



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

**PREEKLAMPSİ OLGULARINDA PLASENTA YATAK  
BİYOPSİSİ VE PLASENTA HİSTOLOJİSİNİN SERUM  
ADİPONEKTİN DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Özlem ÜLKER**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Aslı SOMUNKIRAN**

**DÜZCE  
2008**



**T.C.**

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**PREEKLAMPSİ OLGULARINDA PLASENTA YATAK  
BİYOPSİSİ VE PLASENTA HİSTOLOJİSİNİN SERUM  
ADİPONEKTİN DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Özlem ÜLKER**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Aslı SOMUNKIRAN**

**DÜZCE  
2008**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Oğuz Yücel, Prof. Dr. Fuat Demirci, Doç. Dr. İsmail Özdemir, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Albayrak'a ve tezimin hazırlanmasında bana rehber ve destek olan hocam Doç. Dr. Aslı Somunkıran'a teşekkür ederim. Tezimin hazırlanması sırasında desteklerinden ötürü Doç. Dr. Peri Arbak ve patolojik incelemeleri özveriyle yapan Doç. Dr. Nil Üstündağ Çomunoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, servisteki ve ameliyathanedeki diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkür borçluyum.

Beni beyaz önlükle en çok görmek isteyen ve hep yanımda olduğunu hissettiğim babam Arif ÜLKER'E, varlıklarımı hiçbir şeye değişmeyeceğim, her şart ve koşulda yanımda olan canım annem ve abime teşekkür ederim.

Dr. Özlem ÜLKER

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
SİMGE ve KISALTMALAR	III
1.GİRİŞ ve AMAÇLAR	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gebelik ve Hipertansiyon	3
2.1.a. Gestasyonel Hipertansiyon	3
2.1.b. Kronik Hipertansiyon	4
2.1.c. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi	4
2.1.d. Preeklampsi	5
2.1.e. Eklampsi	6
2.2. Preeklampsi Patofizyolojisi	6
2.3. Preeklampsi Risk Faktörleri	11
2.4. Preeklampsi Sınıflaması	11
2.4.a. Ağır Preeklampsi	11
2.5. Preeklampsi Öngörüsü	12
2.6.Preeklampsinin Önlenmesi	16
2.6.a. Diyetin Düzenlenmesi	16
2.6.b. Düşük Doz Aspirin	16
2.6.c. Antioksidan Tedavi	17
2.7. Preeklampsi Komplikasyonları	17
2.7.a. Hellp Sendromu	17
2.8. Preeklampsi Yönetimi	18
2.8.a. Temel Prensipler	18
2.8.b. Hafif Preeklampside Yönetim	19
2.8.c. İlaçlar	19
2.8.d. Antihipertansif Tedavi	19
2.8.e. Antikonvulsif İlaçlar	20
2.8.f. Ağır Preeklampside Yönetim	21

2.9. Eklampsi Yönetimi	23
2.9.a. Maternal Vital Foksiyonların Desteklenmesi	23
2.9.b. Konvulsiyonların Kontrol Altına Alınması	24
2.9.c. Hipertansiyonun Kontrol Altında Tutulması	24
2.9.d. Sıvı Tedavisi	24
2.9.e. Maternal Hipoksinin Düzeltilmesi	24
2.9.f. Tetkikler	25
2.9.g. Doğum	25
2.10. Adiponektin	25
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	27
3.1. Olgu Seçimi	27
3.2. Adiponektin Düzeyi Ölçümü	28
3.3. Plasenta ve Plasenta Yatak Biyopsi Örneklerinin Alınması	28
3.4. Plasental Yatak Biyopsisinin Histopatolojik Değerlendirilmesi	28
3.5. Plasentanın Histopatolojik Değerlendirilmesi	29
3.6. Plasenta Yatak Biyopsisi Skoru	29
3.7. Plasenta Histoloji Skoru	29
3.8. İstatistiksel Analizler	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ	43
7. TÜRKÇE ÖZET	44
8. İNGİLİZCE ÖZET	45
9. KAYNAKLAR	46
10. RESİMLER VE TABLOLAR	56
10. ÖZGEÇMİŞ	57

## KISALTMALAR

<b>ANP</b>	:	Atrial natriüretik peptid
<b>CRP</b>	:	C-reaktif protein
<b>ELISA</b>	:	Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>HE</b>	:	Hematoksilen-Eozin
<b>HLA</b>	:	Human lökosit antijen
<b>ICAM-1</b>	:	İntrasellüler adezyon molekül-1
<b>LDH</b>	:	Laktat dehidrogenaz
<b>LMWH</b>	:	Düşük molekül ağırlıklı heparin
<b>MgSO<sub>4</sub></b>	:	Magnezyum sülfat
<b>NO</b>	:	Nitrik oksit
<b>SGOT</b>	:	Serum glutamik oksalasetik transaminaz
<b>SGPT</b>	:	Serum glutamik pirüvik transaminaz
<b>SPSS</b>	:	Statistical Package for Social Sciences
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	:	Tümör nekrosis faktör- $\alpha$
<b>VCAM-1</b>	:	Vasküler adezyon molekül-1
<b>VEGF</b>	:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Fizyolojik bir süreç olan gebelik sırasında bazı hastalıklar ortaya çıkabilir ve bu hastalıklar hem anne hem de fetusta olumsuz etkilere yol açabilir. Preeklampsi bu hastalıklar içinde önemli bir yer tutar.

Preeklampsi obstetrimin çözülmemiş önemli bir sorunudur. Özellikle doğum öncesi bakım hizmetlerinden yeterince faydalanamayan bölgelerde sık görülmekte ve anne ölüm nedenleri arasında önemli yer tutmaktadır.<sup>1</sup>

Tüm gebeliklerin %5-10'u hipertansiyon ile komplike olur.<sup>2</sup> Preeklampsi için risk grubunu; ilk gebelikler, uç maternal yaş, diabet ya da hipertansiyon gibi sistemik hastalıklara sahip olma ve önceki gebelikte preeklampsi öyküsü oluşturmaktadır.<sup>3</sup>

Etyolojisi tam olarak aydınlatılmadığı için günümüzde etkili korunma mümkün görünmemektedir. Son on yıldaki araştırmalar, preeklampsi için bazı major risk faktörlerini belirlemiştir. Bu risk faktörlerinin manipülasyonu, preeklampsi sıklığını azaltabilir.<sup>4</sup> Perinatal, neonatal ve maternal morbidite ve mortaliteyi artıran preeklampsinin önlenmesi, perinatal ve maternal sonuçları iyileştirebilir. Bu nedenle preeklampsinin erken saptanması uygun koruyucu önlemlerin alınmasına yardımcı olur.<sup>5</sup> Preeklampsinin öngörülebilmesi hatta erken teşhisi için yeni tanı yöntemleri geliştirilmesi, patofizyolojik bozuklukların düzeltilmesi için yeni tedavi metodları bulunması önem arz etmektedir.<sup>6</sup>

Preeklamptik gebeliklerin plasenta yatak biyopsilerinde, spiral arterlerin myometrial komponentlerinde yetersiz ekstravillöz trofoblastik invazyonun olduğunu gösteren histolojik bulgular vardır.<sup>7-9</sup> Ayrıca spiral arterlerde subintimal kalınlaşma, fibrinoid nekroz, akut tromboz, perivasküler nükleer hücre infiltrasyonu ve stromada dev trofoblastik hücreler saptanmıştır. Dolayısıyla plasenta oluşumunda ve spiral arterlerde oluşması gereken fizyolojik değişikliklerdeki yetersizlik, plasenta yetmezliğine ve sonuç olarak da intrauterin gelişme geriliğine neden olabilmektedir.

10,11

Damar endotel hasarı ve vazospazmın preeklampsi patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>4</sup> Adiponektin, yağ dokudan sentezlenen bir adipositokindir.<sup>12</sup> Fizyolojik rolü tam olarak ortaya konulamamış olmakla beraber özellikle endotelial hücreler ve makrofajlarda antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu saptanmıştır.<sup>13,14</sup> Bu özelliğinden dolayı preeklampsinin patofizyolojisinde sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Son zamanlarda adiponektin ile preeklampsi ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızın amacı preeklampsi olgularında plasenta yatak biyopsisi ve plasenta histolojisinin maternal serum adiponektin seviyesi ile ilişkisini incelemek ve serum belirteçlerine dayanarak plasentasyondaki bozukluğun henüz gebelik devam ederken belirlenip belirlenemeyeceğini araştırmaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Gebelik ve Hipertansiyon**

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 7 ülkede gerçekleştirilmiş çok merkezli bir çalışmada gebelerde diastolik hipertansiyona %5–33, proteinüriye %0,9 -21, ödeme %1- 38 gibi farklı oranlarda rastlanılmıştır.<sup>15</sup>

Gebelikte hipertansiyon konusunda terminolojik farklılıklar ve karışıklıklar olması üzerine National High Blood Pressure Education Program Working Grup 2000 gebelerde görülen hipertansiyonu 5 gruba ayırmıştır:<sup>16</sup>

1. Gestasyonel Hipertansiyon
2. Kronik Hipertansiyon
3. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi
4. Preeklampsi
5. Eklampsi

#### **2.1.a. Gestasyonel Hipertansiyon**

Gebeliğin indüklediği hipertansiyon veya geçici hipertansiyon olarak da adlandırılan gestasyonel hipertansiyon tanısı için kan basıncı 140/90 mmHg ve üzeri değere ilk defa gebelik sırasında yükselmiş olması, proteinüri eşlik etmemesi ve postpartum 12. haftaya kadar kan basıncı değeri normal değerine dönmesi olarak adlandırılır. Bu yüzden gestasyonel hipertansiyon tanısı doğumdan sonra konabilir.

Preeklampsinin başağrısı, trombositopeni, epigastrik hassasiyet gibi bulguları eşlik edebilir. Bu bulgular eşlik ederse hastada preeklampsi gelişme riski daha yüksektir.<sup>17</sup>

### **2.1.b. Kronik Hipertansiyon**

Kronik hipertansiyon genellikle multigravid, obez, 30 yaş üstü, diğer organ patolojileri (diabet, renal hastalık, SLE, v.b.) olan hastalarda sıktır. Etyolojisi multifaktöriyel olmasına karşın büyük bir kısmında hipertansiyon sebebi bilinmemektedir. Hipertansiyonda güçlü bir aile hikayesi vardır. Hasta gebe olsun veya olmasın kronik hipertansiyon ventriküler hipertrofi ve buna bağlı kardiovasküler yetersizlik, serebrovasküler olay ve böbrek hasarına neden olur ve önemli bir morbidite nedenidir.<sup>17</sup> Gebelikte kronik hipertansiyonu olan kadınlarda süperempoze preeklampsi, dekolman plasenta, fetal gelişme geriliği ve prematürite riski artmıştır.<sup>18</sup>

Kronik hipertansiyon tanısı;<sup>17</sup>

- 1- Gebelikten önce de kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde olması,
- 2- 20. gebelik haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde ölçülmesi (gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda)
- 3- Postpartum 6. hafta sonrasında da kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde devam etmesi gerekmektedir.

Yirminci gebelik haftasına kadar kontrole gelmeyen hastalarda kronik hipertansiyon tanısı koymak zorlaşır. Kan basıncı gebelikte özellikle 2. ve 3. trimester başlarında düşmekte ve daha sonra tekrar yükselmektedir. Bu yüzden preeklampsi ve kronik hipertansiyon ayırımı yapılamaz. Ancak postpartum hipertansiyonun devam etmesi ile ayırıcı tanı yapılabilir.<sup>18</sup>

### **2.1.c. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi**

Kronik hipertansiyon tanısı konmuş bir gebede 20. gebelik haftasından sonra kan basıncının yükselmesi ve buna proteinüri eklenmesidir. Kronik hipertansif bir gebede preeklampsi gelişmesi, gebe için önemli bir tehlikedir. Kronik hipertansif gebelerin %25 ve fazlasında süperempoze preeklampsi görülür. Bu hastalarda plasenta dekolmanı riski belirgin olarak artmıştır.<sup>19</sup>

Kronik hipertansiyonu olan gebeler tipik olarak 24. gebelik haftasından sonra daha da kötüleşir, klinik kronik hipertansiyon olmadan preeklampsi gelişen gebelere

göre daha ağır seyrederek. Ayrıca kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi gelişen hastalarda fetal gelişme geriliği insidansı daha fazladır.<sup>17</sup>

#### **2.1.d. Preeklampsi**

Preeklampsi gebeliğe özgü, endotel disfonksiyonu ve vazospazma sekonder azalmış organ perfüzyonu ile seyreden bir durumdur. Proteinüri preeklampsinin önemli bir bulgusudur.<sup>17</sup>

Preeklampsi tanı kriterleri:<sup>20</sup>

- Daha önce normal kan basıncı ölçüleri olan gebede 20. gebelik haftasından sonra sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri ve/veya diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde ölçülmesi
- 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzerinde protein atılımı

Sistolik kan basıncında 30 mmHg, diastolik kan basıncında 15 mmHg ve üzerinde artış preeklampsi tanısında eskiden kullanılan bir kriterdi. Levine ve ark.'nın<sup>21</sup> bu artışın hasta klinik sonuçları üzerinde anlamlı etkisi olmadığını göstermelerinden sonra Working Grup bu değerleri preeklampsi tanı kriterlerinden çıkarmış, ancak bu kadınların daha yakın takibini önermiştir.<sup>16</sup>

Kan basıncındaki günlük değişimler ve ikinci trimesterde kan basıncının düşüp sonradan yükselmesi, kronik hipertansif gebelerin yanlışlıkla preeklampitik olarak değerlendirilmesine yol açabilir.<sup>17</sup>

Preeklampside hipertansiyon, olguların erken ve kesin bulgusudur. Working Grup'a göre diastolik kan basıncı sesin kaybolduğu değerdir (Korotkof faz 5). Yanlış ölçümleri önlemek için uygun kaf kullanılmalıdır (üst kol çevresinin 1,5 katı). Kan basıncı hastanın 10 dakika veya daha fazla dinlenmesini takiben oturur pozisyonda alınmalıdır. Kan basıncı ölçümünden 30 dakika öncesine kadar, sigara veya kahve içilmemelidir.<sup>16</sup>

Proteinüri glomerüler hasarın göstergesidir. Proteinüri dipstik veya sülfosalisilik asit ile ölçülmektedir. 24 saatlik idrarda 300 mg ve üstü protein saptanması, 6 saat veya daha fazla ara ile alınan en az iki idrar örneğinde 1+'den fazla proteinüri olması

patolojik proteinüri tanısı için yeterlidir.<sup>20</sup> Çalışmalarda dipstik ile saptanan protein düzeyi ve 24 saatlik idrardaki protein miktarı arasında zayıf bir korelasyon vardır. Bu nedenle 24 saatlik idrarda protein miktarı proteinüri için ana belirleyici test olmalıdır.<sup>16</sup> Preeklampsi zaman zaman renal damarlardaki spazm ile karakterize bir durum olduğu için farklı idrar örneklerinde değişen miktarlarda protein bulunur. İdrardaki protein miktarı kan, bakteri, vaginal sekresyon ve amnion sıvısı kontaminasyonu ile değişebilir. Dansitenin 1010 altında ya da 1030 üstünde olması, pH 8'in üzerinde olması, egzersiz ve postür de proteinüri miktarını değiştirebilir.<sup>22</sup>

Ödem, serum kolloid onkotik basıncının düşmesi ve kapiller permeabilitenin artmasıyla oluşur.<sup>23</sup> Preeklampitik hastalarda hem proteinüri hem de vasküler endotel hasarı ile permeabilite artışı ve ödem oluşur. Bazı çalışmalarda hafif ve orta derecede ödemin %80 oranında görülmesi, ödemin tanıdaki yerinin sorgulanmasına neden olmuştur.<sup>24</sup> Ödem, birçok normal gebe kadında görüldüğü için günümüzde tanısız kriter olmaktan çıkmıştır.<sup>17</sup>

