

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PREEKLAMPSİDE  
İNFEKTİF VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN  
PLASENTAL ATEROZ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. Ş. ESRA ÖZKAPLAN  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. YUSUF ÜSTÜN**

**MALATYA – 2008**

**1. SİMGELER VE KISALTMALAR**  
**2. ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ**  
**3. GİRİŞ VE AMAÇ**  
**4. GENEL BİLGİLER**

- 4.1 Tanım – Epidemiyoloji
- 4.2 Gebelik Hipertansiyonlarının Sınıflandırılması
- 4.3 Preeklampsi Risk Faktörleri
- 4.4 Patogenez
  - 4.4.1 Plasental Preeklampsi
  - 4.4.2 Maternal Preeklampsi
- 4.5 Etiyoloji
  - 4.5.1 İmmun Sistemde Adaptasyon Bozukluğu
  - 4.5.2 Vazokonstriktör Tonüsün Artması
  - 4.5.3 Anormal Prostaglandin Aktivitesi
  - 4.5.4 Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler
  - 4.5.5 Beslenme Faktörleri
  - 4.5.6 Genetik Faktörler
  - 4.5.7 Plasenta İskemisi – Vazospazm ve İnkomplet Trofoblastik İnvazyon Teorisi
    - 4.5.7.1 Plasenta Anatomisi
    - 4.5.7.2 Plasental Patolojik Değişiklikler
    - 4.5.7.3 Plasental Yatakta Vasküler Patolojiler
    - 4.5.7.4 Plasental Debri, Hücre Ölümü
  - 4.5.8 Endotel Disfonksiyonu ve Oksidatif Stres
    - 4.5.8.1 Endotel ve Fonksiyonları
    - 4.5.8.2 Preeklampside Endotel Disfonksiyonu
- 4.6 Preeklampsi, Enfeksiyon ve Ateroskleroz
  - 4.6.1 Akut Ateroz, Ateroskleroz ve Preeklampsi
  - 4.6.2 Enfeksiyon ve Ateroskleroz
    - 4.6.2.1 Sitomegalovirus ve Preeklampsi
    - 4.6.2.2 Klamidya pnömonia ve Preeklampsi
    - 4.6.2.3 Helikobakter pylori ve Preeklampsi

- 4.7 Preeklampsi ve İnflamasyon
- 4.8 Maternal Mortalite
- 4.9 Perinatal Mortalite
- 4.10 Preeklampsinin Önlenmesi

## **5. MATERYAL-METOD**

- 5.1 Hasta Seçimi
- 5.2 Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması
  - 5.2.1 Serum Sitomegalovirus IgG ve IgM Ölçümü
  - 5.2.2 Serum Klamidya pnömoni IgG ve IgM Ölçümü
  - 5.2.3 Serum Helikobakter Pylori IgA Ölçümü
  - 5.2.4 Serum C-Reaktif Protein Ölçümü
  - 5.2.5 Serum Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$  Ölçümü
  - 5.2.6 İstatistiksel Yöntemler

## **6. BULGULAR**

## **7. TARTIŞMA**

## **8. SONUÇ**

## **9. ÖZET**

## **10. KAYNAKLAR**

## ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

- Tablo 1:** Gebelikteki hipertansif hastalıkların şiddetini belirleyen kriterler
- Tablo 2:** Demografik veriler
- Tablo 3:** Olguların biyokimyasal, hematolojik ve mikrobiyolojik parametreleri
- Tablo 4:** Neonatal sonuçlar
- 
- Şekil 1:** Plasental (erken başlangıçlı) ve maternal (geç başlangıçlı) preeklampsi
- Şekil 2:** Preeklampsi gelişiminde prelinik (evre1) ve klinik (evre 2) süreç
- Şekil 3:** Plasental debri ve hücre ölümü
- Şekil 4:** Endotel disfonksiyonu, aktivasyon etkenleri ve sonuçları
- Şekil 5:** Preeklampside güncel patogenez
- 
- Grafik 1:** Eğitim durumu
- Grafik 2:** TNF- $\alpha$  değerlerinin gruplara göre dağılımı
- Grafik 3:** Helikobakter pylori gruplara göre dağılım yüzdeleri
- Grafik 4:** Doğum şekli

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>A-II:</b>	Anjiotensinojen II
<b>ALT:</b>	Alanin Transferaz
<b>AST:</b>	Aspartat Transferaz
<b>CMV:</b>	Sitomegalovirus
<b>CRP:</b>	C-Reaktif Protein
<b>DM:</b>	Diabetes Mellitus
<b>DNA:</b>	Deoksiribonükleik Asid
<b>FFA:</b>	Serbest yağ asidi (Free Fatty Acid)
<b>HDL:</b>	Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High Density Lipoprotein)
<b>H. pylori:</b>	Helikobakter pilori
<b>IL:</b>	İnterlökin
<b>IFN:</b>	İnterferon
<b>IQ:</b>	İntelligence Quality
<b>Ig:</b>	İmmunoglobulin
<b>IUEF:</b>	İntrauterin Ex Fetus
<b>IUGR:</b>	İntrauterin Gelişme Geriliği
<b>İYE:</b>	İdrar Yolu Enfeksiyonu
<b>KAH:</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>KVS:</b>	Kardiyovasküler Sistem
<b>LDL:</b>	Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
<b>LIMA:</b>	Sol (Left) İnternal Mammarian Arter
<b>LDH:</b>	Laktat Dehidrogenaz
<b>MI:</b>	Myokard İnfarktüs
<b>MALT:</b>	Mukoza Associated Lenfoid Tissue
<b>CagA:</b>	Cytotoxin-associated antigen A
<b>NO:</b>	Nitrik Oksit
<b>PGI<sub>2</sub>:</b>	Prostasiklin
<b>TA:</b>	Tansiyon Arterial
<b>Th:</b>	T helper
<b>TNF:</b>	Tümör Nekrozis Faktör
<b>TXA<sub>2</sub>:</b>	Tromboxan A <sub>2</sub>
<b>VKİ:</b>	Vücut kitle indeksi

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi, nulliplarlarda sık görülen, 20. haftadan sonra ortaya çıkan hipertansiyon proteinüri ve/veya ödem birlikteliği ile seyreden, insidansı % 6–8 olan, bilinmeyen etiolojiler kompleksi olarak tanımlanması mümkün olan bir gebelik patolojisidir (1).

Maternal spiral arterlerde anormal sitotroblast invazyonu sonucunda yüzeysel plasentasyon oluşmakta ve böylece trofoblastik perfüzyon azalmaktadır. Daha sonrasında endotelial hücre toksini salınması, endotelial hücre hasarına yol açmaktadır(2). İmmünolojik faktörlerin uyarısı sonucunda oluşan zayıf plasentasyon, uteroplental yetmezliğe sebep olur. Endotelial hücre aktivasyonu sonucunda, plasental damarların akut aterosozu ortaya çıkmaktadır.

Uterin arter dallarının akut aterosozu, preeklampsi patogeneğinde önemli rol alır. Özellikle desidua vera ve paryetalisteki spiral arterler ve miyometriumdaki bazal arterlerin aterosozu çok önemlidir. Fokal endotelial hasar, fibrinoid nekroz ve mononükleer infiltrasyon arterial obliterasyona yol açar. Bunun sonucunda uteroplental yetmezlik meydana gelir (3).

Ateroskleroz ve preeklampsi incelenecek olursa; obezite, insülin direnci, lipid anormallikleri serum homosistein düzeyi, LDL ve HDL düzeylerinin her ikisinde de benzer olduğu görülmüştür. Oksidatif stresin, ateroskleroz ve preeklampside önemli rol oynadığı bilinmektedir. Her ikisi de inflamatuvar bir sürecin sonucunda oluşur. Bu da “Mekanizmalarda da benzerlik olabilir mi?” sorusunu akla getirmektedir. Muhtemel mekanizmalardan biri, endotelium üzerinde düz kas hücrelerinin ve makrofajların direkt lokal etki ile başlattığı sistemik inflamatuvar cevaptır.

Klamidya pnömonia, H. pylori DNA'ları aterom plaklarında tespit edilmiştir (4). Aterosklerotik hastalarda, olmayanlara göre daha fazla Klamidya pnömoni ve akut H. pylori enfeksiyonu, daha yüksek CRP ve IL-6 düzeyi görülmektedir (5).

Maternal sistem fetusu rejekte etmez, çünkü Th-2 sitokinleri gebelik boyunca Th-1'e baskındır. Th-1 sitokinleri, hücrel immünite vasıtası ile plasenta ve fetusa saldırabilir. Th-1 predominant immünite; endotelial disfonksiyon, zayıf trofoblastik disfonksiyon ve inflamasyon yapmakla yükümlüdür. Denge Th-1 yönüne kayınca IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  artar ve CD-8+ hücreler ile sitotoksik reaksiyon başlar. IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$  ise Th-1 kaynaklıdır. IL-4-5-6-10-13 ise Th-2 tarafından sentezlenir. Yapılan çeşitli çalışmalar preeklampside; IL-1, IL-2, IL-12 (ki bunlar anjiogenesizi bozar), özellikle HELLP Sendromunda, (Hemolysis, Elevated Liver enzymes ve Low Platelet) IL-18'in arttığını, IL-4 - 6 - 10'un ise azaldığını ortaya koymuştur (6).

Bu çalışmada, preeklamptik gebelerde, enfeksiyon tetik mekanizmasını aydınlatmak amacı ile CMV ve Klamidya pnömoni IgG & IgM, H. pylori IgA ve oluşan inflamasyonun pozitif belirteçleri olarak görülen CRP ve TNF- $\alpha$  düzeyleri incelenmiştir. Eğer infeksiyöz yatkınlık gösterilebilirse, preeklampsinin önlenmesinde yeni kapılar açılacaktır.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1 TANIM-EPİDEMİOLOJİ

Preeklampsi gebeliğin ikinci yarısında gelişen hipertansiyon ve proteinüri birlikteliğidir. Etiyopatogenezinde birçok sistem rol oynasa da tam açıklanan bir süreç saptanana kadar bir teori hastalığı olarak kalacaktır. Toplumdaki insidansı % 5-8'dir(7).

### 4.2 GEBELİK HİPERTANSİYONLARININ SINIFLANDIRILMASI ( 8 )

#### A) Gestasyonel Hipertansiyon

- İlk defa gebelikte saptanan TA > 140/90 mmHg
- Proteinüri negatiftir
- Kan basıncı postpartum 12. haftada geri döner
- Kesin tanı sadece postpartum konulabilir
- Epigastrik rahatsızlık ve trombositopeni gibi preeklampsinin diğer semptomlarını gösterebilir

#### B) Preeklampsi

##### Minimum Kriterler;

- 20.haftadan sonra kan basıncının 140/90 mmHg'dan büyük olması
- 24 saatte 300 mg'dan fazla veya dipstick ile > 1+ proteinüri



Artmış Kesinlikle Birliktelik;

- Kan basıncının 160/110 mmHg ve üzerinde seyretmesi
- 24 saatte 2 gr'dan fazla veya dipstick ile > 2+ proteinüri
- Daha önce normal olan serum kreatinin > 1,2 mg/dl olması
- Platelet < 100.000/mm<sup>3</sup>
- Mikroanjiopatik hemoliz (artmış LDH)
- Yükselmiş ALT veya AST
- Persiste baş ağrısı veya diğer vizüel, serebral bulgular
- Persiste epigastrik ağrı

C) Eklampsi

- Preeklampsik hastada başka şekilde açıklanamayan konvulziyon varlığı

D) Süperimpose Preeklampsi

- 20. gebelik haftası öncesinde de hipertansif olan hastada yeni başlayan > 300 mg/24 saat proteinüri
- 20. gebelik haftasından önce mevcut olan proteinüri ve kan basıncında ani artma veya platelet de düşme < 100.000/mm<sup>3</sup>

E) Kronik Hipertansiyon

- Gebelik öncesinde TA yüksekliği veya 20. gebelik haftası öncesinde tanı almış TA yüksekliği (Gestasyonel trofoblastik hastalık hariç) veya
- İlk defa 20. gebelik haftası öncesinde tanı almış ve postpartum 12. haftada hala persiste eden hipertansiyon (8).

Gebelikte görülen hipertansiyonun %70'i preeklampsiye, %30'u kronik hipertansiyona bağlı gelişir.

Eklampsi, olguların 1/4'ünde antepartum, 2/4'ünde intrapartum ve 1/4'ünde postpartum görülür. Postpartum 10. güne kadar eklampsi olguları bildirilmişse de ilk 48 saatten sonra görülen olgularda diğer konvulziyon nedenleri düşünülmelidir. Genel insidans % 0,2 olarak kabul edilmektedir.

Tablo 1: Gebelikteki hipertansif hastalıkların şiddetini belirleyen kriterler

	Hafif	Şiddetli
Diastolik kan basıncı	< 100 mmHg	≥ 110 mmHg
Proteinüri	Eser, 1+	≥ 2+
Baş ağrısı	-	+
Görme bozukluğu	-	+
Oligüri	-	+
Konvülziyon	-	+
Serum kreatinin	Normal	Yüksek
Trombositopeni	-	+
KCFT* yüksekliği	Minimal	Belirgin
IUGR**	-	+
Pulmoner ödem	-	+

\* Karaciğer fonksiyon testleri

\*\* İntrauterin gelişme geriliği

HELLP Sendromu, Hemolysis, Elevated Liver enzymes ve Low Platelet count kelimelerinin baş harflerinin bir araya getirilmesi olarak tanımlanmıştır. Şiddetli preeklampsi - eklampsi olgularının % 10'unda görülür (9).

#### 4.3 PREEKLAMPSİ RİSK FAKTÖRLERİ (7)

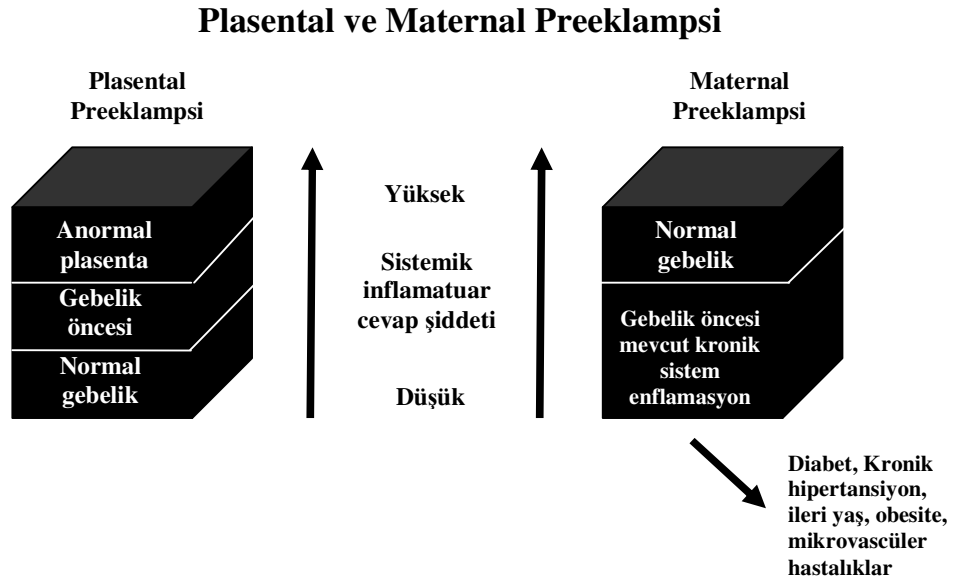
- Primigravidite
- Aile anamnezinde preeklampsi veya eklampsi
- Daha önceki gebeliklerinde preeklampsi
- Primipaternite
- Yaş <20, >35
- Mevcut hipertansif vasküler, otoimmün veya böbrek hastalığı
- Diabetes mellitus
- Çoğul gebelik
- Fetal hidrops
- Trizomi 13
- Mol hidatiform

- Obezite
- İnsülin direnci
- Trombofili

#### 4.4 PREEKLAMPSİ PATOGENEZİ

Preeklampsia, plasental ve maternal preeklampsia olarak iki farklı hastalık şeklinde düşünülebilir (10).

