



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PREEKLAMPSİLİ GEBELERDE VE PRETERM DOĞUMLARDA
RHOA/ROCK GEN POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

ECZ. İBRAHİM SERKAN AVŞAR
DOKTORA TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

GAZİANTEP
2020

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**PREEKLAMPSİLİ GEBELERDE VE PRETERM DOĞUMLARDA
RHOA/ROCK GEN POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

İbrahim Serkan AVŞAR

Tez Savunma Tarihi: 13.01.2020

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir “Doktora” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Doktora” tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Doktora” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

İmzası

Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

Prof. Dr. A. Tuncay DEMİRYÜREK

Prof. Dr. Şeniz DEMİRYÜREK

Doç. Dr. Olcay KIROĞLU

Doç. Dr. İsmail TEMUR

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen kıymetli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ'ye, tez çalışmalarım boyunca her türlü desteği sunan Prof. Dr. A. Tuncay DEMİRYÜREK'e, Prof. Dr. Muradiye NACAK'a, Doç. Dr. Elif OĞUZ'a ve Dr. Öğr. Üyesi Reyhan GÜNDÜZ'e, bilgi ve deneyimleriyle bana destek sunan Gaziantep Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalının değerli araştırma görevlisi ve lisansüstü öğrenci arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Doktora eğitimim süresinde bana her zaman destek olan, sabırla hayatımı kolaylaştırmak için elinden geleni yapan başta değerli eşim Esra AVŞAR'a ve çocuklarımız Göktürk ve Ilgaz'a teşekkür ederim.

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TF.11.17. no'lu proje kapsamında desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Ecz. İbrahim Serkan AVŞAR

Gaziantep, 2020

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

13/01/2020

İmza

İbrahim Serkan AVŞAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGE ve KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
RESİM LİSTESİ.....	xi
ÖZET	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Gebelik ve Hipertansiyon	6
2.2. Preeklampsisi.....	7
2.2.1. Preeklampsinin sınıflandırılması ve tanı kriterleri.....	8
2.2.1.1. Şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsisi	8
2.2.1.2. Ciddi (şiddetli) preeklampsisi.....	11
2.2.1.3. Eklampsisi	12
2.2.1.4. Superimpose preeklampsisi	13
2.2.2. Preeklampsinin etiyolojisi ve patofizyolojisi.....	13
2.2.2.1. Anjiyojenik faktörler.....	16
2.2.2.2. İmmünolojik faktörler.....	19
2.2.2.3. Genetik faktörler	19
2.2.3. Risk faktörleri	23
2.2.4. Preeklampsisi gelişiminin önlenmesi	24
2.2.5. Tedavi ve klinik yönetimi	26

2.2.5.1. Şiddetli olmayan preeklampside yönetim.....	27
2.2.5.2. Şiddetli preeklampside yönetim.....	28
2.2.5.3. Eklampside yönetim	29
2.2.6. Preeklampsinin komplikasyonları.....	29
2.2.6.1. Maternal komplikasyonlar	31
2.2.6.2. Fetal komplikasyonlar.....	32
2.3. Preterm Doğum.....	33
2.3.1. Epidemiyoloji.....	34
2.3.2. Preterm doğumun risk faktörleri ve patofizyolojisi	36
2.3.3. Tanı ve tedavi.....	40
2.3.3.1. Tanı.....	40
2.3.3.2. Tedavi.....	42
2.4. Rho/Rho Kinaz Yolağı.....	45
2.4.1. Rho proteinleri	45
2.4.2. Rho/Rho kinaz aktivitesinin düzenlenmesi.....	45
2.4.3. Rho/Rho kinaz yolağı ve vasküler düz kas tonusu	48
2.4.4. RhoA/Rho kinaz yolağı ve hipertansiyon	50
2.4.5. Rho/Rho kinaz yolağının preeklampsi ve preterm doğumdaki rolü	52
3. GEREÇ ve YÖNTEM	54
3.1. Araştırma Yöntemi	54
3.2. DNA izolasyonu	55
3.3. Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) çalışması.....	56
3.4. Verilerin değerlendirilmesi	60
4. BULGULAR.....	61
4.1. Demografik, Klinik ve Biyokimyasal Bulgular	61
4.2. Genotip ve allel analizlerinden elde edilen bulgular	66
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	84

6. KAYNAKLAR	92
7. EKLER	112
8. ÖZGEÇMİŞ	113



SİMGE ve KISALTMALAR

ADH	Anti diüretik hormon
ALT	Alanin transaminaz
Ang II	Anjiyotensin 2
AST	Aspartat amino transferaz
ATR	Anjiyotensin reseptörü
BUN	Kan üre nitrojeni
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CRP	C-reaktif protein
ÇDDA	Çok düşük doğum ağırlıklı
DİK	Disemine intravasküler koagülasyon
DKB	Diyastolik kan basıncı
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
EDRF	Endotelial kaynaklı gevşetici faktör
EH	Endotel hücresi
EMR	Erken membran rüptürü
eNOS	Endotelial nitrik oksit sentaz
FBG	Fetal büyüme geriliği
Hb	Hemoglobin
HELLP	Hemolitik anemi, artmış karaciğer enzimi ve trombositopeni sendromu
HLA	İnsan lökosit antijeni
Htc	Hemotokrit
IFN γ	İnterferon γ
IgG	İmmunglobulin G
IL	İnterlökin
IVH	İntraventriküler kanama
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KVH	Kardiyovasküler hastalık
MLCK	Miyozin hafif zincir kinaz
MLCP	Miyozin hafif zincir fosfataz
MYPT-1	Miyozin fosfataz hedef alt ünite-1
NO	Nitrik oksit

NOS	Nitrik oksit sentaz
NST	Non-stres testi
NSAİİ	Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PE	Preeklampsi
PGI-2	Prostaglandin I ₂
PIGF	Plasental büyüme faktörü
Plt	Trombosit
PRES	Posterior reversible ensefalopati sendromu
PTD	Preterm doğum
RCVS	Reversible serebral vazokonstriksiyon sendromu
RDS	Respiratuvar distres sendromu
RPLS	Reversible posterior löko ensefalopati sendromu
sEng	Çözünür endoglin
sFlt-1	Çözünür fms benzeri tirozin kinaz -1
SKB	Sistolik kan basıncı
SNP	Tek nükleotid polimorfizmi
TNF α	Tümör nekrozis faktör- α
TP	Tromboksan prostanoid
TH1	Tip 1 yardımcı T hücre
TRPM	Geçici reseptör potansiyel iyon kanalları
TXA2	Tromboksan A2
UPBA	Uterus perfüzyon basıncı azaltılması
VDKH	Vazküler düz kas hücresi
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VEGFR	Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü
WBC	Lökosit
YÜT	Yardımcı üreme teknikleri

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Preeklampsia tanı kriterleri.....	10
Tablo 2.2. Şiddetli preeklampsia belirtileri	11
Tablo 2.3. MgSO ₄ 'ün teröpatik / toksik etkileri ve dozları	29
Tablo 2.4. PE'nin annede neden olabileceği komplikasyonlar	30
Tablo 2.5. PE'nin fetüste neden olduğu komplikasyonlar	30
Tablo 2.6. Canlı doğumlar içinde en yüksek PTD oranına sahip 10 ülke	35
Tablo 3.1. RhoA/Rho-kinaz SNP bölgesi ve primer dizileri.	57
Tablo 3.2. PCR tepkime koşulları.	60
Tablo 4.1. PE ve kontrol grubu demografik özelliklerin karşılaştırılması.....	61
Tablo 4.2. PE grubuna ait gebelik sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması.....	62
Tablo 4.3. PE grubuna ait klinik ve biyokimyasal parametrelerin kontrol grubu ile karşılaştırılması.....	63
Tablo 4.4. Preterm grubuna ait demografik özelliklerin kontrol grubu ile karşılaştırılması.	64
Tablo 4.5. Preterm gebe grubuna ait gebelik sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması.....	64
Tablo 4.6. Preterm gebe grubuna ait klinik ve biyokimyasal parametrelerin kontrol grubu ile karşılaştırılması.	65
Tablo 4.7. PE ve kontrol grubunda RhoA rs2177268 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.	66
Tablo 4.8. PE ve kontrol grubunda RhoA rs3448 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.	67
Tablo 4.9. PE ve kontrol grubunda RhoA rs974495 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.	67
Tablo 4.10. PE ve kontrol grubunda ROCK1 rs22712255 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.	68
Tablo 4.11. PE ve kontrol grubunda ROCK1 rs35996865 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.	69
Tablo 4.12. PE ve kontrol grubunda ROCK2 rs10178332 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.	70

Tablo 4.13. PE ve kontrol grubunda ROCK2 rs726843 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.	71
Tablo 4.14. PE ve kontrol grubunda ROCK2 rs2290156 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.	71
Tablo 4.15. PE ve kontrol grubunda ROCK2 rs6755196 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.	72
Tablo 4.16. PE ve kontrol grubunda ROCK2 rs965665 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.	73
Tablo 4.17. PE ve kontrol grubunda ROCK2 rs1515219 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.	74
Tablo 4.18. Preterm ve kontrol grubunda RhoA rs2177268 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.	75
Tablo 4.19. Preterm ve kontrol grubunda RhoA rs3448 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.	76
Tablo 4.20. Preterm ve kontrol grubunda RhoA rs974495 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.	76
Tablo 4.21. Preterm ve kontrol grubunda ROCK1 rs2271255 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.	77
Tablo 4.22. Preterm ve kontrol grubunda ROCK1 rs35996865 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.	78
Tablo 4.23. Preterm ve kontrol grubunda ROCK2 rs10178332 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.	79
Tablo 4.24. Preterm ve kontrol grubunda ROCK2 rs726843 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.	80
Tablo 4.25. Preterm ve kontrol grubunda ROCK2 rs6755196 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.	81
Tablo 4.26. Preterm ve kontrol grubunda ROCK2 rs2290156 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.	81
Tablo 4.27. Preterm ve kontrol grubunda ROCK2 rs965665 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.	82
Tablo 4.28. Preterm ve kontrol grubunda ROCK2 rs1515219 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.	83

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Normal ve preeklampitik gebelerde spiral artelerin dönüşümü.	14
Şekil 2.2. Preeklampside görülen endotelial disfonksiyon, hipertansiyon ve ödemin patogenezi hakkındaki hipotezler	15
Şekil 2.3. Preeklampsinin patogenezi	16
Şekil 2.4. Rho GTPaz'ların VEGF aracılı VEGFR-2 tarafından aktivasyonu.....	17
Şekil 2.5. (A) Normal gebelikte vasküler fonksiyonlar ve (B) preeklampside vasküler disfonksiyon.	19
Şekil 2.6. Gestasyonel yaşa göre abort, preterm, term ve postterm doğum.	34
Şekil 2.7. cAMP ve ROCK aracılı Ca^{++} duyarlılaşması arasındaki ilişkinin şematik diyagramı.....	43
Şekil 2.8. Rho sinyal yolağı.....	46
Şekil 2.9. ROCK1 ve ROCK2'nin yapısı	47
Şekil 2.10. Düz kas kontraksiyonunda Rho / ROCK'ın rolü	48
Şekil 2.11. Endotel kaynaklı gevşetici faktörlerle endotelial hücrelerden (EH) vasküler düz kas hücrelerine (VDKH) iletim	50

RESİM LİSTESİ

Resim 3.1. Primer ve örneklerin konulduğu çip.....	58
Resim 3.2. Fluidigm IFC Controller HX cihazına çipin yerleştirilmesi.	59
Resim 3.3. BioMark™ HD sistemi.	59



ÖZET

PREEKLAMPSİLİ GEBELERDE VE PRETERM DOĞUMLARDA RHOA/ROCK GEN POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

İbrahim Serkan AVŞAR

Doktora Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

Ocak 2020, 113 sayfa

Preeklamps ve preterm doğum gebelik patolojileri arasında önemli bir yer tutmakta ve hem maternal hem de fetal olumsuz etkilere yol açabilmektedir. Rho/ROCK yolağının düz kaslarda kalsiyum duyarlılığını artırarak preeklamps ve preterm doğum patogeneğinde yer alan miyometriyum ve vasküler düz kas kontraksiyonlarında rolü olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı; RhoA, ROCK1 ve ROCK2 gen polimorfizmlerinin preeklamps ve preterm doğum ile ilişkisinin araştırılmasıdır. Çalışmaya preeklamps tanısı almış 96, preterm doğum tehtidi tanısı almış 96 ve 96 sağlıklı gebe dahil edilmiştir. Çalışmada, periferik kandan genomik DNA'ların izolasyonunu takiben BioMark 96.96 *Dynamic Array Sistem* kullanılarak polimorfizmler tespit edilmiştir. RhoA geni rs2177268, rs3448 ve rs974495 polimorfizmleri ile hem preeklamps hem de preterm doğum arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken, ROCK1 geni rs2271255 polimorfizmi CT, TT genotipleri ve T alleli hem preeklamps hem de preterm doğum grubunda kontrol grubu ile anlamlı biçimde farklı bulunmuştur ($P<0.0001$). Preeklamps grubunda; ROCK2 geni rs6755196 polimorfizmi GA ve AA genotipi ($P=0.0002$), rs965665 polimorfizmi CC genotipi ve C alleli ($P<0.0001$), rs1515219 polimorfizmi CT genotipi ve T alleli kontrol grubu ile anlamlı biçimde farklıdır ($P<0.0001$ ve $P=0.0023$). Preterm doğum grubunda ise; ROCK2 rs10178332 polimorfizmi AC genotipi ($P<0.0001$), rs965665 polimorfizmi CC genotipi ve C alleli ($P<0.0001$), rs1515219 polimorfizmi CT genotipi ve T alleli ($P<0.0001$) anlamlı biçimde kontrol grubundan farklıdır. Bu çalışma Rho/ROCK yolağındaki bu polimorfizmler ile preeklamps ve preterm doğum arasındaki ilişkiyi gösteren literatürdeki ilk çalışmadır.

Anahtar sözcükler: Preeklamps, preterm doğum, polimorfizm, RhoA, Rho-kinaz, ROCK.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF RHOA/ROCK GENE POLYMORPHISMS IN PREECLAMPTIC PREGNANCIES AND PRETERM DELIVERY

İbrahim Serkan AVŞAR

PhD. Thesis, Health Sciences Enstitute, Department of Medical Pharmacology

Supervisor: Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

January 2020, 113 pages

Preeclampsia and preterm labor have an important role in the pathologies of pregnancy and may cause both maternal and fetal adverse effects. Rho/ROCK pathway is thought to play a role in myometrium and vascular smooth muscle contractions in preeclampsia and preterm labor by increasing calcium sensitivity in smooth muscles. The aim of this study was to investigate whether RhoA, ROCK1 and ROCK2 gene polymorphisms are associated with preeclampsia and preterm delivery. The study included 96 pregnant women with preeclampsia, 96 pregnant women with risk of preterm birth and 96 healthy controls aged 18-45 years. Polymorphisms were analyzed via genomic DNA using the BioMark 96.96 Dynamic Array System. No significant association was found between rs2177268, rs3448 and rs974495 polymorphisms of RhoA gene with both preeclampsia and preterm delivery. ROCK1 gene rs2271255 polymorphism CT, TT genotypes and T allele were significant differences in both preeclampsia and preterm delivery group compared to control group ($P<0.0001$). ROCK2 gene rs6755196 polymorphism GA and AA genotypes ($P=0.0002$), rs965665 polymorphism CC genotype and C allele ($P<0.0001$), rs1515219 polymorphism CT genotype and T allele were significant differences in preeclampsia group and control group ($P<0.0001$ and $P=0.0023$, respectively). ROCK2 rs10178332 polymorphism AC genotype ($P<0.0001$), rs965665 polymorphism CC genotype and C allele ($P<0.0001$), rs1515219 polymorphism CT genotype and T allele ($P<0.0001$) were significant difference between preterm delivery group and control. The relationship between these polymorphisms in preeclampsia and preterm labor was first examined in our study.

Key Words: Preeclampsia, Preterm delivery, polymorphism, RhoA, Rho-kinase, ROCK.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gebelik fizyolojik bir olaydır. Ancak, preeklamps (PE) ve preterm doğum (PTD) gibi gebelikte ortaya çıkan bazı patolojik durumlar maternal ve fetal olumsuz etkilere yol açmaktadır.

Preeklamps; dünya genelinde tüm gebeliklerin ortalama %5-8'ini etkileyen, genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansif bir hastalıktır. Normal gebelerle kıyaslandığında, preeklampitik gebelerde maternal ölüm riski hem dünyada hem de ülkemizde anlamlı biçimde daha yüksektir (1,2). PE patofizyolojik gelişimi çok yönlü olan bir sendromdur. Maternal spiral arterlerin yetersiz invazyonu sonucu, spiral arterler düşük kapasiteli yüksek dirençli damarlardan, yüksek kapasiteli düşük dirençli uteroplental damarlara dönüşemezler. Vaskülojenetikteki bu bozulma; plasental hipoksiye, uygunsuz plasental gelişime, fetal büyüme geriliğine ve hem uteroplental vasküler sistemde hem de sistemik maternal dolaşımda, endotelial disfonksiyona sebep olan faktörlerin üretimine yol açmaktadır (3,4).

Preeklampsinin; büyüme geriliği, amniyotik sıvı azalması, anormal oksijenasyon, prematüre doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi fetal etkileri bulunurken, hipertansiyon ve sonuçta böbrek, uterus, plasenta, karaciğer ve beyin gibi organlarda perfüzyonun azalması gibi maternal etkileri de bulunmaktadır (5).

Preterm doğum, 37. gestasyonel haftadan önce gerçekleşen doğumlar olup perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden birisidir (6). PTD'lerin %67.6'sı spontan preterm eylem ve erken membran rüptürü (EMR) nedeni ile olmaktadır. Geriye kalan %32.3'lük bölümün nedeni ise maternal ve fetal kaynaklı sorunlardan oluşmaktadır (7). Özellikle gelişmemiş ülkelerde PTD sonucu dünyaya gelen bebeklere ait mortalite oranı, konjenital anomaliler dışlandığında, perinatal ölümlerin %62-85'ini oluşturmaktadır (8,9). Yaşayan yeni doğanlarda ise, prematürite uzun dönemli sekillere neden olabilmektedir (8).

Preterm doğum için; PTD öyküsü, servikal patolojiler, genitoüriner enfeksiyonlar, çoğul gebelikler, PE ve genetik faktörler gibi birçok risk faktörü bulunmaktadır ve tetikleyen patofizyolojik olaylar net olarak ortaya konulamamıştır.

Rho, hücre proliferasyonu, migrasyonu, aktin hücre iskeletinin organizasyonu ve kontraksiyonunu regüle edebilen, küçük GTP-bağlayıcı bir protein ailesidir. Büyüme faktörleri ve vazoaftif maddelerce hücre uyarıldığında, GTP bağlanmasıyla Rho-kinaz

aktive olur ve GTP' nin GDP' ye hidrolize olmasıyla da inaktive olur. Bu nedenle ROCK yolağının baskılanması hipertansiyon ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklarda yeni bir tedavi yaklaşımı olarak düşünülmektedir (10).

Rho-kinaz'ın ROCK1 (veya ROCK β) ve ROCK2 (veya ROCK α) olmak üzere iki izoformu bulunmaktadır. Her iki izoform da yaygın olarak eksprese edilmekte olup, ROCK2' nin düz kasta yoğun olarak bulunması düz kas kontraksiyonundaki rolünü desteklemektedir (11,12). Düz kas kontraksiyonu regülasyonundaki majör yolak intrasellüler Ca^{++} konsantrasyonunun artmasıdır. Ancak RhoA'nın hedef proteini olan ROCK1 ve ROCK2, miyozin hafif zincir fosfataz (MLCP)'ı inhibe ederek fosforile MLC seviyelerinin yüksek kalmasına, intrasellüler Ca^{++} seviyeleri sabit kalsa bile damar düz kaslarında kontraksiyonların artmasına yani "Ca⁺⁺ sensitizasyonu" na sebep olmaktadır (10,13,14).

Plasentada özellikle sinsityotrofoblastlar ve sitotrofoblastlarda olmak üzere, RhoA, ROCK1 ve ROCK2 bulunmaktadır ve bu proteinler implantasyonun ana mediyatörü olarak görev yapmaktadırlar (15). Friel ve ark. hipertansif PE'li kadınların plasentalarında RhoA mRNA ekspresyonunun normotansif gebelerden anlamlı biçimde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (16). Ayrıca, ROCK'un subkütanoz rezistans arterlerdeki kontraktıl proteinlerin Ca^{++} duyarlılığını arttırıcı etkisinin (MLCP inhibisyonu gibi) PE'li kadınlarda gebe olmayan ve normal gebeliğe sahip kadınlara göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir (17,18). Buna karşın umbilikal arterlerde hem RhoA hem de ROCKI ve ROCKII mRNA ekspresyon seviyeleri normotansif gebelerden daha düşük çıkmıştır. Umbilikal arterlerde Rho/ROCK seviyelerinin daha düşük olmasının PE'de azalan perfüzyonun düzeltilmesine etkisi olduğu ifade edilmiştir. (16,19).

Anjiyotensin II (Ang II) infüzyonu yapılan sıçanlarda, anjiyotensin reseptörlerinin (AT₁R) AngII tarafından uyarılması, RhoA/ROCK2'yi aktive etmekte ve damar düz kaslarının kontraksiyonuna sebep olmaktadır (10). Bu durum AngII tarafından indüklenen hipertansiyonda Rho/ROCK yolağının katkısını göstermektedir.

RhoA, ROCK1 ve ROCK2 mRNA'larının insan gebe miyometriyumunda eksprese olduğu bilinmektedir. Ayrıca spesifik Rho-kinaz inhibitörü Y-27632'nin izole uterin kontraksiyonlarında etkili olduğu gösterilmiştir (20). Gebe miyometriyumunda RhoA ve Rho ailesinin diğer bir üyesi olan RhoB mRNA düzeyleri arttığı bilinmektedir. Aynı zamanda spontan PTD yapanlarda, miyometriyumda GTP bağlı RhoA anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle aktif RhoA ve onun efektörlerinin

ekspresyonundaki artışın idiyopatik PTD'deki uterus aktivitesindeki artışa katkıda bulunuyor olabileceği ve PTD sırasında uterus aktivitesindeki artışa RhoA'nın önemli bir modülatör olarak katkı sunduğu öne sürülmektedir (21).

ROCK2'deki çeşitli polimorfizmler pressör cevapları etkilemektedir, ancak bunlardan ilginç bir tanesi olan Thr431Asn polimorfizmi, ROCK dimerizasyonu ve Rho bağlanması ile ilişkili bulunmuştur. Hipertansiyon ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada bu ROCK2 polimorfizminin sistemik vasküler rezistansı arttırdığı ve kan basıncında yükselme yaptığı ayrıca endojen renin-anjiyotensin sistemine cevapta direnç oluşturduğu belirtilmiştir (22). PE'nin önlenmesi ya da erken teşhis edilebilmesi, gerekli koruyucu önlemlerin alınmasına yardımcı olarak perinatal, neonatal ve maternal morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. PE gelişiminin öngörülebilmesi hatta erken teşhisi için yeni tanı yöntemleri geliştirilmesi, oluşabilecek patofizyolojik bozuklukların düzeltilmesi için, yeni tanı ve tedavi metodları bulunması gerekmektedir (23).

Perinatal ve neonatal ölümleri engellemenin yanı sıra prematüriteye bağlı gelişebilecek morbiditeyi önlemek amacıyla da erken doğumun engellenmesi obstetrinin önde gelen hedeflerindendir (24).

Rho/Rho kinaz yolağı düz kas kontraksiyonunun düzenlenmesinde rol oynamakta, Rho ailesi genlerindeki polimorfizmler bu proteinlerin fonksiyonlarını değiştirebilmektedir. Ayrıca preeklampitik ve PTD riski taşıyan gebe miyometriyumlarında Rho kinaz ekspresyonu artmaktadır. Bu artış, düz kas kontraksiyonlarında değişikliklere sebep olarak PE ve PTD patolojilerinde rol oynayabilmektedir. Bizim çalışmamızın hipotezi; PE ve PTD gibi gebelik patolojileri ile RhoA, ROCK1 ve ROCK2 gen polimorfizmleri arasında bir ilişki olduğu yönündedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gebelik ve Hipertansiyon

Gebelikteki hipertansif bozukluklar dünya genelinde maternal ve perinatal mortaliteden sorumlu en önemli sebepler arasındadır. Afrika ve Asya'daki maternal ölümlerin %9'unun, Latin Amerika ve Karayiplerde ise %26'sının PE gibi gebelikte görülen hipertansif bozukluklardan kaynaklandığı bildirilmektedir. Maternal mortalite, gelişmekte olan ülkelere kıyasla gelişmiş ülkelerde çok daha düşük olmasına rağmen, yine de dünya genelinde maternal mortalitenin %16'sı hipertansif hastalıklara bağlıdır (25, 26).

Gebelerde görülebilen hipertansif bozukluklar beş kategoriye ayrılmaktadır:

- 1- Önceden var olan hipertansiyon
- 2- Gebelik hipertansiyonu (Gestasyonel hipertansiyon)
- 3- Önceden hipertansiyonu olan gebelerde, proteinüri ile birlikte gestasyonel hipertansiyon görülmesi
- 4- Preeklampsi
- 5- Doğum öncesi görülen ve sınıflandırılmayan hipertansiyon (27).

Önceden var olan hipertansiyon; gebelik öncesi hastada var olan kronik arteriyel hipertansiyonun gebelik boyunca da devam etmesidir. 20. gebelik haftasının öncesinde de hipertansiyon vardır ve postpartum 3 aydan sonra da devam eder (27).

Gestasyonel hipertansiyon; 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkıp doğuma kadar devam eden, beraberinde proteinüri ve ciddi belirtiler gelişmeyen, doğum sonrasında kan basıncının normale döndüğü bir gebelik komplikasyonudur. Gebelik öncesi normal kan basıncına sahip kadınlarda, 20. gebelik haftasından sonra, 4 saat arayla yapılan iki ölçümde, 140 mmHg ya da daha fazla bir sistolik kan basıncı veya 90mmHg ya da daha fazla bir diyastolik kan basıncı ya da ikisinin bir arada bulunması olarak tanımlanmaktadır (28). Sistolik ölçümler 160 mmHg ve/veya diyastolik basınç 110 mmHg ve daha yüksek olduğunda ya da ikisi bir arada bulunduğu anda ise şiddetli gestasyonel hipertansiyondan söz edilir (29).

Önceden hipertansiyonu olan gebelerde, proteinüri ile birlikte gestasyonel hipertansiyon görülmesi; gestasyonel hipertansiyonu olan kadınların %50'sinden fazlasında, PE tanısı ile uyumlu olan, proteinüri ve organ disfonksiyonları gelişebilir ve

bu bulguların 32. gebelik haftasından önce tanı konulmuş kadınlarda daha fazla görülebilmektedir (30). Araştırmacılar her ne kadar proteinürik PE'ye kıyasla, proteinürik olmayan hipertansif gebelerde daha yüksek perinatal mortalite oranı bildirmiş olsalar da 1348 hipertansif gebenin olduğu bir çalışmada, proteinürlü kadınlarda şiddetli hipertansiyon gelişimi daha sık meydana gelmiş ve PTD ve perinatal mortalite oranları daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte proteinürisi bulunmayan kadınlarda daha sık trombositopeni veya karaciğer fonksiyon bozukluğu tespit edilmiştir (31).

Gebelerde görülen hipertansiyon; santral sinir sistemi hasarı, maternal akut böbrek yetmezliği, dissemine intravasküler koagülasyon sendromu, pulmoner ödem, PTD ve düşük doğum ağırlığı gibi istenmeyen sonuçlara yol açabildiğinden takip ve tedavisi önemlidir (27).

2.2. Preeklampsia

Preeklampsia, gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların en sık karşılaşılan şekli olup, 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan, insanlara has olduğu düşünülen, hipertansiyon ve ağır proteinüri ile karakterize, maternal ve fetal morbidite ve mortaliteye neden olan, multisistemik gestasyonel bir patolojidir (1,3,32). Eklampsia kelimesi eski Yunancada şimşek anlamına gelmektedir. PE'nin ilk tanımı M.Ö. 5. yüzyılda Hipokrat tarafından yapılmıştır (33). PE'nin toksinlerden kaynaklandığı düşünüldüğü için, eski terminolojide gebelik zehirlenmesi olarak da isimlendirilmiştir (34).

PE'nin bütün gebeliklerin %5-8'ini komplike ettiği tahmin edilmektedir (1). Dünya çapında anne ölümleri nedenleri arasında, ciddi kanamalar ve enfeksiyonlarla birlikte ilk üç sırada yer almaktadır (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde 1987 ve 2004 yılları arasında PE oranları %27 oranında bir artış göstermiştir (35). Dahası, 1980-2003 yılları arasındaki doğum sayıları kıyaslandığında şiddetli PE riskinin 6-7 kat arttığı görülmektedir. Bu artış, çalışmalara dahil edilen Afro-Amerikan kadın sayısının artması, gelişen tanı yöntemleri ve 1996'da Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (ACOG) tarafından tanı kriterlerinin genişletilerek güncellenmesi gibi nedenlerle açıklanmaktadır. Bu komplikasyonların hem maternal hem de yeni doğan bakımı dahil edildiğinde ABD'ye yıllık maliyeti milyarlarca doları bulmaktadır (36).

Ülkemizde ise PE ve eklampsiaye bağlı maternal ölümler ikinci sırada yer almakta olup 2005 yılında bu oran %18.4, 2014 yılında %13.6 ve 2012-2015 yılları arasında ise ortalama %15.5'tir (2). Dünyada ırk, bölge ve ülkelere göre değişmekle beraber, PE

görölme sıklığı %5-8 iken ölkemizde bu oranın %1.2 -15 aralığında olduğu rapor edilmektedir (1,37). Nullipar kadınlarda %2-7, multipar kadınlarda ise %0.8-5 oranında görölür. oğul gebeliklerde ve PE öyküsü olanlarda insidans artmaktadır (1).

Gebelerde, hipertansiyona %6-20 oranında rastlanırken, şiddetli PE'ye %1'den az, eklampsiye ise %0,1 oranında rastlanmaktadır. Bir rapora göre; eklampsi gelişmiş ölkelerde 0.56/1000 iken, gelişmekte olan ölkelerde bu oranın 10-30 kat arttığı gözlenmektedir (38).

Afrika ve Asya ölkelerindeki maternal ölümlerin yaklaşık %10'u, Latin Amerika ölkelerindeki maternal ölümlerin ise yaklaşık %25'i, PE ve diğer hipertansif bozukluklar ile ilişkilidir (39).

2.2.1. Preeklampsinin sınıflandırılması ve tanı kriterleri

Preeklampsinin, şiddetli özellikler göstermeyen ve ciddi (şiddetli) PE olmak üzere iki türü vardır. Ayrıca kronik hipertansiyona sahip gebelerde 20. hafta sonrasında, idrarda protein tespiti edilmesi ile süperimpoze PE tanısı konulmaktadır. Süperimpoze preeklamsi normal gelişen PE'ye kıyasla daha ciddi klinik sonuçlara sebep olabilmektedir. PE belirtilerine, başkaca hiçbir sebep olmaksızın konvülsiyonların eşlik ettiği tabloya ise eklampsi denilmektedir (31).

2.2.1.1. Şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi

Preeklampsi, genellikle 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan ve gebeliğin sonlanmasına kadar devam eden bir gebelik hastalığıdır. Sıklıkla hastalık tablosunda hipertansiyon ile birlikte proteinürinin de bulunmasına rağmen, bazı kadınlarda proteinüri görölmeyip hipertansiyon ve diğer PE semptomları göröllebilmektedir (40).

Hipertansiyon ve proteinüri PE tanısı koymada klasik kriterler olarak kabul edilseler de diğer tanı kriterleri de önemlidir. Bu bağlamda proteinürisi olmayan gestasyonel hipertansiyonlu kadınlara, aşağıdaki bulgulardan herhangi birine sahip olmaları durumunda da PE tanısı konulmaktadır (31);

- Trombositopeni
- Karaciğer enzimlerinin kan konsantrasyonlarının anormal derecede yüksek olduğu bozulmuş karaciğer fonksiyonu (normal konsantrasyon üst limitinin iki katı)
- Alternatif tanı ile açıklanamayan, şiddetli ve kalıcı sağ üst kadran veya epigastrik ağrı
- Gebelik öncesi herhangi bir böbrek hastalığı yokken gebelikte gelişen böbrek yetmezliği
- Pulmoner ödem
- Parasetamole yanıt vermeyen ve alternatif tanı veya görme bozukluğu ile açıklanamayan yeni başlamış baş ağrısı (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Preeklampsi tanı kriterleri

Kan basıncı • Daha önce normal kan basıncına sahip, 20. gebelik haftasından sonra, 4 saat arayla yapılan iki ölçümde, 140 mmHg veya daha fazla bir sistolik kan basıncı veya 90 mmHg veya daha fazla bir diyastolik kan basıncı ya da ikisinin bir arada bulunması. • Sistolik kan basıncının 160 mmHg veya daha yüksek olması veya diyastolik kan basıncının 110 mmHg veya daha yüksek olması (Şiddetli hipertansiyon) birlikte. Proteinüri • 24 saatlik toplanmış idrarda 300 mg veya fazlası ya da • Protein/kreatinin oranının 0.3 mg/dl veya fazlası ya da • Dipstik ölçümlerinin 2'den yüksek olması. Eğer proteinüri yoksa hipertansiyon ile birlikte aşağıdakilerden birinin birlikte ortaya çıkması: • Trombositopeni: trombosit sayısının $100.000 \times 10^9/L$'den az olması • Böbrek yetmezliği: Serum kreatinin konsantrasyonunun 1.1mg/dl'den yüksek olması veya başka bir böbrek hastalığı yokken serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması • Bozulmuş karaciğer fonksiyonu: Karaciğer transaminazlarının kan seviyelerinin normalin iki katına çıkması • Pulmoner ödem • Göz bozukluğu ya da alternatif bir tanısı olmayan ve ilaç tedavisine yanıt vermeyen yeni başlamış baş ağrısı.