### **2.1.e. Eklampsi**

Preeklampitik kadında yeni başlamış grandmal konvulsiyonların varlığı eklampsi olarak tanımlanır.<sup>20</sup> Doğumdan 48–72 saat sonra hastada ilk defa görülen grandmal konvulsiyonda tanı büyük olasılıkla eklampsidir. Konvulsiyon ve komanın başka nedenleri dışlanmalıdır. Önceki iki dekada görülme sıklığı 1/700 iken günümüzde insidansı 1/2000–3250 arasındadır.<sup>17</sup>

Eklampside konvulsiyonlar tonik-klonik tiptedir ve doğumdan önce, doğum sırasında ve doğumdan sonra görülebilir. Doğum sonrası konvulsiyonlar en sık 48 saat içinde görülmesine karşın postpartum 10. güne kadar görülebilir. Eklampside mortalite oranı %14 civarında iken günümüzde azalmıştır. Eklampitik hastada major komplikasyonlar; dekolman plasenta, nörolojik defekt, aspirasyon pnömonisi, pulmoner ödem, kardiovasküler arrest, akut böbrek yetmezliği ve anne ölümüdür.<sup>17</sup>

### **2.2. Preeklampsi Patofizyolojisi**

Preeklampsi patofizyolojisi, net olarak aydınlatılamamıştır. Patofizyolojisiyle ilgili olarak J. Whitridge Williams yirminci yüzyıl başlarında, hastalığın kanda dolaşan

zehirli bir maddeye bağlı olduğunu ve bu maddenin çeşitli organların kúçük damarlarında tromboza yol açarak, organlarda dejeneratif nekrozla sonuçlanan bir patolojiye yol açtığını ileri sürmüştür.<sup>17</sup>

Günümüzde, damar endotel hasarı ve vazospazmın preeklampsi patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünölmektedir. Vazospazm ile kan akımına karşı direnç ve arter basıncında artış olur. Damar endotel hasarı ve vazospazm oluşumunda artmış presör cevap, prostoglandinler, nitrik oksit (NO), endotelin, vasküler büyüme faktörü, genetik predispozisyon, immünolojik faktörler, inflamatuvar faktörler ve sonuçta endotelial hücre aktivasyonu ile yakın ilişki gösterilmiştir.<sup>20</sup>

Gebelikte birçok fizyolojik değişiklik meydana gelir. Özellikle kardiovasküler sistemdeki değişikliklerle gebe kadında kan volümü ve kalp debisi artar. Arteriollerde meydana gelen dilatasyon nedeniyle periferik direnç gebelik başlangıcından itibaren azalmaya başlar. Bu nedenle gebelikte arteriyel basınçta hafif bir düşme olur.<sup>25</sup>

Gebeliğin yabancı semi allojenik fetal grefte uyum sağlayabilmek için humoral ve hücrenel aracılı bazı immünolojik fonksiyonların baskılanmasıyla ilişkili olduğu düşünölmektedir. Gebelerde görölen bu fizyolojik değişiklikler, allograftın maternal dokuyla karşılaşmasından hemen sonra başlar. İmmünolojik bir tolerans gelişerek hem sistemik dolaşımda hem de uteroplasental kan akımında değişiklikler oluşur.<sup>17</sup>

Uterus kan akımı, asıl olarak uterin arter ile sağlanır. Uterin arter dalları, uterus etrafını sararak uterus çevresinde dairesel olarak dolaşan arkuat arterlere dönüşür. Arkuat arterler de radial arterlere dönüşerek myometriyumun 1/3 dış kısmına dik açı ile girerler. Bu damarlar, bazal ve spiral arterlere dönüşerek myometriyum ile gebelik süresince plasentanın desidua tabakasını ve intervillöz mesafesini beslerler.<sup>26</sup> Gebelikte, fetus ve plasentanın oksijen ve besin ihtiyacının karşılanması için uterin kan akımı 10 kat artar. Bunun oluşabilmesi için spiral arterlerin fizyolojik değişimi gereklidir. Spiral arterlerin uteroplasental arterlere dönüşümü, fizyolojik değişiklik olarak adlandırılmaktadır. Bu değişim iki aşamada meydana gelir. Birinci trofoblastik dalga invazyonu; 1. trimesterde spiral arterlerin desidual segmentlerini, ikinci trofoblastik dalga invazyonu ise 2. trimesterde spiral arterlerin myometrial segmentlerini değiştirmektedir.<sup>26</sup> Bunun sonucunda spiral arterlerin çapı 15–20

mikrondan 300–500 mikrona çıkmakta, intervillöz mesafede akım direnci azaltılarak yüksek akımlı hale gelmekte ve fetomaternal alışveriş arttırılmaktadır. Brosens ve ark. mikroskopik olarak plasental yatak biyopsisi ile yaptıkları çalışmada, spiral arterlerin sitotrofoblastik hücrelerce istila edildiğini ve bu arterlerde lümenin dilate olarak mürküler dokunun tamamen kaybolduğu endotelial tabakada mural trombüs ve fibrinoid depolanmanın olmadığını göstermişlerdir.<sup>26</sup> Normal gebelerde görülen bu fizyolojik değişiklikler, preeklampside sadece arterin desiduada seyreden kısmında oluşur. Myometrium içindeki damarların invazyonu ve dilatasyonu oluşmaz. Bu yüzden gebeliğin ilerleyen dönemlerinde fetoplasental kan akımında artış olmaz ve preeklampitik gebelerde görülen fetal gelişme geriliği oluşur.<sup>27–29</sup>

Normal gebelikte artmış prostaglandin üretimi vasküler tonus, kan basıncı ve sodyum dengesinde merkezi bir rol oynayabilir. Renal medullada prostaglandin E2 sentezi gebeliğin son dönemlerinde belirgin olarak artmıştır.<sup>17</sup>

Prostaglandin ve benzeri maddelerin hangi mekanizma ile gebelikte vasküler reaktiviteyi yönlendirdikleri tam olarak bilinmemektedir. Normal gebelerde antiagregan ve vazodilatatör prostaglandin I2'nin (prostosiklin) artığı, vazokonstrüktör ve agregan tromboksan A2 azalmaktadır.<sup>17</sup>

Normal gebelikte kıyaslandığında, preeklampside prostosiklin düzeyinin anlamlı olarak düştüğü, tromboksan A2'nin anlamlı olarak yükseldiği ve sonuçta vazokonstrüksiyonun geliştiiği gösterilmiştir.<sup>31</sup>

Damar endotel tabakası kapiller transportu düzenler, mekanik ve metabolik bariyer görevi görür, damar çevresinde bulunan düz kasların aktivitesini yönetir ve hemostazda görev alır. Nitrik oksit, endotel hücreleri tarafından NO-sentaz tarafından L-argininden sentezlenen vazodilatatör bir maddedir. Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklarda NO yokluğunun veya konsantrasyonunun azalmasının rol oynadığı düşünölmektedir. Nitrik oksit yıkım ürünlerinin preeklampitik kadınlarda arttığı ve bunun uteroplasental ünitedeki azalmış kan akımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>21</sup> Morris ve ark. NO konsantrasyonundaki değişikliklerin hipertansiyonu kışkırtan bir olaydan çok hipertansiyonun sonucu olduğunu düşünmüşlerdir.<sup>17</sup>

Endotel tabaka, pıhtı oluşmasının önlenmesinde etkilidir. Endotel vazodilatatör maddeler salgıladığı gibi endotelin denen çok güçlü bir vazokonstrüktör madde de salgılar. Endotelin seviyesi gebelikte artar.<sup>17,31</sup> Normal ve preeklampitik gebelerde endotelin düzeyleri açısından fark gösterilememiştir.<sup>17</sup> Gebelik hipertansiyonu olan hastalarda amniotik sıvıda endotelin 1 düzeyinin artığı bir çalışmada bildirilmiştir.<sup>32</sup>

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), insan plasentasında bulunan glikozillenmiş bir glikoproteindir. Vasküler permeabilite kontrolünde önemlidir. Preeklampitik kadınlarda VEGF serum değerini yükselir. Bu yükselişin uteroplasental damar direncindeki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>17</sup>

Genetik predizpozisyon preeklampsi patogeneğinde önemli yer tutmaktadır. Preeklampsi ve eklampsinin kalıtsal olabileceği yönünde çalışmalar vardır. Anne ve kızkardeşinde preeklampsi olanlarda preeklampsi görülme riski artar.<sup>17</sup>

Preeklampside immünolojik faktörler de önemli rol oynamaktadır. Krause ve ark. normal gebelerde polimorf nüveli lökositlerin kemotaksisi ve yapışma fonksiyonlarının 2. trimesterden başlayarak giderek azaldığını göstermiştir.<sup>17</sup> Gebe kadınlardaki bu immünolojik baskılanma bazı kadınlarda otoimmün hastalıklardaki düzelmeyi ve enfeksiyonlara daha kolay yakalanmayı kısmen açıklayabilir. Preeklampside ise blokan antikolar azalmakta, sitokinler ve nötrofiller aktive olmaktadır. Preeklampitik kadınlarda ayrıca yardımcı T hücre sayısının da düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>17</sup>

Preeklampside HLA (Human Lökosit Antijen) genotipiyle ilgili çalışmalarda HLA'nın artık etyolojik bir faktör olmadığı düşünülmektedir. Ancak bu çalışmalarda, çalışma metodu, sonuçlar ve değerlendirmelerde farklılık saptanmıştır. Bu nedenle HLA'nın preeklampsi riskine etkisini hedefleyen güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>33</sup>

Nulliplarlarda daha sık izlenmesi, partner değiştirenlerde sıklığının artması immünolojik görüşü destekler.<sup>17</sup>

Preeklampsinin, gebeliğin generalize maternal intravasküler adaptasyonu sonucu oluştuğu hipotezi son yıllarda ağırlık kazanmıştır.<sup>34</sup> Hayashi sistemik sitokin

dengesizliği ve sistemik immün maladaptasyonun preeklampsi patogenezinde önemini göstermiştir.<sup>35</sup>

C-reaktif protein (CRP) düzeylerine bakılarak preeklampsi gelişen kadınlarda maternal inflamatuvar cevaba bakılmış ve kontrol grubu ile anlamlı bir fark bulunmamıştır.<sup>36</sup> Gebelik, oksidatif stres durumudur. Oksidatif stres patlamasıyla ilk trimesterde intervillöz sahaya kan akımı sağlanmaktadır. Preeklampside geç gebelik döneminde etkin antioksidan cevabın yetersizliği görülmüş ve bu yetersizliğin trofoblast apoptozisi ve plasental vasküler reaktivitede değişikliğe yol açtığı düşünölmüştür. Preeklampsi ve fetal gelişme geriliği gibi durumlarda reaktif oksijen radikallerinin daha fazla üretildiği de gösterilmiştir.<sup>37</sup>

Sonuçta, inflamatuvar reaksiyonlar tümör nekrosis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve interlökinler oksidatif stresse yol açabilirler. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar. Bu da endotel hasarına yol açan oldukça toksik radikallerin oluşumuyla sonuçlanır. Bu tip bir hasar NO'in endotel hücrelerce üretimini azaltır ve prostoglandin dengesini bozar.<sup>38</sup>

Oksidatif stresin diğer sonuçları arasında; aterosisin karakteristik bulgusu olan lipid yüklü makrofajların (köpük hücreleri) üretimi, mikrovasküler koagölasyonun aktivasyonu (trombositopeni) ve artmış kapiller permeabilite (ödem ve proteinüri) sayılabilir.<sup>17,39</sup>

Trombofilik faktörlerle preeklampsi ilişkisi birçok çalışmada gösterilmeye çalışılmıştır. Dekker ve ark. erken başlangıçlı ağır preeklampitik hastalarda tromboza yol açabilecek hemostatik veya metabolik anormallikleri araştırmış, hastalarda protein S eksikliği, aktive protein C rezistansı, hiperhomosisteinemi, antikardiolipin antikoru varlığı ile ilişkisini bulmuş ve hastaların bu yönden taranması gerektiğini belirtmiştir.<sup>40</sup> Düşük molekül ağırlıklı heparinin (LMWH) trombofilili gebelerde preeklampsiyi ve kötü sonuçlarını azalttığı gösterilmiştir.<sup>41</sup>

Sonuç olarak bugünkü bilgiler ışığında endotel hücre aktivasyonu preeklampsi patogenezinde temel noktadır. Endotel hücre fonksiyonlarındaki değişiklikler sonucu preeklampsi klinik bulguları ortaya çıkmaktadır.<sup>17</sup>

### **2.3. Preeklapsi Risk Faktörleri <sup>20</sup>**

- 1- Daha önceki gebeliğinde preeklapsi veya eklapsi hikayesi
- 2- Nulliparite
- 3- İleri anne yaşı (40 yaş üstü)
- 4- Çoğul gebelik
- 5- Kronik hipertansiyon
- 6- Kronik renal hastalık
- 7- Genetik (anne ve/veya kızkardeşte preeklapsi öyküsü varsa)
- 8- Diabetes mellitus
- 9- Antifosfolipid sendromu
- 10- Non-immun hidrops fetalis
- 11- Gestasyonel trofoblastik hastalık

### **2.4. Preeklapsi Sınıflaması**

Preeklapsi, hafif ve ağır olarak iki gruba ayrılır.

#### **2.4.a. Ağır Preeklapsi <sup>20</sup>**

- 1- En az 6 saat arayla ölçülen sistolik basıncın 160 mmHg ve üzeri, diastolik basıncın 110 mmHg ve üzeri olması
- 2- 24 saatlik idrarda 5 g ve üzeri proteinüri saptanması ve en az 4 saat arayla yapılan iki rastgele alınmış idrar örneğinde dipstikle 3+ ya da üzeri proteinüri saptanması
- 3- Oligüri (24 saatlik idrar çıkışının 500 ml'den az olması)
- 4- Serebral ya da vizüel bozukluklar (göz dibi muayenesinde papilla ödemi, eksüda ya da hemoraji saptanması)

- 5- Pulmoner ödem veya siyanoz
- 6- Epigastrik ağrı veya sağ üst kadran ağrısı
- 7- Karaciğer fonksiyonlarının bozulması
- 8- Trombositopeni
- 9- Fetal büyüme geriliği

Bu bulguların dışında kalan, hastalar hafif preeklampitik olarak değerlendirilir.<sup>20</sup>

Renal tutulum ağır olduğu zaman, renal damar vazospazmı ve glomerüler filtrasyondaki azalmaya bağlı olarak plasma kreatinin seviyesi artar. Plasma ürik asit konsantrasyonu, ağır preeklampitik hastalarda daha fazla olmak üzere yükselir.<sup>17</sup>

Proteinüri, preeklampitik hastalarda glomerüler lezyonlara bağlıdır ve geç dönemde ortaya çıkar.<sup>17</sup>

Karaciğer enzim artışı ve epigastrik ağrı ise hepatoselüler nekroz, iskemi ve ödemden kaynaklanır. İskemi sonucu infarkt hatta subkapsüler kanama oluşarak şiddetli ağrıya ve nadir de olsa karaciğer rüptürüne neden olur.<sup>17</sup>

Trombositopeni ise endotel aktivasyonu sonrası oluşan vazospazm ve sonucunda trombosit aktivasyonu ve agregasyonu ile seyreden mikroanjiopatik hemoliz nedeniyledir. Mikroanjiopatik hemoliz nedeniyle hemoglobinemi, hemoglobinüri ve hiperbilirübinemi oluşması hastalığın ağırlığını gösterir.<sup>17</sup>

Görme bozukluğu preeklampside izlenebilir. Ancak körlük sık izlenen bir bulgu değildir ve geçicidir. Retinal arter vazospazmı ve retina dekolmanı geçici körlük etyolojisinde sorumlu tutulan iki faktördür.<sup>17</sup>

Preeklampitik hastalarda eklampsi gelişiminin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Eklampside serebral kan akımında değişiklik olmaktadır. Patofizyolojik olayın serebral vazospazm olduğu düşünülmektedir.<sup>42</sup>

## **2.5. Preeklampsi Öngörüsü**

Preeklampsinin önceden tahmini için bazı testler kullanılmaktadır:

1- Kan basıncı ölçümü: Kan basıncı; alet, obezite, anksiyete, dinlenme süresi, ölçen kişi, pozisyon ve sigara içimi ile etkilenir. 9.-20. gebelik haftaları arasında 983 gebeyi kapsayan bir çalışmada diastolik kan basıncı 85 mmHg ve üzeri olan gebelerde spesifite %95, pozitif prediktivite %39 olarak bulunmuştur.<sup>43</sup> Bu yüzden tek başına kan basıncı ölçümü tarama testi olarak kullanılmamalıdır.

