

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**PREEKLAMPSİ TANISI ALAN VE ALMAYAN GEBELERDE
PENTRAKSİN 3, PLASENTAL PROTEİN 13 DÜZEYLERİ
VE BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. FADİME PINAR ATEŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2022

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**PREEKLAMPSİ TANISI ALAN VE ALMAYAN GEBELERDE
PENTRAKSİN 3, PLASENTAL PROTEİN 13 DÜZEYLERİ
VE BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. FADİME PINAR ATEŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. ALİ MUHTAR TİFTİK

KONYA, 2022

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Ali Muhtar TİFTİK'e,

Asistanlık eğitimime katkı ve desteklerinden dolayı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Mehmet AKÖZ hocama,

Bilgi ve mesleki deneyimlerini esirgemeyen ve tez çalışmamda yardımlarından dolayı şükran borçlu olduğum Dr. Öğretim Üyesi İbrahim KILINÇ hocama,

İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik E.A.H. Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalındaki kıymetli hocalarım Doç. Dr. Banu İŞBİLEN BAŞOK ve Doç. Dr. Ayfer ÇOLAK'a,

Tez çalışmamın klinik bölümüne destek olan sayın Prof. Dr. Kazım GEZGİNÇ ve Arş. Gör. Dr. Arif Caner ERDOĞAN'a,

Tez çalışmamaya yardımcı olan teknisyen arkadaşlarım Yasemin MIHÇI ve Nurgül EROĞLU'na,

Tez çalışmamın istatistik kısmına yardımcı olan Dr. Öğretim Üyesi Buğrahan EMSEN ve Arş. Gör. Dr. Kadir KABA'ya,

Kendilerinden çok şey öğrendiğim asistan arkadaşlarıma ve laboratuvar teknisyenlerimize,

Tez çalışması finansörü olan Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Projeleri Birimi'ne

Destek ve sabırlarından dolayı anneme, babama, kardeşime, eşime ve çocuklarıma

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Mart, 2022

Dr. Fadime PINAR ATEŞ

ÖZET

Preeklampsi Tanısı Alan ve Almayan Gebelerde Pentraksin 3, Plasental Protein 13 Düzeyleri ve Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Araştırılması

Dr. FADİME PINAR ATEŞ

UZMANLIK TEZİ

Konya, 2022

AMAÇ: Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimester döneminde olan preeklampsi tanısı almış gebeler ile normal arter kan basıncına sahip gebelerin serum pentraksin 3 ve plasental protein 13 düzeylerinin kıyaslanması ve bu verilerin albümin, laktat dehidrogenaz, ürik asit, trombosit sayısı parametreleri ile karşılaştırılarak elde edilen bulguların preeklampsi tanı ve patogenezine ne tür katkı sağlayacağını belirlenmesidir.

YÖNTEM: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Ocak 2020-Ocak 2021 tarihleri arasında başvuran 40'ı preeklampsi tanısı almış toplam 80 gebenin takipleri esnasında alınmış venöz kan örnekleri ile çalışıldı. 20-40 yaş aralığında ve 24. ve 40. gebelik haftaları arasında olan gebeler 32. gebelik haftası kıstas alınarak 2 alt gruba ayrıldı. Pentraksin 3 ve plasental protein 13 düzeyleri sandivich ELISA yöntemi (Bioassay Technology, Shanghai, China) ile çalışıldı. Elde edilen veriler serum albümin, laktat dehidrogenaz, ürik asit ve tam kan trombosit sayısı düzeyleriyle kıyaslandı.

BULGULAR: Normal kan basınçlı gebelerle kıyaslandığında preeklampşik gebe grubunda serum pentraksin 3 ve plasental protein 13 düzeylerinde birbirleriyle pozitif yönde korele olan azalma saptandı. Preeklampsi grubunda saptanan plasental protein 13 seviyelerinde azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Preeklampsi grubundaki albümin ve trombosit düzeylerinde azalma, laktat dehidrogenaz ve ürik asit düzeylerinde artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca preeklampsi grubunda saptanan laktat dehidrogenaz düzeylerindeki artış ile trombosit sayısı ve albümin düzeylerinde azalma arasında negatif yönde korelasyon saptandı.

SONUÇ: Preeklampsi hastalarında saptanan plasental protein 13 düzeylerinde azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup; plasental protein 13'ün ikinci ve üçüncü trimester gebelerde preeklampsi değerlendirmesinde kullanılabilir olduğu kanaati oluşmuştur.

Anahtar Kelimeler: Pentraksin 3, Plasental Protein 13, Preeklampsi

ABSTRACT

Investigation Of Pentraxin 3, Placental Protein 13 And Some Biochemical Parameter's Levels In Pregnants With And Without Preeclampsia Diagnosis

Dr. Fadime PINAR ATEŞ

Konya, 2022

OBJECTIVE: Comparison of serum pentraxin 3 and placental protein 13 levels of pregnant women diagnosed with preeclampsia in the second and third trimesters of pregnancy and those with normal blood pressure, and comparing these data with the parameters of albumin, lactate dehydrogenase, uric acid, platelet count, and what the results of the findings mean on the diagnosis and pathogenesis of preeclampsia determining how to make a contribution.

METHOD: Venous blood samples taken from Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Gynecology and Obstetrics Clinic during the follow-up of a total of 80 pregnant women, 40 of whom had preeclampsia, were studied from January 2020 to January 2021. Pentraxin 3 and placental protein 13 levels were studied using the sandwich ELISA method. Data were compared with albumin, lactate dehydrogenase, uric acid and platelet levels.

RESULTS: When compared with pregnant women with normal blood pressure, a decrease in serum pentraxin 3 and placental protein 13 levels, which were positively correlated with each other, was found in the preeclamptic pregnant group. The decrease in placental protein 13 levels in the preeclampsia group was found to be statistically significant. Decrease in albumin and thrombocyte levels, and increase in lactate dehydrogenase and uric acid levels in the preeclampsia group were found to be statistically significant. In addition, a negative correlation was found between the increase in lactate dehydrogenase levels and the decrease in platelet count and albumin levels in the preeclampsia group.

CONCLUSION: The decrease in placental protein 13 levels detected in preeclampsia patients was found to be statistically significant; It has been concluded that placental protein 13 can be used in the evaluation of preeclampsia in second and third trimester pregnancies.

Keywords: Pentraxin 3, Placental Protein 13, Preeclampsia

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLOLAR	viii
ŞEKİLLER.....	ix
SİMGELER.....	x
KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Gebelikte Görülen Hipertansif Hastalıklar	2
2.1.1 Kronik Hipertansiyon	2
2.1.2 Gestasyonel Hipertansiyon.....	2
2.1.3 Kronik Hipertansiyon Varlığında Süperempoze Preeklampsi.....	3
2.1.4 Preeklampsi.....	4
2.1.4.1 Preeklampsi İnsidansı	5
2.1.4.2 Preeklampsi Risk Faktörleri.....	5
2.1.4.3 Preeklampsi Patogenezi.....	6
2.2. Pentraksin 3	11
2.3. Plasental Protein 13.....	17
2.4. Diğer Biyokimyasal Parametreler	21
2.4.1 Albümin.....	21
2.4.2 Laktat Dehidrogenaz.....	22
2.4.3 Ürik Asit	23
2.4.4 Trombosit Sayısı.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Gereçler	25
3.1.1 Çalışma Grupları	25
3.1.2 Dışlama Kriterleri.....	25
3.1.3 Örnek Alımı	25
3.1.4 Kullanılan Kitler.....	25
3.1.5 Kullanılan Cihazlar	26
3.2. Örneklerin Çalışılması	26

3.2.1 Pentraksin 3 Düzeylerinin Belirlenmesi	26
3.2.2 Plasental Protein 13 Düzeylerinin Belirlenmesi	267
3.2.3 Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Çalışılması.....	278
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	28
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	48
7. KAYNAKLAR.....	50
8. EKLER.....	57



TABLULAR

- Tablo 1.** Preeklampitik ve Normotansif Gebelerde Serum Biyokimyasal Parametre Düzeyleri (sayfa 31)
- Tablo 2.** Alt Gruplarda BMI Değerleri (sayfa 33)
- Tablo 3.** Alt Gruplarda Pentraksin 3 Düzeyleri (sayfa 34)
- Tablo 4.** Alt Gruplarda Plasental Protein 13 Düzeyleri (sayfa 35)
- Tablo 5.** Alt Gruplarda Albümin Düzeyleri (sayfa 35)
- Tablo 6.** Alt Gruplarda LDH Düzeyleri (sayfa 36)
- Tablo 7.** Alt Gruplarda Ürik Asit Düzeyleri (sayfa 36)
- Tablo 8.** Alt Gruplarda Trombosit Sayısı Düzeyleri (sayfa 37)
- Tablo 9.** Plasental Protein 13 ve Pentraksin 3 Arasındaki Korelasyon İlişkisi (sayfa 37)
- Tablo 10.** Pentraksin 3 ve Plasental Protein 13'ün Diğer Biyokimyasal Parametreler ile Korelasyon İlişkisi (Spearman Korelasyon Analizi) (sayfa 38)
- Tablo 11.** LDH ile Albümin ve Trombosit Sayısı arasında Korelasyon İlişkisi (Pearson Korelasyon Analizi) (sayfa 39)

ŞEKİLLER

- Şekil 1.** Preeklampside Anormal Plasentasyon (sayfa 7)
- Şekil 2.** Pentraksin 3'ün Yapısı (sayfa 12)
- Şekil 3.** Pentraksin 3 Absorbans-Konsantrasyon Grafiği (sayfa 27)
- Şekil 4.** Plasental Protein 13 Absorbans-Konsantrasyon Grafiği (sayfa 28)
- Şekil 5.** Preeklampitik ve Normotansif Gruplarda Plasental Protein 13 Düzeyleri (sayfa 31)
- Şekil 6.** Preeklampitik ve Normotansif Grupta Albümin, LDH, Ürik Asit ve Trombosit Sayısı Düzeyleri (sayfa 32)
- Şekil 7.** Alt Gruplarda Pentraksin 3 Düzeyleri (sayfa 34)
- Şekil 8.** Alt Gruplarda Plasental Protein 13 Düzeyleri (sayfa 35)
- Şekil 9** Pentraksin 3/Plasental Protein 13 Saçılım Grafiği (sayfa 38)

SİMGELER

G:	Gebe
N:	Normal kan basıncı değerleri olan gebe
P:	Preeklampitik gebe

KISALTMALAR

ACOG:	Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Derneği
Alb:	Albümin
ALT:	Alanin Transaminaz
AST:	Aspartat Transaminaz
AT-II:	Anjiyotensin II
BMI:	Vücut Yüzey İndeksi (Body Mass Index)
CRD:	Karbonhidrat Tanıma Alanı
ELISA:	Enzim Bağlı İmmünosorbant Yöntem (Enzyme Linked Immünosorbant Assay)
FGF2:	Fibroblast Growth Faktör 2
G1P:	Gebelik haftası 32'den küçük olan preeklampitik gebeler
G2P:	Gebelik haftası 32 ve üzeri olan preeklampitik gebeler
G3N:	Gebelik haftası 32'den küçük olan normotansif gebeler
G4N:	Gebelik haftası 32 ve üzeri olan normotansif gebeler
IFI16:	Gama İnterferon ile İndüklenebilir Protein 16
IL-1:	İnterlökin-1
IL-6:	İnterlökin-6
IQR:	Çeyrekler Arası Aralık
IUGR:	İntrauterin Büyüme Geriliği
IVF:	İn vitro Fertilizasyon
HLA:	Doku Uyumluluk Antijeni (Histocompatibility Locus Antigen)
KpOmp-A:	Klebsiyella Pnömonia Dış Membran Proteini A
LDH:	Laktat Dehidrogenaz
MI:	Miyokard İnfarktüsü
MCP:	Monosit Kemoatraktan Protein
MPV:	Ortalama Trombosit Hacmi
NF-κB:	Nükleer Faktör-Kappa B
OD:	Optik Dansite (ELISA)

OGTT:	Oral Glukoz Tolerans Testi
PDW:	Trombosit Dağılım Genişliği
PE:	Preeklampsi
PGI2:	Prostosiklin
PIGF:	Plasental Büyüme Faktörü
Plt:	Trombosit
PTX 3:	Pentraksin 3
PP-13:	Plasental Protein 13
PRM:	Patern Tanıma Molekülleri
sEng:	Soluble Endoglin
sFlt-1:	Soluble Fms Benzeri Tirozin Kinaz-1
SLE:	Sistemik Lupus Eritematozis
sPRM:	Sıvı Faz Patern Tanıma Molekülleri
SS:	Standart Sapma
S1P:	Sfingozin 1 Fosfat
TF:	Doku Faktörü
TGF-β:	Transforming Growth Faktör- β
TSG 6:	TNF ile İndüklenen Protein 6
TxA2:	Tromboksan A2
VEGF:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
ÜA:	Ürik Asit

1. GİRİŞ

İrk ve bölgeye göre değişmekle birlikte gebeliklerin %2-8'inde hipertansif hastalıklar görülmektedir. Gebelikte görülen hipertansif hastalıkların en sık görüleni preeklampsidir. Gebelikteki hipertansif hastalıklar maternal-fetal morbidite ve mortalite sebebi olması nedeniyle önemlidir (ACOG, 2019). T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü 2019 yılı verilerine göre ülkemizde anne ölüm oranı 100.000 canlı doğumda 13,1'dir. Preeklampsi-eklampsi ülkemizde anne ölüm nedenleri arasında ikinci sıradadır (%17). Preeklampsi uzun yıllardır bilinen bir hastalık olmasına rağmen tam bir medikal tedavisi yoktur, klinik seyrinde ağırlaşma durumunda son tedavi seçeneği doğum olarak kabul edilmektedir (Söylemez, 2014).

Preeklampsi gebeliğin 20. haftası itibariyle gelişen hipertansiyona ek olarak proteinüri ve veya uç organ hasar bulguları görülmesi ile karakterizedir. Preeklampsi etiyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır (Gezginç ve ark. 2013). Yetersiz plasental invazyon, maternal-fetal immün tolerans bozulması, inflamasyon, oksidatif stres, anjiyojenik faktörler ve endotel disfonksiyonu gibi birçok faktör preeklampsi patogenezi ile ilişkilendirilmiştir.

Pentraksin 3 (PTX 3) inflamasyonda rol oynayan bir moleküldür. PTX 3 düzeylerinin miyokard infarktüsü ve akut enfeksiyonlarda artması nedeniyle preeklampsi patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Plasental protein 13 (PP-13), plasenta sinsityotrofoblast hücrelerince sentezlenen bir proteindir. PP-13 düzeylerinde azalma yetersiz plasental invazyon ile ilişkilendirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı;

- 1) Gebeliğin 2. ve 3. trimester dönemindeki preeklampitik gebeler ve arter kan basıncı normal gebelerin serum pentraksin 3 ve plasental protein 13 düzeylerinin saptanması,
- 2) Bu verilerin hem kendi aralarında hem de serum albümin, laktat dehidrogenaz, ürik asit, trombosit sayısı gibi diğer biyokimyasal parametrelerle kıyaslanmasıyla elde edilen bulguların preeklampsi hastalığının patogenezinde ne tür katkı sağlayacağını belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

Gebelikte kan hacmi, kalp debisi, kalp hızı artar, sistolik kan basıncında ve sistemik vasküler dirençte azalma meydana gelir. Kalp debisinde %40'a varan artış gebeliğin 24. haftası civarında en üst düzeye ulaşır (Blomstrom Lundqvist ve ark. 2011). Gebelikte periferik vasküler direnç azalmasının sonucu gelişen sistemik arter kan basıncı düşüklüğü gebeliğin ilk haftalarında başlar, doğum zamanına doğru normal düzeye ulaşır.

2.1. Gebelikte Görülen Hipertansif Hastalıklar

Gebelikte %2-8 oranında görülen hipertansif hastalıklar gerek fetüs gerekse anne için morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. Gebelikte hipertansiyon tanısı daha önce kan basıncı normal olan bir gebede 20. gebelik haftası ve sonrasında ortaya çıkan hipertansiyon olarak tanımlanır. Hipertansiyon tanısı için arteriyel sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması ve en az dört saat ara ile yapılan iki ölçüm ile bu değerlerin teyit edilmesi gerekir. Ancak sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg saptanması halinde ise tek ölçüm ile gebelikte hipertansiyon tanısı konulur (ACOG, 2013).

Gebelikte görülen hipertansif hastalıklar 4 grup altında sınıflandırılmıştır (ACOG, 2013):

1-Kronik hipertansiyon

2-Gestasyonel hipertansiyon

3-Kronik hipertansiyon zemininde gelişen süperempoze preeklampsi

4-Preeklampsi

-Şiddetli bulgularla seyretmeyen preeklampsi

-Şiddetli bulgularla seyreden preeklampsi

2.1.1 Kronik Hipertansiyon

Gebelik öncesi var olan veya gebeliğin 20. haftasından önce saptanmış olan hipertansiyondur. Hipertansiyon ilk kez gebelikte saptanmış da olsa doğum sonrası 12 haftadan uzun sürerse kronik hipertansiyon olarak değerlendirilir. Gebelikte görülen hipertansiyonun %30'u kronik hipertansiyondur (Gezginç ve ark. 2013).

2.1.2 Gestasyonel Hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon, gebeliğin 20. haftası ve sonrasında başlayan bir hipertansiyon formudur. Kardiyak debideki artış normal gebelikten daha fazla ve vazokonstriksiyon daha belirgindir, santral ve periferik sempatik aktivite artmıştır. Preeklampsiden farklı olarak

proteinüri ve uç organ hasar bulgusu yoktur. Gestasyonel hipertansiyonda en geç doğum sonrası 12. haftaya kadar kan basıncı normale döner (Tulmaç, 2012).

2.1.3 Kronik Hipertansiyon Varlığında Süperempoze Preeklampsi

Kronik hipertansiyon tanılı bir gebede gebeliğin 20. haftası sonrasında proteinüri gelişmesi ya da mevcut proteinürinin ağırlaşması, kan basıncı ölçümlerinin daha yüksek seyretmesi, karaciğer fonksiyon testlerinin bozulması, böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi ve trombositopeni gelişmesi kronik hipertansiyon varlığında süperempoze preeklampsi olarak tanımlanır. İzole preeklampsiye göre gebeliğin daha erken haftalarında görülmeye başladığından fetüste intrauterin büyüme geriliği preeklampsiye kıyasla daha belirgindir (Cunningham, 2010).

Eklampsi

Epileptik konvülsiyonlara sebep olabilecek bir nörolojik hastalığı olmayan gebede preeklampsi tablosuna tonik-klonik konvülsiyonların eklenmesi eklampsi olarak adlandırılır. Konvülsiyonlar serebral vazospazm nedeniyle gelişir. Eklampsi 1600 gebelikte bir görülür (James, 2008). Eklampsi nöbetlerin %50'si doğum öncesi, %30'u doğum esnasında, %20'si doğum sonrasında gelişir.

HELLP Sendromu

HELLP Sendromu genel olarak preeklampsinin bir komplikasyonu olarak kabul edilse de preeklampsinin şiddetli bir formu mu yoksa farklı bir hastalık mı olduğu konusunda tartışmalar mevcuttur (Colmenares-Mejia ve ark. 2020). HELLP sendromu hemoliz, trombositopeni ve karaciğer enzimlerinde yükselme ile karakterizedir. Gebelikte görülen en ağır klinik tablo olan HELLP Sendromu gebeliklerin yaklaşık %0,5-0,9'unda görülür (Dursun ve ark. 2017) ve %1 mortalite oranına sahiptir (Gönderen ve ark. 2018). Bulantı, kusma, epigastrik ağrı ve sağ üst kadranda ağrısı kliniği olan hastada laboratuvar bulgusu olarak; vaskülopati sonucu karaciğerin etkilenmesi ile Aspartat transaminaz (AST) ve Alanin transaminaz (ALT) düzeylerinde yükselme, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombosit agregasyonu sonucu gelişen trombositopeni, laktat dehidrogenaz düzeyinde artma (LDH >600 IU), hiperbilirubinemi (total bilirubin >1,2 mg/dL) görülmesi ile karakterizedir. HELLP Sendromu genelde şiddetli bulgularla seyreden preeklampsi ile görülmekle birlikte vakaların %15'inde hipertansiyon saptanmayabilir (Kırmızı ve ark. 2019).

2.1.4 Preeklampsi

Preeklampsi gebeliğe özgü bir multisistemik hastalıktır. Dünya çapında anne ölümlerinin %10-15'i preeklampsi ve buna bağlı komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır (Acharya ve ark. 2014).

Preeklampsi ciddi bir maternal-fetal morbidite ve mortalite sebebidir. Preeklampsinin anne adayına yönelik oluşturduğu riskler; eklampsi, ablasyo plasenta (plasentanın erken ayrılması), HELLP sendromu, Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİC), Akut Respiratuvar Distress Sendromu (ARDS), inme (stroke), akciğer ödemi, akut tübüler nekroz ve maternal ölüm olarak sıralanabilir. Fetüse yönelik riskler ise intrauterin büyüme geriliği (IUGR), prematürite, ölü doğum ve intrauterin hipoksinin neden olduğu durumlardır. Ayrıca preeklamptik kadınların gebelik sonrası yaşamlarında obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski artmıştır (Huppertz ve ark. 2013).

Preeklampsi tanısı, gebeliğin 20. haftası ve sonrasında sonra gelişen hipertansiyon ile beraberinde proteinüri ve veya uç organ hasar bulgusu varlığı ile konulur.

ACOG (Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Derneği), 2013 yılında preeklampsi tanı ve sınıflamasını güncellemiştir. Eski sınıflamada olan "Hafif preeklampsi" ve "Ağır preeklampsi" kavramlarını "**Şiddetli bulgularla seyreden preeklampsi**" ve "**Şiddetli bulgularla seyretmeyen preeklampsi**" olarak değiştirmiştir. Eski tanılamada preeklampsi tanı kriteri olan "proteinüri" varlığı yapılan güncellemede "proteinüri ya da uç organ hasarı varlığı" şeklinde değiştirilmiştir. Ödem ve IUGR preeklampsi tanı kriteri olmaktan çıkarılmıştır, ayrıca massif proteinüri (5gr/24 saat) ve oligüri preeklampsi şiddet belirteçleri arasından kaldırılmıştır.

Şiddetli Bulgularla Seyretmeyen Preeklampsi Tanı Kriterleri:

Gebeliğin 20. haftasından sonra tanı konan hipertansiyon (en az dört saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncı değerinin ≥ 140 mmHg / diyastolik kan basıncı değerinin ≥ 90 mmHg olması) bulgusuna ek olarak aşağıdaki parametrelerden birinin varlığı preeklampsi tanısı koydurur (ACOG, 2013).

