



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

**PREEKLAMPSİDE ANNE VE KORD KANINDA NETRİN-1  
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ VE BUNLARIN VİTAMİN-D,  
VİTAMİN B12, FOLİK ASİT İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
GÜLŞAH ÇETİNDARI DEMİRCİ**

**DANIŞMAN  
DR.ÖĞRETİM ÜYESİ SONER GÖK**

**DENİZLİ 2022**



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

**PREEKLAMPSİDE ANNE VE KORD KANINDA NETRİN-1 DÜZEYLERİNİN  
İNCELENMESİ VE BUNLARIN VİTAMİN-D, VİTAMİN B12, FOLİK ASİT İLE  
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
GÜLŞAH ÇETİNDARI DEMİRCİ**

**DANIŞMAN  
DR.ÖĞRETİM ÜYESİ SONER GÖK**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 17/06/2021 tarih ve 2021TIPF023 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ 2022

## ONAY SAFYASI

Dr. Öğretim Üyesi Soner GÖK danışmanlığında Dr.Gülşah ÇETİNDARI DEMİRCİ tarafından yapılan “ Preeklampside anne ve kord kanında netrin-1 düzeylerinin incelenmesi ve bunların vitamin D, vitamin B12, folik asit ile ilişkisinin araştırılması ” başlıklı tez çalışması 11/05/2022 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**İmza**

**BAŞKAN: Dr. Öğretim Üyesi Soner GÖK .....**

**ÜYE: Prof. Dr. Özer ÖZTEKİN.....**

**ÜYE: Prof. Dr. Hasan YÜKSEL.....**

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

11/05/2022

**Prof. Dr. Z. Melek BOR  
KÜÇÜKATAY**

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜRLER

Tıpta uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalışmada mesleki bilgi ve deneyimlerini paylaştan, tezin her aşamasında büyük emeği geçen hocam sayın Dr. Öğr Üyesi Soner GÖK'e teşekkür ediyorum.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık öğrenimim süresince bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Veysel FENKÇİ'ye, Prof. Dr. Erkan ALATAŞ'a, Prof. Dr. Babür KALELİ'ye, Prof. Dr. Özer ÖZTEKİN'e, Prof. Dr. Tolga GÜLER'e, Doç. Dr. Cihan KABUKÇU'ya, Doç. Dr. Derya KILIÇ'a, Dr.Öğretim Üyesi Ümit ÇABUŞ'a, Dr.Öğretim Üyesi Özlem KOŞAR CAN'a teşekkür ediyorum.

Birlikte çalıştığımız zor şartlarda da birlikte mücadele ettiğimiz sevgili asistan arkadaşlarım Şükriye KARACA'ya, Ekrem ÇİFTÇİ'ye, Füsun YÜKSEL'e, Mübeccel OCAK TURGUT'a, Ertan KARAMAN'a, Deniz Aydın CEYLAN'a, Atike Büşra KOYU'ya Mert ERDEMİR'e, Ayşenur AKKOÇ'a, Tülay SEMİZ'e, Mesut ÖZER'e, Zeynep KARATAY'a, Nilda NALBANT'a, İbrahim ATICI'ya, Büşra CAMGÖZ'e ve Oğuz KARAGÖZ'e ve servis-doğumhane-ameliyathane-poliklinik-tüp bebek hemşire, sekreter ve personellerine verdikleri emek ve desteklerinden dolayı çok teşekkür ediyorum.

İlgisi ve alakası ile tezimin çalışılması esnasında büyük emekleri olan Doç. Dr. Esin AVCI'ya , Dr.İlyas'a ve tezimin son aşamasında istatistik ve analiz bilgileriyle büyük yardımları dokunan sevgili Dr. Yeşim KINACI ÇİMEN'e teşekkür ediyorum.

Zorlu çalışma koşullarına rağmen hep yanımda olan, desteğini hep hissettiren, her alanda her koşulda bana hep yardımcı olan hayata karşı birlikte mücadele ettiğimiz en büyük şansım canım eşim Samet DEMİRCİ'e çok teşekkür ediyorum.

Bugünlere gelmemde emeği çok büyük olan, sırtımı güvenle yasladığım, desteklerini her an hissettiğim, her zor anımda yanımda olan, her düştüğümde kolumdan tutan öncelikle dürüst ve vicdanlı bir birey olmayı öğreten sevgili babam Celil ÇETİNDARI ve sevgili annem Hacer ÇETİNDARI'a sonsuz teşekkür ediyorum.

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	x
TABLolar DİZİNİ .....	xi
ÖZET.....	xii
SUMMARY.....	xiii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.GEBELİKTE HİPERTANSİYON SINIFLAMASI.....	3
2.1.1. Kronik Hipertansiyon.....	4
2.1.2.Gestasyonel Hipertansiyon.....	4
2.1.3.Kronik Hipertansiyon Zemininden Gelişen Preeklampsi.....	5
2.1.4.Preeklampsi.....	5
2.1.5.Eklampsi.....	5
2.2.PREEKLAMPSİYE GENEL YAKLAŞIM.....	6
2.2.1.Preeklampsi Risk Faktörleri.....	6
2.2.2.Preeklampsi İnsidansı ve Epidemiyolojisi.....	7
2.2.3.Preeklampsi Tanı Kriterleri.....	7
2.2.4.Eklampsi.....	10
2.2.5.Hellp.....	10
2.2.6.Preeklampsi Etyopatogenezi.....	11
2.2.6.1.Anormal Plasental Gelişim.....	11

2.2.6.2.Spiral Arter Anormal Yeniden Yapılanması.....	13
2.2.6.3.Anormmal Trofoblast Farklılaşması.....	13
2.2.6.4.Anjiogenik Faktörler.....	14
2.2.6.5.İmmünolojik Faktörler .....	15
2.2.6.6.Sistemik Endotelyal Disfonksiyon.....	16
2.2.6.7.Genetik Faktörler.....	18
2.2.6.8.Çevresel Faktörler.....	19
2.2.7.Preeklampsi Risk Faktörleri Değerlendirilmesi ve Öngörülmesi.....	20
2.2.7.1.Uterin Arter Doppler .....	21
2.2.7.2.Kan Basıncı Ölçümü.....	22
2.2.7.3.Anjiotensin İnfüzyon Testi.....	22
2.2.7.4.Roll-over Testi.....	23
2.2.7.5.Fibronektin Düzeyi.....	23
2.2.7.6.Serum Asit Düzeyi.....	23
2.2.7.7.Plazma Antitrombin-3 Düzeyi.....	23
2.2.7.8.Atrial Natriüretik Peptid (ANP) Düzeyi.....	24
2.2.7.9.İdrar Kalsiyum Ölçümü.....	24
2.2.7.10.Homosistein.....	24
2.2.7.11.Anjiogenik Faktörler.....	24
2.2.7.12.Oksidatif Stres Markır Düzeyi.....	25
2.2.7.13.Diğer Biyolojik Faktörler.....	25
2.2.8.Preeklampside Klinik ve Laboratuvar Bulguları.....	26
2.2.9.Preeklampside Yönetim.....	29
2.2.10.Preeklampside Tedavi.....	31
2.2.11.Preeklampside Antihipertansif İlaçlar.....	33
2.3.NETRİN PROTEİN AİLESİ.....	34

2.4.VİTAMİN D.....	37
2.5.VİTAMİN B12 ve FOLİK ASİT.....	39
3.MATERYAL METOD.....	42
3.1.Hasta Seçimi.....	42
3.2.24 Saatlik İdrar Toplanması.....	43
3.3.Kan Örneklerinin Toplanması ve Hazırlanması.....	43
3.4.Verilerin Hazırlanması .....	43
3.5.Etik Kurul Onayı.....	44
3.6.İstatistiksel Yöntem.....	44
4.BULGULAR.....	45
5.TARTIŞMA.....	53
6.SONUÇ.....	57
7.KAYNAKLAR.....	58

## KISALTMALAR

**PLT:** Platelet

**AST:** Aspartat Aminotransferaz

**ALT:** Alanin Aminotransferaz

**BMI:** Body Mass Index

**AFAS:** Antifosfolipit Antikor Sendromu

**VEGF:** Vasküler Endotelyal Growth Faktörü

**PIGF:** Plasental Growth Faktörü

**Flt-1:** FMS benzeri tirozin kinaz-1

**SKB:** Sistolik Kan Basıncı

**DKB:** Diastolik Kan Basıncı

**IUGR:** İntrauterin Gelişme Geriliği

**SGA:** Gebelik yaşına göre küçük

**MTHFR:** Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz

**PCOS:** Polikistik Over Sendromu

**LDH:** Laktat Dehidrogenaz

**HELLP:** Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet

**mm Hg:** Milimetre civa

**mg/ dl:** Miligram/desilitre

**ng:** Nanogram

**IU:** İnternasyonal Uluslararası Ünite

**PPROM:** Preterm Prematür Membran Rüptürü

**NK:** Naturel Killer



**MMP:** Matriks Metalloproteinaz  
**MHC:** Antijen sunucu hücre  
**HLA-G:** Human Lökosit Antijen-G  
**s Eng:** Soluable Endoglin  
**TGF-B:** Transforming Growth Faktör Beta  
**IL:** İnterlökin  
**IFN:** İnterferon  
**TNF:** Tümör Nekroz Faktör  
**CRP:** C-reaktif Protein  
**DIC:** Dissemine İntravasküler Koagülasyon  
**NO:** Nitrik Oksit  
**CSF:** Koloni Stimülan Faktör  
**Tr 13:** Trizomi 13  
**PG I:** Prostaglandin I  
**TXA:** Tromboxan A  
**OAB:** Ortalama Arteriyal Basınç  
**PAPP-A:** Pregnancy Associated Plasma Protein-A  
**AFP:** Alfa- Fetoprotein  
**ADAM 12:** Alfa Disintegrin Metalloproteinaz 12  
**PP-13:** Plasenta Protein 13  
**Cff- DNA:** Cell free DNA  
**PRES:** Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu  
**PTH:** Parathormon  
**ERK:** Hücre dışı sinyal aracılı kinaz  
**NF-KB:** Nükleer Faktör Kappa

## ŞEKİLLER DİZİ

<b>Şekil-1:</b> Normal gebelerde trofoblast invazyonu.....	12
<b>Şekil-2:</b> Preeklampsili gebelerde trofoblast invazyonu.....	12
<b>Şekil-3:</b> Plasenta debri ve hücre ölümü.....	18
<b>Şekil-4:</b> Rezistans artışı ve diastolik çentiklenme ile birlikte uterin arter doppler velosimetrisi.....	22
<b>Şekil-5:</b> Netrin reseptörleri.....	35

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo-1:</b> ACOG'a göre hipertansif hastalıkların sınıflaması.....	4
<b>Tablo-2:</b> Preeklampsi tanı kriterleri.....	9
<b>Tablo-3:</b> Şiddetli preeklampsi özellikleri.....	10
<b>Tablo-4:</b> Preeklampsi risk Faktörleri.....	20
<b>Tablo-5:</b> ACOG preeklampsi tanı kriterleri.....	42
<b>Tablo-6:</b> Grupların olgulara göre dağılımı.....	45
<b>Tablo-7:</b> Genel hasta tablosu.....	46
<b>Tablo-8:</b> Değişkenlerin hasta ve kontrol grubunda ortalama ve p değerleri.....	47
<b>Tablo-9:</b> Maternal ve umbilikal kord netrin-1 değerlerinin kontrol ve hasta grubundaki p değeri.....	48
<b>Tablo-10:</b> Maternal serum netrin-1 düzeyi gruplar arası farkları.....	48
<b>Tablo-11:</b> Umbilikal kord netrin-1 düzeyi gruplar arası farkları.....	49
<b>Tablo-12:</b> Kontrol ve hasta gruplarına göre proteinüri duyarlılık skalası.....	49
<b>Tablo-13:</b> Katılımcıların sistolik kan basıncı ve proteinüri ile ilgili regresyon modeli.....	49
<b>Tablo-14:</b> Katılımcıların diastolik kan basıncı ve proteinüri ile ilgili regresyon modeli...	50
<b>Tablo-15:</b> Değişkenlere ait ortalama standart sapma ve korelasyon değerleri .....	50

## ÖZET

### **PREEKLAMPSİDE ANNE VE KORD KANINDANETRİN-1 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ VE BUNLARIN VİTAMİN-D, VİTAMİN B12, FOLİK ASİT İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Amaç:** Biz bu çalışmada preeklampsili gebe doğumlarında anne ve kord serum netrin-1 düzeylerini incelemeyi ve yaptığımız inceleme sonuçlarının maternal vitamin D, vitamin B12 ve folik asit ile ilişkisini araştırmayı hedefledik.

**Gereç ve Yöntem:** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Temmuz 2021-Nisan 2022 tarihleri arasında başvuran ACOG tanı kriterlerine göre preeklampsisi tanısı konulan 30 tane preeklampsili gebe hasta, preeklampsisi olmayan 24 tane sağlıklı gebe kontrol grubunu oluşturuldu. Proteinüri tespit etmek adına 24 saatlik idrar toplandı. Doğum öncesi hasta ve kontrol gruplarda 12 saat açlık sonrası 2 tüp kan alındı bir tanesinde vitamin D, vitamin B12 ve folik asit çalışıldı diğeri maternal netrin-1 çalışılmak üzere saklandı. Doğum gerçekleşmesinin ardından umbilikal korddan 5 cc kan alındı. Hasta ve kontrol grubu verileri kayıt edildi. Netrin-1 elisa kitler temin edildikten sonra kanlar uygun şekilde çalışıldı. Veriler SPSS paket programıyla analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmamız sonucunda hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırmasında kontrol grubu; maternal netrin-1(p:0,485), umbilikal kord netrin-1(p:0,832) arasında anlamlı farka rastlanmamıştır.(p>0,05) Vitamin D, vitamin B12 ve folik asit düzeylerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi.

**Sonuç:** Preeklampsili hasta ve kontrol grubu arasında netrin-1,vitamin D, vitamin B12 ve folik asit ile arasında anlamlı bir fark izlenmemiş ve bir ilişki kurulamamıştır. Çalışmadaki hasta kısıtlılığı nedeniyle yeterli sonuca ulaşılamamış olabilir, daha geniş hasta kitlesinde ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** netrin-1,preeklampsisi

## SUMMARY

### INVESTIGATION OF NETRIN-1 LEVELS IN MOM AND CORDS BLOOD IN PREECLAMPSIA AND INVESTIGATION OF THEIR RELATIONSHIP WITH VITAMIN-D, VITAMIN B12, FOLIC ACID

**Objective:** In this study, we aimed to examine maternal and cord serum netrin-1 levels in pregnant deliveries with preeclampsia and to investigate the relationship between the results of our examination and maternal vitamin D, vitamin B12 and folic acid.

**Materials and Methods:** Thirty pregnant patients with preeclampsia who were diagnosed with preeclampsia according to the ACOG diagnostic criteria, and 24 healthy pregnant women without preeclampsia, who applied to Pamukkale University Faculty of Medicine, Gynecology and Obstetrics Clinic between July 2021 and April 2022, were formed. 24-hour urine was collected to detect proteinuria. In the prenatal patient and control groups, after 12 hours of fasting, 2 tubes of blood were taken, one of which was studied for vitamin D, vitamin B12 and folic acid, and the other maternal netrin-1 was kept for study. After delivery, 5 cc of blood was taken from the umbilical cord. Patient and control group data were recorded. After obtaining the Netrin-1 elisa kits, the blood was studied appropriately. The data were analyzed with the SPSS package program.

**Results:** As a result of our study, the control group in the comparison of the patient group and the control group; There was no significant difference between maternal netrin-1 (p:0.485) and umbilical cord netrin-1 (p:0.832) was not done.

**Conclusion:** No significant difference was observed between netrin-1, vitamin D, vitamin B12 and folic acid between patients with preeclampsia and control group, and a relationship could not be established. Due to the patient limitation in the study, adequate results may not have been achieved, further studies are needed in a larger patient population.

**Keywords:** netrin-1, preeclampsia

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Maternal mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden birisi de gebelikte gözlenen hipertansif hastalıklardır. Gebeliğin hipertansif hastalıkları, bütün dünyada yılda 50.000'den fazla maternal mortaliteye yol açar tüm gebeliklerin %8-15'i arasında gözlenir (1). Preeklampsi sadece insan gebeliklerine özgü, 20. haftadan sonra ortaya çıkan, tansiyon yüksekliği ve proteinüri ile seyreden mulsystemik bir hastalıktır (2).

Preeklampsi, 20.gebelik haftası sonrasında en az 4 saat ara ile ölçülen iki ölçümde sistolik kan basıncı  $\geq 140$  mmHg veya diyastolik kan basıncının  $\geq 90$  mmHg olduğu yeni ortaya çıkan tansiyon yüksekliği ve 24 saatlik idrarda  $>300$ mg/gün, spot idrarda pretein/kreatinin  $> 0,3$ mg/mg veya idrar dipstick testinde  $\geq 1 +$  proteinüri mevcut olması ya da proteinüri yokluğunda yeni ortaya çıkan hipertansiyona; trombositopeni ( PLT  $1,1$  mmg / dk veya serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına ulaşması ), karaciğer fonksiyonlarında bozulma (ALT AST düzeyinin ikiye katlanması), akciğer ödemi, serebral veya vizüel bulguların herhangi birinin eklenmesi kliniği ile kendini gösterir (3).

Preeklampsi gelişimi için bilinen risk faktörleri şunlardır; Geçirilmiş preeklampsi öyküsü, ailevi hikaye varlığı, daha önce hiç doğum yapmamak, çoğul gebelikler, düşük sosyoekonomik durum, molar gebelik (20 hafta altı gelişim), hidrops fetalis, artmış vücut kitle indeksi (BMI $>26.1$ ), kronik hipertansiyon, kronik renal hastalıklar, AFAS veya kalıtsal trombofililer, lupus gibi kollajen doku hastalıkları bu faktörlerden bazılarıdır (4).

Preeklampsinin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır ancak son on yılda çok ilerleme kaydedilmiştir. Plasentanın semptomların gerilemesi için çıkarılması gerektiğinden, preeklampsi etiolojisinde her zaman merkezi bir figür olmuştur (5; 6). Yapılan araştırmalar sonucu elde edilen verilere göre, plesanta tarafından üretilen proanjiogenik ve antianjiogenik faktörler arası dengesiz üretim endotel hasarına katkıda bulunabilir. Başarılı bir plesantasyon ve trofoblastlar ile endotel arasındaki iletişim için anjiogenez oldukça kritik rol oynar (7). Yapılan çalışmalar ile kusurlu trofoblastik invazyon ile ilişkili uteroplental hipoperfüzyonun preeklampsiye yol açabileceğide desteklenmiştir (8; 9). Bunun sonucunda oluşan sistemik inflamasyon ve yaygın endotel hücre disfonksiyonu hastalığın patofizyolojisinde önemli bir yere sahiptir (10).

Netrinler hem nöranal hem de vasküler gelişim için önemli olan öncü proteinlerdir (11). Netrin -1 embriyogenez sırasında sinir sisteminde hücre göçü ve akson rehberliğinde ana rol oynar ve netrin-1'in ateroskleroz, anjiyogenez ve iskemi-reperfüzyon hasarında önemli bir kardiyoprotektif ajan olduğu keşfedilmiştir (12). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada netrin-1 fetusun hayatta kalması için çok önemli olan plasentada anjiyogenezde rol oynadığı gösterildi (13). Bu bulgu plasenta damar hastalığının gelecekteki tedavisinde etkisi olacağını düşündürmektedir. Ama ilginçtir, diğer çalışmalar tartışmalı sonuçlar vermiştir. Aslında endotelial tip hücrelerin, netrin 1' in de bağlanabildiği, anjiogenezi inhibe eden UNC5b ekspresyonu da yapabildiğini kanıtladılar (14). Bu bulgular netrin-1'in hem proanjiyojenik hemde antianjiyojenik bir faktör olduğunu gösterir. Mevcut bulgular ışığında gebeliğin morbidite ve mortalitesinde önemli bir yeri olan preeklampsi'de anjiogenez ve antianjiogenez dengesinde netrin-1 in önemli bir yeri olabileceği düşünülmektedir .

D vitamini hamilelik sırasında anahtar rol oynar ve gebeliğin implantasyonu ve sürdürülmesinde rolü olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Eksikliği, anormal anjiyogenez ile karakterize preeklampsi gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkilidir. Yapılan araştırmalarda gebelik öncesi ve gebelik boyunca verilen düşük doz D vitamini takviyesi, kan basıncını düşürmede ve plasental VEGF ve Flt-1 düzeylerini normalleştirmede yararlı olduğu görülmüştür.

Son çalışmalarda bazı araştırmacılar folat, homosistein ve B12 vitamininin maternal konsantrasyonlarının preeklampsi gelişimi üzerindeki etkisini araştırmıştır (15; 16). Biriken kanıtlar, hiperhomosisteineminin preeklampside oksidatif stres tarafından tetiklenen endotelial disfonksiyonun bir nedeni olabileceğini düşündürmektedir (17). Homosistein, sistein veya metionine metabolize olan bir ara aminoasittir. İkincisinde, homosistein, metionin sentaz enzimi gibi ilgili enzimlerin işlevi için bir yardımcı substrat olarak folata ve bir kofaktör olarak B12 vitaminine ihtiyaç duyar (16). Düşük folat ve B12 vitamini seviyeleri, kan dolaşımındaki daha yüksek homosistein seviyeleri ile bağlantılı olup, preeklampsi riskini artırmaktadır (17) .

Yapılan çalışmamızda preeklampsi ve şiddetini öngörmede ve eksik faktörlerin saptanıp tedavi ile düzeltilmesi amaçlı preeklampside netrin-1 düzeyi ve bunun vitamin-D, vitamin B12 ve folik asit ile ilişkisini araştırmayı hedeflemekteyiz.

## **2.GENEL BİLGİLER**

Reprodüktif dönemdeki kadınlar arasında hipertansiyon görülme sıklığı yaklaşık olarak %7'dir (18). Hipertansif hastalıklar tüm gebeliklerin %5-10'unda gözlenir ve bu gebeliklerde artmış fetal ölüm riski vardır (19). Hipertansiyonun gebelikle ilişkisinin sınıflandırılmasında gebelik öncesi veya gebelikle birlikte olup olmadığı önemli yer tutmaktadır.

Preeklampsi; gebelikte izlenen endotel disfonksiyonu ve vazospazm nedenli organ hipoperfüzyonu ile seyreden, multisistemik bir bozukluktur. Preeklampsinin patofizyolojik gelişimi çok yönlü olup maternal spiral arterlerin, endovasküler sitotrofoblastlar tarafından yetersiz invazyonu sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Bu yetersiz invazyon nedeniyle spiral arterler, düşük kapasiteli yüksek dirençli damarlardan, yüksek kapasiteli düşük dirençli uteroplasental damarlara yeterince dönüşüm sağlayamazlar. Preeklampsi, perinatal ve maternal sonuçları etkileyen minimal kan basıncı artışlarından, ciddi organ disfonksiyonlarına kadar varan geniş bir aralığı içerir (20).

### **2.1.GEBELİKTE HİPERTANSİYON SINIFLAMASI**

İlk olarak M.Ö. dördüncü yüzyılda Hipokrat tarafından tanımlanan preeklampsi, obstetrimin çözülememiş önemli bir problemidir (21). Bu nedenle gebelikte görülen tansiyon yüksekliği ilk kez 1972 yılında ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) tarafından sınıflandırılmıştır. Gebelikte hipertansiyon sınıflamasında gözlenen farklılıklar ve sorunlar olması üzerine National High Blood Pressure Education Program Working Group, 2000 yılında gebelikte gözlenen hipertansiyonu 5 grupta inceledi. Kronik Hipertansiyon, Gestasyonel Hipertansiyon, Preeklampsi, Eklampsi ve kronik hipertansiyona sekonder süperempoze preeklampsi bu sınıflamayı oluşturur (22). Kanada Hipertansiyon Derneği (CHS) ise gebelikte hipertansiyon ile giden hastalıkları 4 gruba ayırmıştır: a) Sınıflandırılmayan hipertansiyon, b) Önceden mevcut olan hipertansiyon, c) Önceden mevcut olan hipertansiyon ve proteinüri ile birlikte süperempoze gestasyonel hipertansiyon, d) Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi (23).



