



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

**PREEKLAMPSİDE SİGNAL PEPTİDE-CUB-
EGF DOMAIN-CONTAINİNG PROTEİN1 (SCUBE-1)
DÜZEYLERİ VE TANISAL DEĞERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Vasfiye KUNTER

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ali TURHAN ÇAĞLAR

ANKARA

2019



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

**PREEKLAMPSİDE SİGNAL PEPTİDE-CUB-
EGF DOMAIN-CONTAINİNG PROTEİN1 (SCUBE-1)
DÜZEYLERİ VE TANISAL DEĞERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Vasfiye KUNTER

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ali TURHAN ÇAĞLAR

ANKARA

2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım Ankara Şehir Hastanesi'nde bizlere iyi bir eğitim ve çalışma ortamı sağlayan başhekimimiz; sayın Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN'e,

Asistanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecim boyunca bana engin mesleksel bilgi ve becerisiyle yol gösteren, sevgili hocam Prof. Dr. Ali Turhan Çağlar'a,

Kadın hastalıkları ve doğum alanındaki uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi birikimi ve değerli deneyimlerini benimle paylaşan ve eğitimimde büyük katkıları olan Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde çalışan tüm hocalarımıza ve uzmanlarımıza, birlikte severek çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm Zekai Tahir Burak ailesine derinden teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından ve sonsuz desteğinden dolayı başta Op. Dr. Gökhan GÜZELTAŞ ve Dr. Osman AYDIN olmak üzere, asistanlık eğitim sürecini güzelleştiren tüm eşkıdemime ve Dr. Neslihan BAYRAMOĞLU, Dr. Özge GÜRBÜZ'e çok teşekkür ederim. Özellikle Perinatoloji servisinde görev yapan tüm asistan arkadaşlarıma, çalışan hemşirelerimize ve tüm hastane personelimize teşekkür ederim.

Fakültede başlayan arkadaşlığı, ömür buyu sürmesini temenni ettiğim dostluğa, kardeşliğe dönüştüren, tüm fakülte ve asistanlık yıllarımda her zaman yanımda olan, Op. Dr. Gülhan ÇETİNKAYA SARAÇĞĞLU'na;

Hayatımın her aşamasında ve benim bu günlere ulaşmamda sonsuz emeği olan aileme verdikleri destek, değer ve güç için sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum ve

bu süreçte yanımda oldukları ve hep olacakları için sonsuz saygı ve teşekkürler.

Dr. Vasfiye KUNTER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
GRAFİK LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. MATERYAL ve METOD	27
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR.....	46
KAYNAKLAR.....	48
EKLER.....	60

KISALTMALAR

ACC	: American College of Cardiology
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
A-II	: Anjiotensinojen II
ALT/AST	: Alanin/ Aspartat Aminotransferaz
BUN	: Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Nitrojen)
CD	: Cluster Of Differentiation
CHS	: Canada Hypertension Society
CRP	: C-Reaktif Protein
CUB	: Complement C1r/C1s UEGF, Bone Morphogenetic Protein-1
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DNA	: Deoksiribonükleik Asid
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
ESH	: Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti
EVT	: Ekstravillöz Trofoblast
HELLP	: Hemolysis, Elevated Liver Enzyme, Low Platelet (Hemoliz, Yüksek Karaciğer Enzimleri Ve Düşük Platelet Sayısı)
HLA	: Human Leukocyte Antigens
HT	: Hipertansiyon
IFN	: İnterferon
IL	: İnterleukin
IUGR	: Intrauterine Growth Retardation (İntrauterin Gelişme Geriliği)
KIR	: Killer Ig-Like Receptor
KKKA	: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL	: Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein)
MPV	: Mean Platelet Volume (Ortalama Platelet Volümü)
NK	: Natural Killer
NO	: Nitrik Oksit

OAB	: Ortalama Arteriyel Basınç
PAPP-A	: Pregnancy Associated Plasma Protein A
PG	: Prostaglandinler
PIGF	: Placental Growth Factor (Plasental Büyüme Faktörü)
Plt	: Trombosit
RDW	: Red Cell Distribution Width (Eritrosit Dağılım Genişliği)
ROS	: Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri)
SCUBE-1	: Signal Peptide-Cub-Egf Domain-Containing Protein1
sFLT-1	: Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (Çözünebilir fms Benzeri Trozin Kinaz-1)
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
TGF	: Transforming Büyüme Faktörü
Th	: T Helper
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein (Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein)

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. ACOG’a göre hipertansif hastalıkların sınıflandırılması.....	4
Tablo 2. Preeklampsinin tanı kriterleri.....	8
Tablo 3. Preeklampsinin şiddetini gösteren belirteçler	9
Tablo 4. Preeklampside risk faktörleri	10
Tablo 5. Çalışma grubundaki kadınların bazı sosyodemografik özelliklerinin değerlendirilmesi	31
Tablo 6. Çalışma grubunun belirlenen sosyodemografik, gebelik durumu, genel tıbbi ölçümler ve alınan kanların analiz sonuçlarına göre özelliklerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 7. Her üç grupta yer alan kadınların parite durumlarının karşılaştırılması.....	33
Tablo 8. Çalışma grubunun genelinde OAB değerlerinin belirlenen sosyodemografik, gebelik durumu, genel tıbbi ölçümler ve alınan kanların analiz sonuçlarına göre korelasyonları	34
Tablo 9. Çalışma grubunun genelinde ürik asit değerlerinin belirlenen sosyodemografik, gebelik durumu, genel tıbbi ölçümler ve alınan kanların analiz sonuçlarına göre korelasyonları	35
Tablo 10. Çalışma grubunun genelinde ortalama SCUBE-1 değerlerinin dağılımı	36
Tablo 11. Çalışma grubunda her üç grup içerisinde SCUBE-1 değerlerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 12. Çalışma grubunun genelinde SCUBE-1 değerlerinin belirlenen sosyodemografik, gebelik durumu, genel tıbbi ölçümler ve alınan kanların analiz sonuçlarına göre korelasyonları	38
Tablo 13. Preeklampsili kadınlarda SCUBE-1 incelemesi için yapılan ROC analizinin tanımlayıcı değerleri	39
Tablo 14. Preeklampsili kadınlarda SCUBE-1 incelemesi için yapılan ROC analizinin spesifite, sensitivite ve cut off değerleri	40

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Plasental debri ve hücre ölümü.....	15
Şekil 2. Endotel disfonksiyonu, aktivasyon etkenleri ve sonuçları.....	17
Şekil 3. Preeklampsi Patofizyolojisi: Anormal plesanta, inflamasyonun ve endotel disfonksiyonun artmasına neden olur. Bu durum plesantada oksidatif stresi artırır. Artan oksidatif stres sitokin salınımını uyarak, hücrede apoptoz sürecini başlatır	19
Şekil 4. SCUBE-1 glikoproteininin moleküler yapısı	20

GRAFİK LİSTESİ

	Sayfa
Grafik 1. Çalışma grubunda her 3 grup içerisinde SCUBE-1 değerlerinin karşılaştırılması.	37
Grafik 2. Preeklampsili kadınlarda SCUBE-1 incelemesi için yapılan ROC analizi	39



ÖZET

Preeklampside Signal Peptide-Cub-Egf Domain-Containing Protein1 (SCUBE-1) Düzeyleri Ve Tanısal Değeri

AMAÇ: Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, bone morphogenetic protein-1)-epidermal growth factor-like protein (SCUBE-1) trombositlerin alfa granüllerinde depolanmaktadır. Platelet aktivasyonu sonrası, SCUBE-1 ekspresyonu artar ve hücre yüzeyine doğru yer değiştirir, ayrılır ve dolaşıma küçük çözünür parçacıklar olarak salınır. Dolaşımdaki bu parçacıklar, trombotik durumlarda platelet-platelet adezyonunu ve aglütinasyonunu artırır. Platelet aktivasyonunu gösteren SCUBE-1'in, hipertansiyonda arttığı gösterilmiştir. Preeklampsia patogeneğinde SCUBE-1'in rol alabileceği düşünülmektedir. Bu konuyla ilgili yapılan bir tez çalışması olsa da, günümüze kadar literatürde bu konuyla ilgili herhangi bir yayın bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı; normotansif gebelerde, hafif preeklampşik gebelerde ve şiddetli preeklampşik gebelerde SCUBE-1 düzeylerini değerlendirerek, bu değerlere göre SCUBE-1'in preeklampsia tanısındaki değerini ve preeklampsia şiddeti ile ilişkisini araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD: Çalışmaya Nisan 2019 ile Temmuz 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Doğum Salonu ve Perinatoloji Kliniklerine kabul edilen, çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayıp gönüllü onam veren 18-40 yaş aralığında, 30-40.haftalar arasındaki hafif preeklampsia tanısı alan 20 gebe, şiddetli preeklampsia tanısı alan 20 gebe ve sağlıklı 40 gebe olmak üzere toplam 80 hasta dahil edildi. Tüm hastaların demografik verileri, obstetrik öyküleri, vital bulguları ve laboratuvar verileri kayıt altına alındı. Fizik muayeneleri yapıldı. SCUBE-1 seviyeleri ticari kit kullanılarak Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) tekniğiyle ölçüldü. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, ABD) programı kullanıldı.

BULGULAR: Çalışma grubuna dâhil edilen 80 gebenin yaşları 18 ile 40 yıl arasında değişmekte iken, medyan yaş değeri 28,5 yıl, yaş ortalamaları ise $28.55 \pm$

6.38 yıl olarak belirlendi. Grubun ortalama gebelik haftası $35,63 \pm 3,13$ hafta olarak saptandı. Çalışmada her üç grup arasında yapılan istatistiki değerlendirmede gruplar arasında alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH), kreatinin, fibrinojen, nötrofil, eritrosit dağılım genişliği (RDW), platelet (PLT), CRP açısından istatistiki bir fark saptanmadı. Kontrol, hafif ve ağır preeklampitik grupta yer alan gebelerin SCUBE-1 düzeyleri arasında istatistiki anlamlı bir fark tespit edilemedi. Yapılan ROC analizinin tanısal performansı anlamlı bulunmuş ve cut-off değeri 3,36 ng/ml olarak belirlenmiştir. Çalışmada, ürik asit ve beyaz küre (WBC) değerleri ağır preeklampitik grupta kontrol grubuna göre yüksek saptadı. Ürik asit değerlerinin; nabız, sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama arteriyel basınç (OAB), vücut kitle indeksi (VKİ), LDH, kan üre nitrojen (BUN), kreatinin, WBC, lenfosit, ortalama platelet hacmi (MPW) ve CRP değerlerinin artışı ile artış gösterdiği saptandı. Yapılan değerlendirmede ortalama arteriyel basınç değerlerinin (OAB); nabız, SKB, DKB, VKİ, LDH, ürik asit, BUN, WBC, lenfosit, MPV değerleri ile birlikte artış gösterdiği, gebelik haftası, nabız, SKB, DKB, ürik asit, BUN, MPW ile pozitif yönde güçlü bir korelasyon gösterdiği, ve diğer değişkenler ile herhangi bir korelasyon göstermediği saptandı.

SONUÇ: Şiddetli preeklampsi ve şiddetli olmayan preeklampsi hasta gruplarında, sağlıklı gebelere kıyasla SCUBE-1 düzeyleri arasında istatistiki bir fark belirlenmedi. Yapılan ROC analizinin tanısal performansı anlamlı bulunmuş ve cut-off değeri 3,36 ng/ml olarak belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Hipertansiyon, SCUBE-1, Preeklampsi,

ABSTRACT

Investigation Of The Relationship Of Signal Peptide-Cub-Egf Domain-Containing Protein1 (SCUBE-1) Levels With Preeclampsia Diagnosis

OBJECTIVE: The aim of this study is to compare the serum Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, bone morphogenetic protein-1)-epidermal growth factor-like protein-1 (SCUBE-1) levels of preeclamptic pregnant women to normal pregnancies and to evaluate the diagnostic value of this molecule in preeclampsia and its correlation with the severity.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted between April 2019 and July 2019 at Health Sciences University Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health Training and Research Hospital Obstetrics and Perinatology Clinics. A total of 80 pregnant women between 30-40 weeks, meeting the criteria for inclusion in the study and gave voluntary consent; 20 of whom were diagnosed with mild preeclampsia, 20 patients diagnosed with severe preeclampsia and 40 healthy pregnant women were included in this study. Demographic data, obstetric history, vital signs and laboratory data of all patients were recorded. SCUBE-1 levels were measured by Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) technique using a commercial kit. Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) was used for statistical analysis.

RESULTS: The age of 80 women included in the study group ranged from 18 to 40 years, with a median age of 28,5 years and a mean age of 28.55 ± 6.38 years. Mean gestational week of the group was $35.63 \pm 3,13$ weeks. No statistical difference was found between groups in terms aspartate amino transferase (AST), alanin amino tranferase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH), creatinine, fibrinogen, neutrophil, red cell distribution width (RDW), platelet (PLT), CRP. No statistically significant difference was found between SCUBE-1 levels of women in the control, mild and severe preeclamptic groups. Performance of the ROC analysis was detected statistically meaningful and the cut-off value was detected as 3,36 ng/ml. We found that uric acid and white blood cell (WBC) levels were higher in the severe preeclamptic group. Uric acid levels increased with pulse, systolic blood pressure

(SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial pressure (MAP), body mass index (BMI), LDH, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, white blood cell (WBC), lymphocyte, mean platelet volume (MPV) and C-reactive protein (CRP) values. We found that MAP values increased with pulse, SBP, DBP, BMI, LDH, uric acid, BUN, WBC, lymphocyte, MPV values and strongly positively correlated with gestational age, pulse, SBP, DBP, uric acid, BUN, MPW values; and had no correlation with other variables.

CONCLUSION: Performance of the ROC analysis was detected statistically meaningful and the cut-off value was detected as 3,36 ng/ml. There was no statistical difference between SCUBE-1 levels in severe preeclamptic and mild preeclamptic patient groups compared to healthy pregnant women.

Keywords: *Pregnancy, Hypertension, SCUBE-1, Preeclampsia*

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelikte gözlenen hipertansif hastalıklar, maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindendir. Bütün dünyada yılda 50.000'den fazla maternal mortaliteye neden olur. Tüm gebeliklerin %5-10'unda görülür (1).

Preeklampsi; hipertansiyon, proteinuri ve/veya end organ hasarı ile karakterize olup, gebelikte gözlenen hipertansif hastalıkların başında gelir (1). Preeklampsi, 20.gebelik haftasından sonra, en az 4 saat ara ile ölçülen sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olduğu, yeni ortaya çıkan tansiyon yüksekliğine ek olarak 24 saatlik idrarda $> 0,3$ g proteinüri veya $\geq 1+$ proteinürinin mevcut olması ya da proteinüri yokluğunda yeni ortaya çıkan hipertansiyona; trombositopeni ($PLT < 100000 /\mu l$), renal fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin konsantrasyonu $> 1,1$ mg/dL veya serum kreatinin konsantrasyonun iki katına ulaşması), karaciğer fonksiyonlarında bozulma (Alanin aminotransferaz/Aspartat aminotransferaz (ALT/AST) düzeyinin ikiye katlanması), akciğer ödemi, serebral veya vizüel bulguların herhangi birinin eşlik etmesi ile ortaya çıkan bir durumdur (2).

Preeklampsi etiyopatogenezi net olarak bilinmemektedir. Kabul edilen en önemli teori; normal plasenta oluşumu için gerekli olan trofoblastik invazyonun kusurlu olması sonucu oluşan uteroplazental ve sistemik endotel disfonksiyonuna bağlı geliştiğidir (3)(4). Preeklampside oluşan plasental iskemiye sekonder, kan dolaşımına yoğun miktarda inflamatuvar sitokinler salınır ve bu sitokinler yaygın bir endotel disfonksiyonu ve aktivasyonunu tetikler. Bunun sonucunda sistemik vasküler rezistanda artış ve hipertansiyon oluşur (5)(6).

SCUBE, üç farklı isoformu olan (SCUBE1-3), sekretuar membran proteinleridir (7). SCUBE-1'in önce vasküler endotel hücrelerinden izole edilmiş olmasına rağmen, insanlarda ağırlıklı olarak inaktif plateletlerin alfa granüllerinde depolanmaktadır (8)(9). Platelet aktivasyonu sonrası, SCUBE-1 ekspresyonu artar ve SCUBE-1 hücre yüzeyine doğru yer değiştirir, ayrılır ve dolaşıma küçük çözünür parçacıklar olarak salınır. Dolaşımdaki bu parçacıklar, trombotik durumlarda platelet-platelet adezyonunu ve aglütinasyonunu artırır (9). Ayrıca oluşan endotel hasarında SCUBE-1 değerlerinin yükselmesinden dolayı akut iskemi ile ilişkisi

olduđu ve hipertansiyonda arttıđı gösterilmiřtir. Bu nedenle preeklampsi patogenezinde SCUBE-1'in rol alabileceđi dűřűnűlmektedir (10)(11).

Bu çalıřmanın amacı, SCUBE-1 dűzeylerini, řiddetli ve řiddetli olmayan preeklamptik gebeler ile normal sađlıklı gebelerde deđerlendirerek, bu deđerlere gűre SCUBE-1'in preeklampsi ve preeklampsi řiddeti ile iliřkisini arařtırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

Hipertansif hastalıklar, gebeliğin medikal komplikasyonları arasında en sık görülenler arasındadır. Tüm gebeliklerde yaklaşık %5-10 arasında görülmektedir (2)(12).

Dünya genelinde gebeliğin hipertansif hastalıkları, maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerindendir(13).

Gebelikteki hipertansif bozuklukların sınıflandırılması, hastalığın prognozunun belirlenmesi, maternal ve fetal risklerin tespiti açısından son derece önemlidir.

2.1. GEBELİKTE HİPERTANSİYON SINIFLANDIRMASI

National High Blood Pressure Education Program Working Group, 2000 yılında gebelikte gözlenen hipertansiyonu beş grupta inceledi: Kronik Hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi ve kronik hipertansiyona süperempoze preeklampsi (1).

Kanada Hipertansiyon Derneği'ne (CHS) göre ise gebeliğe bağlı tansiyon yüksekliği dört gruba ayrılır: a) Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi, b) Önceden mevcut olan hipertansiyon, c) Önceden mevcut olan hipertansiyon ve proteinüri ile birlikte süperempoze gestasyonel hipertansiyon d) Sınıflandırılmayan hipertansiyon (14).

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) hipertansif hastalıkları 2019 yılında dört grupta toplamıştır: 1-Gebelikte hipertansiyon, 2-Kronik hipertansiyon, 3- Kronik hipertansiyon ile birlikte süperempoze preeklampsi, 4-Şiddetli hipertansiyon (Tablo 1) (15)(16).

Tablo 1. ACOG’a göre hipertansif hastalıkların sınıflandırılması (16)

Hastalık	Tanımı
Gebelikte hipertansiyon	Sistolik kan basıncı ≥ 140 mm Hg veya diastolik kan basıncı ≥ 90 mm Hg, veya ikisi, en az dört saat arayla iki ölçüm
Kronik hipertansiyon	Hipertansiyon tanılı veya gebelikten önce olan hipertansiyon veya 20. gebelik haftasından önce hipertansiyon veya gebelikte ilk kez hipertansiyon tanısı konulan ve postpartum dönemde gerilemeyen hipertansiyon
Kronik hipertansiyon ile birlikte süperempoze preeklampsi	20. gebelik haftasından önce veya gebelikten önce hipertansiyon öyküsü olan preeklampsili kadınlar
Şiddetli hipertansiyon	Sistolik kan basıncı ≥ 160 mm Hg veya diastolik kan basıncı ≥ 110 mm Hg, veya ikisi, en az dört saat arayla iki ölçüm

2.1.1. Gestasyonel hipertansiyon

Gebelik dönemindeki hipertansiyonun en sık görülen durumu gestasyonel hipertansiyondur. Gestasyonel hipertansiyon, önceden normotansif olan kadında, 20. gebelik haftası sonrası en az 4 saat ara ile yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri, ve/veya diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzeri olması olarak tanımlanır. Gestasyonel hipertansiyon terimini kullanabilmek için, hipertansiyona proteinüri eşlik etmemeli ve postpartum dönemde kan basıncı normale dönmelidir (1).