-Proteinüri: 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg proteinüri varlığı veya spot idrarda protein/kreatinin oranı $\geq 0,3$ mg/dL veya kalitatif değer ölçülemediği durumlarda spot idrarda dipstik yöntemi ile $\geq 1+$ proteinüri varlığı,

-Trombositopeni: Plt $< 100\ 000/\mu\text{L}$,

-Böbrek fonksiyon bozukluğu: Serum kreatinin düzeyinin $\geq 1,1$ mg/dL olması veya önceden bilinen böbrek hastalığı olmayan kişide serum kreatinin düzeyinin iki katına ulaşması,

- Karaciğer fonksiyonlarında bozulma: Aspartat transaminaz (AST) ve Alanin transaminaz (ALT) düzeylerinin iki katına çıkması,
- Akciğer ödemi,
- Yeni ortaya çıkmış serebral veya vizüel semptomların varlığı

Şiddetli Bulgularla Seyreden Preeklampsi Tanı Kriterleri

Yatak istirahati sırasında en az 4 saat arayla ölçülen 2 ölçümde saptanmış sistolik kan basıncı değerinin ≥ 160 mmHg / diastolik kan basıncı değerinin ≥ 110 mmHg olması şeklindeki hipertansiyon bulgusuna ek olarak aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması şiddetli özellikler gösteren preeklampsi tanısı koydurur (ACOG, 2013).

- Proteinüri: 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg proteinüri varlığı veya spot idrarda protein/kreatinin oranı $\geq 0,3$ mg/dL veya kalitatif değer ölçülemediği durumlarda spot idrarda dipstik yöntemi ile $\geq 1+$ proteinüri varlığı
- Trombositopeni: (plt $< 100\ 000/\mu\text{L}$),
- Karaciğer transaminaz düzeylerinde 2 kat yükselme, başka tanı almamış olan ve tedaviye yanıt vermeyen ciddi sağ üst kadranda ağrısı veya epigastrik ağrı varlığı,
- Böbrek fonksiyon bozukluğu: Serum kreatinin düzeyinin $\geq 1,1$ mg/dL olması veya önceden bilinen böbrek hastalığı olmayan kişide serum kreatinin düzeyinin iki katına ulaşması,
- Akciğer ödemi,
- Yeni ortaya çıkmış serebral veya vizüel semptomların (şiddetli baş ağrısı, iskemi veya kanama nedeniyle sinek uçuşması şeklinde görüntü, bulanık görme, çift görme) varlığı

2.1.4.1 Preeklampsi İnsidansı

Preeklampsi insidansı ırk ve bölgelere göre değişmekte olup yaklaşık %2-8 olarak kabul edilir. Preeklampsi insidansı gebenin artmış vücut kitle indeksi (BMI), Diabetes Mellitus, kronik hipertansiyon ve renal hastalık gibi medikal durumların varlığında artış gösterir. Preeklampsi gelişme sıklığı 18 yaş altı ve 40 yaş üzeri gebelerde daha fazladır. Irk, düşük gelir düzeyi ve mevsimsel değişiklikler de preeklampsi görülme sıklığı üzerine etkilidir. Phillips ve ark. (2004) yaz mevsiminde gebe kalmanın diğer mevsimlerde gebe kalmaya göre en yüksek riske sahip olduğunu belirtmiştir.

2.1.4.2 Preeklampsi Risk Faktörleri:

A-) Maternal (Anne Adayından) Kaynaklı Risk Faktörleri

1-Obstetrik Risk Faktörleri: Nulliparite (daha önce doğum yapmamış olmak), geçirilmiş

preeklampitik gebelik öyküsü, anne yaşının 18'den küçük veya 40'dan büyük olması preeklampsi gelişme riskini artırır (Sibai ve ark.1997).

Önceki gebeliğinde preeklampsi geçiren kişide preeklampsi hastalığının tekrarlama riski %14,7'dir (Acharya ve ark. 2014).

2-Ek Medikal Hastalık Varlığı: Öyküde kronik hipertansiyon varlığı %25, gebelik öncesi tanı konulmuş Diabetes Mellitus %22, kronik böbrek hastalığı %18 oranında preeklampsi gelişme riskini artırır (Huppertz ve ark. 2013).

3-Genetik Hastalıklar: Antifosfolipit Antikor Sendromu, Faktör 5 Leiden mutasyonu (Tulmaç, 2012), birinci derece akrabada preeklampsi olması.

Anne, kız kardeş veya her ikisinde preeklampsi geçirme öyküsü preeklampsi gelişimi için dört kat risk artışı ile ilişkilidir (Karumanchi ve ark. 2005).

4-Diğer Faktörler: Siyah ırk, düşük sosyoekonomik düzey (Sibai ve ark.1997).

B-) Paternal (Baba Adayından) Kaynaklı Risk Faktörleri: Baba adayının bir preeklampsi gebeliğinden doğmuş olması (Esplin ve ark. 2001) veya önceki partnerinde preeklampitik gebelik öyküsü varlığı yeni partnerin gebeliğinde preeklampsi riskini artırmaktadır (Tulmaç, 2012).

C-) Fetüs ve Plasenta Kaynaklı Faktörler: Molar gebelik, çoğul gebelikler, hidrops fetalis preeklampsi gelişim riskini artırır (Tulmaç, 2012).

Yardımcı üreme tekniği ile oluşan gebeliklerde preeklampsi gelişme riski normal popülasyona göre artmıştır. Trizomi 13'lü fetüse sahip gebeliklerde preeklampsi riski artmıştır (Karumanchi ve ark. 2005).

2.1.4.3 Preeklampsi Patogenezi

Preeklampsi plasenta gelişiminde yetersizlik, inflamatuvar yanıtta artış, endotel disfonksiyonu sonucu vücutta yaygın vazospazmın neden olduğu hipertansiyon ve azalmış organ perfüzyonu bulgularıyla seyreden multisistemik tutulumlu ve sadece gebelik dönemine özgü bir hastalıktır.

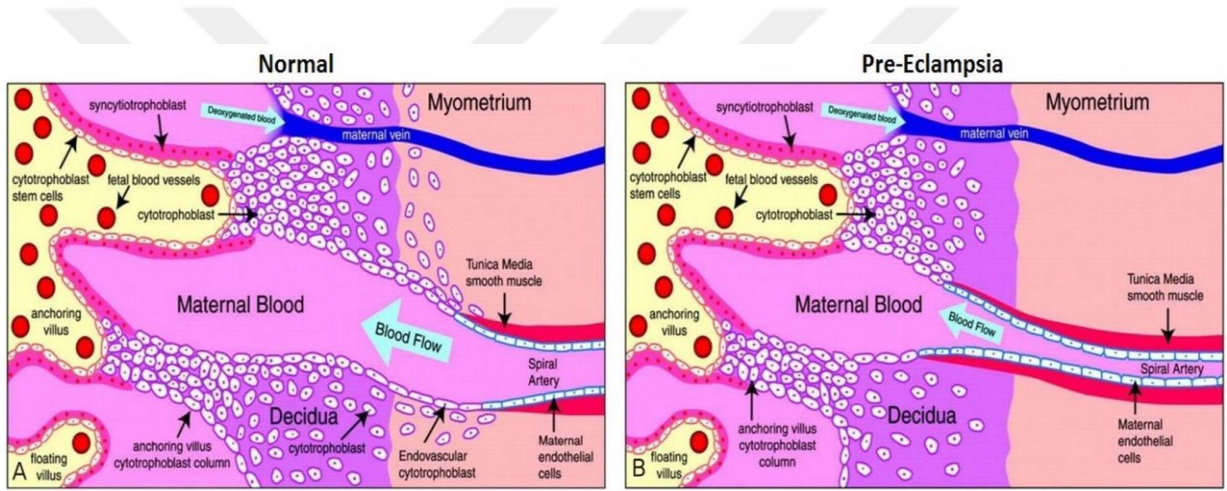
Preeklampsi gelişiminin iki safhada olduğu düşünülmektedir: Maternal spiral arterlerin yetersiz gelişimi ile başlayan ilk safha plasental perfüzyon azalması ile sonuçlanır. Yaygın endotel disfonksiyonu hastalığın ikinci safhasını oluşturur. Sonuçta hipertansiyon, proteinüri ve ödem şeklinde klinik bulgular gelişir.

Preeklampsi etiyojisi halen netleşmiş değildir (James, 2008). Preeklampsi patogenezi ile ilgili birçok modelleme vardır ancak modellemelerin hiçbiri preeklampsi patogenezi tek başına açıklayamamaktadır (Güngör, 2014). Bu modellemelerin başlıcaları

şöyledir:

Preeklampside Gelişiminde Anormal Plasental Gelişim

Normal plasentasyon sürecinde başta maternal spiral arterler olmak üzere plasental yataktaki tüm lümen içeren yapılar ekstravillöz trofoblastlar tarafından invaze edilir. Trofoblastların uterusun desidüa ve miyometriyum tabakalarının 1/3 bölümüne kadar ilerlemesi sonucu spiral arterlerin muskuloelastik yapısı bozulur ve plasental yatakta damar direnci değişir. Bu değişim sonucu düşük basınçlı ve yüksek debili kanın akışına olanak sağlayan gebeliğe adapte olmuş damar yapısı oluşur (Zhou ve ark. 1997). “Spiral arterlerin remodellingi” olarak isimlendirilen bu damarsal dönüşüm plasentanın yeterli beslenmesi için şarttır ve gebeliğin 18-20. haftalarına kadar tamamlanır.



Şekil 1: Spiral Arter Remodellingi (Lam ve ark.2005)

Preeklampside trofoblastik hücrelerin spiral arter duvarına invazyonu yetersiz olduğundan miyometriyumdaki muskuloelastik yapı değişmez ve vazomotor etkenlere karşı duyarlılığını korur. Madazlı ve ark. (2000) çalışmalarında preeklampside hastalarda maternal spiral arter duvarının kalın olduğunu, damar lümeninde tromboz ve aterom plakları geliştiğini, spiral arter çevresindeki intersitisyel bölgede damara invazyon yapmış trofoblast sayısında artış olduğunu bildirmişlerdir.

Fizyolojik gebelikte trofoblastik hücreler spiral arterlere invazyon yaparken eş zamanlı olarak psödoaskülogenez gelişir. Psödoaskülogenez, trofoblastlardaki adezyon moleküllerinin epitelyal tipten (integrin $\alpha 6/\beta 1$, $\alpha 5/\beta 5$ ve E-cadherin) endotelial tipe (integrin $\alpha 1/\beta 1$, $\alpha 5/\beta 3$, vascular endothelial-cadherin e-cadherin ve platelet endothelial cell adezyon molecule) değişim sürecidir (Lam ve ark. 2005). Preeklampside spiral arter remodellingi gibi trofoblastik hücrelerin normal migrasyon süreci de bozulmuştur ve endotele özgü olan adezyon moleküllü ekspresyonu gösterilememiştir (Zhou ve ark. 1997).

Preeklampsi patogenezinde plasental yapının etkili olduğunu gösteren bulgular şöyle özetlenebilir:

- Preeklampsi yalnızca gebelik döneminde görülür.
- Preeklampsi bulguları sıklıkla doğum sonrası birkaç gün içinde kaybolur.
- Plasenta boyutunun oldukça büyük olduğu mol gebeliklerde preeklampsi gelişme riski normal plasenta kitlesi olan gebeliklere göre artmıştır.
- Preeklampitik gebelerin kanında normotansif gebelere kıyasla daha yüksek düzeylerde trofoblastik hücre fragmanları, mikrovillöz membranlar ve cell-free fetal DNA (hücresiz fetal DNA) saptanmıştır (Sarzynska-Nowacka ve ark. 2019).

Preeklampsi Gelişiminde İmmünolojik Etkenler

Fizyolojik gebelik sürecinde sitotrofoblastları çevreleyen Natural Killer (NK) hücre sayısı gebelik haftası ilerledikçe azalır (İzgi ve ark. 2009). Preeklampside ikinci trimesterde inflamatuvar sitokinlerin artışı ile hücrel immünitede artış olmakta, maternal immün tolerans azalmaktadır. Preeklampsi gelişen hastaların plasenta biyopsilerinde dendritik hücre infiltrasyonunda artış gözlenmiştir. Dendritik hücreler antijene spesifik T hücre yanıtını başlatan hücrelerdir. Dendritik hücre artışı anormal implantasyona ve fetüse karşı geliştirilen immüntoleransın azalmasına sebep olabilir. Preeklampside T helper-1 miktarı baskın olup T helper-2 hücrelerinin T helper-1'e oranı azalır, sitotoksik T hücreleri ve NK hücreleri artar.

İnflamasyon bulguları preeklampsi hastalığında erken dönemde ve abartılı şekilde görülmektedir. Preeklampitik gebelerde interlökin-6 (IL-6) ve C Reaktif protein (CRP) düzeylerinde artış saptanmıştır (Swellam ve ark. 2009). Plasental iskemiye bağlı gelişen nekroz ve apoptoz ile maternal dolaşıma geçen cell-free fetal DNA, trofoblastik hücrelerdeki IFI16 (interferonla indüklenebilir protein 16) reseptörü ile etkileşime girer ve sFlt-1 ve sEng yapımını artırarak inflamasyonu tetikler (Li ve ark. 2015).

Preeklampitik gebelerde bradikinin B₂ reseptör up-regülasyonu ve anjiotensin 2 tip 1 reseptörlerine karşı otoantikör gelişimi ACE-II reseptör aktivitesinde artışa ve hipertansiyona yol açmaktadır. Preeklampitik gebelerde ACE-II duyarlılığı artmıştır (Wenzel ve ark. 2011).

Plasentadan eksprese edilen insan lökosit antijeni G (HLA-G)'nin maternal immüntoleransı düzenlediği düşünülmektedir. Preeklampside HLA-G miktarı azalmış veya farklı HLA tipleri saptanmıştır (O'Brien ve ark. 2000).

Kısıtlı sperm maruziyeti nedeniyle nullipar gebeliklerde immüntoleransın gelişmediği, bu nedenle preeklampsisi görülme riskinin fazla olduğu düşünülmektedir (Einarsson ve ark. 2003). Baba adayının preeklampitik gebelik sonucu doğmuş olması durumunda eşinin gebelikte preeklampsisi gelişme riski artar (Esplin ve ark. 2001). Önceki partnerinde preeklampsisi gelişmiş olan erkeğin farklı partnerinin gebeliğinde preeklampsisi gelişme riskinin artması (Tulmaç, 2012) yine preeklampsisi patogeneğinde immünolojik faktör katkısını destekleyen verilerdir.

Yardımcı üreme teknikleri ile oluşan gebeliklerin sıklıkla çoğul gebelikle sonuçlanması ve donör gametlerin maternal-fetal immün etkileşimi tetiklemesi (Saftlas ve ark. 2005) nedeniyle yardımcı üreme tedavisi alan gebe grubunda preeklampsisi riski artmıştır. Ayrıca paternal antijenik yükün (Y kromozom) iki kata çıktığı molar gebeliklerde preeklampsisi daha erken gebelik haftalarında ortaya çıkmaktadır.

Preeklampsisi Gelişiminde Genetik Faktörler

Preeklampsisi genellikle sporadik bir hastalık olmakla birlikte genetik faktörler de preeklampsisi gelişiminde rol oynar.

Genome-Wide Linkage çalışmaları sonuçlarına göre preeklampsisi ile ilişkilendirilen üç genetik lokus ortaya konmuştur. Bunlar: 9p13, 2p12, 2p25'tir. Preeklampsisi gelişiminde genetik faktörleri destekleyen bulgular şöyle sıralanabilir:

- Preeklampitik gebelik öyküsü olan bir kadının sonraki gebeliğinde preeklampsisi gelişme riski 7 kat artmaktadır (Uğurlu ve ark. 2019).
- Preeklampitik gebelerin %20-40'ında annesinde preeklampsisi öyküsü vardır. Preeklampitik gebelerin anne-kız-torun şeklinde birinci derecede yakın akrabasında preeklampsisi görülme sıklığı artmıştır (Karumanchi ve ark. 2005).
- Dizigotik ikizlere göre monozigotik ikizlerde preeklampsisi gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (Salonen ve ark. 2000).

Uterustaki NK hücrelerinde bulunan killer immunglobulin like reseptörleri (KIR) trofoblastların salgıladığı HLA (HLA-C, E, G) antijenleriyle etkileşime girer. KIR-B haplotipi preeklampsisiye karşı koruyucu iken gebenin NK hücrelerinin KIR-A için homozigot (KIR-AA) olması preeklampsisi gelişimi için risk teşkil etmektedir. HLA-C tarafından verilen sinyaller preeklampsideki partnere spesiflik durumunu sağlamaktadır. Preeklampside HLA-G miktarı azalır. Maternal KIR AA genotipleri ile C2 epitopunu kodlayan fetal HLA-C allellerinin karşılaşması preeklampsisi gelişimi için uygun bir durum ile ilişkilidir (Nakimuli ve ark. 2015).

Preeklampsi Gelişiminde Endotel Disfonksiyonu

Preeklampside yetersiz plasentasyon ile oluşan hipoksik ortam inflamatuvar mediyatörler ve antianjiyogenik faktörlerin salınmasına ve endotel hasarına yol açar. Oluşan endotel hasarı lökosit aktivasyonunu, sitokin salınımını ve serbest oksijen radikal oluşumunu artırır. Böylece endotel hasarının daha da artmasıyla kapiller geçirgenlik artışı, ödem ve proteinüri gelişir (Karumanchi ve ark. 2005).

Preeklampside fibronektin düzeylerinde artış endotel hasarına yol açar. Ayrıca anti-trombin 3 düzeylerinde azalma koagülasyonda artışa ve α -2-Antiplazmin düzeylerinde azalma fibrinolizise yol açar (James, 2008).

Preeklampside plasentada prostoglandin sentezi azalır, tromboksan A2 (TxA2) sentezinde artış görülür, endotelde TxA2/prostasiklin (PGI2) oranı TxA2 lehine artar, Nitrik Oksit (NO) salınımı azalır, vazodilatatör ve antikoagülan etki bozulur. TxA2/PGI2 oranının artması vazokonstrüksiyon, mikrovasküler koagülasyon gelişimi, ateros ve trombositopeni gelişimine neden olur.

Preeklampside anjiyotensin II, katekolaminler ve Antidiüretik hormona artmış vasküler yanıt durumu söz konusudur. Anjiyotensin II'ye vasküler cevap prostoglandinler üzerinden gerçekleşir (James, 2008). Preeklampside antianjiyogenik faktörler artmıştır. Preeklampitik hastaların trofoblastlarında endoglin düzeylerinde artış, Transforming Growth Faktör- β (TGF- β)'nin endotel reseptörlerine bağlanmasını engeller, NO'ya bağlı vazodilatasyon azalır (Lim ve ark. 2009). Ayrıca sFLT-1 (soluble fms benzeri tirozin kinaz-1) düzeylerinin artması serbest VEGF (vasküler endotelyal faktör) ve PlGF (plasental büyüme faktörü)'i bağlayarak endotel disfonksiyonuna yol açar. Maynard ve ark. (2003) gebe sıçanlara sFLT-1 uygulaması ile hipertansiyon, proteinüri ve glomerüler endotelyal hasarın tetiklendiğini, dolaşımdaki aşırı sFLT-1 düzeylerinin preeklampsi patogenezinde katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca sFLT-1 geninin 13. kromozom üzerinde bulunması, trizomi 13'lü gebeliklerde sFLT-1 artışı saptanması preeklampsi patogenezinde genetik ve endotel disfonksiyonuna işaret etmektedir.

Preeklampitik gebelerin böbrek biyopsilerinde **glomerüler kapiller endotelyozis** olarak tanımlanan glomerül kapiller endotel hücrelerinde şişme, endotel altında ve endotel hücreleri arasında fibrinojen depolanması gelişir. Ödemli endotel hücreleri glomerül kapillerlerini tıkar. Preeklampitik gebelerde term normotansif gebelere kıyasla böbrek perfüzyonu %20, glomerüler filtrasyon %32 azalmıştır (James, 2008).

Preeklampsi gelişim sürecinin ikinci safhası olan endotel disfonksiyonu hastalığın

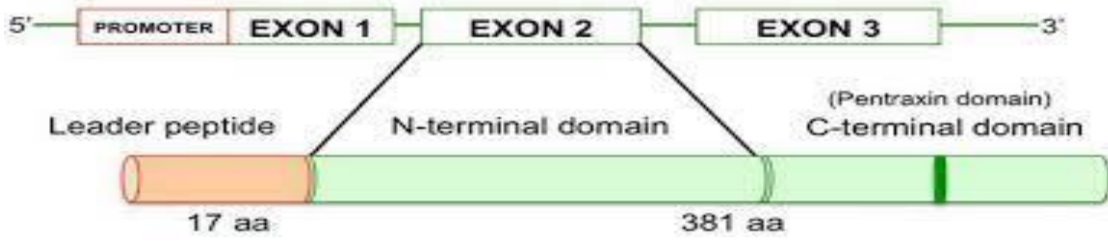
linik bulgularını oluşturur. Damar tonusunda artma ile hipertansiyon, serebral vazospazm ile şiddetli başağrısı ve eklampatik nöbetler, retinal damarlarda etkilenme ile vizüel semptomlar, damar permabilitesinde artış ile proteinüri ve ödem, anjiogenik-antianjiogenik faktör dengesizliği ile koagülopati bulguları görülür.

2.2. Pentraksin 3

Pentraksinler doğal bağışıklık modülatörlerinden olan örüntü tanıma moleküllerinin (PRM) sıvı faz örüntü tanıma molekülleri grubundandır ve doğal humoral immünitede yer alırlar. Lektin benzeri moleküller olan pentraksinler, sitokinle indüklenebilen genler veya spesifik dokularda eksprese edilen moleküller olarak tanımlanırlar. (Mantovani ve ark. 2008). Patojenlerin opsonizasyonu, kompleman aktivasyonu ve vücudun kendi antijenlerine yanıt oluşturmamada (self tolerans) görevlidirler.

Pentraksin ailesi, 1993'te ilk olarak at nalı yengeci bitkisinden (*Limulus polyphemus*) elde edilmiş çok işlevli bir protein süper ailesidir. Pentraksinler siklik pentamerlerden oluşan diskoid yapıda glikoproteinlerdir. Proteinin primer yapısı esas alınarak kısa ve uzun pentraksinler olarak iki grupta sınıflandırılır. Kısa pentraksinlerin prototipi C-reaktif protein (CRP), uzun pentraksinlerin prototipi pentraksin 3'tür. Pentraksin 3'ün C terminal bölgesinde HxCxS/TWxS şeklinde tekrarlayıcı aminoasit dizisinden oluşan yaklaşık 200 aminoasitlik pentraxin domain (Pentraxin signatüre) bölgesi hem kısa hem uzun pentraksinlerde bulunur (Günaştı ve ark. 2017). Bununla birlikte Pentraksin 3'ün gen organizasyonu, kromozomal lokalizasyonu, sentezlendiği hücreler, ligandları ve PTX 3 sentezine etki eden uyarılar kısa pentraksinlerden farklılık gösterir (Bottazzi ve ark. 2010).

Pentraksin 3, 45 kDa molekül ağırlığında, 381 aminoasitten oluşan pentamerik yapıda bir glikoproteindir. 3. kromozomun q 25 bandı üzerinde lokalize olan TNF-14 geni tarafından kodlanır. Pentraksin 3 kodlayan gen üç ekson ve iki introndan oluşmaktadır (Mantovani ve ark. 2008). Birinci ekson sinyal peptidi (1-17 aminoasit), ikinci ekson N terminal bölgeyi (18-178 aminoasit), üçüncü ekson pentraksin domain olarak adlandırılan C terminal bölgeyi (179-381 aminoasit) kodlar. Pentraksin 3'ün N terminal bölgesi 4 α heliks yapıdan oluşur. Pentraksin 3'ün kuarterner yapının stabilizasyonu disülfid bağlar ve non-kovalent bağlar ile sağlanır (Günaştı ve ark. 2017).