Plasental preeklampside, trofoblast invazyon yetersizliği ve bunun sonucunda gelişen hipoksik mikroçevre, patogenez için başlangıç noktasını oluşturmaktadır. Maternal preeklampside ise plasental gelişim normaldir, fakat annede zeminde bir mikrovasküler hastalık vardır. Metabolik bir hastalık varsa, normal bir plasantasyonun getirdiği ek oksidatif stres ve enflamatuar süreç bile klinik tablo oluşturmaya yeter (şekil-1).



Şekil 1: Plasental (erken başlangıçlı) ve maternal (geç başlangıçlı) preeklampsia

#### **4.4.1 Plasental Preeklampsi**

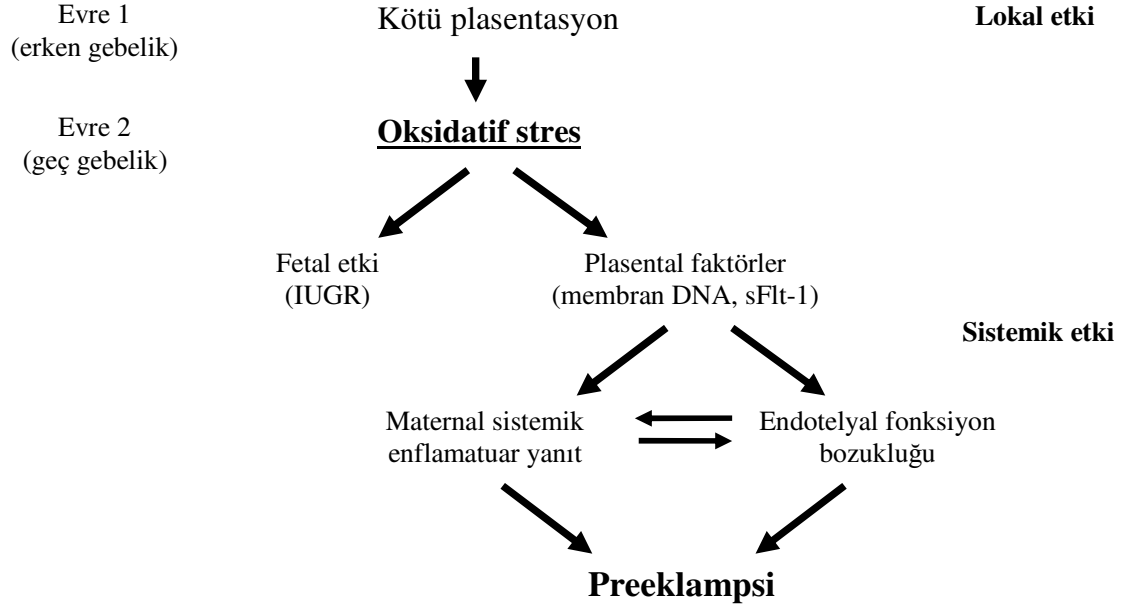
Plasental preeklampsi, diğer bir deyimle erken başlangıçlı preeklampsi olarak anılabilir. Preeklampsi iki evreden oluşmaktadır: Preklinik ve klinik evre (şekil 2).

Erken plasentasyon döneminde, adezyon molekülleri ekstravillöz trofoblastlar ile huce dışı matrikse olan bağlantıda önemli rol oynamaktadır. Trofoblastların spiral arterlerin endotel ve muskularis media tabakalarına invazyonu gebeliğin erken döneminde başlamakta ve süreç progresif olup bu arterlerin myometrial kısımlarına kadar gebeliğin 20. haftasında tamamlanmaktadır. Bu invazyon süresince trofoblast hüceleri bir yüzey huce adezyon molekulu olan integrin ekspresyonunu değiştirerek, endotel hücresi huciyeti kazanmakta ve endotel hücresi ve kas hücresini litik etkiye uğratmaktadır.

Ayrıca trofoblastik invazyonun ilk döneminde (8–12 hafta) spiral arterlerin desidual kısmına ulaştığı, 13–14. haftadan itibaren ise (ikinci trofoblast dalgası) myometrial segmentlere uzadığı belirtilmektedir. Preeklampsi olgularında bu vasküler şekillenme olmamakta ve ekstravillöz trofoblast invazyonunda sınırlanma olmaktadır. Her zaman yetersiz invazyon preeklampsi ile sonulanmamakta, IUGR olan bebeklerde de sığ invazyon görülmektedir (11).

#### **4.4.2 Maternal Preeklampsi**

Çoğunlukla geç başlangıçlı preeklampsi olarak da tanımlanan bu durumda plasentasyon normaldir. Trofoblast invazyon eksikliği, hipoksik bir plasental mikroçevre söz konusu değildir. Annede önceden var olan bir takım mikrovasküler hastalıklar, insülin direnç artışı ile giden obezite, DM gibi durumlar vardır. Normal bir plasentasyon olsa da plasentadaki fizyolojik enflamasyon ve oksidatif stres ürünlerindeki artış annede yaygın bir enflamatuar yanıt ve klinik tablo oluşturmaya yeterlidir (şekil-2).



Şekil 2: Preeklampsi gelişiminde prelinik (evre1) ve klinik (evre 2) süreç

## 4.5 ETİOLOJİ

### 4.5.1 İmmun Sistemde Adaptasyon Bozukluğu

Epidemiyolojik faktörler immün mekanizmaların preeklampside rol oynadığını göstermektedir. Plasenta üzerindeki antijenik bölgelere karşı bloke edici antikorların oluşumunda bozukluk olan ya da bu antikorların yetersiz kaldığı durumlarda preeklampsinin sıklığında artış gözlenmektedir. İlk gebelikler gibi daha önce bir gebelikle aşılmanın olmadığı durumlarda, çoğul gebeliklerde, mol gebeliklerinde, yeni bir partnerden gebe kalan multipar kadınlarda artmış preeklampsi insidansı buna örnektir (12). Daha sonra preeklampsi gelişecek olan kadınlarda gebeliğin ikinci trimesterinin başından itibaren anlamlı olarak daha az yardımcı T hücreleri vardır (13). Endotel hücre antikorları, preeklampsili olan hastalarda daha yüksek düzeyde saptanmıştır (14).

Preeklampside artmış olan TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri preeklampsideki endotel disfonksiyonundan sorumlu tutulmaktadır (15).

Son zamanlarda preeklampside plasental yatakta nötrofillerin aktive olduğu saptanmıştır. Bu nötrofiller vasküler hasara neden olan elastaz ve proteaz gibi maddeler içermektedirler. Ayrıca maternal lökositlerdeki araşidonik asit metabolizması ürünü olan lökotrienler de vasküler geçirgenlikte artış, vazokonstriksiyon ve nötrofillerin aktivasyonuna neden olabilmektedir. Preeklampside nötrofillerden üretilen Lökotrien B<sub>4</sub> düzeyleri artmıştır. Nötrofiller, makrofajlar ve T lenfositler vasküler hasara katkıda bulunmaktadır (16).

#### **4.5.2 Vazokonstriktör Tonüsün Artması**

Normal gebelikte, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin tüm komponentleri artmıştır. Bu durum östrojenin anjiyotensinojen sentezini direk uyarmasına bağlıdır. Normal gebelerde anjiyotensinojen II (A-II)'nin pressör etkisine karşı direnç söz konusudur. Preeklampitik gebelerde ise plazma renin konsantrasyonu, plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeyleri düşük bulunmuştur. Anjiyotensin II düzeyi ise gebe olmayan kadınlardaki kadardır. Preeklampside, A II düzeyleri normal gebelerdekinden daha düşük olmasına karşın; A-II, renin ve aldosterona karşı artmış vasküler cevap görülmektedir (17).

#### **4.5.3 Anormal Prostaglandin Aktivitesi**

Damar duvarında ve trombositler üzerinde, prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) ve tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)'nin birbirine zıt etkileri mevcuttur. TXA<sub>2</sub> potent vazokonstriktör bir ajandır; platelet agregasyonunu artırır ve damar düz kas hücrelerinde konstriksiyona neden olur. PGI<sub>2</sub> ise platelet agregasyonunu azaltır ve damar düz kas hücrelerinde relaksasyon sağlar.

Preeklampsi, vazokonstriksiyonda ve trombosit agregasyonunda artma ile karakterizedir. Bu olaylar, etiolojide prostaglandinlerin rolü olabileceğini düşündürmüştür. Buradan yola çıkılarak yapılan çalışmalarda, preeklampsi ve eklampside PGI<sub>2</sub> eksikliği ve TXA<sub>2</sub> hakimiyeti olduğu saptanmıştır (18).

#### **4.5.4 Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinleri**

Preeklampside dolaşımdaki serbest yağ asidi seviyeleri (FFA) klinik hastalık ortaya çıkmadan yaklaşık 15–20 hafta önce yükselir. Preeklampatik hastaların serumlarında hem FFA/albumin oranı yüksektir hem de lipolitik aktivite artmıştır. Bunun sonucunda endotel hücrelerinin FFA alımı ve bunların trigliseritlere esterifikasyonu artar. Linoleik ve oleik asitler trombin ile stimüle edilen prostasiklin salınımını azaltırlar. Düşük toksisite engelleyici aktivite/VLDL oranı endotel hücrelerinde sitotoksisiteye ve trigliserit birikimine neden olmaktadır. Gebelik enerji ihtiyacını artırır. Bu da gebelik boyunca artmış VLDL konsantrasyonları ile kendini gösterir. Düşük albumin konsantrasyonu olan hastalarda ekstra FFA'ları adipoz dokudan karaciğere taşıma işi, toksisite engelleyici aktiviteyi, VLDL toksisitesini ortaya çıkaracak kadar düşürerek endotel hasarına neden olabilir (19). Ayrıca preeklampside serum düşük dansiteli lipoprotein düzeyleri artmıştır (20).

#### **4.5.5 Beslenme Faktörleri**

Proteinden fakir beslenme ve demir, kalsiyum, tiamin eksikliğinin preeklampsi insidansını arttırdığı iddia edilmektedir, ancak bu görüşler destek görmemiştir (21).

#### **4.5.6 Genetik Faktörler**

Ağır preeklampsi ve eklampsinin ailevi eğilimi vardır. Gebe popülasyonda preeklampsi insidansı % 5–7 olduğu halde preeklampsili kadınların, kız kardeşlerinde insidans % 39, kızlarında % 22'dir. Preeklampsi ve eklampsi gelişimi tek bir resesif gene veya dominant bir genin tam olmayan penetransına bağlı olabilir (22).

#### **4.5.7 Plasenta İskemisi - Vazospazm ve İnkomplet Trofoblastik İnvazyon Teorisi**

##### **4.5.7.1 Plasenta Anatomisi**

İnsan plasentası diskoid yapıdadır ve gebelik boyunca tek bir trofoblast tabakası devamlılığını koruduğundan hemomonokoryal olarak kabul edilir. Plasenta fetal (Koryon Frondozum) ve maternal (Desidua Bazalis) elementler içeren dual orijinli bir organdır. Plasentanın en küçük anatomik birimi olan kotiledonların her biri tek bir ana villustan gelişir. Her kotiledon tek bir spiral arter terminal dalı veya dallarından kanlanır. İnsan plasentasında yaklaşık 100 kotiledon vardır.

Gebeliğin ilerlemesiyle plasentanın mikroskopik görünümde değişiklikler belirir. Desidua bazaliste sitotrofoblast invazyonu ile primer villuslar ortaya çıkar. Primer villuslar daha sonra sekonder villuslara, bunlar da anjiogenez ile tersiyer villuslara dönüşür. Villus yapısının iç kısmında yer alan hücrelere sitotrofoblast (Langhans tabakası) denir. Dış kısımda yer alan ise sitotrofoblast kökenli olan sinsiyoitrofoblast adı verilir. Plasentanın desidua bazalis ile komşu kısmına bazal plak, fetusa bakan ve villöz parankimin üstünde olan kısmına ise koryonik plak adı verilir.

Terminal villuslar, plasentanın bazı bölgelerinde fetal kapillerlerle birleşerek vaskülosinsiityal membranları oluşturur. Bu membranlar maternofetal gaz değişiminde önemli rol oynar. Plasental villustaki damarlar elastik tabaka içermez ve musküler tabakaları sistemik sirkülasyondaki damarlara göre daha incedir. Bu bulguların fetoplasental kan akımının otoregülasyonu ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür (23).

#### **4.5.7.2 Plasental Patolojik Değişiklikler**

Preeklampside plasenta patolojileri birçok morfolojik çalışmanın konusu olmuştur. Makroskopik olarak preeklampitik gebelerin plasentaları daha küçüktür. Plasental infarktüs yaygın bir bulgudur ve % 12–15 sıklıkla retroplasental hematoma görülür (24).

Normal gebelikte spiral arter çaplarında büyük artış olur. Plasental yatakta perfüzyon artar. Preeklampitik gebelerde plasental yataktaki normal fizyolojik değişiklikler gerçekleşmez veya damarların desidua parçasında sınırlı kalır. Diğer bir deyişle, preeklampside maternal spiral arterlerde sitotrofoblast invazyonu anormaldir ve plasentasyon yüzeysel olmaktadır. Sonuçta trofoblastik perfüzyon azalır ve endotel hücre toksini oluşarak endotel hücre hasarına yol açar (25,26).

#### **4.5.7.3 Plasental Yatakta Vasküler Patolojiler**

##### **a) Uteroplasental vasküler patoloji**

Önemli bir vasküler patoloji, ateroskleroz ve fibrinoid nekrozdur. Desidua ve miyometriumdaki bazı spiral arterioller ile bazı bazal ve radial arterioller akut ateroskleroz olarak adlandırılan değişikliklerden etkilenir. Etkilenen damarlarda alınlmış damar duvarı komponentleri amorf materyal ve köpük hücreleri ile yer değiştirmiştir. Fibrin depoları ve diğer plazma bileşenleri intimalı kalınlaştırır. Bu lezyonlar en iyi bazal arterlerde izlenir. Çünkü bu arterler gebeliğe bağı normal değişikliklere uğramazlar. Damar obliterasyonu gelişebilir. Damar obliterasyonu plasental infarkt alanlarına



karşılık gelir. Bu endotelial tutulum, preeklampsideki endotelial disfonksiyonun bir örneği olarak kabul edilebilir. Desidual vasküler lezyonların etiolojisi bilinmemektedir. Son zamanlarda sitokinler ve lokal oksijen gerginliği suçlanmaktadır (27).