Genel olarak, gestasyonel hipertansiyon 37. gebelik haftasında ya da sonrasında ortaya çıkar ve gebelik sonuçları normotansif gebeliklerle benzerlik gösterir (17)(18)(19). Gestasyonel hipertansiyon, sistolik kan basıncı 160 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı 110 mmHg olduğu durumlarda şiddetli kabul edilir ve bu durumlarda zamanında antihipertansif tedaviye başlayabilmek için, tanı daha kısa sürede konmalıdır (20).

Şiddetli kan basıncı yüksekliği ile başvuran gestasyonel hipertansiyonlu hastalar, şiddetli preeklampsi ile aynı şekilde yönetilmelidir. Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi, kronik hipertansiyon dahil olmak üzere uzun dönem kardiyovasüler riskler açısından da ayırt edilemez olabilir (21).

2.1.2. Hemoliz, Yüksek Karaciğer Enzimleri ve Düşük Platelet Sayısı Sendromu

Yıllarca hemoliz, anormal karaciğer fonksiyon testi ve trombositopeni, preeklampsii ve eklampsinin komplikasyonu olarak kabul edilmiş ve ağır preeklampsinin bir türünü belirtmek için tanımlanmıştır (22). HELLP (Hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük platelet sayısı) sendromu, maternal ve fetal durumun progresif ve bazen ani kötüleşmesi ile karakterizedir.

Farklı tanı kriterleri önerilmiş olsa da (23), en çok kullanılan kriterler şunlardır (24): laktat dehidrogenaz (LDH) enziminin 600 IU/L veya daha fazla olması, AST ve ALT değerlerinin üst limitin iki katından daha fazlasına çıkması, ve platelet sayısının sayısının $100,000 \times 10^9/L$ değerinden daha az olması. HELLP sendromunun genellikle üçüncü trimester dönemine ait olmasına rağmen, %30 vakada ilk kez görülmesi veya ilerlemesi postpartum dönemde olmaktadır (25). Dahası, HELLP sendromunun %15 e yakın hastada hipertansiyon veya proteinüri göstermeden görülen sinsi ve atipik bir başlangıcı olabilir (26). HELLP sendromunda prezente olan ana belirtiler, vakaların %90'ına yakın kısmında sağ üst kadranda ağrısı ve generalize halsizliktir ve %50 vakada da bulantı ve kusma görülür (24)(27). HELLP sendromu genelde acil doğum endikasyonu olarak değerlendirilmektedir. Sendromun gebeliğin 34.haftasından sonra gelişmesi, ya da daha erken gelişen HELLP sendromuna diseminan intravasküler koagülasyonun, karaciğer enfarktısı ya da kanamasının, böbrek yetmezliğinin, pulmoner ödemin, şüpheli plasenta dekolmanının ya da güven vermeyen fetal durumun eşlik ettiği durumlarda acil doğumun endike olduğu gösterilmiştir (25)(28).

2.1.3. Eklampsii

Preeklampsiiye eşlik eden ve başka nedenle açıklanamayan, yeni başlayan konvülsiyon olması durumuna eklampsii adı verilir. Eklamptik nöbet hayati tehdit eden bir durumdur ve baş ağrısı (%80) ve görme problemleri (%45) gibi merkezi sinir sistemi ile alakalı şikayetler ile seyredebilir (29). Eklamptik nöbetler genellikle 60-90 saniye süren yaygın tonik-klonik nöbetlerdir. Ağız çevresinde ve yüzde seğirme şeklinde başlayan konvulsif hareketler, birkaç saniye sonra generalize tonik klonik hale döner ve 1-2 dakika boyunca devam edebilir. Nöbet sırasında fetal

hipoksi ve şiddetli bradikardi görülebilir fakat genellikle normal sınırlara geri döner. Nöbetleri genellikle postiktal ajitasyon, hırçın olma durumu ve konfüzyon takip eder. Eklamptik nöbetler, preeklampsinin diğer ciddi bulguları görülmeden ve hasta normotansifken ortaya çıkabilir (30).

2.1.4. Kronik / önceden varolan hipertansiyon

Gebelikte kronik hipertansiyon, gebelikten önce veya gebeliğin 20.haftasından önce tespit edilen veya mevcut olan hipertansiyon olarak tanımlanır. Gebelikte ilk kez tanı alan ve postpartum 12. haftaya kadar devam eden hipertansiyon için de kronik hipertansiyon terimi kullanılır (31)(32). Kronik hipertansiyonu olan gebede, superempoze preeklampsi, dekolman plasenta, fetal gelişme geriliği ve prematürite riskleri artmıştır (33).

Hafif ve orta şiddetteki hipertansiyonun tedavi edilmesinin preeklampsiyi önlemediği gösterilmiştir (16). Fakat hastanın kan basıncının 150-180 / 100-110 mmHg'dan yüksek olduğu durumlarda uç organ hasarını önlemek için tedavi önerilmektedir (34).

Tedavide en çok kullanılan oral ajanlar nifedipin, metildopa ve labetaloldur. Gebelikte anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiotensin-2 reseptör blokörleri kontrendike olup bu ilaçların intrauterin gelişme geriliği, oligohidroamnios, yenidoğan böbrek anomalileri ve fetal exitusla ilişkisi gösterilmiştir (35).

Aktif doğum eylemindeki, kontrol sağlanamayan şiddetli kronik hipertansiyonu olan gebelerin tedavisinde intravenöz labetalol veya hidralazin gibi hızlı tedavi sağlayan medikal ajanlar tercih edilmelidir (36).

2.1.5. Kronik Hipertansiyon ile birlikte süperempoze preeklampsi

Kronik hipertansiyonu olan kadınlarda süperempoze preeklampsi gelişebilir ve bu durum hem anne hem de fetus için morbiditeyi artırmaktadır.

Superempoze preeklampsi tanısı; 20. gebelik haftası öncesi hipertansiyonu olup proteinürisi olmayan hastada, 24 saatlik idrarda 0.3 gr ya da daha fazla proteinüri ya da protein/kreatinin oranının 0.3'ten yüksek olması ya da 20. gebelik haftası öncesinde proteinüri ve hipertansiyonu olan hastada kan basıncında şiddetli

artış ve semptom gelişmesi ya da trombositopeni ve karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik olması durumunda konmaktadır (37)(38).

Antihipertansif tedavinin artırılmasına rağmen sistolik kan basıncının >160 mm Hg ya da diastolik kan basıncının >110 mm Hg olması ya da başağrısı ya da vizüel semptomlar gibi persiste eden serebral semptomlar ya da karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin artış (iki kat) ya da trombositopeni (platelet sayısı<100,000 x10⁹/L) varlığında şiddetli süperempoze preeklampsi tanısı konulmaktadır (39).

2.1.6. Preeklampsi

Önceden kan basıncının normal olması koşuluyla, gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda 20. gebelik haftasından sonra en az 4 saat arayla yapılan iki ölçümde; sistolik kan basıncının 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının 90 mmHg ve yüksek olduğu ve buna proteinüri ve/veya çoklu organ disfonksiyonunun eşlik ettiği gebelere preeklampsi tanısı konulur. 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzeri protein, idrarda protein: kreatinin oranının 0.3 veya rastgele alınan bir idrar örneğinde persistan protein (300 mg/dl, 1+ dipstik) olması proteinüri olarak tanımlanmaktadır (40).

Proteinürisi olmayan hastada, yeni başlangıçlı hipertansiyona ek olarak, trombosit sayısının <100000 x10⁹/L olması, renal hastalık yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun 2 katına çıkması veya serum kreatinin konsantrasyonunun 1.1 mg/dL'nin üzerinde olması, karaciğer enzim konsantrasyonlarının normalin 2 katına çıkması (sağ üst kadranda veya epigastrik bölgede medikal tedaviye cevap vermeyen ağrı olabilir), pulmoner ödem, serebral veya görme ile ilgili semptomların olması da preeklampsi tanısı koydurur (2).

Preeklampsinin tanı kriterleri tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Preeklampsinin tanı kriterleri (2)

Kan basıncı • Daha önce normotansif olup 20.gebelik haftasından sonraki dönemde en az 4 saat arayla ölçülen sistolik kan basıncının 140 mm Hg veya daha fazla veya diastolik kan basıncının 90 mm Hg veya daha fazla olması, veya her ikisinin bir arada olması • Sistolik kan basıncının 160 mm Hg veya daha fazla veya diastolik kan basıncının 110 mm Hg veya daha fazla olması. (Şiddetli hipertansiyon, kısa bir süreçte kesinleştirilmelidir (dakikalar) ki antihipertansif tedavinin zamanında başlanması mümkün olabilsin) ve Proteinüri • 24 saatte toplanan idrarda 300 mg veya daha fazla olması (veya daha kısıtlı sürede toplanan idrardan bu miktarın tahmin edilebildiği durumlarda) • Protein/kreatinin oranının 0.3 mg/dL veya daha fazla veya • Okunan dipstikte +2 olması (ancak diğer kantitatif yöntemlerin kullanılmadığı durumlarda başvurulmalıdır) Veya proteinürinin olmadığı durumlarda, yeni başlangıçlı hipertansiyon ile yeni başlangıçlı olarak aşağıdakilerden herhangi birinin eşlik etmesi: • Trombositopeni: Platelet sayısının $100,000 \times 10^9/L$ 'den az olması • Renal yetmezlik: Serum kreatinin konsantrasyonunun 1.1 mg/dL olması veya serum kreatinin konsantrasyonunun ikiye katlanması ve diğer renal hastalıkların olmaması • Bozulmuş Karaciğer fonksiyonu: Karaciğer transaminazlarının normal konsantrasyonuna göre iki kat artmış olması • Akciğer ödemi - İlaç tedavisine yanıtı olmayan yeni başlangıçlı baş ağrısının başka bir tanıyla açıklanamaması veya görme kaybı bozuklukları

Preeklampside hastalığın şiddetinin belirlenmesinde kullanılan kriterler tablo 3'te gösterilmiştir. Hipertansiyon ve proteinürinin şiddeti arttıkça preeklampsi tanısı da o derece kesinlik kazanır. Bu bulgular ve semptomlar ne kadar şiddetliyse, gebeliğin sonlandırılma gerekliliği de o kadar artar (41).

Tablo-3. Preeklampsinin şiddetini gösteren belirteçler (41)

	Ağır olmayan	Ağır
Diastolik kan basıncı	<110 mm Hg	≥110 mm Hg
Sistolik kan basıncı	<160 mm Hg	≥160 mm Hg
Proteinüri	≤2 +	≥3 +
Baş ağrısı	Yok	Var
Görme bozuklukları	Yok	Var
Epigastrik ağrı	Yok	Var
Oligüri	Yok	Var
Konvülsiyon	Yok	Var
Serum kreatinin	Normal	Artmış
Trombositopeni	Yok	Var
Serum transaminaz yüksekliği	Az	Belirgin
Fetal büyüme kısıtlılığı	Yok	Bariz
Akciğer ödemi	Yok	Var

2.1.6.1. Preeklampsinin insidansı, epidemiyolojisi ve risk faktörleri

a-İnsidansı ve epidemiyolojisi

Preeklampsi insidansı; ırk, etnik köken, çevresel faktörler, sosyo-ekonomik durum, mevsimsel değişiklikler ve yüksek rakım gibi faktörlerle değişiklik göstermektedir. Fetal mortalite, gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş ülkelere oranla preeklampside üç kat, eklampside ise 4,5 kat yüksek görülmektedir (42). Preeklampsi insidansının etnik kökene göre farklılık gösterdiği saptanmıştır. Preeklampsi insidansı Afroamerikan kadınlarda %5,2, İspanyol asıllı kadınlarda %4, yerli Amerikan kadınlarda %3,9, beyaz kadınlarda

%3,8, Asyalı kadınlarda ise %3,5 olarak saptanmıştır (43). 2006 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Dünya Bankası araştırma raporu verilerine göre Türkiye’de preeklampsi insidansı %5,3 olarak belirtilmiştir(44). Gelişmekte olan ülkelere

hastalığın görülme sıklığının %4- %18 olduğup açıklanmıştır(45).Bu ülkelerdeki ölü doğumların ve erken neonatal ölümlerinin ikinci en sık obstetrik kaynaklı sebebinin hipertansif hastalıklar olduğu saptanmıştır(46)(47).

b-Risk faktörleri

Preeklampsinin hangi hastalarda gelişeceği öngörülemez fakat gelişme riskinin aşağıdaki tabloda belirtilen bazı klinik durumlarda arttığı saptanmıştır (48)(49).

Preeklampsi tanısı alan bir kadının, sonraki gebeliklerinde tekrar preeklampsi görülme riski %16 iken, bu oran ciddi preeklampsi ya da eklampsi geçiren hastalarda veya preterm doğumla sonuçlananlarda %25'e yükselmektedir. 28 haftadan önce preterm doğum yapan preeklamptik hastanın sonraki gebeliği için bu risk %55'e çıkmaktadır (50).

Tablo 4. Preeklampside risk faktörleri(48)

Nulliparite
Çoğul gebelik
Önceki gebelikte preeklampsi
Kronik hipertansiyon
Pregestasyonel diyabet
Trombofili
Sistemik lupus eritematozus
Gebelikte vücut kitle indeksinin 30 üzeri olması
Antifosfolipid antikor sendromu
Maternal yaşın 35 veya üzeri olması
Böbrek hastalığı
Yardımcı üreme teknolojisi
Obstrüktif uyku apnesi

2.1.6.2. Preeklampsinin etiyopatogenezi

Preeklampsinin ortaya çıkış nedeni halen tam olarak kesinleşmemiştir. Birden fazla etkenin rol aldığı kabul edilmektedir. Preeklampsinin gebeliğe özgün oluşu ve semptom ve bulguların plasentanın çıkarılması ile gerilemesi, hastalığın gelişimindeki en önemli faktörün plasentaya ait olduğunu göstermektedir(51)(52).

Gebeliğinde; ilk kez koryon villusları ile karşılaşanlar, ikiz gebelik ve mol hidatiformda olduğu gibi çok fazla koryon villus ile karşılaşanlar, mevcut böbrek ve karaciğer hastalığı olanlar, gebelik sırasında hipertansiyon gelişimi açısından genetik yatkınlığı olan kişilerin preeklampsie karşı daha duyarlı olduğu gösterilmiştir(41).

Endotel hasarına bağlı olarak vazospazm, koagülasyon sistemi aktivasyonu, kan basıncı ve sıvı hacmine etkili humoral ve lokal kontrolde olumsuz değişimlerle seyreden, ödematöz iskemik ve trombotik sekelli bir hastalık olan preeklampsinin maternal ve fetal sonuçları olumsuz etkilediği bilinmektedir (53). Preeklampside etkilenen başlıca organların karaciğer, böbrekler, santral sinir sistemi ve plasenta olduğu, ve patofizyolojisinde oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtın yarattığı endotel hasarının rol aldığı bilinmektedir(53)(54).

Hastalığın sebebini açıklamak için birçok mekanizma ileri sürülmüş ve özellikle erken gebelik döneminde bozulmuş plasental fonksiyon üzerinde durulmuştur. Gebeliğin erken dönemlerinde plasental vaskülerite oluşumunda meydana gelen bozukluklar sonucu plasental hipoperfüzyon/hipoksi oluşumuna sekonder, antianjiogenik faktörlerin salınması tetiklenerek hipertansiyon ve diğer end organ disfonksiyonlarına sebep olduğu ileri sürülmüştür. Anormal plasenta gelişimi neyin tetiklediği ve bunu takip eden olayların kaskatı bilinmese de (55), maternal, plasental ve fetal faktörlerin beraber katkıda bulunduğu üzerinde durulmuştur. Patofizyolojide rol alan etkenler arasında; genetik ve beslenme, immunolojik nedenler, plasentanın anormal gelişimi, sistemik endotelyal disfonksiyon, inflamasyon ve sitokinler yer almaktadır.

2.1.6.2 .1. Genetik faktörler ve beslenme

a-Genetik faktörler

Preeklampsie multifaktöryel poligenik bir hastalıktır. Genetik faktörlerin hastalık duyarlılığında rolü olduğu düşünülmektedir (56). Ward ve Taylor (57) ‘un yaptığı geniş kapsamlı derlemede, preeklamptik annelerin kızlarında preeklampsie özgü riskin %20 ile %40, kız kardeşlerinde %11 ile %37 ve ikiz çalışmalarında %22 ile %47 arasında olduğun tespit edilmiştir(57). Preeklampside, Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (sFlt-1) ve Flt-1 genlerinin kromozom 13 üzerinde taşındığı ve

Trizomi 13 genotipli fetüs taşıyan gebeliklerde dolaşımdaki sFlt-1'in plasental büyüme faktörüne (PlGF) oranının belirgin şekilde arttığı bilinmektedir. Bu nedenle, Trizomi 13 genotipli fetüs taşıyan gebelerde preeklamps riskinin arttığı düşünülmektedir (58)(59).

b-Beslenme

Beslenme ile preeklamps ilişkisini araştıran oldukça fazla sayıda çalışma vardır ve sonuçları farklılık göstermektedir. Diyetle alınan artmış ve azalmış sodyum, protein, yağlar ve/veya karbonhidratlar preeklampsinin olası etiyolojik faktörleri gibi değerlendirilmektedir. Diyetle günlük Vitamin C ve E gibi antioksidan vitamin desteğinin etkileri üzerinde yapılan çalışmalar mevcut olup (60)(61), rutin antioksidan replasmanının preeklampsiyi ve diğer gebelik komplikasyonlarını önlediğini gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır (62)(63).

Kalsiyum replasmanının preeklampsiyi önlediğini savunan çalışmalar olsa da farklı görüşler de mevcuttur (64)(65)(66). Balık yağı desteğinin sistemik kan basıncını düzenleyici ve damar koruyucu etkisinin olduğunu, preeklamps insidansını azalttığını ileri süren çalışmalar mevcuttur (67)(68). Gebelikte D vitamini takviye tedavisinin preeklamps insidansını azalttığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (69)(70).

Proteinden fakir beslenme, demir eksikliği ve tiamin eksikliğinin preeklamps insidansını arttırdığı öne sürülmektedir (70).

2.1.6.2 .2. İmmunolojik nedenler

Paternal veya fetal antijenlere önceki maruziyetin preeklampsiye karşı koruyucu olduğu gözlemine dayanılarak, immünolojik faktörlerin anormal plasental gelişime yol açabileceği saptanmıştır (71). Preeklampsinin, paternal alloantijenlere karşı maternal tolerans uyumundaki başarısızlık sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir(72). İmmunolojik teoriyi destekleyen; preeklampsinin genelde ilk gebelikte görülmesi, multiparlarda yeni eş veya donör inseminasyonu sonucu gebe kalınmasıyla oranın artması ve ilk gebelikten önce artmış seksüel ilişkinin, fetal antijenin paternal komponenti ile maruziyetine neden olarak preeklamps riskini azaltması gibi çeşitli nedenler vardır (73)(74).

Preeklampsinin oluşumu için fetüs oluşumu ya da fetusün uterin kaviteye yerleşmesi şart değildir. Koryonik villus varlığı yeterlidir. 18 haftadan büyük dış gebeliği olan kadınlarda preeklampsi görülme sıklığı %30 olarak tespit edilmiştir (54). Plasental bölgedeki desidual damarlardaki patolojik değişiklikler, akut immünolojik rejeksiyonlardaki vasküler değişikliklerle benzerlik göstermektedir. Graft versus host hastalığında görülen immünolojik değişikliklere, preeklampitik gebelerde de rastlanmıştır(75). Ekstravillöz trofoblast (EVT) hücrelerin, insan lökosit antijenleri(HLA) sınıfı antijenlerinin nadir görülen HLA-C, HLA8E ve HLA-G gibi kombinasyonlarını eksprese ettiği ve natural killer (NK) hücrelerin, plasental implantasyon için EVT ile ilişkili olan maternal desiduaı infiltrate etmek için tanınan reseptörler olan cluster of differentiation (CD94), Killer Ig-Like Receptor (KIR), and (ILT)'i eksprese ettiği bilinmektedir(76). KIR reseptörlerinde maternal NK hücreleri ve fetal HLA-C haplotipindeki polimorfizmleri araştıran çalışmalarda, KIR – AA genotip ve fetal HLA-C2 genotipine sahip kadınlarda preeklampsi riskinin artmış olduğunu saptanmıştır. Dendritik hücreler, transplantasyon antijenlerine karşı gelişen antijen spesifik T hücre yanıtını başlatmada önemli rol oynar. Preeklampitik gebelerin plasentasının patolojik incelemesinde, desidual dokuda artmış dendritik hücre infiltrasyonuna rastlanmıştır(77). Artmış sayıdaki dendritik hücreler, anormal implantasyona veya fetal antijenlere karşı oluşan maternal immünolojik yanıtta değişikliğe yol açabilir. Gebelik süresince fetal antijenin maternal dolaşıma geçtiği bilinmektedir. Maternal antikor cevabı yeterli olduğu durumlarda, bu kompleksler retiküloendotelyal sistem tarafından temizlenir ve doku hasarı oluşmaz. Fakat antikor cevabının yetersiz olduğu durumlarda, oluşan immün kompleksler, vaskülit, glomerüler hasarına ve koagülasyon sisteminin aktivasyonuna yol açabilmektedir. İlk gebelikte yeteri kadar antikor oluşmaması veya ikiz gebelikler, mol hidatiform, hidropik plasenta gibi trofoblastik dokunun artmış olduğu durumlardaki gibi yüksek miktarda antijenle karşılaşma durumlarında maternal antikorların yetersiz kalabilir.

