



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

PREEKLAMPSİ ŞİDDETİNİ ÖNGÖRMEDE MATERNAL SERUM HIGH
SENSİTİVE C-REAKTİVE PROTEİN DEĞERLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE
POSTPARTUM KALICI HİPERTANSİYON VE PROTEİNÜRİ GELİŞİMİ İLE
KORELASYONU

Dr. Esra ŞAHİN GÜNEŞ

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2014



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

**PREEKLAMPSİ ŞİDDETİNİ ÖNGÖRMEDE MATERNAL SERUM HIGH
SENSİTİVE C-REAKTİVE PROTEİN DEĞERLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE
POSTPARTUM KALICI HİPERTANSİYON VE PROTEİNÜRİ GELİŞİMİ İLE
KORELASYONU**

Dr. Esra ŞAHİN GÜNEŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Gürkan UNCU

BURSA - 2014

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Kısaltma Listesi.....	iii
Özet.....	v
İngilizce Özet.....	vi
1.Giriş.....	1
1.1. Terminoloji.....	3
1.2.Sınıflandırma.....	3
1.2.a.Kronik Hipertansiyon.....	4
1.2.b.Gestasyonel Hipertansiyon.....	4
1.2.c.Kronik Hipertansiyona Superempoze Olan Preeklampsi...5	
1.2.d.Preeklampsi.....	5
1.2.e.Eklampsi.....	6
1.3.Epidemiyoloji.....	6
1.3.1.İnsidans.....	6
1.3.2.Risk Faktörleri.....	6
1.4.Preeklampsi Patogenezi.....	7
1.5.Preeklampsi Komplikasyonları.....	12
1.6.Preeklampsi Yönetimi.....	16
1.6.1.Hafif Preeklampside Tedavi.....	17
1.6.2.Şiddetli Preeklampside Tedavi.....	17
1.7.Preeklampsi Öngörüsü.....	22
1.8.Preeklampsinin Önlenmesi.....	26
1.9.C- Reaktif Protein.....	27
2.Materyal ve Method.....	30
3.Bulgular.....	33
4.Tartışma ve Sonuç.....	39
5.Kaynaklar.....	46
6.Teşekkür.....	57
7.Özgeçmiş.....	58

KISALTMA LİSTESİ

- Hs-CRP:** Yüksek duyarlılıklı C reaktif protein
IL: İnterlökin
TNF: Tümör nekroz faktör
IFN: İnterferon
TGF: Transforming büyüme faktörü
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
DIC: Yaygın damar içi pıhtılaşma
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
HLA: İnsan lökosit antijeni
VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
PIGF: Plasenta kökenli büyüme faktörü
sFlt: Çözülebilir fms benzeri tirozin kinaz
PGI: Prostatiklin
TXA: Tromboksan
NO: Nitrik oksit
NOS: Nitrik oksit sentetaz
RAAS: Renin – anjiotensin – aldesteron sistemi
VSM: Vasküler sitoplazma membranı
ICAM: İntrasellüler adezyon molekülü
VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü
LDH: Laktik dehidrogenaz
MgSO4: Magnezyum sülfat
IV: İntrevenöz
IM: İntramusküler
CVP: Santral venöz basınç
ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim
HCG: İnsan koryonik gonadotropin
AFP: Alfa fetoprotein
PAPP-A: Gebelikle ilişkili plazma protein - A

AHA : Amerikan kalp cemiyeti
PPV : Pozitif prediktif değer
NPV : Negatif prediktif değer
VKİ : Vücut kitle indexi
SKB : Sistolik kan basıncı
DKB : Diastolik kan basıncı
OAB : Ortalama arter basıncı
SGA : Gestasyonel yaşa göre küçük
AGA : Gestasyonel yaşa göre normal
IUGR : İntrauterin gelişim geriliği

ÖZET

Bu çalışmada 24. ve 40. gestasyonel haftaları arasındaki sağlıklı, hafif preeklampitik ve ağır preeklampitik gebelerde, maternal serum hs-CRP seviyelerinin preeklampsinin şiddetiyle ilişkisini saptamayı ve postpartum kalıcı hipertansiyon ve proteinüri gelişimi ile korelasyonunu değerlendirmeyi amaçladık.

Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AB. Kliniği'ne 01.01.2012 – 01.01.2014 tarihleri arasında başvuran, 28 – 40. gebelik haftaları arasında; 20 ağır, 20 hafif preeklampitik gebeler ile 20 normotansif sağlıklı kontrol grubunu oluşturan gebelerden oluşmaktadır. Çalışma prospektif vaka kontrol çalışması olarak gerçekleştirilmiştir. Hastaların gebelikteki ve postpartum hs-CRP değerleri ELİZA yöntemi ile ölçülmüştür.

Kontrol, hafif preeklampisi, ağır preeklampisi gruplarında medyan hs-CRP değerleri gebelikte ve postpartum olmak üzere sırasıyla kontrol grubunda 4,40 (1:10) mg/L, 2,65 (0:10) mg/L; hafif preeklampside 8,20 (2,80:10,20) mg/L, 1,85 (0:10) mg/L; ağır preeklampside ise 7,30 (1,20:36) mg/L, 2,30 (0:7) mg/L olarak hesaplanmıştır. Preeklampitik hastalarda kontrol grubuna göre gebelikteki hs-CRP seviyeleri istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,043$). Preeklampitik hastalar içinde postpartum 8.haftada proteinüri ve/veya hipertansiyonu devam eden kadınların bakılan hs-CRP değerleri ile postpartum proteinüri ve/veya hipertansiyonu olmayanlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Preeklampisi patogenezinde enflamasyonun rolünden yola çıkarak yaptığımız çalışmada hs-CRP seviyelerini preeklampitik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulduk. Ancak preeklampisi şiddetini öngörmede belirli bir cut-off hs-CRP değerini saptamak ve postpartum kardiyovasküler riskler ile ilişkisini ortaya koyabilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: hs-CRP, preeklampsi, gebelik, hipertansiyon, proteinüri.

SUMMARY

Maternal Serum High Sensitive C-Reactive Protein Levels to Predict The Severity of Preeclampsia and Correlation with Postpartum Persistence of Hypertension and Proteinuria

In this study we aimed to find the predictive value of maternal serum hs-CRP levels for severity of preeclampsia by searching it in normotensive healthy pregnant women, mild and severe preeclamptic patients at 24.-40. gestational age. We also aimed to find a correlation between hs-CRP levels and postpartum persistence of hypertension and proteinuria.

20 severe preeclamptic, 20 mild preeclamptic patients and 20 normotensive gestational age matched pregnant women, attending to the Obstetrics Department of Uludağ University between January 2012 and January 2014, were taken into the study. The study designed as a prospective case- control study. Hs-CRP concentrations were measured with enzyme-linked immunosorbent assay (ELIZA).

Median hs-CRP measurements were 4,40 (1:10) mg/L, 8,20 (2,80:10,20) mg/L, 7,30 (1,20:36) mg/L in normotensive, mild and severe preeclamptic women respectively. Postpartum levels of serum hs-CRP were 2,65 (0:10) mg/L, 1,85 (0:10) mg/L, 2,30 (0:7) mg/L respectively in the same study groups. Preeclamptic patients demonstrated significantly higher serum concentrations of hs-CRP when compared to the normotensive pregnant women ($p=0,043$). In normotensive pregnancies, prepartum and postpartum levels of hs-CRP did not significantly differed in contrast to preeclamptic patients. In preeclamptic patients who had proteinuria or/and hypertension persistence in postpartum period did not have significant hs-CRP change compared to ones without proteinuria and hypertension in postpartum period.

We found increased hs-CRP levels in preeclamptic women in comparison with normotensive pregnant. But further studies are required to

clarify a cut-off value for hs-CRP to predict the severity of preeclampsia and find a relationship with postpartum cardiovascular risks.

Key words: hs-CRP, preeclampsia, pregnancy, hypertension, proteinuria.

GİRİŞ

Preeklampsi; gebeliğe özgü endotel disfonksiyonu ve vazospazma sekonder azalmış organ perfüzyonu ile seyreden, tüm gebeliklerin %7-10' nu komplike eden, multisistemik bir bozukluktur (1). Preeklampsinin patofizyolojik gelişimi çok yönlü olup maternal spiral arterlerin, endovasküler sitotrofoblastlar tarafından yetersiz invazyonu sonucunda geliştiği bilinmektedir. Bu yetersiz invazyon nedeniyle spiral arterler, düşük kapasiteli yüksek dirençli damarlardan, yüksek kapasiteli düşük dirençli uteroplental damarlara yeterince dönüşemezler. Endovasküler trofoblastların göçü gebeliğin erken döneminde meydana geldiğinden preeklampsinin klinik tablo oluşmadan çok önce başladığı bilinmektedir.

Etyolojisi tam olarak aydınlatılamadığı için günümüzde etkili primer korunma mümkün görünmemektedir (2). Perinatal morbidite ve mortaliteyi arttıran preeklampsinin önlenmesi, neonatal ve maternal sonuçları iyileştirebilir. Bu nedenle preeklampsinin erken saptanması uygun koruyucu önlemlerin alınmasına yardımcı olur (3). Preeklampsinin öngörülebilmesi hatta erken teşhisi için yeni tanı yöntemleri geliştirilmesi, patofizyolojik bozuklukların düzeltilmesi için yeni tedavi metodları bulunması gerekmektedir.

Nihai olarak, değişik derecelerde uç-organ hasarı ile seyreden bu süreç yaygın maternal endotel hücre disfonksiyonu ile açıklanmaktadır. Kendi başına normal gebeliğin maternal enflamatuar cevabı stimule ettiğine dair kanıtlar mevcuttur ve preeklampside gebeliğe karşı artmış ya da gelişmiş bir enflamatuar yanıt söz konusudur (4). Bu süreçle ilgili tartışma ve ikilemleri çözmek amacıyla pekçok enflamatuar belirteç araştırılmıştır (5). Bu belirteçlerden biri de "high-sensitive C- reactive protein" (hs- CRP)dir. CRP (c reactive protein); 206 aminoasit içeren ve 5 alt birimden oluşan bir polipeptittir. CRP; doku hasarı, enfeksiyon ve enflamasyona karşı cevap olarak hepatositlerden sentezlenen; IL-6 (interlökin-6), TNF- α (tümör nekroz faktör- α) gibi sitokinler ile salınımı düzenlenen bir akut faz proteindir (6). Son

zamanlarda elde edilen veriler CRP'nin endotelyal disfonksiyona katkıda bulunarak aterogenezde direkt rol oynadığını düşündürmektedir (7). CRP aterom plağı ile bulunur, vasküler disfonksiyonla ilişkilidir, vasküler endotelyumdan inflamatuvar medyatörlerin sekresyonunu kolaylaştırır, monositlerin, güçlü bir prokoagulan madde olan doku faktörü sentezlemesini uyarır. Aynı zamanda aktive komplemana bağlanabilir. Hücre adezyon moleküler düzeninde rol oynar ve makrofajlar tarafından LDL alınmasına aracılık eder. Bunlar da CRP'nin aterosklerotik lezyonlarda önemli ve direkt bir rol oynadığını ve kardiyovasküler morbiditeyi arttırdığını göstermektedir (8).

Günümüzde hs-CRP' nin, özellikle 3 mg/L ve üzeri değerlerde, sağlıklı görünen bireylerde altta yatan aterosklerozisin varlığını göstermede ve aterosklerotik damar hastalığı olanlarda ise tekrarlayıcı olayların riskini belirlemede noninvaziv belirteç olarak kullanımı birçok çalışmada ele alınmıştır (9-11). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar hs-CRP'nin ateroskleroz ve koroner arter hastalığında önemli risk faktörü olduğunu göstermiştir (9-11). CRP doğrudan endotelyal hücreler üzerindeki adezyon molekülünü ve umbilikal ven endotelyal hücrelerindeki kemokin üretimini uyarmaktadır. Akut koroner arter hastalığı, stabil angina pectoris ve miyokard infarktüsü hikayesi olan hastalarda yüksek CRP düzeylerinin gelecekteki kardiyovasküler olaylarla ilişkili olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (12).

Gebeliğin hipertansif hastalıkları kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve süperempoze preeklampsiyi kapsamaktadır. Gebeliklerin %10'u hipertansif hastalıklardan, %3'ü ise preeklampside etkilenmektedir (13). Preeklampside maternal morbidite ve mortalite mevcut tablonun ağırlığına göre değişmektedir. Bu nedenle gebelikte görülen hipertansif hastalıkların ayırımını yapmak ve terminolojiyi bilmek önemlidir.

1.1.Terminoloji

Hipertansiyon; en az 6 saat ara ile iki defa yapılan ölçümlerde kan basıncının 140/90 mmHg veya üzerinde olması durumudur (14).

Proteinüri; en az 6 saat ara ile alınan idrar örneğinde iki veya daha fazla kez 1+ ya da 2+ proteinin bulunması ya da 24 saatlik idrarda 300 mg/L'den fazla protein bulunması durumudur. Proteinürinin nedeni glomerul kapillerlerinin geçirgenliğindeki artıştır. İdrarda kaybedilen proteinin %50-60'ını albumin oluşturur.

Preeklampsi; gebeliğin 20.haftasından sonra proteinüri ile beraber hipertansiyonun görülmesi durumudur. Trofoblastik hastalık ve çoğul gebelik durumunda 20. gebelik haftasından önce ortaya çıkabilir.

Eklampsi; preeklampsi tablosuna tonik ve klonik konvülsiyonların eklenmesidir.

1.2.Sınıflandırma

Gebeliğin hipertansif hastalıkları ortaya çıkan klinik tablolara göre yapılmaktadır. "National High Blood Pressure Education Program Working Group" (15) 2000 raporunda gebelerde görülen hipertansiyon şu şekilde sınıflandırılmıştır:

- a. Kronik Hipertansiyon
- b. Gestasyonel Hipertansiyon
- c. Kronik Hipertansiyona Superempoze olan Preeklampsi
- d. Preeklampsi
- e. Eklampsi

1.2.a. Kronik Hipertansiyon

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">i- Gebelikten önce varolduğu bilinen veya gebeliğin 20.haftasından önce ortaya çıkan hipertansiyondur.ii- Postpartum 12 haftadan uzun süre devam eder (16). |
|--|

Kronik hipertansiyon için risk faktörleri; multigravida, obezite, aile öyküsü, 30 yaş üzeri olma ve diğer organ patolojilerine sahip olmadır. Kesin etyolojisi bilinmemekle beraber multifaktöriyel olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Kronik hipertansiyonu olan gebelerde süperempoze preeklampsi, ablasyo plasenta, fetal intrauterin gelişme geriliği ve prematüre risklerinin artmış olduğu bilinmektedir (17).

Hastanın takibine 20. gebelik haftasından sonra başladığı durumlarda tanıyı koymak zorlaşmaktadır. Böyle durumlarda ayırıcı tanı postpartum kan basıncı değerlerinin yüksek seyretmesi ile konulmaktadır.

1.2.b. Gestasyonel Hipertansiyon

- i- 20.gebelik haftasından sonra ortaya çıkan geçici hipertansiyondur.
- ii- Postpartum 12. haftaya kadar kanbasıncı normale döner.
- iii- Proteinüri bu tabloya eşlik etmez.

1.2.c. Kronik Hipertansiyona Superempoze Olan Preeklampsi

- i- Kronik hipertansiyon tanısı konulmuş bir gebede bu tabloya yeni başlayan proteinüri eklenmesidir.

1.2.d. Preeklampsi

Tanı kriterleri (18):

- i- 20. Gebelik haftasından sonra daha önce normal kan basıncına sahip kadında sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri ve/veya diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde ölçülmesi
- ii- 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzerinde protein atılımı

Ödem, birçok sağlıklı gebede de görülebildiğinden günümüzde tanısız kriter olarak kabul edilmemektedir (1).

Preeklampsik bir hastada aşağıdaki bulgulardan herhangi birinin olması durumunda **şiddetli preeklampsi** tanısı konur (14).

a) En az 6 saatlik ara ile iki defa yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının 160 mmHg veya daha fazla, diastolik kan basıncının ise 110 mmHg veya daha fazla olması

b) 24 saatlik idrarda 5 gr veya daha fazla proteinürinin olması

c) Oligüri (< 400 ml/ 24 saat)

d) Serebral veya görme bozuklukları

e) Devam eden epigastrik ağrı, bulantı veya kusma

- f) Pulmoner ödem veya siyanoz
- g) Trombositopeni
- h) Fetal büyüme geriliği
- i) Serum kreatinin seviyesinde yükselme
- j) Mikroanjiopatik hemolitik anemi

1.2.e. Eklampsi

- i- Preeklampitik bir kadında yeni başlayan grand mal konvülsiyonların varlığı eklampsi olarak tanımlanır.
- ii- Konvülziyon ve komaya neden olabilecek diğer tanılar dışlanmalıdır.

Eklampside konvülsiyonlar tonik-klonik tiptedir ve doğumdan önce, doğum sırasında ve doğumdan sonra görülebilir. Postpartum eklampsi en çok doğumdan 48 saat sonra görülmesine rağmen postpartum 10. güne kadar ortaya çıkabilir (1). 399 eklampitik hastanın değerlendirildiği bir çalışmada eklampsinin majör maternal komplikasyonlarını; %10 ablasyo plasenta, %11 HELLP sendromu, %6 DIC (yaygın intravasküler koagülasyon), %7 nörolojik defisit ve aspirasyon pnömonisi, %5 pulmoner ödem, %4 kardiyovasküler arrest, %4 akut böbrek yetmezliği, %1 maternal ölüm olarak rapor etmişlerdir (19).