Akut aterosiz ve fibrinoid nekrozun görüldüğü patolojiler

- Toksemi  $\pm$  intrauterin gelişme geriliği
- Normotansif intrauterin gelişme geriliği
- Kronik hipertansiyon
- Diabetes mellitus
- Sistemik lupus eritematosus
- Normal gebelik

b) Uteroplasental vasküler patolojiye bağlı olarak gelişen villöz lezyonlar

Uteroplasental vasküler lezyonlara bağlı olarak gelişen villöz patolojiyi gösteren lezyonlar sınıfında villöz infarktlar, terminal villöz fibrozis, sinsityal düğüm sayısında artma, villöz sitotrofoblastik hücrelerde anormal proliferasyon ve villöz hipovaskülarite yer almaktadır (28). Bu lezyonlar, uteroplasental kan akımında azalmaya sekonder olarak artmış mitotik aktiviteye bağlı olarak gelişirler.

Bununla birlikte bazı araştırmacılar bu değişikliklerin sadece preeklampside meydana geldiğini düşünürken, bazıları intrauterin gelişme geriliği olan olgularda preeklampsi kliniği olmaksızın da görülebildiğini savunurlar. Benzer değişiklikler bazı diabetik kadınların desidual damarlarında ve 3. trimesterde erken doğum yapan hastalarda da izlenmiştir. Böylece preeklampsinin etiolojisinde anormal invazyon gerekli gibi gözükmemekte ancak yeterli değildir (29).

c) Koagülasyonla ilgili lezyonlar

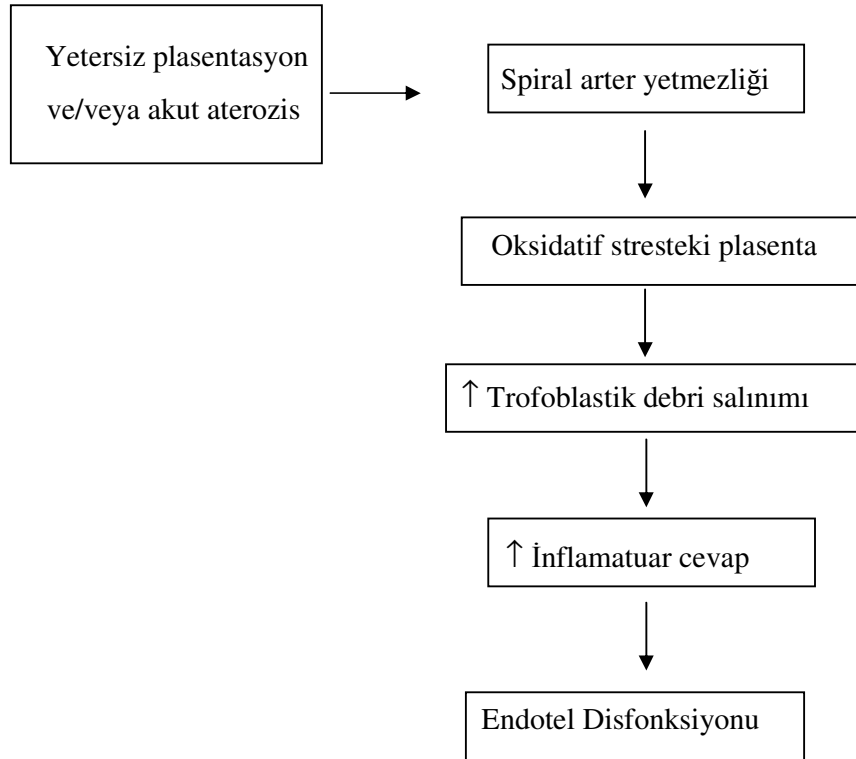
Villöz trofoblast yüzeyinde perivillöz fibrin depolanması, intervillöz trombus, villöz stromal mineralizasyon, koryonik damar trombusu, hemorajik endovaskülit, avasküler terminal villuslar görülebilecek lezyonlardır (30).

d) Kronik inflamasyona bağlı lezyonlar

Kronik inflamasyona bağlı lezyonlar, kronik uteroplasental vaskülit, desidual plazma hücre infiltrasyonu, desidual eozinofil infiltrasyonu, kronik intervillözitis ve kronik villitistir (31).

#### 4.5.7.4 Plasental Debri, Hücre Ölümü

Normalde, sinsityotroblastlar apopitotik artıkları maternal dolaşıma bırakarak kendisini yenilemektedir. Trofoblastik artıklar artmıştır ve normal sistemik inflamasyona neden olmaktadır. Preeklampside durum değişir, çünkü oksidatif stres sinsityotroblast apopitosisini, dolayısıyla dökülmeyi artırır. Bu da endotel disfonksiyonuna neden olan inflamatuvar cevabı artırır (Şekil-3).



Şekil-3: Plasental debri ve hücre ölümü

## 4.5.8 Oksidatif Stres ve Endotelial Disfonksiyon

### 4.5.8.1 Endotel ve Fonksiyonları

Endotel kan ve damar duvarı (düz kaslar) arasında lokalize olmuş, mezoderm kaynaklı, damar iç yüzeyini örten, tek katlı yassı epitel dokudur. Su ve küçük moleküllerin geçişine izin veren pasif tek katlı bir tabaka olduğuna inanılan endotelin vazoaaktif maddelerin salgılanmasında ve modifikasyonunda, vasküler düz kas kontraksiyonu ile relaksasyonunda aktif olduğu gösterilmiştir. Hemostaz ile immünolojik ve metabolik birçok olayda karmaşık rolü bulunan endotel koagülasyon, fibrinoliz, vasküler ton, vasküler büyüme ve yeniden yapılanma, immun yanıtların düzenlenmesinde görevli dinamik ve yaşamsal önemi olan bir organdır. Endotel hücreleri birçok hücrel ve hormonal moleküllerle etkileşim içinde olduklarından çok sayıda reseptör taşımaktadırlar.

Kan akışı, oksijen basıncı ve reseptör-aracılı uyarıcılar gibi çevre faktörlerine yanıt olarak endotel birçok vazoaaktif madde üretmektedir. Endotelde üretilen ve vazokonstriktif moleküllerden en etkilisi olan endotelin-1, 21 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. Diğer vazokonstriktif maddeler arasında anjiotensin II ve arasıdonik asitten siklooksijenaz yoluyla elde edilen tromboksan A<sub>2</sub> bulunmaktadır. Endotele trombosit yapışmasını ve pıhtılaşmayı önleyen endotel yüzeyindeki negatif yüklü proteoglikanlar, prostasiklinler (PGI<sub>2</sub>) ve nitrik oksit (NO), kan akışının kolaylaşmasında etkili olmaktadır. Vazokonstriktif etkisi yanı sıra TXA<sub>2</sub>, trombosit agregasyonunu artırıcı etki göstermektedir.

Normal fonksiyonu sırasında antikoagülan yüzey görevi yapan endotel, pıhtılaşmayı engelleyici (antikoagülan) faktörler (PGI<sub>2</sub>, trombomodulin, heparan proteoglikanlar, doku plazminojen aktivatörü, ürokinaz) sentez etmektedir.

Endotel fonksiyonunu bozan etkenlerle prokoagülan yüzey haline dönüşen endotel, pıhtılaşmayı aktive eden faktörleri (trombosit aktive edici faktör, doku faktörü, faktör VIII/Von Willebrand, plazminojen aktivatör inhibitör, TXA<sub>2</sub>) üretmektedir (31).

#### 4.5.8.2 Preeklampside Endotel Disfonksiyonu

Preeklampsinin iki aşamalı plasenta hastalığı olduğu ileri sürülmüştür. İlk evrede spiral arterler etkilenir ve plasentaya gelen kan akımı azalır. İkinci evrede plasental iskeminin hem anne hem de fetusta yarattığı etkiler ortaya çıkar. Plasental dokunun dışlanması normal gebelikte de bulunan ancak preeklampside artmış olan bir durumdur. Sitotrofoblast proliferasyonu, sinsityotrofoblastların sürgün şeklinde büyümeleri ve glikojen birikimine uğramaları da sinsityotrofoblast dışlanmasını gösterir. Preeklampitik gebelerde plasentada meydana gelen gerek maternal desidual arteriollerin ve intervillöz aralıkların daralması, gerekse de trofoblast hücrelerinde ortaya çıkan dejeneratif destrüktif değişiklikler plasentanın kan akımında yetersizliğe yol açmaktadır. Trofoblastların zayıf perfüzyonu, preeklampside endotelial hücre hasarına yol açar ve hastalığı başlatan toksik serbest oksijen radikallerin salınımına sebep olmaktadır.

Preeklampsinin fizyopatolojisinde vazospazm esas faktördür. Preeklampsili kadınların tırnak yataklarında, gözde retina ve küçük kan damarlarında arteriolar konstriksiyon ve buna bağlı histolojik değişimler gözlenmiştir. Hatta kapiller sirkülasyonda aralıklı olarak akımın durmasına neden olacak derecede, ileri arteriolar konstriksiyon tarif edilmiştir. Vazospazm muhtemelen vasküler hasarın da ortaya çıkışına önderlik etmektedir. Retinal spazm vazokonstriksiyonun doğrudan bir kanıtıdır ve preeklampsinin gelişiminde ileri bir evredir. Preeklampsi fizyopatolojisinin temelinde rol oynayan endotel hasarı, yaygın vazospazm, azalmış organ perfüzyonu ve bozulmuş koagülasyona neden olur. Vazospazm ve bozulmuş organ perfüzyonu muhtemelen desidua-trofoblast sınırında başlamakta ve tüm anne organlarını etkilemektedir.

Endotel fonksiyon bozukluğu normal endotel transport fonksiyonlarının kaybına neden olmakta, bu da yaygın ödem ile birlikte glomerüler kapillerlerden protein çıkışına neden olmaktadır. Glomerüler veya tubuler hasar nedeniyle proteinler glomerüllerden geçip idrara çıkar ve yüksek miktarda protein proksimal tübüllerden reabsorbe edilemez (Şekil-4).

### Patolojik etkenler

Lipoproteinler  
Sigara  
Sitokinler  
Hemodinamik kuvvetler (türbülans)  
Oksijen (Reaktif oksijen türleri)  
Glukoz (İleri glikasyon son ürünleri)  
Enfeksiyonlar  
Homosistein  
Hücreler ve ilaçlar

### Endotel disfonksiyonu artıran etkenler

PDGF  
Sitokinler  
ACE  
Endotelin-I  
TXA<sub>2</sub>

### Endotel disfonksiyonu azaltan etkenler

NO aktivitesi  
Prostasiklin  
Büyüme inhibitörleri

### Endotel aktivasyonuna yol açan etkenler

Adhezyon molekülleri  
LDL oksidasyonu  
Sitokinler



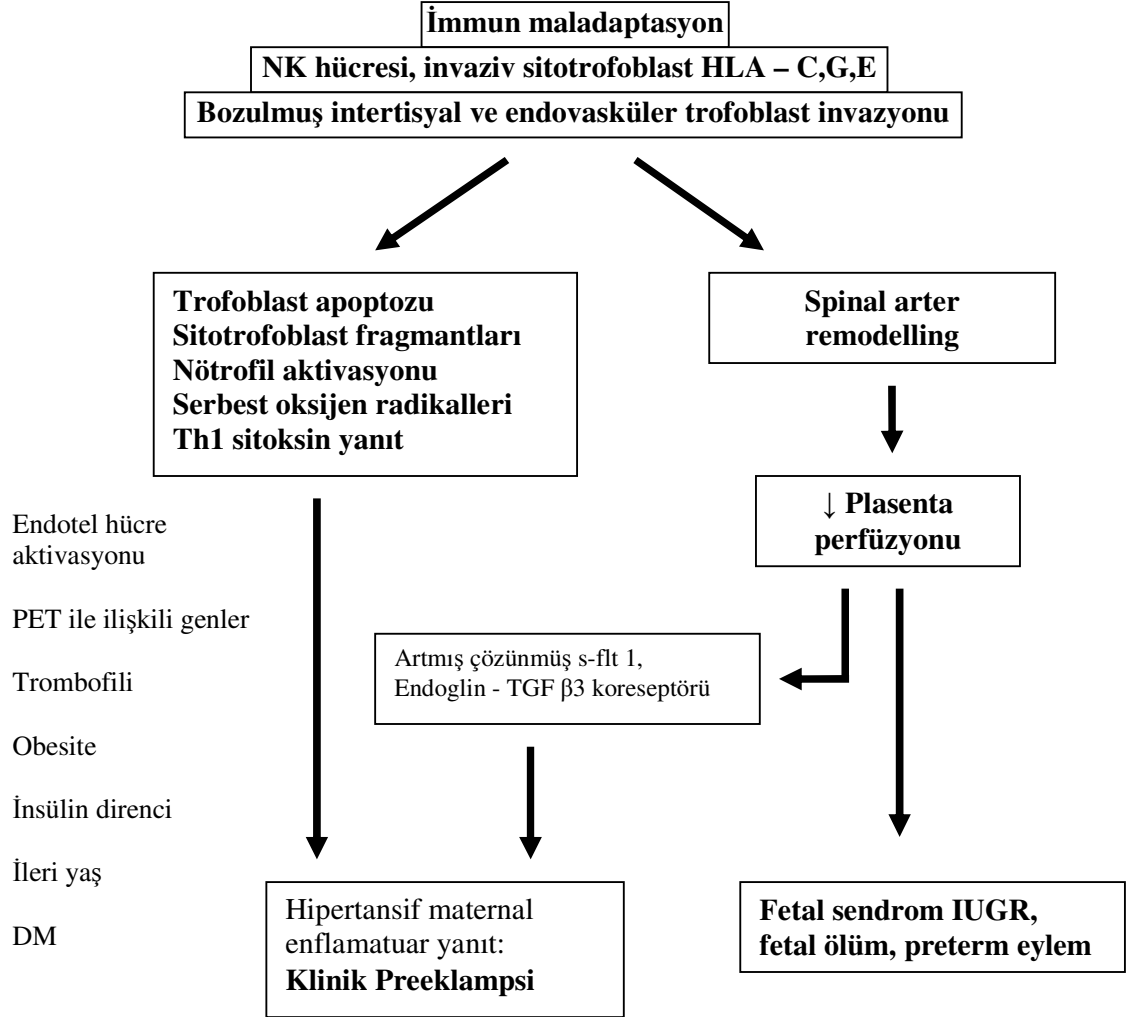
### SONUÇLAR

Vazokonstriksiyon  
Trombosit agregasyonu  
Düz kas hücre proliferasyonu  
Lökosit adhezyonu  
LDL oksidasyonu  
MMP (Matriks metalloproteinazları) aktivasyonu

Şekil- 4: Endotel disfonksiyonu, aktivasyon etkenleri ve sonuçları

Preeklampside yaygın endotel hasarı ile birlikte ortaya çıkan fibronektin ve parçalanma ürünleri, ürokinaz ve plazminojen aktivatörünü arttırarak endotel ayrılmasını ve kopmasını artırır. Preeklamptiklerde maternal fibronektinin fetal fibronektine göre daha yüksek bulunması, olayın fetustan değil koryonik tabakadan kaynaklandığını gösterir (32).

Preeklampsinin etiyolojik patogenezi, toplu halde aşağıda sunulmuştur. (şekil-5)



Şekil 5: Preeklampside güncel patogenezi

## **4.6 PREEKLAMPSİ, ENFEKSİYON VE ATEROSKLEROZ**

Preeklampsi iki sendrom şeklinde karşımıza çıkar. İlki endotelial hücre aktivasyonu, hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize olan maternal sendromdur. İkincisi ise IUGR ile giden fetal komponenttir (33,34).