2019 yılında American College of Obstetricians and Gynecologist(ACOG) hipertansif hastalıkları 4 grupta toplamıştır. 1-Gebelikte Hipertansiyon 2- Kronik Hipertansiyon 3- Kronik hipertansiyon ile birlikte süperempoze preeklampsi 4- Şiddetli Hipertansiyon (24).

**Tablo-1: ACOG'a göre hipertansif hastalıkların sınıflandırılması**

Hastalık	Tanımı
Gebelikte hipertansiyon	Sistolik kan basıncı $\geq 140$ mm Hg veya diastolik kan basıncı $\geq 90$ mm Hg, veya ikisi, en az dört saat arayla iki ölçüm
Kronik hipertansiyon	Hipertansiyon tanılı veya gebelikten önce olan hipertansiyon veya 20. gebelik haftasından önce hipertansiyon veya gebelikte ilk kez hipertansiyon tanısı konulan ve postpartum dönemde gerilemeyen hipertansiyon
Kronik hipertansiyon ile birlikte süperempoze preeklampsi	20. gebelik haftasından önce veya gebelikten önce hipertansiyon öyküsü olan preeklampsi kadınlara
Şiddetli hipertansiyon	Sistolik kan basıncı $\geq 160$ mm Hg veya diastolik kan basıncı $\geq 110$ mm Hg, veya ikisi, en az dört saat arayla iki ölçüm

### 2.1.1. Kronik Hipertansiyon

Gebelikten önce veya gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda 20. gebelik haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde olması, ilk kez 20. gebelik haftasından sonra tanısı konulan ve postpartum 12. haftadan sonra devam eden hipertansiyondur. Gebelikte kronik hipertansiyonu olan kadınlarda riski artan durumlar; süperempoze preeklampsi, dekolman plasenta, fetal gelişme geriliği ve prematüredir (25).

### 2.1.2. Gestasyonel Hipertansiyon

Daha önceden normotansif olan bir kadında; 20. gebelik haftasından sonra, SKB  $\geq 140$  mmHg ve/veya DKB  $\geq 90$  mmHg olması olarak tanımlanır. Kan basıncı yüksekliğinin dinlenmiş vaziyette en az 4 saat arayla ve 2 ölçümde gösterilmesi gerekir. Ayrıca preeklampsi semptom ve bulgularına ait proteinüri veya yeni başlayan end organ fonksiyon kaybı olmaması gerekmektedir. Böylece gebeliğin diğer hipertansif hastalıklarından ayrımı yapılmış olur (26; 4).

### **2.1.3.Kronik Hipertansiyon Zemininden Gelişen Preeklampsi (Süperempoze Preeklampsi)**

Tüm kronik hipertansif hastalıklar, hangi nedenle olursa olsun preeklampsi ve eklampsi gelişimi için bir zemin oluşturur. Kronik hipertansiyonu olan gebelerin %10-25'inde süperempoze preeklampsi gelişme riski bulunmaktadır (27). Hipertansif gebede 20. gebelik haftasından sonra başlayan proteinüri (>300 mg/24 saat) ya da gebeliğin 20. haftasından önce hipertansiyon ve proteinüri bulunan gebede proteinüride veya kan basıncında ani artma veya trombositlerde ani düşüş <100000/mm<sup>3</sup>, AST ve ALT değerlerinde ani yükselme, kreatinin düzeyinde yükselme gibi preeklampsinin end organ hasarı bulgularının gelişmesi ile süperempoze preeklampsi tanısı konulur. Süperempoze preeklampsi, genellikle sadece preeklampsiye göre gebeliğin erken dönemlerinde gelişir ve daha kötü bir prognoza sahiptir.

### **2.1.4.Preeklampsi**

Gebelikle ilgili, endotel fonksiyon bozukluğu ve vazospazma sekonder, organların hipoperfüzyonu ile seyreden bir hipertansif bir bozukluktur. Tüm gebelerin yaklaşık %2-8'ini etkilemektedir ve sadece tansiyon yüksekliğinden ibaret olmayıp gebelik sonrası da etkileri devam eden multisistem tutulumu olan bir hastalıktır. Dünya genelinde, doğrudan anne ölümlerinin %10-15'i preeklampsi ve eklampsi ile ilişkilidir. 20. haftadan sonra başlayan hipertansiyona proteinüri veya proteinüri olmadan organ fonksiyon bozuklukları eşlik eder. En az 4 saat arayla bakılmış iki ölçümde 140/90 mmHg ve üzeri ya da tek seferde 160/110 ve üzerinde kan basıncı ve buna eşlik eden 24 saatlik idrarda 300 mg üzeri protein veya protein/kreatin oranı >0,3 mg/mg veya dipstick testinde 1+ ve üzeri protein varlığı ile preeklampsi tanısı koyulur. 2014 yılında yapılan revizyonla proteinüri preeklampsi tanısında kesin diagnostik kriter olmaktan çıkarılmıştır. Proteinürinin eşlik etmediği yeni başlangıçlı hipertansiyonda ise yeni başlangıçlı end organ hasarı göstergesi olan bulguların eşlik etmesi de preeklampsi tanısı koydurur (28; 20).

### **2.1.5.Eklampsi**

Gebelerde sıklıkla preeklampsiye eşlik eden diğer nedenlere bağlanamayan, yeni başlayan, jeneralize, tonik-klonik konvülsiyonların olması veya koma tablosunun eşlik ettiği klinik tablo eklampsi olarak tanımlanır. Maternal morbidite ve ölümlerle yakından

ilişkilidir. Postpartum konvülsiyonların %50'si, doğumdan sonraki ilk 48 saatte ortaya çıkar, ancak en geç postpartum 6. haftaya kadar oluşabilmektedir (29).

## **2.2. PREEKLAMPSİYE GENEL YAKLAŞIM**

Preeklampsisi; genellikle 20. gebelik haftasından sonra, sıklıkla terme yakın dönemde ortaya çıkan bir durumdur. Yeni başlangıçlı hipertansiyon ve eşlik eden yeni başlangıçlı proteinüri ya da proteinüri olmadan çeşitli end organ fonksiyon bozukluklarıyla karakterize multisistem tutulumu olan bir hastalıktır (30; 23). End organ fonksiyon bozukluğunu gösteren parametreler ise; trombositopeni (Plt <100000/mikrolitre), karaciğer fonksiyon testleri (karaciğerer transaminazlarının normal konsantrasyonun iki katı ve üzerine çıkması), bozulmuş böbrek fonksiyon testleri (serum kreatinin > 1,1 mg/dL olması ya da serum kreatinin değerlerinin iki kat ve üzeri artması, akciğer ödemi, görme bozuklukları, ve serebral bulgulardır.

### **2.2.1 Preeklampsisi Risk Faktörleri**

Preeklampsinin hangi bireylerde gelişeceği öngörülemez; insidansı ırk, etnik köken ve bu nedenle genetik faktörlerle de ilişkili olup, sosyoekonomik, çevresel ve hatta mevsimsel olarak da değişiklik gösterebilir. Bilinen risk faktörleri şunlardır; nulliparite, önceki gebelikte preeklampsisi öyküsü, 40 yaştan büyük ve 18 yaştan küçük olmak, preeklampsisi için aile öyküsü, kronik böbrek hastalıkları, kronik hipertansiyon, otoimmün hastalıklar (antifosfolipid sendromu, sistemik lupus eritamatozis), vasküler patolojiler, diyabetes mellitus (pregestasyonel ve gestasyonel), çoğul gebelik, siyah etnik köken, obezite, hidrops fetalis, önceki gebelikte IUGR gelişmesi, ablasyo plasenta, fetal kayıp öyküsü, önceki gebelik normotansif ve iki gebelik arası uzamış süre, önceki gebelik hipertansif ve iki gebelik arası kısalmış süre, düşük doğum ağırlığı(SGA) ile sonuçlanan doğumlar, F5 Leiden mutasyonu, MTHFR gen mutasyonu, polikistik Over Sendromu(PCOS) öyküsü, Trizomi 13 ve IVF gebeliktir (31).

Risk gebelik öncesi sperm ile karşılaşma süresi kısaldıkça artmaktadır. Paternal faktör önemlidir. Preeklamptik gebeliğe neden olan bir erkeğin, başka bir kadın ile olan gebeliğinde de preeklampsisi riski artmaktadır. PCOS nedeniyle meydana gelen infertilite ve

tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü preeklampsi riskini artırmaktadır. Ayrıca gestasyonel trofoblastik hastalıklar, çoğul gebelik ve nonimmün hidrops fetalis gibi durumlarda koryon villuslarla çoklu karşılaşma, plasental kitlede artış ile preeklampsi riski artmaktadır (32).

### **2.2.2 Preeklampsi İnsidansı ve Epidemiyolojisi**

Preeklampsi insidansı; ırk, etnik köken, çevresel faktörler, sosyo-ekonomik durum, mevsimsel değişiklikler ve yüksek rakım gibi faktörlerle değişiklik göstermektedir. Fetal mortalite, gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş ülkelere oranla preeklampside üç kat, eklampside ise 4,5 kat yüksek görülmektedir. Preeklampsi insidansı Afrikalı- Amerikalı kadınlarda %5,2, 11 İspanyol asıllı kadınlarda %4, yerli Amerikan kadınlarda %3,9, beyaz kadınlarda %3,8, Asyalı kadınlarda ise %3,5'dir (33). 2006 Dünya Sağlık Örgütü ve Dünya Bankası araştırma raporu verilerine göre Türkiye'de preeklampsi insidansı %5,3 olarak bulunmuştur (34). Preeklampsi nullipar gebelerde %3-7, multiparlarda ise %1-3 oranında görülür ve bütün gebeliklerin %2-8' ini etkiler (35).

Gebelikteki komplikasyonlardan en sık olanı preeklampsidir, insidansı tüm dünyada artmaya devam etmektedir. Maternal morbidite ve mortalite açısından önemli olup, her yıl dünyada yaklaşık 50.000 ölüme sebep olmaktadır (36). Gelişmekte olan ülkelerde hastalığın görülme sıklığının %4-18 olduğu açıklanmıştır. Hipertansif rahatsızlıklar, bu ülkelerdeki ölü doğumların ve erken neonatal ölümlerinin ikinci en sık obstetrik kaynaklı sebebi olarak belirtilmiştir (37). Her yıl dünyada bunların %90'ından fazlası gelişmemiş ülkelerde olmak üzere 4 milyondan fazla kadında preeklampsi gelişir ve bunların yaklaşık olarak 100000'den fazlasında eklamptik konvulsiyonlar görülür (38). Artan ileri yaş gebelikleri, obezite, ıvf, çoğul gebelik oranlarına bağlı olarak preeklampsi insidansı artış göstermektedir.

### **2.2.3 Preeklampsi Tanı Kriterleri**

Öncesinde normotansif seyreden >20 hafta gebelerde en az 4 saat arayla istirahat halindeyken yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının (SKB)  $\geq 140$  mmHg, diyastolik kan basıncının (DKB)  $\geq 90$  mmHg olarak ölçülmesi veya 20. gebelik haftasından sonra tek seferde sistolik kan basıncının  $\geq 160$  mmHg ölçülmesi veya diastolik kan basıncının  $\geq 110$  mmHg ölçülmesi ve yakın zaman aralıklarıyla yapılan mükerrer ölçümde benzer düzeylerde tespit edilmesi ve 24 saatlik idrarda  $\geq 300$  mg/gün proteinüri veya protein /

kreatinin oranının  $\geq 0,3$  mg / mg olması ya da imkanlara bağlı olarak kalitatif ölçülen Dipstick  $\geq 1+$  protein saptanması veya yeni başlayan kan basıncı yüksekliği ve aşağıdaki durumlardan herhangi birinin yeni başlaması (proteinüri var veya yok);

-Platelet sayısı  $< 100000$ /mikro L

- Böbrek yetmezliği (serum kreatinin  $> 1,1$  mg/dL veya başka renal hastalık olmadan kreatinin konsantrasyonunun normalin 2 kat üstüne çıkması)

- Karaciğer transaminaz (ALT-AST) düzeylerinin normal üst sınırının en az iki katına ulaşması

- Akciğer ödemi

- Skotom, kortikal körlük, retinal vazospazm, fotopsi, diplopi, amarozis fugaks gibi yeni başlangıçlı vizüel bozukluklar

- Alternatif bir tanıyla açıklanamayan, persistan ve şiddetli sağ üst kadran ağrısı veya epigastrik ağrı

- Alternatif tanıyla açıklanamayan, asetaminofene cevap vermeyen, yeni başlangıçlı baş ağrısı

Tansiyon yüksekliğine ek olarak proteinüri şart olmamakla birlikte yukarıdaki bulgulardan birinin eşlik etmesidir.

**Tablo-2: Preeklampsia tanı kriterleri**

<p><b>Kan basıncı</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Daha önce normotansif olup 20. gebelik haftasından sonraki dönemde en az 4 saat arayla ölçülen sistolik kan basıncının 140 mm Hg veya daha fazla veya diastolik kan basıncının 90 mm Hg veya daha fazla olması, veya her ikisinin bir arada olması</li><li>• Sistolik kan basıncının 160 mm Hg veya daha fazla veya diastolik kan basıncının 110 mm Hg veya daha fazla olması, (şiddetli hipertansiyon, kısa bir süreçte keskinleştirilen elidir (dakikalar) ki antihipertansif tedavinin zamanında başlanması mümkün olabilsin) ve</li></ul> <p><b>Proteinim</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 24 saatte toplanan idrarda 300 mg veya daha fazla olması (veya daha kısası sürede toplanan idrardan bu miktarın tahmin edilebildiği durumlarda)</li><li>• Protein kreatinin oranının 0.3. mg dL veya daha fazla veya</li><li>• Okunan dipstikte +2 olması (ancak diğer kantitatif yöntemlerin kullanılmadığı durumlarda başvurulmalıdır)</li></ul> <p>Veya proteinürinin olmadığı durumlarda, yeni başlangıçlı hipertansiyon ile yeni başlangıçlı olarak anandakilerden herhangi birinin eşlik etmesi:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Trombositopeni: Platelet sayısının <math>100.000 \times 10^9/VL</math>'den az olması</li><li>• Renal yetmezlik: Serum kreatinin konsantrasyonunun 1.1 mg dL olması veya serum kreatinin konsantrasyonunun ikiye kadaması ve diğer renal hastalıkların olmaması</li><li>• Bozulmuş Karaciğer fonksiyonu: Karaciğer transaminazlarının normal konsantrasyonuna göre iki kat artmış olması</li></ul> <p><b>Akciğer ödemi</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• İlaç tedavisine yanıtız yeni başlangıçlı baş ağrısının başka bir tanıyla açıklanamaması veya görme kaybı bozuklukları</li></ul>
--

Şiddetli preeklampside tanısında SKB  $\geq 160$  mmHg ve/veya DKB  $\geq 110$  mmHg, Trombositopeni (trombosit sayısı  $100 \times 10^9 /L$ 'den az), başka bir patoloji ile açıklanamayan bozulmuş karaciğer fonksiyonu: karaciğer enzimlerinin artmış kan konsantrasyonları (normal konsantrasyonun iki katı), başka bir tanıyla açıklanamayan, persistan, verilen tedaviye direnç gösteren, şiddetli sağ üst kadran veya epigastrik ağrı, böbrek yetmezliği (serum kreatinin konsantrasyonu  $\geq 1.1$  mg/dL veya başka herhangi bir böbrek hastalığının yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması), pulmoner ödem, başka bir tanıyla açıklanamayan, asetaminofene cevap vermeyen, yeni başlangıçlı baş ağrısı, Skotom, kortikal körlük, retinal vazospasm, fotopsi, diplopi, yeni başlangıçlı vizüel bozukluklar gibi kriterler preeklampsinin şiddetli olduğunun bulgularıdır.

Sağ üst kadran ağrısının veya epigastrik ağrının; periportal ve fokal parankimal nekroz veya hepatik hücre ödemi veya Glisson kapsülü distansiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak hepatik histopatoloji ile laboratuvar anormallikleri arasında her zaman iyi bir korelasyon olmayabilir (39). Stroke; preeklampsia ve eklampsinin en ciddi komplikasyonudur (40). Görsel semptomlar içinde sık karşılaşılanlar; kortikal körlük,

retinal dekolman, santral retinal ven oklüzyonu, retinal ve vitröz hemorajiler, skotom, retinal vazospazm, fotopsi, diplopi, amarozis fugaks olarak sayılabilir (41). Baş ağrısı da preeklampsi tanı kriteri olarak kullanılsada bizi yanıltabilir aneljeziye cevap vermesi preeklampsi tanısını ekarte ettirmez ağrı temporal, oksipital, frontal lokalize ya da difüz olabilir sayılan bu faktörler maternal kriterler ile karışarak bizi yanıltabilir.

**Tablo-3:Şiddetli preeklampsi özellikleri**

<ul style="list-style-type: none"><li>• SKB <math>\geq 160</math> mmHg ve/veya DKB <math>\geq 110</math> mmHg</li><li>• Trombositopeni (trombosit sayısı <math>100 \times 10^9/L</math>'den az),</li><li>• Alternatif bir tanıyla açıklanamayan bozulmuş karaciğer fonksiyonu: karaciğer enzimlerinin artmış kan konsantrasyonları (normal konsantrasyonun iki katı),</li><li>• Alternatif bir tanıyla açıklanamayan, persistan, medikasyona dirençli, şiddetli sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı,</li><li>• Böbrek yetmezliği (serum kreatinin konsantrasyonu <math>\geq 1.1</math> mg/dL veya başka herhangi bir böbrek hastalığının yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması),</li><li>• Pulmoner ödem,</li><li>• Alternatif tanıyla açıklanamayan, asetaminofene cevap vermeyen, yeni başlangıçlı baş ağrısı,</li><li>• Skotom, kortikal körlük, retinal vazospazm, fotopsi, diplopi, amarozis fugaks gibi yeni başlangıçlı vizüel bozukluklar.</li></ul>
SKB: Sistolik kan basıncı DKB: Diyastolik kan basıncı

#### 2.2.4.Eklampsi

Diğer nedenlere bağlanamayan, yeni başlayan, jeneralize, tonik-klonik konvülsiyonların olması veya koma tablosuna eş zamanlı preeklampsi olan klinik tablo eklampsi olarak tanımlanır. Maternal morbidite ve ölümlerle yakından ilişkili bir durumdur. Postpartum konvülsiyonların %50'si doğumdan sonraki ilk 48 saatte ortaya çıkar, ancak en geç postpartum 6. haftaya kadar oluşabilmektedir (29).

#### 2.2.5.HELLP Sendromu

HELLP sendromu preeklampsinin en şiddetli formlarından olan bir hemoliz sendromudur. Sessiz ve atipik seyredebilir. Genel olarak tanı kriterleri arasında;  $600$  IU/L veya daha yüksek LDH, üst sınırın iki katından fazla yükselmiş AST ve ALT, Trombosit sayısının  $100 \times 10^9 /L$ 'den az olması yer alır. Çoğunlukla üçüncü trimesterde görülen bir

durum olmasına rağmen, vakaların %30'unda postpartum dönemde de gelişebilir. Hipertansiyon veya proteinüri vakaların %15'inde yoktur. HELLP sendromunda esas semptom olarak, sağ üst kadranda ağrısı ve yaygın halsizlik (vakaların %90'ında) görülür. Bulantı, kusma %50 vakada eşlik edebilir (42).

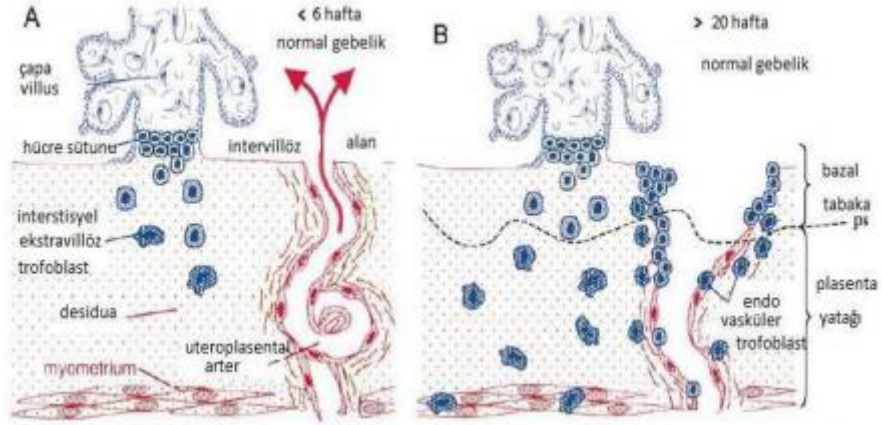
### **2.2.6. Preeklampsi Etiyopatogenezi**

Preeklampsi insan gebeliğine özgü olan hem anne hem de fetusu etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Plasenta, preeklampsinin gelişimi için gereklidir ancak fetus gerekli değildir ve preeklampsinin tedavisi plasentanın doğurtulmasıdır. Etiyolojiden bağımsız olarak preeklampside gerçekleşen olaylar; vasküler endotelde hasar ve sonrasında vazospazm, plazmanın transudasyonu ile iskemik ve trombotik şekillere neden olan anormalliklerle karakterizedir (43; 44). Preeklampsi etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır ancak çeşitli teoriler öne sürülmüştür bunlar; Anormal plasenta gelişimi veya kötü implantasyon, anjiogeneziste dengesizlik, koagülasyon bozuklukları, immünolojik adaptasyonda bozukluk, vasküler endotelial hasar, genetik yatkınlık, kardiyovasküler adaptasyonda bozukluk, oksidatif stres, abartılı inflamatuvar yanıtıdır.

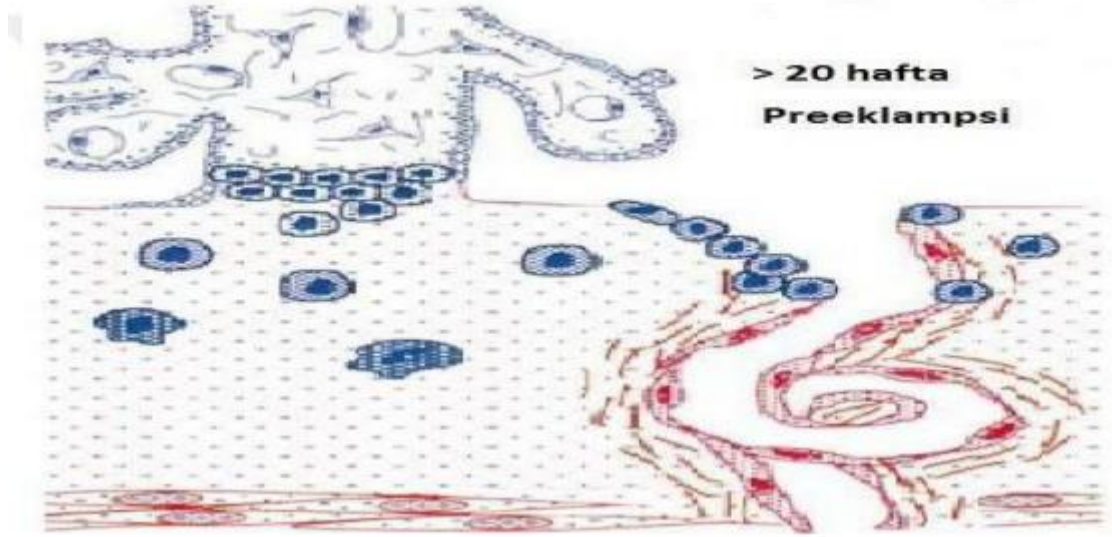
#### **2.2.6.1 Anormal Plasental Gelişim**

Plasenta gelişiminin preeklampside önemli yeri vardır bunu destekleyen kanıt plasenta tahliyesinin preeklampsi tedavisinde mutlak gerekmesidir (44). Preeklampşik gebelerden elde edilen plasentanın patolojik incelenmesinde olmaması gereken histopatolojik değişiklikler izlenmiştir (45). Gebelikte, fetusun oksijen ve besin ihtiyacının karşılanması için uterin arter kan akımı 10 kat artar. Bunun oluşabilmesi için, spiral arterlerin fizyolojik değişimle uteroplental arterlere dönüşmesi gerekir. Trofoblastlar spiral arterlerin desidual ve myometrial segmentlerini invaze ederek, spiral arter çapını 15-20 mikrondan 300-500 mikrona çıkarmakta ve intervillöz mesafedeki akım direncini azaltmaktadır. Böylece intervillöz mesafe yüksek akımlı hale gelmekte ve fetomaternal alışveriş artmaktadır.