1.3. Preeklampside Epidemiyoloji

1.3.1. İnsidans

Gebeliğin hipertansif hastalıklarının görülme sıklığı toplumsal özelliklere göre değişiklik göstermekle birlikte genel insidans %6-20'dir. Ağır preeklampsiye %1'den az, eklampsiye ise %0,1 oranında rastlanmaktadır. Eklampsi insidansı gelişmiş ülkelerde 1/2000, gelişmekte olan ülkelerde ise 1/100-1700 arasındadır (20).

1.3.2. Risk Faktörleri

Preeklampsinin gelişiminde pek çok risk faktörü tanımlanmıştır.

Preeklampsi için risk faktörü olarak kabul edilen durumlar:

- a. Önceki gebeliklerde preeklampsi öyküsü
- b. Ailesinde preeklampsi-eklampsi hikayesi
- c. Yaş
- d. Nulliparite
- e. Siyah ırk
- f. Çoğul gebelik
- g. Obezite
- h. Molar gebelik
- i. Non immun fetal hidrops
- j. Sistemik hastalıklar (Diabetes mellitus, kronik hipertansiyon, renal patolojiler, bağ dokusu hastalıkları, vs...)
- k. Düşük sosyoekonomik yapı
- l. Kalıtım

Gebeliğe bağlı hipertansiyon öncelikle nulliparların hastalığıdır (21). ABD'de tüm nullipar gebeliklerde insidansı %6-7'dir.

Triploidi, hipertiroidizm, yardımcı üreme teknikleri, hiperemesis, epilepsi preeklampsiyle ilişkilendirilen diğer risk faktörleri arasındadır (22). Ancak bu durumların preeklampsi ile birlikteliği tam olarak kanıtlanmamıştır.

1.4.Preeklampsi Patogenezi

Preeklampside glomerüler kapiller endotelial hücrelerde oluşan ve glomerüloendotelyozis adını alan değişiklikler, hipertansiyonun diğer şekillerinde veya renal hastalıklarda görülmez ve gebelikten sonra gözden kaybolur. Bu nedenle; her ne kadar önceden mevcut olan esansiyel hipertansiyon, mikrovasküler hastalıklar, endokrinolojik ve koagülatif bozuklukların preeklampsi gelişiminde zemin hazırladığı düşünülse de preeklampsi farklı bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Gebeliğin neden olduğu hipertansiyonun etyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konudabirçok teori ortaya atılmıştır (Preeklampsi patogenezinde öne çıkan

faktörler Tablo-1’de sıralanmıştır). Spiral arterlerdeki yüzeysel endovasküler sitotrofoblast invazyonu ve endotelial hücre disfonksiyonu, etyolojisinin halen bilinmemesinin yanında preeklampsinin iki anahtar mekanizması olarak belirtilmektedir (23).

Preeklampsinin gelişmesinde erken patofizyolojik olayın plasental hipoperfüzyon olduğu iddia edilmektedir. Preeklampitik ve normal gebe kadınlar arasındaki en erken tespit edilen ayırıcı fark, yaklaşık 20.gebelik haftasında plasental yataktaki spiral arteriollerde bulunur. Normal gebelerde trofoblastik hücreler arteriol duvarlarını işgal ederler ve bunların yerine geçerler. Bu durum vazokonstriksiyon yapamayan dilate olmuş damarların oluşumu ile sonuçlanır. Bu damarlarda trofoblastik hücreler (fetal orijinli) maternal kan ile direkt bağlantı kurarlar. Preeklampitik gebelerde ise trofoblastik hücreler invazyonda başarısızlık gösterip, muskulo-elastik elementleri kalan ve böylece vazokonstriksiyon yapabilen daha küçük çaplı damarlanmaya yol açarlar. Endovasküler trofoblast hücreleri spiral arterlerin endotel hücrelerinin yerine geçer ve media tabakasını invaze ederler. Böylece medianın elastik, muskuler ve nöral yapıları hasara uğrarlar (24). Endovasküler sitotrofoblast hücrelerinin normal adezyon reseptör fenotiplerini değiştirdikleri ve böylece yerine geçtikleri endotel hücrelerini taklit ettikleri gösterilmiştir. Dolayısıyla bu süreç trofoblastların hücre yüzey reseptörlerinde immunolojik olarak uyarılmış bir hata ile sonuçlanmaktadır. Etkilenen damarlar genellikle uterusun spiralarterlerinin terminal segmentleri olup vazodilatasyon yapamamaları nedeniyle plasental kan akımında azalmaya yol açarlar.

Birçok araştırmacı, sağlıklı kadınlarda preeklampsi gelişimini fetus ve anne arasındaki immunolojik etkileşimin başarısızlığına bağlamışlardır (25). Nulliparlarda daha sık görülmesi, partner değiştirenlerde sıklığının azalması immunolojik görüşü destekler nitelikte bulgulardır. Organ reddinden sorumlu tutulan immunolojik anormallikler preeklampitik kadınlarda da araştırılmıştır (26). Ekstravillöz trofoblast hücreleri HLA (Human Lökosit Antijen) sınıf 1 antijenlerin olağandışı bir kombinasyonunu (HLA-C, HLA-E, HLA-G) eksprese eder. Bu sınıf 1 antijenler Natural Killer hücreleri tarafından tanınır.

Dolayısıyla ekstrasvillöz hücreler ile Natural Killer (NK) hücreler arasındaki bu iletişimin plasental implantasyon aşamasının kontrolünde rol oynadığı hipotezler arasındadır. Artmış NK aktivitesi preeklampsideki anormal plasental gelişimden sorumlu tutulmaktadır (27). Saftlas ve ark. (28) ise HLA'nın preeklampside etyolojik bir faktör olmadığını ve preeklampsi riskine etkisini kanıtlayan daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır.

Son zamanlarda normal plasental gelişimde, tanımlanan çeşitli proanjiojenik [Vasküler Endotelial Growth Faktör, Plasental Growth Faktör (VEGF, PlGF)] ve antianjiojenik [soluble fms-like tirozin kinaz-1 (sFlt-1)] faktörlerin dengeli salınımlarının önemli olduğu ortaya konmuştur (29). Antianjiojenik faktörlerin salınımindaki artış bu dengeyi bozarak preeklampsi için karakteristik olan sistemik endotelial disfonksiyon ile sonuçlanır. sFlt-1 dolaşımdaki VEGF ve PlGF'lere bağlanarak ve endojenik reseptörler ile aralarındaki bağlantıyı önleyerek proanjiojenik biyolojik aktiviteyi antagonize eder. sFlt-1'in artmış plasental ekspresyonu ve salınımının preeklampsi patogenezinde merkezi bir role sahip olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (30, 31) (Tablo-2). Romero ve ark. (29) yaptıkları bir çalışmada sFlt-1 konsantrasyonunun şiddetli veya erken başlangıçlı (<34 hafta) preeklampsi hastalarında, hafif veya geç başlangıçlı preeklampsi hastalarına göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ancak plasentaldan sFlt-1 salgılanmasındaki artışı tetikleyen mekanizma hala bilinmemektedir.

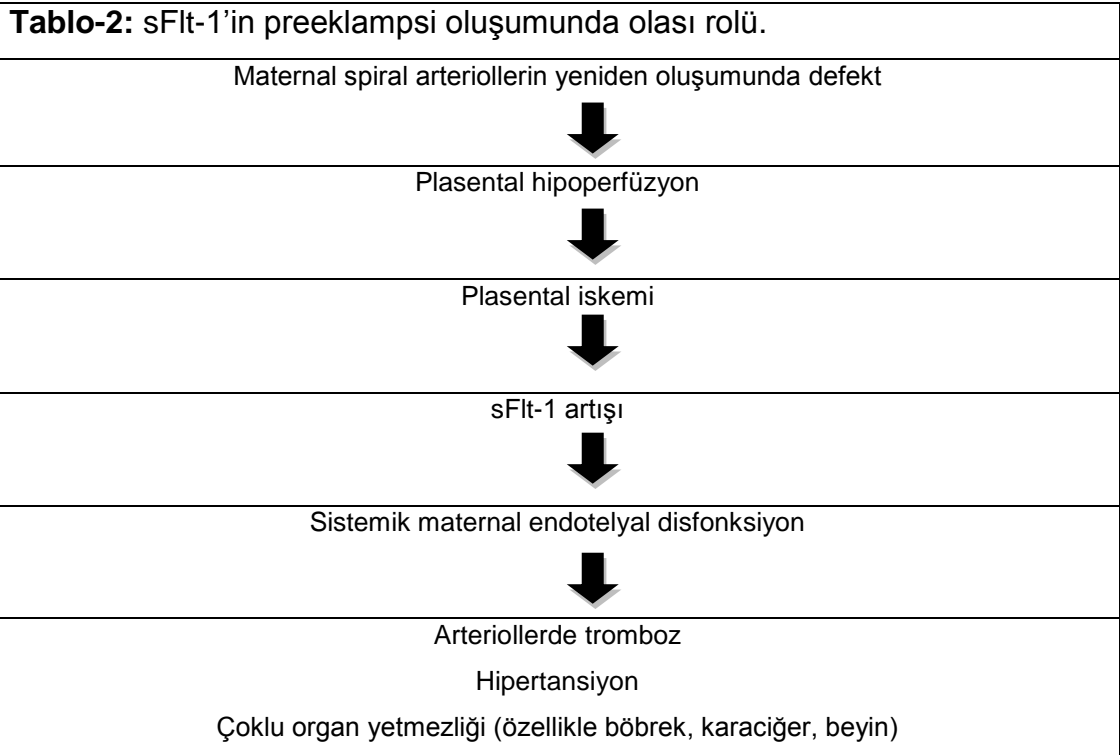
Bununla beraber bazı ailelerde preeklampsinin sık görülmesinin, resesif geçiş gösteren bir ailesel yapısı olduğunu düşündürmektedir (32). Anne ve kız kardeşinde preeklampsi varlığında preeklampsi görülme riskinin arttığını gösteren yayınlar mevcuttur (33, 34). Ancak Hayward ve ark. (35) yaptıkları çalışmada preeklampsi oluşumunda gen ilişkisini gösteremediklerini bildirmişlerdir.

Hastalığın patogenezinde rol oynadığı ileri sürülen endotelial hücreler; vazodilatatör maddelerin sekresyonu, vasküler kompartmanın bütünlüğünün sağlanması ve intravasküler koagülasyonun önlenmesi gibi çeşitli önemli fonksiyonlara sahiptir. Sistemik endotelial hücre disfonksiyonuna sekonder gelişen sistemik yanıt aslında preeklampside gözlenen birçok patofizyolojik

değişikliğin sebebini açıklar (36, 37). Preeklampitik kadınlarda jeneralize endotel disfonksiyonunu destekler laboratuvar göstergelerinden en önemlileri vazokonstrüktör ajanların sentezindeki artış ve artan anjiyotensin II duyarlılığıdır (38). Endotel hücreler prostasiklinin (PGI), trombositler ise tromboksanın (TXA) primer kaynağıdır. Endotel kaynaklı olan PGI ve nitrik oksit (NO), kuvvetli vazodilatatörlerdir. TXA2 ise trombositlerdeki majör siklooksijenaz ürünü olup vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonunu sağlar. Preeklampside, yetersiz sekonder trofoblastik invazyon nedeni ile, desidua allantois dokudan serbest radikaller ve lipid peroksidaz üretimi artar. Artmış fosfolipaz A2, lipoprotein ve lipidperoksidaz aktivitesi, siklooksijenaz enzimini aktive ederek PGI sentezini bozar. Böylece endotel kaynaklı PGI ile trombosit kaynaklı TXA dengesi, PGI aleyhine bozulur. Preeklampside azalmış PGI, artmış TXA2 seviyeleri vazokonstriksiyon gelişiminden sorumludur (39, 40). Serbest radikaller ise vazokonstriktör olan endotelinleri artırarak intervillöz sahada perfüzyonun bozulmasına neden olur (41). Preeklampitik gebelerde, normal renin-anjiyotensin-aldosteron (RAAS) stimülasyonu oluşmaz. Bu stimülasyonun oluşmaması ile birlikte anjiyotensin-II ve norepinefrine olan duyarlılığın artışı ile, endotel hasarı ve NO üretiminin azalması ile izah edilmektedir (42, 43). Anjiyotensin-II'ye artmış hassasiyetin vasküler sitoplazma membranı (VSM)'ndeki artmış anjiyotensin-II reseptörlerini yansıttığı düşünülmektedir. VSM'deki anjiyotensin-II reseptörleri direkt olarak ölçülemez. Trombositler üzerindeki anjiyotensin-II reseptörleri de normal gebelerde ilk trimesterde azalma gösterirken, 3. trimesterde preeklampsi oluşumuyla artar. Zeeman ve Dekker (44), preeklampside trombosit disfonksiyonuna yol açan esas faktörün endotel hasarı olduğunu ortaya koymaktadırlar. PGI ve NO yokluğunda, endotel hasarı ile ortaya çıkan trombosit aktivasyonu oluşmakta ve böylece spiral arterlerdeki endotel hasarı ile trombositlerin yapışması ve agregasyonu meydana gelmektedir. NO, endotel hücreleri tarafından NO sentaz tarafından L-argininden sentezlenen vazodilatatör bir maddedir. Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklarda, NO'nin yokluğu veya azalmış konsantrasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir. Nathan ve ark. (45) NO sentezinin inhibisyonunun, gebe

hayvanlarda preeklampsiye benzer bir klinik tablo oluşturduğunu göstermişlerdir. NO yıkım ürünlerinin, preeklampitik kadınlarda arttığı ve bunun uteroplental üniteadaki azalmış kan akımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (46). Nicholas ve Morris (47) ise NO konsantrasyonundaki değişikliklerin hipertansiyonun bir sonucu olduğunu düşünmüşlerdir.

Tablo-1: Preeklampsi patogenezinde öne çıkan faktörler.
Anormal plasental oluşum
İmmunolojik faktörler
Sistemik endotelial disfonksiyon
Artmış anjiyotensin II duyarlılığı
Enflamasyon
Genetik faktörler



1.5. Preeklampsinin Komplikasyonları

Preeklampsi multisistemik bir hastalıktır. Öncelikle santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve genitoüriner sistem etkilenmekle beraber tüm sistemler belli derecede etkilenir. Preeklampsinin maternal ve fetal komplikasyonları Tablo-3'te özetlenmiştir.

Tablo- 3: Preeklampsinin maternal ve fetal komplikasyonları.

HELLP sendromu	DIC (yaygın intravasküler koagülasyon)
Eklampitik konvülsiyon	Maternal ölüm
İntrakranial kanama	Fetal intrauterin gelişme geriliği
Kortikal körlük	Oligohidramnios
Retina dekolmanı	Fetal asfiksi
Kardiyak yetmezlik Pulmoner ödem	Prematürite (prematüriteye sekonder respiratuar stress sendromu, intraventriküler hemoraji, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit, vs görülebilir)
Akut renal yetmezlik	Perinatal ölüm
Karaciğer hematomu/ rüptürü	Plasenta dekolmanı

1.5.1. Maternal Komplikasyonlar

1.5.1.a.HELLP Sendromu: Hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombositopeni ile karakterize; tüm preeklampitik gebelerin %2-12'sinde, ağır preeklampsi ve eklampsi olgularının %20'sinde ortaya çıkan bir tablodur (14). Ayırıcı tanısında gebeliğin akut yağlı karaciğeri, trombotik trombositopenik purpura ve viral hepatitler yer almaktadır. Mikrovasküler endotel hasarına sekonder gelişen intravasküler trombosit aktivasyonu ve hemoliz tabloya hakimdir. Anormal periferik yayma (şistosit varlığı) ve hiperbilürubinemi (>1,2 mg/dL), serum aminotransferaz seviyelerinde yükselme (>70 U/L), 100.000/mil'den az trombosit sayımı tanıda belirlenebilmektedir (48). Bazı olgularda LDH (laktik dehidrogenaz) kontrasyonunda yükselme (>600 U/L) de saptanabilmektedir. Olguların çoğu

27- 36. gebelik haftalarında oluşur. Vakaların %30 kadarı ise postpartum 6 gün içerisinde gelişmektedir. En ciddi komplikasyonlardan biri karaciğer subkapsüler hematomu veya rüptürüdür. Şok, asit, plevral effüzyon ve şiddetli omuz ağrısı gibi bulguları olan vakalarda akla gelmeli ve ekarte edilmelidir. DeBoer ve ark. (49) HELLP sendromlu hastaların hemen hepsinde kompanse DIC (azalmış antitrombin III, azalmış protein-c , normal pıhtılaşma) varlığından bahsetmektedir.

1.5.1.b. Eklampitik Konvülziyonlar: Preeklampsiye tonik ve klonik konvülziyonların eklenmesi ile ortaya çıkan, preeklampitik hastaların %1'inde görülen ve %0,5-14 oranında mortal seyredabilen bir klinik tablodur. Sıklığı 1/110 ile 1/3500 arasında değişiklik göstermektedir (1). Çoğunlukla 3. trimesterde ve %70 oranında antepartum olarak meydana gelmektedir. Etyolojide hipertansiyon suçlansa da hastaların %20'sinde kan basıncı 140/90 mmHg veya altında saptanmaktadır (14). En sık öncül belirtiler; baş ağrısı, vizüel bozukluklar, fotofobi, ödem, proteinüri, hipertansiyon, şiddetli baş ağrısı, geçici mental değişiklikler, bulantı ve kusmadır. Ancak bu septomların hastaların yalnızca yarısında görüldüğü, konvülziyonların ani başlayabileceği akılda tutulmalıdır. İntraserebral hemoraji en sık rastlanan ölüm sebebidir. Kardiyovasküler kollaps ve mide içeriğinin aspirasyonu eklampsinin diğer ağır komplikasyonları arasında yer almaktadır. Eklampside perinatal mortalitenin en önemli nedenleri ablasyo plasenta, prematürite ve fetal intrauterin gelişme geriliğidir. Eklampsi doğum indüksiyonu için endikasyon teşkil eder. Konvülziyonlar sırasında veya hemensonrasında gözlenebilen fetal bradikardi devam etmediği sürece tek başına acil sezeryan endikasyonu değildir (14). Bazı yayınlarda ikinci gebelikte preeklampsi riskinin %1,4 olduğu vurgulanmaktadır (50). Gebeliğin 30. haftasından önce ağır preeklampsi veya eklampsi geçirenlerin sonraki gebeliklerinde preeklampsi veya eklampsi geçirme sıklığı, gebeliğin 30. haftasından sonra ortaya çıkanlara göre daha yüksek bulunmuştur.