Enfeksiyonun, akut uteroplesental aterosuz tetiklediği düşünöldüğünde preeklampsi patogenezinde muhtemel rolü oldukça dikkat çekicidir. Bu hipoteze göre akut aterosuz ve kronik enfeksiyonlar arasında, patogenez ve klinik yansımalar açısından benzerlikler görülür. Zira preeklampsiyi deney hayvanlarında oluşturmanın en kolay yolu; endotoksin infüzyonudur.

Preeklampsidede endotelial hücre aktivasyonunun lezyon bazında yansımaları ise akut aterosuz ve glomeruler endoteliozistir.

Patogenez normotansif IUGR ile aynıdır. Klinik prezantasyondaki bu farkı ise maternal inflamatuvar yanıt belirlemektedir (35,36,37,38).

### **4.6.1 Akut aterosuz, ateroskleroz ve preeklampsi**

Preeklampsinin patolojik plasental lezyonu olan akut aterosuz, kardiyovasküler sistemin (KVS) aterosklerozu ile aynı patogenez sonucunda oluşur. Uterin arter dallarının akut aterosuz preeklampsidede ve normotansif IUGR (39) de sık görülür. Aterosklerozda görölen bu bulgular, desidual ve miyometrial arterlerdeki bulgular ile aynıdır (40).

Bunlar;

- Endotelial hasar
- Arterial duvarın fibrinoid nekrozu
- Lipid yüklü makrofajlar
- Perivasküler alanın mononükleer hücre ile istilası
- Lipoprotein-A birikimi (39,41)

Etkilenen damarlar kısmen ya da tamamen oblitere olur. Oluşan reperfüzyon-iskemi hasarı ise materyal sirkülasyonda eikanozoidler, lipid peroksidaz ve sitokinlerin salınımına sebep olur.

Yine preeklampsidede de ateroskleroz da olduğu gibi, artmış hipertansiyon ve KVS hastalık riski vardır (42,43).

Kronik enfeksiyon, hücresel immunitiyi baskılayacağından ateroza yatkınlığı arttırır (44).

#### **4.6.2 Enfeksiyon ve ateroskleroz**

İlk olarak Klamidya pnömoni ve CMV'nin aterom plaklarından izole edilmesi ile ilişkilendirilmiştir (45,46,47,48).

Enfeksiyonun aterosklerozdaki muhtemel tetik mekanizmaları;

- 1) Endotel üzerine direkt lokal etki
- 2) Sistemik inflamatuvar cevabın indüksiyonudur

CMV'nin kardiyak transplantasyonlarda akut ateroza yol açtığı görülmüştür(49).

Klamidya pnömoniyeye karşı etkin olan makrolidler profilaktik olarak verince koroner arter olaylarının azaldığı gözlenmiştir (50).

Enfeksiyon preeklampsi patogenezinde tetikleyici faktör olabilir mi?

Bu ilişkinin mekanizması henüz netleştirilememiştir. CMV bağlantılı kronik villitis preeklampsi ile ilişkilendirilmiştir (51). Yine rekürren abortus öyküsü olan hastalarda da CMV'ye karşı artmış lenfosit cevabı izlenmiştir (52) ki bu rekürren abortuslar muhtemelen oluşacak preeklampsi ile ilişkilidir.

Gastrointestinal sistem enfeksiyonundan sorumlu tutulan *S. japonikum* (53), *S. stercoralis* (54) ile idrar yolu enfeksiyonu (İYE); alt genital trakt enfeksiyonundan sorumlu olan *Ureoplasma urealitikum* ve *Gardnerella vajinalisin* preeklampsi gelişiminde etkisi olduğunu gösteren vakalar sunulmuştur (55,56). Yine patojeni belirlenememiş olsa da İYE ile artmış oranda preeklampsi birlikteliği vardır.

Üriner sistem enfeksiyonu öyküsü olan primigravidlerde preeklampsi profilaksisi için antibiyotik kullanımı önerilmiştir (57). Makrolidler ve nitrofurantoin belki de aspirin gibi preeklampsiyi önlemede yer edinebilecektir (58). Yani CMV ve Klamidya pnömoni gibi toplumda sık olarak subklinik kronik enfeksiyon yapan ajanlar, gebelikteki hücresel immunitiyi düşüklüğü de söz konusu olacağından preeklampsinin tetik mekanizmalarından biri olabilir. Belki de preeklampsi gerçekten gebelik toksemisidir.



#### 4.6.2.1 CMV ve Preeklampsi

Herpesvirüs grubundan çift sarmal DNA içeren CMV, sitomegalik inklüzyon hastalığına neden olmaktadır. Primer enfeksiyondan sonra, virüs organizmada latent olarak kalmakta, diğer herpesvirüsler gibi serumda antikorların varlığına rağmen periyodik reaktivasyona ve viral yayılıma neden olmaktadır. CMV çok yaygın olmasına rağmen, yalnız doğal veya ilaçlara bağlı immün yetmezliği olan erişkinlerde veya fetusta ciddi enfeksiyon ve sekellere neden olmaktadır (59).

CMV'nin ateroskleroz yaptığı, ilk olarak kardiyak transplantasyon yapılmış hastalarda gösterilmiştir. Post-transplant hastalarda Gansiklovir profilaksisinin başarılı olduğu saptanmıştır (60).

CMV bağlantılı kronik villitisin preeklampsi ile ilişkili olduğu saptanmış, immünohistokimyasal enfeksiyon gösterilmese bile kronik villitis zemininde CMV DNA'sı gösterilmiştir (61). Anti-CMV antikorun erken başlangıçlı preeklampside yüksek olduğu tespit edilmiştir (62).

#### 4.6.2.2 Klamidya pnömoni ve Preeklampsi

Klamidya pnömoni en sık rastlanan enfeksiyonlardandır. Prevalansı % 50'dir. Nazal ve oral mukozada % 90 asemptomatik kolonizasyonu vardır, damlacık enfeksiyonu şeklinde bulaşır. Düz kas ve endotel hücreleri enfekte eder, burada lipid metabolizmasını bozar ve köpük hücreler ve plak oluşumuna yol açar. Makrolidlerin koroner hastalık riskini azaltması yine bu görüşü desteklemektedir (50).

Preeklampside, Klamidya pnömoni IgG artmış oranda pozitif bulunmuştur. Klamidya trakomatis ve psittaci ise negatiftir (63). Peter Von Dadelszen ve arkadaşlarının 2003'te yaptığı çalışmada erken başlangıçlı preeklampside CMV ve Klamidya pnömoni antikorlarında artış mevcuttur. Bu grupta CMV ve Klamidya pnömoni antikorları, geç başlangıçlı preeklampsi ve normatansif IUGR'ye göre belirgin pozitiflik gözlenmiştir (62).

Goulis ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ise preeklamptik kadınlarda belirgin Klamidya pnömoni seropozitifliği gösterememiştir. Ancak multipar ve önceden preeklampsi öyküsü olan kadınlarda artmış seviyede Klamidya pnömoni antikorları saptanmıştır (64). Erken başlangıçlı ve şiddetli preeklampside artmış Klamidya pnömoni ve CMV seropozitifliği söz konusudur. Ayrıca bu grupta artmış KVS hastalık

riski mevcuttur (65). Yani; subklinik CMV ve Klamidya pnömoni enfeksiyonu olan kadınlarda, gebeliklerinin preeklampsi veya normotansif IUGR ile komplike olması muhtemeldir.

Raynor ve arkadaşları ise preeklampşik grupta seropozitiflik gösterememişlerdir. Nullipar preeklampşik ve multipar sağlıklı gebelere göre, multipar preeklampşik gebelerde belirgin seronegativite mevcuttur. Yine şaşırtıcı olarak, rekürren preeklampside daha düşük antikor pozitifliği saptanmıştır (66).

#### **4.6.2.3 Helikobakter pylori ve Preeklampsi**

H pylori peptik ülser, gastrik kanser ve gastrik MALT lenfoma etiolojisinden sorumlu tutulmaktadır (67). Endotelyal hasar ve inflamasyona sebep olmaktadır. Platelet aktivasyonuna sebep olup trombüs formasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (68). Akut MI yada iskemik stroke yapabilmektedir.

H. pylori ve Klamidya pnömoni DNA'larının koroner arterde tespiti ve bu inflamasyonun serolojik olarak kanıtlanması, Adiloğlu ve arkadaşları tarafından 2004'te yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir (5). H. pylori ve Klamidya pnömoni pozitif olan grupta, CRP, IL-6 yüksek izlenirken, Klamidya pnömoni IgM pozitif olan grupta ise Apo-B'nin yüksek olduğu izlenmiştir. Aterosklerotik plaklarda CMV, H. pylori ve Klamidya pnömoni DNA'ları taranmıştır (4). Klamidya pnömoni DNA'sı plaklarda belirgin iken, H. pylori daha az oranda saptanmıştır. CMV DNA ise negatif olarak bulunmuştur. Aterosklerotik hastalarda artmış oranda Klamidya pnömoni ve akut H. pylori enfeksiyonu rastlanmaktadır. Ayrıca bu hastalarda CRP ve IL - 6 da yüksek olarak bulunmuştur (69). Bu çalışmada toplumun % 86 gibi bir yüzdesinin H. pylori açısından pozitif olduğu kabul edildiğinden IgG bakılmasının yararı olmadığı söylenmiş, bu nedenle akut enfeksiyonun göstergesi olarak IgA taranmasının daha anlamlı olduğu bildirilmiştir (70).

#### 4.7.1 Preeklampsi, İnflamasyon ve TNF- $\alpha$

Preeklampsi ile ilişkili endotel hücre disfonksiyonu teorisi “preeklampsinin, normalin jeneralize düzensizlik durumu, gebeliğin jeneralize maternal intravasküler maladaptasyonu” sonucunda meydana gelebileceğini öne sürmüşlerdir (71) Bu hipotezde preeklampsi, maternal dolaşımdaki aktif lökositlerin aşırı uyarılma durumuna bağlı bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Desiduada aktive olduğunda zararlı maddeler salgılayabilecek bol miktarda hücre mevcuttur. Bunlar daha sonra endotel hücre yaralanmasını kışkırtan mediatörler olarak işlev görürler. Özetle, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökinler içeren sitokinler preeklampsi ile ilişkili oksidatif strese katkıda bulunabilirler. Serbest oksijen radikalleri kendiliğinden çoğalan lipid peroksidlerin oluşumuna yol açarlar ki, bu durum sırasıyla endotel hasarına sebep olan oldukça toksik radikallerin üretimine zemin hazırlar. Bu tip bir hasar nitrik oksit endotel hücrelerce üretimini azaltır ve prostaglandin dengesini bozar (72). Oksidatif stresin preeklampsi üzerindeki etkisini gösteren bu tip gözlemler, gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların önlenmesinde, antioksidan tedavinin potansiyel yararlarına yönelik ilgiyi artırmıştır. Antioksidan örnekleri arasında E vitamini ( $\alpha$ -tokoferol), C vitamini (askorbik asit) ve  $\beta$ -karoten sayılabilir (73).

#### 4.7.2 C-reaktif protein ve Preeklampsi

Preeklamptik gebelerde, hastalığın şiddetine bağlı olarak maternal serumda interlökin-6 (hücrel immün cevap), CRP (inflamatuvar cevap) ve nötrofil (inflamatuvar hücrel cevap) değerleri artmakta, platelet değerleri azalmaktadır (74).

İnflamatuvar mediatörler (CRP) ve ürünleri; sellüler proliferasyon, lipid birikimi ve trombozise neden olur. CRP düzeyleri artınca, kompleman sisteminin aktivasyonu ve doku faktörlerinin üretimi artar. IL-6 ve CRP düzeylerindeki artış tromboembolik hadiseleri de artırır (75). Preeklampside birçok organ disfonksiyonu ortaya çıkar. Bunun nedeni artmış inflamasyon cevabı, IL-6 ve CRP düzeyleri olabilir.

#### **4.8 PREEKLAMPSİDE VE EKLAMPSİDE MATERNAL MORBİDİTE-MORTALİTE**

Ağır hipertansiyon nedeniyle kardiyopulmoner yetersizlik, pulmoner ödem, subkapsüler karaciğer hematomu, akut renal yetersizlik gelişebileceği gibi yüksek oranlarda plasenta dekolmanı ve koagülopati riski bildirilmiştir. Pulmoner ödemin nedenleri iatrojenik sıvı yüklenmesi ve eklampside görülen aspirasyondur. Ani tansiyon artışları serebral ödem, kanama, infarktüs, kafa içi basınç artışı, hipertansif ensefalopati ve komaya neden olabilmektedir. Ağır olgularda retina dekolmanı, görme bulanıklıkları sık görülür. Körlük nadiren ortaya çıkmaktadır ve birinci hafta sonunda ortadan kalkar. Ender olarak birkaç hafta süren psikoz tablosu ortaya çıkmaktadır. Preeklampstiklerde %1-12 oranında HELLP sendromuna rastlanır (76,77).

#### **4.9 PREEKLAMPSİDE FETAL KOMPLİKASYONLAR**

Plasentada oluşan infarktüsler plasental fonksiyonda zayıflamaya neden olmaktadır. Plasental enerji seviyesi de düşmektedir. Bu olaylar neticesinde intrauterin gelişme geriliği görülmektedir. Bu olaya bağımlı olarak fetal dönemde; ölü doğum, hipoksi ve asidoz, konjenital malformasyonlar, neonatal dönemde; hipoglisemi, polisitemi, aspirasyon, uzun vadede düşük IQ, davranış bozuklukları, konvülfif bozukluklar ortaya çıkmaktadır.

Neonatal ölüm nedeni başlıca prematüritedir. Perinatal morbidite nedenleri; respiratuar distres sendromu, intraventriküler hemoraji, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit ve nöbettir (76).

#### **4.10 PREEKLAMPSİNİN ÖNLENMESİ**

Bir hastalığın önlenmesi, o hastalığın etiyolojisinin ve fizyopatolojisinin çok iyi bilinmesi, bu hastalık için yüksek risk grubunda olan hastaların önceden belirlenmesi ve tanınması için gerekli metotların etkinliği ile sağlanabilir. Preeklampsinin önceden belirlenmesi ve erken yakalanması için sayısız klinik, biyofizik ve biyokimyasal testler önerilmiştir. Ancak yazık ki bu testlerin çoğu düşük sensitivite ve düşük pozitif belirleyicilik değerlerine sahip olduklarından klinikte rutin kullanım için uygun değildirler .(78)

Preeklampsisi için hiçbir tarama testi tek başına güvenilir, uygulanabilir ve mali açıdan etkin bulunmamıştır(78,79). Ürik asit en yaygın kullanılan testlerden biridir. Sadece %33 pozitif belirleyicilik değeri vardır ve preeklampsinin önceden

belirlenmesinde yararlı olduğu kanıtlanmamıştır (80). Uterin arter Doppler akım hızı düşük preeklampsi riski taşıyan kadınlar için yararlı bir test olarak bildirilmemiştir(81).

Preeklampsinin önlenmesi için birçok yöntem önerilmiştir. Diyetle ilgili olarak önerilen; magnezyum ve çinko desteği, tuzdan fakir ve proteinden zengin diyet gibi yöntemlerin etkinliği ispat edilememiştir (82). Profilaktik anlamda diüretik ve antihipertansif kullanımının da fayda sağlamadığı gösterilmiştir (83). Günümüzde üzerinde durulan iki yöntem kalsiyum desteği ve düşük doz aspirin tedavisidir.