**Şekil-1: Normal gebelerde trofoblast invazyonu**



**Şekil-2: Preeklampsili gebelerde trofoblast invazyonu**

Normalde spiral arterlerin sitotroblastik hücrelerce istila edildiği ve bu arterlerde lümenin genişleyerek musküler dokunun tamamen kaybolduğu endotelial tabakada mural thrombus ve fibrinoid depolanmanın olmadığı gösterilmiştir (46). Yetersiz trofoblastik invazyon, plasental invazyonun ve maternal vaskülarizasyonun yetersiz olmasına neden olur. Spiral arter duvarında yetersiz trofoblastik invazyon ve damar çevresinde interstisyel dokuda çok hücreli damara invaze olamamış trofoblastlarda artış, kalın duvarlı spiral arterler ve lümen içi aterom plakları ve tromboz artışı görülür (47). Tüm bu hadiselerden sonra plasenta beslenmesinde kısıtlılık nedeniyle iskemi ve hipoksik bulgular meydana gelir. Plasentanın anormal oluşumu sonucunda perfüzyon azalması meydana gelir.

İlerleyen gebelik haftalarında hipoperfüzyon kliniği daha çok belirginleşir. Çünkü uterus damarlanması normal süreçte gelişmediği için uterus, fetusa ve plasentaya yeterli kanı gönderemez. İskemi ve hipoksi sonucunda plasentada bazı histopatolojik olaylar meydana gelir. Bunlar; ateros, arteriollerin sklerozuna bağlı daralmalar, fibrinoid nekroz ve plasental enfarktüstür.

#### **2.2.6.2. Spiral Arterlerin Anormal Yeniden Yapılanması (Remodeling)**

Preeklampsinin etyopatogenezinde anormal plasentasyon önemli bir yerdedir. Preeklampside sitotrofoblastların spiral arterlere defektif invazyonu mevcuttur (48). Preeklampside, desidua ve myometriuma sitotrofoblast invazyonu, genellikle yüzeyleydir ve kalıcı değildir. Yetersiz ve tamamlanamamış spiral arter invazyonu izlenir. Endovasküler sitotrofoblast sayısı çok daha azdır ve invazyon için yeterli olmaz (49). Spiral arterler büyük kıvrımlı ve esnek yapılara dönüşmek yerine dar olarak kalırlar. Bu durum plasenta hipoperfüzyonu ile sonuçlanır. Derin plasentasyondaki bu kusur; ikinci trimester fetal ölüm, dekolman plasenta, preeklampsi, IUGR, PPRM ve preterm doğum gibi çeşitli gebelik sorunlarıyla ilişkili bulunmuştur (50).

Spiral arterlerin remodellingi, 1.trimesterin sonlarında başlar ve gebelik döneminin 18-20. haftalarına kadar tamamlanır. Normal gebeliklerde gelişmekte olan plasentanın sitotrofoblast hücreleri, uterin arterin terminal dalları olan maternal spiral arterlerin hem endotel hem de kas dokusundan zengin olan tunika medyasını invaze etmek için desidua ve miyometriyumun bir bölümünü invaze eder. Bu sayede vazokonstriktif ajanlara yanıt azalır (35). Normal gebelikte bu fizyolojik süreçlerin tamamlanması kan basıncı düşük olsa bile fetüse ve plasentaya yeterli desteği sağlar kan akımı fazlalaştırır. Gebelik ilerledikçe artan ihtiyaç böylece karşılanmış olur. Sitotrofoblastik hücrelerin spiral arter myometriyumuna invaze olmasındaki kusur nedeni ile preeklampside spiral arterler dar ve küçük kalarak hipoperfüzyona sebep olur (50).

#### **2.2.6.3. Anormal Trofoblast Farklılaşması**

Uterus mukozası gebelik öncesi dönemde luteal fazda lökosit invazyonu ile progesteron etkisiyle desiduya dönüşür. Böylece implantasyona hazırlanmış olur. Trofoblast farklılaşması olması gerektiği gibi olmadığında, trofoblastlar spiral arterlere yetersiz invaze olurlar. Erken gebelik döneminde kan yoluyla geldiği tahmin edilen natural

killer(NK) hücreleri, invazyona hazırlanan sitotrofoblastlar çevresinde toplanmaya başlar ve invazyona yardımcı olur. NK hücreleri gebeliğin ilerleyen haftalarında git gide kaybolur. Bu durum sitotrofoblast invazyonu ile aynı anda gözlenmektedir (51) . Trofoblast farklılaşması, endotelial invazyon evrelerinde ek yardımcı faktörlere ihtiyaç vardır. Bu moleküller sitokinler, adezyon molekülleri, ekstraselüler matriks molekülleri, matriks metalloproteinazları (MMP), sınıf 1b majör histocompatibility kompleks (MHC) molekülü , human lökosit antijen G (HLA-G) 'dır (52).

Blastokistten salınan çeşitli mediatörler, sitokin ve hormonlar da trofoblast invazyonunu kolaylaştırır. Trofoblast invazyonu sonrası gerekli olan değişiklikleri ve pseudovaskülogenezi yapmak için endotele yönelik adezyon molekülleri (integrin, alpha1/beta1, alphav/beta3, VE-cadherin) salınımı yapar. Preeklampsili gebelerde yapılan trofoblast incelenmesinde, adezyon molekülü salınımı, trofoblast invazyonu, pseudovaskülogenez ve VEGF salınımı defektif izlenmiştir.

#### **2.2.6.4 Anjiogenik Faktörler**

Fetusa yeterli oksijen ve besin desteği sağlanması için plasentada anjiogenez yeterli olmalıdır. Gelişen plasenta tarafından çeşitli proanjiyojenik (VEGF, PlGF) ve antianjiyojenik faktörler (sFlt-1) salgılanır. Bu faktörler arasındaki denge normal plasental gelişim için önemlidir. Antianjiyojenik faktörler fazla üretilirse bu denge bozulur ve preeklampsinin karakteristik sistemik endotelial disfonksiyonu ile sonuçlanır (53). Endotelial spesifik mitojen VEGF, anjiogenezin desteklenmesinde kilit bir role sahiptir. Çözünür fms-benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1 veya sVEGFR-1); VEGF antagonistidir (54). sFlt-1, vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) reseptörü fms benzeri tirozin kinaz 1'in bir varyantıdır. sFlt-1, bir adenovirüs kullanılarak sıçanlara enjekte edildiğinde, preeklampsi (yani, glomerüllerde genişleme, endotelial ve glomerüllerde fibrin birikmesi) ile tutarlı olarak belirgin hipertansiyon, albüminüri ve histolojik değişiklikler meydana getirmiştir. Bu durum, sFlt-1'in preeklampsinin gelişiminde önemli bir rolü olduğunu göstermiştir (55). sFlt-1, proanjiyojenik faktörler olan VEGF ve PlGF nin etkilerini bu moleküllere bağlanarak veya bu moleküllerin endojen reseptörleriyle etkileşimini bozarak gösterir.

VEGF endotele özgüdür ve anjiogenezin gerçekleşmesinde önemli rol oynar. Tirozin kinaz bağımlı 2 adet reseptörü mevcut olup etkilerini bu reseptörler ile etkileşerek gösterir. Bunlar VEGFR-1 ve VEGFR-2 dir. VEGF ailesinin bir üyesi olan PlGF de plasentadan sanılır ve VEGFR-1 üzerinden etki gösterir (56; 57). Özetle preeklampsisi patogenezi sFlt-1 düzeylerindeki artışın antianjiyojenik etkisiyle VEGF ve PlGF etkinliklerinde azalmaya neden olarak anjiogenez dengesi antianjiyojenik tarafa kaydırır, sonucunda endotel hasarı olur ve preeklampsisi patogenezi meydana gelebilir.

Plasental sinsisyotrofoblastlardan ve damar endotelinden, çözünebilir bir endoglin formu olan 'soluble endoglin (sEng)', preeklampsinin başka bir önemli mediatörü gibi görünen antianjiyojenik bir proteindir. Etkisini transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) için bir reseptör görevi üstlenerek gerçekleştirir (58). Gebe sıçanlarda dolaşımdaki yüksek sEng seviyeleri şiddetli preeklampsisi belirtilerini arttırdığı gösterilmiştir (59). Bu antianjiyojenik belirteçler preeklampsisi olumsuz gebelik sonuçları, fetal riskleri, preeklampsisi şiddeti değerlendirilmesinde bir yol gösterici olarak kullanılabilirliği yönünde çalışmalar devam etmektedir.

#### **2.2.4.5 İmmünolojik Faktörler**

Preeklampsisi etiopatogenezi immünolojik faktörlerin yeri önemlidir. Paternal alloantijenleri annenin tolere edememesi sonucunda immünolojik faktörler aracılığıyla preeklampsisi meydana gelebilir. Gebelikle birlikte fetal antijenler maternal immün sistemi harekete geçirir. Gebeliğin sağlıklı bir şekilde devam etmesi için de bu aktivasyonun kısıtlanması gereklidir. Bu kısıtlanma gerçekleşmezse gebe preeklampsisi ortaya çıkabilir. İmmünolojik etkinin dolaylı kanıtlarından birisi de semen ile uzun süreli temas olan kadınlarda preeklampsisi riski düşük bulunmuştur. Gamet donasyonlarında ise risk artışı saptanmıştır (60; 61).

Fetus maternal immün sistemi aktive eder, gebeliğin başarısı maternal immünitenin kısıtlanması veya sınırlanması ile mümkün olabilir ve bu immünolojik kısıtlanma olmazsa preeklampsisi oluşabilir. Gamet donasyonlarında ise risk artar bununla birlikte aynı partnerle, ilk ilişki- gebe kalma (koital aralık) arasında kısa zaman aralığı olması da preeklampsisi riskini artırır (62). Paternal ve fetal antijenlere daha önce maruz kalan gebelerde preeklampsisiye karşı koruyucu olduğu ileri sürülmüştür. Yapılan araştırmalarda

preeklampsii insidansı primigravidlerde %12, aynı eşli multigravidlerde %5, yeni eşli multigravidlerde %24 olduğu sonucu çıkmıştır. Paternal antijenik yükün arttığı molar gebelik gibi durumlarda, preeklampsii sıklığının artması da önemli bir kanıt olabilir (62).

Preeklampsii IL-1, IL-6, IL-8, IL12, IL-15, IL-18, IFN-  $\gamma$ , transforming growth faktör  $-\beta$  (TGF- $\beta$ ), TNF- $\alpha$ , CRP gibi sitokinlerin de plazma ve plasentada düzeylerinin arttığı çalışmalarla gösterilmiştir (63). Normal gebeliklerde T-helper 1 (Th1) ve T helper-2 (Th2) lenfosit dengesi Th2 lehinedir. Bu denge sayesinde, sitotoksik Th1 sitokinlerin olumsuz etkilerini baskılayarak, fetal allografta yönelik maternal immün toleransın oluşmasına olanak sağlar (64). Preeklampsii bağışıklık sistemi elemanları nötrofil, monosit, makrofaj, NK hücreler, CD4+, CD8+, T hücreler aktive olmuştur (65). Normal gebelikte maternal dolaşıma nekrotik trofoblastlar salınır ve makrofaj veya dentritik hücreler tarafından fagosite edilir bu fagositoz sonrasında TNFalfa, IL-12 ve IFN-c ve tip1 mediatörler salgırlar. Anormal implantasyon veya fetal antijenlere karşı gelişen maternal immünolojik yanıtta desiduada dendritik hücre sayısının artması olası gözükmetedir. Preeklamptik gebelerden alınan plasental yatak biyopsilerinde, preeklamptik desidual dokusunda normal gebeliğe oranla artmış dendritik hücre kümelenmesi saptanmıştır (66).

Plasental iskeminin patofizyolojisinde, desiduadaki desidual natural killer hücreleri (dNK) ile ekstravillöz sitotrofoblastlarda insan lökosit antijeni (HLA) sınıf genleri etkileşerek, trofoblast invazyonunu kontrol altında tutar. Bu desidual natural killer hücrelerin immün sistemin kontrolü yanında, anjiogenik faktör salgılama ve vaskülarite oluşumuna katılma gibi işlevleri gösterilmiştir (67). Preeklamptik gebelerin plasentalarında, trofoblastların HLA sunumunda bozukluk olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur; dNK hücrelerle etkileşime geçememeleri sonucunda yetersiz trofoblast invazyonu meydana geldiği öngörülmektedir. Özellikle HLA-G ekspresyonunun, invazyon esnasında ekstravillöz trofoblastları NK hücreleri tarafından yok edilmekten koruduğu tahmin edilmektedir (68).

#### **2.2.6.6 Sistemik Endotelyal Disfonksiyon**

Preeklampsii patogenezinin en temel bileşeni ve klinik bulgularından sorumlu olan faktörü yaygın endotelyal disfonksiyonu ve vazospazm olarak kabul edilir (69).

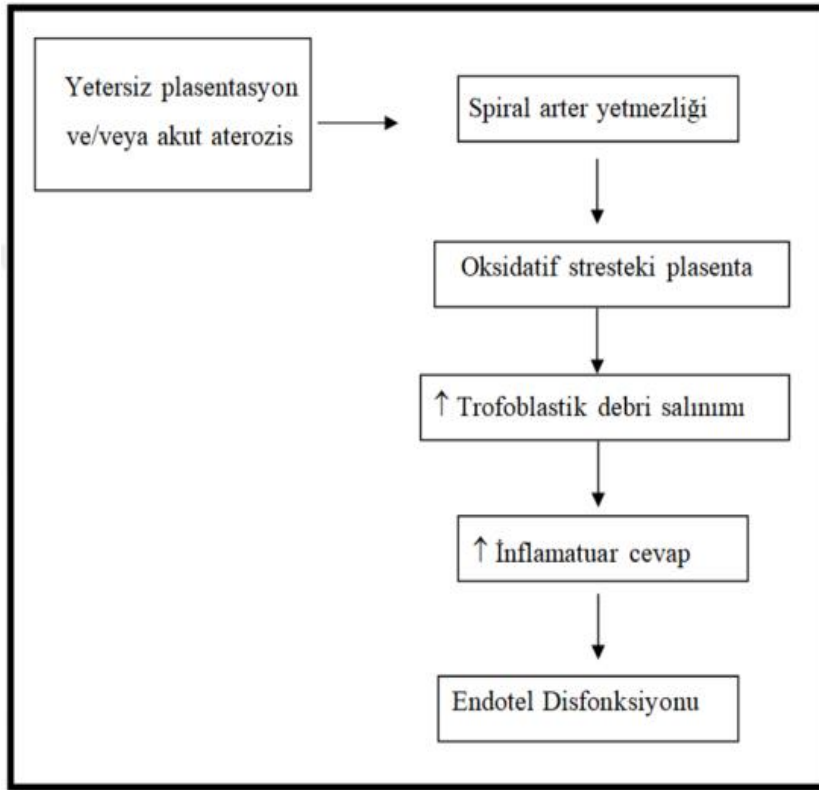
Preeklampsi kliniğinin neredeyse tamamı yaygın endotel hasarına bağlıdır. İntakt endotel antikoagülan özelliklere sahiptir. Endotel hücrelerinin salgıladığı nitrik oksit güçlü bir vazodilatördür. Zarar gören veya aktive olan endotel hücreleri daha az nitrik oksit üretmenin yanında prokoagülan ve vazopressörlere duyarlılığı arttıran maddeler de üretir. Nitrik oksit sentez inhibisyonu ile ortalama kan basıncı artar, kalp atım hızı azalır ve olağan gebelikte beklenen vazopressörlere karşı duyarsızlık tam tersine döner. Anormal plasentasyon sonrası oluşan maternal ve plasental hipoksik-iskemik ortam, plasental faktörlerin (antianjiogenik faktörler ve inflamasyon mediyatörleri gibi) salınarak maternal dolaşıma geçmesine neden olur. Böylece yaygın maternal endotelial hücre hasarı ve disfonksiyonu tetiklenir. İntakt endotelde görülen antikoagülan ve vasodilatör etki hasarlı endotelde bozulmuştur (70; 71).

Normal gebelikte sistemik inflamatuvar yanıt hafif düzeydedir. Gebelikte lökosit sayısında artış meydana gelir. Monosit ve nötrofiller aktive hale gelir. Inflamatuvar yanıtta sorumlu olan sitokinler IL-6 ve TNF-A düzeyleri yükselir. Th1 hücrelerin ürünleri olan IL-2 ve Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) ve aktiflenmiş makrofajların ürünleri olan TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 gibi sitokinlerin gebelik üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinir. Th2 hücrelerinden salınan IL-4, IL-10 ve CSF gibi sitokinler ise gebelik üzerine olumlu etkiler gösterirler (72). Sitokinler oksidatif stres üzerinden de endotel hasarını yapabilir. Sitokinlerin de etkisiyle serbest oksijen radikalleri oluşur bu toksik maddeler sırasıyla; endotel hücre hasarına, NO üretimindeki değişikliklere ve prostoglandin sentezindeki bozulmalara yol açar. Oksidatif hasar neticesinde aterosiz, lipid yüklü makrofaj köpük hücreleri, plaket sayısında azalma olarak meydana gelen mikrovasküler koagülasyonun aktivasyonu, ödem ve proteinüri ile de kendini gösteren kapiller permeabilite artışı gerçekleştirir. (25). Yaygın endotelial hasar ve sitokin salınımına bağlı maternal inflamatuvar yanıt da aktiflenir.

Endotel hasarı sonucunda inflamatuvar yanıtta birçok değişiklik olur. Endotel kaynaklı vazodilatörler olan nitroz oksit ve prostoglandinlerin sentezi azalır. Vazokonstriktör etkili olan endotelin ve tromboksanların sentezi ise artar. Prokoagülan faktörlerin ise sentezinde artış meydana gelir. Bu durum vazospazma yol açar. Anjiotensin 2 ye karşı artmış vasküler reaktivite meydana gelir. Maternal damarların vazokonstriktör ajanlara karşı duyarlılığın artması ve çok güçlü vazokonstriktör etkili olan endotelin artışı sonucunda vazospazm kliniği belirginleşir. Endotelial hasar preeklampsi kliniğinin çoğundan

sorumludur. End organ hasarının başlıca nedenidir. En şiddetli tablo olan DIC tablosunun endotel hasarı ve mikrotrombüslerin yaygın hale gelmesi ile oluştuğu bilinir. Örneğin; hipertansiyon, vasküler tonusun bozulmuş endotel kontrolünün; proteinüri ve ödem damar permeabilitesinin artması ve koagülopati prokoagülanların anormal endotelyal sentezi sonucudur. Beyin vaskülarizasyonundaki endotel etkilenmesi sonucu baş ağrısı, görme bulanıklığı, nöbetler meydana gelir. Karaciğer vaskülarizasyon sorunlarında epigastrik ağrı, glomerüler etkilenme sonucunda proteinüri tablosu gelişebilir. Plasenta vaskülarizasyonunda endotel hasarı sonucunda intrauterin gelişme geriliği klinik tablosu oluşabilir (73; 74; 75).

### Şekil-3: Plasental debri ve hücre ölümü



#### 2.2.4.7.Genetik Faktörler

Preeklampsi multifaktöryel poligenik bir hastalıktır. Preeklampsi vakalarının çoğu sporadik olmakla birlikte, genetik faktörlerin preeklampsiye yatkınlıkta rol oynadığı düşünülmektedir. Ailede preeklampsi öyküsü (anne veya kız kardeş) bulunan primigravid

bir gebenin herhangi bir hastalık öyküsü olmayan primigravid gebeye göre iki ile beş kat arasında preeklampsi risk artışı mevcuttur (76; 77). Eğer ki gebe daha önce preeklampsi geçirmişse tekrarlama riski 7 kat artar (31). Ancak preeklampsiye yol açacak belirgin tek bir genetik mekanizma henüz tanımlanmamıştır.

Birden fazla maternal fetal genin çevresel faktörler ve birbirleriyle olan kompleks etkileşimleri sonucunda preeklampsiye yol açabileceği düşünülür. Preeklampsi etyolojisinde genetik faktörlerin yeri çeşitli kanıtlarla desteklenmiştir örneğin monozigotik ikizlerde preeklampsi gelişme ihtimali, dizigotlardakine göre yüksek, preeklampsi gebelerin annelerinde, kızlarında, torunlarında ve kızkardeşlerinde de preeklampsi patogenezi ile karşılaşma riski, normal popülasyona göre artmış bulunmuştur. Fetal kromozomal anomalilere bağlı translokasyonlarda (T13), mol hidatiformda ve preeklampsi anneden doğan babaların çocuklarında preeklampsi gelişme riskinde normal popülasyona göre artış olduğu saptanmıştır (78; 79; 80).

Birçok çalışmaların bütünü olan Genome-wide linkage çalışmaları sonucunda preeklampsi ile ilgili olabilecek 3 genetik lokus ortaya konmuştur. Bunlar; 9p13, 2p12, 2p25'tir (81).

#### **2.2.6.8 Çevresel faktörler**

Vücut kitle indeksi, diyet, beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı değişiklikleri de preeklampsi patogenezinde rol oynayabilir. Beslenme nitelikleri, diyet içeriğinde bulunan karbonhidratlar, yağlar, preteinler, vitamin ve mineral miktarlarının preeklampsi etiyolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir. Antioksidan vitaminler olan A ve C vitaminlerinin, oksidatif strese karşı mekanizma oluşturup preeklampsi gelişimine engel olup olmadığını araştıran bir çalışmada anlamlı sonuç elde edilememiştir. Yapılan bir çalışmada günlük askorbik asit alımı 85 mg'ın altında olan gebelerde diğer gruba göre preeklampsi gelişme riskinde artış saptanmıştır (82). Bir başka çalışma kalsiyum takviyesinin preeklampsiyi önlemediği ancak şiddetli preeklampsi komplikasyonlarını azalttığını ortaya koymuştur (83). Obezite, vücut kitle indeksinde artış gibi medikal sorunlar neticesinde preeklampsi gelişme insidansında artış olduğu saptanmıştır. Obezite sonucunda meydana gelen mikroanjiopatik değişiklikler, plasental anjiogenik faktörler ile



sinerjik etki oluşturarak kronik inflamasyonu ve endotel hasarını tetikleyerek preeklampsi patogenezi oluşturabilirler (77; 84).

Düşük doz aspirin, siklooksijenaz enzim inhibisyonu ile damar duvarındaki PGI sentezini korurken, trombositlerdeki TXA sentezini selektif olarak inhibe eder. Günlük 60 - 150 mg aspirinin profilaktik kullanımı bu etkiyi sağlayabilir bununla birlikte aspirin üzerine yapılan çalışmalar hala devam etmektedir (8).

### 2.2.7. Preeklampsi Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi ve Öngörülmesi

Preeklampsinin erken tespiti önemlidir. Erken gebelik döneminde gebeler taranmalı ve gebelerin preeklampsi risk faktörleri açısından değerlendirilmesi ve hastalığı geliştirme riski yüksek kadınların belirlenmeli, profilaktik tedavi başlanmalı, gebelik takibi ve doğumun tecrübeli merkezlerde planlanmalıdır. Tüm gebeler, doğum öncesi vizitlerinin her birinde preeklampsi açısından izlenir. Erken tanı ve uygun yönetim (örn; antenatal kortikosteroidler, hipertansiyon tedavisi, magnezyum sülfat tedavisi ve erken doğum), maternal ve perinatal sonuçları iyileştirebilir. Labratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri preeklampsi risk faktörleri ile birlikte değerlendirilir.