Gebelikteki proteinüri tanısı, 24 saatlik toplanmış idrarda protein miktarının 300 mg/dl veya daha yüksek olması, ya da protein/kreatinin oranının 0.3 veya daha yüksek olması ile konulabilir. Ancak kantitatif metotlar kullanılmadığında ya da hızlı karar verilmesi gerektiğinde idrar proteini dipstik yöntemi ile ölçülebilir (31).

2.2.1.2. Ciddi (şiddetli) preeklampsi

Kan basıncı ölçümleri şiddetli aralıklarda olan (160/110 mmHg) gestasyonel hipertansiyonlu gebelere morbidite ve mortalitenin daha yüksek seyrettiği “şiddetli PE” tanısı konulur (Tablo 2.2). Klinikte maternal semptomlara güvenmek zaman zaman problemli olabilmektedir. Şiddetli PE belirtilerinden birisi olan sağ üst kadranda veya epigastrik ağrının, kimi zaman periportal veya parankimal nekroz, hepatik hücre ödemi veya Glisson kapsülü distansiyonu veya kombinasyonundan kaynaklandığı düşünülebilmektedir (3). Benzer şekilde, yapılan araştırmalar şiddetli PE tanısı için baş ağrısının tanısal bir kriter olarak kullanılmasının, güvenilir ve non-spesifik olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, şiddetli PE’yi gösteren diğer ayırıcı işaretler ve semptomlar eksik olduğunda, kesin bir tanı yaklaşımı gerekmektedir (41,42). Ayrıca PE’ye benzeyen ancak 20. gebelik haftasından daha önceki dönemlerde görülen klinik durumlarda, trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, molar gebelik, böbrek hastalığı veya otoimmün hastalık gibi alternatif tanımlar da dikkate alınmalıdır (31).

Tablo 2.2. Şiddetli PE belirtileri (31).

- 4 saat arayla yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının 160 mmHg veya daha yüksek ya da diastolik kan basıncının 110 mmHg veya daha yüksek olması (Antihipertansif tedaviye başlanmamışsa)
- Trombositopeni (trombosit sayısının $100.000 \times 10^9/L$ ’den daha az olması)
- Karaciğer enzimlerinin kan konsantrasyonlarının anormal olduğu (üst limitin iki katı olması) bozulmuş karaciğer fonksiyonları ve alternatif tanı konulamamış, ilaca yanıt vermeyen, şiddetli ve inatçı sağ üst kadranda ve epigastrik ağrı.
- Böbrek yetmezliği (serum kreatinin konsantrasyonunun 1.1 mg/dl ’den yüksek olması veya böbrek hastalığı olmamasına rağmen serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması)
- Pulmoner ödem
- Alternatif bir tanı konulamayan ve ilaç tedavisine yanıt vermeyen yeni başlamış baş ağrısı
- Görme bozukluğu

2.2.1.3. Eklampsi

Eklampsi, gebeliğin hipertansif bozukluklarının konvülsiyonlarla kendini ortaya koymasdır. Eklamptik konvülsiyonlar, serebral arter iskemisi veya enfarktüs, intrakraniyal kanama ya da ilaç kullanımı gibi nedenlere bağılı olmayan ve gebelik döneminde ortaya çıkan nöbetler olarak tanımlanabilir. Ancak bazı vakalarda doğumdan sonraki 48-72 saat içerisinde veya magnezyum sülfat uygulanması sırasında da nöbetler görülebilir ki bu durum alternatif tanı yöntemlerini gerektirebilir (3).

Genellikle eklampsi vakalarının %78-83'ünde, şiddetli ve kalıcı oksipital veya frontal baş ağrısı, fotofobi ve zihinsel durum değışiklikleri gibi öncül belirtiler görölmektedir. Ancak bu tip uyarı sinyalleri olmadan da eklampsi ortaya çıkabilmektedir (5). Eklamptik nöbetler doğum esnasında veya sonrasında da kendini gösterebilmektedir. Ayrıca kadınların önemli bir kısmında (%20-38) nöbetler başlamadan önce hipertansiyon ve proteinüri gibi klasik belirtiler görölmemektedir (43). Baş ağrılarının da yükselmiş serebral perfüzyon basıncına, serebral ödeme ve hipertansif ensefalopatiye bir cevap olarak geliştiğı düşünölmektedir (44).

Preeklampsi hastaları yeterli tıbbi bakıma ve profilaksiye sahip değılse, gebelikteki inatçı hipertansiyon ve proteinüri sonucu tonik klonik nöbetler beklenmektedir. Ancak plasebo kontrollü randomize çalışmalar göstermektedir ki PE'li ya da ciddi PE'li hastaların sadece küçük bir bölümünde nöbetler ortaya çıkmaktadır (sırasıyla %1.9 ve 3.2). Birleşik Krallık'ta ulusal çapta yapılan bir vaka analizinde ise, eklamptik olguların %38'inin hastane kayıtlarında hipertansiyon ve proteinüri ile ilgili herhangi bir öyküsü olmamasına rağmen nöbet geçirdikleri bildirilmiştir. Bu veriler ışığında şiddetli olmayan PE'den şiddetli PE'ye, nihayetindeyse eklamptik konvülsiyonlara doğru ilerleyen lineer bir progresyon olduğı görüşü hatalıdır (31).

Eklampsi, özellikle yetersiz tıbbi koşulların olduğı yerlerde maternal ölümlerin önemli bir nedenidir. Nöbetler ciddi maternal hipoksiye, travmaya ve aspirasyon pnömonisine sebep olabilmektedir. Rezidüel nörolojik hasarlar nadir görölse de bazı kadınlarda, özellikle sitotoksik ödem veya enfarkta neden olabilen tekrarlayan nöbetler ya da tedavi edilmeyen ciddi hipertansiyon sonucu hafıza ve kognitif bozukluklar meydana gelebilir. Yapılan manyetik rezonans görüntölemelerinde eklamptik kadınların dörtte birinde kalıcı beyaz madde kaybı olduğı gösterilse de bu durum önemli nörolojik eksikliklere neden olmamaktadır (45).

2.2.1.4. Superimpose preeklampsi

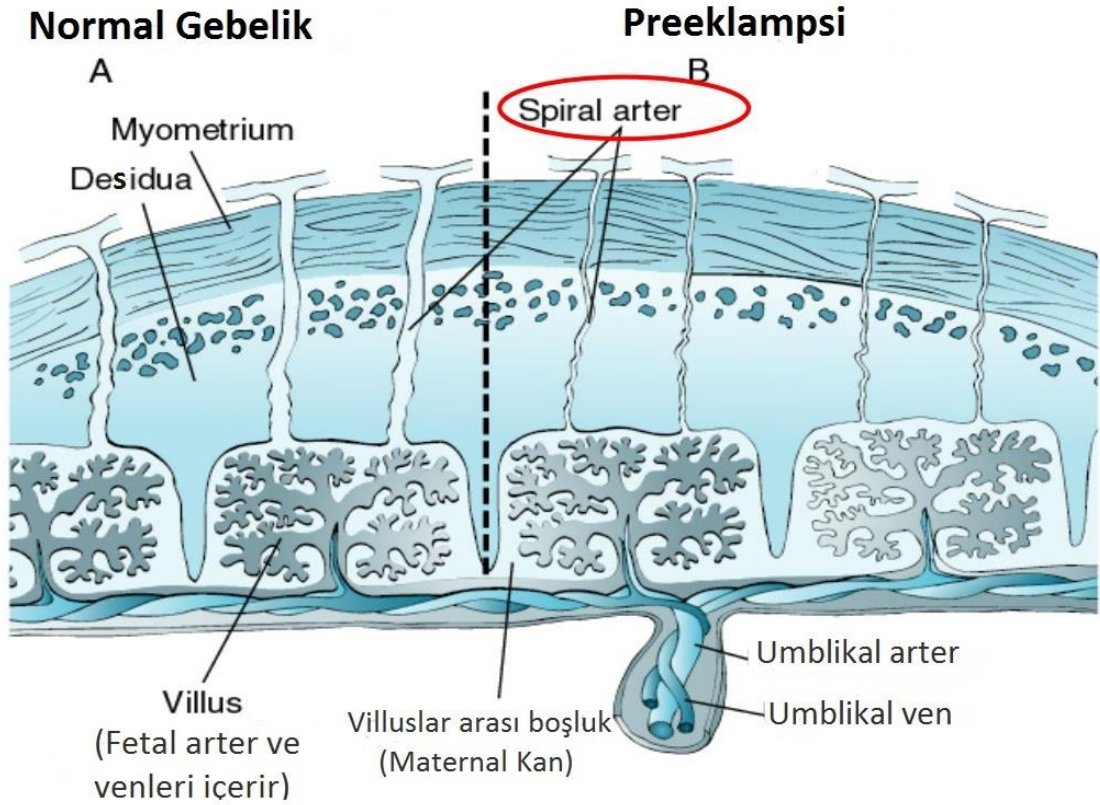
Kronik arteriyel hipertansiyonu (primer veya sekonder) olan kadınlarda PE gelişmesi durumuna superimpose PE denir. Bu bozukluğun gelişmesinin altında yatan veya bunu destekleyen faktörlerin ortaya konulması yoğun bir araştırma konusudur. Bununla birlikte yapılan çalışmalardan elde edilen verilerin zenginliğine rağmen henüz net olarak patofizyolojisi ortaya konulamamıştır (46).

2.2.2. Preeklampsinin etiyolojisi ve patofizyolojisi

Preeklampsiye yatkınlık oluşturan faktörler aşağıdaki gibidir (39).

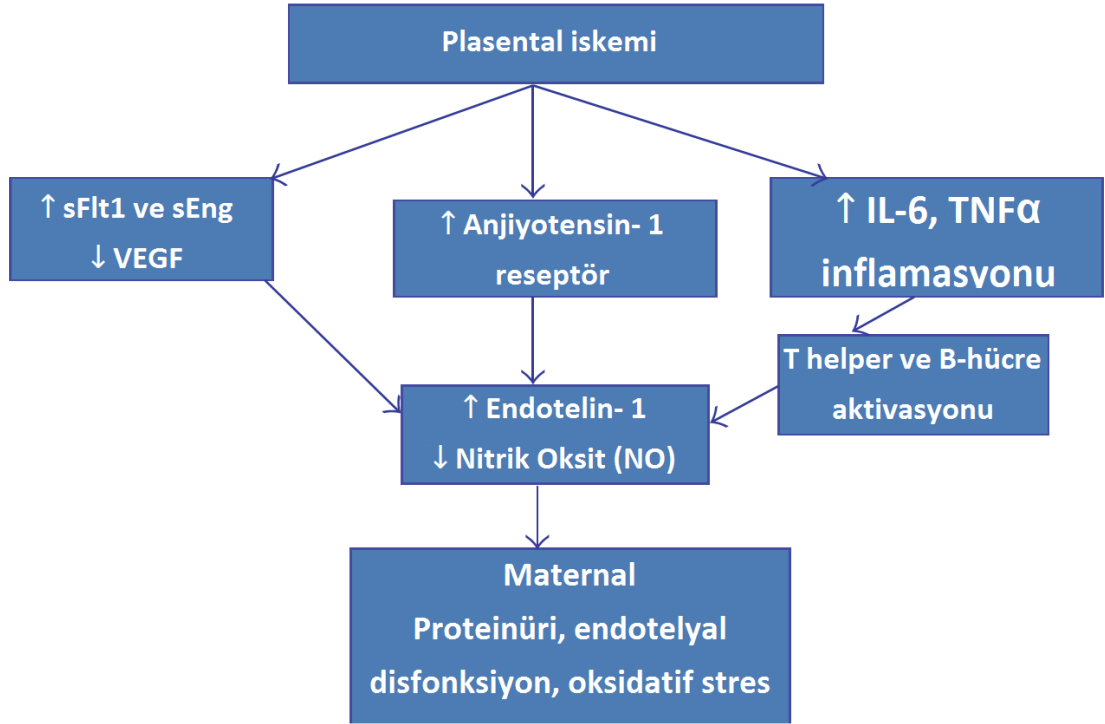
1. Nulliparite
2. Gebelik yaşının 20 yaşın altında ya da 40 yaşın üstünde olması
3. Düşük sosyo-ekonomik düzey
4. Çoğul gebelik
5. Birinci derece akrabalarda PE öyküsü
6. Daha önceki gebelikte geçirilen PE
7. Kronik hipertansiyon, diyabet ve renal hastalıkların varlığı
8. Beden kitle indeksi'nin (BMI: *Body mass index*) yüksek olması.

Sağlıklı bir gebelik dönemi, fetal genotipe ve gebelik sürecine maternal adaptasyona bağlıdır. Annenin kardiyovasküler sisteminin yeterli düzeyde yeniden düzenlenmesi, başarılı bir gebelik sürdürülebilmesi için kritik bir öneme sahiptir. Normal bir gebelik esnasında maternal kan hacmindeki genişleme (~ %30-50) ve kardiyak output'taki artışa bağlı olarak, periferel damar direnci düşer. Böylece utero-plasental kan akışı iyileşerek fetüse oksijen ve besince zengin kan ulaşır (47). Oksijen ve besin talebi arttıkça, utero-plasental arterler, vasküler yeniden yapılanma sürecine girerler. Bu süreç ilk trimestırda başlar ve gebeliğin 18-20. haftalarına kadar devam eder. Yeniden yapılanma süreci maternal spiral arterleri, yüksek dirençli/düşük kapasiteli damarlardan, düşük dirençli/yüksek kapasiteli damarlar haline dönüştürmektedir. 8-12 hafta süren bu süreçte ekstravillöz trofoblast hücreleri spiral arterlerin desiduasına yerleşir (48). Trofoblast hücreleri yüksek dirençli endotelden düşük dirençli endotel fenotipine dönüşerek gebeliğin sürdürülebilir olmasına katkı sağlamaktadır (Şekil 2.1).



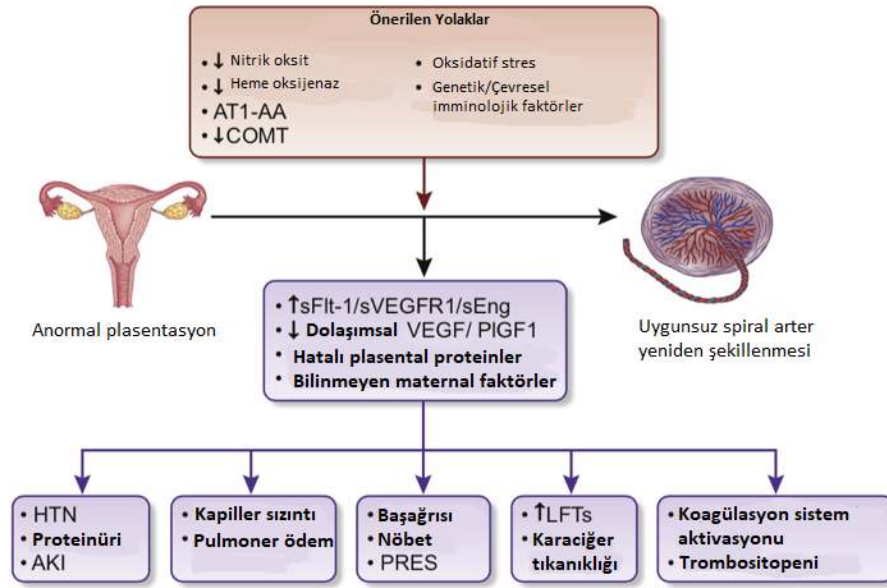
Şekil 2.1. Normal ve preeklampitik gebelerde spiral artelerin dönüşümü (49).

Preeklampsi gelişiminin iki farklı aşamada olduğu düşünülmektedir; birinci aşamada miyometriyal segmentten ayrılan spiral arterlerin desiduasına, trofoblast invazyonunun kısıtlanması sonucu, damar kaslarının düşük dirençli profile geçişi engellenmektedir (50). Düşük trofoblast invazyonu sonucunda fetüs ile maternal yüzey alanı azalmakta ve uteroplental kan akışı kısıtlanmaktadır (51). İkinci aşamada ise hipoksi ve düşük kan akışının aracılık ettiği, dolaşıma inflamatuvar, antianjiyojenik ve vazoaaktif faktörlerin salınımına yol açan sistemik inflamatuvar cevaplar tetiklenmektedir. Bu faktörler; koagülasyon sisteminin aktivasyonu, vazokonstriksiyon, hemoliz gibi PE'nin klinik belirteçleri olan proteinüri ve hipertansiyona sebep olan sistemik endotelyal disfonksiyona aracılık ederler (52). Klinik ve deneysel veriler, uteroplental kan akımı bozukluklarının, PE ve fetal büyüme geriliği (FBG) gelişiminde anahtar rol oynadığını göstermektedir (Şekil 2.2) (50).



Şekil 2.2. Preeklampside görülen endotelial disfonksiyon, hipertansiyon ve ödemin patogenezi hakkındaki hipotezler (53).

Anormal plasentasyonun etiyolojisi halen tartışmalıdır. Heme oksijenaz ekspresyonunun eksikliği, bozulmuş korin ekspresyonu, plasental hipoksi, genetik faktörler, Rho/ROCK yolağındaki genetik polimorfizmlerin anjiyojenezis üzerine etkisi, anjiyotensin reseptörlerine karşı oluşan otoantikorlar, oksidatif stres, inflamasyon, doğal öldürücü hücreler (*Natural Killer*) hücre sinyallerinin değişmesi ve katekol-O-metil transferaz eksikliği gibi plasental hastalıkların indüklenmesinde rol oynayan birçok yolağın katkı sağlıyor olabileceği düşünülmektedir (Şekil 2.3) (1,54).



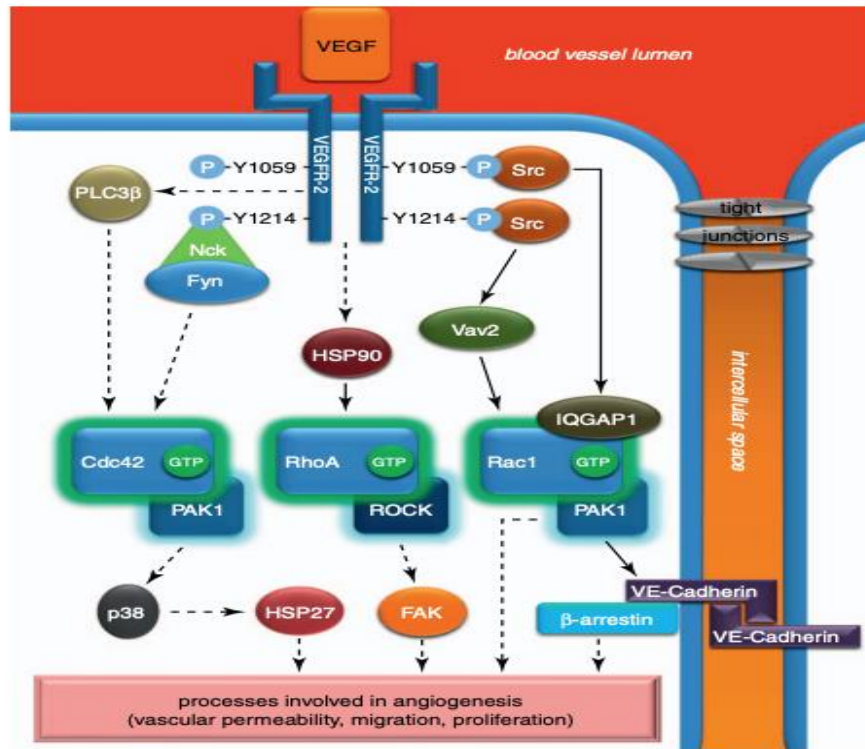
Şekil 2.3. Preeklamsinin patogenezi (1)

AT1: Anjiyotensin 1, COMT: Katekolamin O-metil transferaz, sFlt: Çözünür fms like tirozin kinaz, VEGFR: Vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü, sEng: Çözünür endoglin, VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü, PlGF: Plasental büyüme faktörü, HTN: Hipertansiyon, AKI: Akut böbrek yetmezliği, PRES: Geri dönüşlü posterior ensefalopati sendromu, LFT: Karaciğer fonksiyon testi.

2.2.2.1. Anjiyojenik faktörler

Preeklamsinin patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, genel olarak plasentadan antianjiyojenik faktörlerin dolaşım içine salınması sonucu meydana gelen plasenta iskemisiyle başladığına inanılmaktadır. Normal gebelikte uterin arterlerin invazyonu, sitotrofoblastları epitel fenotipten endotelial fenotipe dönüştürür. Bu değişime psödoaskülojenenezis denir (4). Bu yeniden şekillenme, fetusa oksijen ve besin tedarikini arttırmayı amaçlamaktadır. Bunu yaparken sitotrofoblastlar, uterus invazyonu için önemli olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ailesi (VEGF-A, VEGF-C, plasental büyüme faktörü (PlGF)) gibi moleküllerin ekspresyonunu arttırmaktadır (55). Ancak PE'de psödoaskülojenenezis eksiktir, bu durum plasenta iskemisine ve hipoksiyle indüklenebilen faktörlerin ve diğer plasental kaynaklı faktörlerin tetiklenmesine sebep olmaktadır. Benzer şekilde preeklampitik kadınlarda, önemli VEGF ailesi moleküllerin ekspresyonu azalırken, bu moleküllerin inhibitörlerinin ekspresyonları artmaktadır (56). VEGF ailesi moleküllerin ekspresyonlarının azalması ve inhibisyonlarının artması, psödoaskülojenenezisi bozmaktadır.

VEGF tarafından aktive edilen bir sinyal kaskadı da Rho GTPaz yolağıdır. Rho GTPaz'lar moleküler açma kapama düğmeleri gibi çalışan küçük proteinlerdir (57).



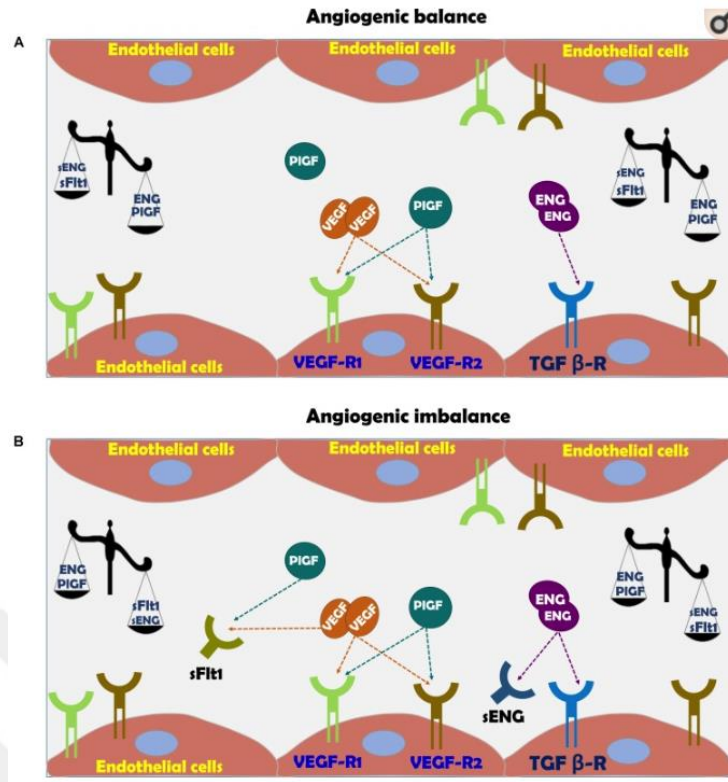
Şekil 2.4. Rho GTPaz'ların VEGF aracılı VEGFR-2 tarafından aktivasyonu (58).

VEGF ile uyarılan VEGFR-2, bir şaperon (refakatçi) proteinini olan HSP90'ı indükleyerek RhoA'yı aktive eder. RhoA bağımlı fokal adhezyon kinaz (FAK) anjiyogenezde rol oynar. VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü, VEGFR: VEGF reseptörü, PLC: Fosfolipaz C, Src: Bir protein kinaz, Nck: Trozin kinaz adaptör protein, Fyn: Src ailesi bir protein kinaz, Cdc42: Hücre bölünmesi kontrol proteinini PAK: Serin/treonin protein kinaz.

Plasenta kaynaklı VEGF ailesi faktörlerin bazıları son on yılda karakterize edilmiştir. Bazı çalışmalar, VEGF ailesi moleküllerin inhibitörlerinden olan çözünür fms benzeri tirozin kinaz 1'in (sFlt-1), preeklampitik kadınların plasentasında upregüle edildiğini göstermektedir. sFlt-1, PlGF'ye bağlanarak onun hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini engelleyen ve endotelial disfonksiyona yol açan bir dolaşım reseptörüdür (59). Yakın dönemdeki çalışmalar; preeklampitik kadınların serum sFlt-1 seviyelerinin yükseldiğini, bu durumun gebelikleriyle ve dolaşımlarındaki azalmış serbest VEGF ve PlGF seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Deneysel çalışmalar; preeklampitik villus dokusu tarafından üretilen sFlt-1'in anjiyojenik bir duruma yol açtığını, sFlt-1'in

ortamdan uzaklaştırılması ile de bu durumun ortadan kaldırılabilirdiğini açıklamaktadır (1). sFlt-1 gebe sıçanlara verildiğinde; hipertansiyon, glomerüler endotelyozis ve proteinüri gibi PE'nin ayırt edici belirtilerini indüklemektedir (60). VEGF, reaktif oksijen türlerini ve vazokonstriktör sinyallerini nötralize eden nitrik oksit (NO) oluşumunu da indüklemektedir. sFlt-1'in yüksek düzeyleri, NO eksikliğine ve dolayısıyla da vazokonstriktör duyarlılığına ve hipertansiyona yol açmaktadır. Bir örnek olarak modern tıpta, solid tümörlerin kemoterapisinde VEGF antagonistlerinin kullanılması sonucu, ciddi hipertansiyon ve proteinüri tablosuyla PE benzeri bir fenotip oluşmaktadır. Kanser hastalarında kullanılan VEGF inhibitörleri; bozulmuş NO üretimi ile ilişkili bulunmuş ve eksilen NO sinyalinin bu hastalardaki hipertansiyona aracılık ettiği öne sürülmüştür (1).

Benzer şekilde diğer bir plasenta kaynaklı protein olan çözünabilir endoglinin (sEng) de PE'li gebelerde upregüle olduğu bulunmuştur (61). sEng, dolaşımdaki dönüştürücü büyüme faktörü beta'nın (TGF- β) reseptörüne bağlanmasını engelleyen inhibitör faktördür. Hem VEGF hem de TGF- β sinyalinin inaktivasyonu, yüzey adhezyon molekülü ve lökosit adhezyonunu arttırarak, endotel aracılı vazodilatasyon ve vasküler otoregülasyonu bozmaktadır (62) (Şekil 2.5). Dahası hem sEng hem de sFlt-1'in gebe sıçanlara verilmesi, HELLP sendromu ve fetal büyüme geriliği fenotipi olan karaciğer nekrozu ve hemoliz gibi ciddi PE belirtilerini arttırmaktadır. Beyin koroid pleksusunda VEGF ve TGF- β reseptörleri bulunduğundan, VEGF ve TGF- β blokajı endotelial hücre stabilitesinin bozulmasına ve periventriküler ödeme neden olan koroid pleksus fenestra kaybına yol açmaktadır (63). Klinik olarak bu durum nöbetlere ve manyetik rezonans görüntülemeye geri dönüşlü posterior lökoensefalopati sendromu görülmesine neden olmaktadır. sFlt-1, sEng ve PIGF düzensizlikleri ciddi PE ve eklampside benzerlikler gösterdiği için, ortak patojenik yolları paylaştıkları düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar sFlt-1 ve sEng'nin büyük ölçüde plasentadaki sinsitiyal nodlarda eksprese edildiğini ve sinsitiyal mikropartiküller olarak maternal dolaşıma verildiğini göstermektedir (1).



Şekil 2.5. (A) Normal gebelikte vasküler fonksiyonlar ve (B) preeklampside vasküler disfonksiyon (64).

2.2.2.2. İmmünolojik faktörler

Normal bir gebelikte yardımcı T1 hücreler (TH1) ve T2 hücreler (TH2) arasında ve bu hücrelerin immünolojik yanıtları arasında özenli bir denge mevcuttur. Ancak PE'li kadınlarda bu denge T1 hücreler lehine bozulur ve tıpkı otoimmün hastalığı olan kişilerdekine benzer bir kronik immün tablo meydana gelmeye başlar. T1 hücreler immün hücrelerin ve sitokinlerin artması, PE ve gebelik hipertansiyonunun patofizyolojisinde rol oynayan, antianjiyojenik faktörlerin ekspresyonlarını ve oksidatif stresi artırır (65). sFlt-1 gibi antianjiyojenik faktörler, gebelikte renal fonksiyon bozukluğu ve hipertansiyon ile ilişkilidir. Dolaşımdaki sFlt-1 seviyelerinin ve plasental sFlt-1 mRNA ekspresyonlarının, sağlıklı gebelerle kıyaslandığında preeklampitik kadınlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (60).

2.2.2.3. Genetik faktörler

Genetik ve çevresel etkileşimlerin PE riski ve insidansı üzerindeki rolüne işaret eden birçok çalışma mevcuttur. Örneğin anne ve/veya kız kardeşte PE öyküsü varsa risk artmaktadır. (31).

Maternal ve fetal kaynaklı birçok genetik unsur PE gelişiminin etiolojisinde rol oynayabilmektedir. İlk gebelikte PE görülme riski %3'ten daha büyük iken büyüyen maternal yaş ile birlikte sıra dışı biçimde artmaktadır. İkinci gebeliklerde ise risk, eğer aynı babadan gebe kalınmışsa %1.7, farklı babadan gebe kalınmışsa %1.9'a düşmektedir (66). Ek olarak, preeklampitik gebeliklerden doğan erkeklere ait genlerin, plasental büyümede paternal genlerin rolü olduğu düşünüldüğünde, eşlerinde PE gelişimine katkı sağladığı görüşü mevcuttur. Ailelerin PE geçmişini araştıran çalışmalar, genetik faktörler de dahil ırk, coğrafya ve sosyo ekonomik değişimlerin PE gelişimine güçlü bir katkı sağladığını göstermektedir (67). İsveçte geniş kohortta yapılan çalışmalar, fetal gen varyantlarının PE gelişimine katkısının %20 civarında olduğunu belirtmiştir (68).

a. İnflamatuvar antiinflamatuvar faktörler

İnterlökin 10 (IL-10) sitotrofoblast invazyonunu inhibe eden antiinflamatuvar bir sitokindir. Preeklampitik plasentalarda IL-10 seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (69). Ayrıca IL-10 geni promotor bölgesindeki gen polimorfizmleri, IL-10 üretimiyle doğrudan ilişkilidir. Daher ve ark. (2006), sitokin ürünlerinin daha yüksek seviyelerde görülmesine sebep olan IL-10-1082 G/G genotipinin, preeklampitik kadınlarda daha düşük olduğunu göstermiştir (70). Vural ve ark. da benzer şekilde preeklampitik gebelerde G/G genotipinin daha düşük olduğunu göstermiş ve A allelinin PE gelişimi riski ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (71). Ancak, İran'da yapılan bir çalışmada IL-10-1082G allel frekansı preeklampitik kadınlarda daha yüksek bulunmuş ve diğer çalışmaların aksine G allelinin daha düşük sitokin seviyelerine sebep olduğu iddia edilmiştir (72).

İnterlökin-27'ye (IL-27) ait iki SNP olan rs17855750 ve rs153109 polimorfizmlerinin PE gelişimi üzerinde etkili oldukları bulunmuştur. rs17855750 polimorfizminin PE gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmişken, rs153109 polimorfizminin PE gelişimine karşı koruyucu etki gösterdiği iddia edilmiştir (73,74).

Zhang ve arkadaşları (2017), 162 preeklampitik gebe ve 266 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada, IL-4 C-590T polimorfizminin PE gelişimine katkıda bulunduğunu göstermişlerdir (75).

Preeklampside ortaya çıkan iltihaplı çevreye aracılık eden bir başka önemli sitokin interlökin-1'dir (IL-1). IL-1 α genine ait rs17561 ve rs1800587 polimorfizmlerinin Sri Lanka'lı bir kohortta PE gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca IL-1 α rs17561

polimorfizmi TT ve GT genotipi taşıyanlarda, PE'deki proinflatuvar göstergelerden olan CRP seviyelerinin daha yüksek olmasına sebep olduğu iddia edilmiştir (76).

İnterferon gamma (IFN- γ) sağlıklı bir gebelikte, vasküler yeniden düzenlenmeye ve uterusun desidual tabakasının devamlılığına katkı sağlamaktadır. Preeklampitik gebeliklerde IFN- γ 'nın plazmadaki ve desidual dokudaki konsantrasyonları yükselmektedir. Bu durumun PE'ye sebep olan bozulmuş vaskülerizasyonun kaynağı olduğu düşünülmektedir (77). Pinheiro ve ark.'nın (2015) yaptığı çalışmaya göre, IFN- γ 'nın + 874T/T genotipi PE gelişimiyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki içindedir (78).

