



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**PREEKLAMPSİNİN ERKEN TAHMİNİNDE BİRİNCİ TRİMESTER  
TARAMA TESTLERİ İLE SERUM PP-13 VE MDA DÜZEYLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Burak ASILTAŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2014**



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

PREEKLAMPSİNİN ERKEN TAHMİNİNDE BİRİNCİ TRİMESTER  
TARAMA TESTLERİ İLE SERUM PP-13 VE MDA DÜZEYLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Burak ASILTAŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Esmâ GÜR

BURSA – 2014

## İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Kısaltmalar.....	vi
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	31
Bulgular.....	37
Tartışma ve Sonuç.....	51
Kaynaklar.....	58
Ekler (EK 1) .....	71
Teşekkür.....	72
Özgeçmiş.....	73

## ÖZET

Preeklampsi (PE), 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan, proteinürinin eşlik ettiği hipertansiyon (HT) olarak tanımlanmaktadır. PE, gebeliklerin yaklaşık %2-10' unda saptanan, nedeni tam olarak bilinmeyen, ülkemizde anne ölümlerinin en önde gelen nedenidir. Vücudun tüm sistemlerini ilgilendiren sistemik ve kompleks bir sendromdur. Anne ve fetus bir arada etkilenir; fetusta gelişme kısıtlılığı, fetal distres, fetal ölüm ve erken doğum, annede ise renal, hepatik, serebral ve koagülasyon sistemlerinde bozukluklara neden olabilir. Bu sebeple, erken tanınması ve tedavi edilmesi çok önemlidir. Bu çalışma ile anne ve bebeğe ait bazı parametrelerle, PE varlığında arttığı bildirilen oksidatif hasar, birinci trimester ikili tarama parametreleri ve gebelikle ilişkili protein (PP-13) ölçümünün PE hastalığı için klinik tanıya yardımcı ve erken bir biyobelirteç olup olmadığının incelenmesini amaçladık.

Çalışmaya ikili tarama testi için laboratuvara başvuran toplam 235 gebe dahil edildi. Antenatal takipleri ve doğum bilgileri Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinden takip edilen gebelerden 38' inde PE gelişimi gözlemlendi. Geriye kalan 197 gebeden, PE hasta grubu ile maternal yaş ve gebelik haftası açısından uyumlu olduğu düşünülen 122 gebe kontrol grubu olarak değerlendirildi. CRL ve NT ölçümleri, transabdominal USG ile; ikili tarama parametreleri, kemiluminesans; PP-13, ELİSA ile, MDA, HPLC ile çalışıldı.

Yapılan inceleme sonucunda, PP-13 ve MDA değerleri iki grup arasında anlamlı farklı (PP-13 değerleri PE grubunda düşük, MDA değerleri PE grubunda yüksek) bulundu. Diğer parametrelerde iki grup arasında herhangi bir farklılık saptanmadı. PP-13 ve MDA değerlerinin, PE hastalığının erken dönemde tanısı için yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu bulundu.

Bu çalışmada PE hastalığının erken tanısı ile ilgisinin olabileceğini düşündüğümüz bazı parametrelerde anlamlı değişiklikler saptandı. Gebelerde, bu parametrelerin erken dönemde değişiminin saptanmasının,

PE hastalığının önlenmesi veya tedavisinin izlenmesi gibi çeşitli aşamalarda faydalı olabileceği görüşüne varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Preeklampsi, Plasental Protein 13 (PP-13), Oksidatif Stres, İkili tarama testi

## **SUMMARY**

### **EVALUATION OF FIRST TRIMESTER SCREENING TEST, SERUM PP-13 AND MDA LEVELS IN PREDICTION OF PREECLAMPSIA**

Preeclampsia (PE) is defined as the hypertension (HT) that is accompanied by proteinuria occurring after the 20th week of pregnancy.

PE occurs in approximately 2-10% of pregnancies and its exact cause is unknown. PE is the leading cause of maternal death in our country. It is a systemic and complex syndrome that affects the entire body. Mother and fetus are affected together; it may lead to fetal growth restriction, fetal distress, fetal death and preterm delivery in fetus and it may cause disturbances in renal, hepatic, cerebral, and coagulation systems in the mother. Therefore, early diagnosis and treatment is essential. In this study, we aimed to investigate if the usefulness of evaluation of first trimester screening tests, pregnancy associated protein- 13 (PP-13) and oxidative stress levels in mother together with first trimester antenatal measurements of the fetus in prediction of PE.

A total of 235 pregnant women were admitted to the study who applied to laboratory for first-trimester screening test. PE was observed in 38 of the pregnant women from Obstetrics and Gynecology Clinic whose antenatal and birth information was followed. From the remaining 197 pregnant women, 122 patients, which were compatible to the PE patients in terms of maternal and gestational age, were evaluated as the control group. CRL and NT measurements were made by transabdominal ultrasonography, dual scanning parameters were studied, with chemiluminescence, PP-13 was studied with ELISA and MDA was studied with HPLC.

The results of the study indicated that, PP-13, and MDA levels were significantly different between the two groups (PP-13 values were lower in the PE group and MDA levels were higher in the PE group). No significant difference was detected between the two groups for other parameters. PP-13

and MDA values were found to have high sensitivity and specificity in early diagnosis of PE disease.

In this study, we tried to reveal whether significant changes in some parameters were relevant in early diagnosis of PE disease. The determination of changes in these parameters in pregnant women in early stage of pregnancy might be helpful in prevention or monitoring the treatment of PE.

**Keywords:** Preeclampsia, Placental Protein 13 (PP-13), Oxidative Stress, Dual Screening Test

## KISALTMALAR

**HT:** Hipertansiyon

**PE:** Preeklampsi

**NIH:** National Institutes of Health

**IUGR:** İntrauterin gelişme geriliği

**DIC:** Dissemine İntravasküler Koagülasyon

**MMP-9:** Matriks metallopeptidaz 9

**VEGF-1:** Vasküler endotelial growth faktör 1

**VCAM-1:** Vasküler hücre adezyon molekülü 1

**sFit-1:** solubl fms-like tirozin kinaz 1

**PGF:** Plasental growth faktör

**SOD:** Süperoksit dismutaz

**TH-1:** Klas T helper 1

**IL-2:** İnterlökin 2

**IFN- $\gamma$ :** İnterferon  $\gamma$

**TNF- $\alpha$ :** Tümör nekrosis faktör  $\alpha$

**IL-1:** İnterlökin 1

**IL-6:** İnterlökin 6

**TH-2:** Klas T helper 2

**IL-10:** İnterlökin 10

**IL-4:** İnterlökin 4

**CSF:** Koloni stimüle edici faktör

**CRD:** Karbonhidrat tanıma bölgesi

**PP-13:** Plasental protein 13

**PAPP-A:** Gebelikle ilişkili plazma protein A

**IGF:** İnsulin-like growth factor

**IGFBP-4:** İnsulin-like growth factor binding protein-4

**LG:** Laminin G-like

**CCP:** kompleman kontrol protein

**LNR:** Lin-12/Notch Repeats



**$\beta$ -HCG:** Beta human koryonik gonadotropin

**CTP:** C-terminal peptid

**GPH:** Glikoprotein hormon

**PI:** İsoelektrik nokta

**MW:** Moleküler ağırlık

**LDL:** Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein

**CRL:** Baş-popo mesafesi

**NT:** Ense kalınlığı

## GİRİŞ

Perinatal ve maternal mortalite oranı, bir toplumun sağlık düzeyini gösteren güvenilir bir ölçümdür. Bu mortalite oranları ülkeden ülkeye ve aynı ülke içinde bölgeden bölgeye de önemli farklılıklar gösterebilir.

Gebelikte hipertansiyon (HT) sık rastlanan bir problemdir. HT sonucu meydana gelen komplikasyonlar, maternal-fetal mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedenlerinden biridir (1). Gebelikte hipertansif hastalıkların insidansı yaklaşık % 12-22' dir. Preeklampsi (PE), Amerika Birleşik Devletleri' ndeki maternal ölüm nedenlerinin % 17.6' sını oluşturmaktadır (2).

Gebelikte görülen HT' un terminolojisinde ve klasifikasyonunda karışıklıklar vardır. Bu karışıklığı gidermek için pek çok sınıflama yapılmıştır. "National Institutes of Health (NIH)" çalışma grubunun yaptığı sınıflama dünyada en sık kullanılan sınıflamalardan bir tanesidir (3). Buna göre gebelikte HT:

- 1- Kronik HT
- 2- PE- Eklampsi
- 3- Kronik HT üzerine eklenmiş PE
- 4- Gestasyonel HT olarak gruplara ayrılır.

Gebelikte görülen HT' un % 70' ini gestasyonel HT ve PE oluşturmaktadır. Bu grup, hafif tansiyon yüksekliğinden, organ fonksiyonlarının etkilendiği ciddi tansiyon yüksekliğine kadar geniş bir hasta grubunu içermektedir. HT, gebe kadınlarda maternal-fetal mortalite ve morbidite riskini artırdığından özel bir öneme sahiptir. Gebelikte HT' a bağlı gelişen uteroplental yetmezlik nedeniyle, preterm eylem, fetal büyüme geriliği, plasenta dekolmanı gibi komplikasyonların sonucu olarak fetus risk altındadır.

Tüm dünyada PE insidansı % 2-10 arasında bildirilmektedir. Bu oran ırk, bölge ve ülkelere göre değişmektedir (4). Sağlık Bakanlığı' nın 2003-2004 verilerine göre Türkiye için bu oranın daha yüksek tarafta olduğuna işaret

edilmektedir (5, 6).

Uzun yıllardır yapılan birçok klinik, biyofiziksel ve biyokimyasal çalışmalara rağmen PE' nin etiopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bu sebeple, PE' nin etkin bir tedavisi yoktur ve doğumun indüklenmesi tek tedavi seçeneğidir (7).

Günümüzde hastalığın klinik bulguları ortaya çıkmadan tedavi etmeye yönelik pek çok çalışma da mevcuttur. Bu çalışmalar erken dönemde hastalığı predikte edip doğum sürecine kadar maternal ve fetal komplikasyonları azaltmak amacı ile yapılmaktadır. PE' deki pek çok klinik bulgu ya da semptom, ortaya çıkmadan önce 10-20. gebelik haftaları arasında plasentasyonda bozukluklar oluşmakta ve bu değişikliklerden ancak haftalar, aylar sonra klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. PE' nin belirti ve bulguları genellikle 2. ve 3. trimesterde ortaya çıkmaktadır.

### **Preeklampsi**

PE, gebeliklerin yaklaşık % 2-10' unda saptanan, nedeni tam olarak bilinmeyen, gebeliğe özgü bir hastalıktır.

PE, insanlara özgü bir hastalık olup, gebeliğin en sık medikal komplikasyonudur. Antenatal ve neonatal bakımdaki gelişmelere rağmen maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin major nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Her yıl dünyada yaklaşık 50.000 kadın ve 900.000 çocuk bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir (3, 8). PE, ülkemizde de anne ölümlerinin en önde gelen nedenidir (9).

PE, 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan, proteinürinin eşlik ettiği HT olarak tanımlanmaktadır. Ancak mevcut durum HT ve proteinüriden çok daha öte, vücudun tüm sistemlerini ilgilendiren sistemik ve kompleks bir sendromdur. Anne ve fetus bir arada etkilenir; fetusta gelişme kısıtlılığı, fetal distres, fetal ölüm ve erken doğuma, annede ise renal, hepatik, serebral ve koagülasyon sistemlerinde bozukluklara neden olabilir. Hastalık tablosunu gebeliğin kendisi oluşturur. Hastalığın oluşması için fetus ve uterusu gereksinim yoktur, ancak plasenta zorunludur.

“National High Blood Pressure Education Program Working Group” tarafından belirlenen kriterlere göre, gebeliğin başlangıcında kan basıncı normal olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra 6 saat arayla en az iki ölçümde 140 mmHg veya daha yüksek sistolik kan basıncı ve 90 mmHg veya daha yüksek diastolik kan basıncı olması HT olarak tanımlanmıştır. Geçmişte PE’ yi belirleyen HT tanısı, hastanın önceki ortalama sistolik kan basıncında 30 mmHg ve üzerinde ve diastolik kan basıncında 15 mmHg ve üzerinde artış saptanması ile koyulmaktaydı. Bununla birlikte bu tanımın prognoz açısından iyi bir gösterge olmadığı anlaşılmıştır ve çalışma grubu tarafından PE için belirlenen kriterlerden biri değildir (3, 10, 11). Ödem, birçok gebe kadında normalde de görülebildiği için PE’ de tanısal bir kriter değildir (12).

PE, çoğunlukla primigravidalarda görülen multisistemik bir hastalıktır. Genellikle doğumdan sonra bulguları kaybolmaktadır (13). PE’ de öngörülen başlıca risk faktörleri (14):

- 1- Çoğul gebelik
- 2- Obezite
- 3- Nulliparite
- 4- Önceki gebelikte PE hikayesi olması
- 5- Aile hikayesi
- 6- Pregestasyonel diabetes mellitus
- 7- Kronik HT
- 8- 18-24. gebelik haftaları arasında anormal uterin arter Doppler kan akımı
- 9- Vasküler ve konnektif doku hastalıkları, nefropati
- 10- Afrika-Amerikan ırkı
- 11- >35 yaş anne
- 12- Antifosfolipid antikor sendromu şeklinde sıralanabilir.

## **PE' nin Sınıflandırılması**

- 1- Hafif PE
- 2- Ağır PE

### **1- Hafif PE Kriterleri:**

Gebelik tansiyonunun 140/90 mmHg üzerinde olmasına proteinüri eklenmesi ve bunun 5 gr/l altında olması.

### **2- Ağır PE Kriterleri (2002 ACOG sınıflaması) (15)**

- 1- Yatak istirahatinde 6 saat ara ile yapılan kan basıncı ölçümlerinde sistolik kan basınçlarının 160 mmHg veya diastolik kan basınçlarının 110 mmHg üzerinde olması.
- 2- 24 saatte toplanan idrarda protein miktarının 5 gr veya daha fazla veya en az 4 saat aralık ile rastgele toplanmış iki idrar örneğinde 3(+) veya daha fazla proteinüri olması
- 3- Pulmoner ödem veya siyanoz
- 4- Serebral veya görme ile ilgili rahatsızlıklar
- 5- İdrar miktarının 24 saatte 500 ml veya daha az olması
- 6- Sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı
- 7- İntrauterin gelişme geriliği (IUGR)
- 8- Trombositopeni
- 9- Karaciğer fonksiyon testlerinin bozulması

Hastalığa ait semptom ve bulgular çok iyi bilinmesine rağmen, etiyoloji tam olarak bilinmemekte ve bu nedenle hastalığın önlenmesi mümkün olmamaktadır. PE' de maternal ve perinatal mortalite ve morbidite, gebelik haftasına, hastalığın ciddiyetine, önceden diyabet, renal hastalık, trombofili gibi hastalıkların olup olmamasına bağlıdır. Glomerüler endotelial hasar ve HT, proteinüriye neden olur, intravasküler ozmotik kolloid basıncın azalması, intravasküler sıvı kaybını artırır. Tüm bunların sonucunda endotelial bölgelerde aşırı trombosit kaybı ile trombositopeni ve koagülasyon kaskadının aktivasyonu ile dissemine intravasküler koagülopati (DIC)

meydana gelir. Bununla beraber hematokrit yükselmesiyle ortaya çıkan hemokonsantrasyon, mikrovasküler alanda koagülasyon kaskatının hızlanması, solubl fibrin monomerlerinin üretimi ile mikroanjiopatik hemoliz ve serum laktat dehidrogenaz enzim düzeylerinde artış görülebilir. PE, serebral ödem, vazokonstrüksiyon ve kapiller endotelial hasar, hiperrefleksi, klonus, konvulsiyon veya hemorajiye sebep olabilir. Hepatik ödem ve/veya iskemi, serum transaminazlarının yükselmesine, Glisson kapsülünün gerilmesine ve buna bağlı sağ üst kadranda ağrısına neden olabilir (16).

PE' nin patofizyolojisinde pek çok neden rol oynamaktadır. Bunlardan bazıları artmış trombosit aktivasyonu, plasental iskemi, generalize vazospazm, artmış sempatik tonus, azalmış plazma volümü, vasküler endotelial disfonksiyon, koagülasyon sisteminin anormal aktivasyonu, anormal nitrikoksit ve lipid metabolizması ve çeşitli sitokinlerin salınmasıdır. PE' ye ait etiyopatogeneizde geleneksel olarak, bozulmuş tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) dengesi, prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit metabolizması suçlanmaktadır. TXA<sub>2</sub>, trombosit kaynaklı olup güçlü vazokonstriksiyon yapmakta ve trombosit agregasyonunu stimüle etmektedir. PGI<sub>2</sub> de, endotelial kaynaklı potent bir vazodilatör ve trombosit agregasyonunun güçlü bir inhibitörüdür. Endotelial disfonksiyon sonucu PGI<sub>2</sub> salınımı azalır ve subendotelial kollajenin açığa çıkması TXA<sub>2</sub> salınmasına ve trombosit agregasyonuna neden olur. TXA<sub>2</sub> lehine bozulmuş PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> dengesi PE' deki patofizyolojik mekanizmanın merkezinde bulunan vazokonstrüksiyon ve HT'un gelişimine katkıda bulunur (17-19).

### **PE Etiyolojisi**

PE' yi engelleyebilmek için etiyoloji ve patofizyolojisinin çok iyi bilinmesi gerekmektedir. Bu yönde pek çok çalışma günümüzde mevcuttur. PE' nin etiyolojisi hala kesin olarak bilinmemektedir. Bunun birkaç ana nedeni vardır. Bunlardan en önemlisi, PE' nin insana özgü olmasıdır. Bunun için hiçbir hayvan modeli insandaki PE' yi tam olarak karşılamamaktadır. Bu durum bilimsel çalışmalar için bir basamak olan hayvan çalışmalarını

önemsiz hale getirmektedir. Yine aynı şekilde yetersiz trofoblast invazyonuna bir kanıt olarak ilk trimester doku materyalinin elde edilememesi, altta yatan temel patolojiye annenin vermiş olduğu reaksiyonun her vakada farklı ortaya çıkması ve bu hastalığın hangi gebede, ne zaman ortaya çıkacağıının bilinmemesi etiyopatogenezin aydınlatılmasını kısıtlayan en önemli nedenler arasında sayılabilir. Etiyolojide öne sürülen başlıca nedenler aşağıda sıralanmıştır (12):

- 1- Yetersiz trofoblastik invazyon ve plasental iskemi
- 2- Sistemik endotel disfonksiyonu
- 3- Oksidatif stres
- 4- Sitokinler
- 5- İmmünolojik faktörler
- 6- Genetik anormallikler

### **1- Yetersiz Trofoblastik İnvazyon ve Plasental İskemi**

Maternal vasküler cevapta yetersizlik, PE' deki gebelik komplikasyonlarının açıklanmasında ve PE' nin etiyopatogenezinde suçlanmaktadır. Plasentasyonda maternal vasküler cevap, spiral arterlerin trofoblastik dokular tarafından endovasküler invazyonu ile oluşur (20). Böylece spiral arterler uteroplental arterlere dönüşür (21).

Dönüşüm iki evrede gerçekleşir. Birinci evre ilk trimesterde olur ve spiral arterlerin desidual segmentinde trofoblastik invazyon görülür. İkinci evre ise 14. gebelik haftasında başlayıp 16-18. gebelik haftasında sonlanır. Bu durum yüksek kan akımına ve vasküler basıncın düşmesine neden olur. PE' li gebelerde sekonder trofoblastik invazyon yetersiz olmakta ve spiral arterlerin adrenerjik inervasyonu devam etmektedir (22). Myometrium 1/3 iç kısmında yetersiz sekonder trofoblastik invazyon sonucunda bu arterlerin bütünlüğü bozulmaktadır. Birçok morfoloji çalışmasında, PE' li gebelerde plasentasyonun yetersiz olduğu gösterilmiştir (23, 24). Tüm bunlara bağlı olarak uteroplental arterlerin lümeni daralır, intimadaki ateroskleroz ve vazospazmın bir sonucu olarak da intervillöz perfüzyon azalır (25).

Sonuçta hipoksi, trombozis, plasental infarkt, spiral arterlerin defektif

transformasyonu ile artmış apoptozis trofoblastların invazyon kapasitesinde bozulmalara neden olmaktadır. PE' nin başlangıcında trofoblastların bu yetersizliği kritik faktördür (26).

PE' de karakteristik lezyon, sitotrofoblast tarafından interstisyel invazyonun yetersizliği ve sınırlı endovasküler invazyondur. PE' de insan trofoblast invazyonu için hayati öneme sahip olan matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ekspresyonunda ve anjiogenesis için anahtar rol oynayan vasküler endotelyal growth faktör-1 (VEGF-1) reseptör ekspresyonunda azalma söz konusudur. Böylece, sitotrofoblastların adeziv özelliklerinin zarar görmesine bağlı olarak uterin arteriyoller küçük ve yüksek rezistanslı damarlar olarak kalır. Bu durum fetal ihtiyaçlar için artan kan akımı gereksinimine cevap veremez (27).

PE' nin bir plasenta oluşum sorunu olduğu ve plasental yatakta özellikle de spiral arterlerde yapılanma problemi olduğu aşikardır. Ancak spiral arterlerin uteroplental damarlara dönüşümündeki problem, bir başka deyişle yetersiz trofoblastik invazyon maternal sendromun olmadığı fetal gelişim kısıtlılığı olgularında da gözlenir (28).

Sonuç itibari ile PE' de yetersiz trofoblastik invazyon ve spiral arterlerde gebeliğe özgü yeniden yapılanmada sorun vardır, ancak bu durum tek başına maternal sendromun oluşması için yeterli değildir.