Şekil 2: Pentraksin 3'ün yapısı (Balhara ve ark. 2013)

Pentraksin 3'ü sentezleyen hücreler: Nötrofil, monosit, dendritik hücre, endotel hücresi, düz kas hücresi başta olmak üzere glial hücre, sinoviyal hücre, adiposit hücre, kondrosit, böbrek ve akciğer alveol epitel hücreleridir. Uyaranlarla aktive olan nötrofiller sitoplazmalarındaki glikozile olmuş monomerik pentraksin 3 veziküllerinin %25'ini hücreler arası boşluğa salar, monomerler hücre dışında pentamer halinde birleşirler. Akut inflamasyonda nötrofiller kullanıma hazır pentraksin 3 deposu görevi görür (Kunes ve ark. 2012). İnflamasyonun erken aşamasında pentraksin 3 sentezlenmesine kadar geçen süre içinde vücudun hızlı PTX 3 yanıtını nötrofillerde depolanmış olan PTX 3 granülleri üstlenir.

Pentraksin 3 sentezi lipopolisakkaritler, mikroorganizma dış membran protein A (OmpA), IL-1 β ve TNF- α ve toll like reseptör (TLR) agonistleri ile uyarılır. (Kunes ve ark. 2012). Pentraksin 3 promoterleri, sentez sırasında pentraksin 3'ün hedef yapıları üzerindeki etkisini güçlendirici bağlanma elemanları olan aktivatör protein-1 (AP-1), nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) ve seçici promoter faktör 1 (SP1) içerir. IL-10 ve NF- κ B pentraksin 3 sentezini artırır. IFN- γ dendritik hücreler ve monosit-makrofaj hücrelerinde pentraksin 3 mRNA transkripsiyonunu azaltır. Ayrıca IL-4, 1 α 25-dihidroksivitamin D₃ ve prostaglandin E₂ ile pentraksin 3 sentezi down regüle edilir.

Glukokortikoid hormonlar endotel ve fibroblastlarda pentraksin 3 sentezini artırıcı, dendritik hücre ve makrofajlarda azaltıcı etki gösterir. Glukokortikoid hormonların hücre tiplerine göre farklı etki göstermesinin farklı reseptör mekanizmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir (Mantovani ve ark. 2008).

Pentraksin 3 fosfoetanolamin, fosfokolin veya fibronektin gibi klasik pentraksin ligandlarına bağlanmaz (Tranguch ve ark. 2007). PTX 3 ligandları C1q, Faktör H, TSG-6, inter α tripsin inhibitörü, FGF-2, KpOmp-A'dır (Mantovani ve ark. 2008).

Pentraksin 3'ün N terminal bölgesi fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF2), inter- α -inhibitör, A. Fumigatus conidia gibi ligandları bağlar, C terminal bölgesi kompleman faktör C1q ve adezyon molekülü p-selektin ile etkileşime girer. Öte yandan hem N hem de C terminal alanları, kompleman faktör H ile etkileşime girer.

Pentraksin 3 kompleman sisteminin üç yolunun da aktivasyonunu sağlar:

- 1) Pentraksin 3 yüzeye sabitlenmiş C1q molekülüne bağlanarak kompleman sisteminin klasik yolunu uyarır, patojenlerin makrofajlar tarafından tanınmasını sağlar. Pentraksin 3 C1q etkileşimi kısa pentraksinlerden farklı olarak kalsiyumdan (Ca^{+2}) bağımsız gerçekleşir. Ancak pentraksin 3'ün C1q'ya sıvı faz bağlanması durumunda klasik kompleman yolu inhibe olur (Kunes ve ark. 2012). C1q'nun sunulma şekline bağlı olarak pentraksin 3'ün kompleman aktivasyonunda iki farklı rolü vardır (Mantovani ve ark. 2008).
- 2) Pentraksin 3 lektin yolunun üyeleri olan fikolin-1, fikolin-2 ve mannoz bağlayıcı lektin (MBL) ile etkileşime girerek kompleman sisteminin lektin yolunu uyarır.
- 3) Pentraksin 3 faktör H ve C4BP ile etkileşime girerek kompleman sisteminin alternatif yolunu uyarır (Inforzato ve ark. 2013).

Nötrofilden salınan PTX 3'ün bir kısmı nötrofil hücre dışı tuzaklar (NET) içerisinde nötrofil ile ilişki halindedir. NET, bazı nükleer bileşenlerin azurosidin 1 ve myeloperoksidaz gibi bakterisidal proteinlerle birleştirildiği hücre dışı fibriler ağdır. NET'ler içindeki pentraksin 3 antimikrobiyal moleküller ile enfeksiyon ajanlarının opsonizasyonunu ve öldürülmesini sağlar.

Pentraksin 3 makrofaj ve dendritik hücrelerin patojen opsonizasyonunu kolaylaştırır. Fagositik hücrelerce salınan Fc γ reseptörleri ile etkileşimi Pentraksin 3'ün antikor benzeri işlevini gösterir. Pentraksin 3 aynı zamanda dendritik hücrelerin olgunlaşma programını etkiler (Mantovani ve ark. 2008).

Pentraksin 3 geç apoptotik nötrofillerin apoptozunu geciktirir (Kunes ve ark. 2012). Pentraksin 3 eksik nötrofillerin mikrobiyal tanıma ve fagositoz yeteneği kusurludur (Mantovani ve ark. 2008). Pentraksin 3'ün inflamasyonda doğal ve edinsel bağışıklık arasında düzenleyici bir işlevi vardır.

Pentraksin 3 p-selektine bağlanarak (Deban ve ark. 2010), ve monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) düzeylerini azaltarak (Zlibut ve ark. 2019) inflamasyon alanına lökosit göçünü azaltır. Pentraksin 3 apoptotik hücrelerin otoreaktif CD8+T hücrelerine çapraz sunumunu inhibe ederek otoimmünitenin kontrolünde rol alır (Mantovani ve ark. 2008). Pentraksin 3 CD-86 ve HLA-DR düzeylerini düşürür (Zlibut ve ark. 2019).

Endotel hücresinde pentraksin 3'ün etkisi uyaran faktörlere göre iki farklı şekilde gerçekleşir:

- 1) TNF- α ve veya IL-1 β tarafından PTX 3 ekspresyonu indüklendiğinde inflamatuvar etki oluşur.
- 2) S1P (sfingozin-1-fosfat) /HDL3 tarafından pentraksin 3 ekspresyonu indüklendiğinde

anti-inflamatuvar etki oluşur. S1P/HDL3 ile indüklenen pentraksin 3 üretimi G bağılı lizosfingolipid reseptörleri aracılığıyla PI3K/Akt yolağının aktivasyonunu sağlar. S1P, HDL3 tarafından taşınan bir lizosfingolipid reseptörüdür ve NO bağımlı vazodilatasyona, endotel hücresinde antiapoptotik etki ve TGF β artışıyla ateroprotektif etkiye neden olur (Kunes ve ark. 2012).

Sağlıklı bireylerde pentraksin 3 plazma düzeyleri ≤ 2 ng/mL'dir. Cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi (BMI), lipid profili ve kan glukozu PTX 3 düzeyi ile ilişkilidir ve kadınlarda daha yüksek olup yaşa göre değişmezken erkeklerde yaşla birlikte yükselmektedir (Günaştı ve ark. 2017).

Pentraksin 3'ün insan aterosklerotik lezyonlarında vasküler patolojiler için yeni bir tanı aracı olabileceği düşünülmüştür. Pentraksin 3 inflamasyon bölgesinde sentezlendiği için karaciğerde sentezlenen CRP'ye kıyasla daha hızlı yükselir. Aterosklerotik damarlarda koroner arter trombusu içinde Pentraksin 3 yüksek düzeylerde saptanmıştır (Mantovani ve ark. 2003).

Kalp yetmezliği olan hastalarda Pentraksin 3 düzeylerinde artış gözlenmiş ve pentraksin 3'ün kardiyovasküler olaylarda bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (Suzuki ve ark. 2008). Akut Miyokard İnfarktüsünde pentraksin 3 düzeylerinde artış olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir. Pentraksin 3 seviyeleri ateroskleroz hakkında CRP ve interlökin-6 (IL-6)'ya kıyasla daha açık bilgi sağlayabilir (Jenny, 2009).

Pentraksin 3 doku hasarı, sepsis ve birçok enfeksiyonda yükselir. Pentraksin 3 düzeylerinde yükselme ve enfeksiyon şiddeti arasında korelasyon bulunmaktadır. ST yükselmeli MI'de CRP göğüs ağrısından 48 saat sonra pik seviyeye ulaşırken, Pentraksin 3, 6 saatte pik seviyeye ulaşır (Kunes ve ark. 2012). İnflamasyonun önemli rol oynadığı iskemik kalp hastalıklarında ve küçük damar vaskülitlerinde, plazma pentraksin 3 düzeyleri artmakta ve hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermektedir (Luchetti ve ark. 2000). PTX 3 seviyesindeki dramatik yükseliş (200-800 ng/mL'den 1500 ng/mL'ye kadar) endotoksik şok, sepsis, meningokok enfeksiyonu, tüberküloz, leptospiroz gibi enfeksiyöz ve diğer inflamatuvar durumlarda gözlenebilir.

Kronik böbrek hastalarında pentraksin 3 plazma seviyeleri yüksek bulunmuş, hemodiyaliz hastalarında pentraksin 3'ün nötrofillerde aşırı ekspresyonu, reaktif oksijen radikallerinin aşırı üretimi ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Dell'Oglio ve ark. 2017). Ayrıca Boehme ve ark. (2007) hemodiyaliz tedavisi alan kronik böbrek hastalarında periton diyalizi alan hastalara kıyasla daha yüksek pentraksin 3 düzeyleri saptamıştır.

Lekva ve ark. (2016) gestasyonel diyabetli gebelerde pentraksin 3 düzeylerini oral glukoz tolerans testi normal gebelere kıyasla daha düşük saptamıştır. Yu ve ark. (2019)'nın çalışmasında ise gestasyonel diyabet tanılı gebelerde kontrol grubuna göre PTX 3 düzeyleri daha yüksek düzeyde bulunmuştur.

Pentraksin 3 NO sentezini azaltır, FGF 2'ye reseptör düzeyinde bağlanarak etkisini azaltır. Bu şekilde anjiogenezi azaltıcı etki gösterir. Pentraksin 3 endotel hücrelerinin mitozunu durdurur. Pentraksin 3 p-selektin ile etkileşerek vasküler inflamasyon yanıtını ve endotel disfonksiyonunu artırır, mononükleer hücreler ve endotelial hücrelerde doku faktörü (TF) ekspresyonunu artırarak aterosklerozda rol oynar (Fornai ve ark. 2016). Pentraksin 3 matriks metalloproteinaz enzimlerini artırarak inflamasyonu artırıcı ve vazodilatasyonu azaltıcı etki yapar. Zlibut ve ark. (2019), aktive nötrofillerden salınan serbest oksijen radikalleri ile PTX 3 arasında pozitif korelasyon saptamıştır.

Pentraksin 3'ün endotel üzerine başlıca etkisi inflamatuvar etki olmakla beraber anti-inflamatuvar etkisi de bulunur. Damar hasarı gelişmesi durumunda Pentraksin 3, MCP-1, seviyelerini düşürür, NF- κ B aktivasyonunu azaltır, HLA-DR seviyelerini düşürerek endotele koruyucu görev alır (Shiraki ve ark. 2016). PTX 3/FGF-2 kompleks oluşumu hücre proliferasyonu ve damarlanmayı azaltıcı yönde etki eder. Pentraksin 3'ün FGF-2'yi bağlaması ile matriks metalloproteinazları artırıcı etkisi proliferasyon ve anjiyogenez üzerine kendi etkilerini antagonize eder (Zlibut ve ark. 2019). Hasarlı endotel, pentraksin 3'ten etkilenmeyen FGF-2 reseptörü olan FGF-9 sentezini ve TSG-6 protein sentezini artırır. Sağlam endotelde bulunmayan TSG-6, pentraksin 3'ü bağlayarak PTX 3-FGF-2 kompleks oluşumunu engeller ve FGF-2'nin anjiogenez etkisi sürdürülür. Kunes ve ark. (2012) antiinflamatuvar moleküllerden IL-10'un lipopolisakkarit ile indüklenen pentraksin 3 üretimini artırdığını ve PTX 3/IL-10 etkileşiminin doku onarımı üzerine önemli etkisi olabileceğini ileri sürmüştür. Zlibut ve ark. (2019) pentraksin 3'ün endotel üzerine ikili etki gösterdiğini ancak proinflamatuvar etkisinin daha belirgin olduğunu öne sürmüşlerdir.

Norata ve ark. (2008) yaptıkları hayvan deneylerinde pentraksin 3'ü inflamatuvar yanıt için bir belirteç olarak tanımlamış ancak pentraksin 3'ün FGF-2'yi inhibe ederek, damar stenoz sonrası durumda kardiyoprotektif özelliği olduğunu da vurgulamışlardır. Camozzi ve ark. (2005) pentraksin 3'ün hayvan deneylerinde arteriyel yaralanma sonrası intimal hiperplaziyi azalttığını ve anjiyoplastik cerrahiye takiben koroner arter restenozunda rol aldığını bildirmiştir. Ayrıca Norata ve ark. (2008)'nin deneysel iskemi modellemesinde pentraksin 3 eksikliği olan farelerde miyokarda daha fazla iskemik hasar geliştiği gözlemlenmiştir.

Rodriguez Grande ve ark. (2015), pentraksin 3 eksikliği olan farelerde vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü 2 (VEGFR2) düzeylerinde belirgin bir azalma meydana geldiğini ve bu durumun serebral iskeminin sonucunun kötüleşmesine katkıda bulunduğunu gözlemlemiştir. Ayrıca çalışmacılar pentraksin 3'ün serebral iskemi sonrası anjiyogenez ve nörogenezin önemli bir aracısı olduğunu ve lateral motor fonksiyonlarda iyileşme üzerine faydalı bir etkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Aterosklerozlu hastalarda artan pentraksin 3 seviyeleri hastalığın ciddiyeti ile korelasyon gösteren koruyucu bir fizyolojik yanıtı yansıtabilir. Aterosklerozda akut faz proteinlerinin artışı, zararlı bir yanıt olarak değil, arterleri korumaya yönelik bir girişim olarak düşünülebilir (Norata ve ark. 2010). Pentraksin 3 FGF-2 ile etkileşerek anjiogenezi düzenler, ateroskleroz, hücre büyümesi ve inflamasyon üzerine etki eder (Fornai ve ark. 2016).

Kunes ve ark. (2012) pentraksin 3'ün inflamasyon alanına nötrofil göçünü azaltarak reaktif oksijen ürünlerinin vücuda vereceği zarardan koruduğu, pentraksin 3 ve adaptif immünitinin iş birliği ile Th1/Treg koruyucu yanıt oluşumunun arttığı ve Th17/Th2 tarafından tetiklenen inflamasyonun zararının sınırlandırıldığını belirtmiştir.

Pentraksin 3 eksikliği oluşturulmuş deney fareleri (PTX 3^{-/-}), invaziv pulmoner aspergilloza oldukça duyarlıdır. Aspergillozun erken dönemlerinde ekzojen pentraksin 3 tedavisi antifungal direnci artırır, IL-23 üretimini azaltarak Aspergillus karşı aşırı immün yanıtı sınırlar (D'Angelo ve ark. 2009). Akut enfeksiyon ve akut koroner sendromlarda pentraksin 3'ün rolü abartılı inflamatuvar yanıtı azalttığı için koruyucu yönde olarak görünmektedir. Transgenik pentraksin 3 eksikliği oluşturulan farelerde deneysel oluşturulmuş miyokard iskemisi sonrası reperfüzyon durumunda miyokardiyal hasar ve C3 kompleman bileşeninde odaksal artış görülmüş, ekzojen pentraksin 3 uygulaması ile C3 kompleman birikimi azalmıştır (Salio ve ark. 2008).

Sıvı faz pentraksin 3, apoptotik hücrelerin dendritik hücreler tarafından uzaklaştırılmasını engeller. Pentraksin 3 hücre zarı ve granüllerin füzyonu yoluyla geç apoptotik nötrofillerin plazma zarına geçtiğinde ise apoptotik nötrofillerin fagositozunu artırır. Yani çözünebilir pentraksin 3 formu nötrofil apoptozunu geciktirirken membranla ilişkili pentraksin 3 nötrofil apoptozunu artırır (Jaillon ve ark. 2009).

Pentraksin 3 TSG-6 ve inter- α -tripsin inhibitörü 1 ile etkileşir, kumulus ooforus matriks bileşeni olarak hyalüronik asitin yapısına katılarak kadın fertilitesinde görev alır (Mantovani ve ark. 2008). Fizyolojik gelişimde trofoblastlar, metalloproteinazların yardımıyla desidua ve spiral arterleri invaze eder. İn vitro fertilizasyon için pentraksin 3

gerekmezken in vivo fertilizasyonda gereklidir (Mantovani ve ark. 2008). Pentraksin 3 eksikliği oluşturulmuş farelerde azalmış fertilitite gözlenmesi bunu destekleyen bir bulgudur (Salustri ve ark. 2004, Tranguch ve ark. 2007).

Pentraksin 3'ün NO sentezini azaltması ve düz kas vazokonstriksiyonu artırması nedeniyle preeklampsi hastalarında pentraksin 3 düzeyleri araştırılmıştır. Gen-PE çalışması çok merkezli ve vaka kontrollü bir çalışma olup, 368 preeklampsi tanılı, 195 HELLP Sendromlu toplam 1024 gebe kadın üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada pentraksin 3 düzeylerindeki her 1 ng/mL'lik artış için preeklampsi riski ve HELLP sendromu %6 artmış olarak saptanmıştır (Colmenares-Mejia ve ark. 2020).

Xiong ve ark. (2020)'nın yaptığı 396'sı preeklamptik toplam 834 gebeyi kapsayan çok merkezli 9 çalışmanın metaanalizinde farklı yorumlar olmakla birlikte çalışmaların çoğunda pentraksin 3 düzeyleri preeklamptik gebelerde daha yüksek bulunmuştur. Tüm çalışmalarda ortak olan bulgu ise pentraksin 3 düzeyleri preeklampsi hastalığının şiddetiyle korele bulunmuştur. Türkmen ve ark. (2015), Çakmak ve ark. (2017) çalışmalarında preeklamptik gebelerde pentraksin 3 düzeylerinde artış olduğunu belirtmişlerdir.

2.3. Plasental Protein 13

Galektinler doğal ve kazanılmış immün yanıtta düzenleyici rol alan glikan bağlayıcı proteinlerdir ve lektin süper ailesinin bir alt grubudur (Than ve ark. 2014). Galektinler hücre büyümesi, çoğalması, farklılaşması, apoptoz, hücre içi ve hücreler arası sinyal iletimi, mRNA eklenmesi ve hücrenin ekstraselüler matriks ile etkileşimini düzenlerler. Bütün galektinlerde karbonhidrat tanıma alanı (CRD) bulunur ve CRD aminoasit yapısı %98 homolojiye sahiptir. 8 aminoasitten oluşan CRD motifi sayesinde galektinler çok sayıda farklı hücre yüzey antijeni ve ekstraselüler matriks glikoproteinlerine bağlanarak intraselüler sinyal yollarında rol alırlar.

Plasental protein 13 (PP-13), Dr. Hans Bohn tarafından 1983 yılında bulunan galektin ailesinin prototipik galektinler grubundan bir glikoproteindir ve plasental proteinlerin yaklaşık %7'sini oluşturur. PP-13, 19. kromozomda q13.2 konumunda lokalize olan LGALS 13 geni tarafından kodlanır. 5' ucunda uzun bir promoter bölge, 4 ekson ve 3 intron bulunur. Plasental protein 13 139 amino asit içeren 32-kDa ağırlığında bir proteindir. Karbonhidrat içeriği %0,6'dır. Galaktozit bağlayıcı solubl lektin 13 olarak da isimlendirilen plasental protein 13, 2 eş dimerden oluşur. Plasental protein 13, karbonhidrat tanıma alanları içerir ve jelly roll (jöle rulosu) görünümündedir. Jelly roll görünümü 2 α helikal sarmal ile

birbirine bağılı beş veya altı anti-paralel β -tabaka dizisinden oluşan bir β -sandviç yapısıdır. Plasental protein 13'ün stabilitesi disülfid bağlarıyla sağlanır (Than ve ark. 2014).

Plasental protein 13'ün esas sentez yeri sinsityotroblastik hücrelerdir, plasentanın sitotroblastik hücrelerinde PP-13 saptanmamıştır. Sağlıklı dalak ve böbrek plasental protein 13 sentezleyebilir, ayrıca karaciğer adenokarsinomu, nörojen tümörler ve malign melanom dokularında da plasental protein 13 saptanmıştır. Plasental protein 13 serbest ribozomlarda sentezlenerek maternal dolaşıma salınır. Hücre yüzeyi, hücre iskeleti ve ekstraselüler matrikste bulunan çok sayıda proteinin β galaktozid kalıntılarına bağlanır, plasentadaki glikoprotein ve glikolipit yapılarla etkileşir. Annexin II ve β/γ -aktin, plasental protein 13 ligandıdır. Plasental protein 13 hücre yüzeyindeki glikanlara bağlanarak galektin-glikan kafes yapısı oluşturarak hücre içi sinyal kaskadını oluşturur.

Plasental protein 13 plasentada trofoblastların desiduaya invazyonu, maternal spiral arterlerin remodellingi, vazodilatasyon ve fetüse karşı maternal immüntolerans geliştirilmesi olaylarında görev alır. N-asetil-laktozamin, mannoz ve N-asetil-glukozamin gibi plasentada sık bulunan karbonhidratlara afinitesi nedeniyle plasentada hücre proliferasyonu, doku diferansiyasyonu ve immünette rol oynar (Perillo ve ark. 1998). Trofoblastik hücrelerdeki toward ve γ -aktinine bağlanarak trofoblastların plasental yatağa göçünü kolaylaştırır ve prostosiklin salınımını artırarak implantasyonun erken aşamalarında maternal spiral arterlerin remodellingine yardımcı olur (Nicolaidis ve ark. 2006).

Plasental protein 13 kan akımı ve kan basıncının düzenlenmesinde rol oynar. Trofoblastik hücre kültürlerine plasental protein 13 uygulanmasıyla trofoblast hücre zarında depolarizasyon gelişir. Plasental protein 13'ün fosfolipaz aktivitesi ile linoleik ve araşidonik asit serbestleşip PGI₂/TxA₂ oranında değişiklik meydana gelir ve vazodilatör etki gelişir.

Plasental protein 13 in vitro olarak aktive edilmiş T hücreleri ve maternal desidua içindeki makrofajlarda apoptozu artırır ve maternal immün toleransta görev alır. Rekombinant plasental protein 13 verilmesi ile kültür ortamında IL-1 α ve IL-6 salgılanmasının hafif miktarda arttığı gözlemlenmiştir (Than ve ark. 2014).

