarak, kit kullanım kılavuzuna uygun şekilde çalışıldı. Absorbanslar Multiskan FC Microplate Photometer (Thermo Scientific, USA) cihazında spektrofotometrik olarak 450 nm'de okutuldu. Test sonuçları ng/ml olarak verildi. Kit sensitivitesi: 0,0724 ng/ml, ölçüm aralığı: 0,1-30 ng/ml idi.

2.1. Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 22.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Sürekli ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi. İki den fazla grubun sürekli ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,03 olarak alındı (139).

3. BULGULAR

3.1. Maternal Yaş

Çalışma popülasyonunda bulunan 3 grubun her biri toplam 40 hastadan oluşmaktaydı. Ağır preeklampsi grubunda çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı 18-41 yıl aralığında olup, ortalama yaş $30,7 \pm 6,8$ yıl olarak bulundu. Preeklampsi grubunda çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı 18-41 yıl aralığında olup, ortalama yaş $30,8 \pm 5,7$ yıl olarak bulundu. Kontrol grubunda çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı 17-40 yıl aralığında olup, ortalama yaş $30,1 \pm 5,1$ yıl olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bir fark izlenmemiştir ($p>0,03$) (Tablo 10).

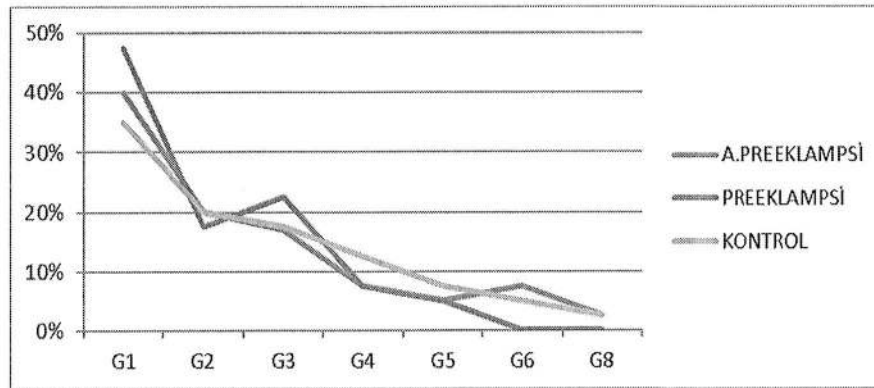
Tablo 10. Grupların yaş ortalaması

	Grup I (n*=40) Ort±SS**	Grup II (n=40) Ort±SS	Grup III (n=40) Ort±SS	p değeri
YAŞ	$30,7 \pm 6,8$	$30,8 \pm 5,7$	$30,1 \pm 5,1$	$>0,03$

*n: adet, **Ort±SS: ortalama±standart sapma

3.2. Grupların Gebelik Sayıları

Gruplar karşılaştırıldığında gebelik sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu, $p>0,03$. Ancak gruplar kendi içinde gebelik sayısı açısından incelendiğinde primigravid gebe sayısı ağır preeklampsi ve preeklampsi grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu, $p<0,001$ ($p<0,03$) (Şekil 5).



Şekil 5. Grupların gebelik sayıları

3.3. Gebelik Haftası

Gebelik haftaları ağır preeklampsi ve preeklampsi grupları arasında karşılaştırılmıştır. Grup I'de çalışmaya alınan hastaların gebelik haftası 23-41 haftalar arasında olup, ortalama gebelik haftası $32,83 \pm 4,27$ hafta olarak bulundu. Grup II'de çalışmaya alınan hastaların gebelik haftaları 26-41 haftalar arasında olup, ortalama gebelik haftası $35,11 \pm 3,84$ hafta olarak bulundu. Gruplar arasında gebelik haftaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiş olup, ağır preeklampsinin daha erken haftalarda ortaya çıktığı görülmüştür, $p < 0,001$ ($p < 0,03$) (Tablo 11).

Tablo 11. Grupların gebelik haftaları

	Grup I (n*=40) Ort±SS**	Grup II (n=40) Ort±SS	p değeri
Gebelik Yaşı (Haftası)	$32,83 \pm 4,27$	$35,11 \pm 3,84$	$<0,001$

*n: adet, **Ort±SS: ortalama±standart sapma

3.4. Sistolik Kan Basıncı

Grup I'de çalışmaya alınan hastaların sistolik kan basıncı değerleri 150-200 mmHg arasında olup, ortalama sistolik kan basıncı $168,46 \pm 12,88$ mmHg olarak bulundu. Grup II'de çalışmaya alınan hastaların sistolik kan basıncı değerleri 130-170 mmHg arasında olup, sistolik kan basıncı değerleri $141,87 \pm 7,90$ mmHg olarak bulundu. Grup III'de çalışmaya alınan hastaların sistolik kan basıncı değerleri 90-130 mmHg arasında olup, ortalama sistolik kan basıncı $107,5 \pm 11,93$ mmHg olarak bulundu. Gruplar sistolik kan basıncı değerleri açısından değerlendirildiğinde ağır preeklampsi grubu değerleri, preeklampsi ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti, $p < 0,001$ ($p < 0,03$). Sistolik kan basıncı değerleri açısından değerlendirildiğinde preeklampsi grubu değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti, $p < 0,001$ ($p < 0,03$) (Tablo 12).

Tablo 12. Grupların sistolik kan basıncı

		Grup I (n*=40) Ort±SS**	Grup II (n=40) Ort±SS	Grup III (n=40) ort±SS	p değeri
Sistolik kan basıncı (mmHg)		168,46 ± 12,88	141,87 ± 7,90	107,5± 11,93	<0,001

*n: adet, **Ort±SS: ortalama±standart sapma

3.5. Diyastolik Kan Basıncı

Grup I’de çalışmaya alınan hastaların diyastolik kan basıncı değerleri 100-130 mmHg arasında olup, ortalama diyastolik kan basıncı 113,20 ± 6,73 mmHg olarak bulundu. Grup II’de çalışmaya alınan hastaların diyastolik kan basıncı değerleri 80-100 mmHg arasında olup, diyastolik kan basıncı değerleri 92,12 ± 5,97 mmHg olarak bulundu. Grup III’de çalışmaya alınan hastaların diyastolik kan basıncı değerleri 60-80 mmHg arasında olup, ortalama diyastolik kan basıncı 71,36 ± 7,42 mmHg olarak bulundu. Gruplar diyastolik kan basıncı değerleri açısından değerlendirildiğinde ağır preeklampsi grubu değerleri, preeklampsi ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti, $p<0,001$ ($p<0,03$). Diyastolik kan basıncı değerleri açısından değerlendirildiğinde preeklampsi grubu değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti, $p<0,001$ ($p<0,03$) (Tablo 13).