2- Anjiotensin infüzyon testi: Bu testte diastolik kan basıncında 20 mmHg artış oluşana kadar anjiotensin 2 infüzyonu yapılır. 8 ng/kg/dk' dan az infüzyona gerek duyan kadınlar preeklampsi için risk altındadır. %20–40 arasında pozitif prediktif değeri vardır. Zaman alıcı ve komplike olması uygulama açısından güçlük oluşturur; yanlış negatiflik oranı yüksektir; klinik pratikte kullanımının yeri günümüzde yoktur.<sup>17</sup>

3- Roll-over testi: İlk kez Gant ve ark. sol yan olarak yatırılan 28–32 haftalık gebeler sırt üstü yatar duruma getirildiklerinde diastolik kan basınçları ölçülmüş, 20 mmHg ve üzeri yükselme pozitif kabul edilmiştir. Pozitif test bulgusu olan kadınların çoğu sonradan gebeliğe bağlı hipertansiyon geliştirmişlerdir. Sensitivite %0-90, spesifite %24–91, negatif prediktif değer %85–90 bulunmuştur. Preeklampsi gelişen kadınlarda ise pozitif prediktif değer %33'tür. Roll-over testi basit olmakla beraber prediktivitesi düşük bir testtir.<sup>17</sup>

4- Serum ürik asit tayini: Preeklampside renal damarlarda vazospazm ve glomeruler fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak maternal kanda ürik asit artar. Sibai ve ark. ürik asit yüksekliğinin hastalığın şiddeti ile koreledir ve bu değerlerin perinatal sonuçlarla ilişkili değildir.<sup>44</sup> Serum ürik asit düzeyi preeklampitik ve gebelik hipertansiyonu olan olgularda yükselir ancak maternal ve fetal komplikasyonların ağırlığını göstermede iyi bir prognostik faktör değildir.<sup>45</sup>

5- Fibronektin düzeyi: Fibronektin endotelin bazal tabakasında bulunan ve endotel hasarı ile miktarı artan bir maddedir. Preeklampsi patogenezinde endotel hasarına bağlı olarak yükseldiği düşünülmektedir.<sup>17</sup> Plazma fibronektin düzeyinin preeklampside özellikle fetal büyüme geriliği ve organ tutulumu olan olgularda yükselmektedir.<sup>46,47</sup>

6- Plasma antitrombin III düzeyi: Antitrombin III serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olup karaciğerde sentezlenir. Trombine bağlanarak trombinin fibrinojen üzerine etki etmesini engeller. Ayrıca faktör 10 ve 12'yi inhibe ederek antikoagülan etki oluşturur. Preeklampitik gebelerde antitrombin III düzeyinin belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Bu düşüş hastalığın ağırlığının belirlenmesinde geç bir bulgudur. Bu yüzden erken tanı testi olarak kullanımı uygun değildir.<sup>17</sup>

7- İdrar kalsiyum ölçümü: Preeklampsi ile hipokalsiüri birlikteliği söz konusudur. Ayrıca kalsiyumun diyetle alımındaki yetersizlik preeklampsi patogenezinde suçlanmıştır.<sup>48</sup> Preeklampitik gebelerde idrar kalsiyumu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak günümüzde daha geniş randomize kontrollü araştırmalara ihtiyaç vardır.

8- Üriner kallikrein atılımı: Kallikrein vazospazma yol açan ve kan basıncını düzenleyen bir peptiddir. Kallikrein azalmış atılımının preeklampsi oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir. Testin prediktif değerini yüksek bulan çalışmalar yanında bu bulguları desteklemeyen çalışmalar da vardır.

9- Atrial natriüretik peptid (ANP) düzeyi: Atrial natriüretik peptid atriumların myokardial hücrelerinden salgılanır. Tuz ve su tutulumunu artırarak renin aldosteron sentezini azaltır. Sonuçta vazokonstrüksiyonu inhibe eder. Preeklampitik gebelerde ANP artışını gösteren çalışmalar vardır. ANP'nin preeklampitik gebelerde hipertansiyonu engellemek için artığı düşünülmektedir.<sup>49</sup>

10- Oksidatif stress markerlarının aktivitesi ve düzeyi: Gebelik, plasental mitekondrial aktivitenin arttığı, özellikle süperoksit anyonları olmak üzere reaktif oksijen türlerinin artışının izlendiği oksidatif stresin arttığı bir durumdur. Preeklampsi ise bu reaktif oksijen ürünlerinde aşırı artışın olduğu bir durumdur.<sup>37</sup> Oksidatif stress markerları arasında malonilaldehid, demir, trigliseridler, serbest yağ asitleri, lipoproteinler vardır.<sup>17</sup>

11- İmmünolojik faktörler: İmmün hücrelerden çeşitli mediatörler salgılanarak allograftın reddi önlenmeye çalışılır. Preeklampitik kadınlarda bu mediatörlerin çoğu yükselmiştir (interferon, interlökinler, TNF). Preeklampitik hastalarda TNF- $\alpha$ , interlökin 1 ve interlökin 10 değerlerinin yüksekliği ve bu yüksekliğin de, preeklampside global

endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu ve plasental hipoksiye yol açtığı düşünülmektedir.<sup>50</sup> Yine interlökin 4 düzeyinin ilk trimesterde normotensif kadınlarda yüksek olduğu, ancak gebeliğin ikinci yarısından itibaren yüksekliğinin preeklampsi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>51</sup>

12- Plasental peptidler: Placenta kaynaklı çok sayıda peptid bulunmaktadır. İnhibin A ve Aktivin A, plasentadan salgılanan dimerik glikoproteinlerdir. Preeklampsik ve gebelik hipertansiyonu olan kadınlarda serum seviyeleri anlamlı olarak artmasına karşın<sup>52-56</sup> sadece fetal büyüme geriliği olan olgularda yüksek olduğu izlenmiştir.<sup>57</sup>

Leptin adiposit kökenli bir hormondur. Plasental trofoblastlarca da salgılandığı gösterilmiştir. Ağır preeklampside leptin gen ekspresyonu artar. Maternal leptin seviyesinin ortalama kan basıncı ile iyi korele olduğu, ayrıca fetal gelişme geriliği olan preeklampsik gebelerde gelişme geriliği olmayan preeklampsik gebelere göre daha yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir.<sup>58</sup> Ancak leptin düzeyi ile preeklampsi gelişmesi arasında hiçbir ilişki gösterilmemiştir.<sup>59</sup>

13- Homosistein: Plasma homosistein düzeyi preeklampsik kadınlarda yüksektir.<sup>60-63</sup> Artmış homosistein düzeyi ile spontan düşük, fetal büyüme geriliği ve nöral tüp defekti riski artar. Preeklampsi hiperhomosisteineminin bir komplikasyonu olarak görülmektedir. Erken tarama testi olarak henüz protokolde yer almamaktadır.

14- Doppler Ultrasonografi Kullanımı: Günümüzde fetustaki patolojilerin saptanması perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltmıştır. Renkli Doppler Ultrasonografi noninvaziv tekrarlanabilir bir inceleme yöntemidir. Gebelik sırasında uteroplacental ve fetal dolaşımdaki fizyolojik ve patolojik değişikliklerin gösterilmesinde yardımcıdır. Preeklampsik hastalarda yetersiz trofoblastik invazyon ve uteroplacental kan akımında azalma Doppler kullanımının nedenidir.<sup>17,64</sup> Bu nedenle preeklampsik gebelerde ve fetal gelişme geriliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>64</sup>

Uterin arter Doppleri preeklampsi, fetal gelişme geriliği ve placenta dekolmanı gibi gebeliğin kötü sonuçlarını önceden belirlemede prediktiftir.<sup>65</sup> Ancak 2. trimester Doppler ultrasonografinin düşük risk grubunda olan gebelerde gebelik komplikasyonlarını ve dolayısıyla preeklampsiyi saptaması düşük pozitif prediktif

değere sahiptir. O yüzden yüksek risk grubunda olan gebelerde kullanımı önerilmektedir.<sup>66</sup>

## **2.6. Preeklampsinin Önlenmesi**

Preeklampsi gelişmesini önlemek ve insidansını azaltmak için birçok klinik çalışma yapılmıştır. Ancak hastalığın etyolojisinin multifaktöriyel olması ve tam olarak bilinmemesi nedeniyle yapılan tedavilerin hiçbiri hastalığı önlemede tam olarak etkili değildir.<sup>4</sup>

Diyetin düzenlenmesi, düşük doz aspirin tedavisi ve antioksidanlar preeklampsiyi önlemeye yönelik güncel girişimlerdir.

### **2.6.a. Diyetin Düzenlenmesi**

Preeklampsiyi önlemede bilinen en eski yöntem sodyum kısıtlamasıdır. Ancak yapılan randomize kontrollü klinik çalışmalarda sodyum kısıtlayıcı diyetin, gebelikte görülen hipertansiyonu önlemede etkisiz olduğu gösterilmiştir.

İlk kez Belizan diyetle kalsiyum alımında azlığın gebeliğe bağlı hipertansif hastalık gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir. Preeklampside hiperparatiroidizm gelişmesi ile iyonize kalsiyumun artarak düz kaslarda kasılmaya ve bunun da kan basıncında artmaya yol açtığı gösterilmiştir. Diyetle verilen kalsiyum ile hiperparatiroidinin önlendiği düşünülmektedir.<sup>17</sup> Levin ve ark. 4589 sağlıklı nullipar hastayı kapsayan çalışmada diyetle günde 2 gr kalsiyum ve plasebo vermiş, kalsiyum alımının gebelikte görülen hipertansif hastalıkları engellememesi nedeniyle preeklampsinin önlenmesinde kalsiyum alınması önerilmemektedir.<sup>17,20</sup>

Diyetle balık yağı kapsülleri verilerek dışardan esansiyel yağ asidi verilmiş ve prostoglandinlerin dengesini prostosiklin yönüne çekmek amaçlanmış ancak etkili olduğu gösterilememiştir.<sup>67</sup>

### **2.6.b. Düşük Doz Aspirin**

Aspirin düşük dozlarda trombositlerde tromboksan A<sub>2</sub> sentezini selektif olarak baskılamakta ve bu etkisini siklooksijenazı irreversibl inhibe ederek yapmaktadır.

Günlük 60–100 mg aspirin desteğinin preeklampsiyi önlemede etkili ve etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar vardır.<sup>17</sup>

Yapılan çalışmalarda düşük risk grubunda olan hastalarda düşük doz aspirin kullanımı preeklampsiyi önlemede etkisiz bulunmuş, ancak yüksek riskli hastalarda etkili olduğu ve bu hasta grubunda kullanılabileceği belirtilmiştir.<sup>20</sup>

### **2.6.c. Antioksidan Tedavi**

Preeklampside oksidatif strese maruz kalınmaktadır. E ve C vitamini verilmesinin endotel hücre aktivasyonunu azaltarak preeklampsi insidansında azalmaya yol açmaktadır. 1000 mg C ve 400 mg E vitamini preeklampsiyi önlemektedir.<sup>68</sup> Bunun için daha geniş randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **2.7. Preeklampsinin Komplikasyonları<sup>69</sup>**

1- Fetal Komplikasyonlar: Fetal gelişme geriliği, perinatal ölüm (dekolman plasentaya bağlı), prematüre doğum, oligohidroamnios, fetal asfiksi.

2- Maternal Komplikasyonlar: Konvülsiyon, akut böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, pulmoner ödem, intrakranyal kanama, körlük, karaciğer subkapsüler hematoma ve rüptürü, trombositopeni, dissemine intravasküler koagülasyon, HELLP sendromu.

#### **2.7.a. Hellp Sendromu**

Ciddi karaciğer tutulumu ile birlikte endotel hasarına bağlı trombosit agregasyonu ve mikroanjiopatik hemolitik anemi ile karakterizedir. Tüm preeklampsiklerin %2–12'sinde, ağır preeklampsi ve eklampsi olgularının %20'sinde tespit edilmiştir.<sup>17</sup> Olguların %70'inde antepartum, %30'unda postpartum görülür. Hastaların çoğu 27-36. gebelik haftaları arasındadır.<sup>17</sup>

HELLP sendromu: Hemoliz-H, karaciğer enzim yüksekliği- EL, düşük platelet sayısı-LP ile karakterize bir durumdur.

HELLP sendromu komponentleri:

- 1- Serum glutamik oksalasetik transaminaz (SGOT) > 70U/L
- 2- Serum glutamik pirüvik transaminaz (SGPT) > 70U/L
- 3- Düşük trombosit sayısı < 100000/mm<sup>3</sup>
- 4- Hemoliz: Anormal periferik yayma, 600 IU üzerinde laktat dehidrogenaz (LDH) ve bilirubin düzeyinde artma (>1,2 mg/dl)
- 5- Bulantı, kusma, şiddetli epigastrik ağrı.

## **2.8. Preeklampsinin Yönetimi** <sup>70</sup>

### **2.8.a. Temel Prensipler**

1. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyonun kesin tedavisi doğumdur. Doğum dışındaki bütün tedavi ve yaklaşımlar semptomatiktir ve altta yatan patolojiye yönelik değildir.

2. Bu olayda iki hasta vardır; anne ve fetus. Doğum tek kesin tedavi yöntemi olduğundan, her zaman anne açısından tercih edilecek tedavi yöntemidir. Ancak, fetus açısından değerlendirdiğimizde, gebeliğin erken sonlandırılması her zaman fetusun yararına değildir. Dolayısıyla kesin tedavi olan doğumun zamanlamasına, anne ve fetusun çıkarlarını değerlendirerek karar verilmelidir. Gebeliğin uzatılmasının anne açısından bir faydası yoktur, tek faydası fetüse yöneliktir. Ana hatlarıyla fetusun tehlikede olduğu 'ağır preeklampitik' gebelerde, fetusu düşünmeden maternal endikasyonla gebelik sonlandırılmalıdır. 'Hafif preeklampitik' gebelerde ise, fetusu düşünerek, yakın takiple, gebeliğin miadına kadar devamına olanak sağlanabilir.

3. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon sistemik bir hastalıktır. Vücudun tüm organ ve sistemleri etkilenmiştir. Ağır gruptaki gebelerde anne hayatı ciddi tehlike altındadır ve acil bir durum olması nedeniyle preeklampitik gebeler yoğun bakım gerektirebilir. Kesin tedavi doğum olmakla birlikte, doğumun kendisi hastanın genel

sağlık durumunu düzeltmez. Dolayısıyla hastanın klinik ve laboratuvar durumunun tüm detayları ile ortaya konulması ve hemodinamik dengenin sağlanması gerekir.