Plasental protein 13 sinsityotroblastlardaki glikanlar ve annexin 2 gibi ekstraselüler matriks proteinlerine reseptör afinitesi nedeniyle implantasyonda görev alır (Gadde ve ark. 2018). İmplantasyon, trofoblast istilası ve plasentasyonu kolaylaştırarak gebeliğin devamına katkıda bulunur. Maternal immün toleransta eksiklik gebelik materyalinin abortus şeklinde atılması, erken doğum eylemi ve preeklampsi gelişimi ile ilişkilidir. İmplantasyon safhasında trofoblast kümeleri maternal spiral arterlerde tıkaç oluşturarak embriyoyu oksidatif hasara karşı koruyan kısmi hipoksiye maruz bırakır. Şayet

trofoblastik tıkaç oluşumu eksikse plasental dolaşım erken başlar, plasental ortamda oksidatif stres ve sonuçta preeklampsiye zemin hazırlanır (Burton ve ark. 2009). Kliman ve ark. (2012), azalmış plasental protein 13 ekspresyonunun yetersiz "zone" bölgeleri oluşumu, azalmış trofoblast invazyonu ve spiral arter transformasyonunun başarısız olmasına neden olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Plasental protein 13 gebeliğin 5. haftasında, IVF (in vitro fertilizasyon) gebeliklerinde ise implantasyonun 3. haftasında maternal kanda tespit edilecek düzeye ulaşır. Plasental protein 13 seviyeleri plasenta büyümesine paralel olarak gebelik haftası ilerledikçe artış gösterir. Huppertz ve ark. (2008), maternal serumda plasental protein 13 düzeyi ortancasını gebeliğin 5-10. haftasında 292 pg/mL, 26-30. haftada 381 pg/mL, 36-40. haftada 498 pg/mL olarak saptamıştır.

Birinci trimester maternal serum plasental protein 13 düzeylerinde azalmanın özellikle erken başlangıçlı preeklampsiyi öngördüğünü ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (Khalil ve ark. 2009). İlerleyen haftalarda preeklampsi gelişen gebelerin 11. gebelik haftasında tanısal amaçlı alınmış olan koryon villüs örnekleri incelediğinde sinsityotrofoblastlarda kontrol grubuna göre azalmış LGALS 13 ekspresyonu tespit edilmiştir (Sekizawa ve ark. 2009).

Chafetz ve ark. (2007) IUGR, erken doğum eylemi olan gebeler, preeklampsi gelişen gebeler ve komplikasyon gelişmemiş gebelerin 1.trimesterde alınmış kan örneklerinde plasental protein 13 düzeylerini değerlendirmiş; komplikasyon gelişmemiş gebe grubundaki plasental protein 13 düzeyleri 1 MOM kabul edildiğinde IUGR gebelikleri ve erken doğum eylemi olan grupta 0,6 MOM, preeklampitik gebelerde 0,2 MOM seviyelerinde PP-13 değerlerini elde etmişlerdir.

Cowans ve ark. (2008)'nın çalışmasında makrozomik fetüslü gebelerde maternal serum plasental protein 13 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Tekil ve ikiz gebeliği olan preeklamptiklerde plasental protein 13 düzeylerinin incelendiği bir çalışmada plasental kitle artışıyla orantılı olarak ikiz gebelerde daha yüksek plasental protein 13 düzeyleri bulunmuştur (Svirsky ve ark. 2013).

Gizurarson ve ark. (2013) gebe olmayan sıçanlara tek doz intravenöz plasental protein 13 enjeksiyonu uygulanmasıyla arter kan basıncında %15-26 düşüş geliştiğini, gebe sıçanlara beş gün süreyle yavaş salınımlı plasental protein 13 pompası uygulaması ile hipotansiyon ve taşikardi geliştiğini, ayrıca plasental protein 13 uygulanan sıçanların yavru ve plasenta boyutlarının kontrol grubuna göre daha büyük olduğunu bildirmişlerdir. Gizurarson ve ark. (2016) sıçanlarda in vitro plasental protein 13 uygulamasına

vazodilatasyon yanıtını uterin ve mezenterik arter anjiyografisi ile göstermiş, PP-13'ün gebelikte uterin arter ve venlerin remodellinginde rol oynadığını belirtmişlerdir. Huppertz ve ark. (2013), plasental protein 13 'ün preeklampsi tedavisinde bir farmakolojik ajan olarak kullanılabilceğini öne sürmüşlerdir.

Huppertz ve ark. (2013) LGALS 13 geni ile ilişkili varyantların preeklampsi gelişimindeki etkisini araştırmış; ekson 3'te oluşan tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ve tek nükleotid delesyonu (del T221 mutasyonu), ekson intron sınırındaki mutasyonlar (Dex-2 mutasyonu) ve promotör bölgede tek nükleotid polimorfizmi şeklinde LGALS 13 varyantlarının preeklampsi gelişiminde önemli olduğunu saptamışlardır. Özellikle ekson 2, ekson 3 ve aralarındaki intron bölgesi mutasyon gelişiminde önemli bölgelerdir. Çalışmacılar LGALS 13 DNA varyantlarınca sentezlenen bir plasental protein 13 proteininin ciddi gebelik komplikasyonları için risk oluşturabileceğini ve "221delT" mutasyonu olan plasental protein 13'ün T hücre apoptozunu indüklemeye özelliğini kaybettiği ve preeklampsi gelişim riskini artırdığını bildirmişlerdir.

Plasental protein 13 CRD aracılığı ile AB0 kan grubu antijenlerinin terminal pozisyonlarındaki beta-galaktozidleri bağlayarak hemagglütinasyonda rol oynar (Than ve ark. 2011). Plasental protein 13 A ve 0 kan grubu eritrositlere eşit düzeyde bağlanırken, B kan grubu eritrositlere zayıf, AB kan grubu eritrositlere ise güçlü düzeyde bağlanma eğilimi gösterir (Than ve ark. 2014). Kan grupları ve preeklampsi gelişim riski arasında ilişki olup olmadığına yönelik birçok çalışma olup çalışma sonuçları farklılık göstermektedir.

ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)

Antijen ya da antikorun katı faza bağlanıp hareketsizleştirilmesi, oluşan antijen antikor reaksiyonunun enzim işaretli antikor (konjugat) ve substrat kullanılmasıyla materyalde antijenin ya da antijene karşı oluşmuş antikor varlığının gösterilmesi prensibine dayanan heterojen enzim immün yöntemdir.

Manuel ELISA'da katı faz kuyucuk içeren mikropalakalar, otomatize yöntemlerde manyetik bilye ve lateks partiküller kullanılır (Burtis, 2005). Sıklıkla kullanılan işaretleyici enzimler peroksidaz, alkalin fosfat, glukoz oksidaz ve B-galaktozidazdır. Konjügattaki antikor antijene spesifik olmalıdır. Substrat konjügattaki enzim ile reaksiyona girer, reaksiyon sonucunda substrattaki kromojen maddeye göre renkli ürün oluşur.

Ölçülecek analiti içeren örnek katı faz antikoru üzerine eklenip inkübe edilir. İnkübasyon sonrası yıkama işlemi uygulanarak geriye antijen antikor kompleksine bağlı

antikor kalır. Ortama enzim işaretli antikor eklenir. Sandiviç ELISA yönteminde Ab/Ag/enzim işaretli Ab sandiviç kompleksi oluşturulur. Yıkama işlemi ile ortamda bağlı olmayan antikor uzaklaştırılır. İşaretli enzim substratı ürüne dönüştürür. Antijen miktarı ürün miktarı ile doğru orantılıdır. Spektroforometre ile oluşan absorpsiyon ölçülür (Burtis, 2005).

2.4. Diğer Biyokimyasal Parametreler

Serum albümin, laktat dehidrogenaz, ürik asit düzeyleri ve tam kan trombosit sayısı preeklampsi ve normotansif gebelerde karşılaştırılmıştır.

2.4.1 Albümin

Albümin 66,3 kDa molekül ağırlığında, globüler yapıda, 580 aminoasitten oluşan tek bir polipeptittir. 4. kromozomun q13,3 bölgesinde lokalize bir gen tarafından kodlanır. Seksenden fazla genetik varyantı vardır. Birçok izotipinin elektroforetik hareketi değişiktir ayrıca bağlı olduğu ilaç ve metabolitler de elektroforetik hareketi üzerinde değişikliğe sebep olabilir. İzoelektrik noktası kullanılan yöntemle göre 4-5,8 arası olan, fizyolojik pH'da molekül başına 200 negatif yük taşıdığı için karbonhidrat yan zinciri içermemesine rağmen suda iyi çözünen bir proteindir.

Antenatal dönemin 20. haftasından itibaren insanlarda kan plazmasının temel proteini olan albümin total proteinin %60'ını oluştur (Gürdöl, 2018). Hücre içinde endoplazmik retikulum ve golgide bulunur. Vücuttaki albümin miktarının %60'ı ekstravasküler aralıktadır. Albümin kolloid ozmotik basıncın %80'inden sorumludur. Albümin çok sayıda iyonik ve hidrofobik bağlanma bölgesi içerdiğinden aspirin, sülfanamid, barbitüratlar gibi ilaçlar, demir (Fe^{+2}), kalsiyum (Ca^{+2}), magnezyum (Mg^{+2}) gibi iyonlar, serbest yağ asitleri, fosfolipitler, aminoasitler, hormonlar ve ankonjüge bilirübin gibi birçok madde için kanda taşıyıcı protein görevi görür (Bishop, 2016). Karaciğer parankim hücrelerinde sentezlenen albümin depolanmaz, yarı ömrü 15-19 gündür.

Albümin lökotrien ve aktin yapımını azaltarak trombosit ve nötrofil hücrelerinin inflamasyona cevabını azaltır. Negatif akut faz proteini olup, TNF- α , IL-1, IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin artışı durumunda albümin seviyesi azalır. Albüminin plazmada antioksidan aktivitesi de gösterilmiştir (Gürdöl, 2018).

İnflamasyon hipotalbümineminin başlıca sebebidir. Hemodilüsyon, ekstravasküler alana sıvı kaybı, hücrelerce aşırı tüketim ve albümin sentez azalması albümin düzeyini azaltan diğer durumlardır. Hepatoselüler hastalıklarda karaciğer parankim hücreleri fonksiyonlarının %95'ini kaybedecek düzeyde hasarlanınca albümin sentezinde azalma

görülür (Burtis, 2005).

Albümin glomerüllerden çok az miktarda filtre olur, filtre olan albümin proksimal tübülden geri emilir (Gürdöl, 2018). İdrar albümin atılımının 30-300 mg/gün düzeyinde olması mikroalbüminüri olarak tanımlanır. Albüminüri glomerüler, tübüler veya overflow proteinüri kaynaklı olabilir (Tatal ve ark. 2003). Preeklampside saptanan proteinüri renal tübül hasarı nedeniyle gelişmektedir.

Martell-Claros ve ark. (2019) yüksek riskli gebelikler üzerinde yaptıkları çalışmalarında <3.3 g/dL serum albümin düzeylerinin preeklampsi gelişimi ve fetüste düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Chen ve ark. (2016), preeklamptik gebeleri albümin düzeyi 25 g/L'den düşük ya da yüksek olmasına göre iki gruba ayırmış ve albümin değeri <25 g/L olan preeklamptik grupta arter kan basıncı değerlerinin daha yüksek olduğunu, gebelik komplikasyonu, sezaryen doğum oranı ve IUGR gelişme riskinin de daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.

2.4.2 Laktat Dehidrogenaz

Laktat Dehidrogenaz (LDH), L-Laktat ve pirüvatın birbirine dönüşümünü katalizleyen, koenzimi NAD⁺ ile hidrojen transferi yapan oksidoredüktaz grubu bir enzimdir (EC1.1.1.27). Molekül ağırlığı 128.000 Da olan LDH heterodimerik yapıda bir sitoplazmik enzimdir (Bishop, 2016), H (Heart) ve M (Muscle) polipeptit zincir kombinasyonundan oluşur. İnsanda LDH-M 11. kromozomda, LDH-H 12. kromozomda kodlanır. Elektroforezde alkali ortamda anoda doğru azalan hareket hızlarına göre 5 izoenzimi olup en hızlı izoenzim LDH-1 (HHHH), en yavaş izoenzim LDH-5 (MMMM)'tir. Bu beş izoenzimin dışında testisten köken alan ve pubertede saptanan LDH-X ve ileri derecede hastalığı olan bazı kişilerde saptanan LDH-6 izoenzimi bulunmaktadır (Burtis, 2005).

Kalp, karaciğer, iskelet kası, böbrek ve eritrositte LDH aktivitesi yüksektir (Bishop, 2016). Hepatik konjesyon, akut hepatit, miyokard infarktüsü, travma, pnömoni, hemolitik anemiler, yapay kalp kapağı, B₁₂ ve folik asit eksikliği anemileri, enfeksiyöz mononükleoz, böbrek hastalıkları, maligniteler, progresif musküler distrofi ve pulmoner embolide LDH artışı izlenir (Burtis, 2005).

Eritrositlerde seruma kıyasla 150 kat daha fazla LDH (Özellikle LDH 1 ve LDH 2) aktivitesi bulunduğu için LDH yüksekliği durumunda hemoliz varlığı gözönünde bulundurulması gereken bir parametredir. Ayrıca hemoliz ve ortam ısısından bağımsız olarak beklemiş örnekte LDH aktivitesi azalmaktadır (Bishop, 2016).

Munde ve ark. (2014) 40'ı preeklamptik toplam 80 gebe ile yaptıkları çalışmada

gebelerde serum LDH ve Gama Glutamil Transferaz (GGT) seviyelerini incelemiş, her iki parametrenin preeklampsi şiddetini yansıtan ve doğum kararı vermede kullanılacak yararlı belirteçler olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Kasraeian ve ark. (2018) LDH düzeylerini preeklampsinin şiddetiyle uyumlu bir belirteç olarak değerlendirmişlerdir.

Mary ve ark. (2017), 79'u şiddetli bulgular gösteren 200 preeklampitik toplam 400 gebeyi içeren vaka kontrol çalışmasında; şiddetli bulgular gösteren preeklampsi grubunda serum LDH düzeylerindeki artışı şiddetli bulgular göstermeyen preeklampsi ve normotansif gebe gruplarına göre anlamlı bulmuşlardır ($p<0,001$).

Mert ve ark. (2012) preeklampsi, IUGR ve sağlıklı gebelerin serum total oksidan (TOS), total antioksidan (TAS) düzeyleri ve rutin biyokimyasal parametrelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında preeklampsi, IUGR ve kontrol grubu arasında serum LDH seviyelerinde farklılık saptamamıştır. Bakhshandeh ve ark. (2011)'nin çalışmasında da preeklampitik grup ile kontrol grubu arasında serum LDH düzeyleri arasında fark saptanmamıştır.

2.4.3 Ürik Asit

Ürik asit, insan metabolizmasında pürin nükleotidlerinin son yıkım ürünüdür. Vücuttaki ürik asitin temel kaynağı besinsel proteinlerdir. Ürik asit molekül ağırlığı 168 dalton olan fizyolojik pH'da 5,8 pKa'lı zayıf bir asittir. Ürik asitin %6-12'si idrarla atılır. Serum veya plazma ürik asit düzeyinin erkeklerde $>7\text{mg/dL}$, kadınlarda $>6\text{mg/dL}$ olması hiperürisemi olarak adlandırılır (Gürdöl, 2018).

Hiperürisemi vücut kitle indeksi (BMI) artışı ile doğru orantılıdır (Ford ve ark. 2007). Şengül ve ark. (2011) hiperüriseminin HbA1c yüksekliği ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Hiperürisemi NO yapımını ve biyoaktivitesini baskılar. Hipertansif hastalıklarda azalmış renal kan akımı nedeniyle oluşan laktik asit tübüllerde atılım için ürik asitle yarışır. Ayrıca oluşan iskemi nedeniyle pürin yıkımının artması hiperürisemiye neden olur (Ayyıldız, 2016). Hiperürisemi renal vazokonstrüksiyon, sistemik hipertansiyon, tübülointerstisyel hasar ve afferent arteriyollerde bozulmaya yol açarak böbrek hasarına sebep olur (Şengül ve ark. 2011). Preeklampside görülen hiperürisemi azalmış tübüler ürik asit atılımından kaynaklanır (Bishop, 2016).

Mary ve ark. (2017) preeklampitik gebelerde kontrol grubuna göre daha yüksek serum ürik asit düzeyleri saptamış ($p<0,01$) ve hiperürisemiye preeklampsinin şiddetiyle artan bir belirteç olarak değerlendirmişlerdir. Ayrıca Mert ve ark. (2012) çalışmalarında preeklampsi grubunda IUGR ve kontrol grubuna göre serum ürik asit seviyelerinde artış olduğunu

belirtmişlerdir.

2.4.4 Trombosit Sayısı

Gebeliğin ilerlemesi ile trombosit sayısında belirgin bir değişiklik olmamakla birlikte, bazı çalışmalarda trombosit sayısında normal sınırların alt sınırına karşılık gelen bir azalma olduğu bildirilmiştir. Çoğul gebeliklerde trombin üretiminin daha fazla olmasından dolayı trombosit sayısı tekil gebeliklerden daha düşüktür (Özkalemkaş, 2009).

Preeklampside en çok karşılaşılan bulgulardan biri trombositopenidir. Trombosit sayısındaki azalmanın endotel hasarı nedeniyle geliştiği düşünölmektedir. Preeklampside trombosit aktivasyonu artar, trombosit ömrü azalır. Preeklampside genellikle hafif trombositopeni görülür, belirgin trombositopeni HELLP sendromu gelişirse gözlenir (Tulmaç, 2012).

Yılmaz ve ark. (1998)'nin çalışmasında; preeklamptik hasta grubunda kontrol grubuna göre trombosit sayısında anlamlı derecede azalma olduğu bildirilmiştir. Ancak Makuyana ve ark. (2002) preeklamptik ve normal kan basıncına sahip gebeler arasında trombosit sayısı yönünden fark saptamamıştır. Doğan ve ark. (2016)'nin çalışmasında da preeklampsi ve kontrol grupları arasında trombosit sayıları açısından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0,005$).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1 Çalışma Grupları

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10.01.2020 tarih ve 2020/2253 sayılı kararı alınarak başlandı. Ocak 2020-Ocak 2021 tarihleri arasında Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran gebelik haftaları 24-40 ve yaş aralıkları 20-40 olan 80 gebe ile çalışma grubu oluşturuldu.

Gönüllüler; preeklampitik ve normotansif gebeler olarak 40'ar kişilik 2 ana gruba ayrıldı. Her iki grup da kendi içlerinde 32. gebelik haftası kıstas alınarak 20'şerli 2 alt gruba ayrıldı (G1P: Gebelik haftası <32 olan preeklampitik gebeler, G2P: Gebelik haftası ≥32 olan preeklampitik gebeler, G3N: Gebelik haftası <32 olan normotansif gebeler, G4N: Gebelik haftası ≥32 olan normotansif gebeler).

3.1.2 Dışlama Kriterleri

Çoğul gebelik, intrauterin ölü fetüs (IUMF), kromozomal ya da nonkromozomal anomalili fetüs olan gebelik, pregestasyonel diyabet, kronik hipertansiyon, bilinen böbrek hastalığı, preterm membran rüptürü, vücut sıcaklığının 37,5°C ve üzeri olması, Covid 19 PCR testi pozitifliği, aktif travayda olan gebeler ve hemolizli kan örnekleri çalışma dışı bırakıldı.

3.1.3 Örnek Alımı

Tüm gönüllülerin aydınlatılmış onamları alındıktan sonra venöz kan örnekleri sarı kapaklı jelli tüpe alındı. Örnekler 3000 RPM'de 20 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri ELISA çalışmasında kullanılmak üzere 2 ependorf tüpüne ayrılarak -80°C dolapta saklandı. Pentraksin 3 ve plasental protein 13 düzeyleri Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında sandiviç ELISA yöntemi ile çalışıldı.

3.1.4 Kullanılan Kitler

Pentraksin 3 (Bioassay Technology, Cat No: E 1938 Hu, Shanghai, China) sandiviç ELISA kiti

Sensitivite: 0,05 ng/mL

Saptama aralığı: 0.1-30 ng/mL

İntraassay Cv <8%, interassay CV <10%

Plasental protein 13 (Bioassay Technology, Cat No: E 4786 Hu, Shanghai, China) sandiviç

ELISA kiti

Sensitivite: 5,52 pg/mL

Saptama aralığı: 10-2000 pg/mL

İntraassay Cv < %8, interassay CV < %10

3.1.5 Kullanılan Cihazlar

Bio-Rad xMark Absorbans Spektrofotometresi

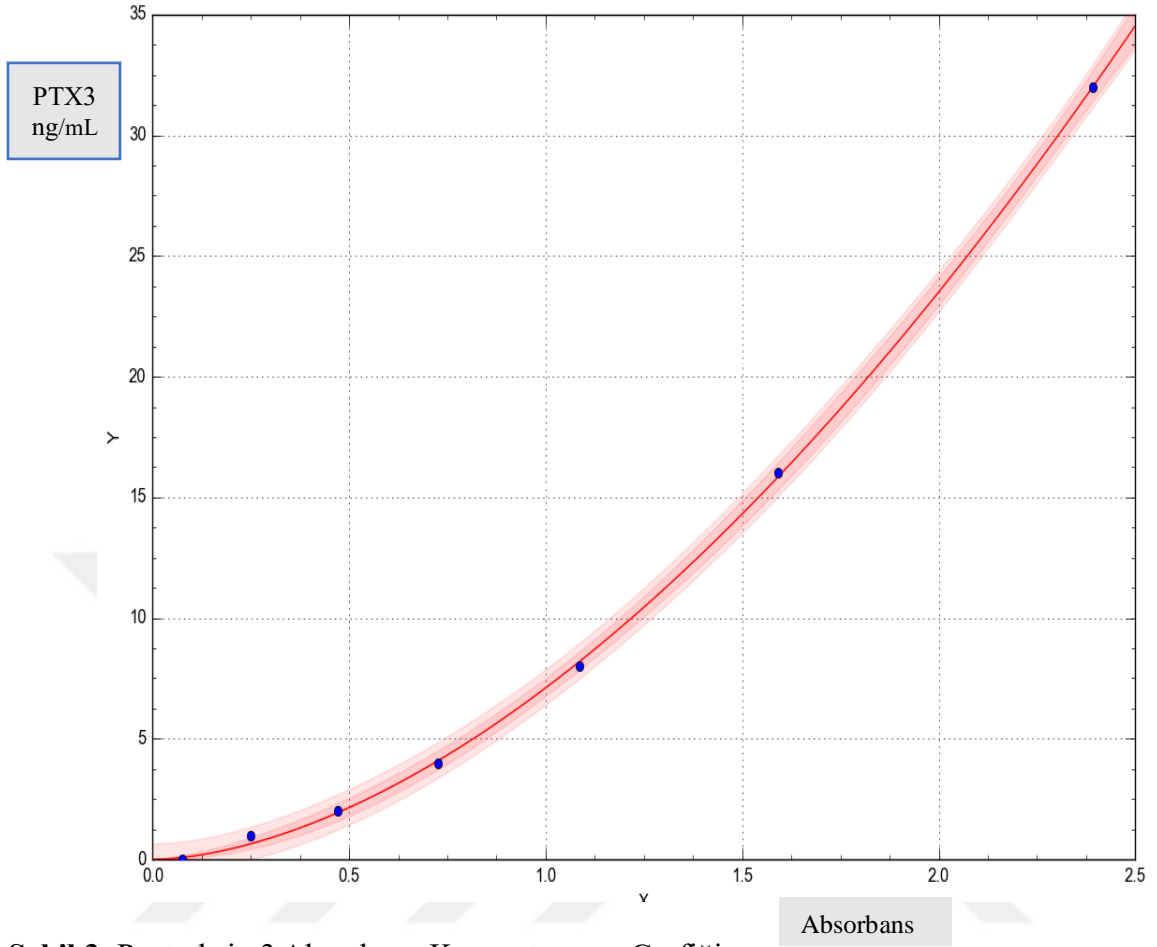
Biotech ELX 50 ELISA yıkayıcı

3.2. Örneklerin Çalışılması

3.2.1 Pentraksin 3 Düzeylerinin Belirlenmesi

Çalışma örneklerinde Pentraksin 3 düzeyleri kit prospektüsü doğrultusunda sandiviç ELISA yöntemi ile belirlendi.