İnflamazomlar, inflamatuvar cevapların aktivasyonundan sorumlu multiprotein oligomerler olarak tanımlanabilir. Pontillo ve ark. (2015), proinflatuvar bir inflamazom olan NLRP1'in rs12150220 varyantı ile PE gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermiştir (79). Ayrıca Wang ve ark. (2015), inflamazomlara ait kodlar içeren CARD8 geninin rs2043211 polimorfizmi varlığının Çin Han popülasyonunda PE'ye olan duyarlılığı arttırdığını göstermişlerdir (80).

Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) üremede hayati rol oynayan pro-inflatuvar bir sitokindir. Fonksiyonları arasında, gamet ve embriyo gelişimi, plasental farklılaşma ve doğum bulunmaktadır. İlk trimestrda sinsityotrofoblastlar tarafından TNF- α mRNA ekspresyonu yapılmaktadır. Makrofajlardan salınan TNF- α 'nın trofoblast farklılaşmasına aracılık ettiğine inanılmaktadır. PE'nin, TNF- α gibi bir sitokin olan Tip 1 yardımcı T hücreleri (T1)'in yüksek oranda eksprese edildiği abartılı bir iltihap hali olduğu kabul edilir (81). TNF- α 'nın artmış ekspresyonunun preeklampitik gebelerde, anormal plasentasyona katkı sağladığı düşünülmektedir (82). TNF- α ile ilgili yapılan genetik çalışmalarda, TNF1 (GG) allelinin preeklampitik gebeler ile ilişkisini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (83). Mohajertehran ve ark. (2012), TNF- α gen polimorfizmlerinin, preeklampitik gebelerde TNF- α seviyelerinin artışıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (84). Bununla birlikte 2009'da yapılan bir çalışmada ise TNF- α gen polimorfizmleri ile PE gelişimi arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (85). İlginçtir ki, Finladiya'da yapılan bir araştırmada ise TNF- α geni T allelinin, PE gelişme riskini azaltabilen koruyucu bir etki sağlayabileceği rapor edilmiştir (86).

Maternal-fetal arayüzde, fetal trofoblast hücreler tarafından insan lökosit antijeni-G (HLA-G) eksprese edilir (87). Gebelik esnasında fetal antijenlere karşı maternal adaptasyon bozukluğunun, PE gelişimine katkı sağladığı ileri sürülmektedir. Paternal kaynaklı yabancı fetal antijenler endotel hücre hasarına neden olan sitokinlerin

salınımına neden olabilmektedir (88). Tan ve ark. (2008), fetüste HLA-G-G*0106 varyantın bulunması ile PE gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulmuştur. İlaveten PE'li gebeler ve bebekleri arasında HLA-G için genotip uyumsuzluğu olduğu da gösterilmiştir. Yabancı HLA-G varyantlarının anne ve fetus arasında hücrel uyumsuzluğa yol açtığı ve dolayısıyla PE'nin patogeneze katkıda bulunan bir HLA-G antikor yanıtı ortaya çıkardığı tahmin edilmektedir (87).

b. Anjiyojenik faktörler

Anjiyojenik faktörleri kodlayan genler üzerindeki polimorfizmlerin, PE gelişimine katkı sağlayabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Srinivas ve ark. (2010) 606 siyahi ve beyaz kadından oluşan bir kohortta yaptıkları çalışmada, Flt-1'in rs12584067 ve rs7335588, VEGF-C'nin rs1485766 ve rs6838834 SNP'leri siyahi kadınlarda PE ile ilişkili bulunmuşken, beyaz kadınlarda Flt-1'in rs722503 ve VEGF-C'nin rs7664413 SNP'leri PE ile ilişkili bulunmuştur (89).

Birçok kanıt fetüse yeterli oksijen ve besin taşınabilmesi için düşük direnç/yüksek kapasite dengesinin sağlanabilmesi noktasında NO sinyalizasyonunun kritik role sahip olduğunu göstermektedir. NO plasentaya kan akımını kontrol eden damarlardaki dirençte (90) olduğu gibi fetoplasental damar direncinde de (91) anahtar vazodilatör durumundadır ve kanıtlar hem PE hem de FBG'de NO ürünlerinin ve/veya biyoyararlanımının azalmış olduğunu göstermektedir (92,93). İndüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) aktivitesi, vasküler reaktiviteyi ve doğrudan oksidatif hasarı etkileyebilmektedir. iNOS'a ait aday genlerde, ekzon 8'deki G300A ve ekzon 16'daki G274T SNP'leri Hindistan popülasyonundaki preeklampitik bir kohortta çalışılmış ve PE gelişimiyle anlamlı bir ilişkisi bulunmuştur. Sağlıklı normotansif gebelerde miyometriyal tonun düzenlenmesinde rol oynamayan iNOS ekspresyonun, preeklampitik gebelerde azaldığı gösterilmiştir (94).

-Renin anjiyotensin sistemi

Gebelik esnasında spiral arterlerin yeniden modellenmesi renin anjiyotensin sisteminden etkilenir. Normotansif gebelerde plazma anjiyotensinojen seviyelerindeki yükselişe bağlı olarak, renin ve anjiyotensin II seviyeleri de artar. Ancak preeklampitik gebelerde anjiyotensinojen seviyeleri pek değişmez, renin ve aldesteron seviyeleri ise normal ya da daha düşük seviyelerde kalır (95). Mello ve ark. (2003), anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) I/D polimorfizmleri ile PE geçmişi olan kadınlarda tekrarlayan olumsuz gebelik komplikasyonları arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (96). Bauba ve arkadaşları (2003) ise anjiyotensinojen 235T polimorfizmi ile PE

arasında bir ilişki göstermiştir (97). Ayrıca Rahini ve ark. (2014), sırasıyla, anjiyotensin tip 2 reseptörü (AT2R) G alleli ve anjiyotensin tip 1 reseptörü (AT1R) C alleli, ADE'nin D alleli ve MMP-9'un T alleli arasındaki epistatik kombinasyonun PE gelişim riski ile ilişkisini göstermiştir (98).

c.Rho/Rho kinaz

Rho/Rho kinaz sistemi düz kas kontraksiyonuyla, vasokonstriksiyonla ve hipertansiyonla yakından ilişkilidir. ROCK2'nin sinsityotrofoblast hücrelerinde lokalize olduğu ve preeklampitik gebelerin plasentasında protein ekspresyonunun arttığı (99), preeklampitik gebelerin plasentadaki RhoA mRNA ekspresyonları, sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında, preeklampitik gebelerin plasentalarında anlamlı biçimde daha yüksek mRNA ekspresyonunun olduğu bulunmuştur (16). PE, şiddetli PE ve sağlıklı gebe gruplarında, plasental ROCK2 mRNA ve protein ekspresyonları, umbilikal arter mRNA ve protein ekspresyonları kıyaslandığında ise preeklampitik ve şiddetli preeklampitik kadınların plasentalarında hem ROCK2 mRNA hem de protein ekspresyonları kontrol grubuna kıyasla anlamlı biçimde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (100).

2.2.3. Risk faktörleri

PE, ilk defa gebe kalan kadınlarda üç kat daha sık görülmektedir (101). Birden fazla doğum yapmış sağlıklı bir kadın eş değiştirir ve gebe kalır ise gebeliğinde PE görülme ihtimali çok yüksektir. Bunun nedeni PE'de paternal antijenlere karşı immünolojik reaksiyon oluşmasıdır. Eş değişimi ile iki gebelik arasındaki sürenin uzaması da PE'ye eğilimi arttıran diğer bir nedendir (3). PE yaygınlık oranı ile ilgili yapılan bir araştırmada Amerika'daki Afro-Amerikan ırkında diğer etnik gruplara göre PE oluşumunun daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Burdan da anlaşılabileceği gibi PE'de etnik köken önemli bir faktör olabilmektedir (102). Yüksek rakımda yaşayan ve hipoksik ortamlara maruz kalan kadınların PE deneyimi yaşama olasılığının da daha fazla olduğu düşünülmektedir (103).

PE riskindeki artış ile çeşitli risk faktörleri ilişkilendirilmiştir. Bunlar;

- Nulliparite
- Çoğul gebelik
- Önceki gebeliklerde PE öyküsü
- Kronik hipertansiyon
- Gebelik öncesi diyabet
- Gebelik diyabeti
- Trombofili
- Sistemik lupus eritematozus
- Gebelik öncesi vücut kitle indeksinin 30'dan büyük olması
- Antifosfolipid antikor sendromu
- Gebe yaşının 35 ve üzeri olması
- Böbrek hastalığı
- Yardımcı üreme teknikleri ile gebelik ve
- Obstrüktif uyku apnesidir.

Bunlarla birlikte çoğu PE vakasının, belirgin risk faktörleri taşımayan sağlıklı nullipar kadınlarda meydana gelebildiği bilinmektedir (31).

2.2.4. Preeklampsi gelişiminin önlenmesi

Preeklampsi olgularında görülen yüksek maternal-fetal mortalite ve morbidite araştırmacıları, hastalığı önlemeye yönelik çözüm bulmaya yönlendirmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), PE ve eklampsi vakalarını önlemek ve tedavilerinde yol gösterici olabilmek için bir kitapçık hazırlamış ve bu kitapçığa göre önerilen önleyici yöntemler ve bu yöntemlerin meta analizleri aşağıdaki gibidir (6).

İstirahat; DSÖ'ye göre istirahatın ya da günlük aktivitelerin kısıtlanmasının, PE ve komplikasyonlarının gelişimini önlemede yardımcı olabileceğini gösteren çok az çalışma mevcuttur. Ancak elde edilen sonuçlar çok küçük örnek gruplarıyla yapıldığı için şüpheli yaklaşmıştır.

Gestasyonel hipertansiyona sahip fakat proteinürisi olmayan kadınlarda, yatak istirahatının, günlük aktivitelerini yerine getiren kadınlarla kıyaslandığı çalışmalarda ise PE gelişimi konusunda anlamlı bir fark gözlemlenememiştir.

Bu veriler ışığında DSÖ, evde dinlenme ya da aktivitelerin azaltılması veya sıkı yatak istirahatını, PE gelişimini önlemede bir metot olarak tavsiye etmemiştir (6).

Diyette tuz kısıtlaması; PE'yi önlemede bilinen en eski yöntem sodyum kısıtlamasıdır. Ancak Hollanda'da yapılan ve 603 nullipar kadının katıldığı 2 ayrı çalışmada diyetle tuz kısıtlamasının, PE gelişimi, perinatal ölüm, yoğun bakım ünitesine yatış ve Apgar skorunun 7'den düşük olması gibi konularda anlamlı bir fark oluşturmadığını göstermiştir. Bu veriler ışığında, PE ve komplikasyonlarını önlemek amacıyla diyetle alınan tuzun kısıtlanmasını DSÖ bir yöntem olarak önermemiştir (6).

Gebelikte kalsiyum suplementasyonu; PE gelişiminin ve komplikasyonlarının önlenmesinde kalsiyum kullanımıyla ilgili toplam 15730 kadının katıldığı 13 çalışma yapılmıştır. Katılımcıların %96.2'si PE gelişimi açısından düşük risk grubunda bulunmaktadır. Kalsiyum suplementasyonu alan grup plasebo grubu ile kıyaslandığında PE gelişim riski neredeyse yarı yarıya, hipertansif bozukluk riski ise %78 azalmıştır. Ayrıca kalsiyum alımının HELLP sendromu gelişim oranını da anlamlı biçimde düşürdüğü tespit edilmiştir. DSÖ diyetle kalsiyum alımının düşük olduğu bölgelerde PE gelişimini önlemek için tüm gebelerde, özellikle de risk gruplarındaki kadınlarda günlük 1.5-2.0 g elemental kalsiyum suplementasyonunu tavsiye etmektedir (6).

Vitamin D suplementasyonu; Toplamda 1023 kadının katılımıyla yapılan 6 çalışmada D vitamini suplementasyonunun, tek başına ve kalsiyum ile kombine halde, gebelik verileri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmalardan 5 tanesinde çalışma grubuna tek başına D vitamini verilirken kontrol grubuna herhangi bir suplementasyon yapılmamıştır. Bir tanesinde ise D vitamini kalsiyum ile kombine edilerek plasebo alan kontrol grubuyla karşılaştırılmış ancak çalışmaların hiçbirisinde anlamlı farklılıklara ulaşılamamıştır. Bu bağlamda DSÖ PE ve komplikasyonlarının gelişiminin önlenmesinde vitamin D suplementasyonunu bir yöntem olarak önermemiştir (6).

Antioksidanlar; Preeklampitik gebelerde oksidatif stres artmaktadır. E ve C vitamini gibi antioksidanların verilmesiyle endotel hücre aktivasyonu azalarak PE insidansında azalma olabileceği düşünülmektedir. Bu konu ile ilgili kanıtlar toplamda 22359 kadının katıldığı 15 araştırmadan elde edilmiştir. Çalışmaların birçoğu, C ve E vitamini içeren multivitamin kombinasyonlarına karşın plaseboyla yapılmıştır. Antioksidanlar plaseboyla kıyaslandığında PE, şiddetli PE, maternal ölüm, ciddi maternal morbidite, gestasyonel hipertansiyon ve ciddi hipertansiyon gibi maternal komplikasyonlar ve bebek ölümleri, yoğun bakım ve Apgar skorları gibi fetal komplikasyonlar konusunda anlamlı farklılık bulunamamıştır. DSÖ, tek başına ya da C ve E vitaminlerini içeren kombinasyonlarla yapılan suplementasyonu, PE ve komplikasyonlarını önlemek için kullanılabilecek yöntemler arasında önermemiştir (6).

Antitrombotik ilaçlar; Aspirin ve dipiridamol gibi antitrombotik ajanların PE ve komplikasyonlarının önlenmesi konusundaki kanıtlar toplamda 37720 kadının katıldığı 60 çalışmadan toplanmıştır. Katılımcılar gebe ve PE gelişimi konusunda ortalama ya da yüksek riske sahip kişiler arasından seçilmişlerdir. Çalışmaların birçoğunda genellikle Aspirin tek başına plaseboya karşı kıyaslanmıştır. Sonuç olarak DSÖ yüksek risk grubundaki kadınlarda PE ve komplikasyonlarının gelişimini önlemek için düşük doz aspirin (75-100 mg/gün) kullanımını bir yöntem olarak önermekte ve düşük doz aspirin kullanımına gebeliğin 20. haftasından önce başlanılmasını tavsiye etmektedir (6).

Özetle; yaşam tarzı kısıtlamalarıyla ilgili olarak baktığımızda, sodyum kısıtlaması, diyet müdahaleleri, yatak istirahati veya düzenli fiziksel egzersizin, ciddi çalışmalarda PE'den koruyucu etkileri olmadığı gösterilmiştir (6).

2.2.5. Tedavi ve klinik yönetimi

Gebelik hipertansiyonu ve şiddetli olmayan PE'nin yönetimi birçok yönden benzer olduğundan ve her ikisi de gelişmiş sürveyans gerektirdiğinden, tanısı ve isimlendirilmesi açısından karışıklıklar olmaktadır. Gebelik hipertansiyonu olan kadınların bulgularının genellikle daha iyi olduğu doğrudur ancak PE'den daha az ilgi gerektirdiği fikri yanlıştır. Her iki patoloji de olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkilidir ancak gebelik hipertansiyonu olan kadınlar da PE açısından mutlaka değerlendirilmelidir (104). Yüksek kan basıncı seviyelerine sahip gestasyonel hipertansiyonlu kadınlar ile PE'li kadınların tedavisi aynı yaklaşımlarla yönetilmelidir. Gebelik hipertansiyonlu ve PE'li gebeler kronik hipertansiyon gibi uzun vadeli kardiyovasküler riskler açısından da benzer riskler taşımaktadır (105).

Hastalığın doğru tanısı ve sınıflandırılması çok önemlidir, çünkü şiddetli olmayan ve şiddetli formlarının farmakoterapisi farklıdır. Şiddetli olmayan PE'nin yönetiminde istenilen şey hastalığın şiddetlenmesinin önlenmesi, yakın medikal takip, doğumun zamanlamasının iyi yapılması ve fetal akciğer gelişiminin doğru değerlendirilmesidir. Eğer şiddetli PE söz konusuysa, hedef eklampsi gelişiminin engellenmesi, kan basıncının titizlikle kontrol altına alınması ve doğumun planlanmasıdır. Gestasyonel hipertansiyonun ve PE'nin kesin tedavisi gebelik durumunun ortadan kalkmasıdır. Bunun dışındaki diğer bütün tedavi ve yaklaşımlar sadece semptomları gidermeye yöneliktir. Doğum ile birlikte hipertansiyon belirtileri kesin olarak ortadan kalkacağı için hem maternal klinik durum hem de bebeğin gelişim evreleri dikkatle izlenerek doğum için en doğru zaman karar verilmelidir. Gestasyonel hipertansiyonda ve PE'de

ilk hedef annenin sağlıklı bir gebelik süreci geçirmesini sağlamak, daha sonrada uzun ve zahmetli bir yenidoğan bakımı gerektirmeyen canlı ve gelişimini olabilecek en iyi şekilde tamamlamış bir bebeğin dünyaya getirilmesini sağlamaktır. Doğum ile gebeliğin sürdürülmesi arasındaki seçim, maternal ve fetal durum, gestasyonel yaş, doğum eyleminin başlamış olup olmaması, hastalığın şiddeti, Bishop skoru ve annenin isteği gibi durumlar göz önüne alınarak yapılmalıdır (31).

2.2.5.1. Şiddetli olmayan preeklampside yönetim

Gestasyonel yaş, PE'li gebeye yaklaşımı etkileyen en önemli faktördür. Gebeliğin 37. haftası ve sonrası, Bishop skoru 7 ve üzerinde ise doğum indüklenir. Bishop skoru daha düşük olan hastalar, spontan doğum başlayana kadar takibe alınır.

Antenatal poliklinik takibi, haftada bir veya iki kez biyofizik profil, NST ve amniyotik sıvı miktarı takibi, maternal kan basıncı, proteinüri, karaciğer fonksiyon testleri, hematokrit ve trombosit ölçümleri düzenli yapılmalıdır. 3-4 haftada bir fetal gelişim ultrasonografi ile değerlendirilmelidir (106,107,108). Kan basıncı stabil, 24 saatlik proteinürisi <1 g, trombositleri normal olan, vizüel semptomları olmayan uyumlu hastalarda evde fetal hareket takibi yapılabilmektedir (106,107).

Preeklampsinin antihipertansif tedavisi iki basamak şeklinde uygulanır. Günde 250mg oral alfa-metildopa (2-3 tablet/gün) veya günde tek doz alınabilen uzatılmış salım tabletleri şeklinde 30-60 mg nifedipin birinci basamak tedavide kullanılabilir. Nifedipin güvenli, etkili ve teratojenik olmayan, kalsiyum kanal blokeri bir antihipertansiftir. Alfa metil dopa ise, yine güvenli ve etkili, alfa adrenerjik reseptör agonisti bir ilaçtır. Ancak günde birkaç kez alınmak zorunda olması nifedipine karşı dezavantajdır (109).

Gebelik haftası 34 haftanın üzerinde ve eşlik eden preterm-prematüre membran rüptürü, gelişme geriliği, ilerleyen doğum eylemi, vajinal kanama, vizüel semptomların varlığı, epigastrik ağrı, bulantı, kusma ve fetal distress, bozulmuş karaciğer, böbrek ve trombosit miktarı, akut pulmoner ödem, istikrarlı olmayan hipertansiyon varsa doğum yaptırılmalıdır (106,107,110). Bishop skoru uygun olmasa bile 40. haftada doğum indüklenmelidir (106).

2.2.5.2. Şiddetli preeklampside yönetim

Hastalığın seyri ciddi komplikasyonlarla ilerleyebileceği için hospitalizasyon ve monitörizasyon önerilmektedir. Şiddetli PE'nin yönetiminde gestasyonel yaş önemlidir. 34. haftadan daha ileri gestasyonel yaşa sahip hastalar 24 saat içinde doğuma alınır. Muayene sonrasında serviks uygunsa oksitosin ile normal vajinal doğum denenebilir, aksi takdirde sezeryan doğum endikedir. 34. haftadan önce, kan basıncı antihipertansif verilmeden de kontrol altında tutulabiliyor ve semptomlarda düzelme sağlanabiliyor ise, doğum için beklenebilir (106). 24-32 hafta arasındaki vakalarda doğumun gerçekleştirilmesi gerekiyorsa 24 saat öncesinden akciğer maturasyonu için steroid yapılmalı, doğum sonrası anne ve fetusun yaşam kalitesi için gerekli tedbirler alınmalıdır. 24 haftanın altındaki gebeliklerde ise eğer hastalık kontrol altına alınamıyorsa, fetusun yaşam şansı çok zayıf olduğu için, anne sağlığı açısından gebeliğin sonlandırılması önerilmektedir (106,108). Gözlem altında tutulan hastalarda konvülsiyon profilaksisi için $MgSO_4$ verilir. Hastalar göreceli olarak hipovolemik olduklarından, antihipertansiflerle birlikte iv hidrasyon yapılmalıdır. Böylece uterin perfüzyon bozukluğunun da önüne geçilmiş olur. (107,108).

- Şiddetli preeklampside konservatif yaklaşım:

Hospitalizasyon önemlidir, antihipertansif tedavi hızlıca başlatılmalı ve eklampsi belirtileri açısından hasta izlenmeli, gerekiyorsa konvülsiyon profilaksisi uygulanmalıdır.

Kan basıncının, kanda karaciğer enzim seviyelerinin ve trombosit sayısının, 24 saatlik idrarda protein düzeyinin takibi, fetus biyofizik profilinin izlenmesi önemlidir (106,107,111). Kontrol edilemeyen şiddetli hipertansiyon, eklampsi, trombositopeni, karaciğer fonksiyonlarının bozulması, pulmoner ödem, oligoüri, epigastrik ağrı, inatçı baş ağrısı ve vizüel semptomların olması durumunda gebelik sonlandırılmalıdır (106,107, 110).

Şiddetli PE'de doğumda ve postpartumda özellikle ilk 24 saat içinde konvülsiyon profilaksisi yapılmalıdır. $MgSO_4$ yükleme dozu için bolus infüzyonla 10-20 dk içinde 6 g uygulanır ve 1- 2 g/saat idame dozuna geçilir (107,108,110). Terapötik magnezyum seviyesi 4-6 mEq/l'dir. Yükleme dozundan 4 saat sonra $MgSO_4$ serum seviyelerine bakılmalıdır çünkü toksisite riski taşımaktadır. Toksik dozlar Tablo 2.3'te gösterilmektedir. $MgSO_4$ toksisitesi (15 mg/dl üzerinde ise) tedavisinde 1 g iv kalsiyum glukonat kullanılabilir (106,108). Konvülsiyon profilaksisinde alternatif bir ajan da fenitoindir (106,107). $MgSO_4$ infüzyonuna rağmen hasta konvülsiyon geçirirse, 2 g

bolus $MgSO_4$, 5-10 mg diazepam, 125 mg fenobarbital, 250 mg sodyum amobarbital kullanılabilir (106,107,111).

Konvülsiyon profilaksisinde diğer bir yaklaşım da hastanın ses, gürültü ve ışıktan uzak sakin ortamlarda takibidir (107).

Tablo 2.3. $MgSO_4$ 'ün teröpatik / toksik etkileri ve dozları (107).

Etki	mEq/L	Mg/dl
Antikonvulsif	4-7	4.8-8.4
Derin tendon refleks kaybı	10	12
Solunum arresti	15	18
Genel anestezi	15	18
Kardiyak arrest	>30	>36

2.2.5.3.Eklampside yönetim

Eklamptik konvülsiyonların sebepleri tam olarak bilinmemektedir. Serebral görüntüleme yöntemleri eklampsideki serebral anomalilerin hipertansif ensefalopatidekilere benzer olduğunu göstermektedir. Eklamptik konvülsiyonlar antepartum (%38-53), intrapartum (%18-36) veya doğum sonrası (%11-44) dönemde başlayabilmektedir. PE'nin erken saptanması dışında, eklampsi gelişimini öngörmede kullanılabilecek güvenilir testler veya semptomlar bulunmamaktadır. Magnezyum sülfat, intrapartum ve postpartum dönemde eklampsi gelişim oranını azaltmak için tercih edilebilmektedir. Plaseboya karşı magnezyum sülfatı kıyaslayan randomize çalışmalarda, magnezyum sülfat alan preeklamptik gebelerde eklampsi gelişme oranı anlamlı biçimde düşük bulunmuştur. Magnezyum sülfat eklampside tekrarlayan konvülsiyonları engellemek için kullanılabilecek önemli bir ilaçtır (5).

2.2.6. Preeklampsinin komplikasyonları

PE'de ortaya çıkabilecek komplikasyonlar hem anneyi hem de bebeği etkileyebilmektedir (Tablo 2.4 ve Tablo 2.5). Komplikasyonların sıklığı; hastalığın şiddeti, hastalığın başladığı gebelik haftası ve beraberindeki diğer medikal problemlerin varlığı ile ilgilidir. PE'de maternal mortalite çok nadir olmasına karşın, eklampside bu oran %1-17.5 arasında değişmektedir (112, 113).

Tablo 2.4. PE'nin annede neden olabileceği komplikasyonlar (114)

Serebral kanama
Kortikal körlük
Retinal ayrılma
Karaciğer subkapsüler hematoma ve rüptürü
Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)
Pulmoner ödem
Ablasyo plasenta
Maternal ölüm
Akut renal kortikal ya da tübüler nekroz
Eklampitik konvülsiyonlar ve buna bağlı nöroloji sekeller
HELLP Sendromu
Kalp yetmezliği
Akut ve kronik böbrek yetmezliği
Serebral ödem
Akut karaciğer yetmezliği

Tablo 2.5. PE'nin fetüste neden olduğu komplikasyonlar (115)

Fetal asfiksi
Perinatal ölüm
İyatrojenik prematürite
Oligohidramnios
Respiratuar distres sendromu (RDS)
Nekrotizan enterokolit
Bronkopulmoner displazi
FBG (IUGG)
İntraventriküler hemoraji

2.2.6.1. Maternal komplikasyonlar

- İntraserebral hemoraji:

Nadir görülen bir komplikasyondur ancak, preeklampitik gebelik esnasında ölen kadınların otopsilerinde sık rastlanan bir bulgudur. Normotansif deney hayvanlarında, diyastolik basıncın 120 mmHg'ya yükseltilmesi intraserebral kanama riskini arttırmaktadır. Bu sebeple diastolik kan basıncı 110 mmHg'dan daha yüksek olan gebelerde, intraserebral kanama riskini azaltmak için antihipertansif tedavi önerilmektedir (3,114).

- Körlük:

Preeklampsili gebelerde retinal ya da serebral ödeme veya arteriyal spazma bağlı olarak nadiren görülebilmektedir (3,114).

- Akut tübüler nekroz:

Böbrek kanlanması bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Renal damarların daralması ve buna bağlı olarak ortaya çıkan hipovolemi şiddetli PE'de yaygın olarak görülmektedir. Çoğu PE vakasında oligoüri görülmekle beraber akut tübüler nekroz genellikle ortaya çıkmaz (3,114).

- Akut kortikal nekroz:

Böbrek perfüzyon bozukluğunun uzun ve şiddetli görüldüğü durumlarda glomerüler hasar ortaya çıkabilmektedir. Ancak akut kortikal hasar geri dönüşü olan bir lezyon değildir (3,114).

- Subkapsüler hematoma:

Preeklampsili gebelerde karaciğer kanlanma bozukluğu da ortaya çıkabilmektedir. Karaciğer iskemisi sonucu hemoraji oluşabilir ve nadiren hepatik rüptürle sonuçlanabilir (3,114).

- Kalp yetmezliği ve pulmoner ödem:

Şiddetli PE'ye sahip gebelerde sol ventrikül yetmezliği oluşabilmektedir. Pulmoner venöz basıncın artışı sonrası sekonder gelişen kapiller hidrostatik basınç artışı sonucu buna bağlı olarak pulmoner ödem oluşur. Kardiyak disfonksiyon sonucu akciğer interstiyum ve alveollerinde düşük proteinli sıvı birikir. Preeklampitik gebelerde sık rastlanan kapiller geçirgenlik artışı, pulmoner ödemin daha erken oluşmasına sebep olur. Hatalı yapılan hidrasyon tedavileri sonucu fazla sıvı yüklemesi de pulmoner ödem gelişimini hızlandırır (116).

- Trombositopeni:

Trombositopeninin gelişim mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış olsa da, endotel hücre harabiyeti sonucu artan trombin aktivitesinin buna sebep olabildiği düşünülmektedir. Şiddetli PE'lerde %10 oranında gözlenir (3,114).

- Akut dissemine intravasküler koagülopati:

Şiddetli preeklampitik gebelerde görülebilen ablasyo plasenta olgularında, tromboplastin gibi prokoagülan maddelerin salıverilmesi sonucu akut koagülopati oluşabilmektedir (3,114).

- HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet*) sendromu:

HELLP sendromu ilk kez 1982 yılında Weinstein ve ark. tarafından tanımlanmıştır. HELLP terimi hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombosit seviyelerine yol açan klinik durumu tanımlamak için kullanılan bir kısaltmayı ifade etmektedir. Şiddetli PE olgularının %4-12'sinde görülebilen bir sendromdur. Sendrom sıklığı %0.5-0.9 olup çoğunlukla 27. ve 37. haftalar arasında kendini göstermektedir. Vakaların yaklaşık %30'u doğumdan sonra ortaya çıkar. Etyopatolojisi belirsizliğini koruyor olsa da intravasküler fibrin de dahil karaciğerdeki histopatolojik bulgular, intraparankimal ve subkapsüler tıkanıklık, intrahepatik vasküler konjesyon ve artan hepatik basınç sonucu oluşan hepatik nekroz, intraparankimal ve subkapsüler kanama ve nihayetinde kapsül rüptürü ile sonuçlandığını gösterir (117).

HELLP sendromu PE'nin en ciddi formlarından birisidir, çünkü maternal mortalite ve morbidite riskinin yükselmesiyle yakından ilişkilidir (118).

Maternal mortalite oranı %1-3, perinatal mortalite oranı ise yaklaşık %35'tir. Perinatal mortalite; fetal büyüme geriliği, prematürite, ablasyo plasenta ve asfiksi gibi nedenlere bağlı olarak oluşmaktadır (117).

2.2.6.2. Fetal komplikasyonlar

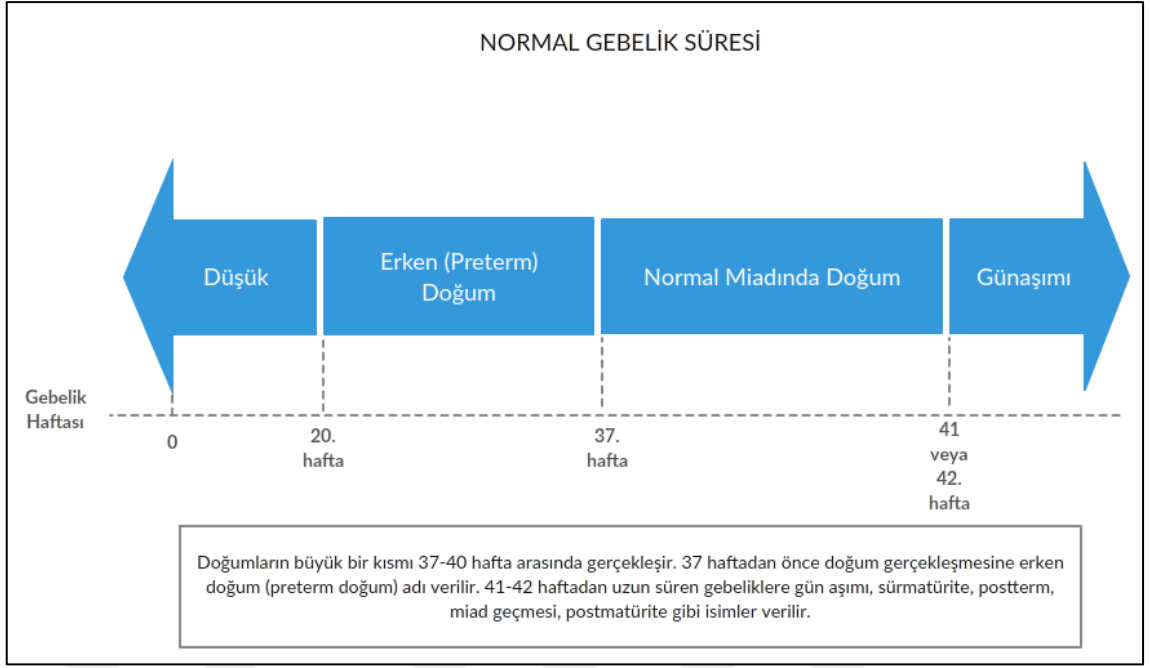
Fetal komplikasyonların başlıcaları; preeklampitik gebelerde yetersiz plasantasyon sebebiyle meydana gelen intrauterin büyüme geriliği, prematürite ve erken doğumlardır. Preeklampitik gebelerde, plasental perfüzyon bozukluğu intrauterin büyüme geriliğine sebep olmaktadır. İntrauterin büyüme geriliklerinin %12-25'inin, erken doğumların ise %15-20'sinin PE nedeniyle meydana geldiği bilinmektedir (119). Gebelikte diyastolik kan basıncının 95 mmHg'nın üzerine çıkması fetal mortaliteyi 4 kat arttırmaktadır. Yüksek kan basıncına idrarda belirgin protein çıkışının eşlik ettiği durumlarda ise bu oran neredeyse ikiye katlanmaktadır (31).