Preeklampside mevcut patoloji gebeliğin oluşumundan itibaren vardır, buna karşılık klinik tablo ise gebeliğin ilerleyen haftalarında ortaya çıkar. Dolayısıyla klinik bulgular ortaya çıkmadan önce mevcut patolojiyi belirlemeye yönelik yaklaşımlarda bulunmanın yararı vardır. Bu bakış açısı ile preeklampsi klinik tablosu ortaya çıkmadan önce, preeklampsiyi öngörmeye yönelik pek çok test önerilmiş ve preeklampsi öngörü testleri olarak isimlendirilmiştir (85).

#### Tablo -4: Preeklampsi risk faktörleri

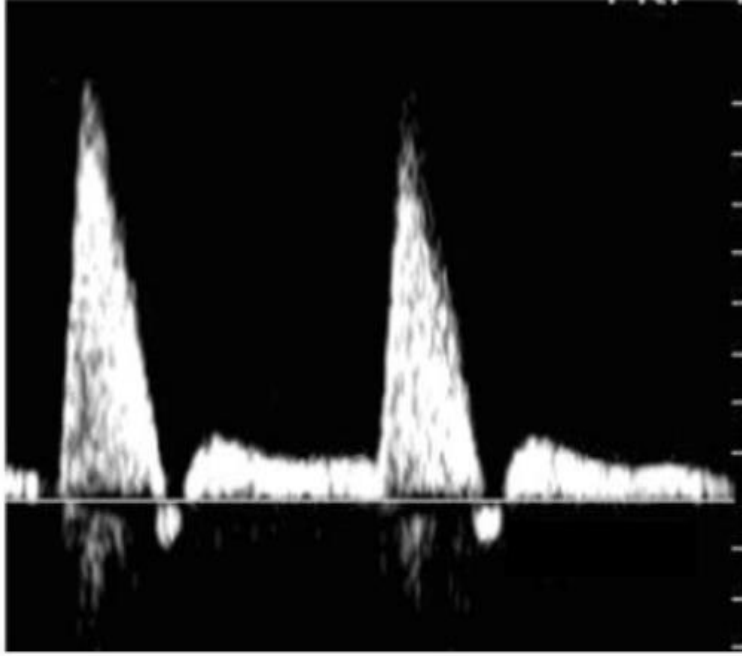
Nulliparite
Çoğul gebelik
Önceki gebelikte preeklampsi
Kronik hipertansiyon
Pregestasyonel diyabet
Trombofili
Sistemik lupus eritematozus
Gebelikte vücut kitle indeksinin 30 üzeri olması
Antifosfolipid antikör sendromu
Maternal yaşın 35 veya üzeri olması
Böbrek hastalığı
Yardımcı üreme teknolojisi
Obstrüktif uyku apnesi

### **2.2.7.1. Uterin Arter Doppler**

Doppler ultrasonografi noninvaziv yöntem olup günümüzde oldukça yaygın kullanılmaktadır. Bu sebeple perinatal morbidite ve mortaliteyi anlamlı olarak azaltmıştır. Gebelik boyunca fetal ve uteroplesantal fizyolojik patolojik değişiklikleri gösterir (86). Uterin arter doppleri taraması ile preeklampsinin erken tanısı hakkında araştırmalar devam etmektedir. Uterin arterdeki artmış akım rezistansı, anormal dalga formu paterni oluşturur. Artmış rezistans ya da pulsatilite indeksi veya unilater/bilateral diyastolik çentik şeklinde kendini gösterir (87). Uterin arter doppleri erken preeklampsiyi öngörmeye, term preeklampsiye göre daha başarılı bulunmuştur (88).

Doppler Ultrasonografi preeklampşik gebelerde ve fetal gelişme geriliğinde yaygın olarak kullanılır Schwarze ve ark. (2005) 23-26. haftalar arası uterin arter Doppler bulgularının preeklampsi, fetal gelişme geriliği, plasenta dekolmanı gibi gebeliğin kötü sonuçlarını önceden belirlemede prediktif olduğunu göstermiştir (89). Düşük risk grubunda ise preeklampsi ve komplikasyonlarını öngörmeye düşük pozitif prediktif değeri vardır bu nedenle yüksek riskli gruba yapılmalıdır. O yüzden yüksek risk grubunda olan gebelerde kullanımı önerilmektedir (90). Sadece uterin arter doppleri kullanılarak preeklampsiyi öngörme başarısı düşüktür. Preeklampsiyi taramak için rutin olarak uterin arter doppler kullanımı önerilmektedir, etkin önleyici tedavi bulunması durumunda çok yüksek risk altında olan gebelerde uterin arter doppler bakılması faydalı olabilir (91).

**Şekil-4: Rezistans artışı ve diyastolik çentiklenme ile birlikte uterin arter dopler velosimetrisi**



**2.2.7.2. Kan Basıncı Ölçümü**

Kan basıncı ölçümleri ve takip edilmesi preeklampsi tarama testi olarak çok güvenli değildir çünkü multifaktöriyel bir bulgudur. Hastanın kilo, diabet başta olmak üzere ek hastalık varlığı, mevcut hipertansiyona, ölçen kişiye, ölçüm yapılan cihaza, hastanın dinlenmiş ya da egzersiz sonrası olup olmamasına göre değişir. Ortalama Arteriyel Basıncı (OAB) sistolik ve 2 kere diyastolik kan basıncı toplamının 3'e bölünmesi ile hesaplanır ( $OAB = (SKB + 2DKB) / 3$ ). Düşük riskli gebe popülasyonunda preeklampsi öngörüsünde, 1. ve 2. trimester OAB, diyastolik ve sistolik kan basıncı ölçümlerine kıyasla daha etkilidir ancak preeklampsi öngörüsünde zayıf-orta derecede etkili bir biyofiziksel belirteçdir (92).

**2.2.7.3. Anjiyotensin İnfüzyon Testi**

Bu testte diyastolik kan basıncında 20 mmHg artış oluşana kadar anjiyotensin 2 infüzyonu yapılır. 8 ng/kg/dk' dan az infüzyona gerek duyan kadınlar preeklampsi için risk

altındadır. %20-40 arasında pozitif prediktif değeri vardır. Klinik pratikte kullanımının yeri günümüzde yoktur (86).

#### **2.2.7.4. Roll-over Testi**

Gant ve ark. yaptığı çalışmada 28-32 hafta arası gebeleri önce sol yanına yatırmışlar. Sonrasında sırt üstü yatırıp diastolik basınçlarını tekrar ölçmüşler. Aradaki 20 mmHg ve daha fazla kan basıncı artışı değerlerini pozitif kabul etmişler. Test pozitif çıkan gebelerin ilerleyen haftalarda çoğunda gebeliğin indüklediği hipertansiyon gelişmiş. Testin sensitivitesi %0-90, spesifite % 24-91, negatif prediktif değer ise % 85-90 tespit edilmiştir. Preeklampsi olan gebelerde 34 pozitif prediktif değer ise %33 bulunmuştur. Çok basit bir test olmasına karşın rollover testinin prediktivitesi düşüktür (86).

#### **2.2.7.5. Fibronektin Düzeyi**

Fibronektin endotelin bazal tabakasında bulunan ve endotel hasarı ile miktarı artan bir maddedir. Endotel hasarına bağlı olarak preeklampside yükseldiği düşünülmektedir. End organ hasarı olan preeklampitik gebelerde fibronektin düzeyi daha yüksek izlenmiştir. Paalberg ve ark.(1998) 347 sağlıklı nullipar kadında 2. trimester fibronektin seviyelerini ölçmüş ve testin duyarlılığını %69 ve pozitif prediktif değerini %12 bulmuştur. Xiong ve ark. plazma fibronektin düzeyinin preeklampside özellikle fetal büyüme geriliği gelişmişse anlamlı olarak yükseldiğini göstermiştir (93). Ek olarak preeklampsi gelişen gebelerde erken gebelik haftalarında fibronektin düzeyinin daha yüksek bulunmuştur (93).

#### **2.2.7.6. Serum Ürik Asit Düzeyi**

Preeklampitik gebelerde glomerüler filtrasyon ve renovasküler spazmdaki değişiklikler nedeni ile serum ürik asit düzeylerinde artış saptanır. Ancak ürik asit seviyeleri fetal maternal sonuçlarla korele değildir. Williams bir çalışmasında; gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi gelişiminde ürik asit düzeylerinin anlamlı yol gösterici olduğunu tespit etmiştir (20).

#### **2.2.7.7. Plazma Antitrombin 3 Düzeyi**

Antitrombin 3 serin proteaz inhibitör ailenin bir üyesi olup karaciğerde sentezlenir. Trombine bağlanarak trombinin fibrinojen üzerine etki etmesini engeller. Ayrıca faktör 10

ve 12'yi inhibe ederek antikoagulan etki oluşturur. Yapılan çalışmalarda preeklampitik gebelerde antitrombin 3 düzeyinin belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak bu düşüş hastalığın ağırlığının belirlenmesinde önemlidir ve geç bir bulgudur. Bu yüzden erken tanı testi olarak kullanımı uygun değildir (94).

#### **2.2.7.8. Atrial Natriüretik Peptid (ANP) Düzeyi**

Atriumlardaki myokardiyal hücrelerden salınan ANP etkisini tuz ve su tutarak gösterir. Böylece aldosteron ve renin salınımını azaltır. Bunun sonucunda vazokonstriksiyon azalır. Preeklampitik gebelerde ANP düzeylerinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Preeklampitik gebelerde tansiyonu azaltmak için arttığı sanılmaktadır (95).

#### **2.2.7.9. İdrar Kalsiyum Ölçümü**

Preeklampitik gebelerde idrardaki kalsiyum miktarı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. İdrardaki kalsiyum miktarında azalma ile preeklampsi birlikteliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bunun dışında kalsiyumdan fakir diyetle beslenmenin, preeklampsi patogeneziyle ilişkili olduğu bulunmuştur (96).

#### **2.2.7.10. Homosistein**

Homosistein yüksekliği gebelikte birçok komplikasyondan sorumlu tutulur bunlar; intrauterin gelişme geriliği, abortus, nöral tüp defekti gibi obstetrik sorunlar bilinenlerden bir kısmıdır. Günümüzde yapılan çalışmalar göstermektedir ki; preeklampsi hiperhomosisteinin bir komplikasyonudur. MTHFR enzim homozigot mutasyonu sonucunda homosisteinemi meydana gelir. Hiperhomosisteinemi tanısı aç olarak serum 12 mmol/l üzerinde homosistein saptanmasıyla konur. Homosistein yüksekliği ile preeklampsi gelişiminin ilişkili olabileceğini gösteren birçok araştırma mevcuttur.

#### **2.2.7.11. Anjiyojenik Faktörler**

İnsan ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalar sonucunda, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve plasental büyüme faktörü (PlGF), çözünür endoglin (sEng) ve VEGF reseptör tip-1 (Flt-1), çözünür fms benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1) gibi anjiyojenik modülatörlerin anormal ekspresyonunun, preeklampsinin patofizyolojik özellikleri olan

yaygın endotelial hasar ve artmış kapiller geçirgenliğin patogeneğinde önemli olduğunu göstermektedir. Preeklampside karakteristik bir bulgu olan ‘iskemik trofoblast’, anti-anjiyojenik proteinlerin (sEng, sFlt-1 ) üretimini artırır ve anjiyojenik proteinlerin (VEGF, PlGF) üretimini azaltır. Klinik olarak preeklampsi görüldüğünden haftalar – aylar öncesinde anne kanında ve idrarda VEGF, PlGF, sFlt-1 ve sEng mutlak düzeylerindeki değişimler meydana gelir. Hastalığın şiddeti ile ilişkilidir ve doğumdan sonra normale döner. Bununla birlikte, bu faktörlerin kan ve idrar seviyelerinin, preeklampsinin öngörülmesinde klinik olarak yararlı olduğu kanıtlanmamıştır (97; 98; 99; 100).

#### **2.2.7.12. Oksidatif Stress Markır Düzeyi**

Gebelik reaktif oksijen ürünlerinin artışı ile karakterize oksidatif stresin arttığı bir durumdur. Preeklampsi patogeneğinde, bu reaktif oksijen ürünlerinin fazla artışı da rol oynar. Oksidatif stress markerları arasında malonilaldehid, demir, trigliseridler, serbest yağ asitleri, lipoproteinler yer alır (86).

#### **2.2.7.13. Diğer Biyolojik Faktörler**

Human koryonik gonadotropin (B-hCG), pregnancy associated plasma protein – A (PAPP-A), alfa fetoprotein (AFP) ve inhibin-A, 1. ve 2. trimester aneuploidi taramasında kullanılan plasenta kaynaklı proteinlerdir. Bir meta-analizde, 2,0 – 2,5 MoM üzerindeki hCG değerinin preeklampsi öngörüsündeki sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelihood ratiolarını sırasıyla %21, %91, 2,4 ve 0,9 olarak belirlenmiştir. Alfa-fetoprotein için, 2,0 MoM üzerindeki değer preeklampsi öngörüsündeki sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelihood ratioları sırasıyla %13, %96, 3,3 ve 0,9 olarak bildirilmiştir (101). PAPP-A için, 0,4 MoM altındaki değer preeklampsi öngörüsündeki sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelihood ratioları sırasıyla %10, %95, 2,0 ve 0,9 olarak belirlenmiştir (102). Plasental protein 13 (PP-13) ve A disintegrin metalloprotease 12 (ADAM-12) preeklampsi öngörüsünde etkinliği araştırılan diğer iki plasenta proteindir. Birinci trimester PP-13 düzeylerindeki anlamlı azalışın preeklampsi öngörüsündeki etkinliği değerlendirildiğinde sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelihood ratioları sırasıyla %60, %80, 4,0 ve 0,4 olarak bildirilmiş ve PP-13’ün zayıf-orta derecede etkili bir test olduğu sonucuna varılmıştır. ADAM-12’nin ise preeklampsi öngörüsünde yeterince etkili bir plasenta proteini olmadığı sonucuna varılmıştır (101). Apoptotik trofoblastlardan

köken alan cffDNA miktarının preeklampitik gebelerde anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (103).

### **2.2.8.Preeklampsi Klinik ve Labratuvar Bulguları**

Preeklampsi multisistemik ve multifaktöriyel bir hastalıktır. Klinik bulguları birçok sistemi etkiler. Preeklampsi patofizyolojisinde muhtemelen maternal-fetal-plasental faktörlerin kombinasyonu yer almaktadır. Gebeliğin erken döneminde plasental vaskülarizasyon gelişimindeki anormallikler, plasental yetersiz perfüzyon, hipoksi ve iskemi ve bunların sonucunda da antianjiyojenik faktörler dolaşıma salınır ve kliniğin çoğunu oluşturan maternal sistemik endotel disfonksiyonu gelişir. Bu da hipertansiyon ve hastalığın diğer belirtilerine (hematolojik, nörolojik, kardiyak, pulmoner, renal ve hepatik disfonksiyon) neden olur. Kardiyovasküler sistemi ilgilendiren en sık ve olmazsa olmaz klinik bulgusu hipertansiyondur. Endotel disfonksiyonu ve sıvı kaçağına bağlı olarak ödem tablosu da kliniğe eklenebilir. En ciddi boyutlarda akciğer ödemi kliniği preeklampitik gebede gözlenebilir.

Prostasiklin (vazodilatator), nitrik oksit (vazodilatator), tromboksan A2 (vazokonstriktör) ve endotelinler (vazokonstriktör) gibi çeşitli vazoaktif ajanların etkileşimi ile yoğun vazospazm olur. Bu da hemokonsantrasyon oluşturur (104). Şiddetli vazospazm nedeni ile normal gebede beklenildiği gibi hipervolemi görülmez.

Vasküler yatakta vazokonstriksiyon nedeni ile karaciğer fonksiyonlarında değişiklikler olur. Kan basıncı yüksekliği, koagülasyon bozukluğu gibi komplikasyonlara da bağlı olarak periportal alanda fibrin birikimi, kanama ya da nekroz mikroskopik; hematoma, yırtılma ya da enfarktüs alanları makroskopik gözlemlere örnektir (105; 106). Şiddetli preeklampsinin ana klinik bulgularından birisi de epigastrik ağrıdır. Genellikle geceleri başlayan ağrı epigastrik bölgede veya retrosternumda olabilir. Skapulalara doğru da yansıyan ağrı şeklinde hissedilebilir. Hastaların muayenesinde Glisson kapsülünün gerilmesine bağlı olarak karaciğerde hassasiyet bulgusu olabilir.

Özellikle şiddetli preeklampsi çeşitli hematolojik değişiklikler görülebilir. Trombositopeni ve hemoliz meydana gelebilir. Trombositopeni; artmış trombosit aktivasyonu, agregasyonu ve tüketiminden kaynaklanır. HELLP sendromunun bir parçası olarak trombositopeni ciddi seviyelere ulaşabilir trombositopeni, hastalık şiddetinin bir göstergesidir (107). Preeklampsi hastalarının yaklaşık %20'sinde  $150 \times 10^9$  /L'den daha

düşük bir trombosit sayısı mevcuttur. (Şiddetli belirtileri olmayan preeklampside %7, şiddetli belirtileri olan vakalarda %50 oranında görülebilir). Bununla birlikte, preeklampsi veya eklampsi vakalarının hepsinde azalmış trombosit sayısı bulunmaz (108).

Özellikle şiddetli preeklampsili kadınlarda karaciğer fonksiyonu önemli ölçüde etkilenebilir ve buna bağlı olarak ALT ve AST yükselebilir. Önemli ölçüde hemoliz meydana gelmesine sekonder olarak hastalığın geç evrelerinde bilirubin artışı gelişebilir. Benzer şekilde, protrombin zamanı anormallikleri ve fibrinojen anormalliklerinin yansıttığı hepatik sentez fonksiyonlarındaki değişiklikler genellikle ileri dönem preeklampside gelişir (42).

Hipertansiyona bağlı olarak, özellikle ağır preeklampside serebral kan akımında bozulmalar ve değişikliklere bağlı olarak birçok kranial semptom meydana gelir. Baş ağrısı, görme bozukluğu, görme kayıpları, görme bulanıklığı, diplopi bunlardan ilk akla gelenlerdir. Bu komplikasyonlar aynı zamanda eklampsiye bağlı gelişecek olan konvülsiyonların da öncüsü olabilmektedir. Retinal patolojilere bağlı olarak (santral retinal arter tıkanıklığı, retina dekolmanı, retinal hemoraji) da en ciddi kliniklerden biri olan görme kaybı gelişebilir. Görme kaybının etiolojisinde nadir de olsa oksipital lob ödemeine bağlı bası bulgusu olabilmektedir. Etiolojisinde başta kan basıncı yüksekliği olmak üzere, birçok bilinmeyen mekanizmaya bağlı olarak gelişen posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) de görme kaybının sebeplerinden biri olabilir. PRES sendromu, herniasyon patogenezine sebep olabilecek boyutta oldukça mortal kliniğe sebep olabilmektedir (109).

Preeklampside sıvı elektrolit dengesinin bozulması farklı klinik bulgularla karşımıza çıkar. Bu dengenin bozulmasında birçok fizyolojik etken rol oynar. Normal gebelikte renin, anjiotensin ve aldosteron düzeylerinde artış meydana gelir. Ancak normal gebelikte bu hormonlara duyarsızdır ve gebelik normotansif veya hipotansif şekilde seyreder. Preeklamptik gebelerde ise özellikle anjiotensin-II'e karşı artmış bir hassasiyet vardır; renin, anjiotensin ve aldosteron düzeyleri, hamile olmayanlara kıyasla daha az olmasına rağmen hipertansiyon gözlenir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda preeklamptik gebelerde, anjiotensinII'nin AT-1 reseptörünü uyaran otoantikorlar bulunmuştur. Elektrolit düzeylerinde preeklamptik gebeler ve normotansif gebelerle



yapılan çalışmalarda, anlamlı farklar bulunamamıştır. Bu yüzden elektrolit imbalansına bağlı klinik oluşmasını, preeklampsi patogenezinde pek beklemeyiz (110).

Sıvı elektrolit dengesi bozulmasına bağlı ödem oldukça sık karşımıza çıkan bir klinik bulgudur. Kapiller permeabilite artışına bağlı periferik ödem sık gözlenir. Ayrıca çok korkulan ve mortal seyreden akciğer ödemi de, plazma onkotik basıncında azalma ve kapiller permeabilite artışına bağlı olarak nadir de olsa gözlenebilir. Akciğer ödemi gelişen ağır preeklampşik hastaların kliniğinde dispne, göğüs ağrısı ve oksijen saturasyonlarında azalma gözlenir (111).

Normal gebede renal perfüzyon ve glomerüler filtrasyon artarken preeklampşik gebede ise renal perfüzyon %20, glomerüler filtrasyon %32 oranında daha azdır ve bu nedenle kreatinin yükselir. Yaygın endotel hasarına bağlı glomerüler vasküler permeabilite artışı proteinüriye, kapiller permeabilite artışı için boşluğa sıvı kaybına ve ödeme, buna bağlı volüm konstrüksiyonuna da akut böbrek hasarına neden olur (112). Günümüzde proteinüri mekanizması tam olarak çözülememiştir ancak yapılan çalışmalarla temelinde endotel hasarına dayanan mekanizmalar; glomerül endotel hasarı ve podositüri olarak ortaya konmuştur. Ağır preeklampşik gebede vazospazm ve glomerüler filtrasyon azalmasına bağlı oligüri (24 saatte 500 ml den az idrar çıkışı) izlenebilir.

Ürik asitin fetal veya plasental üretim oranlarında artış olmasından, albümine bağlanımının azalmasından ya da ürik asit klerensinin azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Preeklampside serum ürik asit konsantrasyonu normal gebelikten daha fazla artar. Preeklampside hiperürisemi için en yaygın kabul edilen açıklama, artmış üretimin yanı sıra proksimal renal tübüllerde reabsorpsiyonun artması ve atılımının azalmasıdır (113; 42).

Preeklampşik gebede hipertansiyona bağlı serebral otonöregülasyonda bozulma olur. Bu da beyinde lokal hipoperfüzyona yol açar. Baş ağrısı, görme bozuklukları, ajitasyon, hipoperfüzyona bağlı oluşan vazojenik ödem ve iskemi sonucu ise en korkulan komplikasyon intrakranial kanama görülebilir. İntrakranial kanamaya tonik-klonik nöbetlerin eşlik etmesi eklampsi olarak isimlendirilir. Eklampside posterior reversibl lökoensefalopati sendromu (PRES) ve hipertansif ensefalopati görülebilirken serebral hemoraji de %10 oranında materyal mortaliteye sebep olabilir (114; 115).

Preeklampsi hem maternal hem de fetal açıdan yaygın komplike bir durumdur. Maternal olarak klinik bulgularda da bahsettiğimiz üzere bu komplikasyonlar; konvulziyon, pulmoner ödem, akut böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, inme, körlük, intrakranial kanama trombositopeni, HELLP, DIC tablosu maternal bütün bu nedenlere bağlı fetal erken doğum, prematurite, IUGR, oligohidramnios, ablasyo plasenta, asfiksi ve asidozdur.

### **2.2.9. Preeklampside Yönetim**

Gebe olmayan hipertansif hastada medikal tedavi ve diyet, tuz kısıtlaması gibi yaşam tarzı değişiklikleri önemli yer tutmaktadır. Ancak gebe hastada sağlıklı kilo alımı desteklenmeli, kalori kısıtlaması önerilmemelidir. Yapılan çalışmalarda gebelikte kalori kısıtlamasının fetal gelişimde probleme neden olabileceği, diyet yapan obez gebelerde düşük doğum ağırlığı gösterilmiştir. Ayrıca gebelerde ağır egzersizler ve sıkı tuzsuz diyet önerilmemelidir. Sıkı tuzsuz diyetin oligohidramniyosa ve damar içi kan hacminin azalmasını neden olabileceği düşünülmektedir. Ek vitamin ve mineral takviyelerinin preeklampsi gelişimini önlediği yönde kanıt yokken günde 1 gr kalsiyum takviyesi preeklampsi riskini azaltır (116; 117). Çalışmalara bakıldığında günlük 50-150 mg dozda antitrombosit ajan aspirin kullanılması hem yüksek hem düşük riskli grupta preeklampsi gelişimini azaltmıştır (118).