1.5.1.c.Kardiyak Yetmezlik: Preeklampitik gebeler genellikle normal kardiyak atım hızına sahiptirler. Santral venöz basınç ve pulmoner kapiller basınç ölçümlerini kıyaslayan çalışmalarda ikisi arasında kuvvetli bir ilişki

saptanmamıştır (51). Preeklampside kolloid osmotik basınç ile pulmoner kapiller yatak basınç ilişkisi tersine dönmüştür. Plazma volümü ise preeklampitik gebelerde normale göre %9 azalmıştır. Bazı ağır olgularda % 30-40'a kadar azaldığı bilinmektedir (52). Preeklampitik gebelerin kardiyak fonksiyonlarını değerlendirildiği bir çalışmada, preeklampsinin şiddetindeki artışla, kardiyak tabloda hiperdinamik ventriküler fonksiyondan yüksek sistemik vasküler dirence doğru bir değişim olduğu yayınlanmıştır (53). Tedavi almayan ağır preeklampitik hastalar incelendiğinde, olguların çoğunda 3 aşamalı hiperdinamik yapının son aşaması olarak sol ventrikül fonksiyonunda yetersizlik ile ortaya çıkan plazma volümünde belirgin azalma ve artmış sistemik damar direnci saptanmıştır (54).

1.5.1.d.Pulmoner Ödem: Hipertansiyona bağlı olarak artmış afterload nedeni ile sol ventrikül sistolik fonksiyonu bozulur ve buna sekonder sol atrium basıncı artar. Sol atrium basıncındaki artış geriye doğru yansiyarak pulmoner kapiller basınçta artışa yol açar. Sonuç olarak artmış pulmoner kapiller basınç, azalmış kolloid onkotik basınç ve artmış kapiller permeabilite pulmoner ödem gelişmesine neden olur. Bu hastalara fazla sıvı verildiğinde normal olan sol ventrikül dolma basıncı ve buna bağlı kardiyak output artar. Dolayısıyla preeklampitik hastalarda sıvı replasmanı dengeli ve dikkatli yapılmalıdır.

1.5.1.e. Akut Renal Yetmezlik: Gebelikte fizyolojik olarak renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı artmaktadır. Ancak preeklampitik hastalarda renal perfüzyon %20, glomerul filtrasyon oranı ise %32 daha azdır. Yetersiz perfüzyona bağlı böbreklere meydana gelen akut tübüler nekroz oligüri ile sonuçlanır ve reversibl bir hadisedir. 24 saatte 400 mL'den az idrar çıkışı varlığında intravasküler volüme dikkat edilmelidir. Renal iskeminin uzun ve şiddetli olması glomerül hasarına sebep olabilir. Glomerüler kapiller endotelinde şişme ve oluşan iskemi sonucunda meydana gelen glomerülopati, büyük molekül ağırlıklı proteinlere karşı geçirgenlikte artış ve neticede proteinüri ile sonuçlanır. Glomerülopatinin şiddeti arttıkça albumine ek olarak globulinler, hemogloblin ve transferrin gibi diğer proteinler de idrarda saptanabilir. Preeklampside ürat klirensi azalırken serum ürik asit

seviyeleri artar. Oligüri ve azotemi ile karakterize tablo çoğunlukla doğumu takiben 1 hafta içinde düzelmektedir.

1.5.1.f.Karaciğer Hematomu / Rüptürü: Preeklampside serum transaminazlarda yükselme sık görülen bir durumdur. Endotel hasarına bağlı olarak periportal fibrin çökmeleri ortaya çıkar (55). Karaciğer enzimlerindeki bu yükselişe, karaciğer lobüllerinin periferinde oluşan periportal hemorajik nekroz alanlarının sebep olduğu düşünülmektedir. Karaciğer kapsülünün gerilmesi veya subkapsüler kanama epigastrik ağrı ile kendini gösterebilmektedir. Nadiren karaciğer kapsülü hemorajiden dolayı rüptüre olabilir ve hayatı tehdit eden intraperitoneal kanamaya neden olabilir.

1.5.1.g. DIC (Yaygın İnvasküler Koagülasyon) : Ağır preeklampsi ve eklampsi olgularının %7'sinde DIC görülmektedir. DIC'de invasküler prokoagülanlarda azalma, fibrin yıkım ürünlerinde artma ve mikrotrombüslerebağlı son organ hasarı vardır (56).Azalmış fibrinojen, artmış protrombin zamanı ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu preeklampsideki hiperkoagülabilite ile beraberdir. Fibrin yıkım ürünlerinin ölçülmesi fibrinolizis hakkında fikir verebilir.

1.5.1.h. Plasenta Dekolmanı: Preeklampitik olguların yaklaşık %2'sinde görülür. Superempoze preeklampsi olgularında daha sık görüldüğü bildirilmiştir (57). Maternal mortalite ve morbidite üzerine, hem kan kaybı hem de gelişebilecek DIC açısından önemli etkisi vardır.

1.5.2. Fetal Komplikasyonlar

Preeklampsi olgularında uteroplazental akım azalmaktadır. Diastolik kan basıncı 95 mmHg ve üzeri olgularda fetal mortalitenin 4 kat, hipertansiyona proteinürinin eşlik ettiği olgularda ise 7 kat arttığı bilinmektedir. Uteroplazental yetmezliğin bir bulgusu olarak ağır preeklampside intrauterin gelişme geriliği sıkça görülmektedir.

Perinatal morbiditenin önemli nedenlerinden biri de şiddetli preeklampsi tedavisinin bir parçası olarak uygulanan antihipertansif tedavilere bağlı meydana gelen plasental perfüzyon basıncındaki aşırı ve ani düşüşlerdir. Yetersiz kanlanma fetal distrese neden olabilmektedir.

Şiddetli preeklampitik veya eklampitik olgularda doğumun geciktirilememesi prematüre oranlarını arttırmakta ve dolayısıyla fetusu;respiratuar stress sendromu, intraventriküler hemoraji, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit gibi prematürite ile ilişkili komplikasyonlar ile karşı karşıya bırakmaktadır.

1.6. Preeklampsinin Yönetimi

Preeklampsinin kesin tedavisi doğumdur. Doğumun geciktirildiği durumlarda anne ablasyo plasenta, trombositopeni, serebral hemoraji, pulmoner ödem, karaciğer hematomu, akut renal yetmezlik gibi komplikasyonlar için artmış risk altındadır. Tüm riskler doğumdan sonra saatler içinde giderek azalmaktadır. Ancak fetal açıdan değerlendirildiğinde , doğum özellikle preterm olan olgularda her zaman avantajlı görülmemektedir. Her ne kadar fetusun preeklampitik ortamda intrauterin gelişme geriliği ve intrauterin ölüm riskine sahip olduğu bilinse de, seçilmiş vakalarda antihipertansif tedaviyi de kapsayan konservatif yaklaşımlar fetal matüriteye ulaşmada tercih edilebilmektedir.

1.6.1. Hafif Preeklampside Tedavi

Bu grupta ciddi hayati tehlike riski daha düşüktür. Fetal değerlendirme göz önünde bulundurularak gebeliğin miadına kadar devamına olanak sağlanabilmektedir. 37 hafta üzerinde doğum gerçekleştirilmelidir.

Hafif preeklampside antihipertansif tedavi yalnızca ciddi hipertansiyona ilerleyişi engellemede faydalı olabilmektedir (58). Buna karşılık tedavinin getireceği olası fetal yan etkiler konusunda dikkatli olunmalıdır (59). Kan basıncını düşürmek primer patogenez sonucunda ortaya çıkan plasental hipoperfüzyonu ortadan kaldırmamakta ve sonuçta semptomatik tedavi sağlamaktadır.

Yakın takipte ise hospitalizasyon ve ayaktan tedavi modaliteleri ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Hospitalizasyonu, neonatal sonuçları iyileştirmek ve şiddetli preeklampsiye dönüş sıklığını azaltmak için öneren çalışmalar yayınlanmıştır (60). 100 mmHg'dan az diastolik kan basıncı olan ve 500 mg/24 saat veya dipstickte 2 + 'ten az proteinürisi olan motive olmuş uyumlu hastalarda ayaktan takip methodu da uygulanabilmektedir. Özetle hafif

preeklampitik gebelerde izlem protokolü önce anne sağlığı sonra da yoğun bakım gereksinimi en aza indirilmiş bir yenidoğan bebeği hedefleyecek şekilde yapılmalıdır.

1.6.2. şiddetli Preeklampside Tedavi

şiddetli preeklampsi anne hayatını tehdit eden bir hastalıktır ve obstetrik acil bir durumdur. Antenatal ve postpartum ilk 24 saatlik dönemdeki tedavi ve takibin 4 önemli unsuru bulunmaktadır:

- a- Sıvı dengesinin sağlanması
- b- Konvülsiyon proflaksisi
- c- Antihipertansif tedavi
- d- Doğum

1.6.2.a. Sıvı Dengesinin Sağlanması: İntravenöz (iv) sıvı replasmanı uygulanan hastalarda verilen miktar 2 mL/kg/saat'ten az olmalıdır. Aksi halde sıvı yüklenmesi ile pulmoner ödem riski artacaktır. Konvülsiyon proflaksisi için uygulanan magnezyum sülfat (MgSO₄) infüzyonu, veya doğum indüksiyonu için uygulanan oksitosin infüzyonu ile beraber yapılan MgSO₄ uygulaması aşırı sıvı yüklenmesine sebep olabilmektedir. Bu sebeple uygulanan MgSO₄ ve oksitosin infüzyonlarının daha konsantre solüsyonlar halinde hazırlanması ve kontrollü damla sayıcılar ile verilmesi daha güvenli görünmektedir. Renal veya kardiyopulmoner patoloji gelişen olgulara intravenöz kolloid verilmesinin kristaloidlere kıyasla kolloid osmotik basıncı daha az düşürdüğünü iddia eden yayınlar mevcuttur (61). Kirshon B. ve ark. (62) ise intravenöz kolloid uygulamasını, kolloid osmotik basıncın 12 mmHg'nın altına düştüğü durumlarda veya kolloid osmotik basınç ile pulmoner kapiller basınç oranının tersine döndüğü vakalarda kullanılmasını önermektedir. Kanama, hemoliz, DIC gibi daha fazla miktarda sıvı replasmanı gerektiği düşünölen olgularda santral venöz basınç (CVP) ölçümü uygulanabilmektedir. Volüm genişleticiler verilmeksizin meydana gelen vazodilatasyon, kan basıncındaki ani düşüş ile periferik iskemiye neden olabilmektedir. Bu sebeple bazı yayınlarda plazma volüm genişleticilerin uygulanması önerilmekte ve hatta bu uygulamanın kan basıncı kontrolünü kolaylaştırdığı ileri sürölmektedir (63). İV. sıvı tedavisi uygulanan gebelerde

hemodinamik durum yakından takip edilmelidir. Çünkü, sıvı tedavisinin doğru miktarda ve şekilde, doğru zamanda yapılması maternal mortaliteyi azaltmada en önemli faktörlerden biridir.

1.6.2.b. Konvülsiyon Proflaksisi: Preeklampside konvülsiyon proflaksisinde literatürde en çok araştırılan ajanlar; MgSO₄, fenitoin, diazepam ve fenobarbitaldır (Tablo-4).

Sibai BM. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fenitoin alan grupta eklampsi sıklığı %0,8 iken MgSO₄ alan grupta bu oran %0,3 olarak bulunmuştur (64). MgSO₄'ün antikonvülf etkisi nöromüsküler plaktaki asetilkolin salınımını engelleme ya da kalsiyumun yerine geçerek membran potansiyelini etkileyerek olmaktadır. MgSO₄ aynı zamanda kalsiyuma karşı antagonistik etkiye sahiptir ve terapötik düzeylerde endotelde PGI yapımını artırır. MgSO₄'ün kuvvetli antikonvülf etkisi yanısıra zayıf antihipertansif ve antidiüretik etki potansiyeli de mevcuttur. MgSO₄ kullanımında azalmış uterin aktivite, uzamış eylem, kan kaybında artış, neonatal solunum depresyonu ve reflekslerde azalma gibi yan etkiler bildirilmiştir.

MgSO₄'ün önerilen terapötik aralığı 4,3 – 8,4 mg/dL'dir. Serum düzeyinin 9mg/dL'yi aştığı durumlarda toksisite riski olduğundan; tedavi, serum magnezyum düzeylerinin çalışılması ve gebede patella refleksinin varlığı, solunum sayısı, saatlik idrar çıkışının takibine göre yapılmalıdır.

<u>İLAC</u>	<u>YÜKLEME DOZU</u>	<u>İDAME DOZU</u>	<u>TEDAVİ DÜZEYİ</u>
MgSO₄	4-6 gr iv. (10-20 dak.) 10 gr im.	1-3 gr iv./saat infüzyon 5 gr im. her 4 saatte	4-8 mEq/L
Fenitoin	1-1,5 gr iv.	250-500 mg her 10- 12 saatte oral veya iv.	10-20 µg/ML
Diazepam		10 mg/saat iv. infüzyon	

MgSO₄: Magnezyum sülfat.

Preeklampsi olgularında baş ağrısı, görme bozukluğu, şuur bulanıklığı, epigastrik ağrı, kan basıncında ani ve/veya tedaviye yanıt vermeyen yükselmeler, olası bir konvülsiyonun belirtileri olabilmektedir. Dolayısıyla bu hastalara konvülsiyon profilaksisi uygulanmalıdır. Ayrıca bahsi geçen bulgular olmadığında dahi, doğum kararı alınmış ağır preeklampşik hastalara doğuma kadar indüksiyon ile birlikte ve doğumdan sonra ilk 24 saat MgSO₄ tedavisi verilmelidir. Eklampsinin %30'unun postpartum dönemde ve özellikle ilk 24 saat içerisinde meydana geldiği unutulmamalıdır (1).

1.6.2.c. Antihipertansif Tedavi: Ağır preeklampside antihipertansif tedavide amaç hastalarda kan basıncını güvenli sınırlarda (diastolik kan basıncı 90 – 105 mmHg) tutmaktır. Kan basıncındaki ani yükselmelerin (diastolik kan basıncı > 120 mmHg) sebep olabileceği maternal serebrovasküler hasar ve konjestif kalp yetmezliği gibi komplikasyonları önlerken, uteroplental akımı yeterli düzeylerde tutabilmek önemlidir. Gebelikte en sık kullanılan antihipertansif ajanlar Tablo-5'de sıralanmıştır.

Tablo-5. Preeklampside kullanılan antihipertansif ajanlar.			
	<u>Etki Mekanizması</u>	<u>Doz</u>	<u>Yan Etki</u>
Hidralazin	Damar düz kaslarında relaksasyon ve damar direncinde azalma	5-10 mg iv. sonra her 20-30 dakikada 5-10 mg iv.	Taşikardi, baş ağrısı, bulantı, kusma
Nitroprussid	Potent vazodilatatör	0,25-10 mg/kg/dak. İv.	Siyanid intoksikasyonu, bulantı, kusma
Alfa Metildopa	Santral sempatotolitik	0,5-2 gr/gün	Sedasyon, halsizlik, hemolitik anemi, hepatotoksisite
Labetolol	Alfa-betaadrenerjik blokaj	20 mg iv. sonra her 20-30 dakikada 20-80 mg (maximum doz:300mg/gün)	Bulantı, kusma, kardiyak blokaj
Nifedipin	Kalsiyum kanal blokajı	10 mg po. sonra her 3-6 saatte 10-20 mg (maximum doz: 120 mg/gün)	Baş ağrısı, taşikardi

Tablo-5'te sıralanan antihipertansif ajanlardan en sık kullanılanı alfa metildopadır, ancak akut tedavide yetersizdir. Yine sıkça kullanılan ilaçlardan biri olan nifedipinin, MgSO₄'ün de bir kalsiyum antagonisti olması nedeniyle beraber kullanımlarının kontrendike olduğu unutulmamalıdır. Gebeliğin hipertansif hastalıklarında özellikle spirinolakton ve tiazid gibi plasentadan geçen diüretikler (pulmoner ödem gelişmedikçe) ve ACE inhibitörleri (IUGR, oligohidramnios, neonatal anüri, renal yetmezlik, neonatal hipotansiyon gibi yan etkileri nedeniyle) tercih edilmemektedir.

Cochrane 2001 verisinde (65), şiddetli hipertansiyonda antihipertansif ajan kullanımının maternal komplikasyonları yarı yarıya azalttığı, ancak perinatal ölüm, preterm doğum, düşük doğum ağırlığını önlemede anlamlı etkisinin bulunmadığı vurgulanmaktadır.