Özellikle tedaviye yanıt vermeyen ve hem fetal hem maternal hayatı tehdit eden şiddetli PE vakalarında, doğumun zamanından önce yaptırılma zorunluluğu %40'lık bir prematürite oranı meydana getirmektedir. Preeklampitik gebelerde özellikle ikinci trimestr ile birlikte görülmeye başlanan yüksek kan basıncını tedavi etmek için kullanılan antihipertansif ilaçlar uteroplasental kanlanmayı azaltarak bebeğin gelişiminin gerilemesine yol açabilmektedir. Yani PE'nin kendisi kadar PE tedavisi için kullanılan yöntemler de perinatal mortalitenin artmasında rol oynamaktadır. Ayrıca, şiddetli PE'li kadınlarda sık görülen ablasyo plasenta da perinatal ölüm oranlarını arttırmaktadır (31).

2.3. Preterm doğum

Preterm doğum neonatal mortalitenin en önde gelen sebebidir. Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım üniteleri, tıbbi imkanlara erişim kabiliyetlerinin artması ve neonatal bakım kalitesindeki artış bebeklerin hayatta kalma oranlarını yükseltmesine rağmen maalesef kalıcı sekeller ile yaşayan bebeklerin oranını da arttırmıştır (6). DSÖ'nün tanımlamasına göre, PTD; 37. gestasyonel haftadan önce gerçekleşen doğumlardır. 20. hafta öncesi gerçekleşen doğumlar abortus, 20-37 gebelik haftaları arası PTD olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2.6) (6,120,121). Gestasyonel yaş 28 haftadan küçükse ekstrem preterm, 28-32 hafta arasındaysa erken preterm ve 32-37 hafta arasındaysa orta-geç preterm olarak isimlendirilir. İlk dört haftadaki bebek ölümlerinde PTD birinci büyük sebepken, 5 yaş altı pnömoni sonucu ölümlerde PTD öyküsü ikinci büyük sebeptir (7). PTD öyküsü bulunan bebeklerde nörolojik yetersizlik riski artmaktadır. Gestasyonel yaşın düşmesi bu riski daha da arttırmakla beraber, en kötü nörolojik sonuçlarla ekstrem PTD olgularında karşılaşılmaktadır (122).

Preterm doğum mekanizması ve risk faktörleri hakkında bildiklerimizin arttığı, halk sağlığı ve medikal müdahalelerin tamamı erken doğumları azaltmaya yönelik geliştiği halde neredeyse tüm ülkelerde PTD oranları %10'a kadar yükselmiştir. Her yıl 15 milyona yakın bebek prematüre olarak doğmakta ve 1 milyon bebek prematüre doğumlardan kaynaklı komplikasyonlar sonucu ölmektedir (6).



Şekil 2.6. Gestasyonel yaşa göre abort, preterm, term ve postterm doğum (123).

2.3.1. Epidemiyoloji

2010 yılında yapılan bir çalışmaya göre dünya genelinde her 10 çocuktan birisi preterm doğmaktadır, bu oran yaklaşık 15 milyon bebek anlamına gelmekte ve bu rakam her yıl artmaktadır. 2013 yılında prematüre doğumlardan kaynaklı komplikasyonlar yüzünden, 5 yaşın altında yaklaşık 1 milyon ölüm gerçekleşmiştir. Bu ölümlerin dörtte üçü mevcut, etkin ancak pahalı metotlarla önlenabilir ölümlerdir. 184 ülke içinde PTD oranları %5-18 arasında değişiklik göstermektedir (6).

PTD'lerin %60'tan fazlası Afrika ve Güney Asyada gerçekleşmektedir, fakat PTD küresel bir problem haline gelmiştir. Gelişmemiş ülkelerde bebeklerin %12-18'i erken dünyaya gelirken, gelişmiş ülkelerde bu oran %9-10 aralığındadır. Her ne kadar epidemiyolojik çalışmalarda ülkeler kıyaslansa da ülke fark etmeksizin ekonomik açıdan yetersiz aileler daha fazla risk altındadır (24, 124).

Tablo 2.6. Canlı doğumlar içinde en yüksek PTD oranına sahip 10 ülke (6).

Ülke	% oran
Malavi	18.1
Komoros	16.7
Kongo	16.7
Zimbabve	16.6
Ekvatoryal Gine	16.5
Mozambik	16.4
Gabon	16.3
Pakistan	15.8
Endonezya	15.5
Moritanya	15.4

Amerika Birleşik Devletleri'nde PTD oranları 20. yüzyılın son çeyreğinde sürekli artarak, 1981 yılında %9.5'ten 2006 yılında pik yaparak %12.8'e yükselmiştir. 2015 yılına bakıldığında ise bu oran %9.62 seviyesine gerilemiştir. 2012-2014 yılları arasında PTD oranları Asya/Pasifik adalarından kadınlarda %8.5, beyaz kadınlarda %9, beyaz Hispanik kadınlarda % 9.1, Amerika ve Alaska yerlilerinde % 10.4 ve siyahi Amerikalılarda %13.3'tür. ABD'de PTD oranları, Hispanik olmayan siyahi kadınlarda diğer ırk gruplarına göre % 48 daha yüksektir. Bu sebeple siyah ırk spontan PTD için belirlenmiş bir risk faktörüdür (24).

Prematüre bebeklerin sağ kalımıyla ilgili veriler de doğdukları bölgeye göre oldukça dramatik farklılıklar göstermektedir. Örneğin gelişmemiş ülkelerde 28 haftadan önce doğmuş bebeklerin %90'ı ilk birkaç gün içinde ölüyorken, bu oran gelişmiş ülkelerde sadece %10 seviyelerindedir (124).

Ülkemizde ise her yıl yaklaşık 1.400.000 bebek doğmakta, bunların 150.000'den fazlası prematüre olarak dünyaya gelmekte ve birçok prematüre bebek ise 1000 g altında çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) olarak hayata merhaba demektedirler. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması sonuçlarına göre, ülkemizde ÇDDA ile doğan bebeklerin oranı %11'dir (125). Bebeklerin mortalitesi ile ilgili çok merkezli araştırmalarda doğum ağırlıkları 500-749 g olan bebeklerde mortalite %70'tir. Doğum ağırlığının 750 g'dan sonra her 250 g'lık artışta mortalite sırasıyla %45, %21, %10 olarak azalmaktadır (126).

Avrupada yapılan epidemiyolojik çalışmalar, son 65 yılda ortalama doğum ağırlıkları 2500 gr ve 2000 gr altında doğan bebeklerin sıklığında azalma olmadığını göstermektedir. Bununla beraber 34. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumlarda, bebek ölümleri ve PTD sebebi ile sekel kalma riski artış gösterme eğilimindedir. 24 hafta altında doğan bebeklerin ise büyük bir kısmı l doğum ile sonuçlanmaktadır (127).

2.3.2. Preterm doğumun risk faktörleri ve patofizyolojisi

Preterm doğum çeşitli sebeplerle meydana gelebilen bir sendromdur. Çok erken doğumun etkileri neonatal periyodun ötesinde ömür boyu yüz yüze kalınabilecek sonuçlar meydana getirebilir. Fiziksel olarak dünya ile yüzleşmeye hazır olmadan doğan bebekler doğum sonrası, respiratuvar distres sendromu, sepsis, intraventriküler hemoraji, nekrotize enterokolit, hipotermi, hipoglisemi, hiperbilirubinemi ve beslenme bozuklukları ile, uzun dönemde, serebral palsy, entelektüel bozukluklar, kronik akciğer hastalıkları, prematüre retinopatisi ve duyma kayıpları gibi ciddi sağlık problemleri ve özel bakım gereksinimi ile karşı karşıya kalabilirler. Ailelerin ve çocuklarının hayatlarına katılan bu ek yük, hem preterm doğan bireyi, hem ailesini, hem de içinde yaşadığı toplumu etkileyecektir (7,24).

Uzun yıllar süren çalışmalara karşın PTD’u tetikleyen patofizyolojik olaylar tam olarak bilinmemektedir. Genellikle preterm eylemin birden fazla sebebi olduğu ve birden fazla mekanizma ile başladığı kabul edilmektedir. Preterm eylem nedenlerini kabaca 4 ana başlıkta toplayabiliriz;

I. Obstetrik nedenler:

- Sık doğum
- PTD yks
- Abortus yks
- Gebelikte yetersiz beslenme veya aşırı kilo alımı
- Asemptomatik intrauterin enfeksiyonlar
- Membran rüptürü
- Plasenta patolojileri
- Konjenital fetal anomaliler
- Polihidramnios veya oligohidramnios
- Multifetal gebelik

- Servikal patolojiler
- II. Uterin anomaliler
- III. Maternal nedenler
 - Maternal genitoüriner enfeksiyonlar
 - Hipertansiyon
 - Maternal kalp hastalığı
 - Maternal böbrek hastalığı
 - Maternal enfeksiyonlar
 - Şiddetli anemi
 - Hipertiroidi
 - Hepatit
 - Yanık veya travma
 - Cerrahi girişimler
 - Malnütrisyon veya obezite
 - Sigara-alkol içimi
- IV. İdiyopatik (31)

Beyaz olmayan ırk, 17 yaş altı 35 yaş üstü, düşük sosyo-ekonomi ve düşük gebelik öncesi kilo yüksek PTD riski ile ilişkilidir. Yaş spektrumunun iki ucundaki gebelerde PTD riski artar. Genç adolesanlar daha zayıf, daha kısadır ve biyolojik immatürite (anatomik olarak kısa serviks varlığı) PTD riskini arttırır. İleri yaşlarda kalınan gebeliklerde ise miyom gibi uterusu ait hastalıklar risk teşkil etmektedir. 40 yaş ve üzeri kadınlarda gebeliklerde; PTD, gestasyonel diabet ve PE daha sık rastlanmaktadır. Gebelik öncesi dönemde düşük vücut kitle endeksine sahip olanlarda ve anatomik olarak zayıf ve kısa kadınlarda da PTD riski yüksektir. (7,31,128).

Kişilerin eğitim düzeyi ve aylık geliri dikkate alınarak yapılan çalışmalar; PTD ile düşük sosyo-ekonomik düzey arasında ilişki göstermiştir. Düşük sosyo-ekonomik düzeye sahip gebelerde, sağlıklı ve düzenli beslenme eksikliğinin, erken doğumlara yol açan etmenlerden biri olduğu düşünülmektedir. (129).

Ağır fiziksel güç gerektiren işlerde çalışmak, uzun süre ayakta kalmak ve sigara kullanmak, PTD ve düşük doğum ağırlığı riskini arttırmaktadır. Sigara kullanan gebelerde intrauterin gelişme geriliği riski artmakta ve düşük doğum ağırlığına sebep olmaktadır. (7,31).

Bununla birlikte, derecesine göre anksiyete, depresyon, fiziksel veya ruhsal travma, PTD eylemi için risk faktörü oluşturabilmektedir. Son dönemde yapılan bir meta-analizde, antenatal anksiyete ile PTD arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (130).

Gebenin kendisinde veya ailesinde PTD öyküsü varlığı PTD için ana risk faktörlerindendir. Özellikle ikinci trimesterde gerçekleşmiş olan PTD öyküsü ile yeniden PTD gerçekleşmesi arasında güçlü bir istatistiksel ilişki mevcuttur. Bir veya daha fazla PTD öyküsü olanlarda %17-47 tekrar PTD görülmektedir (6,131). PTD riski, en son gebelik sonucu ile ilişkilidir ve PTD sayısı arttıkça risk de artmaktadır (132).

Uterusun aşırı distansiyonuna sebep olan, çoğul gebelikler, polihidramnios gibi faktörler ve servikal yetmezlik de PTD riskini arttırmaktadır. Serviksin gebeliğin devamı ve desteklenmesinde önemli rolü vardır. 2. veya erken 3. trimesterde ağrısız servikal dilatasyon, membran rüptürü veya prolapsı ve minimal uterin aktivite ile fetal kayıp hikayesi servikal yetmezliğin özelliğidir. (7,133). Servikal yetmezlik sonucu, PTD riski artmakta ve ağrısız gebelik kayıpları görülmektedir. Servikal konizasyon gibi servikal müdahaleler de PTD riskini arttırmaktadır (7).

Tüm premature infantların %25'i çoğul gebeliklerden meydana gelmekte ve fetus sayısına paralel olarak preterm eylem oranı da artmaktadır (7). Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) kullanılan gebeliklerde %27 oranında PTD riski bulunmaktadır. Bu durum, YÜT sonucu kalınan gebeliklerin %20 oranında çoğul gebelik olmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir. YÜT çoğul gebeliklerin artışına neden olduğundan PTD riski de artmaktadır (134).

Enfeksiyon ve inflamasyon varlığında, sitokinler, prostaglandinler ve metalloproteinazların artışı ile oluşan mekanizma PTD ve preterm membran rüptürü oluşmasında rol oynamaktadır (135). Aseptomatik bakteriüri; PTD, düşük doğum ağırlığı ve akut piyelonefrit riskini arttırabilmektedir (136). Kötü gebelik sonuçlarını önlemek için, aseptomatik idrar yolu enfeksiyonlarının taranarak tedavi edilmesi önemlidir (137).

-Genetik faktörlerin PTD'ye katkısı

Genetik faktörlerin gebelik süresine ve erken doğum riskine katkısını gösteren çok sayıda kanıt mevcuttur. Örneğin ikizler ve aileler üzerinde yapılan çalışmalar, doğum zamanlamasındaki değişimin ya da erken doğum riskinin %30-40 civarında genetik faktörlerden etkilendiğini göstermiştir. PTD ve gebelik süresi, hem maternal hem de fetal genlerin, ayrı ayrı ya da birlikte katkı sunabildikleri karmaşık bir fenotiptir. Ayrıca farklı genetik faktörler, farklı gestasyonel yaşlarda PTD'ye katkı sağlayabilmektedir

(138). Örneğin $\beta 2$ adrenerjik reseptör (ADRB2) genlerinin PTD ile ilişkili olduğu, hatta bu gendeki polimorfizmlerin ritodrin ile tokolitik tedavi sırasında ortaya çıkan advers etki profilini değiştirebildiği gösterilmiştir (139).

Cai ve ark. (2016) vitamin D reseptör geni Fok I bölgesindeki polimorfizmler ile PTD arasında anlamlı bir ilişki bulmuştur. Ayrıca FF genotipinin PTD için potansiyel bir risk faktörü olabileceğini belirtmişlerdir (140).

Normal gebelik boyunca Tromboksan A_2 (TxA_2) üretimi kademeli olarak artar ve doğum sonrası maksimum düzeyine ulaşmış olur. Gebe Gine domuzlarından izole edilen uterus arterlerinde yapılan çalışmalar, gebeliğin TxA_2 duyarlılığını azalttığını göstermektedir. Yine gebe ve gebe olmayan sıçanların TxA_2 'ye vasküler duyarlılığı karşılaştırıldığında, gebeliğin TxA_2 sinyal iletimini zayıflattığını düşündürmektedir (141). Wilson ve ark., sıçanlarda TxA_2 prostanoid (TP) reseptörlerinin agonist ile stimüle edilmesi sonucu, kaudal düz kas kontraksiyonlarının indüklendiğini ve Rho kinaz inhibitörleri ile bu kontraksiyonların bloke edildiğini göstermişlerdir. Bu bulgular, RhoA aracılı Ca^{++} duyarlılaşmasının TP reseptörleri aracılı düz kas kontraksiyonlarında rol oynadığını düşündürmektedir. (142).

Gouloupoulou ve ark. ise gebe sıçanlarda, uterus arterlerindeki TP reseptör ekspresyonunun değişmediğini, TP reseptör stimülasyonu ile sinyal ileti yollarının gebelik esnasında uterus vasküler dokularında baskılandığını göstermişlerdir. NO gibi endotelden salgılanan gevşetici faktörlerin (EDRF) Rho/Rho kinaz sinyalizasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. Gebelikle birlikte salınan EDRF'lerin, TP reseptör desensitizasyonu yaparak ve/veya Rho/Rho kinaz sinyal yollarını inhibe ederek uterin arter kontraksiyonlarını azaltıyor olabileceği tahmin edilmektedir (143).

Lartey ve ark. (2007) erken doğumlarda görülen uterus kasılmalarındaki artışın, Rho aktivitesindeki bir artış ve/veya Rho ile ilişkili proteinlerdeki değişikliklerden kaynaklanabileceği hipotezini araştırmışlardır; RhoA ve RhoB protein ekspresyonlarının seviyesi gebelikle veya doğumla değişirse de RhoA ve RhoB mRNA seviyelerinin gebelikte arttığını bulmuşlardır. GTP bağlı RhoA, PTD yapan gebelerin miyometriyumunda anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur. Rho'yu etkileyen protein kinaz N ekspresyonu ve miyozin hafif zincir fosfatazin (MLCP) miyozin bağlayıcı alt ünitesinin fosforilasyonu, PTD yapan gebe miyometriyumunda dramatik biçimde artmıştır. Ayrıca PTD yapan gebelerin miyometriyal dokusunda Rho proteinlerinin efektörü DIABH1 ekspresyonunun da yükseldiği gözlemlenmiştir. Sonuç

olarak Lartey ve ark. miyometrium dokusundaki bu değişikliklerin, nedeni bilinmeyen PTD olgularıyla ilişkili olabileceğini savunmuşlardır (21).

2.3.3. Tanı ve tedavi

PTD, sağkalım ve yaşam kalitesi konusunda arzu edilmeyen yenidoğan olgularının en önemli sebebidir. Preterm bebekler tam gelişmemiş respirasyon, beslenme güçlüğü, vücut ısını düzenleyememe ve yüksek enfeksiyon riski ile oluşabilecek komplikasyonlara karşı özellikle savunmasızdırlar. Bütün çocuk ölümleri içerisinde, neonatal ölümlerin payındaki artış ve ileride PTD yüzünden meydana gelebilecek çocuk ölümlerinin azaltılabilmesi için, preterm dünyaya gelen çocuklarda görülen komplikasyonlarla nasıl mücadele edilmesi gerektiği konusunu daha da önemli hale getirmektedir (7).

PTD kaynaklı infant mortalitesi ve morbiditesi, gebelik öncesi ya da gebelik esnasında anneye ve doğum sonrası preterm infanta yapılabilecek müdahalelerle azaltılabilir. Öncelikle bütün kadınlarda, sigara bırakma programları gibi PTD riskini azaltacak tedbirler alınmalı veya bilinen risk faktörlerine sahip kadınlarda bu riskleri azaltacak önlemler alınmaya çalışılmalıdır (144). Ancak, birçok maternal girişim daha çok kaçınılmaz olan PTD öncesi, doğacak bebekte oluşabilecek komplikasyonları azaltmaya yöneliktir (145).

2.3.3.1. Tanı

Katz ve ark. (1997) erken doğum riski olan gebelerde yaptıkları çalışmada en sık görülen belirtileri göstermişlerdir (146). Bu belirtiler şunlardır;

- uterus kontraksiyonları
- pelviste bası duyusu
- abdominal kramplar
- bel ağrısı
- vajinal akıntının artması, karakterinin değişmesi veya lekelenme şeklinde kanama
- diare
- pollaküri
- dizüri

Mercer ve ark. (1996) ise yaptıkları çalışmada bu semptomlardan sadece “kontraksiyonların” klinik tanı konmadan 24 saat öncesinden öneme sahip olduğunu göstermişlerdir (147).

Erken doğum eyleminin tanısı konusunda bazı biyokimyasal parametrelerden de faydalanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur, bu parametreler şöyledir;

Fibronektin: Fetal zarlarda oluşabilecek hasarlar sonucu serviks ve vajene fetal fibronektin salınımı olduğu ve bunun preterm eylemin bir göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür. Fetal fibronektinin serviks ve vajendeki düzeyleri, komplikasyonsuz gebelerde 50 ng/ml’nin altındadır. Preterm eylemi veya EMR olan gebelerin %53.8’inde servikovajinal örneklerde fetal fibronektin, 60 ng/ml’nin üzerinde bulunmuştur (7).

C- reaktif protein (CRP): Preterm eylem etiolojisinde enfeksiyonun rolü giderek ağırlık kazanmaktadır. Enfeksiyonun bir akut faz reaktanı olan CRP, amniyotik sıvı enfeksiyonunun ve PTD riskinde artışın bir göstergesi sayılabilmektedir (7).

Alfa fetoprotein: Maternal serum alfa fetoprotein düzeyinin ikinci trimesterde artışı, preterm erken membran rüptürü ve preterm eylem ile ilişkili bulunmuştur (7).

Amniyotik sıvı interlökin-6 düzeyleri: Preterm eylem saptanan gebelerden amniyosentez ile alınan örneklerde IL-6 düzeyinin ≥ 11.3 ng/ml olması halinde %100 duyarlılık ile amniyotik sıvıya mikrobiyal invazyon olduğu gösterilmiştir (7).

Amniyotik sıvı glukoz düzeyi: İntraamniyotik enfeksiyonun araştırılmasında, amniyotik sıvıdaki glukoz değerlerine bakılmış ve enfeksiyonu olanlarda glukoz seviyelerinin anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır (7).

Vajinal-servikal pH: Preterm eylem veya EMR ile komplike olgularda vajinal pH, vajinal enfeksiyonlar sonrası vajen florasındaki bozulmaya bağlı olarak yüksek bulunmuştur (7).

Ferritin: 2. ve 3. trimesterlerde artmış ferritin düzeyi ile erken doğum ve EMR arasında ilişkili bulunmuştur. Ayrıca ferritin, erken PTD’larda geç PTD’lara göre daha anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur. Bunun nedeninin erken PTD’nin daha fazla intrauterin enfeksiyona bağlı olduğu ve yükselmiş ferritin düzeyi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (7).

2.3.3.2.Tedavi

Yatak istirahati: Bu tedavinin amacı uterusu giden kan akımını arttırıp intrauterin ortamı iyileştirmek ve uterus kontraksiyonlarını azaltmaktır. Preterm eylemdeki gebelere rutin olarak tavsiye edilmektedir. Ancak yararı kanıtlanamamıştır (148).

Sedasyon: Sedatifler, hastalarda mevcut anksiyeteyi azaltmada faydalı olabilir. 6 saat ara ile 100 mg fenobarbital oral veya im verilebilir. Yakında doğum yapması olası gebelere, yeni doğanda solunum depresyonu yapabileceği için verilmemelidir (149).

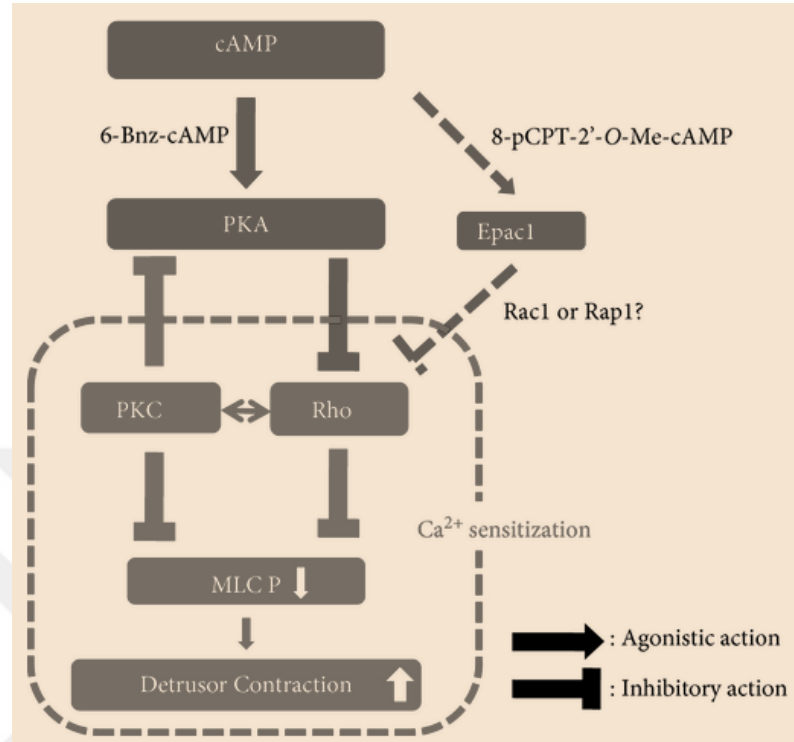
Hidrasyon: Uterin kontraksiyonların baskılanmasında etkili olduğu iddia edilmektedir. (Uterin kan akımını arttırır, desidual lizozomları stabilize eder, prostaglandin yapımını azaltır, ADH ve Oksitosin salınımını azaltır). Genel uygulamada hasta sol yanına yatırılarak, 500 ml Ringer Laktat veya %5 Dekstroz 60 dk içinde verilir. Takiben kontraksiyonlar duruncaya kadar saatte 150 ml devam edilir. Servikal değişiklik yoksa ve uterin kontraksiyonlar kesilirse gebe takibe alınır. Bu tedavilere rağmen bir saatin sonunda uterus kontraksiyonları devam ediyorsa tokolize geçilir (148).

Tokoliz: Tokoliz, uterin kontraksiyonların durdurulması demektir. Preterm eylem olgularının ancak %20 kadarı tokoliz için uygun bulunmaktadır. 34. hafta altında preterm eylemdeki kadınlarda kısa süreli tokoliz, kortikosteroid verilip akciğer maturasyonunun artışı ve hastanın yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan bir merkeze sevk için zaman kazandırmaktadır (150).

- Tokolitik ilaçlar

Beta-mimetikler: Uterus gibi düz kas hücrelerinde bulunan β -2 adrenerjik reseptörlere β adrenerjik agonistlerin bağlanması; adenilat siklaz enzimini aktive ederek, hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) konsantrasyonunu yükseltmektedir. Hücre içi cAMP miktarının artması; hücre içi kalsiyum seviyesini düşürmekte, böylece kalsiyum-kalmodulin kompleksi oluşumu ve miyozin hafif zincir kinaz (MLCK) aktivasyonunu önlemektedir. cAMP ayrıca MLCK'ı fosforilleyerek kalmoduline affinitesini azaltmakta, sonuçta MLCK'ın kalsiyuma olan duyarlılığı ve belli konsantrasyondaki aktivitesi azalmaktadır (151). Hayashi ve ark.'nın (2016) insan detrüsör kası üzerinde yaptıkları bir çalışma, hücre içi cAMP düzeyindeki yükselmenin, Rho kinaz aracılı oluşan kalsiyum duyarlılaşmasını inhibe ettiğini göstermiştir (Şekil 2.7) cAMP ile birlikte ROCK inhibitörü Y-27632 uygulanan düz kas dokusundaki ROCK aracılı Ca^{++} duyarlılaşmasındaki inhibisyonun, tek başına Y-27632 uygulanan düz kas dokusundaki Ca^{++} duyarlılaşması inhibisyonundan daha fazla olduğu bulunmuştur (152). β -2

adrenerjik reseptörlerin uyarılması, miyometriyal hücrenin elektriksel potansiyelinin azalmasıyla kontraksiyonların durmasına neden olur.



Şekil 2.7. cAMP ve ROCK aracılı Ca^{++} duyarlılaşması arasındaki ilişkinin şematik diyagramı (152).

Tüm tokolitik ilaçlar ve β -mimetik ajanlar arasında en sık kullanılan ilaç ritodrin hidroklorid'dir. Kontraksiyonlar durana veya yan etkiler oluşana kadar doz arttırılarak uygulanır. Eylem durdurulur ise infüzyon en az 12 saat sürdürülür (148).

Kalsiyum kanal blokerleri: Miyometriyal hücre membranındaki kalsiyum kanallarını bloke ederek intrasellüler kalsiyum seviyelerini düşürür ve kontraksiyonları azaltırlar. Bu grubun en iyi bilinen ilacı nifedipindir (149). Etkili tokolitik özellikleri ve neonatal sonuçları nedeniyle β -mimetikler yerine tercih edilmektedir (150). Ancak uteroplental kan akımındaki olumsuz değişiklikler kullanımını kısıtlar (151). Hipotansiyon, refleks taşikardi, baş ağrısı ve ciltte kızarıklık gibi yan etkileri görülür ancak sıklığı azdır (149).

Magnezyum sülfat: Eklampsi tedavisi sırasında uterus kasılmalarını da azalttığı fark edilerek tokolitik ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır. Artmış intrasellüler Mg^{++} konsantrasyonunun TRPM kanalları üzerinden kalsiyum kanallarını inhibe ettiği ve düz kas gevşemesine yol açtığı düşünülmektedir (153). β -mimetiklerden daha zayıf etkili olmakla beraber daha iyi tolere edilir. β -mimetiklerin kontrendike olduğu durumlarda

kullanılır. Kontraksiyonların durması için gerekli serum konsantrasyonu 4.8- 8.4 mEq/L arasında olmalıdır. İtrahı renal yolla olduğundan böbrek fonksiyonları ve idrar miktarı takip edilmelidir. Yan etkileri respiratuar depresyon ve pulmoner ödemdir. Fetusta neonatal hipotoni ve uyku hali görülebilir (148).

Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ): Prostaglandinler, miyometriyal hücreler arası bağlantı kavşakları olan “*gap junction*”ları arttırarak uterin kontraksiyonları uyarırlar. NSAİİ’lar siklooksijenaz enzim inhibisyonu ile prostaglandin sentezini azaltırlar. Böylece prostaglandinlerin servikal olgunlaşmayı sağlayıcı ve uterin kontraksiyonları başlatıcı etkisini inhibe ederler (149). Genellikle ilk tercih edilen NSAİİ indometazindir. En sık görülen yan etkisi gastrointestinal şikayetlerdir.

Gebeliğin 34. haftasından sonra kullanımı fetal duktus arteriozusta kapanmaya ve fetal dolaşımın bozulmasına neden olabilmektedir. Fetal kan akımını ve idrar atılımını azaltarak oligohidramnioza sebep olur (148).

Oksitosin antagonistleri: Oksitosin reseptörlerini inhibe ederek PTD’yi geciktirmede etkilidirler. Maternal açıdan güvenlidirler ancak perinatal mortalite ve morbidite üzerine etkileri tartışmalıdır (149).

-Antenatal kortikosteroid uygulaması

PTD yeni doğanların gelişmemiş bir akciğerle hayata başlamalarına sebep olmaktadır. Preterm eylemin tokolitiklerle geciktirilmeye çalışılmasının amaçlarından biri akciğer matürasyonunun sağlanması için zaman kazanmaktır.

Gebelere 24 saat ara ile iki kez 12 mg betametazon veya 6 saat ara ile 4 kez 6 mg deksametazon verilmesi respiratuar distress sendromunu (RDS) azaltıcı bir önlemdir. RDS, 32 haftadan önce doğan bebeklerin %40-50’sinde rastlanan önemli bir komplikasyondur (148). Kortikosteroidler etkisini fetal akciğerde tip-II pnömositlerden sürfaktan sentez ve salınımını arttırarak yapmaktadır (154).

Kortikosteroidlerin etkisi 28-34. haftalar arasında maksimum başarıya ulaşmaktadır. Doğumun 24 saat-7 gün içinde gerçekleşmesi olası ise, beklenen yarar artmaktadır. Gebelik 7 günün üzerinde gecikirse, haftalık doz yinelenmesinin yararı kuşkuludur ve genellikle önerilmemektedir (155). Preterm bebeklerde 32. gebelik haftasından önce, deksametazon ve doğum sonrası insan sürfaktan tedavisinin birlikte kullanılması, pulmoner morbiditeyi ve serebral komplikasyonları azaltmakta ve neonatal yaşam oranlarını arttırmaktadır. Antenatal kortikosteroid uygulamasının; neonatal ölüm, intraventriküler kanama riskini ve neonatal yoğun bakımda kalma süresini azalttığı gösterilmiştir (7).

Magnezyum sülfat ve ritodrin alanlarda, birlikte kortikosteroid verilmesi akciğer ödemi riskini arttıracak için dikkatli olunmalıdır. Gebede aktif tüberküloz, sistemik enfeksiyon ve koryoamniyonit varlığında kortikosteroidler kontrendikedir (148).

