



T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

ANABİLİM DALI

**PREEKLAMPTİK GEBELERİN PLASENTALARINDA
İMMUNHİSTOKİMYA METODU İLE VEGF, VEGFR-1 VE
NFkB DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. A. CEREN TUNÇEL

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MELAHAT E. DÖNMEZ

BOLU-2013



T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

ANABİLİM DALI

**PREEKLAMPTİK GEBELERİN PLASENTALARINDA
İMMUNHİSTOKİMYA METODU İLE VEGF, VEGFR-1 VE
NFkB DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. A. CEREN TUNÇEL

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MELAHAT E. DÖNMEZ

BOLU-2013

İÇİNDEKİLER:

ÖNSÖZ	V
TABLO LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
RESİM LİSTESİ.....	VIII
KISALTMA LİSTESİ.....	IX
ÖZET.....	XII
ABSTRACT.....	XIII
I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
Gebelikle İlişkili Hipertansif Hastalıklar.....	3-8
A.Preeklampsi	4-5, 9-41
B. Kronik Hipertansiyon.....	6
C.Süperempoze Preeklampsi.....	6
D. Gestasyonel Hipertansiyon.....	6
E. Eklampsi.....	7
III.GEREÇ VE YÖNTEM.....	42-48
III.1. GEREÇLER.....	42,43
III.2.YÖNTEMLER.....	43-48
IV .BULGULAR.....	49-67

V.TARTIŞMA.....68-78

VI.KAYNAKLAR.....79-100

ÖNSÖZ

Tez çalışmam ve asistanlık eğitimim süresince edindiğim bilgi ve deneyimler nedeniyle tez danışman Hocam Sn. Prof. Dr. Melahat E. DÖNMEZ'e ,

Asistanlık eğitimimde çok önemli yeri olan , ilgi , sabır ve yardımlarından dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Bülent DURAN 'a, Sn. Doç . Dr. M. Ata TOPÇUOĞLU 'na , Sn Doç. Dr. Önder KOÇ'a, Sn. Yrd. Doç. Dr. Tülay ÖZLÜ'ye, Sn. Yrd. Doç. Dr. Ahmet KARATAŞ'a,

İmmunhistokimyasal boyamada bana yardımcı olan Patoloji Anabilim Dalı'ndaki biyolog ve araştırma görevlisi doktor arkadaşlara,

İmmunhistokimyasal skorlamayı yapan ve tıbbi patoloji rotasyonunda eğitimime katkısı olan Patoloji hocamız Sn. Prof . Dr. Fahri YILMAZ'a,

Verilerin istatistiksel analizinde yardımcı olan Sn. Yrd. Doç. Dr. Aysu KIYAN ' a,

4 yıl boyunca beraber çalıştığım tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize,

Bilgisayar konusunda benden yardımlarını esirgemeyen biricik sevgili kardeşim Cenk TUNÇEL'e,

Ve her zaman her konuda bana destek olan canım aileme çok

TEŞEKKÜR ETMEK İSTİYORUM...

TABLO LİSTESİ:

Tablo-1: Gebelikte Hipertansif Hastalıklar.....	8
Tablo-2: Şiddetli Preeklampsia Kriterleri.....	13
Tablo-3: Preeklampsideki Etiyolojik Teoriler.....	14
Tablo-4: Tüm Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	50
Tablo-5: Kontrol Grubu ve Preeklampşik Grupta C/S ve NVD Oranları.....	53
Tablo-6: Kontrol Grubu ve Preeklampşik Grupta C/S Endikasyonları ve Oranları.....	54
Tablo-7: Antikorların Boyanma Şiddet ve Yaygınlığı	62
Tablo-8: VEGF Boyanma Şiddet (a) ve Yaygınlığının (b) Skorlamasının Gruplara göre Dağılımı.....	63,64
Tablo-9: VEGFR-1 Boyanma Şiddet (a) ve Yaygınlığının (b) Skorlamasının Gruplara göre Dağılımı.....	65
Tablo-10: NFkB Boyanma Şiddet (a) ve Yaygınlığının (b) Skorlamasının Gruplara göre Dağılımı.....	66,67

ŞEKİL LİSTESİ:

Şekil-1: TNF/ IL-1 aracılı NFkB Yolağı.....	22
---	----

RESİM LİSTESİ:

Resim.1 : PE Grubunda VEGF Boyanma Şiddet ve Yaygınlığının Mikroskopik Görüntüsü.....	56
Resim.2: Kontrol Grubunda VEGF Boyanma Şiddet ve Yaygınlığının Mikroskopik Görüntüsü.....	57
Resim.3: PE Grubunda VEGFR-1 Boyanma Şiddet ve Yaygınlığının Mikroskopik Görüntüsü.....	58
Resim.4: Kontrol Grubunda VEGFR-1 Boyanma Şiddet ve Yaygınlığının Mikroskopik Görüntüsü.....	59
Resim.5: PE Grubunda NFkB Boyanma Şiddet ve Yaygınlığının Mikroskopik Görüntüsü.....	60
Resim.6: Kontrol Grubunda NFkB Boyanma Şiddet ve Yaygınlığının Mikroskopik Görüntüsü.....	61

KISALTMA LİSTESİ:

VEGF / VPF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü /Vasküler permeabilite faktör

sFlt-1 / sVEGFR-1 : Solubl fms benzeri tirozin kinaz-1/ Solubl VEGF Reseptör -1

Flt-1 / VEGFR-1: fms benzeri tirozin kinaz-1/ VEGF Reseptör 1

VEGFR 1-2-3: VEGF Reseptör 1-2-3

KDR/Flk-1 (VEGFR-2): Kinase Dependent Receptor/ Fetal karaciğer kinazı- 1

NFkB: Nükleer faktör kappa B

IKB: İnhibitör kappa B

sEng: Solubl Endoglin

PLGF: Plasenta kökenli büyüme faktörü

TNF- α : Tümör nekroze edici faktör-alfa

TGF- α : Transforming growt faktörü -alfa

IUGR: (Intrauterine Growth Retardation) İntrauterin büyüme kısıtlılığı

HELLP: H:Hemoliz, EL: Yükselmiş Karaciğer Enzimleri , LP: Düşük Trombosit Sayısı

IL: İnterlökin

PE:Preeklampsi

HT: Hipertansiyon

Ex: Exitus

RA: Romatoid artrit

AC: Akciğer

IBH: İnflamatuar barsak hastalığı

DM: Diabetes mellitus

MSAFP: Maternal serum alfafetoprotein

β-HCG: β-Human koryonik gonadotropin

MAHA: Mikroanjiopatik hemolitik anemi

GFR: Glomerül filtrasyon oranı

RDS: Respiratuar distres sendromu

MgSO₄: Magnezyum sülfat

NMDA : N-metil D-aspartat

NSAİİ: Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar

UBB:Ulusal bilgi bankası

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

COX: Siklooksijenaz

İHK: İmmunhistokimya

C/S: Cesarean section

NVD: Normal vajinal doğum

ECM: Ekstrasellüler matriks

FAS: Fetal alkol sendromu

m-RNA: Mesajcı Ribonükleik asit

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

BMI: (Body Mass Index) Vücut Kitle İndeksi

MAP : (Mean arterial pressure) Ortalama Arteryel Basınç

Ort: Ortalama

St. Sapma: Standart sapma

MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase

vwf : Von Willebrand Faktör

TBS: Tris Buffer Solüsyonu

Tie 1-2: Tyrosine kinase with immunoglobulin (Ig) and epidermal growth factor (EGF) 1-2

EG-VEGF: Endokrin Gland ilişkili VEGF

NP 1-2: Nörofilin 1-2

Preeklampitik Gebelerin Plasentalarında İmmünohistokimya Metodu ile Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF) , Vasküler Endotelial Growth Faktör Reseptör -1 (VEGFR-1), Nükleer Faktör Kappa B (NFkB) Düzeyleri:

ÖZET

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız; preeklampitik ve normal gebeliklerin plasentalarında immünohistokimyasal olarak VEGF, VEGFR-1 ve NFkB değerlerini karşılaştırmak ,bu faktörlerin preeklampsi ve birbirleri ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada , toplam 62 plasenta ; 32 preeklampitik , 30 normal gebe plasentası olmak üzere 2 gruba ayrılıp, incelenmiştir. VEGF, VEGFR-1 ve NFkB immünohistokimya metodu ile bu plasentalarda araştırılmıştır.

Bulgular: Preeklampitik hastaların plasentalarında üç antikorun boyanma şiddeti kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (VEGF ; $1,97 \pm 0,90$ (38,00) versus $1,23 \pm 0,57$ (24,57) , $p = 0,001$, VEGFR-1 ; $2,00 \pm 0,62$ (40,03) versus $1,30 \pm 0,47$ (22,40), $p=0,0002$, NFkB ; değerleri $2,38 \pm 0,66$ (42,66) versus $1,33 \pm 0,55$ (19,60), ($p:0,0007$).

Yaygınlık bakımından VEGFR-1 ve NFkB , PE grupta istatistiksel yönden anlamlı olarak yüksek saptanmıştır . VEGFR-1 ; $2,09 \pm 0,59$ (36,81) versus $1,67 \pm 0,48$ (25,83) , $p= 0,004$. NFkB ; $1,66 \pm 0,65$ (35,61) versus $1,33 \pm 0,55$ (27,12) , $p= 0,038$.

Sadece VEGF yaygınlık skoru açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (VEGF ; $2,06 \pm 0,76$ (33,66) versus $1,83 \pm 0,65$ (27,20) , $p=0,270$).

Sonuç: Preeklampitik hastaların plasentalarında üç antikorun boyanma şiddet ve yaygınlığı açısından (VEGF boyanma yaygınlığı hariç) yüksek değerlerde olduğu tesbit edilmiştir. Oksidatif strese artan bu üç madde preeklampsi ile ilişkili bulunmuştur. Spesifik rollerini belirlemek , preeklampsi tanı ve tedavisinde yer almaları için daha fazla geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: VEGF , VEGFR-1, NFkB, plasenta, preeklampsi

The Levels of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) , Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 (VEGFR-1) and Nuclear Factor kappa B (NFkB) with the Immunohistochemistry Method in Placentas of Preeclamptic Pregnancies

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study ; is to compare the immunohistochemical properties of VEGF, VEGFR-1 and NFkB in placentas of preeclamptic and uncomplicated deliveries , and to evaluate the relationship among these factors and also with preeclampsia.

MATERIALS AND METHODS: In this study a total number of 62 placentas were randomized into two groups obtained from preeclamptic (n:32) and uncomplicated deliveries (n:30). VEGF, VEGFR-1 and NFkB were investigated with immunohistochemistry method in these placentas.

RESULTS: Three Antibodies' staining intensity of placentas with preeclamptic patients was found statistically higher than control group (VEGF ; 1.97 ± 0.90 (38.00) versus 1.23 ± 0.57 (24.57) , $p = 0,001$, VEGFR-1 ; 2.00 ± 0.62 (40.03) versus 1.30 ± 0.47 (22.40), $p=0,0002$, NFkB ; scores 2.38 ± 0.66 (42.66) versus 1.33 ± 0.55 (19.60), ($p:0,0007$).

VEGFR-1 and NFkB diffusiveness staining scores were statistically significant higher in PE group (VEGFR-1 ; 2.09 ± 0.59 (36.81) versus 1.67 ± 0.48 (25.83) , $p=0,004$, NFkB; $1,66 \pm 0,65$ (35,61) versus $1,33 \pm 0,55$ (27,12) , $p= 0,038$)

There was no statistically significant difference in VEGF diffusiveness score (VEGF ; $2,06 \pm 0,76$ (33,66) versus $1,83 \pm 0,65$ (27,20)) , $p=0,270$)

CONCLUSION: We detected higher values of three antibodies' staining intensity and diffusiveness scores (except VEGF diffusiveness scores) in preeclamptic patients' placentas. These three substances which are increased in oxidative stress were found to be associated with preeclampsia. Further studies and large series are needed to clarify their spesific roles and to take part in the diagnosis and treatment of preeclampsia.

KEY WORDS: VEGF, VEGFR-1 , NFkB , Placenta, Preeclampsia

I. GİRİŞ VE AMAÇ:

Preeklampsi kuşkusuz fetomaternal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. Ancak ne yazık ki patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır ve bu durum hastalığın erken tanı , tedavi ve yönetimini sınırlandırmaktadır.

Preeklampsinin patogenezi ile ilgili çeşitli hipotezler ileri sürülmektedir. En çok üzerinde durulan hipotezlerden biri anormal plasental anjiyogenezis ve bunun sonucu olarak uteroplental yetmezlik gelişmesidir (1,2,3).

Preeklampsinin kliniği 20. gebelik haftasından doğumun ilk birkaç haftasına kadar herhangi bir dönemde görülebilir , oysaki ilk patolojik değişiklikler geç birinci trimesterde başlar, spiral arterlerin anormal yeniden yapılanması nedeniyle meydana gelir.

Bu hipotezdeki neden; maternal spiral arterlerin endovasküler sitotroblastlarca yetersiz invazyonu sonucunda düşük kapasiteli yüksek dirençli damarlardan, yüksek kapasiteli düşük dirençli uteroplental damarlara yeterince dönüşmemesidir.

Bu anormal anjiogenez, yetersiz plasental perfüzyon ,hipoksi ve iskemi ile sonuçlanmakta ve çözünür fms benzeri tirozin kinaz (sFlt-1), çözünür endoglin (sEng) gibi antianjiyogenik bir takım faktörlerin açığa çıkmasına neden olmaktadır.

Bu faktörler yaygın maternal endotelial disfonksiyona (vasküler geçirgenlik artışı, vazokonstrüksiyon, koagülasyon sistemi aktivasyonu, mikroanjiopatik hemoliz vb

bulgulara) neden olarak hipertansiyon proteinüri ve preeklampsinin diğer bulgularıyla sonuçlanmaktadır. Fetal gelişme geriliği ,erken doğum , prematüriteye bağlı fetal komplikasyonlar görülebilir.

Preeklampsi hem maternal hem de fetal yaşamı tehdit edici ciddi obstetrik bir durumdur, bu nedenle erken tanı için çalışmalar çok önemli ve tedaviye ışık tutması açısından umut vericidir. Özellikle VEGF , PLGF v.b. anjiogenik, aracıları olan reseptörleri ; VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 , sFlt-1,sEng gibi anti-anjiogenik faktörler , TNF-alfa, IL-1, IL-6 gibi oksidatif stres nedeniyle ortaya çıkan sitokinler ve bu sitokinlerin stimüle ettiği transkripsiyon faktörlerinin (ör. NFkB) kanda, idrarda , plasentadaki miktarları ve birbirleri ile olan ilişkileri yakın zamanda bir çok araştırmacının dikkatini çekmektedir.

Biz de kliniğimizde doğum yapan preeklampitik ve normal gebelerin plasentalarını immunhistokimyasal olarak inceleyip, VEGF, VEGFR-1, NFkB immunreaktivitesini göstererek bu faktörlerin preeklampsi ile ve birbirleri ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

GEBELİKLE İLİŞKİLİ HİPERTANSİF HASTALIKLAR

Tüm gebeliklerin %12-22 sinde gözlenen gebeliğin hipertansif hastalıkları maternal , perinatal morbidite ve mortalitenin başta gelen nedenlerindendir (4,5,6) .

Önceden gebelikle ilişkili 4 major hipertansif hastalık bulunduğu belirtilmekteydi (7,8) .

- 1) Preeklampsi
- 2) Kronik HT
- 3) Süperempoze Preeklampsi
- 4) Gestasyonel HT

Ancak Amerikan Ulusal Hipertansiyon Eğitim Programı raporunda eklampsiyi preeklamsiden ayrı bir hastalık olarak değerlendirerek gebeliğin hipertansif hastalıklarını 5 gruba ayırmıştır (9).

- A. Preeklampsi
- B. Kronik HT
- C. Süperimpoze Preeklamsi
- D. Gestasyonel HT
- E. Eklampsi

Çalışmamızdaki olgular sadece preeklampsi olgularını içerdiğinden PE konusundan geniş olarak bahsedilecektir.

A .Preeklampsi

Önceden normotansif bir kadında gebeliğin 20.haftasından sonra ortaya çıkan yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri olmasıdır. Trofoblastik hastalık ve çoğul gebelik durumunda 20.haftadan önce de ortaya çıkabilir (10).

Ciddi hipertansiyon, ağır proteinüri, ya da diğer bulgular (uç organ hasarının belirtileri) mevcut olduğunda ciddi preeklampsi olarak sınıflandırılır (8,11).

Bu bulguların herhangi birinin yokluğunda, hafif preeklampsi olarak sınıflandırılabilir. Ilımlı preeklampsi durumu mevcut değildir (12).

HELLP sendromu (H; Hemolysis, EL; Elevated Liver enzymes, LP:Low Platelet) muhtemelen preeklampsinin şiddetli bir formunu temsil eder, ancak bu ilişki tartışmalıdır; HELLP bağımsız bir bozukluk olabilir. Etkilenen hastaların % 15 - 20 'sinde eş zamanlı hipertansiyon ve proteinüri bulunmaması HELLP sendromunun preeklampsiden ayrı bir hastalık olduğunu desteklemektedir (6-15).

HELLP Sendromu Tanı Kriterleri (6,16) aşağıda gösterilmiştir.

1	Hemoliz (anormal periferik yayma bulguları , total bilirubin > 1,2 md/ dl , Laktat dehidrogenaz >600 IU/L)
2	Karaciğer enzimlerinin yükselmesi (aspartat amino transferaz, alanin amino transferaz >70 IU/L)
3	Düşük trombosit sayısı (trombosit < 100.000/ mm3)

HELLP Sendromunda maternal dexametazon uygulaması (doğum sonrası 12 saat ara ile 10 mg iki defa , ertesi gün 12 saat ara ile iki defa 5 mg olmak üzere toplam 30 mg) nın iyileştirmeyi hızlandırdığı ifade edilmiştir (17).

Ancak daha sonra yapılan bir çalışmada bu uygulamanın maternal ve perinatal morbidite açısından anlamlı bir katkısı olduğu gösterilememiştir (18).

Hipertansiyon; gebelik öncesi veya ilk trimestrdeki kan basıncına göre diastolik basıncın 25 mmHg'dan fazla yükselmesi veya en az 6 saat ara ile iki defa yapılan ölçümlerde kan basıncının 140/90 mmHg veya üzerinde olması durumudur(10).

B. Kronik Hipertansiyon

Gebelik öncesi veya gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda 20. gebelik haftasından önce kan basıncı sistolik 140 mm Hg, ve / veya diastolik kan basıncı 90 mm Hg ve üzerinde saptanması veya ilk olarak 20. gebelik haftasından sonra tespit edilen ancak postpartum 6 hafta sonra devam eden hipertansiyondur (19).

C.Süperempoze Preeklampsi

Kronik hipertansiyonu olan bir kadında gebeliğin 20. haftasından sonra proteinüri gelişmesi veya kronik hipertansiyonu ve 20. haftadan önce proteinürisi olan hastada gebelik son yarısında özellikle akut olarak hipertansiyonda kötüleşme , antihipertansiflere direnç veya şiddetli preeklampsi bulgularının gelişmesi durumudur (6).

D.Gestasyonel Hipertansiyon

20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan , proteinüri ve preeklampsinin diğer bulguları olmaksızın izole hipertansiyon durumudur (20).

Gestasyonel hipertansiyon postpartum 12. haftaya kadar düzelmelidir, Düzalmazse tanı erken gebelikte fizyolojik tansiyon düşmesi nedeniyle maskelenmiş kronik hipertansiyondur. Hipertansiyon postpartum dönemde düzelmişse tanı; gebeliğe bağlı geçici hipertansiyon (Transient Hipertansiyon) olarak değiştirilmiştir (21).

E. Eklampsi

Eklampsi tonik-klonik tarzda konvulziyona neden olabilecek nörolojik ve metabolik patolojinin yokluğunda, preeklampsi olan bir hastada grand mal nöbet (tonik- klonik konvulziyon) gelişmesi anlamına gelir (6).

Eklampsi nöbetleri ; hemen her zaman kendini sınırlayan jeneralize tonik klonik nöbetlerdir, nöbetler nadiren 3-4 dakikadan daha uzunsürer, normal ortalama süresi 60-75 sn'dir (47).

Amerikan ulusal hipertansiyon eğitim programı raporunda preeklampsiden bağımsız bir hastalık olarak bildirilmiştir (9).

Gebeliğin hipertansif hastalıkları Tablo-1’de toplu olarak verilmiştir.

Tablo 1: Gebelikte Hipertansif Hastalıklar

A.) PREEKLAMPSİ HT + PROTEİNÜRİ	a) HAFİF:
	b) ŞİDDETLİ: HELLP: preeklampsinin şiddetli bir formu veya apayrı bir hastalık olabilir (konu tartışmalıdır) .
B.) KRONİK HT	gebelikten önce mevcuttur, gebelikten sonra da kalıcıdır
C.) GESTASYONEL HİPERTANSİYON	Proteinüri ve preeklampsinin diğer bulguları olmaksızın İzole hipertansiyon (gebeliğin 20. haftasında ortaya çıkar, postpartum 12. haftaya kadar düzelmelidir.)
D.) SUPERİMPOZE PREEKLAMPSİ	Kronik ht + proteinürisiz hastada 20. haftada ani başlayan proteinüri veya Kronik + proteinüri(20. gebelik haftası önce), midgestasyonda hipertansiyonda ani kötüleşme , direnç durumu veya şiddetli preeklampsi bulgularının gelişmesi.
E.) EKLAMPSİ	Preeklampsik hastada nörolojik ve metabolik patoloji saptanmaksızın grand mal tarzında nöbet geçirme

A. PREEKLAMPSİ

TANIM: Daha önce normal kan basıncı değeri olan bir gebede 20. gebelik haftasından sonra sistolik kan basıncının 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde ölçülmesi ile birlikte, 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzeri protein atılımı (bir haftadan fazla ara vermemek şartıyla en az 6 saat arayla 2 kez bakılması) gözlenmesi olarak tanımlanmıştır (22).