1.6.2.d. Doğum: Şiddetli preeklampsinin kesin tedavisi doğumdur. Ancak günümüzde bu hastalığın yönetiminde gestasyonel yaş önemli bir etmendir. 34. gebelik haftasında ve daha büyük olan fetuslar için 24 saat içerisinde doğum planlanmalıdır. Doğum şekline gestasyonel yaş, fetal prezentasyon, fetal distress varlığı ve Bishop skoruna göre karar verilmelidir. Ağır preeklampsi tek başına bir sezeryan endikasyonu değildir. Fetal iyilik halinden emin olunan ve maternal hemodinaminin stabil olduğu durumlarda, serviks uygun ise indüksiyon ile vajinal doğum denenmelidir.

33-34. gebelik haftasındaki hastalar fetal akciğer matürasyonu açısından değerlendirilir ve gerekli hastalarda antenatal kortikosteroid uygulamasının son dozundan 24 saat sonra doğum planlanır.

28-32. gebelik haftalarındaki fetal sonuçları iyileştirmek için tercih edilen konservatif yaklaşımlar tartışmalıdır. 28- 32 haftalık ağır preeklampitik gebelerde uygulanan beklemeye dayalı yönetim ve agresif yönetimi karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada; konservatif yaklaşımın uygulandığı kadınlarda, ciddi maternal mortalite artışı olmaksızın gebeliğin ortalama 15,4 gün uzatılabildiği rapor edilmiştir (66). Yine aynı çalışmada ayrıca; bekleme yönetimi tercih edilen hasta grubunda respiratuar distress sendromu ve nekrotizan enterokolit insidansının azaldığı, yoğun bakım

ünitesi ihtiyacının ve yoğun bakım ünitesinde geçirilen ortalama gün sayısının daha az olduğu belirtilmektedir.

27. gebelik haftasından önce şiddetli preeklampsi gelişen hastalar, beklemeye dayalı yaklaşımın avantaj ve dezavantajları, riskleri hakkında ayrıntılı bilgilendirilmelidir.

Konservatif yaklaşımla takibe alınan ağır preeklampşik hastalarda gelişebilecek doğum endikasyonları aşağıda sıralanmıştır:

- 33-34. gebelik haftasından büyük gebelik
- Erken doğum tehdidi
- Erken membran rüptürü
- Kontrol altına alınamayan hipertansiyon
- Akut renal yetmezlik
- Akut pulmoner ödem
- Trombositopeni
- Serebral ve vizüel semptomlar
- Ağır oligohidramnios
- Akut fetal distress

1.7. Preeklampsi Öngörüsü

Preeklampsi öngörüsünde araştırılan bazı testler bulunsa da günümüzde preeklampsi için kabul görmüş bir tarama testi bulunmamaktadır. Preeklampsiyi önceden tahmin etmede kullanılan methodlar aşağıda özetlenmiştir.

1.7.1.Roll Over Testi: Kolay uygulanabilir bir testtir, ancak sensitivitesi %25, pozitif prediktif değeri %33'tür (67).

1.7.2.Anjiotensin İnfüzyon Testi: Uygulama zorluğu ve yanlış negatiflik oranının yüksek olması nedeniyle günümüzde pratik kullanımda tercih edilmemektedir.

1.7.3.Serum Ürik Asit Seviyesi: Hiperürisemi preeklampside ilk araştırılmaya başlanan ve en çok çalışılan konulardan biridir. Yapılan bazı çalışmalarda gebeliğe bağlı hipertansiyon gelişen hastalarda maternal serum

ürik asit seviyelerinin yükseldiği ancak bu durumun perinatal sonuçlarla korelasyon göstermediği bulunmuştur (68, 69). Bellomo G. ise 2012'de yayınladığı derlemede (70), artmış maternal serum ürik asit seviyelerinin preeklampitik gebelerde hem hastalığın şiddetini gösterdiği hem de kötü maternal ve fetal sonuçlarla ilişkili olduğunu savunmuştur. Shannon AB. ve ark. (71) ise ürik asitin preeklampside yalnızca bir belirteç olmadığı, aynı zamanda düz kas hücre proliferasyonu, endotel hücre disfonksiyonu, endotelial NO sentezinde azalma ve oksidatif strese artışa sebep olarak preeklampsinin patogeneğinde de rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir.

1.7.4.İdrar Kalsiyum Miktarı: Kalsiyum preeklampside çokça araştırılan bir konudur ve hipokalsiüri ile preeklampsi ilişkisini gösteren pek çok yayın vardır (72, 73). Hatta diyetle kalsiyum desteğinin preeklampsiyi önlemede faydalı olabileceğine dair görüşler mevcuttur (74). Pal A. ve ark. (75) 2012'de yayınladıkları prospektif çalışmada, preeklampitik hasta grubunun normotansif gebelere göre daha düşük üriner kalsiyum atılımına sahip olduklarını saptamışlar ve 100 mg/gün'den az idrar kalsiyum atılımının preeklampsi öngörüsünde kullanılabileceğini vurgulamışlardır. Ancak günümüzde rutin taramada kullanılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

1.7.5.İdrar Kallikrein Atılımı: Kallikrein vazokonstrüksiyona sebep olan ve kan basıncının düzenlenmesinde rol oynayan bir peptiddir (76). Üriner kallikrein atılımındaki azalmayla preeklampsi gelişimi arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Kyle PM. ve ark. (77) inaktif üriner kallikrein/kreatinin oranındaki azalmanın preeklampsiyi saptamada %22 sensitivite ve %85 spesifitesinin olduğunu rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada total, aktif, inaktif kallikrein seviyeleri kıyaslanmış ve normotansif gebelerin her 3 fraksiyonda hipertansif gebelere oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek değerlere sahip olduğu görülmüştür (78).

1.7.6.Plazma Fibronektin Düzeyi: Fibronektin endotel bazal tabakasında bulunur. Dolayısıyla, miktarındaki artış endotel hasarının bir göstergesidir. Endotel hasarı preeklampsi patogeneğinde en önemli faktörlerden biri olduğundan, artmış fibronektin düzeyleri ile preeklampsi

arasında korelasyon olabileceği düşünülmektedir. Dane C. ve ark. (79) preeklampsi açısından yüksek riskli 100 gebede 19 – 25. gebelik haftaları arasında topladıkları maternal plazma örneklerinde fibronektin düzeyini ölçmüşler; normotansif kalan gruba kıyasla preeklampsi gelişen grupta total plazma fibronektin düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Yine başka bir araştırma². ve 3. trimesterde bakılan plazma fibronektin düzeylerinin obez kadınlarda, normal VKİ'ne sahip gebelere göre yüksek olduğunu ve bu ölçümlerin ortalama kan basıncı seviyeleriyle korelasyon gösterdiğini raporlamıştır (80). Ayrıca fibronektin değerlerinin preeklampsinin şiddetiyle ve organ tutulumu varlığıyla arttığı gösterilmiştir (81).

1.7.7.Sitokin Seviyeleri: İmmün hücrelerden salgılanan mediatörlerin bir kısmının preeklampside arttığı, bu artışın endotel hücre disfonksiyonu ve sonuç olarak da plasental hipoperfüzyona yol açtığı düşünülmektedir (82). Özkan ZS. ve ark. (83) preeklampitik gebelerde IFN-gama ve TGF-beta düzeylerini sağlıklı gebelere göre daha yüksek; IL-35 ve IL-17 düzeylerini ise daha düşük bulmuşlar ve preeklampside azalmış sitokin inhibitör aktivitesinden bahsetmişlerdir. Preeklampside IL-10, IL-8, IL-6, IFN-gama, TNF-alfa'nın normotansif gebelere oranla yüksekliğini gösteren pek çok veri mevcuttur (84, 85). Lee SM. ve ark. (86), IL-6 ve TNF-alfa'daki aşırı artışı preeklampside görülen plasental hipoksiye bağlı meydana gelen abartılı sistemik inflamatuvar yanıt ile açıklamışlardır.

1.7.8.Plasental Peptidler: İlk trimesterde bakılan PAPP-A ve betaHCG'nin azalmış değerlerinin preeklampsi gelişme riski ile ilintili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (87, 88). Karahasanovic ve ark. (89), betaHCG değerlerini preeklampitik grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük bulurken, PAPP-A değerlerinde anlamlı farklılık gösterememişlerdir. Park ve ark. (90) ise preeklampsi açısından düşük riskli 262 gebeyi kapsayan prospektif çalışmada, PAPP-A ve ikinci trimester soluble fms-like tirozin kinaz-1 (sFlt-1) / plasenta growth faktör (PIGF) oranının kombinasyonunun geç başlangıçlı preeklampsiyi öngörmeye daha iyi bir belirteç olduğunu ortaya koymuşlardır. Plasentadan salgılanan glikoproteinlerden biri olan İnhibin A, preeklampside anlamlı olarak artış göstermektedir (91, 92). 7767

hastayı kapsayan retrospektif bir analizde; alfa fetoprotein (AFP), hCG ve İnhibin A'nın 2 MoM'un üzerindeki seviyelerde erken başlangıçlı preeklampsi gelişimi ile korele olduğu bulunmuştur (93). Androusoopoulos ve ark. (94) 2. trimesterde maternal serumda bakılan HCG ve AFP'nin tek başına tüm gebelerde gebelik komplikasyonlarını gösteremeyeceği ancak multiparametrel testlerin (AFP, HCG, uterin arter doppler usg ve plasental morfoloji) bazı gebelik komplikasyonlarını öngörmeye yardımcı olabileceğini, bu testlerin de prediktif değerleri açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır.

1.7.9.Serbest Ekstrasellüler DNA: Güncel çalışmalarda özellikle iskemi ve hipoksi ile seyreden hastalıklarda serbest DNA düzeylerindeki artış ortaya konmuştur. Dolaşımdaki serbest ekstrasellüler DNA artışıdaki mekanizma tam olarak açıklanamamakla birlikte en çok kabul gören teorilerden biri apoptoz ve hücre ölümüdür (95). Miranda ve ark. (96), maternal dolaşımdaki serbest fetal DNA düzeylerindeki artış ile preeklampsi şiddetini korele bulmuşlar ve HELLP sendromlu hastalarda anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir. Yu ve Shen (97) sağlıklı gebeler ile erken başlangıçlı preeklampsi gebeleri ayırt etmede cell free fetal DNA düzeylerinin sensitivitesini %90, spesifitesini %95 olarak hesaplamışlardır. Sonuçta günümüzde rutin kullanıma girmemiş olsa da cell free fetal DNA'nın preeklampsi riskini öngörmeye yararlı belirteçlerden biri olabileceğini gösteren pek çok kanıt vardır (98, 99)

1.7.10.Ultrasonografik Ölçümler: Günümüzde ultrasonografinin yaygın kullanımı ile fetustaki pek çok patoloji saptanabilmekte ve böylece perinatal mortalite ve morbiditede ciddi bir azalma sağlanmaktadır. Preeklampside uteroplazental dolaşımda yüksek diastolik direnç ve plasental perfüzyonda azalma gibi plasentasyona ait bozuklukların erken dönemde tespit edilebilmesine yönelik bir takım metodlar ortaya konulmuştur. İkinci trimesterde uterin arter doppler ölçümü preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği gibi komplikasyonları önceden belirleme kabul gören yöntemlerden biridir (100). Velauthar ve ark. yayınladığı meta-analizde (101); erken preeklampsiyi tespit etmede ilk trimesterde elde edilen anormal uterin arter

doppler dalga formunun sensitivitesini %47,8, spesifitesini %92,1 olarak bulunmuştur. Yine başka bir yayında ilk trimesterde bakılan plasenta volümü ve PAPP-A değerinin birlikte değerlendirildiğinde erken başlangıçlı preeklampsiyi tahmin etmede doğruluk oranı %44,4 olarak belirtilmiştir (88). Schuchter (102) ise ilk trimesterde plasental volüm ve uterin arter doppler ölçümünü beraber ele almış ve gebelik komplikasyonları açısından riskli gebeleri belirlemede etkin bir yöntem olabileceğini savunmuştur.

1.8.Preeklampsinin Önlenmesi

Yol açtığı maternal ve fetal mortalite ve morbiditeler nedeniyle preeklampsinin önlenmesi pek çok çalışmaya konu olmuştur. Patogenezinin multifaktöryel oluşu etkin bir profeksi geliştirmeyi hala başarısız kılmaktadır. Günümüzde preeklampsiyi önlemede öne çıkan yöntemler arasında kalsiyum replasmanı, antioksidan tedavi, balık yağı kullanımı ve düşük doz aspirin tedavisi yer almaktadır.

1.8.1.Kalsiyum: Kalsiyum replasmanının preeklampsiyi önlediğine dair veriler olduğu gibi aksi görüşler de mevcuttur (103, 104, 105). Günümüzde kullanılmamaktadır.

1.8.2.Antioksidan tedavi: İkinci ve üçüncü trimesterde verilen vitamin C (1000 mg/gün) ve vitamin E (400 IU/gün) desteğinin preeklampsi gelişme riskini azalttığını bildiren yayınlar olmakla birlikte preeklampsiyi ve diğer gebelik komplikasyonlarını önlemede rutin antioksidan replasmanı açısından yeterli kanıt bulunmamaktadır (106, 107).

1.8.3.Balık Yağı: Balık yağı desteğinin sistemik kan basıncını düzenleyici ve preeklampsi insidansını azaltıcı damar koruyucu etkileri olduğunu öne süren çalışmalar (108, 109) olmakla birlikte; 2006'daki meta-analizde (110) bu görüşü destekler bulgu elde edilememiştir.

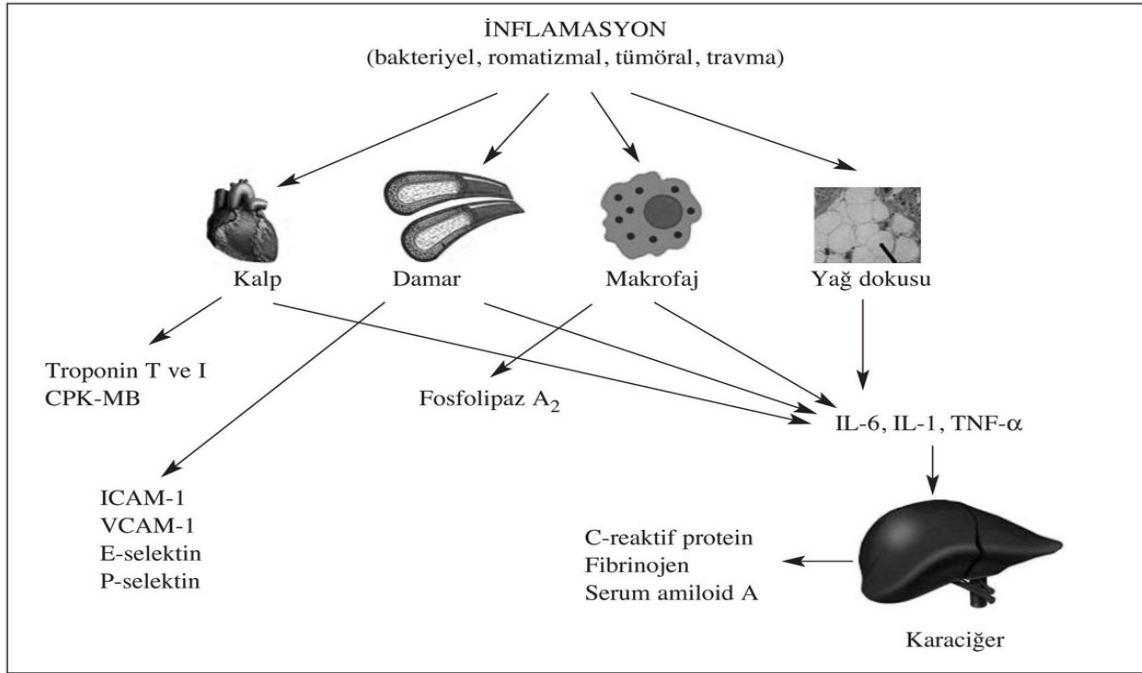
1.8.4.Aspirin: Düşük doz aspirin, siklooksijenaz enzim inhibisyonu ile damar duvarındaki PGI sentezini korurken, trombositlerdeki TXA sentezini selektif olarak inhibe eder. Bu etki üzerinden günlük 60 - 150 mg aspirinin profektik kullanımı kabul gören bir uygulama olmakla birlikte, aspirin üzerine yapılan çalışmalar hala devam etmektedir. Kimi çalışmalarda preeklampsi veya intrauterin gelişme geriliğinin önlenmesinde ve ayrıca spontan abortus,

erken doğum, perinatal mortalite, ölü doğum bakımından herhangi bir fark bulunmazken (111, 112); Roberge ve ark.'nın (113) meta-analizinde preeklampsi açısından yüksek riskli kadınlarda 16. gebelik haftasından önce başlanan düşük doz aspirinin preeklampsi gelişimi, intrauterin gelişme geriliği ve erken doğum riskini anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir.

1.9. C- Reaktif Protein

Hücre hasarı yapabilen egzojen ve endojen uyarılar vasküler yapılarda ve bağ dokuda kompleks reaksiyonlara yol açar ki bu durum enflamasyon ile sonuçlanır. Temelde enflamasyon, meydana gelen hücre hasarına neden olan bu etmenleri ve hasar sonucu ortaya çıkan nekrotik dokuları ortadan kaldırmaya yarar. Enflamasyon ve enfeksiyona yanıtta oluşan metabolik değişiklikler akut faz reaksiyonu olarak adlandırılır (6). Bu reaksiyonun başlamasında rol alan sitokinler ve diğer ekstrasellüler sinyal moleküllerinin indüklemesi ile hepatositlerden salınımı artan akut faz proteinlerine, **pozitif akut faz** reaktanları denir. Başlıca pozitif akut faz reaktanları; c-reaktif protein, α -1 antitripsin, haptoglobulin, α -1 asitglikoprotein, fibrinojen, seruloplazmin, β -2 makroglobulin, immunglobulin G, immunglobulin A'dır (Şekil-1).