2.1.6.2.3. Plasentanın anormal gelişimi

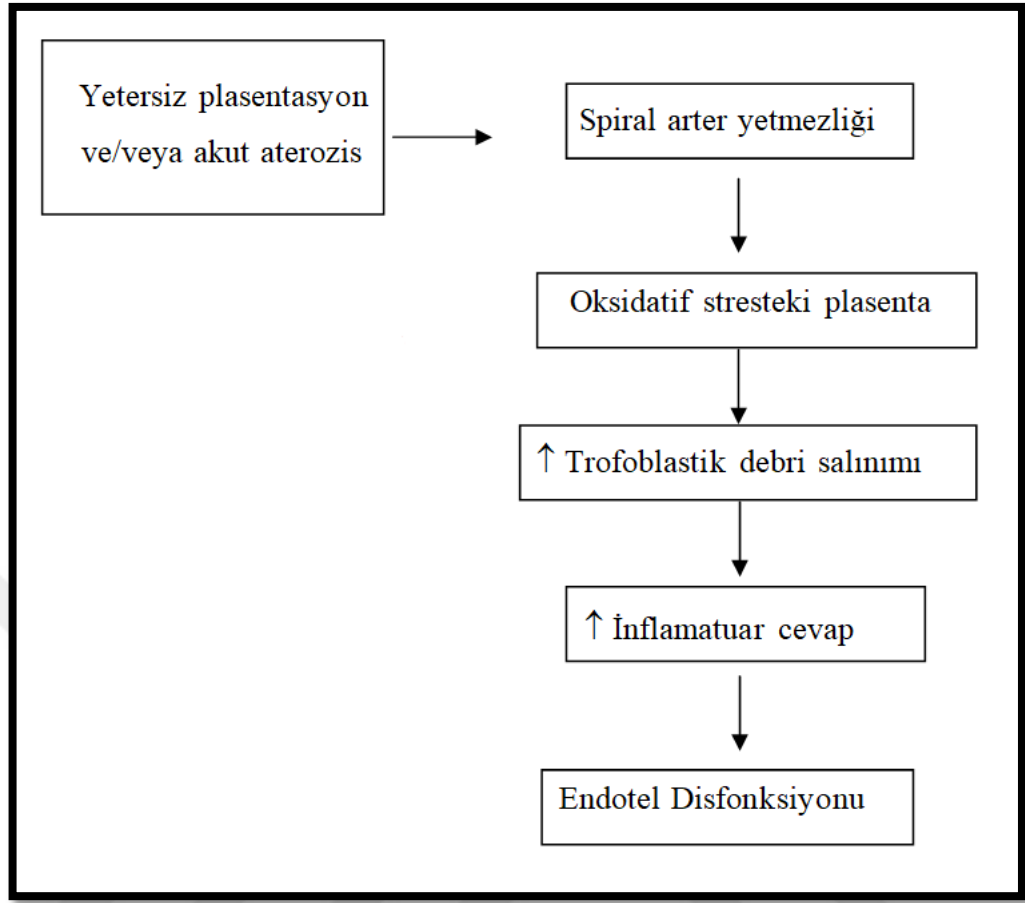
Oksidatif stres ve iskemi- reperfüzyon sonucu plasental yatakta hipoksi ve lezyonların olduğu bilinmektedir. Plasentadaki iskemi-reperfüzyon hasarının hastalığın ortaya çıkmasında önemli rol oynadığına inanılmaktadır. Pro-inflamatuar

sitokinler endotel disfonksiyonu ve inflamatuvar yanıtın artmasını sağlayarak, hipertansiyon, proteinüri, trombotik mikro-anjiyopati gibi hemoliz, trombositopeni ve yüksek karaciğer enzimleri gibi klinik bulgulara yol açmaktadır(78).

Normal bir gebelikte, spiral arterlerin duvarları trofoblastlar tarafından invaze edilir ve spiral arterlerin duvarlarında makrofaj hücreleri oldukça azbulunur. Gestasyonun başında, kalın duvarlı, kas içeren spiral arterler, kese gibi ince gevşekyapılara dönüşür. Çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri ve proteazlar, trofoblastik hücrelerle etkileşerek spiral arterlerde genişleme sağlar ve anne ve fetüs arasındaki kan akışını artırır. Bu değişiklikler sonucunda uterin kan akımında 10 kata yakın artış sağlamaktadır. Preeklampside ise arteriyal trofoblastlar tarafından yapılan bu invazyon bozulmuştur ve uteroplasental arterlerin çevresindeki apoptoza giden trofoblast sayısı artmıştır(79).

İnkomplet trofoblastik spiral arter invazyonu gelişmesi durumunda, spiral arterlerdeki dönüşüm meydana gelemez ve bundan dolayı spiral arter direnci yeterince azalmaz, plasental perfüzyonun azalır ve plasental hipoksi gelişir (80)(81)(82)(83)(84). Azalan kan akımını dengelemek için, anne hipertansiyon geliştirerek kan akışını artırır.

İskemik plasenta, endotel hücre aktivasyonu disfonksiyonuna yol açar ve Tümör Nekrozis Faktörü-alfa (TNF-alfa) sentezini artırır. TNF-alfa; endotelin-1 geninin transkripsiyonel regülasyonuyla endotelial hücrelerde indüklenmiş yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açarak preeklampsiye yolaçar (85). Bununla birlikte, preeklampsinin endotelial ve vasküler disfonksiyon gelişen plasentadan kaynaklandığı öne sürülmektedir (85)(86) (Şekil 1).



Şekil 1. Plasental debri ve hücre ölümü(85)(86)

2.1.6.2.4. Sistemik endotel disfonksiyonu

Preeklampsinin klinik bulgularından sorumlu olan yaygın endotelial disfonksiyonu ve vazospazm, preeklampsi patogenezinin en temel bileşeni olarak kabul edilmektedir(87)(88).

Anormal plasentasyon sonrası oluşan maternoplasental hipoksik-iskemik ortam, plasental faktörlerin (antianjiojenik faktörler ve inflamasyon mediyatörleri gibi) salınarak maternal dolaşıma geçmesine neden olur. Bu durum, maternal endotelial hücre hasarını ve disfonksiyonunu tetikler. İntakt endotelinde görülen antikoagülan etki, prostaglandin (PG) üretim dengesi ve nitrik oksit (NO) salınımı ile vasodilatatör etki hasarlı endotelde bozulmuştur(89)(54).

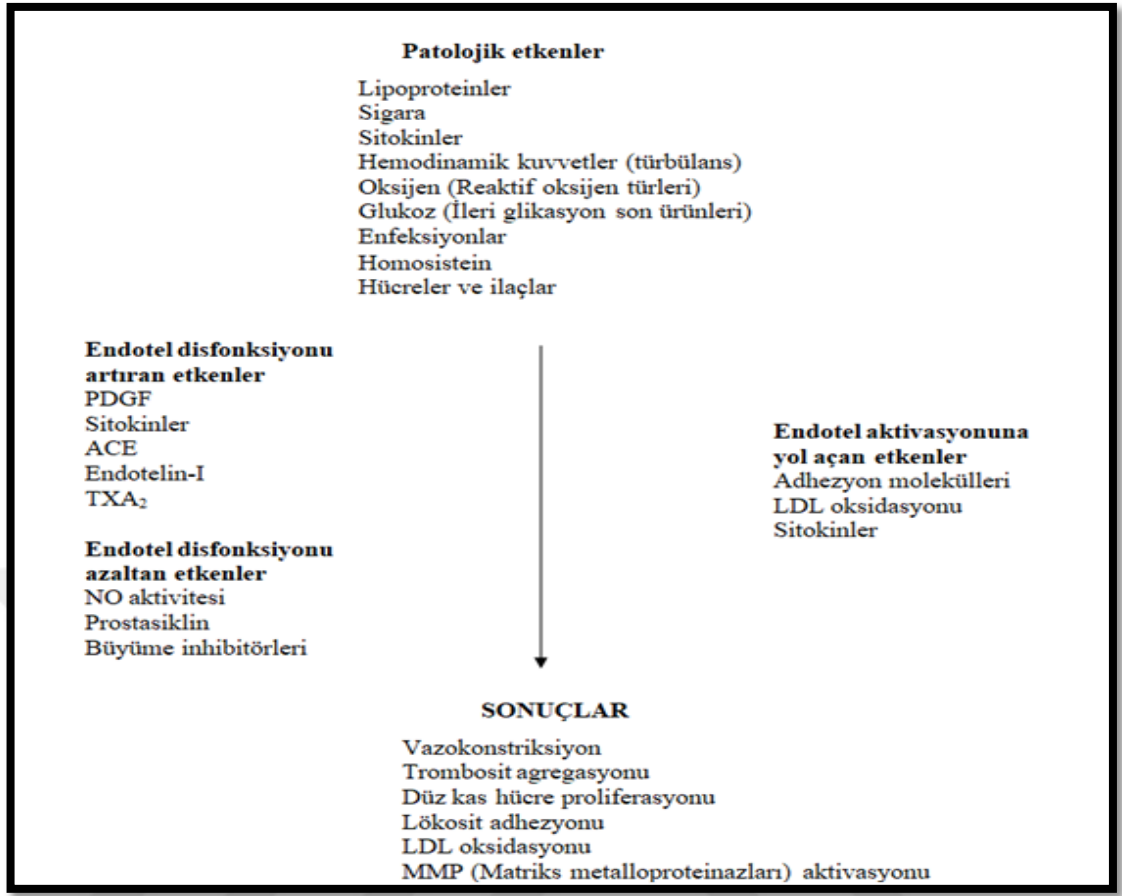
Normal gebelere kıyasla, preeklampsi gelişecek gebelerin trofoblastlarında, iki antianjiojenik faktör; sFlt-1 ve endoglin daha fazla sentezlenmektedir. Artmış sFlt-1, serbest vasküler endotel faktör (VEGF) ve plasental büyüme faktörü (PIGF) bağlar ve bunun sonucunda endotel disfonksiyonuna neden olur(54).

Zayıf şekilde perfüze edilen ve hipoksik plasentanın, sFlt-1 ve sitokinler (TNF-alfa, interlökin-6 (IL-6) ve anjiyotensin II tip 1 reseptör antikorları) gibi vazoaktif faktörlerin sentezindeki artıştan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Vazoaktif faktörlerdeki bu artış, nitrik oksidin azalmasına ve endotelin-1'in reaktif oksijen konsantrasyonlarının artması ile endotelial disfonksiyona neden olur.

Endotel disfonksiyonu; böbrek fonksiyonlarının değişmesine, azalan renal basınç natriürezise, toplam periferik direncin artmasına ve hipertansiyona yol açar (86)(90)(85).

Preeklampside, glomerüler endotel hasarı da görülmektedir. Hem biyokimyasal hem hemodinamik olarak glomerüler mikrosirkülasyonu düzenleyen glomerüler endoteldeki hasar diğer hipertansiyon tiplerinde görülmez ve preeklampsiye özgüdür (91)(92). Glomerüler endotel hücrelerindeki fenestra kaybı, damarlarda şişme ile birlikte proteinüri gelişmesine yol açar(93).

Preeklampside prostaglandinlerden tromboksanın salınımı artar, prostasiklinin üretimi azalır ve bunun sonucunda vazokonstriktör ajanlara (noradrenalin ve anjiotensinojen II) duyarlılık artar. Vazokonstriksiyona sekonder mikrovasküler koagülasyon, lökosit adezyonu, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonu gelişir(54)(89) ve bu durum ateroskleroz ve tromboz oluşumuna neden olur. Buna ek olarak endotel disfonksiyonu sonucunda maternal dolaşımda lökosit aktivasyonu ve TNF- α gibi sitokinlerin düzeyleri artar, oksidatif stres etkisi oluşur. Oksidatif stres radikallerinin artışıyla, endotel hücre hasarı daha da artar; kapiller geçirgenlik artışı ile ödem ve proteinüri oluşur(54)(Şekil 2).



Şekil 2. Endotel disfonksiyonu, aktivasyon etkenleri ve sonuçları (54)

2.1.6.2.5. İnflamasyon ve sitokinler

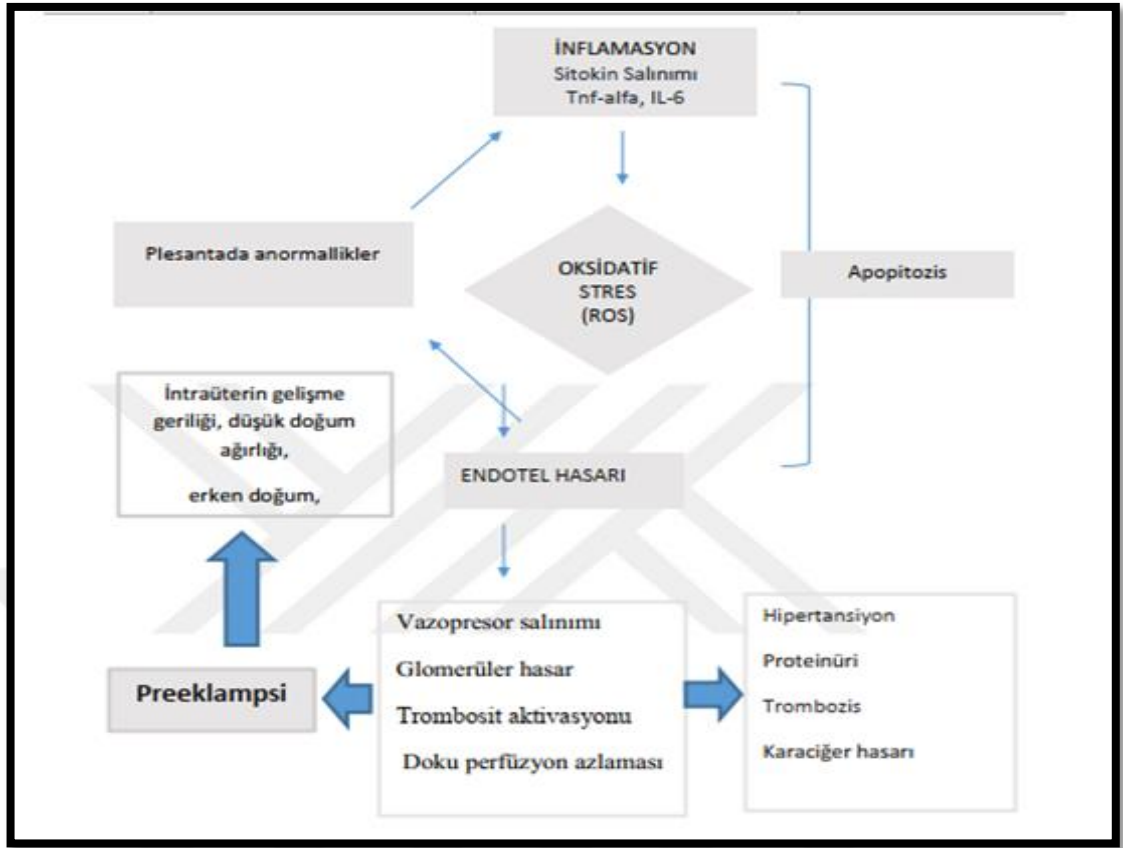
Normal gebeliklerde görülen maternal inflamasyon bulguları preeklampside şiddetli olarak görülür ve artmış reaktif inflamatuvar yanıt organ fonksiyonlarında bozulmaya neden olur(94). Preeklampside görülen endotel disfonksiyonu ve aşırı inflamatuvar yanıtın incelendiği bir çalışmada, sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında, inflamatuvar birer belirteç olan IL-6 ve C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin preeklampitik gebelerde daha yüksek olduğu bulunmuştur(95).

Normal bir gebelik sırasında, sistemik inflamasyon olmamasına rağmen, sistemik dolaşımda bulunabilen proinflamatuvar sitokinlerin lokal üretimine yol açan lokal inflamatuvar yanıt sonucu maternal plazmadaki sitonikler yükselmiş olarak izlenir. Normal bir gebelikte lökosit sayısı artar, nötrofiller ve monositler aktive olur

ve dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerden olan IL-6 ile TNF- α 'nın konsantrasyonları yükselir. T helper-1 (Th1) hücrelerin ürünleri olan IL-2 ve interferon-gama (IFN- γ) ve aktive olmuş makrofajların ürünleri olan TNF- α , IL-1, IL-6 gibi sitokinlerin gebelik üzerine olumsuz etkilerinin olduğu ve buna karşılık olarak Th2 hücrelerin ürünleri olan IL-10, IL-4 olumlu etkilerinin bulunduğu kabul edilmektedir(96).

Jonsson ve ark.'ın yaptıkları çalışmada, kontrol grubundaki sağlıklı son trimesterdeki gebelerle karşılaştırıldığında, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, IFN- γ , transforming büyüme faktör β (TGF- β), TNF- α , CRP gibi sitokinlerin plasenta ve plazmadaki düzeylerinin preeklampitik gebe grubunda daha yüksek olduğunu tespit etmiş ve preeklampside Th-1 tip imüniteye kayma olduğunu ileri sürmüştür (97). Makrofaj ve monositlerden salgılanan ve TNF'nin potent bir stimülatörü olan IL 12, preeklampside Th-1 reaksiyonlarında önemli rol oynar. Özellikle monositlerden salgılanan IL 12'nin TNF salgılatırıcı etkisinin preeklampitik gebede ani kötüleşmeyi açıkladığı öne sürülmektedir(98)(99).

İnflamatuvar reaksiyonlarda salgılanan TNF-alfa ve interleukinler oksidatif strese yol açarak, lipid peroksidlerin oluşumunu ve böylece endotel hasarına yol açıp inflamasyonu tetiklenmesini sağlar (100). Diğer inflamatuvar sitokinlerle ve TNF-alfa tetiklenen immün yanıtta görev alarak endotel yıkımında ve apoptoziste aktivatör rol oynar. IL-6 ise enfeksiyonlarda ve doku yaralanmasına acil bir cevap olarak üretilir ve bütün vücuda uyarı sinyali gönderir (101). TNF-alfa, IL-6 ile birlikte sitokinlerinin ekspresyon düzeyini artırır. TNF-alfa ve IL-1 β , transkripsiyon faktörlerini aktive ederek IL-6 üretimini uyarırlar. IL-6, aşırı VEGF üretiminden dolayı, bunun sonucunda artmış anjiyogenez ve artmış vasküler permeabiliteye yol açar (102) (Şekil 3).



Şekil 3. Preeklampsi Patofizyolojisi: Anormal plesanta, inflamasyonun ve endotel disfonksiyonun artmasına neden olur. Bu durum plesantada oksidatif stresi artırır. Artan oksidatif stres sitokin salınımını uyararak, hücrede apoptoz sürecini başlatır (102).

Dolaşımdaki sinsityotrofoblastların maternal inflamasyon ve maternal sendromun bazı sonuçlarından sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Plasental hipoksi, plasenta nekrozu ve apoptozu artırarak, hücrel deoksiribonükleik asidin (DNA) maternal dolaşıma geçmesine sebep olur. Maternal dolaşımdaki plasental DNA sistemik inflamatuvar yanıtı başlatabilir. 17. gebelik haftasından önce preeklampsi gelişen hastalarla, kontrol grubundaki sağlıklı gebeler karşılaştırıldığında klinik bulgular başlamadan üç hafta önce serbesttrofoblast DNA düzeylerinin arttığı saptanmıştır (103)(104).

