



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

Böbrek Hasar Markerlarının Preeklampsideki Rolü; KIM-1

Dr.Emine ÖNGÜÇ ECE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2025



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

Böbrek Hasar Markerlerinin Preeklampsideki Rolü; KIM-1

Dr.Emine ÖNGÜÇ ECE

TEZ DANIřMANI

Doç.Dr. Nil ATAKUL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2025

TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleştirilmesinde, bana verdiği destek ve cesaretle, akademik yolculuğumu güzelleştiren ve yardımlarını esirgemeyen saygı değer danışman hocam Doç. Dr. Nil ATAKUL'a,

Eğitim sürem boyunca tecrübelerini aktarmakta çokça sabır ve cömertlik gösteren, mesleki kimliğimin oluşmasında katkı sağlayan, her anlamda abiliğini hissettiğim klinik idari sorumlumuz Op.Dr. M.Murat ÇAKIR'a, yaşadığım tüm zorluklarda yardımlarını yanımda hissettiğim sevgili eşkıdemlerime ve Dr. İlay ATALAY'a,

Her aşamada deneyimlerini ve bilgilerini bizimle paylaşan uzmanlarıma, uzmanlık eğitimim boyunca her anlamda desteklerini hissettiğim dostlarım Dr. Nevin EK ve Dr. İde BAYIR'a

Gösterdiği sevgi, anlayış ve sabırla desteğini hissettiğim sevgili eşim Av.Ahmet ECE'ye

Hayatımın her evresinde bana destek olan değerli annem Kerime ÖNGÜÇ'e ve ailemin her bir üyesine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emine ÖNGÜÇ ECE

2025, İstanbul

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. GEBELİKTE HİPERTANSİF HASTALIKLAR.....	3
2.1.1.Preeklampsi.....	4
2.1.1.1. Preeklampsi Tanı Kriterleri.....	4
2.1.1.2. Preeklampsi Patofizyolojisi.....	5
Antianjiyogenik Faktörlerin Salınımı ve Endotel Disfonksiyonu.....	5
2.1.1.3. Preeklampsi Risk Faktörleri.....	6
1. Maternal Faktörler.....	6
2. Obstetrik ve Fetal Faktörler.....	7
3. Çevresel ve Yaşam Tarzı Faktörleri.....	7
2.1.1.4. Preeklampsinin Komplikasyonları.....	7
2.1.1.5. Preeklampsi Yönetimi.....	10
2.1.1.6. Preeklampsinin Öngörülmesi.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	14

4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA	22
6. SONUÇ	27
7. KAYNAKÇA	28



ŞEKİL LİSTESİ

Grafik 1. Preeklampsi Grubunda Erken/Geç Preeklampsi Durumuna Göre KIM-1

Grafik 2. Preeklampsi Grubunda KIM-1 Parametresi ile ÜA ve Üre Arasındaki Korelasyon Eğrisi

Şekil 1: Preeklampsi Patofiyolojisi Modeli

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çalışma Gruplarına Göre Yaş, BMI ve Laboratuvar Değerleri

Tablo 2. Preeklampsi Grubunda Erken/Geç Preeklampsi Durumuna Göre KIM-1

Tablo 3. Preeklampsi Grubunda KIM-1 Parametresi ile Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi

Tablo 4. Preeklampsi Grubunda Erken/Geç Preeklampsi Durumuna Göre Bazı Laboratuvar Değerleri