- -80°C'de muhafaza edilen serumlar ve 2-8°C'deki kitler oda sıcaklığına getirildi.
- Pentraksin 3 standart konsantrasyonları; 1 no'lu standart 1 ng/mL, 2 no'lu standart 2 ng/mL, 3 no'lu standart 4 ng/mL, 4 no'lu standart 8 ng/mL, 5 no'lu standart 16 ng/mL olacak şekilde kit talimatlarına uygun olarak hazırlandı.
- Her standart seviyesi için 2 kuyucuk olacak şekilde standart kuyucuklarına 50'şer µL standart konuldu.
- Hasta örneği kuyucuklarına 40 µL hasta serumu ve 10 µL anti- Pentraksin 3 antikoruna eklendi.
- Standart ve hasta serumu kuyucuklarına 50 µL streptavidin-HRP eklendi.
- Plaka üzeri kapalı olarak karanlık ortamda 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
- Plaka Bio-Tek ELX 50 marka ELISA yıkayıcıda 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı, ters çevrilip kurulandı.
- Tüm kuyucuklara önce 50 µL substrat solüsyonu A (hidrojen peroksit), sonra 50 µL substrat solüsyonu B (kromojen-tetrametilbenzidin) eklendi.
- Plaka üzeri kapalı olarak karanlık ortamda 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.
- Tüm kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu (sülfürik asit) eklendi, mavi rengin sarıya dönüşmesi gözlemlendi.
- 450 nm'ye ayarlanmış Bio-Rad xMark absorbans spektrofotometresi kullanılarak kuyucukların optik yoğunluğu (OD) değeri ölçüldü. 2 ölçüm ortalaması alınarak absorbans-konsantrasyon grafiği hesaplandı (Bkz. Şekil 3).



Şekil 3. Pentraksin 3 Absorbans-Konsantrasyon Grafiği

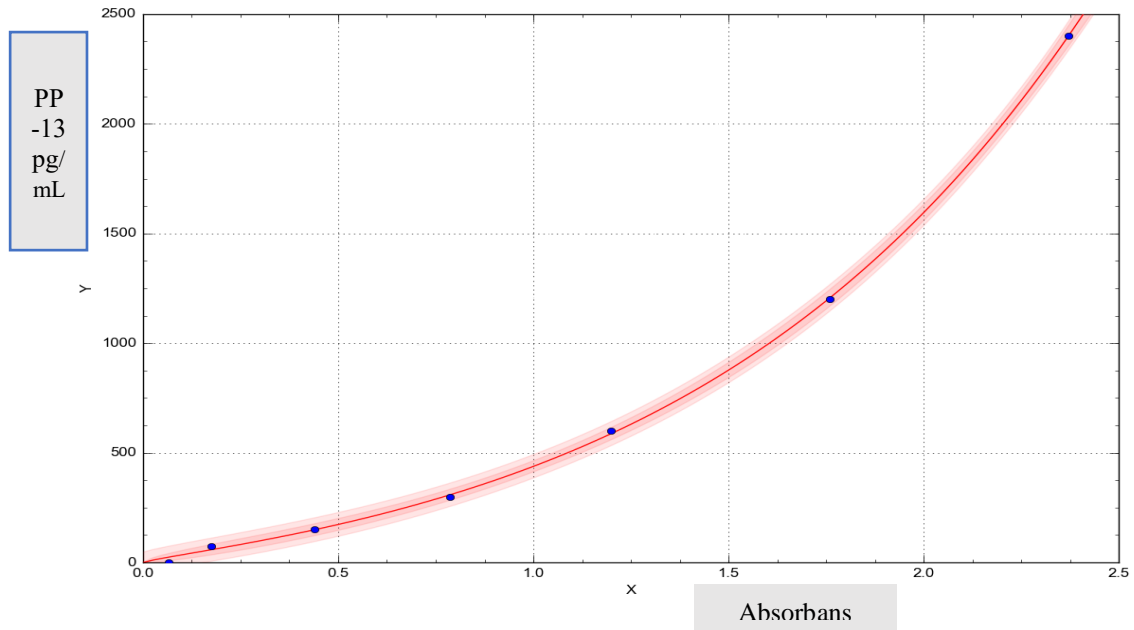
3.2.2 Plasental Protein 13 Düzeylerinin Belirlenmesi

Çalışma örneklerinde plasental protein 13 düzeyleri kit prospektüsüne uygun olarak sandiviç ELISA yöntemi ile belirlendi.

- 80 °C’de muhafaza edilen serumlar ve 2-8 °C’deki kitler oda sıcaklığına getirildi.
- Plasental protein 13 standartları; 1 no’lu standartta 75 pg/mL, 2 no’lu standartta 150 pg/mL, 3 no’lu standartta 300 pg/mL, 4 no’lu standartta 600 pg/mL, 5 no’lu standartta 1200 pg/mL olacak şekilde kit talimatlarına uygun olarak hazırlandı.
- Her standart seviyesi için 2 kuyucuk olacak şekilde standart kuyucuklarına 50’şer µL standart eklendi.
- Hasta örneği kuyucuklarına 40 µL hasta serumu ve 10 µL anti- plasental protein 13 antikorunu eklendi.
- Standart ve hasta örneği kuyucuklarına 50 µL streptavidin-HRP eklendi.
- Plaka üzeri kapalı olarak karanlık ortamda 37 °C’de 60 dakika inkübe edildi.
- Plaka Bio-Tek ELX 50 ELISA yıkayıcıda 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı, ters çevrilip

kurulandı.

- Tüm kuyucuklara önce 50 µL substrat solüsyonu A (hidrojen peroksit), sonra 50 µL substrat solüsyonu B (kromojen-tetrametilbenzidin) eklendi.
- Plaka üzeri kapalı olarak karanlık ortamda 37 °C'de 10 dakika inkübe edildi.
- Tüm kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu (sülfürik asit) eklendi, mavi rengin sarıya dönüşmesi gözlemlendi.
- 450 nm'ye ayarlanmış Bio-Rad xMark absorbanans spektrofotometresi kullanılarak kuyucukların OD değeri ölçüldü. 2 ölçüm ortalaması alınarak absorbanans-konsantrasyon grafiği hesaplandı (Bkz. Şekil 4).



Şekil 4. Plasental Protein 13 Absorbanans-Konsantrasyon Grafiği

3.2.3 Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Çalışılması

Gönüllülere ait son 24 saatte çalışılmış serum albümin, laktat dehidrogenaz, ürik asit düzeyleri kayıt altına alındı. Testleri eksik olan 42 gönüllünün serum örnekleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda Roche Cobas C 702 otoanalizöründe; albümin düzeyleri kolorimetrik test (Brom Cresol Green), LDH ve ürik asit düzeyleri enzimatik kolorimetrik test yöntemi kullanılarak aynı gün çalışılıp kayıt altına alındı. Trombosit sayısı verileri Mindray 6200 otoanalizöründe çalışılmış hemogram sonuçlarından elde edildi.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizi, SPSS Version 15.0 programı ile yapıldı. Nomal dağılıma uyan verilerde tanımlayıcı bulgu olarak ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymayan

verilerde ortanca, IQR (çeyrekler arası aralık) (25 p-75 p) ve min.-maks. değerleri kullanıldı.

Ana grupların istatistiksel değerlendirmesinde; yaş, laktat dehidrogenaz, pentraksin 3 ve plasental protein 13 değerleri Mann-Whitney U testi ile, parite değerleri Ki-kare testi ile, BMI, ürik asit, albümin ve trombosit sayısı değerleri Independent Samples T test istatistik yöntemi ile analiz edildi.

Alt grup analizinde; yaş değerleri Bonferroni testi ile, parite değerleri ki-kare testi ile, laktat dehidrogenaz ve ürik asit düzeyleri Tamhane testi ile, BMI, albümin, trombosit sayısı, pentraksin 3 ve plasental protein 13 değerleri Kruskal Wallis istatistik yöntemi ile analiz edildi.

Pentraksin 3 ve plasental protein 13 düzeyleri arasındaki korelasyon için spearman korelasyon analiz yöntemi, laktat dehidrogenaz, albümin, ürik asit ve albümin düzeyleri için pearson korelasyon analiz yöntemi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran, yaş aralığı 20-40 ve gebelik haftaları 24-40 olan 80 gebe değerlendirmeye alındı. Gebelerin 40'ı preeklampsi tanılı ve 40'ı normal kan basıncına sahip gebe olarak seçildi. Her iki grup da kendi içlerinde 32. gebelik haftası kıstas alınarak 20'şerli 2 alt gruba ayrıldı.

Çalışmaya dahil edilen preeklampsi ve normotansif gebelerin (alt gruba ayrılmaksızın) demografik özelliklerinin analizi:

Yaş ortancası; preeklampsi grubunda 30,5 IQR (25,25-35) yıl, normotansif grupta 29 (25-32) yıl,

BMI ortalaması preeklampsi grubunda $31,23 \pm 5,38 \text{ kg/m}^2$, normotansif grupta $28,18 \pm 6,08 \text{ kg/m}^2$,

Gebelik haftası ortalaması preeklampsi grubunda $35,38 \pm 2,06$ hafta, normotansif gebe grubunda $30,70 \pm 4,29$ hafta olarak bulundu.

Parite (doğum sayısı) preeklampsi grubunda 40 gebeden 12'si nullipar (doğum yapmamış), normotansif grupta 40 gebenin 17'si nullipar gebe idi.

Demografik verilerin istatistiksel analizinde;

Yaş: Non-parametrik test (Mann-Whitney U) uygulanarak yapılan analizde preeklampsi ve normotansif gebe grubu arasında yaş bakımından istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı ($p=0,208$).

Doğum sayısı (Parite): Ki-kare testi uygulanarak yapılan analizde preeklampsi ve normotansif gebe grubu arasında parite yönünden istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı ($p=0,774$).

BMI: Parametrik test (Independent Samples T) uygulanarak yapılan analizde preeklampsi ve normotansif gebe grubu arasında BMI yönünden istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı görüldü ($p=0,062$).

BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Çalışma gruplarının serum albümin, LDH, ürik asit ve trombosit sayısı, pentraksin 3 ve plasental protein 13 düzeylerinin analizi Tablo 1'de verilmiştir:

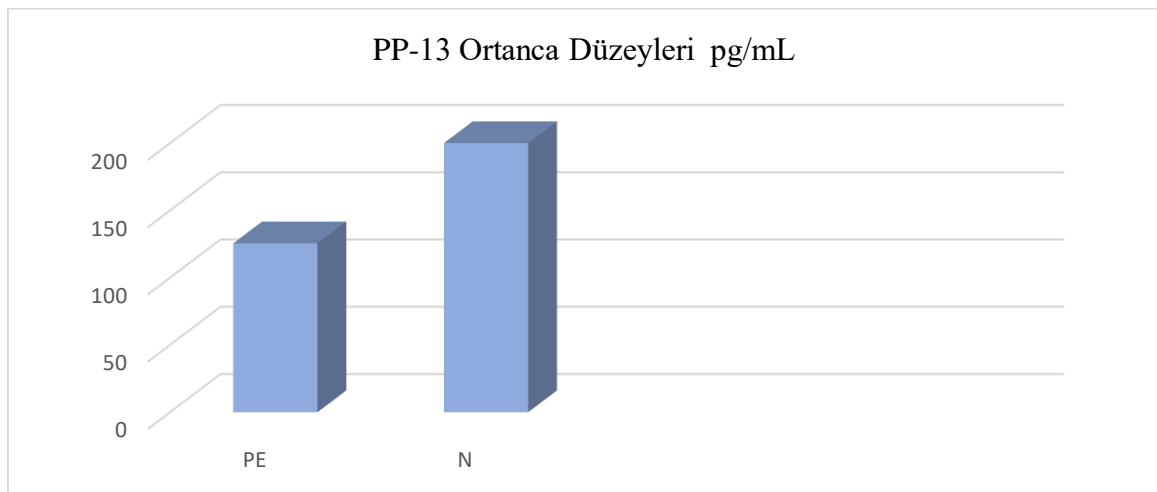
Tablo 1. Preeklampitik ve Normotansif Gebelerde Serum Biyokimyasal Parametre Düzeyleri

Parametre	n	PE	N	p
PTX3 (ng/mL)	40	0,81(0,43-1,46)	1,07 (0,56-11)	0,055(*)
PP-13 (pg/mL)	40	125,5 (71-172,5)	200 (98,75-540,25)	0,003(**)
LDH (IU/L)	40	250 (190,5-300,25)	158,5 (147,25-186,5)	0,000(**)
Alb (g/L)	40	33,30 ±4,7	36,95 ±3,33	0,000(**)
ÜA (mg/dL)	40	5,71 ±1,88	3,75 ±0,79	0,000(**)
Plt (10 ³ /uL)	40	229,75 ±72,08	247,7 ±77,53	0,026(**)

PE: Preeklampsi, N: Normotansif, Alb: Albümin, ÜA: Ürik Asit, Plt: Trombosit Sayısı
PTX 3: Pentraksin 3, PP-13: Plasental Protein 13
PTX 3, PP-13, LDH düzeyleri ortanca ve IQR, ALB, ÜA, Plt düzeyleri ortalama ve SS
(**): p<0,05 (*) : p>0,05

Pentraksin 3: Non-parametrik test (Mann-Whitney U) uygulanarak yapılan istatistiksel analizde preeklampsi ve normotansif gebe grubu arasında pentraksin 3 düzeylerinde istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı (p=0,055).

Plasental protein 13: Plasental protein 13 düzeyleri preeklampitik gebelerde azalmış olarak saptandı. Non-parametrik test (Mann-Whitney U) uygulanarak yapılan istatistiksel analizde plasental protein 13 düzeylerindeki bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,003).



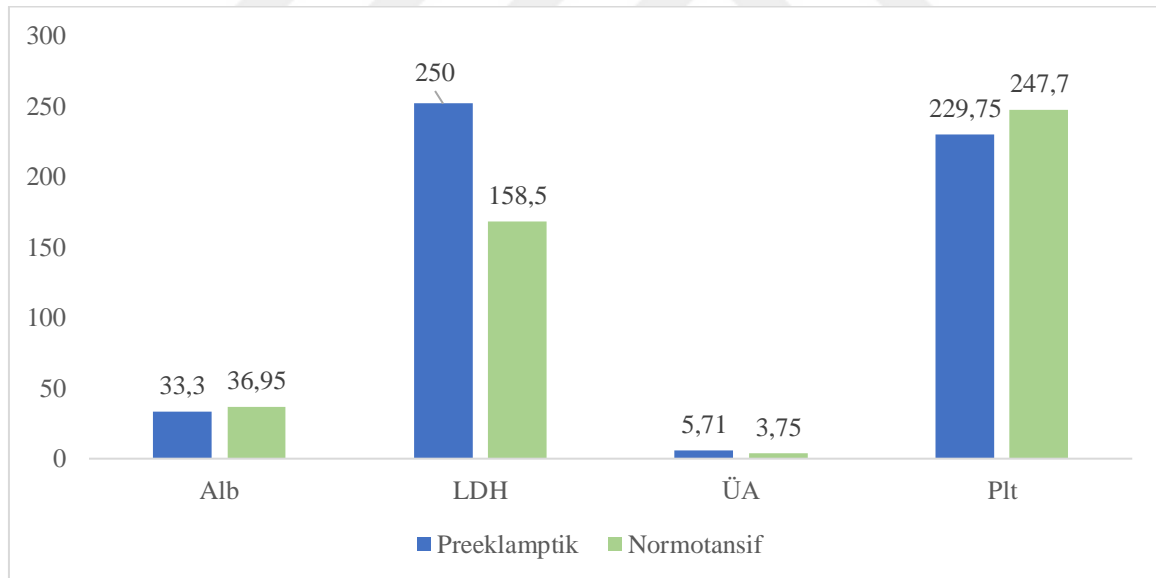
Şekil 5. Preeklampitik ve Normotansif Gebelerde PP-13 Düzeyleri

Albümin: Serum albümin düzeyleri preeklamptik gebelerde normotansif gebelere göre kıyaslandığında azalmış olarak saptandı. Parametrik test (Independent Samples T) uygulanarak yapılan analizde albümin düzeylerindeki bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,000$).

LDH: Preeklamptik gebelerde serum LDH düzeyleri yükselmiş olarak saptandı. Non-parametrik (Mann-Whitney U) test uygulanarak yapılan analizde preeklampsi grubundaki LDH düzeylerinde yükselmenin istatistiksel olarak önemli olduğu görüldü ($p=0,000$).

Ürik Asit: Preeklamptik gebelerde serum ürik asit düzeyleri yüksek olarak saptandı. Parametrik test (Independent Samples T) uygulanarak yapılan analizde preeklampsi grubundaki ürik asit düzey yüksekliğinin istatistiksel olarak önemli olduğu görüldü ($p=0,000$).

Trombosit Sayısı: Preeklamptik grupta trombosit sayısı kontrol grubundan daha düşük düzeydedir. Parametrik test (Independent Samples T) uygulanarak yapılan analizde preeklampsi grubunda saptanan trombosit sayısı düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,026$).



Şekil 6. Preeklamptik ve Normotansif Gebelerde Albümin, LDH, Ürik Asit ve Trombosit Sayısı Düzeyleri (LDH ortanca, Alb, ÜA, Plt ortalama)

Gönüllülerin Alt Grup Analizleri

Gönüllüler gebelik haftalarına göre alt gruplara ayrılmış, ayırım noktası 32. hafta kabul edilmiştir. Gebelik haftası 32'den küçük olanlar tek sayılarla, gebelik haftası 32 ve üzeri olanlar çift sayılarla ifade edilmiştir. Preeklamptik grup "P" ile, normotansif grup "N" ile sembolize edilmiştir.

G1P: Gebelik haftası 32'den küçük olan preeklampitik gebeler

G2P: Gebelik haftası 32 ve üzeri olan preeklampitik gebeler

G3N: Gebelik haftası 32'den küçük olan normotansif gebeler

G4N Gebelik haftası 32 ve üzeri olan normotansif gebeler

Alt gruplarda yaş ortalamaları: G1P için 29,15±5,45 yıl, G2P için 31,7± 5,31 yıl, G3N için 28,85±4,4 yıl, G4N için 28,9±5,09 yıldır.

Yaş Analizi: Parametrik test (Bonferroni) uygulanarak yapılan analizde; alt gruplar arasında yaş bakımından istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı (p=0,232).

Parite (Doğum sayısı): G1P grubunda n=6, G2P grubunda n=6, G3N grubunda n=10 ve G4N grubunda n=7 gebe nullipar idi. Ki-Kare testi uygulanarak yapılan analizde parite bakımından alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,847).

BMI: Alt grupların BMI ortancaları Tablo 2'de verilmiştir. Non-parametrik test (Kruskal-Wallis) uygulanarak yapılan analizde; gebelik haftası ≥32 hafta olan preeklampsi grubunun BMI ortancası, normotansif olup gebelik haftası <32 hafta olanların BMI ortancasından anlamlı derecede yüksek olarak bulundu (p=0,032).

Tablo 2. Alt Gruplarda BMI Değerleri (Kruskal-Wallis Testi)

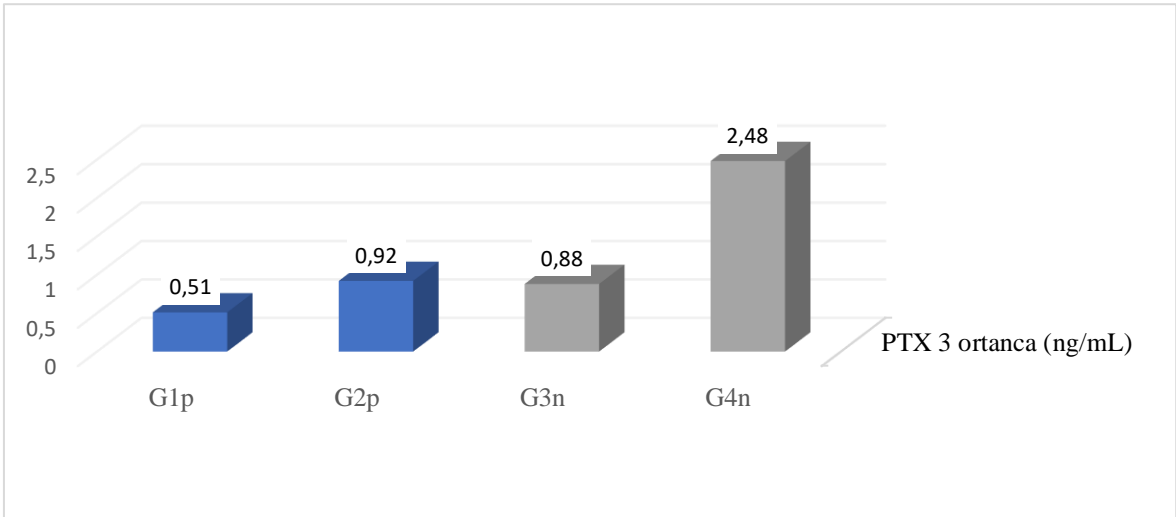
Alt Gruplar	n	BMI ortanca (kg/m ²)	IQR	Min-Max	Anlamlı Alt Grup	p
G1P	20	29,40	26,90-32,90	21,40-36,70		
G2P	20	30,60	26,00-35,00	23,30-45,00	G3N	0,032
G3N	20	25,25	21,05-31,00	19,80-41,20	G2P	0,032
G4N	20	28,65	26,05-32,40	22,90-44,00		

Alt Gruplarda Biyokimyasal Parametrelerin İstatistiksel Analizi:

Pentaksin 3: Alt grupların pentaksin 3 ortancaları Tablo 3'de verilmiştir. Non-parametrik test (Kruskal-Wallis) uygulanarak yapılan analizde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,095).