Tablo 13. Grupların diyastotik kan basıncı

		Grup I (n*=40) Ort±SS**	Grup II (n=40) Ort±SS	Grup III (n=40) Ort±SS	p değeri
Diyastolik kan basıncı (mmHg)		113,20 ± 6,73	92,12 ± 5,97	71,36 ± 7,42	<0,001

*n: adet, **Ort±SS: ortalama±standart sapma

3.6. Ortalama Arteriyal Basınç (OAB)

Ortalama arteriyal basınç (Sistolik kan basıncı+ 2 Diyastolik kan basıncı)/3 formülüyle hesaplanır ve preeklampside yüksek seyreder. Grup I’de çalışmaya alınan hastaların OAB değerleri 120-153 mmHg arasında olup, ortalama OAB 132,85 ± 7,7 mmHg olarak bulundu. Grup II’de çalışmaya alınan hastaların OAB değerleri 103-116 mmHg arasında olup, OAB değerleri 109,1 ± 4,2 mmHg olarak bulundu. Grup

III'de çalışmaya alınan hastaların OAB değerleri 70-96 mmHg arasında olup, ortalama OAB $82,86 \pm 8,4$ mmHg olarak bulundu. Gruplar OAB değerleri açısından değerlendirildiğinde ağır preeklampsisi grubu değerleri; preeklampsisi ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti, $p < 0,001$ ($p < 0,03$). OAB değerleri açısından değerlendirildiğinde preeklampsisi grubu değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti, $p < 0,001$ ($p < 0,03$) (Tablo 14).

Tablo 14. Ortalama arteriyel basınç

	Grup I (n*=40) Ort±SS**	Grup II (n=40) Ort±SS	Grup III (n=40) Ort±SS	p değeri
OAB (mmHg)	132,85 ±7,7	109,1 ± 4.2	82,86 ± 8,4	<0,001

*n: adet, **Ort±SS: ortalama±standart sapma

3.7. Serum Prohibitin Düzeyleri

Çalışmamızda değerlendirmeye aldığımız hastaların serum prohibitin düzeyleri incelendiğinde ağır preeklampsisi ve preeklampsisi gruplarından kontrol grubuna doğru azaldığı izlendi. Grup I'de çalışmaya alınan hastaların serum prohibitin düzeyleri 0,1-26,5 ng/ml arasında olup ortalama değeri $5,39 \pm 7,637$ ng/ml olarak bulundu. Grup II'de çalışmaya alınan hastaların serum prohibitin düzeyleri 0,59-30,0 ng/ml arasında olup ortalama değeri $5,00 \pm 7,59$ ng/ml olarak bulundu. Grup I'de çalışmaya alınan hastaların serum prohibitin düzeyleri 0,1-9,95 ng/ml arasında olup ortalama değeri $2,6 \pm 2,359$ ng/ml olarak bulundu (Tablo 15).

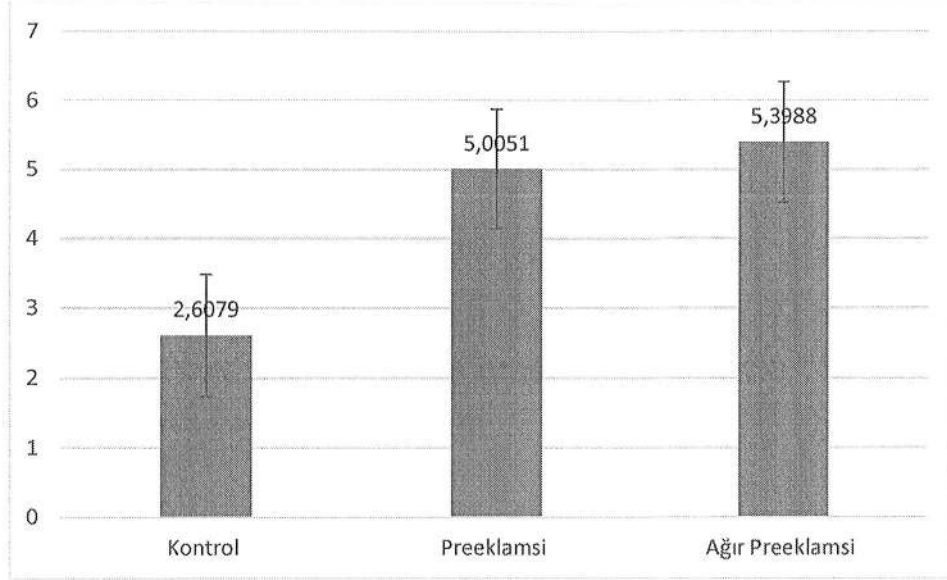
Tablo 15. Grupların serum prohibitin düzeyleri

	N	rt	ss	Min.	Max.	P value	
Grup III^a	40	2,6079	2,35926	,10	9,95	<0,001*	a-b
Grup II^b	40	5,0051	6,59079	,59	30,00		a-c
Grup I^c	40	5,3988	7,63748	,10	26,50		
Total	120	4,3373	6,05898	,10	30,00		

* Tek yönlü varyans analizi

Gruplar serum prohibitin düzeyleri açısından değerlendirildiğinde ağır preeklampsisi grubu değerlerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu izlenmiştir ($p < 0,001$). Preeklampsisi grubunda da prohibitin

düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek izlendi ($p<0,001$). Ancak ağır preeklampsi grubu ile preeklampsi grubu arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0,03$) (Şekil 6).



Şekil 6. Grupların serum proinhibitin düzeyleri

4. TARTIŞMA

Preeklampsi, gebelikte ortaya çıkan hipertansiyona proteinüri ve ödemin eşlik etmesi ile seyreden insan gebeliğine özgü bir hastalıktır. İnsidansı %7-10 arasında olup, perinatal mortalite ve morbiditenin ve aynı zamanda maternal mortalite ve morbitenin en önemli sebeplerinden birini oluşturur. Preeklampsinin etyolojisi ve patogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır (140, 141). Gebelikteki hipertansif hastalıkların %70'ini oluşturur. İnsidansı 1000 doğumda %23,6'dır (142).

Gebeliğin hipertansif hastalıklarının gerçek sebebi tam olarak bilinmese de, pek çok hipotez hastalığın sebebinin plasental yerleşim ve trofoblastik invazyondaki problemler olduğunu belirtmektedir (143, 144). En önemli fizyolojik değişiklik şiddetli sistemik vazospazm olup, bu durum tüm organların kanlanmasının azalmasından sorumludur. Kanlanmanın azalmasının diğer bir nedeni hemokonsantrasyon ve 3. alana sıvı kaybıdır. Ayrıca uygunsuz endotel aktivasyonu ve artmış iltihabi cevaplar da 3. alana sıvı kaçışına neden olur (145). Koagülasyon faktörlerinin aktivasyonu ve mikrotrombüslerin oluşması da kanlanmayı azaltıcı diğer faktörlerdir (146).

Stepan ve ark. (147) preeklampsinin patofizyolojisini her aşaması birbirini doğuran, henüz tam çözülememiş üç aşamalı bir problem olarak belirtmişlerdir. Birinci aşama hastalığın kaynağının ilk trimesterde ortaya çıkmasıdır. Preeklampsinin etyolojisindeki merkez etmenin düzensiz bir trofoblast işgali olduğu düşünülmektedir (148, 149). Ancak, plasenta gelişiminin erken dönemde bozulmasının sebep olduğunu gösteren kanıtlar hala net değildir. Hipoksiye bağlı serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve apoptozis preeklampsi gelişiminde suçlanmaktadır. İkinci aşamada patolojik uterin perfüzyonunun belirmesine rağmen, plasentanın hipoperfüzyonu ve hastalığın hamilelikte sistemik olarak ortaya çıkmasıyla ilişkilendiren unsurlar açık değildir. Bununla birlikte, anne kan akışında plasental ürünlerin yükselen salınımıyla değişen trofoblastik hücre dinamikleri bir açıklama teşkil edebilir (150). Üçüncü aşama olan son aşamada yaygın bir endotelial hasarın meydana gelmesi ile patofizyolojik değişiklikleri oluşturan unsurda oluşmuş olur. Plazma ve plasentada yer alan etkenlerin sayısının değişken olmasından dolayı metabolik, endokrin ve nörovegetatif akslar da etkilenir ve bu aşamada etyolojik faktörler, ilgili patofizyolojik faktörler ve hastalıklarla ilişkilendirilemeyen ikincil

fenomenlerin ayrıştırılması zorlaşmaktadır. Her durumda, uterus desiduasının ve spiral damarların erken hamilelikte uygun olmayan veya hatalı trofoblastik işgali genel olarak preeklampsinin gelişimi ve intrauterin gelişimi kısıtlayan başlıca etiyolojik faktör olarak kabul edilmektedir (151).