### **2.8.b. Hafif Preeklampside Yönetim**

Bu grupta altta yatan patolojinin hafif olması nedeniyle annenin hayatı ciddi tehlikede değildir. Gebeliğin devamı anneyi ciddi riske atmayarak, bebek için zaman kazandırır. 38 hafta üzerinde doğum gerçekleştirilmelidir. Gebeliğin 40 haftayı aşmasına izin verilmemelidir. Vaginal doğum tercih edilen doğum şeklidir. Takipte yatak istirahati ve hastanede takibin yararı gösterilememiştir. Antihipertansif tedaviye gerek yoktur. Antenatal takipte evde hergün kan basıncı ölçülmelidir. Haftada 2 kez dipstik ile idrarda proteinüri takibi yapılmalıdır. Haftada bir kere, kanda ürik asit, SGOT, SGPT, bilirubin ve tam kan sayımına bakılmalıdır. Fetusun gelişimi, amnion sıvı miktarı ve fetal iyilik hali yakından takip edilmelidir. Fetal endikasyon doğarsa doğum gerçekleştirilmelidir.

Doğumdan 6 hafta sonra kan basıncı normale dönmüyorsa, hipertansiyon etyolojisi açısından araştırılmalıdır.

### **2.8.c. İlaçlar**

**Antihipertansifler:** Antihipertansif tedavide amaç, kan basıncının güvenli sınırlarda (160/110 mmHg'nin altı) tutulmasıdır. Hipertansiyon tedavisinde dikkat edilecek husus, maternal serebrovasküler hasarı ve konjestif kalp yetmezliğini önlemek ve ayrıca serebral perfüzyonu ve uteroplental kan akımını yeterli düzeyde tutmaktır. Kan basıncındaki ani yükselme (diastolik > 120 mmHg ), intraserebral kanama, hipertansif ensefalopati, akut böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, ventriküler aritmi ve plasenta dekolmanına neden olabilir. Bu aşamada uygulanan tedavi akut antihipertansif tedavi olmalıdır.

### **2.8.d. Antihipertansif Tedavi Endikasyonları**

#### **Antepartum ve İntrapartum**

En az 1 saat boyunca sistolik kan basıncının  $\geq 180$  mmHg, diastolik kan basıncının  $\geq 110$  mmHg, ortalama arteriyal basıncın  $\geq 130$  mmHg olması veya en az

30 dakika sistolik kan basıncının  $\geq 200$  mmHg, diastolik kan basıncının  $\geq 120$  mmHg, ortalama arteriyel basıncın  $\geq 140$  mmHg olması, trombositopeni ve konjestif kalp yetmezliği varlığı antihipertansif ilaç başlama endikasyonlarındandır.

## **Postpartum**

Sistolik kan basıncı  $\geq 160$  mmHg, diastolik kan basıncı  $\geq 105$  mmHg, ortalama arteriyel basıncın  $\geq 125$  mmHg değerlerinde ise başlanır.

Antihipertansif ilaç kullanımında ilaçlar arasında belirgin bir üstünlük gösterilememiştir ve seçim klinisyenin tecrübe ve kullanım yatkınlığına bağlıdır.

### **2.8.e. Antikonvulsif İlaçlar**

Magnezyum sülfat ( $MgSO_4$ ) konvulsiyon profilaksisinde plasebo ve diğer ilaçlara (fenitoin) kıyasla daha etkindir.  $MgSO_4$ 'ın periferik nöromüsküler blok ve santral antikonvulsif etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Magnezyum terapötik düzeylerde endotel hücrelerinde prostosiklin yapımını artırır ve kalsiyuma karşı antagonistik etkiye sahiptir. İntravenöz bolus şeklinde uygulandığında geçici hafif bir antihipertansif etkisi vardır. Ayrıca uteroplental arterlerde vazodilatatör etkisinin olduğu da bildirilmiştir.  $MgSO_4$ , nöromüsküler plakta asetilkolin salınımını engeller veya kalsiyum yerine geçerek membran potansiyelini etkiler ve bu yolla terapötik etkisini oluşturur.  $MgSO_4$ 'ın önerilen tedavi edici düzeyi 4,3–8,4 mg/dl'dir. Serum düzeyi 9 mg/dl'nin üzerinde olduğunda, Mg toksisitesi riski vardır. Sıcaklık hissi, kas zayıflığı, somnolans hali, konuşma güçlüğü, Mg toksisitesinin erken semptomları olup, serum Mg düzeyi 9–12 mg/dl'de gözlenir. Serum Mg düzeyi 15–17 mg/dl'de kas paralizisi, solunum durması, 30–35 mg/dl'de kalp durması gelişir. Bu nedenle  $MgSO_4$  tedavisi, kan düzeylerinin kontrolü ile uygulanmalıdır. Magnezyumun antidotu kalsiyum glukonattır ve magnezyum zehirlenmesi durumlarında uygulanır. Mg tedavisine, idrar miktarının 100 ml/ 4 saatten az, patella refleksinin kaybolduğu ve solunum sayısının dakikada 12'nin altında olduğu durumlarda son verilmelidir.

### 2.8.f. Ağır Preeklampside Yönetim

Ağır preeklampsi anne hayatını tehdit eden bir hastalıktır. Kesin tedavisi doğum olmakla birlikte, doğumun kendisi hastanın genel sağlık durumunu düzeltmez. Dolayısıyla hastanın klinik ve laboratuvar durumunun tüm detayları ile ortaya konulması ve hemodinamik dengenin sağlanması gerekir. Anne ve çocuk açısından olumlu sonuçların elde edilebilmesi için bu tip gebelerin bir ekip anlayışı içinde ve uygun koşulların bulunduğu merkezlerde takipleri gerekmektedir

**Sıvı Dengesinin Sağlanması:** Serum uygulanıyorsa, verilen miktar 100 ml/saatten az olmalıdır. Aksi halde sıvı yüklenmesi ile pulmoner ödem riski artacaktır. Konvulsiyon profilaksisi için MgSO<sub>4</sub> uygulanması ya da doğum eylemi esnasında oksitosin ile beraber MgSO<sub>4</sub> verilmesi aşırı sıvı yüklenmesine yol açabilir. Bu nedenle sıvılar otomatik kontrollü damla sayıcılar ile verilmeli ve gebenin hemodinamik durumu yakından takip edilmelidir. Plazma hacim genişleticilerinin yararı konusunda yeterli kanıt yoktur.

**Antihipertansif Tedavi:** Antihipertansif tedavide amaç kan basıncının güvenli, kabul edilebilir sınırlarda (160/110 mmHg'nın altı) tutulmasıdır. Bu aşamada uygulanan tedavi akut hipertansif tedavi olmalıdır. Hidralazin, labetalol ve sodyum nitroprussit; yükselmiş kan basıncının akut tedavisinde kullanılan parenteral antihipertansiflerdir, oral yolla etkili ilaç ise nifedipindir. Kan basıncı otomatik olarak monitorize edilmeli ve sıkı kontrol altında tutulmalıdır.

**Konvulsiyon Profilaksisi:** Ağır preeklampsi olgularında baş ağrısı özellikle retro-orbital ağrı, görme bozuklukları (bulanık görme ya da lekeli görme), karaciğer bölgesinde ağrı, şuur bulanıklığı, kan basıncında ani ya da kontrol altına alınamayan yükselmeler gibi belirtiler konvulsiyonun habercisi ya da ön belirtisi olarak kabul edilmeli ve bu hastalarda konvulsiyon profilaksisi yapılmalıdır. Bu amaçla, 4–6 g MgSO<sub>4</sub> intravenöz ve yükleme dozu olarak, bolus halinde verilmelidir. Takiben saatte ortalama 2–3 g gidecek tarzda serum içinde perfüzyon yapılmalıdır. Antenatal dönemde MgSO<sub>4</sub> tedavisi haftalar boyunca sürecek bir tedavi değildir ve genellikle

24 saatten fazla MgSO<sub>4</sub> tedavisinin sürdürülmesinin anlamı yoktur. Eğer bu tedaviye ihtiyaç duyulacak koşullar devam ediyorsa kısa sürede doğum gerçekleştirilmelidir.

**Kortikosteroid Uygulaması:** 34. gebelik haftasından önce respiratuar distress sıklığını azaltmak için maternal kortikosteroid uygulanmasında yarar vardır (12 mg intramüsküler 12 saat arayla 2 doz).

**Doğum Gerçekleştirilmesi:** Annenin durumu stabilize olduktan sonra doğum gerçekleştirilmelidir. Doğum şekline gestasyonel yaş, fetal prezentasyon, fetal distress varlığı ve serviksin durumuna göre karar verilir. Serviksin uygun olduğu durumlarda, çocuk kalp sesleri ve uterus aktivitesinin sürekli takibi ile, indüksiyon denenmelidir. Ağır preeklampsi bir sezeryan endikasyonu değildir. Ancak serviksin uygun olmadığı koşullarda doğum çoğunlukla sezeryan ile gerçekleşmektedir. Ağır preeklampşik gebeler; anestezik yaklaşım, özel bilgi birikimi ve deneyim gerektiren bir durumdur.

### **Ağır preeklampside agresif veya konservatif yaklaşım**

Ağır preeklampsinin kesin tedavisi doğumdur. Anne hayatını tehdit eden bir hastalık olduğundan genel yaklaşım gebelik haftasını dikkate almaksızın maternal endikasyon ile gebeliğin sonlandırılmasıdır. Ancak erken gebelik haftalarında (32. gebelik haftasından önce) fetusa zaman kazandırmaya yönelik konservatif yaklaşım literatürde tartışılmaktadır. Konservatif yaklaşım ile agresif yaklaşımı kıyaslayan ve kanıta dayalı bir sonuca ulaşılmasını sağlayacak yeterli veri yoktur. Ülkemiz şartlarında çok iyi seçilmiş ve uygun takip ve yenidoğan koşulları mevcut olgular dışında ağır preeklampşik olgulara agresif yaklaşım önerilmektedir.

### **Konservatif Yaklaşımında Ağır Preeklampşik Olgularda Doğum Endikasyonları**

#### **Fetal endikasyonlar:**

- 33–34 gebelik haftasından büyük olması
- Fetal distress
- Ağır oligohidroamnios

— Erken membran rüptürü

### **Maternal endikasyonlar:**

- Erken doğum tehdidi
- Tedavi ile kontrol edilemeyen hipertansiyon
- Pulmoner ödem
- Böbrek yetmezliği
- Tedavi ile düzelmeyen oligüri
- Trombositopeni
- Serebral ve vizüel bulgular
- Annenin isteği

## **2.9. Eklampsi Yönetimi <sup>70</sup>**

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

### **2.9.a. Maternal Vital Foksiyonların Desteklenmesi**

İlk önce yapılması gereken hastanın nöbet anında kendine zarar vermesini önleyici tedbirlerin alınması ve solunum yolunun açık tutulmasıdır. Bu amaçla nöbet sırasında dilini ısırması için 'airway', tahta spatül veya sert kauçuk dişler arasına yerleştirilir. Kafa ve etraf travmalarını önleyici tedbirler alınır. Yeterli maternal oksijenizasyon sağlanır. Tükürük ve kusmukların havayollarına aspirasyonunu önlemek için yana yatırılır, ağızda biriken köpüklü ve kanlı salgılar sonda ile

temizlenir, gerekirse nazotrakeal sonda ile aspirasyon yapılır. Ayrıca hastaya hemen bir damar yolu açılmalı ve kalıcı idrar sondası takılmalıdır.

### **2.9.b. Konvulsiyonların Kontrol Altına Alınıp Tekrarının Önlenmesi**

Konvulsiyonların durdurulması ve tekrarının önlenmesinde ilk tercih ilaç MgSO<sub>4</sub>'dir. İntramüsküler enjeksiyonlar ağrılı ve %0,5 oranında abse oluşumuna neden olabileceğinden intravenöz yol tercih edilmelidir. Tekrarlayan ataklarda 2 gr bolus MgSO<sub>4</sub> yapılmalıdır. Mg tedavisine rağmen ataklar kontrol altına alınamıyorsa, diazem (10 mg iv) veya thiopentone (50 mg iv) denenebilir ve son çare olarak genel anestezi ve entübasyon uygulanabilir.

### **2.9.c. Hipertansiyonun Kontrol Altında Tutulması**

Akut antihipertansif tedavi ile ağır hipertansiyonun kontrol altına alınması gerekir. Antihipertansif ilaç kullanımında ilaçlar arasında belirgin bir üstünlük gösterilememiştir.

### **2.9.d. Sıvı Tedavisi**

Plazma hacim genişleticilerin yararı konusunda yeterli kanıt yoktur. Kristalloidler, 85 ml/saat veya saatlik idrar miktarı en az 30 ml olacak şekilde verilmelidir.

### **2.9.e. Maternal Hipoksinin Düzeltilmesi**

Maternal konvulsiyonların kontrolünden sonra arteriyel kan gazlarına bakarak maternal hipoksemi ve/veya asideminin varlığı kontrol edilmelidir. Tekrarlayan konvulsiyonlar, aspirasyon, kullanılan antikonvulsif ilaçların solunum depresyonu yapıcı etkileriyle maternal hipoksemi ve/veya asidemi gelişebilir. Özellikle myokard üzerinde depresif etkiye sahip anestezi ilaçlarının kullanımından önce, maternal hipoksemi ve veya asideminin düzeltilmesi gerekir.

### **2.9.f. Tetkikler**

Eklampsi pek çok organ ve sistemi etkileyen bir hastalıktır. Hemoglobin, trombosit sayısı, transaminazlar, üre, kreatinin ve oksijen satürasyonu sık kontrol edilmelidir.

### **2.9.g. Doğum**

Eklampsinin kesin tedavisi doğumdur. Fetusun gelişimi için gebeliğin uzatılmasında yarar yoktur. Ancak öncelikle gebenin genel durumunun düzeltilmesi gerekir. Konvülsiyonlar ve hipertansiyon kontrol altına alınmalı, hipoksi düzeltilmelidir. Vaginal doğum tercih edilen doğum şeklidir. Ancak serviksin uygun olmadığı koşullarda genellikle sezeryan uygulanmaktadır. Eklampsi maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenidir. Her zaman önlenemez bir olgu değildir. Uygun şartlara sahip hastaneye hasta yatırılarak, konvülsiyonların önlenmesi, kan basıncının kontrol altına alınması, hipoksinin önlenmesi ve uygun zamanda doğumun gerçekleştirilmesi ile en iyi yaklaşım sağlanabilir.