Tablo 3. Alt Gruplarda Pentraksin 3 Düzeyleri (Kruskal-Wallis Testi)

	n	PTX 3 ortanca (ng/mL)	IQR	Min-Max	Anlamlı Alt Grup	p
G1P	20	0,51	0,34-1,34	0,18-14,28	-	0,095
G2P	20	0,92	0,57-1,70	0,24-14,72	-	
G3N	20	0,88	0,43-8,04	0,21-15,36	-	
G4N	20	2,48	0,72-11,40	0,23-15,50	-	

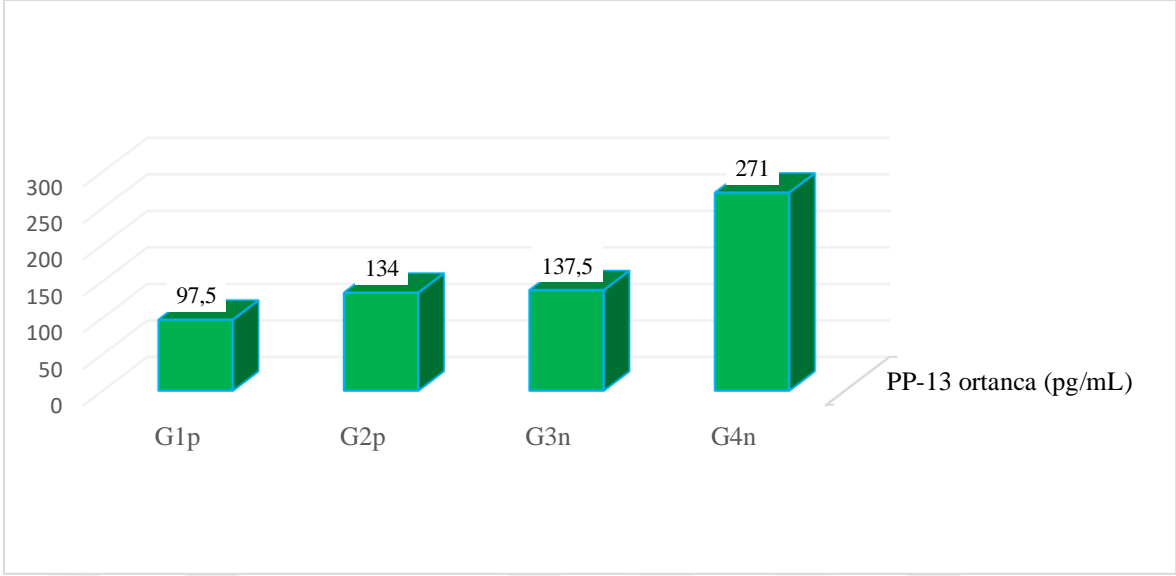


Şekil 7. Alt Gruplarda Pentraksin 3 Düzeyleri

Plasental Protein 13: Alt grupların plasental protein 13 ortancaları Tablo 4’de verilmiştir. Non-parametrik test (Kruskal-Wallis) uygulanarak yapılan analizde G1P ile G4N alt grupları arasında plasental protein 13 düzeyleri yönünden istatistiksel olarak önemli bir fark vardır ($p=0,011$). Normotansif ve gebelik haftası ≥ 32 hafta olan grubun plasental protein 13 değeri preeklampitik ve gebelik haftası < 32 hafta olan grubun plasental protein 13 değerinden anlamlı derecede yüksektir ($p<0,05$).

Tablo 4. Alt Gruplarda Plasental Protein 13 Düzeyleri (Kruskal-Wallis Testi)

	n	PP-13 ortanca (pg/mL)	IQR	Min-Max	Anlamlı Alt Grup	p
G1P	20	97,50	68,00-165,00	43,00-749,00	G4N	0,011
G2P	20	134,00	83,50-175,50	41,00-1057,00		
G3N	20	137,50	91,75-777,25	44,00-1184,00		
G4N	20	271,00	116,25-540,25	60,00-1176,00	G1P	0,011



Şekil 8. Alt Gruplarda Plasental Protein13 Düzeyleri

Albümin düzeylerinin non-parametrik test (Kruskal-Wallis) uygulanarak yapılan alt grup analizinde gruplar arasında albümin değeri açısından anlamlı derecede fark olduğu saptandı ($p=0,002$). 32. haftadan küçük normotansif gebelerin albümin düzeyleri (ortanca:37,9), hem gebelik haftası <32 olan preeklampitik gebelerin (ortanca:34,9) hem de gebelik haftası ≥ 32 olan preeklampitik gebelerin albümin düzeylerinden (ortanca:33,65) anlamlı derecede yüksektir ($p<0,05$). G1P ile G3N arasında ($p=0,020$) ve G2P ile G3N arasında ($p=0,005$) istatistiksel olarak önemli bir fark vardır (Tablo 5).

Tablo 5. Alt Gruplarda Albümin Düzeyleri (Kruskal-Wallis Testi)

Alt Gruplar	n	Albümin ortanca (g/L)	IQR	Min-Max	Anlamlı Alt Grup	p
G1P	20	34,90	28,65-36,77	23,90-40,60	G3N	0,020
G2P	20	33,65	30,30-35,92	21,60-41,50	G3N	0,005
G3N	20	37,90	35,10-39,82	32,60-41,90	G1P G2P	0,020 0,005
G4N	20	36,35	34,12-38,02	28,40-44,60		

LDH: Alt grupların LDH ortalamaları Tablo 6'da verilmiştir. LDH düzeylerinin parametrik test (Tamhane) ile yapılmış olan alt grup analizinde; G1P ile G3N arasında, G1P ile G4N arasında istatistiksel olarak önemli bir fark vardır (sırasıyla $p=0,000$; $p=0,005$). Ayrıca G2P ile G3N arasında, G2P ile G4N arasında istatistiksel olarak önemli bir fark vardır (sırasıyla

p=0,001; p=0,047).

Preeklampitik alt grupların normotansif alt grupların her ikisiyle de aralarında LDH düzeyi yönünden istatistiksel olarak önemli bir fark vardır.

Preeklampitik alt grupların kendi aralarında LDH düzeyi yönünden istatistiksel olarak önemli bir fark yoktur (p>0,05). Buna karşın normotansif grupların kendi aralarında (G3N-G4N) LDH düzeyi yönünden yapılan alt grup analizinde istatistiksel olarak önemli bir fark vardır (p=0,004).

Tablo 6. Alt Gruplarda LDH Düzeyleri (One Way Anova Testi)

Alt Gruplar	n	LDH (IU/L)	SS	Anlamlı Alt Grup	p
G1P	20	268,25	90,50	G3N G4N	0,000 0,005
G2P	20	246,00	86,91	G3N G4N	0,001 0,047
G3N	20	151,20	14,22	G1P G2P G4N	0,000 0,001 0,004
G4N	20	185,45	36,34	G1P G2P G3N	0,005 0,047 0,004

Ürik asit: Alt grupların ürik asit ortalamaları Tablo 7’de verilmiştir. Preeklampsi grubunda ürik asit değerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,001). Ürik asit düzeylerinin parametrik test (Tamhane) ile yapılmış olan alt grup analizinde; G1P ile G3N arasında ve G1P ile G4N arasında istatistiksel olarak önemli bir fark vardır (sırasıyla p=0,000; p=0,000). Ayrıca G2P ile G3N arasında ve G2P ile G4N arasında istatistiksel olarak önemli bir fark vardır (sırasıyla p=0,004; p=0,004).

Preeklampitik alt grupların kendi aralarında ürik asit düzeyi açısından istatistiki olarak önemli bir fark yoktur (p>0,05). Normotansif alt gruplarda da ürik asit düzeyi bakımından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 7. Alt Gruplarda Ürik Asit Düzeyleri (One Way Anova Testi)

Alt Gruplar	n	ÜA	SS	Anlamlı Alt Grup	p
G1P	20	5,56	1,53	G3N G4N	0,000 0,000
G2P	20	5,46	1,81	G3N G4N	0,004 0,004
G3N	20	3,75	0,68	G1P G2P	0,000 0,004
G4N	20	3,73	0,90	G1P G2P	0,000 0,004

Trombosit sayısı: Alt grupların trombosit sayısı ortanca değerleri Tablo 8’de verilmiştir. Preeklampitik gebelerde trombosit sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,018). Trombosit düzeylerinin non-parametrik test (Kruskal-Wallis) uygulanarak yapılan alt grup analizinde; G1P ile G4N arasında istatistiksel olarak önemli bir fark vardır (p=0,011).

Normotansif ve gebelik haftası ≥ 32 hafta olan grupta trombosit değerleri gebelik haftası < 32 hafta ve preeklampitik olanlara göre anlamlı derecede yüksek olarak saptandı (p<0,011).

Tablo 8. Alt Gruplarda Trombosit Sayısı Düzeyleri (One Way Anova Testi)

Alt Gruplar	n	Plt ortanca (10 ³ /uL)	IQR	Min-Max	Anlamlı Alt Grup	p
G1P	20	186,50	158,75-248,75	57-291	G4N	0,011
G2P	20	222,00	183,75-282,75	84-379		
G3N	20	221,50	188,00-284,00	137-330		
G4N	20	253,50	201,25-305,50	166-551	G1P	0,011

Korelasyon Analizleri

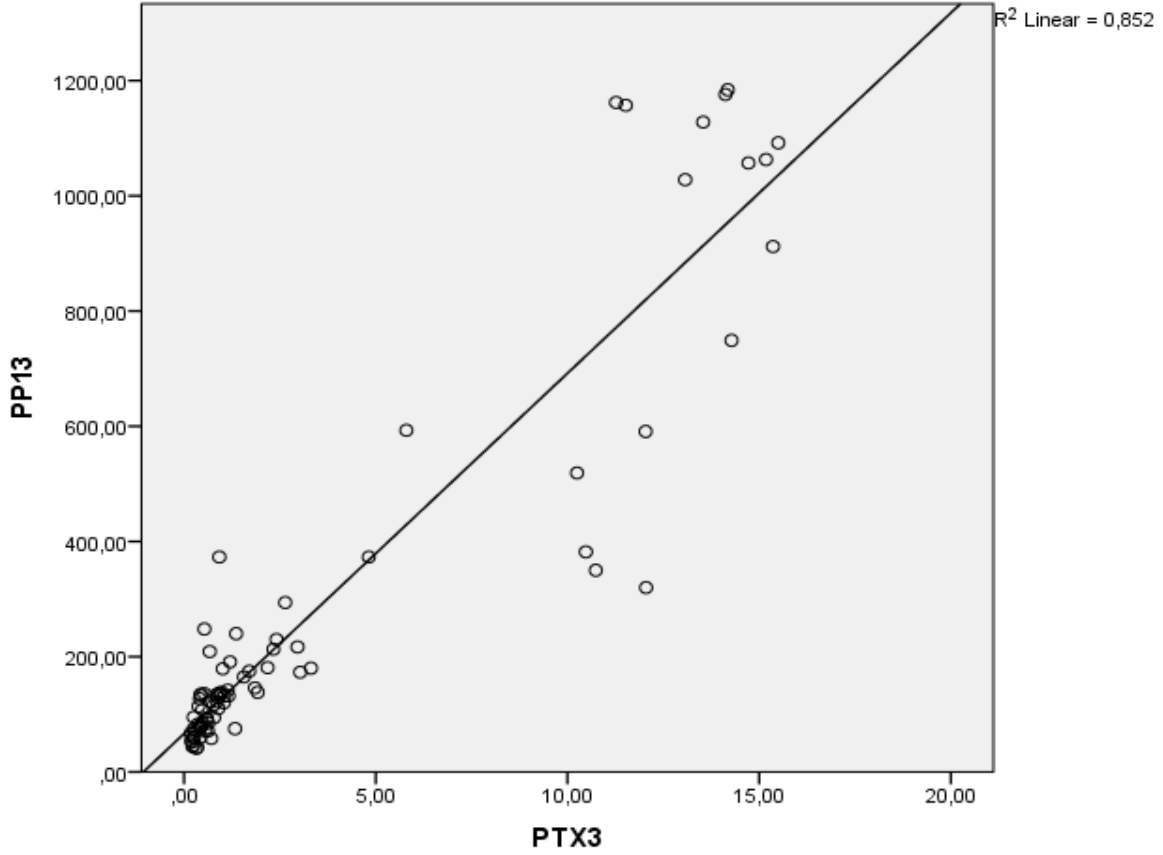
Spearman korelasyon analizi yapılarak pentraksin 3 ve plasental protein 13 düzeyleri arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon tespit edilmiştir (r:0,860; p<0,01).

Alt gruplar ile pentraksin 3 ve plasental protein 13 düzeyleri arasındaki korelasyon spearman testiyle değerlendirildi. Alt gruplar ile plasental protein 13 düzeyi arasında, Grup 1’den (preeklampitik ve < 32 hf) Grup 4 (normotansif ve ≥ 32 hf)’e doğru orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı (r:0,371; p<0,01). Alt gruplar ile pentraksin 3 düzeyleri arasında, Grup 1’den Grup 4’e doğru hafif düzeyde pozitif korelasyon saptandı (r:0,275; p<0,05). (Bkz. Tablo 9)

Tablo 9. Plasental Protein13 ve Pentraksin 3 Arasındaki Korelasyon İlişkisi (Spearman Testi)

Parametre	n	r	p
PP-13	80	0,860	0,000
PTX 3			

r= Korelasyon Katsayısı



Şekil 9. Pentraksin 3-Plasental Protein 13 Saçılım Grafiği

Pentraksin 3 düzeyleri ile albümin, LDH, ürik asit ve trombosit sayısı değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p > 0,05$). (Bkz. Tablo 10)

Plasental protein 13 düzeyleri ile albümin, LDH, ürik asit ve trombosit sayısı değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p > 0,05$). (Bkz. Tablo 10)

Tablo 10. Pentraksin 3 ve Plasental Protein 13'ün Diğer Biokimyasal Parametreler ile Korelasyon İlişkisi (Spearman Korelasyon Analizi)

Korelasyonlar					
Parametre		LDH	Alb	ÜA	Plt
PTX 3	r	-0,078	-0,295	0,071	0,171
	p	0,632	0,064	0,663	0,292
	n	40	40	40	40
PP-13	r	0,077	-0,173	0,097	0,119
	p	0,638	0,287	0,553	0,466
	n	40	40	40	40

r= korelasyon katsayısı, p= istatistiksel anlamlılık

LDH, albümin ürik asit ve trombosit sayısı değerlerinin kendi aralarındaki korelasyon ilişkisi pearson korelasyon analizi ile incelendi.

LDH ve albümin düzeyleri arasında 0,05 düzeyinde negatif yönlü korelasyon saptandı. LDH ve trombosit sayısı değerleri arasında 0,01 düzeyinde negatif yönlü korelasyon saptandı. (Bkz. Tablo 11)

Tablo 11. LDH ile Albümin ve Trombosit Sayısı Arasında Korelasyon İlişkisi (Pearson Korelasyon Analizi)

Korelasyonlar					
Parametre		LDH	Alb	ÜA	Plt
LDH	r	1	-0,367*	0,227	-0,461**
	p		0,020	0,159	0,003
	n	40	40	40	40
Alb	r	-0,367*	1	-0,254	0,292
	p	0,020		0,114	0,067
	n	40	40	40	40
ÜA	r	0,227	-0,254	1	-216
	p	0,159	0,114		0,181
	n	40	40	40	40
Plt	r	-0,461**	0,292	-0,216	1
	p	0,003	0,067	0,181	
	n	40	40	40	40

r= korelasyon katsayısı, p= istatistiksel anlamlılık

(**): 0,01 düzeyinde anlamlı korelasyon, (*): 0,05 düzeyinde anlamlı korelasyon

5. TARTIŞMA

Preeklampsi, etiyolojisi tam olarak netleşmemiş bir gebelik komplikasyonudur. Preeklampsi patogenezinde endotel hücre hasarı nedeniyle gelişen hipoksik ortam ve yetersiz plasenta fonksiyonlarının hastalığın klinik tablosunun oluşumuna önemli katkıların olduğu kabul edilmektedir. Preeklampsinin belirlenmesinde birçok laboratuvar belirteci üzerinde çalışma yapılmıştır ve yapılmaya devam edilmektedir.

Çalışmamızda ikinci ve üçüncü trimester preeklamptik ve normotansif gebelerin serum pentraksin 3 ve plasental protein 13 düzeylerinin hem kendi arasında hem de diğer laboratuvar parametreleri (albümin, laktat dehidrogenaz, ürik asit, trombosit sayısı) düzeyleriyle kıyaslanmasıyla elde edilen bulguların preeklampsi tanı ve patogenezine ne tür katkı sağlayacağını belirlemek amaçlanmıştır.

Preeklampsi grubunda yaş ortanca değeri 30,5 IQR (25,25-35) yıl, normotansif grupta 29 (25-32) yıldır. Çalışmamızda preeklampsi ve normotansif gruplar arasında yaş ve parite bakımından istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmamıştır. Preeklampsinin daha sık görüldüğü uç yaşlar (Chairworapongsa ve ark. 2014) olan 20 yaş altı ve 40 yaş üzeri gebelerin çalışma kapsamında olmaması nedeniyle gebelik yaşına ilişkin verilerimizin literatürden farklı olduğu kanaatindeyiz. Preeklampsi nullipar hastalığı olarak bilinmekte olup ilk gebeliklerde daha sık görülmektedir. Gönüllü grubumuzun başvurduğu Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İç Anadolu bölgesinin referans kliniklerinden biri olup preeklamptik gebeler sıklıkla çevre bölgelerden sevkedilmektedir.

Preeklampsi sosyoekonomik düzey düşüklüğü ile ilişkili bir hastalıktır (Sibai ve ark. 1997). Ayrıca İç Anadolu bölgesinde kırsal kesimde bayanlarda evlilik ve ilk gebelik yaşı düşüktür. Çalışmamızda preeklamptik gebelerle normotansif gebeler arasında gebelik sayısı bakımından istatistiksel fark bulunmamasının bölgesel sosyolojik nedenler ve çalışmamızdaki yaş aralığının 20-40 yaş olmasından kaynaklandığı düşüncesindeyiz.

Çalışmamızdaki preeklamptik gebelerde BMI ortalaması $31,23 \pm 5,38 \text{ kg/m}^2$, normotansif grupta $28,18 \pm 6,08 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Alt gruplarda BMI ortancası G1P için $29,4 \text{ kg/m}^2$, G2P için $30,6 \text{ kg/m}^2$, normotansif gebelerde G3N için $25,25 \text{ kg/m}^2$ ve G4N için $28,65 \text{ kg/m}^2$ 'dir. 32 hafta ve üzeri olan preeklamptik grubun BMI ortanca değerleri, 32 haftadan küçük normotansif gebe grubundan yüksektir. Obezite preeklampsi için önemli bir risk faktörüdür (Atalay ve ark. 2014). Çalışmamızda BMI yönünden alt gruplar arasındaki farklılık literatür verileriyle kısmen uyumludur.

Rovere-Querini ve ark. (2006), pentraksin 3'ün gebelik süresince artarak doğumda pik seviyeye ulaştığı ve doğum sonrasında maternal kan düzeylerinde azalma geliştiğini bildirmişlerdir. Larsson ve ark. (2011) gebeliğin 7 farklı haftasında alınan kan örneklerinde pentraksin 3 düzeyini araştırmış, gebelik ilerledikçe pentraksin 3 seviyelerinin arttığını, bu artışın 31. hafta itibariyle belirginleşerek doğumda en yüksek seviyeye ulaştığını belirtmişlerdir. Yu ve ark. (2019) gebeliğin her üç trimesterinde gestasyonel diyabet tanılı ve normal glukoz tolerans testi olan gebelerde pentraksin 3 plazma düzeylerini araştırmış, her iki grupta da gebelik haftası ilerledikçe pentraksin 3 düzeylerinin arttığını, gestasyonel diyabet olgularında pentraksin 3 düzeylerinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda her iki grupta gebelik haftası ilerledikçe pentraksin 3 düzeylerinde artış saptanması bu çalışmalar ile uyumludur. Ancak çalışmamızda pentraksin 3 düzeylerinde gebelik haftasıyla gelişen artışın preeklampatik grupta daha düşük düzeylerde saptanmıştır.

Lekva ve ark. (2016) gestasyonel diyabet tanılı ve normal glukoz tolerans testi olan gebelerde gebeliğin her üç trimesterinde ve doğum sonrası 5. yılda alınan kan örneklerinde plazma pentraksin 3, apo A, apo B, LDL, HDL düzeylerini incelemişler; iki grup için de geçerli olacak şekilde gebelik haftası ile paralel olarak pentraksin 3 düzeylerinde artış olduğunu, doğum sonrası 5. yılda gebelikten daha düşük düzeylerde olduğunu, ayrıca gestasyonel diyabeti olan gebelerin kontrol grubuna göre gebelik ve doğum sonrası takipte daha düşük pentraksin 3 düzeylerine sahip olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar 30-32. gebelik haftalarında ve doğum sonrası 5 yıllık takip sürecinde pentraksin 3 seviyeleri ile BMI ve sistolik kan basıncı değerleri arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Çalışmacılar gebelikte düşük pentraksin 3 düzeylerinin 5 yıllık takipte apoB/apoA ve LDL/HDL oranında artma ve kardiyovasküler hastalık risk artışı ile korele olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda preeklampatik gebelerde PTX 3 düzeyleri normotansif gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha düşük düzeylerde saptanmış olup Lekva ve ark. (2016) 'nın inflamatuvar süreçlerde PTX 3 düzeylerinde azalma saptandığı bulgusuyla uyumludur.

Norata ve ark. (2010) koroner arter ligasyonu yapılarak oluşturulan akut miyokard infarktüsü modelinde, pentraksin 3 eksikliği oluşturulan farelerde iskemik alan, inflamatuvar yanıt ve miyokard hasarı gelişiminin daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar pentraksin 3 eksikliğinin aterosklerotik plaklarda makrofaj birikimi ve damar duvarında inflamatuvar yanıt ile ilişkili olduğunu, pentraksin 3'ün kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu etkisi olduğunu, kardiyovasküler hastalığı olan deneklerde hastalığın şiddetiyle ilişkili koruyucu fizyolojik bir yanıt olarak düşünülebileceğini öne sürmüşlerdir.

Norata ve ark. (2008) yaptıkları hayvan deneylerinde HDL'nin pentraksin 3 mRNA ekspresyonunu ve protein salınımını artırdığını ayrıca HDL enjekte edilmiş farelerde pentraksin 3 plazma düzeylerinin önemli ölçüde arttığını saptamışlardır. Ayrıca Tranguch ve ark. (2007) fare deneylerinde pentraksin 3 eksikliğini infertilite ile ilişkili bulmuşlardır. Çalışmamızda gebelik haftası ilerledikçe pentraksin 3 düzeyi preeklampitik gebelerde benzer hafta normotansif gebelere göre daha düşük seviyede saptandı. Bu bulgumuzun Norata ve ark. (2008, 2010)'nın pentraksin 3 ile ilgili bulguları ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Cui ve ark. (2018) 110'u preeklampitik 170 gebe ile yaptıkları çalışmalarında; preeklampitik ve normotansif gebe grubu arasında pentraksin 3 ortanca düzeylerinde (sırasıyla 730,98±835,08 pg/mL, 691,63±600,03 pg/mL) fark bulmamış, ancak şiddetli bulgularla seyreden preeklampitik gebelerde şiddetli bulgular içermeyen gruba göre (sırasıyla 1065,18±1181,75 pg/mL, 628,64±682,48 pg/mL) pentraksin 3 düzeylerinde anlamlı derecede yükseklik olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda preeklampitik gebelerde pentraksin 3 düzeyleri daha düşük bulunmakla birlikte normotansif gebeler ve preeklampitik gebeler arasında pentraksin 3 düzeylerinde istatistiksel olarak önemli bir fark olmaması (p=0,055) çalışmamızın Cui ve ark. (2018)'nin bulgularıyla uyumlu yönüdür.