## **2- Sistemik Endotel Disfonksiyonu**

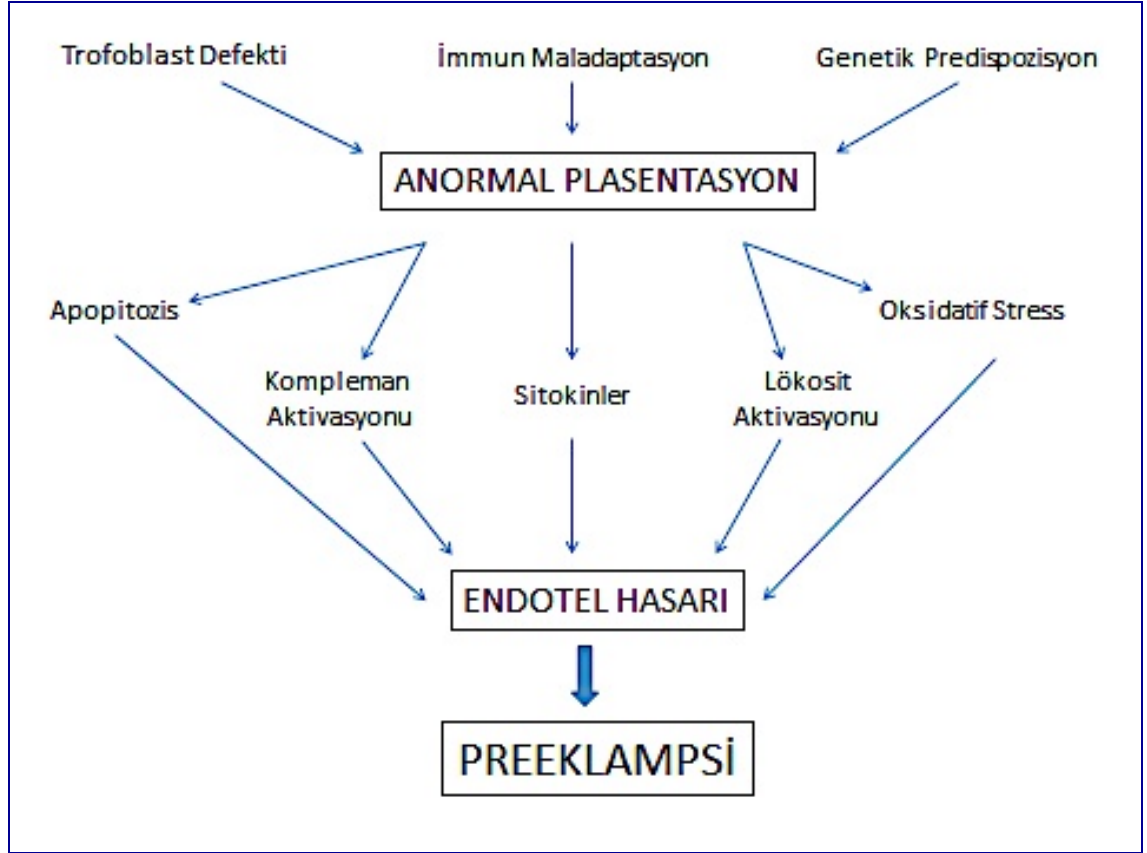
Zeeman (29) ve Knox (30) çalışmalarında, PE patolojisinden esas sorumlu faktörün trombosit disfonksiyonunun neden olduğu endotel hücre hasarı olduğunu ortaya koymuşlardır.

PE' de erken dönemde endotelyal disfonksiyonun belirteçlerinden olan von Willebrand faktör, plazma sellüler fibronektin, trombomodulin, endotelin-1, solubl vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) düzeyleri artmıştır (31).

Ayrıca pek çok vasküler hastalıkta olduğu gibi PE' de de nötrofil ve trombosit aktivasyonu artmıştır. Tüm bu bulgular PE' de artmış inflamatuvar yanıtı bağlı endotel hücre aktivasyonunun olduğunu göstermektedir. Endotel hücre disfonksiyonunun PE patofizyolojisinde anahtar rol oynadığı



düşünülmektedir (Şekil-1).



**Şekil-1:** PE patofizyolojisinde endotel hasarının önemi

Son çalışmalar PE' de endotelin dilatasyon fonksiyonunun azaldığını göstermiştir. Poston (32), PE' li ve normotansif gebelerden sezeryan sırasında subkutan dokudan aldığı küçük arteriyollere, önce noradrenalinle muamele etmiş ve ardından bradikinin ve asetilkolinle muamele ederek her iki grup arasındaki vazodilatör cevabı karşılaştırarak PE' lilerde vazodilatör cevabın azaldığını göstermiştir.

PE' de endotel hücre aktivasyonuna bağlı vasküler permeabilite artmakta ve ödem oluşmaktadır. Endotelial hasarı hangi faktörlerin başlattığı henüz netlik kazanmamıştır. Ancak, ilk olarak plasental faktörlere bağlı plasental perfüzyonun azaldığı ve bunu takiben salınan biyokimyasal moleküllerin endotel hücre hasarına neden olduğu görüşü yaygın olarak

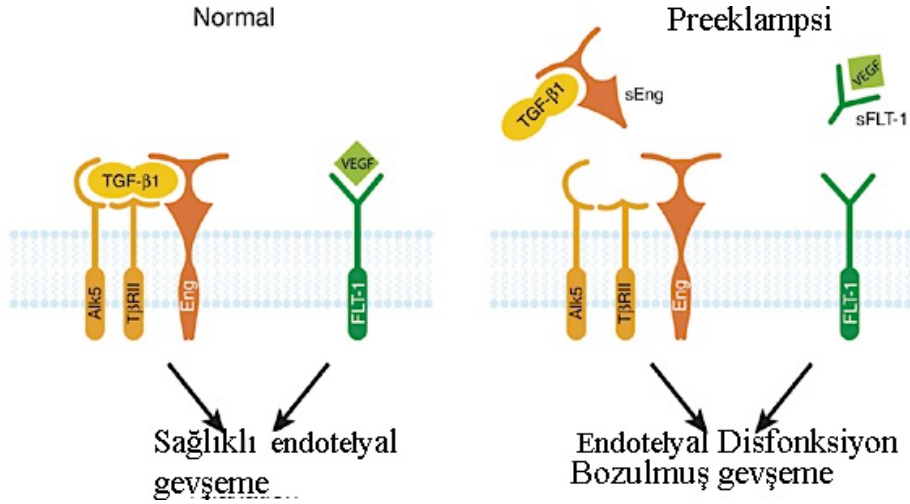
savunulmaktadır.

Plasenta dinamik bir organdır. Apoptozis ve mitoz aynı anda olmaktadır. Yapılan çalışmalarda normotansif gebelerin kanında sitotrofoblast hücrelerine rastlanmıştır. Redman yaptığı çalışmada (33), PE' li gebelerde sitotrofoblast hücrelerinin daha fazla olduğunu göstermiştir.

Endotel hücre hasarına neden olan faktörler arasında oksidatif stres de suçlanmaktadır. In vitro yapılan bir çalışmada, normal plasental dokuda hipoksiyi takiben reperfüzyon olması durumunda sinsityotrofoblastlarda oksidatif strese bağlı hasar olduğu gösterilmiştir. Plasental hipoksi ve reoksijenizasyon nedeniyle oluşan oksidatif stres plasental sitokin sentezini, nötrofil aktivasyonunu ve lipid peroksidasyonu indüklemektedir. Tüm bunların sonucunda ise endotel hücre aktivasyonu olmaktadır (34).

In vitro yapılan bir başka çalışmada, PE' li gebelerde plazma endotelin 1 düzeyinin artmış olduğu gösterilmiştir. Endotelin 1' in normal plasental dokuya uygulanması sonucu lipid peroksidasyonunun ve NADPH oksidaz enzim aktivitesinin arttığı, antioksidan moleküllerin ise azaldığı gösterilmiştir. Anjiotensin, NADPH oksidazın güçlü bir agonistidir. NADPH oksidaz aktivasyonu sonucu, anjiotensin reseptör stimülatör antikor sentezi artmaktadır. PE' li gebelerde yapılan çalışmalarda plazmada bu antikor düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (35).

Endotel hasarında suçlanan diğer bir faktör de anjiogenik faktörlerdir. PE' li gebelerde solubl fms-like tirozin kinase 1 (sFlt1) düzeyleri yüksek tespit edilmiştir. sFlt1, plasental growth faktöre (PGF) ve VEGF' e bağlanarak serbest PGF ve VEGF düzeylerini düşürmektedir. VEGF endotel bağımlı bir vazodilatördür. PE' li gebelerde erken dönemde sFlt1 konsantrasyonu artmakta ve PE patogenezinde önemli rol almaktadır (36) (Şekil-2).



**Şekil-2:** VEGF' in PE Patofizyolojisinde Etkisi (36).

**sFlt1:** Solubl fms-like tirozin kinase 1, **Alk5:** TGF-β tip 1 reseptör kinaz  
**TGF-β1:** Transforming Growth Faktör beta 1, **TβR-II:** TGF-β tip 2 reseptör  
**VEGF:** Vasküler endodelyal growth faktör, **Eng:** Endoglin

### 3- Oksidatif Stress

Oksidatif stresin, PE etiyolojisinde majör etken olarak düşünölen, endotel hücre disfonksiyonunun oluşmasında rol oynadığına dair kesin fikir birliği yoktur. Bunun yanında oksidatif stresin rolünü gösteren pek çok çalışma da mevcuttur (37, 38).

PE' li hastalarda plasentada ve maternal lipid peroksidasyonunda oksidan ve antioksidan aktivite arasındaki dengesizlik sonucu, multiorgan endotelial disfonksiyonu gözlenmektedir. Lipid peroksidasyonu sırasında oluşan serbest radikaller PE patogenezinde rol oynamaktadırlar.

Serbest radikaller bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron ve oksijen içeren süperoksit anyon radikali ( $O_2^{\cdot-}$ ), hidroksil radikali ( $OH^{\cdot}$ ) ve nitrik oksit ( $NO^{\cdot}$ ) radikalleridir. Reaktif oksijen molekülleri (ROS) serbest radikallerle birlikte eşleşmemiş elektron içermeyen hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hipoklorik asit ( $ClO^-$ ) ve peroksinitrit anyon ( $ONOO^-$ ) moleküllerini içerir. Serbest radikaller endotel hücre membranındaki kolesterol ve yağ asitlerine etki ederek lipid peroksidasyonunu arttıırlar. Lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan radikaller endotel hücre hasarına neden olurlar. İntrauterin dokular gebelik ve lohusalıkta lipooksijenaz ürünlerinin ana kaynağıdırlar. PE'

de lipooksijenaz aktivitesinde dengesizlikler vardır (18).

Normal gebelikte plasental dokular lipoperoksit oluşumunu süprese ederler böylece anne ve fetüs oksijen toksisitesinden korunmuş olur. Burlingame (38), ikinci trimester başında amniyotik sıvıda antioksidan moleküllerin olduğunu ve gebelik yaşı arttıkça arttığını göstermiştir. Buna karşı, üçüncü trimesterde lipid peroksidasyonunun arttığını, antioksidan aktivitenin azaldığını iddia eden yazarlar da vardır (23).

Normal gebelikte serumda E vitamini konsantrasyonu artmakta, ancak selenyum konsantrasyonu azalmaktadır. Total trigliserid, kolesterol, LDL konsantrasyonu gebelikte artmakta ve üçüncü trimesterde maksimum seviyesine ulaşmaktadır (39). Buna karşılık PE' li hastalarda lipid peroksidasyonun artmış, alfa tokoferol, askorbat,  $\beta$ -karoten ve selenyum konsantrasyonlarının azalmış olduğu bildirilmektedir (25).

Süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidazın azalması PE patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Plasenta ve pek çok maternal dokudaki SOD eksikliği nedeniyle süperoksit radikallerinin inaktivasyonundaki azalma lipid peroksidasyonuna ve oksidatif strese neden olmaktadır. Ayrıca SOD eksikliği nedeniyle NO süperoksit olarak peroksinitrite dönüşür ve NO' in kan basıncı üzerine olan olumlu etkilerini azaltır. Serum, plasenta ve desidua bazalindeki lipid peroksidaz, ağır PE' li gebelerde ve hipertansif gebelerde anlamlı olarak yüksek, E vitamini ve total karoten konsantrasyonu ise anlamlı olarak düşüktür (38).

#### **4- Sitokinler**

Sitokinler hücre fonksiyonları üzerine etkileri olan düzenleyici moleküllerdir. Materno-fetal bileşkede bulunan hücrelerde dengeli ve düzgün sitokin ekspresyonu plasentanın normal oluşum ve gelişimi için gereklidir. Sitokinler aynı zamanda endotel fonksiyonlarını düzenleyen moleküllerdir (40). PE etiyolojisinde rol alan iki temel odak, yaygın endotel hasarı ve plasenta oluşumu, sitokinlerin etki alanı altındadır. Dolayısıyla sitokin salınım ve fonksiyonlarındaki bozukluk veya dengesizlikleri ile PE oluşumu arasında önemli bağlantılar olabilir.

Klas 1 T-helper hücrelerin ürünleri olan, interlökin-2 (IL-2) ve

interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) gibi ve aktive olmuş makrofajların ürünleri olan tümör nekrosis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin gebelik üzerine olumsuz etkileri olduğu kabul edilmektedir. Buna karşılık klas 2 T-helper hücrelerin ürünleri olan interlökin-10 (IL-10), interlökin-4 (IL-4) ve koloni stimüle edici faktörlerin (CSF) ise olumlu etkilerinin bulunduğu kabul edilmektedir (41).

Normal gebeliklerde hafif sistemik bir inflamatuvar cevap söz konusudur. Gebelikte lökosit sayısı artar, nötrofiller ve monositler aktive olur, dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF- $\alpha$ ) konsantrasyonları yükselir (42). Dolayısıyla gebeliğin kendisi dolaşımdaki sitokin konsantrasyonları üzerinde etkilidir ve hafif bir sistemik inflamasyon cevabı oluşturur.

PE' de plasentanın sitokin salınımında ve dolaşımdaki sitokin düzeylerinde, normotansif gebeliklere kıyasla farklılıklar vardır. Proinflamatuvar sitokin düzeyleri PE' li gebelerin plasenta ve sistemik dolaşımlarında yüksektir. Ayrıca IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, IFN- $\gamma$ , transforming growth faktör beta (TGF- $\beta$ ), TNF- $\alpha$ , CRP gibi diğer sitokinlerin de plasenta ve plazma düzeylerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Sitokinler NADPH oksidaz, ksantin oksidaz, NO sentetaz aktivitesini artırarak serbest radikal oluşumuna neden olurlar. Serbest radikaller de endotel hasarı yaparak PE oluşumuna neden olurlar (43, 44).

PE' li gebelerde anjiogenik sitokinler olan VEGF ve vasküler endotelyal growth faktör reseptör (VEGFR) düzeylerinin arttığını, PGF seviyesinin ise azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca PE' li gebelerde adezyon moleküllerinin ve intersellüler adezyon molekül düzeylerinin, hem dolaşımda hem de plasental dokuda, farklılık gösterdiği bildirilmiştir (45).

Sitokinlerin plasenta oluşum ve gelişiminde önemli fonksiyonları vardır. Trofoblastlar, endotel hücreleri ve implantasyon aşamasında endometriumda bulunan immün hücreler, pek çok sitokini sentezleme yeteneğine sahiptir. Dolayısıyla sağlıklı bir plasenta oluşumu mevcut hücreler arasındaki sağlıklı ilişkiye bağlıdır. Bu ilişki ve iletişim de sitokinler yoluyla sağlanır. Uygun sitokin ortamı trofoblastların görevlerini doğru yapmalarına,

sağlıklı plasenta oluşumuna ve gebeliğin bu anlamda sorunsuz devam etmesine olanak sağlar. Sitokin ortamındaki bozukluk bir yandan plasenta oluşum sorunlarına yol açabileceği gibi, aynı zamanda yaygın endotel disfonksiyonuna da yol açarak PE tablosunun gelişmesine neden olabilir.

### **5- Genetik Faktörler**

PE ile genetik faktörler arasında ilişki olabileceği düşüncesi, PE olan olguların, annesi, kızı, kız kardeşi ve torunlarında PE riskinin arttığı gözlemine dayanır (45). Monozigotik ikizlerde, ikiz eşlerinin her ikisinde birden PE gelişme oranı dizigotiklere kıyasla daha yüksektir (46). Anneye ait genler dışında, fetusa ait genlerin de etkili olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. PE riski fetal kromozom anomalileri, mol hidatiform durumlarında da artmaktadır.

PE oluşumunda genetik faktörlerin etkili olduğu genel anlamda kabul görmekle birlikte, genetik geçiş paterni tartışmalıdır. PE oluşumunda etkili olabilecek genlerin geçiş paterninin, inkomplet penetranslı otozomal dominant veya resesif geçiş gösterdiğini öne süren çalışmalar mevcuttur (47). Bunun yanısıra PE oluşumunu kolaylaştıran genetik alt yapının 2 veya daha fazla maternal gen, çevresel faktörler ve fetal genotip arasındaki karmaşık ilişki sonucu ortaya çıktığını savunan araştırmacılar da mevcuttur (48). Gerçekten de PE ile ilişkili belirgin tek bir genetik mekanizma ortaya konamamıştır. Kan basıncının düzenlenmesi, plasentasyon, spiral damarların yeniden yapılanması, oksidatif stres ve endotel hücre fonksiyonlarında rol alan pek çok gen aynı zamanda PE oluşumundan sorumlu genler olarak yorumlanabilir. Sonuç olarak, birden fazla maternal ve fetal gen, çevresel faktörler ve bunlar arasındaki karmaşık ilişki PE' ye eğilimin ortaya çıkmasında etkili gibi gözükmektedir.

## Plasental Protein 13 (PP-13)

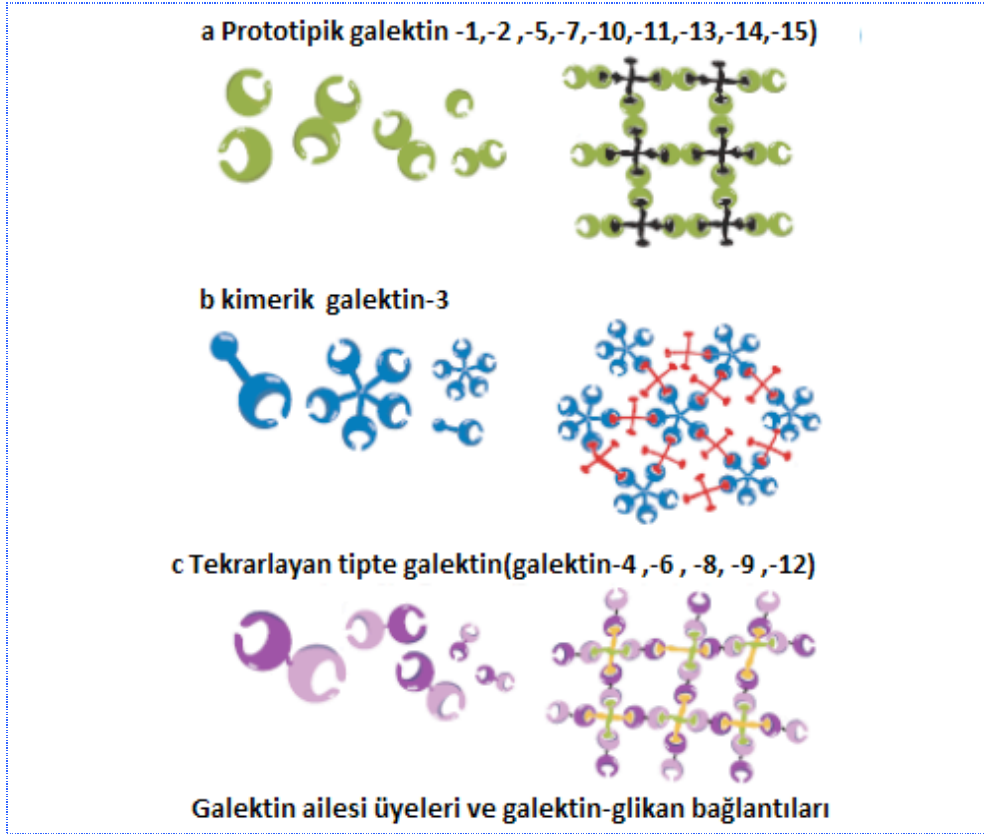
Gebelikle ilişkili proteinler yapısal ve fonksiyonel olarak birbirinden ayrılır, PP-13 gebelikle ilişkili proteinler ailesindeki 56 proteinden biridir (49).

Gebelikle ilişkili proteinlerin bulunduğu dokular;

- Plazenta
- Bazı maternal dokular (özellikle karaciğer)
- Fetus

PP-13, galektin ailesinin bir üyesidir. Galektin-13 olarak da isimlendirilir. Galektinler,  $\beta$ -galaktozit-bağlayıcı hayvan-lektin ailesi olarak bilinir. Doğada çözülmüş halde bulunurlar. Hücre-hücre adhezyonu ve hücre-ekstraselüler matris bağlantısını sağlarlar ve tümör progresyonu, pre-mRNA splicing ve apoptoziste rol oynarlar.

Bütün galektinler karbonhidratların bağlanması için 130 amino asitten oluşan korunmuş karbonhidrat tanıma alanlarına (carbohydrate recognition domain, CRD) sahiptir: prototipik galektinler (Galektin-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14 ve -15) bir CRD'ye sahiptir; tekrarlayan tip galektinler (Galektin-4, -6, -8, -9 ve -12) 70 amino asitlik bağlantı grubuyla ayrılan tek bir polipeptid zincirinde iki homolog CRD'ye sahiptirler ve Galektin-3 CRD'ye bağlı nonlektin N-terminal bölgesine (yaklaşık 120 amino asit) sahiptir (Şekil-3) (50).



**Şekil-3:** Galektin ailesi üyeleri ve galektin-glikan bağlantıları. Galektinler 3 gruba ayrılır: (a) prototipik galektinler, karbonhidrat tanıma alanları vardır; (b) galektin-3, anormal prolin ve glisin tekrarları içeren kimerik tip galektindir; (c) tekrarlayan tipte galektinler ise 2 ayrı karbonhidrat tanıma alanı içeren ve bunlarla bağlanan galektinlerdir (51).

Bazı galektinlerin karbonhidrat bağımlı alanlarıyla çeşitli sayıda farklı hücre yüzey antijen veya reseptörlerine bağlandığı gösterilmiştir. Ortaya çıkan tabloda galektinlerin spesifik bireysel bir reseptörleri bulunmamaktadır. Fakat her biri uygun oligosakkarid içeren bir takım hücre yüzey veya ekstraselüler matriks glikoproteinlerine bağlanabilir. Birçok çalışma galektinlerin hücre içinde de fonksiyone olduğunu göstermiştir. İlginç olarak bu özellik karbonhidrat bağlayıcı aktivitelerinden bağımsız olarak gerçekleşmiştir. Bulgular galektinlerin intraselüler ligandlara bağlanarak ve intraselüler sinyal yollarında rol alarak sinyal transdüksiyonunu regüle ettiklerini düşündürmektedir (52). Galektinler tarafından ortaya çıkarılan bazı intraselüler mekanizmalar Tablo-1' de özetlenmiştir (51).