Daha önceleri sistolik kan basıncının 30 mm Hg, diastolik kan basıncının 15 mmHg ve üzerinde bir artış göstermesi preeklampsi tanısında kullanılan bir kriterdi ancak yapılan çalışmalar bu artışın sonuçlar üzerine etkili bir prognostik değerinin olmadığını göstermiştir (23-25).

Ödem de tanısal bir kriter olarak artık terk edilmiştir, çünkü ayırt edilemeyecek kadar bir çok gebe kadında normalde de görülebilir (26).

Preeklampsi gebeliğin son yarısında hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize bir multi-sistem hastalığıdır. Preeklampsi obstetrik alanda gelişmelere rağmen hala maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir (27,28)

Ciddi ve yaşamı tehdit eden sonuçları nedeniyle tanı, tedavi ve gözlemi çok önemlidir .

1. Epidemiyoloji:

Preeklampsi genel olarak genç nullipar hastalığı olarak bilinir. Çeşitli çalışmalarda ırksal ve bölgesel farklılıklar saptanmış olmasına rağmen preeklampsi tüm gebeliklerin yaklaşık % 5-7' sinde gözlenir (29,30).

Hastalığın insidansını etkileyen pek çok risk faktörü vardır .

2. Preeklampsi Risk Faktörleri:

Gebelik; hipertansiyonu ortaya çıkaran etkenlerin basında gelir, mevcut hipertansiyonu ise olumsuz etkiler. Olayın oluşması için trofoblastik dokunun varlığı gerekli olup, fetus oluşması şart değildir. Bu nedenle preeklampsinin tam kürü plasentanın doğumu ile olmaktadır (31,32).

Preeklampsia için Belirtilen Risk Faktörleri aşağıdadır (34)

1) Parite (Hastaların üçte ikisi nullipardır.)
2) Ailesinde preeklampsia-eklampsia hikayesi
3) Medikal problemler (Diabetes mellitus (gestasyonel veya pregestasyonel), kronik hipertansiyon, renal hastalık, bağ doku ve vasküler doku hastalıkları, antifosfolipid sendrom, kalıtsal trombofili v.s.)
4) Ekstrem yaşlar (Çok genç yaş grubunda paritenin düşük olmasına, yaşlı grubunda ise kronik hipertansiyon gibi medikal problemlere daha sık rastlanmasına bağlı olarak)
5) Obstetrik problemler (Çoğul gebelikler, mol hidatiform ve hidrops fetalis gibi durumlarda trofoblastik dokunun artması nedeni ile)
6) Daha önceki gebeliğinde preeklampsia-eklampsia hikayesi
7) Düşük sosyoekonomik düzey (33).
8) Yüksek vücut kitle indeksi (Vücut kitle indeksi $\geq 26.1 \text{ kg/m}^2$); obezite ve insülin direnci
9) Siyah ırk
10) Açıklanamayan IUGR
11) Önceki gebeliğinde açıklanamayan IUGR, Ablasyo plasenta , inutero ex öyküsü
12) Erkek partnerin annesi veya önceki eşinde preeklampsia öyküsü
13) Partner ilişkili faktörler (yeni partner, sınırlı sperm maruziyeti ör.öncesinde bariyer kontrasepsiyon yöntemi kullanma) ,donör oosit veya embriyo inseminasyonu
14) İki gebelik arası sürenin uzamış olması
15) Duyarlılık genleri

Son yayınlarda sigara kullananlarda preeklampsi gelişim riski düşük olarak bildirilmesine rağmen(35,36) erken doğum , erken membran rüptürü, IUGR, ablasyo plasenta, plasenta previa, ani bebek ölümü vb. riskleri de gözardı edilemez.

Nulliparite : pirmigravidanın risk faktöründeki rolü hala tam olarak açıklanamamıştır. Bir teoriye göre bu kadınlar paternal antijenlere ilk kez ve sınırlı olarak maruz kalmışlardır. İmmunolojik faktörler suçlanmaktadır (34)

Hastada önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsünün olması , preeklampsi gelişim riskini 7 kat arttırmaktadır (34), şiddetli preeklampsi öyküsü bu oranı daha da artırmaktadır. Literatürlerde bu oran %25-65 aralığında rapor edilmiştir (37,38,39,40).

Buna karşılık ilk gebeliklerinde hafif preeklampsi öyküsü olan kadınlarda preeklampsi gelişme oranı %5-7'dir (41,42).

Önceki gebeliği normotansif seyretmiş bir kadında preeklampsi gelişme riski %1'in altındadır . Ailede birinci derece akrabalarda preeklampsi öyküsü varlığı , bazı olgularda kalıtsal mekanizmaların sorumlu olabileceğini göstermektedir (43,44). Babadan bebeğe geçen paternal yatkın genler de anormal plasantasyondan ve preeklampsi gelişiminden sorumlu olabilir (45).

a)Hafif Preeklampsi : Daha önce normal kan basıncı değeri olan bir gebede 20. gebelik haftasından sonra sistolik kan basıncının 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde ölçülmesi ile birlikte, 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzeri protein atılımı (en az 6 saat arayla 2 kez bakılması ve 1 haftadan fazla ara vermemek şartıyla)

gözlenmesi olarak tanımlanmıştır (22). Şiddetli preeklampsi kriterlerinden herhangi birinin olmaması gerekir.

b) Şiddetli Preeklampsi : Tablo-2’de verilen şiddetli preeklampsi kriterlerinden bir veya daha fazla bulgu varlığında şiddetli preeklampsi tanısı konulur (46).

TABLO-2 Şiddetli Preeklampsi Kriterleri (46) :

Merkezi sinir sistemi fonksiyon bozukluğu belirtileri:
Görme bozuklukları (fotopsi, skotom, kortikal körlük, retina vazospazm) Şiddetli baş ağrısı veya analjezik tedaviye rağmen devam eden ve ilerleyen baş ağrısı Mental durum değişikliği
Karaciğer kapsül gerilme belirtileri:
Sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı
Bulantı, kusma
Hepatosellüler hasar:
Serum transaminaz konsantrasyonu $\geq$ normal, 2 kez
Şiddetli kan basıncı yüksekliği:
En az 6 saat aryla 2 kez Sistolik kan basıncı $\geq$ 160 mm Hg veya diyastolik kan basıncı $\geq$ 110 mm Hg
Trombositopeni:
$<100,000$ trombositler / μ l.
Proteinüri:
24 saat içinde $\geq$ 5 gram
Oligüri <24 saat 500 ml
Fetal büyüme geriliği
Akciğer ödemi veya siyanoz

3. Preeklampsi Etiyolojisi:

Preeklampsi oluşumdan sorumlu etyolojik neden hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu semptomlar vazospazm , hemokonsantrasyon ve organlarda (plasenta, böbrek, karaciğer ve beyin gibi) yaygın iskemik değişiklikler ile karakterizedir. Nedenler arasında plasental, immunolojik nedenler , genetik yatkınlık vb. gösterilmektedir . Etiyolojik teorilerin listesi tablo 3'te verilmiştir. Preeklampsinin etyolojisinin tespitine yönelik çok çeşitli araştırmalar yapılmaktadır . Etiyolojik neden bilinmeksizin , preeklampsi gelişmesi muhtemel hastayı tespit etmek ve nedene yönelik tedavi mümkün görünmemektedir (48).

Tablo-3 Preeklampsideki Etiyolojik Teoriler (48) :

• Anormal veya artmış immun cevap
• Genetik yatkınlık
• Anormal koagülasyon veya trombofililer
• Anormal anjiogenez
• Endotel hücre hasarı
• Nitrik oksit seviyelerinde değişimler
• Artmış serbest oksijen radikalleri
• Anormal sitotrofoblast invazyonu
• Anormal kalsiyum metabolizması
• Diyetteki bazı vitamin, mineral eksiklikleri

4. Preeklampside Görülen Patofizyolojik Değişiklikler:

4.a. Preeklampside Uteroplasental Dolaşım

Normal gebelikte fetal dokunun maternal doku ile etkileşmesi hem kardiyovasküler sistemde hem de lokal olarak plasentada bazı fizyolojik değişikliklere sebep olur. İlk trimesterde plasenta oluşumuyla birlikte maternal-fetal immunolojik tolerans gelişir ve bu da sistemik ve lokal olarak uteroplasental yatakta bazı fizyolojik değişikliklere sebep olmaktadır. Bu değişiklikler maternal spiral arteriollerin fetal sitotrofoblastlarca invazyonu ve bu spiral arteriollerin düşük basınçlı , düşük rezistanslı, yüksek akımlı uteroplasental arterlere dönüşümünü içerir. 1967 yılında, bu değişim Brosens tarafından fizyolojik bir değişiklik olarak tanımlanmıştır (49) .

Normal gebelikler için bu vasküler değişiklikler myometrial tabakanın iç 1/3 'lük kısmında yer alan spiral arteriollerde oluşur. Spiral arteriollerdeki bu sitotrofoblast migrasyonu 2 evrede oluşur 1. evre desidual endovasküler damarlardaki ilk trimesterde gerçekleşen invazyon ve 2. evre 2. trimesterde oluşan iç myometrial tabakadaki endovasküler invazyondur. Spiral arteroldeki bu sitotrofoblast invazyonu damar duvarında elastik ve muskuler tabaka kaybı (tunica media) nedeniyle düşük dirençli, düşük rezistanslı yüksek akıma neden olur.

Preeklampside ise bu invazyon sadece desidua ile sınırlı kalır , myometriumu kapsamaz. Myometrial endovasküler invazyon gerçekleşmez , bunun sonucunda myometrial segmentler sağlam kalır ve dilate olmazlar, adrenerjik sistem iletimi intakt kalır (50,51).

Normal gebelikte bu trofoblast invazyonunun bitiş zamanı kesin olarak bilinmemektedir. Remodellingin muhtemelen geç 1. trimesterde başladığı ve gebeliğin 18.-20. haftalarında tamamlandığı düşünülmektedir (52).

Normal gebeliklerde intraluminal sitotrofoblast, trofoblast hücrelerinin damar duvarına geçmemesinden dolayı gebeliğin geç haftalarında görülmez. Preeklampside ve IUGR'da spiral arterlerdeki intraluminal sitotrofoblastlar görünmeye devam eder. Burada çoğu damar fibrinoid materyalle doludur, komşu köpük hücre invazyonu (aterom) görülür. Akut ateros ; damar duvarının fibrinoid nekrozu, lipid yüklü makrofaj (foam cell) birikimi ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu ile kendini gösterir (33).

Preeklampside görülen akut ateroza bağlı tromboz plasental iskemi ve sonucunda enfarkt oluşturur. Preeklampitik hastalarda ; spiral arterlerin myometrium dallarından alınan biyopsilerde patolojik olarak multinükleer dev hücreler tespit edilmektedir.

Spiral arterlerdeki ateroskeroz oluşumu lipoprotein (a) ile ilişkilendirilmiştir. Bu patolojik değişiklikler normotansif IUGR'ı mevcut olan gebelerde de görüldüğünden preeklampsie spesifik değildir (33).

Preeklampsinin olası etyolojik teorlerinden birisi de anormal anjiogenezdır. Bizim çalışmamıza da konu olduğu üzere anormal birçok anjiogenik ve anti anjiogenik faktörler oluşturmaktadır. Preeklampsi ve IUGR'da extravillöz trofoblast invazyonunun oluşmamasının sorumlusu ; desiduada bulunan makrofajlar tarafından VEGF üretimi ile intermediate ve ekstravillöz trofoblastlardaki Flt (fms- like tirozin kinaz)

reseptör varlığı ve bunların etkileşmesi sonucunda makrofajlarla birlikte T ve B lenfosit reseptörleri tarafından büyüme faktörlerinin sentezlenmesidir.

VEGF, bilindiği kadarıyla anjiyogenezin uyarılmasında önemli bir endotele spesifik mitojendir, nitrik oksit ve prostasiklin gibi maddeler aracılığıyla vazodilatasyona sebep olmaktadır ki bu iki sinyal molekül düzeyinin preeklampside azaldığı, tromboksan A2/ prostasiklin oranının arttığı gösterilmiştir (53). Growth faktörlerin etkileri yüksek afiniteli reseptör tirozin kinazlarla olan etkileşimleri ile kontrol edilir. Bu tirozin kinazlardan biri de Flt-1 'dir ve sadece vasküler endotel yüzeyinde tanımlanır; Flt-1, endojen bir protein olan sFlt-1'e dönüşür ve oluşan sFlt-1 hücre yüzeyine tutunamadığından maternal kana salınır. sVEGFR-1 , VEGFR-1'e benzer yapıda olup, çözünebilir formdadır (54,55). sVEGFR-1 , VEGFR-1 ' in kompetatif inhibitörüdür. Dolaşımda VEGF'ye, plasentada üretilen plasental büyüme faktörüne (PLGF) ve VEGF ailesinin diğer üyelerine bağlanıp etkilerini antagonize eder (53,55,56).

sVEGFR-1 'in vazokonstriksiyon yapmadığı halde VEGF ve PIGF'in etkilerini antagonize ederek hipertansif bir durum yaratmaktadır (55,57).

sFlt-1 (sVEGFR-1); preeklamptik kadınların plasenta ve kanlarında normal gebelere göre daha yüksek miktarlarda bulunmaktadır (55,56,57)

Hipertansiyon ve proteinüri oluşmadan yaklaşık 5 hafta kadar önce sFlt-1 serum düzeylerinin yükseldiği tespit edilmiştir. Normal gebeliklerde sFlt-1'deki bu belirgin artış gebeliğin 35. haftasından sonra görülürken preeklampside daha erken 20. gebelik haftasından sonra görülür. Normal ve preeklamptik gebelerin her ikisinde de doğumdan sonra sFlt-1 düzeyleri hızlı bir şekilde düşmektedir ve bu da enzimin büyük

oranda plasenta kökenli olduğunu göstermektedir, sFlt-1 düzeyleri, preeklampitik gebelerde proteinürinin şiddeti ile de direkt ilişkili olarak tespit edilmiştir(33).

Bir adenoviral vektör aracılı sFlt-1 gen transferi yapılan gebe farelerde gebepreeklampsinin karakteristik patolojik renal lezyonu olan glomerüler endoteliozise neden olmakta ve bu farelerde hipertansiyon ve proteinüri gelişmektedir . Bu bilgiler doğrultusunda artmış sFlt-1 düzeylerinin, VEGF ve PLGF'ü antagonize ederek preeklampsinin klasik semptomlarına neden olduğunu söylemek yanlış olmaz.Yani sFlt1'in preeklampsiye neden olan bir enzim olduğunu söyleyebiliriz (58).

Kısaca PLGF'den de bahsetmek gerekirse, VEGF ailesinden plasentaya spesifik bir anjiyogenetik faktördür ve sFlt-1'nin aksine preeklampsinin başlangıcından 9-11 hafta önce azalmaya başladığı, hipertansiyon ve proteinüri gelişiminden 5 hafta kadar önce belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir (33).

4.b. Preeklampside Anjiogenik Faktörler(VEGF), VEGF Reseptörleri ve NFkB

4.b.1.VEGF ve VEGF Reseptörleri (VEGFR1-2-3)

Preeklampside anormal uteroplental anjiogenez sonucu oluşan hipoksik ortam plasentadan birtakım anjiogenik ve antianjiogenik faktörlerin sentezlenmesine neden olmaktadır, bu da maternal sistemik endotel disfonksiyonu ile sonuçlanmaktadır(55,59).

VEGF ve PLGF , VEGF ailesinin üyeleridir. Bu üyeler vaskülogenez, anjiyogenez ve kemotaksis gibi birçok patolojik durumda (kanser, inflamatuvar hastalıklar, oksidatif stres vb.) görev almaktadır.

VEGF ailesi bu görevleri 3 adet reseptör üzerinden gerçekleştirmektedir.

- 1) VEGFR-1(Flt-1): fms benzeri tirozin kinaz-1
- 2) VEGFR-2(Flk1/KDR): Kinase Dependent Receptor/ Fetal karaciğer kinazı
- 3) VEGFR-3(Flt-4): fms benzeri tirozin kinaz-4

VEGFR-1 (Flt-1 ve fms benzeri tirozin kinaz) , VEGFR-2 (farede Flt-2 veya fetal karaciğer kinazı, insanda KDR veya kinaz bağımlı reseptör) ve VEGFR-3 bu reseptörler 3 bölümden oluşur, bu bölümler tirozin kinaz aktivitesi olan hücre içi bölüm, transmembranik bölüm ve immunglobulin benzeri, ligand bağlayan hücre dışı bölümüdür (52,60,61).

VEGFR-1 hücre-hücre veya hücre-matriks etkileşimlerini kontrol etmektedir. VEGFR-2 endotel hücre permabilite artışı ve mitozdan sorumludur. VEGFR-3 ise lenfanjiyogenezise aracılık eder. VEGF, VEGFR-1 ve VEGFR-2 aracılı etki gösterirken, PLGF sadece VEGFR-1 'e bağlanır (53).

VEGF ilk trimestrde plesantal villöz trofoblastlar, 3. trimestrda ektravillöz trofoblastlar ve travayda fetal- maternal makrofajlar tarafından üretilir (52,55).

VEGF'nin istenmeyen etkilerinden biri de tümör anjiyogenezisidir. VEGF'nin tümör büyümesini artırarak tümörün hematojen yolla yayılmasında rol aldığı gösterilmiştir. PLGF plasentadan salınan anjiyogenik bir maddedir, etkisini yalnızca

VEGFR-1 üzerinden gösterdiği için VEGFR-2'nin rol aldığı mitoz ve permabilite artışından sorumlu değildir (53).

4.b.2.NFkB

Transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B (NFkB) apoptozis ve inflamasyon gibi patolojik olaylarda genlerin regülasyonu ile ilgili olan dimerik transkripsiyon faktörüdür (62,63).

İnflamatuvar olaylarda açığa çıkarılmış genlerin ekspresyonundan sorumlu sitokinler TNF ve IL-1 'dir.Bu iki sitokin düzeyleri birçok inflamatuvar hastalıkta yüksek olarak bulunmuş ve TNF-nötralize edici antikorlar , RA ve IBH gibi hastalıkların tedavisinde etkili olmuştur (64) Hem TNF hem de IL-1'in hücre yüzey reseptörlerine bağlanması sonucu sitoplazmik bir transkripsiyon faktörü olan NFkB aktive olur.(65,66)

İnflamasyonda aktive olan destekleyici ve geliştirici bilinen ellinin üzerinde gen sayesinde NFkB için çok sayıda DNA bağlanma motifi bulunmuştur, ve birçok olguda bu genlerin indüksiyonu ; düzenleyici bölgeye bağlanmış aktive NFkB ile ilişkili olarak bulunmuştur (67).

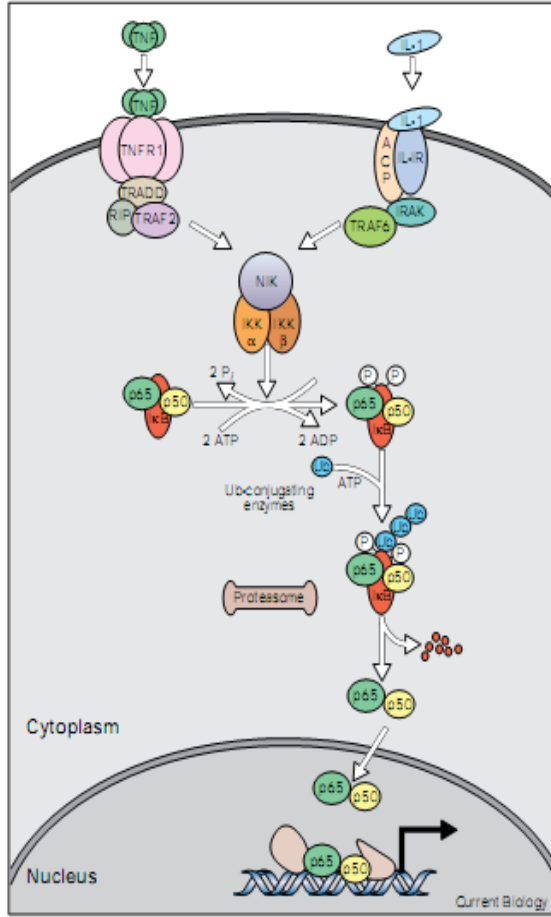
NFkB 'nin fizyolojik rollerinden biri de yaşamı tehdit eden viral, bakteriyel enfeksiyonlar , hücrel stres , preeklampsi vb. durumlarda hızlı bir şekilde savunma genlerinin ekspresyonunu indüklemektir. Bu transkripsiyon faktörü ,bu gibi durumlar için hazır olarak sitoplazmada öncül inaktif protein kompleksi ve inhibitörü olan IKB ile birlikte bulunur. Kronik iltihabi durumlarda eksojen patojen net olarak belirlenmese bile NFkB 'yi indükleyen primer endojen faktörler TNF ve IL-1 olarak görülmektedir.