### **2.10. Adiponektin**

Adiponektin yağ hücresinden insülin stimülasyonu ile salgılanan, 247 aminoasitten oluşan, 30 kDa büyüklüğünde olan, kollagen VIII ve kompleman C1'e benzeyen bir hormondur. Plazmada 2–25 ng/ml kadar bulunan adiponektin salgılandıktan sonra plazmada kollagen I, III, V 'e bağlanır, II ve IV' e bağlanmaz. Adiponektin endotelial adezyon moleküllerinin, vasküler adezyon molekül-1 (VCAM-1), intrasellüler adezyon molekül-1(ICAM-1) ve E-selektin ile ilişkisini inhibe eder ve inflamatuvar sitokinler (Tümör nekrosis faktör- $\alpha$  gibi) ile ilişkiyi tetikler.<sup>72,73</sup> Obezlerde ve insülin direnci gelişenlerde plazma seviyesi düşüktür. İn vivo koşullarda adiponektin enjeksiyonlarının plazma serbest yağ asidi miktarını azalttığı görülmüştür. İnsülin direncini birçok dokuda düzelttiği de saptanmıştır.<sup>71,73</sup> Doku yağ oksidasyonunu artırır sonuçta dolaşımdaki yağ asidi seviyesi düşer ve miyelüer ve karaciğer trigiliserit konsantrasyonu azalır.<sup>71</sup>

Adiponektinin, endotelial hücreler ve makrofajlarda antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu da saptanmıştır.<sup>74</sup> Adiponektin eksikliğinin neointimal kalınlaşmayı arttırdığına, adiponektin desteğinin ise mekanik hasarı olan arterlerde neointimal kalınlaşmayı hafiflettiğine ilişkin yeni bulgular sağlanmıştır. Bu bulgular plazma adiponektinin artırılmasının vasküler girişimin ardından oluşan vasküler restenoza önlemede yararlı olabileceğini düşündürmektedir.<sup>75</sup> Hayvan bazlı çalışmalarda; adiponektin eksikliği olan farelerde mekanik hasarlı arterlerde ciddi neointima kalınlaşması olduğunu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonun arttığını göstermiştir.<sup>76,77</sup>

Aterosklerozun erken evresinde monosit makrofajlar düz kas proliferasyonunu başlatan çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri salgılamaktadırlar. Adiponektinin monosit makrofajlardan TNF- $\alpha$  sekresyonunu azalttığı ve aynı zamanda TNF- $\alpha$  ile indüklenen biyolojik etkileri zayıflattığı gösterilmiştir. Bu protein makrofajlardan TNF- $\alpha$  sekresyonunu ve köpük hücre oluşumunu baskılamaktadır.<sup>78</sup> Adiponektin bulunmayan fareler ile yapılan çalışmalar, bu proteini içermeyen farelerin adipoz dokuda yüksek TNF- $\alpha$  mRNA konsantrasyonları ve yüksek plazma TNF- $\alpha$  konsantrasyonlarına sahip olduğunu göstermiştir. Bu farelerde viral aracılı adiponektin ekspresyonu adipoz mRNA'nın artışını tersine çevirmektedir.<sup>79</sup> Bu nedenle bu sitokinin, inflamatuvar uyarılara yanıtta endotel hücrelerinin endojen bir düzenleyicisi olarak davrandığı düşünülmektedir.<sup>80</sup> Birlikte ele alındığında bu veriler adipozit türevi olan bu sitokinin, özellikle endotel hücrelerinde ve makrofajlarda antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle vasküler hasarın deney modellerinde ve aterosklerotik sürecin erken meydana gelen olaylarında koruyucu bir rol oynadığı öne sürülebilir.

### **3. GEREÇ ve YÖNTEMLER**

Çalışmaya Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran, gerekli tetkikler sonrası preeklampsi tanısı alan 32 hasta ve maternal kan basıncının normal olarak saptandığı 17 sağlıklı gebe dahil edildi. Çalışma için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Alt Kurulu'ndan 19.06.2008 tarih ve 29-1 protokol ile onay alındı.

#### **3.1. Olgu Seçimi**

Preeklampsi tanısında Working Grup kriterleri (kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması ve spot idrar tahlilinde 1+ ve üzeri protein saptanması) esas alındı.

Kan basıncı Working Grup'da belirtildiği gibi 10 dakika veya daha fazla dinlenme periyodunu takiben oturur pozisyonda ölçüldü, sistolik basınç Korotkof 1. oskültasyon sesi, diastolik kan basıncı Korotkof 5. oskültasyon sesi esas alınarak değerlendirildi. 10 dakikalık dinlenmeden sonra kan basıncı yüksek olan gebeler dinlenmeye alınarak 6 saat sonra tekrar kan basınçları ölçüldü ve kan basıncı 140/90 mmHg ve üstünde olan gebeler hipertansif olarak değerlendirildi, spot idrar analizinde 1+ ve üzeri protein saptanan gebeler preeklampsi tanısı konularak çalışmaya dahil edildi.

Kronik hipertansiyon, otoimmün hastalıklar ya da diyabet gibi maternal vasküler hastalığa yol açabilecek patolojileri olanlar, sigara içen anneler, ultasonografik olarak fetal yapısal ve kromozomal anomali tespit edilenler ya da serolojik olarak inutero enfeksiyonu olduğu belirlenenler çalışmaya dahil edilmediler.

Hasta grubunun gebelik haftalarına ve demografik özelliklerine uygun sağlıklı gebelerden kontrol grubu oluşturuldu.

Tüm gebelerin anamnezleri alınarak obstetrik değerlendirmeleri yapıldı ve tüm gebelerin ultrasonografik ölçümlerine göre fetal gelişimleri değerlendirildi.

### **3.2. Adiponektin Düzeyi Ölçümü**

Hastalardan venöz kan örneği sabah saat 8–10 arasında tüm gece açlığı takiben antekübital venden alındı. Kan örnekleri kuru tüplere 5 cc alındı. Kan tüpte pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra 2500 RPM'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum -20 derecede analiz edilene kadar saklandı.

Örnekler toplandıktan sonra Düzce Üniversitesi PCR laboratuvarında çözülerek Assay Max Human Adiponektin (Acrp30), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit ile değerlendirildi.

### **3.3. Plasenta ve Plasenta Yatak Biyopsi Örneklerinin Alınması**

Sezaryen olan hastalarda plasenta ve zarlara çıkarıldıktan sonra, aynı anda plasenta yatağından makas veya bistüri ile görerek veya palpasyonla yaklaşık 1–1,5 cm<sup>3</sup> lük biyopsiler alındı. Biyopsiler %4'lük formol içeren küçük şişelere koyuldu. Biyopsi alınması esnasında biyopsi yerinden kanama veya herhangi bir şekilde başka bir komplikasyon olmadı. Vaginal yolla ve sezaryen ile doğum yapan hastaların plasentaları, ağırlıkları ölçüldükten sonra %4'lük formol içerisinde saklandı.

### **3.4. Plasental Yatak Biyopsisinin Histopatolojik Değerlendirilmesi**

Plasental yatak biyopsisi örneklerinden 3–4 µm'lik rutin parafin kesitleri elde edildi ve hematoksilin-eozin boyası ile boyandıktan sonra ışık mikroskobu altında incelendi. Biyopsi örneklerinin yeterli veya plasenta yatağından olduğunun kabul edilebilmesi için spiral arterlerin görülmesi, stromal veya endovasküler trofoblastların bulunması şartı arandı. Biyopsi örnekleri gebelikteki fizyolojik değişiklikler (desidual ve miyometriyal segmentlerde endovasküler trofoblastik invazyon, normal spiral arterlerin görünümü) ve preeklampside görülen patolojik değişiklikler (plasentasyona yetersiz cevap, spiral arterlerde trombus veya luminal obliterasyon, ekstavillöz trofoblastlarda artış, akut ateros) açısından değerlendirildi.

### **3.5. Plasentanın Histopatolojik Değerlendirilmesi**

Plasentalar ağırlıkları ölçüldükten sonra %4'lük formolde fikse edildi. Plasentalardan 1 cm'lik seri koronal kesitler alındı. Makroskopik incelemede plasental parankimin %5'inden fazlasını kapsayan yaygın infarktların ve dekolman plasentanın olması kötü fetal beslenme ve perinatal sonuçlarla ilişkili olması nedeniyle ağır lezyonlar olarak adlandırıldı. Plasental kord insersiyonundan, makroskopik olarak normal olan bir santral kotiledondan ve plasentanın santral, intermediate, marjinal kısımlarını içeren 10 normal plasental alandan tam kat parafin bloklar hazırlandı. Ayrıca makroskopik olarak görülen tüm lezyonların parafin blokları hazırlandı. Rutin olarak her bloktan tek kesit alındı ve hematoksil-eozin ile boyandı. Full-thickness blokların en az 2/3'de desiduanın görülmesi, desidual arterlerin değerlendirilebilmesi için yeterli kabul edildi. Kesitler ışık mikroskobu ile incelenerek; yaygın infarktlar, perivillöz fibrin birikimi, obliteratif endarterit, kronik vilit, kronik intervillözit, koranjiozis, villöz avaskülarite, villöz hipovaskülarite, sinsiyal düğümler, sitotrofoblast proliferasyonu, terminal villöz fibrozis, bazal membran kalınlaşması ve plasental kalsifikasyonlar, açısından değerlendirildi.

Tüm örnekler, aynı patolog (NÜÇ) tarafından değerlendirildi. Patolog olguların klinik bulgularına gebelik haftası da dahil olmak üzere kördü.

### **3.6. Plaseenta Yatak Biyopsisi Skoru**

Plasental yatak biyopsisindeki histolojik patolojik bulguların her olgu için varlığı ve yokluğu puanlandı. Toplam puan 4'e bölünerek skor belirlendi. Her olgu için 0–1 arası bir değer elde edildi. Elde edilen değerin büyüklüğü, her olgu için plasental yatak biyopsisindeki patolojik bulguların artışı göstermekteydi.

### **3.7. Plaseenta Histoloji Skoru**

Plasentadaki histolojik patolojik bulguların varlığı ve yokluğu her olgu için puanlandı. Toplam puan 12'ye bölünerek skor belirlendi. Her olgu için 0–1 arası bir

değer elde edildi. Elde edilen değerlerin büyüklüğü, her olgu için plasenta histolojisindeki patolojik bulguların artışı göstermekteydi.

### **3.8. İstatistiksel Analizler**

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows 13,0) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra, parametrik verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U, nonparametrik verilerin karşılaştırılmasında Chi-Square veya Fisher's Exact testleri kullanıldı. Plasenta skoruna göre adiponektin düzeylerinin karşılaştırılmasında Oneway Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde LSD testi kullanıldı. Serum adiponektin düzeyi üstünde etkili olabilecek bağımsız değişkenler Univariate bağıntı analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına başvuran gebelerden gerekli tetkikler sonrası preeklampsi tanısı konulan 32 gebe çalışma grubunu oluşturdu. Fetal gelişimin ve maternal kan basınçlarının normal olduğu 17 olgu ise kontrol grubunu oluşturdu. Sezaryen ile doğurtulan 20 preeklampşik gebeden ve 12 kontrol olgusundan plasental yatak biyopsisi alındı.

Çalışmaya dahil edilen olguların demografik bulguları Tablo 1’de verildi. Preeklampsi ve kontrol grubu arasında yaş, gravida, parite ve ortalama doğum haftası açısından anlamlı fark yoktu.

Preeklampşik olguların doğum kilosu ve plasenta ağırlığı anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla  $p < 0.02$ ,  $p < 0.001$ ). Preeklampşik olguların kreatinin, ürik asit ve LDH değerlerinin kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p < 0.0001$ ,  $p < 0.01$ ).

Gruplar plasenta histopatolojisi açısından karşılaştırıldığında villöz fibrozis (Resim 1), perivillöz fibrin birikimi (Resim 2), sinsiyal düğümler (Resim 3) ve sitotrofoblast proliferasyonu (Resim 4) oranlarının preeklampşik olgularda kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu izlendi (Tablo 2).

Plasenta yatak biyopsisi bulguları değerlendirildiğinde plasentasyona yetersiz cevap, luminal obliterasyon ve eksravillöz trofoblast artışı (Resim 5,6) oranlarının preeklampşik olgularda kontrollere göre anlamlı olarak yüksek izlendi (Tablo 3).

Plasenta yatak biyopsilerindeki patolojik bulgular, plasenta yatak biyopsi skorları oluşturularak sayısal değerlere dönüştürüldü. Plasenta yatak biyopsi skorunun artması, plasental yataktaki histolojik patolojinin artışının göstergesi olarak kullanıldı. Plasenta yatak biyopsisi skoru ile serum adiponektin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Plasentadaki histolojik patolojik bulgular, plasenta histoloji skorları oluşturularak sayısal değerlere dönüştürüldü. Plasenta histoloji skorunun artması, plasentadaki patolojinin artışının göstergesi olarak kullanıldı. Plasenta histoloji skoru ile serum adiponektin düzeyleri arasındaki ilişki Oneway Anova ve LSD post hoc test

ile karşılaştırıldı. Preeklampsi grubunda adiponektin düzeylerinin plasenta skoru 6 olan olgularda skor 0 olan olgulara oranla anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (31.5 karşın 15.3,  $p<0.04$ ) (Grafik 1).

Serum adiponektin düzeyi üstünde etkili olabilecek bağımsız değişkenler Univariate bağıntı analizi ile değerlendirildi. Plasenta skoru, plasenta yatak biyopsisi skoru, proteinüri, sistolik ve diastolik kan basınçları, serum LDH düzeyi gibi değişkenlerin hiçbirinin adiponektin düzeyi üstünde anlamlı etkisi bulunmadı (Tablo 4).

Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen olguların demografik bulguları \*

	Preeklampsi	Kontrol	p
Yaş	27.4 ± 6.25	25.11 ± 6.11	NS
Gravida	2.0 ± 1.3	1.9 ± 1	NS
Parite	1.8 ± 1.2	1.5 ± 0.7	NS
Doğum haftası	35.9 ± 3.4	35.8 ± 3.1	NS
Sistolik TA (mmHg)	143.40 ± 23.18	99.41 ± 22.76	<0.0001
Diastolik TA (mmHg)	93.43 ± 16.38	66.47 ± 7.85	<0.0001
Kreatinin (mg/dl)	0.78 ± 1.07	0.46 ± 0.7	<0.001
Ürik asit (mg/dl)	5.21 ± 1.20	4.02 ± 0.79	<0.0001
Doğum kilosu (g)	2062 ± 747	2663 ± 780	<0.02
Plasenta ağırlığı (g)	375.31 ± 142	539.41 ± 38	<0.001
Plasenta skoru	3.28 ± 1.95	1.64 ± 1.72	<0.01
Yatak biyopsisi skoru	1.75 ± 1.40	0.16 ± 0.38	<0.001
Proteinüri (mg/gün)	1727.71 ± 1607	120.58 ± 2	<0.0001
Adiponektin ng/ml	24.51 ± 10.84	22.43 ± 10.60	NS
LDH	533.87 ± 212.85	392.94 ± 77	<0.01

\* Sonuçlar ortalama ± standart deviasyon şeklinde verilmiştir.