**Tablo-1:** Galektinler tarafından ortaya çıkarılan intraselüler mekanizmalar

Doku/hücre	Galektin	Fonksiyon	Sinyal yolu
Epidermis	Galektin-3	Cilt formasyonu	ERK
	Galektin-7	Keratinosit Tamiri	P53, JNK, sitokrom-c, kaspaz-3, ROS
Bağ Dokusu	Galektin-3	Adiposit proliferasyonu	?
	Galektin-12	Adiposit diferansiyasyonu	C/EBP $\alpha\beta$ , PPAR $\gamma$ , Akt, ERK, CREB
Eklem/Kemik	Galektin-3	Doku gelişimi	Runt
	Galektin-9	Osteoblast proliferasyonu	c-SRC, ERK
Kas	Galektin-1	Myojenik fonksiyon	?
Embriyonik hücre/Blastokist	Galektin-1	Hücre siklus arresti	FosB
	Galektin-15	Büyüme/İmplantasyon	JNK
Endotel	Galektin-1	Vasküler düz kas hücre adezyonu	FAK
	Galektin-3	Neovaskülarizasyon	FAK, ERK 1/2
Nöral doku	Galektin-1	Astrosit diferansiyasyonu	DeltaFosB
	Galektin-3	Nöronal diferansiyasyon	RAS, MAPK

PP-13' ün, yeni bir galektin olarak plasenta ve tümör dokusu gibi çoğalan dokulardaki işlevleri diğer galektinlere benzerdir. İnsan plasentasyonu, galektinlerin çok önemli rol oynadığı karmaşık bir biyolojik süreçtir. Örneğin, Galektin-1 ve Galektin-3' ün bazal membran glikoproteinleri laminin ve fibronektin gibi birçok plasental glikokonjugatı bağladığı bulunmuştur (53). Bu proteinler, embriyogenez, embriyo implantasyonu, ekstrasellüler matriks birikimi ve trofoblast invazyonu, organizasyonu gibi birçok biyolojik olaya katılmaktadırlar (54).

Galektin-1 ve Galektin-3, çok çeşitli kanser hücrelerinde laminin reseptörlerini ters orantılı olarak düzenler. İnvazyon olayında lamininin bağlanıp ayrılmasında önemli rol oynar. Tranformasyon ve metastaz sırasında, karsinogenez ve kognitif hücre etkileşimiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür (53).

#### **A. PP-13' ün Yapısı**

Galektin ailesinden, Galaktozit-bağlayıcı solubl lektin 13 olarak da isimlendirilen plasental doku proteinidir. Gen ismi LGALS13, sinonimi: PLAC8' dir (55). PP-13' ün saptandığı dokular, erişkin ve fetal dalak, fetal böbrek, erişkin mesane ve plasentadır. Plasentada sinsityotrofoblastların fırçamsı kenar membranında lokalizedir (53).

Western blot ve Northern blot yöntemleriyle yapılan 26 tip dokunun (normal erişkin, fetal ve erişkin tümör dokusu) incelendiği çalışmada, sağlıklı dalak, böbrek, safra kesesinde, karaciğer adenokarsinomunda, nörojen tümörler ve malign melanomda PP-13 saptanmıştır (54).

PP-13, Bohn ve ark. (56) tarafından 1983 yılında ilk kez insan plasentasında saptanmıştır. Uzunluğu 139 amino asit, molekül ağırlığı ultrasantrifüj ile 30,3 kDa, sodyum dodesil sülfat (SDS) poliakrilamid jel elektroforezi (SDS-PAGE) ile 29 kDa' dur. PP-13' ün birbirine disülfid bağları ile bağlı 16 kDa' luk iki homodimer subüniti vardır. Çok az oranda karbonhidrat içerir (% 0.6). Miadında gebe plasentasında yaklaşık 3.7 mg/plasenta PP-13 ekstrakte edilmiştir. Bu proteinlerin düzeylerinin doğumu takiben azaldığı görülmekle birlikte, bazı tümör dokularında gebelik dışında

da artışın gözlemlendiği bildirilmektedir.

PP-13 düzeylerinin araştırıldığı gebelik ile ilişkili klinik durumlar aşağıda sıralanmıştır:

- PE
- HELLP sendromu
- Plasental yetmezlik
- SGA (small for gestational age) bebek

### **B. PE PP-13 İlişkisi**

PP-13, membranda çözünmüş olarak bulunan çeşitli karbonhidratları bağlayabilir. Galektin yapısıyla, spiral arterlerde arteryel genişlemenin uyarılması için gerekli olan trofoblast migrasyonunu sağlar (53).

PP-13 seviyeleri gebelik ilerledikçe artış göstermektedir. PP-13, maternal arteriyel yapılanmadaki rolünden ötürü PE prediksyonunda 1. trimester belirteci olarak değerlendirilmiştir (57). Khalil ve ark. (58) yaptıkları çalışmada, PE riski olan gebelerde 1. trimester PP-13 düzeylerini düşük olarak bulmuşlardır. Odibo ve ark. (59) ile Nicolaides ve ark.'nın (60) çalışma sonuçları da bu bulgularla uyumludur. Spencer ve ark.'nın (61, 62) toplam 490 gebede (446 kontrol, 44 PE), 1. trimester maternal serum PP-13 ve PAPP-A düzeylerini araştırdıkları çalışmada, PP-13'ün tek başına, PAPP-A'nın ise PP-13 ile kombine bir şekilde değerlendirildiğinde PE'yi predikte etmek için anlamlı olduğunu bulmuşlardır. Yine aynı çalışma grubu, 168 gebede (24 PE'li, 144 tekil gebe kontrol) 2. trimester maternal serum PP-13 düzeylerini değerlendirmiş, PE'li grupta PP-13 düzeylerini kontrol grubuna göre düşük saptamıştır.

Gonen R. ve ark. (63) yapmış oldukları uzun süreli prospektif çalışmada, toplam 1239 gebede (1178 sağlıklı gebe, 20 PE, 41 gestasyonel HT tanısı almış) üç test periyodunda (6-10.,16-20.,24-28. haftalar) serum PP-13 düzeylerini incelemişler, ilk ve 2. trimester PP-13 düzeylerini PE'li hastalarda hastalıktan etkilenmeyen gruba göre anlamlı şekilde düşük bulmuşlardır.

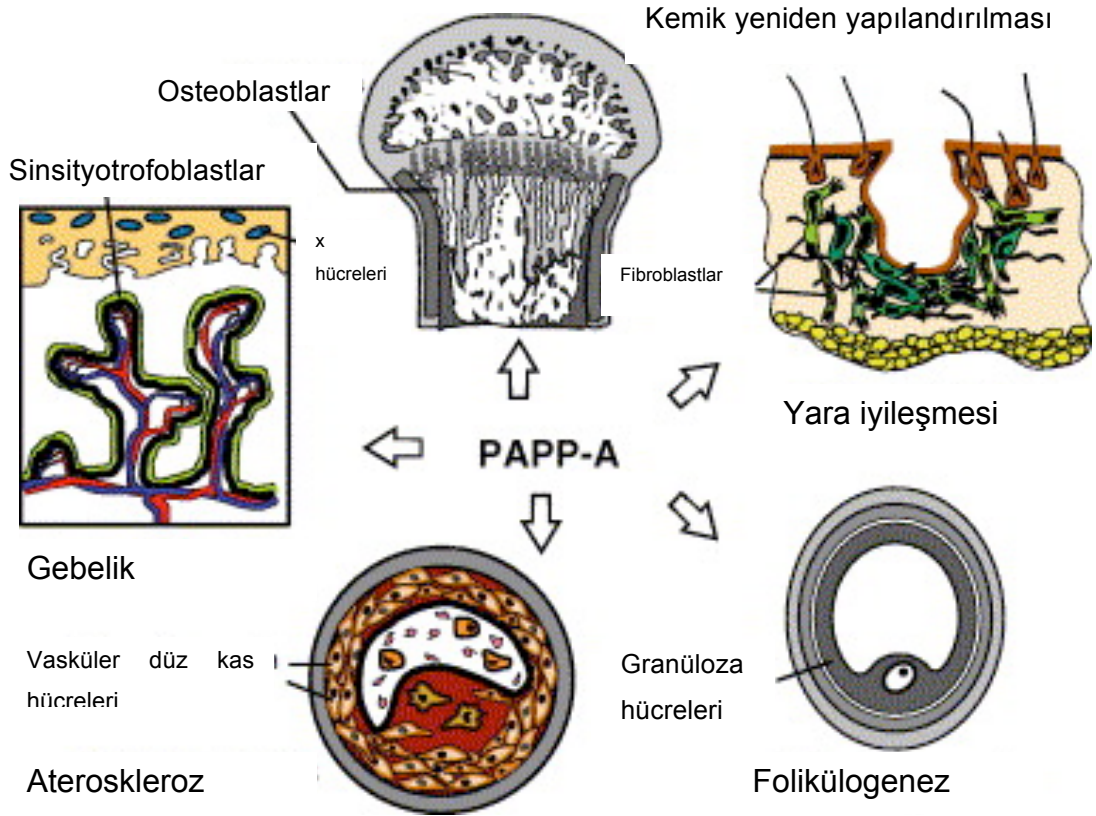
Fakat 2013 yılında Deurloo ve ark. (64) retrospektif çalışmalarında 1.

trimester gebelerde ADAM12s ve PP-13' ün maternal serum düzeylerini incelemişler, PE gelişen gebelerde PP-13 düzeylerinde kontrol grubuna göre azaldığını ancak farkın anlamlı olmadığını saptamışlardır. PP-13' ün azalmış düzeylerinin, erken gebelikte azalmış trofoblastik invazyona yol açtığını ve bunun da sonradan PE ve fetal gelişim kısıtlılığı gelişme riskini arttırdığını düşünmüşlerdir. Yapılan araştırmalarda PE' li gebelerde normal gebelere kıyasla ilk trimester PP-13 düzeyleri daha düşük saptanmış; 2. ve 3. trimesterde ise normal konsantrasyonlarına oranla daha yüksek bulunmuştur. Anormal PP-13, anormal veya bozulmuş plasental fonksiyonun bir sonucu olarak gelişebilir. Trofoblast hücre kültürlerine uygulanan PP-13' ün, kalsiyum iyon taşınmasıyla depolarizasyon, trofoblast membranında linoleik ve araşidonik asidin serbest kalması, prostasiklin ve tromboksan artışını sağladığı ifade edilmiştir (65, 66).

### **Gebelikle İlişkili Plazma Protein-A (PAPP-A)**

Gebelikle ilişkili protein ailesinin bir üyesi olan PAPP-A, 1974 yılında gebe kadınların kanında yüksek konsantrasyonlarda saptanıp, plasental kaynaklı olduğu düşünülen dört proteinden biri olarak izole edildi. Onbeş yıl biyolojik fonksiyonu bilinmeyen protein, Down sendromu taramasında kullanım alanı buldu (67).

1990' lı yıllarda pek çok laboratuvar, İnsulin-like growth factor binding protein-4 (IGFBP-4)' e karşı proteaz kabiliyeti olan bir protein bildirdi (68-70). Bu proteaz, IGFBP-4' ü parçalayabilmek için insulin-like growth faktör 1 veya 2 (IGF)' ye ihtiyaç duymaktaydı. IGF' ye bağımlı IGFBP-4 proteaz, 1999 yılında, Lawrence ve ark. (71) tarafından kültür ortamında, insan fibroblast hücrelerinde izole edildi ve PAPP-A olarak tanımlandı. Sonradan, PAPP-A' nın damar düz kası, over granülosa hücreleri, plasental trofoblast hücreleri gibi pek çok hücre tarafından sentezlenebildiği ve yalnızca gebelikle ilişkili olmadığı anlaşıldı (72-76) (Şekil-4).



**Şekil-4:** PAPP-A' nın fonksiyonları (76)

PAPP-A geni bloke fare çalışmaları ve In vitro çalışmalar IGFBP proteazının lokal IGF konsantrasyonunu ayarlama da önemli rolü olduğunu göstermektedir (77).

#### **A. PAPP-A Geni**

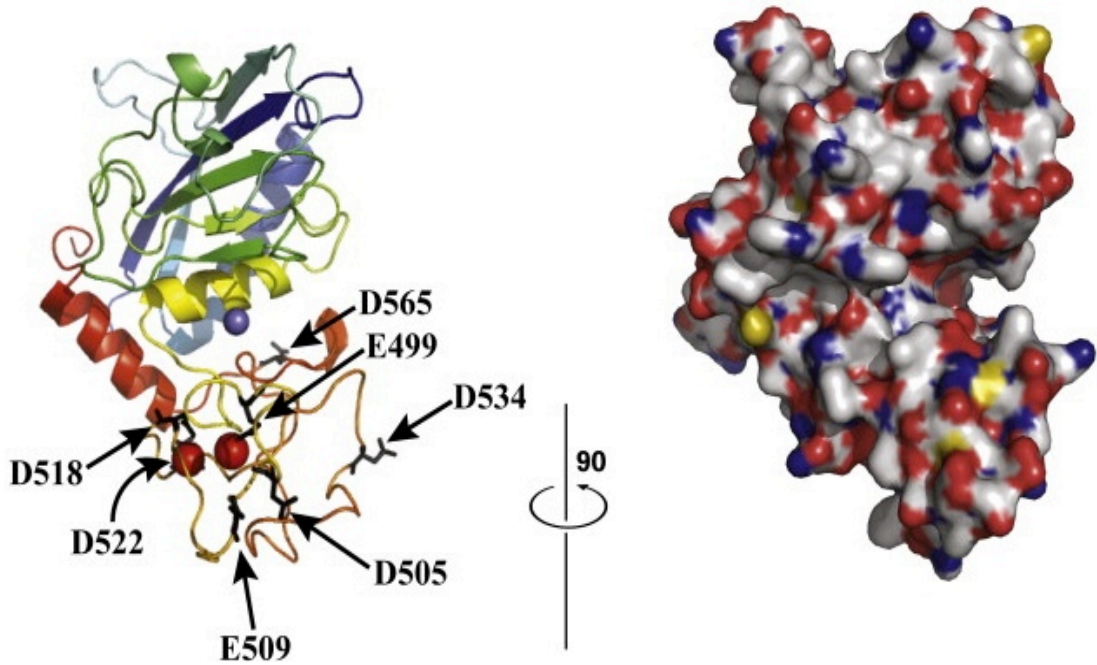
İnsanda PAPP-A geni, 9q33.1 geninde lokalizedir. 200 kb DNA içerir. İlk sentezlenen PAPP-A, 1626 amino asitten, matür PAPP-A ise 1546 amino asitten oluşmaktadır. İlk sentezlenen proteinden 22 amino asitlik putative sinyal ve 58 amino asitlik pro-protein ayrılır (78-81).

PAPP-A' nın amino asit dizilimi dikkat çekici bir şekilde birçok memelide benzerdir. İnsan PAPP-A' sı amino asit içeriği açısından, fare veya sıçan ile % 91' e yakın benzerlik göstermektedir (82). Diğer memelilerle karşılaştırıldığında PAPP-A kodlayan genin pek az bölümünde değişim mevcuttur. Üstelik, Fugu rubripes ve Tetraodon nigroviridis cinsi memeli olmayan omurgalı balıklarda bu benzerlik oranı % 60 ve %50' dir (83).

## B. PAPP-A Bölümlerinin Yapısı ve Fonksiyonları

PAPP-A proteini 5 major bölgeden oluşur. N terminal bölge, ilk 243 amino asidi kapsar ve laminin alfa zincirinde 5 adet bulunan modüle benzer yapı içeriği sebebiyle “Laminin G-like” (LG) bölge diye adlandırılır. Bu bölge nöreksin, seks hormonu bağlayan globulin (SHBG), pentraksinler ve sialidazlarda bulunur (84, 85).

LG proteinleri kendi aralarında çok az benzer amino asit dizisi içerirler. Tanınmaları, 14 döngü yapmış 2  $\beta$  tabakasının oluşturduğu LG katlantısı sayesinde olur. Dışa doğru çıkıntı yapan lopları sayesinde bu bölge, protein, steroid ve glikan yapısında pek çok ligant bağlar. LG modülü muhtemelen PAPP-A' yı stabilize eder ve PAPP-A'nın aktivitesi için gereklidir (81). Daha sonraki major bölge “metzincin proteolitik” diye adlandırılır ve PAPP-A'nın IGFBP' i parçalamasından sorumludur. Metzincinler 4 ayrı subgruba bölünürler. Fakat PAPP-A, yapılan subgrup sınıflamasına uymadığı için Pappalysin ismiyle 5. subgrup olarak tanımlanmıştır (86, 87) (Şekil-5). Ulilysin de bu grubun üyesidir ve 3 boyutlu yapısı yeni tanımlanmıştır (88).



Şekil-5: PAPP-A'nın üç boyutlu yapısı (89)

Üçüncü major bölge 593-1134. amino asitler arasındadır ve görevi bilinmemektedir. Dördüncü major bölge kompleman kontrol proteindir (CCP). Hücre yüzeyine bağlanmaktan sorumludur, 5 adet globuler yapıdan oluşmuştur (90, 91).

Son majör bölge C terminaldir. İkisi metzincin proteolitik bölgede bulunan Lin-12/Notch Repeats (LNR)' nin üçüncüsünü barındırır. LNR' lerin kalsiyum bağlama özelliği vardır (83, 92, 93).

### **C. Proteaz Olarak PAPP-A**

IGFBP-4' ün, IGF' e karşı afinitesi yüksektir ve IGF' i bağlayarak IGF-1 reseptörü ile etkileşmesini engeller ve bu şekilde hücre büyümesini önler. IGFBP-4, ayrıca IGFBP' nin de inhibitörüdür. PAPP-A, IGFBP-4' ü ortasından bölerek IGF' e afinitesini ciddi bir şekilde azaltır (69, 71, 72). PAPP-A' nın IGFBP-4' ü bölebilmesi için IGF' e gereksinimi vardır, bu yardımda IGF-2, IGF-1' e kıyasla daha güçlüdür. IGF-2 bağlayan IGFBP-4, bölünmeye daha yatkın hale gelmektedir (68, 69, 94, 95).

Son çalışmalarda PAPP-A' nın IGFBP-2 ve IGFBP-5' i de substrat olarak kullandığı gösterildi. Reaksiyon sırasında PAPP-A, ilk substratta IGF' e ihtiyaç duyarken, ikincisinde ihtiyaç duymamaktadır. LNR modülünün bu farklılığa sebep olduğu sanılmaktadır. LNR modülü çıkarılan PAPP-A, IGFBP-4' e karşı proteolitik kabiliyetini yitirirken, IGFBP-5' e karşı bölme kabiliyetini korumaktadır. Enzimatik olarak aktif PAPP-A iki benzer üniteden oluşmaktadır ve bir ünitenin C terminali ile diğer ünitenin N terminali yan yana gelmektedir. Böylece C terminal bölgedeki LNR3 ünitesi ile metzincin proteolitik bölgedeki LNR1 veya LNR2 ünitesinin etkileştiği düşünülmektedir (93). Metzincinlerde bulunan kendisini bölebilmeye özelliği PAPP-A' da da vardır. Bu bölme işlemi PAPP-A' yı 50 ve 150 kDa luk iki parçaya ayırır. İkiye ayrılma LNR2 modülünün bulunduğu yerden olmaktadır (96).

### **D. PAPP-A Yapımının In vitro Regülasyonu**

TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gibi doku hasarına karşı salınan pro-inflamatuar sitokinler, insan fibroblastında PAPP-A yapımını uyarır. Sitokinlerle artırılan PAPP-A yapımı, nükleer faktör aktivasyonu ile ilişkilidir. TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  ile uyarılan PAPP-A yapımı, N-asetil sistein gibi antioksidan maddelerle ön

işleme tutulan insan fibroblastlarında azaltılabilir. Proinflamatuvar sitokinlerle meydana getirilen etkinin bir bölümü muhtemelen oksidatif stres ile ilişkilidir. TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  insan osteoblast kültüründe de PAPP-A yapımını uyarır. Fakat bu kültür ortamında PAPP-A yapımını en çok TGF- $\beta$  uyarır. IGF' lerin yanında TGF- $\beta$  ve bu molekülle ilişkili olan kemik morfometrik proteinleri kemiğin büyümesine lokal olarak etki eden önemli faktörlerdir. TGF- $\beta$  ile uyarılmış PAPP-A yapımı, IGFBP-4' ün bölünmesi ile IGF mevcudiyetini kontrol eder ve kemik yapımını kolaylaştırır. İntraselüler cAMP miktarını artıran forskolin, PGE2 gibi maddeler de osteoblastlarda PAPP-A yapımını artırır (97-100).

Koroner arter düz kas hücrelerinde (hCASMC) PAPP-A yapımı, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve aterosklerotik plakla ilişkili olan IL-6 gibi sitokinlerce uyarılır. Üzüm kabuğu ve kırmızı şarapta bulunan bir polifenol olan resveratrol ile koroner arter düz kas hücreleri üzerine yapılan bir çalışmada tedavi öncesi resveratrol uygulandığında, TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  ile uyarılan PAPP-A ekspresyonunun ve dolayısıyla IGFBP-4 proteolitik aktivitesinin inhibe olduğu görülmüştür. Bu durum Fransızlarda aterosklerotik diyet ile beslenmeye rağmen neden beklenenden az koroner kalp hastalığı görüldüğünü, yani "Fransız paradoksunu" açıklayabilir (101).

#### **E. PAPP-A Yapımının In vivo Regülasyonu**

In vivo PAPP-A üretimi, ilk kez koroner anjioplasti yapılan domuzlarda çalışıldı. Bu modelde PAPP-A piki hasardan 7-28 gün sonra yani neointimal yapım fazına denk geldi. Farklı bir çalışmada da benzer şekilde PAPP-A piki farede vasküler hasar sonrası gösterildi (73,102).

PAPP-A üretimi, insan derisinin yaralanmasının ardından deri bağ dokusunda aktive olan makrofaj ve miyofibroblastlarda artar. Aynı şekilde epidermiste de PAPP-A artışı gözlenir. Bu bulgular PAPP-A' nın doku iyileşmesi ve şekillenmesinde lokal olarak önemli rol oynadığını gösterir (103).