Günde 2 gr elementer kalsiyum desteğinin hem hipertansif, hem de normotansif gebelerde kan basıncı üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (84). Kalsiyumun hipotansif etkisini hangi yolla yaptığı bilinmemekle birlikte, dolaşımdaki parathormon düzeyini azaltıp, intraselüler kalsiyum miktarında azalmaya neden olarak, arteriolar relaksasyon sonucu, kan basıncını düşürdüğü ileri sürülmektedir.

Aspirin siklooksijenaz enzimini geri dönüşümsüz asetilizasyon ile inaktive ederek prostaglandin sentezini inhibe eder. Düşük doz aspirin (80 mg/gün), TXA<sub>2</sub> / prostasiklin oranını prostasiklin lehine değiştirir. 18. ve 24. gebelik haftalarında uterin Dopplerde rezistans indekste persistan yükselme olan kadınlarda düşük doz aspirin kullanımının gebelik üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir(85).

Preeklampsili kadınların korunmasında belirgin azalmış antioksidan aktivitesi rapor edilmiştir. Antioksidan tedavi preeklampsinin tedavisinde yararı olabileceğini gösterir şekilde endotelial hücre aktivasyonunu azaltır. Ancak preeklampside koruduğunu kanıtlamak için büyük çalışmalar yapılmalıdır (86).

## 5. MATERYAL VE METOD

### 5.1 Hasta seçimi

Çalışmaya Temmuz 2006 ve Temmuz 2007 tarihleri arasında prospektif olarak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisinde preeklampsi tanısı ile yatırılarak takip ve tedavileri yapılan 40 olgu ile sistemik hastalığı olmayan 40 kontrol olgusu dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların her birine katılım sıralarına göre bir numara verilmiştir. Bu yolla laboratuvar değerlendirmelerini yapanlar ve testleri değerlendirenler körlenmiştir.

Grup 1: Preeklampsi (40 hasta)

Grup 2: Kontrol (40 hasta)

Altı saat ara ile en az iki kez ölçülen sistolik kan basıncı 140 mmHg, diastolik basıncı 90 mmHg'nin üzerinde olan, 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzerinde proteinürisi olan gebeler preeklampsi grubuna dahil edildi. Gebeliği boyunca ve postpartum 48 saat içerisinde yukarıdaki bulguların hiçbirisinin tespit edilmediği hastalar ise kontrol grubumuzu oluşturmuştur.

Gruplar neonatal sonuçlar açısından aşağıdaki parametreler yardımı ile kıyaslandı.

- a) Doğum şekli
- b) Doğum ağırlığı
- c) Kord pH
- d) Kord pO<sub>2</sub>
- e) Kord pCO<sub>2</sub>
- f) Yoğun bakım ünitesine yatış
- g) Apgar skoru

1.dakika Apgar skoru < 3, 5. Dakika Apgar skoru < 7; düşük Apgar skoru olarak alındı.

## ÇALIŞMA DIŞI BIRAKMA KRİTERLERİ

Maternal diabet  
Renal hastalık  
Çoğul gebelik  
Fetal anomali  
Kromozomal bozukluk  
IUEF

### 5.2 Mikrobiolojik İncelemeler

Gebelerden kan örnekleri rutinlere ek olarak alındı. Steril tüplerde yaklaşık 30 dakika pıhtılaşması için bekletildikten sonra dakikada 3000 devir ile 10 dakika santrifüj edilerek serum ayrıldı ve analiz yapılana kadar -20 °C’de saklandı.

#### 5.2.1 Serum CMV IgG ve IgM Ölçümü

ELISA yöntemiyle CMV IgM - IgG, Bio-tek ticari kitleriyle çalışıldı.

#### 5.2.2 Serum Klamidya pnömoni IgG ve IgM Ölçümü

Rutinde Klamidya pnömoni antikoru saptamak için kompleman fiksasyon (CF) ve mikroiimmünofloresans yöntemi (mIF) kullanılırken, biz çalışmamız için enzim immunoassay metodunu tercih ettik. CF primer enfeksiyonu yakalayabilse de, Klamidya trakomatis ve C. psittaciyi ayıramaz (87) MIF yöntemi ise teknik olarak başarılı olsa da geniş sayıda bir çalışma için uygun değildir .(88)

Serum Klamidya pnömonia IgM düzeyi BLK Diagnostiks (Badalona/İspanya; ürün kodu BLK 7–512) ile ABBOT AXSYM cihazında ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Klamidya pnömonia IgG ise BLK Diagnostiks (Badalona/İspanya; ürün kodu BLK 7–0511) ticari kiti ile ABBOT AXSYM cihazında ELISA yöntemi ile çalışıldı

#### 5.2.3 Serum H.pylori IgA Ölçümü

Serum H.pylori IgA düzeyi Trinity Biotech (Bray, İrlanda; ürün kodu 6430–29 REVD) ticari kiti ile aynı cihazda ELISA yöntemi ile çalışıldı

#### 5.2.4 Serum CRP Ölçümü

Serum CRP düzeyi DADE-Behring BN2 cihazıyla nefalometri yöntemiyle CRP ve yardımcı reaktifi kiti ile çalışıldı.

### **5.2.5 Serum TNF- $\alpha$ Ölçümü**

Serum TNF- $\alpha$  düzeyi Biosource (California USA, Rev.B8 PR003) ticari kiti ile çalışıldı.

### **5.2.6 İstatistiksel Yöntemler**

Grup karşılaştırmalarında; veriler normal dağılım gösterdiğinde varyans analizi, göstermediğinde Kruskal-Wallis testi uygulandı. Gruplar arası farklılık önemli bulunduğunda, farklılığı yaratan grup ya da grupları belirlemek için Bonferroni düzeltilmesi kullanılarak Mann Whitney U testi yapıldı. İki grup karşılaştırmalarında; veriler normal dağılıma uyuyorsa iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, uymuyorsa Mann Whitney U testi yapıldı. İki değişken arası ilişki kıkare testi ile incelendi. Sürekli iki değişken arasındaki ilişki korelasyon katsayısı hesaplanarak incelendi.

İstatistik işlemleri SPSS 13,0 (*Chicago*, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Tüm istatistiksel testlerde istatistiksel anlamlılığı belirtmek için p değeri kullanıldı,  $p<0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.



## 6. BULGULAR

Çalışmaya prospektif olarak, preeklampsi tanısı ile yatırılarak takip ve tedavileri yapılan 40 olgu ile sistemik hastalığı olmayan 40 kontrol olgusu dahil edildi. Tablo-2'de olguların genel özellikleri izlenmektedir.

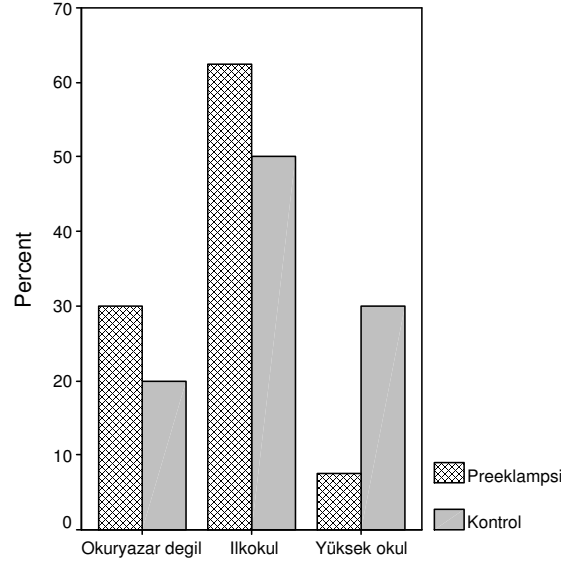
Tablo - 2: Demografik veriler

	PREEKLAMPSİ (N=40)	KONTROL GRUBU (N=40)	P
Maternal yaş*	29.78 ± 5.68	29.55 ± 5.49	0.858
Gestasyonel yaş**	35 (28-39.4)	35 (28-39)	0.560
Gravide**	2 (1-12)	3 (1-12)	0.449
Parite**	1 (0-11)	1 (0-5)	0.541
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )*	29.29 ± 1.76	29.7 ± 1.33	0.292
Kan grubu			
A grubu	19 (47.5)	19 (47.5)	0.929
B grubu	5 (12.5)	4 (10)	
AB grubu	3 (7.5)	2 (5)	
O grubu	13 (32.5)	15 (37.5)	
Önceden preeklampsi n (%)	3 (7.5)	1 (2.5)	0.615
Eğitim durumu (n,%)			
Okur-yazar değil	12 (30)	8 (20)	0.034
İlköğretim	25 (62)	20 (50)	
Yüksek okul	3 (7.5)	12 (30)	

\*ortalama±standart deviasyon

\*\*ortanca (minimum-maksimum)

İki grup arasında maternal yaş, vücut kitle indeksi, sigara içme durumu açısından farklılık yoktu. Hasta ve kontrol grubu eğitim durumu bakımından karşılaştırıldığında hasta grubunda eğitim düzeyinin daha düşük olduğu dikkati çekmektedir (Grafik-1, Tablo-2). Yine hasta grubunda gebelik takibinin anlamlı olarak daha az olduğu görülmektedir (Tablo-2).



Grafik - 1: Eğitim durumu

Tüm olguların biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin dağılımı ve bu parametrelerin karşılaştırılması Tablo-3'te izlenmektedir. Olguların hemoglobin değerleri incelendiğinde her iki grubun benzer olduğu görüldü. Platelet değerleri ise preeklampatik grupta düşüktü. Ürik asid, preeklampatik grupta anlamlı olarak yüksek izlendi ( $5.7 \pm 1.2$  vs  $4.3 \pm 1.03$ (mg/dl) ), ( $p=0,000$ ). Kreatinin açısından gruplar arasında fark yokken, BUN [10 (4–66) vs 9 (2–27)(mg/dl) ], ( $p=0.048$ ) ile preeklampatik grupta fazla idi. AST preeklampatik grupta yüksek iken [25 (11–701) vs 16 (7–41)(u/L) ; ( $p=0.00$ )], ALT da fark izlenmemiştir. LDH ise preeklampatik grupta belirgin olarak yüksekti; [575 (158–3195) vs 345 (196–846) ,(u/L) ( $p=0,001$ )].

CRP preeklampatik grupta; [28 (1.9–196); vs 6.2 (1.2–23)(mg/L) ( $p=0,000$ )] ile anlamlı olarak yüksek bulundu. TNF-alfa ise [0.054 (0.005–1.80), vs 0.035 (0–0.0308)(pg/ml) ( $p =0.017$ )] istatistiksel olarak anlamlı şekilde yine preeklampatik grupta yüksek saptandı.

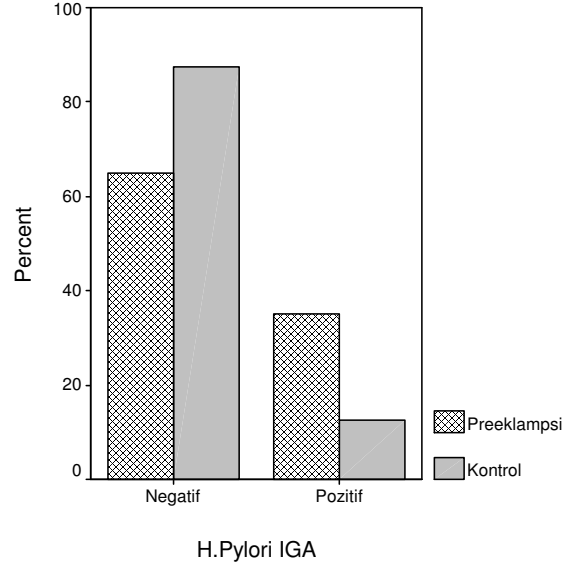
Tablo - 3: Olguların biyokimyasal, hematolojik ve mikrobiyolojik parametreleri

	PREEKLAMPSİ (N=40)	KONTROL GRUBU (N=40)	P
Ürik asit (mg/dl)*	5.7 ± 1.2	4.3 ± 1.03	0.000
Kreatinin (mg/dl)**	0.7 (0.3–6.7)	0.7 (0.2–0.9)	0.199
Hemoglobin (g/dl)*	11.6 ± 1.94	12.1 ± 1.5	0.219
Trombosit*	226600 ± 84844	266410 ± 85240	0.041
AST** birimler(u/L)	25 (11–701)	16 (7–41)	0.000
ALT**(u/L)	14.5 (3–761)	15 (5–34)	0.371
BUN**(mg/dl)	10 (4–66)	9 (2–27)	0.048
LDH**(u/L)	575 (158–3195)	345 (196–846)	0.001
CRP**(mg/L)	28 (1.9–196)	6.2 (1.2–23)	0.000
TNF-alfa**(pg/dl)	0.054 (0.005–1.80)	0.035 (0–0.0308)	0.017
CMV IgM + n (%)	4 (10)	1 (2.5)	0.359
CMV IgG + n (%)	31 (77.5)	31 (77.5)	1
Klamydia IgM + n (%)	12 (30)	11 (27.5)	1
Klamydia IgG + n (%)	15 (37.5)	13 (32.5)	0.815
H.pylori IgA n (%)	14 (35)	5 (12.5)	0.034

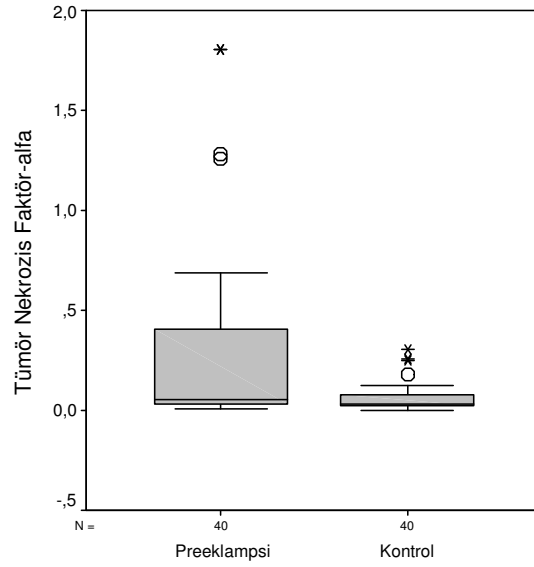
\*ortalama ± standart deviasyon

\*\*ortanca (minimum-maksimum)

CMV IgG ve IgM kıyaslandığında ise; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=1 ve p=0,359). Klamidya IgM ve IgG kıyaslandığında ise yine iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (p=1 ve p=0.385). Fakat H. pylori IgA preeklampitik grupta [14 (%35) vs 5 (%12.5) (p=0,035)] belirgin olarak yüksek saptandı (Grafik-2). Yine TNF-alfa preeklampitik grupta 0.054 (0.005–1.80)(pg/dl) , p=0017 değeri ile anlamlı şekilde yüksek bulundu (Tablo-3) (Grafik-3).