Zhou ve ark. (2012), 28'i preeklampitik 58 gebe ile yaptıkları çalışmalarında preeklampitik gebe serum ve plasentalarında pentraksin 3 düzeylerinde artış saptamışlardır. Rangeen ve ark. (2012) preeklampitik gebelerle normal kan basıncına sahip gebeleri inflamatuvar belirteç düzeyleri açısından karşılaştırmış; preeklampitik gebelerde (ortalama gebelik haftası 35) pentraksin 3 düzeylerini 22,64 (18,56–26,34) ng/mL, normotansif gebelerde (ortalama gebelik haftası 33) 13,17 (8,55–16,54) ng/mL olarak bulmuş ve pentraksin 3 artışının preeklampsi gelişimi ve ciddiyetiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir. Çakmak ve ark. (2017) ortalama gebelik haftası 35 olan 45'i şiddetli bulgulara sahip 100 preeklampitik ve 40 normotansif gebede pentraksin 3 düzeylerini preeklampsi grubunda 3,9±3,5 ng/mL (şiddetli preeklampitik grupta 6±4,1ng/mL, şiddetli bulgular göstermeyen preeklampitik grupta 2,2±1,3 ng/mL), normotansif gebe grubunda 1,5±0,8 ng/mL olarak saptamış ve preeklampside pentraksin 3 düzey yüksekliğini anlamlı(p=0,001) olarak bulmuşlardır. Çetin ve ark. (2006) 12'si şiddetli bulguları olan 19 preeklampitik ve 40 normotansif gebe ile yaptıkları çalışmalarında; 32. gebelik haftası için pentraksin 3 ortancasını preeklampitik gebe grubunda 13,8 (3,9-32,3) ng/mL, normotansif gebelerde 2,2 (1,2-3,8) ng/mL olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda preeklampitik gebeler ve normotansif gebeler arasında pentraksin 3 düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamış olması Zhou ve ark. (2012), Rangeen ve ark. (2012), Çakmak ve ark. (2017) ve Çetin ve ark.

(2006)'nın bulgularından farklılık göstermektedir.

Çalışmamızda preeklampsi grubunda serum pentraksin 3 ortancası 0,81 IQR (0,43-1,46) ng/mL, normotansif grupta 1,07 IQR (0,56-11) ng/mL'dir. Alt gruplar olarak bakıldığında pentraksin 3 ortancası G1P için 0,51 ng/mL IQR (0,34-1,34), G2P için 0,92 (0,57-1,70) ng/mL, normotansif gebe grubunda G3N için 0,88 (0,43-8,04) ng/mL, G4N için 2,48 IQR (0,72-11,40) ng/mL'dir. Çalışmamızda preeklamptik ve normotansif grup arasında pentraksin 3 düzeyleri bakımından istatistiksel olarak bir farklılık bulunmadı.

Lekva ve ark. (2016), gestasyonel diyabet tanılı ve OGTT değerleri normal olan hastaları karşılaştırdıkları 300 gebe ile yaptıkları çalışmalarında; pentraksin 3 seviyeleri ile sistolik kan basıncı değerleri arasında negatif korelasyon olduğunu ve pentraksin 3 düzeylerindeki düşüklüğünün 5 yıllık takip süresinde kardiyovasküler hastalık risk artışı ile korele olduğunu bildirmişlerdir.

Preeklampsi gebeliğin ilk haftalarında plasentasyon safhasında başlayan bir hastalık olup, klinik bulgular gebeliğin 20. hafta ve sonrasında ortaya çıkmaktadır. Çalışma grubumuzun preeklampsi gelişiminde geç evre olan 2. ve 3. trimester gebeliklerinden oluşması nedeniyle pentraksin 3 düzeylerinde azalmanın preeklampsi hastalığının erken safhasının geçirilmiş olmasından da kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışma grubumuzdaki 40 preeklamptik gebenin sadece 6'sının şiddetli bulguları olan preeklamptik gebe olması nedeniyle de pentraksin 3 düzeylerinde anlamlı fark saptanmamış olabilir. Cui ve ark. (2018), preeklamptik ve normotansif gebelerde pentraksin 3 düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulmamış fakat pentraksin 3 düzeylerini preeklampsinin şiddetiyle korele olarak değerlendirmişlerdir. Ayrıca Norata ve ark. (2008, 2010)'nın gestasyonel diyabetli grupta pentraksin 3 düzeylerini düşük bulmaları ile endotel inflamasyonu ile karakterize bir hastalık olan preeklampsi hasta grubunda pentraksin 3 düzeylerini düşük saptamamız uyumlu görünmektedir. Çetin ve ark. (2006) pentraksin 3 ortancasını normotansif gebelerde birinci trimester için 2,8 (1,4-4,6) ng/mL, ikinci trimester için 2,1 (1,4-2,2) ng/mL, üçüncü trimester için 2,2 (1,2-3,8) ng/mL olarak bulmuş, preeklamptik gebelerde üçüncü trimester için 13,8 (3,9-32,3) ng/mL düzeyinde saptamışlar ve pentraksin 3 serum düzeylerinin preeklampsi hastalığıyla korele ancak şiddetiyle korele olmadığını bildirmişlerdir. Rangeen ve ark. (2012), Zhou ve ark. (2012) ve Çakmak ve ark. (2017)'nin çalışmalarıyla çalışmamızdaki pentraksin 3 bulguları çelişmektedir.

Gebelik süresince artan plasental kan akımı ve plasenta büyümesiyle orantılı olarak plasental protein 13 serum düzeylerinin gebelik haftasıyla paralel yükselmesi beklenen bir bulgudur. Burger ve ark. (2004) maternal serum plasental protein 13 düzeylerinin gebelik

haftası ile korele olarak arttığını bildirmişlerdir.

Gebeliğin ilk trimesterinde plasental protein 13 seviyesinin düşük olmasının preeklampsi gelişimi için risk belirteci olduğunu bildiren çalışmalar vardır (Nicolaidis ve ark. 2006). Khalil ve ark. (2009) birinci trimesterde maternal serum plasental protein 13 düzeylerindeki azalmayı preeklampsi gelişimiyle uyumlu olduğunu belirtmişlerdir.

Huppertz ve ark. (2013)'nın 19 çalışmayı kapsayan metaanalizinde; preeklampsi gelişen gebelerin ilk trimester döneminde alınmış kan örneklerinde azalmış plasental protein 13 seviyeleri bildirilmiştir.

Than ve ark. (2014), ilerleyen haftalarda preeklampsi gelişen gebelerin 11. gebelik haftasında tanısal amaçlı alınmış koryon villüs örneklerinde sinsityotrofoblastlarda kontrol grubuna göre azalmış LGALS 13 ekspresyonu olduğunu bildirmişlerdir. Shimuzu ve ark. (2009)'nın çalışmasında preeklamptik gebelerin ilk trimester kanlarında kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde plasental protein 13 mRNA içeriği olduğu bildirilmiştir.

Gizurarson ve ark. (2013)'nin çalışmasında gebe sıçanlara tek doz intravenöz plasental protein 13 enjeksiyonu uygulamasıyla sistemik vazodilatasyona bağlı hipotansiyon ve taşikardi geliştiği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada sıçanlara plasental protein 13 enjeksiyonu uygulanması sonrası uterin ve mezenterik arter anjiyografisinde vazodilatasyon yanıtı gösterilmiştir (Gizurarson ve ark. 2016). Birinci trimesterde düşük serum plasental protein 13 düzeyleri olan gebelere rekombinant PP-13 uygulanarak preeklampside bozulmuş plasental gelişimin önlenebileceğini bildiren çalışmalar vardır (Gadde ve ark. 2018). Bu çalışmalar plasental protein 13'ün vazodilatatör etkisi olduğu fikrini güçlendirmiştir.

Sekizawa ve ark. (2009) preeklamptik doğumların placentada sinsityotrofoblast hücrelerinde plasental protein 13 ekspresyon seviyelerini normal kan basıncına sahip gebelerin sinsityotrofoblastlarına göre daha düşük olarak saptamışlardır. Huppertz ve ark. (2008) normal gebelikte serum plasental protein 13 medyan değerlerini birinci trimester için 166 (126-202) pg/mL, ikinci trimester için 202 (171-233) pg/mL, üçüncü trimester için 382 (302-460) pg/mL olarak saptamışlardır.

Çalışmamızda preeklampsi grubunda plasental protein 13 ortancası 125,5 (71-172,5) pg/mL, normotansif grupta 200 (98,75-540,25) pg/mL'dir. Alt gruplar olarak değerlendirildiğinde; preeklampsi grubunda serum plasental protein 13 ortancaları G1P için 97,5 pg/mL, G2P için 134 pg/mL iken, normotansif grupta G3N için 137,5 pg/mL, G4N için 271 pg/mL'dir. Çalışmamızda plasental protein 13 düzeyleri açısından preeklamptik ve normotansif grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,003). Preeklamptik gebelerde plasental protein 13 serum düzeylerinin daha düşük saptamamız

literatür bilgileriyle uyumludur.

Martell-Claros ve ark. (2019) preeklampitik gebelerde serum albümin düzeyini kontrol grubundan daha düşük bulmuş ve $<3,3$ g/dL serum albümin düzeylerinin preeklampsi gelişimi ve fetüste düşük doğum ağırlığı görülmesi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Shi ve ark. (2020) serum albümin düzeyi ortalamasını gebeliğin 28-32. haftaları için preeklampitik gebelerde $34,2\pm 2,7$ g/L, normotansif gebelerde $35,4\pm 2,7$ g/L, 32-35. gebelik haftaları için preeklampsi grubunda $33,7\pm 2,9$ g/L, normotansif grupta $36,7\pm 3,3$ g/L olarak bildirmiştir. Serum albümin düzeyinde aşırı düşüşün preeklampsi başlangıcı için erken bir uyarı olduğunu, albümin düzeyindeki aşırı düşüşün preeklampsi kliniği başlamasından önceki ilk laboratuvar belirteci olabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda preeklampitik gebelerde serum albümin ortalaması $33,3\pm 4,7$ g/L, normotansif grupta $36,95\pm 3,33$ g/L'dir. Alt gruplarda serum albümin düzeyi ortancası preeklampsi grubunda G1P için $34,90$ ($28,65-36,77$) g/L, G2P için $33,65$ ($30,30-35,92$) g/L iken, normotansif grupta G3N için $37,90$ ($35,10-39,82$) g/L, G4N için $36,35$ ($34,12-38,02$) g/L'dir. Preeklampsi ve normotansif grup arasında serum albümin düzeyleri açısından istatistiksel olarak önemli bir fark vardır ($p=0,000$). Alt grup analizinde G1P ile G3N arasında ($p=0,020$) ve G2P ile G3N arasında istatistiksel olarak önemli bir fark vardır ($p=0,005$). Preeklampsi grubunda azalmış serum albümin düzeyi bulgumuz literatür bulgularıyla da uyumludur.

Saleem ve ark. (2020) 30'u preeklampitik 60 hasta ile yaptıkları çalışmalarında; normotansif gebe grubunda serum LDH ortalamasını $400,5\pm 148,87$ U/L, preeklampsi grubunda $702,73\pm 415,44$ U/L olarak saptamış, serum LDH düzeylerinin şiddetli bulgular içeren ve içermeyen preeklampitik gebe gruplarının her ikisinde de önemli ölçüde yükseldiğini belirtmişlerdir. Araştırmacılar serum LDH düzeylerinin sistolik ve diyastolik kan basıncı yüksekliği ile orta derecede pozitif bir korelasyon gösterdiğini ve serum LDH düzeyinin preeklampsinin ciddiyetini değerlendirmekte kullanılabileceğini ifade etmişlerdir. Başka bir çalışmada Mary ve ark. (2017) serum LDH ortalamasını normotansif gebelerde 323 ± 58 U/L, şiddetli bulgular içermeyen preeklampsi grubunda 478 ± 86 U/L, şiddetli bulgular içeren preeklampsi grubunda 756 ± 76 U/L olarak saptamış, şiddetli bulgular gösteren preeklampsi grubundaki serum LDH düzey yüksekliğinin diğer iki gruba göre anlamlı ($p<0,001$) olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızdaki preeklampsi grubunda LDH ortancası 250 ($190,50-300,25$) IU/L, normotansif grupta $158,50$ ($147,25-186,50$) IU/L'dir. Alt gruplar için serum LDH düzeyi

ortalaması G1P için $268,25 \pm 90,50$ IU/L, G2P için $246,00 \pm 86,91$ IU/L iken, normotansif grupta G3N için $151,20 \pm 14,22$ IU/L, G4N için $185,45 \pm 36,34$ IU/L'dir. Preeklampsi ve normotansif gebe grubu arasında LDH düzeylerindeki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,000$). Alt grup analizinde; preeklampatik alt grupların her birinin normotansif alt grupların her ikisiyle de aralarında LDH düzeyi yönünden istatistiksel olarak önemli bir fark olduğu görüldü (G1P ile G3n arasında $p=0,000$, G1P ile G4N arasında $p=0,005$, G2P ile G3N arasında $p=0,001$, G2P ile G4N arasında $p=0,047$). Preeklampatik alt grupların kendi aralarında LDH düzeyi yönünden istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Normotansif grupların kendi aralarında (G3N-G4N) LDH düzeyi yönünden yapılan analizde ise istatistiksel olarak önemli bir fark saptandı ($p=0,004$).

LDH ve albümin düzeyleri arasında 0,05 seviyesinde, LDH ve trombosit sayısı arasında da 0,01 seviyesinde negatif yönlü korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızdaki preeklampatik gebe grubunda saptanan serum LDH yüksekliği Munde ve ark. (2014), Kasraeian ve ark. (2018) ve Saleem ve ark. (2020)'nin preeklampatik gebelerde LDH yüksekliği verileriyle uyumludur.

Corominas ve ark. (2014)'nin yaptığı preeklampatik ve normotansif gebelerde serum ürik asit düzeylerini karşılaştıran retrospektif çalışmada; gebeliğin ilk yarısında ürik asit seviyeleri her iki grupta benzer bulunmuş, preeklampatik gebelerde 20. haftadan itibaren üre ve kreatinin düzeylerinde artma olmaksızın ürik asit düzeylerinde 1,5 kata varan artış olduğunu bildirilmiştir. Ayrıca yüksek ürik asit düzeylerinin fetüste düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Zhao ve ark. (2021) gestasyonel hipertansiyonlu gebelerde yükselmiş serum ürik asit düzeylerinin ($303 \mu\text{mol/L}$ ürik asit düzeyi cut-off alınarak) preeklampsi ve düşük doğum ağırlıklı bebek gelişimiyle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Kumar ve ark. (2019) normotansif gebelerde serum ürik asit düzeyi ortalamasını $4,42 \pm 1,42$ mg/dL preeklampatik gebelerde $6,72 \pm 2,51$ mg/dL olarak bulmuşlar; gebelikte hipertansif bozukluk görülenlerde normotansif gebelere kıyasla hiperürisemi ve hipokalsemi bulunmasının olumsuz maternal ve perinatal sonuçlar ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Thangaratinam ve ark. (2006) preeklampatik gebelerde serum ürik asit düzeylerinin yükseldiğini ancak bunun maternal ve fetal komplikasyonların zayıf bir göstergesi olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda preeklampsi grubunda ortalama serum ürik asit düzeyi ortalaması $5,71 \pm 1,88$ mg/dL, normotansif grupta $3,75 \pm 0,79$ mg/dl'dir. Alt gruplarda G1P için $5,56 \pm 1,53$ mg/dL, G2P için $5,46 \pm 1,81$ mg/dL iken, normotansif grupta G3N için $3,75 \pm 0,68$ mg/dL, G4N için $3,73 \pm 0,90$ mg/dL'dir. Preeklampatik gebelerde normotansif gebelere göre ürik asit

düzeylerinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$). Preeklampitik gebelerde serum ürik asit yüksekliği bulgumuz Corominas (2014) ve Kumar (2019)'ın bulgularıyla uyumludur.

AlSheeha ve ark. (2016) preeklampitik gebelerde trombosit sayısı değerlerini $236,5 (176-278,25) \times 10^3/\mu\text{L}$, normotansif gebelerde $259 (215,7-322,7) \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak belirtmiş, preeklampitik gebelerdeki trombosit sayısı düşüklüğünü istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Freitas ve ark. (2013) 29'u preeklampitik, 28'i normotansif olmak üzere 57 gebe ve 30 gebe olmayan çalışma gruplarında trombosit sayısı ve ortalama trombosit volümünü (MPV) değerlendirmişler; preeklampsi grubunda trombosit sayısı ve MPV değerlerini normotansif gebeler ve gebe olmayan kadınlara göre daha düşük olarak gözlemlemişlerdir (plt ortalaması şiddetli bulgularla seyreden preeklampitik gebeler için $195,2 \pm 68,8 \times 10^3/\text{mm}^3$, normotansif gebeler için $234,0 \pm 62,8 \times 10^3/\text{mm}^3$, gebe olmayan kadınlar için $259,1 \pm 47,6 \times 10^3/\text{mm}^3$). Tesfay ve ark. (2019)'nın 44'ü şiddetli bulgular gösteren 79 preeklampitik ve 140 normotansif gebede trombosit sayısı ve indekslerini karşılaştırmışlar, şiddetli preeklampsi bulguları olan gebelerde, şiddetli bulgular göstermeyen preeklampitik ve normotansif gebelere göre daha düşük trombosit sayısı olduğunu (sırasıyla $185,3 \pm 60,2 \times 10^9/\text{L}$, $226 \pm 56,5 \times 10^9/\text{L}$, $291,6 \pm 58,4 \times 10^9/\text{L}$) ve tüm trombosit indekslerinin preeklampsinin şiddeti ile önemli artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Doğan ve ark. (2016) trombosit sayısını şiddetli bulgular gösteren preeklampitiklerde $199,3 \pm 87,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, şiddetli bulgular göstermeyen preeklampitik gebelerde $232,1 \pm 72,2 \times 10^3/\text{mm}^3$, normotansif gebelerde $223,3 \pm 67,6 \times 10^3/\text{mm}^3$ olarak saptamış ve trombosit sayısı yönünden preeklampitik ve normotansif gebeler arasında istatistiksel bir fark olmadığını ($p=0,093$) bildirmişlerdir.

Çalışmamızdaki preeklampsi grubunda trombosit sayısı ortalaması $229,75 \pm 72,08 \times 10^3/\text{uL}$, normotansif grupta $247,70 \pm 77,53 \times 10^3/\text{uL}$ 'dir. Alt gruplarda trombosit sayısı G1P için $186,5$ IQR ($158,75-248,75$) $\times 10^3/\text{uL}$, G2P için 222 IQR ($183,75-282,75$) $\times 10^3/\text{uL}$, normotansif grupta G3N için $221,5$ IQR ($188-284$) $\times 10^3/\text{uL}$, G4N için $253,5$ IQR ($201,25-305,5$) $\times 10^3/\text{uL}$ 'dir. Preeklampitik gebelerde normotansif gebelere kıyasla trombosit sayısı anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,026$). Alt grup analizinde G1P ile G4N arasında trombosit sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,011$). Bulgularımızın AlSheeha (2016), Freitas (2013) ve Tesfay (2019)'ın bulgularıyla uyumlu olduğu görüldü.

6. SONUÇ

Preeklampsi sistemik endotel disfonksiyon ile karakterize gebeliğe özgü bir hastalıktır. Preeklampsi anne ölümüne sebebiyet verecek ciddi komplikasyonlara neden olabilen bir obstetrik sorundur. Preeklampsinin semptom ve bulguları çok iyi bilinmesine rağmen, etiyolojisi konusunda halen bir fikir birliği yoktur.

Preeklampsi gelişim sürecinin temel mekanizmaları hakkında bilgi arttıkça tedavi ve koruyucu yaklaşımlar gelişebilecektir. Preeklampsi patogenezinin ilişkin çok sayıda modelleme ileri sürülmüştür. Endotel disfonksiyonu ve yetersiz plasental gelişim bu mekanizmalar arasında en çok üzerinde durulanlardır.

Preeklampsinin klinik bulgular başlamadan öngörülebilmesi ve mümkünse önlenmesi için çok sayıda biyokimyasal test önerilmiş ancak hiçbir test tek başına yeterli duyarlılık ve güvenilirliğe sahip bulunmamıştır. Preeklampsi dinamik ve progresif bir hastalıktır. Bu nedenle preeklampsi hastalığının tanı ve klinik bulgularının şiddetine yönelik biyokimyasal test arayışı devam etmektedir.

İnflamatuvar süreç ile ilişkili bir parametre olan pentraksin 3 yakın zamanda bilimsel çalışmalarda ilgi odağı olmuştur. Pentraksin 3 ile ilgili preeklamptik gebelerde yapılan çalışma sayısı sınırlıdır. Gebelik gelişiminde ve kardiyovasküler sistemde koruyucu rolü olduğu bilinen pentraksin 3'ün akut ve kronik inflamatuvar durumlarda davranışı farklılık göstermektedir.

Yetersiz plasental gelişim preeklampsi patogenezinde önemli yer tutar. Placenta fonksiyon yetersizliğinden etkilenen belirteçlerden biri olan plasental protein 13 aynı zamanda doğal humoral immünitede görev alır. Plasental protein 13 düzeyleri preeklampsi hastalığında bir erken tanı belirteci olarak değerlendirilmiş ve gebeliğin 1. trimesterinde tanısal bir parametre olarak kullanılması önerilmiştir. Plasental protein 13 ile ilgili gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde yapılmış çalışma sayısı az ve sonuçlar çelişkilidir.

Çalışmamızda gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde preeklampsi tanısı konmuş gebelerdeki pentraksin 3 ve plasental protein 13 serum düzeyleri normal kan basıncı olan gebelerdeki düzeylerle karşılaştırıldı. Her iki grup arasında pentraksin 3 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik izlenmedi ($p=0,055$). Plasental protein 13 düzeyleri preeklamptik gebelerde kontrol grubuna göre azalmış olarak izlendi ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$). Pentraksin 3 ve PP-13 düzeyleri arasında pozitif korelasyon izlendi. Preeklamptik gebelerde yapılmış pentraksin 3 çalışmaları ile bulgularımız çelişmektedir. Ancak çalışma grubumuz geç ikinci trimester ve üçüncü trimester dönemleri

olup, bu döneme ait verilerin ilk trimester verilerinden farklı olmasını inflamatuvar belirteçlerin akut ve kronik süreçlerde farklı davranış sergilemelerinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışma grubumuzdaki preeklampitik gebelerin (n=40) sadece 6'sının şiddetli bulgularla seyreden preeklampitik gebe olmasının da verileri etkilediğini düşünmekteyiz. Kardiyovasküler hastalıklar ve gestasyonel diyabette kontrol grubuna göre daha düşük pentraksin 3 düzeylerinin olduğunu bildiren çalışmalarla verilerimizin uyumluluğu bu konudaki düşüncemizi desteklemektedir.