Tablo 2: Preeklampsi ve kontrol olgularında plasenta histopatolojik bulgularının dağılımı (n/N, %)

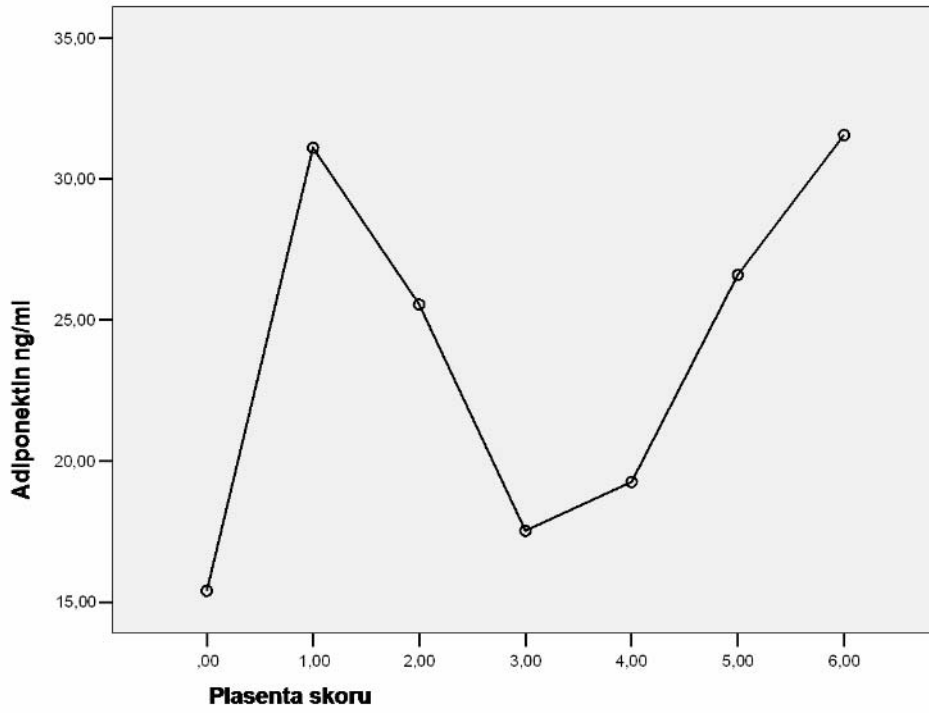
	Preeklampsi	Kontrol	<i>p</i>
Villöz fibrozis	14/32, 43.8	2/17, 11.8	0.024
Bazal membran kalınlaşması	0/32, 0	0/17, 0	NS
Yaygın infarkt	8/32, 25	4/17, 23.5	NS
Perivillöz fibrin birikimi	27/32, 84.4	6/17, 35.3	0.001
Kronik villit	0/32, 0	0/17, 0	NS
Kronik intervillözit	0/32, 0	0/17, 0	NS
Plasental kalsifikasyonlar	7/32, 21.9	8/17, 47.1	NS
Villöz hipovaskülarite	1/32, 3.1	1/17, 5.9	NS
Obliteratif endarterit	10/32, 31.3	2/17, 11.8	NS
Koranjiyozis	5/32, 15.6	1/17, 5.9	NS
Sinsiyal düğümler	22/32, 68.8	5/17, 29.4	0.009
Sitotrofoblast proliferasyonu	11/32, 34.4	0/17, 0	0.007

Tablo 3: Preeklampsi ve kontrol olgularında plasenta yatak biyopsisi bulgularının dağılımı (n/N, %)

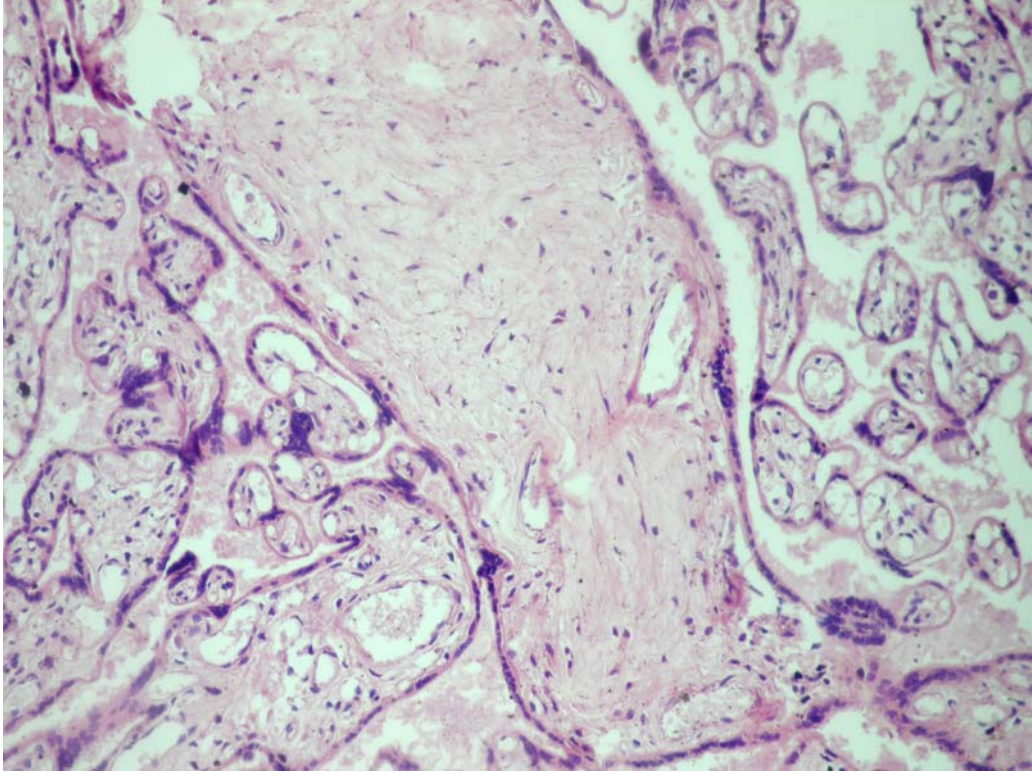
	Preeklampsi	Kontrol	<i>P</i>
Plasentasyona yetersiz cevap	10/20, 50	0/12, 0	0.004
Akut ateros	2/20, 10	0/12, 0	NS
Luminal obliterasyon	13/20, 65	1/12, 8.3	0.002
Eksravillöz trofoblast artışı	10/20, 50	1/12, 8.3	0.02

Tablo 4: Serum adiponektin düzeyi ile bağıntılı faktörlerin incelenmesi

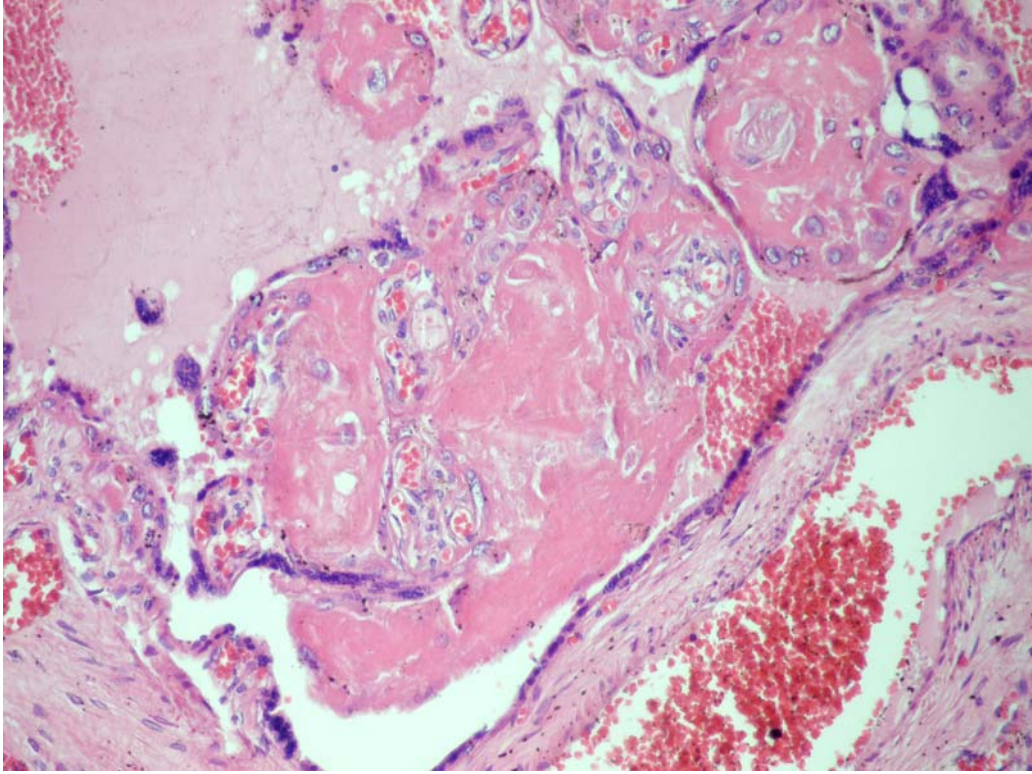
	p	r <sup>2</sup>	f
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0.437	220.187	1.431
Diastolik kan basıncı (mmHg)	0.222	472.414	3.070
Plasenta skoru	0.908	33.527	0.218
Plasenta yatak skoru	0.873	5.016	0.033
Proteinüri (mg/gün)	0.521	184.686	1.200
Plasenta ağırlığı (gr)	0.584	64.286	0.418



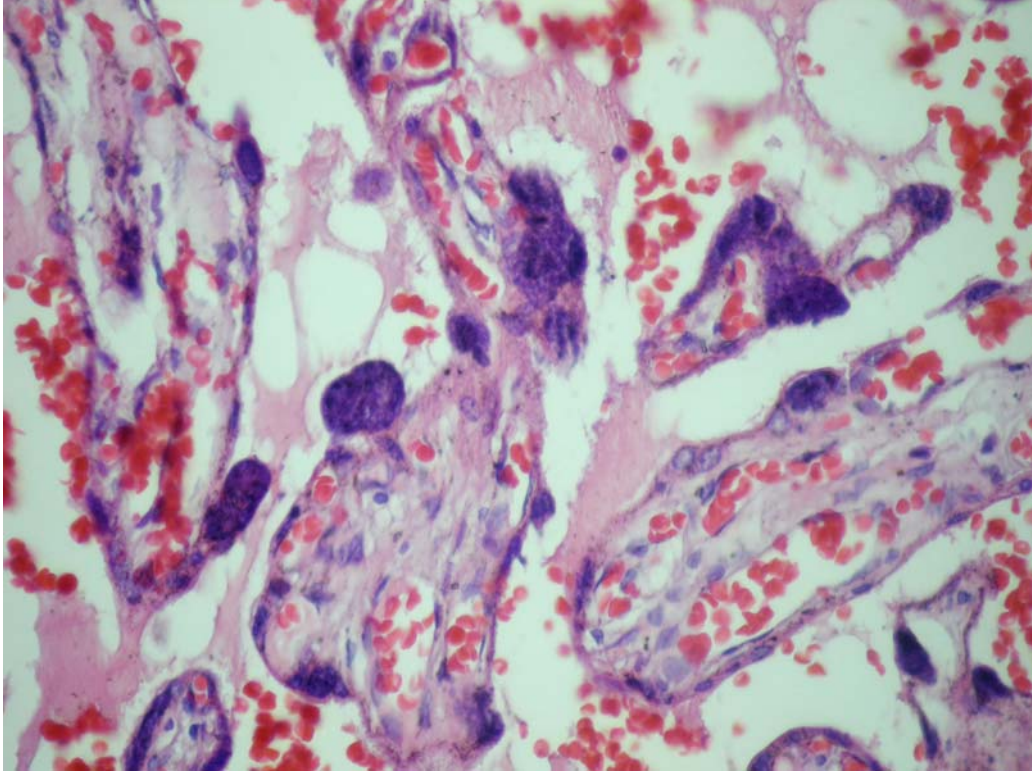
Grafik 1: Plasenta skoru ile serum adiponektin düzeylerinin ilişkisi; p<0.04



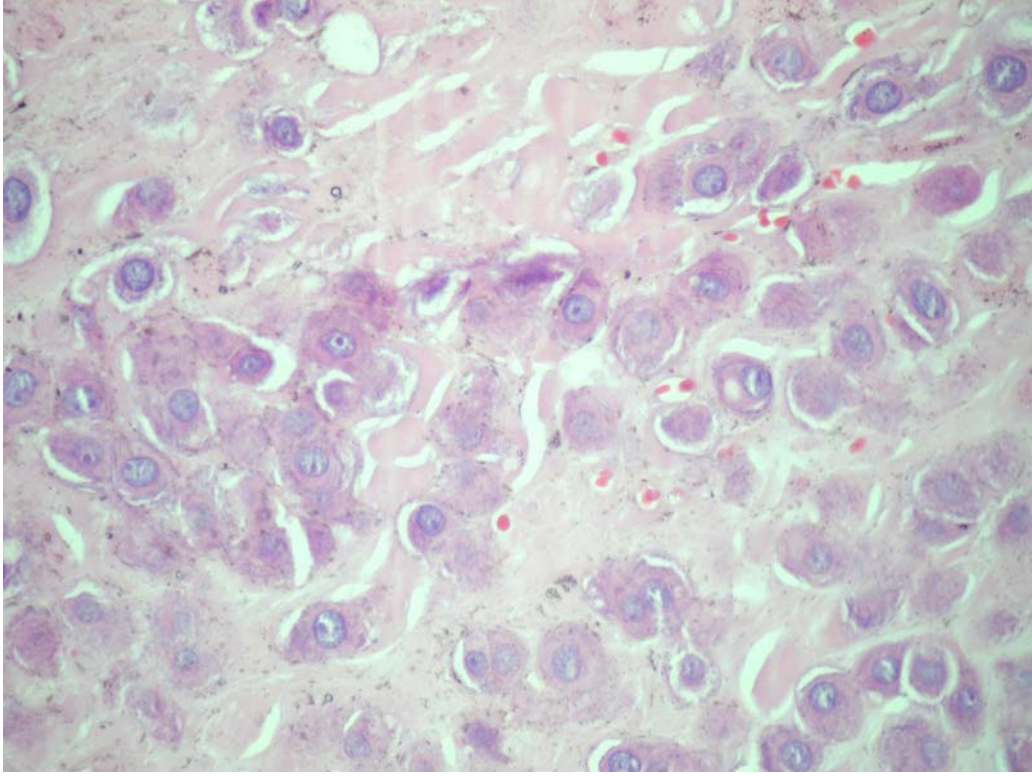
**Resim 1:** Plasentada villöz fibrozis (H&Ex200)



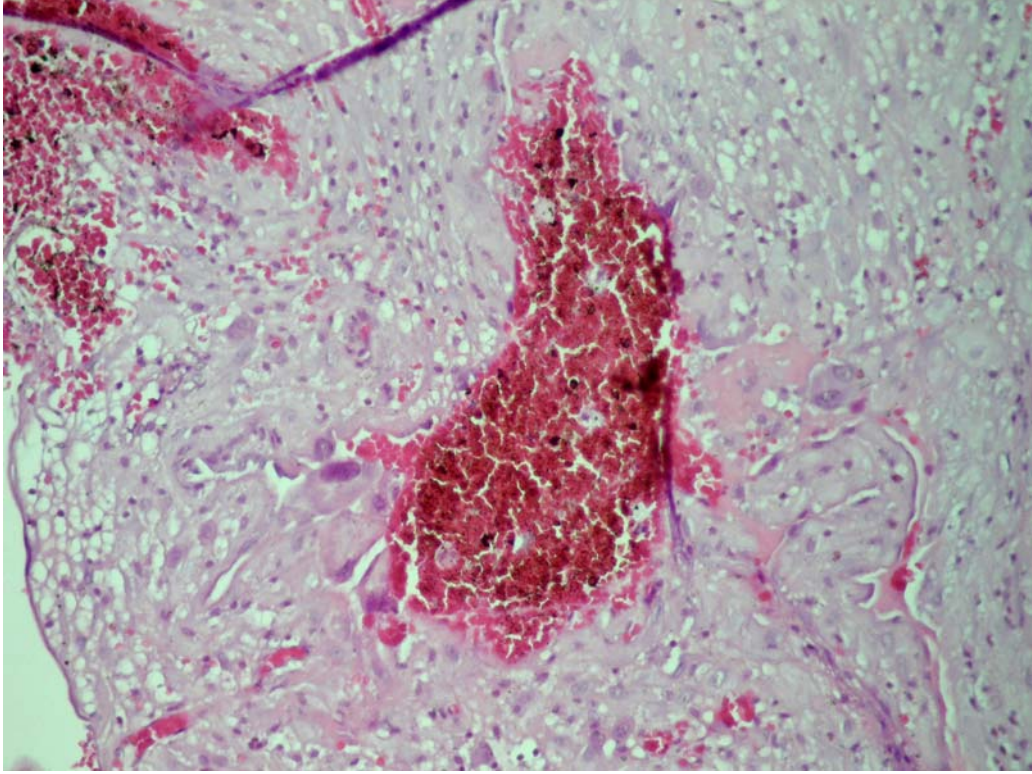
**Resim 2:** Plasentada perivillöz fibrin birikimi (H&Ex200)