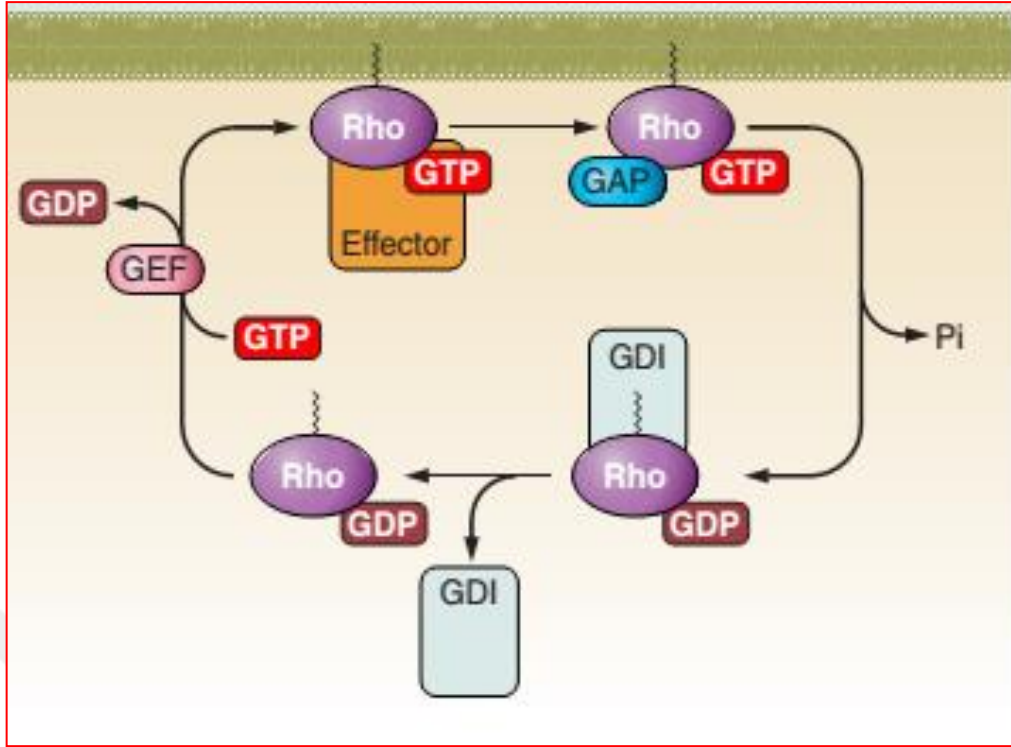
2.4. Rho/Rho Kinaz Yolağı

2.4.1. Rho proteinleri

Rho proteinleri monomerik GTP'azların Ras süperfamilyasının Rho subfamilyası üyeleridir. Rho geni ilk olarak 1985'te bir deniz salyangozu olan *Aplysia*'dan bir Ras homoloğu olarak klonlanmıştır. Memelilerde çeşitli izoformlarla birlikte on farklı Rho GTPaz tanımlanmıştır. Bunlar Rho (A, B, C izoformları), Rac (1, 2, 3 izoformları), Cdc42 (Cdc42Hs, G25K izoformları), Rnd1/Rho6, Rnd2/Rho7, Rnd3/RhoE, RhoD, RhoG, TC10 ve TTF olarak adlandırılmıştır. Rho, Rac ve Cdc42 özellikleri en iyi bilinen üyelerdir (156). Yapılan çalışmalarda Rho geninin üç homoloğu olan RhoA, RhoB, RhoC tanımlanmıştır. RhoA, RhoB ve RhoC (genel olarak Rho olarak ifade edilir) benzer amino asit dizilişi gösterirler ve hücre içi hedefleri aynıdır. Rho ailesinin üyeleri (Rap, Rai ve RhoA, RhoB, RacI ve Cdc42'yi içeren Rho alt birimi) aktin hücre iskeletinin farklı konformasyonel formlarının düzenlenmesinde önemlidirler. Rho ailesinin üyelerinin, aktinin yeniden şekillenmesindeki rolü ilk olarak fibroblast büyüme faktörü uyarısına yanıt çalışmaları ile açığa çıkarılmıştır (157). Küçük GTPaz Rho, agonist stimülasyonu ile indüklenen Ca^{++} sensitizasyonundan sorumludur ve miyozin fosfataz aktivitesini inhibe ederek fonksiyon gösterir. Rho'nun açıklanan birçok fonksiyonu RhoA ile yapılan çalışmalara dayanmaktadır. RhoA, vücutta en fazla bulunan ve en çok çalışılan bir Rho proteini alt tipidir. Aktinle hücre iskeletinin organizasyonu, hücre adezyon ve motilitesi, sitokinezis, gen ekspresyonu, diferansiyasyon ve apoptoz gibi birçok hücre fonksiyonlarında rol almaktadır (12).

2.4.2. Rho/Rho kinaz aktivitesinin düzenlenmesi

RhoA ve diğer Rho alt tipleri GDP, GTP, GTPaz aktivitesi ve efektörleri ile etkileşerek hücre fonksiyonlarında cevap oluştururlar. Küçük G proteinlerinin GDP-bağlı inaktif ve GTP-bağlı aktif olmak üzere birbirine dönüşebilen iki şekli vardır. Bu dönüşüm GTPaz aktive edici proteinler (GAP), GTPaz ayırıcı inhibitörler (GDI) ve guanin nükleotid değiştirici faktör (GEF) olmak üzere üç grup protein tarafından düzenlenmektedir (Şekil 2.8).

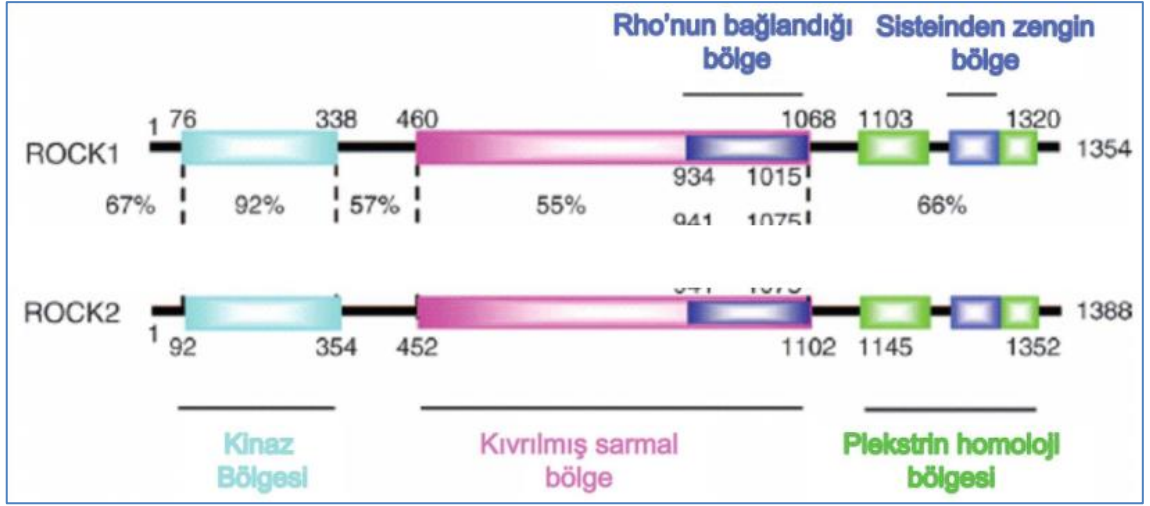


Şekil 2.8. Rho sinyal yolağı (10).

GAP: GTPaz aktive edici protein, GDI: GTPaz ayırıcı inhibitör, GEF: Guanin nükleotid değiştirici faktör. PKN: Protein kinaz N

Rho-kinaz bir serin/treonin protein kinazdır ve moleküler ağırlığı yaklaşık 160 kDa'dır. Rho-kinaz enziminin ROCK1 (ROCKI, p160ROCK, ROCK β , ROK β) ve ROCK2 (ROCKII, ROCK α , ROK α) olarak iki izoformu vardır. Her iki enzim omurgalılarda ve omurgasızlarda tüm hücrelerde eksprese edilir ve iki farklı gen tarafından kodlanır. ROCK'lar 160 kDa'lık serin/treonin kinazlardır, insan ROCK genleri 2. ve 18. kromozomlar üzerinde bulunur. Proteinin kinaz bölgesi amino terminalinde bulunur, bunu bir kıvrık bölge, Rho-bağlayıcı bölge ve plekstrin-homoloji ile birlikte sisteinden zengin bir bölge takip eder (Şekil 2.9) (158).

ROCK'un kinaz domaini N-terminal bölgesinde bulunmaktadır. Proteinin C-terminali kesildiğinde yapısal olarak hala aktiftir. C-terminalinin otoinhibitör görev oynadığı ve dinlenme halinde kıvrık yapısı sayesinde kinaz bölgesiyle etkileşerek proteini inhibe etmede rol aldığı düşünülmektedir (159,160). GTP-bağlı RhoA, Rho bağlayıcı bölgeye bağlandığında kıvrık yapı açılır, katalitik ve C-terminal bölgelerinin etkileşimini ayırır ve enzimin fosfotransferaz aktivitesini stimüle eder.

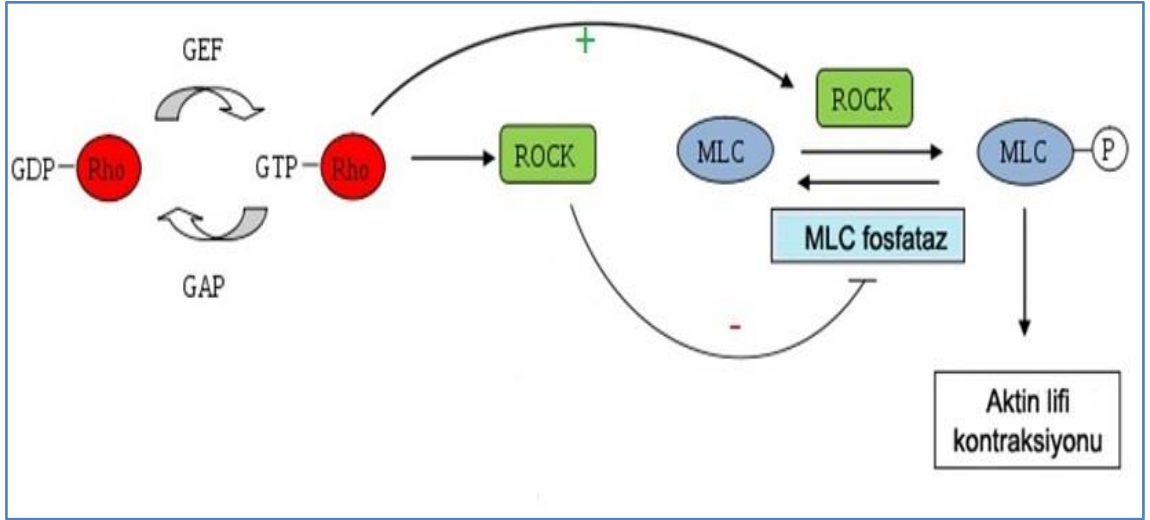


Şekil 2.9. ROCK1 ve ROCK2'nin yapısı (161).

ROCK, miyozin fosfataz inhibisyonu aracılığı ile miyozin hafif zincir (MLC) fosforilasyonunu artırır, ROCK2 spesifik olarak MLC'nin, miyozin hafif zincir kinaz (MLCK) tarafından fosforile edilen Ser19 rezidüsünü fosforile eder. Miyozin fosfataz hedef alt ünitesi (MYPT-1), CPI-17, MLC ve kalponin ROCK'ların düz kas kontraktilesi üzerindeki etkilerine aracılık eder. MYPT-1, düz kas kontraksiyonunda ROCK aracılı Ca^{++} sensitizasyonunun majör efektörüdür. Kardiyak troponinin de ROCK substratı olduğu geçmiş çalışmalarda gösterilmiştir (162,163,164, 165).

Düz kas kontraksiyonunun majör düzenleyici mekanizması MLC'nin fosforilasyon/defosforilasyonudur. Kontraksiyon MLC'nin fosforilasyonu ile başlar, miyozin ve aktin etkileşimi ile devam eder (166). MLC fosforilasyonunun derecesi MLC kinaz ve MLC fosfataz aktivitesine bağlıdır. MLC kinaz kalsiyum/kalmodulin aktivasyonu ile ilgili bir enzimdir. MLC, Ca^{++} -kalmodulin ile aktive olmuş MLCK ile fosforile olur ve Ca^{++} bağımsız MLC fosfataz (MLCP) ile defosforile olur. Böylece sitozolik Ca^{++} konsantrasyonundaki yükselme MLCK'yi aktive ederek MLC'nin fosforillenmesine ve düz kasın kontraksiyonuna yol açar. ROCK enziminin aktivasyonu, sabit hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda konstriktör yanıtı potansiyelize eder ve bu süreç "kalsiyum duyarlılaşması" olarak adlandırılır. MLC fosfatazın kontraksiyonu azaltıcı etkisi, ROCK aracılığıyla fosforilasyonun inhibisyonuna bağlıdır. Vasküler düz kasın Ca^{++} ya duyarlılığının artması MLCP aktivitesinin inhibisyonu ile sonuçlanır ve Ca^{++} konsantrasyonu sabit kalsa bile MLC fosforilasyonunu artırarak kontraktile etki yapar. Vazokonstriktörlerin Ca^{++} duyarlılaştırıcı etkileri RhoA aracılı ROCK aktivitesi üzerinden gerçekleşir. MLCP'nin düzenleyici alt ünitesi MYPT-1'in fosforilasyonu ile

bu aktivite inhibe edilir. ROCK hedefleri düz kas kontraktilitesinde anahtar rol oynayan miyozin fosfataz hedef altünitesi (MYPT-1), CPI-17'yi, MLC ve kalponini içermektedir. MYPT-1, düz kas kontraksiyonunda ROCK aracılı Ca^{++} duyarlılaşmasının majör efektörüdür. Vasküler düz kas hücrelerinin agonistle indüklenen kasılmasında Rho-kinazın substratı olan MLC fosforilasyon derecesi kasılma gücünün belirleyicisidir (Şekil 2.10) (162,163,167,168, 169,170,171)



Şekil 2.10. Düz kas kontraksiyonunda Rho/ROCK'ın rolü (172).

Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, ROCK'ların vasküler fizyolojide, özellikle vasküler düz kas hücresinde önemli fonksiyonları olduğunu ortaya koymaktadır. Bu veriler ROCK inhibitörleri fasudil, hidroksifasudil ve Y-27632 ile yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar ile elde edilmiştir. ROCK genellikle hücre kontraksiyonunun düzenlenmesinde tanımlansa da migrasyon, proliferasyon, hücre apoptozisi/sağ kalımı, gen transkripsiyonu ve diferansiyonda kritik rol oynar (12,173).

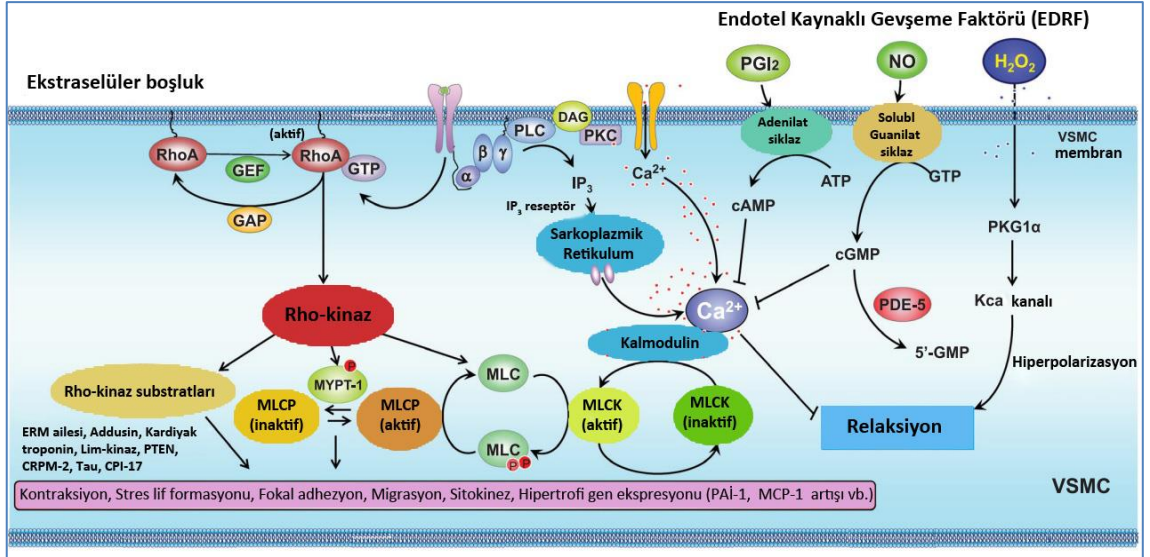
2.4.3. Rho/Rho kinaz yolağı ve vasküler düz kas tonusu

Kardiyovasküler dengenin düzenlenmesinde, endotelial hücreler (EH) ve vasküler düz kas hücreleri (VDKH) arasındaki etkileşimler önemli bir role sahiptir. EH'den prostasiklin, NO ve endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktörler gibi, vasküler ton ve dirence aracılık eden vazoaktif faktörler salıverilir. VDKH'deki tüm endotelial NO ürünleri ve NO aracılı sinyalizasyon, RhoA/Rho kinaz yolağını hedefler ve etkiler. EH'de, RhoA/Rho kinaz yolağı NO ürünlerini negatif yönde düzenler. Böylece bu yolak

VDKH kontraksiyonunu düzenler ve vasküler yeniden şekillenmenin gelişimini destekler (12).

Endotelyal hücrelerde RhoA/Rho kinaz yolağı NO ürünlerini ters yönde düzenler, buna karşın VDKH'de bu yolak MLCP inhibisyonu aracılığıyla MLC fosforilasyonunu artırarak VDKH kontraksiyonuna sebep olur (Şekil 2.11). Rho/Rho kinaz yolağı aktin dinamiklerinde de kritik bir role sahiptir. Siklik gerginlik, RhoA aktivasyonunu uyarır ve hücre kontraktilesini artırır. Rho/Rho kinaz sisteminin mekanik aktivasyonu, hücreleri dış uyarılara karşı daha duyarlı hale getirir. Böylece Rho/Rho kinaz aracılı aktin kontraktilesi, vasküler fonksiyonlara mekanosensör gibi katkı sağlar (174).

Rho kinaz, hücre kenarlarındaki ve kontraktıl F-aktin stres liflerindeki endotelyal bariyer fonksiyonlarının düzenlenmesinde zıt bir aktiviteye sahiptir. Endotelyal bariyerin zayıflaması, endotelyal geçirgenliğin artmasına yol açabilmektedir ki, bu durum birçok hastalıkta organ hasarlarını tetikleyebilir. EH'deki pinositotik veziküllerin ve geçirgenliğin miktarı, Rho/Rho kinaz aktivitesi ile ilişkilidir. Nitekim bu sinyal yolağı, EH'ler arası temas bölgelerinin kuvvetlice yapışmasında rol alan mekanik transdüksiyon mekanizmasında yer alır (Şekil 2.11). Bu endotelyal mekanik hassasiyet, vasküler homeostaza katkı sağlayan, akış yönü boyunca EH'lerin dizilmesi için gereklidir. Bozulmuş akış, EH disfonksiyonunu ve ateroskleroz gelişimini tetikler (175). Rho/Rho kinazın miyozin filamentlerinde Ca^{++} duyarlılaşmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Agonistler reseptörlerine bağlandığında, fosfolipaz C aktive olur ve fosfatidil-inositol 4,5-bis-fosfat'ın hidrolizi ile diaçilgliserol ve inositol 1,4,5-trifosfat dönüşümüne aracılık eder. 1,4,5-trifosfat sarkoplazmik retikulumdaki reseptörüne bağlanarak, burada depolanmış Ca^{++} iyonlarının sitozole mobilize olmasını sağlamaktadır. Diaçilgliserol, protein kinaz C'yi aktive ederek, kontraktıl proteinlerin Ca^{++} duyarlılığını artırır ve vazokonstriksiyona yol açar (176).



Şekil 2.11. Endotel kaynaklı gevşetici faktörlerle endotelial hücrelerden (EH) vasküler düz kas hücrelerine (VDKH) iletim (12).

Düzenleyici MLC fosforilasyonu, güç üretimi ve kontraksiyona sebep olan miyozin Mg^{++} -ATPaz'ı aktive eder. MLC fosforilasyonunun seviyesi, fosforilasyondan sorumlu MLCK ve defosforilasyondan sorumlu MLCP arasındaki dengeye göre belirlenir. Rho, MLC fosforilasyonunu Rho kinaz aracılığıyla MLCP'yi inaktive ederek düzenlemektedir. Rho kinazın kendisi de MLC'yi fosforilleyerek miyozin ATPaz'ı aktive edebilmekte ve VDKH kontraksiyonuna sebep olabilmektedir (162). NO ve Rho kinaz birbirlerinin zıttı etkiler oluşturur. Endotelial hemostazda Rho kinaz ve NO sinyalizasyonu arasındaki etkileşimlerin önemli rolü bulunmaktadır (Şekil 2.11). Bir Rho kinaz inhibitörü olan fasudil, lipid metabolizmasını anlamlı biçimde değiştirmektedir (177). Statinler kolesterolden bağımsız bir mekanizmayla, Rho geranilgeranilasyonu inhibe ederek, eNOS'u upregüle ederler. Ayrıca statinler ve Rho kinaz inhibitörleri VDKH'den RhoA/Rho kinaz aktivatörü siklofilin A salıverilmesini de bloke etmektedirler (178).

2.4.4. RhoA/Rho kinaz yolağı ve hipertansiyon

Kan basıncı, kan akımı, mikrosirkülasyon ve diğer kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesinde önemli rolü olan Rho kinaz, vasküler düz kasının anormal kontraksiyonu, primer hipertansiyon, iskemik kalp hastalıkları, pulmoner hipertansiyon ve inme gibi birçok hastalığın gelişimine neden olmaktadır (179).

Rho'nun miyozin fosfataz aktivitesini inhibe ederek damar düz kas hücrelerinin Ca^{++} duyarlılığını düzenlediği bilinmektedir. ROCK aktivasyonunun ET-1 ve Anj II'nin

anjyotensin reseptörüne bağılı kontraksiyonlarda etkili olduğu bilinmektedir. ROCK inhibitörü olan Y-27632'nin, hipertansiyon oluşturulan deney modellerinde önleyici etkisinin belirlenmesi ROCK aktivasyonunun hipertansiyon gelişimine katkısını göstermektedir. Rho/Rho kinaz yolağının eNOS ürünleri üzerindeki negatif düzenleyici etkisi sebebiyle, ekstrasellüler siklofilin A, eNOS ekspresyonunu azaltmaktadır. Reaktif oksijen radikallerinin artması, oksidatif stresin artmasına ve cevaben siklofilin A salıverilmesine sebep olur. Bu sebeple Rho/Rho kinaz yolağı sadece MLCP inhibisyonu ile VDKH kontraksiyonu yaparak değil, artmış reaktif oksijen radikalleri aracılığıyla da kardiyovasküler hastalıklara aracılık eder (12, 166). Rho kinaz, interlökin-6, monosit kemoatraktant protein-1, makrofaj migrasyon inhibe edici faktör ve sfingozin 1 fosfataz gibi proinflamatuvar molekülleri indükleyerek inflamasyonu arttırır. İnsan koroner VDKH'lerinde Ang II ve interlökin 1β gibi maddeler Rho kinaz ekspresyonunu hızlandırmaktadır (180).

Hipertansiyonun patofizyolojisinde Ca^{++} duyarlılaşmasının rolü bilinmektedir. Rho kinaz inhibitörü Y-27632, sistemik hipertansiyon modeli oluşturulan sıçanlarda, doza bağımlı biçimde sistemik kan basıncını düşürmektedir. Rho kinazın, hipertansiyondaki artmış vasküler direncin patogenezinde rol oynadığı görölmektedir (13). Yine bir Rho kinaz inhibitörü olan fasudil, pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda pulmoner vasküler direnci anlamlı biçimde düşürmektedir (181).

ROCK aynı zamanda miyokardiyal hücre farklılaşmasını regüle eder. Hücre kültüründe ROCK inhibisyonu, hücre proliferasyonunu azaltmakta ancak programlı hücre ölümüne etki etmemektedir. ROCK ayrıca endokardiyal hücre farklılaşması ve migrasyonunda da rol oynamaktadır (182). Yapılan çalışmalar ROCK'un kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynadığını göstermektedir, ancak çalışmaların büyük çoğunluğu hayvan modellerinde yapılmıştır. Sistemik hipertansiyon; yüksek arteriyel basınç ve artmış periferik damar rezistansı ile karakterizedir. Hayvan modellerinde ROCK inhibitörleri Y-27632 ve fasudil arteriyel basıncı normalize edebilmektedir, bu durum hipertansiyonla ilişkili vasküler hiper-reaktivitede ROCK sinyal yolaklarının önemini ortaya koymaktadır (13).

2.4.5. Rho/Rho kinaz yolağının preeklampsi ve preterm doğumdaki rolü

Normal hamilelik sürecinde annenin metabolik gereksinimleri ve fetüsün gelişimi için uterus ve sistemik dolaşımdaki vasküler yeniden şekillenme önemlidir. Gebeliğe bağlı vasküler değişiklikler, büyük ölçüde endotelden salınan vasküler mediyatörlerin, vasküler düz kastan ve hücre dışı matriksten salınan vasküler mediyatörlerin miktar ve aktivitesindeki değişikliklerden kaynaklanır. Vasküler düz kas kontraksiyonuna, hücre içi serbest Ca^{++} konsantrasyonu, protein kinaz C, Rho-kinaz gibi duyarlılığı arttıran yollar aracılık eder. Miyometrium fazik bir düz kas olup gevşeme-kasılmaları MLC ve fosforile MLC (P-MLC) arasındaki dönüşümlü dengeye bağlıdır. Diğer düz kaslarda olduğu gibi miyometriyumdaki denge de MLCK ve MLCP arasındaki ters aktiviteyle yürütülür. MLCK intraselüler kalsiyuma, Ca^{++} -kalmodulin etkileşimine bağlı hızlı yanıt oluşturan kalsiyum bağımlı bir enzimdir. MLCK düzenleyici sinyal yolları ROCK ile ilişkilidir (183).

İnsan gebe miyometriyumunda RhoA, ROCK1 ve ROCK2 ekspresyonlarının olduğu ve Y-27632'nin oksitosinle oluşan miyometriyum kasılmasını azalttığı gösterilmiştir (20). PE'de ROCK2 ekspresyonunun arttığı, Rho/Rho-kinaz yolağının ve özellikle ROCK2'nin PE'nin etiyoloji ve patogeneze katılabileceği öne sürülmüştür (99).

Preklampsi görülen gebelerde umbilikal arterlerde RhoA mRNA ekspresyonunun belirgin şekilde düşmesi, PE patofizyolojisinde azalan perfüzyonun Rho kinaz aracılıklı olduğunu göstermektedir (16).

Diğer bir çalışmada da immüno-histokimya ve Western Blot deneylerinin sonuçları ROCK2'nin ağırlıklı olarak plasental villusun sinsityotrofoblast hücrelerinde lokalize olduğunu ve PE'de arttığını göstermiştir (99).

Bununla birlikte PE ve PTD'a yatkınlıkta oksidatif stresin rol oynadığı bilinmektedir. ROCK inhibisyonunun downregüle olmuş eNOS'u upregüle ederek ve NADPH oksidaz ve lektin benzeri okside olmuş LDL reseptör-1 ekspresyonunu inhibe ederek oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (184).

Preeklampsik gebelerin plasentadaki RhoA mRNA ekspresyonları, sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında, preeklampsik gebelerin plasentalarında anlamlı biçimde daha yüksek mRNA ekspresyonunun olduğu (16), PE, şiddetli PE ve sağlıklı gebe gruplarında plasental ROCK2 mRNA ve protein ekspresyonları, umbilikal arter mRNA ve protein ekspresyonları kıyaslandığında, preeklampsik ve şiddetli preeklampsik kadınların plasentalarında hem ROCK2 mRNA hem de protein ekspresyonları kontrol grubuna kıyasla anlamlı biçimde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (100).

Tam aksine, Fin popölasyonunda, ROCK gen ekspresyonu ve gen polimorfizmlerinin normal ve PE'li gebelerde farklı olmadığını söyleyen çelişkili bir çalışma da mevcuttur. Ancak bu çalışmada kodlanmayan fonksiyonel varyasyonların ya da nadir kodlanan varyasyonların unutulmuş olabileceği belirtilmiştir (185).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırma Yöntemi

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran, PE (n=96) ve PTD riski (n=96) tanısı almış, 18-45 yaş arası tekiz gebe kadın hastalar ve kontrol grubu olarak benzer yaş ve cinsiyetteki herhangi bir medikal ve obstetrik problemi olmayan normotansif sağlıklı tekiz gebeler (n=96) dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarına ait demografik özellikler anamnez, klinik bulgular ve laboratuvar bulgularına göre belirlenmiştir.

Preeklampitik hasta grubu olarak en az 6 saat aralıklarla iki kez ölçülen kan basıncı 140/90 mmHg veya üzerinde bulunan, idrar proteini > 30 mg/dl veya dipstik ile 1(+) veya daha yüksek olan, 1(+) veya daha fazla ödemi olan gebeler çalışmaya dâhil edildi. Preterm eylem grubuna; uterus aktivitesinde artış (20 dk'da 4 kontraksiyon varlığı) bulunan, servikste en az 1-2 cm açıklık ve/veya %80 incelme olan olgular alındı. Hasta ve kontrol gruplarındaki gebelerin hiçbirinde çoğul gebelik, rekürren kolestaz, diyabetes mellitus, renal hastalık olmayıp, tiroidle ilgili bir hastalık ya da tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç kullanımı yoktu.

Çalışmaya kabul edilen hastalar ve normal gebelerin, Gaziantep Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 18.12.2012 tarih ve 472 numaralı protokol kodu ile alınan etik kurul iznine istinaden, "Bilgilendirilmiş Olur Formu" ile olurları alındıktan sonra hastalardan genetik testler için 5 ml periferik kan örneği EDTA'lı tüplere alınarak çalışmaya kadar -20 °C'de muhafaza edildi. Kanların toplanmasından sonra tuz çöktürme yöntemiyle tam kandaki lökositlerden DNA izolasyonu yapılarak, DNA örnekleri -80 °C de saklandı. Daha sonra DNA örneklerine literatürde belirtildiği şekilde PCR uygulanarak genotipler belirlendi.

RhoA, ROCK 1 ve ROCK2 genleri için tek nükleotid polimorfizm (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP)'lerin belirlenmesinde şu ölçütler kullanıldı (32);

- Halka açık NCBI SNP veritabanında bulunması (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP> adresinden çevrimiçi erişilebilir),
- Beyaz ırkta minör allel frekansı >%20 olması (ilişki testinde istatistiksel gücü arttıracaktır),
- Gende büyük bir porsiyon kaplıyor olması (36kb civarı), (bağlantı dengesizliği; LD, olan multiple blok yakalama şansı artar)
- Eğer mümkünse genin bilinen fonksiyonel bölgesinde olması.

3.2. DNA İzolasyonu

Hasta ve kontrollerden alınan 5 ml tam kan örneğinden tuz çöktürme yöntemi kullanılarak genomik DNA eldesi yapıldı (186). Bu yöntemde;

-Kan EDTA'lı vakumlu tüpe alınarak üzerine hacmi kadar soğuk distile su konulur ve iyice alt üst edildikten sonra 4000 rpm'de 15dk santrifüj edilir, süpernatant atılır. Bu işlem süpernatantın rengi açılana kadar en az 2 kez tekrarlanır.

-Pellete taze hazırlanmış 3 ml “ürelî parçalama çözeltisi” eklenerek tamamen çözünmesi sağlanır. Ürelî parçalama çözeltisi her DNA izolasyonu işleminden önce taze hazırlanmalıdır ve şu şekilde hazırlanır;

Ürelî Parçalama Çözeltisi: 4.2 g üre + 1 ml 10X Lysis buffer + 10 ml dH₂O

100 ml Lysis buffer: 300 mM NaCl (1.752 g) + 10 mM EDTA (0.372 g) + 10 mM TrisHCl (0.157 g)

-400 µl %20' lik taze hazırlanan SDS eklendi ve 5 dk tekrar alt-üst edildi.

-100 µl (10 mg/ml) Proteinaz K eklendi, yavaşça alt-üst edilerek 37 °C' de 1 gece inkübasyona bırakıldı.

-İnkübasyondan alınan örneklere 2 ml 5 M NaCl eklenerek 10 dk alt-üst edildi. NaCl DNA'nın negatif yükünün nötralize olmasına yardım eder, böylece çözücü moleküllerden ayrılır. Ayrıca tuz su ile etkileşime girerek DNA'nın çözünürlüğünü azaltır, bu olaya “*salting out*” denilir. 5 M NaCl ise şu şekilde hazırlandı;

45 ml ddH₂O + 14.61 g NaCl iyice çözündürüldü ve çözündükten sonra 50 ml'ye ddH₂O ile tamamlandı. Böylece 50 ml 5 M NaCl çözeltisi elde edildi.

-Üzerine 8 ml kloroform konularak 10 dk alt üst edildi. 4000 rpm’de 15 dk santrifüj edildi (organik ekstraksiyon). Santrifüj sonrası 3 faz oluşur. DNA üst fazda, denatüre olan protein orta fazda ve kloroform alt fazda yer alır.

-En üst faz temiz bir tüpe alınarak hacmi kadar etil alkol eklendi (%96-100) ve alt üst edilerek yumak şeklinde görünür hale gelen DNA, %70’lik etanol bulunan 1.5 ml’lik santrifüj tüpüne bir pastör pipeti yardımıyla alındı ve alt-üst edilerek yıkandı. Ardından 4 dk 13000 rpm’de santrifüj edildi. Yıkama işlemi en az 2 kez tekrarlandı.

-Yıkama işleminden sonra alkol tamamen dökülerek tüpler ağzı açık olarak çeker ocakta kurumaya bırakıldı.

-Alkol tamamen uçunca DNA’ların üzerine 300 µl dH₂O eklenerek çözünmeleri sağlandı ve derin dondurucuda (-80 °C) saklandı.

3.3. Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Çalışması

Nano teknoloji temelli yüksek kapasiteli Real Time PCR ile mutasyon analizi BioMark™ HD Sistem (Fluidigm, South San Francisco, CA, Amerika) ile yapıldı. SNP analizi için izole edilen DNA’lar pre-amplifiye edildi. Rho-kinaz ile ilişkili mutasyon PreAmp primerleri kullanılarak gerekli PCR koşulları uygulandı.

Pre-amplifiye karışım:

Qiagen multiplex PCR karışım	5 µl
Primer pool	1 µl
DNaz RNaz içermeyen su	1.5 µl

Pre-amplifikasyon karışımı hazırlandı, plağa pipetlendi üzerlerine DNA eklenerek uygun PCR koşulları AB Applied Biosystems 96 kuyucuklu Thermal Cycler cihazı kullanılarak uygulandı.

PreAmp termal program

15 dk 95°C

15 sn 95°C

4 dk 60°C

∞ 4°C

14 döngü

Tablo 3.1. RhoA/Rho-kinaz SNP bölgesi ve primer dizileri.