Hücreler TNF veya IL-1'e maruz kaldıklarında IKB 'nin fosforilasyon ve bozulmasıyla sonuçlanan bir takım olaylar zinciri meydana gelir, bu da NFkB' nin serbestleşip nükleusa girerek gen ekspresyonunu aktive etmesine neden olmaktadır (66,68).

Her ne kadar NFkB 'nin temel işlevi anlaşılmış olsa da ; TNF ve IL-1 hücre yüzey reseptörleri aracılı NFkB'nin sitoplazmadaki aktivasyon mekanizmasını aydınlatmak oldukça güçtür (69). Ayrıntılı çalışmalar ; IKB 'nin inhibitör etkisinin , ubiquitin (hücrelerde protein yıkımında rol alan regülatuar protein) konjugasyonu ve sonrasında proteozom bağımlı proteoliz ile birlikte ortadan kalktığını göstermiştir. Bu iki adım IKB proteinlerinin amino terminal ucunda yer alan 2 serin kalıntısının fosforilasyonu ile tetiklenmektedir.Önceki birçok çalışmada bilinen kinazlar öne sürülmüş (IKB ' nin fosforilasyon aşamasında), fakat hiç biri IKB Kinaz ile eşleşmemiştir.

1996 yılında yapılan bir çalışmada ; biyokimyasal karakterizasyon gerçek IKB kinazın büyük bir kompleks (600- 700 kDa) içerdiğini göstermiş fakat bu kompleksin içeriğiyle ilgili ipucu vermemiştir (70) .

Sadece geçen son birkaç ay bize bu bulmacanın parçalarını göstermiş, bilinmeyen bir protein kinazın keşfiyle TNF/ IL-1 aracılı hücre yüzeyinden nükleusa kadar olan yolak tamamlanmıştır (70) .



Şekil-1: TNF/IL-1 aracılı NFκB yolağı (62)

Preeklampsinin öngörülmesinde önerilen yöntemler aşağıda verilmiştir:

• Maternal serum ürik asit düzeyleri artışı
• Uterin arter doppler değerlendirilmesi
• Artmış ikinci trimester MSAFP, β -HCG, İnhibin A
• Artmış sFlt-1 ve Endoglin
• Azalmış plasental büyüme faktörleri ve reseptörleri (VEGF , VEGFR-1)
• Plazma fibronektin seviyeleri artışı
• Gebeliğin ortasındaki kan basıncı ölçümü
• Üriner kalsiyum ekskresyonu
• Üriner kallikrein konsantrasyonu
• Platelet aktivasyonu
• Aşırı kilo alımı
• Kalsiyum/ kreatinin oranı

MSAFP: maternal serum alfa fetoprotein , β -HCG: β -human chorionicgonadotropin) (48)

Proteinüri, glomerüler endotelyal disfonksiyon nedeniyle oluşmaktadır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki ; dipstik ile tespit edilen spot idrardaki proteinüri düzeyi ve 24 saatlik idrardaki proteinüri düzeyi arasında zayıf bir korelasyon saptanmıştır. Bu yüzden proteinüri tespiti için esas önemli test 24 saatlik idrar protein ölçümü olmalıdır (9).

Öncesinde tanı kriterlerinden biri olarak gösterilen ödem, çok sayıda normal gebelerde de görülebildiği için tanı kriterleri arasından çıkarılmıştır (36).

5. Preeklampside Oluşan Organ-Sistem Değişiklikleri

5.a. Kardiyovasküler

Preeklampsinin en önemli bulgusu olan hipertansiyon aslında arteriollerde meydana gelen segmental vazospazm ve sonucunda görülen vazokonstriksiyon ilişkilidir ve hipertansiyon gelişiminden artmış vasküler reaktivite sorumlu tutulmaktadır. Artmış vasküler reaktivitenin nedeni olarak çoğu araştırmacı ; Vazodilatör(prostasiklin , nitrik oksit) ve vazokonstriktör (tromboksan A2, endotelin) maddeler arasındaki etkileşimi ve oranların değişimini göstermektedir. Bu değişiklikler daha yüksek arteriyel kan basıncı yanı afterload demektir. Preeklampside görülen diğer önemli bulgu ise hemokonsantrasyondur. Preeklampsili hastalarda intravasküler volüm düşer ve bu nedenle doğumdaki kan kaybına adaptasyon daha zordur. Endotelial hasar ve disfonksiyonun intravasküler sıvının kaybını attırdığı , interstisiyel alana protein kaçağına sebebiyet vererek intravasküler sıvı miktarını daha da azalttığı savunulmaktadır. Preeklampside myokard etkilenmediği için bu hastalarda kalp fonksiyon ve kasılması normal gebelerdeki gibidir (48).

5.b. Hematolojik

Preeklamptik hastalarda koagülasyon sisteminde sık görülen anormallik trombositopenidir (trombosit $<100.000 / \text{mm}^3$). Öngörülen teori ; vasküler endotelial hasar veya aktivasyon ile tromboksan A2' nin ve tromboksan A2/prostasiklin oranının aşırı derecede artmasıdır. Diğer önemli bir bulgu ise HELLP sendromunda da görülebilen mikroanjiopatik hemolizdir(MAHA; mikroanjiopatik hemolitik anemi) ki

periferik yaymada şistositler (miğfer hücreleri) görülmesi ve artmış LDH seviyeleri ile kendini gösterir.

Preeklampside hematokrit duruma göre değişiklik gösterebileceğinden bazal değerinin tespiti zordur. Düşük hematokrit seviyeleri hemolizi gösterirken yüksek hematokrit hemokonsantrasyona bağlı olabilir (48).

5.c. Böbrek

Preeklampsideki vazospazm renal kan akımını azaltarak GFR (glomerül filtrasyon oranı)’ ni de azalmasına neden olur. . GFR normal gebelerde ; artmış plazma volumü nedeniyle gebelikten önceki seviyenin %50 oranında üzerine çıkar . Bu yüzden preeklampitik hastalarda serum kreatinin düzeyleri çok az bir sıklıkla normal gebelik seviyelerine (0,8 mg/dl) ulaşır. Preeklampitik hastalarda idrar çıkışının yakın takibi gerekmektedir, çünkü bu hastalarda bazen oligüri (24 saatte 500 cc altında idrar çıkarma) gelişebilir. Nadiren akut tubuler nekroza bağlı belirgin böbrek yetmezliği gelişebilir. Preeklampside belirleyici renal lezyon glomerüler kapiller endoteliozis ‘dir ve glomerüler kapiller ve mezenkimal hücrelerin şişmesi ile karakterizedir (48).

5.d. Karaciğer

Preeklampsie ye bağlı hepatik bulgular çok çeşitli olabilir; hafif karaciğer fonksiyon testleri artışından , subkapsüler karaciğer hematomu ve hepatik rüptüre kadar değişen seviyelerde kendini gösterebilir. Karaciğer hematomu ve rüptürü genellikle HELLP sendromu ile ilişkilidir. Karaciğer semptomları preeklampsideki maternal mortalitenin %20 ‘sinden sorumludur .

Otopsilerde periportal kanamalar , hepatosellüler nekroz , iskemik lezyonlar , intrasellüler yağlı değişiklikler , fibrin depolanması gibi karaciğer lezyonları görülebilir (48).

5.e. Santral Sinir Sistemi

Preeklampsinin en korkulan komplikasyonu ve aynı zamanda 3. dünya ülkelerinde maternal mortalitenin en önemli sorumlusu kuşkusuz eklamptik konvulziyonlardır.

Eklampsinin etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da vazospazm , fibrin depolanması ve koagülopati sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Beyindeki en sık bulgu vazospazm ve vasküler düzensizlik nedeniyle oluşan beyin ödemidir. Radyolojik incelemelerde posterior fossada beyin ödemi, intrakranial hemoraji gibi lezyonlar görülebilir bu da eklampsideki görme semptomlarını açıklamaktadır.

Santral sinir sistemiyle ilgili diğer önemli bulgular baş ağrısı, görme bulguları ve nadiren temporal görme kaybıdır (48).

5.f. Fetus ve Plasenta

Preeklampside plasentada görülen karakteristik bulgu akut aterosistir. Bu durum spiral arterlerin sitotrofoblastlarca yetersiz invazyonu sonucu oluşur ve plasentada perfüzyonun bozulmasına neden olur. Plasental perfüzyondaki bu bozulma;

oligohidramnios , intrauterin gelişme geriliği , ablasyo plasenta, fetal distres ve fetal ölüm gibi durumlara neden olabilir (48).

6. Preeklampsi Tedavi ve Yönetimi

Preeklampsi önceden normotansif kadında gebeliğinin 20. haftasından sonra hipertansiyon ve proteinürinin gelişmesidir. Preeklampsi hafif veya şiddetli olarak sınıflandırılır (Tablo.2)

Preeklampsinin kesin tedavisi hastalığın ilerlemesine bağlı maternal ve fetal komplikasyonların gelişimini önlemek esasına dayanır.

Gebeliğin sonlandırılması ; gestasyonel yaşa, preeklampsinin ciddiyetine , infertilite öyküsüne ve maternal-fetal duruma bağlıdır.

Hafif veya ciddi preeklampsili hastalar term veya terme yakın dönemde ise doğum düşünülmelidir , oysa ki preterm dönemdeki hastalar için hastalığın ilerlemesine bağlı komplikasyonlar ve preterm doğum karşılaştırılarak yarar-zarar oranına göre hareket edilmelidir. Ciddi maternal end organ disfonksiyon veya fetal distres bulguları varsa gebelik haftası dikkate alınmadan acil olarak doğum planlanmalıdır.

Diğer yandan ; maternal ve fetal durum stabil ise fetal büyüme ve gelişme için konservatif tedavi ile izlem uygundur.

6.a. Hafif Preeklampsisi

36. hafta üzeri gebeler; Uzmanlar hafif preeklampsili 37. hafta veya üzerindeki gebeliklerde doğum tavsiye etmektedirler (75-81). Servikal olgunlaştırıcı ajanlar serviksi uygun olmayan hastalar için kullanılmalıdır. 37. hafta ve üzerindeki gebeliklerde doğum indüksiyonunun faydaları çok merkezli bir çalışmada (HYPITAT) gösterilmiştir. Bu çalışmada rastgele seçilen 756 hafif preeklampsili hasta ve gestasyonel hipertansiyonu olan > 36/0 hafta olan , doğum indüksiyonu uygulanan hastalar ve maternal- fetal monitorizasyon ile bekleme tedavisi tercih edilen hastalar karşılaştırılmışlardır (82).

Rutin indüksiyon 36/0 -36/6 haftalarda ciddi preeklampsisi gelişme oranında azalma ile ilişkili bulunmuştur. (RR 0.71 ,%95 CI 0,56-0,86; mutlak risk azalması %12.76) diğer yandan indüklenen grup kontrol grubuna göre ortalama olarak 1-2 hafta önce normal veya sezaryen doğum ile doğum yapmışlardır (% 14 'e karşı %19). Neonatal gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu çalışma bize operatif doğum ve neonatal morbidite riskinde artış olmaksızın preeklampitik hastalarda erken müdahalenin faydasını göstermektedir. Aynı zamanda indüksiyon uygulanması monitorizasyon ve izlem protokolü ile karşılaştırıldığında ekonomik açıdan daha uygun görülmektedir.

34-36 hafta arası gebeler;Hafif preeklampsili , 34/0-36/0 haftalar arasında stabil maternal–fetal monitorizasyon durumlarında uygun yönetim belirsizdir; çünkü bu hafta grubuna yönelik yeterli randomize çalışma yoktur (84). Bu durumlarda genellikle fetal büyüme ve olgunlaşmayı sağlamak için bekleme ve takip yönetimi uygulanır.

Hastalığın ilerlemesi genellikle yavaştır ve gözlemsel veriler geç başlangıçlı birçok preeklampsi olgusunun hastalığın hafif formu ile terme ulaştığını göstermektedir.

Doğum , ciddi preeklampsi/ eklampsi bulguları (tablo.2) geliştiğinde veya bu bulgular olmaksızın 37. haftada düşünülmelidir.

34. hafta altı gebeler; Büyük sağlık kuruluşlarındaki veriler doğrultusunda 34. hafta öncesi hafif preeklampsili hastalarda ciddi prematüriteye bağlı komplikasyonlar (75-84) düşünüldüğünde bekleme ve gözlem yönetimi önerilmektedir.

6.b Şiddetli Preeklampsi

Şiddetli preeklampsi (Tablo. 2) genellikle ciddi maternal ve fetal komplikasyon gelişimi (örneğin; serebral hemoraji, hepatik rüptür, böbrek yetmezliği, pulmoner ödem, nöbet, trombositopeniye bağlı kanama , IUGR , dekolman plasenta vb.) riskini en aza indirmek için gebelik haftası ne olursa olsun doğum için endikasyon olarak kabul edilir (72-75). IUGR dışında diğer komplikasyon bulguları aniden ortaya çıkabilir.

34 hafta ve üstü gebeler; bu hasta grubunda doğum en uygun tedavidir.Gözlemsel veriler göstermiştir ki; ciddi preeklampsi durumunda hızlı doğum kararı verilirken ani C/S doğum şart görülmemiştir (76-77).

Serviks uygun olmadığı durumlarda indüksiyon amaçlı servikal olgunlaştırma ajanları öncelikli olarak kullanılabilir (78). Ancak çoğu hekim başarı ihtimali düşük uzun indüksiyonlardan kaçınmaktadır.

34 hafta altı gebeler; Sezeryan doğum ; ciddi preeklampsili , 30 haftanın altında, düşük bishop skorlu, fetal kalp trasesi iyi olmayan ve servikal olgunlaştırıcı ajanların başarısız olması muhtemel hastalar için uygundur (78,79,80). Preterm indüksiyon sadece 1/3 oranında vajinal doğumla sonuçlanmaktadır.

Üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında perinatoloji , kadın hastalıkları ve doğum , pediatri uzmanları tarafından takip edilen 34 haftadan küçük gebeliklerde takip ve bekleme tedavisi gebelik haftasının ilerletilmesi açısından bir seçenektir. Bu yaklaşım ve yönetim fetal akciğer maturasyonu için antenatal steroid uygulaması vb. durumları içermektedir.

6.a.i.Doğum Öncesi Hafif Preeklampsili Hastalarda Bekleme Yönetimi

Yatan Hastanın Ayaktan Hasta ile Karşılaştırılması: Yakın maternal takip; gelişebilecek olası ciddi preeklampsi bulguları hakkında bilgi verir ve hızlı progresyon durumlarında hastanın yatan gebe olması bize hızlı müdahale şansı verir.

İlk tanı konulmasından sonra stabil hafif preeklampsili hastaların ayaktan takibi maliyet açısından daha uygundur (84-89) . Ayaktan hasta takibi hastanın evinde veya poliklinik ortamında sağlanabilir.

Preeklampitik hastaların ayakta takip yönetimi ile ilgili veriler sınırlıdır. Randomize gözlemsel bir çalışma maternal ve neonatal morbidite ile ilgili iyi sonuçlar bildirmiştir ancak bu çalışmada ayakta ve yatan hastaların takibini karşılaştırmak için yeterince veri bulunmamaktadır (87). Başka bir çalışmada; maternal ve fetal klinik sonuçlar açısından hospitalizasyon ve ayakta takip arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığını gösterilmiştir (90).

Ayaktan takip hastaları için maternal ve fetal değerler gūnaşırı takip edilmeli bakılmalı gerekirse acil müdahale imkanı sağlanmalıdır.

Tansiyon değerleri dinlenmiş hastalarda düşük olduğundan genellikle fizik aktivitenin kısıtlanması önerilir ancak yatak istirahatinin gebelik sonuçlarını iyileştirdiğine dair kanıt bildirilmemiştir (91). Eğer hastalığın progresyonuna dair bulgu mevcutsa , daha yoğun takip ve olası doğum için hastanın hastaneye yatırılması gereklidir.

Bu hastalar (ayaktan hastalar) ; şiddetli veya sürekli baş ağrısı , görme değişiklikleri, sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı, bulantı, kusma, nefes darlığı, 1-2 gün içinde önemli kilo alımı veya idrar çıkışında azalma gibi durumlarda derhal hastaneye yatış önerilmedir (8).

Ayrıca her gebelikte olduğu gibi fetal hareket azalması, vajinal kanama, karın ağrısı, membran rüptürü veya uterus kontraksiyon durumlarında yine hospitalizasyon önerilmelidir.

6.c.Laboratuvar değerleri: En basit anlamıyla tetkikler; platelet sayımı, serum kreatinin ve serum aspartat transaminaz düzeylerini içermelidir. Bu tetkikler hafif preeklampsili hastalarda progresyonu tespit etmek için haftada bir veya iki kez tekrarlanmalıdır, ciddi preeklampsisi bulgularının ortaya çıkması hastalığın kötüleştiğini gösterir.

Diğer laboratuvar testleri daha az anlamlıdır, örneğin yükselen hematokrit ; hemokonsantrasyonu yani intravasküler konsantrasyon artışını ve hastalığın kötüleştiğini gösterebilirken , hematokrit düşüşü hemolizin bir bulgusu olabilir, serum indirekt bilirübin artışı hemolizin daha iyi bir göstergesidir oysaki LDH artışı ciddi preeklampsisi veya HELLP sendromunun bir bulgusu olabilir. Hemoliz; periferik yaymada şistozitlerin ve helmet hücrelerinin görülmesiyle doğrulanmaktadır.

Birçok çeşitli klinik çalışma ne proteinüri artış oranının , ne de protein miktarının maternal ve perinatal sonuçlar üzerine etkisi olmadığını göstermiştir.

Bir kez tespit edilmiş eşik değer; 300 mg/ 24 saat üzeri proteinüri durumunda 24 saatlik idrar proteinin tekrar bakılması yararlı değildir. Renal fonksiyon takibi için yalnız serum kreatinin düzeyi yeterlidir.

6.d.Hipertansiyon tedavisi: Hafif yüksek kan basıncını antihipertansif ilaçlarla kontrol etmek preeklampsisi seyrini veya perinatal morbidite veya mortaliteyi değiştirmedikten tercih edilmemelidir . Antihipertansif tedavi başlama endikasyonları , ilaç seçimi, kan basıncı hedefleri her hasta için ayrı ayrı ele alınmalıdır.

Çok fazla sodyum kısıtlanması ve diüretik kullanımının rutin tedavilerde yeri yoktur (92-94).

İntravasküler volüm azalmasına rağmen , randomize bir çalışma ; plazma volüm genişleticilerin maternal ve fetal sonuçları iyileştirmedeğini göstermiştir (95).

Ciddi hipertansiyon tedavisinde intravenöz labetolol veya hidralazin veya oral nifedipin kullanılmalıdır.

6.e.Fetal iyilik durumunun değerlendirilmesi: Randomize çalışmalar; optimal iyilik hali ve fetal biyofizik profil kontrol sıklığıyla ilgili yeterli bilgi vermemektedir. Günlük bebek hareket sayımı ve haftada iki kez amnion sıvı volümü değerlendirilmesi ile birlikte NST veya haftada iki kez biyofizik profil skorlaması önerilmektedir.

Optimal doğum zamanının belirlenmesinde; umbilikal arter doppler değerleri oldukça yardımcıdır.

16 randomize çalışmanın metaanalizinde özellikle preeklampsi ve/ veya IUGR ile komplike gebeliklerde umbilikal arter doppler değerlendirilmesi % 29 oranında perinatal ölümlerde azalmayla ilişkili bulunmuştur. (RR 0.71,%95 CI 0,52-0,98) (96).

Doppler bulguları normal olduğunda haftalık değerlendirme uygundur.

6.f.Fetal büyüme değerlendirilmesi: Erken fetal büyüme geriliği preeklampsinin ilk bulgusu ve ciddi hastalık belirtisi olabilir. Sonografik olarak preeklampsi tanısında fetal büyüme kısıtlılığı ve oligohidramnios bakılmalı ve ilk muayenede bu bulgular normal ise 3 haftada bir USG tekrarlanmalıdır. Fetal büyüme suboptimalse muayeneler daha sık yapılmalıdır .

6.g.Antenatal kortikosteroid: Her ne kadar preeklampsi (fiziksel stres nedeniyle) fetal akciğer maturasyonunu hızlandırırsa da neonatal RDS preeklampsili hastaların prematüre yenidoğanlarında daha sık görülmektedir (97,98).

Antenatal kortikosteroid (betamethasone) 34 haftadan küçük ciddi preeklampsi gelişmesi muhtemel ve erken doğum riski olan hastalarda fetal akciğer maturasyonunu sağlamak için kullanılmalıdır (97,98).

6.h.İntrapartum monitörizasyon: Devamlı maternal- fetal monitorizasyon doğum esnasında hipertansiyonda kötüleşme , maternal hepatik, renal , kardiyopulmoner , nörolojik veya hematolojik fonksiyonların bozulmasını gösterebilir. Optimal uygulama için kanıta dayalı standart bir yaklaşım yoktur.