Akut faz proteinlerinin en önemlilerinden biri olan, insanda enfeksiyon ve doku hasarı varlığında hızlı bir yükseliş gösteren CRP ilk kez 1930'da Tillet ve Francis tarafından, pnömokokal pnömonili bir olguda, streptococcus pnömonia'nın polisakkarit C'si ile presipitat oluşturan bir madde olarak tanımlanmıştır (114). CRP pentraksin ailesinden pentamerik bir protein olup; herbirinin moleküler ağırlığı 23 kilodalton olan 5 alt birimden oluşmaktadır. Toplam molekül ağırlığı 118.000 dalton olan ve karaciğer, yağ dokusu, makrofaj, monositlerde bulunduğu gibi aterosklerotik intima tarafından da salındığı gösterilmiş bir akut faz proteindir.



Şekil-1. Enflamasyon sırasında akut faz proteinlerinin sentezlenmesi.

CRP, tüm insanların plazmasında eser miktarda bulunmakla birlikte; enfeksiyon, doku nekrozu ve travmada karaciğer tarafından TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi diğer sitokinlerin uyarısından sonra ilk 4-6 saat içinde salgılanmaya başlar ve tepe düzeyine ortalama 50 saatte ulaşır. CRP'nin ulaştığı plazma seviyesi, enflamatuvar uyarının şiddeti ile ilişki göstermektedir. Düzeyi akut inflamatuvar durumlarda veya doku hasarında geçici olarak 1000 kata kadar artmakta, kronik inflamatuvar olaylarda ise sürekli yüksek değerler izlenmektedir. Romatoid artrit, ankilozan spondilit, sistemik lupus, infektif endokardit gibi birçok klinik tabloda hastalık aktivitesini belirlemede kullanılmaktadır. Birçok çalışmada, CRP ve diğer inflamasyon belirteçlerinde yükselme ile seyreden kronik inflamatuvar ve otoimmün olaylarda kardiyovasküler riskin de arttığı görülmüştür (115).

Günümüzde, ateroskleroz patogenezinde ve komplikasyonlarının gelişiminde inflamasyonun rolü konusunda önemli kanıtlar elde edilmiştir. Aterosklerotik olayın başlamasından ilerlemesine ve trombotik komplikasyonların gelişmesine kadar olan her evrede inflamasyonun rolü saptanmıştır. Aterosklerotik plağın oluşum mekanizmasının akut iskemik olaylarda belirleyici rol oynadığı görülmüştür (116). Ateroskleroz ile

inflamasyon arasındaki ilişkinin açık bir şekilde tanımlanması, dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin kardiyovasküler olay riskini belirlemedeyol gösterici olup olamayacağı sorusunu gündeme getirmiştir. Bu belirteçler arasında en yoğun kanıtlar yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) ile ilişkilidir.

CRP, endotel hücrelerini uyararak adezyon molekülleri ve selektinlerin salgılanmasını artırır. Bunun sonucunda makrofajlar tarafından LDL alımı, arter duvarına monosit migrasyonu gerçekleşerek proaterojenik etki meydana gelir. Klasik kompleman yolunu aktiveştirerek oluşturduğu proinflamatuvar etkinin yanı sıra, CRP'nin damar endotelinde, endotelyalnitrik oksit sentetaz (eNOS) enzim sentezini ve aktivitesini azaltarak endotel disfonksiyonunayol açtığı gösterilmiştir (117). CRP'nin ayrıca vazodilatator olan ve trombosit agregasyonunu azaltan prostasiklinler üzerine negatif etkisi vardır.

Sağlıklı bireylerin % 90'ında CRP değerleri 3 mg/L'nin altındadır. Kullanılan geleneksel methodlar sağlıklı kişilerde mutlak CRP değerini saptamada yetersiz kaldığından daha düşük plazma konsantrasyonlarını ölçebilmek için CRP karşıtı antikorların lateks ileişaretleme prensibine dayanan, 0.15 mg/L düzeyine kadar inen hassasiyetle ölçüm yapabilen, yüksek duyarlıklı CRP (high sensitivity CRP, hsCRP) ölçüm metodları geliştirilmiştir (7).CRP herhangi bir sirkadyen varyasyon göstermediğinden düzeyine günün herhangi bir saatinde bakılabilir (118). Hs-CRP'yi arttırıp azaltan faktörler Tablo-6'da sıralanmıştır. Yeni kuşak lateks bazlı CRP assay'lerinin gelişimi ile serum veya plazmada oldukça geniş bir aralıktaki (0.1-200 mg/L) hs-CRP konsantrasyonlarını belirlemek mümkün olmaktadır (119).

Tablo-6: Amerikan Kalp Cemiyeti [American Heart Association (AHA)] kılavuzuna göre hs-CRP düzeyini etkileyen nedenler.

Hs-CRP'yi arttıran faktörler	Hs-CRP'yi azaltan faktörler
Hipertansiyon	İlimli alkol kullanımı
Obezite	Kilo verme
Sigara	Statin
Hiperglisemi	Niasin
Metabolik sendrom	Aspirin
Kolesterol yüksekliği	ACE inhibitörleri
Kronik enflamasyon	Egzersiz

Hs-CRP, akut miyokard infarktüsülü hastalarda çalışılmış ve yeni koroner olayların öngörüsünde kullanılabileceğinedair kanıtlara ulaşılmıştır (120). Koroner hastalığı olan kişilerde akut miyokard infarktüsü ya da kalp yetmezliği gelişme riskini öngörmedeki prognostik değeri pek çok çalışmanın konusu olmuş ve riskli grubu göstermede farklı sınır değerler belirtilmiştir. 2008'de yayınlanan JUPITER çalışmasının, kolesterol seviyesi normal kişilerde rosuvastatin kullanılarak CRP konsantrasyonunun düşürülmesinin koroner kalp hastalığı riskini LDL-kolesterol seviyesinden bağımsız olarak azalttığını göstermesi, hs-CRP testinin koroner kalp hastalığı riskini değerlendirmede yararlı olabileceğini ortaya koymuştur (121). Geniş, randomize birçok çalışmanın sonuçları, bazal hs-CRP değerlerinin gelecekteki kardiyovasküler riski belirlemede yeri olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmalar çeşitli ırk, cinsiyet ve yaşta çok sayıda hastayı içermektedir. Kardiyovasküler ölüm ve miyokard infarktüsünü belirlemenin yanı sıra, hs-CRP'nin ani ölüm, inme ve periferik damar hastalığı gelişimini tahmin etmede de yeri vardır; dolayısıyla, CRP global vasküler riskin önemli bir belirleyicisi olarak kabul görmüştür (122- 124).

Akut iltihabi reaksiyonu olmayan bir kişide >3 mg/L düzeyi akut koroner sendrom için yüksek riskli grubu, 1-3 mg/L düzeyi orta riskli grubu, <1 mg/L düzeyi ise düşük riskli grubu belirlemede Amerikan Kalp Birliği tarafından eşik değerler olarak belirlenmiş ve kullanılmaya başlanmıştır.

Preeklampside artmış sistemik inflamatuvar cevaba bağlı olarak IL-6, TNF- α , IL-8 gibi sitokinlerin arttığı düşünölmektedir (4). Preeklampsisi ile inflamasyonun ilişkisini koymak için çalışılan belirteçlerden biri de hs-CRP'dir. Preeklampitik kadınlarda hs-CRP'nin belirgin olarak yükselmesi nedeni ile preeklampsisi için bağımsız bir belirleyici olabileceği bildirilmiştir (125). Kardiyovasköler risk artışında olduğu gibi, preeklampitik gebelerde de normotansif sağlıklı gebelere oranla artmış hs-CRP seviyelerini gösteren çalışmalar mevcuttur (125).

Biz bu çalışmada 24. ve 40. gestasyonel haftaları arasındaki sağlıklı, hafif preeklampitik ve ağır preeklampitik gebelerde, maternal serum hs-CRP seviyelerinin preeklampsinin şiddetiyle ilişkisini saptamayı ve postpartum kalıcı hipertansiyon ve proteinüri gelişimi ile korelasyonunu değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METHOD

Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AB. Kliniği'ne 01.01.2012 – 01.01.2014 tarihleri arasında başvuran, çalışmaya katılmayı kabul eden, 28 – 40. gebelik haftaları arasında, ağır ve hafif preeklampitik gebeler ile sağlıklı kontrol grubunu oluşturan gebelerden oluşmaktadır. 20 normotansif sağlıklı, 20 hafif preeklampitik, 20 ağır preeklampitik olmak üzere toplam 60 olgu değerlendirmeye alınmıştır. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 15/01/2013 tarih ve 2-13-1/3 No'lu kararı sonrası prospektif vaka kontrol çalışması olarak gerçekleştirilmiştir.

Gebelerin kan basıncı Working Grup (2000)'da belirtildiği gibi 10 dakika veya dahafazla dinlenme periyodunu takiben oturur pozisyonda ölçülmüş, sistolik kan basıncı (SKB) Korotkof 1.oskültasyon sesi, diastolik kan basıncı (DKB) Korotkof 5.oskültasyon sesi esas alınarak değerlendirilmiştir. 10 dakikalık dinlenmeden sonra kan basıncı yüksek olan gebeler dinlenmeye alınarak 6 saat sonra tekrar kan basınçları ölçülmüş ve her iki ölçümde kan basıncı 140/90 mmHg ve üstünde olan gebeler hipertansif olarak kabul edilmiştir. Ortalama arter basıncı (OAB), $[DKB + (SKB - DKB) / 3]$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Hipertansiyona, proteinürinin (24 saat idrarda 300 mg/gün veya en az 6 saat ara ile 2 random örnekte dipstikte bir+ değerinin varlığı) eşlik ettiği gebeler preeklampsi tanısı konularak çalışmaya dahil edilmiştir. Hafif ve ağır preeklampsi olguları ACOG Practice Bulletin 2002 kriterleri kullanılarak belirlenmiştir (18). En az 6 saatlik ara ile iki defa yapılan ölçümlerde 160mmHg veya daha fazla SKB, 110 mmHg veya daha fazla DKB; 24 saatlik idrarda 5 gr veya daha fazla proteinüri; oligüri (< 400 ml/ 24 saat); serebral veya görme bozuklukları; epigastrik ağrı, bulantı veya kusma; pulmoner ödem veya siyanoz; trombositopeni; fetal büyüme geriliği; serum kreatinin seviyesinde yükselme; mikroanjiyopatik hemolitik anemi varlığı preeklampitik hastalarda ağır preeklampsi kriterleri arasındadır.

Sistemik hastalığı bulunmayan, normotansif, sağlıklı tekil gebeler kontrol grubuna dahil edilmiştir. Çoğul gebeler; kronik hipertansiyon, gestasyonel diabetes mellitus, tip 1 ve 2 diabetes mellitus, bağ doku hastalığı, kronik böbrek hastalığı, karaciğer fonksiyon bozukluğu tanısı alan gebeler; lösemi varlığı olanlar; sigara içimi olanlar; erken membran rüptürü, klinik koryoamniyonit, aktif enfeksiyon varlığı tespit edilen gebeler çalışma dışı bırakılmıştır.

Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gebelerden antenatal viziti sırasında veya doğum için yatış anında (aktif doğum eyleminde olmamaları kaydı ile), çalışma grubundaki gebelerden ise başvuru ve tanı anında herhangi bir tedavi uygulaması öncesinde alınan 3mL miktarındaki venöz kan EDTA (Ethyl-enediamine-tetraacetic acid)'sız jelli biyokimya tüpüne konularak 10000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum çalışmanın yapılacağı güne kadar -20°C sıcaklık ölçerli dolapta muhafaza edildi. Çalışmanın yapılacağı gün materyal oda ısısında çözülüp, insan ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) kiti ["DRG® CRP hs (EIA-4584), USA) kullanılarak serum high sensitive c-reactive protein (hs-crp) düzeyleri ölçüldü.

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin anne yaşı, gravida- pariteleri, gestasyonel vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik ve diastolik arterial kan basınçları, idrardaki protein miktarları ölçülen hs-CRP seviyeleri ile beraber kaydedildi. Kontrol ve çalışma gruplarında doğum sonrası yenidoğan doğum ağırlıkları ve APGAR skorları kayıt edildi. Postpartum 8.haftada tüm hastalar kontrole çağırıldı ve kan basınçları ile idrarda protein miktarları dipstik ile ölçüldü. Hastalardan postpartum 3 cc venöz kan alınarak hs-CRP seviyeleri çalışıldı. Preeklampitik gebeler doğum sonrası dönemde; "postpartum hipertansiyon ve/veya proteinüri sebat eden hastalar" (PE+HT/PU) ve "postpartum hipertansiyon ve proteinüri sebat etmeyen hastalar" (PE -HT/PU) şeklinde gruplandırılarak hs-CRP düzeyleri kıyaslandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada değişkenler, betimleyici istatistik olarak “ortalama ±standart sapma” ya da “medyan (minimum:maksimum)” değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleri ile birlikte verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda bir yönlü varyans analizi (ANOVA) veya Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal Wallis testi sonrasında anlamlılık bulunması durumunda grupların ikili karşılaştırmaları Mann Whitney testi ile yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarında Fisher-Freeman-Haltonya da ki-kare testleri kullanılmıştır. Apgar skoru için 5.dakikada skorundan 1.dakikada elde edilen skor değerleri çıkartılarak fark skorları hesaplanmış ve 1.dakikada elde edilmiş olan skora göre ortaya çıkan değişimi açıklamak için gruplararası yapılan karşılaştırmalarda bu değerler kullanılmıştır. Hs-CRP için ise doğum sonrası hs-CRP düzeyinin, doğum öncesi ölçülen hs-CRP düzeyine göre yüzde değişimin hesaplanmasıyla;

$$\left(\text{hs} - \text{CRP} \text{ yüzde değişim} = \frac{(\text{Doğum sonrası hs} - \text{CRP}) - (\text{Doğum öncesi hs} - \text{CRP})}{\text{Doğum öncesi hs} - \text{CRP}} \right)$$

elde edilen yüzde değişim değeri, doğum öncesi ölçülmüş değere göre ortaya çıkan değişimi açıklamak için gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile incelenmiş olup Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Çalışmanın analizleri SPSS 21.0 programında yapılmış olup, anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 60 olgunun medyan yaşı 30 (21:40) idi. Hastaların medyan gravidaları 2 (1:11), medyan gebelik haftaları ise 35 (28:41) idi. Yaş, gravida ve parite sayılarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (sırasıyla $p=0,132$, $p=0,196$, $p=0,533$) (Tablo-7). Medyan VKİ'leri 28,30 (21,60:38,90) kg/m^2 idi ve VKİ'lerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,189$) (Tablo-7). Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo-7'de özetlenmiştir.

Kontrol, hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi gruplarında medyan DKB değerleri sırasıyla; 70 (60:80) , 90 (80:95) , 105 (100:120) mm/Hg iken SKB değerleri sırasıyla; 100 (90:120), 140 (120:150) , 160 (140:200) mm/Hg idi. DKB ve SKB değerleri, hafif ve ağır preeklampsi hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksekti ($p<0,001$, $p<0,001$) (Tablo-7). OAB ise kontrol, hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi gruplarında sırasıyla; 79,95 (70:93,3), 106,6 (93,3:115), 112,5 (70:146,6) mm/Hg idi. OAB'ları arasında her 3 grup arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$) (Tablo-7).

Hastaların hastanede medyan yatış süreleri 3 (1:18) gün idi. Hastanede kalış süreleri kontrol grubunda 2 (1:6) gün, hafif preeklampsi grubunda 3 (1:6) gün, ağır preeklampsi grubunda 5 (2:18) gün idi ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p<0,001$).

Olguların doğum esnasındaki gebelik haftaları medyan değeri 35 (28:41), doğum ağırlığı ise 2145 gr (520:3850) idi. Medyan gebelik haftaları; kontrol grubunda 39 hafta (34:41), hafif preeklampsi grubunda 35 hafta (28:39), ağır preeklampsi grubunda 30,5 hafta (28:36) idi. Gebelik haftasına göre karşılaştırıldığında preeklampsi hastalarının kontrol grubuna göre daha erken doğurduğu görüldü ($p<0,001$) (Tablo-7). Ağır preeklampsi grubunda 34 hafta ve altı doğum oranı %80 ($n=16$) iken bu oran kontrol grubunda %5 ($n=1$) idi. Medyan doğum ağırlıklarına bakıldığında kontrol, hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi gruplarında sırasıyla; 3210 gr (2170:3800), 2185 gr (790:3850),

2145 gr (520:3850) olduğu görüldü. Doğum kilolarına göre kıyaslandığında yine gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,001$) (Tablo-7).

Tüm hastaların %28'i (n=17) normal vajinal yolla, %72'si (n=43) ise sezeryan ile doğurtuldu. Kontrol, hafif preeklampsi, ağır preeklampsi gruplarında sezeryan oranları sırasıyla %60 (n:12), %70 (n:14) ve %85 (n:17) idi. Tüm hastaların %40 (n=24)'nda akut fetaldistress bulguları tespit edildi. Kontrol grubunun %10'u (n:2), hafif preeklampsi grubunun %50'si (n:10), ağır preeklampsi grubunun %60'ı (n:12) akut fetal distress nedeniyle sezeryana alındı. Doğum şekli ve özellikleri Tablo-8'de belirtilmiştir. 1. ve 5. dakika APGAR skorları ortalama olarak sırasıyla 8 (0:10) ile 9 (0:10) olarak hesaplandı ve gruplar arasında 1. dakika APGAR skoruna göre farklılık bulunurken ($p<0,001$), 5. dakika APGAR skorunun 1. dakika skoruna göre hesaplanan fark skoruna göre gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,219$) (Tablo-7). Ağır preeklampsi grubunda intrauterin fetal ölüm ile başvuran 3 hasta (%15) mevcuttu ve bu hastaların ortalama hs-CRP değeri 16,5 mg/L idi. Ağır preeklampsi grubunda canlı doğum yapan 17 hastada ise ortalama hs-CRP değeri 11,8 mg/L idi. Ancak ölü doğuma ait birim sayısı (n:3) yeterli olmadığından gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır.