Preklampside tanısını doğrulamak adına hastanede yatış gerekebilir. Yatışta en az dört saatte bir kan basıncı takibi yapılır, tam kan sayımı koagülasyon profili, renal ve karaciğer fonksiyonları için kan alınır. Proteinüriyi saptamak için 24 saatlik idrar biriktirmeye başlanır. Venöz tromboemboli riski artmışsa yatan hastaya düşük molekül ağırlıklı heparinle profilaksi başlanır. Takipte kan basıncı 150/100 sınır değerini persistan aşarsa antihipertansif tedavi başlanır. Fetal iyilik halini değerlendirmek için fetal ultrason ve umbilikal arter doppler çalışması yapılır. Kan basıncı stabil seyrediyor, laboratuvar tetkikleri normal, hastada baş ağrısı, epigastrik ağrı gibi klinik bulgular ve fetal distres yoksa hasta ayaktan sıkı takibe alınmak üzere taburcu edilebilir. Ayaktan takipte günlük kan basıncı monitorizasyonu, hastalığın şiddetine göre haftada 2-3 kez laboratuvar tetkiki gerekir. Proteinüri bir kez saptanmışsa 24 saatlik idrar tekrarına gerek yoktur. Sürekli yatak istirahati önerilmez ven trombozu ve enfeksiyon riski artar.

“American College of Obstetricians and Gynecologists ”e göre şiddetli preeklampsi ve HELLP Sendromu’nda yönetim şu şekildedir (119);

-Şiddetli preeklampsi belirtileri olmayan preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyonlu kadınların yakın takibinde, fetal hareketler (anne tarafından günlük değerlendirilmesi) ve maternal semptomlar, kan basıncı ölçümleri (haftada iki kez), platelet ve karaciğer enzim düzeylerinin (haftalık takip) değerlendirilmesi önerilmektedir.

-Gestasyonel hipertansiyonlu ya da şiddetli preeklampsi kriterlerine uymayan preeklampsilerde sıkı yatak istirahati önerilmez.

-Preeklampsili kadında fetusda gelişme geriliği saptandığında, fetoplasental kan akımını değerlendiren, umbilikal arter dopplerini de içeren yardımcı değerlendirmeler yapılması önerilir.

-Hafif gestasyonel hipertansiyon ve preeklampside, gebelik 37 haftadan küçük ise, doğum endikasyonu yoksa anne ve bebek takip edilerek doğum beklenir.

-Hafif gestasyonel hipertansiyon ve preeklampside, gebelik 37 haftadan büyük ise gebelik takibi yerine doğum önerilmektedir.

-Sistolik kan basıncı 160 mmHg ve diyastolik kan basıncı 110 mmHg’den küçük olan ve maternal semptomu olmayan preeklampitik gebelere eklampsiyi önlemek için magnezyum sülfat önerilmemektedir.

-34 hafta veya daha üstünde şiddetli preeklampsili kadınlarda, fetal veya maternal bulgular güven vermiyorsa, gestasyonel haftaya bakılmaksızın maternal şartlar uygun hale getirildikten sonra doğum önerilir.

-34 haftadan küçük şiddetli preeklampside anne ve bebek durumu güven verici ise, maternal ve neonatal yoğun bakım şartlarının uygun olduğu durumlarda gebeliğin devamı önerilir.

-34 hafta ve daha küçük haftada şiddetli preeklampsili vakalarda, gebeliğin devamı bekleniyorsa, fetal akciğer gelişimi için kortikosteroid yapılması önerilmektedir.

-Gebelik boyunca şiddetli hipertansiyonu olan preeklampsili kadında (sistolik kan basıncı en az 160 mmHg ve diyastolik kan basıncı en az 110 mmHg) antihipertansif tedavi önerilmektedir (Obstetrik Acil).

-Şiddetli preeklampsili gebede, doğum kararı proteinüri miktarına ya da proteinüri de olan değişime göre verilmez.

-Fetüs yaşayabilecek sınırın altındaki haftalarda olan ağır preeklamptik gebelerde, anne için uygun şartlar sağlandıktan sonra doğum önerilir.

-Fetus yaşam sınırının üstünde ve <34 hafta ise kortikosteroid yapılması önerilir ancak, gestasyonel yaş ne olursa olsun kontrol edilemeyen şiddetli hipertansiyon, eklampsi, pulmoner ödem ablasyo plasenta, DIC, güvenilir olmayan fetal durum, intrauterin ex varsa acil doğum önerir.

-Şiddetli preeklampsili ve eklampsili kadınlarda intrapartum ve postpartum parenteral magnezyum sülfat verilmesi önerilmektedir.

-Preeklampsili kadınlarda doğum şeklinin sezaryen olması zorunlu değildir. Fetal ve maternal durumlara göre doğum şekli karar verilir.

-Rejyonel anestezi ile sezaryan doğuma alınan preeklampsilerde, eklampsiyi önlemek amacıyla parenteral magnezyum sülfat tedavisinin operasyon esnasında da devam etmesi tavsiye edilir.

-HELLP Sendromlu kadınlarda gestasyonel yaş yaşlam sınırı altında ise uygun şartlar altında doğum önerilir. 34 ve daha büyük haftadaki HELLP Sendromlu hastalarda, anne için uygun şartlar sağlandıktan sonra en kısa zamanda doğum gerçekleştirilmelidir. Fetus yaşam sınırının üstünde bir haftada ama 34 haftadan küçük olan HELLP Sendromlu kadınlarda, eğer anne ve bebek için bir risk faktörü yok ise, fetal yarar için steroid dozlarının tamamlanması için 24-48 saat doğum ertelenebilir.

### **2.2.10. Preeklampside Tedavi**

Preeklampsi anne hayatını tehdit eden yoğun bakım şartı gerektiren obstetrik acil bir hastalıktır. Tedavi ile amaçlanan erken tanı, yakın takip, doğru doğum zamanı ile anne ve fetusun iyilik halini korumaktır. Yapılan çalışmalarda hastanede yatışın fetal iyilik hali üzerine etkisi olmadığı, yatışlı ya da ayaktan takipte prenatal ya da neonatal ölüm açısından farklılık olmadığı gösterilmiştir (120). Hastanede takipte artmış enfeksiyon ve tromboemboli riski, artmış maliyet nedeniyle preeklampsi tanısı konmuş gebe kan basıncı

stabil, laboratuvar tetkikleri normal, klinik bulgular ve fetal distres yok ise ayaktan takibe alınabilir, yakın maternal ve fetal izlem önerilir. Fetal izlemde haftalık ultrasonografi, umbilikal arter doppler, biyofizik skorlaması yapılır. Maternal izlemde ise günlük kan basıncı takibi yapılır, haftada bir 24 saatlik idrar ve laboratuvar testleri tekrarlanır.

Preeklampsinin kesin tedavisi plasentanın uzaklaştırılması yani doğumdur. Doğumu takiben 48-72 saat içerisinde semptomlar genelde düzelmektedir. Preeklampsili gebe takiplerde sıkıntı olmazsa 37. haftadan sonra doğurtulur. Takipte kontrolsüz tansiyon, laboratuvar testlerinde bozulma, hastanın kliniğinde bozulma, fetal gelişme geriliği, doppler ultrasonda bozulma, şiddetli preeklampsiye gidiş var ise 34 haftanın üzerindeki hasta doğurtulur. Doğum yöntemi olarak genellikle sezaryen gerekli değildir, normal vajinal yoldan doğum tercih edilir. 24-34 hafta arasında ise maternal stabilizasyondan sonra IUGR, fetal distres, eklampsi, kontrol altına alınamayan tansiyon yüksekliği, plasenta dekolmanı, DIC ya da HELLP bulguları var ise anne hayatı öncelikli olup doğum endikasyonu vardır. Mümkünse fetal akciğer maturasyonu amacıyla steroid uygulaması için zaman kazanılmaya çalışılmalıdır. Bu süre içerisinde annenin sıvı dengesi sağlanmalı, antihipertansif tedavisi düzenlenmeli, gerekli ise nöbet profilaksisi uygulanmalıdır. 24 hafta altı gebeliklerde ise konservatif yaklaşımın prenatal yararı sınırlı kalırken anne morbidite ve mortalite riskini attırmaktadır. Bu nedenle fetal yaşam beklentisi olmadığında annenin hayatı ve sağlığı ön planda tutulmalıdır. Şiddetli preeklampsi bulguları, baş ağrısı, görmede bulanıklık, kontrolsüz tansiyon yüksekliği var ise doğum öncesi ve postpartum dönem boyunca nöbet geçirme riski artmıştır, bu nedenle intrapartum ve postpartum konvülsiyon profilaksisi önerilir. Nöbet profilaksisinde magnezyum sülfat önerilmektedir.

MgSO<sub>4</sub> tedavisi yükleme ve idame dozundan oluşmaktadır. Yükleme dozu: 4- 6 gr olarak belirlenmiştir. Her biri 10 ml/1,5 gr MgSO<sub>4</sub> içeren ampüllerden 3 adet 150 ml %5 dekstroz içerisinde 15-20 dk'da infüzyon şeklinde uygulanır. Intravenöz verilemediği durumlarda im formu da kullanılabilir. İdame dozu: 1,5-2 gr/saat olarak devamlı infüzyon şeklinde uygulanır. Intravenöz tedavi verilemeyecekse saatte 1,5 gr im uygulanabilir. Doğumdan ya da son nöbetin üzerinden 24 saat geçene kadar devam edilir. Magnezyum glutamatın NMDA reseptörüne bağlanmasını antagonize ederek etki gösterir. Periferik sinir kas kavşağında presinaptik kalsiyum taşınmasını ve asetil kolin salınımını azaltır böylece kas uyarılması da azalır.

MgSO<sub>4</sub> yan etki olarak hem anne hem fetusta nöromusküler depresyon yapabilir. Ayrıca azalmış renal klirenste toksik olabileceğinden tedavi süresince 6-12 saat arayla kanda magnezyum seviyesi takibi yapılmalıdır. Terapötik düzey 4-8mg/dl kabul edilirken kandaki seviye bunun üzerine çıktığında hastada bulantı, çift görme, güçsüzlük, derin tendon refleksi kaybı, 15 mg/dl üzerine çıktığında ise solunum depresyonu, kardiyak arrest gelişebilir. Bu nedenle magnezyum tedavisi uygulanırken hasta sıkı takip edilmeli solunum sayısının minimum 16/dk olduğundan, son 4 saatte idrar çıkışının minimum 30 ml/saat olduğundan, her 4 saatte bir patella refleksi var olduğundan emin olunmalıdır. Bu bulgulardan herhangi birinden bozulma olması durumunda tedavi kesilmelidir. Solunum ya da kardiyak arrest riskine karşı MgSO<sub>4</sub> tedavisi sırasında mutlaka acil müdahale kiti ve magnezyum antikotu kalsiyum glukonat hazır bulundurulmalıdır. Solunum arresti olması durumuna alternatif hava yolu ile solunum desteklenmeli, EKG monitörizasyonu altında 1 gr kalsiyum glukonat min 5 dakikada olacak şekilde iv verilmelidir.

Magnezyum bulunamadığı ya da kullanılmadığı durumlarda diazepam ikinci seçenek olarak tercih edilebilir. Nöbet esnasında 10 mg Diazepam iv yavaş verilir, nöbet devam ederse doz tekrarlanabilir. Gerekli görülürse idame olarak 40 mg Diazepam 500 ml salin veya laktatlı ringer içerisinde 12 saatte gidecek şekilde verilir. Günlük maksimum 100 mg verilmelidir.

Eklampsi tablosu gelişirse hava yolu açıklığını sağlamak ve aspirasyonu önlemek önceliklidir. Hastanın genel durum ve vital değerlendirmesi hızlıca yapıldıktan sonra hasta nefes alamıyor ise alternatif hava yolu denenir, hava yolu açılır, maskeambu ile solunuma yardımcı olunur, gerekli ise entübe edilir. Aspirasyon riskine karşı hasta yan üstü yatırılır. Magnezyum yüklemesi yapılır, monitörize edilip sıvı desteğine başlanır. 15 dakikada bir vital bulgu, fetal kalp atımı kontrol edilir. Mümkünse fetal kalp atımı sürekli izlenir ve en kısa sürede doğum gerçekleştirilir.

### **2.2.11. Preeklampside Antihipertansif İlaçlar**

Preeklampside komplikasyonları azaltmak anneyi ve fetüsü korumak için antihipertansif tedavi başlanır. ACOG 2013 kılavuzuna göre antihipertansif tedavi başlamak için sınır tansiyon değeri 160/110 mmHg'dır (23). 2013 yılında Avrupa kardiyoloji derneği tarafından yayımlanan klavuza göre de kan basıncı >160/110 mmHg

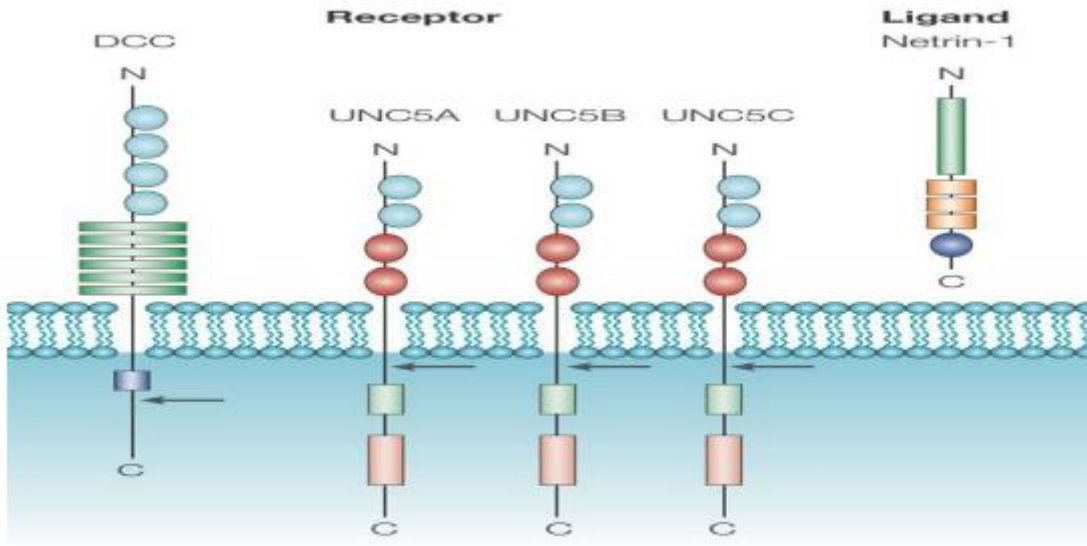
ise ya da  $>140/90$  mmHg üzerine ve klinik bulgu var ise antihipertansif tedavi başlanmalıdır (117). Tedavide hedef kan basıncını  $160 / 110$  mmHg'nın altında tutmaktır. Bu nedenle tedavi süresince kan basıncı monitörizasyonu yapılmalı, hasta yakından takip edilmelidir. Preeklampitik gebede hipotansiyona, uteroplasental dolaşım yetersizliğine, serebrovasküler olaylara sebep olabileceğinden kan basıncını  $110/80$  mmHg sınırı altına düşürmekten kaçınılmalıdır.

Preeklampitik gebede genel durum ve klinik değerlendirmeden sonra tedavide kullanılacak antihipertansif ilaçlar parenteral yolla hidralazin, labetalol ve sodyum nitroprussit, oral ise metildopa ve nifedipindir. Sistolik kan basıncı  $180$  mmHg üzerinde ise intravenöz tedavi önerilir. Maternal ve fetal yan etkiler daha az olması nedeniyle labetalol, nifedipin ve metildopa ön plana çıkmaktadır. Ancak bu ilaçların birbirine üstünlüğünü kesin gösteren çalışma olmadığından hekimin tecrübesi ve kullanım alışkanlığı tercihi belirlemektedir. Metildopa, nifedipin, labetalol, hidralazin, sodyum nitroprussid tercih edilebilen antihipertansif ilaçlardır.

### **2.3 NETRİN PROTEİN AİLESİ**

Netrinler nöral ve vasküler gelişim için önemli öncü proteinleridir (12). Rapor edilen ilk netrin nematod solucanı olan *Caenorhabditis elegans* da bulunduğu tespit edilmiştir (121). Vertebralılarda birden fazla netrin geni bulunmaktadır. Memeliler için beş netrin ifadesi tanımlanmıştır (1, 3, 4, G1 ve G2). Netrin 1-4 salgılanabilirken, G1 ve G2 netrinleri plazma membranına karboksi-terminal glycosyl phosphatidylinositol(gpi) kuyrukları ile bağlanır ve reseptör görevi görürler (122). G netrinleri sadece omurgalı hayvan türlerinde görülmektedir. Netrin reseptörleri; Deleted in Colorectal Cancer (DCC), Down Sendromu hücre adezyon molekülü (DSCAM) ve UNC 5 (UNC 5 A, B, C ve D) denilen üç ana reseptör ailesidir (123; 124).

**Şekil 5: Netrin reseptörleri**



Netrin-1 embriyonik nöral tüpün ventral orta hattında, özelleşmiş sekretuar hücre grubunda ve santral sinir sisteminde myelizan hücre ve oligodentrositlerden sentezlenir. Ayrıca memelilerde gelişmekte olan santral sinir sisteminin diğer bölgelerinden (vizuel sistem, olfaktör sistem, ön beyin ve serebellum) salgınır (125; 126; 127). Netrin-1 gelişim süresince bu beyin bölgelerinde akson migrasyonu ve hücre regülasyonunu sağlar.

Netrinler hücre göçü, adhezyon, farklılaşma, hayatta kalma ve anjiyogeneziste de görev alır. Netrin-1, endotelyal ve vasküler düz kas hücrelerinin morfogenezinde, tümör büyümesinde ve inflamasyonda regülatör olarak görev yapar. Sitoiskeletin reorganizasyonunda önemlidir (128).

Netrin ekspresyonu merkezi sinir sistemi, meme bezi, akciğer, pankreas, dorsal aorta, kalp kası, meme ve son zamanlarda da plasentada gözlemlenmiştir yetişkinlerde ise spinal kord nöronlarında oligodentrositlerde ve yumurtalıklarda yüksek oranda vardır (123; 129).

Netrin-1 inflamasyon, apoptoz ve anjiogeneziste etkisi olması nedeni ile bazı durumlarda onkogen olarak davranır bu durum nedeni ile çeşitli hastalıklarda ve kanserlerde markır olabilir (130; 128).



İnflamasyonda hücrelerin organlara uygun olmayan geçişleri doku yıkımı yapar. Netrin-1 inflamasyon esnasında dokuya lökosit göçünü düzenleyici role sahiptir. Netrin-1, vasküler endotelden inflamatuvar hücrelerin penetrasyonunda bariyer görevi yapmaktadır. Ancak enfeksiyon durumunda bu bariyerin geçirgenliği artmakta ve lökositlerin etkilenen dokuya penetrasyonuna izin vermektedir. Netrin-1in lökosit yüzeylerinde UNC5b reseptörüyle bu doku yıkımını önlediği ve inflamasyonda regülatuar rol oynadığı yönünde çalışmalar mevcut (130).

Netrin-1'in ateroskleroz, anjiyogenez ve iskemi-reperfüzyon hasarında önemli bir kardiyoprotektif ajandır (131). Netrin-1, proliferasyonunu uyarır, migrasyonu indükler ve vasküler endotelyal büyüme faktörü, trombosit kaynaklı growth factor gibi spesifik bir aktivite ile endotel hücrelerinin, vasküler düz kas hücrelerinin adezyonunu teşvik eder (132). Nguyen ve Cai netrin-1'in anjiyogenez indüksiyonunun hangi mekanizma ile olduğunu gösterdi; aslında, anjiyogenezinde netrin-1 indüksiyonu NO bağımlıdır ve netrin-1'in NO stimülasyonu için hücre dışı sinyal ayarlı kinaz (ERK) ½ ve DCC gerektirir. Netrin-1'in DCC aktivasyonu ile ERK1/2 aktif hale gelir ve daha sonra serin1179phosphorylated eNOS hale gelerek endotelyal NO üretimi gerçekleşir. NO ayrıca ERK ½ aktivasyonu ile döngüye destekte bulunuyor (133).

Netrin-1 ile indüklenen NO endotelyal hücre büyümesi ve migrasyonuna ( göçe ) aracılık eder. NO'in anjiogenezi teşvik amacı ile kullanılmaya başlanması ile netrin-1'in büyüme faktörlerinin de içinde bulunduğu potent endotelyal mitojenler arasında kategorize edilmesini sağlamıştır. Bu yan yolun keşfi iskemik koroner arter hastalığı olan hastalarda terapötik anjiyogenez açısından önemli bir bakış açısı kazanılmasına vesile olmuştur. Yeni bir çalışmada sentezlenen netrin-1 endotel hücrelerinde apoptosisi azaltır ve iskemi-reperfüzyon hasarı azaltmak için damar yoğunluğunu arttırdığını göstermiştir (134). Plasenta olağan kan akımı için anjiogenez temel faktördür sıçanlarda yapılan bir çalışmada netrin-1 fetusun hayatta kalması için çok önemli olan plasentada anjiyogenezde karıştığı gösterdi ve preeklampitik plasentada netrin 1 düşük seviyede izlendi bu da anjiogenezde koruyucu bir faktör olduğunu kanıtlar niteliktedir (13). Ama ilginçtir, diğer çalışmalar tartışmalı sonuçlar vermiştir. Aslında endotelyal tip hücrelerin, netrin 1' in de bağlanabildiği, anjiogenezi inhibe eden UNC5b ekspresyonunda yapabildiğini kanıtladılar (135; 136). Reseptör modeline göre hem antianjiogenik hem de proanjiogenik özellik

gösterebilen netrin-1 başka çalışmalarda preeklampsili anne serumunda yüksek seviyede tespit edildi. Bu bulgu plasental bir damar hastalığı olan preeklampsinin gelecekte erken tanısında netrin-1 kullanılabileceği sorusunu getirdi.

## 2.4. VİTAMİN D

Vitamin D, diyetle alınabilen ancak temelde ultraviyole ışınları etkisi altında ciltte sentezlenebilen, yağda çözünen bir vitamindir (137). Diyetle alınan ve deriden endojen üretilen vitamin D, karaciğerde hidroksilasyona uğrayarak 25-hidroksivitamin D (25(OH)D )'ye dönüşür. Ardından çoğunlukla böbreklerde hidroksilasyon ile fizyolojik olarak aktif formu olan 1,25 hidroksivitamin D'ye dönüşür (138; 139). Böbreklerde 1,25 hidroksivitamin D'nin sentezi, parathormon (PTH), kalsiyum ve fosfor düzeylerine göre düzenlenir. Aktif biyolojik form olan 1,25 hidroksi vitamin D, etkisini D vitamininin hedef organları olan barsak, kemik, böbrek ve paratiroid bezlerinde gösterir. Barsaklarda kalsiyum bağlayıcı proteinlerin ve kalsiyum kanallarının sentezini gerçekleştirir ve böylece kalsiyum emilimini sağlar. Vitamin D eksikliğinde, intestinal kalsiyum ve fosfor absorpsiyonu azalır. Serum iyonize kalsiyum düzeyleri düşer. D vitamini metabolitlerine, 24- hidroksilaz enzimi ile ayrılır. Kalsitroik aside dönüştürülür ve vücuttan uzaklaştırılır (140).