2.1.6.2.6. SCUBE-1

SCUBE, üç farklı isoformu olan (SCUBE1-3), sekretuar membran proteinleridir(7). SCUBE-1, N terminal sinyal peptid dizisini takip eden, 9 adet birbirine ardına düzenlenmiş EGF benzeri tekrarlar, bir ara bölge, 3 sisteinden zengin tekrar motifleri ve C terminalinde bir CUB alanından oluşan, salgılanabilen, yeni tanımlanmış bir peptidtir(105)(Şekil 4).



Şekil 4. SCUBE-1 glikoproteininin moleküler yapısı(105)

SCUBE genlerinin, gonadlar, merkezi sinir sistemi, dermomyotom, dijital mezenşim ve fare embriyogenezisi sırasında extremite tomurcukları gibi gelişmekte olan çeşitli dokulardan ekspresyonu gösterilmiştir. Fare embriyogenezinde hücre dışı sinyal transportunda, moleküler adezyonda ve migrasyonda önemli görev aldıkları gösterilmiştir(106)(107). Buna ek olarak bir hücre yüzey proteini olan SCUBE-1'in gen ekspresyonunun endotelial hücrelerde ve trombositlerde daha fazla olduğu bulunmuştur(9).

SCUBE1 ile yakından ilişkili bir protein olan SCUBE-2 de, vasküler endotelial hücre yüzey proteini olarak tanımlanmıştır. SCUBE-1 ve SCUBE-2'nin ekspresyonu, inflamasyonda SCUBE proteinlerinin potansiyel bir katılımını gösteren IL-1 veya TNF-alfa tarafından hızla regüle edilir (8).

SCUBE-1'in trombositlerde hematopoez regülasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (108)(109). SCUBE-1'in önce vasküler endotel hücrelerinden izole edilmiş olmasına rağmen, insanlarda ağırlıklı olarak inaktif plateletlerin alfa granüllerinde depolanmaktadır(8)(9).

Platelet aktivasyonu sonrası, SCUBE-1 ekspresyonu artar ve SCUBE-1 hücre yüzeyine doğru yer değiştirir, ayrılır ve dolaşıma küçük çözünür parçacıklar olarak

salınır. Dolaşımdaki bu parçacıklar, trombotik durumlarda platelet-platelet adezyonunu ve aglütinasyonunu artırır. SCUBE-1 aterosklerotik vasküler lezyonlarda ve plateletten zengin trombuslarda birikir(9). Deneysel bir çalışmada, çözünür durumdaki SCUBE-1'in etkisizleştirildiğinde, ya da genetik olarak kaybında trombozun önlendiği gösterilmiştir(110).

Buna ek olarak, SCUBE-1 geninin tek nükleotid polimorfizminin, venöz tromboemboli riskinde artış ile ilgili olduğu gösterilmiştir(111). Bu veriler göz önüne alındığında SCUBE-1'in vasküler biyoloji modülasyonunda görev aldığı ileri sürülebilir.

Platelet aktivasyonunu gösteren, SCUBE-1'in hipertansiyonda arttığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların patofizyolojisinde platelet aktivasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir(112).

SCUBE-1, akut koroner sendrom, akut mezenterik iskemi ve gastrik kanser gibi inflamatuvar ve hipoksi ilişkili hastalıklarda da araştırılmıştır (11,113–115). SCUBE-1'in adeziv bir molekül olduğu ve vasküler patolojilerde kritik bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (9).

Ayrıca kanama diyatezi ile seyreden Kırım Kongo Kanamalı Ateş (KKKA) hastalığında da SCUBE-1 düzeyleri araştırılmış ve sağlıklı kişilere oranla daha yüksek tespit edilmiştir (116).

Hipertansiyonda SCUBE-1 değerlerinin daha yüksek olduğu saptandığından dolayı, preeklampsi patogenezinde SCUBE-1'in rol alabileceği düşünülmektedir. Oluşan endotel hasarında SCUBE-1 değerlerinin yükselmesinden dolayı akut iskemi ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir(10)(11).

2.1.6.3. Preeklampsinin öngörülmesi

Gebeliğinin sonraki dönemlerinde preeklampsi geliştirecek hastaların gebeliğin erken döneminde tanınması için, tek başına ya da kombine şekilde demografik faktörler, biyokemikal bileşenler ve biyofiziksel bulgular çalışılmıştır. Fakat hiçbir tarama testi, preeklampsiyi öngörmeye yeterli, tek başına güvenilir, etkin ve maddi açıdan uygulanabilir bulunmamıştır(117).

Preeklampsiyi öngermek için risk faktörlerini tarayarak, %37 erken başlangıçlı preeklampsi ve %29 geç başlangıçlı preeklampsi vakası, %5 yalancı pozitiflikle tespit edilmiştir(118).

Uterin arter doppleri taraması ile preeklampsinin öngörülmesini araştıran birçok çalışma vardır(119). Uterin arterdeki artmış akım rezistansı, anormal dalga formu paterni oluşturur. Artmış rezistans ya da pulsatilite indeksi veya unilateral/bilateral diyastolik çentik şeklinde kendini gösterir(120). Uterin arter doppleri erken preeklampsiyi öngörmeye, term preeklampsiye göre daha başarılı bulunmuştur(119). İkinci trimesterde anormal uterin arter doppleri olan kadınların, preeklampsi riski 6 kattan fazla artmaktadır. Fakat hastalığı öngörme oranı çok değişkendir (%20-%60)(121)(122). Sadece uterin arter doppleri kullanılarak preeklampsiyi öngörme başarısı düşüktür. Preeklampsiyi taramak için rutin olarak uterin arter doppler kullanımı önerilmektedir, etkin önleyici tedavi bulunması durumunda çok yüksek risk altında olan gebelerde uterin arter doppler bakılması faydalı olabilir(121).

Hastalığın öngörülmesi için birçok belirteç çalışılmış ve hastalığın patogenezinin de ışık tutmuştur(120)(123).

- Proanjyogenik belirteçlerden PlGF ve VEGF ile antianjiyogenik belirteçlerden sFlt-1 ve endoglinin preeklampsiyi öngörme başarıları değerlendirilmiştir(123).
- Antianjiyogenik bir protein olan sFlt-1'in üzerinde yoğunlaşan çalışmalar, sFlt-1 değeri yükseldikçe erken başlangıçlı preeklampsiyi öngörme başarısının arttığını belirtmiştir. Fakat klinik semptomların başlamasından sadece 4-5 hafta önce sFlt-1 değerlerinde yükselme olduğundan dolayı gebeliğin erken dönemlerinde tek başına tarama testi olarak kullanımı faydalı değildir(120)(124).
- PlGF konsantrasyonu hipertansiyon ve proteinürinin başlangıcından 9-11 hafta öncesinde yükselmeye başlar ve hastalığın başlamasından önceki 5 hafta içinde konsantrasyondaki artış hızlanır. Tek başına kullanımı erken başlangıçlı preeklampsiyi öngörmeye çok başarılı bulunmasa da, diğer biyokimyasal belirteçler, uterin arter doppleri veya herikisiyle kombinasyonu sonucu öngörme başarısı artmaktadır(125).

- sFlt1/PlGF oranı ve idrar PlGF değerlerini çalışan bir çalışmada, ikinci trimesterde azalan idrar PlGF'nin erken başlangıçlı preeklampsisi ile ilişkili bulunmuştur(126).
- Bir çalışmada, tekil gebeliği olan 1622 kadında erken gebeli dönemi ve ikinci trimesterde sFlt-1, PlGF ve endoglin çalışılmış ve sonuç olarak ikinci trimesterde bakılan PlGF/endoglin oranını, %100 duyarlılık ve %98 özgüllükle erken-başlangıçlı preeklampsiyi öngörmeye daha üstün bulunmuştur(127).
- Yüksek riskli popülasyonda, anjiyojenik belirteçler ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda sonuçlar bu kadar anlamlı bulunamamıştır(128)(129).
- Preterm doğum ve erken başlangıçlı preeklampsisi geliştirecek hastalarda erken gebelik döneminde plasma protein-13 değerlerinin belirgin olarak daha düşük olduğunu ileri süren çalışmalar vardır(130)(131). Diğer biyobelirteçlerle kombine edilmesi durumunda preeklampsiyi öngörmedeki başarısının artacağı ileri sürülmektedir.
- Yapılan bir çalışmada, 14 farklı plasma metabolitin preeklampsiyi 15. gebelik haftasında özgün ve anlamlı şekilde öngörebileceği ileri sürülmüştür(132).
- Uterin arter pulsatilite indeksi, ortalama arteriyel basıç, pregnancy- associated plasma protein A (PAPP-A), Serum-serbest PlGF, vücut kitle indeksi ve nulliparite ve preeklampsisi öyküsünün kombine edilerek oluşturulan algoritmada, %5 yanlış pozitiflikle, erken başlangıçlı preeklampsisi öngörme oranının %93.1 olduğu bulunmuştur(133). Erken tarama sonucunda maternal ve fetal sonuçların iyileştiğini gösteren yeterli kanıt olmadığından dolayı klinik uygulamada kullanımı önerilmemektedir.
- Biyobelirteçlerin gestasyonel hipertansiyonu ve preeklampsisi olan hastalarda kötü sonuçları öngörmeye de faydalı olacağı düşünülmektedir. Gestasyonel hipertansiyonu olan gebelerde ürik asit konsantrasyonunun 5,2 mg/dL'den fazla saptanması, %91'lik pozitif prediktif değerle preeklampsisi gelişeceği ve/veya kötü maternal-fetal sonuçlar gelişeceğini öngörmektedir(134)(135)(136). Hastalığın seyrini ve şiddetini öngörmek için sFlt-1/PlGF oranı da birçok çalışmada araştırılmıştır(137)(138)(139).

Erken başlangıçlı preeklampsiyi öngörmeye biyobelirteçlerin kullanımı için, bağımsız kohort çalışmaları ve geniş prospektif çalışmalarla klinik yararlılığının gösterilmesi gerekmektedir. Biyobelirteçlerin preeklampsi şiddetini ve seyrini öngörmeye kullanılabilmesi için, ilk değerlendirmede daha kesin ve hızlı sonuç verecek biyobelirteçlerle ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır. Preeklampsiyi öngörmek için risk faktörlerinin sorgulanması dışında ek tarama testleri henüz önerilmemektedir (2).

2.1.6.4.1 Preeklampsinin fetal sonuçları

Preeklampsili kadınlarda, oluşan uteroplastental iskemiye takiben fetal büyüme geriliği, oligohidroamnios, abrupsiyo plasenta, fetal asfiksi ve antepartum gözlemlenilen güven vermeyen fetal durum klinik belirtiler bulunmaktadır. Buna bağlı olarak, preeklampsili anne fetuslarında spontan veya indüklenmiş preterm doğum için artmış risk vardır(42). Ayrıca perinatal ölüm, respiratuar distress sendromu, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi ve intraventriküler hemoraji de preeklampside görülebilen fetal komplikasyonlar arasındadır(42).

2.1.6.4.2 Preeklampside ve eklampside maternal morbidite- mortalite

Preeklampsili gebelerde hipertansiyona sekonder kardiyopulmoner yetersizlik, subkapsüler karaciğer hematomu ve rüptürü, akut karaciğer yetmezliği, akut renal kortikal ya da tübüler nekroz, akut ve kronik böbrek yetmezliği ve pulmoner ödem gelişebilir(42). Ayrıca ağır hipertansiyon sonucunda plasenta dekolmanı ve koagülopati riski yüksek oranda artmıştır.

Kan basıncındaki ani artışlar; serebral kanama, ödem, infarktüs, kafa içi basıncında artış, hipertansif ensefalopati, koma ve maternal ölüme yol açabilir. Ağır olgularda ödeme bağlı retina dekolmanı ve görme bulanıklıkları sık görülür. Körlük nadiren görülür ve doğumu takiben birinci hafta sonunda kaybolur. Birkaç hafta süren psikoz tablosu nadir de olsa görülebilir(140).

2.1.6.5. Preeklampsinin yönetimi ve tedavisi

Preeklampsinin kesin tedavisi plasentanın uzaklaştırılması yani doğumdur. Doğumu takiben 48-72 saat içerisinde semptomlar genelde düzelmektedir.

Klinik uygulamada, kan basıncının 160/110 mmHg ve üzeri olduğu durumlarda, semptomatik olarak hipertansiyonun tedavi edilmesi serebrovasküler, kardiyovasküler, renal hasarın ve tablonun kötüleşmesini engeller. Preeklampside hipertansiyonun tedavisinde hidralazin, labetalol ve nifedipin kullanılır. Ayrıca şiddetli preeklamps semptomları olan ve ek olarak baş ağrısı, nörolojik bozukluk, klonus gibi eklampsibulguları olan hastalarda eklamps profilaksisi için magnezyum tedavisi verilmelidir(66).

2.1.6.6. Preeklampsinin önlenmesi

Preeklampsinin semptom ve bulguları çok iyi bilinse de, etiyojisi net olarak bilinmediği için hastalığın önlenmesi mevcut bilgilerle mümkün değildir. Preeklampsinin önlenmesinde kullanması için yapılan öneriler, etiyojisiye yönelik değil daha çok teorik olarak preeklampside görülen anormalliklere dayanmaktadır.

Preeklamps riskini azaltmak için önerilen nutrisyonel destekler hakkında yapılan çalışmalar yeterli değildir. C ve E vitamini (63), balık yağı (141), sarımsak replasmanı(142), D Vitamini (143), folik asit replasmanı (144) ya da sodyum kısıtlamasının (145) preeklamps riskini azalttığına dair yeterli kanıt yoktur.

17773 kadının dahil edildiği bir çalışmada preeklampsinin reküransını önlemek için gebelikler arası kilo vermenin etkili olduğu bulunmuştur. Preeklamps reküransı gebelikler arası vücut kitle indeksi azalanlarda %12.8, kilosunda değişiklik olmayanlarda %14.8 ve vücut kitle indeksi artanlarda %18.5 olarak saptanmış ve kilo vermenin preeklamps rekürans riskini azalttığı belirtilmiştir(146).

Preeklamps riskini azaltmak için yapılan çalışmalarda metformin(147), sildenafil ve statinlerin kullanımının (148)(149)(150) yararlı olduğuna dair yeterli kanıt yoktur ve kullanımı önerilmemektedir.

DSÖ'nün 2013 yılında preeklamps ve eklampsiyi önleme ve tedavi etme konusunda yaptığı önerilerde, sadece kalsiyum alımı az olan bölgelerdeki (<900mg/dl), gebelik süresince günlük 1500-2000 mg elemental kalsiyum replasmanı verilmesini önermiştir(151)(64).

ACOG 2019 yılında yayınladığı rehberde, yüksek risk faktörlerinden (önceki gebelikte preeklampsi öyküsü, çoğul gebelik, böbrek hastalığı, otoimmün hastalık, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus, ve kronik hipertansiyon) en az biri olan ya da birden fazla orta risk faktörü (ilk gebelik, anne yaşının 35 yaş ve üzerinde olması, vki değerinin 30'dan fazla olması, ailede preeklampsi öyküsü, sosyodemografik özellikler ve kişisel öykü faktörleri) olan kadınların, preeklampsi proflaksisi için gebeliğin 12-28. haftaları arası (tercihen 16. haftadan önce) başlayıp doğuma kadar düşük doz aspirin (81mg/gün) kullanmasını önermektedir(15).



3. MATERİYAL ve METOD

Çalışmamız, normotansif gebelerde, hafif preeklampitik gebelerde ve şiddetli preeklampitik gebelerde SCUBE-1 düzeyleri değerlendirilerek, bu değerlere göre SCUBE-1 düzeylerinin preeklampsisi, şiddetli preeklampsisi ve normotansif gebelikler ile ilişkisini karşılaştırmak amacıyla prospektif kesitsel çalışma olarak tasarlanmıştır.

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 16.04.2019 tarihli 66/2019 numaralı karar ile onaylanmıştır (Ek 1) ve çalışmaya katılan tüm gönüllülere aydınlatılmış onam formu okutularak, onamları alınmıştır.

Nisan 2019 ile Temmuz 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Doğum Salonu ve Perinatoloji Kliniklerine takip veya tedavi amacıyla yatırılan preeklampsisi tanılı 40 (hafif preeklampsisi tanılı 20, şiddetli preeklampsisi tanılı 20) ve normotansif 40 gebeden olmak üzere, yaş aralığı 18-40 yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) 20-30 kg/m² olan 80 gebe çalışmamıza dahil edildi.

Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC)'nin 2013 yılında ortak yayınladıkları kılavuz (2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension), kan basıncını doğru bir şekilde değerlendirebilmemiz için kaynak olarak kullanıldı. Her olgunun kan basıncı, standart ölçüm tekniği doğrultusunda değerlendirildi. Kan basıncı ölçümü için gerekli olan optimal şartlar sağlandı. Her olgunun kan basıncı, en az 10 dakika istirahat sonrasında oturur vaziyette ve kol kalp hizasında olacak şekilde ölçüldü. Ölçümler brakial arterden değerlendirildi. Ölçümü yapan kişiler eğitimli sağlık personelleri olup, uygun büyüklükte manşona sahip kan basıncı ölçüm cihazları kullanıldı.

3.1. HASTA SEÇİMİ

3.1.1. Kontrol grubu

Preeklampsili her hastadan sonra başvuran ilk, yaş ve vücut kitle indeksi eşleştirilmiş uygun bir normotansif kontrol gebesi çalışmaya alındı. Kontrol

denekleri 40 gebe kadından oluşturulmuştur. Çalışma grubuna benzer yaş aralığı ve vücut kitle indeksi olan kontrol grubu, hipertansiyon ve proteinüri bulunmayan, gebelerden seçildi. Tüm kontrol grubundaki hastalar tekil gebelik olup hastanemize başvurduğu sırada doğum eyleminde değildi veya doğum sancıları yoktu.

3.1.2. Preeklampitik grup

2019 yılında ACOG, preeklampsisi tanımasını koymak için (tablo-3) ve şiddetli preeklampsisi bulguları için (tablo-4) kaynak bir klavuz hazırladı. Biz çalışmamıza dahil ettiğimiz gebelerin preeklampsisi kliniğini değerlendirmek için bu klavuzu kaynak olarak kullandık.

Kontrol ve preeklampitik kadınlar herhangi bir ilaç kullanmıyor, sigara içmiyor ve kardiyovasküler, hepatik, renal, mide, endokrin ve metabolik bozukluklardan ve semptomatik bulaşıcı hastalıkları bulunmuyordu.

Çalışmaya dahil edilen kadınların yaş, gravida ve parite sayıları kayıt altına alındı. Gebelik haftaları katılımcıların son adet tarihlerinin ilk gününe göre hesaplandı. Son adet tarihlerini hatırlamayan katılımcıların gebelik haftaları ikili test tarihlerine göre hesaplanarak 30-40 hafta arası gebelikler çalışmaya dahil edildi.

Hastalar arasından 18-40 yaş arası, gebelik haftası 30 ile 40 hafta arasında, gönüllü onam verenler dahil edildi. Çoğul gebelik, kronik hipertansiyon, diyabet, ciddi nörolojik, kardiyak, renal, otoimmün hastalık gibi yandaş hastalığı olan gebeler dahil edilmedi. Karaciğer fonksiyon testlerini ve trombosit sayısını etkileyebilecek ilaç kullanımı, akut veya kronik inflamatuvar hastalığı olan veya önceden herhangi bir hematopoetik sistem hastalığı olan kişiler ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyip takip için uygun olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen kadınların yaş, gravida ve parite sayıları kayıt altına alındı.

3.2. VERİLERİN TOPLANMASI

Fizik muayene ve ultrasonografik muayeneleri yapıldı. Vital bulguları kayıt altına alındı. Boy ve kilo ölçümleri yapıldı. VKİ vücut ağırlığı/ (boy uzunluğu x boy uzunluğu) formülüyle kilogram (kg)/metrekare (m²) cinsinden hesaplanarak not

edildi. Her grupta da VKİ 20-35 aralığındaki hasta gruplarından oluşturuldu. Ortalama Arteriyel Basınç (OAB) değeri $(2 \times \text{DKB} + \text{SKB}) / 3$ formülüyle hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin, en az 8 saatlik açlık sonrası kan örneği başvuru anında alınmıştır. Her hastanın oturur pozisyonda ön kol antekubital bölgesinin alkollü pamuk ile silinerek yapılan sterilizasyonu sonrası alınan yaklaşık 10 ml antekübital venöz kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri sarı kapaklı, vakumlu, plastik jelli tüplere konuldu. Hemogramla bakılan beyaz küre, nötrofil, lenfosit, platelet ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) $\times 10^3/\mu\text{L}$, ortalama platelet volümü (MPV) fl biriminden, fibrinojen, ürik asit, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin ve CRP mg/L, AST, ALT ve LDH ise U/l biriminden kayıt altına alındı.