Bölge	Reference SNP No.	PCR Primers
C/T	rs3448	Forward 5'-AAGAGCACTGTGAATTAGAGCCAGA Reverse 5' -GCTTAAGTCCAGGTGAGACAGGTTA
A/G	rs974495	Forward 5'-CTGAGAGTTGATGAACAAGTTAGAAAAAGA Reverse 5' -CATGTGGACCCTGGGTCAGCTGCTGCCCTA
A/T	rs2177268	Forward 5'-GTATCTAGTAAACTGACAAAGAAA Reverse 5' -ATGAACCATTAGGTACCTCCCAGTG
C/T	rs2271255	Forward 5'-TCTAGTTAATTAACCTTATTCATCT Reverse 5' -CATAACAAGTACCAAAATCTGCTAAC
G/T	rs35996865	Forward 5'-TCAGCCCTCCCACGCCAGGCGTGTG Reverse 5' -GTCAGGGGAGCCATAAAATACTGAC
C/T	rs1515219	Forward 5'-TTTATACCAGGTTGTTCTTCTGTTTCTTTATG Reverse 5' -TCTTTTTTTCTATCTAACCTGTCATACCAT
C/T	rs726843	Forward 5'-CTAAGGAGCTCTCTTGGTACCATAGTAATA Reverse 5' -GTGCCTTGAAACCTACCTTGTAGTATTGGT
C/G	rs2290156	Forward 5'-CAAAATAATCACTTGAAGAAATGTG Reverse 5' -CAATCACACTAATTGGTGTTTTGTA
C/G	rs965665	Forward 5'-TAGGGTGGGTTGTGAATGCAGTTGA Reverse 5' -TGGAGAAGGAGCTGTGATAGGATGG
A/C	rs10178332	Forward 5'-TCTTCTTCTGTTACTCCCACAGTA Reverse 5' -TATTTTGTTCTATTTGAATGTGTCC
A/G	rs6755196	Forward 5'-TTACTCATGTGGCTAATCACACACA Reverse 5' -CAACAAAACCTGCTTTAAAAAAATTT

Rho-kinaz SNP analizi için tasarlanan primerler (Tablo 3.1) aynı çipte çalışıldı. Örnek ve primerler için iki farklı karışım hazırlandı.

Örnek ve PCR Karışımı:

KASP 2X reagent karışım	496.80 µl
GT sample loading reagent	49.68 µl
DNaz RNaz içermeyen su	31.92 µl

Hazırlanan karışıma 1:100 oranında dilüe edilmiş pre-amplifiye DNA'lar eklendi ve çipe pipetle yüklendi.

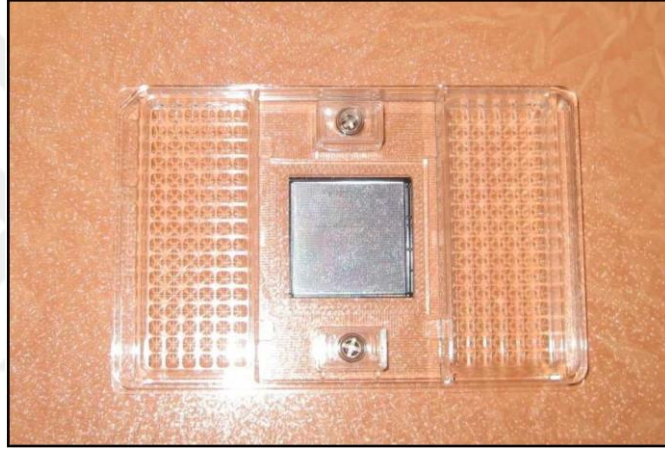
Primer karışımı:

2X assay loading reagent 575.00 µl

MgCl₂ (50 mM) 92.00 µl

DNaz RNaz içermeyen su 322.00 µl

Hazırlanan karışım yeni bir plağa pipetle eklendi ve RhoA/Rho-kinaz mutasyon primer plağından primerler alınarak karışıma ilave edildikten sonra çipe (Resim 3.1) yüklendi. Primer ve örneklerin çipte bulunan kuyucuklara giderek karışması ve RT-PCR'a hazır hale getirilmesi için çip, Fluidigm IFC Controller HX cihazına (Resim 3.2) yerleştirildi.



Resim 3.1. Primer ve örneklerin konulduğu çip.



Resim 3.2. Fluidigm IFC Controller HX cihazına çipin yerleştirilmesi.

IFC Controller HX cihazında işlem bittikten sonra ip BioMark™ HD Sistemi'ne (Resim 3.3) yerleştirildi ve aşağıdaki PCR koşulları uygulandı.



Resim 3.3. BioMark™ HD Sistemi.

70 °C'de 30 dk süreyle ilk denatürasyon yapıldı ve ardından 25 °C'de 10 dk bekletildi. Denatürasyon aşaması ise 94 °C' de 15 dk yapıldı. Daha sonra 20 döngü amplifikasyon

için denatürasyon (94 °C 10 s), annealing (57 °C 10 s), ve tekrar denatürasyon (94 °C 10 s) uygulandı. Ardından 18 döngü denatürasyon (94 °C 10 s), annealing (57 °C 20 s) ve extansiyon (72 °C 40 s) yapıldı (Tablo 3.2).

Amplifikasyonun tamamlanmasından sonra, sıcaklığın saniyede 0.2 °C arttırılarak 40 °C'den 85 °C'ye yükseltilmesiyle erime eğrileri oluşturuldu. Floresan/sıcaklık negatif türevinin sıcaklığa göre çizilmesiyle de erime eğrileri, erime tepelerine dönüştürüldü. Ayrıca yüksek çözünürlüklü erime eğrisi (HRM) yöntemi kullanılarak polimorfizm tespiti yapıldı.

Tablo 3.2. PCR tepkime koşulları.

Basamak	Sıcaklık	Süre
İlk Denatürasyon	70 °C	30 dk
	25 °C	10 dk
Denatürasyon	94 °C	15 dk
İlk döngü 20 tekrar	94 °C	10 sn
	57 °C	10 sn
	94 °C	10 sn
İkinci döngü 18 tekrar	94 °C	10 sn
	57 °C	20 sn
	72 °C	40 sn

3.4. Verilerin değerlendirilmesi

Hasta-kontrol grubu için istatistiksel analizler GraphPad InStat (sürüm 3.05, *GraphPad Software Inc., San Diego, CA, ABD*) yazılımı kullanılarak yürütülmüştür. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki demografik ve biyokimyasal özellikler *Student t* testi ile karşılaştırılmıştır. Genotip dağılımı ve allel sıklıkları gruplar arasında ki-kare ve *Fisher*'in kesin ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Tip 1 hata yapmaktan kaçınmak için polimorfizm çalışmalarında Bonferroni düzeltmesi uygulanmış, $P=0.05/11=0.0045$ olarak kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik, Klinik ve Biyokimyasal Bulgular

Preeklampsi grubu ile kontrol grubu yaş, kilo, boy, gravida, parite ve abortus gibi demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 4.1). PE grubunun yaş ortalaması 32.20 ± 6.36 yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması 30.28 ± 6.51 yıl'dır. PE ve kontrol gruplarının ağırlık ortalaması sırasıyla 82.55 ± 16.88 kg ve 76.33 ± 16.01 kg, boy ortalaması sırasıyla 161.58 ± 6.85 cm ve 161.12 ± 5.98 cm dir. PE grubundaki kadınların gebelik (gravida) ortalamaları 3.73 ± 2.18 iken kontrol grubunda bu değer 3.39 ± 2.01 ' dir. Doğum (parite) ortalamaları PE grubunda 2.1 ± 1.88 iken kontrol grubunda 1.62 ± 1.49 'dur. Abortus ortalamaları ise PE grubunda 0.51 ± 0.83 iken kontrol grubunda 0.81 ± 1.35 'tir.

Tablo 4.1. PE ve kontrol grubu demografik özelliklerin karşılaştırılması

	Preeklampsi (n=96)	Kontrol (n=96)	p
Yaş	32.20 ± 6.36	30.28 ± 6.51	>0.05
Kilo (kg)	82.55 ± 16.88	76.33 ± 16.01	>0.05
Boy (cm)	161.58 ± 6.85	161.12 ± 5.98	>0.05
Gravida	3.73 ± 2.18	3.39 ± 2.01	>0.05
Parite	2.1 ± 1.88	1.62 ± 1.49	>0.05
Abortus	0.51 ± 0.83	0.81 ± 1.35	>0.05

Veriler ortalama $\pm$ SD olarak sunulmuştur.

Gebelik sonuçlarına baktığımızda PE grubundaki kadınlardan doğan bebeklerin ağırlık (g) ortalaması 2541.05 ± 100.03 g iken kontrol grubunda bu ağırlık ortalama 3046.00 ± 693.071 g'dır ($p < 0.001$). İki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak yüksek oranda anlamlıdır. Yine doğumların gerçekleştiği gestasyon haftasına baktığımızda PE grup ortalama 33.2 ± 4.4 hafta iken kontrol grubu ortalama 36.3 ± 3.6 hafta'dır ($p < 0.001$). Yine iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak yüksek oranda anlamlıdır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. PE grubuna ait gebelik sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması.

	Preeklampsi (n=96)	Kontrol (n=96)	p
Fetal ağırlık (g)	2541.05±100.03	3046.00±693.071	<0.001**
Gestasyon haftası (hafta)	33.2±4.4	36.3±3.6	<0.001**

Veriler ortalama±SD olarak sunulmuştur.

Preeklampsi ve kontrol gruplarının sistolik kan basıncı ortalaması değerleri sırasıyla 144.36±23.65 mmHg ve 88.0±17.24 mmHg'dir (p<0.001). Diyastolik kan basıncı ortalamaları ise sırasıyla 115.85±11.60 mmHg ve 73.47±9.29 mmHg' dir (p<0.001). Gruplar arasında ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları farkı istatistiksel olarak yüksek anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.3).

Preeklampsinin tanı kriterlerinden biri olan proteinüri için ortalama idrar protein değerlerine baktığımızda PE ve kontrol grubunda sırasıyla 1.70±0.89 mg/dl ve 0.15±0.48 mg/dl'dir (p<0.001). İki grup arasında istatistiksel olarak yüksek oranda anlamlı farklılık bulunmaktadır (Tablo 4.3).

İki grup arasında kan biyokimyası ile ilgili parametreler karşılaştırıldığında, PE grubu kan glukoz değeri ortalaması 104.97±31.29 mg/dl, kontrol grubu ortalaması 92.12±25.91 mg/dl'dir (p=0.042). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Hb, Htc, WBC, Plt, CRP, kreatinin, ALT ve AST değerlerinde de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. PE grubuna ait klinik ve biyokimyasal parametrelerin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

	Preeklampsi (n=96)	Kontrol (n=96)	p
SKB (mmHg)	144.36±23.65	115.85±11.60	<0.001**
DKB (mmHg)	88.0±17.24	73.47±9.29	<0.001**
Protein (mg/dl)	1.70±0.89	0.15±0.48	<0.001**
Hb (mg/dl)	11.30±1.70	11.50±1.62	> 0.05
Htc (%)	33.99±5.94	34.50±3.58	> 0.05
WBC (10⁹/L)	11.40±3.44	10.56±2.61	> 0.05
Plt (10⁹/L)	222.57±76.66	230.78±71.68	> 0.05
CRP (mg/L)	13.61±18.27	11.86±17.15	> 0.05
Glukoz (mg/dl)	104.97±31.29*	92.12±25.91	> 0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.70±0.61	0.68±0.46	> 0.05
ALT (U/L)	17.3±14.8	14.64±9.42	> 0.05
AST (U/L)	19.9±19.3	15.70±7.08	> 0.05

Veriler ortalama±SD olarak sunulmuştur.

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, Hb: Hemoglobin, Htc: Hematokrit, WBC: Lökosit, Plt: Trombosit, CRP: C-reaktif protein, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat amino transferaz.

Preterm grubu ile kontrol grubu yaş, kilo, boy, gravida, parite ve abortus gibi demografik özellikler konusunda karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 4.4). Preterm ve kontrol gruplarında yaş ortalaması sırasıyla 29.76±5.33 yıl ve 30.28±6.51 yıl, kilo ortalaması 76.70±16.11 kg ve 76.33±16.01 kg, boy ortalaması ise 161.40±5.41 cm ve 161.12±5.98 cm'dir. Preterm ve kontrol grubundaki kadınların gebelik sayıları (gravida) ortalamaları sırasıyla 3.34±2.25 ve 3.39±2.01' dir. Doğum sayıları (parite) ortalamalarına bakarsak

preterm ve kontrol grubunda sırasıyla 1.75 ± 1.73 ve 1.62 ± 1.49 ' dur. Abortus ortalamaları ise preterm grupta 0.60 ± 1.07 iken kontrol grubunda 0.81 ± 1.35 ' dir.

Tablo 4.4. Preterm grubuna ait demografik özelliklerin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

	Preterm (n=96)	Kontrol (n=96)	p
Yaş	29.76 ± 5.33	30.28 ± 6.51	$> 0,05$
Kilo (kg)	76.70 ± 16.11	76.33 ± 16.01	> 0.05
Boy (cm)	161.40 ± 5.41	161.12 ± 5.98	> 0.05
Gravida	3.34 ± 2.25	3.39 ± 2.01	> 0.05
Parite	1.75 ± 1.73	1.62 ± 1.49	> 0.05
Abortus	0.60 ± 1.07	0.81 ± 1.35	> 0.05

Veriler ortalama $\pm$ SD olarak sunulmuştur.

Gebelik sonuçlarına baktığımızda preterm ve kontrol grubundaki kadınlardan doğan bebeklerin fetal ağırlık ortalamaları sırasıyla 2150.52 ± 725.345 g ve 3046.00 ± 693.071 g' dir ($p<0.001$). İki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak yüksek oranda anlamlıdır. Yine doğumların gerçekleştiği doğum haftasına baktığımızda preterm grup ortalama 31.2 ± 3.6 hafta iken kontrol grubu ortalama 36.3 ± 3.6 haftadır ($p<0.001$). Yine iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak yüksek oranda anlamlıdır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Preterm gebe grubuna ait gebelik sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması.

	Preterm (n=96)	Kontrol (n=96)	p
Fetal ağırlık (g)	2150.52 ± 725.345	3046.00 ± 693.071	$<0.001^{**}$
Gestasyon haftası (hafta)	31.2 ± 3.6	36.3 ± 3.6	$<0.001^{**}$

Veriler ortalama $\pm$ SD olarak sunulmuştur.

Preterm grubun sistolik kan basıncı ortalaması 111.89 ± 11.56 mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması ise 70.00 ± 9.44 mmHg'dır. Kontrol grubunun sistolik kan basıncı

ortalaması 115.85 ± 11.60 mmHg ($p=0.059$), diyastolik kan basıncı ortalaması ise 73.47 ± 9.29 mmHg'dır ($p=0.069$). Klinik parametreler karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

İdrar proteini, hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), lökosit (WBC), trombosit (Plt), C-reaktif protein (CRP), kan glukozu, kreatinin, alanin transaminaz (ALT) ve aspartat amino transferaz (AST) gibi biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında da preterm gebe grubu ortalamaları ile kontrol grubu ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Preterm gebe grubuna ait klinik ve biyokimyasal parametrelerin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

	Preterm (n=96)	Kontrol (n=96)	p
SKB (mmHg)	111.89 ± 11.56	115.85 ± 11.60	> 0.05
DKB (mmHg)	70.00 ± 9.44	73.47 ± 9.29	> 0.05
Protein (mg/dl)	0.13 ± 0.37	0.15 ± 0.48	> 0.05
Hb (mg/dl)	11.16 ± 1.34	11.50 ± 1.62	> 0.05
Htc (%)	33.20 ± 3.53	34.50 ± 3.58	> 0.05
WBC ($10^9/L$)	11.11 ± 3.097	10.56 ± 2.61	> 0.05
Plt ($10^9/L$)	236.48 ± 63.38	230.78 ± 71.68	> 0.05
CRP (mg/L)	12.96 ± 19.42	11.86 ± 17.15	> 0.05
Glukoz (mg/dl)	96.10 ± 28.94	92.12 ± 25.91	> 0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.59 ± 0.67	0.68 ± 0.46	> 0.05
ALT (U/L)	17.11 ± 18.86	14.64 ± 9.42	> 0.05
AST (U/L)	18.90 ± 11.21	15.70 ± 7.08	> 0.05

Veriler ortalama $\pm$ SD olarak sunulmuştur.

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, Hb: Hemoglobin, Htc: Hematokrit, WBC: Lökosit, Plt: Trombosit, CRP: C-reaktif protein, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat amino transferaz.

4.2. Genotip ve Allel Analizlerinden Elde Edilen Bulgular

Rho geni, RhoA rs2177268 (Tablo 4.7), RhoA rs3448 (Tablo 4.8) ve RhoA rs974495 (Tablo 4.9) polimorfizmlerinin dağılımları PE ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. Genotip ve allel frekansları açısından PE ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı farklılık bulunamadı.

Tablo 4.7. PE ve kontrol grubunda RhoA rs2177268 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.

Genotip/Allel	Kontrol (n [*] =84) n (%)	Preeklampsi (n [*] =95) n (%)	p
T/T	43 (51.2)	50 (52.6)	
T/A	35 (41.7)	37 (38.9)	0.8752
A/A	6 (7.1)	8 (8.5)	1.00
T	121 (72.0)	137 (72.0)	
A	47 (28.0)	53 (28.0)	1.00

*BioMark HD dinamik array sisteminde kayıp verilerden dolayı n sayısı farklılık göstermiş, toplam hasta sayısı olan 96'ya ulaşamamıştır.

Tablo 4.8. PE ve kontrol grubunda RhoA rs3448 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.

Genotip/Allel	Kontrol (n°=84) n (%)	Preeklampsi (n°=92) n (%)	p
C/C	45 (53.6)	45 (48.9)	
C/T	33 (39.3)	39 (42.4)	0.7120
T/T	6 (7.1)	8 (8.7)	0.8337
C	123 (73.2)	129 (70.1)	
T	45 (26.8)	55 (29.9)	0.5982

*BioMark HD dinamik array sisteminde kayıp verilerden dolayı n sayısı farklılık göstermiş, toplam hasta sayısı olan 96'ya ulaşamamıştır.

Tablo 4.9. PE ve kontrol grubunda RhoA rs974495 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.

Genotip/Allel	Kontrol (n°=83) n (%)	Preeklampsi (n°=92) n (%)	p
G/G	42 (50.6)	46 (50.0)	
G/A	36 (43.4)	38 (41.3)	0.9069
A/A	5 (6.0)	8 (8.7)	0.7434
G	120 (72.3)	130 (70.7)	
A	46 (27.7)	54 (29.3)	0.8258

*BioMark HD dinamik array sisteminde kayıp verilerden dolayı n sayısı farklılık göstermiş, toplam hasta sayısı olan 96'ya ulaşamamıştır.

Preeklampsi ve kontrol grubu arasında ROCK1 geni, rs2271255 ve rs35996865 gen polimorfizmleri karşılaştırıldığında ise rs2271255 gen polimorfizminin kontrol grubunda CC genotipinin %92.2, CT genotipinin %1.1, TT genotipinin %6.7 olduğu, C alleli taşıyanların %92.8, T alleli taşıyanların ise %7.2 olduğu görülmüştür. Buna karşın PE grubunda CC genotipi %1.1, CT genotipi %88.2, TT genotipi %10.7 bulunurken ($P<0.0001$), C alleli %45.2, T alleli ise %54.8 bulunmuştur ($P<0.0001$). Preeklampsi ve kontrol grubu kıyaslandığında hem genotip hem de allel dağılımları istatistiksel olarak kuvvetli biçimde farklılık göstermektedir (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. PE ve kontrol grubunda ROCK1 rs2271255 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.

Genotip/Allel	Kontrol (n[*]=90) n (%)	Preeklampsi (n[*]=93) n (%)	p
C/C	83 (92.2)	1 (1.1)	
C/T	1 (1.1)	82 (88.2)	<0.0001
T/T	6 (6.7)	10 (10.7)	<0.0001
C	167 (92.8)	84 (45.2)	
T	13 (7.2)	102 (54.8)	<0.0001

*BioMark HD dinamik array sisteminde kayıp verilerden dolayı n sayısı farklılık göstermiş, toplam hasta sayısı olan 96'ya ulaşamamıştır.

Buna karşın ROCK1 rs35996865 gen polimorfizmi açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. PE ve kontrol grubunda ROCK1 rs35996865 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.

Genotip/Allel	Kontrol (n[*]=84) n (%)	Preeklampsi (n[*]=89) n (%)	p
T/T	52 (61.9)	53 (59.6)	
T/G	26 (31.0)	26 (29.2)	0.9552
G/G	6 (7.1)	10 (11.2)	0.5299
T	130 (77.4)	132 (74.2)	
G	38 (22.6)	46 (25.8)	0.5663

*BioMark HD dinamik array sisteminde kayıp verilerden dolayı n sayısı farklılık göstermiş, toplam hasta sayısı olan 96'ya ulaşamamıştır.

Preeklampsi ve kontrol gruplarında, ROCK2 geni rs10178332, rs726843, rs6755196, rs2290156, rs965665 ve rs1515219 polimorfizmleri araştırılmıştır. ROCK2 rs10178332 (Tablo 4.12), ROCK2 rs726843 (Tablo 4.13) ve ROCK2 rs2290156 (Tablo 4.14) gen polimorfizmlerinin genotip dağılımları ve allel dağılımları açısından PE ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Tablo 4.12. PE ve kontrol grubunda ROCK2 rs10178332 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.

Genotip/Allel	Kontrol (n[*]=84) n (%)	Preeklampsi (n[*]=95) n (%)	p
A/A	62 (73.8)	72 (75.8)	
A/C	21 (25.0)	22 (23.2)	0.9060
C/C	1 (1.2)	1 (1.0)	0.9163
A	145 (86.3)	164 (87.2)	
C	23 (13.7)	24 (12.8)	0.9200

*BioMark HD dinamik array sisteminde kayıp verilerden dolayı n sayısı farklılık göstermiş, toplam hasta sayısı olan 96'ya ulaşamamıştır.

Tablo 4.13. PE ve kontrol grubunda ROCK2 rs726843 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.

Genotip/Allel	Kontrol (n[*]=85) n (%)	Preeklampsi (n[*]=93) n (%)	p
C/C	26 (30.6)	33 (35.5)	
C/T	39 (45.9)	42 (45.2)	0.7593
T/T	20 (23.5)	18 (19.3)	0.5377
C	91 (53.5)	108 (58.1)	
T	79 (46.5)	78 (41.9)	0.4509

*BioMark HD dinamik array sisteminde kayıp verilerden dolayı n sayısı farklılık göstermiş, toplam hasta sayısı olan 96'ya ulaşamamıştır.

Tablo 4.14. PE ve kontrol grubunda ROCK2 rs2290156 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.

Genotip/Allel	Kontrol (n[*]=84) n (%)	Preeklampsi (n[*]=95) n (%)	p
G/G	44 (52.4)	46 (48.4)	
G/C	28 (33.3)	39 (41.1)	0.4710
C/C	12 (14.3)	10 (10.5)	0.8120
G	116 (69.0)	131 (68.9)	
C	52 (31.0)	59 (31.1)	0.9837

*BioMark HD dinamik array sisteminde kayıp verilerden dolayı n sayısı farklılık göstermiş, toplam hasta sayısı olan 96'ya ulaşamamıştır.

ROCK2 rs6755196 gen polimorfizmine baktığımızda (Tablo 4.15). GA ve AA genotipleri ile PE arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (sırasıyla, P=0.0002 ve P=0.0003). Kontrol grubunda GG genotipi %75.6, GA genotipi %24.4, AA genotipi %0.0, G alleli %87.8 ve A alleli %12.2 iken PE grubunda GG genotipi %77.9, GA genotipi %1.2, AA genotipi %20.9, G alleli %78.5 ve A alleli %21.5 bulunmuştur.

Tablo 4.15. PE ve kontrol grubunda ROCK2 rs6755196 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.

Genotip/Allel	Kontrol (n[*]=82) n (%)	Preeklampsi (n[*]=86) n (%)	p
G/G	62 (75.6)	67 (77.9)	
G/A	20 (24.4)	1 (1.2)	0.0002
A/A	0 (0.0)	18 (20.9)	0.0003
G	144 (87.8)	135 (78.5)	
A	20 (12.2)	37 (21.5)	0.0333

*BioMark HD dinamik array sisteminde kayıp verilerden dolayı n sayısı farklılık göstermiş, toplam hasta sayısı olan 96'ya ulaşamamıştır.

ROCK2 rs965665 gen polimorfizminde (Tablo 4.16) hem CC genotip dağılımında ($P<0.0001$) hem de C allel dağılımında ($P=0.0001$) PE ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan kuvvetli bir farklılık vardır. Kontrol grubunda GG genotipi %63.5, GC genotipi %13.6, CC genotipi %22.9, G alleli %70.3 ve C alleli %29.7 iken PE grubunda GG genotipi %75.3, GC genotipi %23.7, CC genotipi %1.0, G alleli %87.1 ve C alleli %12.9 bulunmuştur.

Tablo 4.16. PE ve kontrol grubunda ROCK2 rs965665 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.

Genotip/Allel	Kontrol (n [*] =96) n (%)	Preeklampsi (n [*] =93) n (%)	p
G/G	61 (63.5)	70 (75.3)	
G/C	13 (13.6)	22 (23.7)	0.4209
C/C	22 (22.9)	1 (1.0)	<0.0001
G	135 (70.3)	162 (87.1)	
C	57 (29.7)	24 (12.9)	0.0001

*BioMark HD dinamik array sisteminde kayıp verilerden dolayı n sayısı farklılık göstermiş, toplam hasta sayısı olan 96'ya ulaşamamıştır.

ROCK2 rs1515219 gen polimorfizmine (Tablo 4.17) baktığımızda hem CT genotip dağılımında ($P<0.0001$) hem de T allel dağılımında ($P=0.0023$) PE ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan kuvvetli bir farklılık vardır. Kontrol grubunda CC genotipi %66.7, CT genotipi %11.5, TT genotipi %21.8, C alleli %72.4 ve T alleli %27.6 iken PE grubunda CC genotipi %34.0, CT genotipi %45.8, TT genotipi %20.2, C alleli %56.9 ve T alleli %43.1 bulunmuştur.

Tablo 4.17. PE ve kontrol grubunda ROCK2 rs1515219 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.

Genotip/Allel	Kontrol (n [*] =96) n (%)	Preeklampsi (n [*] =94) n (%)	p
C/C	64 (66.7)	32 (34.0)	
C/T	11 (11.5)	43 (45.8)	<0.0001
T/T	21 (21.8)	19 (20.2)	0.1737
C	139 (72.4)	107 (56.9)	
T	53 (27.6)	81 (43.1)	0.0023

*BioMark HD dinamik array sisteminde kayıp verilerden dolayı n sayısı farklılık göstermiş, toplam hasta sayısı olan 96'ya ulaşamamıştır.

RhoA geni rs2177268 (Tablo 4.18), RhoA rs3448 (Tablo 4.19) ve RhoA rs974495 (Tablo 4.20) polimorfizmlerinin dağılımları preterm ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. Genotip ve allel frekansları için preterm ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı.

Tablo 4.18. Preterm ve kontrol grubunda RhoA rs2177268 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.

Genotip/Allel	Kontrol (n[*]=84) n (%)	Preterm (n[*]=84) n (%)	p
T/T	43 (51.2)	49 (58.3)	
T/A	35 (41.7)	29 (34.5)	0.4157
A/A	6 (7.1)	6 (7.2)	0.8315
T	121 (72.0)	127 (76.5)	
A	47 (28.0)	39 (23.5)	0.4170

*BioMark HD dinamik array sisteminde kayıp verilerden dolayı n sayısı farklılık göstermiş, toplam hasta sayısı olan 96'ya çıkamamıştır.

Tablo 4.19. Preterm ve kontrol grubunda RhoA rs3448 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.

Genotip/Allel	Kontrol (n[*]=84) n (%)	Preterm (n[*]=86) n (%)	p
C/C	45 (53.6)	51 (59.3)	
C/T	33 (39.3)	28 (32.6)	0.4724
T/T	6 (7.1)	7 (8.1)	0.9610
C	123 (73.2)	130 (75.6)	
T	45 (26.8)	42 (24.4)	0.7071

*BioMark HD dinamik array sisteminde kayıp verilerden dolayı n sayısı farklılık göstermiş, toplam hasta sayısı olan 96'ya ulaşamamıştır.

Tablo 4.20. Preterm ve kontrol grubunda RhoA rs974495 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.

Genotip/Allel	Kontrol (n[*]=83) n (%)	Preterm (n[*]=83) n (%)	p
G/G	42 (50.6)	51 (61.4)	
G/A	36 (43.4)	25 (30.1)	0.1292
A/A	5 (6.0)	7 (8.5)	0.8188
G	120 (72.3)	127 (76.5)	
A	46 (27.7)	39 (23.5)	0.4505

*BioMark HD dinamik array sisteminde kayıp verilerden dolayı n sayısı farklılık göstermiş, toplam hasta sayısı olan 96'ya ulaşamamıştır.

Preterm ve kontrol grubu arasında ROCK1 geni rs2271255 polimorfizmi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem CT hem de TT genotip dağılımlarında ayrıca T allel dağılımında istatistiksel olarak kuvvetli bir farklılık saptanmıştır ($P<0.0001$). ROCK1 rs2271255 gen polimorfizminin kontrol grubunda CC genotipi %92.2, CT genotipi %1.1, TT genotipi %6.7, C alleli %92.8, T alleli %7.2 iken preterm grubunda CC genotipi %1.2, CT genotipi %85.7, TT genotipi %13.1 , C alleli %44.0, T alleli ise %56.0 bulunmuştur (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Preterm ve kontrol grubunda ROCK1 rs2271255 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.

Genotip/Allel	Kontrol (n [*] =90) n (%)	Preterm (n [*] =84) n (%)	p
C/C	83 (92.2)	1 (1.2)	
C/T	1 (1.1)	72 (85.7)	<0.0001
T/T	6 (6.7)	11 (13.1)	<0.0001
C	167 (92.8)	74 (44.0)	
T	13 (7.2)	94 (56.0)	<0.0001

*BioMark HD dinamik array sisteminde kayıp verilerden dolayı n sayısı farklılık göstermiş, toplam hasta sayısı olan 96'ya çıkamamıştır. * $p<0.05$,

ROCK1 rs35996865 gen polimorfizmi preterm ve kontrol grubu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Preterm ve kontrol grubunda ROCK1 rs35996865 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.

Genotip/Allel	Kontrol (n[*]=84) n (%)	Preterm (n[*]=83) n (%)	p
T/T	52 (61.9)	51 (61.5)	
T/G	26 (31.0)	28 (33.7)	0.9122
G/G	6 (7.1)	4 (4.8)	0.8077
T	130 (77.4)	130 (78.3)	
G	38 (22.6)	36 (21.7)	0.9415

*BioMark HD dinamik array sisteminde kayıp verilerden dolayı n sayısı farklılık göstermiş, toplam hasta sayısı olan 96'ya ulaşamamıştır.

Preterm ve kontrol grubu arasında ROCK2 rs10178332 gen polimorfizmi karşılaştırıldığında AC genotip dağılımı preterm ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak yüksek farklılık bulunmuştur ($P<0.0001$). Ancak A ve C allel dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Kontrol grubunda AA genotipi %73.8, AC genotipi %25.0 ve CC genotipi %1.2 bulunmuşken preterm grubunda AA genotipi %84.5, AC genotipi %1.2 ve CC genotipi %14.3 bulunmuştur (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Preterm ve kontrol grubunda ROCK2 rs10178332 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.

Genotip/Allel	Kontrol (n=84) n (%)	Preterm (n=84) n (%)	p
A/A	62 (73.8)	71 (84.5)	
A/C	21 (25.0)	1 (1.2)	<0.0001
C/C	1 (1.2)	12 (14.3)	0.0159
A	145 (86.3)	143 (85.1)	
C	23 (13.7)	25 (14.9)	0.8761

*BioMark HD dinamik array sisteminde kayıp verilerden dolayı n sayısı farklılık göstermiş, toplam hasta sayısı olan 96'ya ulaşamamıştır.

ROCK2 rs726843 (Tablo 4.24), ROCK2 rs6755196 (Tablo 4.25) ve ROCK2 rs2290156 (Tablo 4.26) gen polimorfizmleri karşılaştırıldığında hem genotip dağılımları hem de allel dağılımları için preterm ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.24. Preterm ve kontrol grubunda ROCK2 rs726843 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.

Genotip/Allel	Kontrol (n[*]=85) n (%)	Preterm (n[*]=87) n (%)	p
C/C	26 (30.6)	27 (31.0)	
C/T	39 (45.9)	39 (44.8)	0.9156
T/T	20 (23.5)	21 (24.2)	0.9788
C	91 (53.5)	93 (53.5)	
T	79 (46.5)	81 (46.5)	0.9880

*BioMark HD dinamik array sisteminde kayıp verilerden dolayı n sayısı farklılık göstermiş, toplam hasta sayısı olan 96'ya ulaşamamıştır.

Tablo 4.25. Preterm ve kontrol grubunda ROCK2 rs6755196 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.

Genotip/Allel	Kontrol (n°=82) n (%)	Preterm (n°=81) n (%)	p
G/G	62 (75.6)	68 (84.0)	
G/A	20 (24.4)	13 (16.0)	0.2584
A/A	0 (0.0)	0	N/A
G	144 (87.8)	149 (92.0)	
A	20 (12.2)	13 (8.0)	0.2871

*BioMark HD dinamik array sisteminde kayıp verilerden dolayı n sayısı farklılık göstermiş, toplam hasta sayısı olan 96'ya ulaşamamıştır. 0 değerine sahip bloklar ile ki kare testi yapılamamaktadır.

Tablo 4.26. Preterm ve kontrol grubunda ROCK2 rs2290156 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.