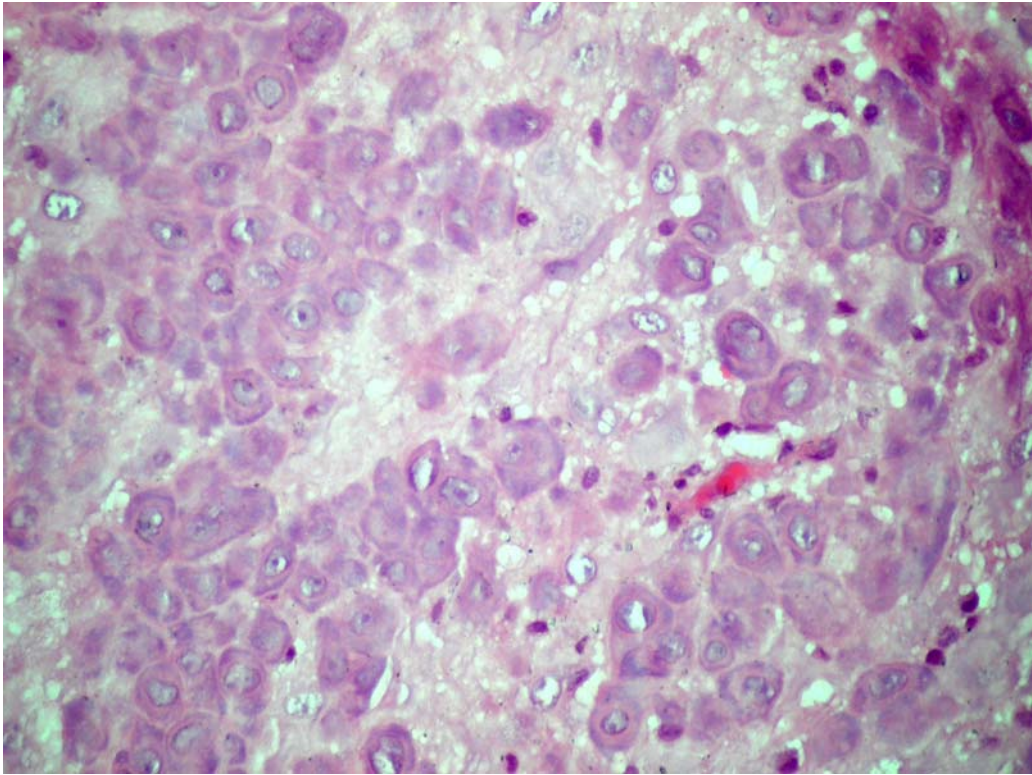
**Resim 3:** Plasenta sinsityal nod artışı (H&Ex400)



**Resim 4:** Plasentada sitotrofolblast proliferasyonu (H&Ex400)



**Resim 5:** Plasental yatakta trombus (H&Ex100)



**Resim 6:** Plasental yatakta ekstravillöz trofoblast artışı (H&Ex400)

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, serum adiponektin düzeyleri açısından preeklampitik gebeler ile normotensif gebeler arasında fark olmadığını göstermiştir. Ayrıca preeklampitik olguların plasenta histopatolojisi ve plasental yatak biyopsisi bulguları ile serum adiponektin düzeyleri arasında lineer ilişki olmadığı saptanmıştır.

Preeklampsia etyolojisi tam olarak belirlenememiş, endotel hücre aktivasyonu ve vazospazm ile karakterize, yüksek perinatal morbidite ve mortalite ile seyreden bir durumdur. Genetik faktörler, immünolojik maladaptasyon veya primer trofoblast defekti öncelikle plasentasyon sorununa yol açmaktadır. Plasenta oluşum sorunu, plasentadan anormal sitokin salınımı, oksidatif stres ve serbest radikallerin açığa çıkması, lökosit ve makrofajların uyarılması, kompleman sisteminin aktivasyonu ve apoptosis ve mikropartiküllerin maternal dolaşıma salınımı ile yaygın endotel hasarına neden olmaktadır. Yaygın endotel hasarı da preeklampsia maternal tablosunun ortaya çıkmasına yol açar.<sup>81</sup>

Adiponektinin monosit ve makrofajlardan TNF- $\alpha$  sekresyonunu azalttığı ve aynı zamanda TNF- $\alpha$  ile indüklenen biyolojik etkileri zayıflattığı gösterilmiştir. Bu protein makrofajlardan TNF- $\alpha$  salınımını ve köpük hücre oluşumunu baskılamaktadır.<sup>79</sup> Adiponektinin inflamatuvar uyarılara cevapta endotel hücrelerinin endojen bir düzenleyicisi olarak davrandığı düşünülmektedir.<sup>82</sup> Bu nedenle adiponektin, preeklampitik gebelerde koruyucu rol oynayabilir.

Çalışmamızda serum adiponektin düzeylerinin preeklampitik gebeler ile kontroller arasında anlamlı fark göstermediğini saptadık. Preeklampitik hastaların serum adiponektin değerleri ile ilgili çalışmalardan elde edilen sonuçlarda bir fikir birliği yoktur. Bazı araştırmacılar preeklampitik gebelerde serum adiponektin düzeyini anlamlı olarak yüksek bildirirken<sup>83-88</sup>, bazı çalışmalar tam tersi sonuç bildirmektedir.<sup>89</sup>

Ouyang ve ark. serum adiponektin düzeylerinin preeklampitik olgularda kontrollere oranla anlamlı olarak düşük olduğunu bildirmişlerdir. Fakat adiponektin düzeyleri ile preeklampsia şiddeti arasında bir korelasyon saptamamışlardır.<sup>90</sup> Benzer

şekilde D'Anna ve ark. hipoadiponektinemi ile preeklamps riski arasında güçlü bir ilişki saptamışlar ve hipoadiponektinin preeklamps patogenezinde rolü olabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca adiponektin düzeylerindeki düşüklüğün gebeliğin indüklediği hipertansiyon sendromlarının bir belirleyicisi olabileceğini belirtmişlerdir.<sup>89</sup>

Çalışmamızda serum adiponektin düzeyi ile hasta yaşı, kan basıncı gebelik haftası, doğum ağırlığı gibi değişkenlerin hiçbiri arasında korelasyon saptanmadı. Bu durum benzer bir çalışmada da bildirilmiştir. Naruse ve ark. 40 normal gebe, 15 preeklampitik gebe ve 40 gebe olmayan olgunun adiponektin değerlerini karşılaştırmışlardır. İlk etapta adiponektin değerlerinin normal gebelerde, gebe olmayan kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğunu ancak ayrıntılı analizde olgular hematokrit değerlerine göre düzeltildiğinde farkın ortadan kalktığını saptamışlardır. Preeklampitik gebelerde ise adiponektin değerlerinin, anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Bahsedilen çalışmada, gebe olmayan grupta, serum adiponektin düzeyi ile yaş, ortalama kan basıncı, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi arasında ilişki saptanmamıştır. Normal gebelerde ise, gebelik öncesi vücut kitle indeksi, gebelik haftası, gebelikte alınan kilo, fetusun doğum ağırlığı ile adiponektin arasında korelasyon bulunmamıştır.<sup>84</sup> Serum adiponektin düzeylerinin preeklampitik gebelerde kontrollere oranla anlamlı yüksek olduğunu bildiren ilk klinik çalışma Ramsey ve ark. tarafından yapılmıştır.<sup>86</sup> Bu çalışmada da adiponektin yüksek bulunmasına rağmen hiçbir metabolik parametre ile korelasyonu saptanmamıştır. Sonuç olarak araştırmacılar preeklampitik gebelerdeki artışın endotel hasarını azaltmak için fizyolojik bir cevap olarak oluştuğunu belirtmişlerdir.<sup>86</sup>

Preeklampitik gebelerde adiponektin seviyesi ile vücut kitle indeksi arasında ilişki saptayan tek çalışma vardır.<sup>87</sup> Hendler ve ark. ağır preeklampitik, vücut kitle indeksi  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> olan olgularda adiponektin seviyelerini düşük bulurken, ağır preeklampitik normal kilolu hastalarda yüksek bulmuşlardır. Bir başka çalışmada ise, fazla kilolu preeklampitik hastaların adiponektin seviyelerinin, normal kilolu preeklampitik kontrollere oranla düşük olduğu, plasental büyüme faktörünün ise anlamlı olarak yüksek olduğu izlenmiştir. Bahsedilen çalışmada serum adiponektin düzeyleri ile plasental büyüme faktörü arasında negatif korelasyon saptanması,

hipoadiponektineminin kilolu hastalarda preeklampsi patofizyolojisinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.<sup>88</sup>

Preeklampitik gebelerdeki azalmış adiponektin seviyesinin endotel disfonksiyonuyla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>91</sup> Ayrıca hipoadiponekteminin insülin direncini arttırdığı ve bunun da preeklampitik gebelerdeki aterosklerozu hızlandığı öne sürülmüştür.<sup>89</sup> Bir deneysel çalışmada kateterle damar hasarı oluşturulan bölgede subendotelyal adiponektin birikiminin olduğu, sağlam damar bölgelerinde bu birikimin olmadığı ortaya konmuştur. Serum adiponektin düzeylerindeki azalmanın hasarlı damardaki adiponektin birikimine bağlı olabileceği bildirilmiştir.<sup>92</sup> Schobel ve ark. ise adiponektin seviyelerinin azalmasını, preeklampitiklerde normal gebelere oranla daha fazla artan sempatik aktivasyona, glikokortikoidlere ve inflamatuvar sitokinlere bağlamışlardır.<sup>93</sup>

Waki ve ark. adiponektinin düşük, orta ve yüksek moleküler formlarının olduğunu göstermişlerdir.<sup>94</sup> Bub ve ark. her bir formun farklı biyolojik rolleri olduğunu göstermişler.<sup>95</sup> Kobayashi ve ark. da sadece yüksek moleküler formunun apoptozise karşı endotel hücrelerini koruduğunu ve preeklampitik gebelerde, oluşan endotel hasar ve disfonksiyonu azaltmak için adiponektinin yüksek moleküler formunun önemli derecede arttığını gözlemlemişlerdir.<sup>96</sup> Çalışmamızda adiponektin düzeylerinin preeklampitik gebelerde bir miktar yükselmiş olması ancak bu artışın istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamasının bir nedeni olarak total adiponektin kiti kullanımı olabilir.

Çalışmamızda plasentadaki patolojik bulgular ile adiponektin seviyesi arasında lineer bir ilişki saptanmamış olmasına rağmen, plasentadaki patolojik bulguların en yüksek olduğu (skor=6) durumda adiponektin seviyesinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Plasentada preeklampsiye bağlı histopatolojik değişiklikler belli bir seviyeye ulaştıktan sonra serum adiponektin düzeyinde artış oluyor olabilir. Ancak çalışmamızdaki bu tek bulguya dayanarak bu konuda yorum yapmak mümkün değildir. Placenta histopatolojisinin belli bir eşik değeri aşmasını takiben adiponektin seviyesinde yükselme olup olmadığını anlamak için daha fazla sayıda preeklampitik olgunun dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Preeklampitik olgularda adiponektin düzeylerini yüksek ya da düşük bulan çalışmaların hiçbirinde adiponektin düzey değişiklikleri objektif bir nedene bağlanamamıştır. Sonuç olarak preeklampitik hastaların serum adiponektin seviyelerini inceleyen çalışmalarda bir fikir birliği olmaması nedeniyle preeklampsi patogenezinde adiponektinin rolünün olup olmadığını anlamak zordur. Preeklampsi etyolojisinde adiponektinin rolünün netleşmesi ve plasenta histopatolojisi ve plasental yatak biyopsisi ile adiponektin ilişkisinin gösterilebilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ

Preeklampitik olguların plasenta histopatolojisi ve plasental yatak biyopsisi bulgularının serum adiponektin düzeyleri ile lineer ilişkisi görülmedi.

Preeklampitik olgularda adiponektin düzeylerinin plasenta histoloji skorunun en yüksek olduğu grupta (skor=6) anlamlı olarak artış saptandı.

Serum adiponektin düzeylerinin preeklampitik gebeler ile kontroller arasında fark görülmedi.

Preeklampitik hastalarda kontrollere oranla anlamlı olarak yüksek saptanan plasenta yatak biyopsi skoru, proteinüri, sistolik ve diastolik kan basınçları, serum LDH düzeyi gibi değişkenlerin hiçbiri ile adiponektin düzeyi arasında ilişki bulunmadı.

Adiponektin düzeyi ile doğum kilosu, plasenta ağırlığı, kreatinin, ürik asit değerleri arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı.

## 7. ÖZET

**Amaç:** Preeklampitik gebelerde maternal serum adiponektin seviyeleri ile plasenta yatak biyopsisi ve plasenta histolojisi arasındaki ilişkinin saptanması.

**Materyal ve Metod:** Preeklampsi tanısı konulan 32 gebe çalışma grubunu oluşturdu. Fetal gelişimin ve maternal kan basınçlarının normal olduğu 17 olgu ise kontrol grubunu oluşturdu. Sezaryen ile doğurtulan 20 preeklampitik gebeden ve 12 kontrol olgusundan plasenta ve zarlar ayrıldıktan sonra plasental yatak biyopsisi alındı. Doğumdan sonra plasentalar toplandı. Plasenta ve plasenta yatak biyopsileri, uteroplasental vasküler patoloji açısından incelendi. Serum adiponektin düzeyleri ELİSA kiti ile ölçüldü.

**Bulgular:** Serum adiponektin düzeylerinin preeklampitik gebeler ile kontroller arasında fark göstermediği saptandı. Preeklampitik olguların plasenta histopatolojisi ve plasental yatak biyopsisi bulgularının serum adiponektin düzeyleri ile lineer ilişkisi olmadığı saptandı. Preeklampitik olgularda adiponektin düzeyleri plasenta histoloji skorunun en yüksek olduğu grupta (skor=6), plasenta histoloji skoru 0 olan gruba göre daha yüksek saptandı (31.5 karşın 15.3,  $p<0.04$ ). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında plasenta ve plasenta yatak biopsi skorları preeklampitik gebelerde anlamlı olarak yüksekti.

**Sonuçlar:** Preeklampitik gebelerde adiponektin seviyelerinin plasentasyondaki bozukluğun belirlenmesinde yol gösteremeyeceği düşünüldü. Preeklampitik olguların plasenta histopatolojisi ve plasental yatak biyopsi bulgularının serum adiponektin düzeyleri ile ilişkisini gösteren ve plazma adiponektin düzeyinin preeklampsi etyolojisindeki rolünü gösteren daha geniş klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Preeklampsi, adiponektin, plasenta histopatolojisi, plasenta yatak biyopsisi

## 8. ABSTRACT

### **Association of the histopathology of placenta and placental bed biopsy with serum adiponectin levels in preeclampsia**

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the histomorphology of the placenta and the placental bed biopsy and to correlate this with serum adiponectin levels in preeclampsia.

**Materials and methods:** Thirty-two women with preeclampsia were compared with uncomplicated pregnancies. Twenty placental bed biopsies from preeclamptic pregnancies were compared with 12 from normal pregnancies. After birth the placentas were collected. Placental bed biopsies were obtained at caesarean section with direct visualization of the placental site. The placentas and placental bed biopsies were examined for uteroplacental vascular pathological features. Serum adiponectin levels were measured by an enzyme-linked ELISA.

**Results:** There were no significant differences between the two groups with regard to serum levels of adiponectin. Adiponectin levels were not linearly correlated with the histopathology of placenta and placental bed biopsies in both groups. However, a significant increase in adiponectin level was observed in preeclamptic women with a placental histopathology score 6, when compared to score 0 (31.5 vs 15.3,  $p < 0.04$ ). Compared with controls, scores of histology of placenta and placental bed biopsies were significantly higher in women with preeclampsia.

**Conclusion:** These data suggest that concentration of adiponectin is not predictive of placental histologic pathologies and placental bed vascular lesion in preeclampsia. The relation between higher placental histopathology scores and adiponectin levels needs further investigation.