3.3. KAN ÖRNEKLERİNİN ÇALIŞILMASI

Örnekler 30 dakika içerisinde laboratuvara götürülerek Nüve (Nüve Sanayi Malzemeleri İmalat ve Ticaret A.Ş., Ankara, Türkiye) NF800 santrifüj cihazlarında 2000 rpm’de 20 dakika santrifüj edildi. Serum örnekleri eppendorf tüplerine alındı ve analiz gününe kadar -80°C ’de saklandı. Toplanan serum örnekleri, SINO GENE CLON BIOTECH Co LTD (ÇİN) firması tarafından üretilen, SG-13628 katalog numaralı, Human signal peptide-cub-egf domain-containing protein1 (SCUBE-1) Eliza kitleriyle Makrosel-Özel Seyrantepe Tıp Laboratuvarında, yaklaşık yarım saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra Mikroplate Washer RT 2600C (ÇİN) yıkama cihazı ile yıkamayı takiben Rayto Mikroplate Reader RT 2100C (ÇİN) okuma cihazı ile immunoassay 450 dalga boyu yöntemiyle değerlendirildi. Kullanılan kitlerin güvenilir bir şekilde saptayabildiği en düşük konsantrasyon 10 ng/ml olup 78 pg/ml - 2500 pg/ml referans aralığındaydı. Değerler üretici firma talimatları doğrultusunda ölçüldü. ELISA çalışmalarının sonuçlarından örneklerdeki signal peptide-cub-egf domain-containing protein1 düzeylerinin hesaplanmasında bir bilgisayar istatistik programı olan Microsta kullanıldı. Konsantrasyonları bilinen standartlardan elde edilen Optik Dansite (OD) değerlerinden yararlanıldı. OD değerleri regresyon-korelasyon analizine tabi tutularak örneklere ait konsantrasyonlar hesaplandı.

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, ABD) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi dikkate alınarak incelenmiş olup; normal dağılıma sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin analizinde non-parametrik yöntemler kullanılmıştır. Değişkenlerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Spearman Correlation test kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren nominal veriler tablolarda ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilirken normal dağılmayan nominal veriler ortanca $\pm$ çeyrekler arası genişlik şeklinde ifade edilmiştir. Gruplar arası ortalamaların değerlendirilmesinde ikili değişken barındıran setlerde Mann Whitney U ve ikiden fazla değişken barındıran setlerde Kruskal Wallis testleri kullanıldı. İlgili değişken açısından preklampsi bulunma durumunun belirlenmesi için ROC analizi yapıldı. Eğri altında kalan alan belirlendi ve en uygun spesifite ve sensitivite değerlerinde cut off değeri hesaplandı. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelere (%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmamızda uygun örneklem büyüklüğü ve çalışmanın gücü GPower yazılımı (Universitat Kiel, Kiel, Almanya) kullanılarak yapılan örneklem büyüklüğü analizinde, Özkan ve arkadaşlarının normal ve hipertansif hastaların SCUBE-1 düzeyini karşılaştırdığı çalışmalar referans alınmıştır (152). Bu çalışmada SCUBE-1 düzeyleri kontrol ve hasta grupları oranları arasındaki 44,31 ng/dl'lik farkın anlamlı bulunabilmesi için %90'lık bir güç ve %5'lik alfa(tip 1) hatası ile her grubun 14 tane kadından oluşması gerektiği bulunmuştur. Çalışmamızı toplam 80 kişi ile gerçekleştirdik.

4. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 80 kadının yaşları 18 ila 40 yıl arasında değişmekte iken, medyan yaş değeri 28,5 yıl, yaş ortalamaları ise $28,55 \pm 6,38$ yıl olarak belirlendi. Grubun ortalama gebelik haftası $35,63 \pm 3,13$ hafta olarak saptandı. Çalışma grubunun %51,2'si multipar iken %48,8'i nullipar idi. Kadınların ölçülen nabız değerleri ortalaması $88,64 \pm 11,49$ olarak değerlendirildi. Çalışma grubunun OAB değeri ortalaması $99,48 \pm 16,49$ olarak bulunurken, VKİ değerleri 20 ila 35 arasında değişmekte olup, ortalama $29,13 \pm 4,71$ olarak bulundu. Çalışma grubundaki kadınların bazı sosyodemografik özelliklerinin değerlendirilmesi Tablo 5'de sunuldu.

Tablo 5. Çalışma grubundaki kadınların bazı sosyodemografik özelliklerinin değerlendirilmesi

	Ortalama	Medyan	Std. Sapma	Ranj	Minimum	Maksimum
Yaş	28,55	28,50	6,38	22,00	18,00	40,00
Gebelik haftası	35,63	36,00	3,13	10,00	30,00	40,00
Nabız	88,64	87,00	11,49	71,00	69,00	140,00
OAB(mmHg)	99,48	98,00	16,49	74,00	70,00	144,00
VKİ(kg/m²)	29,13	30,00	4,71	18,00	20,00	35,00

Kısaltmalar: OAB; Ortalama Arteriyel Basınç, VKİ; Vücut kitle İndeksi

Çalışmamızda yer alan kadınların, preeklampsi tanısı ve klinik durumun ağırlığına göre yarısı kontrol grubunda yer almakta olup bir çeyreği hafif preeklampsi diğer çeyreği ise ağır preeklampsi grubundadır. Her üç grupta yer alan kadınların çalışma kapsamında yer alan sosyodemografik, gebelik durumu, genel tıbbi ölçümleri ve alınan kanların analiz sonuçlarına göre özelliklerinin karşılaştırılması tablo 6'de sunuldu.

Tablo 6. Çalışma grubunun belirlenen sosyodemografik, gebelik durumu, genel tıbbi ölçümler ve alınan kanların analiz sonuçlarına göre özelliklerinin karşılaştırılması

	Kontrol			Hafif			Ağır			Test Değeri KW; p
	Medyan	Minimum	Maksimum	Medyan	Minimum	Maksimum	Medyan	Minimum	Maksimum	
Yaş	27,00	18,00	40,00	28,00	19,00	40,00	32,50	19,00	40,00	6,668; 0,036
Gebelik haftası	37,00	31,00	40,00	36,00	30,00	40,00	32,50	30,00	39,00	14,892; 0,001
Nabız	85,00	70,00	99,00	90,00	69,00	112,00	97,50	80,00	140,00	15,623; <0,001
SKB(mmHg)	114,0	90,00	138,00	150,00	143,00	159,00	167,50	135,00	205,00	53,370; <0,001
DKB(mmHg)	75,50	60,00	89,00	82,50	67,00	109,00	95,00	73,00	115,00	63,737; <0,001
OAB(mmHg)	87,50	70,00	102,00	104,50	93,00	119,00	120,50	100,00	144,00	52,560; <0,001
VKİ(kg/m²)	27,00	20,00	35,00	32,00	21,00	35,00	32,00	25,00	35,00	15,263; <0,001
AST(U/l)	15,00	9,00	34,00	15,50	10,00	87,00	17,50	9,00	100,00	5,425; 0,066
ALT(U/l)	9,75	6,00	63,00	8,85	6,00	115,00	13,00	6,00	130,00	4,479; 0,107
LDH(U/l)	224,0	164,00	301,00	254,00	180,00	791,00	262,00	121,00	791,00	5,687; 0,058
Ürik Asit(mg/dl)	4,30	2,80	6,10	5,70	3,90	10,80	5,90	3,50	9,60	37,002; <0,001
BUN(mg/dl)	15,00	8,00	32,00	21,00	13,00	65,00	23,00	12,00	34,00	29,280; <0,001
Kreatinin(mg/dl)	,52	,40	,80	,59	,34	,87	,60	,40	,90	4,828; 0,089
Fibrinojen(mg/dl)	381,0	230,00	610,00	425,00	186,00	586,00	419,50	286,00	637,00	5,107; 0,078
WBC(*10³/uL)	10,11	5,97	17,91	10,32	7,77	13,67	11,82	6,88	18,38	8,862; 0,012
Nötrofil(*10³/uL)	7,35	4,38	13,61	7,37	5,20	10,19	8,70	4,10	15,07	5,227; 0,073
Lenfosit(*10³/uL)	2,00	,54	3,47	2,06	1,27	3,40	2,33	1,37	4,59	5,731; 0,057
RDW(*10³/uL)	14,05	12,70	24,20	14,10	11,90	22,50	13,50	12,00	21,30	2,392; 0,302
PLT(*10³/uL)	235,0	118,00	340,00	247,50	140,00	406,00	249,50	42,00	378,00	0,185; 0,911
MPV(fl)	10,30	9,30	13,20	11,20	8,80	13,70	11,30	9,70	13,00	10,212; 0,006
CRP(mg/L)	5,25	,30	17,20	5,20	,30	14,30	12,40	1,30	107,00	4,276; 0,118

Kısaltmalar: SKB; Sistolik Kan Basıncı, DKB; Diyastolik Kan Basıncı, OAB; Ortalama arteriyel Basıncı, VKİ; Vücut Kitle İndeksi, AST; Aspartat aminotransferaz, ALT; Alanin aminotransferaz, LDH; Laktat dehidrogenaz, BUN; Kan üre nitrojeni, WBC; Beyaz küre, RDW; Eritrosit dağılım genişliği, PLT; Platelet, MPV; Ortalama platelet volümü, CRP; C-Reaktif protein

Çalışmada ağır preeklampitik grupta yaş ortalamasının diğer gruplara göre yüksek olduğu belirlendi ($p=0.036$). Gebelik haftası ağır grubundaki kadınlarda daha düşük olarak değerlendirildi ($p<0.001$). SKB, DKB, OAB değerleri ağır preeklampitik grupta, diğer gruplara göre istatistiki olarak yüksek saptandı (her biri için $p<0.05$). Kontrol grubundaki kadınlarda nabız değeri daha yüksek olarak gözlenirken ($p<0.001$), VKİ değeri bu grupta diğer gruplara göre daha düşük olarak belirlendi ($p<0.001$). AST, ALT, LDH, kreatinin, fibrinojen, nötrofil, lenfosit, RDW, PLT, CRP değerleri ile gruplar arasında fark bulunamadı (her biri için $p>0.005$). Çalışmamızda ürik asit ve WBC değerlerinin ağır preeklampitik grupta, MPW değerlerinin ise kontrol grubuna göre hem hafif hem de ağır preeklampitik grupta yüksek olduğu belirlendi.

Çalışma grubunun %51,2'si multipar iken %48,8'i nullipar idi. Çalışma grupları ile parite arasında ilişki bulunamadı ($p>0.005$). Her üç grupta yer alan kadınların parite durumlarının karşılaştırılması tablo 7'de sunuldu

Tablo 7. Her üç grupta yer alan kadınların parite durumlarının karşılaştırılması

		Kontrol*	Hafif*	Ağır*	Toplam**	Test Değeri X^2 ; p
Nullipar	N	16	14	9	39	4,953; 0,084
	%	41,0	35,9	23,1	48,8	
Multipar	N	24	6	11	41	
	%	58,5	14,6	26,8	51,2	
Toplam	N	40	20	20	80	
	%	50,0	25,0	25,0	100,0	

*Satır yüzdesi ** Sütun yüzdesi

Çalışma grubunun genelinde ölçümlenen OAB değerlerinin belirlenen sosyodemografik, gebelik durumu, genel tıbbi ölçümler ve alınan kanların analiz sonuçlarına göre korelasyonlarının değerlendirilmesi tablo 8'te verildi.

Tablo 8. Çalışma grubunun genelinde OAB değerlerinin belirlenen sosyodemografik, gebelik durumu, genel tıbbi ölçümler ve alınan kanların analiz sonuçlarına göre korelasyonları

Özellik	Korelasyon katsayısı r ^s	P değeri
Yaş	,159	0,158
Gebelik haftası	-,382	<0,001
Nabız	,355	<0,001
SKB(mmHg)	,938	<0,001
DKB(mmHg)	,886	<0,001
VKİ(kg/m ²)	,343	0,002
AST(U/l)	,247	0,027
ALT(U/l)	,181	0,109
LDH(U/l)	,279	0,012
Ürik Asit(mg/dl)	,567	<0,001
BUN(mg/dl)	,564	<0,001
Kreatinin(mg/dl)	,247	0,027
Fibrinojen(mg/dl)	,218	0,052
WBC(*10 ³ /uL)	,303	0,006
Nötrofil(*10 ³ /uL)	,211	0,060
Lenfosit(*10 ³ /uL)	,298	0,007
RDW(*10 ³ /uL)	-,174	0,123
PLT(*10 ³ /uL)	,046	0,684
MPW(fl)	,362	0,001
CRP(mg/L)	,071	0,533

Kısaltmalar: SKB; Sistolik Kan Basıncı, DKB; Diyastolik Kan Basıncı, VKİ; Vücut Kitle İndeksi, AST; Aspartat aminotransferaz, ALT; Alanin aminotransferaz, LDH; Laktat dehidrogenaz, BUN; Kan üre nitrojeni, WBC; Beyaz küre, RDW; Eritrosit dağılım genişliği, PLT; Platelet, MPV; Ortalama platelet volümü, CRP; C-Reaktif protein

Yapılan değerlendirmede OAB değerlerinin nabız, SKB, DKB, VKİ, LDH, ürik asit, BUN, WBC, lenfosit ve MPW değerlerinin artışı ile arttığı gözlenirken gebelik haftasının azalması ile artıyor idi (her biri için p<0,05). Gebelik haftası, nabız, SKB, DKB, ürik asit, BUN ve MPW ile güçlü bir korelasyon gösterdiği izlenmektedir. Çalışmada OAB değerlerinin yaş, AST, ALT, kreatinin, fibrinojen, nötrofil, RDW, PLT ve CRP değerleri ile arasında herhangi bir korelasyon olmadığı saptandı (her biri için p>0.05).

Çalışma grubunun genelinde ürik asit değerlerinin belirlenen sosyodemografik, gebelik durumu, genel tıbbi ölçümler ve alınan kanların analiz sonuçlarına göre korelasyonları Tablo 9’de verildi.

Tablo 9. Çalışma grubunun genelinde ürik asit değerlerinin belirlenen sosyodemografik, gebelik durumu, genel tıbbi ölçümler ve alınan kanların analiz sonuçlarına göre korelasyonları

Özellik	Korelasyon katsayısı r ^s	P değeri
Yaş	0,152	0,178
Gebelik haftası	-0,112	0,321
Nabız	,344	0,002
SKB(mmHg)	,565	0,000
DKB(mmHg)	,394	0,000
OAB(mmHg)	,567	0,000
VKİ(kg/m ²)	,410	0,000
AST(U/l)	0,064	0,575
ALT(U/l)	0,067	0,555
LDH(U/l)	,277	0,013
BUN(mg/dl)	,540	0,000
Kreatinin(mg/dl)	,317	0,004
Fibrinojen(mg/dl)	0,123	0,277
WBC(*10 ³ /uL)	,276	0,013
Nötrofil(*10 ³ /uL)	0,201	0,074
Lenfosit(*10 ³ /uL)	,354	0,001
RDW(*10 ³ /uL)	-0,199	0,076
PLT(*10 ³ /uL)	0,185	0,101
MPW(fl)	,258	0,021
CRP(mg/L)	,248	0,027

Kısaltmalar: SKB; Sistolik Kan Basıncı, DKB; Diyastolik Kan Basıncı, OAB; Ortalama arteryel Basıncı, VKİ; Vücut Kitle İndeksi, AST; Aspartat aminotransferaz, ALT; Alanin aminotransferaz, LDH; Laktat dehidrogenaz, BUN; Kan üre nitrojeni, WBC; Beyaz küre, RDW; Eritrosit dağılım genişliği, PLT; Platelet, MPV; Ortalama platelet volümü, CRP; C-Reaktif protein

Yapılan değerlendirmede ürik asit değerlerinin nabız, SKB, DKB, OAB, VKİ, LDH, BUN, kreatinin, WBC, lenfosit, MPV ve CRP değerlerinin artışı ile artıyor idi (her biri için p<0,05). SKB, DKB, OAB, VKİ, BUN ve lenfosit değerleri ile ürik asit arasında güçlü bir korelasyon gösterdiği izlenmektedir. Çalışmada ürik

asit değerlerinin yaş, gebelik haftası, AST, ALT, fibrinojen, nötrofil, RDW ve PLT değerleri ile arasında herhangi bir korelasyon olmadığı saptandı (her biri için $p>0.05$).

Çalışma gruplarında SCUBE-1 değerleri 1,92 ila 39,61 ng/ml arasında değişmekte iken, ortalama $7,66\pm 9,04$ ng/ml olarak değerlendirildi. Çalışma grubunun genelinde ortalama SCUBE-1 değerlerinin dağılımı tablo 10'da verildi.

Tablo 10. Çalışma gruplarının genelinde ortalama SCUBE-1 değerlerinin dağılımı

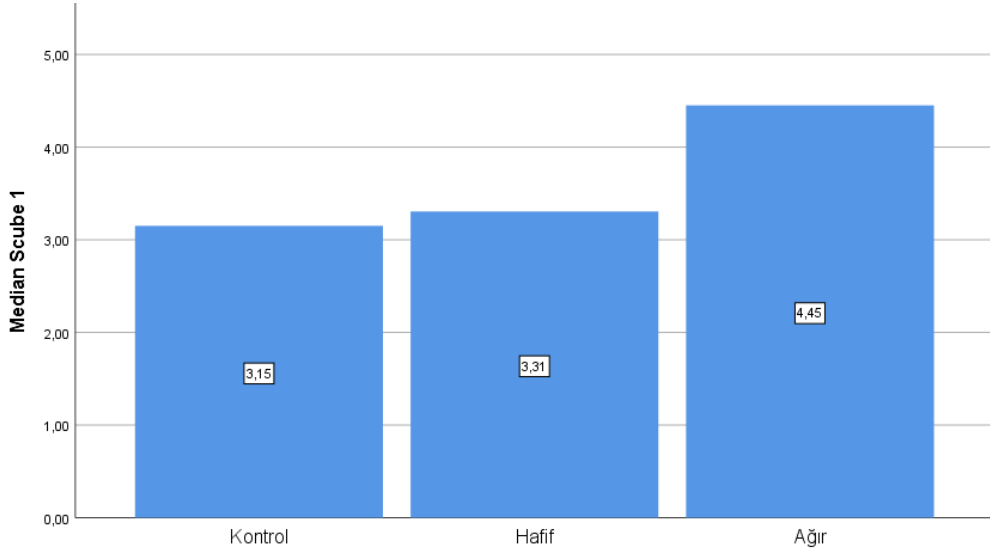
SCUBE-1 değerleri n=80	
Ortalama	7,6629
Medyan	3,6400
Standart sapma	9,04482
Ranj	37,69
Minimum	1,92
Maksimum	39,61

Kontrol grubunda yer alan bireylerin SCUBE-1 değerlerinin medyanı 3,15 (ng/ml) olarak bulunmuşken, hafif preeklampatik grupta 3,30 (ng/ml) ağır preeklampatik grupta ise 4,45 (ng/ml) olarak değerlendirilmiştir.

Kontrol, hafif ve ağır preeklampatik gruplar arasındaki kadınların SCUBE-1 düzeyleri arasında istatistiksel fark bulunamamıştır ($p=0.080$). Çalışma grubunda her üç grup içerisinde SCUBE-1 değerlerinin karşılaştırılması tablo 11'de ve grafik 1'de verildi.

Tablo 11. Çalışma grubunda her üç grup içerisinde SCUBE-1 değerlerinin karşılaştırılması

	Grup									P değeri KW; p
	Kontrol			Hafif			Ağır			
	Medyan	Minimum	Maksimum	Medyan	Minimum	Maksimum	Medyan	Minimum	Maksimum	
SCUBE-1. değerleri (ng/ml)	3,15	1,96	36,60	3,30	1,92	32,60	4,45	3,01	39,61	5,049; 0,080



Grafik 1. Çalışma grubunda her 3 grup içerisinde SCUBE-1 değerlerinin karşılaştırılması.

Çalışma grubunun genelinde SCUBE-1 değerlerinin belirlenen sosyodemografik, gebelik durumu, genel tıbbi ölçümler ve alınan kanların analiz sonuçlarına göre korelasyonları tablo 12’de verildi.