Preeklampside klinik bulgular sinsi ve şiddetlidir. Gebeliğin hipertansif hastalıklarının temel bulgusu yüksek kan basıncıdır. Bazı kadınlar asemptomatik iken, diğerlerinde görme bozuklukları, şiddetli baş ağrısı ve sağ üst kadranda karın ağrısı gibi preeklampsisi belirtileri mevcuttur. Bu derece önemli sonuçlara ve sağlık problemlerine yol açan preeklampsinin patofizyolojisi henüz net olarak ortaya konamadığından ilgi bu noktaya yoğunlaşmıştır. Çünkü patofizyolojinin anlaşılması yeni tedavi modalitelerine de imkân verecektir.

Genel olarak bakıldığında, fetüsün normal büyüme ve gelişimi için hayati olan uterus spiral damarlarının yeniden şekillenmesi fizyolojik değişim veya fizyolojik dönüşüm olarak bilinir (152). Bileşke alanındaki spiral damarlarda fizyolojik değişimin eksikliği, ilk olarak preeklampsili hastalar ve esansiyel hipertansiyon üzerine preeklampsisi gelişen hastalarda tarif edilmiştir (153). Fizyolojik değişimlerin eksikliğinde, bileşke alanı spiral damarları genellikle daha yoğun olarak dağılmıştır ve daha küçük çapta lümen ve kalın kas duvarlarına sahiptir (154). Normal gebeliklerde, uterin damarlarda ki akım direnci ilerleyen gebelik haftası ile beraber spiral damarların trofoblastik işgali ve düşük rezistanslı damarlara dönüşümlerinden dolayı azalır. Bu durum, uterin damarlarda ki akımın doğrudan trofoblast işgaliyle alakalı olduğu düşündürülebilir. Bu varsayım, preeklampsisi veya fetal büyüme kısıtlılığı görülen hamilelikler ve uterin damarlarda artan akımlarla yapılan erken karşılaştırmalı çalışmaların sonuçları ile desteklenmiştir (155, 156).

Apoptozisin normal plasental gelişim için önemli olduğu düşünülse de, plasentanın patolojik durumlarında da yer alabilir. Apoptotik hücreler normal gebelikte plasentanın hem maternal hem fetal kompartmanında bulunmaktadır. Bu hücrelerin varlığı trofoblastların bağlanması ve invazyonu, trofoblast farklılaşması ve döngüsü, spiral arter transformasyonu ve doğum gibi plasental gelişim aşamalarıyla ilişkilidir (157-164). Ayrıca apoptozisin trofoblastlar tarafından salınan paternal antijenlere karşı maternal immün toleransın gelişmesinde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (157, 160, 165). Preeklampsisi ve intrauterin gelişme geriliği gibi

komplike gebeliklerde trofoblast apoptozisi yüksek oranda gözlenmektedir. Trofoblast apoptozis regülasyonundaki değişimlerin bu hastalığın patofizyolojisine katkıda bulunduğu söylenebilir (166-171).

Prohibitin (PHB) ailesi iki üyeden oluşur, PHB1 ve PHB2, birbiri ile ilişkilidir, hücrede işlev görebilmesi için beraber bulunması gerekmektedir. Birinin kaybı diğerini işlevsiz hale getirmektedir. Bu proteinler birden fazla fonksiyona sahip pleiotropik proteinlerdir ve kompleks oluştururlar (172). PHB1 ve PHB2 gen ifadesinin kaybı farelerde embriyonik olarak öldürücüdür, bu nedenle prohibitinlerin embriyonik gelişimde önemli bir rol oynadığını gösterir (127, 173). Prohibitinlerin, çeşitli hücresel lokalizasyonlarda ve çeşitli hücre tiplerinde tanımlanabilecek birçok fonksiyonu olduğu bildirilmiştir (120-122). Prohibitinlere atfedilen çoklu fonksiyonlar arasında nükleer transkripsiyonda rol alması, plazma zarı lipid iskelet proteini oluşu, mitokondri içinde bir mitokondriyal morfojeniz proteini olması ve apoptoz düzenleyici bir protein olarak bulunması sayılabilir (123, 124, 174). Ross ve arkadaşları PHB1 ve PHB2 protein kompleksinin mitokondriyal homeostaz ve normal insan lenfositlerinin hayatta kalması için gerekli olduğunu göstermiştir (139).

Prohibitin ayrıca indüklenmiş oksidatif stres PHB ifadesiyle ilişkilendirilmiştir. Nuell ve arkadaşları (175) endotel hücrelerinde PHB'nin down-regülasyonun, mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin artması ve hücresel yaşlanma ile sonuçlandığını belirtmiştir. Normalde düşük ROS konsantrasyonları hücre sinyalleşmesinde ve homeostazında önemli rollere sahiptir (176). Bununla birlikte, oksidatif stres, ROS oluşumu ile antioksidan proteinlerin detoksifikasyonları arasındaki denge bozulduğunda meydana gelebilir. Oksidatif stres kritik hücre fonksiyonlarını bozar ve kronik inflamasyon ve onkogeneze dahil olmak üzere geniş bir hastalık yelpazesinde rol alır (177, 178).

Çalışmamızda ağır preeklampsi, preeklampsi ve sağlıklı gebe gruplarında prohibitinin serum değerleri incelenmiştir. Çalışmanın amacı preeklampsinin halen tam aydınlatılamamış olan patofizyolojisine ışık tutmak, preeklampsi kliniğinin apoptozis ve oksidatif stresle ilişkisine prohibitin üzerinden kanıtlar sunmaktır. Özellikle onkolojik süreçlerde, enflamatuar hastalıklarda, apoptoziste belirgin rolü olan ve hücresel hasardan korunmada düzeyleri artan prohibitinin yaptığımız serum ELISA çalışmamızda da anlamlı olarak yüksek düzeyde olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda ağır preeklamps, preeklamps ve kontrol olmak üzere herbiri 40'ar hastadan oluşan 3 grupta inhibitin düzeyleri araştırıldı. Gruplar serum inhibitin düzeyleri açısından değerlendirildiğinde ağır preeklamps grubu değerlerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu izlendi ($p<0,001$). Preeklamps grubunda da inhibitin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek izlenmiştir ($p<0,001$). Ağır preeklamps ile preeklamps grubu arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0,03$).