Grafik - 2: H.pylori gruplara göre yüzdeleri



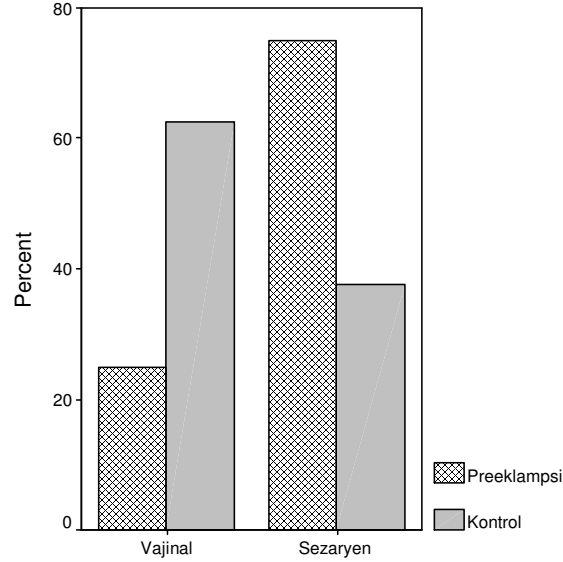
Grafik - 3: TNF- $\alpha$  değerlerinin gruplara göre dağılımı

Tablo-4: Neonatal Sonuçlar

	PREEKLAMPSİ (N=40)	KONTROL GRUBU (N=30)	P
Doğum Şekli n (%)			
Vajinal doğum	10 (25)	25 (62.5)	0.001
Sezaryen	30 (75)	15 (37.5)	
Doğum ağırlığı (gram)*	2200 (700-3800)	3200 (1156-4020)	0.000
Kord pH*	7.3 (6.9-7.3)	7.31 (7.12-7.41)	0.904
Kord PO <sub>2</sub> *	62 (7-89)	61 (10-83)	0.253
Kord PCO <sub>2</sub> *	41 (28-82)	39 (28-65)	0.314
Apgar skoru, 1.dak*	7 (0-9)	8 (5-9)	0.002
Apgar skoru, 5.dak*	9 (0-10)	10 (7-10)	0.001
YBÜ** yatış n(%)	8 (20)	2 (5))	0.087

\* Değerler ortanca (minimum-maksimum) Őeklinindedir

\*\*Yoğun bakım ünitesi



Grafik - 4: Doğum Şekli

Neonatal sonuçlar kıyaslandığında ise bulgular şu şekilde sıralanabilir (Tablo-4):

- 1) Sezaryen doğum preeklampatik grupta anlamlı olarak [30 (%75) vs 15 (%37.5) (p=0,001)] ile fazla idi.
- 2) Yenidoğan ağırlığı preeklampatik grupta düşüktü [2200 (700–3800) vs 3200 (1156–4020), p=0,000] .
- 3) Kord pH, PCO<sub>2</sub> ve PO<sub>2</sub> açısından fark yoktu.
- 4) Preeklampatik hastaların 15'inde (n=40,%37,5)Apgar 1. ve 5. dakika skorları düşüktü (p=0,001 ve p=0,002).
- 5) YBÜ yatış ise preeklampatik grupta fazla idi (p=0,087).

## 7. TARTIŞMA

Preeklampsia tüm gebeliklerin % 6-7'sinde görülen önemli maternal ve perinatal mortalite nedenlerinden biridir. Modern obstetrikte üzerinde çok çalışılan konuların başında gelmektedir. Preeklampsia gelişme riski olan gebeyi önceden saptayabilmek için birçok klinik ve laboratuvar testine başvurulmaktadır. Aile ve obstetrik öykü, seri kan basıncı ölçümleri, göz dibindeki vasküler değişiklikler, roll-over testi, anjiyotensin infüzyon testi, serum ürik asit konsantrasyonu, antitrombin III, atrial natriüretik peptid, estriol ve fibronektin ölçümleri bunlardan bazılarıdır (7,89,90).

Preeklampsia ile maternal hiperlipidemi ve özellikle hipertrigliseridemi beraberlik göstermektedir. Ayrıca preeklampsia spiral arter duvarlarında lipid depo alanları görülebilmektedir. Bu lezyonlar aterosklerotik lezyonların erken evrelerine benzediği için akut ateroskleroz olarak adlandırılmaktadır (40). Son dönemde yapılan bir çalışmada preeklampsi hastalarının % 41'inde desidual spiral arterlerde akut ateroskleroz gösterilmiştir (91).

Bazı enfeksiyöz ajanların endotelial inflamasyon ve hasara yol açtığı konusunda veriler gün geçtikçe artmaktadır. H. pylori bu bakteriyel ajanlardan biridir. H. pylori peptik ülser hastalığı, gastrik kanser ve gastrik lenfoma olgularının çoğundan sorumlu bir ajandır. H. pylori enfeksiyonu ve akut MI arasındaki anlamlı ilişki bazı ülkelerde gösterilmiştir (92). Önemli bir soru koroner arter hastalığında H. pylori enfeksiyonunun nasıl bir patojenik mekanizmayla etkili olduğudur. Deneysel çalışmalar akut olayda bakterilerin rolünü desteklemektedir. Elizalde ve arkadaşlarının çalışmasında sıçanlarda H. pylori enfeksiyonunun platelet agregasyonunu indüklediği gösterilmiştir (93). Byrne ve arkadaşları, H.pylorinin von Willebrand faktörü bağladığını ve glikoprotein Ib ile ilişkiye girip platelet agregasyonunu indüklediğini

göstermiştir (94) Kronik enfeksiyonun ateroskleroz ile ilişkisi açığa çıkartıldıktan sonra, preeklampsi patogenezinde olası yeri ön plana çıkmıştır (95). Enfeksiyon plasental aterosklerozu tetikleyerek preeklampsi prediktörü olabilir mi? Bu amaçla toplumda kronik subklinik enfeksiyon yapma yüzdesi yüksek olan CMV, Klamidya pnömoni ve H. pylori üzerinde tarama yapılmıştır.

Biz de sağlıklı ve preeklampitik gebelerde serum Klamidya pnömoni ve CMV IgM & IgG, H.pylori IgA, CRP ve TNF- $\alpha$  düzeylerini inceledik. Amacımız bu parametrelerin preeklampsili hastalardaki durumunu belirlemek ve maternal - fetal klinik bulgularla korelasyonunu değerlendirmektir.

Peter von Dadelsen ve arkadaşları 2003 yılında bu konudaki ilk çalışmayı yapmışlardır (62). Bu çalışmada erken başlangıçlı preeklampsi (<34 hafta, n=9), geç başlangıçlı preeklampsi (>34 hafta, n=29), normotansif IUGR (doğum ağırlığı <3. percentil, n=33) ve normal gebelik (n=113) gruplarında CMV ve Klamidya pnömoni IgG düzeyleri incelenmiştir. Çalışmada anti-CMV ve anti-Klamidya pnömoni antikoları, erken başlangıçlı preeklampsi grubunda, geç başlangıçlı preeklampsi, normotansif IUGR ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Hatta normotansif IUGR de antikor düzeyinin düşük olduğu izlenmiştir. Bu nokta ise uteroplasental mismatch olarak adlandırılan intrauterin patoloji aynı iken, neden bazı kadınlarda preeklampsiye sebep olup, yani sistemik yanıt olarak cevap verip, diğerlerinde sadece fetal hastalık tablosu olarak kaldığını açıklamaya yardımcıdır. Bu çalışmayı sınırlayan bazı durumlar vardır; en önemlisi yapıldığı üçüncü basamak referans merkezidir. Bu olguların birebir eşleştirilmesine engel olmuştur (Vaka başına 2 kontrol grubu alınmıştır, 18 erken başlangıçlı preeklampsiden 9 tanesi dahil edilmiştir.). Bu bulgu, sonuçların istatistiksel yansımaları bozmaktadır. Bir diğeri ise erken başlangıçlı preeklampsi olgu sayısının gerçekten az olmasıdır (n=9). İki grupta seroprevalansın araştırıldığı reproduktif yaş grubu aynı idi.

Aynı yıl yapılan bir diğeri çalışma ise Heine ve arkadaşları tarafından yürütülmüştür (63). Çalışmaya 37 preeklampitik ve 37 sağlıklı gebe dahil edilmiştir. Her iki grupta Klamidya pnömoni IgG & IgM & IgA ve Klamidya trakomatis ve C.psittaci IgG düzeyleri incelenmiştir. IgG geçirilmiş enfeksiyon, IgM aktif enfeksiyon, IgA ise kronik enfeksiyon göstergesi olması açısından seçilmiştir. Sonuçlarda ise; 37 preeklampitik kadının 25'inde Klamidya pnömoni IgG pozitif iken, kontrol grubunda bu sayı 15 idi. IgA ve IgM için böyle anlamlı bir fark söz konusu değildi. Preeklampitik hastalarda C.psittaci ve C.trakomatis için pozitiflik



gösterilememiştir. Tüm bu bulgular, Klamidya pnömoninin geçmiş, persiste veya kronik aktif enfeksiyonu ile preeklampsiyi ilişkilendirmiştir. Reenfeksiyon veya akut enfeksiyon ile preeklampsinin alakasız olduğunu göstermiştir. Hayvan modellerinde geçirilmiş veya hala aktif kronik enfeksiyonu olan C. pnömoni vakalarında aterosklerotik plaklar oluşmuştur ve akut enfeksiyonda buna rastlanmamıştır ve bu antibiyotik tedavisi ile önlenememiştir. Bu çalışmanın zayıf yönü, patojenler arasında çapraz reaksiyon sonucunda oluşan yalancı pozitifliğin ekarte edilmemesidir.

Klamidya pnömoni preeklampsi riskini nasıl artırır? Preeklampsi iki basamaklı bir sendromdur. İlki anormal plasentasyon ve ikincisi annenin gebeliğe adaptasyonunu bozan sistemik cevaptır. Preeklampsi de spiral arter remodeling tamamlanamaz ve azalmış plasental perfüzyon patolojinin temelidir. Histolojik çalışmalarda spiral arterlerde lipid yüklü köpük hücreleri ve plaklar gösterilmiştir. Klamidya pnömoni arterial hasar alanına monositleri taşıyarak, köpük hücreleri ve plak oluşumuna, tromboza ve böylece ateroskleroza sebep olur ve preeklampsinin ilk basamağı tamamlanır. Klamidya pnömoni endotelial disfonksiyona sebep olarak da preeklampsiyi tetikler. Koroner arter hastalığı ve preeklampsi için C. pnömoni ortak inflamatuvar tetik noktasıdır. Belki de bu üçünün arasındaki ilişki, bir etki değil bir etken olmasıdır.

Denise Raynor ve arkadaşları da benzer bir çalışma yapmışlardır (66). Çalışmaya 81 preeklampitik ve 206 normal gebe dahil edilmiştir. Gruplarda Klamidya pnömoni IgG bakılmıştır. Gruplar arasında göze çarpan bir farka rastlanmamıştır. Hatta şaşırtıcı olarak preeklampitik grupta seropozitivite daha düşüktür. Multipar preeklampitik kadınlarda seropozitiflik, multipar normal gebelere ve nullipar preeklampitik kadınlara oranla belirgin düşük bulunmuştur. Hatta daha önceki gebeliklerinde preeklampsi hikâyesi olup mevcut gebeliğinde de preeklampitik olan multiparlarda daha düşük bulunmuştur. Bu çalışma, immunoassay ile seropozitivite oranı yansıtmanın yetersiz olduğunu düşündürmüştür. Çünkü geçirilmiş ya da kronik enfeksiyonun preeklampsi başlama zamanı ile ilişkisini açığa çıkarılamamıştır. Diğer taraftan ateros ve Klamidya pnömoni ile ilgili çalışmalara bakıldığında çok az hasta dahil edildiği görülmüştür. Yine miyokard infarktüsü (MI) geçirenlerde Klamidya pnömoni antikör titresini tarayan çok geniş bir çalışmada ise çarpıcı olarak MI grubunda yükseklik bulunmamıştır (96).

Multipar preeklampitik ve rekürren preeklampitik hastalarda ise belirgin seroloji düşüklüğünü açıklamak zordur. Fakat bu kadınlarda oluşan preeklampsi daha erken

başlangıçlı ve şiddetli gözükmetedir (66). Muhtemelen bu kadınlarda preeklampsi yatkınlığı oluşturan başka predispozan faktörler mevcuttur. Bu grupta geçirilmiş ve kronik enfeksiyonun preeklampsiyi nasıl önlediği açık değildir. Belki de kronik enfeksiyon preeklampsi zeminindeki inflamatuvar yanıtın etkisini baskılayabilir (97).

Dimitrios ve arkadaşlarının 2005'te yaptığı çalışma (64) 91 gebeyi kapsamaktadır; bu gebelerden 54'ü multipar 37'si nullipar imiş. Hastalar 16–22 gebelik haftalarında olup, 37'sinde diğer gebeliklerinde de preeklampsi öyküsü saptanmış. Kan örnekleri 16–22 ve 28–40. gebelik haftaları arasında alınmış. Klamidya pnömoni IgG & IgM & IgA düzeyleri araştırılmış. Gidişata göre gebelikler normal, gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi olarak sonradan gruplaştırılmış. Olgulardan, erken gebelik döneminde (16–22 hafta) ve pre-delivery, (28–40 hafta) olmak üzere iki kez örnek alınmış. Sonuçlar ilgi çekici gözükmetedir. Seropozitivite oranı %77 olarak saptanmış. Paröz kadınlar nulliparlara oranla belirgin IgM&IgA pozitif bulunmuş. Daha önce geçilmiş preeklampsi öyküsü olan multiparlar is daha önceki öyküsü doğal olan multiparlara oranla belirgin seropozitif tespit edilmiş. Fakat genel bakış ile 3 grup arası fak saptanmamış. Yani preeklampitik grupta pozitiflik gösterilememişse de, subgrup olarak bakıldığında geçirilmiş preeklampsi ile Klamidya pnömoni ilişkilendirilmiştir. Bu çalışma ile ek bir predispozan varlığında, preeklampsi ve Klamidya pnömoni birlikteliği ilişkilendirilebilir. Belki de daha önce preeklampsi öyküsü olan bu kadınlar postnatal periodda enfeksiyonu geçiriyorlardı, belki de neonatal bakım ünitesinde enfeksiyonu kazanmışlardır. Doğum öncesi ve mid-gestasyonel alınan örnekler arasında farka rastlanmamıştır. Klamidya pnömoni endotelyal düz kas hücresi arterial duvar makrofajının içinde kronik enfeksiyonun stimulatörü olarak tetik görevi yapar. Organizma viable olmasa bile, makrofaj içindeki yüksek immünolojik tutumu enflamasyonu tetiklemek için yeterlidir. Yapılan in vitro çalışmalarda Klamidya pnömoninin hücrel immunité üzerinden etkin olduğunu gösterilmiştir; zaten preeklampsi de yüksek olduğu gözükün TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 düzeylerinin daha da yükselmesine sebep olur. Bu sitokinler inflamatuvar yanıtı stimüle eder ve koagülasyon kaskadını bozar. Bu çalışmada seçilen gruplarda % 77 oranında Klamidya pnömoni seropozitivite oranının olması, olguların şehir içi kalabalık kesimden seçilmiş olmasıyla ilgili olabilir. Yine bu hastalardan çoğunun 24. gebelik haftası öncesinde anormal uterin arter doppler bulgusu olması da önemlidir. Bir diğer şık ise ELISA ile çalışılmasıdır.

Multipar preeklampsi öyküsü olan gebelerde, normal obstetrik öyküsü olanlara göre seroprevelans yüksek olsa da, genel olarak gruplar arasında farklılık saptanmamıştır (64). Daha önce Klamidya pnömoni ile enfekte olan bazı kadınlarda ise mevcut gebeliklerinde preeklampsi tespit edilmemiştir (64).

Biz de çalışmamızda 40 preeklamptik ve 40 kontrol hastasını karşılaştırdık. Gruplar arasında Klamidya pnömoni ve CMV IgG ve IgM arasında farklılık saptamadık (Sırasıyla p=1, p=0.385, p=0.359, p=1).