Tablo 12. Çalışma grubunun genelinde SCUBE-1 değerlerinin belirlenen sosyodemografik, gebelik durumu, genel tıbbi ölçümler ve alınan kanların analiz sonuçlarına göre korelasyonları

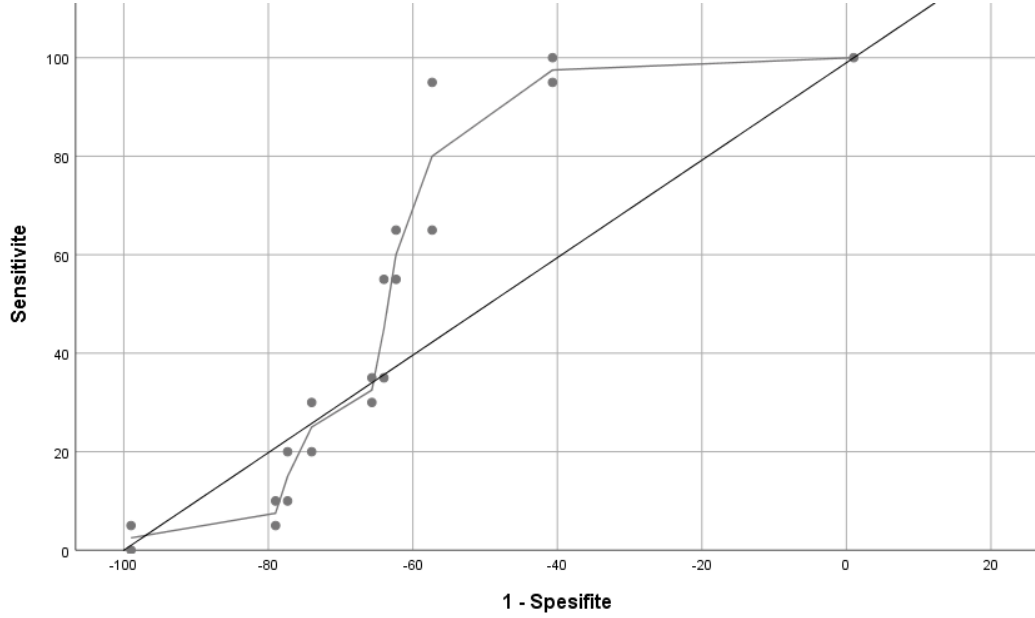
Özellik	Korelasyon katsayısı r ^s	P değeri
Yaş	-0,189	0,093
Gebelik haftası	-0,058	0,608
Nabız	0,119	0,294
SKB(mmHg)	0,157	0,163
DKB(mmHg)	0,186	0,099
OAB(mmHg)	0,185	0,100
VKİ(kg/m ²)	-0,037	0,741
AST(U/l)	0,152	0,179
ALT(U/l)	-0,028	0,806
LDH(U/l)	0,210	0,061
Ürik Asit(mg/dl)	0,161	0,153
BUN(mg/dl)	0,014	0,902
Kreatinin(mg/dl)	0,170	0,131
Fibrinojen(mg/dl)	-0,048	0,675
WBC(*10 ³ /uL)	0,261	0,020
Nötrofil(*10 ³ /uL)	0,218	0,052
Lenfosit(*10 ³ /uL)	0,216	0,055
RDW(*10 ³ /uL)	0,040	0,724
PLT(*10 ³ /uL)	-0,032	0,778
MPV(fl)	0,188	0,095
CRP(mg/L)	-0,188	0,096

Kısaltmalar: SKB; Sistolik Kan Basıncı, DKB; Diyastolik Kan Basıncı, OAB; Ortalama arteriyel Basıncı, VKİ; Vücut Kitle İndeksi, AST; Aspartat aminotransferaz, ALT; Alanin aminotransferaz, LDH; Laktat dehidrogenaz, BUN; Kan üre nitrojeni, WBC; Beyaz küre, RDW; Eritrosit dağılım genişliği, PLT; Platelet, MPV; Ortalama platelet volümü, CRP; C-Reaktif protein

Yapılan değerlendirmede SCUBE-1 değerlerinin WBC değerleri ile pozitif yönde zayıf bir korelasyonu olduğu gözlemlendi (p:0.020). SCUBE-1 değerlerinin yaş, gebelik haftası, nabız, SKB, DKB, VKİ, AST, ALT, LDH, ürik asit, BUN, kreatinin, fibrinojen, nötrofil, lenfosit, RDW, PLT, MPV ve CRP değerleri ile bir korelasyon bulunamadı (her biri için p>0.05).

Preeklampsili kadınlarda SCUBE-1 incelemesi için yapılan ROC analizinin (Grafik 1) tanısal performansı anlamlı bulunmuştur(p=0.049) [Eğri altında kalan alan (AUC)= 0,6658, (CI 95% = 0.5515–0.7674)]. ROC analizi en uygun sensitivite (%95,0) ve spesifite (%58,3) için cut-off değerini >3,36 olarak belirlemiştir.

Preeklampsili kadınlarda SCUBE-1 inceleme için yapılan ROC analizi tanımlayıcı değerler tablo 13’da, belirlenen spesifite, sensitivite ve cut off değerleri tablo 14’da verildi.



Grafik 2. Preeklampsili kadınlarda SCUBE-1 inceleme için yapılan ROC analizi

Tablo 13. Preeklampsili kadınlarda SCUBE-1 inceleme için yapılan ROC analizinin tanımlayıcı değerleri

Değişken	SCUBE-1 düzeyi	
Sınıflama kriteri	Ağır preeklampsi var olma durumu	
Örnek büyüklüğü	N	80
Pozitif grup:	VAR = 1	20
Negatif grup:	YOK = 0	60
Durum sıklığı (%)	25	
Eğri altında kalan alan (AUC)	0,665833	
Standard hata	0,0589	
95% GA	0,551545-0,767433	
z istatistik	2,816	
P değeri (Area=0.5)	0,0049	
Youden index J	0,5333	
Cut off	>3,36	

Tablo 14. Preeklampsili kadınlarda SCUBE-1 incelemesi için yapılan ROC analizinin spesifite, sensitivite ve cut off değerleri

CUT OFF	Sensitivite	95% GA	Spesifite	95% GA	+LR	-LR	+PV	-PV
≥1,92	100,00	83,2 - 100,0	0,00	0,0 - 6,0	1,00		≥1,92	100,00
>2,89	100,00	83,2 - 100,0	41,67	29,1 - 55,1	1,71	0,00	>2,89	100,00
>3,01	95,00	75,1 - 99,9	41,67	29,1 - 55,1	1,63	0,12	>3,01	95,00
>3,36	95,00	75,1 - 99,9	58,33	44,9 - 70,9	2,28	0,086	>3,36	95,00
>3,69	65,00	40,8 - 84,6	58,33	44,9 - 70,9	1,56	0,60	>3,69	65,00
>3,85	65,00	40,8 - 84,6	63,33	49,9 - 75,4	1,77	0,55	>3,85	65,00
>3,91	55,00	31,5 - 76,9	63,33	49,9 - 75,4	1,50	0,71	>3,91	55,00
>3,94	55,00	31,5 - 76,9	65,00	51,6 - 76,9	1,57	0,69	>3,94	55,00
>4,91	35,00	15,4 - 59,2	65,00	51,6 - 76,9	1,00	1,00	>4,91	35,00
>5,23	35,00	15,4 - 59,2	66,67	53,3 - 78,3	1,05	0,98	>5,23	35,00
>5,25	30,00	11,9 - 54,3	66,67	53,3 - 78,3	0,90	1,05	>5,25	30,00
>6,11	30,00	11,9 - 54,3	75,00	62,1 - 85,3	1,20	0,93	>6,11	30,00
>6,12	20,00	5,7 - 43,7	75,00	62,1 - 85,3	0,80	1,07	>6,12	20,00
>7,61	20,00	5,7 - 43,7	78,33	65,8 - 87,9	0,92	1,02	>7,61	20,00
>9,12	10,00	1,2 - 31,7	78,33	65,8 - 87,9	0,46	1,15	>9,12	10,00
>11,22	10,00	1,2 - 31,7	80,00	67,7 - 89,2	0,50	1,12	>11,22	10,00
>13,77	5,00	0,1 - 24,9	80,00	67,7 - 89,2	0,25	1,19	>13,77	5,00
>36,6	5,00	0,1 - 24,9	100,00	94,0 - 100,0		0,95	>36,6	5,00
>39,61	0,00	0,0 - 16,8	100,00	94,0 - 100,0		1,00	>39,61	0,00

Çalışma grubunda yapılan ROC analizine göre en yüksek sensitivite ve spesifite değerlerinin kesiştiği SCUBE-1 değerleri 3,36 (ng/ml) ve üzeri olan bireyler ağır preeklampatik grupta olarak değerlendirilmektedir.

5. TARTIŞMA

Çeşitli çalışmalarda preeklampsinin patofizyolojisi halen net olarak açıklanamamakla birlikte endotel hasarının bu durumun nedeni olabileceği yönünde bilgiler mevcuttur. Özellikle oksidatif stres, dolaşım yetersizliği ve inflamasyonun, metabolik anormalliklere ve endotel disfonksiyonuna neden olarak preeklampsiye yol açtığı düşünülmektedir (153). Preeklampsiyi açıklamak için birden fazla teori öne sürülmüştür. Öne sürülen bir mekanizma, gebenin bağışıklık sistemindeki değişikliklerin artmış inflamatuvar yanıtı neden olması ile hatalı plasantasyonun oluşması ve bunun sonucunda kapiller geçirgenlikte artış, mikro düzeyde tromboz ve artmış vasküler tonusun meydana gelmesidir (154).

SCUBE-1 yeni tanımlanmış, salgılanabilen, erken embriyogenez süresince belirlenen hücre yüzey proteindir. Embriyonik ekspresyona ek olarak, SCUBE-1'in endotelium ve plateletlerde eksprese olduğu da bilinmektedir (108),(153),(155). Platelet aktivasyonu sonrası, SCUBE-1 ekspresyonu artar ve SCUBE-1 hücre yüzeyine doğru yer değiştirir, ayrılır ve dolaşıma küçük çözünür parçacıklar olarak salınır. Dolaşımdaki bu parçacıklar, trombotik durumlarda platelet-platelet adezyonunu ve aglütinasyonunu artırır (9). Literatürde SCUBE-1'in özellikle de tromboz ile seyreden iskemik olaylarda da arttığı gösterilmiştir. Türkmen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mezenter iskemili ve pulmoner embolili hastalarda (115), Dai ve arkadaşlarının yaptığı akut koroner sendromlu hastalarda ve akut iskemik inme hastalarında benzer şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (11).

SCUBE-1 düzeylerinin oksidatif stres durumunda yükseldiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Turen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada testis torsiyonunda ve Uyanıkoğlu ile arkadaşlarının yapmış olduğu over torsiyonun erken tanısına yönelik çalışmalarda SCUBE-1 seviyelerinin arttığı bildirilmektedir (115)(115)(115)(115) (115)(156)(157).

Yapılan son çalışmalarda kanser ile trombozun yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Branz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada renal hücreli karsinomlarda ve Katoh ile arkadaşlarının yapmış olduğu gastrik kanserli hastalarda SCUBE-1 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (158)(159).

SCUBE-1 düzeylerinin endotel hasarı ile seyreden aterosklerotik vasküler patolojilerde de yükseldiği tespit edilmiştir. Özkan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hipertansif hastalarda ve Güzel ile arkadaşlarının yapmış olduğu esansiyel hipertansiyonlu hastalarda SCUBE-1 seviyelerinin arttığı izlenmiştir (160)(161).

SCUBE-1' anjiogenez mekanizmasında rol aldığı bilinmektedir. Capkın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada psöriyazis de serum SCUBE-1 düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (162).

Ayrıca kanama diyatezi ile seyreden Kırım Kongo Kanamalı Ateş (KKKA) hastalığında da SCUBE-1 düzeyleri araştırılmış ve sağlıklı kişilere oranla daha yüksek tespit edilmiştir (116).

Bu tez çalışmasının amacı, inflamatuvar bir hastalık olan ve endotel disfonksiyonu ile seyreden preeklampside yine rol aldığı düşünülen SCUBE-1 düzeylerinin, hafif ve ağır preeklampitik gebeler ile normal sağlıklı gebelerde değerlendirilmesidir. İnaktive trombositlerde depolanan SCUBE-1 molekülü, trombin aktivasyonu ile salgılanarak trombüs yapısına katılır (9). Akut koroner sendrom ve iskemik serebrovasküler olayda SCUBE-1 değerlerinin plazma konsantrasyonlarının araştırıldığı çalışmada, semptomların başlangıcından en erken 6 saat, en geç 84 saate kadar plasmada tespit edileildiğini ve akut trombotik olayda biobelirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (11). Preeklampsi patogenezindeki anormal trofoblastik invazyon ve maternal spiral arterlerin yeniden yapılanmasındaki yetersizlikler, plasental iskemi ve hipoksiye yol açan, lümen içerisinde tromboz ve aterom plakların oluşmasına neden olmaktadır (153).

Çalışmamızda, ağır preeklampitik grupta yaş ortalamasının diğer gruplara göre yüksek olduğu belirlendi. Ağır preeklampsi grubunda, hafif preeklampsi grubuna göre daha fazla küçük hafta gebelik saptandı. SKB, DKB, OAB değerleri ağır preeklampitik grupta, diğer gruplara göre istatistiki olarak yüksek saptandı. Bu saptamalar hastalığın klinik tanımının doğasına uygun bir sonuç olarak değerlendirilmektedir.

Gruplar arasında AST, ALT, LDH, kreatinin, fibrinojen, nötrofil, lenfosit, RDW, PLT ve CRP değerleri ile gruplar arasında fark bulunamadı. Güzeltaş'ın benzer hasta grupları ile gerçekleştirdiği tez çalışmasında da normal, hafif ve ağır preeklampitik grupta yapılan istatistiki değerlendirmede gruplar arasında gebelik

sayısı, parite, AST, LDH, kreatinin, fibrinojen, nötrofil, RDW, PLT değerleri açısından istatistiki bir fark saptanmamıştır (163).

Bu durum çalışma için seçilen gruplar tüm bu klinik belirteçler açısından benzer olarak seçildiğini göstermektedir. Tzur ve arkadaşların yaptıkları çalışmalarında preeklampsili hastalarda birinci trimester da artmış trombosit düzeyleri gözlemlemişlerdir (164). Bu durum plasenta da oluşan hipoksinin, eritropoetin salgısını arttırarak kemik iliği aktivitesini artmasından kaynaklanmış olabilir (165). Yapılan çalışmalar klinik olarak preeklampsisi tablosu oluşmadan önce trombositlerin aktive olduğunu gösterilmiş ve trombosit aktivasyonu tanı aracı olarak tanımlamıştır (166,167).

Çalışmamızda ürik asit ve WBC değerlerinin ağır preeklampitik grupta, MPW değerlerinin ise kontrol grubuna göre hem hafif hem de ağır preeklampitik grupta yüksek olduğu belirlendi. Bazı çalışmalarda artmış ortalama trombosit hacmi (MPV) aterosklerozun başlangıcı ve progresyonu ile ilişkili olarak tespit edilmiştir (168)(169). Öte yandan Çintesan ve arkadaşlarının çalışmasına göre preeklampitik kadınlarda normal gebelere göre hemoglobin, lenfosit, nötrofil, platelet, PDV, RDW, MPV, PCT sistemik inflamasyon markerları benzer olarak rapor edilmiştir (170).

CRP inflamatuvar mediatör etkisi ve son ürünleri ile hücrel proliferasyona, lipid birikimine ve trombozise neden olmaktadır. Ayrıca kompleman sisteminin aktivasyonu ve doku faktörlerinin üretimi de artarak tromboembolik hadiselerle yol açar (171). CRP düzeyindeki artış bu nedenle birçok organı etkileyerek fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir. Çalışmamızda CRP düzeyleri gruplar arasında benzer olarak bulunmuştur. Aksine Üstün ve arkadaşları 5mg/L üzerindeki CRP değerlerinin preeklampitik hastalar için ciddi risk oluşturduğunu ve kontrol grubuna göre yaklaşık 60 kat riskin arttığını bildirmişlerdir (172). Vickers ve arkadaşları da yakın zamanda preeklampsisi öyküsü olan kadınların CRP seviyelerini arttırdığı göstermiştir(173).

Çalışma grubunun %51,2'si multipar iken %48,8'i nullipar idi. Çalışma grupları ile parite arasında ilişki bulunamadı. Yapılan değerlendirmede OAB değerlerinin nabız, SKB, DKB, VKİ, LDH, ürik asit, BUN, WBC, lenfosit ve MPW değerlerinin artışı ile arttığı gözlenmiş, gebelik haftası büyük olan gebelerde, OAB daha yüksek bulunmuştur. Gebelik haftası, nabız, SKB, DKB, ürik asit, BUN, MPW

ile güçlü bir korelasyon gösterdiği izlenmektedir. Çalışmada OAB değerlerinin yaş, AST, ALT, kreatinin, fibrinojen, nötrofil, RDW-CV, PLT ve CRP değerleri ile arasında herhangi bir korelasyon olmadığı saptandı.

Güzeltaşın çalışmasında “OAB değerlerinin yaş, nabız, SKB, DKB, VKİ, ALT, ürik asit, BUN, kreatinin, WBC, lenfosit, MPW ve CRP değerleri ile birlikte artış gösterdiği, SKB ve DKB değerleri ile pozitif yönde güçlü, diğer değişkenler ile orta ve zayıf bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Öte yandan OAB değerlerinin gebelik haftası ile negatif yönde zayıf bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur (163). Bu durum OAB’nin birçok parametre ile ilişkili olduğunu ve hastalığın seyrinde önemli bir marker olarak saptandığını göstermektedir.

Yapılan değerlendirmede ürik asit değerlerinin nabız, SKB, DKB, OAB, VKİ, LDH, BUN, kreatinin, WBC, lenfosit, MPW ve CRP değerlerinin artışı ile arttığı saptandı. SKB, DKB, OAB, VKİ, BUN ve lenfosit değerleri ile ürik asit arasında güçlü bir korelasyon gösterdiği izlendi. Çalışmada ürik asit değerlerinin yaş, gestasyonel hafta, AST, ALT, fibrinojen, nötrofil, RDW-CV ve PLT değerleri ile arasında herhangi bir korelasyon göstermediği saptandı. Preeklampsinin tanısında serumda ürik asit tayini bilinen en eski yöntemlerden biridir. Her ne kadar bazı literatür çalışmalarında ürik asit artışı ile hipertansiyon arasında bir ilişki olmadığı ifade edilmekte ise de Sagen ve arkadaşlarının çalışmasında preeklampside ürik asit düzeyleri arttığı ifade edilmektedir (174,175).

Çalışmamızda da bununla uyumlu olarak ürik asit değerlerinin diğer hastalık bulguları ile korelasyon gösterdiği izlenmektedir.

Kontrol grubunda yer alan bireylerin SCUBE-1 değerlerinin medyanı 3,15 olarak bulunmuşken, hafif preeklampitik grupta 3,30, ağır preeklampitik grupta ise 4,45 olarak değerlendirilmiştir. Kontrol, hafif ve ağır preeklampitik gruptalar ile kadınların SCUBE-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Tamer’in tez çalışmasında da bildirildiği üzere onun çalışma grubunda da şiddetli preeklampsisi ve şiddetli olmayan preeklampsisi grupları arasında SCUBE-1 düzeyleri arasında fark bulunamamıştır (176).

Yapılan değerlendirmede SCUBE-1 değerlerinin WBC değerleri ile pozitif yönde zayıf bir korelasyonu olduğu gözlemlendi. SCUBE-1 değerlerinin yaş, gebelik haftası, nabız, SKB, DKB, VKİ, AST, ALT, LDH, ürik asit, BUN, kreatinin,

fibrinojen, nötrofil, lenfosit, RDW-CV, PLT, MPW ve CRP değerleri ile bir korelasyonu bulunamadı.