6.ı.PE Vakalarında İntravenöz Hidrasyon: Sıvı dengesi özellikle pulmoner ödem riski ve 3. boşluğa sıvı kaçıışı olan ciddi preeklampsili hastalarda yakından takip edilmelidir. Kanama gibi aktif sıvı kaybının olduğu durumlar dışında 80 cc/ saatlik mayiler yeterli olmaktadır. Oligüri ; sıvı tedavisine yanıt alınamayan hipovolemik durumlarda tolere edilebilir. Diüretikler yalnızca pulmoner ödem tedavisinde yer alır.

6.i. Anestezi: Preeklampsili hastalarda nöroaksiyel teknikler genellikle güvenli ve etkilidir. Burada 2 komplikasyondan çekinilir.

1. Intravasküler volüm azalması ve sempatik blokaj nedeniyle kan basıncında ani düşüşler ,
2. Ciddi trombositopenili hastalarda peridural hematoma görülebilir.

Sezaryen için genel anestezi ile ilişkili major komplikasyonlar entübasyon sırasında kan basıncında geçici ani artışlar (noxious stimulusu yanıt), kardiyak outputta ve sistematik vasküler dirençte azalmaya bağlı hipotansiyon ve orofaringeal ödemden kaynaklı entübasyon zorluğudur. Bu nedenle anestezi ekibi tarafından hastanın operasyon öncesinde değerlendirilmesi önemlidir.

6.j.İnvaziv hemodinamik monitörizasyon: İnvaziv hemodinamik monitorizasyon ciddi kalp hastalığı , ciddi oligüri, dirençli HT veya pulmoner ödem gibi bulgularla komplike hastalarda yararlıdır (72).

Birçok hasta bu gibi invaziv yöntemler olmaksızın takip edilebilir, böylece arteriyel ve santral venöz kateterizasyona bağlı komplikasyonlarla karşılaşmaz. Bu konuda randomize çalışma yapılmamıştır (100).

6.k.Nöbet Proflaksisi: Randomize çalışmalardan elde edilen verilere dayanılarak hem hafif hem de ciddi preeklampitik hastalarda intrapartum MgSO₄ tedavisi kullanılmaktadır. Her ne kadar tedavi edilmeyen hafif preeklampsili hastalarda nöbet ve ölüm çok nadir görülse de gerek maliyeti gerekse düşük toksisitesi nedeniyle MgSO₄ nöbet proflaksisindeki kullanımı yarar- zarar oranı da düşünüldüğünde mantıklı görülmektedir.

10.000 hastayı içeren plasebo kontrollü randomize bir çalışmada (MAGPIE ; Magnesium Sulfate for Prevention of Eclampsia trial), yaklaşık 100 hafif preeklampsili hasta ve 60 ciddi preeklampsili hastada nöbeti engellemek için MgSO₄ tedavisine ihtiyaç duyulmuştur (99).

Nöbet profilaksisinin hastalığın progresyonunu engellemediği bilinmelidir. Magnezyum tedavisi almış veya almamış yaklaşık % 10-15 oranında hafif preeklampsi hastasında ciddi preeklampsi bulguları veya ablasyo plasenta gelişmiştir (101-102).

Yalnızca gestasyonel hipertansiyonu olan hastalara nöbet profilaksisi uygulanması önerilmez, çünkü bu grupta nöbet geçirme riski %0,1'in altındadır (103).

6.1.Magnezyum Sülfatın Diğer Antikonvülzanlarla Karşılaştırılması: Dünya çapında eklampsi gelişimini engellemek için ilk olarak kullanılan tedavi magnezyum sülfattır (8, 84, 104)

Randomize çalışmalar (99,105,106) ve uzun bir gözlem serisi (107); magnezyum sülfatın nöbet gelişmesini engellemede fenitoine (105), yalnız başına nimodipine (106) veya plaseboya (107) göre çok daha etkin olduğunu göstermiştir.

Örnek olarak ; Parkland Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde doğum yapmış 2138 preeklampitik hastayı içeren bir çalışmada eklampitik nöbetleri engellemek amacıyla magnezyum sülfat ve fenitoin tedavisi karşılaştırılmıştır. Eklampsi nöbeti ; fenitoin alan 1089 hastanın 10'unda gelişmiştir, oysa ki magnezyum alan 1049 hastanın hiçbirinde eklampsi gelişmemiştir (105). Maternal ve neonatal sonuçlar açısından her iki grupta anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Eklampitik hastalarda yapılmış randomize çalışmaların metaanaliz sonuçlarına göre , rekürren nöbetlerin önlenmesinde magnezyum sülfat , fenitoin , diazepam

veya litik kokteyle (klorpromazin, prometazin ve petidin) göre çok daha güvenli ve etkin bulunmuştur (108).

6.m.Magnezyum Sülfat Tedavisi ve İzlemi: Optimal magnezyum rejimi, ne zaman başlanması veya sonlandırılması gerektiği konusunda kesin bir görüş birliği yoktur (108). Tedavi genellikle doğum veya indüksiyon başlangıcında veya sezaryen öncesinde başlatılır (109,110).

Çoğunlukla tedavi doğum eyleminde olmayan stabil antepartum hastalara verilmez. Ancak bazen bekleme ve izlem yönetimi düşünülen ciddi preeklampsili hastalarda uygulanabilir.

6.n.Magnezyum Sülfat Dozu: Magnezyum sülfat tedavisi dozu ve yöntemi değişmektedir (4-6 gram arası yükleme dozu sonrasında 1-3 gram/ saat arası idame dozu şeklindedir), en sık kullanılan rejim dozu 15-20 dakikada gidecek şekilde iv. 6 gram magnezyum sülfat ile yüklemeyi takiben saatlik 2 gram devamlı infüzyondur (72,102,107,110).

Alternatif bir yöntem olarak; her kalçaya 5 gram im. (toplamda 10 gram) magnezyum sülfatı takiben her 4 saatte bir ; 5 gr im magnezyum sülfat uygulanmasıdır. Fakat bu yöntemin yan etkisi daha fazladır, özellikle enjeksiyon bölgesinde ağrı çok sık görülür.

Retrospektif verilere göre 4,8-8,4 mg/dl(2,0 - 3,5 mmol/l) terapötik aralığı tavsiye edilse de , konvülziyonların önlenmesinde kesin olarak bir eşik değeri belirlenememiştir (111). 6 gramdan az yükleme dozu (4,5 mg/dl'nin altı) büyük çoğunlukla subterapötik magnezyum düzeyi ile sonuçlanmaktadır (107-112).

Magnezyum sülfat böbrekler yoluyla atıldığından serum kreatinin düzeyi 1.0 mg/ dl üzeri ve böbrek yetmezliği olan hastalarda dozu dikkatli ayarlanmalıdır.

Böyle hastalarda dağılım hacimleri değişmediğinden standart yükleme dozu , azaltılmış idame dozu (saatlik 1 gram veya serum kreatinin düzeyi 2,5 mg/dl ‘nin üzerindeyse idame tedavisi verilmez) belirlenmelidir ve serum magnezyum düzeyleri her 6 saatte bir olacak şekilde yakın takip edilmelidir.

Hipermagnezeminin ilk bulgusu refleks kaybı olduğundan öncelikli olarak patellar refleks sonrasında solunum sayısı (12 /dk üzeri olmalıdır), saatlik idrar çıkışına (100 cc / saat üzeri olmalıdır) bakılmalıdır.

Potansiyel magnezyum toksisitesi açısından hasta klinik olarak yakından takip ediliyorsa , serum magnezyum takibi gereksizdir. Klinik olarak toksisite semptomu bulunursa idame tedavisinin dozu azaltılmalıdır.

6.o.Magnezyum Sülfat Tedavi Süresi: Magnezyum sülfat tedavisi genellikle postpartum 24 saat süresince devam edilir. Zamanlama ve tedavinin yönlendirilmesiyle ilgili kesin bir veri yoktur. Hafif preeklampsili hastalarda 12 saat sonra tedavinin kesilmesi güvenli olabilir (113).

Ciddi preeklampsili veya eklampsili hastalarda nöbet proflaksisi genellikle postpartum 24-48 saat devam ettirilir (Bu dönem sonrasında rekürren nöbet geçirme riski düşüktür).

Magnezyum sülfat tedavisinin süresini hastada postpartum iyileşme bulguları görülüyorsa uzatmak veya klinik olarak iyileşme bulguları (örn. ardışık 2 saat için bakılan idrar çıkışı ≥ 100 ml/saat , baş ağrısı , görme bozuklukları, epigastrik ağrı, ciddi

hipertansiyon gibi bulguların kaybolması) gösteren hastalarda tedavi süresini kısaltmak mümkündür (114- 117)

Diürez (4 l/gün ‘den fazla) preeklampsi ve eklampsinin çözünmesinde önemli bir bulgu olarak düşünülse de nöbet gelişmesini engellediği garanti edilmemiştir (118).

Postpartum dönemde kalıcı böbrek yetmezliği olan hastalarda magnezyum toksisitesini önlemek için uzun bir dönem magnezyum sülfat tedavisi uygularken dikkatli olmak önemlidir.

6.ö.Magnezyum Sülfat Tedavisinin Komplikasyonları ve Yan Etkileri: Magnezyum sülfat ciddi myastenik krizi tetikleyebilmesi nedeniyle myastenia gravesli hastalarda kontraendikedir.

Vaka raporlarında magnezyum sülfat ve kalsiyum kanal blokörlerinin birlikte kullanılmasına bağlı gelişen nöromuskular blokaj ve hipotansiyon durumları gösterilmiş olsa da gelişme riski oldukça düşüktür (119).

Hızlı infüzyon periferik vazodilatasyon ve kan basıncında düşüşe bağlı flushing, ısı artışına neden olur . Bulantı, kusma, baş ağrısı, kas güçsüzlüğü, görme bozuklukları, ve çarpıntı da oluşabilir. Dispne ve göğüs ağrısı ; magnezyum sülfat tedavisinin nadir görülen bir yan etkisi olan pulmoner ödemin bulguları olabilir.

Magnezyum sülfat toksisitesi serum konsantrasyonuyla ilişkilidir; derin tendon reflekslerin kaybı 9,6-12,0 mg / dl (4.0 - 5.0 mmol / l), solunum felci de 12,0- 18,0 mg/dl (5.0- 7,5 mmol / l) düzeylerinde görülür , 24 -30 mg / dl (10.0- 12.5 mmol / l)’de kardiyak arrest oluşur.

Kalsiyum glukonat (bir gram intravenöz 5-10 dakikada gidecek şekilde) sadece kardiyorespiratuar arrest gibi magnezyum toksisitesinin yaşamı tehdit eden semptomlarında uygulanmalıdır .

Magnezyum sülfat zayıf tokolitik olmasına rağmen ,doğum süresini etkilememektedir (120).

Magnezyumun tokolitik etkisine bağlı uterin atoni nedenli postpartum hemoraji görülebilmektedir (106).

Magnezyum serbestçe plasentadan geçtiğinden, kord kanındaki konsantrasyonu , maternal kandaki konsantrasyonuna yakındır. Maternal magnezyum tedavisi fetal kalp hızı ortalamasında azalmaya neden olsa da baseline normal sınırlardadır aynı zamanda fetal kalp hızı variabilitesinde azalmayla sonuçlanır, bu azalma minimaldir veya olmayabilir (121) . Biyofizik profil, nonstres test reaktivitesi gibi antenatal fetal değerlendirme testi sonuçları önemli ölçüde değişmez (122).

Magnezyum tedavisi paratiroid hormon salınımının supresyonuna bağlı total ve iyonize serum kalsiyum düzeyinde geçici bir düşüşe neden olabilir (123). Nadiren hipokalsemi ; myoklonus, delirium, EKG anormallikleri vb. semptomlar gösterebilir. Magnezyum tedavisinin durdurulması normal serum kalsiyum seviyesine ulaşılmasına yardımcı olur. Semptomlar devam ediyorsa Kalsiyum glukonat 1 gram iv 5-10 dakikada gidecek şekilde uygulanabilir.

6.p.Magnezyum sülfatın antikonvülzan etki mekanizması: Magnezyum sülfatın antikonvülzan etki mekanizması kesin olarak aydınlatılamamıştır. Birincil etkisinin santral olduğu düşünülmektedir. Öne sürülen hipotezler; n-metil d-aspartat (NMDA) reseptör üzerinden nöbet eşiğinin yükseltilmesi, non-spesifik kalsiyum kanal blokörü etkisine sekonder santral sinir sisteminde membran stabilizatörü rolü üstlenmesi bunun yanı sıra motor sinir ucundan asetilkolin salınımını azaltmasıdır (124,125).

Diğer bir teori; serebral damarlarda kalsiyum bağımlı arteriyel vazospazma karşıt olarak vazodilatasyon oluşması ve böylece kafa içi basıncın azalmasıdır (126).

6.r.Postpartum yönetim: Ağrı kontrolü için nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanımı; kötü kontrollü hipertansiyon, oligüri, böbrek yetmezliği veya trombositopeni olan hastalarda kaçınılmalıdır.

Postpartum optimal izlem konusunda kanıta dayalı veri bulunmamaktadır. Magnezyum sülfat tedavisi devam ediyorsa her iki saatte bir vital bulgular takip edilmeli, ardışık iki kez bakılan laboratuvar sonuçları normal olana dek tetkikler tekrarlanmalıdır. Şiddetli hipertansiyon tedavi edilmelidir; antihipertansif tedavi bazı hastalarda kan basıncının normale döndüğü zaman kesilmelidir.

Hastalar hipertansiyon ve laboratuvar bulguları tam iyileşinceye kadar ayaktan takip edilmelidir. Alternatif tanılar; 3-6 ay sonrasında kalıcı anormal bulguları olan hastalarda düşünülmelidir (127).

III.GEREÇ VE YÖNTEM:

III.A.GEREÇLER;

İMMÜNHİSTOKİMYA GEREÇLERİ:

UBB BARKOD	MALZEME CINSİ
1 .5051663815994	VEGF 7 ML RABBIT RB-222-R7 (Thermo scientific)
2. UBB KAPSAM DIŞI	VEGFR-1 ANTIBODY (Genetex)
3. 5051663818568	NFkB RABBIT 7 ML RB-9034-R7 (Thermo scientific)
4. 8957520022536	SENSITEK HRP ANTI-POLYVALENT LAB PACK (Scytek)
5. 8957520021768	PEROXIDE BLOCK 125 ML (Scytek)
6. 8957520021812	AEC CHROMOGEN SUBSTRATE KİT(Scytek)
7. 8957520022048	IMMUN MOUNT (Aqueous Mount) 30 ML(Scytek)
8. 8957520022895	CITRATE BUFFER (10X) PH 6.0 (Scytek)
9. UBB KAPSAM DIŞI	TRIS BUFFERED SALINE (25x) pH 7.4 (Scytek)

10. 8957520021737	NORMAL ANTIBODY DILUENT (PHOSPHATEW)(Scytek)
11. UBB KAPSAM DIŞI	DISI HAEMALUM OF MAYER-HCL
12. +H90548104A	MIKROTON BIÇAGI
13. UBB KAPSAM DIŞI	CDIs SUPER PAP PEN (HIDROFOBİK KALEM)
14. UBB KAPSAM DIŞI	LAM POZITIF YÜKLÜ 72 LİK KUTU
15. UBB KAPSAM DIŞI	LAMEL 24X50

III.B. YÖNTEMLER:

Çalışma öncesi Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 22 / 03 / 2012 tarih ve 2012 / 42 sayılı karar ile çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açısından sakınca olmadığına dair onay alındı.

Çalışmaya 01.02 .2008 – 01.10. 2012 tarihleri arasında A.İ.B.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına başvurup doğumunu sezaryen veya vajinal doğum şeklinde gerçekleştirmiş 3. trimesterde bulunan kontrol grubu olarak 30 normal , çalışma grubu olarak 32 preeklampitik gebenin plasenta materyalleri immunhistokimyasal olarak incelenmiştir.

Preeklampsi tanısını doğrulamak için ACOG 2002 (8) preeklampsi kriterleri doğrultusunda vaka grubunun 20. gebelik haftası sonrası sistolik kan basıncı: 140 mmHg ≤ ve / veya diastolik kan basıncı 90 mm Hg ≤ ve 24 saatlik idrarda bakılan

protein düzeyinin 300 mg/dl üzerinde olduğu (1 haftadan uzun ara vermemek üzere, en az 6 saat arayla 2 kez bakılan) doğrulandı, preeklampsi olguları hafif- ağır preeklampitik hastalar olarak ayrıldı.

Diabetes Mellitus, kronik hipertansiyon, hiper/hipotiroidi, mol gebeliği ve çoğul gebeliği olan gebeler çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubunda obstetrik anamnezinde daha önceki ve şimdiki gebeliğinde herhangi bir patoloji (plasenta previa, ablasyo plasenta, nedeni belirsiz IUGR v.b.) saptanmayan normal gebeler seçildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin ayrıntılı anamnezleri alındı. Gebelerin yaş, boy , kilo , sistolik ve diastolik kan basıncı düzeyleri , önceki obstetrik öyküleri sorgulandı.

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların patolojik incelemeye gönderilmiş plasenta materyalleri patoloji birimi tarafından formaline yatırılıp parafin bloklarda saklandı. Ayrılan materyaller Patoloji Anabilim Dalı blok arşivinde muhafaza edildi.

Patoloji laboratuvarında %10'luk tamponlanmış formaldehitte fikse edildikten sonra parafin bloklar halinde saklanan plasenta biyopsilerinin her birinden mikrotom ile 3,5 mikron kalınlığında üçer kesit alındı.Bir gece 62 °C' de etüvde bekletildi. 30 dakika ksilen solüsyonda bekletilerek deparafinize edildi. Dokuların etrafları pap pen ile sınırlandırıldı.

%96-%100 etanolda onar dakika , distile suda 2-3 dk bekletildikten sonra üzerine 3 defa TBS (Tris Buffer Solüsyonu ; 950 cc distile su + 50 cc TBS) püskürtölüp

yıkandı. Sonrasında VEGF ; EDTA (270 cc distile su + 30 cc EDTA) ile NFkB ve VEGFR-1 ;Sitat (270 cc distile su + 30 cc citrat) ile mikrodalga fırında 800 watt 5 dakika , 450 watt 5 dakika , 350 watt 5 dakika , 150 watt 5 dakika kaynatıldı. 20 dakika soğumaya bırakıldıktan sonra TBS ile 3 defa yıkanıp kurutuldu. 10 dakika hidrojen peroksit (H₂O₂) maruz bırakılmıştır. Sonrasında tekrar TBS ile yıkanıp 5 dakika UV-Blokta bekletildi. Bundan sonra bir saat primer antikorda bekletildi. (VEGF –Ab ; Thermo scientific, cat no: RB-222-R7; 7 ml, VEGFR-1 antibody; GENETEX, cat no: GTX61100 100 wl; IHC; 1:250 oranında dilüe edilerek kullanıldı , NF kappa B/p 65 Rabbit Polyclonal Antibody ; Thermo scientific cat no: RB-9034-R7; 7 ml.)

TBS solüsyonla 3 defa yıkanıp kurutulduktan sonra 15 dakika sarı renkli solüsyona (Biotinylated Goat Anti- Polyvalent) , TBS ile yıkanıp kurutma işleminden sonra 15 dakika kırmızı renkli solüsyona (Streptavidin Peroxidase) maruz bırakılıp tekrar TBS ile yıkanıp kurutuldu .İmmunhistokimyasal boyamada AEC kromojen yerine DAB kromojeni (20 µl; DAB kromojen + 1000 µl :DAB substrat oranında dilüe edilerek) tercih edildi . Işıksız ortamda preparatlar 20 dk DAB kromojende bekletildi. 3 dakika distile suda yıkanıp kurutulduktan sonra zemin boyama için 2-3 dakika mayer-hematoksilende bekletildi. 3 dakika tekrar distile sudan geçirildikten sonra 15 saniye amonyaklı suda bırakılıp, musluk suyuyla 3 dakika yıkandıktan sonra 15 dakika %96 .lık etanolde bırakıldı. Kurutulup 15 dakika ksilende bekletildi. Doku yapıştırıcısıyla kapatma işlemi yapıldı.

Bu materyaller immunhistokimyasal olarak VEGF, VEGFR-1 , NFkB antikorları ile A.İ.B.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvar görevlileri ve araştırmacı tarafından boyandı.

Immunohistokimyasal boyamada VEGF-Ab , VEGFR-1 Antibody, NFkB (VEGF –Ab; Thermo scientific,cat no: RB-222-R7;7 ml, VEGFR-1 antibody; GENETEX, cat no:GTX61100 100 wl; IHC; 1:250 oranında dilüe edilerek kullanılmıştır, NF kappa B/p65 Rabbit Polyclonal Antibody ; Thermo scientific cat no: RB-9034-R7; 7 ml.) kullanıldı.

İMMUNHİSTOKİMYA BOYANMA SKORLAMALARI:

Literatürde farklı birçok skorum sistemi verilmektedir (71,128-133).

Başok ve arkadaşları yaptığı çalışmada ; prostat dokusunu VEGF boyanma yaygınlık ve boyanma şiddetini şu şekilde değerlendirmiştir; Boyanma şiddeti; boyanma yok ise (-) , hafif boyanma (+), orta boyanma (+ +), kuvvetli boyanma (+++) ve boyanma yaygınlığı ; boyanma yok (-), % 0-25 (+), % 25-50 (+ +), %50' nin üzeri (+ + +) olarak değerlendirilmiştir (71). Bizim de çalışmamızda bu değerlendirme yapıldı .