Mishra ve ark. (179) çalışmasında hücre ve dokuları apoptozis indüksiyonuna karşı inhibitinin koruduğunu rapor etmişlerdir. Bu nedenle inhibitinin düzeylerinin preeklampsde artarak trofoblast apoptozisini önlemeye çalıştığı düşünülebilir. Allaire ve ark. (166)'nın çalışmasında preeklamps gelişen gebelerde trofoblast apoptozisinin arttığı belirtilmiştir. Çalışmamızda inhibitin düzeylerinin artmış olması bu açıdan desteklenmektedir. Aynı zamanda plasental biyopsi yapılarak, apoptotik trofoblastlarda inhibitin immünohistokimyasal olarak boyanma düzeyi ortaya konulmalıdır. Bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Preeklampsde temel patolojilerden biri de artmış inflamatuvar yanıt nedeniyle oluşan endotel hücre hasarıdır. Artmış inflamatuvar yanıtta başlıca sorumlu faktörler; trombosit ve nötrofil aktivasyonu, oksidatif stres ve sitokinlerdir. Bu nedenle birçok araştırmacı preeklamps öngörüsünde bu faktörler üzerinde durmuştur. Serin ve ark. (180) yaptığı bir çalışmada artmış TNF alfa düzeylerinin 3. trimesterde preeklamps öngörüsünde duyarlılığı %78, özgüllüğü %90 olarak bulunmuştur.

Inhibitinin oksidatif stresle ilişkisini Jupe ve ark. (130) bağırsak epitel hücrelerinde PHB'nin aşırı ekspresyonunun, inflamatuvar bağırsak hastalığında oksidatif stresi azalttığını gözlemleyerek ortaya koymuştur. Rusterholz ve ark. (181) yaptığı çalışmada preeklampsde inflamasyonun aşırı arttığını ve inflamatuvar cevabı tetikleyen faktörlerin (enfeksiyonlar ve romatolojik hastalıklar vb.) preeklamps gelişme ihtimalini artırdığını belirtmiştir. Bu durum bizim çalışmamızla çelişmektedir ancak inhibitinin koruyucu mekanizmalarla oksidatif stresi azaltmak amacıyla yükselmiş olabileceği de düşünülebilir.

Birçok araştırmacı preeklamps öngörüsü için çeşitli çalışmalar yapmıştır. El-El-Hamedi ve ark. (182) gebeliğin 24. haftasından sonra uterin arterde çentiklenme

saptanması ve sistol/diyastol (S/D) oranı, rezistans indeksi (RI) ve pulsatilite indeksi (PI) değerlerindeki değişikliklerin, intrauterin gelişme geriliği ve preeklampsi gelişimi açısından uyarıcı olduğunu belirtmişlerdir. Nöral tüp defekti olmamasına rağmen, AFP değerinin 2 MoM'un üzerinde olduğu gebeliklerde; intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi ve fetal kayıp riskinin 2-9 kat arttığı ileri sürülmüştür (183).

Genel olarak, birden fazla öngörü faktörü kullanan modeller tek bir faktörü kullanan modellerden daha iyi tespit oranları göstermektedir. Modeller ayrıca erken başlangıçlı preeklampsi ve ağır preeklampsi için daha iyi öngörü değerine sahip olma eğilimindedir. Genel olarak, çoğu çalışma orta pozitif öngörü değeri bildirmiştir. Olgu-kontrol tasarımı, erken başlangıçlı preeklampsi olgularının az sayıda ve kullanılabilir prediktörlerin çok sayıda olduğu tarama modelleri rapor edilen tespit oranlarının aşırı iyimser olduğu kaygılarına yol açmaktadır. Bu modeller aynı zamanda prospektif kohortlarla bağımsız olarak değerlendirilmemiştir (184).

Uterin arter doppler ultrasonografisi uteroplasental dolaşımı değerlendirmede invaziv olmayan bir metoddur (185). Birçok uterin arter doppler çalışmasında uterin arter akımında dalga direnci artışı ile preeklampsi ve/veya intrauterin gelişme geriliği ilişkisi gösterilmiştir (186, 187). Ancak bazı anormal uterin arter doppler bulguları, örneğin erken diastolik notch, pulsatilite indeksi (PI) iyi tanımlanmış belirteçlerdir. Bu uterin arter doppler tarama testlerinin klinik değeri hakkındaki sonuçlar çok geniş aralıklardadır ve sonuçların korelasyonu %13-93 arasında değişmektedir (188, 189-194).

Zeisler ve ark. (195) yakın zamanda yayınlanan ve 1273 gebe kadını kapsayan çok merkezli bir klinik çalışmada, Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1)/ Placental Growth Factor (PlGF) oranının hangi gebelerde preeklampsi gelişip gelişmeyeceğini pek çok yöntemle göre daha doğru tahmin edebildiğini göstermiştir. İki protein oranı <38 olan bir gebede %99,3 gibi çok yüksek bir güven düzeyiyle bir hafta içinde büyük olasılıkla preeklampsi gelişmeyecektir. İki protein oranı ≥ 38 ise %36,7 güven düzeyiyle gebede gelecek 4 hafta içinde çok büyük olasılıkla preeklampsi gelişeceği anlamına gelmektedir (195).

Prohibitin düzeylerinin preeklampsi öngörüsündeki etkinliğini anlamak için, uterin arter dopplerinin sFlt-1, PlGF, AFP, İnhibin A gibi proteinler ile kombine edilerek çalışılmasında fayda görülmektedir.

Çalışmamız sonucunda, ağır preeklampsi ve preeklampsi grubu, kontrol grubuyla kıyaslandığında inhibitin düzeyinin anlamlı yüksek çıkması inhibitinin dikkate değer bir belirteç olduğunu göstermektedir. Ağır preeklampsi ile preeklampsi grubu arasında inhibitin düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmamasının, çalışmada küçük örneklem kullanılmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Gerek preeklampsi patogeneğinde oynadığı rolün aydınlatılması, gerekse klinik pratiğe yansıtılabilecek bir belirteç olarak kullanıma sunulabilmesi için çok daha fazla sayıda hasta grupları ile yapılması gereken çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Hassa O, Aştı RN. Embriyoloji. Ankara: Yorum Matbaacılık, 1997: 145.
2. Zık B. Ekstraembriyonal Keseler ve Plasenta. Özer, A. (Ed.), Veteriner Embriyoloji Ankara: Nobel Yayınevi, 2007: 266.
3. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara Güneş Kitabevi, 2004: 1244.
4. Moore K, Persaud TVN. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. Çev. Dalçık, H. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2009: 524.
5. Kierszenbaum AL, Tres LL. Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016: 749.
6. Demir R. İnsan Gelişimi ve İmplantasyon Biyolojisi. Ankara: Palme Yayıncılık, 1995: 179.
7. Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of The Human Placenta. New York: Springer Verlag, 1995: 925.
8. Boyd JD, Hamilton WJ. Electron Microscopic Observation of the Cytotrophoblast Contribution to the Syncytium in The Human Placenta. Journal of Anatomy, 1966; 100: 535-548.
9. Fox H. Pathology of the Placenta. Philadelphia: W.B. Saunders, 1978: 340.
10. Vicovac L, Jones CJP, Aplin JD. Trophoblast Differentiation During Formation of Anchoring Villi in A Model of the Early Human Placenta in Vitro. Placenta 1995; 16(1): 41-56.
11. Nelson DM. Apoptotic Changes occur in syncytiotrophoblast of human placental villi where fibrin type fibrinoid is deposited in discontinuities in the villous trophoblast. Placenta 1996; 17(7): 387-391.
12. Ilgren EB. Control of Trophoblastic Growth. Placenta, 1983: 4: 307.