Gebelikte ve doğum sonrasında ölçülen hs-CRP değerlerine ait her bir grup içerisinde yapılan karşılaştırmalar Tablo-9'da özetlenmiştir. Gebelikte ölçülen hs-CRP düzeyi kontrol grubunda 4,40 (1:10) mg/L, hafif preeklampside 8,20 (2,80:10,20) mg/L, ağır preeklampside ise 7,30 (1,20:36)mg/L olarak bulundu. Gruplar arasında gebelikte bakılan hs-CRP değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,043$) (Tablo-10).

Tablo – 7. Olguların demografik ve klinik özellikleri.

DEĞİŞKEN	Kontrol Grubu (n=20)	Hafif Preeklampsi (n=20)	Ağır Preeklampsi (n=20)	p
Yaş	28,70±4,90	30,80±5,56	27,60±4,56	0,132
Gravida	1 (1:3)	2 (1:11)	1,50 (1:5)	0,196
Parite	0 (0:2)	0 (0:3)	0 (0:1)	0,533
VKİ	27,64±3,17	29,54±3,92	29,55±4,11	0,189
Sistolik kan basıncı	100 (90:120)	140 (120:150)	160 (140:200)	<0,001
Diastolik kan basıncı	70 (60:80)	90 (80:95)	105 (100:120)	<0,001
Ortalama arter basıncı	79,95 (70:93,30)	106,60 (93,30:115)	122,50 (70:146,60)	<0,001
Gebelik haftası	39 (34:41)	35 (28:39)	30,50 (28:36)	<0,001
Doğum kilosu	3210 (2170:3800)	2185 (790:3850)	2145 (520:3850)	<0,001
1. Dakika Apgar skoru	9,50 (4:10)	8 (0:10)	7 (0:9)	<0,001
Apgar fark skoru*	0,50 (0:4)	1 (0:4)	1 (0:5)	0,219
Hastane kalış süresi	2 (1:6)	3 (1:6)	5 (2:18)	<0,001
Gruplararası İkili Karşılaştırmalar				
DEĞİŞKEN	Kontrol-Hafif Preek.	Kontrol-Ağır Preek.	Hafif Preek. – Ağır Preek.	
Sistolik kan basıncı	<0,001	<0,001	<0,001	
Diastolik kan basıncı	<0,001	<0,001	<0,001	
Ortalama arter basıncı	<0,001	<0,001	<0,001	
Gebelik haftası	0,001	<0,001	0,008	
Doğum kilosu	0,001	<0,001	0,001	
1. Dakika Apgar skoru	0,026	<0,001	0,009	
Hastane kalış süresi	0,014	<0,001	0,004	

VKİ: Vücut Kitle İndeksi.

*: 5. Dk. apgar skorunun, 1. Dk. apgar skorundan çıkartılmasıyla elde edilen fark skoru değeri. Veriler ortalama±standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

Kontrol grubunda doğum öncesi bakılan medyan hs-CRP değeri 4,40 (1:10) mg/L iken doğum sonrası ölçülen değer 2,65 (0:10) mg/L'dir ve gebelik ile doğum sonrasında ölçülen değerler arasında fark bulunmamıştır (p=0,062) (Tablo-9). Hafif preeklampsi grubunda gebelikte bakılan medyan hs-CRP değeri 8,20 (2,80:10,20) mg/L iken doğum sonrası ölçülen değer 1,85 (0:10) mg/L olarak bulunmuş ve gebelikteki değere göre düşüş gözlenmiştir (p=0,003). Ağır preeklampsi grubunda gebelikte bakılan medyan hs-CRP değeri 7,30 (1,20:36) mg/L iken doğum sonrası ölçülen değer 2,30 (0:7) mg/L olarak bulunmuş ve gebelikteki değere göre anlamlı düşüş gözlenmiştir (p=0,001) (Tablo-9). Gebelikte ve doğum sonrasında ölçülen hs-CRP değerlerine ait gruplararası yapılan karşılaştırmalar Tablo-10'da özetlenmiştir. Alt grup analizlerde ise gebelikteki hs-CRP düzeylerinin kontrol ve hafif preeklampsi grupları arasında farklılık gösterdiği (p=0,014), kontrol ve ağır preeklampsi (p=0,060), hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi (p=0,904) grupları arasında fark bulunmadığı görülmektedir. Postpartumhs-CRP değerlerinin gebelikte ölçülen hs-CRP düzeyine göre yüzde değişim değerleri incelendiğinde kontrol grubunda grubunda -0,38 (:0,98:2,27), hafif preeklampside -0,69 (:0,97:1,89), ağır preeklampside ise -0,61 (:0,99:2,32) olarak saptandı. hs-CRP'nin yüzde değişim değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,833) (Tablo-10).

Tablo – 8. Doğum şekli ve özellikleri.

		<u>Kontrol grubu</u> n=20	<u>Hafif Preeklampsi</u> n=20	<u>Ağır Preeklampsi</u> n=20	P
Doğum Şekli	Vajinal doğum	8(%40)	6(%30)	3(%15)	0,210
	Sezeryan	12(%60)	14(%70)	17(%85)	
Canlı Doğum	Canlı	20(100)	19(%95)	17(%85)	0,310
	Ölü	0	1(%5)	3(%15)	

Tablo – 9. hs-CRP değerlerinin grup içi karşılaştırmaları.

	Gebelikte hs-CRP düzeyi (mg/L)	Doğum sonrası hs-CRP düzeyi (mg/L)	P
Kontrol Grubu (n=20)	4,40 (1:10)	2,65 (0:10)	0,062
Hafif Preeklampsi Grubu (n=20)	8,20 (2,80:10,20)	1,85 (0:10)	0,003
Ağır Preeklampsi Grubu (n=20)	7,30 (1,20:36)	2,30 (0:7)	0,001

Tablo – 10. hs-CRP değerlerinin gruplararası yapılan karşılaştırmaları.

	Gebelikte hs-CRP düzeyi (mg/L)	Hs-CRP yüzde değişimi*	
Kontrol Grubu (n=20)	4,40 (1:10)	-0,38 (:0,98:2,27)	
Hafif Preeklampsi Grubu (n=20)	8,20 (2,80:10,20)	-0,69 (:0,97:1,89)	
Ağır Preeklampsi Grubu (n=20)	7,30 (1,20:36)	-0,61 (:0,99:2,32)	
p:değeri	0,043	0,833	
Gruplararası İkili Karşılaştırmalar			
	Kontrol-Hafif Preek.	Kontrol-Ağır Preek.	Hafif Preek. – Ağır Preek.
Gebelikte hs-CRP düzeyi (p değerleri)	0,014	0,060	0,904

*Doğum sonrası hsCRP düzeyinin, gebelikte ölçülen hsCRP düzeyine göre yüzde değişiminin hesaplanmasıyla elde edilmiştir.

Gebelikteki hs-CRP değeri; VKİ, SKB, DKB ve OAB ile pozitif yönde doğrusal bir ilişki göstermekteyken (sırasıyla p=0,035, p=0,042, p=0,026, p=0,019); doğum kilosu ile arasında ilişki bulunmamıştır (p=0,164) (Tablo-11).

Tablo – 11. Hs-CRP düzeyleri ile ilgili korelasyonlar

Tüm Olgular	Gebelikte hs-CRP düzeyi (mg/L)	
	R	P
VKİ	0,27	0,035
Doğum kilosu	-0,18	0,164
Sistolik kan basıncı	0,26	0,042
Diastolik kan basıncı	0,29	0,026
Ortalama arter basıncı	0,30	0,019

VKİ: Vücut Kitle İndeksi.

Hafif preeklampitik 20 hastanın 4'ünde, ağır preeklampitik 20 hastanın ise 9'unda postpartum hipertansiyon ve/veya proteinürinin (PE+HT/PU) sebat ettiği tespit edildi. Hafif ve ağır preeklampitik 40 hasta değerlendirildiğinde; doğum öncesinde ölçülen hs-CRP düzeyi PE+HT/PU grubunda 6 (1,20:36) mg/L, PE-HT/PU grubunda 7,60 (1,90:32,40)mg/L olarak bulundu. Gruplar arasında hs-CRP değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p=0,458) (Tablo-12). Postpartum hs-CRP değerlerinin doğum öncesine göre ölçülen hs-CRP düzeyine göre yüzde değişim değerleri incelendiğinde PE +HT/PU grubunda -0,55 (-0,99:1,89), PE-HT/PU grubunda ise -0,88 (-0,97:2,32) olarak saptandı. hs-CRP'nin yüzde değişim değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,331) (Tablo-12).

Tablo – 12. hs-CRP değerlerinin postpartum hipertansiyon ve/veya proteinüri sebat eden ve etmeyen preeklampitik grupları arasında yapılan karşılaştırmaları.

	Doğum öncesi hs-CRP düzeyi	Hs-CRP yüzde değişimi*
PE +HT/PU (n=13)	6(1,20:36)	-0,55(-0,99:1,89)
PE -HT/PU (n=27)	7,60(1,90:32,40)	-0,88(-0,97:2,32)
p-değeri	0,458	0,331

*:Doğum sonrası hs-CRP düzeyinin, doğum öncesi ölçülen hs-CRP düzeyine göre yüzde değişiminin hesaplanmasıyla elde edilmiştir.

PE + HT/PU: Postpartum hipertansiyon ve/veya proteinüri sebat eden preeklampitik hastalar.

PE - HT/PU: Postpartum hipertansiyon ve proteinüri sebat etmeyen preeklampitik hastalar.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Preeklampsinin gebeliğin doğal bir formu olmadığı, aksine gebeliğe karşı aşırı artmış maternal bir cevabı yansıttığı ileri sürülmektedir (36). Özellikle preeklampsinin intravasküler lökositlerin yanısıra koagülasyon ve kompleman sistem aktivasyonunu kapsayan jeneralize intravasküler enflamatuar reaksiyonun bir parçası olduğu düşünülmektedir. Hafif ve şiddetli preeklampsideki inflammatuar sitokin ağını inceleyen yayınlarda sağlıklı gebelere kıyasla anlamlı değişikliklere rastlanmıştır (4, 126).

C- Reaktif protein de inflamasyonun non spesifik bir belirtecidir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki yüksek hs-CRP değerleri ateroskleroz ve koroner arter hastalığında önemli bir risk faktörüdür. CRP direkt olarak endotel hücreler üzerindeki adezyon molekülü ve umbilikal ven endotel hücrelerindeki kemokin üretimini uyarmaktadır (8). Akut koroner arter hastalığı, stabil angina pectoris ve miyokard infarktüs hikayesi olan hastalarda yüksek CRP seviyeleri, gelecekteki kardiyovasküler olaylarla ilişkili bulunmuştur (9, 10). CRP düzeyinin artışı ile kardiyovasküler disfonksiyon arasındaki olası mekanizma; CRP'nin aterom plağı ile bulunması ve dolayısıyla vasküler disfonksiyonla ilişkili olmasıdır. CRP aynı zamanda vasküler endotelyumdan inflammatuar medyatörlerin salınımını kolaylaştırır, hücre adezyonunda moleküler düzeyde rol oynar ve makrofajlar tarafından LDL alınmasına aracılık eder. Bunlar da CRP'nin aterosklerotik lezyonlarda önemli ve direkt bir rol oynadığını ve kardiyovasküler morbiditeyi arttırdığını göstermektedir (120).

Preeklampsi; hipertansiyon, dislipidemi ve artmış sistemik enflamatuar cevap ile karakterizedir ve annenin uzun dönemde kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı bilinmektedir (127). Çalışmalar inflamasyon ve endotel disfonksiyonu arasında ilişki olduğunu göstermiştir (127). Bu bilgiler ışığında; doku hasarı ve inflamasyonun sensitif belirteçlerinden biri olan CRP, preeklampsideki karakteristik enflamatuar cevabın varlığını tespit etmede rol oynamaktadır ve potansiyel bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır.

Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsia tanısı almış gebelerde CRP'nin prediktif rolü hakkında çelişkili yayınlar bulunmaktadır (128- 131).

Çalışmamız sonuçları irdelendiğinde kontrol grubundaki gebelere kıyasla hafif preeklampitik gebelerde serum hs-CRP seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulundu. Ağır preeklampsia grubunun hs-CRP düzeyleri normal gebelere oranla artmış bulundu, ancak bu fark istatistiksel anlama ulaşmadı. Teran ve ark. (125) 2001'deki yayınlarında preeklampsili gebelerde hs-CRP düzeylerinin, sağlıklı gebelere ve gebe olmayan normotansif kadınlara göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Başka bir çalışmada yine hs-CRP değerleri preeklampsili gebelerde, proteinüri miktarı ile korele olarak anlamlı oranda yüksek saptanmıştır (132). Hwang ve ark. (133) sağlıklı gebelere oranla hs-CRP değerlerini preeklampitik gebelerde daha yüksek bulmuşlar ve aynı zamanda şiddetli preeklampsinin göstergelerinden olan ortalama arter basıncı, saatlik diürez miktarı, uterin arter doppler parametreleri ile korele olduğunu göstermişlerdir. Diğer çalışmalarda da hs-CRP seviyelerinin preeklampsinin şiddeti ile arttığı ve hs-CRP değerlerinin OAB ile korele olduğu bulunmuştur (134, 135). Bizim çalışmamızda da hs-CRP değerleri SKB, DKB ve OAB ile pozitif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla $p=0,042$, $p=0,026$, $p=0,019$). Ancak çalışmamızda şiddetli preeklampsia olgularının hafif preeklampsia olgularına kıyasla anlamlı oranda yüksek hs-CRP değerlerine sahip olmayışının sebebi olarak küçük bir çalışma grubu ile düşük istatistiksel güce sahip olmamız gösterilebilir.

Preeklampside hastalığın şiddetini ölçmede yol gösterici olmak üzere hs-CRP'nin belirli bir cut-off değerinin belirlenmesine yönelik çalışmalar mevcuttur. Ertas ve ark.(136) 97 preeklampitik hasta değerlendirilmiş ve hastalığın şiddetini öngörmede hs-CRP cut-off değeri 88% sensitivite, 81% spesifite, 71% pozitif prediktif değer ve 92% negatif prediktif değer ile 9,66 mg/L olarak bulurken; Koksall ve ark. (137) yaptığı çalışmada 123 hasta değerlendirilmiş ve bu değeri %91 sensitivite, %89,93 spesifite ile 10,9 mg/L olarak hesaplanmıştır. Başka bir çalışmada hs-CRP'nin preeklampside hastalığın şiddeti ile önemli derecede ilişkili olduğu, 5 mg/L'nin üzerindeki değerlerin ağır preeklampsia kliniği açısından anlamlı olduğu

vurgulanmaktadır (138). Bu çalışmalara rağmen Savvidou ve ark.'nın (139) yaptığı çalışmada örnek literatürlerin aksine preeklampsi gelişen veya intrauterin gelişim geriliği saptanan gebelerle, komplikasyon geliştirmeyen gebeler arasında bakılan CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilememiştir. Yine Djurovic (140) da 17.-19. gestasyonel haftalarında kliniklerine başvuran gebelerden kan örnekleri toplamış, gebelik izlemlerinde preeklampsi gelişen 71 hasta ile komplikasyonsuz gebeliğine devam eden 71 hastayı CRP seviyeleri açısından karşılaştırmış ve anlamlı farklılık saptamamışlardır. Her ne kadar normal gebelik süreci pro-inflamatuar belirteçlerle ilişkili olsa da, preeklampitik kadınlarda saptanan hs-CRP artışını bu hastalardaki azalmış plazma hacmine bağlayan görüşler de mevcuttur (141, 142). Biz de çalışmamızda inflamasyon varlığını destekleyecek şekilde preeklampsi ile artmış hs-CRP düzeylerini ilişkili bulduk.

Enfeksiyon, travma, obezite, yaş, sigara, diyabetes mellitus, kronik enflamasyon, obstrüktif uyku apnesi gibi durumların hs-CRP artışına yol açan faktörler olduğu bilinmektedir. Visser (143) obez erişkin insanlarda yağ dokudan salınan proinflamatuar bir sitokin olan IL-6'nın arttığı ve bu artışın sistemik enflamasyonu tetikleyerek CRP seviyelerinde normal kilolu kişilere göre anlamlı derecede yükselmeye neden olduğunu bildirmişlerdir. Kawamoto ve ark. (144) 822 erkek 1097 kadında yaptıkları araştırmada $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olanlarda hs-CRP değerlerinin $VKİ < 22 \text{ kg/m}^2$ olanlara göre daha yüksek olduğunu istatistiksel olarak göstermişlerdir. Kilic-Okman ve ark. (145) preeklampitik hastalarda CRP seviyelerini sağlıklı gebelere göre daha yüksek bulmuş, ancak $VKİ$ ile CRP arasında korelasyon gösterememişlerdir. Leeners ve ark. (146), artmış $VKİ$ ve preeklampsi riski ile hs-CRP değerleri arasında pozitif korelasyon olduğunu yayınlamışlar ancak hs-CRP seviyeleri ile HELLP sendromu arasında aynı ilişkiyi gösteremediklerini belirtmişlerdir. Qui ve ark. (129) yaptıkları çalışmanın sonuçlarını maternal $VKİ$ değişkeni için düzelttiklerinde, preeklampsideki anlamlı hs-CRP yüksekliğinin ortadan kalktığını raporlamışlardır. Yine aynı çalışmada 11-14. gebelik haftalarında saptanan artmış hs-CRP değerinin zayıf kadınlarda preeklampsi için bağımsız bir risk faktörü iken, kilolu kadınlarda hs-CRP değerlerinin anlamlı

değişiklik göstermediğini bulmuşlardır (129). Picklesimer ve ark. (147), beyaz kadınlarda maternal serum CRP seviyelerinin ilerleyen gestasyonel yaş ile artış gösterdiğini, ancak sonuçların maternal ağırlık değişkenine göre düzeltilerek değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşamadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda gruplar arasında VKİ açısından anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ($p=0,189$). Bu sebeple; gruplar arasında VKİ açısından farklılığın bulunmaması, hs-CRP değerleri arasındaki anlamlı değişikliğe VKİ'nin etken olmadığını düşündürmektedir.