PAPP-A' nın, kadınlarda ovumun folliküler gelişiminde, plasentanın büyüme ve fonksiyonlarında görev aldığı bilinmektedir. Ateroskleroz gibi kronik olaylarda da etkin olduğu aterosklerotik plakta bulunan aktive makrofaj



ve düz kas hücrelerinde gösterilmiştir (98, 100, 104, 105).

### **F. PE ile PAPP-A İlişkisi**

Gebeliğin 11+0 ile 13+6 haftalarında düşük PAPP-A değerleri trizomi 21, 18 ve 13 için artmış risk ile ilişkilidir. Kromozomal olarak normal olan fetuslarda özellikle erken başlangıçlı PE' de düşük PAPP-A, olabilecek PE gelişimi için bir belirteçtir. Ancak duyarlılığı PE taraması için yetersizdir. PAPP-A' ya bağlı hastaya özel PE riski, annenin karakteristik özellikleri, PE öyküsü, diğer biyokimyasal parametreler ve ultrason bulguları ile güçlü bir şekilde desteklenebilir (106). Kromozomal olarak normal olan gebeliklerde düşük anne serum PAPP-A değerlerinin, ilerleyen dönemlerde PE gelişme riski ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Ancak, PAPP-A değerinin PE taramasında tek başına kullanımı etkin bir yöntem değildir çünkü etkilenmiş olguların yalnızca %8-23' ü 5. persantilin altındadır (107,108).

Goetzinger ve ark. (109) çalışmalarında, ilk trimesterdeki düşük PAPP-A seviyeleri ile PE gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır.

Benzer bir başka çalışmada, Spencer ve ark. (110) düşük PAPP-A düzeyinin PE ile ilişkili olduğunu,  $\beta$ -hCG' nin ise her iki grupta da farklılık göstermediğini bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar, bir diğer çalışmalarında, PE' li gebelerde ve preterm doğumlarda, PAPP-A seviyelerini anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır (111).

## **HCG (Human Koryonik Gonadotropin)**

### **A. Tanımı ve Biyokimyası**

HCG; LH, FSH ve TSH' ı da içeren glikoprotein hormon (GPH) ailesinin bir üyesidir. Tüm GPH' lar  $\alpha$  ve  $\beta$  subuniteleri içeren heterodimerlerdir. Tüm GPH' larda 92 aminoasit içeren  $\alpha$  subunitesi özdeştir.  $\beta$  subunitesi biyolojik aktivite gösteren kısımdır; HCG ve LH arasında %80 olmak üzere değişik derecelerde homoloji gösterebilir.  $\beta$ -LH 121 amino asit içerirken,  $\beta$ -HCG (beta human koryonik gonadotropin) 145 aminoasit içerir, aradaki farka neden olan bu 24 amino asitlik fazlalık C-terminal peptid (CTP) olarak adlandırılır (112).

HCG kütlesinin üçte biri, altısı  $\beta$ -hCG' ye ikisi  $\alpha$ -hCG' ye bağlı 8 adet karbonhidrat parçadan oluşur.  $\beta$ -hCG' deki N-linked karbonhidrat zincirler Asn13, Asn30' a bağlıyken  $\alpha$ -hCG' dekiler Asn52 ve Asn78' e bağlıdır. Dört O-linked oligosakkarit,  $\beta$ -hCG CTP' indeki Ser121, Ser127, Ser132 ve Ser 138' e bağlıdır (113-115). Terminal sialik asid içeriğindeki değişikliklere bağlı olarak HCG, 3 ila 7 arasında değişen isoelektrik nokta heterojenitesi gösterir.  $\beta$ -hCG,  $\alpha$ -hCG' ye göre daha asidiktir (116, 117).

Hiperglikozile HCG (hHCG) erken gebelikteki major formdur. Erken gebelikte fazlaca bulunan sitotrofoblastlarca üretilir, bundan farklı olarak geç gebelikte fazlaca olan sinsityotrofoblastlar normal glikozile HCG üretirler. CHO parçalarının heterojenitesinden dolayı moleküler ağırlığı (MW) farklı değerler gösterir. Ortalama moleküler ağırlığı 37 500 olan HCG'nin, 14 000' i  $\alpha$ -hCG' ye, 23 500' ü  $\beta$ -hCG ye aittir (117-121).

### **B. HCG Genleri**

GPH' yı 12q21.1–23' deki bir gen kodlar.  $\beta$ -hCG' yi kodlayan 6 adet non-allel gen ve  $\beta$ -LH' yı kodlayan yedinci bir gen 19q13.3 kromozomda yerleşmiştir (122,123).

### **C. HCG' nin Tanımı ve Fonksiyonu**

HCG, aktivitesini LH/HCG reseptörü üzerinden gösterir, major fonksiyonu erken gebelik esnasında korpus luteumun progesteron üretimini sağlamasıdır. Diğer birçok doku da LH/HCG reseptörü eksprese eder. HCG' nin bilinen kesin fonksiyonları ayrıntılı biçimde yayınlanmıştır (124).

$\beta$ -hCG erken gebelikte sitotrofoblastlarca üretilir. Bu hücreler invaziv özellikler gösterdiklerinden aynı zamanda invaziv trofoblastik antijen (ITA) olarak da adlandırılır. Bununla beraber LH/HCG reseptörü dışında tanımlanmış başka reseptör ve invaziv fonksiyon ile ilgili kanıt yoktur.

$\beta$ -hCG, HCG aktivitesi göstermez ama birçok çalışma büyüme destekleyici aktivite gösterdiğini bildirmiştir. Mesane kanser hücrelerinin büyümesini artırır ve  $\beta$ -hCG antikoru bu etkiyi ortadan kaldırır (125, 126). Rat meme kanseri hücrelerinde  $\beta$ -hCG' nin apoptozu indüklediği,  $\beta$ -hCG ekspresyonunun antisense messenger RNA ile baskılanması sonucu hücre proliferasyonunu suprese ettiği, ayrıca koryokarsinoma hücrelerinde de

apoptozu indüklediği ifade edilmiştir (127, 128).

Bununla beraber bu aktiviteye aracı olan mekanizma bulunamamışsa da yapısal benzerlikten yola çıkılarak,  $\beta$ -hCG' nin TGF- $\beta$ , platelet-derived growth factor  $\beta$  (PDGF- $\beta$ ) ve sinir büyüme faktörünün büyümeyi inhibe edici etkileriyle benzerlik gösterdiği öne sürülmüştür (129).

#### **D. HCG' nin Metabolizması**

HCG' nin dolaşımdan temizlenmesi, hem gebelik sonrası hem de pürifiye HCG injeksiyonu sonrası araştırılmıştır. Enjekte edilen HCG' nin yarı ömrü bifaziktir; hızlı faz 5–6 saatlik yarı ömre sahipken, daha yavaş olan fazın yarı ömrü 24-33 saattir. Abortus ve term doğumlar sonrası benzer yarılanma ömürleri saptanmış ancak klirens ortalama yarı ömürlerin 3.6, 18 ve 53 olduğu trifazik modelle en iyi şekilde tanımlanmıştır. İnsanlara enjekte edilen pürifiye  $\beta$ -hCG' nin yarı ömrü HCG den kısa olacak şekilde 0.7 ve 19 saattir. Bununla beraber term gebelik veya abortus sonrası,  $\beta$ -hCG, HCG' den daha yavaş biçimde temizlenir ve yarı ömrü 1, 23 ve 194 saattir. Böylece  $\beta$ -hCG' nin total HCG' deki immunoreaktivite oranı termde %0.8' den 3 hafta sonra %27' ye çıkar. HCG' nin yarı ömrü  $\beta$ -hCG' den azdır ve term gebelik sonrası yarı ömürleri 0.6, 6 ve 22 saat olarak gözlenmiştir (130-133).

Dolaşımdaki HCG' nin çoğu karaciğer tarafından metabolize edilir, yaklaşık %20' si böbreklerce atılır. Atılım esnasında HCG' nin major kısmı subunitlere parçalanır, nicked formlar ve özellikle  $\beta$ -hCG core fragment ( $\beta$ -hCGcf) oluşur (134-136).

İdrarda  $\beta$ -hCGcf oranı, erken gebelikte düşüktür ve gebeliğin beşinci haftasında HCG' yi aşmaya başlar. İkinci trimesterde idrardaki HCG' nin yaklaşık %80' i  $\beta$ -hCGcf' dir. Gebelik esnasında plazmada da  $\beta$ -hCGcf bulunabilir ama konsantrasyonu HCG' nin yaklaşık % 0.01' idir. Üriner HCG,  $\beta$ -hCG veya rekombinant HCG injeksiyonu sonrası  $\beta$ -hCGcf idrarda saptanabilir ama pik konsantrasyonu HCG' nin idrar pikinden 6 hafta sonra oluşur (135, 137-139).

$\beta$ -HCGcf ayrıca hipofizde, folliküler sıvıda ve trofoblast kültürlerinde bir miktar da plasentada bulunabilir (140-142). Sonuç olarak idrardaki  $\beta$ -hCGcf' nin bir kısmı bu dokulardaki metabolizma sonucu oluşsa da  $\beta$ -hCGcf' in

klirens hızı ile ilgili çalışmalar %99' unun renal ekskresyon esnasında böbrekte oluştuğunu göstermektedir (143).

#### **E. Down Sendromu Taramasında HCG**

Trizomi 21' li fetus taşıyan anneler yüksek serum HCG ve  $\beta$ -hCG seviyelerine sahiptir. Maternal serum HCG veya  $\beta$ -hCG,  $\alpha$ - fetoprotein (AFP), inhibin-A ve estriol düzeyleri ikinci trimester Down sendromu taramasında kullanılırken,  $\beta$ -hCG ve PAPP-A NT ense kalınlığı kombinasyonu ile 1. trimester taramasında kullanılmaktadır (144-146).

#### **F. PE ve $\beta$ -hCG İlişkisi**

Etiyolojisi ile ilgili araştırmalar PE' nin uygunsuz trofoblastik invazyona bağlı olarak gelişen sistemik bir hastalık olduğu hipotezini desteklemektedir. Normal gebelikte, gebeliğin erken evresinde plasentada sitotrofoblastların dominant olduğu bir diferansiasyon gözlenirken, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde sinsityotrofoblastların hakimiyeti ön plana geçer. PE' de plasentadaki değişikliklerin sinsityotrofoblastlarda, fokal selüler nekroz ve sitotrofoblastlardaki artmış mitotik aktivite ile birlikte selüler proliferasyon olduğu gösterilmiştir (147).

Ağır PE' de proliferere olan sitotrofoblastlar 72 saat içerisinde hızla sinsityotrofoblastlara transforme olmaktadır. Sonuçta ağır PE' de, sinsityotrofoblastta artış gözlenmektedir (147, 148).

$\alpha$  ve  $\beta$  fraksiyonu olan HCG, sinsityotrofoblastlardan salgılanır. PE' de artmış maternal total HCG ve  $\beta$ -hCG düzeyleri proliferasyona uğrayan sitotrofoblastların artmış miktarda sinsityotrofoblasta transformasyonu ile açıklanmakta olup, artmış plasental sekretuar cevabın göstergesidir (149).

PE' li gebelerde 3. trimester maternal serum  $\beta$ -hCG düzeylerinin normotansif gebelere oranla daha yüksek bulunduğunu bildiren çok sayıda çalışma yer almaktadır (148-150)

Loraine ve ark. (151) ise 2. trimesterde ağır ve hafif PE' de  $\beta$ -hCG' nin normal gebelere göre daha yüksek seviyede olduğunu göstermişlerdir. Yine başka bir çalışmada Gökdeniz R. ve ark. (152) çalışmalarında serum  $\beta$ -hCG değerlerini PE' li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek saptamışlardır.

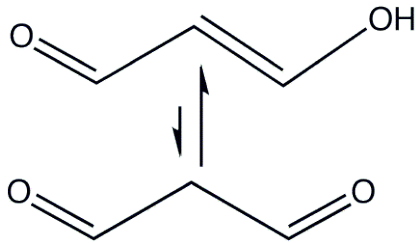
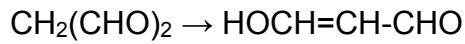
Francoise M ve ark.'nın (153) yapmış olduğu 5776 hastanın geriye dönük bilgilerinin incelendiği retrospektif çalışmada, 234 gebeliğin indüklediği HT, 34 PE ve 238 düşük doğum ağırlıklı bebek annesi hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların 15. gebelik haftasındaki serum  $\beta$ -hCG değerleri incelenmiş, PE' li hastalarda serum  $\beta$ -hCG değerleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Ong ve ark. (154) 80' i PE' li olmak üzere toplam 5297 gebede ilk trimester maternal serum  $\beta$ -hCG ve PAPP-A düzeylerinin gebelik komplikasyonlarıyla ilişkisini değerlendirmişler, PAPP-A ve  $\beta$ -hCG' nin PE' li grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu, PE' li gebelerin %10' unda PAPP-A' nın 5. persentilin altında olduğu ve %7' sinde  $\beta$ -hCG' nin 5. persentilin altında olduğu sonucuna varmışlardır. Çalışma sonuçlarındaki düşük  $\beta$ -hCG seviyelerini, yetersiz trofoblastik invazyon ve küçük plasental kitleye bağlamışlardır.

## Malondialdehit (MDA)

### A. MDA' nın Yapısı

Malondialdehit, açık formülü  $\text{CH}_2(\text{CHO})_2$  olan bir organik bileşiktir. MDA özellikle enol şeklinde mevcuttur (Şekil-6):



Şekil-6: MDA' nın yapısı

MDA, aldehit yıkımı sonucunda oluşan lipit peroksidasyonunun en toksik ürünlerindendir. Aldehit yapıdaki bu bileşik, yaşam süresinin uzun olması ve hücre membranını kolayca geçebilmesi nedeniyle hedef organlarda toksik etkilerini gösterebilir. Lipit peroksidasyonu sırasında oluşan konjuge dien ve malondialdehit düzeyleri, oksidatif hasarın en sık kullanılan indirekt göstergelerindendir.

### **B. Gebelik - Lipid Peroksidasyonu - MDA**

Normal hücre ve dokularda düşük seviyede oluşan lipit peroksidasyonunun gebelik sürecinde artmış olduğu görülmüştür. Bunun sebebinin, plasentadaki lipoperoksidatif aktivite, uterus ve içeriğinin kütleli olarak artışı, total serum lipit ve lipoproteinlerindeki artış ve sonucunda meydana gelen oksijen ihtiyacındaki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir (155, 156).

Genelde lipit peroksidasyonunun fetal doku gibi genç hücrelerde ve kanser hücreleri gibi sürekli mitozu uğrayan hücrelerde daha az, fakat matür hücrelerde daha kuvvetli olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla gebelikte, lipit peroksidasyonunun asıl kaynağının fetal doku olmayıp plasenta olduğu iddia edilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda özellikle gebeliğin erken dönemlerinde plasental doku lipit peroksidasyonundaki artışın gebeliğin ileriki dönemlerindeki artışa göre daha az olduğu rapor edilmiştir (155-157).

Fakat bazı araştırmacılara göre plasental lipit peroksidasyonunun en fazla artışı ilk trimesterde gösterdiği, ikinci trimesterde yavaşça azaldığı ve üçüncü trimesterde ise tamamen azalarak doğumla birlikte minimal seviyeye düştüğü öne sürülmektedir. Plasental dokudaki lipit peroksidasyonunun erken ya da geç dönemde oluşmasına dair ikilemlerin sebebi, plasentadan maternal dolaşıma geçen serbest radikallerin yeteri kadar detoksifikasyona uğrayıp uğramamasından kaynaklanmaktadır (158, 159).

Diğer bir ifadeyle plasental dokudaki serbest radikallerin miktarı, maternal dokuların detoksifikasyon aktivitesine bağlıdır. Kandaki lipit peroksidasyon artışının en önemli sebebi dokulardaki lipit peroksidasyonudur. Lipoproteinlerin peroksidasyonu sonucunda lipit peroksitler meydana gelir. Peroksidasyona uğrayan lipidler, serbest ya da

lipoproteine bağılı olarak bulunabilir. Lipoprotein fraksiyonları içinde LDL (düşük dansiteli lipoprotein) oksidasyona karşı oldukça hassastır. Normal gebelik sürecinde total lipid miktarındaki artışa bağılı olarak da lipid peroksidasyon ürünlerinde artış meydana gelir (155-160).

Normal gebeliklerde total serum lipidlerinin artışı ile ilişkili olarak MDA seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Bu artış lipid peroksit/ total lipid oranından bağımsızdır. Yapılan bazı çalışmalarda normal gebeliklerde lipid peroksidasyon ürünlerinin total lipid konsantrasyonuna oranının sabit olduğu gösterilmiştir (158-161).

### **C. PE' de MDA**

PE' li gebelerde lipid peroksidasyonunun normal gebelere göre daha fazla arttığı gözlenmiştir (160).

Sekhiba ve Yoshioka (162), erken gebelik döneminden terme kadar insan plasentasında lipid peroksidasyon aktivitelerindeki değişimleri incelemişlerdir. Normal gebelikte MDA' nın üçüncü ayda maksimum düzeye ulaştığını, plaseenta oluşumunun morfolojik olarak tamamlandığı beşinci aydan sonra hızla düşüp, termde minimum düzeye indiğini bildirmişlerdir. Hubel ve ark.' nın (163) çalışmasında, PE' li grupta MDA düzeyleri kontrol grubuna göre %50 daha yüksek bulunmuştur. Noyan ve ark.' nın (164) çalışmasında ise, PE' li gebelerde hem eritrosit hem de serum MDA düzeyleri yüksek saptanmıştır.

Zeteroğlu ve ark. (165) yapmış oldukları çalışmada, 83 kişiden oluşan PE' li hasta grubu ile 30 kişilik sağlıklı kontrol grubunun plasental MDA sonuçlarını karşılaştırmış; MDA değerlerini, PE' li hasta grupta belirgin olarak yüksek saptamıştır. Ayrıca hastalık şiddeti ile plasental MDA düzeylerinin paralel bir artış gösterdiğini bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, gebelerden 1. trimesterde alınan serumlarda, PP-13, MDA, PAPP-A, serbest  $\beta$ -hCG düzeylerine bakılmıştır. Erken dönemde bakılan bu parametrelerin PE gelişmesini tahmin etmedeki değerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### I-Gereçler

#### I-A-Olgular

Bu çalışma Ekim 2011 ile Temmuz 2012 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniğinde rutin gebelik izlemi amacıyla başvuran 235 olgunun antenatal izlemi ve doğum bilgileri ile yapıldı. Antenetal izlem sırasında çoğul gebeliği olan, ölü doğum yapan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya 160 olgu dahil edildi.

Olgulara 11+0 ile 13+6 gebelik haftaları arasında ilk başvuru değerlendirmeleri yapıldı. Olguların yaşını, vücut ağırlığını, doğum sayısını, tıbbi özgeçmişini (PE, diabetes mellitus, kronik HT, trombofili, antifosfolipid sendromu öyküsü) içeren ayrıntılı anamnez alındı.

Ölçülen PAPP-A konsantrasyonları ve  $\beta$ -hCG konsantrasyonları, CRL (Baş-popo uzunluğu), gebenin kilosu, ırk, gebelik sayısı, sigara içme durumu ve konsepsiyon yöntemine göre düzeltilerek MoM değerleri hesaplandı. CRL ve NT (ense kalınlığı) ölçümleri ve major fetal anomalilerin saptanması için transabdominal ultrasonografi yapıldı.

Olguların antenatal izlemleri Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde doğuma kadar devam etti. Gebelik sonuçları ile ilgili verilere Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı gebelik kayıtlarından ulaşıldı. Hastaların tüm bildirilen obstetrik sonuçları ya da gebeliğe bağlı HT' ları, durumun PE olup olmadığının belirlenmesi amacı ile değerlendirildi.

PE, Uluslararası Gebelikte HT Topluluğu Çalışmasına göre, daha önceden normotansif olan bir kadının, gebeliğin 20. haftasından sonra 4 saat aralıklarla ölçülen iki diastolik kan basıncının 90 mmHg ' nın üzerinde olması ve 24 saatlik idrarda 300 mg' ın üzerinde veya dipstickte 2 (+) proteinüri varlığı olarak tanımlandı ve uygulandı (166).



PE kriterlerine göre 235 olgudan 38 tanesi PE tanısı aldı. Kalan 197 olgudan PE grubuyla uyumlu olacak şekilde gebelik haftası ve anne yaşı gözönüne alınarak seçim yapıldı. Bu seçim sonucunda sadece 122 olgu kontrol grubu olarak değerlendirildi.

Bu proje Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu' nun 06 Eylül 2011 tarih ve 2011-17/6 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden olgular, araştırma ile ilgili olarak sözel olarak bilgilendirildikten sonra Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu' nca onaylanmış olan "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu"nu doldurulup imzalayarak yazılı onam vermişlerdir.

### **I-B. Örnek Toplanması**

Olgulardan antekübital venden serum elde etmek amacı ile jelli kuru tüpe kan örnekleri alındı. Alınan örnekler 3000 x rpm' de 10 dakika santrifüj edildikten sonra porsiyonlara bölündü. Örneklerin bir kısmı aynı gün çalışılırken (PAPP-A ve  $\beta$ -hCG), diğer kısmı (PP-13, MDA) analiz yapılincaya kadar -80°C' de muhafaza edildi.