Preeklampitik grupta laktat dehidrogenaz düzeylerindeki yüksekliğin serum albümin ve trombosit sayılarında azalma ile korele olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda preeklampitik gebelerde plasental protein 13 düzeylerindeki düşüşün preeklampsi tanısında kullanılabileceği, albümin, laktat dehidrogenaz, ürik asit ve trombosit sayısı düzeylerindeki değişikliğin preeklampsinin tanı ve takbinde değerlendirilebileceği kanaatine vardık. Preeklampitik gebelerde pentraksin 3 ile ilgili farklı gebelik haftalarında ve daha geniş hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

- Acharya A, Brima W, Burugu S, Rege T. Prediction of Preeclampsia-Bench to Bedside. *Current Hypertension Reports*. 2014;(16): s 491.
- ACOG, Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013 Nov;122(5): s 1122-31.
- ACOG, Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Practice Bulletin No.202 Obstet Gynecol*. 2019 Jan;133(1): s 1.
- AlSheeha MA, Alaboudi RS, Alghasham MA, Iqbal J, Adam I. Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia. *Vasc Health Risk Manag*.2016; 12: s 477– 80.
- Atalay YO, Şahin S, Eroğlu M. Obez ve morbid obez gebelerde obstetrik anestezi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*.2014; 45(1). s14-21.
- Ayyıldız SN. Analysis of Uric Acid Elevation. Article in *Journal of Academic Research in Medicine*. 2016, 6(2): s 74-77.
- Bakhshandeh SN, Azarhoosh R, Borghei A, Sedaghati M, Besharat S, Ghaemi E. Serum level of Lactate dehydrogenase, Homocystein, Hemoglobin and platelet in preeclampsia. *Pak Journal of Medical Science* 2011;27(5): s 1014-17.
- Balhara J, Koussih L, Zhang J, Gounni SA. Pentraxin 3: An Immuno-Regulator in the Lungs. *Front Immunology*. 2013;4: s 127.
- Bishop ML, *Klinik Biyokimya*. 2016 7.Baskı. Akademisyen Tıp Kitabevi Türkçe baskı; s 171 -72, 218, 250, 270-75.
- Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JSR. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2011 Dec;32(24): s 3147–97.
- Boehme M, Kaehne F, Kuehne A, Bernhardt W, Schroder M, Pommer W. Pentraxin 3 is elevated in haemodialysis patients and is associated with cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*. Aug 2007; 22(8): s 2224-29.
- Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A. An integrated view of humoral innate immunity: Pentraxins as a paradigm. *Immunological Reviews*. 2010;(28): s 157-83.
- Burger O, Pick E, Zwickel J. Placental protein 13 (PP-13): Effects on cultured trophoblasts, and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies. *Placenta*. 2004; 25: s 608–22.
- Burtis CA, Ashwood RE. *Tietze Klinik Biyokimyada Temel İlkeler*. 5. baskıdan çeviri Palme Yayıncılık Ankara. 2005; s 190-91, 329-30, 362-64, 422.
- Burton GJ. Oxygen, the Janus gas; its effects on human placental development and function. *Journal of Anatomy*. (2009); 215(1): s 27–35.
- Camozzi M, Zacchigna S, Rusnati M, Coltrini D, Ramirez-Correa G, Bottazzi B, Mantovani A, Giacca M, Presta M. Pentraxin 3 inhibits fibroblast growth factor 2-dependent activation of smooth muscle cells in vitro and neointima formation in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25: s 1837–42.
- Chafetz I, Kuhnreich I, Sammar M, Tal Y, Gibor Y, Meiri H. First-trimester placental Protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Jul;197(1): s 1-7.
- Chairworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol*. (2014);10(8): s 466-80.
- Chen H, Tao F, Fang Xiangdong, Wang X. Association of hypoproteinemia in preeclampsia with maternal and perinatal outcomes: A retrospective analysis of high-risk women.

- J Res Med Sci. 2016; 21: s 98.
- Colmenares-Mejia CC, Quintero-Lesmes DC, Bautista-Nino PK, Mahecha EG, Avendano MB, Martinez LAD. Pentraxin-3 is a candidate biomarker on the spectrum of severity from pre-eclampsia to HELLP syndrome: GenPE study. *Hypertens Res.* 2020 Sep; 43(9): s 884-91.
- Corominas AI, Balconi SM, Palermo M, Maskin B, Damiano AE. Serum uric acid levels and risk of developing preeclampsia. *Medicina (B Aires).* 2014;74(6): s 462-71.
- Cowans N, Spencer K, Mei H. First-trimester maternal placental protein 13 levels in pregnancies resulting in adverse outcomes. *Prenatal Diagnosis.* 2008;28(2): s 121-25.
- Cui L, Shu C, Liu Z, Tong W, Cui M, Wei C. Serum protein marker panel for predicting preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018;14: s 279-85.
- Cunningham FG, Leveno JK, Bloom LS, Hauth, JC, Rouse DJ, Spong JY. *Williams Obstetrik.* 23. Baskıdan Türkçe Çeviri. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul. 2010. s709.
- Çakmak HA, Çakmak BD, Yayla ÇA, Coşkun Eİ, Ertürk M, Keleş İ. Assessment of relationships between novel inflammatory markers and presence and severity of preeclampsia: Epicardial fat thickness, pentraxin-3, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Hypertension in Pregnancy.* 2017 Aug;36(3): s 233-39.
- Çetin I, Cozzi V, Pasqualini F, Nebuloni M, Garlanda C, Vago L. Elevated maternal levels of the long pentraxin 3 (PTX 3) in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 May;194(5): s 1347-53.
- Dell'Oglio MP, Simone S, Ciccone M, Corciulo R, Gesualdo M, Zito A. Neutrophil-dependent pentraxin-3 and reactive oxygen species production modulate endothelial dysfunction in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Sep 1;32(9): s 1540-49.
- D'Angelo C, De Luca A, Bonifazi TZB, Moretti S, Campo GGS, Salvatori G. Exogenous Pentraxin 3 Restores Antifungal Resistance and Restrains Inflammation in Murine Chronic Granulomatous Disease. *J Immunol Oct.* 2009; 183 (7): s 4609-18.
- Deban L, Castro Russo R, Sironi M, Moalli F, Scanziani M, Zambelli V. Regulation of leukocyte recruitment by the long pentraxin PTX 3. *Nature immunology .* 2010;11:s 328-34.
- Doğan K, Yeşil A, Babaoğlu B, Yaşar L. Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Pre-Eklampsi Riskini Öngörmedeki Rolünün Değerlendirilmesi. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* 2016; 13(3): s 99-102.
- Dursun M, Dal NA. Gebelikte Hipertansiyon. *Munzur Üniversitesi Bilim ve Gençlik Dergisi.* 2017; 5(2): s 28-43.
- Einarsson JIO, Sangi-Hayhpeykar H, Gardner NO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: s1241-43.
- Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J. Paternal and Maternal Components of the Predisposition to Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2001; 344(12): s 867-72.
- Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007;115: s 2526-32.
- Fornai F, Carrizzo A, Forte M, Ambrosio M, Damato A, Ferrucci M. The inflammatory protein Pentraxin 3 in cardiovascular disease. *Immun Ageing.* 2016 Aug;24; 13(1) s 25.
- Freitas LG, Alpoim PN, Komatsuzaki I, Carvalho MG, Dusse LMS. Preeclampsia: are Platelet count and indices useful for its prognostic? *Hematology.* 2013 Nov;18(6): s 360- 64.

- Gadde R, Dayanand Cd, Sheela SR. Placental protein 13: An important biological protein in preeclampsia. *J Circ Biomark*. 2018 Jul 15;7: 1849454418786159.
- Gezginç K, Yazıcı F, Sayal HB. Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları. *Tıp Araştırmaları Dergisi*. 2013;11: s1-9.
- Gizurarson S, Huppertz B, Osol G, Skarphedinnsson JO, Mandala M, Meiri H. Effects of placental protein 13 on the cardiovascular system in gravid and non-gravid rodents. *Fetal Diagnosis Therapy*. (2013) 33: s 257–64.
- Gizurarson S, Sigurdardottir ER, Meiri H, Huppertz B, Sammar M, Sharabi-Nov A. Placental Protein 13 Administration to Pregnant Rats Lowers Blood Pressure and Augments Fetal Growth and Venous Remodeling. *Fetal Diagnosis Therapy*. 2016;39(1): s 56-63.
- Gönderen K, Kaya İ, Aydın HE. HELLP Sendromu, Akut Böbrek Yetmezliği, Preeklampsi ve Subaraknoid Kanama Birlikteliği Olan Hasta Deneyimi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2018; 9 (3): s 88-91.
- Günaştı N, Balcı Ş, Tamer L. Pentraksinler. *Mersin Üniv Sağlık Bilim Dergisi* 2017;10(1): s 65-71.
- Güngör S. Preeklampsi Etiyoloji ve Sınıflandırmada Yeni Gelişmeler. www.tmgtp.org.2014.
- Gürdöl F. *Tıbbi Biyokimya*.3.Baskı.Nobel Tıp Yayınevi.İstanbul. 2018; s 471,556-58.
- Huppertz B, Sammar M, Chefetz I, Neumaier-Wagner P, Bartz C, Meiri H. Longitudinal determination of serum placental protein 13 during development of preeclampsia. *Fetal Diagnosis Therapy*. 2008;24(3): s 230-36.
- Huppertz B, Meiri H, Gizurarson S, Osol G, Sammar M. Placental protein 13 (PP-13): A new biological target shifting individualized risk assessment to personalized drug design combating pre-eclampsia. *Hum. Reprod. Update*. 2013;19: s 391–05.
- Inforzato A, Doni A, Barajona I, Leonea R, Garlanda C, Bottazzi B, Mantovani A. PTX 3 As A Paradigm For The Interaction Of Pentraxins With The Complement System. *Seminars in Immunology*. 2013;25(1): s 79-85.
- İzgi M, Sur E. Maternal Tolerans. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*. 2009; 4(1): s 123-32.
- Jaillon S, Jeannin P, Hamon Y, Fremaux I. “Endogenous PTX 3 translocates at the membrane of late apoptotic human neutrophils and is involved in their engulfment by macrophages,” *Cell Death and Differentiation*. 2009;16: s 465–74.
- James DK, Steer PJ, Weiner CP, Bernard G, Yüksek Riskli Gebelikler Yönetim Seçenekleri. 3. Baskı Güneş Tıp Kitabevleri Türkçe Çeviri. Ankara 2008; s 774-75.
- Jenny NS, Arnold AM, Kuller LH, Tracy RP, Psaty BM. Associations of Pentraxin 3 With Cardiovascular Disease and All-Cause Death. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2009; 29: s 594–99.
- Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FE, Sukhatme VP. Preeclampsia: A renal perspective. *Kidney Int*. 2005;67: s 2101-13.
- Kasraeian M, Asadi N, Vafaei H, Zamanpour T, Shahraki HR, Bazrafshan K. Evaluation of serum biomarkers for detection of preeclampsia severity in pregnant women. *Pak J Med Sci*. 2018;34(4): s 869-73.
- 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. *Prenatal Diagnosis*. 2009; 29(8): s 781-89.
- Kırmızı DA, Başer E, Onat T, Çaltekin MD, Kara M, Yalvaç ES. Kliniğimizde HELLP Sendromu Tanısı Alan Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Bozok Tıp Dergisi*. 2019;9(4): s 78-82.

- Kliman HJ, Sammar M, Grimpel YI, Lynch SK, Milano KM, Pick E. Placental Protein 13 and decidual zones of necrosis: an immunologic diversion that may be linked to preeclampsia. *Reprod Science*. 2012; 19: s 16–30.
- Kumar NI, Singh AK. Maternal serum uric acid and calcium as predictors of hypertensive disorder of pregnancy: A case control study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019 Mar;58(2): s 244-50.
- Kunes P, Holubcova Z, Kolackova M, Krejsek J. Inflammatory Cardiovascular Risk Biomarkers: Update on Novelties and Limitations. *Pentraxin 3(PTX 3): An Endogenous Modulator of the Inflammatory Response*. Hindawi. 2012; 920517
- Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating Angiogenic Factors in the Pathogenesis and Prediction of Preeclampsia. *Hypertension*. 2005;46: s1077-85.
- Larsson A, Palm M, Helmersson J, Axelsson O. Pentraxin 3 values during normal pregnancy. *Inflammation*. 2011 Oct;34(5): s 448-51.
- Lekva T, Michelsen AE, Bollerslev J, Norwitz ER, Aukrust P, Henriksen T. Low circulating pentraxin 3 levels in pregnancy is associated with gestational diabetes and increased apoB/apoA ratio: a 5 year follow up study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15: s 23.
- Li N, Fu Y, Chen W, Hu GQ, Zhou M. IFI16 mediates soluble Flt-1 and endoglin production by trophoblast cells. *Journal of Hypertension*. 2015; Aug,33(8): s 1658-65.
- Lim HJ, Young S, Park SY, Lee MH, Yang JH, Kim MY. Soluble endoglin and transforming growth factor- β 1 in women who subsequently developed preeclampsia. *Prenatal Diagnosis*. 2009;29(5): s 471-76.
- Luchetti MM, Piccinini G, Mantovani A, Peri G, Matteucci C, Pomponio G. Expression and production of the long pentraxin PTX 3 in rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol*. 2000;119(1): s196-02.
- Madazlı R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) and fibronectin levels in preeclampsia. *BJOG*. 2000;107(4): s 514-18.
- Makuyana D, Mahomed K, Shukusho FD, Majoko F. Liver and kidney function tests in normal and preeclamptic gestation- a comparison with nongestational reference values. *Cent Afr J Med*. 2002;48(5-6): s 55-59.
- Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B. Pentraxin 3, a non-redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity. *Vaccine*. 2003;21(2): s 43–47.
- Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX 3. *J Clin Immunology*. 2008;28: s1-13.
- Martell-Claros N, Abad-Cardiel M, García-Donaire J, De Los Santos C, Gonzalez V, Fuentes M. Hypoalbuminemia as a risk factor of preeclampsia-eclampsia in high risk pregnancy. *Journal of Hypertension*: July 2019;(37): s 240.
- Mary VP, Chellatamizh M, Padmanaban S. Role of serum LDH in preeclampsia as a prognostic factor. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2017 Feb; 6(2): s 595-98.
- Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S. Excess placental soluble fms like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *Clin Invest*. 2003 Mar;111(5): s 649-58.
- Mert I, Oruç AS, Yüksel S, Çakar EŞ, Büyükkağnıcı U, Karaer A. Oksidatif stres ve antioksidan tedavinin preeklampsi ve intrauterin büyüme geriliğindeki rolü. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2012; 38(4): s 658–64.

- Munde SM, N. Hazari NR, Thorat AP, Gaikwad SB, Hatolkar VS. Gamma Glutamyl Transferase and Lactate Dehydrogenase as Biochemical Markers of Severity of Preeclampsia. *International Journal of Medical, Health, Biomedical, Bioengineering and Pharmaceutical Engineering*. 2014; 8(1): s 50-53.
- Nakimuli A, Chazara O, Hiby SE, Farrell L, Tukwasibwe S, Jayaraman J. A KIR B centromeric region present in Africans but not Europeans protects pregnant women from preeclampsia. *Proc. Natl Acad Sci USA*. 2015 Jan;112(3): s 845-50.
- Norata GD, Marchesi P, Pirillo A, Uboldi P, Chiesa G, Maina V. Long pentraxin 3, a key component of innate immunity, is modulated by high-density lipoproteins in endothelial cells. *Arterioscler Tromb Vasc Biol*. 2008;28: s 925–31.
- Norata GD, Garlanda C, Catapano AL. The Long Pentraxin PTX 3: A Modulator of the Immunoinflammatory Response in Atherosclerosis and Cardiovascular Diseases. *Trendler Cardiovasc Med*. 2010 Feb;20(2): s 35-40.
- 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): s 13-17.
- O'Brien M, Dausset, Carosella ED, Moreau P. Analysis of the Role of HLA-G in Preeclampsia. *Human Immunology*. 2000; 61(11): s 1126 –31.
- Özer A, Karaman E, Karaman Y, İnan C, Talay H. İVF Gebelikleri Yüksek Preeklampsi Riski ile İlişkilidir. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi*. 2014; 6(1): s 1-5.
- Özkalemkaş F. Gebelikte Trombositopeni. 35. Ulusal Hematoloji Kongresi. 2009 Antalya.
- Perillo NL, Marcus ME, Baum LG. Galectins: versatile modulators of cell adhesion, cell proliferation, and cell death. *J Mol Med*. 1998;76: s 402–12.
- Phillips JK, Bernstein IM, Mongeon JA. Seasonal variation in preeclampsia based on timing of conception. *Obstetrics & Gynecology*. November 2004;104(5): s 1015-20.
- Rangeen RH, Eriksson MJ, Berg E, Larsson A, Bremme K. Impaired endothelial function and elevated levels of pentraxin 3 in early-onset preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 Jan;91(1): s 50-56.
- Rodriguez-Grande B, Varghese L, Molina-Holgado F, Rajkovic O, Garlanda C, Denes A. Pentraxin 3 mediates neurogenesis and angiogenesis after cerebral ischaemia. *J Neuroinflammation*. 2015;12: s15.
- Rovere-Querini P, Antonacci S, Dell'Antonio G, Angeli A, Almirante G, Cin ED. Plasma and tissue expression of the long pentraxin 3 during normal pregnancy and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2006 Jul; 108(1): s 148–55.
- Saftlas AF, Beydoun H, Triche E. Immunogenetic Determinants of Preeclampsia and Related Pregnancy Disorders. *Obstet Gynecol*. 2005 July;106(1): s 162-72.
- Saleem FR, Chandru SS, Biswas M. Evaluation of total LDH and its isoenzymes as markers in preeclampsia. *J Med Biochem*. 2020 Sep 2;39(3): s 392-98.
- Salio M, Chimenti S, De Angelis N, Molla F, Maina V, Nebuloni M. Cardioprotective function of the long pentraxin PTX 3 in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008; 117: s 1055–64.
- Salustri A, Garlanda C, Hirsch E, Acetis MD, Maccagno A, Bottazzi B. PTX 3 plays a key role in the organization of the cumulus oophorus extracellular matrix and in in vivo fertilization. *Development*. (2004);131(7): s 1577–86.
- Salonen RH, Lichtenstein P, Lipworth L, Cnattingius S. Genetic effects on the liability of developing preeclampsia and gestational hypertension. *Am J Med Genet* 2000 Apr 10;91(4): s 256-60.
- Sarzynska-Nowacka U, Kosinski P, Wielgos M. Is there a future for cell-free fetal dna tests in screening for preeclampsia. *Ginekol Pol*. 2019;90(1): s 55-60.
- Sekizawa A, Purwosunu Y, Yoshimura S, Nakamura M, Shimizu H, Okai T. PP-13 mRNA

- expression in trophoblasts from preeclamptic placenta. *Reproductive Science*. 2009 Apr;16(4): s 408-13.
- Shi JM, Yang Z, Li FQ, Wang GJ. Preliminary study of human serum albumin level in early warning onset of preeclampsia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2020 Jan 25;55(1): s 29-35.
- Shimizu H, Sekizawa A, Purwosunu Y, Nakamura M, Farina A, Rizzo N. PP-13 mRNA expression in the cellular component of maternal blood as a marker for preeclampsia. *Prenatal Diagnosis*. 2009;29: s 1231–36.
- Shiraki A, Kotooka H, Komoda H, Hirase T, Oyama JI, Node K. Pentraxin-3 regulates the inflammatory activity of macrophages. *Biochem.Biophys. Rep.*2016;14(5): s 290-95.
- Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, Klebanoff MA, Esterlitz J, Catalano PM. Risk Factors Associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Group. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1997; 5(177): s 1003-10.
- Söylemez F. <http://tmfpt.org>. Preeklampsi ve eklampsiye yaklaşım. 2014.
- Suzuki S, Takeishi Y, Niizeki T, Koyama Y, Kitahara T, Sasaki T. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *American Heart Journal*. 2008;155(1). s 75-81.
- Svirsky R, Meiri H, Herzog A, Kivity V, Cuckle H, Maynon R. 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): s 561-66.
- Swellam M, Samy N, Wahab SA, Ibrahim MS: Emerging role of endothelial and inflammatory markers in preeclampsia. *Dis Markers*. 2009;26(3): s 127-33.
- Şengül E, Binnetoğlu E, Yılmaz A. Kronik böbrek hastalarında serum ürik asit düzeyi ile glukoz, HbA1c, lipid profili, vücut kitle indeksi ve kan basıncı arasındaki ilişki. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2011; 25: s 163-68.
- Tesfay F, Negash M, Alemu J, Yahya M, Teklu G, Yibrah M. Role of platelet parameters in early detection and prediction of severity of preeclampsia: A comparative cross-sectional study at Ayder comprehensive specialized and Mekelle general hospitals, Mekelle, Tigray, Ethiopia. *PloS One*.2019 Nov 21;14(11): e0225536.
- Than NG, Romero R, Meiri H. PP-13, maternal AB0 blood groups and the risk assessment of pregnancy complications. *PLoS One*. 2011;6(7): e21564.
- Than NG, Balogh A, Romero R. Placental protein 13 (PP-13)- A placental immunoregulatory galectin protecting pregnancy. *Frontiers In Immunology*. 2014 Aug; 20(5): s 348.
- Thangaratnam S, İsmail KMK, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS. Accuracy of serum Uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG*. 2006 Apr; 113(4): s 369-78.
- Tranguch, S, Chakrabarty A, Guo Y, Wang H, Dey SK. Maternal pentraxin 3 deficiency compromises implantation in mice. *Biology of Reproduction*. 2007 Sep;77(3): s 425-32.
- Tulmaç ÖB. Gebelikte Hipertansif Bozukluklar; Tanım, Sınıflandırma ve Patofizyoloji. *KÜ Tıp Fak Dergisi* 2012; 14(2): s 17-23.
- Tutal E, Sezer S. Proteinüri."Tanısı, Hasar Mekanizmaları ve Tedavisi". *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 2003;12(3): s 127-33.
- Türkmen O, Mollaoğlu S, Göynümer G, İşbilen B. Plasma pentraxin 3 levels in preeclamptic patients. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42(2): s 220-23.
- Uğurlu M, Yavan T. Preeklampsi, Maternal ve Fetal Etkileri, Yönetimi, Önlenmesine Yönelik Girişimler ve Hemşirenin Rolü. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2019;50(2): s 75-81.

- Wenzel K, Rajakumar A, Haase H. Angiotensin II type 1 receptor antibodies and increased angiotensin II sensitivity in pregnant rats. *Hypertension*. 2011;58(1): s77-84.
- Xiong Z, Wang X, Jiang S, Jin M, Chen W. Association between pentraxin-3 and the risk of preeclampsia: a meta-analysis. *Medicine*.2020; 99: 26(e20744).
- Yılmaz HA, Seyyah Y, Dalgıç K, Özdemir İ. Preeklampsili Gebeler ile Normal Gebelerde Trombosit Volümünün Karşılaştırılması *Perinatoloji Dergisi*.1998;6(3-4): s 53-56.
- Yu N, Cui H, Chen X, Chang Y. Changes of serum pentraxin-3 and hypersensitive CRP levels during pregnancy and their relationship with gestational diabetes mellitus. *PLoS ONE*. 2019;14(11): e0224739.
- Zhao X, Frempong ST, Duan T. Uric acid levels in gestational hypertensive women predict preeclampsia and outcome of small-for-gestational-age infants. *The Journal of Maternal -Fetal & Neonatal Medicine*. 2021 Sep;34(17): s 2825-31.
- Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome. *J Clin Invest*. 1997;99: s 2152-64.
- Zhou P, Luo X, Qi H, Zong W, Zhang H, Liu D. The expression of pentraxin 3 and tumor necrosis factor-alpha is increased in preeclamptic placental tissue and maternal serum. *Inflammation Research*.2012;61(9): s 1005–12.
- Zlibut A, Bocsan IC, Agoston-Coldea L. Pentraxin-3 and endothelial dysfunction. *Adv Clin Chem*. 2019 ;91: s 163-79.

8.EKLER

EK-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