Behboudi- Gandevari ve ark. (138)'nin yayınladıkları çalışmada hs-CRP seviyeleri ile yenidoğan doğum ağırlığı arasında negatif korelasyon bildirmişlerdir. Guven ve ark. (148) da artmış maternal serum hs-CRP seviyeleri ile düşük doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. Kumru ve ark. (132) da yüksek hs-CRP seviyeleri ile düşük doğum ağırlığı arasında negatif korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Farklı olarak Trevisanuto ve ark. (149,150)'nin 2 yayınında umbilical kord kanından hs-CRP düzeyi çalışılmış ve SGA'lı infantlarda AGA'lı infantlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Hs-CRP ateroskleroz için prognostik bir belirteç olarak kabul edildiğinden, düşük doğum ağırlığı ile gelecekte kardiyovasküler hastalık gelişimi arasında bir ilişki olabileceği ifade edilmiştir. Ancak şaşırtıcı olarak SGA ve AGA'lı infantların annelerinde bakılan hs-CRP seviyeleri benzer bulunmuş; hs-CRP değerleri ile doğum ağırlığı arasında korelasyon gösterilememiştir (149, 150). Delia ve ark. (151), hs-CRP'nin preeklampsinin şiddeti ile korele olduğu gibi aynı zamanda preterm doğum ve kötü neonatal sonuçlarla da ilişkili olduğunu savunmuşlardır. Aynı yayında hipotez olarak yüksek CRP seviyelerinin sonuç değil sebep olduğu ileri sürülmektedir. CRP ile preeklampsi arasındaki sebep sonuç ilişkisi şöyle açıklanmaktadır: Plasentada meydana gelen ve spiral arterleri de etkileyen oksidatif stresin preeklampsiye yol açtığına inanılmaktadır. Preeklampsi abartılı bir inflamatuvar yanıt ile karakterize olduğundan; CRP seviyeleri, endotel hasarı oluşumda önemli rol oynayan sitokinlerin artışı ile orantılı olarak yükselir. İnkomplet trofoblastik invazyon ve uterin arterdeki yeniden yapılanmanın tetiklediği plasental iskemiye cevap olarak salgılanan CRP endotel hücreleri üzerine toksik etki göstermektedir

(151). Bahsi geçen çalışmada bu fikirden yola çıkılarak normal VKİ'ne sahip preeklampitik hastalarda antienflamatuvar tedavinin yararlı olabileceği yorumu yapılmaktadır. Bizim çalışmamızda hs-CRP değerlerinin doğum kilosu üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Bilindiği üzere preeklampsi, intrauterin gelişim geriliği ve düşük doğum ağırlığı riskini arttıran bir tablodur. Preeklampsi ve intrauterin gelişim geriliği olan gebelerin plasentalarında yüksek apoptoz oranları mevcuttur (152). CRP aynı zamanda fagositleri uyararak apoptotik hücrelerin temizlenmesinde rol oynamaktadır (153). Bu durumda düşük doğum ağırlığı ile yüksek hs-CRP seviyelerinin korele olması mantıklı görünmektedir. Bizim çalışmamızda preeklampitik hastalarda doğum kilosu kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,001$). Ancak hs-CRP düzeyi ile yenidoğan doğum ağırlığı arasında korelasyon saptamadık ($p=0,164$). Hasta sayısındaki kısıtlılığın sonucu etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Preeklampsi öyküsü olan kadınlar hayatlarının ilerleyen dönemlerinde kardiyovasküler hastalıklar açısından artmış risk altındadırlar (127). Birçok uzun dönem çalışma, gebelik sırasındaki hipertansiyonun, daha sonraki kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili mortalite ve morbidite artışının bir belirteci olduğunu göstermiştir (154-156). Uzun dönem izlemde kronik hipertansiyon insidansının gestasyonel hipertansiyonlu kadınlarda 5,2 kat, hafif preeklampsili gebelikten sonra 3,5 kat, ağır preeklampsili gebelikten sonra 6,4 kat artmış olduğu saptanmıştır (155). Vickers ve ark. (156) 1951-1970 yılları arasında gebeliklerinde preeklampsi veya gestasyonel hipertansiyon öyküsü olan kadınlarda ölçtükleri CRP değerleri ile kontrol grupta çalışılan CRP değerleri arasında anlamlı fark bulmazken, preeklampsi öyküsü olanlarla gestasyonel hipertansiyon öyküsü olanları karşılaştırdıklarında CRP değerlerinin preeklampsili hasta grubunda daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda ikincil amaç olarak gebelikteki hs-CRP değerleri ile postpartum hs-CRP değerlerini kıyaslayarak, preeklampitik hastalarda postpartum proteinüri ve hipertansiyonun persistansı ve CRP değerleri arasındaki muhtemel ilişkiyi araştırdık. Heli ve ark. (157) normotansif gebelerde ortalama hs-CRP düzeylerini gebelikte 3 mg/L,

postpartum 2,4 mg/L ($p:0,212$); hipertansif gebelerde ise gebelikte 4,5 mg/L, postpartum 0,8 mg/L ($p:0,023$) bulmuşlardır ve hs-CRP değerleri açısından kontrol grubu ile hipertansif gebeler arasında anlamlı fark bulamamaların nedeni olarak hasta sayısındaki azlığı göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda gebelikteki hs-CRP değeri ile doğum sonrası bakılan hs-CRP arasında anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,062$); hafif ve ağır preeklampsi gruplarında postpartum medyan hs-CRP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermekteydi (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,001$). Hs-CRP yüzde değişimlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmasa da, medyan değerlerdeki bu değişim dikkati çekmektedir. Picklesimer ve ark. (147) aslında gebeliğin aktif enfeksiyon yokluğunda tek başına hs-CRP artışından sorumlu olduğunu yayınlarında öne sürmüşlerdir. Ancak biz çalışmamızda sağlıklı gebelerde doğum sonrası hs-CRP değerlerinde gebelik dönemine göre anlamlı bir düşüş saptamadık. Yaptığımız analizde hafif ve şiddetli preeklampsi hastaları içinde postpartum 8.haftada proteinüri ve/veya hipertansiyonu devam eden kadınların bakılan hs-CRP değerleri, postpartum proteinüri ve/veya hipertansiyonu olmayanlar ile anlamlı farklılık göstermediğini bulduk.

PROVE IT ve REVERSAL çalışmaları CRP düzeylerinin düşürülmesinin direkt olarak kardiyovasküler riski ve olayları azalttığını göstermiştir (10, 11). CRP düzeylerinin gelecekte olası kardiyovasküler hastalık riskini öngörmesi bakımından faydalı olduğuna dair veriler giderek artmaktadır. Vasküler hastalığı olmadığı bilinen sağlıklı kişilerde yüksek bazal CRP seviyeleri myokard infarktüs, serebrovasküler hadise, periferik vasküler hastalık ve ölüm riski için bağımsız ve güçlü bir göstergedir. CRP'nin yalnızca bir risk belirteci olmayıp aynı zamanda kardiyovasküler hastalıkların etyolojisinde de rol oynadığı düşünülmektedir. Etyopatogenezinde enflamatuar süreçlerin suçlandığı preeklampsi; günümüzde hala hastalığı öngörme, önleme ve tedavi etmede aşama kaydedilmeye çalışılan maternal morbiditesi yüksek bir tablo olarak karşımıza çıkmaktadır. Hs-CRP kardiyovasküler hastalıklarda olduğu gibi preeklampside de hastalığı

öngörmede ve şiddetini belirlemede yararlanılabilecek bir belirteçtir. Ancak etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL. Williams obstetrics. 21th edition. Connecticut: McGrawHill; 2001. 567-609.
2. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2001 20;357:209-15.
3. 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;23:171-89.
4. Conrad KP, Miles TM, Benyo DF. Circulating leveels of immuno-reactive cytokines in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1998; 40:102-11.
5. Kupferminc MJ, Peaceman AM, Aderka D. Soluble tumor necrosis factor and interleukin-6 levels in patients with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1996; 88:420-7.
6. Kusher I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389:39-48.
7. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity c-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001; 47: 403-11.
8. Cleland SJ, Sattar N, Petrie JR, Forouhi NG, Elliott HL, Connell JMC. Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond)* 2000; 98:531-5.
9. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: Clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29:439-93.
10. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D. et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
11. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38.
12. C.M.C. Monteiro, L.F. Pinheiro, M.C. Izar, S.W. Barros, M.B. Vasco, S.M. Fischer, R.M. Pova, S.A. Brandão, A.O. Santos, L. Oliveira, A.C. Carvalho and F.A.H. Fonseca. Highly sensitive C-reactive protein and male gender areindependently related to the severity of coronary disease inpatients with metabolic syndrome and an acute coronary event. *Braz J Med Biol Res* 2010; 43: 297-302.
13. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25: 391-403.
14. By Steven G. Gabbe, MD, Jennifer R. Niebyl, MD, Henry L Galan, MD, Eric R. M. Jauniaux, MD, PhD, Mark B Landon, MD, Joe Leigh Simpson, MD and Deborah A Driscoll, MD. *Obstetrics: Normal and problem pregnancies*, 6th edition; YILLLL 779-824.
- (15) E. J. Roccella. "Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy," *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2000; 183: 22-XX

- (16) Mustafa R, Ahmed S, Gupta A, Venuto RC. A comprehensive review of hypertension in pregnancy. *J Pregnancy* 2012; 105918.XXXX
- (17) Haddad B, Sibai M. Chronic hypertension in pregnancy. *Ann Med* 1999; 31: 246-52.
- (18) American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Practice Bulletin no. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2002; 99, 159.XXXXX
- (19) Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 307-12.
- (20) Douglas KA, Redman CWG. Eclampsia in the United Kingdom. *Br Med J* 1994; 309:1395.XXXX
- (21) Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. *Obstet Gynecol* 2000; 95:24-XX.
- (22) Adi-Said D, Annegers JF, Combs-Cantrell D, et al. Case-control study of the risk factors for preeclampsia. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 437-41.
- (23) Khong Ty, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternalvascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93:1049-59.
- (24) Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arterioles in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972; 1:177-91.
- (25) Zhou Y, damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome. *J Clin Invest* 1997; 99:2152-64.
- (26) Gleicher N. Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:5.e1-7.
- (27) Sones JL, Lob HE, Isroff CE, Davisson RL. The Role of Decidual Natural Killer Cells, Interleukin-15 and Interferon- γ in Placental Development and Preeclampsia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014 Jun 11
- (28) Saftlas AF, Beydoun H, Triche E. Immunogenetic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2005; 106:162-72.
- (29) Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1541-XXX.
- (30) Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-XXX.
- (31) Zhou Y, McMaster M, Woo K, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 2002; 160:1405-XXXX.

- (32) Cooper DW. Immunological relationships between mother and conceptus in man. In Hearn JP (ed). Immunological aspects of reproduction and fertility control. Lancaster: MTP Pres; 1980. 33-61.
- (33) Kilpatrick DC, Liston WA, Gibson F, Livingstone J. Association between susceptibility to pre-eclampsia within families and HLA DR4. *Lancet* 1989; 2:1063-5.
- (34) Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:898-XXX.
- (35) Hayward C, Livingstone J, Holloway S, Liston WA, Brock DJ. An exclusion map for pre-eclampsia: assuming autosomal recessive inheritance. *Am J Hum Genet* 1992; 50:749-57.
- (36) Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:499-XXXX.
- (37) Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Hypertens* 1991; 4:700-XXXX.
- (38) Seki H. The role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of preeclampsia - new insights into the renin-angiotensin system in preeclampsia. *Med Hypotheses* 2014; 82:362-7.
- (39) Fitzgerald DJ, Rockl W. Tromboxane A2 synthesis in pregnancy induced hypertension. *Lancet* 1990; 335:751-XXXX.
- (40) Fitzgerald DJ, Entman SS, Mulloy K, FitzGerald GA. Decreased prostacyclin biosynthesis preceding the clinical manifestation of pregnancy-induced hypertension. *Circulation* 1987; 75:956-63.
- (41) Dekker GA, Kraayenbrink AA, Zeeman GG, van Kamp GJ. Increased plasma levels of the novel vasoconstrictor peptide endothelin in severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 40: 215-20.
- (42) Weiner CP, Hdez M, Chestnut DH, et al. The interaction between serotonin and angiotensin II in the chronically instrumented guinea pig and its alteration by indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 869-75.
- (43) Inayatulla A, Chemtob S, Nuwayhid B, Varma DR. Responses of placental arteries from normotensive and preeclamptic women to endogenous vasoactive agents. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 869-74.
- (44) Zeeman GG, Dekker GA. Pathogenesis of preeclampsia: a hypothesis. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35: 317-57.
- (45) Nathan L, Cuevas J, Chaudhuri G. The role of nitric oxide in the altered vascular reactivity of pregnancy in the rat. *Br J Pharmacol* 1995; 114: 955-60.
- (46) D'Anna R, Baviera G, Corrado F, et al. Neurokinin B and nitric oxide plasma levels in pre-eclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *BJOG* 2004; 111:1046-50.
- (47) Nicholas H, . Morris, Bryan M. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG* 1996; 103:4-15.
- (48) Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 311-6.

- (49) DeBoer K, Buller HR, ten Cate JW, Treffers PE. Coagulation studies in the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 42-7.
- (50) Sibai BM, El-Nazer A, Gonzales-Ruiz AR. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravidas: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1011-6.
- (51) Newsome LR, Bramwell RS, Curling PE. Severe preeclampsia: hemodynamic effects of lumbar epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1986; 65: 31-6.
- (52) Chesley LC, Lindheimer MD. Renal hemodynamics and intravascular volume in normal and hypertensive pregnancy. In: Rubin PC (ed). *Handbook of hypertensive: Hypertension in pregnancy*. Amsterdam: Elsevier;1988. 38-65.
- (53) Easterling TR, Watts DH, Schmucker BC, Benedetti TJ. Measurements of cardiac output during pregnancy: validation of Doppler technique and clinical observations in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 845-50.
- (54) Cotton DB, Lee W, Huhta JC, Dorman KF. Hemodynamics profile of severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 523-9.
- (55) Arias F, Mancilla-Jeminez R. Hepatic fibrinogen deposits in preeclampsia. *N Engl J Med* 1976; 295: 578-82.
- (56) Bell WR. Disseminated intravascular coagulation. *Johns Hopkins Med J* 1980; 146,189-XXXX.
- (57) Dildy GA, Cotton DB. Management of severe preeclampsia and eclampsia. *Crit Care Clin* 1991; 7: 829-50.
- (58) Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2:2252-XXXX.
- (59) Von Dadelszen P, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated metaregression analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24:941-xxx
- (60) Gilstrap LC, Cunningham GF, Whalley PJ. Management of pregnancy induced hypertension in the nulliparous patient remote from term. *Semin Perinatal* 1978; 2:73-XXXX
- (61) Jones MM, Longmire S, Cotton DB, et al. Onfluence of crystalloid versus colloid infusion on peripartum colloid osmotic pressure changes. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 659-61.
- (62) Kirshon B, Moise KJ, Cotton DB, et al. Role of volume expansion in severe preeclampsia. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 167:367-71.
- (63) Belfort MA, Anthony J, Kirshon B. Respiratory function in severe gestational proteinuric hypertension: the effects of rapid volume expansion and subsequent vasodilatation with verapamil. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 964-72.
- (64) Sibai BM, Ramanathan J. The case for magnesium sulfate in preeclampsia-eclampsia. *Int J Anaesth* 1992; 1: 167-75.
- (65) Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2252-XXXXX

- (66) Sibai BM. Hypertension in pregnancy. In Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JI (eds). *Obstetrics: Normal and problem pregnancies*. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone; 1996. 935–96.
- (67) Dekker GA, Makovitz JW, Wallenburg HC. Prediction of pregnancy-induced hypertensive disorders by angiotensin II sensitivity and supine pressor test. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:817-21.
- (68) Sibai BM, Anderson GD. Eclampsia II. clinical significance of laboratory findings. *Obstet Gynecol* 1990; 59:153-XXXX.
- (69) 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; 24:628-32.
- (70) Bellomo G. Serum uric acid and pre-eclampsia: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012; 10:701-5.
- (71) Shannon AB, James MR. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta* 2008; 29: 67–72.
- (72) Tafield PA, Ales KL, Resnick LM, et al. Hypocalciuria in preeclampsia. *N Engl J Med* 1987; 316:715–8.
- (73) Bilgin T, Kultu O, Kimya Y, et al. Urine calcium excretion in preeclampsia. *Turk J Obstet Gynecol* 2000; 10:29–32.
- (74) Ray J, Vasishta K, Kaur S. Calcium metabolism in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 66:245-50.
- (75) Pal A, Roy D, Adhikary S, Roy A, Dasgupta M, Mandal AK. A prospective study for the prediction of preeclampsia with urinary calcium level. *J Obstet Gynaecol India* 2012; 62:312-6.
- (76) Rhaleb NE, Yang XP, Carretero OA. The kallikrein-kinin system as a regulator of cardiovascular and renal function. *Compr Physiol* 2011; 1:971-93.
- (77) Kyle PM, Campbell S, Buckley D, et al. A comparison of the inactive urinary kallikrein: creatinine ratio and the angiotensin sensitivity test for the prediction of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:981-7.
- (78) Schröcksnadel H, Alge A, Sitte BA, Artner E, Kirchebner P, Daxenbichler G. Kallikrein (urine) in pregnancy-induced hypertension. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1995; 55:580-2.
- (79) Dane C, Buyukasik H, Dane B, Yayla M. Maternal plasma fibronectin and advanced oxidative protein products for the prediction of preeclampsia in high risk pregnancies: a prospective cohort study. *Fetal Diagn Ther* 2009; 26:189-94.
- (80) Ekaidem IS, Bolarin DM, Udoh AE, Etuk SJ, Udiog CE. Plasma fibronectin concentration in obese/overweight pregnant women: a possible risk factor for preeclampsia. *Indian J Clin Biochem* 2011; 26:187-92.
- (81) Ostlund E, Hansson LO, Bremme K. Fibronectin is a marker for organ involvement and may reflect the severity of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20:79-87.
- (82) Rinehart BK, Terrone DA, Lagoo-Deenadayalan S, et al. Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin 1 beta, and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 181:915-20.
- (83) Ozkan ZS, Simsek M, Ilhan F, Deveci D, Godekmerdan A, Sapmaz E. Plasma IL-17, IL-35, interferon- γ , SOCS3 and TGF- β levels in pregnant

women with preeclampsia, and their relation with severity of disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013 XXXXXXX

(84) Kumar A, Begum N, Prasad S, Agarwal S, Sharma S. IL-10, TNF- α & IFN- γ : potential early biomarkers for preeclampsia. *Cell Immunol* 2013; 283:70-4.