**Keywords:** Preeclampsia, adiponectin, histomorphology of placenta, placental bed biopsy

## 9. KAYNAKLAR

1. Eren N, Öztekin Z. Halk sağlığının gelişimi, in Bertan M, Güler Ç (eds): Halkın sağlığında temel bilgiler. Ankara Güneş Kitabevi 1999; s:10-11.
2. Hebisich G. Hypertension and pregnancy. Schweiz Rundsch Med Prax 2003; 92(50):2137-2143.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı AÇSAP Genel Müdürlüğü: Ana Sağlığı Ankara 1992; s: 37-39.
4. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary and tertiary prevention of preeclampsia. Lancet 2001; 357(9251):209-215.
5. Tjoa ML, Oudejans CB, van Vugt JM, N-Blankenstein MA, van Wijk IJ. Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. Hypertens Pregnancy 2004; 23(2):171-189.
6. Dekker GA. Prediction and prevention of pregnancy induced hypertensive disorders: a clinical pathophysiologic study (thesis). Rotterdam: Erasmus university, 1989.
7. Khong TY, Sawyer IH. The human placental bed in health and disease. Reprod Fertil Dev 1991; 3:373-377.
8. Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. Br J Obstet Gynaecol 1981; 88:876-881.
9. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and small-for-gestational age infant. Br J Obstet Gynaecol 1986; 93:1049-1059.

10. Salafia CM, Minior VK, Pezzullo JC, Popek EJ, Rosenkrantz TS, Vintzileos AM. Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks gestation: associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1049–1057.
11. Voigt HJ, Becker V. Uteroplacental insufficiency comparison of uteroplacental blood flow velocimetry and histomorphology of placental bed. *J Maternal-Fetal Invest* 1992; 2:251-255.
12. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel derived hormone adiponektin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:293-300.
13. Yokota T, Orinati K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96; 1723-1732.
14. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002; 277:1384-89.
15. WHO/MCH: Hypertensive disorders of pregnancy, report of a WHO/MCH interregional collaborative study. Geneva 1991; p:12-62.
16. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: p:1-22.
17. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hanks GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics*. 21th edition Connecticut, the McGraw- Hill 2001; p:567-609
18. Haddad B, Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Ann Med* 1999; 31(4):246-252.
19. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placenta, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Eng J Med* 1998; 339:667-671.

20. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Practice Bulletin no. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2002; 99:159-167.
21. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Crisafulli A, Ientile R, Buemi M, Squadrito F. Neurokinin B and nitric oxide plasma levels in pre-eclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *BJOG* 2004; 111(10):1046-1050.
22. Kaya E. Gebelik hipertansiyonu, preeklampsi ve eklampsi. Nobel Kitabevi 2001; 660-670.
23. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno kKJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics*. 21th edition Connecticut, the McGraw-Hill 2001; p:174-178.
24. WHO/MCH/MSM: Safe matherhood. Detecting preeclampsia: a practical guide, Geneva, 1992 (3); p: 33-35.
25. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV,Clark SL. *Williams Obstetrics*. 21th edition Connecticut, the the McGraw-Hill 2001; p:181-189.
26. Nicolaides KH, Rizzo G, Hecher K, (Çeviri editörü Doç.Dr.B Hayri Ermiş). *Plasental ve Fetal Doppler*. 2. baskı Parthenon publishing. 2002; s: 36-37.
27. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69(1):1-7.
28. Zygmunt M. Placental circulation: Clinical significance. *Early Pregnancy* 2001; 5(1):72-73.
29. Ong SS, Baker PN, Mayhev TM, Dunn WR. Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(2):572-579.

30. Rocca B, Loeb AL, Strauss JF 3rd, Vezza R, Habib A, Li H, FitzGerald GA. Directed vascular expression of the thromboxane A2 receptor results in intrauterine growth retardation. *Nat Med* 2000; 6(2):219-221.
31. Fitzgerald DJ, Rock W. Tromboxane A2 synthesis in pregnancy induced hypertension. *Lancet* 1990; 335:751-754.
32. Di Iorio R, Marinoni E, Anceschi MM, Emiliani S, Letizia C, Cosmi EV. Amniotic fluid endothelin-1 levels are increased in pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation. *Am J Reprod Immunol* 1996; 36(5):260-263.
33. Safflas AF, Beydoun H, Triche E. Immunogenetic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2005; 106(1):162-172.
34. Redman CWG, Sacks CP, Sergeant IL. Preeclampsia:an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:499-500.
35. Hayashi M. Aetiology of pre-eclampsia and thrombophilic genetic mutations. *Clin Sci (London)* 2003 Sep; 105(3):269-271.
36. Savvidou MD, Lees CC, Parra M, Hingorani AD, Nicolaides KH. Levels of C-reactive protein in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *BJOG* 2002; 109(3):297-301.
37. Myatt L, Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol* 2004; 122(4):369-382.
38. Takagi Y, Nikaido T, Toki T, Kita N, Kanai M, Ashida T, Ohira S, Konishi I Levels of oxidative stress and redox-related molecules in the placenta in preeclampsia and fetal growth restriction. *Virchows Arch* 2004; 444(1):49-55.
39. Von Dadelszen P, Magee LA. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81(7):642-648.

40. Dekker GA, de Vries JI, Dozlitisch PM, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173(4):1042- 1048.
41. Mello G, Parretti E, Fatini C, Riviello C, Gensini F, Marchionni M, Scarselli GF, Gensini GF, Abbate R. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension* 2005; 45(1):86-91.
42. Çiçek NM, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara Güneş Kitabevi 2004; s: 313-325.
43. Moutquin JW, Rainville C: A prospective study of blood pressure in pregnancy: prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol;* 1985;151:191-192.
44. Sibai BM, Anderson GD. Eclampsia.II.clinical significance of laboratory findings. *Obstet Gynecol* 1990; 59:153.
45. 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; 24(8):628-632.
46. Xiong G, Wang Z, Yu Q. The predictive value of plasma fibronectin concentration on fetal growth retardation and preeclampsia at earlier stage of the third trimester. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi(abstract)* 2001; 36(12):734-737.
47. 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.
48. Ray J, Vasishta K, Kaur S: Calcium metabolism in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 66(3):245-250.
49. Hirai N, Yanaihara T, Nakayama T: Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159,27-31.

50. Rinehart BK, Terrone DA, Lagoo-Deenadayalan S, Barber WH, Hale EA, Martin JN Jr, Bennett WA. Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin 1beta, and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(4):915–920.
51. Omu AE, Al-Qattan F, Diejomaoh ME, Al-Yatama M. Differential levels of T helper cytokines in preeclampsia: pregnancy, labor and puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78(8):675–680.
52. Bersinger NA, Odegard RA. Second and third trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small for gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(1):37–45
53. Florio P, Ciarmela P, Luisi S, Palumbo MA, Lambert-Messerlian G, Severi FM, Petraglia F. Pre-eclampsia with fetal growth restriction: placental and serum activin A and inhibin A levels. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16(5):365-372.
54. Keelan JA, Taylor R, Schellenberg JC, Groome NP, Mitchell MD, North RA. Serum activin A, inhibin A, and follistatin concentrations in preeclampsia or small for gestational age pregnancies. *Obstet Gynecol* 2002; 99(2):267-274.
55. Hamasaki T, Masuzaki H, Miyamura T, Yoshimura S, Hamaguchi N, Ishimaru T. High concentrations of serum inhibin in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 71(1):7-11.
56. D'Antona D, Reis FM, Benedetto C, Evans LW, Groome NP, de Kretser DM, Wallace EM, Petraglia F. Increased maternal serum activin A but not follistatin levels in pregnant women with hypertensive disorders. *J Endocrinol* 2000; 165(1):157-162
57. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Leonardi I, Buemi M, Jasonni VM. Is mid-trimester maternal serum inhibin-A a marker of preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81(6):540-543.

58. Sagawa N, Yura S, Itoh H, Mise H, Kakui K, Korita D, Takemura M, Nuamah MA, Ogawa Y, Masuzaki H, Nakao K, Fujii S. Role of leptin in pregnancy-a review. *Placenta* 2002; 23 Suppl A: 80-86.
59. Tommaselli GA, Pighetti M, Nasti A, D'Elia A, Guida M, Di Carlo C, Bifulco G, Nappi C. Serum leptin levels and uterine Doppler flow velocimetry at 20 weeks' gestation as markers for the development of pre-eclampsia. *Gynecol Endocrinol.* 2004; 19(3):160–165.
60. Raykovic A, Catalano PM, Makinov MR: Elevated homocysteine levels with preeclampsia. *Obstet gynecol* 1997; 90:168-171.
61. Wang J, Trudinger BJ, Duarte N, Wilcken DE, Wang XL. Elevated circulating homocysteine levels in placental vascular disease and associated preclampsia. *British Journal of Obstet and Gynecol* 2000; 107:935-938.
62. Cotter AM, Mooloy AM, Scott JM, Dary ST. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(4):781-785.
63. Rajkovic A, Makinov MR. Plasma homocysteine concentrations in eclamptic and preeclamptic African women postpartum. *Obstet Gynecol* 1999; 94:355-363.
64. Çiçek NM, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Ankara Güneş Kitabevi 2004; s:54-55.
65. Schwarze A, Nelles I, Krapp M, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K, Axt-Fliedner R. Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271(1):46-52.
66. 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.
67. Olsen SF, Secher nNJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:382-395

68. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly jJC, Lee R, Hunt BJ,et all. Effect of antioxidants on the occurrence of the preeclampsia in women at increased risk: a randomized trial. *Lancet* 1999; 354:810-816.
69. Steegers EAP. *Textbook of perinatal medicine*. London: 1998;1889
70. Madazlı R, Gebelik ve hipertansiyon/ preeklampsi yönetimi. *Maternal-fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Kılavuzları 2005 Güneş Kitabevi*; s:73-79.
71. Frühbeck G, J Gomez-Ambrosi, FJ Muruzabal, MA Burrell. The adipocyte: A model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physical Edocrine Metal* 2001; 280:e: 827-847
72. Wiecek A, F Kokot, J Chudek, M Adamczak. The adipose tissue a novel endocrine organ of interet to the nephrologists. *Nefrol Dial Transplant* 2002; 17:191-195
73. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2002; 13(1):18-23
74. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002; 277:25863-25866
75. Matsubara M, Maruoka S & Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normalweight and obese women. *European Journal of Endocrlnology* 2002; 147:173-180.
76. Hrose H, Kawai T. Yamarnoto Y.Taniyama M,Tomita M. Matsubara K et al. Effects of pioglitazone on metabolic parameters body fat distribution and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002; 51:314-317.
77. Yamamoto Y, Hirose H, Miyashita K, Nishikai K, Saito L Taniyama M et al. PPAR gamma2 gene Pro12Ala polymorphism may influence serum level of an adipocyte-derived protein, adiponectin in the japanese population. *Metabolism* 1 2002; 51: 1407-1409.

78. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T & Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than that with optimal blood pressure. *Diabetes Care* 2002; 25: 971-976.
79. Macda N, Shimomura i, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nature Medicine* 2002; 8: 731-737
80. Ouchi Nt Kihara S, arita Y, Macda K. Kuriyama H. Okamoto Y et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-2476.
81. Friedman SA, Taylor RN, Roberts JM. Pathophysiology of preeclampsia. *Clin Perinafol* 991; 18: 661-682.
82. Ouchi Nt Kihara S, arita Y, Macda K. Kuriyama H. Okamoto Y et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-2476.
83. Takemura Y, Osuga Y, Koga K, Tajima T, Hirota Y, Hirata T, et al. Selective increase in high molecular weight adiponectin concentration in serum of women with preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2007; 73:60–65.
84. Naruse K, Yamasaki M, Umekage H, Sado T, Sakamoto Y, Morikawa H. Peripheral blood concentrations of adiponectin, an adipocyte-specific plasma protein, in normal pregnancy and pre-eclampsia. *J Reprod Immunol* 2005; 65:65–75.
85. Lu DH, Yang XF, Wu YZ, Wang HZ, Huang HF, Dong M. Serum adiponectin, leptin and soluble leptin receptor in pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 95:121–126.
86. Ramsay JE, Jamieson N, Greer IA, Sattar N. Paradoxical elevation in adiponectin concentrations in women with preeclampsia. *Hypertension* 2003; 42:891–894.
87. Hendler I, Blackwell SC, Mehta SH, Whitty JE, Russell E, Sorokin Y, et al. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese

pregnant women with and without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:979–983.

88. Suwaki N, Masuyama H, Nakatsukasa H, Masumoto A, Sumida Y, Takamoto N, et al. Hypoadiponectinemia and circulating angiogenic factors in overweight patients complicated with pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1687–1692.

89. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Giordano D, Benedetto AD, Jasonni VM. Plasma adiponectin concentration in early pregnancy and subsequent risk of hypertensive disorders. *Obstet Gynecol* 2005; 106:340–344.

90. Ouyang Y, Chen G, Huizhen C. Reduced plasma adiponectin and elevated leptin in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007; 98:110-114

91. Shinohara K, Wakatsuki A, Watanabe K, Ikenoue N, Fukaya T. Plasma adiponectin concentrations in women with pre-eclampsia. *Hypertension* 2004; 43:e17.

92. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocyte derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vaskuler walls. *Horm Metab Res* 2000; 103:1057-1063

93. Shinohara K, Wakatsuki A, Watanabe K, Ikenoue N, Fukaya T. Plasma adiponectin concentrations in women with pre-eclampsia. *Hypertension* 2004; 43:e17.

94. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, Hara K, Hada Y, Vasseur F, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowak, T. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J. Biol. Chem.* 2003; 278, 40352–40363.

95. Bub JD, Miyazaki T, Iwamoto Y. Adiponectin as a growth inhibitor in prostate cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 340:1158–1166.

96. Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, Walsh K, Kumada M, Abe Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ. Res.* 2004; 94, e27–31.

## RESİM, TABLO ve GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen olguların demografik bulguları	33
Tablo 2: Preeklampsi ve kontrol grubunda plasenta histopatolojik bulguları	34
Tablo 3: Preeklampsi ve kontrol grubunda plasenta yatak biyopsisi bulguları	34
Tablo 4: Serum adiponektin düzeyi ile bağıntılı faktörler	35
Grafik 1: Plasenta skoru ile serum adiponektin düzeyleri	35
Resim 1: Plasentada villöz fibrozis	36
Resim 2: Plasentada perivillöz fibrin birikimi	36
Resim 3: Plasenta sinsityal nod artışı	37
Resim 4: Plasentada sitotrofoblast proliferasyonu	37
Resim 5: Plasental yatakta trombus	38
Resim 6: Plasental yatakta ekstravillöz trofoblast artışı	38

## ÖZGEÇMİŞ

<b>AD SOYAD</b>	ÖZLEM ÜLKER
<b>DOĞUM YERİ</b>	KARS
<b>DOĞUM TARİHİ</b>	16.10.1977
<b>MEDENİ HALİ</b>	BEKAR
<b>TELEFON</b>	05332411259
<b>E-POSTA</b>	dr_ozlemulker@hotmail.com
<b>EĞİTİM</b>	
<b>İLKÖĞRETİM</b>	ŞİRİNEVLER İLKOKULU
<b>ORTAÖĞRETİM</b>	ÖZEL ÇAVUŞOĞLU KOLEJİ
<b>LİSE</b>	ÖZEL ÇAVUŞOĞLU KOLEJİ
<b>ÜNİVERSİTE</b>	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
<b>İHTİSAS</b>	DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM A. D.
<b>YABANCI DİL</b>	İYİ DERECEDE İNGİLİZCE
<b>MESLEKİ TECRÜBELER</b>	2003–2008 DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM BÖLÜMÜ