13. Kaufmann P, Luckhardt M, Schweikhart G, Cattle SJ. Cross-Sectional Features and Three-Dimensional Structure of Human Placental Villi. *Placenta* 1987; 8(3): 235–247.
14. Tenney B, Parker F. The Placenta in Toxemia of Pregnancy. *Am J Obst Gynecol* 1960; 39(6): 1000-1005.
15. Goldstein J, Braverman M, Salafia C, Buckley P. The Phenotype of the Human Placental Macrophages and Its Variation with Gestational Age. *Am J Pathol* 1988; 133(3): 648-659.
16. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015: 423.
17. Dempsey EW, Wislocki GB. Observations on Some Histochemical Reactions in the Human Placenta, with Special Reference to the Significance of the Lipoids, Glycogen and Iron. *Endocrinology* 1944; 35(6): 409- 429.
18. Labbarrere C, Faulk WP. Anchoring Villi in Human Basal Plate: Lymphocytes, Macrophages and Coagulation. *Placenta* 1991; 12(2): 173-182.
19. Sherer DM, Salafia CM, Minior VK. Placental Basal Plate Myometrial Fibers: Clinical Correlations of Abnormally Deep Trophoblast Invasion. *Obst Gynecol* 1996; 87(3): 444-449.
20. Boyd JD, Hamilton WJ. *The Human Placenta*. Cambridge UK: W. Heffer & Sons, 1970: 380.
21. O'Rahilly R, Muller F. *Human Embryology and teratology*. New York: Wiley-Liss, 1996.
22. Frank HG, Malekzadeh F, Kertschanska S, Crescimanno C, Castellucci M, Lang I, et al. Immunohistochemistry of Two Different Types of Placental Fibrinoid. *Acta Anato* 1994; 150(1): 55–68.
23. Stark J, Kaufmann P. Die Basalplatte der reifen menschlichen Placenta. II. Gefrierschnitt-Histochemie. *Zeitschrift Fur Anatomie Und Entwicklungsgeschichte* 1971; 135: 185–201.

24. Kovats S, Main EK, Librach C. A Class I Antigen, HLA-G, Expressed in Human Cytotrophoblasts. *Science*, 1990; 248(4952): 220-223.
25. Kurman RJ, Main CS, Chen HC. Intermediate trophoblast: a distinctive form of trophoblast with specific morphological, biochemical and functional features. *Placenta*, 1984; 5(4): 349-369.
26. Moser G, Orendi K, Gauster M, Siwetz M, Helige C, Huppertz B. The Art of Identification of Extravillous Trophoblast. *Placenta* 2011; 32: 197-199.
27. Khong TY, Stewart CJR, Mott C, Chambers HM, Staples AJ. The Usefulness of Human Placental Lactogen and Keratin Immunohistochemistry in the Assessment of Tissue from Purported Intrauterine Pregnancies. *Am J Clin Pathol* 1994; 102(1): 72-75.
28. Pijnenborg R, Vercruysse L, Carter AM. Deep trophoblast invasion and spiral artery remodelling in the placental bed of the chimpanzee. *Placenta* 2011; 32(5): 400-408.
29. Kaufmann P, Castellucci M. Extravillous Trophoblast in the Human Placenta. *Placenta*, 1997, 18(2): 21-65.
30. Farley AE, Graham CH, Smith GN. Contractile Properties of Human Placental Anchoring Villi. *Am J Phys* 2004; 287(3): 680-685.
31. Hemberger M, Udayashankar R, Tesar P, Moore H, Burton GJ. ELF5- Enforced Transcriptional Networks Define an Epigenetically Regulated Trophoblast Stem Cell Compartment in the Human Placenta. *Human Molecular Genetics* 2010; 19(12): 2456-2467.
32. Lang I, Hartmann M, Blaschitz A, Dohr G, Kaufmann P, Frank HG, et al. differential lectin binding to the fibrinoid 76 of human full term placenta: correlation with a fibrin antibody and the paf-halmi method. *Acta Anat J* 1994; 150(3): 170-177.
33. Kaufmann P, Huppertz B, Frank HG. The Fibrinoids of the human placenta: origin, composition and functional relevance. *Annals of Anatomy* 1996; 178(6): 485-501.

34. Frank HG, Malekzadeh F, Kertschanska S, Crescimanno C, Castellucci M, Lang I, et al. Immunohistochemistry of two different types of placental fibrinoid. *Acta Anat* 1994; 150(1), 55–68.
35. Demirhan B. Plasentanın klinik ve histopatolojik incelenme yöntemleri ve önemi. *Perinatoloji Dergisi*, 1993; 1: 246-255.
36. Castellucci M, Kaufmann P. A Three-Dimensional Study of the Normal Human Placental Villous Core: II. Stromal Architecture. *Placenta*, 1982; 3(3): 269–286.
37. Kohnen G, Kertschanska S, Demir R, Kaufmann P. Placental villous stroma as a model system for myofibroblast differentiation. *Histochemistry and Cell Biology*, 1996; 105(6): 415–429.
38. Kaufmann P, Stark J, Stegner HE. The villous stroma of the human placenta. 1. The ultrastructure of fixed connective tissue cells. *Cell Tissue Res* 1977; 177(1): 105–121.
39. Kaufmann P, Mayhew TM, Charnock-Jones DS. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during normal pregnancy. *Placenta* 2004; 25(2), 114–126.
40. Feneley MR, Burton GJ. Villous composition and membrane thickness in the human placenta at term: a stereological study using unbiased estimators and optimal fixation techniques. *Placenta* 1991; 12(2): 131–142.
41. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(1): 1-22.
42. Higgins JR, Swiet M. Blood-pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001; 357(9250): 131-135.
43. Cunningham FG GN, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams Obstetric. 23. (ed), McGraw’Hill; 2010: 708.
44. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet* 2005; 365(9461): 785-799.

45. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122(5): 1122-1131.
46. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia, *Hypertens Pregnancy* 2003; 22(2): 143-148.
47. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 97(4): 533-538.
48. Oudejans CB, van Dijk M, Oosterkamp M, Lachmeijer AM, Blankenstein MA. Genetics of preeclampsia: paradigm shifts. *Hum Genet* 2007; 120(5): 607-612.
49. Soydemir F, Kenny L. Hipertension in pregnancy. *Curr Obstet Gyneacol* 2006; 16: 315- 320.
50. Dildy GA, Belfort MA, Smulian JC. Preeclampsia recurrence and prevention. *Semin Perinatol* 2007; 31(3): 135-141.
51. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspec Med* 2007; 28(2): 192-209.
52. Jivraj S, Anstie B, Cheong YC, Fairlie FM, Laird SM, Li TC. Obstetric and neonatal outcome in women with a history of recurrent miscarriage: a cohort study. *Hum Reprod* 2001; 16(1): 102-106.
53. Duley L. The Global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33(3): 130-137.
54. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003; 14(3): 368-374.
55. Agatista PK, Ness RB, Roberts JM, Costantino JP, Kuller LH, McLaughlin MK. Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286(4): 1389– 1393.

56. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008; 156(5): 918–930.
57. Moore-Maxwell CA, Robboy SJ. Placental site trophoblastic tumor arising from antecedent molar pregnancy. *Gynecol Oncol* 2004; 92(2): 708-712.
58. Matsuo K, Kooshesh S, Dinc M, Sun CC, Kimura T, Baschat AA. Late postpartum eclampsia: report of two cases managed by uterine curettage an review of the literature. *Am J Perinatol* 2007; 24(4): 257-266.
59. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. Wynn RM, editor. *Obstetrics and gynecology annual*. New York: Aplpleton-Century-Crofts, 1972: 177-191.
60. 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.
61. 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.
62. Sanjay G, Girija W. Preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol* 2014; 64(1): 4-13.
63. 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.
64. Dommissie J, Tiltman AJ. Placental bed biopsies in placental abruption. *BJOG* 1992; 99(8): 651-654.
65. Zygmunt M. Placental circulation: Clinical significance. *Early Pregnancy* 2001; 5(1): 72-73.
66. Ong SS, Baker PN, Mayhew TM, Dunn WR. Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(2): 572-579.

67. Burton GJ, Hung TH. Hypoxia-reoxygenation; a potential source of placental oxidative stress in normal pregnancy and preeclampsia. *Fet Mat Rev* 2003; 14: 297-317.
68. Madazlı R, Benian A, Aydın S, Uzun S, Tolun N. The plasma and placental levels of malondialdehyde, glutathione and superoxide dismutase in preeclampsia. *J Obstet Gynecol* 2002; 22(5): 477-480.
69. Zusterzeel PL, Rutten H, Roelofs HM, Peters WH, Steegers EA. Protein carbonyls in decidua and placenta of pre-eclamptic women as markers for oxidative stress. *Placenta* 2001; 22(2-3): 213-219.
70. Uzun H, Benian A, Madazlı R, Topçuoğlu MA, Aydın S, Albayrak M. Circulating oxidized low-density lipoprotein and paraoxonase activity in preeclampsia. *Gyn Obstet Inves* 2005; 60(4): 195-200.
71. Vanderlie J, Venardos K, Clifton VL, Gude NM, Clarke FM, Perkins AV. Increased biological oxidation and reduced anti-oxidant enzyme activity in pre-eclamptic placenta. *Placenta* 2005; 26(1): 53-58.
72. Poston L, Raijmakers MT. Trophoblast oxidative stress, antioxidants and pregnancy outcome. A Review. *Placenta* 2004; 18: 72-78.
73. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 77(1): 67-75.
74. Cunningham FG GN, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetric*. 21 ed: McGraw-Hill, 2001: 45-49.
75. Kupferminc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 2000; 96(1): 45-49.
76. Madazlı R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) and fibronectin levels in preeclampsia. *BJOG* 2000; 107(4): 514-518.

77. Gervasi MT, Chaiworapongsa T, Pacora P. Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 792.
78. Swellam M, Samy N, Wahab SA, Ibrahim MS. Emerging role of endothelial and inflammatory markers in preeclampsia. *Dis Markers*. 2009; 26(3): 127-133.
79. Grager JP, Joey P, Alexander B. Pathophysiology of preeclampsia: Linking Placental Ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation* 2002; 9: 147.
80. Jonsson Y, Ruber M, Matthiesen L. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. *J Reprod Immunol* 2006; 70: 706-714.
81. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placenta and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998; 339(10): 667-671.
82. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome. *N Engl Med* 1996; 334: 494- 500.
83. Incecik F, Hergüner MO, Altunbasak S, Erbey F, Leblebisatan G. Evaluation of nine children with reversible posterior encephalopathy syndrome. *Neurology India* 2009; 57: 475-478.
84. Floeter AE, Patel A, Tran M, Chamberlain MC, Hendrie PC, Gopal AK, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with dose-adjusted epoch (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) chemotherapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17: 225- 230.
85. Teksam M, Casey SO, Michel E, Truwit CL. Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu: Patofizyoloji ve İleri MRG teknikleri ile korelasyon. *Tanışal ve Girişimsel Radyoloji* 2001; 7: 464-472.
86. Legriel S, Pico F, Azoulay E. Understanding Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 2011; 1: 631-653.

87. Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shadduck RK, Lister J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27(10): 2179-2190.
88. Hefzy HM, Bartynski WS, Boardman JF. Hemorrhage in posterior reversible encephalopathy syndrome: imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30(7): 1371-1379.
89. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 105(2): 402-410.
90. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. 2007: 11.
91. Sibai BM. Magnesium Sulfate Prophylaxis in Preeclampsia: Evidence From Randomized Trials. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 478-488.
92. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142(2): 159-167.
93. Sibai BM. Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102(1): 181-192.
94. Sibai BM. Diagnosis, controversies and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 981- 991.
95. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(4): 1000-1006.
96. Martin JN, Rinehart BK, May WL, Megann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(6): 1373-1384.
97. Madazlı R, Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics 2010; 3(1): 45-52.

98. Madazlı R, Şen C, Ocak V. Eklampsi'de klinik yönetim. *Perinatoloji Dergisi* 1993; 1: 45-49.
99. Madazlı R. Preeklampsi Taraması Ve Öngörüsü. *Gebelikte Tarama Ve Öngörü* 2017; 195-209.
100. Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for Preeclampsia. *Prenatal Diagnosis* 2014; 34: 618–627.
101. Verghese L, Alam S, Beski S. Antenatal screening for preeclampsia: evaluation of the NICE and pre-eclampsia community guidelines. *J Obstet Gynaecol* 2012; 32: 128–131.
102. Kane SC, Da Siva Costa F, Brennecke SP. New directions in the prediction of pre-eclampsia. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2014; 54: 101–107.
103. Cnossen JS, Vollebregt KC, de Vrieze N, ter Riet G, Mol BWJ, Frankx A, et al. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1117–1120.
104. Wright A, Wright D, Ispas CA. Mean arterial pressure in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 698–706.
105. Madazlı R, Somunkiran A, Calay Z. Histomorphology of the placenta and the placental bed of growth restricted fetuses and correlation with the Doppler velocimetries of the uterine and umbilical arteries. *Placenta* 2003; 24(5): 510-516.
106. ISUOG Practice Guidelines. Use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 233–239.
107. Kofinas AD, Penry M, Greiss FC. The effect of placental location on uterine artery flow velocity waveforms. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1504–1508.
108. Gomez O, Figueras F, Fernandez S. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 128–132.

109. Ridding G, Schluter PJ, Hyett JA. Uterine Artery Pulsatility Index Assessment at 11–13 +6 Weeks' Gestation. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 299–304.
110. Conde-Agudelo A, Romero R, Lindheimer M. Test to predict preeclampsia. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, eds. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Boston: Academic Press/Elsevier 2009: 89–211.
111. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41(5): 491–499.
112. Gu Y, Lewis DF, Wang Y. Placental productions and expressions of soluble endoglin, soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1, and placental growth factor in normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93: 260–266.
113. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 62.
114. Conde-Agudelo A, Romero R, Roberts JM. Test to predict preeclampsia. Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, (eds). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Boston: Academic Press/Elsevier, 2015: 221-251.
115. Leeflang MM, Cnossen JS, van der Post JA, Mol BWJ, Frankx A, Khan SK, et al. Accuracy of fibronectin tests for the prediction of pre-eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 133: 12–19.
116. Holzgreve W, Ghezzi F, Di Naro E. Disturbed feto-maternal cell traffic in preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 91: 1998; 669–672.
117. Martin A, Krishna I, Martina B. Can the quantity of cell-free fetal DNA predict preeclampsia: a systematic review. *Prenatal Diagnosis* 2014; 34: 685–691.
118. Ande SR, Nguyen KH, Nyomba BLG, Mishra S. Prohibitin in Adipose and Immune Functions. *Trends Endocrinol Metab* 2016; 27: 531-541.
119. Mishra S, Nyomba BG. Prohibitin - Prohibitin - at the crossroads of obesity-linked diabetes and cancer. *Exp Biol Med (Maywood)* 2017; 242: 1170-1177.