Bir insanın günlük 400 IU kadar D vitamini ihtiyacı vardır. D vitamini kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine olan fizyolojik etkileriyle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler kemik mineralizasyonunda etkin role sahip olduğu bilinmektedir (141). D vitamini eksikliğinin bazı kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıklar dahil birçok kronik hastalıkla ilişkisi olduğu yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. Ayrıca hücrel proliferasyon ve farklılaşmada, vasküler fonksiyonda, bağışıklık regülasyonu, desidualizasyon, maternal immün modülasyonunda da etkin rol oynar. Maternal D vitamini eksikliği, preeklampsi, bakteriyel vajinoz, bebeklerde intrauterin büyüme kısıtlaması (IUGR), erken doğum gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkilendirilmiştir.

Fetus; vitamin D ihtiyacını anneden, plasental geçiş yolu ile sağlar. Erken neonatal dönemde vitamin D eksikliğinin önlenmesi ancak annenin vitamin D düzeyinin yeterli olmasıyla sağlanabilir. Yenidoğan kord kanı 25(OH)D düzeyi anne kanı ile koreledir

Gebelikte maternal vitamin D düzeyleri, maternal ve fetal kalsiyum homeostazını etkiler (142). D vitamini maternal ve fetal kalsiyum hemostazı, fetal beyin gelişimi, plasental implantasyon, immun fonksiyonlar, inflamatuvar yanıt ve glukoz homeostazı üzerine etkilidir (143; 144).

Maternal düşük D vitamin düzeyleri ile obstetrik komplikasyonlar preeklampsi, gestasyonel diyabetes mellitus, gebelik haftasına göre küçük (SGA) bebek doğumu, preterm doğum, sezaryen doğum oranı artışı, enfeksiyondur.

Fetal iskeletin maturasyonu için, emilen toplam kalsiyum miktarı gebelik boyunca kademeli olarak artar ve üçüncü trimesterde yaklaşık 400 mg/gün seviyesine ulaşır. Artmış kalsiyum emilimi yükselmiş 1,25 hidroksi vitamin D konsantrasyonları ile sağlanmaktadır (145). Aktif D vitamininin üretiminin artması, hem PTH hem de PTH-ilişkili peptidin (PTHrP) plasental üretimine bağlıdır. Bu peptid gebelikte belirgin olarak yükselir, hem fetal paratroid glandlar, plasenta hem de maternal meme dokusunda üretilir (146).

Maternal vitamin D düzeyi ile preeklampsi arasındaki ilişki ile ilgili yapılan çalışmalarda bulgular değişkendir. Yapılan bir çalışmada gebeliğin 22. haftasından önce olan D vitamin eksikliğinin preeklampsi için güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (147; 148). Sekiz ilgili çalışmayı içeren bir meta-analiz, gebelikte D vitamin eksikliğinin preeklampsi olasılığını önemli ölçüde artırdığını göstermiştir (149; 150). Baker tarafından yapılan başka bir kontrol çalışmasında son trimesterde D vitamini eksikliği ile şiddetli preeklampsi riskinde artış olduğu ortaya konulmuştur (151). Norveç'ten 23423 nullipar kadını içeren geniş bir prospektif çalışma, D vitamini replasmanının preeklampsi riskini azaltacağı hipotezini desteklemiştir (152).

Maternal vitamin D eksikliğinin preeklampsi patofizyolojisine katkısında söz konusu birçok mekanizma vardır. D vitamini, anjiyojenik faktör olan vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) arttırarak anjiogenez oluşumuna katkıda bulunduğu ve vasküler sistemi etkilediğine dair çalışmalar mevcut. Erken gebelikte bu anjiyojenik faktörlerdeki değişiklikler preeklampsi patofizyolojisinde önemli olan yetersiz sitotrofoblast invazyonuna neden olabilir. D vitamini erken dönemde implantasyonla ilişkili genlerin düzenlenmesi yoluyla plasentadaki gelişim üzerinde etkilidir. Preeklampsinin ilk evresinde bu gelişim bozulur (153). Zayıf anjiogenez zayıf implantasyon ve buna bağlı zayıf

perfüzyonlu plasentaya sekonder endotelyal disfonksiyon meydana gelir. D vitamini aynı zamanda immunmodülatör göreve sahip olduğundan vasküler endotel büyüme faktörü salgılanmasını ve D vitamini reseptörü (VDR) aracılı yollardan antioksidan süperoksit dismutaz ekspresyonunu teşvik ederek anjiyogenik işlemleri düzenler (154; 155). D vitamin eksikliği, plasental dokuda uygun olmayan nükleer faktör kappa b (NF-KB) aktivasyonuna neden olabilir, bu da pro-inflamatuar sitokinlerin aşırı ekspresyonuna ve maternal-fetal arayüzde aşırı inflamasyona yol açabilir (156). Bütün bunlarla birlikte bazı çalışmalarda da preeklampsi D vitamini ilişkisi saptanmamıştır ve araştırılmaya devam edilmektedir. Yine anjiyogenik ve inflamatuvar etkileri olan netrin-1 ile vitamin D arasında bir ilişki olup olmadığı merak konusudur.

## 2.5. VİTAMİN B12 VE FOLİK ASİT

B12 vitamini suda eriyen, 1355.42 dalton molekül ağırlığında olan, başlıca mikroorganizmalar tarafından, farklı 20 enzimatik basamak sonunda sentezlenebilen, kırmızı renkli ve çeşitli türevleri bulunan bir vitamindir. Yapısında karmaşık korrin halkası ve merkezinde kobalt iyonu vardır. Tüm vitaminler içerisinde en büyük ve kompleks yapıya sahip, en güçlü etkinliğe sahip vitamin olarak kabul edilir (157; 158).

Folik asit ise “Pteroylmonoglutamik asit” adı verilen ve 551,40 dalton ağırlığında, suda çözünebilen, ısıya dayanıksız, sarımsı portakal renkli kristaller halinde bulunan bir amid türevidir. Yeşil yapraklı sebzelerde bol bulunduğu için Latinceye yaprak anlamına gelen “folium”dan türetilen folik asit adı verilmiştir. En önemli görevi tek karbon transferi reaksiyonlarında koenzim rolü oynamasıdır. THF biyosentetik reaksiyonlarda çeşitli tek karbonlu üniteleri (metil, metilen, formil veya formimino) taşır. Tek karbonlu bu üniteler serin, metionin, glisin, kolin ve pürin nükleotid sentezinde kullanılır (158; 159).

B12 hayvansal kaynaklıdır, vücutta 2-3 yıl yetecek düzeyde depolanmıştır. İntrensek faktör ile emilimi olur. Vitamin B12 ve folik asit eksikliği megaloblastik aneminin en sık nedenidir. Ayrıca arka spinal kord hasarına bağlı nörolojik bulgular görülebilir. Folik asit eksikliği NTD gelişimine yol açma mekanizmasında proliferen hücrelerde DNA nükleotid dizilimindeki hata sonucu olduğu düşünülür. Gelişen embriyodaki önemli metabolitlerin yetersiz metilasyonu veya nöral hücre gelişimi

farklılaşma apoptoz sürecindeki izlenen anomaliler nedeniyle de oluşabilir. Düşük folik asit ve vitamin B12 düzeyleri ile ilgili gelişen anormallikler yüksek homosistein mekanizmasına bağlanmıştır.

Homosistein, insanların metabolik yollarında önemli rol oynayan kükürt içeren bir amino asittir. Bu roller, sistatyonin oluşumu ve metionin reformunu içerir. Devamlılığı için onu folik asit yolundan uzaklaştıran metil gruplarına ihtiyaç duyar. B12 vitamininin varlığını gerektiren bu reaksiyonda metionin sentaz katalizör rolü oynar. B12 vitamini veya folik asidin plazma konsantrasyonlarında azalma homosistein düzeylerini artırır (160). Yüksek homosistein seviyeleri, kardiyovasküler hastalık riskleri ile ilişkilidir. Gebelikte hiperhomosisteinemi preeklampsi, SGA riskinde artış, gebelik kaybı ve erken doğum ile ilişkilidir (161; 162; 163; 164). Mekanizma tam olarak anlaşılammıştır, ancak yüksek homosistein düzeylerinin endotelial nitrik oksit sekresyonlarını değiştirdiği ve böylece hipertansiyon ve iskemiye neden olduğu görülmektedir. Normal gebelikte homosistein düzeyleri düşmesi beklenir yüksek maternal serum homosistein seviyeleri, daha yüksek gebelik komplikasyon oranları ile ilişkilidir, ancak kanıtlar çelişkilidir (165).

Yapılan araştırmalarda çelişkili sonuçlar çıksada genel olarak preeklampsili kadınlarda anlamlı yüksek homosistein seviyeleri ve düşük serum folat ve vitamin B12 bulundu. Yüksek homosistein konsantrasyonları vasküler hastalık için kanıtlanmış bir risk faktörüdür (166). Yüksek homosistein düzeylerinin endotel hücrelerine zarar verebileceği ve preeklampsinin özelliği olan endotelial disfonksiyona neden olabileceği görülmektedir. Erken gebelikte yüksek homosisteinin preeklampsi için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir ve preeklampsili kadınlarda yüksek homosistein seviyeleri, erken gebelikten itibaren mevcuttur ve doğuma kadar yüksek kalır (167; 168). Homosistein iki yoldan metabolize olur. Biri metionin için yeniden metilasyondur. Substrat olarak folata ve koenzim olarak B12 vitaminine ihtiyaç duyar. Bunlardan herhangi birinin yokluğu veya yokluğu homosistein birikimine yol açacaktır (169). Birçok çalışmada homosistein düzeyleri ve vitamin B12 –folik asit arasında ters korelasyon izlenmiştir.

Yaygın maternal ve fetal morbidite ve mortaliteye neden olabilen preeklampsi tanı tarama ve tedavi programları hakkında araştırmalar devam etmektedir. Hedefimiz preeklampsi fizyopatolojisinde rol oynadığı araştırmalarla kanıtlanmış anjiyogenezis-

antianjiogenezis, endotelyal disfonksiyon, vasküler etkileri olduğu bilinen vitamin D,vitamin B12ve folik asitin netrin-1 ile işkisinin ortaya konmasıdır.

### 3.MATERYAL METOD

Preeklampsi olarak çalışmaya dahil edilen tüm hastalar ACOG'un belirlediği kriterlere uygun şekilde seçildi. Kontrol grubuna dahil edilen hastalar ise tansiyon takipleri normal olan gebeliğin 20.haftasından sonra da tansiyon takipleri <140/90mmhg şeklinde seyreden 24 saatlik idrar <300 mg/gün olan preeklampsiye dair ek semptom ve bulguları olmayan hastalardır. Bu kriterlere uygun 30 tane preeklampsili gebe hasta grubu ve 24 tane sağlıklı gebe kontrol grubu olarak belirlendi.

**Tablo-5:ACOG Preeklampsi Tanı Kriterleri**

1- Daha önce kan basıncı normal olan bir hastada gebeliğin 20. Haftasından sonra ortaya çıkan 140 mm Hg veya daha fazla sistolik kan basıncı veya 90 mm Hg veya daha fazla diyastolik kan basıncı ölçümünün saat aralığıyla 2 kez ölçülmesi veya 160 mm Hg sistolik 110 mmHg diastolik kan basıncı ve daha fazlası ölçülmesi
2-Proteinüri (24 saatlik idrarda 300 mg veya daha fazla (veya bu miktar zamanlanmış bir koleksiyondan tahmin edilmiştir) veya Protein/kreatinin oranı 0,3 mg/dL veya daha fazla veya 2+ seviye çubuğu okuması (yalnızca diğer nicel yöntemler mevcut değilse kullanılır)).
3-Veya proteinüri yokluğunda, aşağıdakilerden herhangi birinin yeni başlangıcıyla birlikte yeni başlangıçlı hipertansiyon -Trombositopeni (trombosit sayısı <100000/ml) - Başka böbrek hastalığı olmadan kreatinin düzeyinin 1,1 mg/dL'den büyük veya iki katına çıkması -Bozulmuş karaciğer fonksiyonu: Karaciğer transaminazlarının kan konsantrasyonlarının normalin iki katına yükselmesi -Pulmoner ödem -İlaç tedavisine yanıt vermeyen yeni başlayan baş ağrısı veya alternatif tanılarla açıklanamayan görsel semptomlar

#### 3.1.Hasta Seçimi

Tüm hasta ve kontrol grubu genel poliklinik muayenesinde tespit edilen ya da acil servisten başvuran ve doğumu hastanemizde gerçekleştiren hastalardan seçilmiştir. Genel fizik muayenesi ve ultrason muayenesi yapılmıştır. Hastalar dinlenmiş vaziyette en az 4 saat ara ile 2 kere tansiyonları ölçülmüştür. Hastalardan doğum öncesi 12 saat açlık sonrasında 2 tüp venöz kan alındı bir tanesinden vitamin D, vitamin B12, folik asit çalışıldı diğeri netrin-1 çalışılmak üzere uygun şekilde saklandı.

### **3.2. 24 saatlik İdrar Toplanması**

Hasta ve kontrol grubu sabah ilk idrarlarını dışarı yapmış ardından tüm idrarları ertesi sabah idrarı da dahil olmak üzere toplanmış ve labratuarda çalışılmıştır.

### **3.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Hazırlanması**

Hasta ve kontrol grubuna dahil edilen kişilerden doğuma alınmadan önce 12 saat açlık sonrası 2 tüp venöz kan alınıp bir tanesinden vitaminler çalışılıp bir tanesi saklandı, ardından doğum gerçekleştirilir gerçekleşmez umbilikal korddan venöz 5 cc kordon kanı alındı. Alınan örnekler 15 dk oda sıcaklığında bekledikten sonra 3500 devirde santrifüj edilerek elde edilen serum örnekleri netrin-1 düzeyi analizi yapılana kadar -80 derecede saklandı.

### **3.4. Verilerin Hazırlanması**

Hastaların yaşı, boyu, kilosu, vücut kitle indeksi (VKİ), gravidası, abortus öyküsü, doğuma alınmadan önce sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı, proteinürisi, vitamin D, vitamin B12, folik asit düzeyleri, bebek doğum kiloları kayıt edildi.

$VKİ = \text{ağırlık (kg)} / \text{boy uzunluğu(m)}^2$  formülü kullanılarak hesaplandı

Analiz öncesi toplanan bütün örnekler ve kitler oda sıcaklığına getirilmiştir. Örnekler Human Netrin-1 (E1277Hu) testi SunRed Biotechnology company ticari kiti kullanılarak çalışılmıştır.

Çalışmada kullanılan kitlerin standart ve kimyasalları hazırlandıktan sonra mikropalakada bulunan kuyucuklara standartlar ve örnekler pipetlenmiştir. Ardından prospektüste anlatılan adımlar izlenerek örneklerin testlerin konsantrasyonlarına göre renklendirilmesi sağlanmıştır. Renk oluşumu gözlendikten sonra 450 nanometrede (nm) Biotek Elx800 Mikropalaka okuyucu (BioTek Instruments Inc. USA) kullanılarak kuyucukların absorbans değerleri okunmuştur. Gen5 data analiz programı ile serum absorbans değerleri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplanmıştır.

Ölçümde netrin-1 için pg/ml kullanılmıştır.



### **3.5.Etik Kurul Onayı**

Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışmayla ilgili 17/06/2021 tarihli ve 20UTIPF023 numaralı etik kurulu onayı alındı. Hastalar çalışma hakkında ayrıntılı bilgilendirilerek, aydınlatılmış yazılı onamları alındı.

### **3.6.İstatistiksel Yöntem**

Veriler SPSS paket programıyla analiz edildi. Tamalayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyreklerarası aralık kullanılarak ve ordinal değişkenler için frekans tabloları kullanılarak verildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle(Kolmogorov-Smirnow, Shapiro-Wilk) testleri incelendi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Proteinüri etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla lineer regresyon modeli kullanıldı. Proteinüri etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla lineer regresyon modeli kullanıldı. Tüm istatistiklerde p anlamlılık değeri 0,05 olarak alındı.

#### 4.BULGULAR

Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kliniği'nde yapılan bu klinik çalışmaya Preeklampsi tanısı almış 30 hasta ile kontrol grubunda yer alan 24 sağlıklı olgu dâhil edildi. Çalışmaya alınan toplam olgu sayısı 54 idi. Hasta grubu çalışmanın yüzde 55,55'ini kontrol grubu ise yüzde 44,45'ini oluşturmaktadır.

Çalışmada yaş, parite, proteinüri, maternal folik asit Mann Whitney U testi ile kilo, boy, BMI, abortus, Sistolik kan basıncı, Diastolik kan basıncı, gebelik süresi, maternal D vitamini, maternal B12 vitamini, maternal netrin-1, umbilikal kord netrin-1 independent t-testi ile çalışılmıştır.

**Tablo-6:Grupların olgulara göre dağılımı**

Gruplar	Olgular	Yüzde
Preeklampsi	30	55,55
Kontrol	24	44,45
Toplam	54	100

**Tablo-7:Genel hasta grubu**

<b>Değişkenler</b>	<b>Ortalama</b>
Yaş(ort± ss)	29,72 ± 6,25
Maternal boy(ort± ss)metre	1,62±10,58
Maternal kilo(ort± ss)kg	84,58±18,61
Maternal BMI(ort± ss)	32,22±7,05
Parite(ortanca)	ortanca:2,35 (1-6)
Abortus(ortanca)	0,00
Sistolik Kan Basıncı(ort± ss) mm Hg	137,13±25,10
Diastolik Kan Basıncı(ort± ss) mm Hg	83,89±15,22
Proteinüri (ortanca ) mg/gün	452,75
Gebelik süresi(ort± ss) hafta	35,80±3,12
Maternal D vitamini(ort± ss) ug/L	12,4±8,92
Maternal B12 vitamini (ortanca)ng/L	189,7
Maternal Folik Asit(ort± ss) ng/L	11,34±6,2
Yenidoğan Kilo(ort± ss)gr	2729,44±876,10
Maternal Netrin-1(ortanca) pg/ml	387,97
Umbilikal Kord Netrin-1(ortanca) pg/ml	528,21

Çalışmaya katılan hastaların genel yaş ortalaması 29,72 ± 6,25, boy ortalaması 1,62±10,58 metre, kilo ortalaması 84,58±18,61 kg, BMI ortalaması 32,22±7,05, Sistolik kan basıncı ortalaması 137,13±25,10 mmHg, Diastolik kan basıncı ortalaması 83,89±15,22 mmHg, Proteinüri ortalaması 452,75 mg/gün, gebelik süresi ortalaması 35,80±3,12 hafta, D vitamini ortalaması 8,65, B12 vitamini ortalaması 189,7 ug/L, Folik asit ortalaması 11,34 ug/L, yenidoğan kilo ortalaması 2729,44±876,10 gram, maternal kan netrin-1 düzeyi ortalaması 387,97 pg/ml, fetal kord kanda netrin-1 düzeyi ortalaması 528,21 pg/mL' dir.

**Tablo-8: Değişkenlerin kontrol ve hasta grubundaki p değerleri**

değişkenler	Kontrol(n:24)	Hasta(n:30) (preeklampsi)	P değeri
Yaş(ort± ss)	29,92±5,68	29,57±6,76	0,638*
Parite(ortanca)	2 (1-6)	2 (1-6)	0,260*
Abortus(ortanca)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,128**
Proteinüri(ortanca)mg7gün	Ortanca:187,50	Ortanca:732,47	<0,001*
Maternal BMI (ort± ss)	31,40±7,50	32,80±6,72	0,455**
Sistolik Kan Basıncı (ort± ss)	115±14,14	154,83±16,21	<0,001**
Diastolik Kan Basıncı(ort± ss)	71,25±7,40	84±11,91	<0,001**
Maternal folik asit (ort±ss) ng/L	10,67±6,47	11,87±6,03	0,520*
Maternal D vitamin (ort±ss) ug/L	12,48±9,09	12,29±8,93	0,942**
Maternal B12 vitamin (ortanca) ug/L	164,50	202	0,229**
Gebelik Süresi(ort±ss) hafta	36,88±2,13	34,83±3,53	0,022**

P\* Mann Whitney U testinden elde edildi

P\*\* Independent t testinden elde edildi

Çalışmaya katılan kontrol grubu genel yaş ortalaması 30±5,7, kilo ortalaması 82,8±20,1 kilogram, boy ortalaması 1,63±0,065 metre, BMI ortalaması 31,4010±7,51, Sistolik kan basıncı ortalaması 115±14,142 mmHg, Diastolik kan basıncı 71,25±7,410 mmHg, proteinüri ortalaması 187,5 mg/gün, gebelik süresi ortalaması 36,9±2,133 hafta, maternal D vitamini ortalaması 8,4 ug/L, maternal B12 vitamin ortalaması 165,5 ng/L, maternal folik asit ortalaması 9,4 ng/L, yenidoğan kilo ortalaması 2979 gram, maternal netrin-1 368,9 pg/ml, umbilikal kord netrin-1 düzeyi ise 576,86 pg/ml' dir. Çalışmaya katılan Preeklampsi hasta grubu genel yaş ortalaması 29,6±6,8, kilo ortalaması 86,03±17,55 kilogram, boy ortalaması 1,62±0,053 metre, BMI ortalaması 32,9±6,723 , sistolik kan basıncı ortalaması 155,00±16,214 mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması 94,00±12,00 mmHg, proteinüri ortalaması 732,47 mg/gün, gebelik süresi ortalaması 35,00±3,532 hafta, maternal d vitamini ortalaması 12,30ug/L, maternal B12 vitamin ortalaması 268,413 ng/L, maternal folik asit ortalaması 11,9 ng/L, yenidoğan kilo

ortalaması 2530,00±956,052 gram, maternal netrin-1 429,830pg/ml, umbilikal kord netrin-1 düzeyi ise 499 pg/ml' dir.