### **I-C. Cihazlar**

1. FLASHScan S12 Microplate Reader (Analytik Jena, Almanya)
2. Immulite 2000 (Diagnostik Products Corporation, Los Angeles, A.B.D)
3. Yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) cihazı, "Shimadzu LC-10AT"
4. Sanyo Mistral 2000 R Santrifüj (İngiltere)
5. Nüve NF 1200R Santrifüj (İngiltere)
6. Hettich EBA 20 Santrifüj (Almanya)
7. Heidolph Karıştırıcı (vorteks) (Almanya)
8. Nüve BM 302 Su banyosu (Türkiye)
9. Nüve EN 400 Etüv (Türkiye)
10. Gilson 10  $\mu$ L Otomatik pipet (ABD)
11. Gilson 20  $\mu$ L Otomatik (ABD)
12. Eppendorf 20-200 $\mu$ L Otomatik pipet (Almanya)
13. Eppendorf 500-5000 $\mu$ L Otomatik pipet (Almanya)

14. Eppendorf 200-1000 µL Otomatik pipet (Almanya)
15. Biohit Proline 50–300 µL, çok kanallı Otomatik pipet (FİNLANDİYA)
16. Sanyo Derin dondurucu (-80° C) (Japonya)
17. Arçelik Buzdolabı (Türkiye)
18. OHAUS Analytical Plus Hassas tartı (İsviçre)
19. Mettler PJ 3000 Tartı (İsviçre)

#### I-D. Ticari kitleler

1. PAPP-A (Immulinite 2000, Simens, A.B.D)
2. β-hCG (Immulinite 2000, Simens, A.B.D)
3. Plasental Protein 13 (Elisa kiti, USCN, Çin)

#### I-E. Kimyasal Malzemeler

1. Sodyum hidroksit, "Merck" (Almanya) Kat no: 6462
2. Fosforik Asit, "Aldrich" (Almanya) Kat no: 215104
3. 2-Tiyobarbitürik asit (>%98) "Sigma" (A.B.D.) Kat no: T 5500
4. Metanol (HPLC grade), "BDH" (Almanya) Kat no: 15250
5. CC 250/4 Nucleosil 100-10 C 18 HPLC kolonu "Machereil-Nagel" (Almanya) Kat no: 721689.40

## II- Yöntemler

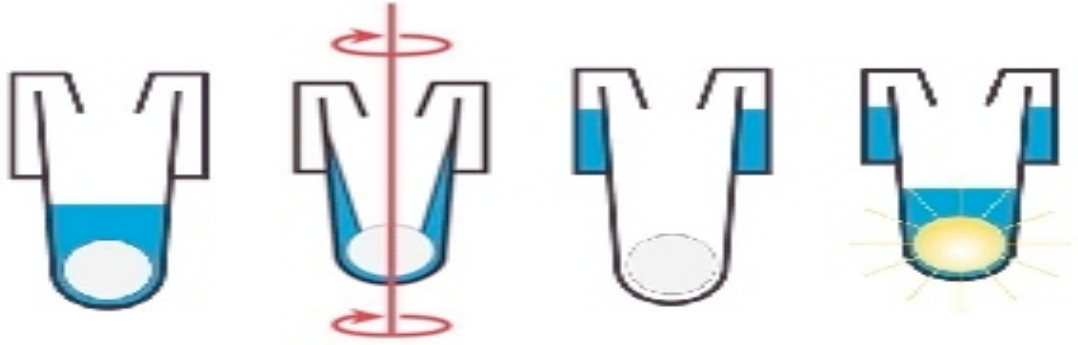
### II-A. Plasental Protein 13 Düzeylerinin Ölçümü

Serum PP-13 düzeyleri, USCN kiti kullanılarak enzim immün yöntemle (ELISA) ölçüldü. Kit içinde hazır bulunan standart diluenti ile değişik konsantrasyonlarda standartlar elde edildi. Deney, kit prosedürüne uygun olarak yapıldı. Absorbanslar ELISA plak okuyucusunda 450 nm' de ölçüldü. Elde edilen standart eğri grafiğinden örneklerin konsantrasyonları hesaplandı. Sonuçlar pg/mL cinsinden verildi.

## II-B. Serum PAPP-A Düzeyinin Belirlenmesi

### Yöntem:

PAPP-A ölçümü Immulite 2000 (Diagnostik Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) cihazında kemiluminesans (kimyasal yolla oluşan ışık) yöntemiyle enzim etiketli immunokimyasal prensiple, şekil 7' de tarif edildiği gibi ölçüldü. Kit olarak Immulite marka reaktifler (SIEMENS Medical Solutions Diagnostics) kullanıldı.



**Şekil-7:** Örnek ve reaktif test ünitesine otomatik pipetler. 37°C' de aralıklı çalkalama yapılarak inkube edilir. İnkubasyon sonrası test ünitesi vertikal ekseninde hızlı bir şekilde döndürülür. Reaksiyon sıvısının tamamı üst toplama odası içinde toplanır. Seri yıkamalarla bağlanmamış materyal test ünitesi ve boncuklardan ayrılır. Test ünitesine kemiluminesan substrat eklenir. Işık emisyonu yüksek hassasiyet foton sayacı ile okunur.

## II-C. Serum Serbest $\beta$ -hCG Düzeyinin Belirlenmesi

### Yöntem:

$\beta$ -hCG ölçümü Immulite 2000 (Diagnostik Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) cihazında kemiluminesans (kimyasal yolla oluşan ışık) yöntemiyle yarışmalı immunokimyasal prensiple ölçüldü. Kit olarak Immulite marka reaktifler (SIEMENS Medical Solutions Diagnostics) kullanıldı.

Anti-serbest  $\beta$ -hCG kaplı polistiren boncuk içeren test tüpünün içine, hasta serumu ve alkalen fosfataz (ALP) enzimi ile işaretlenmiş antikor olan anti-serbest  $\beta$ -hCG içeren reaktif pipetlendi. Reaksiyonun prensibine göre, otuz dakikalık inkubasyon sırasında serum içinde bulunan serbest  $\beta$ -hCG, boncuk üzerindeki monoklonal fare anti-serbest  $\beta$ -hCG antikoruna bağlanır. İnkubasyonun sonunda enzim ile bağlı olmayan kısım santrifugal yıkama ile

uzaklaştırılır. İkinci aşama olarak, reaksiyon tüpüne enzime bağlı keçi poliklonal anti-serbest  $\beta$ -HCG antikoru 30 dakikalık inkubasyon için ilave edildi. Sandviç kompleksi oluşturmak için, enzime bağlı poliklonal keçi anti-serbest  $\beta$ -hCG antikoru immobilize serbest  $\beta$ -HCG' ye bağlanır. Bağlanmamış enzim konjugatı santrifugal yıkama ile uzaklaştırılır.

İşaretleli kompleks dioksetane substratı ile reaksiyona girerek bir ışımaya oluşturur. Bu ışımaya ölçümü ile serbest  $\beta$ -hCG konsantrasyonunun bulunması sağlanır.

#### **II-D. Serum Malondialdehit (MDA) Düzeyi Ölçümü**

Plazma MDA düzeyi ölçümü Young ve ark.' nin (167) tanımladığı yöntemle göre yapıldı. Yöntem tiyobarbitürik asit (TBA) ile lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA' nın asidik ortamda yüksek ısının etkisi ile pembe renkli bir kompleks oluşturması prensibine dayanır. Analiz yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC, Shimadzu LC-10AT) cihazı ile yapıldı. Serum MDA analizinde aşağıdaki özellikler kullanıldı.

Mobil faz bileşimi: %50 metanol (HPLC grade)

%50 25 mM fosfat tampon (pH: 6.5)

Mobil faz akış hızı: 0.8 mL/dk

Kolon: 10 cm uzunluğunda, 10 mm çapında C18

Dalga boyu: 532 nm

#### **Deneyin Yapılışı :**

Kör, numune ve standart tüplerinin herbirine 500  $\mu$ L 0.36 M fosforik asit ( $H_3PO_4$ ), 500  $\mu$ L 0.44 M TBA, 900  $\mu$ L distile su ve 50' şer  $\mu$ L distile su, serum ve standart eklendi. Reaksiyon karışımı 100° C' de 1 saat inkübe edildikten sonra su banyosundan çıkarılarak 10 dakika 4° C' de soğutuldu. Bu reaksiyon karışımından 400  $\mu$ L alınarak üzerine 720  $\mu$ L metanol (HPLC grade) ve 80  $\mu$ L 1 M sodyum hidroksit eklendi. 1500  $\times$  g' de 10 dakika santrifüj edildikten sonra metanol fazından 50  $\mu$ L alınarak HPLC' ye enjekte edildi.

### **Hesaplama :**

Standart eğri grafiği, 0.5, 1, 2, 4 nmol/mL' lik konsantrasyonlarda hazırlanan 1,1',3,3'-tetraetoksipropan standartları ile çalışarak çizildi. Yaklaşık 3.5 dakikada görülen MDA pikinin alanına karşılık gelen değer standart eğri grafiğinden bulunarak konsantrasyon hesaplandı ve serum MDA düzeyi nmol/mL şeklinde ifade edildi.

### **III. İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 20.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Yöntemlerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U , normal dağılım gösteren veriler için One-Way ANOVA testi kullanıldı. Non parametrik değerler median (minimum; maksimum); parametrik değerler mean  $\pm$  SS olarak verildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlendi. Parametrelerin spesifite-sensitiviteleri ROC eğrileri ile değerlendirildi. PE hastalığını etkileyen faktörlerin incelenmesinde Lojistik Regresyon analizi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak belirlendi.

## BULGULAR

### Olguların Özellikleri

Çalışmaya alınan kontrol grubu ile PE hastalarının özellikleri Tablo 2' de gösterilmiştir.

**Tablo-2:** PE ve kontrol gruplarının yaş ve klinik verileri

	PE	Kontrol	p değeri
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
n (%)	38 (%23,7)	122 (%76,3)	
Yaş	30,19 (21; 41)	29,35 (17; 42)	0,362
Ortanca (min-maks)*			
Gebelik Haftası	34,18 $\pm$ 4,37	36,68 $\pm$ 4,8	<0,001
Doğum Kilosu	2475 $\pm$ 1090	3185 $\pm$ 965	<0,001
APGAR	6,39 $\pm$ 3,05	7,6 $\pm$ 2,91	0,011

\*Normal dağılım gösteren verilen için ortalama  $\pm$  SS (Standart sapma); normal dağılım göstermeyen veriler için ortanca (minimum; maksimum) değerleri kullanılmıştır. n: hasta sayısı PE: Preeklampsi

Çalışmaya katılan iki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ( $p > 0.05$ ), gebelik haftası, doğum kilosu ( $< 0,001$ ) APGAR (0,011) değerleri karşılaştırıldığında bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı.

## Serum PP-13, PAPP-A, $\beta$ -hCG ve MDA Düzeylerinin ve CRL' nin İki Grupta Karşılaştırılması

Tüm olguların serum PP-13, PAPP- A,  $\beta$ -hCG ve MDA düzeyleri ve CRL ölçümleri yapıldı. Elde edilen verilerin ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 3' de verildi.

**Tablo-3:** Olguların serum PP-13, PAPP- A,  $\beta$ -hCG ve MDA düzeyleri ve CRL ölçümleri

	PE Ortalama $\pm$ SS	Kontrol Ortalama $\pm$ SS	p değeri
n	38	122	
PP-13 (pg/mL)	48,1 $\pm$ 25,4	289 $\pm$ 309,9	<0.001
PAPP-A (mg/dL)	3,54 $\pm$ 1.92	3.61 $\pm$ 2.37	0.550
$\beta$ -hCG (IU/L)	46.8 $\pm$ 30.4	53.7 $\pm$ 42.6	0.656
MDA (mIU/mL)	3.21 $\pm$ 1.01	2.04 $\pm$ 0.89	<0.001
CRL (mm)	61.1 $\pm$ 10.2	36.7 $\pm$ 7.09	0.819

n: hasta sayısı, PE: Preeklampsi

PP-13: Plasental protein 13

PAPP-A: Gebelik ile ilişkili plazma protein A

$\beta$ -hCG: Beta human koryonik gonadotropin

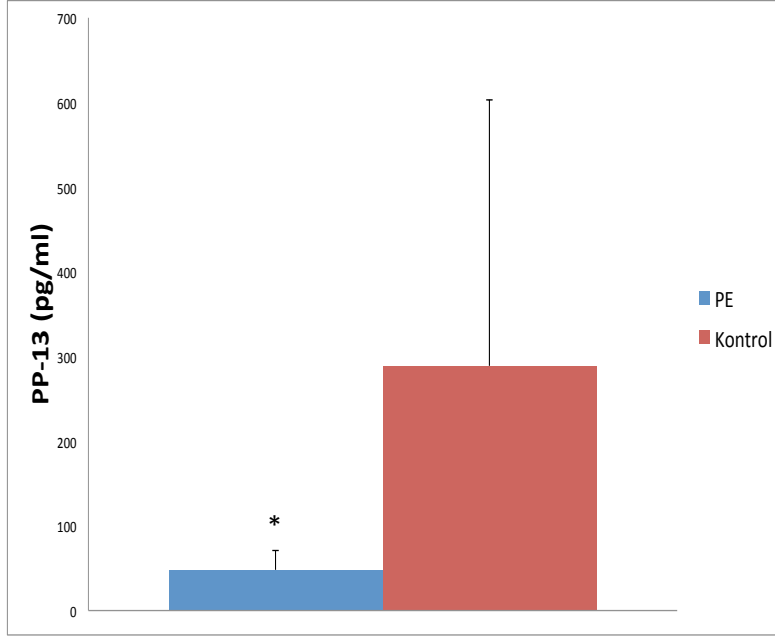
MDA: Malondialdehit

CRL: Baş tepe-popo mesafeleri

Serum PAPP-A,  $\beta$ -hCG düzeyleri ve CRL ölçümü bakımından kontrol grubu ve PE hasta grubu arasında anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Serum PP-13 ve MDA düzeyleri için grupta anlamlı fark olduğu belirlendi ( $p<0.001$ ). Her parametrenin 2 gruptaki değerleri Independent Sample test ile karşılaştırılması Şekil-8, -9, -10, -11, -12' te gösterilmiştir.

## Serum PP-13

Serum PP-13 düzeylerinin vaka gruplarındaki dağılımları şekil-8’ de görülmektedir. PP-13 düzeyi düşük olan 1. grubun ortalaması  $46,6 \pm 23,18$  pg/ml iken 2. grubun ortalaması  $295,97 \pm 313,62$  pg/ml olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ).



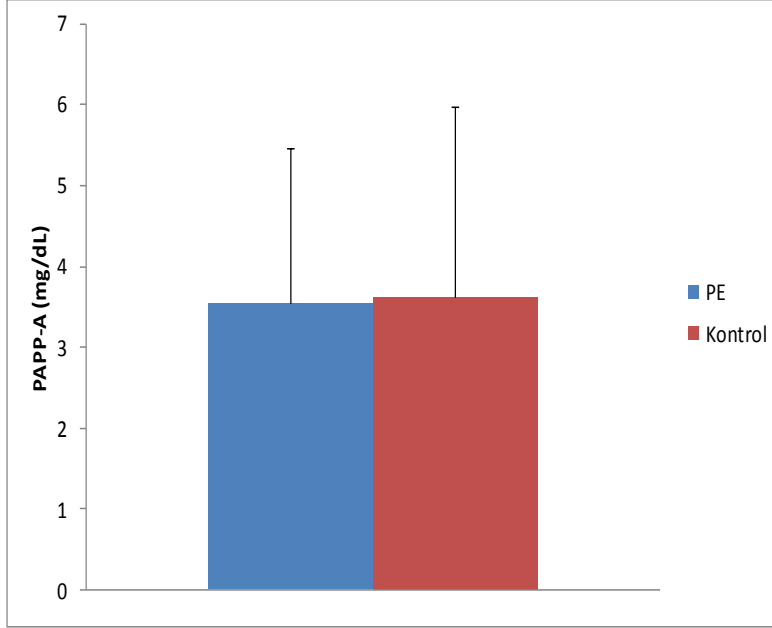
**Şekil-8:** Serum PP-13 düzeylerinin PE ve Kontrol grupları arasındaki karşılaştırması.

\*Kontrol grubuna göre anlamlı farklı,  $p < 0.001$



## Serum PAPP- A

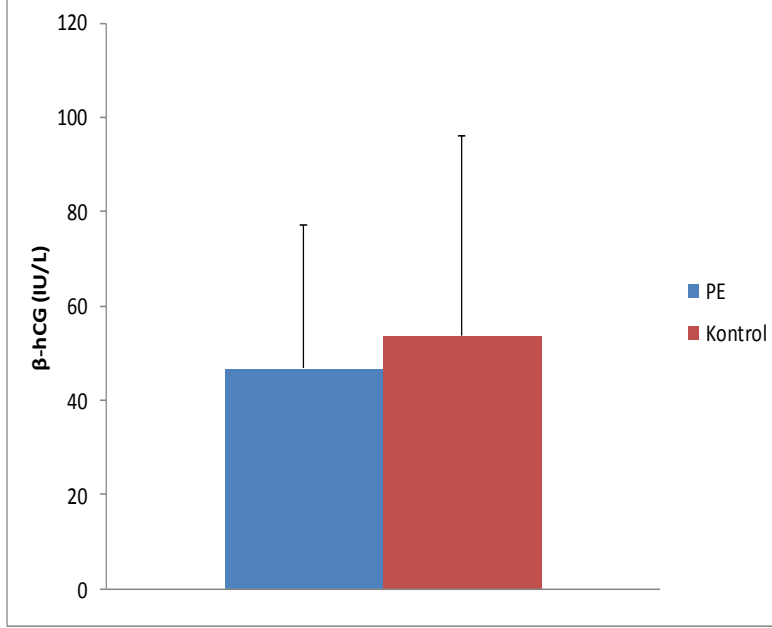
Şekil-9' de serum PAPP-A düzeylerinin vaka gruplarındaki dağılımları görülmektedir. Birinci grubun ortalaması  $3,53 \pm 1,94$  mg/dl iken 2. grubun ortalaması  $3,57 \pm 2,41$  mg/dl olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.550$ ).



**Şekil-9:** Serum PAPP-A düzeylerinin PE ve Kontrol grupları arasındaki karşılaştırması.

## $\beta$ -hCG

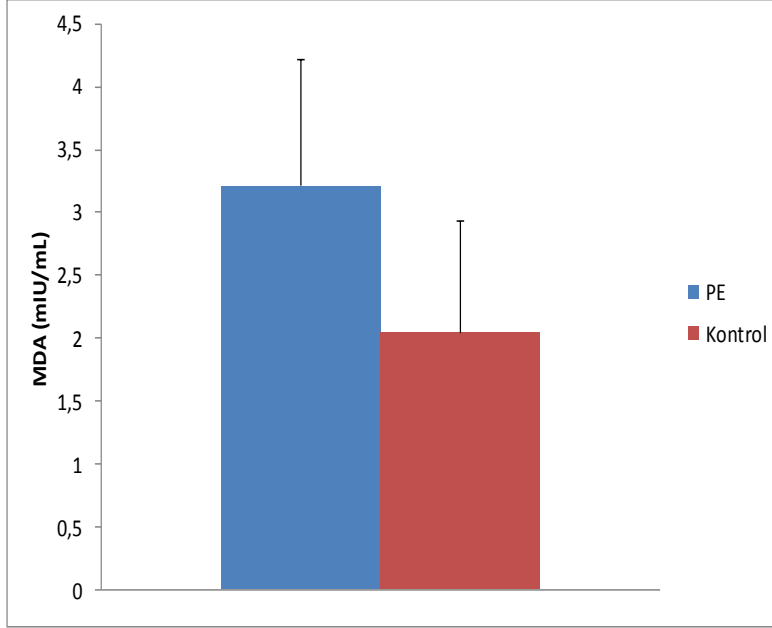
Serum  $\beta$ -hCG düzeylerinin vaka gruplarındaki dağılımı şekil-10' de verildi. Ortalama  $\beta$ -hCG düzeyi 1. grupta  $48,47 \pm 30,48$  mg/dl iken 2. grupta  $56,26 \pm 43,28$  mg/dl olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.656$ ).



**Şekil-10:** Serum  $\beta$ -hCG düzeylerinin PE ve Kontrol grupları arasındaki karşılaştırması.

## MDA

Serum MDA düzeylerinin vaka gruplarındaki dağılımları şekil-11' de verildi. MDA düzeyi düşük olan 1. grubun ortalaması  $3,20 \pm 1,04$  mIU/mL iken 2. grubun ortalaması  $2,07 \pm 0,91$  mIU/mL' dir. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ).

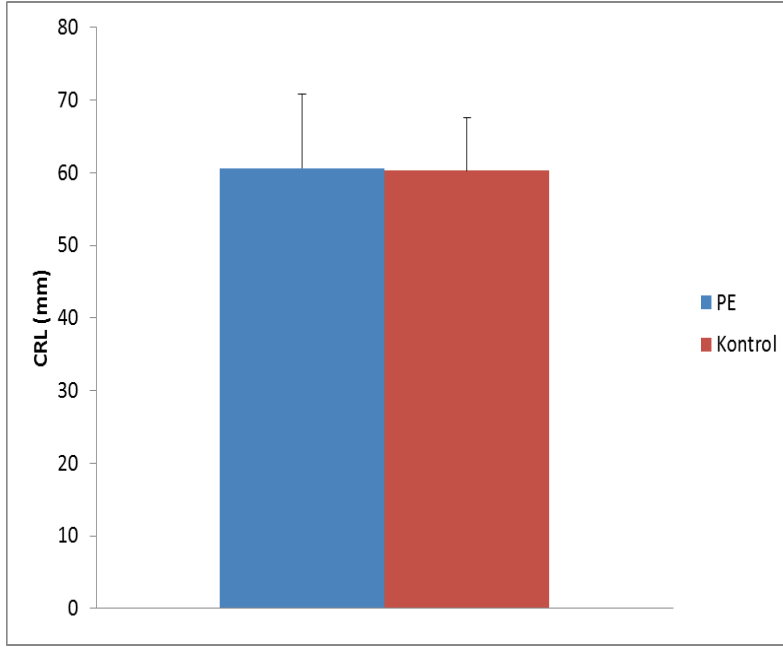


**Şekil-11:** Serum MDA düzeylerinin PE ve Kontrol grupları arasındaki karşılaştırması.

\* Kontrol grubuna göre anlamlı farklı,  $p < 0.001$

## G.CRL

Şekil-12' te CRL düzeylerinin vaka gruplarındaki dağılımları görülmektedir. CRL düzeyi düşük olan 1. grubun ortalaması  $60,6 \pm 10,16$  mm, 2. grubun ortalaması  $60,28 \pm 7,21$  mm' dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.819$ ).

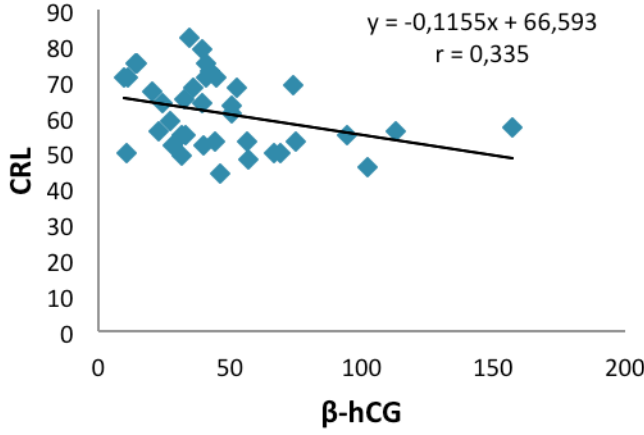


Şekil-12: CRL düzeylerinin PE ve Kontrol grupları arasındaki karşılaştırması.