120. Coates PJ, Nenutil R, McGregor A, Picksley SM, Crouch DH, Hall PA, Wright EG. Mammalian prohibitin proteins respond to mitochondrial stress and decrease during cellular senescence. *Exp Cell Res* 2001; 265: 262–273.
121. Lucas CR, Cordero-Nieves HM, Erbe RS, McAlees JW, Bhatia S, Hodes RJ, et al. Prohibitins and the cytoplasmic domain of CD86 cooperate to mediate CD86 signaling in B lymphocytes. *J Immunol* 2013; 190: 723–736.
122. Nijtmans LG, de Jong L, Artal Sanz M, Coates PJ, Berden JA, Back JW, et al. Prohibitins act as a membrane-bound chaperone for the stabilization of mitochondrial proteins. *EMBO J* 2000; 19: 2444–2451.
123. Osman C, Haag M, Potting C, Rodenfels J, Dip PV, Wieland FT, et al. The genetic interactome of prohibitins: coordinated control of cardiolipin and phosphatidylethanolamine by conserved regulators in mitochondria. *J Cell Biol* 2009; 184: 583–596.
124. Sharma A, Qadri A. Vi polysaccharide of *Salmonella typhi* targets the prohibitin family of molecules in intestinal epithelial cells and suppresses early inflammatory responses. *PNAS* 2004; 101: 17492–17497.
125. Merkwirth C, Dargazanli S, Tatsuta T, Geimer S, Lower B, Wunderlich FT, et al. Prohibitins control cell proliferation and apoptosis by regulating OPA1-dependent cristae morphogenesis in mitochondria. *Genes Dev* 2008; 22: 476–488.
126. Baris OR, Klose A, Kloepper JE, Weiland D, Neuhaus JF, Schauen M, et al. The mitochondrial electron transport chain is dispensable for proliferation and differentiation of epidermal progenitor cells. *Stem Cells* 2011; 29: 1459–1468.
127. Park SE, Xu J, Frolova A, Liao L, O'Malley BW, Katzenellenbogen BS. Genetic deletion of the repressor of estrogen receptor activity (REA) enhances the response to estrogen in target tissues in vivo. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 1989–1999.
128. Kasashima K, Ohta E, Kagawa Y, Endo H. Mitochondrial functions and estrogen receptor-dependent nuclear translocation of pleiotropic human prohibitin 2. *J Biol Chem* 2006; 281: 36401–36410.

129. Sato S, Murata A, Orihara T, Shirakawa T, Suenaga K, Kigoshi H, et al. Marine natural product autilide activates the OPA1-mediated apoptosis by binding to prohibitin. *Chem Biol* 2011; 18: 131–139.
130. Jupe ER, Liu XT, Kiehlbauch JL, McClung JK, Dell'Orco RT. Prohibitin antiproliferative activity and lack of heterozygosity in immortalized cell lines. *Exp Cell Res* 1995; 218: 577–580.
131. Wang S, Fusaro G, Padmanabhan J, Chellappan SP. Prohibitin co-localizes with Rb in the nucleus and recruits N-CoR and HDAC1 for transcriptional repression. *Oncogene* 2002; 21: 8388–8396.
132. Wang S, Zhang B, Faller DV. Prohibitin requires Brg-1 and Brm for the repression of E2F and cell growth. *Embo J* 2002; 21: 3019–3028.
133. Rastogi S, Joshi B, Fusaro G, Chellappan S. Camptothecin induces nuclear export of prohibitin preferentially in transformed cells through a CRM-1-dependent mechanism. *J Biol Chem* 2006; 281: 2951–2959.
134. Theiss AL, Idell RD, Srinivasan S, Klapproth JM, Jones DP. Prohibitin protects against oxidative stress in intestinal epithelial cells. *Faseb J* 2007; 21: 197–206.
135. Artal-Sanz M, Tavernarakis N. Prohibitin and mitochondrial biology. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20: 394–401.
136. Schleicher M, Shepherd BR, Suarez Y, Fernandez-Hernando C, Yu J. Prohibitin-1 maintains the angiogenic capacity of endothelial cells by regulating mitochondrial function and senescence. *J Cell Biol* 2008; 180: 101–112.
137. Tsutsumi T, Matsuda M, Aizaki H, Moriya K, Miyoshi H. Proteomics analysis of mitochondrial proteins reveals overexpression of a mitochondrial protein chaperon, prohibitin, in cells expressing hepatitis C virus core protein. *Hepatology* 2009; 50: 378–386.
138. Scherz-Shouval R, Elazar Z. Regulation of autophagy by ROS: physiology and pathology. *Trends Biochem Sci* 2011; 36: 30–38.
139. SPSS. IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.

140. Lavery JP. The Human Placenta Clinical Perspectives. Maryland, Asben Publication, 1987; 2: 25-28.
141. Merviel P, Carbillon L, Challier JC, Rabreau M, Beaufils M, Uzan S. Pathophysiology of preeclampsia: links with implantation disorders. *Eur J ObstetGynecolReprodBiol* 2004; 115:134-138.
142. Wagner LK. Diagnosis and management of preeclampsia. *Am FamPhysician* 2004; 70: 2317- 2324.
143. Postovit LM, Adams MA, Graham CH. Does nitricoxide play a role in theaetiology of preeclampsia? *Placenta* 2001; 22: 51-55.
144. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: currentconcepts. *Am J ObstetGynecol* 1998; 179: 1359-1375.
145. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357: 53-56.
146. Soydemir F, Kenny L. Hypertension in pregnancy. *CurrObstetGynaecol* 2006; 16: 315-320.
147. Stepan H, Faber R, Froster UG, Heinritz W, Wallaschofski H, Dechend R, et al. Preeclampsia as a three stage problema work shop report. *Placenta* 2004; 25: 585-587.
148. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J ObstetGynaecol* 1986; 93: 1049- 1059.
149. Brosens JJ, PijnenborgR, Brosens IA. The myometrialjunctionalzone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies: a review of theliterature. *Am J ObstetGynecol* 2002; 187: 1416-1423.
150. Crocker IP, Cooper S, Ong SC, BakerPN. Differences in apoptotic susceptibility of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts in normal pregnancy to those complicated with preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Pathol* 2003; 162: 637-643.