Kontrol grubu ve Preeklampsi hasta grubu karşılaştırıldığında yaş, parite, abortus, kilo, boy, BMI, maternal D vitamini, maternal B12 vitamini, maternal folik asit düzeyleri, gebelik süresi parametreleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır .(p>0,05) Sistolik kan basıncı, Diastolik kan basıncı ve proteinüri arasında anlamlı fark saptanmıştır. (p<0,05)

**Tablo-9:Maternal ve umbilikal kord netrin-1 değerlerinin kontrol ve hasta grubundaki p değerleri**

değişkenler	Kontrol(n:24)	Hasta(n:30)	P değeri
Umbilikal kord netrin1(ortanca)pg/ml	576,851	498,834	0,832
Maternal netrin-1(ortanca) pg/ml	368,852	429,830	0,485

\*İndepented T testinden elde edildi

Yapılan çalışmada kontrol ve hasta materbal ve kord kanından netrin-1 düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.(p>0,05)

**Tablo-10:maternal serum netrin-1 düzeyinin gruplar arasındaki farkları**

	N	Maternal netrin-1 (pg/ml)	p
Kontrol	24	700,45±691,11	0,485*
Preeklampsi	30	1.çeyrek:338,05 3.çeyrek:936,34	

\*İndependent T-testinden elde edildi

Yapılan çalışmada kontrol ve preeklampsi hasta grubu arasında maternal netrin-1 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.(p>0,05)

**Tablo-11:umbilikal kord netrin-1 düzeyinin gruplar arasındaki farkları**

	N	Umbilikal netrin-1 (pg/ml)	p
kontrol	24	813,58±75,16	0,832
preeklampsi	30	769,31±701,56	

\* Independent T-testinden elde edildi

Yapılan çalışmada kontrol ve preeklampsi hasta grubu arasında umbilikal kord netrin-1 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.(p>0,05)

**Tablo-12: Kontrol ve hasta gruplarına göre proteinüri duyarlılık skalası 0. dakika**

	Kontrol	Hasta
Proteinüri(ortanca)	187,50	732,47
25-75.çeyrekler arası fark	150,75-209,75	1815,75-2530,390

Çalışmaya alınan hastalarda kontrol ve preeklampsi hasta gruplarında proteinüri duyarlılık skalası açısından iki grup karşılaştırıldığında 0. dakikada istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( p<0,05)

**Tablo-13:Katılımcıların sistolik kan basıncı ve proteinüri ile ilgili regresyon modeli**

model	Unstandardized coefficients		Standardized coefficients	t	sig	95,0% confidence interval for B	
	B	Std.error	beta			Lower Bound	Upper Bound
1 (constant)	-3857,312	1411,070		-2,734	,009	-6688,831	-1025,794
Sistolik tansiyon	36,070	10,125	,443	3,563	,001	15,753	56,388

Çalışmaya alınan hastalarda sistolik kan basıncı 1 mm Hg arttıkça proteinüri 0,443 mg/gün artmıştır.(p<0,05)

**Tablo-14: Katılımcıların diastolik kan basıncı ve proteinüri ile ilgili regresyon modeli**

model	Unstandardized coefficients		Unstandardized coefficients	t	Sig.	95,0%Confidence Interval for B	
	B	Std.Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1 (constant)	-4050,077	1411,925		-2,868	,006	-6883,312	-1216,842
Diastolik tansiyon	61,261	16,565	,456	3,698	,001	28,020	94,501

Çalışmaya alınan hastalarda diastolik kan basıncı 1 mm Hg arttıkça proteinüri 0,456 mg/gün artmıştır. (p<0,05)

**Tablo-15: Değişkenlere ait ortalama standart sapma ve korelasyon değerleri**

		Sistolik tansiyon	Diastolik tansiyon	maternal. Devit	Maternal B12	maternal. Folikası	Maternal netrin-1	Umbilical cord.netrin-1
Sistolik tansiyon	Correlation Coefficient	1,000	,870**	-,140	,042	-,080	,040	-,103
	Sig.(2-tailed)		,000	,314	,765	,567	,774	,478
	N	54	54	54	54	54	54	50
Diastolik tansiyon	Correlation Coefficient	,870**	1,000	-,016	,101	,019	,077	-,126
	Sig.(2-tailed)	,000		,906	,466	,893	,581	,382
	N	54	54	54	54	54	54	50
maternal. Devit	Correlation Coefficient	-,140	-,016	1,000	-,042	,493**	,175	,104
	Sig.(2-tailed)	,314	,906		,762	,000	,207	,473
	N	54	54	54	54	54	54	50
Maternal B12	Correlation Coefficient	,042	,101	-,042	1,000	,336*	,030	-,022
	Sig.(2-tailed)	,765	,466	,762		,013	,828	,881
	N	54	54	54	54	54	54	50
maternal. Folikası	Correlation Coefficient	-,080	,019	,493**	,336*	1,000	-,003	-,085
	Sig.(2-tailed)	,567	,893	,000	,013		,984	,558
	N	54	54	54	54	54	54	50
Maternal netrin-1	Correlation Coefficient	,040	,077	,175	,030	-,003	1,000	,275
	Sig.(2-tailed)	,774	,581	,207	,828	,984		,053
	N	54	54	54	54	54	54	50
Umbilical cord.netrin-1	Correlation Coefficient	-,103	-,126	,104	-,022	-,085	,275	1,000
	Sig.(2-tailed)	,478	,382	,473	,881	,558	,053	
	N	50	50	50	50	50	50	50

\*\*Correlation is significant at the 0,01 level (2-tailed)

\*Correlation is significant at the 0,05 level (2-tailed)

Parametrelerin korelasyon sonuçlarına göre yorumlanması:

- Sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon mevcuttur.
- Sistolik kan basıncı ve vitamin D ve folik asit arasında korelasyon bulunmamaktadır.
- Sistolik kan basıncı ve vitamin D12 arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır.
- Sistolik kan basıncı ile maternal netrin-1 düzeyi ile pozitif korelasyon mevcut iken umbilikal kord netrin-1 ile korelasyon bulunmamaktadır.
- Diastolik kan basıncı ile vitamin D arasında korelasyon bulunmamaktadır.
- Diastolik kan basıncı ve vitamin B12 ve folik asit arasında pozitif korelasyon bulunmamaktadır.
- Diastolik kan basıncı ile maternal netrin-1 düzeyi ile pozitif korelasyon bulunurken umbilikal kord netrin-1 düzeyi arasında korelasyon bulunmamaktadır.
- D vitamini ile B12 vitamini arasında korelasyon bulunmamaktadır.
- D vitamini ile folik asit arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır.
- D vitamini ile maternal netrin-1 ve umbilikal kord netrin-1 arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır.
- B12 vitamini ile folik asit arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır.
- B12 vitamini ile maternal netrin-1 arasında pozitif korelasyon bulunmaktayken umbilikal kord netrin-1 düzeyi arasında korelasyon bulunmamaktadır.
- Folik asit ile maternal ve umbilikal kord netrin-1 arasında korelasyon bulunmamaktadır.
- Maternal netrin-1 ile umbilikal kord netrin-1 düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır.

Preeklampside anne ve kord kanında netrin-1 düzeyi ve bunların vitamin D, vitamin B12 ,folik asit ile ilişkisinin değerlendirilmesi adlı çalışmamızda Kontrol grubu ve Preeklampsi hasta grubu karşılaştırıldığında yaş,parite , abortus, kilo, boy, BMI, maternal



D vitamini, maternal B12 vitamini, maternal folik asit düzeyleri, gebelik süresi, doğum ağırlığı, maternal netrin-1 ve umbilikal kord netrin-1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.( $p>0,05$ ) Beklenildiği gibi sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve proteinüri arasında anlamlı fark saptanmıştır.( $p<0,05$ )

## 5.TARTIŞMA

Preeklampsi gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon, proteinüri veya proteinüri olmadan son organ disfonksiyonu ile ilgili bulgu veren, progresif seyreden multisistem tutulumu yapabilen bir hastalıktır. Gebelikte maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir (1). Preeklampsi etyolojisi ve patogenezi hakkında çalışmalar devam etmektedir.

Preeklampsinin bilinen etyopatogenez faktörleri; anormal plasental gelişim, spirel arteriollerin yeniden yapılanmasının defektif olması, anormal trofoblast farklılaşması, anjiogenik faktörler, immunolojik faktörler, endotelial disfonksiyon, genetik faktörler ve çevresel faktörlerdir bilinen faktörlerdendir (4-5). Preeklampsi etyoloji, patogenezi, erken tanısı ve tedavisi adına çalışmalar devam etmektedir.

Netrinler hücre göçü, adhezyon, farklılaşma, anjiyogenezde, endotel/vasküler düz kas hücrelerinin morfogenezinde, tümör büyümesinde ve inflamasyonda rol oynadığı ortaya konmuştur (122,123,124). Netrin-1'in preeklampsi etyopatogenezinde önemli bir yeri olan plasentada gözlenmesi ve yine etyopatogenezde sözkonusu anjiogenez, endotel/vasküler düz kas hücre morfogenezi, immün cevap, inflamasyonda netrin-1'in regülatuar olarak rol oynaması akıllara preeklampside netrin-1'in rolünün önemli olabileceği, tarama ve takiplerde kullanabileceğini getirdi.

Mevcut çalışmamızda nöronal ve vasküler gelişimde önemli bir rol oynadığı düşünülen netrin-1 proteininin preeklampsi ile ilişkisini ve vitamin D, vitamin B12, folik asit ile olan ilişkisini incelemeyi hedefledik. Netrin-1'e benzer şekilde anjiogenez, endotelial disfonksiyon, immün yanıt ve inflamasyonda rol olan vitamin D, vitamin B12 ve folik asit parametreleride preeklampside sıkça çalışılmıştır. Literatürü taradığımızda preeklampside netrin-1 ve vitamin D, vitamin B12, folik asit düzeylerini ayrı ayrı ele alarak inceleyen çalışmalar mevcuttur ( 160-180). Ancak preeklampside netrin-1 düzeyi ve vitamin D,vitamin B12, folik asit ilişkisini inceleyen çalışma mevcut değildir.

Netrin-1 yanısıra Vitamin D; plasental implantasyon, bağışıklık sistemi ve anjiyojenik faktörler üzerindeki yararlı etkisi, endotelial durum, immünomodülatör özellikleri ile preeklampside rolü olan bir başka faktördür (170). Hamilelik sırasında D vitamini eksikliği, preeklampsi riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Artmış plasental

siklooksijenaz-2 (COX-2) aktivitesinin preeklampside inflamatuvar yanıtta katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. D vitamininin plasental COX-2 ekspresyonunu inhibe ederek preeklampsiye fayda sağlayıp sağlamadığını araştıran bir çalışmada preeklampsi plasentasında vitamin d reseptörünün azaldığı cox-2 ekspresyonunun arttığı ve sonuç olarak inflamatuvar yanıtın arttığı ortaya konmuştur (171). Preeklampsi, spiral arterlerin anormal invazyonuna, sığ implantasyona ve zayıf uteroplental perfüzyonla birlikte plasentasyonun bozulmasına yol açan azalmış trofoblastik anjiyogenez ile karakterizedir. D vitamini gebelikte implantasyon, anjiyogenez ve plasental gelişimi etkileyen önemli bir rol oynar. Doğum sırasındaki serum D vitamini düzeyleri ile anti-anjiyogenik faktörler ve preeklampsi oluşumu arasında bir ilişkiyi inceleyen bir çalışmada doğum sırasında preeklampsisi olan kadınların, obezite ve doğumdaki gebelik yaşı ile ilişkili maternal antianjiyogenetik faktörlerin daha yüksek ve muhtemelen daha düşük maternal serum D vitamini düzeylerine sahip olduğu bulundu(173). Bu bulgular, preeklampsinin altta yatan etiyolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve gebelikten önce yeterli düzeyde maternal serum D vitamini sağlanmasını içeren olası değiştirilebilir tedavi şekli ortaya koymaktadır. Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda preeklampsi ve kontrol hastaları arasında vitamin D düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuçların elde edilmesinde hasta ve kontrol grubu sayısının sınırlı olması, hastaların vitamin D takviyesi alması, almaması ya da aldığı miktarın farklı olması. Her hastanın güneş ışığı ile teması aynı düzeyde olmaması ve hastaya dair ek faktörler söz konusu olabilir.

Annede bulunan folat ve homosistein düzeyleri gebelik öncesi ve erken dönem diyet faktörleri ile birlikte gebelik komplikasyonları için bağımsız risk faktörleridir. Ayrıca, her iki vitaminin yetersiz konsantrasyonları, nöral tüp defektleri, prematürelilik, düşük doğum ağırlığı, preeklampsi, anne ve bebek obezitesi ve insülin direnci gibi perinatal sonuç riskinde artış ve bebek nörobilişsel gelişiminde azalma ile ilişkilendirilmiştir(173).

Hiperhomosisteinemi endotel disfonksiyonu için bir risk faktörü olabilir. Folat ve B12 vitamini, homosistein metabolik sürecini düzenler. Son 20 yıl içinde folat, homosistein ve B12 vitamininin maternal konsantrasyonlarının preeklampsi gelişimi üzerindeki etkisini araştırmıştır. Araştırma sonuçlarında hiperhomosisteineminin preeklampside oksidatif stres tarafından tetiklenen endotelial disfonksiyonun bir nedeni

olabileceğini düşündürmektedir. Homosistein, sistein veya metionine metabolize olan bir ara amino asittir. İkincisinde, homosistein, metionin sentaz enzimi gibi ilgili enzimlerin işlevi için bir yardımcı substrat olarak folata ve bir kofaktör olarak B12 vitaminine ihtiyaç duyar. Düşük folat ve B12 vitamini seviyeleri, kan dolaşımındaki daha yüksek homosistein seviyeleri ile bağlantılı olup, preeklampsi riskini artırmaktadır (173,174,175). Deneysel in vitro çalışmalar, yüksek seviyelerde homosisteinin, sağlıklı hamile kadınların plasentalarından elde edilen insan trofoblastik hücrelerinde apoptozu ve antiangiyojenik faktörlerin yukarı regülasyonunu indüklediğini ileri sürmüştür (176).

Bir başka vaka kontrol çalışmasında annedeki folat, homosistein ve B12 vitamini düzeylerinin preeklampsi ile ilişkisini incelemiştir. Çıkan sonuçlarda maternal folat ve homosistein düzeyleri ile preeklampsi arasında olası bir ilişki olduğunu gösterilmiş; bu daha yüksek folat düzeylerinin riski azalttığını, yüksek homosistein düzeylerinin ise riskini artırdığını düşündürdü. Aksine, B12 vitamini düzeylerinin preeklampsi ile ilişkisi net değildi (177). Benzer bir çalışmada Makedos ve ark. normal ve preeklampsi kadınlarda folik asit ve vitamin B12 düzeylerinde fark olmadığını bildirmiştir. Yine bu kanıyı destekleyen bir çalışmada daha preeklampside folik asit ve vitamin B12 serum konsantrasyonları kontrol grubundakilerden önemli ölçüde farklı değildi (178). Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubu arasında vitamin B12 ve folik asit düzeyleri arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Bu sonuçta hasta ve kontrol sayısının sınırlı olması, her hastanın eşit oranda ek takviye vitamin ve folik asit almaması, gebelik öncesi vitamin değerleri, ek faktörlerin folat ve vitamin B12 seviyesini etkilemesi nedeni ile veriler yanıltıcı olabilir ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Netrin-1'in çok işlevli bir protein gibi davrandığı gösterilmiştir hücre polaritesi, adezyon, göç ve anjiyogenez dahil olmak üzere birçok hücresel olayda yer alır. Anjiyogenez konusunda tartışmalıdır reseptör düzeyinde hem proangiyojenik hem de anti-angiyojenik etkileri mevcuttur (123,124). Netrinler plasentada da bulunur (Prieto ve ark. 2019) sitotrofoblast proliferasyonu ve plasental vasküler gelişim için önemlidir (129). Bu nedenle maternal serum Netrin-1 olabileceği fikrinden çıkılarak preeklampsi ve sağlıklı gebelerin serumundan netrin-1 araştırılan bir çalışmada preeklampsi anne serumunda daha yüksek seviyelerde netrin-1 bulundu ve yine preeklampsi şiddetli ve hafif olarak gruplandırıldığında şiddetli preeklampside netrin-1 düzeyi daha yüksek bulundu (179).

Preeklampsinin 34. Gebelik haftasından önce ortaya çıkmasına erken başlangıçlı preeklampsi, 34. Gebelik haftasından sonra ortaya çıkmasına ise geç başlangıçlı preeklampsi denilir. Erken başlangıçlı preeklampside daha çok plasentasyon bozukluğu, geç başlangıçlı preeklampside ise endotelial disfonksiyon söz konusudur. Netrin-1'in anjiogenezde önemli olduğu bilinen dallanma, sitotrofoblast proliferasyonu ve plasentasyonda rolü olduğu bilinir bu bilgiler kullanılarak netrin-1 in erken başlangıçlı preeklampsi teşhisinde bir biyobelirteç olarak kullanılması düşünülerek bir çalışma yapılmıştır. Netrin-1 seviyesinin erken başlangıçlı preeklampside geç başlangıçlı preeklampsiden daha yüksek seviyelerde seyrettiği bulunmuştur(180).

Netrin-1 hem proanjiogenik hem de antianjiogenik rolünün olduğundan bahsetmiştik. Kusurlu sitotrofoblast proliferasyonu, invazyonu, bozulmuş spiral arter yedinden şekillenmesi, anormal plasentasyon, erken dönemde plasental anjiogenezde defekt olması preeklampsi patogenezinde rol alır. Pro-anti anjiogenik faktörlerin dengesi preeklampside önemlidir. Bu bilgiler ışığında yapılan bir diğer çalışmada sağlıklı ve preeklampsili gebeler, preeklampsili gebelerde kendi içinde şiddetli preeklampsi ve hafif preeklampsi olarak ayrılıp netrin-1 düzeyi araştırılmıştır. Bu çalışmadan preeklampsili hastaların netrin-1 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Şiddetli ve hafif preeklampsi karşılaştırıldığında şiddetli preeklampsi netrin-1 seviyeleri daha yüksek bulundu (181).

Yapmış olduğumuz çalışmada literatürün aksine sağlıklı ve preeklampsili gebeler arasında netrin-1 düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Netrin-1 düzeyine doğum sonrasında alınan kord kanından da bakılmış sağlıklı ve preeklampsili anneden doğan bebek kord kanlarında anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Preeklampsi etyolojisinde önemli olduğu düşünülen ve çeşitli araştırmalar yapılmış olan vitamin D, vitamin B12 ve folik asit ile netrin-1 düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon izlenmemiştir. Ancak yapılan çalışmada hasta ve kontrol grubunun sayı olarak sınırlı olması, her hastanın vitamin D, vitamin B12, folik asit taksiveysini eşit düzeyde almaması, gebelik öncesi dönemde de düzeylerin farklı olması sonuçları etkileyebilir. Önemli maternal ve fetal morbidite ve mortaliteye neden olan preeklampsi taraması erken serum belirteçleri ile daha mümkün hale gelmektedir. Bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 6.SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre preeklampsi ve kontrol grubu arasında beklenildiği üzere sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve proteinüri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Ancak çalışmamızın esas amacı olan preeklampside anne ve kord kanında netrin-1 düzeyleri ve bunların vitamin D, vitamin B12, folik asit ile ilişkisinin incelenmesinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Sistolik kan basıncı ile maternal netrin-1 düzeyi ile pozitif korelasyon mevcut iken umblikal kord netrin-1 ile korelasyon bulunmamaktadır. Diastolik kan basıncı ile maternal netrin-1 düzeyi ile pozitif korelasyon bulunurken umbilical kord netrin-1 düzeyi arasında korelasyon bulunmamaktadır. D vitamini ile maternal netrin-1 ve umblikal kord netrin-1 arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. B12 vitamini ile maternal netrin-1 arasında pozitif korelasyon bulunmaktayken umblikal kord netrin-1 düzeyi arasında korelasyon bulunmamaktadır. Folik asit ile maternal ve umblikal kord netrin-1 arasında korelasyon bulunmamaktadır. Maternal netrin-1 ile umblikal kord netrin-1 düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Yukarıda bahsi geçen limitasyonların azaltılması için hastalığa daha uzun süreli maruz kalmış ve daha geniş hasta popülasyonuna sahip yeni çalışmalar önerilir.

## KAYNAKLAR

- 1-Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J ObstetGynecol* 2000; 183(1):S1-S22.
- 2-Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631-44.
- 3- Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy Obstet Gynecol* 2013 Nov; 12.
- 4- American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Task Force on Hypertension in Pregnancy, 2013.
- 5- Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK: Preeclampsia: An endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 161: 1200–1204, 1989.
- 6- Roberts JM, Hubel CA: The two stage model of preeclampsia: Variations on the theme. *Placenta* 30[Suppl A]: S32–S37, 2009 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 7- Friedman SA, Schiff E, Emeis JJ, Dekker GA, Sibai BM. Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(1, Part 1):202-203.
- 8- Makris A, Thornton C, Thompson J, Thomson S, Martin R, Ogle R, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int*. 2007;71(10):977-84.
- 9-Gilbert JS, Babcock SA, Granger JP: Hypertension produced by reduced uterine perfusion in pregnant rats is associated with increased soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression. *Hypertension* 50: 1142–1147, 2007.
10. Roberts JM, Lain KY. Recent Insights into the Pathogenesis of Preeclampsia. *Placenta* [Internet]. 2002 May [cited 2018 Feb 22];23(5):359–72 (4).
11. Freitas C, Larrivee B., Eichmann A. Netrins And UNC5 Receptors In Angiogenesis. *Angiogenesis* 2008
- 12- Freitas, C., Larrivee, B., Eichmann, A., 2008. Netrins and UNC5 receptors in angiogenesis. *Angiogenesis* 11, 23–29.

- 13- Xie H, Zou L, Zhu J, Yang Y. Effects of netrin-1 and netrin-1 knockdown on human umbilical vein endothelial cells and angiogenesis of rat placenta. *Placenta* 2011;32:546–53.
- 14- Han Y, Shao Y, Lin Z, Qu Y-L, Wang H, Zhou Y, Ve Ark. Netrin-1 Simultaneously Suppresses Corneal Inflammation And Neovascularization. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2012
- 15 -Singh MD, Thomas P, Owens J, Hague W, Fenech M. Potential role of folate in preeclampsia. *Nutr Rev*. 2015. October;73(10):694–722. 10.1093/nutrit/nuv028 [PubMed] [Google Scholar].
- 16- Mignini LE, Latthe PM, Villar J, Kilby MD, Carroli G, Khan KS. Mapping the theories of preeclampsia: the role of homocysteine. *Obstet Gynecol*. 2005. February;105(2):411–25.
- 17- Guo Y, Smith GN, Wen SW, Walker MC. FOLATE METABOLISM AND PREECLAMPSIA. *Fetal and Maternal Medicine Review*. 2012;23(2):131–55.
- 18- Bateman BT, Shaw KM, Kuklina EV, Callaghan WM, Seely EW, Hernández-Díaz S. Hypertension in women of reproductive age in the United States: NHANES 1999-2008. *PLoS One*. 2012;7(4):e36171.
- 19- Ananth CV, Basso O. Impact of pregnancy-induced hypertension on stillbirth and neonatal.
- 20-Williams KP, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2002 Aug;24(8):628-32
- 21-Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2007; 335(7627):974.
- 22-Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):S1-s22.
- 23-The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):e26-e50.
- 24-ACOG Practice Bulletin No. Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019; 133(1):1-25.
- 25-Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL. *Williams obstetrics*. 21th edition. Connecticut: McGrawHill; 2001. 567-609.



- 26-Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*; 183:1-22, 2000.
- 27-Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno KJ, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(14):1282-91.
- 28-Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33:8–15
- 29- Hallak M, James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. High Risk Pregnancy Management Options Hypertension in pregnancy. W.B.Saunders, second edition. Philadelphia 2006, 772-97.
- 30- Homer CS, Brown MA, Mangos G, Davis GK. Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. *J Hypertens*. 2008;26(2):295-302.
- 31-Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *Bmj*. 2005;330(7491):565.
- 32- C. Benedetto, L. Marozio, A. M. Tavella, L. Salton, S. Grivon, and F. Di Giampaolo, —Coagulation disorders in pregnancy: acquired and inherited thrombophilias, *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1205, pp. 106–117, 2010.
- 33-Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;106(1):156-61.
- 34-Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006 Apr 1; 367(9516):1066-1074.
- 35-Jennifer Uzan, Marie Carbonnel, Olivier Piconne, Roland Asmar, Jean-Marc Ayoubi. Vascular Health and Risk Management Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis and management: 7 467– 474, 2011.
- 36-Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in Perinatology* June 2009; 33(3):130–137.
- 37-Ngoc NT, Merialdi M, Abdel-Aleem H, Carroli G, Purwar M, Zavaleta N, et al. Causes of stillbirths and early neonatal deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries. *Bull World Health Organ* 2006 Sep; 84(9):699-705
- 38- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Pre-eclampsia – Study Group Consensus Statement Available accessed 25 November 2012.

- 39- Barton JR, Riely CA, Adamec TA, Shanklin DR, Khoury AD, Sibai BM. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(6):1538-43.
- 40- Crovetto F, Somigliana E, Peguero A, Figueras F. Stroke during pregnancy and preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013;25(6):425-32.
- 41- Roos NM, Wiegman MJ, Jansonius NM, Zeeman GG. Visual disturbances in (pre)eclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2012;67(4):242-50.
- 42- The American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237- e60.
- 43- Moore-Maxwell CA, Robboy SJ. Placental site trophoblastic tumor arising from antecedent molar pregnancy. *Gynecol Oncol;* 92: 708. 2004.
- 44- 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;* 24: 257, 2007.
- 45- Madazlı R, Somunkiran A, Calay Z, Ilvan S, Aksu MF. Histomorphology of the Placenta and the Placental Bed of Growth Restricted Foetuses and Correlation with the Doppler Velocimetries of the Uterine and Umbilical Arteries. *Placenta;* 24: 510–516, 2003.
- 46- Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. Wynn RM, editor. *Obstetrics and gynecology annual.* New York: Appleton-Century-Crofts, 1972: 177-191.
- 47- Madazlı R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) and fibronectin levels in preeclampsia. *BJOG;* 107: 514– 518, 2000.
- 48- Fisher SJ, McMaster M, Roberts M. The placenta in normal pregnancy and preeclampsia. In: Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy. Amsterdam, the Netherlands: Academic Press, Elsevier; 2009.
- 49- Pollheimer J, Vondra S, Baltayeva J, Beristain AG, Knöfler M. Regulation of Placental Extravillous Trophoblasts by the Maternal Uterine Environment. *Front Immunol.* 2018;9:2597.