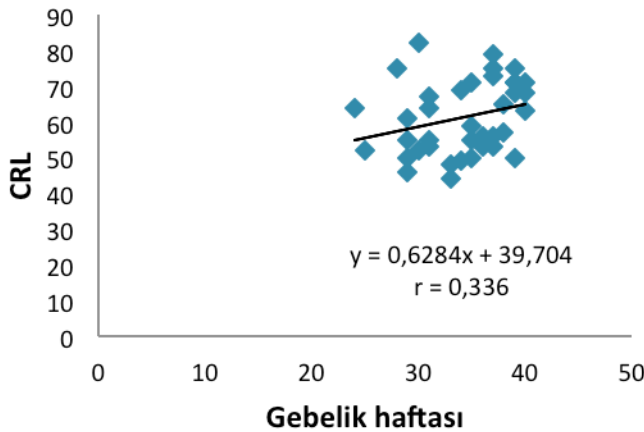
## Korelasyon İncelemeleri

### I-PE' li Hasta Grubu

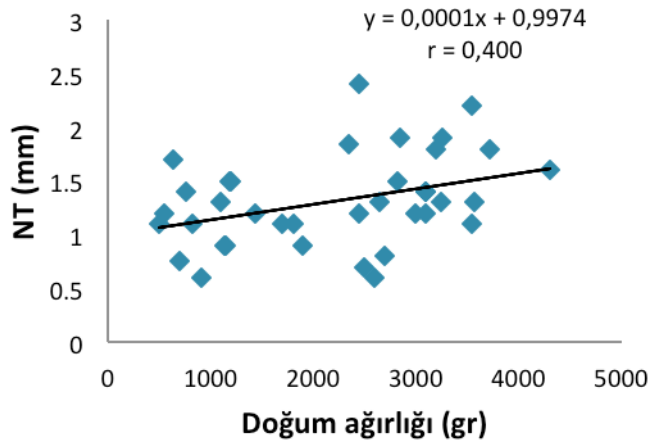
CRL' nin  $\beta$ -hCG ile arasında anlamlı negatif korelasyon ( $r=-0.335$ ;  $p<0.05$ ) (Şekil-13), Şekil-14' te gebelik haftası ile ( $r=0.336$ ;  $p<0.05$ ) anlamlı pozitif korelasyon saptandığı görülmektedir. Şekil-15, NT ile PAPP-A ve doğum ağırlığı ( $r=0.400$ ,  $r=0.342$ ;  $p<0.05$ ) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunduğunu göstermektedir. Doğum ağırlığı ile APGAR ve gebelik haftası arasında anlamlı pozitif korelasyon ( $r=0.520$ ,  $r=0.856$ ;  $p<0.01$ ) saptandı (Şekil-16, Şekil-17). APGAR ile gebelik haftası ( $r=0.638$ ;  $p<0.01$ ) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Şekil-18).



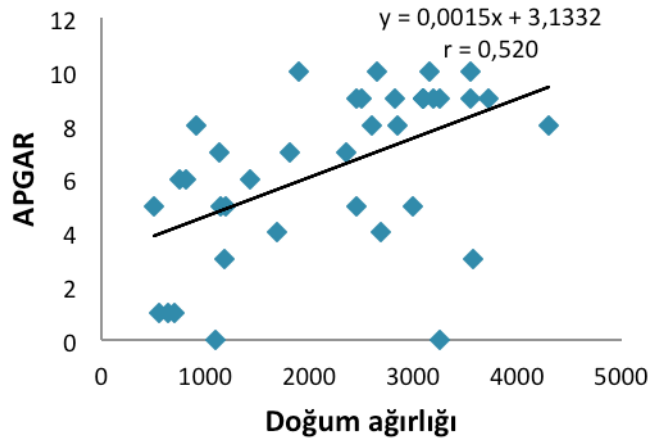
Şekil-13: PE grubunda CRL ile  $\beta$ -hCG arasındaki korelasyon



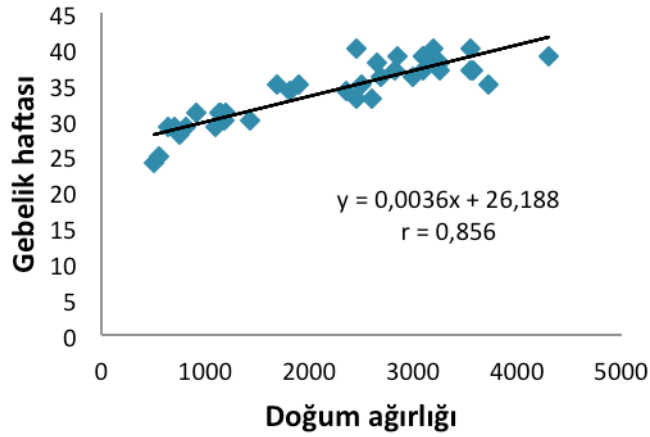
Şekil-14: PE grubunda CRL ile gebelik haftası arasındaki korelasyon



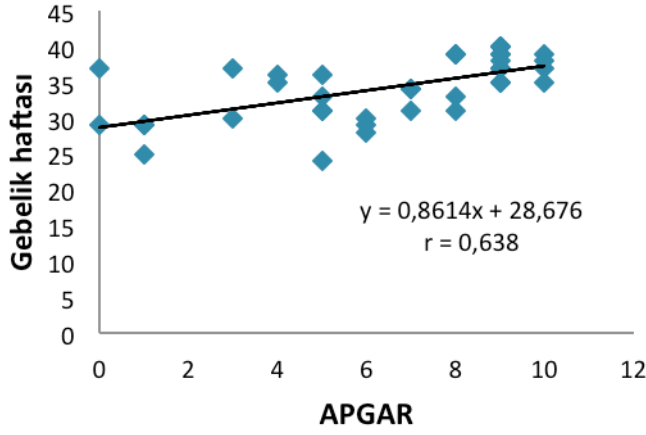
**Şekil-15:** PE grubunda NT ile doğum ağırlığı arasındaki korelasyon



**Şekil-16:** PE grubunda APGAR ile doğum ağırlığı arasındaki korelasyon



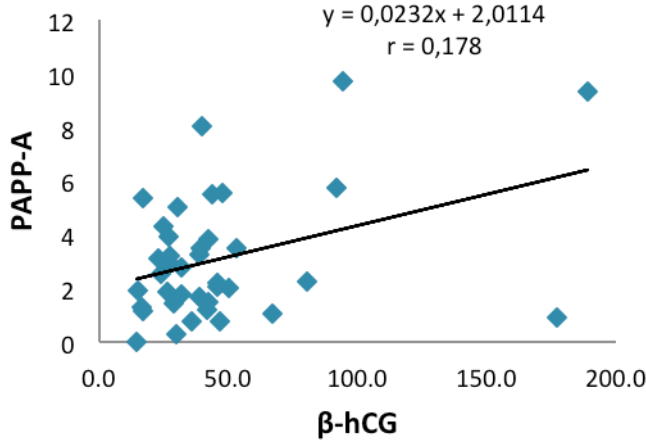
**Şekil-17:** PE grubunda gebelik haftası ile doğum ağırlığı arasındaki korelasyon



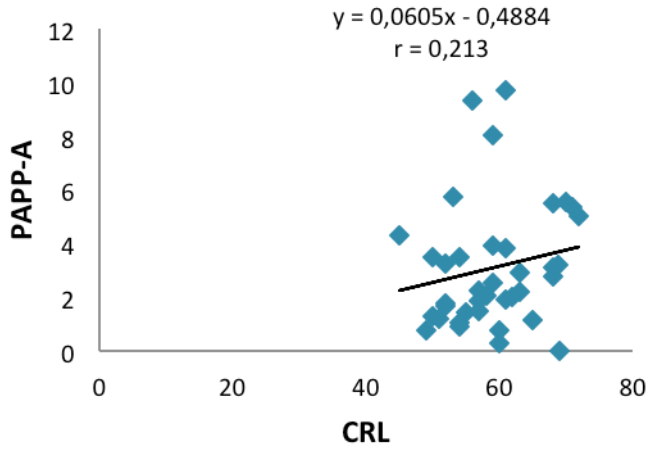
**Şekil-18:** PE grubunda gebelik haftası ile APGAR arasındaki korelasyon

## II. Kontrol Grubu

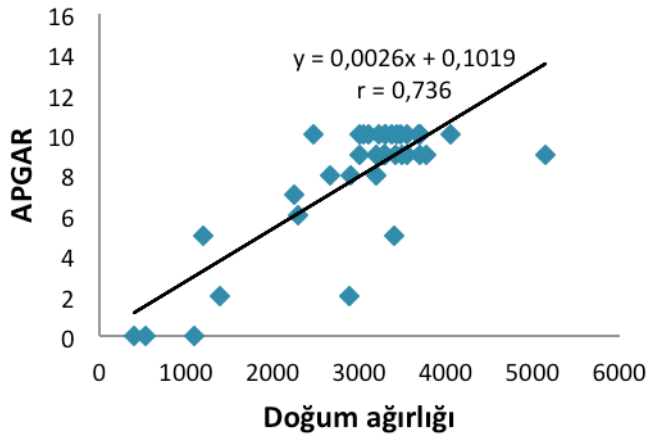
Şekil-19 ve Şekil-20' de PAPP-A ile  $\beta$ -hCG ve CRL ( $r=0.178$ ,  $r=0.213$ ;  $p<0.05$ ) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunduğu görülmektedir. Doğum ağırlığı ile APGAR ve gebelik haftası arasında anlamlı pozitif korelasyon ( $r=0.736$ ,  $r=0.864$ ;  $p<0.01$ ) saptandı (Şekil-21, Şekil-22). Şekil-23' te, gebelik haftası ile APGAR ( $0.780$ ;  $p<0.01$ ) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.



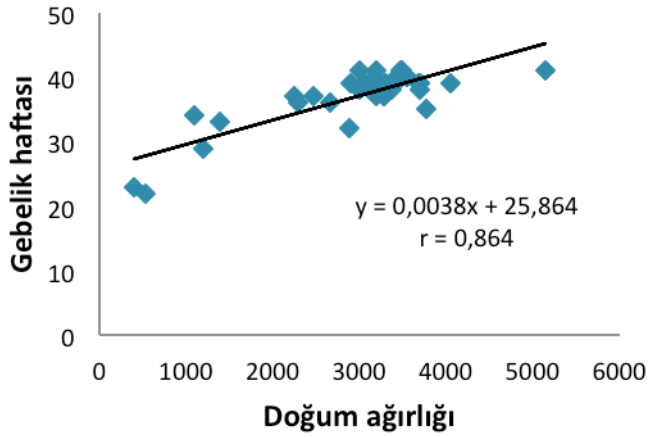
**Şekil-19:** Kontrol grubunda PAPP-A ile  $\beta$ -hCG arasındaki korelasyon



**Şekil-20:** Kontrol grubunda PAPP-A ile CRL arasındaki korelasyon

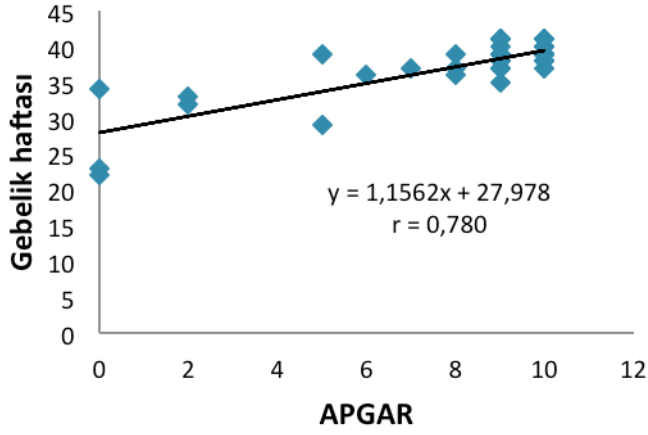


**Şekil-21:** Kontrol grubunda APGAR ile doğum ağırlığı arasındaki korelasyon



**Şekil-22:** Kontrol grubunda gebelik haftası ile doğum ağırlığı arasındaki korelasyon





**Şekil-23:** Kontrol grubunda gebelik haftası ile APGAR arasındaki korelasyon

### **Gebelik haftasına göre APGAR ve doğum kilolarının karşılaştırılması**

Gebelik haftasına göre eşleştirilen PE' li ve kontrol grubuna ait hastalarda APGAR ve doğum kiloları Eşleştirilmiş t testi ile karşılaştırıldı. Test sonucunda PE' li grup ve kontrol grubu arasında hem APGAR değerleri hem de doğum kiloları açısından farklılık saptanmadı.

**Serum PP-13, PAPP-A,  $\beta$ -hCG ve MDA düzeylerinin sensitivite, spesifitesi ve cut-off değerleri**

Yapılan ROC analizlerine göre PE grubunda serum PP-13, PAPP-A,  $\beta$ -hCG ve MDA düzeylerinin cut-off, sensitivite ve spesifitesi değerleri Tablo-4' de verilmiştir. Yapılan incelemeler doğrultusunda, PP-13 ve MDA' nın yüksek sensitiviteye sahip olduğu ve eğri altında kalan alanlarının geniş olduğu bulundu.

**Tablo-4:** Serum PP-13, PAPP-A,  $\beta$ -hCG ve MDA düzeylerinin sensitivite, spesifitesi ve cut-off değerleri

	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	AUC	Cut-off değeri
PP-13	92.2	45.1	0.63	117
PAPP-A	79	38.6	0.57	2
$\beta$ -hCG	26.3	64	0.51	31.5
MDA	92.2	61.2	0.83	2

**PP-13:** Plasental protein 13

**PAPP-A:** Gebelik ile ilişkili plazma protein A

**$\beta$ -hCG:** Beta human koryonik gonadotropin

**MDA:** Malondialdehit

**AUC:** Eğri altında kalan alan

### III.K. Serum PP-13, PAPP-A, $\beta$ -hCG ve MDA' nın PE prediksyonundaki değerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

Tablo-5' te PE prediksyonu ile iliřkili olduęu dūřunūlen ve bu çalıřmada ele alınan 4 deęiřken ile yapılan lojistik regresyon analizine gōre bu parametrelerden PP-13 ve MDA' nın prediksyonda deęerli olduęu tespit edildi.

**Tablo-5:** PP-13, PAPP-A,  $\beta$ -hCG ve MDA' nın PE prediksyonunun değerlendirilmesindeki yerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

Değişkenler	$\beta$	Std. hata	p	OR	OR %95 Gūven Aralıęı	
PP-13	0.001	0.001	0.026	1.001	1.000	1.002
PAPP-A	0.120	0.112	0.287	1.127	0.905	1.404
$\beta$ -hCG	-0.008	0.006	0.214	0.992	0.980	1.005
MDA	1.173	0.228	0.000	3.231	2.067	5.051

**PP-13:** Plasental protein 13

**PAPP-A:** Gebelik ile ilişkili plazma protein A

**$\beta$ -hCG:** Beta human koryonik gonadotropin

**MDA:** Malondialdehit

## TARTIŞMA VE SONUÇ

PE, kardiovasküler, renal, hematolojik, hepatik ve santral sinir sistemi üzerine etkisi ve bu sistemlerde oluşturduğu patolojik değişikliklerle maternal morbidite ve mortaliteye neden olan olaylara yol açmaktadır. Oluşan bu patolojik değişiklikler aynı zamanda fetoplasental dolaşımı bozmakta ve fetus hayatı tehlikeye girmektedir. PE hastalığının maternal ve fetal morbidite ve mortalitesinden dolayı erken tanınması ve tedavi edilmesi çok önemlidir (168).

PE hastalığının tanısı için literatürde yeralan pekçok çalışma mevcuttur (169). Fakat 1. trimesterde PE' yi predikte etmeye yönelik yapılan çalışmalar yeterli değildir (170).

Bu çalışma ile PE hastalığı varlığına göre oluşturulan iki grupta, serum PP-13, PAPP-A,  $\beta$ -hCG, MDA düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. PE varlığında artmış lipit peroksidasyonuna bağlı olarak arttığı bildirilen oksidatif hasar, MDA düzeyleri ölçülerek belirlenmeye çalışılmıştır. Bunun yanında 1. trimester ikili tarama parametreleri PAPP-A ve  $\beta$ -hCG ile PP-13 düzeyleri ölçümünün PE hastalığı için klinik tanıya yardımcı ve erken bir biyobelirteç olup olmadığının incelenmesi de hedeflenmiştir.

Hastalığın plasental seviyede gebeliğin ilk haftalarında başladığını gösteren kanıtlar olmasına rağmen, PE klinik olarak gebeliğin 2. yarısında aşikar hale gelmektedir. Araştırmacılar, ilk trimester abortuslarından elde edilen plasentalar üzerinde, desidual damarlarda yapılan incelemelerde primiparlarda %14 oranında, multiparlarda ise daha düşük oranda PE' ye özgü değişiklikler rapor etmişlerdir (171).

Bu nedenle hastalık klinik olarak ortaya çıkmadan önce risk altındaki kadınları tespit etmek, hastalığın neden olacağı maternal ve fetal morbidite ve mortaliteyi azaltacak önleyici tedavilerin yapılmasını sağlayacaktır.

Hastalığı belirleme ve önleme yalnızca patofizyolojinin bilinmesine bağlı olmayıp, erken tanı metodlarının varlığını gerektirir. İdeal tanı testi, erken gebelik döneminde basit, kolayca uygulanabilir, yüksek sensitivite ve

yüksek pozitif prediktif değerlikli, noninvazif bir test olmalıdır. Günümüzde bu kriterleri karşılayan ideal bir test henüz yoktur.

PP-13 seviyeleri gebelik ilerledikçe artış göstermektedir. Maternal arteriyel yapılanmadaki rolünden ötürü PP-13, PE prediksyonunda 1. trimester belirteci olarak araştırılmıştır (57).

Gonen ve ark. (63) yapmış oldukları uzun süreli prospektif çalışmada üç test periyodunda (6-10.,16-20.,24-28. haftalar) serum PP-13 düzeylerini incelemişler, ilk ve 2. trimester PP-13 düzeylerini PE' li hastalarda, hastalıktan etkilenmeyen gruba göre anlamlı şekilde düşük bulmuşlardır.

Khalil ve ark. (58) PE riski olan gebelerde 1. trimester PP-13 düzeylerini araştırmışlar ve kontrol grubuna kıyasla düşük olarak bulmuşlardır. Odibo (59) ve Nicolaides' in (60) çalışma sonuçları da bu bulgularla uyumludur.

Serum PP-13' ün azalmış düzeyleri erken gebelikte azalmış trofoblastik invazyona yol açtığı ve bunun da sonradan PE ve fetal gelişim kısıtlılığı gelişme riskini arttırdığı düşünülmektedir. Fakat Deurloo ve ark.' nın (64) yapmış oldukları retrospektif çalışmada 1. trimester gebelerde ADAM12s ve PP-13' ün maternal serum düzeyleri incelenmiş, PE gelişen gebelerde PP-13 düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu ancak farkın anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Spencer ve ark.' nın (62) 2007 yılındaki iki farklı çalışmasında PE-PP-13 ilişkisi incelenmiş, 2. trimester maternal serum PP-13 seviyeleri ve uterin arter Doppler pulsallite indeks ölçümü yapılmış ve geç 2. trimester PP-13 düzeyinin, PE' yi predikte edemeyeceği ifade edilmiştir. Hatta geç 2. trimesterde bakılan PP-13' ün, uterin arter Doppleri veya diğer belirteçlerle kombinasyonunun da PE tahmininde başarılı olmadığı sonucuna varılmıştır.

Diğer çalışmada 1. trimester maternal serum PP-13 ve PAPP-A düzeyleri ile 2. trimester uterin arter doppleri değerlendirilmiştir. PP-13' ün tek başına, PAPP-A' nın ise PP-13 ile kombine bir şekilde değerlendirildiğinde PE' yi predikte etmek için anlamlı olduğu önerilmiştir (61). Burdan yola çıkarak PP-13' ün yararlı olabileceğini gösteren çalışmaların az da olsa

mevcut olduğu söylenebilir (60, 62).

Erken tanıdaki faydasını incelemek için biz de 1. trimester gebelerde serum PP-13 seviyelerini değerlendirdik. PE hasta grubunun PP-13 seviyelerini kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulduk. Elde etmiş olduğumuz veriler yukarıda bahsettiğimiz diğer araştırmacıların PE' yi erken dönemde predikte etmeye yönelik yapmış oldukları çalışma sonuçları ile uyumludur (57, 58, 59, 60, 61, 63, 66).

Bu da bize 1. trimester serum PP-13 değerlerinin PE' yi erken dönemde predikte edip, gerekli önlemlerin alınması için iyi bir belirteç olabileceğini göstermektedir.

İkili tarama parametrelerinden biri olan PAPP-A ise, trizomilerle olan risk ilişkilendirilmesi belirlendikten sonra, PE hastalığı için de prediktif bir belirteç olarak kullanılması amacıyla çalışmalara dahil edilmiştir. PE ile ilgili serum PAPP-A düzeyinin ölçüldüğü çalışmalarda, Goetzinger ve ark. (109), ilk trimesterdaki düşük PAPP-A seviyeleri ile PE gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır.

Prefumo ve ark.' nın (172) 401 gebeyi takip ettikleri çalışmada, 14 olguda gestasyonel HT ve 6 olguda PE gelişimi gösterilmiş, ancak PE ile uterin arter pulsallite indeksi ve PAPP-A arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Benzer bir başka çalışmada, Spencer ve ark. (110) düşük PAPP-A düzeyinin PE ile ilişkili olabileceğini,  $\beta$ -hCG' nin ise her iki grupta da farklılık göstermediğini bulmuşlardır.

Aynı araştırmacılar, bir diğer çalışmada, PE' li gebelerde ve preterm doğumlarda, PAPP-A seviyelerini anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır (173).

Nicolaidis ve ark. (174) 8000 gebede yaptıkları bir çalışmada, 156 olguda PE geliştiğini ve PAPP-A ile uterin arter pulsallite indeksi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur.

Karahasanoviç ve ark. (175) ise 88 kontrol ve 161 PE gelişen hastada ilk trimester ikili tarama parametrelerinin seviyelerinin ölçüldüğü çalışmada, serum  $\beta$ -hCG seviyelerini PE gelişen gebelerde anlamlı düşük

saptamışlar ve prediksyonda yararlı olabileceğini belirtilmişler ve PAPP-A seviyelerinde ise herhangi bir farklılık saptamamışlardır.