(85) Pinheiro MB, Carvalho MG, Martins-Filho OA, et al. Severe preeclampsia: are hemostatic and inflammatory parameters associated? *Clin Chim Acta* 2014; 427:65-70.

(86) Lee SM, Romero R, Lee YJ, Park IS, Park CW, Yoon BH. Systemic inflammatory stimulation by microparticles derived from hypoxic trophoblast as a model for inflammatory response in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:337:1-8.

(87) 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; 83:37-45.

(88) Öznur Dünder, Yusuf Olgaç, Deniz Acar, Ali Ekiz, Gökhan Yıldırım, Ali Gedikbaşı. The role of measuring PAPP-A and placental volume for the prediction of preeclampsia at 11-14 weeks of gestation. *Perinatal Journal* 2014;22:000-XXXX

(89) Karahasanovic A, Sørensen S, Nilas L. First trimester pregnancy-associated plasma protein A and human chorionic gonadotropin-beta in early and late pre-eclampsia. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52:521-5.

(90) Park HJ, Kim SH, Jung YW, et al. Screening models using multiple markers for early detection of late-onset preeclampsia in low-risk pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14:35-XXXX.

(91) Shen Z, Cai LY, Suprpto IS, Shenoy P, Zhou X. Placental and maternal serum inhibin A in patients with preeclampsia and small-for-gestational-age. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37:1290-6.

(92) Florio P, Ciarmela P, Luisi S, et al. Pre-eclampsia with fetal growth restriction: placental and serum activin A and inhibin A levels. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16:365-72.

(93) Olsen RN, Woelkers D, Dunsmoor-Su R, Lacoursiere DY. Abnormal second-trimester serum analytes are more predictive of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:228,1-7.

(94) Androutsopoulos G, Gkogkos P, Decavalas G. Mid-trimester maternal serum HCG and alpha fetal protein levels: clinical significance and prediction of adverse pregnancy outcome. *Int J Endocrinol Metab* 2013; 11:102-6.

(95) Levente Lazar, János Rigó Jr, Bálint Nagy, Krisztián Balogh, Veronika Makó, László Cervenak, Miklós Mézes, Zoltán Prohászka, Attila Molvarec. Relationship of circulating cell-free DNA levels to cell-free fetal DNA levels, clinical characteristics and laboratory parameters in preeclampsia. *BMC Medical Genetics* 2009;10:120-XXXX.

(96) Miranda ML, Macher HC, Muñoz-Hernández R, Vallejo-Vaz A, Moreno-Luna R, Villar J, Guerrero JM, Stiefel P. Role of circulating cell-free DNA levels in patients with severe preeclampsia and HELLP syndrome. *Am J Hypertens* 2013; 26:1377-80.

(97) Yu H, Shen Y, Ge Q, et al. Quantification of maternal serum cell-free fetal DNA in early-onset preeclampsia. *Int J Mol Sci* 2013; 14:7571-82.

- (98) Zeybek YG, Günel T, Benian A, Aydınli K, Kaleli S. Clinical evaluations of cell-free fetal DNA quantities in pre-eclamptic pregnancies. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39:632-40.
- (99) Jakobsen TR, Clausen FB, Rode L, Dziegiel MH, Tabor A. Identifying mild and severe preeclampsia in asymptomatic pregnant women by levels of cell-free fetal DNA. *Transfusion* 2013; 53:1956-64.
- (100) Schwarze A, Nelles I, Krapp M, et al. Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271:46-52.
- (101) Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55 974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013 XXXXX
- (102) Schuchter K, Metznerbauer M, Hafner E, Philipp K. Uterine artery Doppler and placental volume in the first trimester in the prediction of pregnancy complications. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:590-2.
- (103) Hofmeyr G, Belizán J, von Dadelszen P, Calcium and Pre-eclampsia (CAP) Study Group. Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary. *BJOG* 2014;121:951-7.
- (104) DerSimonian R, Levine RJ. Resolving discrepancies between a meta-analysis and a subsequent large controlled trial. *JAMA* 1999; 282:664-XXXX.
- (105) Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2010-XXXXX.
- (106) Chappell LC, Seed PT, Briley AL, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of the preeclampsia in women at increased risk: a randomized trial. *Lancet* 1999; 354:810-6.
- (107) Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4227-XXXX.
- (108) Secher NJ, Olsen SF. Fish-oil and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:1077-XXXX.
- (109) Sørensen JD, Olsen SF, Pedersen AK, Boris J, Secher NJ, FitzGerald GA. Effects of fish oil supplementation in the third trimester of pregnancy on prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:915-XXXX.
- (110) Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2006-XXXX.
- (111) Italian Study of Aspirin in Pregnancy. Low dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy induced hypertension. *Lancet* 1993; 341: 396-400.
- (112) Caritis S, Sibai B, Hauth J, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998; 338:701-XXX.
- (113) Roberge S, Nicolaidis KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41:491-9.

- (114) Tillett WS, Francis TJR. Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52:561-71.
- (115) Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107:1303-7.
- (116) Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002; 252: 283-94.
- (117) Kaylan N. Kardiyovaskuler bir risk faktörü olarak CRP. *All Konseyi Bulten* 2005; 9: 1-4.
- (118) Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of c-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47:426-30.
- (119) Roberts WL XXXXXet al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem* 2001; 47:418-XXXX.
- (120) Zebrack JS, Anderson JI, Maycock CA, et al. Usefulness of high sensitivity C- reaktive protein in predicting long-term risk of death or acute myokardialinfarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:145-9.
- (121) Scheen AJ. JUPITER: reduction by rosuvastatin of cardiovascular events and mortality in healthy subjects without hyperlipidaemia but with elevated C-reactive protein. *Rev Med Liege* 2008; 63:749-53.
- (122) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97:425-8.
- (123) Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002;105:2595-9.
- (124) Rost NS, Wolf PA, Kase CS, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke* 2001;32:2575-9.
- (125)Teran E, Escudero C, Moya W, Flores M, Vallance P, Lopez-Jaramillo P. Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 75: 243–9.
- (126) Benyo DF, Smarason A, Redman CW, et al. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women withpreeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2505-XXXXX.
- (127) Freeman DJ, McManus F, Brown EA, et al. Short- and long-term changes in plasma inflammatory markers associated with preeclampsia. *Hypertension* 2004; 44:708-14.
- (128) Tjoa ML, van Vugt JM, Go AT, et al. Elevated C-reactiveprotein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Reprod Immunol* 2003:29-XXXXX.
- (129) Qiu C, Luthy DA, Zhang C, et al. A prospective study of maternal serum C-reactive protein concentrations and risk of preeclampsia. *AJH* 2004;17:154-60.

- (130) Savvidou MD, Lees CC, Parra M, et al. Levels of C-protein in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:297-XXXX.
- (131) Djurovic S, Clausen T, Wergeland R, et al. Absence of enhanced systemic inflammatory response at 18 weeks of gestation in women with subsequent pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109:759-XXXX.
- (132) Selahattin Kumru, Ahmet Godekmerdan, Selim Kutlu, Zeynep Ozcan. Correlation of maternal serum high-sensitive C-reactive protein levels with biochemical and clinical parameters in preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 124.2006; 164–167.
- (133) H.S. Hwang, J.Y. Kwon, M.A. Kim, Y.W. Park, Y.H. Kim. Maternal serum highly sensitive C-reactive protein in normal pregnancy and pre-eclampsia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2007;98:105-9.
- (134) Ertan Adali, MD, Mertihan Kurdoglu, MD, Fulya Adali, MD, Numan Cim, MD, Recep Yildizhan, MD, Ali Kulusari, MD. The Relationship Between Brachial Artery Flow-Mediated Dilatation, High Sensitivity C-Reactive Protein, and Uterine Artery Doppler Velocimetry in Women with Pre-Eclampsia. *Journal of clinical ultrasound*. 2011; 39:4-XXXX
- (135) Mehdi Farzadnia, Hossein Ayatollahi, Maliheh Hasan-zade, Hamid Reza Rahimi. A Comparative Study of Serum Level of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (sVCAM-1), Intercellular Adhesion Molecule-1(ICAM-1) and High Sensitive C- reactive protein (hs-CRP) in Normal and Pre-eclamptic Pregnancies. *Iran J Basic Med Sci* 2013;16:5-XXXXXX
- (136) Ibrahim E. Ertas, Serkan Kahyaoglu, Bulent Yilmaz, Murat Ozel, Necdet Sut, Melih A. Guven and Nuri Danisman Association of maternal serum high sensitive C-reactive protein level with body mass index and severity of pre-eclampsia at third trimester. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36: 970–7.
- (137) Koksal Deveci, Erkan Sogut, Osman Evliyaoglu and Nuriye Duras. Pregnancy-associated plasma protein-A and C-reactive protein levels in pre-eclamptic and normotensive pregnant women at third trimester. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35-1:94–8.
- (138) Samira Behboudi- Gandevari, Narges Alian Moghadam, Lida Mogadam- banaem, Bita Mohamadiand Mohamad Asghari Association of high-sensitivity C-reactive protein serum levels in early pregnancy with the severity of preeclampsia and fetal birth weight. *J Perinat Med* 2012; XX:601–5.
- (139) Savvidou MD, Lees CC, Parra M, Hingorani AD, Nicolaidis KH. Levels of C-reactive protein in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *BJOG* 2002; 109:297-301.
- (140) Djurovic S, Clausen T, Wergeland R, Brosstad F, Berg K, Henriksen T. Absence of enhanced systemic inflammatory response at 18 weeks of gestation in women with subsequent preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 759–64.
- (141) Watts DH, Krohn MA, Wener MH, Eschenbach DA. C-reactive protein in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 2:176–80.

- (142) Nielsen FR, Bek KM, Rasmussen PE, Qvist I, Tobiassen M. C-reactive protein during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 1:23–7.
- (143) Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 8;282:2131-5.
- (144) Kawamoto R, Kusunoki T, Abe M, Kohara K, Miki T. An association between body mass index and high-sensitivity C-reactive protein concentrations is influenced by age in community-dwelling persons. *Ann Clin Biochem* 2013; 50:457-64.
- (145) Kilic-Okman T, Kucuk M, Ekuklu G. C-reactive protein and body mass index in women with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 84:75-6.
- (146) Leeners B, Rath W, Kuse S, Irawan C, Imthurn B, Neumaier-Wagner P. BMI: new aspects of a classical risk factor for hypertensive disorders in pregnancy. *Clin Sci (Lond)* 2006; 111: 81–6.
- (147) Picklesimer AH, Jared HL, Moss K, Offenbacher S, Beck JD, Boggess KA. Racial differences in C-reactive protein levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 523-XXX.
- (148) Guven MA, Coskun A, Ertas IE, Aral M, Zencirci B, Oksuz H. Association of maternal serum CRP, IL-6, TNF-alpha, homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels with the severity of preeclampsia and fetal birth weight. *Hypertens Pregnancy* 2009; 28:190-200.
- (149) Trevisanuto D, Doglioni N, Altinier S, Zaninotto M, Plebani M, Zanardo V. High-sensitivity C-reactive protein in umbilical cord of small-for-gestational-age neonates. *Neonatology* 2007; 91:186-9.
- (150) Trevisanuto D, Avezzù F, Cavallin F, et al. Arterial wall thickness and blood pressure in children who were born small for gestational age: correlation with umbilical cord high-sensitivity C-reactive protein. *Arch Dis Child*. 2010; 95:31-4.
- (151) Delia M. Paternoster, Sara Fantinato, Andrea Stella, Kimta Ngaradoumbe Nanhonguè, Massimo Milani, Mario Plebani, Umberto Nicolini, and Antonio Girolami. C-Reactive Protein in Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2006;12:330-7.
- (152) Leung DN, Smith SC, To KF, Sahota DS, Baker PN. Increased placental apoptosis in pregnancies complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1249–50.
- (153) DuClo TW. The interaction of C-reactive protein and serum amyloid P component with nuclear antigens. *Mol Biol Rep* 1996; 23:253–60.
- (154) Cardiovascular death in women who had hypertension in pregnancy: a case control study Arnadottir et al. *BJOG* 2005; 112:286-92.
- (155) Lykke JA. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009; 53:944-XXXX.
- (156) Vickers M, Ford I, Morrison R, et al. Markers of endothelial activation and atherothrombosis in women with history of preeclampsia or gestational hypertension. *Thromb Haemost* 2003; 90:1192-7.
- (157) Heli Saarelainen, Henna Kärkkäinen, Pirjo Valtonen, Kari Punnonen, Tomi Laitinen, Nonna Heiskanen, Tiina Lyyra-Laitinen, Esko Vanninen, and

Seppo Heinonen. Flow-Mediated Vasodilation Is Not Attenuated in Hypertensive Pregnancies Despite Biochemical Signs of Inflammation. ISRN Obstetrics and Gynecology Volume 2012; 709464-6.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimleri ile beni yönlendiren tez danışmanı hocam ve sayın Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Gürkan UNCU'ya,

Tüm asistanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım sırasında gösterdiği destek için Yrd. Doç. Dr. Bilge ÇETİNKAYA DEMİR'e,

Paylaştıkları bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan saygıdeğer Prof. Dr. Şakir KÜÇÜKKÖMÜRCÜ, Prof. Dr. Mehpere TÜFEKÇİ, Prof. Dr. Hakan OZAN, Doç. Dr. Kemal ÖZERKAN, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Aral ATALAY hocalarıma,

Bilgilerinden faydalanma şansını bulmaktan mutluluk duyduğum değerli emekli hocalarım Prof. Dr. Candan CENGİZ ve Prof. Dr. Ahmet ESMER'e,

Desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Hacı Öztürk ŞAHİN, Uzm. Dr. Alpay YILMAZ ve Uzm. Dr. Adnan ORHAN'a,

Aynı çalışma ortamını paylaştığım ve dostuklarını her zaman hissettiğim tüm asistan arkadaşlarım, hemşirelerimiz ve sağlık personelimize,

Uzun ve zorlu eğitim sürecim de dahil olmak üzere tüm hayatım boyunca bana destek olan ve güvenen sevgili annem, babam, eşim ve tüm aileme;

Teşekkürü bir borç bilirim

ÖZGEÇMİŞ

AD – SOYAD: ESRA ŞAHİN GÜNEŞ

DOĞUM TARİHİ: 01.05.1984

DOĞUM YERİ: İSTANBUL

EĞİTİM: CEMAL DİKER İLKÖĞRETİM OKULU (1990 - 1995)

KADIKÖY ANADOLU LİSESİ (1995 - 2003)

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ (2003 - 2009)

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ (2010 - 2015)

YABANCI DİL: İNGİLİZCE

YAYINLARI:

1-) Bilge ÇETİNKAYA DEMİR, Mehmet ARAL ATALAY, Esra ŞAHİN GÜNEŞ. Report of a Case with Bilateral Multiple Ovarian Cysts and Hyperandrogenism in a Twin Pregnancy: Hyperreactio Luteinalis (İkiz gebelikte multiple ovaryan kistler ve hiperandrojenizm: Hiperreaksiyo Luteinalis). Turkiye Klinikleri J Case Rep 2014;22(1).

2-) Bilge ÇETİNKAYA DEMİR, Esra ŞAHİN GÜNEŞ, Mehmet ARAL ATALAY. Gebeliğin intrahepatik kolestazı: safra asit seviyelerinin maternal ve fetal komplikasyonlarla ilişkisi (Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationship between bile acid levels and maternal and fetal complications). J TurkSocObstetGynecol 2014;11.

3-) Bilge Cetinkaya Demir, Naile Bolca Topal, Esra Şahin Guneş, Zeynep Yazıcı and UlviyeYalcinkaya. Prenatal diagnosis of fetal umbilical cord teratoma. Case Rep. Perinat. Med. 2014; 3(2): 147–150.