Bu iki enfeksiyöz ajanın toplumda çok yaygın bulunması ve daha çocukluk döneminde organizmayı enfekte etmiş olması, preeklamptik grupta farklılık olmamasını açıklayabilir. Bu sorunu bertaraf edebilmek için yaklaşık 800 hasta ve kontrol grubuna ihtiyaç bulunmaktadır. Yani eğer Klamidya pnömoni preeklampsi etiolojisinde rol oynuyorsa kronik enfeksiyonun konsepsiyon sırasında mevcut olması sonradan reaktifte olmasından daha olasıdır. Çünkü preeklampsi erken gebelikte başlayıp geç semptom verir. Yani eğer Klamidya pnömoni ve preeklampsi arasında bağlantı varsa bu basit ve etkin değildir. Multifaktöriyel etiyojiler kompleksi olan preeklampside, bekli de Klamidya pnömoni, kadınların sadece bir subgrubunda etkindir.

CMV antijenemisi viral yükün miktarı ile koroledir. Klamidya pnömoni IgG miktarı ile ateroskleroz koroledir. Bir hipotezde gebelik ile birlikte hücrel immunitenin zayıflar ve CMV ve Klamidya pnömoni üzerindeki immun supresyon etki kalkar ve mevcut predispozan diğer faktörlerin varlığında uteroplesental mismatch başlar (98).

Preeklampsi ve H.pylori birlikteliği üzerine ilk çalışma 2006'da İtalya'da yapılmıştır (99). 47 preeklamptik gebe ve 47 kontrol gebesinde H.pylori IgG ve CagA (cytotoxin-associated antigenA)proteini taranmıştır. 10 preeklamptik ve 10 normal gebede ise plasenta da PCR ile H.pylori DNA'sı taranmıştır. Seropozitivite ise %51,1 oranı ile preeklamptik kadınlarda fazla çıkmıştır. Yine CagA antijeni %80,9 oranı ile preeklamptik gebelerde fazladır. Bütün plasentalar ise H.pylori DNA için negatiftir. CagA oranındaki bu yüksekliğin sebebi muhtemelen ELISA yerine daha hassas olan immunblot yönteminin kullanılmasıdır. Tüm plasentalarda DNA'ların negatif olması patolojinin lokal olmadığını göstermiştir. Yine H. pylori enfeksiyonu, oluşturduğu inflamasyonun göstergesi olarak, lökosit ve TNF-alfayı da artırır. Biliyoruz ki preeklampside de lökosit & CRP ve TNF- alfa artmıştır (100).

Kontrol gruplarında % 95 oranında H.pylori IgG pozitif olduğundan, seropozitiflik göstermesi açısından IgA'nın daha değerli olduğunu düşünerek, çalışmamızda H.pylori IgA taradık. Preeklampitik grupta % 35 seropozitiflik saptadık (p=0.035).

Latsios ve arkadaşları 83 karotid aterosklerotik spesmen üzerinde çalışmışlardır. PCR ile CMV, Klamidya pnömoni ve H.pylori DNA taramışlardır. Olguların hiçbirinde, CMV DNA saptanmazken, 18 tane Klamidya pnömoni ve sadece iki tane H.pylori DNA saptanmıştır (4).

Adiloğlu ve arkadaşları benzer bir çalışmayı koroner arter spesmenleri üzerinde yapmıştır. 14 koroner arter spesmeni ve kontrol olarak 15 tane (LIMA: Sol (Left) Internal Mammarian Arter) üzerinde H.pylori ve Klamidya pnömoni DNA aranmıştır. İki tane Klamidya pnömoni ve 4 tane H.pylori DNA saptanabilmiştir. Yine DNA pozitif olan olgularda CRP, IL-6 belirgin olarak yüksek izlenmiştir (5). H.pylori ve preeklampsi birlikteliğini aydınlatmak için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç var gibi gözükmektedir.

CRP ve preeklampsi birlikteliği daha önce birçok çalışma ile gösterilmiştir (101)CRP, doku hasarı ve inflamasyonun hassas bir göstergesidir. Üstün ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise preeklampsi şiddeti, CRP ve fibrinojen düzeyi arasında ilişki saptanmıştır (102). 26 hafif, 26 şiddetli preeklampsi ve 26 kontrol gebesi üzerinde yapılan çalışmada; hafif ve şiddetli preeklampsi grubunda, sağlıklı gebelere göre fibrinojen ve CRP düzeyleri belirgin olarak yüksek saptanmış ve bu TA yüksekliği ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmada kronolojik ve gestasyonel yaş ve BMI gruplar arasında koroledir.

Daha önce preeklampsi hikayesi olanlarda CRP yüksekliği gösterilmiştir (103) Aynı zamanda sağlıklı gebelerde de, gebe olmadıkları döneme nazaran CRP yüksektir. (104) Erken gebelik döneminde saptanan CRP yüksekliği ve sonradan oluşan preeklampsi ilişkisini gösteren çalışmaya karşıt olarak preeklampsi gelişen ve normal seyreden gebeliklerin, ikinci trimester CRP düzeylerinin arasında fark olmadığı da gösterilmiştir (105) Bu çalışmada ise CRP ve TA şiddetinin körele olduğu izlenmiştir.

Biz de kendi çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak CRP'yi preeklampsi grubunda belirgin olarak yüksek olarak bulduk ( p=28 (1.9–196); vs 6.2 (1.2–23)(mg/L) (p=0,000)).

Preeklampside TNF yüksekliğini gösteren son çalışma 2006 da Peraçoli ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (106) Çalışmaya 128 kadın dahil edilmiştir: 20 gebe olmayan hasta, 108 gebe: 36 normotansif, 27 gestasyonel hipertansiyon, 45 preeklampitik gebe olarak gruplar belirlenmiştir. Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi grubunda ürik asid ve TNF belirgin yüksek bulunmuştur.

TNF'nin hangi aşamada yükseldiği hala açık değildir. Muhtemelen patofizyolojik olayların oluştuğu erken plasental safhada TNF salınımı olmaktadır, fakat serumda yüksekliği klinik bulgular ortaya çıktığında saptandığı için endotelial hasarı yansıttığı düşünülmektedir

Yükselmiş ürik asid ve proteinüri preeklampsi şiddeti ve perinatal prognozun göstergesidir. İn vitro çalışmalarda ürik asidin mononükleer hücrelerde TNF- $\alpha$  salınımını arttırdığı izlenmiştir (107) Aynı zamanda invivo ürik asid uygulanması makrofajlardan TNF- $\alpha$  üretimine sebep olmuştur. Yüksek ürik asid seviyesi antioksidan etkisi ile serbest radikallere karşı koruyucu etkisi vardır. Bu da TNF- $\alpha$  ve ürik asidin düzeyinin preeklampsi şiddeti ile ilişkili olduğunu destekler. Tedavisi doğum olan preeklampsi de, gerçekten postpartum 72. saat içinde TNF- $\alpha$  düzeylerinde belirgin düşüş olmuştur.

Biz de çalışmamızda bu bulguları destekler şekilde TNF- $\alpha$  ve ürik asid ve düzeyini yüksek bulduk (  $p=0.0017$  ve  $p=0.000$ ).

## 8. SONUÇ

Preeklampitik ve sağlıklı gebeler kıyaslandığında;

- 1) CMV IgM ve IgG düzeyleri arasında fark izlenmemiştir.
- 2) Benzer şekilde Klamidya pnömoni IgG ve IgM düzeyleri açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir.
- 3) H.pylori IgA ise preeklampitik grupta yüksek izlenmiştir.
- 4) CRP preeklampitik grupta belirgin yüksektir.
- 5) Yine TNF-alfa düzeyi preeklampitik grupta yüksek olarak izlenmiştir.

## 9. ÖZET

### **PREEKLAMPSİDE ENFEKTİF VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN PLASENTAL ATEROZ İLE İLİŞKİSİ**

**Amaç;** Bu çalışmadaki amaç preeklampitik gebelerde enfeksiyon tetik mekanizmasını aydınlatmak için, CMV ve Klamidya pnömoni IgG & IgM, H.pylori IgA ve oluşan inflamasyonun pozitif belirteçleri olarak CRP, TNF- $\alpha$  düzeylerini incelemektir. Eğer infeksiyöz yatkınlık gösterilebilirse, preeklampsinin önlenmesinde yeni kapılar açılabilecektir.

**Gereç ve yöntem;** Çalışmaya Temmuz 2006 ve Temmuz 2007 tarihleri arasında prospektif olarak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisinde preeklampsi tanısı ile yatırılarak takip ve tedavileri yapılan 40 olgu ile sistemik hastalığı olmayan 40 kontrol olgusu dahil edilmiştir. Olgular yaş, VKİ, gestasyonel yaş olarak eşleştirildi. Maternal serumda CMV ve Klamidya pnömoni IgG & IgM, H.pylori IgA ve CRP, TNF- $\alpha$  düzeyleri çalışıldı.

**Bulgular;** CRP preeklampitik grupta; [28 (1.9–196) vs 6.2 (1.2–23) (mg/L) (p=0,000)] ile anlamlı olarak yüksek bulundu TNF- $\alpha$  ise [0.054 (0.005–1.80) vs 0.305 (0–0.308) (pg/dl)(p =0.017)] istatistiksel olarak manalı şekilde yine preeklampitik grupta yüksek bulunmuştur.

CMV IgG ve IgM kıyaslandığında ise; gruplar arasında istatistiksel olarak manalı bir fark izlenmemiştir (p=1 ve p=0,359). Klamidya IgM ve IgG kıyaslandığında ise yine iki

grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ( $p=1$  ve  $p=0.385$ ). Fakat H.pylori IgA seropozitivitesi preeklampatik grupta [14 (%35) vs 5 (%12.5) ( $p=0,035$ )] değeri ile belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

**Sonuç;** CMV ve Klamidya pnömoni serolojik olarak gruplar arasında fark göstermezken, CRP, TNF- $\alpha$  ve H.pylori preeklampatik grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek düzeyde bulundu.

**Anahtar kelimeler;** Preeklampsi, H.pylori, Klamidya pnömoni, ateroskleroz.



## SUMMARY

### THE RELATION OF INFECTIOUS AND INFLAMMATORY MARKERS WITH PLACENTAL ATHEROSCLEROSIS IN PREECLAMPSIA

**Aim;** The aim of this study was to compare CRP, TNF- $\alpha$ , CMV, C.pneumonia IgG and IgM levels between preeclamptic and uneventful pregnant womens, to explain the effects of infectious trigger on the placental pathology of preeclampsia.

**Materials and methods;** All cases of preeclamptic pregnant detected at or referred to Inonu Univrsty Faculty of Medicine Gynecology and Obsteric Department between July 2006 and July 2007 were prospectively collected. The study group was a group of 40 women who are preeclamptic. The study also included 40 control subjects who were matched for age, gestational age and body mass index.

**Results;** In the preeclamptic group the level of CRP was significantly higher [28 (1.9–196); vs. 6.2 (1.2–23) (mg/L) (p=0,000)]. Mean plasma TNF- $\alpha$  levels were 0.054 (0.005–1.80) mmol/L'in the study group and 0.305 (0–0.308) mmol/L in normal controls. Plasma H.pylori IgA levels were higher in the study group with the value of [ 14 (35%) vs. 5 (12.5%) (P=0,035)]. There were no significant differences between the two groups, when the plasma levels of CMV and C. Pnömoni IgG and IgM were compared (p=1 and p=0.385).

**Conclusion;** In the present study, serum CRP, TNF- $\alpha$  and H.pylori IgA levels were significantly higher than normal pregnant women.

**Key words;** preeclampsia, h. pylori, chlamydia pneumonia, atherosclerosis.

## 10. KAYNAKLAR

1. Özeren S, Çorakçı A, Mercan R, Yücesoy İ. Preeklampsi Patogenezi ve Profilaksisi. MN DOKTOR 1996; 4/6 Aralık, s365-369
2. Redman CWG, Sargent IL. Placenta debris, oxidative stress and preeclampsia. Placenta 21:597-602, 2000.
3. Peter Von Dadelsen, Laura Magee, Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia normotensive intrauterine growth restriction, Acta obstet gynecol stand 2002,81;642-648
4. Latsios G, Saetta A, Michalopoulos NV, Agapitos E, Patsouris E. Detection of cytomegalovirus, Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae DNA in carotid atherosclerotic plaques by the polymerase chain reaction, Acta Cardiol. 2004 Dec; 59(6):652-7.
5. Adiloğlu AK, Ocal A, Can R, Duver H, Yavuz T, Aridogan BC. Detection of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae DNA in human coronary arteries and evaluation of the results with serologic evidence of inflammation. Saudi Med J. 2005 Jul;26(7):1068-74
6. Shigero Saito, Masatoshi Sakai, Th1/Th2 Balance in preeclampsia, Journal of Reproductive Immunology 59(2003)161-163.
7. Taner MZ. Gebeliğin hipertansif hastalıkları. In: Gebelik ve Sistemik Hastalıklar. Yamaç K, Gürsoy R, Çakır N (eds), 2002, Medikal Nobel Basın Yayın, s482-511
8. Williams Obstetrics 21. International edition 2001, chapter 56.

9. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:307-312.
10. Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of preeclampsia. *Placenta* 2002;23:359-372
11. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and Pathogenesis of Preeclampsia. *Am j obstet. Gynecol* 1998;179:1359-75
12. I JM. Preeclampsia: What we know and what we do not know. *Semin Perinatol* 24:24-28, 2000
13. Bardequez AD, McNeerney R, Frieri M, Verma UL, Tejani N. Cellular immunity in preeclampsia: alterations in T-lymphocyte subpopulations during early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;77:859-68
14. Rappaport VJ, Hirata G, Kim Yap H, Jordan SC. Anti-vascular endothelial cell antibodies in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:138-46
15. Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *PSEBM* 1999; 222: 222-23
16. Butterworth BH, Greer IA, Liston WA, haddad NG, Johnston TA. Immunohistochemical localization of neutrophil elastase in term placenta decidua and myometrium in pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynecol* 1991;98:929-933
17. Hallak Mordechai. Hypertension in pregnancy. In: James DK, Steer PS, Weiner CP, Gonik B eds. *High Risk Pregnancy Management Options*. WB Saunders, 2<sup>nd</sup> ed, London, 1999; 639-60
18. Mills JL, DerSimonian R, Raymond E, Morrow JD, Roberts LJ, Clemens JD, Hauth JC, Catalano P, Sibai B, Curet LB, Levine RJ. Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia: a multicenter prospective study. *JAMA* 2000; 283:1568-1569.
19. Walsh SW, Behr MJ, Allen NH. Placental prostacyclin production in normal and toxemic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:110-5
20. Endersen MJ, Lorentzen B, Henriksen T. Increased lipolytic activity and high ratio of free fatty acids to albumin in sera from women with preeclampsia leads to triglyceride accumulation in cultured endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:440-447.