KISALTMALAR

- **ACOG:** American College of Obstetricians and Gynecologists – Amerikan Kadın Doğum Uzmanları Koleji
- **AFP:** Alpha Feto-Protein – Alfa Feto-Protein
- **ALT:** Alanin Aminotransferaz
- **ARB:** Angiotensin Receptor Blocker – Anjiyotensin Reseptör Blokeri
- **AST:** Aspartat Aminotransferaz
- **BMI:** Body Mass Index – Vücut Kitle İndeksi
- **BTL:** Bilateral Tüp Ligasyonu
- **CPD:** Cephalopelvic Disproportion – Baş-Pelvis Uyumsuzluğu
- **CRP:** C-Reactive Protein – C-Reaktif Protein
- **C/S:** Sezaryen Doğum
- **DM:** Diabetes Mellitus – Şeker Hastalığı
- **EAA:** Eğri Altındaki Alan
- **ES:** Eritrosit Süspansiyonu
- **HELLP:** Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count – Hemoliz, Yüksek Karaciğer Enzimleri, Düşük Trombosit Sayısı
- **HG:** Hemoglobin
- **HT:** Hipertansiyon
- **IU:** International Unit – Uluslararası Birim
- **IUGR:** Intrauterine Growth Restriction – İntrauterin Gelişim Geriliği
- **IVF:** In Vitro Fertilizasyon
- **KIM-1:** Kidney Injury Molecule-1 – Böbrek Hasar Molekülü-1
- **LDH:** Laktat Dehidrogenaz
- **MAGPIE:** Magnesium Sulphate for Prevention of Eclampsia
- **mg/g, mL, dL, mikroL:** miligram/gram, mililitre, desilitre, mikrolitre
- **Min./Maks./Ort.:** Minimum / Maksimum / Ortalama
- **NSD:** Normal Spontan Doğum
- **PAPP-A:** Pregnancy Associated Plasma Protein-A – Gebelikle İlişkili Plazma Proteini A
- **PE:** Preeklampsi

- **PIGF:** Placental Growth Factor – Plasental Büyüme Faktörü
- **PLT:** Platelet – Trombosit
- **PRES:** Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome – Geri Dönüşümlü Ensefalopati Sendromu
- **RA:** Romatoid Artrit
- **ROC:** Receiver Operating Characteristic – Alıcı İşletim Karakteristiği
- **sFlt-1:** Soluble fms-likeTyrosine Kinase-1
- **SGA:** Small for Gestational Age – Gebelik Yaşına Göre Küçük
- **SSVD:** Sezaryen Sonrası Vajinal Doğum
- **TDP:** Taze Donmuş Plazma
- **Th1/Th2 Hücreleri:** T Helper 1/2 – Yardımcı T Lenfosit Alt Tipleri
- **T-reg:** T Regulatory Cells – Düzenleyici T Hücreleri
- **USG:** Ultrasonografi
- **ÜA:** Ürik Asit
- **ÜSYE:** Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
- **VEGF:** Vascular Endothelial Growth Factor – Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
- **WBC:** White Blood Cells – Beyaz Kan Hücreleri
- **YBÜ:** Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

Amaç: Preeklampsi gebelikte mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biridir. Preeklampsi; intrauterin gelişme geriliği, eklampsi, fetal distress, oligohidroamniyos gibi birçok komplikasyonla birlikte görülebilir.

Böbrek Hasarı Molekülü-1(KIM-1), böbrek hasarı için sensitif ve spesifik bir biyomarker olarak tanımlanan bir transmembran glikoproteindir. KIM-1, böbrek hasarıyla birlikte böbrekte belirgin bir şekilde eksprese edilir. Bu nedenle böbrek hasarının erken tespitinde değerli bir biyobelirteçtir.

Çalışmamızın amacı preeklampsi olan ve olmayan gebe hastalarda serum ve idrarda KIM-1 seviyelerini karşılaştırarak preeklampsi prediksyonunda KIM-1 parametresinin idrarda sensivite, spesivitesini tespit etmek ve cut-off değerleri belirlemektir. Bu belirtecin seviyelerine göre preeklampsi erken tanısı ve renal hastalık prediksyonunda kullanılıp kullanılmayacağı değerlendirilecektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Aralık 2024 ve Şubat 2025 tarihleri arasında; İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran, 18-45 yaş arasında toplam 117 gebe dahil edildi. 48 preeklampsi hastası çalışma grubunu oluştururken 69 normotansif sağlıklı gebe kontrol grubumuzu oluşturmaktadır.