Çırpanlı ve arkadaşları preeklampitik hastaların plasentalarında IHK olarak VEGF, EGF-R ve TGF- alfa boyanmasında H-Skoru adı verilen semikantitatif bir skorum algoritması kullanmışlardır. H-Skoru; noyanma derecesi (I) ve her derecede boyanan hücrelerin yüzdesinin (PC) çarpımıyla elde edilmektedir. Boyanma derecesi : (0) boyanma yok , (+1) zayıf boyanma, (+2) orta boyanma , (+3) güçlü boyanma ve boyanma yüzdesi ; x40 büyütme alanında seçilen 100 hücreden kaç tanesinin boyandığı % şeklinde hesaplanmıştır (128).

Bir uzmanlık tezinde meme kanserli hastalarda COX-2 ekspresyonunu immunohistokimyasal olarak araştırılmıştır. Boyanma oranını 0'dan 4'e kadar sınıflandırılmıştır; 1. %1-25 tümör hücre boyanması , 2. %26-50 tümör hücre boyanması, 3. % 51-75 tümör hücre boyanması , 4. %76-100 tümör hücre boyanması . Boyanma şiddeti ise 0(negatif) , 1(zayıf) , 2(orta) , 3(kuvvetli) olarak alındı. Immun reaktif skor : pozitif boyanan hücrelerin oranının derecesi ile boyanma şiddetlerinden elde edilen skorların birbirleriyle çarpımından elde edilmiştir (129).

Diğer bir uzmanlık tezinde ise hafif- şiddetli preeklampsili gebelerin plasenta ve plasenta yataklarında TGF Beta 1 , 2 ve 3 izoformlarının İHK olarak değerlendirilmesinde boyanma şiddetini kullanılmıştır . (0) Boyanma yok, (+) az boyanma , (+ +) orta boyanma , (+ + +) kuvvetli boyanma (130).

Başka bir yan dal uzmanlık tezinde; NFkB ve EGF-R 'nin normal kalın barsak mukoza epitelinde , tümör dokusunda ve metastatik lenf düğümlerindeki tümör dokusunda sitoplazmik, EGF-R 'nin aynı dokularda membranöz boyanması gösterilmiş, boyanma yoğunluğu ve yaygınlığı açısından normal mukoza ve karsinom dokuları incelenmiştir. Boyanma yoğunluğu (+ + +) üzerinden , yaygınlık ise % 0-33 olan olgularda (+) , % 33- 66 olan olgularda (+ +) ,% 66 'nın üstündeki olgularda(+ + +) olarak skorlanmıştır. Hiç boyanma görülmediğinde yoğunluk ve yaygınlık açısından (-) olarak değerlendirilmiştir (131).

Bir çalışmada; küçük hücreli dışı AC kanserli hastalarda İHK ile NFkB için tümör dokusunda nükleer boyanmanın olduğu alanlarda beş farklı alan gözden geçirilerek nükleer boyanma açısından % 10 'dan az olan olgular (-), %10 'dan fazla olan olgular ise (+) olarak değerlendirmişler (132).

Diğer bir literatürde ; IUGR ve Preeklampsi ile komplike hastaların plasentalarında NFkB immunreaktivitesini incelediler. Boyanma şiddet ve yaygınlığını birlikte ele alarak ;0 ; boyanma yok , +1 ; zayıf ve fokal boyanma, +2 ; zayıf ve diffüz boyanma , +3 ; güçlü ve diffüz boyanma şeklinde skorlanmıştır (133).

İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME:

Çalışmada elde edilen veriler, istatistiksel analizler için SPSS (statistical package for social sciences) for Windows 17.00 programı kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirmede tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama , standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında dağılımı normal olanlarda (homojen) Student t testi, dağılımı normal olmayanlarda (heterojen) ise Mann Withney U testi kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırmalarında Ki-kare testi ile . Fisher'ın Kesin Ki-kare testi,niceliksel verilerin bağıntısında Pearson korelasyon ve tekrarlayıcı özellikte niteliksel verilerde Wilcoxon testi kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR:

Çalışma ; 01.02.2008 - 01.20.2012 tarihleri arasında A.İ.B.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda doğumu gerçekleştirmiş yaşları 20 – 43 arasında değişmekte olan kontrol grubu; 30 normal , çalışma grubu ;32 preeklampitik gebe olmak üzere toplam 62 hastanın plasentasının immunhistokimyasal incelemesini içermektedir. Olguların demografik ve klinik bulguları tablo -4 'te gösterilmiştir.

Preeklampitik gruptaki hastaların hepsi ACOG 2002 bildirisindeki preeklampsinin tanı kriterlerine uymaktadır (11).

Tablo-4:Tüm Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri:

Parametre	Kontrol grubu n:30 Ort $\pm$ st. sapma	Preeklampsi grubu n: 32 Ort $\pm$ st. sapma	P değeri
Yaş	28,3 $\pm$ 5,0	30,1 $\pm$ 6,1	0,221
Gravida	2,3 $\pm$ 0,9	2,1 $\pm$ 1,5	0,118
Parite	0,8 $\pm$ 0,7	0,8 $\pm$ 1,1	0,377
Gebelik haftası	38,7 $\pm$ 0,9	35,7 $\pm$ 2,5	p< 0,0001
Doğum ağırlığı (gr.)	3414,8 $\pm$ 388,1	2362,7 $\pm$ 798,0	p< 0,0001
Plasenta ağırlığı (gr.)	653, 7 $\pm$ 127,2	452 ,2 $\pm$ 119,2	p< 0,0001
Apgar skorları, 1.dk	8,4 $\pm$ 0,8	6,6 $\pm$ 2,6	p=0,0003
Apgar skorları, 5.dk	9,7 $\pm$ 0,6	8,0 $\pm$ 2,8	p=0,0003
BMI (kg/m2)	31,5 $\pm$ 2,6	32,5 $\pm$ 5,0	0,773
MAP (mm Hg)	83,2 $\pm$ 8,4	112,1 $\pm$ 12,5	p< 0,0001

MAP (Mean Arterial Pressure) :ortalama arteriyel basınç

BMI (Body Mass Index): vücut kitle indeksi

Ort.: ortalama , st. sapma:standart sapma

Preeklampitik çalışma grubunda yaş 20- 43 aralığında değişmekte olup ortalama $30,1 \pm 6,1$ olarak , kontrol grubunda ise yaş; 20 -39 aralığında değişmekte olup ortalaması $28,3 \pm 5,0$ olarak bulundu.

Çalışma grubunda gravida 1-7 arasında , para 0-5 arasında değişirken, kontrol grubunda gravida 1-4, para 0-3 arasında değişmekteydi. Ortalamaları sırasıyla çalışma grubunda gravida $2,1 \pm 1,5$, para $0,8 \pm 1,1$, kontrol grubunda gravida $2,3 \pm 0,9$, para $0,8 \pm 0,7$ olarak tespit edildi. Gravida ve parite açısından p değerleri sırasıyla 0,118 , 0,377 olarak saptandı. Primigravida oranı PE grupta % 46,9 (15/32) , kontrol grubunda ise % 20 (6/30) olarak saptandı (p=0,0493). Gravida ve parite açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemesine rağmen PE grubunda primigravida oranı istatistiksel olarak yüksek değerlendirildi (p=0,0493).

BMI açısından her iki gruba baktığımızda ; çalışma grubunda BMI dağılımı 25– 51 arasında değişirken ortalaması $32,5 \pm 5,0$, kontrol grubunda ise dağılım 36 – 40 arasında ve ortalaması da $31,5 \pm 2,6$ olarak bulundu.

Yaş, gravida , parite , BMI açısından her iki grupta anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. P değerleri sırasıyla şu şekildedir; 0,211 , 0,118 , 0,377 , 0,773 .

Gebelik haftalarına bakıldığında preeklampitik grubun çok anlamlı olarak erken dönemlerde gebeliklerinin sonlandırıldığı görüldü ($p < 0,0001$) . Doğum haftası olarak çalışma grubu 28 - 39,6 hafta aralığındadır , ortalaması $35,7 \pm 2,5$ iken kontrol grubu ; 36,6 – 40,3 hafta aralığındadır ve ortalaması $38,7 \pm 0,9$ olarak değerlendirildi.

Yenidoğan ve plasenta ağırlıkları açısından bakıldığında çalışma grubunda bu değerler çok anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,0001$).

PE grupta yeni doğan ağırlıkları 837 - 4455 gr arasında (ort. : $2362,7 \pm 798,0$) plasenta ağırlıkları ise 205 – 705 gr arasında değişiklik gösterirken (ort.: $452,2 \pm 119,2$), kontrol grubunda yeni doğan ağırlıkları 2900 – 4485 gr arasında (ort : $3414,8 \pm 388,1$), plasenta ağırlıkları 453 - 1100 gr arasında dağılım göstermekteydi (ort.: $653,7 \pm 127,2$).

Apgar 1. ve 5. dakika skorları PE grubunda anlamlı olarak düşük bulundu ($p:0,0003$). Çalışma grubunda apgar 1. dakika ortalaması $6,6 \pm 2,6$, 5. dakika ortalaması $8,0 \pm 2,8$ iken, kontrol grubunda 1. dakika apgar ortalaması $8,4 \pm 0,8$, 5. dakika apgar ortalaması $9,7 \pm 0,6$ olarak tespit edildi.

Ortalama arteriyel basıncı (MAP) ; sistolik basıncın 1/3'ü , diastolik basıncın 2/3'ü alınarak elde edilmektedir. MAP değerleri istatistiksel açıdan çalışma grubunda çok anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,0001$). Çalışma grubunda MAP ortalaması $112,1 \pm 12,5$ iken , kontrol grubunda MAP ortalama değeri $83,2 \pm 8,4$ olarak saptandı.

Çalışma grubunda yalnızca bir hasta (%3,0) normal vajinal doğum ile doğum yapmış olup, diğer hastaların hepsine sezaryen (n: 31, %97,0) uygulandı. Sezaryen endikasyonlarına göre değerlendirildiğinde; 8 şiddetli preeklampsiye geçiş (% 26,0), 2 HELLP sendromu (%6,0) , 16 fetal distres (%52,0), 1 malprezentasyon (%3,0) ,3 eski sezaryen (%10,0) ve 1 mükerrer sezaryen (% 3,0) yer almaktaydı (Tablo-6).

Kontrol grubunda ise 16 (% 53) hastaya vajinal doğum , 14 (% 47) hastaya sezaryen uygulandı. Endikasyonlar arasında ;7 eski sezaryen (% 50) , 5 sefalopelvik uyumsuzluk (%36) ,1 fetal makrozomi (% 7) , 1 malprezentasyon (%7) yer almaktaydı. Tablo 5 ve Tablo 6 ‘da normal ve preeklampitik grupta vajinal doğum , sezaryen oranları ve C/S endikasyonları oranlarıyla birlikte belirtilmiştir .

Tablo-5: Kontrol Grubu ve Preeklampitik Grupta C/S ve NVD Oranları

Gruplar	NVD		C/S		TOPLAM	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
PE GRUBU	1	(%3,0)	31	(%97,0)	32	(%100)
KONTROL GRUBU	16	(%53,0)	14	(%47,0)	30	(%100)

Tablo-6: Kontrol Grubu ve Preeklampatik Grupta C/S Endikasyonları ve Oranları

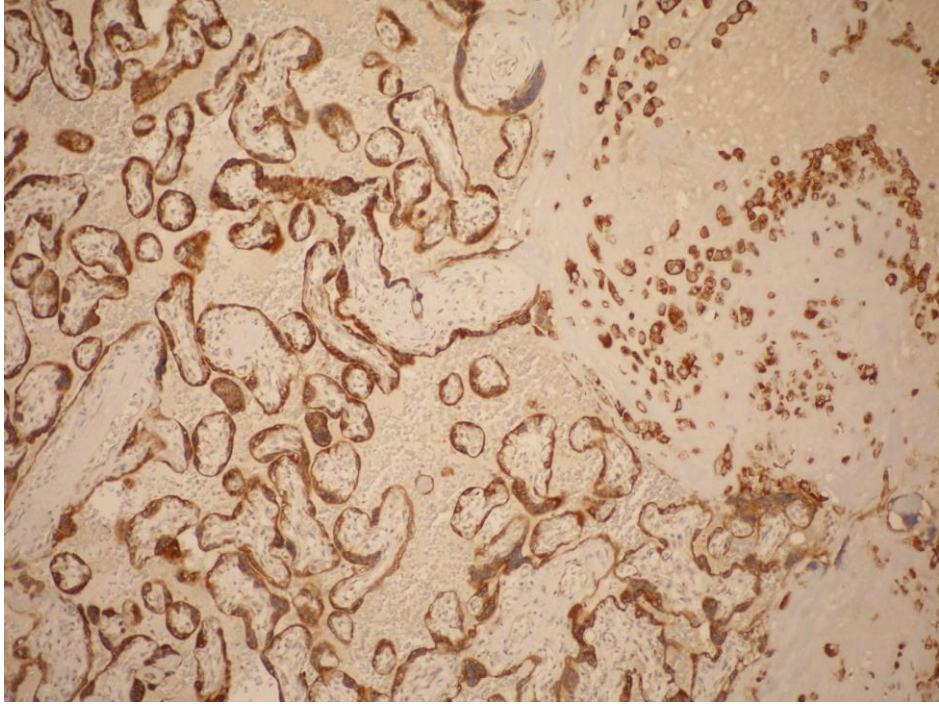
C/S ENDİKASYONLARI	PREEKLAMPTİK GRUP		KONTROL GRUBU	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
ŞİDDETLİ PREEKLAMPSİYE GEÇİŞ	8	(%26 ,0)	0	(%0,0)
HELLP SENDROMU	2	(%6,0)	0	(%0,0)
FETAL DİSTRES	16	(%52,0)	0	(%0,0)
MALPREZENTASYON	1	(%3,0)	1	(% 7,0)
CPD (SEFALOPELVİK UYUMSUZLUK)	0	(%0,0)	5	(%36,0)
FETAL MAKROZOMİ	0	(%0,0)	1	(% 7,0)
ESKİ C/S	3	(%10,0)	7	(% 50,0)
MÜKERRER C/S	1	(%3,0)	0	(%0,0)
TOPLAM	31	(%100,0)	14	(%100,0)

Çalışmamızda VEGF, VEGFR-1 ve NFkB boyanma şiddeti ve yaygınlığı şu şekilde değerlendirildi ; Boyanma şiddeti ; boyanma yok ise (0) , hafif boyanma (1+) , orta boyanma (2+) , kuvvetli boyanma (3+) ve boyanma yaygınlığı ; boyanma yok (0) , % 0-25 ; (1+) , % 25-50 ; (2+) , %50' nin üzeri ; (3+) olarak skorlandı (71) .

Primer antikorların yaygınlık ve şiddet gruplandırmasında çok fazla değer karşılaştırması olması ve her bir gruplandırmaya düşen beklenen değerler yeterli olmaması nedeniyle Ki kare testi yerine Mann Whitney U testi kullanıldı .

Gruplar arasında primer antikor boyanma şiddet ve oranı karşılaştırıldığında sadece VEGF yaygınlığı açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunamadı . Ortalama ve standart değerleri sırasıyla çalışma grubunda $2,06 \pm 0,76$ (33,66) , kontrol grubunda ; $1,83 \pm 0,65$ (27,20) olarak bulundu ($p= 0,270$).

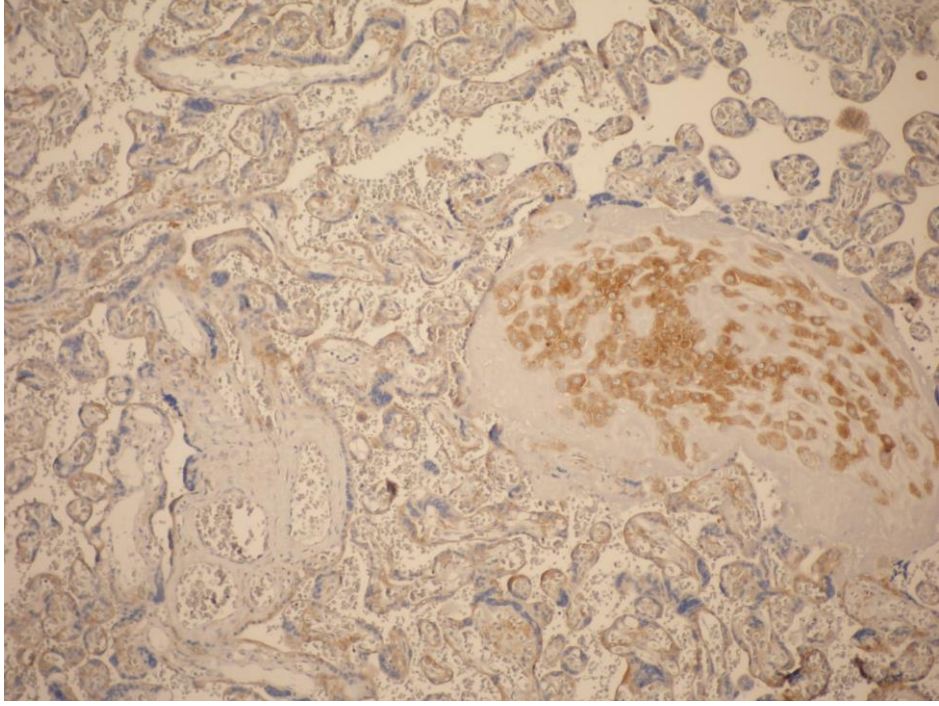
VEGF boyanma şiddeti , VEGFR-1 boyanma şiddet ve yaygınlığı karşılaştırıldığında PE grupta anlamlı bir artış görülmektedir.



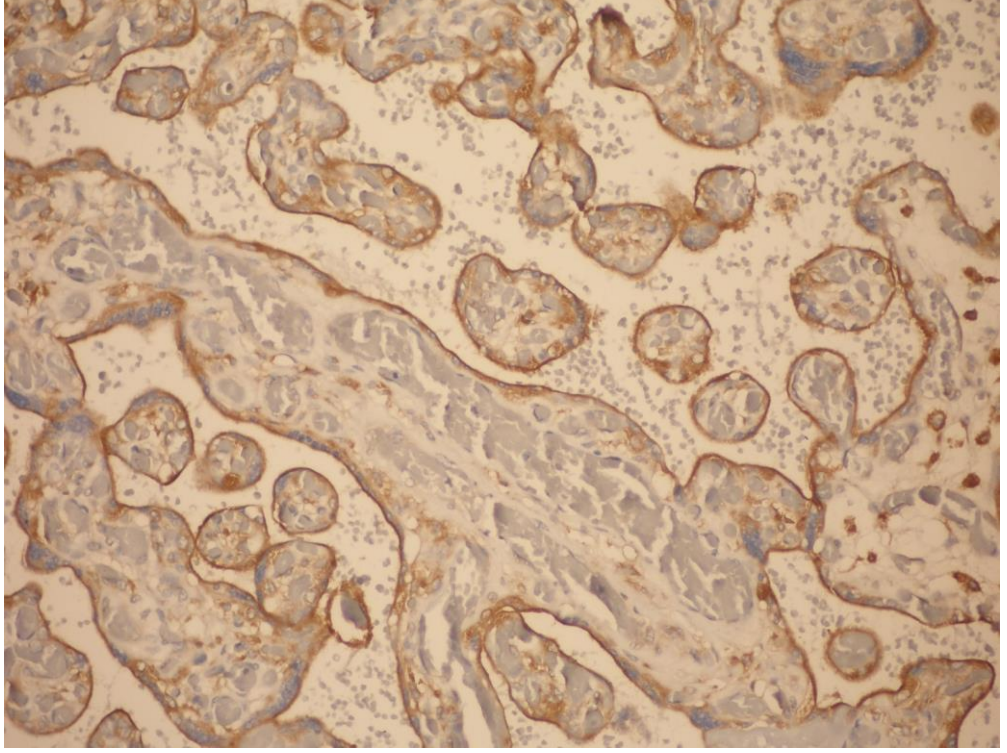
Resim .1:PE Grubunda VEGF Boyanma Şiddet ve Yaygınlığının Mikroskopik Görüntüsü (3+,3+) (Orijinal Büyütme X100)
(Preparatlardaki kahverengi boyanma; primer antikor boyanması)

VEGF boyanma şiddeti açısından her iki grup karşılaştırıldığında ; PE grup ; $1,97 \pm 0,90$ (38,00) ve kontrol grubu ; $1,23 \pm 0,57$ (24,57) olarak tespit edildi ($p= 0,001$). VEGF boyanma yaygınlığı açısından ; çalışma grubunda $2,06 \pm 0,76$ (33,66) , kontrol grubunda ; $1,83 \pm 0,65$ (27,20) olarak bulundu ($p= 0,270$) (Resim1-2).