Tamer'in tez çalışmasında SCUBE-1 biyobelirtecinin preeklampsisi tanı, şiddet, prognoz tayininde değerliliği bulunmamaktadır denilmekte iken (176), bizim tez çalışmamızda preeklampsili kadınlarda SCUBE-1 incelemesi için yapılan ROC analizinin tanısal performansı anlamlı bulunmuştur. ROC analizi en uygun sensitivite ve spesifite için cut-off değerini $>3,36$ olarak belirlemiştir. Bu konuyla ilgili yapılan bir tez çalışması olsa da, günümüze kadar literatürde bu konuyla ilgili herhangi bir yayın bulunmamaktadır. Bundan dolayı, SCUBE-1'in preeklampsisi tanısı ve şiddetini belirlemek için daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hipertansiyonda SCUBE-1 değerlerinin daha yüksek olduğu saptandığından dolayı, preeklampsisi patogeneğinde SCUBE-1'in rol alabileceği düşünülmektedir. Oluşan endotel hasarında SCUBE-1 değerlerinin yükselmesinden dolayı akut iskemi ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (10)(177). SCUBE-1 değerlerinin artışı laboratuvar farelerinde yalnız başına erken dönem mezenter iskemisini yakalamada etkin olarak kullanılabilir görünmektedir (178).

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda kontrol grubundaki kadınlarda nabız değeri daha yüksek olarak gözlenirken, VKİ değeri bu grupta diğer gruplara göre daha düşük olarak belirlendi. AST, ALT, LDH, kreatinin, fibrinojen, nötrofil, lenfosit, RDW-CV, PLT, CRP değerleri ile gruplar arasında fark bulunamadı. Ürik asit ve WBC değerlerinin ağır preeklampitik grupta, MPW değerlerinin ise kontrol grubuna göre hem hafif hem de ağır preeklampitik grupta yüksek olduğu belirlendi. Çalışma grubunun %51,2'si multipar iken %48,8'i nullipar idi. Çalışma grupları ile parite arasında ilişki bulunamadı ($p>0.005$).

Çalışmamızda OAB değerlerinin nabız, SKB, DKB, VKİ, LDH, ürik asit, BUN, WBC, lenfosit ve MPW değerlerinin artışı ile arttığı gözlenmiş ve gebelik haftası büyük olan gebelerde, OAB daha yüksek bulunmuştur. Gestasyonel hafta, nabız, SKB, DKB, ürik asit, BUN, MPW güçlü bir korelasyon gösterdiği izlenmektedir. OAB değerlerinin yaş, AST, ALT, kreatinin, fibrinojen, nötrofil, RDW-CV, PLT ve CRP değerleri ile arasında herhangi bir korelasyon olmadığı saptandı.

Çalışmamızda saptanan ürik asit değerlerinin nabız, SKB, DKB, OAB, VKİ, LDH, BUN, kreatinin, WBC, lenfosit, MPW ve CRP değerlerinin artışı ile arttığı saptandı. SKB, DKB, OAB, VKİ, BUN ve lenfosit değerleri ile ürik asit arasında güçlü bir korelasyon olduğu izlendi. Çalışmada ürik asit değerlerinin yaş, gestasyonel hafta, AST, ALT, fibrinojen, nötrofil, RDW-CV ve PLT değerleri ile arasında herhangi bir korelasyon olmadığı saptandı.

Çalışmamızda Kontrol grubunda yer alan bireylerin SCUBE-1 değerlerinin medyanı 3,15 olarak bulunmuşken, hafif preeklampitik grupta 3,30, ağır preeklampitik grupta ise 4,45 olarak değerlendirilmiştir. Kontrol, hafif ve ağır preeklampitik gruptalar ile kadınların SCUBE-1 düzeyleri arasında fark bulunamamıştır. Yapılan değerlendirmede SCUBE-1 değerlerinin WBC değerleri ile pozitif yönde zayıf bir korelasyonu olduğu gözlemlendi. SCUBE-1 değerlerinin yaş, gebelik haftası, nabız SKB, DKB, VKİ, AST, ALT, LDH, ürik asit, BUN, kreatinin, fibrinojen, nötrofil, lenfosit, RDW-CV, PLT, MPW ve CRP değerleri ile bir korelasyon bulunamadı. Preeklampsisi tanımlı kadınlarda SCUBE-1 incelemesi için yapılan ROC analizinin

tanısal performansı anlamlı bulunmuştur. ROC analizi en uygun sensitivite ve spesifite için cut-off değerini $>3,36$ olarak belirlemiştir. Çalışma grubunda yapılan ROC analizine göre en yüksek sensitivite ve spesifite değerlerinin kesiştiği SCUBE-1 değerleri 3,36 ve üzeri olan bireyler ağır preeklampatik grupta olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmamızda gruplar arası SCUBE-1 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamış olsa da, ROC analizinin anlamlı çıkmasından dolayı, örneklem büyüklüğü daha geniş olan çalışmaların, SCUBE-1'in preeklampsisi tanısı ve şiddetini belirlemekteki yerini daha net olarak belirleyebileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızın daha büyük çalışma gruplarında, tekrarlayan çalışmalarda değerlendirilmesinin SCUBE-1 düzeylerinin preeklampsinin tanısı ve şiddetini belirlemedeki rolünün ortaya çıkarılmasında etkili olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. RW. Gifford, PA. August, G. Cunningham, LA. Green ML. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2000;
2. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2013;
3. Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2013.
4. Cerrahpaşa İÜ, Fakültesi T, Dalı PB. Gebelikte Hipertansiyon/Tanım ve Sınıflandırma Cihat ŞEN, Rıza MADAZLI, Vildan OCAK. Vol. 1, Perinatoloji Dergisi. 1993.
5. Burton G, Yung H, Placenta TC-D-, 2009 undefined. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset. Elsevier [Internet]. [cited 2019 Jul 25]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0143400408003755>
6. Hypertension BH-, 2008 undefined. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. Am Hear Assoc [Internet]. [cited 2019 Jul 25]; Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107607>
7. Grimmond S, Larder R, Hateren N Van, Genomics PS-, 2000 undefined. Cloning, mapping, and expression analysis of a gene encoding a novel mammalian EGF-related protein (SCUBE1). Elsevier [Internet]. [cited 2019 Jul 25]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0888754300963705>
8. Yang R-B, Kin Domingos Ng C, Wasserman SM, Colman SD, Shenoy S, Mehraban F, et al. Identification of a Novel Family of Cell-surface Proteins Expressed in Human Vascular Endothelium*. 2002; Available from: <http://www.jbc.org/>
9. Tu C, Su Y, Huang Y, Tsai M, ... LL-C, 2006 undefined. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. academic.oup.com [Internet]. [cited 2019 Jul 25]; Available from: <https://academic.oup.com/cardiovascres/article-abstract/71/3/486/338301>
10. Lindemann S, Gawaz M. SCUBE1—a new scoop in vascular biology? 2006 [cited 2019 Jul 25]; Available from: <https://academic.oup.com/cardiovascres/article-abstract/71/3/414/337455>
11. Dai D-F, Thajeb P, Tu C-F, Chiang F-T, Chen C-H, Yang R-B, et al. Plasma Concentration of SCUBE1, a Novel Platelet Protein, Is Elevated in Patients With Acute Coronary Syndrome and Ischemic Stroke. 2008;
12. Sibai BM. High-Risk Pregnancy Series: An Expert's View Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. 2003;
13. Kuklina E V., Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the united states. Obstet Gynecol. 2009;
14. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. CMAJ. 1997;157(6).
15. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstet Gynecol [Internet]. 2019 Jan [cited 2019 Aug 17];133(1):e1–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30575675>
16. Gynecol AC of O and G-O, 2001 undefined. ACOG practice bulletin. Chronic hypertension in pregnancy, no. 29.
17. Glinianaia S, Rankin J, Reproduction CW-H, 2008 undefined. Congenital anomalies in twins:

- a register-based study. *academic.oup.com* [Internet]. [cited 2019 Jul 25]; Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-abstract/23/6/1306/587935>
18. Campbell DM, Templeton A. Maternal complications of twin pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 2004;
 19. Sibai B, Hauth J, Caritis S, ... ML-A journal of, 2000 undefined. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. Elsevier [Internet]. [cited 2019 Jul 25]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937800703504>
 20. Bernstein PS, Morton CH. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period Disparities in NICU quality of care: a qualitative study of family and clinician accounts View project NICU Safety Culture View project. 2017; Available from: www.anesthesia-analgesia.org
 21. Williams D. Long-term complications of preeclampsia. *Semin Nephrol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2019 Aug 28];31(1):111–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21266269>
 22. Louis Weinstein. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy: Commentary. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;
 23. Martin JN, Blake PG, Perry KG, McCaul JF, Hess LW, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1991 Jun [cited 2019 Jul 31];164(6 Pt 1):1500–9; discussion 1509-13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2048596>
 24. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1990 Feb [cited 2019 Jul 31];162(2):311–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2309811>
 25. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2004 May [cited 2019 Jul 31];103(5 Pt 1):981–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15121574>
 26. Martin JN, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1999 Jun [cited 2019 Jul 31];180(6 Pt 1):1373–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10368474>
 27. Tomsen TR. HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) presenting as generalized malaise. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1995 Jun [cited 2019 Jul 31];172(6):1876–8; discussion 1878-80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7778647>
 28. Gabbe SG. *Obstetrics Normal and Problem Pregnancies*. 2014. 365 p.
 29. Cooray SD, Edmonds SM, Tong S, Samarasekera SP, Whitehead CL. Characterization of symptoms immediately preceding eclampsia. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Nov [cited 2019 Aug 1];118(5):995–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22015866>
 30. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2000 Feb [cited 2019 Aug 1];182(2):307–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10694329>
 31. Moise K, Gynecology AJ-AJ of O&, 2010 undefined. There is NO diagnosis of twins. *ajog.org* [Internet]. [cited 2019 Jul 25]; Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(09\)02244-3/abstract](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(09)02244-3/abstract)
 32. Scardo J, Ellings J, and RN-A journal of obstetrics, 1995 undefined. Prospective determination of chorionicity, amnionity, and zygosity in twin gestations. Elsevier [Internet]. [cited 2019 Jul 25]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002937895906193>
 33. Duvekot JJ, Steegers EAP, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia.

- Lancet [Internet]. 2010;376:631–44. Available from: www.thelancet.com
34. Von Dadelszen P, Magee LA. Antihypertensive Medications in Management of Gestational Hypertension-Preeclampsia.
 35. Leeman L, Dresang LT. Hypertensive Disorders of Pregnancy [Internet]. Vol. 93. 2016. Available from: www.aafp.org/afp
 36. Mol B, Roberts C, Thangaratinam S, Lancet LM-T, 2016 undefined. Pre-eclampsia. Elsevier [Internet]. [cited 2019 Jul 25]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673615000707>
 37. gov/nchs/data/nvsr/nvsr61/nvsr61_05 JM cdc., 2012 undefined. Births: final data for 2010. National vital statistics reports. ci.nii.ac.jp [Internet]. [cited 2019 Jul 25]; Available from: <https://ci.nii.ac.jp/naid/20001306674/>
 38. Mastroiacovo P, Castilla EE, Arpino C, Botting B, Cocchi G, Goujard J, et al. Congenital malformations in twins: An international study. *Am J Med Genet.* 1999;
 39. Gabbe SG. *Obstetrics Normal and Problem Pregnancies.* 2014. 663 p.
 40. Lindheimer M, Conrad K, Karumanchi S. Seldin and Giebisch's *The Kidney.* 4th ed. 2008. 2339–98 p.
 41. Cunningham F, Leveno K, Hauth J. *Williams Obstetrics.* 23th ed. 2009. 706–756 p.
 42. Perinatology LD-S in, 2009. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Elsevier [Internet]. [cited 2019 Jul 25]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146000509000214>
 43. Caughey A, Stotland N, ... AW-O&, 2005 undefined. Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. *journals.lww.com* [Internet]. [cited 2019 Jul 25]; Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2005/07000/Maternal_Ethnicity,_Paternal_Ethnicity,_and.26.aspx
 44. Khan K, Wojdyla D, Say L, lancet AG-T, 2006 undefined. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Elsevier [Internet]. [cited 2019 Jul 25]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673606683979>
 45. Villar J, Betran A, WHO/RHR MG-, 2001 undefined. Epidemiological basis for the planning of maternal health services.
 46. Ngoc N, Merialdi M, ... HA-A-B of the W, 2006 undefined. Causes of stillbirths and early neonatal deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries. *SciELO Public Heal* [Internet]. [cited 2019 Jul 25]; Available from: https://www.scielo.org/scielo.php?pid=S0042-96862006000900012&script=sci_arttext&tlng=en
 47. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi J-M. *Vascular Health and Risk Management Dovepress Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. Vasc Health Risk Manag* [Internet]. 2011;467–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S20181>
 48. Duckitt K, Bmj DH-, 2005 undefined. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *bmj.com* [Internet]. [cited 2019 Jul 25]; Available from: <https://www.bmj.com/content/330/7491/565?iframe=true&width=100%25&height=100%25>
 49. Bartsch E, Medcalf K, Park A, Bmj JR-, 2016 undefined. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *bmj.com* [Internet]. [cited 2019 Jul 25]; Available from: <https://www.bmj.com/content/353/bmj.i1753>
 50. Excellence NI for H and C. *Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy.* 2010;

51. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dällenbach R, Tercanli S, Holzgreve W, Hahn S, et al. Potential markers of preeclampsia - A review. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2009.
52. 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? placenta • endothelium • vascular • uterus • cadherins • inte-grins. Vol. 99, *J. Clin. Invest.* 1997.
53. Cakmak M, Yilmaz H, Bağlar E, Darcin T, Inan O, Aktas A, et al. Serum levels of endocan correlate with the presence and severity of pre-eclampsia. *Clin Exp Hypertens* [Internet]. 2016 [cited 2019 Aug 5];38(2):137–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26418319>
54. Cunningham.F.G, Leveno.K.J, Bloom.F.L, Spong.C.Y, Dashe.J.S HB. *Williams Obstetrics*. 24th ed. New York; 2014. 728–79 p.
55. Fukui A, Yokota M, Funamizu A, Nakamua R, Fukuhara R, Yamada K, et al. Changes of NK Cells in Preeclampsia. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2012.
56. Lachmeijer AMA, Dekker GA, Pals G, Aarnoudse JG, ten Kate LP, Arngrimsson R. Searching for preeclampsia genes: the current position. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2002 Nov 15 [cited 2019 Aug 5];105(2):94–113. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12381470>
57. Ward K, pregnancy RT-C hypertensive disorders in, 2015 undefined. Genetic factors in the etiology of preeclampsia/eclampsia. Elsevier [Internet]. [cited 2019 Aug 5]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124078666000043>
58. Tuohy JF, James DK. Pre-eclampsia and trisomy 13. *Br J Obstet Gynaecol* [Internet]. 1992 Nov [cited 2019 Aug 5];99(11):891–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1450137>
59. Bdolah Y, Palomaki GE, Yaron Y, Bdolah-Abram T, Goldman M, Levine RJ, et al. Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;
60. Kramer MS, Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2003 [cited 2019 Aug 5];(4):CD000032. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14583907>
61. Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS, ACTS Study Group. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Apr 27 [cited 2019 Aug 5];354(17):1796–806. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16641396>
62. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1999 Sep 4 [cited 2019 Aug 5];354(9181):810–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10485722>
63. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2008 Jan 23 [cited 2019 Aug 5];(1):CD004227. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254042>
64. Hofmeyr GJ, Belizán JM, von Dadelszen P, Calcium and Pre-eclampsia (CAP) Study Group. Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary. *BJOG* [Internet]. 2014 Jul [cited 2019 Aug 5];121(8):951–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621141>
65. DerSimonian R, Levine RJ. Resolving discrepancies between a meta-analysis and a subsequent large controlled trial. *JAMA* [Internet]. 1999 Aug 18 [cited 2019 Aug 5];282(7):664–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10517720>
66. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014.

67. Secher NJ, Olsen SF. Fish-oil and pre-eclampsia. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 1990 Dec [cited 2019 Aug 5];97(12):1077–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1471-0528.1990.tb02493.x>
68. Sørensen JD, Olsen SF, Pedersen AK, Boris J, Secher NJ, FitzGerald GA. Effects of fish oil supplementation in the third trimester of pregnancy on prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1993 Mar [cited 2019 Aug 5];168(3 Pt 1):915–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8456902>
69. Hyppönen E, Cavadino A, Williams D, Fraser A, Vereczkey A, Fraser WD, et al. Vitamin D and pre-eclampsia: original data, systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2013 [cited 2019 Aug 6];63(4):331–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24603503>
70. Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D, et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;
71. Robillard PY, Hulsey TC, Périanin J, Janky E, Miri EH, Papiernik E. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1994 Oct 8 [cited 2019 Aug 6];344(8928):973–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7934427>
72. Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Nakashima A, Shiozaki A. Inadequate tolerance induction may induce pre-eclampsia. *J Reprod Immunol* [Internet]. 2007 Dec [cited 2019 Aug 6];76(1–2):30–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17935792>
73. Richards A, Graham D, Bullock R. Clinicopathological study of neurological complications due to hypertensive disorders of pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1988 Mar [cited 2019 Aug 6];51(3):416–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3361333>
74. Marra A, Vargas M, Striano P, Del Guercio L, Buonanno P, Servillo G. Posterior reversible encephalopathy syndrome: the endothelial hypotheses. *Med Hypotheses* [Internet]. 2014 May [cited 2019 Aug 6];82(5):619–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24613735>
75. Gleicher N. Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 Jan [cited 2019 Aug 6];196(1):5.e1-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17240219>
76. Loke YW, King A. Immunology of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2000 Oct [cited 2019 Aug 6];14(5):827–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11023803>
77. Huang SJ, Chen C-P, Schatz F, Rahman M, Abrahams VM, Lockwood CJ. Pre-eclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. *J Pathol* [Internet]. 2008 Feb [cited 2019 Aug 6];214(3):328–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18069648>
78. Hawfield A, Freedman BI. Pre-eclampsia: the pivotal role of the placenta in its pathophysiology and markers for early detection. *Ther Adv Cardiovasc Dis* [Internet]. 2009 Feb [cited 2019 Aug 3];3(1):65–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124387>
79. Benirschke K, Kaufmann P. *Pathology of the Human Placenta* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2000 [cited 2019 Aug 29]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4757-4199-5>
80. Robertson WB, Brosens I, Dixon G. Maternal uterine vascular lesions in the hypertensive complications of pregnancy. *Perspect Nephrol Hypertens*. 1976;
81. Pijnenborg R. Trophoblast Invasion and Placentation in the Human: Morphological Aspects. In: *Trophoblast Invasion and Endometrial Receptivity*. 1990.

82. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, Genbacev O, Dejana E, Wheelock M, et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* [Internet]. 1997 May 1 [cited 2019 Aug 5];99(9):2139–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9151786>
83. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* [Internet]. 1993 Mar [cited 2019 Aug 5];91(3):950–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7680671>
84. Fox H. Handbook of hypertension. Rubin; 1988. 16–37 p.
85. Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaño-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: Role of oxidative stress. *Frontiers in Physiology*. 2014.
86. ginecologica BL-M, 2012 undefined. Endothelial dysfunction; an important mediator in the Pathophysiology of Hypertension during Preeclampsia. *ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. [cited 2019 Aug 8]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3796355/>
87. Visser W, Wallenburg HCS. Central hemodynamic observations in untreated preeclamptic patients. In: *Hypertension*. 1991.
88. Conrad K, Lindheimer MD. Hypertensive Disorders in pregnancy. 1999. 263–326 p.
89. Adekola H, Romero R, Chaemsaitong P, Korzeniewski SJ, Dong Z, Yeo L, et al. Endocan, a putative endothelial cell marker, is elevated in preeclampsia, decreased in acute pyelonephritis, and unchanged in other obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2015 [cited 2019 Aug 6];28(14):1621–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25211383>
90. LaMarca B, Speed J, Ray LF, Cockrell K, Wallukat G, Dechend R, et al. Hypertension in response to IL-6 during pregnancy: Role of AT1-receptor activation. *Int J Interf Cytokine Mediat Res*. 2011;
91. Deinhardt K, Miotla J, Bradley J, Cheung E, Samuelsson S, Shima DT, et al. An in vitro assay reveals a role for the diaphragm protein PV-1 in endothelial fenestra morphogenesis. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;
92. Shanklin DR, Sibai BM. Ultrastructural aspects of preeclampsia. I. Placental bed and uterine boundary vessels. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1989 Sep [cited 2019 Aug 8];161(3):735–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2782359>
93. Ballermann BJ. Contribution of the endothelium to the glomerular permselectivity barrier in health and disease. *Nephron Physiol* [Internet]. 2007 [cited 2019 Aug 8];106(2):p19-25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17570944>
94. Sessle BJ. New insights into peripheral chemical mediators of temporomandibular pain and inflammation. *J Orofac Pain* [Internet]. 2001 [cited 2019 Aug 6];15(1):5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11889648>
95. Swellam M, Samy N, Wahab SA, Ibrahim MS. Emerging role of endothelial and inflammatory markers in preeclampsia. *Dis Markers* [Internet]. 2009 [cited 2019 Aug 6];26(3):127–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19597295>
96. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation* [Internet]. 2002 Jul [cited 2019 Aug 6];9(3):147–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12080413>
97. Jonsson Y, Rubèr M, Matthiesen L, Berg G, Nieminen K, Sharma S, et al. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. *J Reprod Immunol* [Internet]. 2006 Jun [cited 2019 Aug 6];70(1–2):83–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16388854>
98. Sacks GP, Redman CWG, Sargent IL. Monocytes are primed to produce the Th1 type cytokine IL-12 in normal human pregnancy: an intracellular flow cytometric analysis of

- peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2003 Mar [cited 2019 Aug 6];131(3):490–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12605703>
99. Dudley DJ, Hunter C, Mitchell MD, Varner MW, Gately M. Elevations of serum interleukin-12 concentrations in women with severe pre-eclampsia and HELLP syndrome. *J Reprod Immunol* [Internet]. 1996 Aug [cited 2019 Aug 6];31(1–2):97–107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8887125>
 100. Takagi Y, Nikaido T, Toki T, Kita N, Kanai M, Ashida T, et al. Levels of oxidative stress and redox-related molecules in the placenta in preeclampsia and fetal growth restriction. *Virchows Arch* [Internet]. 2004 Jan [cited 2019 Aug 6];444(1):49–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14574573>
 101. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2019 Aug 6];30(1):16–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21235323>
 102. Nakahara H, Song J, Sugimoto M, Hagihara K, Kishimoto T, Yoshizaki K, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2003 Jun [cited 2019 Aug 6];48(6):1521–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12794819>
 103. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Sep 7 [cited 2019 Aug 6];355(10):992–1005. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16957146>
 104. Staff AC, Braekke K, Johnsen GM, Karumanchi SA, Harsem NK. Circulating concentrations of soluble endoglin (CD105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 Aug [cited 2019 Aug 6];197(2):176.e1–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17689641>
 105. Tu C-F, Yan Y-T, Wu S-Y, Djoko B, Tsai M-T, Cheng C-J, et al. Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE1. *J Biol Chem* [Internet]. 2008 May 2 [cited 2019 Aug 21];283(18):12478–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18303018>
 106. Grimmond S, Larder R, ... NVH-M of, 2001 undefined. Expression of a novel mammalian epidermal growth factor-related gene during mouse neural development. *Elsevier* [Internet]. [cited 2019 Jul 25]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925477300005864>
 107. Haworth K, Smith F, Zoupa M, ... MS-GE, 2007 undefined. Expression of the Scube3 epidermal growth factor-related gene during early embryonic development in the mouse. *Elsevier* [Internet]. [cited 2019 Jul 25]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567133X06002183>
 108. Wu B-T, Su Y-H, Tsai M-T, Wasserman SM, Topper JN, Yang R-B. A novel secreted, cell-surface glycoprotein containing multiple epidermal growth factor-like repeats and one CUB domain is highly expressed in primary osteoblasts and bones. *J Biol Chem* [Internet]. 2004 Sep 3 [cited 2019 Aug 21];279(36):37485–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15234972>
 109. Yang R-B, Ng CKD, Wasserman SM, Colman SD, Shenoy S, Mehraban F, et al. Identification of a novel family of cell-surface proteins expressed in human vascular endothelium. *J Biol Chem* [Internet]. 2002 Nov 29 [cited 2019 Aug 21];277(48):46364–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12270931>
 110. Wu MY, Lin YC, Liao WJ, Tu CF, Chen MH, Roffler SR, et al. Inhibition of the plasma SCUBE1, a novel platelet adhesive protein, protects mice against thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;
 111. Heit JA, Cunningham JM, Petterson TM, Armasu SM, Rider DN, De Andrade M. Genetic variation within the anticoagulant, procoagulant, fibrinolytic and innate immunity pathways as

- risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2011;
112. Karabacak M, Yiğit M, ... KT-... hemorheology and, 2015 undefined. Is signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein1 a diagnostic biomarker in patients with hypertensive crises. *content.iospress.com* [Internet]. [cited 2019 Jul 25]; Available from: <https://content.iospress.com/articles/clinical-hemorheology-and-microcirculation/ch1917>
 113. Mentese A, Fidan E, Sumer AU, Karahan SC, Sonmez M, Altay DU, et al. Is SCUBE 1 a new biomarker for gastric cancer? *Cancer Biomark* [Internet]. 2012 [cited 2019 Aug 21];11(5):191–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23220851>
 114. Turkmen S, Eryigit U, Karaca Y, Mentese A, Sumer UA, Yulug E, et al. Diagnostic value of plasma signal peptide-Cub-Egf domain-containing protein-1 (SCUBE-1) in an experimental model of acute ischemic stroke. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2015 Feb [cited 2019 Aug 21];33(2):262–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25541225>
 115. Turkmen S, Mentese S, Mentese A, Sumer AU, Saglam K, Yulug E, et al. The value of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 and oxidative stress parameters in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2013 Mar [cited 2019 Aug 21];20(3):257–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23517257>
 116. Menteşe A, Yılmaz G, Sümer A, Arslan M, Karahan SC, Köksal I. The diagnostic and prognostic significance of SCUBE1 levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2013 Nov [cited 2019 Aug 21];17(11):e1042-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23632301>
 117. ... AC of O and-O and, 2013 undefined. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. [cited 2019 Jul 25]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24150027>
 118. Poon LCY, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2010 Feb [cited 2019 Aug 9];24(2):104–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19516271>
 119. Cnossen JS, Morris RK, Ter Riet G, Mol BWJ, Van Der Post JAM, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: A systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008;
 120. Cerdeira AS, Karumanchi SA. Biomarkers in Preeclampsia. In: *Biomarkers of Kidney Disease* [Internet]. Elsevier; 2011 [cited 2019 Aug 9]. p. 385–426. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123756725100118>
 121. Gangaram R, Naicker M, Moodley J. Accuracy of the spot urinary microalbumin:creatinine ratio and visual dipsticks in hypertensive pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2009 Jun [cited 2019 Aug 12];144(2):146–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371998>
 122. J.S. C, K.C. V, N. DV, G. TR, B.W.J. M, A. F, et al. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;
 123. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;
 124. Lam C, Lim K-H, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2005 Nov [cited 2019 Aug 9];46(5):1077–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230516>
 125. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim K-H, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Feb 12 [cited 2019 Aug 9];350(7):672–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14764923>

126. Levine RJ, Thadhani R, Qian C, Lam C, Lim K-H, Yu KF, et al. Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia. *JAMA* [Internet]. 2005 Jan 5 [cited 2019 Aug 9];293(1):77–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15632339>
127. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, Erez O, Mittal P, Vaisbuch E, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2009 Nov [cited 2019 Aug 9];22(11):1021–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19900040>
128. Powers RW, Jeyabalan A, Clifton RG, Van Dorsten P, Hauth JC, Klebanoff MA, et al. Soluble fms-Like tyrosine kinase 1 (sFlt1), endoglin and placental growth factor (PlGF) in preeclampsia among high risk pregnancies. *PLoS One* [Internet]. 2010 Oct 11 [cited 2019 Aug 9];5(10):e13263. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20948996>
129. Sibai BM, Koch MA, Freire S, Pinto e Silva JL, Rudge MVC, Martins-Costa S, et al. Serum inhibin A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and/or chronic hypertension: are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2019 Aug 9];199(3):268.e1-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18771979>
130. Gonen R, Shahar R, Grimpel YI, Chefetz I, Sammar M, Meiri H, et al. Placental protein 13 as an early marker for pre-eclampsia: a prospective longitudinal study. *BJOG* [Internet]. 2008 Nov [cited 2019 Aug 9];115(12):1465–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19035985>
131. E.J. W, M.P.H. K, H.S. C, P. S, P.C.J.I. S, G.H.A. V, et al. First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: Markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2010;
132. Kenny LC, Broadhurst DI, Dunn W, Brown M, North RA, McCowan L, et al. Robust early pregnancy prediction of later preeclampsia using metabolomic biomarkers. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2010 Oct [cited 2019 Aug 9];56(4):741–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20837882>
133. Poon LCY, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2009 May [cited 2019 Aug 9];53(5):812–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19273739>
134. Wu Y, Xiong X, Fraser WD, Luo Z-C. Association of uric acid with progression to preeclampsia and development of adverse conditions in gestational hypertensive pregnancies. *Am J Hypertens* [Internet]. 2012 Jun [cited 2019 Aug 9];25(6):711–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22378034>
135. Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, Hubel CA, Markovic N, Ness RB, et al. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2005 Dec [cited 2019 Aug 9];46(6):1263–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16246973>
136. Hawkins TL-A, Roberts JM, Mangos GJ, Davis GK, Roberts LM, Brown MA. Plasma uric acid remains a marker of poor outcome in hypertensive pregnancy: a retrospective cohort study. *BJOG* [Internet]. 2012 Mar [cited 2019 Aug 9];119(4):484–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22251368>
137. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* [Internet]. 2012 Feb 21 [cited 2019 Aug 9];125(7):911–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22261192>
138. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2019 Aug 9];

- 9];206(1):58.e1-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22000672>
139. Chaiworapongsa T, Romero R, Savasan ZA, Kusanovic JP, Ogge G, Soto E, et al. Maternal plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors are of prognostic value in patients presenting to the obstetrical triage area with the suspicion of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2011 Oct [cited 2019 Aug 9];24(10):1187–207. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21827221>
 140. Sibai BM. Eclampsia. VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1990 Sep [cited 2019 Aug 9];163(3):1049–54; discussion 1054–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2403130>
 141. Zhou SJ, Yelland L, McPhee AJ, Quinlivan J, Gibson RA, Makrides M. Fish-oil supplementation in pregnancy does not reduce the risk of gestational diabetes or preeclampsia. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2012 Jun [cited 2019 Aug 17];95(6):1378–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22552037>
 142. Meher S, Duley L. Garlic for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2006 Jul 19 [cited 2019 Aug 17];(3):CD006065. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16856110>
 143. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 Sep [cited 2019 Aug 17];92(9):3517–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17535985>
 144. Wen SW, White RR, Rybak N, Gaudet LM, Robson S, Hague W, et al. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. *BMJ* [Internet]. 2018 [cited 2019 Aug 17];362:k3478. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30209050>
 145. Duley L, Henderson-Smart D. Reduced salt intake compared to normal dietary salt, or high intake, in pregnancy. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2000 [cited 2019 Aug 17];(2):CD001687. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796269>
 146. Mostello D, Jen Chang J, Allen J, Luehr L, Shyken J, Leet T. Recurrent preeclampsia: the effect of weight change between pregnancies. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2010 Sep [cited 2019 Aug 16];116(3):667–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20733450>
 147. Alqudah A, McKinley MC, McNally R, Graham U, Watson CJ, Lyons TJ, et al. Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* [Internet]. 2018 [cited 2019 Aug 17];35(2):160–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29044702>
 148. George EM, Granger JP. Mechanisms and potential therapies for preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2011 Aug;13(4):269–75.
 149. Samangaya RA, Mires G, Shennan A, Skillern L, Howe D, McLeod A, et al. A randomised, double-blinded, placebo-controlled study of the phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil for the treatment of preeclampsia. *Hypertens pregnancy* [Internet]. 2009 Aug [cited 2019 Aug 17];28(4):369–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19843000>
 150. Jr AT, Goncalves LF, Trapani TF, Vieira S, Pires M, Pires MM. Perinatal and Hemodynamic Evaluation of Sildenafil Citrate for Preeclampsia Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2016 Aug;128(2):253–9.
 151. WHO Recommendations For Prevention And Treatment Of Pre-Eclampsia And Eclampsia Implications and Actions Background [Internet]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548335_eng.pdf
 152. Ozkan G, Ulusoy S, Menteşe A, Karahan SC, Cansiz M. New marker of platelet activation, SCUBE1, is elevated in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2013 Jun;26(6):748–53.
 153. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta* [Internet]. [cited 2019 Sep 13];27(9–10):939–58. Available

from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16490251>

154. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta* [Internet]. [cited 2019 Sep 13];4(4):397–413. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6634666>
155. Bronze L. SCUBE 1: A novel biomarker related to platelet activation and atherothrombosis. *Rev Port Cardiol (English Ed)* [Internet]. 2018 May [cited 2019 Sep 13];37(5):383–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2174204918301235>
156. Turedi S, Tatli O, Alver A, Karaguzel E, Karaca Y, Turkmen S, et al. The Diagnostic Value of Plasma SCUBE1, a Novel Biomarker of Platelet Activation, in Testicular Torsion: A Randomized, Controlled, Experimental Study. *Urology* [Internet]. 2015 Sep [cited 2019 Sep 13];86(3):516–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26166673>
157. Uyanikoglu H, Hilali NG, Yardimci M, Koyuncu I. A new biomarker for the early diagnosis of ovarian torsion: SCUBE-1. *Clin Exp Reprod Med*. 2018 Jun 1;45(2):94–9.
158. Altay U, Yaman SÖ. SCUBE1 : a promising biomarker in renal cell cancer. 2017;43(4):638–43.
159. Katoh Y, Katoh M. Hedgehog signaling pathway and gastric cancer. *Cancer Biol Ther* [Internet]. 2005 Oct [cited 2019 Sep 15];4(10):1050–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258256>
160. Cunningham.F.G, Leveno.K.J, Bloom.F.L, Spong.C.Y, Dashe.J.S HB. Williams Obstetrics 24e. Williams obstetrics. 2007.
161. Guzel M, Dogru MT, Simsek V, Demir V, Alp C, Kandemir H. Influence of circadian blood pressure alterations on serum SCUBE-1 and soluble CD40 ligand levels in patients with essential hypertension. 2019;9(4):42–8.
162. Capkin AA, Demir S, Mentese A, Bulut Ç, Ayar A. Can signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein (SCUBE) levels be a marker of angiogenesis in patients with psoriasis? *Arch Dermatol Res* [Internet]. 2017 Apr [cited 2019 Sep 15];309(3):203–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28238185>
163. Güzeltaş G, Üstün Y. Preeklampsia sisteinil lökotrien düzeyleri. 2019;
164. Tzur T, Sheiner E. Is there an association between platelet count during the first trimester and preeclampsia or other obstetric complications later in pregnancy? *Hypertens pregnancy* [Internet]. 2013 [cited 2019 Sep 13];32(1):74–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23394118>
165. Troeger C, Holzgreve W, Ladewig A, Zhong XY, Hahn S. Examination of maternal plasma erythropoietin and activin A concentrations with regard to circulatory erythroblast levels in normal and preeclamptic pregnancies. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 2006 [cited 2019 Sep 13];21(1):156–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16354996>
166. Zemel MB, Zemel PC, Berry S, Norman G, Kowalczyk C, Sokol RJ, et al. Altered platelet calcium metabolism as an early predictor of increased peripheral vascular resistance and preeclampsia in urban black women. *N Engl J Med*. 1990 Aug 16;323(7):434–8.
167. Felfernig-Boehm D, Salat A, Vogl SE, Murabito M, Felfernig M, Schmidt D, et al. Early detection of preeclampsia by determination of platelet aggregability. *Thromb Res*. 2000 Apr 15;98(2):139–46.
168. Gezer C, Ekin A, Özeren M, Taner CE, Avcı ME, Doğan A. The role of the first trimester inflammation markers at early and late preeclampsia. *Perinat J* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2019 Sep 13];22(3):128–32. Available from: <http://www.perinataljournal.com/Archive/Article/20140223003>
169. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: Is there a practical index of platelet activity? Vol. 9, *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. Westminster Publications Inc.; 2003. p. 177–90.

170. Cintesun E, Incesu Cintesun F, Ezveci H, Akyurek F, Celik C. Systemic inflammatory response markers in preeclampsia. *J Lab Physicians*. 2018;10(3):316.
171. Mello G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C, Lojacono A, Frusca T, et al. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2005 Dec [cited 2019 Sep 13];46(6):1270–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16246971>
172. Üstün Y, Engin-Üstün Y, Kamaci M. Association of fibrinogen and C-reactive protein with severity of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Aug 1;121(2):154–8.
173. Vickers M, Ford I, Morrison R, Prescott G, Watson S, Hannaford P, et al. Markers of endothelial activation and atherothrombosis in women with history of preeclampsia or gestational hypertension. *Thromb Haemost* [Internet]. 2003 Dec [cited 2019 Sep 13];90(6):1192–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14652656>
174. Kalyon S, Uzun H, Helvacı A, Yenice N. The Relation of Hypertension With Hyperuricemia. *Med J Okmeydanı Train Res Hosp*. 2011 Oct 31;27(3):138–43.
175. Sagen N, Haram K, Nilsen ST. Serum urate as a predictor of fetal outcome in severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 1984 [cited 2019 Sep 13];63(1):71–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6720261>
176. Bayrak Tamer S, Şahin A. Serum Siklofilin A, SCUBE 1 ve PAF Seviyelerinin Preeklampsi Tanı, Şiddeti Ve Prognozu İle İlişkisinin İncelenmesi. 2019
177. Dai D-F, Thajeb P, Tu C-F, Chiang F-T, Chen C-H, Yang R-B, et al. Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2008 Jun 3 [cited 2019 Aug 21];51(22):2173–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18510966>
178. Aköz A, Türkoğlu KA, Çetin NK, Kum S, Duman A, Türe M, et al. Predicting critical duration and reversibility of damage in acute mesenteric ischemia: An experimental study. *Ulus Travma ve Acil Cerrahi Derg*. 2018;24(6):507–13.

EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	PREEKLAMİDE SIGNAL PEPTİDE-CUB DOMAİN-CONTAINING PROTEİN 1 (SCUBE-1) DÜZEYLERİ VE TANISAL DEĞERİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-19)
	AÇIK ADRESİ:	T.C. Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Talatpaşa Bulvarı Samanpazarı / ANKARA
	TELEFON	0 312 306 50 00 0 312 306 51 96
	FAKS	0 312 312 50 96
	E-POSTA	ztbetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ali Turhan ÇAĞLAR Asist. Dr. Vasfiye KUNTER			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	TC. SB. DR. ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Diğer ise belirtiniz: Prospektif Kesitsel Çalışma			
	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER

Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	2017	Versiyon : 2	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Cavidan GÜLERMAN

İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	PREEKLAMİDE SİGNAL PEPTİDE-CUB DOMAİN-CONTAINİNG PROTEİN 1 (SCUBE-1) DÜZEYLERİ VE TANISAL DEĞERİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SİGORTA	☒	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒ 2018/3.0	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☒ 2015/1.0	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:66/2019	Tarih: 16.04.2019	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu Son Versiyonu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Cavidan GÜLERMAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Cavidan GÜLERMAN	Kadın Hast. ve Doğum	Zekai Tahir Burak KSEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hasan Onur TOPÇU	Kadın Hast. ve Doğum	Zekai Tahir Burak KSEAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Cüneyt TAYMAN	Çocuk Sağlığı ve Hast.	Zekai Tahir Burak KSEAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Özlem UZUNLAR	Kadın Hast. ve Doğum	Zekai Tahir Burak KSEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Özlem EVLİAOĞLU	Kadın Hast. ve Doğum	Zekai Tahir Burak KSEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Ece Gül İBRİŞİM	Biyokimya	Zekai Tahir Burak KSEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Şebnem ÖZYER	Kadın Hast. ve Doğum	Zekai Tahir Burak KSEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Mesut AKYOL	Biyoistatistik	Yıldırım Beyazıt Üni.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Fatma Nur SARI	Çocuk Sağlığı ve Hast.	Zekai Tahir Burak KSEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Erol Rauf AĞIŞ	Farmakolog	Ankara Mesleki ve Çevr. Hastl. Hast.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Av. Ramazan TOKUŞ	Hukuk Müşaviri	Sağlık Bakanlığı	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Nuray GÜNEŞ	Sağlık Meslek Mensubu Olmayan Üye	SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Kadri ÇETER	Biyomedikal Müh.	Zekai Tahir Burak KSEAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Ecz. Elif AVANER	Uzm. Eczacı	İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Cavidan GÜLERMAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.