Bulgular: Genel analizde preeklampsi ve kontrol grupları arasında idrar KIM-1 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak geç başlangıçlı preeklampsi grubunda KIM-1 düzeyleri, erken başlangıçlı gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Ayrıca KIM-1 düzeyleri serum ürik asit ile pozitif, üre ile negatif korelasyon göstermiştir.

Sonuç: Geç başlangıçlı preeklampside idrar KIM-1 düzeylerindeki artış, bu belirtecin renal tübüler hasarın erken tanısında potansiyel bir biyomarker olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, KIM-1, renal hasar

ABSTRACT

Objective: Preeclampsia is one of the leading causes of maternal and fetal morbidity and mortality during pregnancy. It is often associated with complications such as intrauterine growth restriction, eclampsia, fetal distress and oligohydramnios. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) is a transmembrane glycoprotein recognized as a sensitive and specific biomarker for kidney injury. It is markedly expressed in the kidneys following injury, making it a valuable marker for early detection of renal damage.

This study aimed to compare serum and urinary KIM-1 levels in pregnant women with and without preeclampsia and to determine the sensitivity, specificity, and cut-off values of KIM-1 in predicting preeclampsia. The potential use of KIM-1 as a biomarker for early diagnosis of preeclampsia and prediction of renal disease was evaluated.

Materials and Methods: A total of 117 pregnant women aged 18–45 years who presented to the Obstetrics and Gynecology Clinic of Istanbul Training and Research Hospital between December 2024 and February 2025 were included in the study. The study group consisted of 48 preeclamptic women, while 69 normotensive healthy pregnant women formed the control group.

Results: No significant difference was observed in urinary KIM-1 levels between the overall preeclampsia and control groups. However, KIM-1 levels were significantly higher in the late-onset preeclampsia group compared to the early-onset group ($p < 0.001$). Additionally, KIM-1 levels showed a positive correlation with serum uric acid and a negative correlation with serum urea.

Conclusion: The increase in urinary KIM-1 levels in late-onset preeclampsia suggests that KIM-1 may be a potential biomarker for early detection of tubular renal damage.

Keywords: Preeclampsia, KIM-1, renal injury

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi ve komplikasyonları gebelikte fetal ve maternal mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biridir. Preeklampsinin fetomaternal komplikasyonları arasında annede karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, serebral ödem, HELLP sendromu, eklampsi, plasental ablasyon ve ölüm; intrauterin büyüme kısıtlılığı, asfiksi, premature doğum, düşük doğum ağırlığı ve fetal ölüm gibi sonuçlar sayılabilir.

Preeklampsinin patofizyolojisi hakkında araştırmalar devam etmektedir. Ancak temel sebep olarak anormal plasantasyon gösterilmektedir. Bu durum plasental iskemi ve hipoksi ile sonuçlanır. Hipoksi sonucu sistemik dolaşıma hypoxia induced factor-1 α (HIF-1 α), soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1), soluble endoglin (sEng), angiotensin II (Ag II) converting enzyme (ACE) gibi çeşitli medyatörler salınır ve bunlar çeşitli organlarda endotel disfonksiyonuna sebep olur (1).

Preeklampsi diğer birçok organda olduğu gibi böbrekte de hasara yol açar. Aşırı sFlt- 1 salınımı vascular endoteliyal growth factor (VEGF)'in endotel hücrelerindeki reseptörüne bağlanmasını engeller ve glomerül filtrasyon bariyerini (GFB) bozar. Bu hasar podositüri, endotelyozis ve proteinüri ile ortaya çıkar (2).

Böbrek fonksiyon bozukluğu, preeklampsinin önemli bileşenlerinden biri olup glomerüler filtrasyon bariyerinin hasarı, endotel hücre hasarı ve tübulo interstisyel inflamasyon ile karakterizedir (2). Yaygın pratikte, serum kreatinin seviyeleri böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılmaktadır; ancak kreatininin geç yükselmesi, PE'ye bağlı böbrek hasarının erken tespitinin önüne geçmektedir.