VEGFR-1 skorlamasında ; boyanma şiddeti bakımından gruplar karşılaştırıldığında PE grup ortalaması $2,00 \pm 0,62$ (40,03) , kontrol grubu ortalaması $1,30 \pm 0,47$ (22,40) saptanırken boyanma yaygınlığı açısından değerlendirildiğinde $2,09 \pm 0,59$ (36,81) 'e karşı $1,67 \pm 0,48$ (25,83) olarak saptandı (P değerleri sırasıyla 0,0002, 0,004).(Resim3-4)

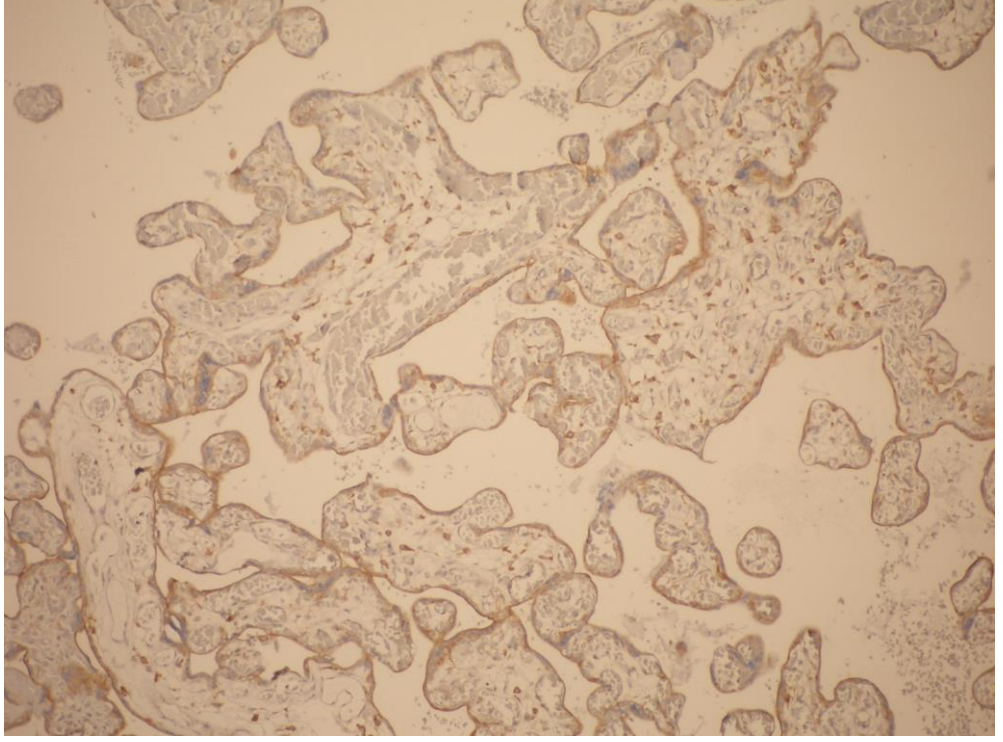


Resim.2: Kontrol Grubunda VEGF Boyanma Şiddet ve Yaygınlığının Mikroskopik Görüntüsü (1+,1+) (Orijinal Büyütme X100)

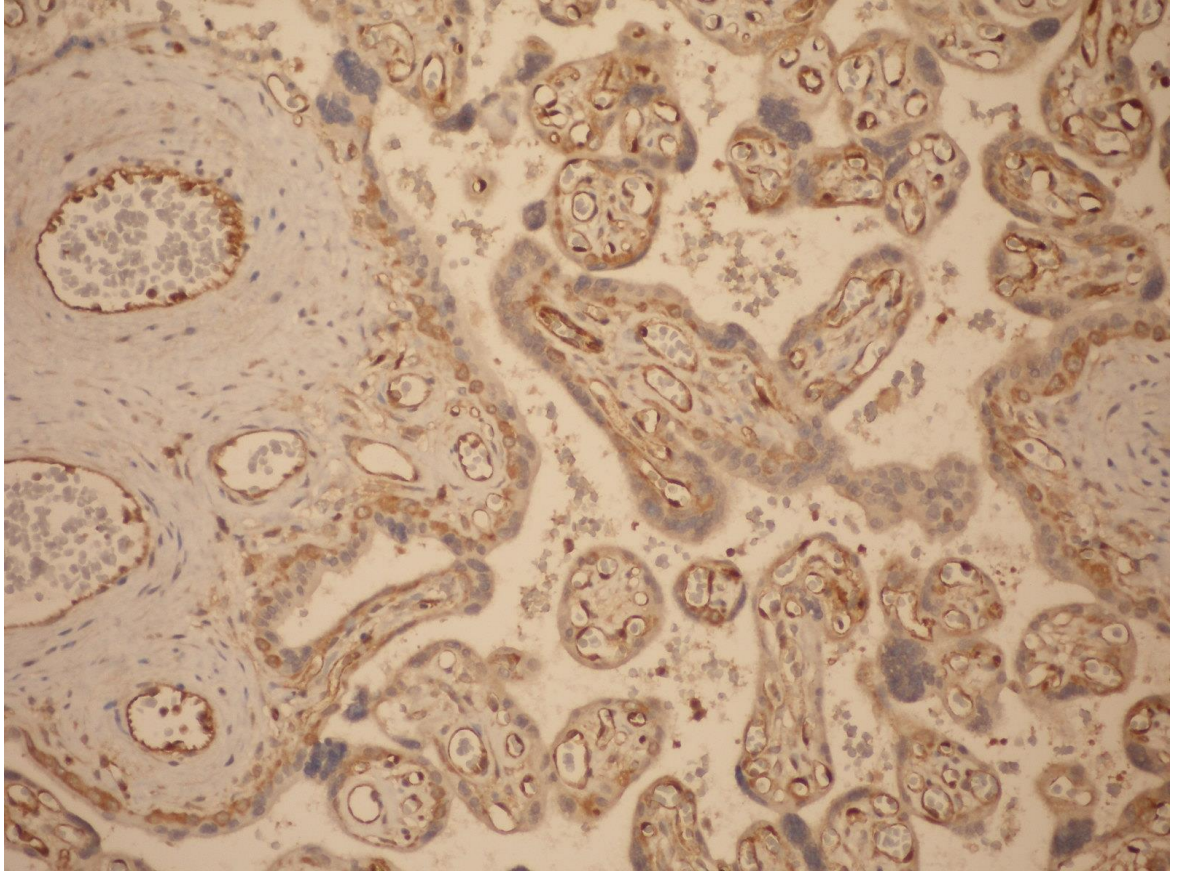


Resim.3: PE Grubunda VEGFR-1 Boyanma Şiddet ve Yaygınlığının Mikroskopik Görüntüsü (2+,2+) (Orijinal Büyütme X200)

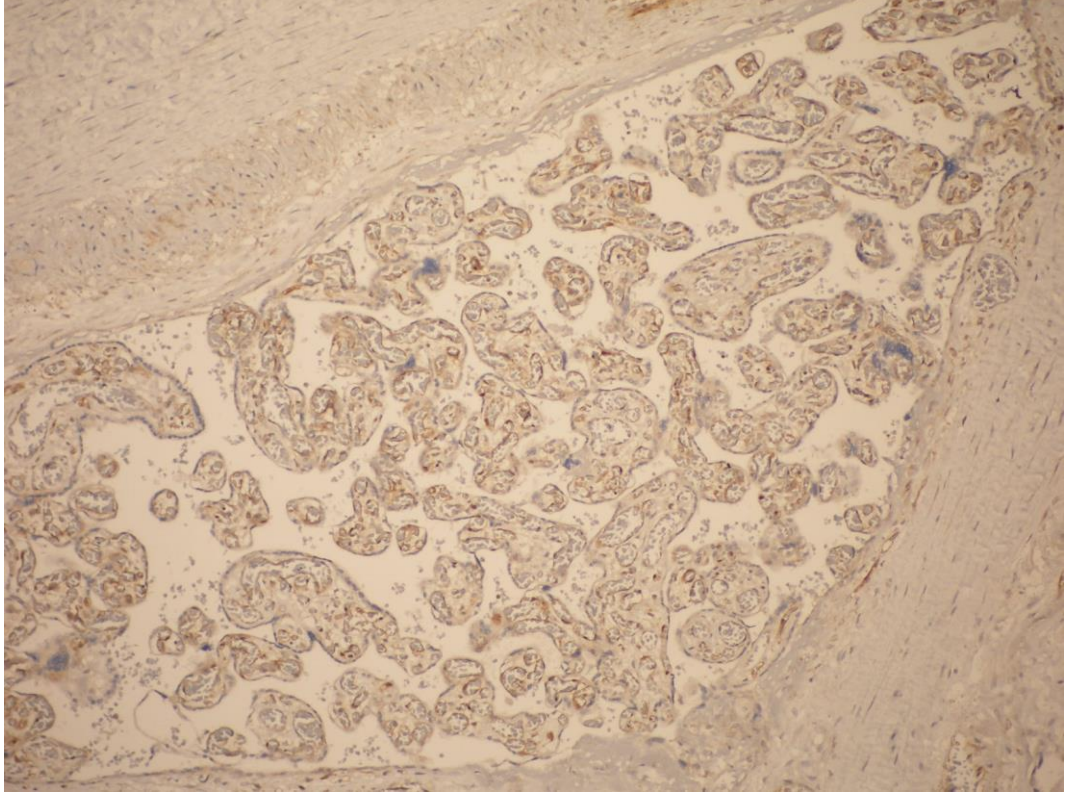
Aynı şekilde NFkB boyanma şiddeti ve yaygınlığı açısından iki grup karşılaştırıldığında PE grup plasental boyanma şiddeti ve yaygınlığı açısından belirgin olarak daha yüksek olarak bulundu .NKkB boyanma şiddeti; $2,38 \pm 0,66$ (42,66) ‘a karşı $1,33 \pm 0,55$ (19,60) ($p=0,0007$) ve NFkB boyanma yaygınlığı ; $1,66 \pm 0,65$ (35,61)’e karşı $1,33 \pm 0,55$ (27,12) ‘dir ve p değeri 0,038 olarak saptandı (Resim 5-6)



Resim.4: Kontrol Grubunda VEGFR1 Boyanma Şiddet ve Yaygınlığının Mikroskopik Görüntüsü (1+,1+) (Orijinal Büyütme X100)



Resim.5:PE Grubunda NFkB Boyanma Boyanma Şiddet ve Yaygınlığının Mikroskopik Görüntüsü (2+,2+) (Orijinal Büyütme X200) Damar endoteli ve özellikle sitotrofoblastlardaki boyanmaya dikkat ediniz.



Resim.6:Kontrol Grubunda NFkB Boyanma Şiddet ve Yaygınlığının Mikroskopik Görüntüsü (2+,1+) (Orijinal Büyütme X100)

Tablo-7:Antikorların Boyanma Şiddet, Yaygınlığı

PRİMER ANTİKOR BOYANMA ve YAYGINLIĞI	KONTROL GRUBU	PREEKLAMPTİK GRUP	P
VEGF şiddeti (mean rank)	24,57	38,00	0,001
Ort ± St. Sapma	1,23 ± 0,57	1,97 ± 0,90	
VEGF yaygınlığı (mean rank)	27,20	33,66	0,270
Ort ± St. Sapma	1,83 ± 0,65	2,06 ± 0,76	
VEGFR-1 şiddeti (mean rank)	22,40	40,03	0,0002
Ort ± St. Sapma	1,30 ± 0,47	2,00 ± 0,62	
VEGFR-1 yaygınlığı (mean rank)	25,83	36,81	0,004
Ort ± St. Sapma	1,67 ± 0,48	2,09 ± 0,59	
NFKB şiddeti (mean rank)	19,60	42,66	0,0007
Ort ± St. Sapma	1,33 ± 0,55	2,38 ± 0,66	
NFKB yaygınlığı (mean rank)	27,12	35,61	0,038
Ort ± St. Sapma	1,33 ± 0,55	1,66 ± 0,65	

Tablo-8’de görüldüğü gibi VEGF boyanma skorlamasında PE grupta boyanmanın olmadığı preparat hiç tespit edilmedi .Az boyanan :13 adet (%40,6) , orta boyanan 7 adet (%21,9) , kuvvetli boyanan 12 adet (%37,5) preparat bulundu.

Yaygınlık açısından PE grupta %0-25 oranında boyanma ; 8 adet (%25,0) , %25-50 arasında boyanma 14 adet (%43,8) , %50’den fazla boyanma 10 (%31,3) adet preparatta izlendi. VEGF boyanma yaygınlığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmazken ($p=0,270$) , VEGF boyanma şiddeti açısından PE grubu anlamlı olarak yüksek değerlerdeydi ($p=0,001$) .

Tablo-8 : VEGF Boyanma Şiddet (a) ve Yaygınlığı (b) Skorlamasının Gruplara Göre Dağılımı

a) BOYANMA ŞİDDETİ

VEGF ŞİDDETİ	PE GRUBU		KONTROL GRUBU		TOPLAM	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
0	0	%0,0	2	%6,7	2	%3,2
1+	13	%40,6	19	%63,3	32	%51,6
2+	7	%21,9	9	%30,0	16	%25,8
3+	12	%37,5	0	%0,0	12	%19,4
TOPLAM	32	%100,0	30	%100,0	62	%100,0

b)BOYANMA YAYGINLIĞI

VEGF YAYGINLIĞI	PE GRUBU		KONTROL GRUBU		TOPLAM	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
0	0	%0,0	2	%6,7	2	%3,2
1+	8	%25,0	3	%10,0	11	%17,7
2+	14	%43,8	23	%76,7	37	%59,7
3+	10	%31,3	2	%6,7	12	%19,4
TOPLAM	32	%100,0	30	%100,0	62	%100,0

Tablo-9’da verildiği gibi VEGFR-1 boyanma skorlamasında her iki grupta boyanmanın olmadığı preparat izlenmemiş olup PE grupta 6 adet (%18,8) preparat az boyanmış, 20 adet (%62,5) preparat orta şiddette boyanmış, 6 adet (%18,8) preparat kuvvetli boyanmış olarak bulundu.%0-25 oranında boyanan 4 preparat (%12,5) , %25-50 oranında boyanan 21 preparat (%65,6) , %50’nin üzerinde boyanan ; 7 preparat (%21,9) izlendi.PE grubu, kontrol grubuna göre VEGFR-1 boyanma şiddeti ve yaygınlığı açısından yüksek değerlerdeydi . P değerleri sırasıyla 0,0002, 0,004 olarak tespit edildi.

Tablo-9: VEGFR-1 Boyanma Şiddet (a) ve Yaygınlığı (b) Skorlamasının

Gruplara Göre Dağılımı

a)BOYANMA ŞİDDETİ

VEGFR-1 ŞİDDETİ	PE GRUBU		KONTROL GRUBU		TOPLAM	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
0	0	%0,0	0	%0,0	0	%0,0
1+	6	%18,8	21	%70,0	27	%43,5
2+	20	%62,5	9	%30,0	29	%46,8
3+	6	%18,8	0	%0,0	6	%9,7
TOPLAM	32	%100,0	30	%100,0	62	%100,0

b)BOYANMA YAYGINLIĞI

VEGFR-1 YAYGINLIĞI	PE GRUBU		KONTROL GRUBU		TOPLAM	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
0	0	%0,0	0	%0,0	0	%0,0
1+	4	%12,5	10	%33,3	14	%22,6
2+	21	%65,6	20	%66,7	41	%66,1
3+	7	%21,9	0	%0,0	7	%11,3
TOPLAM	32	%100,0	30	%100,0	62	%100,0

Tablo-10’da gördüğümüz üzere NFkB skorlaması açısından iki grup değerlendirildiğinde; her iki grupta da boyanmanın olmadığı birer adet preparat mevcuttu .PE grupta az boyanan 0(%0,0) , orta kuvvette boyanan 17 (%53,1) , kuvvetli boyanan 14 adet (%43,8) preparat gözlendi . Yaygınlık bakımından %0-25 oranında boyanan 11 preparat (%34,4) , %25-50 oranında boyanan 18 preparat (%56,3) , %50’nin üzerinde boyanan ise 2 preparat (%6,3) izlendi. NFkB boyanması; normal gruba göre çalışma grubunda hem şiddet hem de yaygınlık açısından yüksek değerlerdeydi .p değerleri sırasıyla 0,0007 ve 0,038 olarak tespit edildi.

Tablo-10: NFkB Boyanma Şiddet (a) ve Yaygınlığı (b) Skorlamasının Gruplara

Göre Dağılımı

a)BOYANMA ŞİDDETİ

NFkB ŞİDDETİ	PE GRUBU		KONTROL GRUBU		TOPLAM	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
0	1	%3,1	1	%3,3	2	%3,2
1+	0	%0,0	18	%60,0	18	%29,0
2+	17	%53,1	11	%36,7	28	%45,2
3+	14	%43,8	0	%0,0	14	%22,6
TOPLAM	32	%100,0	30	%100,0	62	%100,0

b)BOYANMA YAYGINLIĞI

NFkB YAYGINLIĞI	PE GRUBU		Kontrol GRUBU		TOPLAM	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
0	1	%3,1	1	%3,3	2	%3,2
1+	11	%34,4	18	%60,0	29	%46,8
2+	18	%56,3	11	%36,7	29	%46,8
3+	2	%6,3	0	%0,0	2	%3,2
TOPLAM	32	%100,0	30	%100,0	62	%100,0

V. TARTIŞMA

Preeklampsia etyolojisi ve patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamış , ciddi maternal ve fetal komplikasyonları nedeniyle son derece önemli bir obstetrik sorundur. Gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri ile birlikte seyreden multisistemik bir hastalıktır (27,28).

Gerek tedavisine ışık tutması gerekse önceden tahmin edilebilmesi açısından etyolojisi araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Bu hususta en çok üzerinde durulan konu anormal anjiogenez ve sonucunda oluşan uteroplazental hipoksidir. Uteroplazental hipoksi sonucunda anjiogenik-antianjiogenik dengenin bozulması, ortaya çıkan birtakım mediatörler sebebiyle oluşan endotel disfonksiyonu komplikasyonlardan sorumlu tutulmaktadır.

Preeklampsinin oluşması için fetusun varlığı şart değildir. Trofoblastik dokunun preeklampsia gelişimi için yeterli olması nedeniyle mol hidatiformda da preeklampsia görülebilir. Bu nedenle tam tedavi plasentanın doğumudur. Doğum sonrası klinik tablo dramatik olarak gerilemektedir (31,32).

Çalışmamızda preeklampşik hastaların plasentaları (plasentanın preeklampside kilit rol oynaması nedeniyle) anjiogenik faktörler (VEGF) , reseptörleri (VEGFR-1), oksidatif strese artan transkripsiyon faktörleri (NFkB) immunreaktivitesi yönünden incelenmiştir , primer antikorların boyanma şiddeti ve yaygınlığı (VEGF boyanma yaygınlığı dışında) bakımından yüksek değerlerde olduğu tespit edilmiştir.

VEGF (eski bilinen adıyla ; vasküler permeabilite faktör (VPF) anjiogenezisi kontrol eden en önemli büyüme faktörüdür (134-136). En önemli uyarıcısı hipoksidir.

Histamine göre damar geçirgenliği bakımından 50.000 kat daha kuvvetlidir (141). VEGF ailesi etkilerini birtakım yüksek afiniteli tirozin kinaz reseptörler aracılığıyla gösterirler; VEGFR-1 (Flt1), VEGFR-2 (Flk1/KDR) ve VEGFR-3 (Flt-4) .

VEGF endotel mitogenezini, endotel migrasyonunda görev alan ;doku plasminojen aktivatörü, ürokinaz plazminojen aktivatörünü, kollajenazlar ve matriks metaloproteinazların ekspresyonunu uyarır (138-142).

Diğer benzer çalışmalardaki demografik özellikler karşılaştırıldığında ; Anne yaşı aralığının 28 – 38 olduğu ve gruplar arasında belirgin farkın olmadığı görülmüştür (128,133,144,146,148,154). Bizim çalışmamızda preeklampitik çalışma grubunda yaş 20- 43 aralığında değişmekte olup ortalama $30,1 \pm 6,1$ olarak ,kontrol grubunda ise yaş; 20 -39 aralığında değişmekte olup ortalaması $28,3 \pm 5,0$ (p=0,221) bulunmuştur ve literatür ile paralel olarak gruplar arasında yaş dağılımı incelendiğinde belirgin farklılık gözlenmemiştir.

Çalışmalarda primigravida oranları preeklampitik hastalarda daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Bosco ve arkadaşlarının çalışmasında primiparite 3 grupta değerlendirilmiş, PE grupta % 44,9, kontrol grubunda % 20,7 , IUGR ile komplike grupta % 53,4 oranında tespit edilmiştir (p<0,05) (146). Tripathi ve arkadaşlarının çalışmasında ise primigravida PE grupta % 57,78 (76/180) , kontrol grubunda %50 (90/180) olarak bulunmuştur (p=0,13) (148) Çalışmamızda PE grubunda gravida 1-7

arasında , para 0-5 arasında değişirken, kontrol grubunda gravida 1-4, para 0-3 arasında değişmektedir. Ortalamaları sırasıyla çalışma grubunda gravida $2,1 \pm 1,5$, para $0,8 \pm 1,1$, kontrol grubunda gravida $2,3 \pm 0,9$, para $0,8 \pm 0,7$ olarak tespit edilmiştir. Gravida ve parite açısından p değerleri sırasıyla 0,118 , 0,377 saptanmıştır. Primigravida oranı PE grubunda % 46,9 (15/32) , kontrol grubunda ise % 20 (6/30) olarak bulunmuştur. Preeklampsi risk faktörlerinden birisi olan nulliparite literatürde olduğu gibi çalışmamızda da PE grubunda istatistiksel olarak yüksek gözlenmiştir (p=0,493).