Genotip/Allel	Kontrol (n°=84) n (%)	Preterm (n°=84) n (%)	P
G/G	44 (52.4)	36 (42.9)	
G/C	28 (33.3)	34 (40.5)	0.3203
C/C	12 (14.4)	14 (16.6)	0.5762
G	116 (69.0)	106 (63.1)	
C	52 (31.0)	62 (36.9)	0.2997

*BioMark HD dinamik array sisteminde kayıp verilerden dolayı n sayısı farklılık göstermiş, toplam hasta sayısı olan 96'ya çıkamamıştır.

ROCK2 rs965665 gen polimorfizminde ise hem CC genotip dağılımı hem de C allel dağılımı açısından preterm ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak kuvvetli bir farklılık gözlenmektedir ($P<0.0001$). Kontrol grubunda GG genotipi %63.5, GC genotipi %13.5, CC genotipi %23.0, G alleli %70.3 ve C alleli %29.7 iken PTD grubunda GG genotipi %84.5, GC genotipi %15.5, CC genotipi %0.0, G alleli %92.3 ve C alleli %7.7 bulunmuştur (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Preterm ve kontrol grubunda ROCK2 rs965665 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.

Genotip/Allel	Kontrol (n=96) n (%)	Preterm (n*=84) n (%)	p
G/G	61 (63.5)	71 (84.5)	
G/C	13 (13.5)	13 (15.5)	0.8896
C/C	22 (23.0)	0 (0.0)	<0.0001
G	135 (70.3)	155 (92.3)	
C	57 (29.7)	13 (7.7)	<0.0001

*BioMark HD dinamik array sisteminde kayıp verilerden dolayı n sayısı farklılık göstermiş, preterm hasta sayısı olan 96'ya ulaşamamıştır.

ROCK2 rs1515219 gen polimorfizmine baktığımızda hem CT genotip dağılımı hem de T allel dağılımı ($P=0.0001$) açısından preterm ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak kuvvetli bir farklılık saptanmıştır. Kontrol grubunda CC genotipi %66.7, CT genotipi %11.5, TT genotipi %21.8, C alleli %72.4 ve T alleli %27.6 iken PTD grubunda CC genotipi %29.9, CT genotipi %44.8, TT genotipi %25.3, C alleli %52.3 ve T alleli %47.7 bulunmuştur (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Preterm ve kontrol grubunda ROCK2 rs1515219 polimorfizminin genotip ve allel dağılımı.

Genotip/Allel	Kontrol (n=96) n (%)	Preterm (n*=87) n (%)	p
C/C	64 (66.7)	26 (29.9)	
C/T	11 (11.5)	39 (44.8)	<0.0001
T/T	21 (21.8)	22 (25.3)	0.0210
C	139 (72.4)	91 (52.3)	
T	53 (27.6)	83 (47.7)	0.0001

*BioMark HD dinamik array sisteminde kayıp verilerden dolayı n sayısı farklılık göstermiş, preterm hasta sayısı olan 96'ya ulaşamamıştır.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Preeklampsi ve PTD gebelik patolojileri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Bu patolojiler hem maternal hem de fetal olumsuz etkilere yol açabilmektedir. Normal gebelerle kıyaslandığında, preeklampitik gebelerde maternal ölüm riski hem dünyada hem de ülkemizde anlamlı biçimde daha yüksektir (1,2). PTD ise neonatal mortalitenin en önde gelen sebebidir. PTD, ilk dört haftadaki bebek ölümlerinde birinci büyük sebepken, 5 yaş altı pnömoni sonucu ölümlerde PTD öyküsü ikinci büyük sebeptir (7).

Preeklampsi, “teorilerin hastalığı” olarak ünlenmiştir. Patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da son yıllarda epey yol katedilmiştir. Plasenta, PE’nin etiyolojisinde her zaman merkezi bir figür olmuştur; çünkü semptomların gerilemesi için plasantanın alınması ya da doğumun gerçekleşmesi gereklidir (4,5).

Preeklampsi, genellikle 20. haftadan sonra ortaya çıkan ve gebeliğin sonlanmasına kadar devam eden hipertansiyonla ilişkili bir gebelik hastalığıdır. Sıklıkla hipertansiyon ile birlikte başlayan proteinürinin eşlik ettiği, ancak bazı kadınlarda proteinüri yokluğunda da hipertansiyon ve diğer PE semptomları görülebilmektedir (40). PE belirtilerine, başkaca hiçbir sebep olmaksızın konvülsiyonların eşlik ettiği tabloya ise eklampsi denilmektedir (31). PE gelişiminin iki farklı aşamada oluştuğu düşünülmektedir; birinci aşamada miyometriyal segmentten ayrılan spiral arterlerin desiduasına trofoblast invazyonunun kısıtlanması sonucu, damar düz kasının düşük dirençli profile geçişi engellenmektedir (50). Düşük trofoblast invazyonu sonucunda fetüs ile maternal yüzey alanı azalmakta ve uteroplazental kan akışı kısıtlanmaktadır. İkinci aşamada ise hipoksi ve düşük kan akımının aracılık ettiği, dolaşıma inflamatuvar, antianjiyojenik ve vazoaaktif faktörlerin salınımı ile sistemik inflamatuvar cevaplar tetiklenmektedir. Bu faktörler; koagülasyon sisteminin aktivasyonu, vazokonstriksiyon, hemoliz gibi PE’nin klinik belirteçleri olan proteinüri ve hipertansiyona sebep olan sistemik endotelial disfonksiyona aracılık etmektedirler (51,52). Klinik ve deneysel veriler, uteroplazental kan akımı bozukluklarının, PE ve FBG gelişiminde anahtar rol oynadığını göstermektedir (50).

Anormal plasantasyonun etiyolojisi halen tartışmalı olsa da, Rho/ROCK yolağındaki genetik polimorfizmlerin anjiyojenezis üzerine etkisi gibi plasental patolojilerin indüklenmesine katkı sağlayan birçok yolağın rolü olabileceği düşünülmektedir (1,54).

Rho/Rho kinaz yolağının vasküler düz kas hücrelerinin fonksiyonları ve patolojileri üzerinde önemli role sahip olması, PE'li ve PTD riskine sahip gebe miyometriumunda ve plasentasında RhoA, ROCK1 ve ROCK2 mRNA ekspresyonlarının artmış olması gibi bilgilerden yola çıkarak, bu çalışmada RhoA, ROCK1 ve ROCK2 gen polimorfizmleri ile PE ve PTD'ler arasındaki ilişki incelenmiştir.

Rho/Rho kinaz sistemi düz kas kontraksiyonuyla, vasokonstriksiyonla ve hipertansiyonla yakından ilişkilidir. Rho/Rho kinazın miyozin filamentlerinde Ca^{++} duyarlılaşmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Agonistler reseptörlerine bağlandığında, fosfolipaz C aktive olur ve fosfatidil-inositol 4,5-bis-fosfat'ın hidrolizi ile diaçilgliserol ve inositol 1,4,5-trifosfat dönüşümüne aracılık eder. 1,4,5-trifosfat sarkoplazmik retikulumdaki reseptörüne bağlanarak, burada depolanmış kalsiyum iyonlarının sitozole mobilize olmasını sağlar. Diaçilgliserol, protein kinaz C'yi aktive ederek, kontraktıl proteinlerin kalsiyum duyarlılığını artırır ve vazokonstriksiyona yol açar (176).

Vasküler düz kas hücrelerindeki endotelial NO ürünleri ve NO aracılı sinyalizasyon, Rho/Rho kinaz yolağı üzerinden etkilerini gösterir. Endotel hücrelerinde Rho/Rho kinaz yolağı, NO ürünlerini negatif yönde düzenler. Böylece bu yolak vasküler düz kas hücre kontraksiyonunu düzenleyen ve vasküler yeniden şekillenmenin gelişimini destekleyen bir role sahiptir (12). Vasküler düz kas hücrelerinde ROCK2, MLCP inhibisyonu aracılığıyla P-MLC'nin defosforilasyonunu engelleyerek kontraksiyona sebep olur. Özellikle PE'de görülen hipertansiyonda, Rho/Rho kinaz yolağındaki değişiklikler ve polimorfizmler, RhoA ve Rho kinazların fonksiyonlarını etkileyerek patolojik bir rol oynuyor olabilir. Ayrıca PTD'lere zemin hazırlayan artmış uterin kontraksiyonları bu yolak üzerinden tetiklenebilir.

Rho/Rho kinaz yolağı aktin dinamiklerinde de kritik bir role sahiptir. Siklik gerginlik RhoA aktivasyonunu uyarmakta ve hücre kontraktilitesini arttırmaktadır. Rho/Rho kinaz sisteminin mekanik aktivasyonu hücreleri dış uyarılara karşı daha duyarlı hale getirmekte, böylece Rho/Rho kinaz aracılı aktin kontraktilitesi vasküler fonksiyonlara mekanik sensörler gibi etki etmektedir (187).

Rho kinaz, hücre kenarlarındaki ve kontraktıl F-aktin stres liflerindeki endotelial bariyer fonksiyonlarının düzenlenmesinde zıt bir aktiviteye sahiptir. Endotelial bariyerin zayıflaması, endotelial geçirgenliğin artmasına yol açabilmektedir ki, bu durumun plasental hasarları tetikleyebileceği bildirilmiştir (188). Endotel hücrelerindeki pinositotik veziküllerin ve geçirgenliğin miktarı, Rho/Rho kinaz aktivitesi ile ilişkilidir

(189). Nitekim bu sinyal yolağı, endotel hücreler arası temas bölgelerinin kuvvetlice yapışmasında rol alan mekanik transdüksiyon mekanizmasında yer almakta olup, endotelial mekanik hassasiyet, vasküler homeostaza katkı sağlayan akış yönü boyunca endotel hücrelerin dizilmesi için gereklidir. Akışın bozulması ise, endotelial disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişimini tetiklemektedir (189). Bu bulgular PE'deki bozulmuş psödoaskülojenize Rho/Rho kinazın aracılık ediyor olabileceğini bizlere düşündürmektedir.

Rho/Rho kinaz proteinleri plasentada, miyometriumda ve umbilikal kortta ekspresyede edilmektedir (16,99,143). Genetik faktörlerin gebelik süresine ve erken doğum riskine katkısını gösteren çok sayıda kanıt mevcuttur (139). ROCK2'nin sinsityotrofoblast hücrelerinde lokalize olduğu ve plasental ve umbilikal arter Rho A ve ROCK2 mRNA ekspresyonlarının preeklampatik gebelerin plasentalarında sağlıklı gebelere göre anlamlı biçimde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (16,99,100). mRNA ekspresyonlarındaki bu artış, Rho/Rho kinaz yolağının PE etyopatogenezinde aracılık ettiğine dair hipotezimizi desteklemektedir.

Nitrik oksit gibi EDRF'lerin RhoA/Rho kinaz sinyalizasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. Gebelikle birlikte salınan EDRF'lerin, TP reseptör desensitizasyonu yaparak ve/veya Rho/Rho kinaz sinyal yolaklarını inhibe ederek uterin arter kontraksiyonlarını azaltıyor olabileceği tahmin edilmektedir (143). Normal gebelik boyunca Tromboksan A₂ (TxA₂) üretimi kademeli olarak artar ve doğum sonrası maksimum düzeyine ulaşmış olur. Yapılan çalışmalarda TxA₂ TP reseptörlerinin agonist ile stimule edilmesi sonucu sıçanların kaudal düz kas kontraksiyonlarının indüklenmesinde, RhoA aracılı Ca⁺⁺ sensitizasyonunun rol oynadığı bulunmuştur. Rho kinaz inhibitörlerinin bu kontraksiyonları bloke etmesi ise TP stimülasyonu sonrası RhoA aktivasyonunun alt sinyal yolağında Rho kinazın rol aldığını düşündürmektedir (142). Ayrıca GTP bağlı RhoA, PTD yapan gebelerin miyometriumunda anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur. Rho'yu etkileyen protein kinaz N ekspresyonu ve MLCP miyozin bağlayıcı alt ünitesinin fosforilasyonu, PTD yapan gebe miyometriumunda dramatik biçimde artmıştır. Ayrıca PTD yapan gebelerin miyometrial dokusunda Rho proteinlerinin efektörü DIAPH1 ekspresyonunun da yükseldiği gözlemlenmiştir (21). Önceki çalışmalardan elde edilen bu bulgular ışığında, uterusta RhoA ve Rho kinaz gibi kontraktil faktörlerin patolojik düzeyde aktivasyonunun uterus distansiyonuna neden olarak PTD'lere neden olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca ailevi PTD öyküsünün risk

faktörleri arasında yer alması, bizi Rho/Rho kinaz yolağındaki polimorfizmlerin PTD ile ilişkisini araştırmaya yönlendirmiştir.

Çalışmamızda PE'li gebeler ve PTD riski taşıyan gebeler ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Araştırdığımız polimorfizmler Birleşik Devletler Ulusal Tıp Kütüphanesi (*U.S. National Library of Medicine*) veri tabanında araştırılmış ancak literatürde fonksiyonel açıdan herhangi bir veriye rastlanmamıştır.

Preeklampsili hasta ve kontrol grupları arasında RhoA genine ait 3, ROCK1 genine ait 2 ve ROCK2 genine ait 6 polimorfizm bölgesi açısından ilişki araştırılmış, bu polimorfizmlerin genotip ve allel dağılımları karşılaştırılarak, klinik bulgularla arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir.

Preeklampsi ve kontrol grubu arasında ROCK1 geni rs2271255 polimorfizmi karşılaştırıldığında CT, TT genotipi ve T alleli PE grubunda anlamlı biçimde ($P<0.0001$) daha yüksekken CC genotipi ve C alleli kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur. Bu polimorfizm ile PE arasındaki ilişki daha önce çalışılmamıştır. Ancak preterm yeni doğanlarda respiratuvar distres sendromu (RDS) ile olan ilişkisine bakılan bir çalışmada, RDS'li yenidoğanlarda bu polimorfizmin TT genotipi ve T alleli anlamlı biçimde yüksek olduğu bulunmuştur (190). Daha önceki veriler fetal genotipin, maternal fizyoloji ve hatta maternal kan basıncını değiştirebileceğini göstermektedir (191,192).

ROCK2 geni rs6755196 polimorfizminin hasta ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırılmasında, PE grubunda AA genotipi kontrol grubuna kıyasla anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur ($P=0.0003$). Kontrol grubunda ise AA genotipi hiç görülmemiştir. GA genotipi ise preeklampsi grubunda anlamlı biçimde daha düşüktür ($P=0.0002$). Bu polimorfizmin PE ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Ancak Rankinen ve ark. (2008) ROCK2 haplotip blokları ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada, rs6755196 polimorfizmini de içeren bir genotip kombinasyonunun düşük tansiyon ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (193). Bu sonuçlar bizim çalışmamız ile çelişkili olsa da, sözü edilen genotip kombinasyonu tek başına kombinasyondaki tek bir polimorfizmin fonksiyonunu açıklamaktan ziyade birden fazla polimorfizmin aynı anda bir gen bölgesinde bulunması sonucu ortaya çıkan haplotipin fonksiyonunu ifade etmektedir.

ROCK2 geni rs965665 polimorfizmine baktığımızda CC genotipi PE grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı biçimde daha düşük çıkmıştır ($P<0.0001$). Ayrıca C alleli de PE grubunda anlamlı şekilde daha düşük görülmüştür ($P=0.0001$). ROCK2 geni

rs1515219 polimorfizmini incelediğimizde, PE grubunda CT genotipi ve T alleli kontrol grubuna kıyasla anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla, $P<0.0001$ ve $P=0.0023$). Ancak bu polimorfizmlerin de PE ile arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Finlandiya’da 2009 yılında yapılan bir dizi analizinde, ROCK2 gen bölgesinde bulunan SNP’lerin tümü, PE’li gebeler ile sağlıklı gebeliğe sahip kontrol grubu arasında kıyaslanmış, ancak hiçbir polimorfizmde anlamlı bir fark bulunamamıştır (185). Ancak bu çalışmada bakılan polimorfizmlerin tamamı bizim çalışmamızdakilerden farklıdır.

PE’li gebelerde 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada plasental villöz dokudaki morfolojik değişiklikler ile Rho kinaz’ın ilişkisi araştırılmış, uyarılmış sinsityotrofoblast mikropartikül sızıntısının (USMS) PE’li gebelerde arttığı gösterilmiştir. ROCK1 ve ROCK2’nin susturulması ile USMS’nin azalması, Rho kinaz’ın PE ve PTD’de aktin değişiminde ve USMS’de açma kapama düğmesi gibi çalıştığı ve zayıf plasentasyondan ve plasental hipoksiden sorumlu olabileceği ifade edilmiştir (18).

Yine 2017’de yayınlanan bir çalışma PE’li gebelerin plasental trofoblastlarından sağlıklı gebelere göre daha fazla mikropartikül sızıntısı olduğu gösterilmiş, kaspaz-3 tarafından aktive edilen Rho kinazın ve eNOS’un down regülasyonunun bundan sorumlu olduğu bulunmuştur (194).

Preeklampsili hayvan modellerinde Rho kinaz inhibitörü fasudil uygulaması, vasküler endotel hücreleri korumakta, PE’de görülen yüksek kan basıncını ve idrar protein seviyelerini düşürmektedir. Ayrıca periferik ve umbilikal dolaşımdaki s-Flt düzeylerini de düşürerek hastalığın belirtilerini düzeltmektedir (195).

Başka bir çalışmada ise, sağlıklı gebe ve gebe olmayan sıçanların uterus arterlerinde, Rho kinaz ve protein kinaz C inhibitörlerine verilen cevaba göre bir karşılaştırma yapıldığında, Rho kinaz sinyalizasyonunun sağlıklı gebeliğe sahip sıçanların uterin arterlerindeki kontraksiyonuna katkısının, gebe olmayan sıçanlara göre anlamlı biçimde az olduğunu göstermişlerdir (143). PE ve PTD gibi gebelik ile ilişkili vasküler patolojilerde Rho/Rho kinaz sinyalizasyonunun artmış olması bizim bulgularımız ile uyumludur.

Bu çalışmada, PTD riski taşıyan hasta ve kontrol grupları arasında da RhoA genine ait 3, ROCK1 genine ait 2 ve ROCK2 genine ait 6 polimorfizm bölgesi, PTD riski açısından değerlendirilmiştir.

ROCK1 geni rs2271255 polimorfizmi PTD ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında, PTD grubunda CT, TT genotipi ve T alleli kontrol grubuna kıyasla

anlamalı biçimde daha yüksek bulunmuştur ($P<0.0001$). CC genotipi PTD grubunda çok düşük saptanmışken CT genotipi de kontrol grubunda çok düşük görülmüştür. ROCK2 geni rs10178332 polimorfizmi PTD ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; AC genotipi PTD grubunda anlamalı biçimde düşük bulunmuştur ($P<0.0001$). Daha önce bu polimorfizmlerin PTD ile ilişkisini araştıran başka bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak Kaya ve arkadaşları (2017) preterm yeni doğanlarda RDS ile ROCK1 rs2271255 ve ROCK2 rs10178332 polimorfizimleri arasında anlamalı bir ilişki bulmuşlardır. Ayrıca ROCK1 geni rs2271255 polimorfizmi TT genotipinin ve T allelinin; ROCK2 geni rs10178332 polimorfizmi AC genotipinin ve C allelinin RDS grubunda daha yüksek olduğu belirtilmiştir (190). Çalışmalarında kullandıkları DNA'lar, preterm yeni doğanlardan alınan venöz kanlar ile elde edilmiş olsa da, fetal genotipin ve mRNA ekspresyonunun PTD ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (196,197). Bulguları her ne kadar bizim bulgularımızı desteklese de, RDS ile komplike yenidoğanların annelerinden elde edilecek maternal DNA'lar ile yapılabilecek ileriki çalışmalar hipotezimizi desteklemekte daha faydalı olacaktır.

ROCK2 geni rs965665 polimorfizmine baktığımızda CC genotipi ve C alleli PTD grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamalı biçimde daha düşüktür ($P<0.0001$). rs1515219 polimorfizminde ise PTD grubunda CT genotipi ve T alleli kontrol grubuna kıyasla anlamalı biçimde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla, $P<0.0001$ ve $P=0.0001$). Bu polimorfizmlerin de PTD ile ilişkisini araştıran başka bir çalışma bulunmamaktadır. RhoA genine ait polimorfizmler hem PE grubunda hem de PTD grubunda kontrole kıyasla anlamalı bir farklılık göstermemiştir. Çalışmamızdaki örnek sayımızın azlığı sebebiyle RhoA genine ait bu polimorfizmlerle ilgili detaylı bir değerlendirme yapamıyoruz, bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak bizim baktığımız polimorfizmler daha önce PE ve PTD'de çalışılmamıştır. Daha fazla hasta ve sağlıklı bireylerde ve farklı popülasyonlarda yapılabilecek çalışmalar ile anlamalı sonuçlar alınabilir.

Oksitosinin doğum eylemi üzerindeki etkileri bilinmektedir. Uterin miyositlerindeki oksitosin reseptörleri G proteini bağlı proteinlerdir ve uyarıldıklarında Ca^{++} duyarlılaşmasına yol açmaktadırlar. Bu duyarlılaşma uterus kontraktilesinde önemli rol oynamaktadır. RhoA agonist indüklemesiyle oluşan Ca^{++} duyarlılaşmasıyla yakından ilişkilidir. Gebe miyometriumunda RhoA, ROCK1 ve ROCK2'nin mRNA varlığı gösterilmiştir. Uyarılmış miyometrium hücrelerinde agonist aracılı oluşan Ca^{++} duyarlılaşması Rho kinaz inhibitörü Y27632 tarafından geri döndürülmüştür. Yine

oksitosin ile aşırı uyarılmış miyometrium kontraktilitesinin Y27632 tarafından inhibe edilebildiği gösterilmiştir (198).

İnsan miyometrium hücrelerinde yapılan başka bir çalışmada ise Rho/Rho kinaz yolağının PTD fizyopatolojisinde rol oynayabileceği vurgulanmıştır (21). Sıçanlar üzerinde 2012 yılında yapılan bir çalışmada ise, Rho kinaz inhibitörü Y27632 ile uterus kontraktilitesinin baskılanabildiği gösterilmiştir. Sonuç olarak Rho/ROCK yolağının inhibisyonunun PTD tedavisinde bir hedef olabileceği belirtilmiştir (199). Yine insan miyometrium hücre kültürü ile yapılan bir çalışmada da, ROCK inhibisyonu ile fazik kontraksiyonların engellenebildiği gösterilmiştir (200) Hutchinson ve ark. (2014) insan miyometrium hücre kültüründe, bakteri hücre duvarı lipopolisakkaritleri ile hücre kontraksiyonunun tetiklendiğini göstermişlerdir. TNF- α 'nın nötralize edilmesi kontraksiyonları engellemezken, Rho kinaz inhibitörü Y-27632 ile kontraksiyonların inhibe edilebildiği belirtilmiştir. Bu durum patojen aracılı PTD riskinde de Rho/Rho kinaz yolağının olası bir tedavi hedefi olabileceğini göstermektedir (201).

Kolesterol düşürücü olarak kullanılan ve Rho/Rho kinaz yolağı üzerinden vasküler düz kas kontraksiyonlarını inhibe ettiği bilinen simvastatin, 2019 yılında PTD fare modelleri üzerinde denenmiş ve PTD riskini anlamlı biçimde azalttığı bulunmuştur. İnsan miyometrial hücreleri üzerinde yapılan çalışmada ise miyometrial kontraksiyonları da inhibe edebildiği gösterilmiştir (202). Rho/Rho kinaz ile PTD arasındaki ilişkiyi inceleyen bu çalışmaların bulguları bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulguları desteklemektedir.

Pehlivan ve ark. (2015), Rho/Rho kinaz gen polimorfizmleri ile inflamasyon, vasküler bozukluklar ve fibrozis ile karakterize bir hastalık olan sistemik siklerozis arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Çalışmalarında; RhoA rs2177268 ve ROCK2 rs10178332 polimorfizmleri ile sistemik siklerozis arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (203). Bizim çalışmamızda ise RhoA rs2177268 polimorfizmi hem PE grubunda hem de PTD grubunda ilişkili bulunamamıştır, ancak ROCK2 rs10178332 polimorfizmi PE grubunda ilişkili değilken preterm grubunda yüksek bir anlamlılıkla ilişkili bulunmuştur.

Sonuç olarak, bu çalışma, Türk toplumunda Rho/Rho kinaz yolağındaki bazı polimorfizmler ile PE ve PTD riski arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. Elde ettiğimiz sonuçlar Rho kinaz genlerindeki polimorfizmlerin PE ve PTD fizyopatolojisinde rol oynayabileceğini gösteren önemli bir bulgudur. Daha önce Rho/Rho kinaz yolağını PTD ve PE açısından değerlendiren diğer çalışmaların ışığında, bu yolağın PE ve PTD tedavisinde potansiyel bir farmakolojik hedef olabileceğini

söyleyebiliriz. Çalışılan gruplardaki katılımcı sayılarımızın az olması çalışmamızın en önemli zayıf noktasını oluşturmaktadır. Bununla beraber, farklı etnik gruplarda ve daha geniş kohortlar ile yapılacak yeni çalışmaların, konuyu daha iyi aydınlatacağını düşünmekteyiz.



6. KAYNAKLAR

1. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathogenesis, prevention, and long-term Complications. *Semin Nephrol.* 2017;37(4):386-397
2. Akalın A, Şahin S. Preeclampsia: Current approaches to aiagnosis and nursing management. *Journal of Human Rhythm.* 2018;4(2):88-97
3. Waugh JJS, Smith CM. Hypertansive disorders. In: Edmonds KD. Dewhurst's Textbook of Obstetrics and Gynecology. 9th ed. London UK: Blackwell Publishing; 2018:73-85
4. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension.* 2005;46:1077-85.
5. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M, Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005;365(9461):785-799.
6. World Health Organization. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee, in WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes. 2015; Geneva. https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/preterm-birth-guideline/en/ 01.01.2020
7. Bennet P. Preterm labor. In: Edmonds KD. Dewhurst's Textbook of Obstetrics and Gynecology. 9th ed. London UK: Blackwell Publishing; 2018:387-413.
8. Lehtonen L, Gimeno A, Parra-Llorca A, Vento M. Early neonatal death: A challenge worldwide. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2017;22:153-160
9. Creasy, R.K., Preterm birth prevention: where are we? *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(4):1223-1230.
10. Loirand G, Sauzeau V, Pacaud P. Small G proteins in the cardiovascular system: physiological and pathological aspects. *Physiol Rev.* 2013; 93(4): 1659-720.
11. Wibberley A, Chen Z, Hu E, Hieble JP, Westfall TD. Expression and functional role of Rho-kinase in rat urinary bladder smooth muscle. *Br J Pharmacol.* 2003; 138(5):757-66.

12. Shimokawa H, Sunamura S, Satoh K. RhoA/Rho-Kinase in the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2016; 118:352-366.
13. Uehata M, Ishizaki T, Satoh H, Ono T, Kawahara T, Morishita T, Tamakawa H, Yamagami K, Inui J, Maekawa M, Narumiya S. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. *Nature*. 1997;389:990–994.
14. Wray S. Uterine contraction and physiological mechanisms of modulation. *Am J Physiol*. 1993; 264(1 Pt 1): C1-18.
15. Shiokawa S, Iwashita M, Akimoto Y, Nagamatsu S, Sakai K, Hanashi H, Kabir-Salmani M, Nakamura Y, Uehata M, Yoshimura Y. Small guanosine triphosphatase RhoA and Rho-associated kinase as regulators of trophoblast migration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(12):5808-5816.
16. Friel AM, Hynes PG, Sexton DJ, Smith TJ, Morisson JJ. Expression levels of mRNA for Rho A/Rho kinase and its role in isoprostane-induced vasoconstriction of human placental and maternal vessels. *Reprod Sci*. 2008; 15(2):179-188.
17. VanWijk MJ, Boer K, van der Meulen ET, Bleker OP, Spaan JA, VanBavel E. Resistance artery smooth muscle function in pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186(1): 148-154.
18. Han J, Yang B, Li Y, Li H, Zheng X, Yu L, Zhang Q, Zheng Y, Yi P, Li L, Guo J, Zhou Y. RhoB/ROCK mediates oxygen–glucose deprivation-stimulated syncytiotrophoblast microparticle shedding in preeclampsia. *Cell Tissue Res* 2016; (366):411–425.
19. Friel AM, Sexton DJ, O'reilly MW, Smith TJ, Morisson JJ. Rho A/Rho kinase: human umbilical artery mRNA expression in normal and pre eclamptic pregnancies and functional role in isoprostane-induced vasoconstriction. *Reproduction*. 2006; 132(1):169-176.
20. Moran CJ, Friel AM, Smith TJ, Cairns M, Morrison JJ. Expression and modulation of Rho kinase in human pregnant myometrium. *Mol Hum Reprod*. 2002; 8(2):196-200.
21. Lartey J, Smith M, Pawade J, Strachan B, Mellor H, Lopez Bernal A. Up-regulation of myometrial RHO effector proteins (PKN1 and DIAPH1) and CPI-17 (PPP1R14A) phosphorylation in human pregnancy is associated with

- increased GTP-RHOA in spontaneous preterm labor. *Biol Reprod.* 2007; 76(6):971-982.
22. Seasholtz TM, Wessel J, Rao F, Rana BK, Khandrika S, Kennedy BP, Lillie EO, Ziegler MG, Smith DW, Schork NJ, Brown JH, O'Connor DT. Rho kinase polymorphism influences blood pressure and systemic vascular resistance in human twins: role of heredity. *Hypertension.* 2006; 47(5):937-947.
 23. Tjoa ML, Oudejans CB, van Vugt JM, Blankenstein MA, van Wijk IJ. Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy.* 2004; 23(2):171-189.
 24. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Seminars in Perinatology.* 2017;41(7): 387-391.
 25. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet* 2010;376:631–644.
 26. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066–1074.
 27. Değirmenci H. Gebelerde hipertansiyona güncel yaklaşım. *Erzincan Tıp Dergisi.* 2018;1(1):20-27.
 28. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1–22.
 29. Bernstein PS, Martin JN Jr, Barton JR, Shields LE, Druzin ML, Scavone BM, Frost J, Morton CH, Ruhl C, Slager J, Tsigas EZ, Jaffer S, Menard MK. National Partnership for Maternal Safety: consensus bundle on severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol* 2017;130:347–357.
 30. Magee LA, von Dadelszen P, Bohun CM, Rey E, ElZibdeh M, Stalker S, Ross S, Hewson S, Logan AG, Ohisson A, Naeem T, Thomson JG, Abdalla M, Walkinshaw S, Brown M, Davis G, Hannah ME. Serious perinatal complications of non-proteinuric hypertension: an international, multicentre, retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:372–382

31. Gestational hypertension and preeclampsia. ACOG Practice Bulletin No. 202. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2019;133:1–25.
32. Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca B B, Sedeek M, Murphy RS, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: Linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; 294: 541–550.
33. Mohler ER, Townsend RR (Eds). *Advanced Therapy in Hypertension and Vascular Disease*. Pennsylvania: BC Decker Inc Hamilton; 2006.
34. Dieckmann WJ, McCartney CP, Potter EL. Renal biopsies from patients with toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1957;73(1):1-16.
35. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *Am J Hypertens* 2008;21:521–526.
36. Stevens W, Shih T, Incerti D, Ton TGN, Lee HC, Peneva D, Macones GA, Sibai BM, Jena AB. Short-term costs of preeclampsia to the United States health care system. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217:237–248.
37. Akar ME, Eyi EG, Yilmaz B, Yilmaz Z. Maternal deaths and their causes in Ankara, Turkey, 1982-2001. *J Health Popul Nutr*. 2004; 22(4):420-428.
38. Arulkumaran N, Lightstone L. Severe pre-eclampsia and hypertensive crises. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2013; 27(6):877-884.
39. World Health Organization. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee, in WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. 2011: Geneva. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44703/9789241548335_eng.pdf;jsessionid=6E894D31302AC9A571D42B7A669CD4C2?sequence=1 01.01.2020.
40. Homer CS, Brown MA, Mangos G, Davis GK. Non-proteinuric preeclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. *J Hypertens* 2008;26:295– 302.
41. Sperling JD, Dahlke JD, Huber WJ, Sibai BM. The role of headache in the classification and management of hypertensive disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;126: 297–302.

42. Thangaratinam S, Gallos ID, Meah N, Usman S, Ismail KM, Khan KS. How accurate are maternal symptoms in predicting impending complications in women with pre- eclampsia? A systematic review and meta-analysis. TIPPS (Tests in Prediction of Preeclampsia's Severity) Review Group. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:564–573.
43. Noraihan MN, Sharda P, Jammal AB. Report of 50 cases of eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2005;31:302–309.
44. Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, Dildy GA, Abedejos P, Herd JA, Nissel H. Association of cerebral perfusion pressure with headache in women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:814–821.
45. Zeeman GG. Neurologic complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:166–172.
46. Guades-Martins L. Superimposed preeclampsia. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:409-417.
47. Huppertz B, Kingdom JCP. Hypertensive disorders. In: Edmonds KD. *Dewhurst's Textbook of Obstetrics and Gynaecology*. 9th ed. London UK: Blackwell Publishing; 2018:18-29.
48. Osol G, Moore LG. Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy. *Microcirculation*. 2014;21(1):38-47.
49. <https://image.slidesharecdn.com/pre-eclampsia-180606113830/95/pathogenesis-of-pre-eclampsia-24-638.jpg?cb=1528309305>. 01.01.2020
50. Pijnenborg R, Antony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercruysse L, van Assche A. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991; 98(7):648-655.
51. 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. *BJOG*. 1986;93:1049-1059.
52. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011; 31(1):33-46.
53. Güler O. Preeklampsinin Şiddetini ve Perinatal Sonuçlara Etkisini Öngörmeye Troid Fonksiyon Testlerinin Yeri. Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi. 2005.