2013 yılına ait başka bir çalışmada, PAPP-A,  $\beta$ -hCG, inhibin-A, alfa fetoprotein ve unkonjuge estriol düzeylerinin bakıldığı 45287 gebeden 3504 gebede (% 7.7) anormal cut off değerleri saptanmış. Saptama oranları düşük olsa da, maternal serum belirteçleri ve obstetrik hikayenin kombinasyonu, ciddi perinatal olaylar ve ağır preeklampsi gibi yüksek risk altındaki kadınlara ait küçük bir alt kümeyi tanımlamak için yardımcı olur sonucuna varılmıştır (176).

Biz ise çalışmamızda kontrol grubunun serum PAPP-A değerlerini, hasta grubunun değerlerine kıyasla yüksek bulduk, ancak aradaki farkın istatistiksel anlam taşımadığını saptadık.

Kromozomal olarak normal olan gebeliklerde düşük anne serum PAPP-A değerlerinin, ilerleyen dönemlerde PE gelişme riski ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Ancak PAPP-A değerinin PE taramasında kullanımının etkin bir yöntem olmadığı çünkü etkilenmiş olguların yalnızca %8-23' ünün PAPP-A değerinin 5. persantilin altında olduğu ileri sürülmüştür (107,108).

Diğer ikili tarama parametresi olan serum  $\beta$ -hCG' nin, PE ile ilişkisinin incelendiği çalışmalarda ise, PE' li gebelerde 3. trimesterde maternal serum  $\beta$ -hCG düzeylerinin normotansif gebelere oranla daha yüksek bulunduğunu bildiren çalışmalar vardır. Fakat 1. trimesterde PE' li gebeler ile normotansif gebelerin maternal serum  $\beta$ -hCG düzeyleri arasındaki farkı gösteren çalışma sayısı azdır (147-149).

Tanya ve ark. (176) 2. trimester gebeler üzerinde yaptıkları çalışmada, 2. trimester maternal serum  $\beta$ -HCG düzeyleri yüksek olan hastalarda 3. trimesterde gebeliğin indüklediği HT ve PE insidansının yüksek olduğunu göstermişler ve 2. trimester maternal serum  $\beta$ -hCG düzeyi yükselmelerinin, PE gelişmesi yönünden prediktif değeri olabileceğini bildirmişlerdir.

Lorraine ve ark. (151) ise 2. trimesterde ağır ve hafif PE' de  $\beta$ -hCG' nin normal gebelere göre daha yüksek seviyede olduğunu göstermişlerdir.

Yine başka bir çalışmada Gökdeniz ve ark. (152) serum  $\beta$ -hCG değerlerini PE' li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek saptamışlardır.

Francoise ve ark.'nın (153) retrospektif çalışmasında, gebeliğin indüklediği HT, PE ve düşük doğum ağırlıklı bebek annesi hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların 15. gebelik haftasındaki serum  $\beta$ -hCG değerleri incelenmiş, PE' li hastalarda serum  $\beta$ -hCG değerleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Ong ve ark. (154) 80' i PE' li olmak üzere toplam 5297 gebede ilk trimester maternal serum  $\beta$ -hCG ve PAPP-A düzeylerinin gebelik komplikasyonlarıyla ilişkisini değerlendirmişler; PAPP-A ve  $\beta$ -hCG' nin PE' li grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu, PE' li gebelerin %10' unda PAPP-A' nın 5. persentilin altında olduğu ve %7' sinde  $\beta$ -hCG' nin 5. persentilin altında olduğu sonucuna varmışlardır.  $\beta$ -hCG seviyelerinin düşük olmasını trofoblastik invazyonun yetersiz ve plasental kitlenin küçük olması ile açıklamışlardır.

Spencer ve ark. (110) düşük PAPP-A düzeyinin PE ile ilişkili olduğunu,  $\beta$ -hCG' nin ise her iki grupta da farklılık göstermediğini bulmuşlardır. Yine Spencer ve ark. (178) 22-24. haftada tüm gebelerin (144 normal, 24 PE) uterin arter Doppleri ve Aktivin A, İnhibin A,  $\beta$ -hCG ve PAPP-A seviyelerini ölçmüş, PAPP-A' nın tek başına PE' yi tahmin değerini %5,  $\beta$ -hCG' nin ise %10 olarak bulmuşlardır.

Smith ve ark.'nın (179) 331' i PE' li olmak üzere toplam 8839 gebede yaptıkları çalışmada  $\beta$ -hCG' nin iki grup arasında anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür. Başka bir klinik çalışmada ilk trimester maternal serum  $\beta$ -hCG ve PAPP-A değerleri, PE' li grup ve kontrol grubunda karşılaştırılmış, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (180).

Çalışmamızda benzer şekilde, maternal serum  $\beta$ -hCG değerleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Literatürdeki ilgili çalışmalarda da düşük ilk trimester  $\beta$ -hCG seviyelerinin sadece gebeliğin indüklediği HT modeli ile anlamlı ilişkili olduğu ve kronik HT, PE, eklampsi, kronik HT üzerine eklenmiş PE gibi diğer gebelik HT modelleri ile ilişkili olmadığı ifade edilmiştir (154). Serum  $\beta$ -hCG değerleri



PE' nin klinik bulgularının ortaya çıktığı 2. ve 3. trimesterde farklılık göstermiştir. Diğer çalışmalarda ifade edilen, ilk trimester  $\beta$ -hCG değerlerinin PE' nin erken prediksyonunda değerli olmadığı sonucu bizim çalışmamızla da teyit edildi.

PE' li gebelerde lipid peroksidasyonunun normal gebelere göre daha fazla arttığı gözlenmiştir (160).

Sekhiba ve Yoshioka (162), erken gebelik döneminden terme kadar insan plasentasında lipid peroksidasyon aktivitelerindeki değişimleri incelemişler, normal gebelikte MDA' nın üçüncü ayda maksimum düzeye ulaştığını, plasenta oluşumunun morfolojik olarak tamamlandığı beşinci aydan sonra hızla düşüp, termde minimum düzeye indiğini bildirmişlerdir.

Hubel ve ark.' nın (163) çalışmasında, PE' li grupta MDA düzeyleri kontrol grubuna göre %50 daha yüksek bulunmuştur. Noyan ve ark.' nın (164) çalışmasında ise, PE' li gebelerde hem eritrosit hem de serum MDA düzeyleri yüksek saptanmıştır.

Zeteroğlu ve ark. (165), çalışmalarında PE' li grup ve kontrol grubunun plasental MDA sonuçlarını karşılaştırmış; MDA değerlerini, PE' li hasta grubunda belirgin olarak yüksek saptamışlardır. Ayrıca hastalık şiddeti ile plasental MDA düzeylerinin paralel bir artış gösterdiği sonucuna varmışlardır.

Farklı bir çalışmada ise 75' i PE' li anne bebeği, 75' ide normal kan basıncına sahip anne bebeğinde MDA seviyeleri incelenmiş ve oksidatif stresin, PE' li annelerden doğan yenidoğanlarda arttığı bildirilmiş, sonuçlara göre oksidatif stresin değerlendirilmesinin PE tahmininde yararlı olabileceği ifade edilmiştir (181).

Biz de çalışmamızda diğer çalışmalarla benzer şekilde, PE' de artan lipid peroksidasyonunu destekler biçimde ilk trimester maternal serum MDA değerlerini PE' li hasta grubunda belirgin yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı farklı bulduk. MDA düzeyinin artmış olması, ortamda ciddi bir oksidatif stresin olduğunun, bu stresin sürekli olduğunun, hastalığın patofizyolojisi düşünüldüğünde antioksidan enzim sistemlerinde artışa rağmen bunun devam ettiğinin bir göstergesidir (160, 163, 164).

Çalışmamızda, PE grubu ile kontrol grubu serum PP-13, PAPP-A,  $\beta$ -hCG, MDA, gebelik haftası ve fetusa ait CRL, NT değerleri ile bebek doğum ağırlığı ve APGAR gibi parametreler korelasyonları açısından değerlendirildi. Korelasyon sonuçlarına göre, bu parametrelerin gebeliğin fizyolojik seyri ile uyumlu olarak değiştiği ancak hastalıkla ilişkilendirilemeyeceği düşünülmektedir.

Gebelik haftasına göre eşleştirilen PE' li ve kontrol grubuna ait hastalarda, APGAR ve doğum kiloları karşılaştırıldığında hem APGAR değerleri hem de doğum kiloları açısından farklılık saptanmaması, düşük gebelik haftasında saptanan düşük doğum kilosu ve APGAR sonuçlarının hastalık ile ilişkisi olmadığını göstermektedir.

Sonuç olarak, PE hastalığı ile ilgili yapılmış çok fazla çalışma vardır ama ne yazık ki prediktif değeri olan geçerli bir biyokimyasal belirteç belirlenebilmiş değildir. Biz, PE' yi erken dönemde predikte etmeye yönelik ilk trimester gebelerde yaptığımız bu çalışmada, serum PP-13, MDA, PAPP-A,  $\beta$ -hCG parametrelerinden, serum PP-13 ve MDA' nın PE için prediksyonda yararlı olabileceği sonucuna vardık. Bu çalışma, PE prediksyonunda, MDA ve PP-13' ün birlikte çalışıldığı ilk çalışmadır. Bu iki parametrenin birlikte değerlendirilmesinin PE' nin prediksyonunda daha güçlü olup olmadığını incelediğimizde, prediktif değerlerinin artmadığı sonucuna ulaştık. İstatistiksel incelemeler sonucunda PP-13 ve MDA' nın yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu fakat prediktif bir test diyebilmemiz için spesifitesinin yeterli düzeyde olmadığı sonucuna ulaştık. PE patofizyolojisinde endotel disfonksiyonunun bozulması ve endotel disfonksiyonun oksidatif stres ile kanıtlanmış kuvvetli ilişkisi, oksidatif stres belirteci olan MDA' nın önemini arttırmakta; PP-13'ün ise özellikle sınırsız trofoblastlar tarafından salınan plasentaya özgü bir protein olması, PE hastalığında yetersiz trofoblastik invazyon, primer trofoblast defekti ve anormal plasentasyon problemi olarak karşımıza çıkması, bu proteinin PE hastalığındaki tanısız değerini arttırmaktadır. Her iki parametre de PE erken tanısı adına etkin olabilecek parametrelerdir, ancak bu etkinliğin ortaya koyulabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(5): 441-9.
2. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000; 356: 1260-5
3. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183:S1-S22.
4. Mikhail MS, Anyaegbunam A, Garfinkel D, Palan PR, Basu J, Romney SL. Preeclampsia and antioxidant nutrients: decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, alpha-tocopherol, and beta-carotene in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 171(1):150-7.
5. <http://www.tjodizmir.org.tr/Admin/photos/kutuphane/633737603194692500.pdf>: Erişim 21.01.2013
6. Sağol S, Özkınay E. Preeklampsi etyopatogenezinde lipid peroksidasyonu. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2000; 10(1):7-15
7. Sibai BM. Hypertension in pregnancy. In: Gabbe SG, Niebly JN, Simpson L (eds), *Normal and Problem Pregnancies*. Churchill Livingstone. 3rd ed New York 1996, 935-987.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists: Hypertension in pregnancy. Washington, DC, The college; 1996, Technical Bulletin No. 219.
9. Aksu MF, Madazlı R, Özgön M, Budak E, Köse Y. Maternal mortality rates in the Department of Obstetrics-Gynecology and Intensive Care Unit of Cerrahpaşa Medical Faculty. *Cerrahpaşa J Med* 1998; 29 (1): 14-7.
10. North RA, Taylor RS, Schellenberg JC. Evaluation of a definition of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106(8): 767-73.
11. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, et al. Should the definition of pre-eclampsia include a rise in diastolic blood pressure  $\geq 15$  mmHg to a level  $< 90$  mmHg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 787-92.
12. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD (eds). *Williams Obstetric*. 21 st Edition. New York, McGraw-Hill 2001; Chapter 24.
13. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL, Atrash HK, Pokras R. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:460-5
14. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD (eds). Hypertensive disorders in pregnancy. *Williams Obstetric*. 21 st Edition. New York, McGraw-Hill 2001. 567-618
15. American College of Obstetricians and Gynecologists: Hypertension in pregnancy. Washington, DC, The college; 1996; ACOG practice bulletin

No.33-2.

Eriřim.http://mail.ny.acog.org/website/SMIPodcast/DiagnosisMgt.pdf

16. Hatipoğlu F. 11-14. Hafta taramasında serum soluble CD40 ligand konsantrasyonu ölçülmesinin preeklampsi öngörüsündeki yeri (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2008.
17. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:951–63
18. Thornton CA, Bonnar J. Factor VIII-related antigen and factor VIII coagulant activity in normal and preeclamptic pregnancy. *Br J Obstet* 1977; 84:919-23.
19. Vaughn JS, Walsh SW. Oxidative stress reproduces placental abnormalities of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2002; 21:205–23.
20. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972; 1:177-91.
21. Balta O. Maternal doğum ağırlığının erken gebelik dönemi lipid profili ile ilişkisi ve preeklampsi gelişimindeki rolü (Uzmanlık tezi). İstanbul: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; 2006.
22. Leduc L ,Weeler JM, Kirshon B, Mitchell P, Cotton DB. Coagulation profile in severe preeclampsia *Obstet Gynecol* 1992; 79: 14-8
23. Inglis TC, Stuart J, George AJ, Davies AJ. Haemostatic and rheological changes in normal pregnancy and preeclampsia . *Br J Haematol* 1982; 50:461-5.
24. Manas KJ, Welsh JD, Rankin RA, Miller DD. Hepatic hemorrhage without rupture in preeclampsia. *N Engl JMed* 1985; 312:424-6
25. Richards A, Graham D, Bullock R. Clinicopathological study of neurologic complications due to hypertensive disorders of pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:416–21
26. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93(10): 1049-59.
27. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia:evidence from randomized trials. *Clinicalobgyn* 2005 ; 48(2):478–488
28. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Dixon G,Brosens I. The pattern of interstitial trophoblast invasion in early human pregnancy. *Placenta* 1981; 2:303-16
29. Zeeman GG, Dekker GA, van Geijn HP, Kraayenbrink AA. Endothelial function in normal and pre-eclamptic pregnancy: a hypothesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992; 31; 43(2):113-22
30. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335:569 –78
31. Higgins JR,Papayianni A , Brady HR , Darling MR ,Walshe JJ: Circulating vascular cell adhesion molecule -1 in preeclampsia , gestational hypertension , and normal pregnancy :evidence of selective dysregulation of vascular cell adhesion molecule-1 homeostasis in

- preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 464-9
32. Poston L. Endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Pharmacological reports* 2006; 58: 69-74
  33. Redman CW, Sargent IL. The pathogenesis of pre-eclampsia. *Gynecol Obstet Fertil* 2001 ; 29:518-22
  34. Hung TH, Charnock –Jones DS ,Skepper JN, Burton GJ. Secretion of tumor necrosis factor–alpha from human placental tissues induced by hypoxia – reoxygenation causes endothelial cell activation in vitro : a potential mediator of the of the inflammatory response in preeclampsia. *Am J Pathol* 2004; 164:1049-61
  35. Raijmakers MT, Peters WH , Steegers EA ,Poston L. NAD(P)H oxidase associated superoxide production in human placenta from normotensive and pre- eclamptic women. *Placenta* 2004; 25: 85-9
  36. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a Disease of the Maternal Endothelium The Role of Antiangiogenic Factors and Implications for Later Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2011; 123 (24):2856-69. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853127.
  37. Spinnato JA, Livingston JC, MD Prevention of preeclampsia with antioxidants:evidence from randomized trials. *Clin Obstet Gynecol*. 2005 Jun; 48(2):416-29
  38. Burlingame JM, Esfandiari N, Sharma RK, Mascha E, Falcone T. Total antioxidant capacity and reactive oxygen species in amniotic fluid. *Obstet Gynecol*. 2003 101(4):756-61.
  39. De Vriese SR, Dhont M, Christophe AB. Oxidative stability of low density lipoproteins and vitamin E levels increase in maternal blood during normal pregnancy. *Lipids*.2001; 36:361-6.
  40. Borzychowski AM ,Sargent IL ,Redman CW .Inflammation and preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006 ; 11(5):309-16.
  41. Graham CH, Connelly I, MacDougall JR, Kerbel RS, Stetler-Stevenson WG, Lala PK. Resistance of malignant trophoblast cells to both the anti-proliferative and anti invasive effects of transforming growth factor-  $\beta$ . *Exp Cell Res*. 1994; 214(1):93-9.
  42. Austgulen R, Lien E, Liabakk NB, Jacobsen G, Arntzen KJ. Increased levels of cytokines and cytokine activity modifiers in normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1994; 57(3):149-55.
  43. 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*. 1999; 181(4):915-20.
  44. Guo G, Lade JA, Wilton AN et al. Genetic susceptibility to pre-eclampsia and chromosome 7q36. *Hum Genet*. 1999; 105(6):641-7.
  45. Reuvekamp A, Velsing-Aarts FV, Poulina IE, Capello JJ, Duits AJ. Selective deficit of angiogenic growth factors characterises pregnancies complicated by preeclampsia . *Br J Obstet Gynaecol*. 1999; 106(10):1019-22.
  46. Salonen Ros H, Lichtenstein P, Lipworth L, Cnattingius S. Genetic effects on the liability of developing preeclampsia and gestational hypertension. *Am J Med Genet*. 2000 ; 91(4):256-60.

47. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet*. 2001; 357(9249):53-6.
48. Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL, Ingles SA. Molecular Epidemiology of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv*. 2003; 58(1):39-66
49. Inohara H, Raz A. Functional Evidence that Cell Surface Galectin-3 Mediates Homotypic Cell Adhesion. *Cancer Res*. 1995 1; 55(15):3267-71
50. Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med*. 2008; 10:e 17. doi: 10.1017/S1462399408000719.
51. Yalçın İ. Abortus imminenslerde prediktif bir marker olarak human koryonik gonadotropin, progesteron, plasental protein 13 (Uzmanlık tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi; 2012.
52. Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta*. 2002; 19; 1572(2-3):263-73.
53. Vićovac L, Janković M, Cuperlović M. Galectin-1 and -3 in cells of the first trimester placental bed. *Hum Reprod*. 1998; 13(3):730-5
54. Visegrády B, Than NG, Kilár F, Sümegei B, Than GN, Bohn H. Homology modelling and molecular dynamics studies of human placental tissue protein 13 (galectin-13). *Protein Eng*. 2001; 14(11):875-80.
55. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=LGALS13;> 13/02/2013
56. Bohn H, Kraus W, Winckler W. Purification and characterization of two new soluble placental tissue proteins (PP-13 and PP17). *Oncodev Biol Med*. 1983; 4(5):343-50.
57. Baumann MU, Bersinger NA, Surbek DV. Serum markers for predicting pre-eclampsia. *Mol Aspects Med*. 2007; 28(2):227-44.
58. Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, Goichman S, Meiri H, Harrington K. First trimester maternal serum placental protein 13 for the prediction of preeclampsia in women with a priori high risk. *Prenat Diagn*. 2009; 29(8):781-9
59. Odibo AO, Zhong Y, Goetzinger KR et al. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia. *Placenta*. 2011 Aug; 32(8):598-602.
60. Nicolaidis KH, Bindra R, Turan OM. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006; 27(1):13-7.
61. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 29(2):128-34.
62. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Kuhnreich I, Meiri H. Second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index and maternal serum PP-13 as markers of pre-eclampsia. *Prenat Diagn*. 2007; 27(3):258-63.
63. Gonen R, Shahar R, Grimpel Y. et al. Placental protein 13 as an early marker for pre-eclampsia: a prospective longitudinal study. *BJOG*. 2008; 115(12):1465-72.
64. Deurloo KL, Linskens IH, Heymans MW, Heijboer AC, Blankenstein MA, van Vugt JM. ADAM12s and PP13 as first trimester screening markers

- for adverse pregnancy outcome: *Clin Chem Lab Med.* 2013 Jun; 51(6):1279-84
65. Burger O, Pick E, Zwickel J. et al. Placental Protein 13 (PP-13): Effects on Cultured Trophoblasts, and Its Detection in Human Body Fluids in Normal and Pathological Pregnancies *Placenta.* 2004; 25 (7):608-22.
  66. Svirsky R, Meiri H, Herzog A et al. First trimester maternal serum placental protein 13 levels in singleton vs. twin pregnancies with and without severe pre-eclampsia. *J Perinat Med.* 2013 Sep 1;41(5):561-6.
  67. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down' s syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. *N. Engl. J. Med.* 1999; 34: 461– 7.
  68. Conover CA, Kiefer MC, Zapf J. Posttranslational regulation of insulin-like growth factor binding protein-4 in normal and transformed human fibroblasts: insulin-like growth factor dependence and biological studies. *J Clin Invest.* 1993; 91(3):1129-37.
  69. Durham SK, Kiefer MC, Riggs BL, Conover CA. Regulation of insulin-like growth factor binding protein 4 by a specific insulin-like growth factor binding protein 4 proteinase in normal human osteoblast-like cells: implications in bone cell physiology. *J Bone Miner Res.* 1994; 9(1):111-7.
  70. Parker A, Gockerman A, Busby WH, Clemmons DR. Properties of an insulin-like growth factor-binding protein-4 protease that is secreted by smooth muscle cells, *Endocrinology* 136 (1995) 2470–6.
  71. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT et al. The insulin-like growth factor (IGF)- dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999; 96(6):3149-53
  72. Byun D, Mohan S, Yoo M, Sexton C, Baylink DJ, Qin X. Pregnancy-associated plasma protein-A accounts for the insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-4 (IGFBP-4) proteolytic activity in human pregnancy serum and enhances the mitogenic activity of IGF by degrading IGFBP- 4 in vitro, *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(2):847-54
  73. Bayes-Genis A, Schwartz RS, Lewis DA et al. Insulin-like growth factor binding protein-4 protease produced by smooth muscle cells increases in the coronary artery after angioplasty *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21(3):335-41.
  74. Conover CA, Oxvig C, Overgaard MT, Christiansen M, Giudice LC. Evidence that the insulin-like growth factor binding protein-4 protease in human ovarian follicular fluid is pregnancy associated plasma protein-A. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(12):4742-5.
  75. Giudice LC, Conover CA, Bale L et al. Identification and regulation of the IGFBP-4 protease and its physiological inhibitor in human trophoblasts and endometrial stroma: evidence for paracrine regulation of IGF II bioavailability in the placental bed during human implantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 ; 87(5):2359-66.
  76. Boldt HB, Conover CA. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): A local regulator of IGF bioavailability through cleavage of IGFBPs: *Growth Horm IGF Res.* 2007 ; 17(1):10-8.
  77. Conover CA, Bale LK, Overgaard MT et al. Metalloproteinase pregnancy-

- associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development, *Development*. 2004; 131(5):1187-94.
78. Pilz A, Woodward K, Povey S, Abbott C. Comparative mapping of 50 human chromosome 9 loci in the laboratory Mouse. *Genomics*. 1995; 25(1):139-49.
  79. Kristensen T, Oxvig C, Sand O, Møller NP, Sottrup-Jensen L. Amino acid sequence of human pregnancy-associated plasma protein-A derived from cloned cDNA. *Biochemistry*. 1994; 33(6):1592-8.
  80. Haaning J, Oxvig C, Overgaard MT et al. Complete cDNA sequence of the preproform of human pregnancy-associated plasma protein-A: evidence for expression in the brain and induction by cAMP, *Eur J Biochem*. 1996; 237(1):159-63.
  81. Boldt HB, Glerup S, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Oxvig C. Definition, expression, and characterization of a protein domain in the N-terminus of pregnancy-associated plasma protein-A distantly related to the family of laminin G-like models, *Protein Expr Purif*. 2006; 48(2):261-73. Epub 2006 Feb 23.
  82. Soe R, Overgaard MT, Thomsen AR et al. Expression of recombinant murine pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and a novel variant (PAPP-Ai) with differential proteolytic activity, *Eur J Biochem*. 2002 ; 269(8):2247-56.
  83. Mazerbourg S, Zapf J, Bar RS, Brigstock DR, Monget P. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-4 proteolytic degradation in bovine, equine, and porcine preovulatory follicles: regulation by IGFs and heparin-binding domain-containing peptides. *Biol Reprod*. 2000; 63(2):390-400.
  84. Deutzmann R, Huber J, Schmetz KA, Oberbäumer I, Hartl L. Structural study of long arm fragments of laminin: evidence for repetitive C-terminal sequences in the A-chain, not present in the B- chains. *Eur J Biochem*. 1988; 177(1):35-45.
  85. Rudenko G, Hohenester E, Muller YA, LG/LNS domains: multiple functions – one business end? *Trends Biochem Sci*. 2001; 26(6):363-8.
  86. Boldt HB, Overgaard MT, Laursen LS et al. Mutational analysis of the proteolytic domain of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): classification as a metzincin. *Biochem J*. 2001 ; 358(Pt 2):359-67
  87. Stöcker W, Grams F, Baumann U et al. The metzincins: topological and sequential relations between the astacins, adamalysins, serralysins, and matrixins (collagenases) define a superfamily of zinc-peptidases. *Protein Sci*. 1995; 4(5):823-40.
  88. Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ, Notch signaling: cell fate control and signal integration in development, *Science* 1999; 284: 770-6.
  89. Gaidamauskas E, Gyrupe C, Boldt HB et al.: IGF dependent modulation of IGF binding protein (IGFBP) proteolysis by pregnancy-associated plasma protein-A: Multiple PAPP-A-IGFBP interaction sites *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1830(3):2701-9.
  90. Reid KB, Day AJ. Structure-function relationships of the complement components. *Immunol. Today* 10 (1989) 177– 80.
  91. Soares DC, Gerloff DL, Syme NR, Coulson AF, Parkinson J, Barlow PN.



- Large-scale modelling as a route to multiple surface comparisons of the CCP module family Protein Eng Des Sel. 2005; 18(8):379-88. Epub 2005 Jun 23.
92. Aster JC, Simms WB, Zavala-Ruiz Z, Patriub V, North CL, Blacklow SC. The folding and structural integrity of the first LIN-12 module of human notch1 are calcium-dependent, *Biochemistry*. 1999; 38(15):4736-42
  93. Boldt HB, Kjaer-Sorensen K, Overgaard MT et al. The Lin12-notch repeats of pregnancy-associated plasma protein-A bind calcium and determine its proteolytic specificity. *J Biol Chem*. 2004; 279(37):38525-31.
  94. Irwin JC, Dsupin BA, Giudice LC. Regulation of insulin-like growth factor-binding protein-4 in human endometrial stromal cell cultures: evidence for ligand-induced proteolysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80(2):619-26
  95. Byun D, Mohan S, Kim C et al. Studies on human pregnancy-induced insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-4 proteases in serum: determination of IGF II dependency and localization of cleavage site, *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(1):373-81.
  96. Bergmann U, Tuuttila A, Stetler-Stevenson WG, Tryggvason K. Autolytic activation of recombinant human 72 kilodalton type IV collagenase. *Biochemistry*. 1995; 34(9):2819-25
  97. Resch ZT, Chen BK, Bale LK, Oxvig C, Overgaard MT, Conover CA. Pregnancy-associated plasma protein A gene expression as a target of inflammatory cytokines, *Endocrinology*. 2004; 145(3):1124-9.
  98. Conover CA, Chen BK, Resch ZT. Regulation of pregnancy-associated plasma protein- A expression in cultured human osteoblasts. *Bone*. 2004 ; 34(2): 297-302.
  99. Ortiz CO, Chen BK, Bale LK et al. Transforming growth factor- $\beta$  regulation of the insulin-like growth factor binding protein-4 protease system in cultured human osteoblasts. *J Bone Miner Res*. 2003; 18(6):1066-72.
  100. Durham SK, Riggs BL, Conover CA. The insulin-like growth factor-binding protein-4 (IGFBP-4)-IGFBP-4 protease system in normal human osteoblast-like cells: regulation by transforming growth factor- $\beta$ . *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79(6):1752-8
  101. Conover CA, Bale LK, Harrington SC et al. Cytokine stimulation of pregnancy-associated plasma protein A expression in human coronary artery smooth muscle cells: inhibition by resveratrol. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006; 290(1):C183-8.
  102. Resch ZT, Simari RD, Conover CA, Targeted disruption of the PAPP-A gene is associated with diminished smooth muscle cell response to insulin-like growth factor-I and resistance to neointimal hyperplasia following vascular injury, *Endocrinology*. 2006; 147(12):5634-40.
  103. Chen BK, Leiferman KM, Pittelkow MR et al. Localization and regulation of pregnancy-associated plasma protein A expression in healing human skin *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(9):4465-71.
  104. Sun IY, Overgaard MT, Oxvig C, Giudice LC. Pregnancy-associated plasma protein A proteolytic activity is associated with the human placental trophoblast cell membrane. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(11):5235-40

105. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes, *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1022–9.
106. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 29(2):135-40.
107. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 ; 29(2):128-34.
108. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30(5):742-9.
109. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S et al. Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free  $\beta$ -hCG. *Prenat Diagn* 2010; 30:1138-42.
110. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2008; 28:7-10.
111. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free  $\beta$ -hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 2005; 25:949-53.
112. Pierce JG, Parsons TF. Glycoprotein hormones: structure and function. *Annu Rev Biochem.* 1981; 50:465-95.
113. Kessler MJ, Mise T, Ghai RD, Bahl OP. Structure and location of the O-glycosidic carbohydrate units of human chorionic gonadotropin. *J Biol Chem.* 1979; 254(16):7909-14.
114. Kessler MJ, Reddy MS, Shah RH, Bahl OP. Structures of N-glycosidic carbohydrate units of human chorionic gonadotropin. *J Biol Chem.* 1979 ; 254(16):7901-8
115. Elliott MM, Kardana A, Lustbader JW, Cole LA. Carbohydrate and peptide structure of the alpha- and  $\beta$ -subunits of human chorionic gonadotropin from normal and aberrant pregnancy and choriocarcinoma. *Endocrine.* 1997; 7(1):15-32.
116. Graesslin D, Weise HC, Braendle W. The microheterogeneity of human chorionic gonadotropin (HCG) reflected in the beta-subunits. *FEBS Lett.* 1973; 31(2):214-6
117. Birken S, Berger P, Bidart JM et al. Preparation and characterization of new WHO reference reagents for human chorionic gonadotropin and metabolites. *Clin Chem.* 2003; 49(1):144-54.
118. Chuan S, Homer M, Pandian R et al. Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin as an early predictor of pregnancy outcomes after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2013 Dec 16. pii: S0015-0282(13)03256-1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.003.
119. Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;8:102.

120. Kovalevskaya G, Birken S, Kakuma T et al. Differential expression of human chorionic gonadotropin (hCG) glycosylation isoforms in failing and continuing pregnancies: preliminary characterization of the hyperglycosylated hCG epitope. *J Endocrinol.* 2002; 172(3):497-506.
121. Kovalevskaya G, Genbacev O, Fisher SJ, Caceres E, O' Connor JF. Trophoblast origin of hCG isoforms: cytotrophoblasts are the primary source of choriocarcinoma-like hCG. *Mol Cell Endocrinol.* 2002; 194(1-2):147-55.
122. Jameson JL, Lindell CM, Habener JF. Gonadotropin and thyrotropin alpha- and beta-subunit gene expression in normal and neoplastic tissues characterized using specific messenger ribonucleic acid hybridization probes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64(2):319-27.
123. Fiddes JC, Goodman HM. The cDNA for the  $\beta$ -subunit of human chorionic gonadotropin suggests evolution of a gene by readthrough into the 3'- untranslated region. *Nature.* 1980; 286 (5774):684-7.
124. Filicori M, Fazleabas AT, Huhtaniemi I et al. Novel concepts of human chorionic gonadotropin: reproductive system interactions and potential in the management of infertility. *Fertil Steril.* 2005; 84(2):275-84.
125. Gillott DJ, Iles RK, Chard T. The effects of  $\beta$ -human chorionic gonadotrophin on the in vitro growth of bladder cancer cell lines. *Br J Cancer.* 1996 ; 73(3):323-6.
126. Butler SA, Staite EM, Iles RK. Reduction of bladder cancer cell growth in response to hCGbeta CTP37 vaccinated mouse serum. *Oncol Res.* 2003; 14(2):93-100.
127. Srivastava P, Russo J, Russo IH. Chorionic gonadotropin inhibits rat mammary carcinogenesis through activation of programmed cell death. *Carcinogenesis.* 1997 Sep; 18(9):1799-808.
128. Hamada AL, Nakabayashi K, Sato A et al. Transfection of antisense chorionic gonadotropin beta gene into choriocarcinoma cells suppresses the cell proliferation and induces apoptosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(8):4873-9.
129. Butler SA, Iles RK. The free monomeric beta subunit of human chorionic gonadotrophin (hCG beta) and the recently identified homodimeric beta-beta subunit (hCG beta beta) both have autocrine growth effects. *Tumour Biol.* 2004; 25(1-2):18-23.
130. Rizkallah T, Gursipide E, Vande Wiele RL. Metabolism of HCG in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1969; 29(1):92-100.
131. Wehmann RE, Nisula BC. Metabolic and renal clearance rates of purified human chorionic gonadotropin. *J Clin Invest.* 1981; 68(1):184-94.
132. Korhonen J, Alfthan H, Ylöstalo P, Veldhuis J, Stenman UH. Disappearance of human chorionic gonadotropin and its alpha- and beta-subunits after term pregnancy. *Clin Chem.* 1997; 43(11):2155-63.
133. Wehmann RE, Nisula BC. Metabolic clearance rates of the subunits of human chorionic gonadotropin in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979; 48(5):753-9.
134. Blithe DL, Nisula BC. Similarity of the clearance rates of free alpha-subunit and alpha-subunit dissociated from intact human chorionic gonadotropin, despite differences in sialic acid contents. *Endocrinology.*

- 1987; 121(4):1215-20.
135. Nisula BC, Blithe DL, Akar A, Lefort G, Wehmann RE. Metabolic fate of human choriogonadotropin. *J Steroid Biochem.* 1989; 33(4B):733-7.
  136. Wehmann RE, Nisula BC. Characterization of a discrete degradation product of the human chorionic gonadotropin beta-subunit in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980; 51(1):101-5
  137. Norman RJ, Menabawey M, Lowings C, Buck RH, Chard T. Relationship between blood and urine concentrations of intact human chorionic gonadotropin and its free subunits in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1987; 69(4):590-3.
  138. de Medeiros SF, Amato F, Matthews CD, Norman RJ. Urinary concentrations of beta core fragment of hCG throughout pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1992; 80(2):223-8.
  139. Norman RJ, Buchholz MM, Somogyi AA, Amato F. hCGbeta core fragment is a metabolite of hCG: evidence from infusion of recombinant hCG. *J Endocrinol.* 2000 Mar; 164(3):299-305.
  140. Hoermann R, Spoettl G, Berger P, Mann K. Immunoreactive human chorionic gonadotropin beta core fragment in human pituitary. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1995; 103(5):324-31.
  141. de Medeiros SF, Amato F, Matthews CD, Norman RJ. Comparison of specific immunoassays for detection of the beta-core human chorionic gonadotrophin fragment in body fluids. *J Endocrinol.* 1992 Oct; 135(1):161-74.
  142. Udagawa A, Okamoto T, Nomura S, Matsuo K, Suzuki H, Mizutani S. Human chorionic gonadotropin beta-core fragment is present in the human placenta. *Mol Cell Endocrinol.* 1998 ; 139(1-2):171-8.
  143. Wehmann RE, Blithe DL, Flack MR, Nisula BC. Metabolic clearance rate and urinary clearance of purified beta-core. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989 ; 69(3):510-7.
  144. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities . *Prenat Diagn.* 1987; 7(9):623-30
  145. Macri JN, Kasturi RV, Krantz DA et al. Maternal serum Down syndrome screening: free beta-protein is a more effective marker than human chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163(4 Pt 1):1248-53.
  146. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *Semin Perinatol.* 2005; 29(4):225-35
  147. Hsu CD, Chan DW, Iriye B, Jhonson TRB, Hong SF, Repke JT. Elevated serum human chorionic gonadotropin as evidence of secretory response in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170(4):1135-8.
  148. Hsu CD, Inye B, Jhonson TRb, Witter FR, Hong SF, Chan DW. Elevated circulating trombomodulin in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Jul; 169(1):148-9.
  149. Said ME, Campbell DM, Azzam ME, MacGillivray I. Beta-human chorionic gonadotrophin levels before and after the development of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984; 91(8):772-5.
  150. Karaosmanoğlu S, Köse D, Api M, Dinler Hİ, Baysal C. Preeklampitik

- gebelerde serum beta hcg düzeyleri. *Perinatoloji Dergisi* 1995; 3:1-2:70-2.
151. Loraine JA, Matthew GD. Chorionic gonadotropin in toxemia of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1950; 57(4):542-51.
  152. Gökdeniz R, Arigüloğlu E, Bazoğlu N, Balat Ö. Elevated serum  $\beta$ -hcg levels in severe preeclampsia. *Turk J Med Sci* 2000; 30: 43–5
  153. Muller F, Savey L, Le Fiblec B et al. Maternal serum human gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175(1):37-40.
  154. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG.* 2000; 107(10):1265-70.
  155. Myatt L, Cui XL. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol* 2004; 122: 369–82
  156. Wang J, Mimuro S, Lahoud R, Trudinger B, Wang XL. Elevated levels of lipoprotein(a) in women with preeclampsia. *BJOG.* 2000; 107(10): 1265-70.
  157. Little RE, Gladen BC. Levels of lipid peroxides in uncomplicated pregnancy: a review of the literature. *Reprod Toxicol.* 1999; 13(5):347-52
  158. Poranen AK, Ekblad U, Uotila P, Ahotupa M. Lipid peroxidation and antioxidants in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Placenta.* 1996; 17 (7):401-5.
  159. Pentieva K, Ivanova L, Petrova S, Ovcharova D, Vatrlova K, Angelova K. Changes in the level of lipid peroxidation in healthy pregnant women. *Akush Ginekol (Sofia).* 1995; 34(3):19-21.
  160. Wang Y, Walsh SW, Kay HH. Placental tissue levels of nonesterified polyunsaturated fatty acids in normal and preeclamptic pregnancies. *Hypertens Pregnancy.* 2005; 24(3):235-45.
  161. Walsh SW, Wang Y. Secretion of lipid peroxides by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169(6):1462-6.
  162. Sekhiba K, Yoshioka T. Changes of lipid peroxidation and superoxide dismutase activity in the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135:368-71.
  163. Hubel CA, McLaughlin MK, Evans RW, Hauth BA, Sims CJ, Roberts JM. Fasting serum triglycerides, free fatty acids and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours postpartum. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:975-82.
  164. Noyan T, Dülger H, Kamacı M. Preeklampsi ve sağlıklı gebelikte lipid peroksidasyonu ve antioksidan durum. *T Klin Tıp Bilimleri* 2002; 22:461-5.
  165. Zeteroğlu Ş, Üstün YE, Üstün Y, Güvercinci M, Kamacı M, Dülger H. PE ve Eklampsilerde Plasental Lipid Peroksidasyon Hasarı ve Klinikle ilişkisi. *Artemis.* 2004; 5(1): 38-41
  166. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists *Int J Gynaecol Obstet.* 2002; 77(1):67-75.

167. Young IS, Trimble ER. Measurement of malondialdehyde in plasma by high performance liquid chromatography with fluorimetric detection. *Ann Clin Biochem.* 1991; 28 :504-8.
168. Koonin LM, MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK, Smith JC. Pregnancy-related mortality surveillance--United States, 1987-1990. *MMWR CDC Surveill Summ.* 1997; 46(4):17-36.
169. Thornton CA, Bonnar J. Factor VIII-related antigen and factor VIII coagulant activity in normal and preeclamptic pregnancy. *Br J Obstet* 1977; 84:919-23.
170. <http://www.uptodate.com/contents/prediction-of-preeclampsia> erişim: 16.01.2014
171. Lichtig C, Deutsch M, Brandes J. Immunofluorescent studies of endometrial arteries in the first trimester of pregnancy. *Am J Clin Pathol.* 1985; 83(5):633-6.
172. Prefumo F, Canini S, Casagrande V, Pastorino D, Venturini PL, De Biasio P. Correlation between first-trimester uterine artery Doppler indices and maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril.* 2012; 86(4):977-80.
173. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 2005; 25: 949-53.
174. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 742-9.
175. 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.* 2013:1-5.
176. Metcalfe A, Langlois S, Macfarlane J, Vallance H, Joseph KS. Prediction of obstetrical risk using maternal serum markers and clinical risk factors. *Prenat Diagn.* 2013 Nov 13. doi: 10.1002/pd.4281.
177. Tanya K, Sorensen MD, Michelle A, Williams SD, Rosalee WZ, Susan JC, Durlin EH. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin and subsequent pregnancy induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 834-8
178. Spencer K, Yu CK, Savvidou M, Papageorghiou AT, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A, free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin, activin A and inhibin A at 22 + 0 to 24 + 6 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 658-63
179. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early levels of pregnancy associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(4):1762-7.
180. Kurtoğlu E, Perçin Z. İlk Trimester Maternal Serum PAPP-A ve Serbest Beta-hCG Değerlerinin Gebelik Komplikasyonları ile İlişkisi; *Van Tıp Dergisi* 2012; 19 (2): 60-65.

- 181.** Namdev S, Bhat V, Adhisivam B, Zachariah B. Oxidative stress and antioxidant status among neonates born to mothers with pre-eclampsia and their early outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013. DOI: 10.3109/14767058.2013.860521

## EKLER

### Ek 1: Etik kurul onay yazısı



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

Sayı : B.30.2.ULU.0.20.70.00.02-050.99/ 13502  
Konu : Etik Kurul Kararı.


BURSA

26 Eylül 2011

Sayın Prof.Dr.Esma GÜR  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

Fakültemiz Araştırma Etik Kurulunun 06 Eylül 2011 tarih ve 2011-17/6 nolu kararı ile usul ve esas yönünden uygun görülen "Birinci trimester maternal PP13 düzeylerinin değerlendirilmesi" isimli çalışmanız Dekanlığımızca da uygun görülmüştür.

Bilgilerinize ve gereğini rica ederim.

  
Prof.Dr.Mustafa GÜLLÜLÜ  
Dekan

- EKLER:  
1- Karar (1 adet)  
2- BGO formu (1 adet)



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, eğitimim ve tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam ve tez danışmanım aynı zamanda Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Esmâ GÜR'e Őükranlarımı ve saygılarımı sunarım. Bilgi ve deneyimlerini paylaşarak zamanlarını ve emeklerini harcayan kürsümüzün diğer öğretim üyelerinden Prof. Dr. Melahat DİRİCAN'a, Prof. Dr. Asuman TOKULLUGİL'e, Prof. Dr. Engin ULUKAYA'ya, Prof. Dr. Zehra SERDAR'a, Prof. Dr. YeŐim ÖZARDA'ya, Prof. Dr. Emre SARANDÖL'e teşekkürlerimi sunarım.

Bilgisi, deneyimleri, dostluğu, sevecenliği ve ablalığı ile her zaman yanımda olan sevgili Doç. Dr. Arzu YILMAZTEPE ORAL'a, beraber görev yaptığım dostluklarını, arkadaşlıklarını unutmayacağım Dr. Ebru AÇIKGÖZ, Dr. Özlem TÜYSÜZ, Dr. Yunus Emre USTAALIOĐLU'na ve diğer asistan arkadaşlarıma, personelimiz AyŐe ve Dürdane Hanım ile Cemil Bey'e ve ayrıca Uludağ Üniversitesi Tıbbi Tahliller Eğitim ve Araştırma Merkez ve Acil Laboratuvarı teknisyenlerinden Ülkü Őevik'e, Makbule Tezcan'a ve diğer teknisyen arkadaşlara yardımları ve destekleri için teşekkür etmeyi bir borç bilirim. Tezimi hazırlamamdaki destekleri için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Bilge Çetinkaya Demir'e teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en çok emeği geçen, her daim yanımda olan anneme ve babama, hiçbir zaman sevgi ve desteğini esirgemeyen eŐime, mutluluk kaynağımız kızım Leman'a, yine her zaman sevgi ve desteği ile yanımda olan dostlarıma teşekkür ederim. Son olarak bu çalışmaya katılmayı kabul eden tüm kiŐilere teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Isparta' da doğdum. İlkokulu Mustafa Şener İlkokulu'nda, ortaokul ve liseyi Isparta Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2002 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım ve 2008 yılında mezun oldum. 2009 yılından beri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.