T hücre immünoglobulin müsin (TIM-1) ve Hepatit A virüsü reseptörü-1 olarak da bilinen KIM-1, renal hasara sekonder olarak eksprese edilmesi nedeniyle hasarın erken tespitinde önemli bir biyobelirteç olup özellikle proksimal tübüler epitelin hasarını gösterir (3).

Yalman, M. V. ve arkadaşları preeklampside KIM-1 düzeyinin yükseldiğini göstermişlerdir (4). Yuping Wang ve arkadaşları preeklampside serum ve idrar KIM-1 düzeylerinin belirgin olarak yüksek olduğunu kanıtlamışlardır. Ayrıca preeklampitik gebelerde doğum sonrası yüksek KIM-1 seviyeleri, tübüler hasarın doğumdan sonraki 2-3 ay içinde tam olarak düzelmediğini göstermektedir. Bu durum, preeklampsisi geçiren kadınlarda böbrek fonksiyonlarının uygun şekilde izlenmesi ve yönetilmesi gerektiğine dikkat çekmekte ve ilerleyen dönemde kronik böbrek hastalıklarının önlenmesi açısından önemli bir gereklilik olduğunu ortaya koymaktadır (5). Bu çalışmamızda, preeklampside renal hasarda yükseldiği gösterilmiş olan KIM-1'in preeklampsili gebe ile kontrol hastalarında serum ve idrar seviyeleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığı; akut böbrek hasarının tanısında ve kronik hastalığa gidişte prognostik değeri ele alınacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. GEBELİKTE HİPERTANSİF HASTALIKLAR

Gebelikte hipertansiyon, anne ve fetus sağlığını tehdit eden önemli bir obstetrik komplikasyondur. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre gebeliklerin yaklaşık %5-10'unda hipertansif bozukluklar görülmektedir (6). Hipertansiyon, gebelik sırasında gelişebilir veya pregestasyonel olabilir ve çeşitli komplikasyonlara yol açabilir.

Gebelikte hipertansiyon, etiyojisine ve seyrine göre farklı kategorilere ayrılır (7):

- **Gestasyonel Hipertansiyon:** Gebeliğin 20. haftasından sonra gelişen, ancak proteinüri veya diğer uç organ hasarı bulgularıyla ilişkili olmayan hipertansiyon.
- **Preeklampsi:** Hipertansiyona ek olarak proteinüri veya uç organ hasarlarının eşlik ettiği, ciddi komplikasyonlara neden olabilen bir durum.
- **Eklampsi:** Preeklampsinin ileri evresi olup, nöbetlerle karakterizedir ve acil tıbbi müdahale gerektirir.
- **Kronik Hipertansiyon:** Gebelikten önce veya gebeliğin ilk 20 haftasında tanı konulan hipertansiyon.
- **Kronik Hipertansiyona Üstüne Binen Preeklampsi:** Önceden var olan hipertansiyonu olan gebelerde, preeklampsi belirtilerinin eklenmesiyle ortaya çıkan durum.

Gebelikte hipertansiyon gelişiminde etkili olan risk faktörleri önceki gebeliklerde hipertansiyon öyküsü, yirmi yaştan erken veya otuz beş yaştan geç anne yaşı , ailede hipertansiyon veya preeklampsi öyküsü, obezite, diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, çoğul gebelik, otoimmün hastalıklar olarak sıralanabilir (6).

Gebelikte hipertansiyonun temel mekanizması, plasental implantasyonun normal olmaması ve bunun vasküler dirençte artışa yol açmasıdır (8). Bu süreç, endotelial disfonksiyon, inflamasyon, oksidatif stres ve vasküler hasar ile sonuçlanır.

Preeklampsi gelişiminde plasental faktörlerin yanı sıra maternal bağışıklık sistemi ve genetik yatkınlık da rol oynar.