54. Bryan BA, D'Amore PA. What tangled webs they weave: Rho-GTPase control of angiogenesis. *Cell Mol. Life Sci.* 2007;64: 2053–2065.
55. Damsky CH, Fisher SJ. Trophoblast pseudo-vasculogenesis: faking it with endothelial adhesion receptors. *Curr Opin Cell Biol.* 1998;10:660-666.
56. Zhou Y, McMaster M, Woo K, Janatpour M, Perry J, Karpanen T, Alitalo K, Damsky C, Fischer SJ. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol.* 2002;160:1405-1423.
57. Heasman SJ, Ridley AJ. Mammalian Rho GTPases: new insights into their functions from in vivo studies. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008; 9:690–701.
58. Van der Meel R, Symons MH, Kudernatsch R, Kok RJ, Schiffelers RM, Storm G, Gallagher WM, Byrne AT. The VEGF/Rho GTPase signalling pathway: A promising target for anti-angiogenic/anti-invasion therapy. *Drug Discovery Today.* 2011; 16(5-6): 219-228.
59. Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90:10705-10709.
60. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003; 111(5):649-658.
61. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdolah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, Karumanchi SA. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006; 12(6):642-649
62. Walshe TE, Dole VS, Maharaj AS, Patten IS, Wagner DD, D'Amore PA. Inhibition of VEGF or TGF-beta signaling activates endothelium and increases leukocyte rolling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:1185-1192.
63. Maharaj AS, Walshe TE, Saint-Geniez M, Venkatesha S, Maldonado AE, Himes NC, Matharu KS, Karumanchi SA, D'Amore PA. VEGF and TGF-

- beta are required for the maintenance of the choroid plexus and ependyma. *J Exp Med*. 2008;205:491-501.
64. Armaly Z, Jadaon JE, Jabbour A, Abbasi ZA. Preeclampsia: Novel mechanisms and potential therapeutic approaches. *Frontiers in Physiology*. 2018;9:1-15.
 65. Amaral LM, Wallace K, Owens M, LaMarca B. Pathophysiology and current clinical management of preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(8):61.
 66. Haram K, Mortensen JH, Nagy B. Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome. *J Pregnancy*. 2014;2014:1–14.
 67. Valenzuela FJ, Perez-Sepulveda A, Torres MJ, Correa P, Repetto GM, Illanes SE. Pathogenesis of preeclampsia: the genetic component. *J Pregnancy*. 2012;2012:1–8.
 68. Cnattingius S, Reilly M, Pawitan Y, Lichtenstein P. Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation of preeclampsia: a population-based Swedish cohort study. *Am J Med Genet A* 2004; 130: 365–371.
 69. Hennessy A, Pilmore HL, Simmons LA, Painter DM. A deficiency of placental IL-10 in pre-eclampsia. *J Immunol*. 1999;163: 3491–3495.
 70. Daher S, Sass N, Olivera LG, Mattar R. Cytokine genotyping in preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2006;55:130–135.
 71. Vural P, Degirmencioglu S, Saral NY, Demirkan A, Akgul C, Yildirim G, Issever H, Eroglu H. Tumor necrosis factor α , interleukin-6 and interleukin-10 polymorphisms in preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010;36:64–71.
 72. Kamali-Sarvestani E, Kiany S, Ghareh-Fard B, Rabali M. Association study of IL-10 and IFN- γ gene polymorphisms in Iranian women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2006;72(1–2):118–126.
 73. Chen P, Gong Y, Pu Y, Wang Y, Zhou B, Song Y, Wang T, Zhang L. Association between polymorphisms in IL-27 gene and pre-eclampsia. *Placenta*. 2016;37:61–64.
 74. Liu B, Li Y, Yao Y, Li H, Liang H, Xin M, Wang L, Zhao L, Lin J, Liu S. Polymorphisms of the IL27 gene in a Chinese Han population complicated with pre-eclampsia. *Sci Rep*. 2016;6:1–6.
 75. Zhang X, Jiang Y, Liu Y, Wang L. Association between interleukin-4 C-590T and C+33T genetic polymorphisms and risk of preeclampsia in

- pregnant women of Central China. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017;10(3):3438–3444.
76. Andraweera PH, Dekker GA, Jayasekara RW, Dissanayake VHW, Roberts CT. Polymorphisms in the inflammatory pathway genes and the risk of preeclampsia in Sinhalese women *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015.
 77. Murphy SP, Tayade C, Ashkar AA, Hatta K, Zhang J, Croy BA. Interferon gamma in successful pregnancies. *Biol Reprod*. 2009;80:848–859.
 78. Pinheiro MB, Gomes KB, Ronda CRSC, Guimaraes GG, Freitas LG, Teixeira-Carvalho A, et al. Severe preeclampsia: association of genes polymorphisms and maternal cytokines production in Brazilian population. *Cytokine*. 2015;71:232–237.
 79. Pontillo A, Reis EC, Bricher PN, Vianna P, Diniz S, Fernandes KS. NLRP1 L155H polymorphism is a risk factor for pre-eclampsia development. *Am J Reprod Immunol*. 2015;73(6):577– 581.
 80. Wang X, Liu M, Liu Z, Niu Z, Liu S. The association of CARD8 rs2043211 polymorphism with preeclampsia in the Chinese Han population. *Gynecol Obstet Investig*. 2015;80(3):1–6.
 81. Calleja-Agius J, Muttukrishna S, Jauniaux E. The role of tumor necrosis factor-receptors in pregnancy with normal and adverse outcome. *Int J Interferon Cytokine Mediat Res*. 2012;4:1–15.
 82. Moreli JB, Ruocco AM, Vernini JM, Rudge MVC, Calderon MP. Interleukin 10 and tumor necrosis factor-alpha in pregnancy: aspects of interest in clinical obstetrics. *ISRN Obstet Gynecol*. 2012;2012:1–5.
 83. Chen G, Wilson R, Wang SH, Zheng HZ, Walker JJ, Mckillop JHC. Tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) gene polymorphism and expression in pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol*. 1996;104(1): 154–159.
 84. Mohajertehran F, Afshari JT, Rezaieyazdi Z, Ghomian N. Association of single nucleotide polymorphisms in the human tumor necrosis factor- α and interleukin 1- β genes in patients with pre-eclampsia. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2012;11(3):224–229.
 85. De Lima TH, Sass N, Mattar R, Moron AF, Torloni MR, Franchin CS, Daher S. Cytokine gene polymorphisms in preeclampsia and eclampsia. *Hypertens Res*. 2009;32(7):565-569.

86. Heiskanen J, Romppanen E, Hiltunen M, Iivonen S, Mannermaa A, Punnonen K, Heinonen S. Polymorphism in the tumor necrosis factor- α gene in women with preeclampsia. *J Assist Reprod Genet.* 2002;19(5):220–223.
87. Tan CY, Ho JFV, Chong YS, Loganath A, Chan YH, Ravichandran J, Lee CG, Chong SS. Paternal contribution of HLA-G*0106 significantly increases risk for preeclampsia in multigravid pregnancies. *Mol Hum Reprod.* 2008;14(5):317–324.
88. Tan CY, Chong YS, Loganath A, Chan YH, Ravichandran J, Lee CG, Chong SS. Possible gene-gene interaction of KIR2DL4 with its cognate ligand HLA-G in modulating risk for preeclampsia. *Reprod Sci.* 2009;16(12):1135–1143.
89. Srinivas SK, Morrison AC, Andnola CM, Elovitz MA. Allelic variations in angiogenic pathway genes are associated with preeclampsia. *AJOG.* 2010;202(5):445.e1–445.e11.
90. Kublickiene KR, Cockell AP, Nisell H, Poston L. Role of nitric oxide in the regulation of vascular tone in pressurized and perfused resistance myometrial arteries from term pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(5):1263-1269.
91. Poston L, McCarthy AL, Ritter JM. Control of vascular resistance in the maternal and feto-placental arterial beds. *Pharmacol Ther.* 1995; 65(2):215-239.
92. Krause BJ, Carrasco-Wong I, Caniguir A, Carvajal J, Farias M, Casanello P. Endothelial eNOS/arginase imbalance contributes to vascular dysfunction in IUGR umbilical and placental vessels. *Placenta.* 2013; 34(1):20-28.
93. Schiessl B, Strasburger C, Bildingmaier M, Mylonas I, Jeschke U, Kainer F, Friese K. Plasma- and urine concentrations of nitrite/nitrate and cyclic Guanosinemonophosphate in intrauterine growth restricted and preeclamptic pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.* 2006; 274(3):150-154.
94. Bhatnagar S, Bhattacharjee J, Vaid M, Madan T, Trivedi SS, Sarma PU. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene polymorphism in preeclampsia: a pilot study in North India. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2007;47:477–482.

95. Anton L, Brosnihan KB. Systemic and uteroplacental renin–angiotensin system in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2008;2(5):349–362.
96. Mello G, Parretti E, Genrini F, Sticchi E, Macacci F, Scarselli G, Genuardi M, Abbate R, Fatini C. Maternal-fetal flow, negative events, and preeclampsia role of ACE I/D polymorphism. *Hypertension*. 2003;41:932–937.
97. Bouba I, Makrydimas G, Kalaitzidis R, Lolis DE, Siamopoulous KC, Georgiou I. Interaction between the polymorphisms of the renin–angiotensin system in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;110(1):8–11.
98. Rahini Z, Aghaei A, Vaisi-Raygani A. AT2R – 1332 G: a polymorphism and its interaction with AT1R 1166 A: C, ACE I/D and MMP-9 – 1562 C:T polymorphisms: risk factors for susceptibility to preeclampsia. *Gene*. 2014;538(1):176–181.
99. Ark M, Yilmaz N, Yazici G, Kubat H, Aktaş S. Rho-associated protein kinase II (rock II) expression in normal and preeclamptic human placentas. *Placenta*. 2005; 26(1):81-84.
100. Yang SM, Peng W, Ye Y, Zhan YH. Expression and significance of Rho-associated protein kinase II in preeclamptic placenta and umbilical artery. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2008;43(1):32–35.
101. Sutton ALM, Harper LM, Tita ATN. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018; 45(2): 333-347.
102. Eiland E, Nzerue C, Faulkner M. Preeclampsia 2012. *Journal of Pregnancy*. 2012;2012:586578.
103. Kumtepe Y, Dünder O, Çetinkaya K, İngeç M. Preeclampsia and eclampsia incidence in the eastern Anatolia region of Turkey: The effects of high altitude. *J Turk Gynecol Assoc*. 2011;12(1):26-30.
104. Pettit F, Brown MA. The management of pre-eclampsia: what we think we know. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;160:6–12.
105. Williams D. Long-term complications of preeclampsia. *Semin Nephrol* 2011;31:111–122.

106. Bailis A, W.F., Hypertensive disorders of pregnancy, in Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics, K.J. Hurt, Editor. 2007, Lippincott Williams&Wilkins Baltimore, Maryland. 180-191.
107. Gebelik ve Hipertansiyon. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. N. ÇİÇEK, Editor. 2006. Güneş Kitabevi: Ankara. 451-468.
108. Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. Am Fam Physician. 2008; 78(1):93-100.
109. Podymow T, August P. Antihypertensive drugs in pregnancy. Semin. Nephrol. 2011; (31): 70–85.
110. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, Gatt S, McLintock LP, Mangos G, Moore MP, Muller P, Peach M, Walters B. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2009; 49(3):242-246.
111. Cunningham FG, G.N., Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD., Williams Obstetric. 25 ed. Vol. 24. 2018, NewYork: McGraw-Hill
112. Gynecology and Obstetric, in Chatton MJ(eds):Current Medical Diagnosis and Treatment, M.A. Krupp, Editor. 1975, Lange Medical Publications: Los Altos. 453-455.
113. Dennis EJ, M.F.K., Hester LL, The Preeclampsia- eclampsia Syndrome, in Danforth's Obstetrics and Gynecology 10th Edition, R.S. Gibbs, Editor. 2008, Harper and Row: Philadelphia. 455-474.
114. Nankali A, Malek-khosravi Sh, Zangeneh M, Rezaei M, Hemati Z, Kohzadi M. Maternal complications associated with severe preeclampsia. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India 2013; 63(2):112–115.
115. Nisell H, Palm K, Wolff K. Prediction of maternal and fetal complications in preeclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000;79(1):19-23.
116. <https://www.nhs.uk/conditions/pre-eclampsia/complications/> 01.01.2020
117. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A Review. BMC Pregnancy Childbirth. 2009; (9):8.
118. Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. Clin Perinatol 2004;31:807–833.
119. Jeyabalan, A. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity. Nutrition reviews, 2013;71(1): 18-25.

120. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, Rubens C, Menon R, Van Look PF. The worldwide incidence of preterm birth: A systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010; 88(1):31-38.
121. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, Rudan I, Campbell H, Cibulskis R, Li M, Mathers C, Black RE. Global, regional, and national causes of child mortality: An updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Lancet.* 2012; 379(9832):2151-2161.
122. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, Marlow N. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: The EPICure studies. *Br Med J.* 2012;345(3): e7961-e7961.
123. <http://www.jinekolojivegebelik.com/2007/09/erken-doum.html> 2019 01.01.2020
124. Ferrero DM, Larson J, Jacobsson B, Di Renzo GC, Norman JE, Martin JN Jr, D'Alton M, Castelazo E, Howson CP, Sengpiel V, Bottai M, Mayo JA, Shaw GM, Verdenik I, Tul N, Velebil P, Cairns-Smith S, Rushwan H, Arulkumaran S, Howse JL, Simpson JL. Cross-country individual participant analysis of 4.1 million singleton births in 5 countries with very high human development index confirms known associations but provides no biologic explanation for 2/3 of all preterm births. Luo Z-C, ed. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162506.
125. 2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. 2014, T.C. Sağlık Bakanlığı.
126. Yurdakök M. Türkiye’de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde mortalite 2005. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2006;(14): 9-14.
127. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Mathews TJ, Osterman MJ. Births: Final data for 2008. *Natl Vital Stat Rep.* 2010; 59:1–72.
128. Meis PJ, Klebanoff M, Dombrowski MP, Sibai BM, Leindecker S, Moawad AH, Northen A, Iams JD, Varner MW, Caritis SN, O’Sullivan MJ, Miodovnik M, Leveno KJ, Conway D, Wapner RJ, Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM, Peaceman AM, Gabbe S. Does progesterone treatment influence risk factors for recurrent preterm delivery? *Obstet Gynecol.* 2005; 106(3):557-561.

129. Torchin H, Ancel PY. Epidemiology and risk factors of preterm birth. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2016; (10):1213-1230.
130. Rose MS, Pana G, Premji S. Prenatal Maternal Anxiety as a Risk Factor for Preterm Birth and the Effects of Heterogeneity on This Relationship: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2016; 8312158.
131. Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK Jr, Cowan R, Heilbron D, Goldenberg RL, Iams JD, Creasy RK. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 166(6 Pt 1): 1629-1641.
132. Caradeux J, Murillo C, Julia C, Escura S, Ferrero S, Cobo T, Gratacos E, Palacio O. Follow-up of asymptomatic high-risk patients with normal cervical length to predict recurrence preterm birth. *Fetal Diagn Ther*. 2019;45(1)50-56.
133. Lotgering FK. Clinical aspects of cervical insufficiency. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2007; 7 (1):17.
134. Dunietz GL, Holzman C, McKane P, Li C, Boulet SL, Todem D, Kissin DM, Copeland G, Bernson D, Sappenfield WM, Diamond MP. Assisted reproductive technology and the risk of preterm birth among primiparas. *Fertil Steril*. 2015;103(4):974-979.
135. Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC. Choriodecidual infection and preterm birth. *Nutr Rev*. 2002; 60(5 Pt 2):19-25.
136. Ndamason LM, Marbou WJ, Kuete V. Urinary tract infections, bacterial resistance and immunological status: A cross sectional study in pregnant and non-pregnant women at Mbouda Ad-Lucem Hospital. *Afr Healt Sci*. 2019; (1):1525-1535.
137. Habak PJ, Griggs Jr RP. Urinary tract infections in pregnancy. [Electronic Book]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537047/> 2019. 01.01.2020.
138. Zhang G, Feenstra B, Bacelis J, Liu X, Muglia LM, Juodakis J, Miller DE, Litterman N, Jiang PP, Russell L, Hinds DA, Hu Y, Weirauch MT, Chen X, Chavan AR, Wagner GP, Pavličev M, Nnamani MC, Maziarz J, Karjalainen MK, Rämetsä M, Sengpiel V, Geller F, Boyd HA, Palotie A, Momany A, Bedell B, Ryckman KK, Huusko JM, Forney CR, Kottyan LC, Hallman M, Teramo K, Nohr EA, Davey Smith G, Melbye M, Jacobsson B, Muglia LJ.

- Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1156-1167.
139. Landau R. Genetic contributions to labor pain and progress. *Clin Perinatol*. 2013 Sep;40(3):575-587.
 140. Cai W, Shen XY, Zhu BP, Pan SL. Relationship between vitamin D receptor gene polymorphism and preterm birth. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2016;36(9):1276-1280.
 141. Nakahata N. Thromboxane A2: Physiology/pathophysiology, cellular signal transduction and pharmacology. *Pharmacol Ther*. 2008; (118): 18–35.
 142. Wilson DP, Susnjar M, Kiss E, Sutherland C, Walsh MP. Thromboxane A2-induced contraction of rat caudal arterial smooth muscle involves activation of Ca²⁺ entry and Ca²⁺ sensitization: Rho-associated kinase-mediated phosphorylation of MYPT1 at Thr-855, but not Thr-697. *Biochem J*. 2005; (389): 763–774.
 143. Goulopoulou S, Hannan JL, Matsumoto T, Webb RC. Pregnancy reduces RhoA/Rho kinase and protein kinase C signaling pathways downstream of thromboxane receptor activation in the rat uterine artery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; (302): H2477–H2488.
 144. Burguet A, Kaminski M, Abraham-Lerat L, Schaal JP, Cambonine G, Fresson J, Grandjean H, Truffert P, Marpeau L, Voyer M, Roze JC, Treisser A, Larroque B. The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery. Results of the Epipage study. *Bjog: an International Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004; 111(3):258-265.
 145. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet*. 2008; 371(9607):164-175.
 146. Practice, A.C.o.F.a.N.a.A.C.o.O., Guidelines for Perinatal Care. 2012, AAP.
 147. Mercer BM, Goldenber RL, Das A, Moawad AH, Iams JD, Meis PJ, Copper RL, Johnson F, Thom E, McNellis D, Miodovnik M, Menard MK, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF, Roberts J. The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. *AJOG*. 1996;174(6):1885-1895.
 148. Beksaç M.S.D., N, Koç A, Gelişen O. Erken Doğum, in *Obstetrik Maternal Fetal Tıp Perinatoloji*, MS Beksaç, Editor. 2001, Akademisyen Kitabevi: Ankara. p. 1149-1155.

149. Şener T, Preterm Eylem ve Doğum, in Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. H.A.G. Kişnişçi, E.; Durukan, T.; Üstay, K.; Ayhan, A.; Gürkan, T.; Önderoğlu, L. S., Editor. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: 1465-1480.
150. King JF. Tocolysis and preterm labour. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16(6):459-463.
151. Norwitz ER Robinson JN. A systematic approach to the management of preterm labor. *Semin Perinatol*. 2001; 25(4):223-235.
152. Hayashi M, Kajioka S, Itsumi M, Takahashi R, Shahab N, Ishigami T, Takeda M, Masuda N, Yamaguchi A, Naito S. Actions of cAMP on calcium sensitization in human detrusor smooth muscle contraction. *BJU int* 2016; 117(1):179-191.
153. Yogi A, Callera GE, Antunes TT, Tostes RC, Touyz RM. Transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7) cation channels, magnesium and the vascular system in hypertension. *Circ J*. 2011; 75(2):237-245.
154. Mastrobattista JM. Therapeutic agents in preterm labor: Steroids. *Clin Obstet Gynecol*. 2000; 43(4):802-808.
155. Vermillion ST, Soper DE, Newman RB. Is betamethasone effective longer than 7 days after treatment? *Obstet Gynecol*. 2001; 97(4):491-493.
156. Madaule P, Axel R. A novel ras-related gene family. *Cell*. 1985;41(1):31-40.
157. Etienne-Manneville S, Hall A Rho GTPases in cell biology. *Nature*.2002;420(6916):629-635.
158. Amano M, Nakayama M, Kaibuchi K. Rho-kinase/ROCK: A key regulator of the cytoskeleton and cell polarity. *Cytoskeleton (Hoboken)*.2010;67(9):545-554.
159. Kawabata S, Usukura J, Morone N, Ito M, Iwamatsu A, Kaibuchi K, Amano M. Interaction of Rho-kinase with myosin II at stress fibres. *Genes Cells*. 2004; 9(7):653-660.
160. Kosako H, Goto H, Yanagida M, Matsuzawa K, Fujita M, Tomono Y, Okigaki T, Odai H, Kaibuchi K, Inagaki M. Specific accumulation of Rho-associated kinase at the cleavage furrow during cytokinesis: cleavage furrow-specific phosphorylation of intermediate filaments. *Oncogene*. 1999; 18(17):2783-2788.
161. Liao JK, Seto M, Noma K. Rho kinase (ROCK) inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50(1):17-24.

162. Kimura K, Ito M, Amano M, Chihara K, Fukata Y, Nakafuku M Yamamori B, Feng J, Nakano T, Okawa K, Iwamatsu A, Kaibuchi K.Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated kinase (Rhokinase).*Science*. 1996;273:245–252.
163. Vahebi S, Kobayashi T, Warren CM, de Tombe PP, Solaro RJ.Functional effects of rho-kinase-dependent phosphorylation of specific sites on cardiac troponin.*Circ Res*. 2005;96(7):740-747.
164. Kaneko T, Amano M, Maeda A, Goto H, Takahashi K, Ito M, Kaibuchi K. Identification of calponin as a novel substrate of Rho-kinase. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;273(1):110-116.
165. Guan R, Xu X, Chen M, Hu H, Ge H, Wen S, Zhou S, Pi R. Advances in the studies of roles of Rho/Rho-kinase in diseases and the development of its inhibitors. *Eur J Med Chem*. 2013;70:613-622.
166. Somlyo AP, Somlyo AV. Ca²⁺ sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: Modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. *Physiol Rev*. 2003; 83(4):1325-1358.
167. Liu Z, Khalil RA.Evolving mechanisms of vascular smooth muscle contraction highlight key targets in vascular disease. *Biochem Pharmacol*. 2018;153:91-122.
168. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II. *J Physiol*. 2000; 522 (2):177-185.
169. Mukai Y, Shimokawa H, Mataba T, Kandabashi T, Satoh S, Hiroki J, Kaibuchi K, Takeshita A. Involvement of Rho-kinase in hypertensive vascular disease—a novel therapeutic target in hypertension. *The FASEB J* 2001;15(6):1062-1064.
170. MacDonald JA, Walsh MPRegulation of Smooth Muscle Myosin Light Chain Phosphatase by Multisite Phosphorylation of the Myosin Targeting Subunit, MYPT1. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2018;18(1):4-13.
171. Julian L, Olson MF. Rho-associated coiled-coil containing kinases (ROCK): structure, regulation, and functions. Rho-associated coiled-coil containing kinases (ROCK): structure, regulation, and functions. *Small GTPases*. 2014;5:e29846.

172. Szasz T, Webb RC. Rho-Mancing to Sensitize Calcium Signaling for Contraction in the Vasculature: Role of Rho Kinase. *Adv Pharmacology*. 2017;78: 303–322.
173. Fukumoto Y, Shimokawa H. Rho-kinase inhibitors. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;218:351-363.
174. Kolluru GK, Majumder S, Chatterjee S. Rho-kinase as a therapeutic target in vascular diseases: striking nitric oxide signaling. *Nitric Oxide*. 2014;43:45-54.
175. Huveneers S, Daemen MJ, Hordijk PL. Between Rho(k) and a hard place: the relation between vessel wall stiffness, endothelial contractility, and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2015;116(5):895-908.
176. Berridge MJ. Smooth muscle cell calcium activation mechanisms. *J Physiol*. 2008; 586:5047–5061.
177. Noda K, Godo S, Saito H, Tsutsui M, Shimokawa H. Opposing roles of nitric oxide and Rho-kinase in lipid metabolism in mice. *Tohoku J Exp Med*. 2015; 235:171–183.
178. Facca TA, Kirsztajn GM, Sass N. Preeclampsia (marker of chronic kidney disease): from genesis to future risks. *J Bras Nefrol* 2012; 34(1):87-93.
179. Tang DD, Anfinogenova Y. Physiologic properties and regulation of the actin cytoskeleton in vascular smooth muscle. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008;13:130–140.
180. Oi K, Shimokawa H, Hiroki J, Uwatoku T, Abe K, Matsumoto Y, Nakajima Y, Nakajima K, Takeichi S, Takeshita A. Remnant lipoproteins from patients with sudden cardiac death enhance coronary vasospastic activity through upregulation of Rho-kinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24:918–922.
181. Fukumoto Y, Matoba T, Ito A, Tanaka H, Kishi T, Hayashidani S, Abe K, Takeshita A, Shimokawa H. Acute vasodilator effects of a Rho-kinase inhibitor, fasudil, in patients with severe pulmonary hypertension. *Heart*. 2005;91:391–392.
182. Zhao Z, Rivkees SA. Rho-associated kinases play a role in endocardial cell differentiation and migration. *Dev Biol*. 2004; 275(1):183-191.
183. Hudson CA, Heesom KJ, Bernal AL. Phasic contractions of isolated human myometrium are associated with Rho-kinase (ROCK)-dependent

- phosphorylation of myosin phosphatase-targeting subunit (MYPT1). *Mol Hum Reprod.* 2012;18(5): 265-279.
184. Mita S, Kobayashi N, Yoshida K, Nakano S, Matsuoka H. Cardioprotective mechanisms of Rho-kinase inhibition associated with eNOS and oxidative stress-LOX-1 pathway in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *J Hypertens.* 2005; 23(1):87-96.
185. Peterson H, Laivurori H, Kerkela E, Jiao H, Hiltunen L, Heino S, Tiala I, Knuutila S, Rasi V, Kere J, Kivinen K. ROCK2 allelic variants are not associated with pre-eclampsia susceptibility in the Finnish population. *Mol Hum Reprod.* 2009; 15(7):443-449.
186. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research* 1988;16(3): 1215.
187. Chapados R, Abe K, Ihida-Stansbury K, McKean D, Gates AT, Kern M, Merklinger S, Elliott J, Plant A, Shimokawa H, Jones PL. ROCK controls matrix synthesis in vascular smooth muscle cells: Coupling vasoconstriction to vascular remodeling. *Circ Res.* 2006;99:837–844.
188. van Nieuw Amerongen GP, Beckers CM, Achekar ID, Zeeman S, Musters RJ, van Hinsbergh VW. Involvement of Rho-kinases in endothelial barrier maintenance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27:2332–2339.
189. Bell RD, Winkler EA, Singh I, Sagare AP, Deane R, Wu Z, Holtzman DM, Betsholtz C, Armulik A, Sallstrom J, Berk BC, Zlokovic BV. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A. *Nature.* 2012; 485:512–516.
190. Kaya G, Sivasli E, Oztuzcu S, Melekoglu NA, Ozkara E, Sarikabadayi U, Demiryürek AT, Association of Rho-kinase Gene Polymorphisms with Respiratory Distress Syndrome in Preterm Neonates. *Pediatrics and Neonatology.* 2017;58(1):36-42.
191. Petry CJ, Ong KK, Dunger DB. Does the fetal genotype affect maternal physiology during pregnancy? *Trends Mol Med.* 2007;13:414–421.
192. Petry CJ, Beardsall K, Dunger DB. The potential impact of the fetal genotype on maternal blood pressure during pregnancy. *J Hypertens.* 2014;32:1553–1561.

193. Rankinen T, Church T, Rice T, Markward N, Blair SN, Bouchard C. A major haplotype block at the rho-associated kinase 2 locus is associated with a lower risk of hypertension in a recessive manner: the HYPGENE study. *Hypertens Res.* 2008;31(8):1651-1657.
194. Xu J, Jia X, Gu Y, Lewis DF, Gu X, Wang Y. Vitamin D Reduces Oxidative Stress–Induced Procaspase-3/ROCK1 Activation and MP Release by Placental Trophoblasts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(6): 2100–2110.
195. Gu Y, Feng Y, Yu J, Yuan H, Yin Y, Ding J, Zhao J, Xu Y, Xu J, Che H. Fasudil attenuates soluble fms γ like tyrosine kinase γ (sFlt γ 1) γ induced hypertension in pregnant mice through RhoA/ROCK pathway. *Oncotarget.* 2017;8(61):104104–104112.
196. van Boeckel SR, Davidson DJ, Norman JE, Stock SJ. Cell-free fetal DNA and spontaneous preterm birth. *Reproduction.* 2018;155(3):R137-R145.
197. Vora NL, Smeester L, Boggess K, Fry RC. Investigation the role of fetal gene expression in preterm birth. *Reprod Sci.* 2017;24(6):824-828.
198. Arthur P, Taggart MJ, Mitchell BF. Oxytocin and parturition: a role for increased myometrial calcium and calcium sensitization? *Frontiers in Bioscience.* 2007; (2): 619-633.
199. Taggart MJ, Arthur P, Zielnik B, Mitchell BF. Molecular pathways regulating contractility in rat uterus through late gestation and parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; (207):76.e15-24.
200. Aguilar HN, Tracey CN, Zielnik B, Mitchell BF. Rho-kinase mediates diphosphorylation of myosin regulatory light chain in cultured uterine, but not vascular smooth muscle cells. *J Cell Mol Med.* 2012;16(12):2978–2989.
201. Hutchinson JL, Rajagopal SP, Yuan M, Norman JE. Lipopolysaccharide promotes contraction of uterine myocytes via activation of Rho/ROCK signaling pathways. *FASEB J.* 2014;28(1):94–105.
202. Boyle AK, Rinaldi SF, Rossi AG, Saunders PTK, Norman JE. Repurposing simvastatin as a therapy for preterm labor: evidence from preclinical models. *FASEB J.* 2019;33(2):2743–2758.
203. Pehlivan Y, Yolbas S, Cetin GY, Alibaz-Oner F, Cagatay Y, Yilmaz N, Oztuzcu S, Donmez S, Ozgen M, Koca SS, Pamuk ON, Sayarlioglu M, Kisacik B, Direskeneli H, Demiryurek AT, Onat AM. Investigation of the

association between Rho/Rho-kinase gene polymorphisms and systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2016;36(3):421-427.



7. EKLER

Ek 1

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 18.12.2012/472	Tarih: 18.12.2012
	Doç.Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ'nin sorumluluğunda yürütülen Preeklampsili gebelerde ve preterm doğumlarda Rho/Rho kinaz gen polimorfizminin araştırılması adlı çalışmaya araştırmacı olarak Doktora öğrencisi Uzm. Eczacı İbrahim Serkan Ayvaz'ın katılmasında etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir	
	Sağlık Bakanlığına Bildirilecek	Evet ☐ Hayır ☒

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç.Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet*	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Doç.Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ	FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	Ex ☐ H ☐	E ☐ H ☐	Araştırmacı
Prof.Dr.Vedat DAVUTOĞLU	KARDİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ Hx ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr Mesut ÖZKAYA	İÇ HASTALIKLARI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ Hx ☐	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Ercan SIVASLI	PEDİATRİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ Hx ☐	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Yasemin ZER	MİKROBİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ Hx ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Nejdet ADANIR	DIŞ HEKİMLİĞİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ Hx ☐	E ☐ H ☐	
Yrd.Doç.Dr.Beyhan CENGİZ	FİZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	Ex ☐ K ☐	E ☐ Hx ☐	E ☐ H ☐	
Yrd.Doç.Dr.Seval KUL	BIYOİSTATİSTİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ Hx ☐	E ☐ H ☐	
Uzm.Dr. Cahide ElifORHAN	FARMAKOLOJİ	Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ Hx ☒	E ☐ H ☐	
Eyüp ÇELİK	AVUKAT	Gaziantep Barosu	Ex ☐ K ☐	E ☐ Hx ☐	E ☐ H ☐	
Baha Günhan GÜNGÖRDÜ	İNŞ.MÜH (sivil Üye)	GASKİ	E ☒ K ☐	E ☐ Hx ☒	E ☐ H ☐	

* :Toplantıda Bulunma

Aslını elden teslim oldum

İ. Serkan Arslan

(Signature)

8. ÖZGEÇMİŞ

İbrahim Serkan AVŞAR 13.01.1981 tarihinde Tokat'ın Erbaa ilçesinde doğdu. İlk okulu 1992 yılında Başçıftlık İlkokulunda, orta öğretimini 1999 yılında Tokat Anadolu Lisesinde tamamladı. 2004 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesini, 2008 yılında Gazi Osman Paşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstütüsü'nde Biyokimya yüksek lisans eğitimini bitirdi. 2004-2018 yılları arasında serbest eczacı olarak çalıştı. 2010 yılında Gaziantep Üniversitesi'nde Tıbbi Farmakoloji AD'da doktora eğitimine başladı. 2018 yılında Biruni Üniversitesi Hastanesinde sorumlu eczacı ve Biruni Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde öğretim görevlisi olarak göreve başladı ve halen aynı görevleri yürütmektedir. Evli ve 2 çocuk babasıdır. İyi derecede İngilizce bilmektedir.