151. Brosens IA. Morphological changes in the utero-placental bed in pregnancy hypertension. *Clin Obstet Gynaecol* 1977; 4: 573- 593.
152. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblastic invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69: 1- 7.
153. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of pre-eclampsia. *J Pathol* 1970; 101.
154. Starzyk KA, Salafia CM, Pezzullo JC, Lage JM, Parkash V, Vercruysse L, et al. Quantitative differences in arterial morphometry define the placental bed in preeclampsia. *Hum Pathol* 1997; 28: 353- 358.
155. Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Grunfeld L, Rochelson B, et al. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 806- 813.
156. McCowan LM, Ritchie K, Mo LY, Bascom PA, Sherret H. Uterine artery flow velocity wave forms in normal and growth retarded pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 499-504.
157. Uckan D, Steele A, Cherry, Wang BY, Chamizo W, Koutsonikolis A, et al. Trophoblast express Fas ligand: a proposed mechanism for immune privilege in placenta and maternal invasion. *Mol Hum Reprod* 1997; 3(8): 655-662.
158. Galán A, O'Connor JE, Valbuena D, Herrero R, Remohí J, Pampfer S, et al. The human blastocyst regulates endometrial epithelial apoptosis in embryonic adhesion. *Biol Reprod* 2000; 63(2): 430-439.
159. Ashton SV, Whitley GS, Dash PR, Wareing M, Crocker IP, Baker PN, et al. Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/FasL interactions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(1): 102-108.
160. Huppertz B, Frank HG, Kingdom JC, Reister F, Kaufmann P. Villous cytotrophoblast regulation of the syncytial apoptotic cascade in the human placenta. *Histochem Cell Biol* 1998; 110(5): 495-508.

161. Mayhew TM, Leach L, McGee R, Ismail WW, Myklebust R, Lammiman MJ. Proliferation, differentiation and apoptosis in villoustrophoblast at 13-41 weeks of gestation (including observations on annulatelamellae and nuclearpore complexes). *Placenta* 1999; 20(5-6): 407-422.
162. Mor G, Straszewski S, Kamsteeg M. Role of the Fas/Fas ligandsystem in female reproductive organs: survival and apoptosis. *Biochem Pharmacol* 2002; 64(9): 1305-1315.
163. Smith SC, Baker PN, Symonds EM. Placental apoptosis in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(1): 57-65.
164. Smith SC, Leung TN, To KF, Baker PN. Apoptosis is a rare event in first-trimester placental tissue. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(3): 697-699.
165. Abrahams VM, Straszewski-Chavez SL, Guller S, Mor G. First trimester trophoblast cells secrete Fas ligand which induces immune cell apoptosis. *Mol Hum Reprod*. 2004; 10(1): 55-63.
166. Allaire AD, Ballenger KA, Wells SR, McMahon MJ, Lessey BA. Placental apoptosis in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000; 96(2): 271-276.
167. Smith SC, Baker PN, Symonds EM. Increased placental apoptosis in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(6): 1395-1401.
168. Crocker IP, Cooper S, Ong SC, Baker PN. Differences in apoptotic susceptibility of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts in normal pregnancy to those complicated with preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Pathol* 2003; 162(2): 637-643.
169. Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, Laoag-Fernandez JB, Samoto T, Maruo T. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(1): 158-166.
170. DiFederico E, Genbacev O, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with wide spread apoptosis of placental cytotrophoblasts within the uterine wall. *Am J Pathol* 1999; 155(1): 293-301.

171. Genbacev O, DiFederico E, McMaster M, Fisher SJ. Invasive cytotrophoblast apoptosis in pre-eclampsia. *Hum Reprod* 1999; 14: 59-66.
172. Thuaud F, Ribeiro N, Nebigil CG, Desaubry L. Prohibitin ligands in cell death and survival: mode of action and the therapeutic potential. *Chemistry & Biology* 2013; 20: 316-331.
173. He B, Feng Q, Mukherjee A, Lonard DM, DeMayo FJ, Katzenellenbogen BS, et al. A repressive role for prohibitin in estrogen signaling. *Molecular Endocrinology* 2008; 22: 344-360.
174. Ross JA, Nagy ZS, Kirken RA. The PHB1/2 phosphocomplex is required for mitochondrial homeostasis and survival of human T cells. *J Biol Chem* 2008; 283: 4699-4713.
175. Nuell MJ, Stewart DA, Walker L. Prohibitin, an evolutionarily conserved intracellular protein that blocks DNA synthesis in normal fibroblasts and HeLa cells. *Mol Cell Biol* 1991; 11: 1372-1381.
176. Sosa V, Moline T, Somoza R, Paciucci R, Kondoh H, Leonart ME. Oxidative stress and cancer: an overview. *Ageing Research Reviews* 2013; 12: 376-390.
177. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radical Biology & Medicine* 2010; 49: 1603-1616.
178. Liou GY, Storz P. Reactive oxygen species in cancer. *Free Radical Research* 2010; 44: 479-496.
179. Mishra S, Murphy LC, Nyomba BL, Murphy LJ. Prohibitin: a potential target for new therapeutics. *Trends Mol Med* 2005; 11: 192-197.
180. Serin İS, Özçelik B, Başbuğ M, Kılıç H, Okur D, Erez R. Predictive value of Tumor Necrosis Factor alpha in preeclampsia. *Eur J Obstet Gyn R B* 2002; 104(1): 86.
181. Rusterholz C, Hahn S, Holzgreve W. Role of placentally produced inflammatory and regulator cytokines in pregnancy and the etiology of preeclampsia. *Semin Immunopathol* 2007; 29: 151-162.

182. El-Hamedi, Shillito J, Simpson NA, Walker JJ. A prospective analysis of the role of uterine artery Doppler waveform notching in the assessment of at-risk pregnancies. *Hypertens Pregnancy* 2005; 24(2): 137-145.
183. Tancrede S, Bujold E, Giguere Y, Renald MH, Girouard J, Forest JC. Mid-trimester maternal serum AFP and hCG as markers of preterm and term adverse pregnancy outcomes. *JOGC* 2015; 37(2): 111-116.
184. First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. Committee Opinion No. 638. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 25-27.
185. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, et al. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983; 1(8326): 675-677.
186. Phupong V, Dejthevaporn T. Predicting risks of preeclampsia and small for gestational age infant by uterine artery Doppler. *Hypertens Pregnancy* 2008; 27(4): 387-395.
187. Lin S, Shimizu I, Suehara N, Nakayama M, Aono T. Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into the myometrium of the placental bed. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 760-765.
188. North RA, Ferrier C, Long D, Townend K, Kincaid-Smith P. Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* 1994; 83(3): 378-386.
189. Campbell S, Pearce JM, Hackett G, CohenOverbeek T, Hernandez C. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986; 68(5): 649-653.
190. Bewley S, Cooper D, Campbell S. Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester: a screening study for preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98(9): 871-879.
191. Phupong V, Dejthevaporn T, Tanawattanacharoen S, Manotaya S, Tannirandorn Y, Charoenvidhya D. Predicting the risk of preeclampsia and small for gestational age

infants by uterine artery Doppler in low-risk women. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268(3): 158-161.

192. Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Fetal medicine foundation second trimester screening group. multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(5): 441-449.
193. Gomez O, Martinez JM, Figueras F, Del Rio M, Borobio V, Puerto B, et al. Uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26(5): 490-494.
194. Vainio M, Kujansuu E, Koivisto AM, Maenpaa J. Bilateral notching of uterine arteries at 12–14 weeks of gestation for prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84(11): 1062-1067.
195. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F. Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016; 374: 13-22.

6. ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Elazığ'da doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 2008 yılında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım. 2014 yılında mezun oldum. Aynı yıl Elazığ Alacakaya Toplum Sağlığı Merkezi'nde göreve başladım. 2016 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen devam etmekteyim. Evli ve iki çocuk babasıyım.