- 50- Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):193-201.
- 51- Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol*; 2: 656-63.65, 2002.
- 52- Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblast differentiation/ invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Pathol*; 151:1809, 1997.
- 53- Maynard SE, Karumanchi A. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2011; 31: 33- 46.
- 54- Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol.* 2002;20(21):4368-80.
- 55- Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111(5):649-58.
- 56- Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2007;335(7627):974.
- 57- Levine RJ, Vatten LJ, Horowitz GL, Qian C, Romundstad PR, Yu KF, et al. Pre-eclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase 1, and the risk of reduced thyroid function: nested case-control and population based study. *Bmj* 2009; 339:b4336.
- 58- Kumasawa K, Ikawa M, Kidoya H, Hasuwa H, Saito-Fujita T, Morioka Y, et al. Pravastatin Induces Placental Growth Factor (PGF) and Ameliorates Preeclampsia in a Mouse Model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; 108(4):1451- 1455.
- 59- Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, et al. (2006) Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 12: 642–649.

- 60- Van Dijk M, Mulders J, Poutsma A, Köntgen AA ve ark. Maternal segregation of the Dutch preeclampsia locus at 10q22 with a new member of the winged helix gene family. *Nat Genet* 2005; 37:514. 53.
- 61- Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Nakashima A, Shiozaki A: Inadequate tolerance induction may induce preeclampsia *J Reprod Immunol* 2007; 76: 30–39.
- 62- Kho EM, McCowan LM, North RA, Roberts CT, Chan E, Black MA, Taylor RS, Dekker GA: On behalf of the SCOPE Consortium: duration of sexual relationship and its effect on preeclampsia and small for gestational age perinatal outcome. *J Reprod Immunol* 2009; 82: 66–73.
- 63- Jonsson Y, Ruber M, Matthiesen L et al. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. *J reprod Immunol*, 2006. 70: 706-714.
- 64- Redman CWG, Sargent IL: Circulating microparticles in normal pregnancy and preeclampsia. *Plasenta* 22 (suppl A):S73, 2008.
- 65- Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspect Med*, 2007. 28: 192-209.
- 66- Rayman MP, Bode P, Redman CW Low selenium status is associated with the occurrence of the pregnancy disease pre-eclampsia in women from the United Kingdom". *American Journal of Obstetrics and Gynecology* November 2003, 189 (5): 1343–9.
- 67- Li XF, Charnock-Jones DS, Zhang E, Hiby S ve ark. Angiogenic growth factor messenger ribonucleic acids in uterine natural killer cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1823-34.
- 68- Saito S, Sakai M. Th1/Th2 balance in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2003; 59: 161-173.
- 69- Adekola H, Romero R, Chaemsaihong P, Korzeniewski SJ, Dong Z, Yeo L, Hassan SS, Chaiworapongsa T. Endocan, a putative endothelial cell marker, is elevated in preeclampsia, decreased in acute pyelonephritis, and unchanged in other obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(14):1621-32. doi:

10.3109/14767058.2014.964676. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25211383; PMCID: PMC4412749.

70- Fukui A, Yokota M, Funamizu A, Nakamura R, Fukuhara R, Yamada K, Kimura H, Fukuyama A, Kamoi M, Tanaka K, Mizunuma H. Changes of NK cells in preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2012 Apr;67(4):278-86. doi: 10.1111/j.1600-0897.2012.01120.x. Epub 2012 Feb 26. PMID: 22364232.

71- Lamarca B, Speed J, Ray LF, Cockrell K, Wallukat G, Dechend R, Granger J. Hypertension in response to IL-6 during pregnancy: role of AT1-receptor activation. *Int J Interferon Cytokine Mediat Res*. 2011 Nov;2011(3):65-70. doi: 10.2147/IJICMR.S22329. PMID: 23002372; PMCID: PMC3446210.

72- Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14:178.

73- Cockell AP, Poston L. Flow-mediated vasodilatation is enhanced in normal pregnancy but reduced in preeclampsia. *Hypertension* 1997; 30(2 Pt 1):247-251.

74- Pare E, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim K-H. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol* 2014; 124(4):763-770.

75- Eastabrook G, Brown M, Sargent I. The origins and end-organ consequence of preeclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25: 435-447.

76- Mogren I, Högberg U, Winkvist A, Stenlund H. Familial occurrence of preeclampsia. *Epidemiology* 1999; 10:518

77- Cincotta RB, Brennecke SP. Family history of pre-eclampsia as a predictor for preeclampsia in primigravidas. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60:23

78- Sibai B, et al. Preeclampsia. *Lancet* 2005.

79- Salonen Ros H, et al. Genetic effects on the liability of developing preeclampsia and gestational hypertension. *Am J Med Genet* 2000.

80- Wilson ML, et al. Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2003.

- 81- Ou de jans CB, et al. Genetics of preeclampsia: paradigm shifts. *Hum Genet* 2007.
- 82- Kramer MS, Kakuma R Kramer, Michael S. ed. "Energy and protein intake in pregnancy". *Cochrane Database of Systematic Reviews* (4): 2003 CD000032. doi :10.1002/14651858.CD000032 . PMID14583 907.
- 83- Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women". *American Journal of Obstetrics and Gynecology* March 2006 194 (3): 639– 49.
- 84- Laivuori H, Lahermo P, Ollikainen V, Widen E, Häivä-Mällinen L, Sundström H, et al. Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. *Am J Hum Genet* 2003; 72(1):168-177.
- 85- Madazlı R. Preeklampsi Taraması Ve Öngörüsü. *Gebelikte Tarama Ve Öngörü* 2017; 195-209
- 86- Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL. *Williams obstetrics*. 21th edition. Connecticut: McGrawHill; 2001. 567-609.
- 87- Gangaram R, Naicker M, Moodley J. Comparison of pregnancy outcomes in women with hypertensive disorders of pregnancy using 24-hour urinary protein and urinary microalbumin to creatinine ratio. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 Oct;107(1):19-22. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.05.023. Epub 2009 Aug 9. PMID: 19666171.
- 88- Hod T, Cerdeira AS, Karumanchi SA. Molecular Mechanisms of Preeclampsia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Aug 20;5(10):a023473. doi: 10.1101/cshperspect.a023473. PMID: 26292986; PMCID: PMC4588136.
- 89- Schwarze A, Nelles I, Krapp M, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K, AxtFliedner R. Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2005 Jan;271(1):46- 52
- 90- Axt-Fliedner R. Second trimester uterine artery Doppler ultrasound as a screening test for adverse pregnancy outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004;31(1):9- 11

- 91- Cnossen JS, Vollebregt KC, de Vrieze N, ter Riet G, Mol BW, Franx A, Khan KS, van der Post JA. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008 May 17;336(7653):1117-20. doi: 10.1136/bmj.39540.522049.BE. Epub 2008 May 14. PMID: 18480117; PMCID: PMC2386627.
- 92- Cnossen JS, Vollebregt KC, de Vrieze N, ter Riet G, Mol BWJ, Frankx A, et al. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1117–1120.
- 93- Ostlund E, Hansson LO, Bremme K: Fibronectin is a marker for organ involvement and may reflect the severity of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2001;20(1):79-87.
- 94- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Havth JC, Wenstrom KD. *Williams Doğum Bilgisi Nobel Tıp Kitapevleri*, 2005:1(2); 21-30
- 95- Hirai N, Yanaihara T, Nakayama T: Plasmalevels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:27.
- 96- Ray J, Vasishta K, Kaur S: Calcium metabolism in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1999 sep;66(3):245-50.
- 97- Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluable endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006; 355: 992-1005.
- 98- AbdAlla S, Lothar H, el Massiery A, Quitterer U. Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat Med* 2001; 7:1003.
- 99- Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004;350(7):672-83.
- 100- Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension*. 2005;46(5):1077-85.

- 101- Conde-Agudelo A, Romero R, Roberts JM. Test to predict preeclampsia. Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, (eds). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Boston: Academic Press/Elsevier, 2015: 221-251.
- 102- O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 62-66.
- 103- Holzgreve W, Ghezzi F, Di Naro E. Disturbed feto-maternal cell traffic in preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 1998; 91: 669–672.
- 104- Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;148(7):951-63.
- 105- Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375: 594-605.
- 106- Hepburn IS, Schade RR. Pregnancy-associated liver disorders. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2334- 2358.
- 107- Burrows RF, Hunter DJ, Andrew M, Kelton JG. A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1987 Sep; 70(3 Pt 1):334-8.
- 108- Giles C, Inglis TC. Thrombocytopenia and macrothrombocytosis in gestational hypertension. *Br J Obstet Gynaecol*. 1981 Nov;88(11):1115-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.1981.tb01764.x. PMID: 7295601.
- 109- Zeeman GG. Neurologic complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 166- 172.
- 110- Xia Y, Zhou CC, Ramin SM, Kellems RE. Angiotensin receptors, autoimmunity, and preeclampsia. *J Immunol* 2007; 179: 3391-3395.
- 111- Millman AL, Payne B, Qu Z, Douglas MJ, Hutcheon JA, Lee T, et al. Oxygen saturation as a predictor of adverse maternal outcomes in women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33(7):705-714.



- 112- Payne B, Hutcheon JA, Ansermino JM, et al. A risk prediction model for the assessment and triage of women with hypertensive disorders of pregnancy in low-resourced settings: the miniPIERS (Pre-eclampsia Integrated Estimate of RiSk) multi-country prospective cohort study. *PLoS Med*. 2014;11(1):e1001589.doi:10.1371/journal.pmed.1001589.
- 113- Lam C, Lim KH, Kang DH, Karumanchi SA. Uric acid and preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2005;25(1):56-60.
- 114- . Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Hypertension Guideline Committee. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(5):416–441.
- 115- Von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia, *Hypertens Pregnancy* 2003; 22(2): 143-148
- 116- World Health Organization. WHO recommen- dations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. WHO Press, Geneva, Switzerland; 2011
- 117- ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, Volume 34, Issue 28, 21 July 2013, Pages 2159–2219
- 118- Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre- eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(2):CD004659
- 119- Augustine RA, Grattan DR: Induction of central leptin resistance in hyperphagic pseudopregnant rats by chronic prolactin infusion. *Endocrinology* 2008; 149: 1049- 1055.
- 120- Crowther CA, Bouwmeester AM, Ashurst HM. Does admission to hospital for bed rest prevent disease progression or improve fetal outcome in pregnancy complicated by non-proteinuric hypertension? *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99:13.
- 121- Ishii N, Wadsworth WG, Stern BD, Culotti JG, Hedgecock EM. UNC-6, A Lamininrelated Protein, Guides Cell And Pioneer Axon Migrations In *C. Elegans*. *Neuron* 1992

- 122- Nakashiba T, Ikeda T, Nishimura S, Tashiro K, Honjo T, Culotti JG, Itohara S. Netrin1: A Novel Glycosyl Phosphatidylinositol-Linked Mammalian Netrin That Is Functionally Divergent From Classical Netrins. *J Neurosci* 2000
- 123- Barallobre MJ, Pascual M, Del Río JA, Soriano E. The Netrin Family Of Guidance Factors: Emphasis On Netrin-1 Signalling. *Brain Research Reviews* 2005
- 124- Barallobre MJ, Pascual M, Del Río JA, Soriano E. The Netrin family of guidance factors. emphasis on Netrin- 1 signalling. *Brain Research Reviews* 2005; 49: 22– 47.
- 125- Sugimoto Y, Taniguchi M, Yagi T, Akagi Y, Nojyo Y, Tamamaki N. Guidance Of Glial Precursor Cell Migration By Secreted Cues In The Developing Optic Nerve. *Development (Cambridge, England)* 2001
- 126- Livesey FJ, Hunt SP. Netrin And Netrin Receptor Expression In The Embryonic Mammalian Nervous System Suggest Roles In Retinal, Striatal, Nigral, And Cerebellar Development. *Molecular And Cellular Neurosciences* 1997
- 127- Shatzmiller RA, Goldman JS, Simard-Emond L, Rymar V, Manitt C, Sadikot AF, Kennedy TE. Graded Expression Of Netrin-1 By Specific Neuronal Subtypes In The Adult Mammalian Striatum. *Neuroscience* 2008
- 128- Han Y, Shao Y, Lin Z, Qu Y-L, Wang H, Zhou Y, Ve Ark. Netrin-1 Simultaneously Suppresses Corneal Inflammation And Neovascularization. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2012.
- 129- Kennedy TE. Cellular Mechanisms Of Netrin Function: Long-Range And Shortrange Actions. *Biochemistry And Cell Biology* 2000
- 130- Ranganathan PV, Jayakumar C, Mohamed R, Dong Z, Ramesh G. Netrin-1 Regulates The Inflammatory Response Of Neutrophils And Macrophages, And Suppresses Ischemic Acute Kidney Injury By .
- 131- Baker KA, Moore SW, Jarjour AA, Kennedy TE. When a diffusible axon guidance cue stops diffusing: roles for netrins in adhesion and morphogenesis. *Curr Opin Neurobiol* 2006; 16(5): 529-534.

- 132- Yin Y, Sanes JR, Miner JH. Identification And Expression Of Mouse Netrin-4. *Mech Dev* 2000
- 133- Nguyen A, Cai H. Netrin-1 induces angiogenesis via a DCC-dependent ERK1/2-eNOS feed-forward mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Apr 25;103(17):6530-5. doi: 10.1073/pnas.0511011103. Epub 2006 Apr 12. PMID: 16611730; PMCID: PMC1458918.
- 134-Durrani S, Haider KH, Ahmed RP, Jiang S, Ashraf M. Cytoprotective and proangiogenic activity of ex-vivo netrin-1 transgene overexpression protects the heart against ischemia-reperfusion injury. *Stem Cells Dev* 2012;21:1769–78.
- 135-Larrivée B, Freitas C, Trombe M, Lu X, Delafarge B, Yuan L, Bouvrée K, Bréant C, Del Toro R, Bréchet N, Germain S, Bono F, Dol F, Claes F, Fischer C, et al. Activation of the UNC5B receptor by netrin-1 inhibits sprouting angiogenesis. *Genes Dev* 2007;21:2433–47.
- 136-Bouvrée K, Larrivée B, Lu X, Yuan L, DeLafarge B, Freitas C, Mathivet T, Bréant C, Tessier-Lavigne M, Bikfalvi A, Eichmann A, Pardanaud L. Netrin-1 inhibits sprouting angiogenesis in developing avian embryos. *Dev Biol* 2008;318:172–83.
- 137- Weinert, L.S. and S.P. Silveiro, Maternal-fetal impact of vitamin D deficiency: a critical review. *Matern Child Health J*, 2015. 19(1): p. 94-101.
- 138- Perez-Lopez, F.R., P. Chedraui, and A.M. Fernandez-Alonso, Vitamin D and aging: beyond calcium and bone metabolism. *Maturitas*, 2011. 69(1): p. 27- 36.
- 139- De-Regil, L.M., et al., Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(2).
- 140- Holick, M.F., Vitamin D and bone health. *Journal of Nutrition*, 1996. 126(4): p. S1159-S1164.
- 141- Yilmaz N, Ersoy E, Tokmak A, et al. Do Serum Vitamin D Levels Have Any Effect on Intrauterine Insemination Success? *Int J Fertil Steril* 2018;12(2):164-8.

- 142- Halicioglu, O., et al., Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2012. 26(1): p. 53-60.
- 143- Brannon, P.M., Vitamin D and adverse pregnancy outcomes: beyond bone health and growth. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2012. 71(2): p. 205-212.
- 144- Tamblyn, J.A., et al., Immunological role of vitamin D at the maternal-fetal interface. *Journal of Endocrinology*, 2015. 224(3): p. R107-R121.
- 145- Wilson, S.G., et al., Serum Free 1,25-Dihydroxyvitamin-D and the Free 1,25-Dihydroxyvitamin-D Index during a Longitudinal-Study of Human Pregnancy and Lactation. *Clinical Endocrinology*, 1990. 32(5): p. 613-622.
- 146- Hewison, M., et al., Vitamin D and barrier function: a novel role for extrarenal 1 alpha-hydroxylase. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2004. 215(1- 2): p. 31-38.
- 147- Bodnar, L.M., et al., Maternal vitamin D status and the risk of mild and severe preeclampsia. *Epidemiology*, 2014. 25(2): p. 207-14.
- 148- Bodnar, L.M., et al., Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007. 92(9): p. 3517-3522.
- 149- Tabesh, M., et al., Maternal vitamin D status and risk of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. 98(8): p. 3165-73.
- 150- Aghajafari, F., et al., Association between maternal serum 25- hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*, 2013. 346: p. f1169.
- 151- Baker, A.M., et al., A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(11): p. 5105-9.
- 152- Haugen, M., et al., Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology*, 2009. 20(5): p. 720-6.

- 153- Diaz, L., et al., Calcitriol inhibits TNF-alpha-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts. *J Reprod Immunol*, 2009. 81(1): p. 17-24.
- 154- Diaz, L., et al., Expression and activity of 25-hydroxyvitamin D-1 alphahydroxylase are restricted in cultures of human syncytiotrophoblast cells from preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(8): p. 3876-82.
- 155- Zhong, W., et al., Activation of vitamin D receptor promotes VEGF and CuZn-SOD expression in endothelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014. 140: p. 56-62.
- 156- Jablonski, K.L., et al., 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension*, 2011. 57(1): p. 63-9.
- 157- Coşkun T. B12 Vitamini. *Katkı Pediatri Dergisi* 2003;25:2,419-433.
- 158- Kayaalp SO, Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Megaloblastik anemilerin tedavisi. 8.baskı, 2.Cilt Hacettepe Taş Kitapçılık: Ankara, 1998; 1580–9.
- 159-Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr*. 2001 Jan;138(1):10-7. doi: 10.1067/mpd.2001.112160. PMID: 11148506.
- 160- Hague WM. Homocysteine and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003;17(3):459–69. doi: 10.1053/S1521-6934(03)00009-91. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- 161- Yanez P, Vasquez CJ, Rodas L, Duran A, Chedraui P, Liem KH, et al. Erythrocyte folate content and serum folic acid and homocysteine levels in preeclamptic primigravidae teenagers living at high altitude. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(5):1011–15. doi: 10.1.
- 162- Bergen NE, Jaddoe VW, Timmermans S, Hofman A, Lindemans J, Russcher H, et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the generation R study. *BJOG*. 2012;119(6):739–51. doi: 10.1111/j.1471-0528.

- 163- El-Khairi L, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM. Plasma total cysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland homocysteine study. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(2):467–72.
- 164- Fenech M, Atiken C, Rinaldi J. Folate, vitamin B12, homocysteine status and DNA damage in young Australian adults. *Carcinogenesis.* 1998;19(7):1163–71. doi: 10.1093/carcin/19.7.1163.
- 165- Murphy MM, Fernandez-Ballart JD. Homocysteine in pregnancy. *Adv Clin Chem.* 2011;53:105–37. doi: 10.1016/B978-0-12-385855-9.00005-9.
- 166- Mignini LE, Latthe PM, Villar J, Kilby MD, Carroli G, Khan KS. Mapping the theories of preeclampsia: the role of homocysteine. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2):411–25. doi: 10.1097/01.AOG.0000151117.52952.b6.
- 167- Dodds L, Fell DB, Dooley KC, Armson BA, Allen AC, Nassar BA, et al. Effect of homocysteine concentration in early pregnancy on gestational hypertensive disorders and other pregnancy outcomes. *Clin Chem.* 2008;54(2):326–34. doi: 10.1373/clinchem.2007.097469.
- 168- Wadhvani NS, Patil VV, Mehendale SS, Wagh GN, Gupte SA, Joshi SR. Increased homocysteine levels exist in women with preeclampsia from early pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(16):2719–25. doi: 10.3109/14767058.2015.1102880.
- 169- Megahed MA, Taher IM. Folate homocysteine levels in pregnancy. *Br J Biomed Sci.* 2004;61(2):84–7.
- 170- Poniedziałek-Czajkowska E, Mierzyński R. Could Vitamin D Be Effective in Prevention of Preeclampsia? *Nutrients.* 2021 Oct 28;13(11):3854. doi: 10.3390/nu13113854. PMID: 34836111; PMCID: PMC8621759.
- 171- Cao Y, Jia X, Huang Y, Wang J, Lu C, Yuan X, Xu J, Zhu H. Vitamin D stimulates miR-26b-5p to inhibit placental COX-2 expression in preeclampsia. *Sci Rep.* 2021 May 27;11(1):11168. doi: 10.1038/s41598-021-90605-9. PMID: 34045549; PMCID: PMC8160000.
- 172- Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Palomaki GE, Silver RM, Parker C, Rowland Hogue CJ, Stoll BJ, Saade GR, Goldenberg RL, Dudley DJ, Bukowski R, Pinar H, Reddy

UM. Preeclampsia at delivery is associated with lower serum vitamin D and higher antiangiogenic factors: a case control study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022 Jan 6;20(1):8. doi: 10.1186/s12958-021-00885-z. PMID: 34991614; PMCID: PMC8734360.

173- Mignini LE, Latthe PM, Villar J, Kilby MD, Carroli G, Khan KS. Mapping the theories of preeclampsia: the role of homocysteine. *Obstet Gynecol*. 2005. February;105(2):411–25. 10.1097/01.AOG.0000151117.52952.b6 [PubMed] [Google Scholar].

174- Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*. 2001. January 6;357(9249):53–6. [PubMed] [Google Scholar].

175- Guo Y, Smith GN, Wen SW, Walker MC. FOLATE METABOLISM AND PREECLAMPSIA. *Fetal and Maternal Medicine Review*. 2012;23(2):131–55. [Google Scholar].

176- Shenoy V, Kanasaki K, Kalluri R. Pre-eclampsia: connecting angiogenic and metabolic pathways. *Trends Endocrinol Metab*. 2010. September;21(9):529–36. 10.1016/j.tem.2010.05.002 [PubMed] [Google Scholar].

177- Serrano NC, Quintero-Lesmes DC, Becerra-Bayona S, Guio E, Beltran M, Paez MC, Ortiz R, Saldarriaga W, Diaz LA, Monterrosa Á, Miranda J, Mesa CM, Sanin JE, Monsalve G, Dudbridge F, Hingorani AD, Casas JP. Association of pre-eclampsia risk with maternal levels of folate, homocysteine and vitamin B12 in Colombia: A case-control study. *PLoS One*. 2018 Dec 6;13(12):e0208137. doi: 10.1371/journal.pone.0208137. PMID: 30521542; PMCID: PMC6283543

178-. Sun F, Qian W, Zhang C, Fan JX, Huang HF. Correlation of Maternal Serum Homocysteine in the First Trimester with the Development of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Med Sci Monit*. 2017 Nov 13;23:5396-5401. doi: 10.12659/msm.905055. PMID: 29129906; PMCID: PMC5699171.

179-Berenji MG, Berenji HG, Pashapour S, Sadeghpour S. Serum Netrin-1 and Urinary KIM-1 levels as potential biomarkers for the diagnosis of early preeclampsia. *J Obstet Gynaecol*. 2021 Sep 27:1-5. doi: 10.1080/01443615.2021.1945010. Epub ahead of print. PMID: 34569430.

180-Sert ZS. The role of serum netrin-1 level in the detection of early-onset preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2022 Mar;270:164-168. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.01.010. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35063900.

181-Çekmez Y, Garip Ş, Ulu İ, Gülşen S, Haberal ET, Olgac Y, Yoğurtçuoğlu EE, Türkmen SB, Aksoy FT, Kıran G. Maternal serum Netrin-1 levels as a new biomarker of preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 May;30(9):1072-1074. doi: 10.1080/14767058.2016.1201471. Epub 2016 Jul 4. PMID: 27296221.