21. Wakatsuki A, Ikenoue N, Okatani Y, Shinohara K, Fukaya T. Lipoprotein particles in preeclampsia: susceptibility to oxidative modification. *Obstet Gynecol* 2000;96:55-9.
22. Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D, Paul RH. National Institute of Health and Human Development Network of Maternal Fetal Medicine Units: Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:642.
23. Endersen MJ, Lorentzen B, Henriksen T. Increased lipolytic activity and high ratio of free fatty acids to albumin in sera from women with preeclampsia leads to triglyceride accumulation in cultured endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:440-447.
24. The placenta and fetal membranes. In: Williams Obstetrics, Cunningham GF, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hanks GDV, Clark S (eds), Appleton & Lange, 1997, pp 95-125
25. Salafia CM, Pezullo JC, Lopez-Zeno JA, Simmens S, Minior VK, Vintzileos AM. Placental pathology of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1097-1105.
26. Redman CWG, Sargent IL. Placental debris, oxidative stress and preeclampsia. *Placenta* 2000;21:597-602
27. Lim K, Zhou Y, Janatpour M, McMaster M, Bass K, Chun S, Fisher SJ. Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in preeclampsia. *Am J Pathol* 1997;151:1809-1818.
28. Khong TY, Pearce JM, Robertson WB. Acute atherosclerosis in preeclampsia: Maternal determinants and fetal outcome in the presence of the lesion. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:360-363.
29. Jones CJ, Fox H. An Ultrastructural and ultrahistochemical study of the human placenta in maternal preeclampsia. *Placenta* 1980;1:61-76.
30. Roberts JM. Pregnancy-related hypertension. In: Creasy R, Resnik R: *Maternal Fetal Medicine*, 4<sup>th</sup> ed, USA: WB Saunders Company, 1999:833-871.
31. Salafia CM, Pezullo JC, Ghidini A, Lopez-Zeno A, Whittington S. Clinical correlations of patterns of placental pathology in preterm preeclampsia. *Placenta* 1998;19:67-72.
32. Sözmen EY. Yaşlanma Biokimyası. In: İnsan Biokimyası. Onat T, Emerk K, Sözmen EY (eds), Palme Yayıncılık, 2002, Ankara, sayfa 617-667.

33. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol*, 1989; 161: 1200-4.
34. Redman CWG. The placenta, pre-eclampsia and chronic villitis. In: Redman, CWG, Sargent, IL, Starkey, PM (eds): *The Human Placenta*. Oxford: Blackwell Scientific, 1993: pp 433–67.
35. Redman CWG, Sargent IL. Placental debris, oxidative stress and pre-eclampsia. *Placenta*, 2000; 21: 597-605
36. von Dadelszen P, Magee LA, Marshall JC, Rotstein OD. The maternal syndrome of preeclampsia: a forme fruste of the systemic inflammatory response syndrome. *Sepsis*, 2000; 4: 43–7
37. Efrati P, Presentey B, Margalith M, Rozenszajn L. Leuko- cytes of normal pregnant women. *Obstet Gynecol*, 1964;23: 429–32.
38. von Dadelszen P, Watson RWG, Noorwali F, Marshall JC, Parodo J, Farine D, Lye SJ, Ritchie JWK, Rotstein OD. Maternal neutrophil apoptosis in normal pregnancy, preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 181: 408–14.
39. de Wolf F, Brosens I, Renaer M. Fetal growth retardation and maternal arterial supply of the human placenta in the absence of sustained hypertension. *Br J Obstet Gynaecol*, Hertig AT. Vascular pathology in the hypertensive albumi- nuric toxemias of pregnancy. *Clinics*, 1945; 4: 602–14.
40. Hertig AT. Vascular pathology in the hypertensive albumi- nuric toxemias of pregnancy. *Clinics*, 1945; 4: 602–14.
41. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, Van Assche A, McFadyen IR. Immunohistochemical detection of lipopro- tein (a) in the wall of placental bed spiral arteries in normal and severe preeclamptic pregnancies. *Placenta*, 1994; 15:511–24.
42. Marín R, Gorostidi M, Portal CG, Sá nchez M, Sá nchez E, Alvarez J. Long- term prognosis of hypertension in preg- nancy. *Hypertens Pregn*, 2000; 19: 199–209
43. Chesley LC. Recognition of the long-term sequelae of ec- lampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 182: 249–50.

44. Chaouat G, Menu E, de Smedt D, Khrihnan L, Hui L, Assal Meliani A, Martal J, Raghupathy R, Wegmann TG. The emerging role of IL-10 in pregnancy. *Am J Reprod Immunol*, 1996; 35: 325–9.
45. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis – an update. *New Engl J Med*, 1986; 314: 488–500.
46. Schussheim AE, Fuster V. Antibiotics for myocardial infarction? A possible role of infection in atherogenesis and acute coronary syndromes. *Drugs*, 1999; 57: 283–91.
47. Blasi F, Denti F, Erba M, Cosentini R, Raccanelli R, Rinaldi A, Fagetti L, Esposito G, Ruberti U, Allegra L. Detection of *Chlamydia pneumoniae* but not *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms. *J Clin Microbiol*, 1996; 34: 2766–9.
48. Hendrix MG, Salimans MM, van Boven CP, Bruggeman CA. High prevalence of latently present cytomegalovirus in arterial walls of patients suffering from grade III atherosclerosis. *Am J Pathol*, 1990; 136: 23–8
49. Melnick JL, Adam E, DeBakey ME. Cytomegalovirus and atherosclerosis. *Bioessays*, 1995; 17: 899–903
50. Gurfinkel E, Bozovich G, Beck E, Testa E, Livellara B, Mautner B. Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with acute non-Q-wave coronary syndromes. The final report of the ROXIS Study. *Eur Heart J*, 1999; 20:121-7
51. Laifer SA, Ehrlich GD, Huff DS, Balsan MJ, Scantlebury VP. Congenital cytomegalovirus infection in offspring of liver transplant recipients. *Clin Infect Dis*, 1995; 20: 52–5.
52. Radcliffe JJ, Hart CA, Francis WJ, Johnson PM. Immunity to cytomegalovirus in women with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol Microbiol*, 1986; 12: 103–5.
53. Obata NH, Kurauchi O, Kikkiwa F, Yamada M, Fukuda Y, Itakura A. Preeclampsia with fetal death in a patient with schistosomiasis japonica. *Arch Gynecol Obstet*, 1998; 261: 101–2.
54. Wilson J, Walthert SE, Gillett WR. *Strongyloides stercoralis* and severe pre-eclampsia. *NZ Med J*, 1998; 111: 83.

55. Savidge JA, Gilbert GL, Fairley KF, McDowall DR. Bacteriuria due to *Ureaplasma urealyticum* and *Gardnerella vaginalis* in women with preeclampsia. *J Infect Dis*, 1983;148: 608
56. Gilbert GL, Garland SM, Fairley KF, McDowall DM. Bacteriuria due to ureaplasmas and other fastidious organisms during pregnancy. prevalence and significance. *Pediatr Infect Dis*, 1986; 5: S239-43.
57. Mittendorf R, Lain KY, Williams MA, Walker CK. Preeclampsia: a nested, case-control study of risk factors and their interactions. *J Reprod Med*, 1996; 41: 491-6.
58. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet*, 1994; 343: 619-9.
59. MG Revello and Giuseppe Gerna. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human CMV infection. *Journal of Clinical Virology*, 29(2004),71-83
60. Valantine HA, Gao SZ, Menon SG, Renlund DG, Hunt SA, Oyer P, Stinson EB, Brown BW Jr, Merigan TC, Schroeder JS. Impact of prophylactic immediate posttransplant ganciclovir on development of transplant atherosclerosis: a post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled study. *Circulation*, 1999; 100: 61-6.
61. Saetta A, Agapitos E, Davaris PS. Determination of CMV placentitis. Diagnostic application of polymerase chain reaction. *Virchows Arch*, 1998;432:
62. von Dadelszen P, Magee LA, Kraiden M, Alasaly K, Popovska V, Devarakonda RM, Money DM, Patrick DM, Brunham RC. Levels of antibodies against cytomegalovirus and *Chlamydia pneumoniae* are increased in early onset preeclampsia. *BJOG*. 2003 Aug;110(8):725-30.
63. Heine RP, Ness RB. Seroprevalence of antibodies to *Chlamydia pneumoniae* in women with preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2003 Feb;101(2):221-6.
64. Goulis DG, Chappell L, Gibbs RG, Williams D, Dave JR, Taylor P, de Swiet M, Poston L, Williamson C. Association of raised titres of antibodies to *Chlamydia pneumoniae* with a history of preeclampsia. *BJOG*. 2005 Mar;112(3):299-305.

65. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Mäkelä PH, Huttunen JK, Valtonen V. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet*. 1988 Oct 29;2(8618):983-6
66. Raynor BD, Bonney EA, Jang KT, Coto W, Garcia MS. Preeclampsia and Chlamydia pneumoniae: is there a link? *Hypertens Pregnancy*. 2004;23(2):129-34.
67. Suerbaum S, Michetti P. H. pylori infection. *N. England J Med* 2002;347:1175-1186
68. Davì G, Neri M, Falco A, Festi Helicobacter pylori infection causes persistent platelet activation in vivo through enhanced lipid peroxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Jan;25(1):246-51.
69. Adiloglu AK, Can R, Nazli C, Ocal A, Ergene O, Tinaz G, Kisioglu N. Ectasia and severe atherosclerosis: relationships with chlamydia pneumoniae, helicobacter pylori, and inflammatory markers. *Tex Heart Inst J*. 2005;32
70. Pasceri V, Cammarota G, Patti G, Cuoco L, Gasbarrini A, Grillo RL, Fedeli G, Gasbarrini G, Maseri A. Association of virulent Helicobacter pylori strains with ischemic heart disease. *Circulation*. 1998 May 5;97(17):1675-
71. 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.
72. Lefevre G, Berkane N, Uzan S, Etienne J. Preeclampsie et radcaux libres oxygenes. *Ann Biol clin* 1997;55:443-50.
73. Kharb S. Vitamin E and C in preeclampsia. *Europ J Obstet Reprod Biol* 2000;93:37-39.
74. Van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H, et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1146-50.
75. Mello G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C, Lojacono A, Frusca T, Facchinetti F, Benedetto C. Thrombophilia Is Significantly Associated With Severe Preeclampsia. Results of a Large- Scale, Case-Controlled Study. *Hypertension*. 2005 Oct 24;
76. Steegers EAP, van der Post JAM. Hypertension in pregnancy. In: Kurjak A (ed). *Textbook of Perinatal Medicine*, The Parthenon Publishing Group, London, 1998;1889-1911.



77. Sibai BM. Eclampsia: Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1049.
78. Friedman SA, Lindheimer MD. Prediction and differential diagnosis. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, eds. *Chesley's Hypertensive disorders in pregnancy*. Stamford, connecticut: Appleton and Lange, 1999: 201-27.
79. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, Propert K, Macones GA. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 589-94.
80. Lim KH, Friedman SA, Ecker JL, Kao L, Kilpatrick SJ. The clinical utility of serum uric acid measurements in hypertensive disease of pregnancy. *Am J Obstet gynecol* 1998; 178: 1067-71.
81. Irion O, Masse J, Forest JC, Moutquin JM. Prediction of preeclampsia, low birthweight for gestation and prematurity by uterine artery blood flow velocity waveform analysis in low risk nulliparous women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 422-29.
82. Gardner MO, Monga M. Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecol Clinics of North America*. 2004 ;31(2) : 223-41.
83. Sibai BM, Akl S, Fairlie F, Moretti M. A protocol for managing severe preeclampsia in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:733-38.
84. Repke JT. Calcium, Magnesium and zinc supplementation and perinatal outcome. *Clinical Obstet and Gynecol*. 1991; 34: 262-267.
85. Coomarasamy A, Papaianou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for the prevention of preeclampsia in woman with abnormal uterine artery Doppler: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 861-6.
86. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *Br j Obstet Gynecol* 1998; 105:1177-84.
87. Westrom LV. Chlamydia and its effect on reproduction. *J Br Fer Soc*. 1996;1(1):23-30.
88. Paavonen J, Lehtinen M. Chlamydial pelvic inflammatory disease. *Hum Reprod Update*. 1996 Nov Dec;2(6):519-29. Review.
89. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, Propert K, Macones GA. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:589-94.

90. Myatt L, Miodovnik M. Prediction of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999;23:45-57.
91. Harsem NK, Roald B, Braekke K, Staff AC. Acute atherosclerosis in decidual tissue: not associated with systemic oxidative stress in preeclampsia. *Placenta*. 2007; 28(8-9):958-64)
92. Pellicano R, Fagoonee S, Rizzetto M, Ponzetto A (2003) Helicobacter pylori and coronary heart disease: which directions for future studies. *Critical Rev Microbiol* 29:351–359).
93. (Elizalde JI, Gomez J, Panes J, Lozano M, Casadevall M, Ramirez J, Pizcueta P, Marco F, Rojas FD, Granger DN, Pique JM (1997) Platelet activation in mice and human Helicobacter pylori infection. *J Clin Invest* 100:996–1005)
94. Byrne MF, Kerrigan SW, Corcoran PA, Atherton JC, Murray FE, Fitzgerald DJ, Cox DM (2003) Helicobacter pylori binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation. *Gastroenterology* 124:1846–1854).
95. Ngeh J, Gupta S. Inflammation, infection and antimicrobial therapy in coronary heart disease--where do we currently stand? *Fundam Clin Pharmacol*. 2001 Apr;15(2):85-93. Review.
96. Nieto FJ, Folsom AR, Sorlie PD, Grayston JT, Wang SP, Chambless LE. Chlamydia pneumoniae infection and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 1999 Jul 15;150(2):149-56.
97. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Feb;180(2 Pt 1):499-506. Review.
98. Tanaka A, Hirota K, Takahashi K, Numazaki Y. Suppression of cell mediated immunity to cytomegalovirus and tuberculin in pregnancy employing the leukocyte migration inhibition test. *Microbiol Immunol*. 1983;27(11):937-43.
99. Ponzetto, Simona, Ettore. Pre-eclampsia is associated with Helicobacter pylori seropositivity in Italy. *J Hypertens*. 2006 Dec;24(12):2445-9.
100. Vince GS, Starkey PM, Austgulen R, Kwiatkowski D, Redman CW. Interleukin-6, tumour necrosis factor and soluble tumour necrosis factor receptors in women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995 Jan;102(1):20-5.
101. Paternoster DM, Fantinato S, Stella A, Nanhornuè KN, Milani M, Plebani M, Nicolini U, Girolami A. C-reactive protein in hypertensive disorders in pregnancy. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006 Jul;12(3):330-7.

- 102.** Ustün Y, Engin-Ustün Y, Kamaci M. Association of fibrinogen and C-reactive protein with severity of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Aug 1;121(2):154-8.
- 103.** Vickers M, Ford I, Morrison R, Prescott G, Watson S, Hannaford P, Smith C, Campbell D, Greaves M. Markers of endothelial activation and atherothrombosis in women with history of preeclampsia or gestational hypertension. *Thromb Haemost.* 2003 Dec;90(6):1192-7.
- 104.** Sacks GP, Studena K, Sargent K, Redman CW. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Jul;179(1):80-6.
- 105.** Tjoa ML, van Vugt JM, Go AT, Blankenstein MA, Oudejans CB, van Wijk IJ. Elevated C-reactive protein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Reprod Immunol.* 2003 Jun;59(1):29-37.
- 106.** Peraçoli JC, Rudge MV, Peraçoli MT. Tumor necrosis factor-alpha in gestation and puerperium of women with gestational hypertension and pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2007 Mar;57(3):177-85.
- 107.** Mustaphi R, Gopalan S, Dhaliwal L, Sarkar AK. Hyperuricaemia and perinatal outcome in pregnancy induced hypertension. *J Indian Med Assoc.* 1994 Oct;92(10):331-2.