Zhou ve arkadaşlarının çalışmasında maternal ağırlık da incelenmiştir. PE grupta ortalama $79,40 \pm 3,58$ kg , kontrol grubunda $74,20 \pm 1,96$ kg olarak tespit etmişlerdir. (154). Çalışmamızda ayrıca BMI de incelenmiştir; çalışma grubunda BMI dağımı 25 – 51 arasındadır ve ortalaması da $31,5 \pm 2,6$ olarak bulunmuştur (p=0,773). Maternal ağırlık bakımından gerek literatür gerekse çalışmamız incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmamasına rağmen. PE gruplarda maternal ağırlık ve BMI daha yüksek tespit edilmiştir.

Literatür incelendiğinde; doğum haftalarının PE gruplarda belirgin olarak erken haftalarda olduğu görülmüştür ve PE gruplarda gebelik haftası ortalama $33,3 \pm 1,1$ ve $36,4 \pm 0,5$ aralığında değişmekteyken kontrol gruplarında $36,1 \pm 0,9$ ve $38,27 \pm 1,25$ aralığında verilmektedir (128,133, 144,146,148,154). Çalışmamızda PE grubu 28 – 39,6 hafta aralığında ve ortalaması $35,7 \pm 2,5$ iken ,kontrol grubunda gebelik haftası ; $36,6 - 40, 3$ hafta aralığında ve ortalaması $38,7 \pm 0,9$ olarak değerlendirilmiştir (p<0,0001). Çalışmamızda da görüldüğü gibi PE grubu olan çalışma grubunda literatür ile uyumlu olarak doğum haftalarının çok anlamlı düşük olduğu saptanmıştır .

Çalışmalar incelendiğinde PE gruplarında plasenta ve yenidoğan ağırlıklarının belirgin olarak düşük saptandığı gözlenmiştir. Ortalama olarak PE grupların yeni doğan ağırlıkları 1150 ± 200 ve 3089 ± 204 gr arasında, kontrol grubunda ise $2042,8 \pm 704,6$ ve 3250 ± 155 gr arasında verilmektedir (128,133,144,146,148), Plasenta ağırlıkları yönünden değerlendiren Çırpanlı ve arkadaşlarının çalışmasında PE grupta plasenta ağırlıkları $390 \pm 112,25$ gr, normotansif grupta ise 506 ± 76 gr olarak bildirilmiştir (128). Çalışmamızda da; PE grupta yeni doğan ağırlıkları 837 - 4455 gr arasında (ort. : $2362,7 \pm 798,0$) , plasenta ağırlıkları ise 205 – 705 gr arasında değişiklik gösterirken (ort.: $452,2 \pm 119,2$), kontrol grubunda yeni doğan ağırlıkları 2900 – 4485 gr arasında (ort : $3414,8 \pm 388,1$), plasenta ağırlıkları 453-1100 gr arasında dağılım göstermiştir (ort.: $653,7 \pm 127,2$). Yenidoğan ve plasenta ağırlıkları açısından çalışma ve kontrol grupları arasındaki fark çalışma grubunda literatür ile benzer olarak çok anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0,0001$).

Araştırmalarda 1.dakika Apgar skorları PE gruplarda $5,3 \pm 2,9$ ve $7,8 \pm 1,8$ aralığındayken , normotansif gruplarda ise $7,0 \pm 2,3$ ve $8,7 \pm 0,4$ aralığında verilmektedir. 5. dakika Apgar skorları ise PE gruplarda $7,9 \pm 1,6$ – $9,1 \pm 1,247$ arasında , kontrol gruplarında $8,8 \pm 1,4$ - $9,9 \pm 0,3$ arasında olduğu görülmektedir (128,144). Bizim çalışma grubumuzda apgar 1. dakika ortalaması $6,6 \pm 2,6$, 5. dakika apgar ortalaması $8,0 \pm 2,8$ iken, kontrol grubunda 1. dakika apgar ortalaması $8,4 \pm 0,8$, 5. dakika apgar ortalaması $9,7 \pm 0,6$ olarak tespit edilmiştir 1. ve 5. dakika Apgar skorları çalışmamızda araştırmalardaki gibi PE gruplarda çok anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p = 0,0003$).

Çalışmalarda sistolik ve diastolik basınç ortalama değerleri ayrı incelenmiş ve PE gruplarda bu değerler anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, çalışma gruplarında sistolik basınç ortalamaları $150,21 \pm 14,75$ - $158,9 \pm 4,2$ mmHg aralığında iken , kontrol gruplarında $115,1 \pm 5,1$ - $119,18 \pm 8,13$ mmHg aralığında, çalışma gruplarında diastolik basınç ortalamaları $99,01 \pm 7,15$ - $108,3 \pm 5,4$ mmHg aralığında iken , kontrol gruplarında $71,1 \pm 4,2$ - $78,94 \pm 7,77$ mmHg aralığında verilmektedir (144,148). Çalışmamızda ; diastolik değer daha önemli olduğu için MAP ($1/3$ sistolik basınç + $2/3$ diastolik basınç) değerleri incelenmiştir. Çalışma grubunda MAP ortalaması $112,1 \pm 12,5$ iken , kontrol grubunda MAP ortalama değeri $83,2 \pm 8,4$ olarak bulunmuştur ($p < 0,0001$).

Çalışma grubumuz literatür sonuçları ile karşılaştırıldığında 1. ve 5. dakika Apgar skorları, sistolik - diastolik basınç , MAP değerleri açısından benzerlik göstermektedir.

Anormal anjiogenezden sorumlu tutulan durum ; anjiogenik maddelerin (VEGF , PLGF) azalması , anti anjiogenik maddelerin artışıdır (sFlt-1, sEng).

Anormal anjiogenez sonucunda kompensatuar mekanizmalar devreye girmekte ve muhtemelen plasentanın bazı bölümlerinde anjiogenez arttırmak için VEGF ve reseptörleri (VEGFR-1) artışı hipoksiye bir yanıt olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer plasental bölümlerde azalmış VEGF zaten anormal anjiogenezis ile sonuçlanmaktadır.

Hipertansif hastalıklarla komplike hastalarda , normotansif hastalara göre maternal serum ya da plazma VEGF, VEGFR-1 konsantrasyonları ya da plasental VEGF, VEGFR-1 immunreaktivitesinin arttığını ya da azaldığını gösteren birçok

çalışma mevcuttur (128, 143-154) . Bu da yukarıda anlattığımız neden-sonuç ilişkisine dayanmaktadır.

Chung ve arkadaşları preeklampitik ve normotansif gebelerin plasentalarında IHK, PCR yöntemleriyle VEGF , EG – VEGF (Endokrin Gland ilişkili VEGF) ,VEGFR 1 ve VEGFR 2 , NP 1 ve NP 2 (Nörofilin 1 ve Nörofilin 2) düzeylerini araştırmışlar ve bu maddelerden VEGF m- RNA ekspresyonunu 2,8 kat artmış olarak ($p < 0,05$), reseptörlerden sadece VEGFR-1 ‘in m-RNA düzeylerini 1,7 kat ($p < 0,05$) artmış olarak bulmuşlar, immunhistokimya metodu ile bunu doğrulamışlardır (143). Çalışmamızda ise preeklampitik hastaların plasentalarında üç antikoru boyanma şiddeti istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (VEGF ; $1,97 \pm 0,90$ (38,00) versus $1,23 \pm 0,57$ (24,57) , $p = 0,001$, VEGFR-1 ; $2,00 \pm 0,62$ (40,03) versus $1,30 \pm 0,47$ (22,40), $p=0,0002$, NFkB ; değerleri $2,38 \pm 0,66$ (42,66) versus $1,33 \pm 0,55$ (19,60), ($p:0,0007$). Yaygınlık bakımından VEGFR-1 ve NFkB , PE grupta istatistiksel yönden anlamlı olarak yüksek saptanmıştır . VEGFR-1 ; $2,09 \pm 0,59$ (36,81) versus $1,67 \pm 0,48$ (25,83) , $p= 0,004$. NFkB ; $1,66 \pm 0,65$ (35,61) versus $1,33 \pm 0,55$ (27,12) , $p=0,038$ Sadece VEGF yaygınlık skoru açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (VEGF ; $2,06 \pm 0,76$ (33,66) versus $1,83 \pm 0,65$ (27,20) , $p=0,270$) Görüldüğü gibi bulgularımız çalışmaların çoğundaki sonuçlarla paralellik göstermektedir.

Park J.S. ve arkadaşları 12 normotansif , 10 preeklampitik hastanın plasentasında PCR yöntemi ile sFlt-1 , Flt-1 ve VEGF m-RNA ekspresyonunu incelemişlerdir. PE hastalarda sFlt-1 m-RNA düzeyi anlamlı olarak yüksek (2,6 kat artmış) , VEGF m-RNA düzeyi ise düşük olarak bulunmuş , plasental Flt-1 m RNA ekspresyonu açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (144).

Çalışmamızda farklı olarak plasental VEGF ve VEGFR-1 boyanma skorları yüksek değerlerde olduğu bulunmuştur.

Bir başka çalışmada PE hastaların plasentalarında İHK olarak oksidatif hasara bağlı VEGF, nitrotirozin ürünleri ve vwf (von willebrand faktör) ekspresyonu incelenmiştir. VEGF ve nitrotirozin ürünlerinin ekspresyonu artmış olarak bulunmuş, plazma vwf seviyeleri artarken ($p<0,05$) ,sinsityotrofoblastlarda vwf ekspresyonu azalmış olarak tespit edilmiştir (145). Yüksek plasental VEGF ekspresyonu açısından çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Bosco ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada PE ve IUGR ile komplike gebeliği olan hastaların fetal koryonik damarlarının muskuler tabakasında immunhistokimyasal VEGF ekspresyonu yüksek olarak bulunmuştur (146). Yapılan bu çalışma VEGF düzeyini İHK yöntemi ile fetal koryonik damarlarda araştırırken bizim çalışmamızda VEGF düzeyi İHK yöntemi ile plasental olarak incelenmiştir. Sonuçlarımız literatür ile benzer şekilde VEGF düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır.

Milanov ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; normal gebelerden alınan 35 plasenta dokusu ve 15 plasental yatak biyopsisi ve PE hastalardan alınan 34 plasental doku ve 16 plasental yatak biyopsi materyali İHK yöntemi ile VEGF ekspresyonu ve serum sFlt-1 düzeyleri açısından karşılatılmış, PE grubundaki biyopsilerde immunhistokimyasal VEGF ekspresyonlarında belirgin bir düşüş, serum VEGF düzeylerinde normotansif hastalara göre 10 kat düşüş, sFlt-1 düzeylerinde ise 3,5 kat artış saptanmıştır (147). Çalışmamızda bu sonuca tamamen zıt olarak PE grupta VEGF düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda VEGFR-1 düzeyleri de incelenmiş ve PE grupta yüksek olarak tespit edilmiştir.

Tripathi ve arkadaşları preeklampitik hastalarda solubl ve membranöz VEGFR-1 düzeylerini araştırmışlar ve PE hastaların serum sVEGFR-1 düzeyi ($p=0,0001$) ve plasental membranöz VEGFR-1 up-regülasyon immunreaktivitesi açısından 34 hafta ve altı PE grup ($p=0,0001$), 34 hafta üzeri PE grup ($p=0,0001$), kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Tüm plasental hücrelerde (sinsityotrofoblast, sitotrofoblast, endotel hücreleri, hofbauer hücreleri) anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (148). Çalışmamızda PE grubunda VEGFR-1 düzeyi benzer olarak yüksek tespit edilmiştir (VEGFR-1 boyanma şiddeti $p=0,0002$, VEGFR-1 boyanma yaygınlığı $p=0,004$).

Shibuya kanser hastalarında ilaçlar tarafından VEGF – VEGFR supresyonunun (örn. Bevacizumab "anti- VEGF antikor") preeklampsi benzeri yan etkilere neden olabileceğini dolayısıyla sFlt-1'in de VEGF antagonisti olması nedeniyle preeklampsi benzeri bir tablo yaratabileceğini göstermiştir (149).

Marini ve arkadaşları plasental VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 ekspresyonları açısından ; gestasyonel hipertansif, preeklampitik, HELLP sendromunun eşlik ettiği preeklampitik ve normotansif kontrol grubu olmak üzere toplam 4 grubu incelemişlerdir; Kontrol ve gestasyonel hipertansif grupta VEGFR-1 ve VEGFR-3 immunreaktivitesi bütün plasental dokularda görülmesine rağmen, preeklampsi ve HELLP sendromunun eşlik ettiği preeklampsi gruplarında sadece bazı trofoblast kısımları ve / veya bazı damarlar ve / veya bazı stromal hücre topluluklarında görülmüştür. VEGFR-2 immunreaktivitesi kontrol grubunda sadece damarlarda görülürken, hipertansif gruplarda trofoblastlar ve stromal hücrelerde de görülmüştür (150). Bu da çalışmamızda olduğu gibi hipoksiye yanıt olarak kompanzasyon amaçlı

bazı plasental kısımlarda VEGFR-1 up desteklemektedir. Araştırmamızda VEGFR-1 boyanma şiddeti $p=0,0002$, VEGFR-1 boyanma yaygınlığı $p=0,004$ olarak bulunmuştur.

Vuorela P. ve arkadaşlarının çalışmasında; 5 normotansif hasta , 5 preeklampitik , 5 IUGR ve 5 DM (Diabetes Mellitus) olan hasta grubunun plasenta yatağında İHK yöntemi ile VEGF ve VEGFR 1-2 ve Tie 1-2 ekspresyonları incelendi; çalışma gruplarında VEGF immunreaktivitesi benzer olarak bulundu, VEGFR-1 immunreaktivitesi kontrol grubunda myometrial vasküler düz kas hücrelerinde kuvvetli olarak izlenmiş, en güçlü VEGFR-2 immunreaktivitesi IUGR ile komplike grubun myometrial hücrelerinde görülmüştür. Desidual endotel hücrelerinde en güçlü Tie-1 immunreaktivitesi sağlıklı ve DM olan grupta görülmüştür. Sonuç olarak çalışmamızla benzer olarak plasental yatakta VEGFR-1 değişimlerinin preeklampsi, IUGR , DM ile ilişkili olabileceği çalışmamızdan farklı olarak VEGF değişimlerinin bu hastalıklarla ilişkisiz olduğu tespit edilmiştir (151).

Kumasawa ve arkadaşları pravastatinin PLGF sentezini artırarak preeklampitik fare modelinde preeklampsi bulgularını düzelttiğini göstermişler, insanda da tedavi amacıyla düşük doz statin ve PLGF uygulamasını önermişlerdir (152). PLGF etkisini sadece VEGFR-1 üzerinden gösterir. Bu bakımdan VEGFR-1 'in preeklampsi erken tanı ve tedavisinde kilit rol oynayacağı düşünülmektedir.

Helski ve arkadaşları plasentada İHK ve Western Blot yöntemleriyle VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 proteinlerini, maternal serum PLGF düzeyleri ve bu maddelerin diabet, preeklampsi, IUGR ve FAS (Fetal alkol sendromu) ile ilişkilerini araştırmışlardır. Sadece plasental VEGFR-1 ekspresyonu; ciddi preeklampsi ve IUGR ile komplike hastaların yarısında artmış olarak , bu hastaların serum PIGF düzeyleri

azalmış olarak bulunmuştur. Sonuç itibariyle düşük maternal serum PIGF düzeyi ve artmış plasental VEGFR-1 ekspresyonu IUGR ve preeklampsi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (153). Çalışmamızda VEGFR-1 boyanma şiddeti $p=0,0002$, VEGFR-1 boyanma yaygınlığı $p=0,004$ olarak tespit edilmiştir. Literatür ile uyumlu olarak PE grubunda VEGFR-1 düzeyleri artmış olarak bulunmuştur.

Zhou ve arkadaşları VEGF yokluğunun endotel hasarına yol açarak preeklampsi gelişmesinden sorumlu olabileceğini , VEGF takviyesi ile endotel hücrelerin korunabileceğini savunmuşlardır (154).

Çırpanlı ve arkadaşları ; 10 preeklampitik vaka grubu ve 10 normal kontrol grubu plasentalarında immunhistokimya metodu ile VEGF, EGF-R ve TGF- α ekspresyonlarını incelemişlerdir. Preeklampitik hasta plasentalarında VEGF, EGF-R , TGF- α ; H-skorları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla ; $271,2 \pm 22,65$ versus $201,9 \pm 12,33$, $p<0,0001$; $186,3 \pm 4,93$ versus $150,3 \pm 5,7$, $p<0,0001$, $185,1 \pm 7,48$ versus $169,2 \pm 6,19$, $p<0,0001$) (128). Literatür ile benzer olarak PE grubunda yüksek plasental VEGF ekspresyonu tespit edilmiştir . Çalışmamızda VEGF boyanma şiddeti $p=0,001$, VEGF boyanma yaygınlığı $p=0,270$ olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak ; çalışmamızda PE grubunda tespit ettiğimiz yüksek plasental VEGF ve VEGFR-1 düzeyleri çoğu literatür ile uyumluluk göstermektedir (128, 143,146,148,150,151). Birtakım araştırmalarda bunun tersi sonuçlar da elde edilmiştir (144,147). Bu da yukarıda açıkladığımız gibi plasentanın bazı kısımlarında düşük VEGF , anormal anjiogenez ve plasental hipoksiyi kompanze etmek amacıyla VEGF ve reseptörlerini (VEGFR-1) arttırma çabasıdır.

Literatürü incelediğimizde 3. trimester PE hasta plasentalarında İHK metodu ile NFkB araştırılmasını içeren çok fazla çalışmaya rastlanılamamıştır.

Aban ve arkadaşları IUGR ve preeklampsisi ile komplike hastaların plasentalarında NFkB, Caspase 3, Bcl-2 , M30 immunreaktivitesini incelemişler , Bcl-2 hariç diğer maddelerin ekspresyonlarını anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. NFkB için preeklampside ortalama ve standart sapma değerleri 2.26 ± 0.73 (19.95) , IUGR 'da 2.60 ± 0.55 (24.00) olup $p=0,004$ olarak verilmiştir (133). Cindrova- Davis ve arkadaşlarının çalışmasında plasental oksidatif stres sonucu NFkB, p38, MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) düzeyleri artarken bu maddeler antioksidan vitaminlerin (C ve E vitaminleri) etkisiyle bloklanmışlardır (155). Literatürle uyumlu olarak çalışmamız PE grubunda NFkB düzeyleri istatistiksel yönden anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (NFkB boyanma şiddeti $p=0,0007$, NFkB boyanma yaygınlığı $p=0,038$)

Çalışmamızda VEGF, VEGFR-1 ve NFkB 'nin plasental oksidatif stres ve preeklampsisi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.Fakat bu maddelerin spesifik rolleri, erken tanı ve tedavideki yerlerinin belirlenmesinde daha fazla vaka içeren geniş serili , çeşitli çalışmalara ve hayvan deneylerine ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak preeklampsisi etyopatogenezi hala tam olarak açıklanamamış, sonuçları ve komplikasyonları bakımından anne ve bebek morbidite ve mortalitesini etkileyen son derece ciddi obstetrik bir sorundur. Bu yönde yapılan çalışmalar preeklampsinin erken tanı , tedavi ve yönetimini belirlemesi açısından umut vericidir.

VI. KAYNAKLAR

1. Schmidt M, Dogan C, Birdir C, Callies R ,Kuhn U, Gellhaus A, et al. Altered angiogenesis in preeclampsia: evaluation of a new test system for measuring placental growth factor. Clin Chem Lab Med 2007;45:1504-1510.
2. Fisher SJ. The placental problem: linking abnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia . Reprod Biol Endocrinol 2004;2:53-56.
3. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. J Clin Invest 1993;91:950-960.
4. Masuyama H ,Nakatsukasa H ,Takamoto N ,Hiramatsu Y. Correlation between soluble endoglin ,vascular endothelial growth factor receptor-1 ,and adipocytokines in preeclampsia. J Clin Endocrinol Methab 2007 ;92: 2672-2679.
5. Roberts JM, Cooper DW .Pathogenesis and genetics of preeclampsia. Lancet 2001;357:53-56.
6. James DK. Steer PJ, Weiner CP Gonik B. Yüksek Riskli Gebelikler Yönetim Seçenekleri Üçüncü Baskı. Editör: Güner H. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2008: 772-792

7. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. CMAJ 1997; 157:715.
8. Working group report on high blood pressure in pregnancy. National Institutes of Health, Washington, DC 2000.
9. 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
10. Dawey DA , Mac Gillivray .The classification and definition of the hypertensivedisorders of pregnancy.Obstetric and gynecology. December 2006 ; volume 76, number 6
11. ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. Obstet Gynecol 2002; 99:159.
12. August P. , Sibai B.M., Lockwood J.C., Barss V.A., Preeclampsia : Clinical features and diagnosis, Oct. 2012 , <http://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-clinical-features-and-diagnosis>

- 13.** Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, et al. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:501.
- 14.** Reubinoff BE, Schenker JG. HELLP syndrome--a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count--complicating preeclampsia-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1991; 36:95.
- 15.** Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:311.
- 16.** Cuningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams Doğum Bilgisi 21. baskı. Editör: Akman AC, İstanbul : Nobel Tıp Kitabevleri, 2005: 565-618.
- 17.** Magann EF, Martin JN Jr. Critical care of HELLP syndrome with corticosteroids. *Am J Perinatol.* 2000;17:417-22)
- 18.** Moodly J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy (Cochrane review). In: the Cochrane Library, 2004: issue 1.
- 19.** Cuningham FG, Gant NF, Leveno KJ, ..Williams obstetrik 21. baskı, editor Akman AC, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2005:567-618

20. Yoder SR, Thornburg LL, Bisognano JD. Hypertension in pregnancy and women of childbearing age. Am J Med 2009; 122:890.
21. Magloire L., Funai E.F., Lockwood C.J., Barss V. ,Gestational Hypertension , Oct. 2012 , [http:// www.uptodate.com/contents/gestational -hypertension](http://www.uptodate.com/contents/gestational-hypertension)
22. American College of Obstetricians and Gynecologists ,Practice Bulletin no.33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol 2002;99:159-167
23. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD et al. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure ≥ 15 mmHg ? Am J Obstet ,Gynecol 2000; 182:225.
24. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: S1-S22.
25. North RA, Taylor RS, Schellenberg JC. Evaluation of a definition of preeclampsia. Br J Obstet Gynecol 1999; 106: 767-73.
26. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams Obstetric. 21 st Edition. New York, McGraw-Hill 2001; Chapter 24.

27. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol* 2003; 27:239.
28. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:391.
29. Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvascular Research* 2008 ;75 :1-8.
30. Unal ER, Robinson CJ, Johnson DD, Chang EY. Second-trimester angiogenic factors as biomarkers for future-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:211.e1-211.e4
31. Moore-Maxwell CA, Robboy SJ. Placental site trophoblastic tumor arising from antecedent molar pregnancy. *Gynecol Oncol* 2004; 92:708.
32. Matsuo K, Kooshesh S, Dinc M, et al. Late postpartum eclampsia: report of two cases managed by uterine curettage and review of the literature. *Am J Perinatol* 2007; 24:257.
33. Dr. Necdet Özbilen Uzmanlık Tezi , Çukurova Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., Adana , 2007, Sayfa 6-8

- 34.** Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330:565.
- 35.** Rodriguez – Thompson D., Lockwood C., Stoller J.K., Barss V.A., Smoking and pregnancy, Oct. 2012, [http:// www.uptodate.com/contents/smoking-and-pregnancy](http://www.uptodate.com/contents/smoking-and-pregnancy)
- 36.** Cunningham FG , Gant NF , Leveno KJ , Gilstrap LC , Hauth JC , Wenstrom KD .Williams Doğum Bilgisi 21. Baskı. Editor: Akman C , İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri , 2005 : 567 - 618.
- 37.** Sibai BM, el-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:1011.
- 38.** Van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, et al. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:723.
- 39.** Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1408.
- 40.** Gaugler-Senden IP, Berends AL, de Groot CJ, Steegers EA. Severe, very early onset preeclampsia: subsequent pregnancies and future parental cardiovascular health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 140:171.
- 41.** Campbell DM, MacGillivray I, Carr-Hill R. Pre-eclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92:131.

42. Xiong X, Fraser WD, Demianczuk NN. History of abortion, preterm, term birth, and risk of preeclampsia: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1013.
43. Dawson LM, Parfrey PS, Hefferton D, et al. Familial risk of preeclampsia in Newfoundland: a population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1901.
44. Nillson E, Salonen Ros H, Cnattingius S, Lichtenstein P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *BJOG* 2004;111:200.
45. Karumanchi S.A., Lim Kee- Hak, August P., Ramin S.M., Barss V.A., Pathogenesis of preeclampsia, Genetic Factors, Oct .2012, <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-preeclampsia>
46. Modified from Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin 33, January 2002.
47. Norwitz ER, Lockwood CJ, Barss VA, Eclampsia, Apr. 2012 <http://www.uptodate.com/contents/eclampsia>
48. Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Naygaard I. DANFORTH's Obstetrik ve Jinekoloji, 10. Baskı. Editör Ayhan A. Ankara : Güneş Tıp Kitabevleri, 2010, Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları, Bölüm-16, sayfa 259-260
49. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol.* 1967 Apr ;93(2):569-79)

50. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, Van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1994;101:669-674.
51. Naicker T, Khedun SM, Moodly J, Rijnenborg R. Quantitative analysis of trophoblast invasion in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:722-729.
52. Shah DM. Preeclampsia : new insights . *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:213-220.
53. Yazır Y. Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF): reseptörleri ve fonksiyonları. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2009;29:128-136.
54. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women . *N Engl Med* 1996;335 :257-265
55. Woolcock J, Hennessy A., Xu B, Thornton C, Tooher J, Makris A, et al. Soluble flt-1 as a diagnostic marker of preeclampsia. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2008;48:64-70.
56. Munaut C, Lorquet S, Pequeux C, Blacher S, Berndt S, Frankenne F, et al. Hypoxia is responsible for soluble vascular endothelial growth factor receptor -1 (VEGFR-1) but not soluble endoglin induction in villous trophoblast . *Human Reproduction* 2008;23:1407-1415.

57. Gilbert JS , Nijland MJ, Knoblich P. Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond: making the connections. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:1367-1377.
58. Maynard SE, Min JY, Merckan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms like tyrosine kinase 1 (sflt-1) may contribute to endothelial dysfunction , hypertension, and proteinuria in preeclampsia . *J Clin Invest* 2003; 111:649-658.
59. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia . *N Engl J Med* 2006;355:992-1005.
60. Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and VEGF / VEGFR system . *Biochem Pharmacology* 2004; 68:1017-1021.
61. Ferrara N, Gerber HP, Lecouter J . The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669-676
62. Baeuerle PA. Pro-inflammatory signaling: last pieces in the NF-kB puzzle? *Curr Biol* 8,19-22,1998.
63. Waddick K, Uckun FM. Innovative treatment programs against cancer: II. Nuclear factor-kB (NF-KB) as a molecular target. *Biochem Pharmacol* 57,9-17, 1999.
64. Feldman M, Brennan FM, Maini RN: Rheumatoid arthritis. *Cell* 1996, 85:307-310

- 65.** Baeuerle PA, Henkel T: Function and activation of NF-kB in the immune sysytem. *Annu Rev Immunol* 1994, 12:141-179.
- 66.** Baldwin AS Jr: The NF-kB and IkB proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol* 1996, 14:649-681.
- 67.** Baeuerle PA, Baichwal VR: NF-kB as a frequent target for immunosuppressive and anti-inflammatory molecules. *Adv Immunol* 1997, 65:111-137.
- 68.** Baeuerle PA, Henkel T: Function and activation of NF-kB in the immune sysytem. *Annu Rev Immunol* 1994, 12:141-179.
- 69.** Baeuerle PA, Baltimore D: IkB: a specific inhibitor of the NF-kB transcription factor. *Science* 1988, 242:540-546.
- 70.** Chen ZJ, Parent L, Maniatis T: Site-specific phosphorylation of IkBa by a novel ubiquitination-dependent protein kinase activity. *Cell*1996, 84:853-862.)
- 71.** Başok E.K., Yıldırım A. , Başaran A., Zemheri E., Tokuç R. Radikal Prostatektomi spesmenlerindeki VEGF 'in ve E-Cadherin 'in ve BIM 'in İmmunohistokimyasal Ekspresyonlarının prognostik değeri , *Marmara Medikal Journal* 2009;22 (3);203-216.
- 72.** ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99:159.
- 73.** Heard AR, Dekker GA, Chan A, et al. Hypertension during pregnancy in South Australia, part 1: pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004; 44:404.

- 74.** Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol* 2000; 95:24.
- 75.** Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guideline. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=24122> (Accessed on January 11, 2012).
- 76.** Coppage KH, Polzin WJ. Severe preeclampsia and delivery outcomes: is immediate cesarean delivery beneficial? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:921.
- 77.** Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:499.
- 78.** Nassar AH, Adra AM, Chakhtoura N, et al. Severe preeclampsia remote from term: labor induction or elective cesarean delivery? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1210.
- 79.** Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102:181.
- 80.** Alexander JM, Bloom SL, McIntire DD, Leveno KJ. Severe preeclampsia and the very low birth weight infant: is induction of labor harmful? *Obstet Gynecol* 1999; 93:485.
- 81.** Spong CY, Mercer BM, D'alton M, et al. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol* 2011; 118:323.

- 82.** Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:979.
- 83.** Vijgen SM, Koopmans CM, Opmeer BC, et al. An economic analysis of induction of labour and expectant monitoring in women with gestational hypertension or pre-eclampsia at term (HYPITAT trial). *BJOG* 2010; 117:1577.
- 84.** Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30:S1.
- 85.** Barton JR, Istwan NB, Rhea D, et al. Cost-savings analysis of an outpatient management program for women with pregnancy-related hypertensive conditions. *Dis Manag* 2006; 9:236.
- 86.** Barton JR, Stanziano GJ, Sibai BM. Monitored outpatient management of mild gestational hypertension remote from term. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:765.
- 87.** Turnbull DA, Wilkinson C, Gerard K, et al. Clinical, psychosocial, and economic effects of antenatal day care for three medical complications of pregnancy: a randomised controlled trial of 395 women. *Lancet* 2004; 363:1104.
- 88.** Waugh J, Bosio P, Shennan A, Halligan A. Inpatient monitoring on an outpatient basis: managing hypertensive pregnancies in the community using automated technologies. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8:14.

- 89.** Helewa M, Heaman M, Robinson MA, Thompson L. Community-based home-care program for the management of pre-eclampsia: an alternative. *CMAJ* 1993; 149:829.
- 90.** Pfeifer TA. Expression of heterologous proteins in stable insect cell culture. *Curr Opin Biotechnol* 1998; 9:518.
- 91.** Goldenberg RL, Cliver SP, Bronstein J, et al. Bed rest in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84:131.
- 92.** Unger C, Biedermann K, Szloboda J, et al. [Sodium concentration and pre-eclampsia: is salt restriction of value?]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1998; 202:97.
- 93.** Nabeshima K. [Effect of salt restriction on preeclampsia]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1994; 36:227.
- 94.** Mattar F, Sibai BM. Prevention of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999; 23:58.
- 95.** Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, et al. A randomised controlled trial comparing two temporising management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset pre-eclampsia. *BJOG* 2005; 112:1358.
- 96.** Maulik D, Lockwood JC, Levine D, Barss VA. Doppler ultrasound of the umbilical artery for fetal surveillance, Oct. 2012. Uptodate.
- 97.** Chang EY, Menard MK, Vermillion ST, et al. The association between hyaline membrane disease and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1414.

- 98.** Langenveld J, Ravelli AC, van Kaam AH, et al. Neonatal outcome of pregnancies complicated by hypertensive disorders between 34 and 37 weeks of gestation: a 7 year retrospective analysis of a national registry. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:540.e1.
- 99.** Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1877.
- 100.** Li YH, Novikova N. Pulmonary artery flow catheters for directing management in pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD008882.
- 101.** Livingston JC, Livingston LW, Ramsey R, et al. Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003; 101:217.
- 102.** Witlin AG, Sibai BM. Magnesium sulfate therapy in preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 1998; 92:883.
- 103.** Coetzee EJ, Dommisse J, Anthony J. A randomised controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:300.
- 104.** Roberts JM, Villar J, Arulkumaran S. Preventing and treating eclamptic seizures. *BMJ* 2002; 325:609.
- 105.** Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 1995; 333:201.

- 106.** Belfort MA, Anthony J, Saade GR, et al. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 2003; 348:304.
- 107.** Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Selective magnesium sulfate prophylaxis for the prevention of eclampsia in women with gestational hypertension. *Obstet Gynecol* 2006; 108:826.
- 108.** Duley L, Matar HE, Almerie MQ, Hall DR. Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD007388.
- 109.** Hall DR, Odendaal HJ, Smith M. Is the prophylactic administration of magnesium sulphate in women with pre-eclampsia indicated prior to labour? *BJOG* 2000; 107:903.
- 110.** Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1520.
- 111.** Sibai BM, Lipshitz J, Anderson GD, Dilts PV Jr. Reassessment of intravenous MgSO₄ therapy in preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol* 1981; 57:199.
- 112.** Taber EB, Tan L, Chao CR, et al. Pharmacokinetics of ionized versus total magnesium in subjects with preterm labor and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:1017.
- 113.** Ehrenberg HM, Mercer BM. Abbreviated postpartum magnesium sulfate therapy for women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108:833.

- 114.** Ascarelli MH, Johnson V, May WL, et al. Individually determined postpartum magnesium sulfate therapy with clinical parameters to safely and cost-effectively shorten treatment for pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:952.
- 115.** Isler CM, Barrilleaux PS, Rinehart BK, et al. Repeat postpartum magnesium sulfate administration for seizure prophylaxis: is there a patient profile predictive of need for additional therapy? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11:75.
- 116.** Isler CM, Barrilleaux PS, Rinehart BK, et al. Postpartum seizure prophylaxis: using maternal clinical parameters to guide therapy. *Obstet Gynecol* 2003; 101:66.
- 117.** Fontenot MT, Lewis DF, Frederick JB, et al. A prospective randomized trial of magnesium sulfate in severe preeclampsia: use of diuresis as a clinical parameter to determine the duration of postpartum therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1788.
- 118.** Miles JF Jr, Martin JN Jr, Blake PG, et al. Postpartum eclampsia: a recurring perinatal dilemma. *Obstet Gynecol* 1990; 76:328.
- 119.** Magee LA, Miremadi S, Li J, et al. Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:153.
- 120.** Szal SE, Croughan-Minihane MS, Kilpatrick SJ. Effect of magnesium prophylaxis and preeclampsia on the duration of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1475.
- 121.** Duffy CR, Odibo AO, Roehl KA, et al. Effect of magnesium sulfate on fetal heart rate patterns in the second stage of labor. *Obstet Gynecol* 2012; 119:1129.

- 122.** Gray SE, Rodis JF, Lettieri L, et al. Effect of intravenous magnesium sulfate on the biophysical profile of the healthy preterm fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1131.
- 123.** Cholst IN, Steinberg SF, Tropper PJ, et al. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *N Engl J Med* 1984; 310:1221.
- 124.** Hallak M. Effect of parenteral magnesium sulfate administration on excitatory amino acid receptors in the rat brain. *Magnes Res* 1998; 11:117.
- 125.** Cotton DB, Hallak M, Janusz C, et al. Central anticonvulsant effects of magnesium sulfate on N-methyl-D-aspartate-induced seizures. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:974.
- 126.** Belfort MA, Clark SL, Sibai B. Cerebral hemodynamics in preeclampsia: cerebral perfusion and the rationale for an alternative to magnesium sulfate. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61:655.
- 127.** Berks D, Steegers EA, Molas M, Visser W. Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2009; 114:1307.
- 128.** Çırpanlı T. , Akercan F. , Terek M.C., Özçakır H.T. , Giray G. , Sağol S., Karadaş N. Preeklampsi Hastalarının Plasentalarında İmmunohistokimya Metodu ile VEGF , EGF-R ve TGF- alfa Bakışı, *Türk Jinekoloji ve Obstetri Derneği Dergisi* , 2008 ,5(1):40-45

129. Meme Kanseri hastalarda COX - 2 ekspresyonunun Immunhistokimyasal olarak araştırılması , klinik ve histopatolojik değişkenlerle karşılaştırılması , Dr. İlker Akın Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2008

130. Hafif Preeklampsili ve Şiddetli Preeklampsili Gebelerin Plasenta ve Plasenta Yataklarında TGF Beta 1, 2 ve 3 İzoformlarının Ekspresyonları ve Ultrasütürüktürel Yapılarının İncelenmesi, Dr. Tuğçe Sevgi Ertekin Uzmanlık Tezi, İstanbul 2009

131. Kolorektal Kanserde Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü ve Nükleer Faktör kappa B Ekspresyonunun Prognoza Etkisi , Dr. M. Teoman Yanmaz , Yan Dal Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006)

132. Eş zamanlı KT ile tedavi edilen Evre 3 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri NFKB' nin Prognostik Önemi, Eroğlu C., Soyuer I., Soyuer S., Yıldız G.O., Orhan O. ve ark. Uhd sayı: 3, cilt: 15, yıl: 2005

133. Expression of Nuclear Factor – Kappa B and Placental Apoptosis in Pregnancies Complicated with Intrauterine Growth Restriction and Preeclampsia ; An Immunohistochemical Study ; Aban M., Cinel L., Arslan M., Dilek U. et al., Tohoku J. Exp. Med. , 2004 ,204,195-202.

134. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med 2003; 9:669.

- 135.** Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005; 23:1011.
- 136.** Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer* 2008; 8:579.
- 137.** Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; 146:1029.
- 138.** Pepper MS, Montesano R. Proteolytic balance and capillary morphogenesis. *Cell Differ Dev* 1990; 32:319.
- 139.** Rifkin DB, Moscatelli D, Bizik J, et al. Growth factor control of extracellular proteolysis. *Cell Differ Dev* 1990; 32:313.
- 140.** Tolnay E, Kuhn C, Wiethage T, et al. Hepatocyte growth factor/scatter factor and its receptor c-Met are overexpressed and associated with an increased microvessel density in malignant pleural mesothelioma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998; 124:291.
- 141.** Zucker S, Mirza H, Conner CE, et al. Vascular endothelial growth factor induces tissue factor and matrix metalloproteinase production in endothelial cells: conversion of prothrombin to thrombin results in progelatinase A activation and cell proliferation. *Int J Cancer* 1998; 75:780.

- 142.** Prager GW, Breuss JM, Steurer S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces rapid prourokinase (pro-uPA) activation on the surface of endothelial cells. *Blood* 2004; 103:955.
- 143.** Chung JY, Song Y, Wang Y, Magness RR, Zheng J. Differential expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), endocrine gland derived-VEGF, and VEGF receptors in human placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 May; 89(5):2484-90.
- 144.** Park JS , Baik HW, Lee SK , Na SW, Song YR , Yang YS, et al. Vascular endothelial growth factor, fms-like tyrosine kinase-1 (Flt-1) and soluble Flt-1 gene expressions in Korean pre-eclamptic placentas. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010 Aug; 36(4):726-32
- 145.** Bosco C, Gonzales J , Gutierrez R, Parra-Cordero M, et al. Oxidative damage to pre-eclamptic placenta; immunohistochemical expression of VEGF, nitrotyrosine residues and von willebrand factor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Nov; 25(11):2339-45. doi: 10.3109/14767058.2012.695823. Epub 2012 Jun 19.
- 146.** Bosco C, Buffet C, Diaz E , Rodrigo R, Morales P, Barja P, et al. VEGF in the muscular layer of placental blood vessels: immuno-expression in preeclampsia and intrauterine growth restriction and its association with the antioxidant status. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2010 Apr; 8(2):87-95.
- 147.** Milanov AP, Sidorova IS , Solonitsyn AN, Borovkova EL. Immunohistochemical evaluation of the distribution of vascular endothelial growth factor in the placenta,

placental bed in normal pregnancy and in women with preeclampsia. *Arkh Patol.* 2008 May-Jun;70(3):12-5.

148. Tripathi R , Rath G , Jain G , Salhan S. Solubl and membranous vascular endothelial growth factor receptor-1 in pregnancies complicated by preeclampsia. *Ann Anat.* 2008 Nov 20;190(5):477-89. Epub 2008 Sep 17.

149. Shibuya M. Involvement of Flt-1 (VEGF receptor -1 in Cancer and preeclampsia. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2011 ; 87 (4) : 167- 78.

150. Marini M ,Vichi D, Toscano A , Zappoli Thyron GD, Parretti E , et al.Expression of vascular endothelial growth factor receptor types 1 , 2 and 3 in placenta from pregnancies complicated by hipertensive disorders . *Reprod Fertil Dev.* 2007;19(5):641-51.

151. Vuorela P ,Halmesmaki E . Vascular endothelial growth factor its receptors and tie receptors in the placental bed of women with preeclampsia , diabetes and intrauterine growth retardation. *Am J Perinatol.* 2006 May;23(4):255-63. Epub 2006 Apr 19.

152. Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model. Kumasawa K., Ikawa M., Kidoya H., Hasuwa H., et al., *Proc Natl Acad Sci. U S A.* 2011 Jan 25;108(4):1451-5. Epub 2010 Dec 27.

153. Helske S., Vuorela P., Carpen O., Horniq C., Weich H., Halmesmaki E. Expression of vascular endothelial growth factor receptors 1, 2 and 3 in placentas from normal and complicated pregnancies. *Mol Hum Reprod.* 2001 Feb;7(2):205-10.

154. Zhou Q, Liu H ,Qiao F , Wu Y , Xu J . VEGF deficit is involved in endothelium dysfunction in preeclampsia. J Huazhong Univ Sci Technoloq Med Sci.2010 Jun;30(3):370-4. Epub 2010 Jun 17.

155. Cindrova- Davies T, Spasic Boskovic O ,Jauniaux E,Charnock Jones DS, Burton GJ, Nuclear factor-kappa B, p38, and stress-activated protein kinase mitogen-activated protein kinase signaling pathways regulate proinflammatory cytokines and apoptosis in human placental explants in response to oxidative stress: effects of antioxidant vitamins.Am J Pathol. 2007 May;170(5):1511-20.