2.1.1.Preeklampsi

Preeklampsi, yeni başlangıçlı hipertansiyonla birlikte proteinüri veya organ disfonksiyonunun bulunduğu multisistemik bir hastalıktır. Genellikle 20. gebelik haftasından sonra veya postpartum dönemde ortaya çıkar. Kardiyorespiratuar, nörolojik, renal, hepatik ve hematolojik komplikasyonlara neden olabilir; hem anne hem de fetus sağlığını tehdit eder. Preeklampsi, gebeliklerin %5-7'sinde görülürken, kronik hipertansiyonu olan kadınlarda bu oran %25'e kadar çıkabilir. Çoğul gebelikler, diyabetes mellitus ve mol hidatiform gibi durumlarda daha sık görülür. Plasental yetmezlik ile ilişkili olup, sıklıkla fetal gelişim kısıtlılığı ve erken doğum ile sonuçlanır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %25'inden sorumludur (9).

2.1.1.1.Preeklampsi Tanı Kriterleri

Preeklampsi tanısı, ACOG'a göre gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan yeni başlangıçlı hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg) ile birlikte aşağıdaki kriterlerden en az birinin varlığıyla konur (10):

1. Hipertansiyon

- Kan basıncının en az 4 saat arayla yapılan iki ölçümde 140/90 mmHg ve üzeri tespit edilmesi hipertansiyon tanısı koydurur.
- Şiddetli preeklampsi varlığında yani kan basıncının 160/110 mmHg ve üzeri olması durumunda acil müdahale gerekir.

2. Proteinüri

- 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzeri protein saptanması
- Spot idrarda protein/kreatinin oranının 0.3 ve üzeri olması
- Dipstick testinde $\geq 1+$ proteinüri (kesin tanı için doğrulama gereklidir)

3. Organ Disfonksiyonu

- Böbrek yetmezliği: Serum kreatininin 1.1 mg/dL üzerine çıkması veya 2 kat artması
- Karaciğer disfonksiyonu: Karaciğer enzimlerinde (AST, ALT) 2 kat artış ve sağ üst kadranda ağrısı
- Hematolojik bozukluklar: Trombosit $<100.000/\text{mm}^3$
- Pulmoner ödem gelişmesi
- Santral sinir sistemi belirtileri: Şiddetli baş ağrısı, görme bozuklukları, bilinç değişiklikleri

2.1.1.2. Preeklampsi Patofizyolojisi

Plasenta, preeklampsi patogeneğinde merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir, zira semptomların gerilemesi için plasentanın doğurtulması gerekir (11). İleri preeklampsi vakalarında yapılan patolojik incelemelerde plasental infarktlar ve arteriyollerde sklerotik daralma sıkça gözlenmektedir (12). Kusurlu trofoblastik invazyon ve uteroplakental perfüzyon azlığı, preeklampsinin temel mekanizmalarından biri olarak kabul edilmekte olup, bu süreç iki aşamalı bir model ile açıklanmaktadır (şekil 1) (13):

Plasental Disfonksiyon ve Yetersiz Spiral Arter Remodeling

Normal gebelikte, plasental trofoblastlar spiral arterleri invaze ederek bu damarların genişlemesini sağlar ve plasental perfüzyonu artırır. Preeklampside ise bu invazyon yetersizdir, spiral arterler dar kalır ve plasental hipoperfüzyon gelişir. Bu durum plasental iskemiyeye ve hipoksiyeye yol açarak preeklampsiye neden olan zincirleme reaksiyonu başlatır.

Antianjiyogenik Faktörlerin Salınımı ve Endotel Disfonksiyonu

İskemik plasenta, sVEGFR-1 (sFlt-1) ve sEng (soluble endoglin) gibi antianjiyogenik faktörlerin maternal dolaşıma salınımına neden olur.

- sFlt-1, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve plasental büyüme faktörünü (PlGF) bağlayarak endotel disfonksiyonuna sebep olur.
- sEng, vasküler disfonksiyona neden olarak hipertansiyon, proteinüri ve organ hasarını tetikler.

Bu mekanizma, damar geçirgenliğini artırarak proteinürinin ortaya çıkmasına ve endotel hücre hasarına bağlı sistemik komplikasyonların gelişmesine neden olur.

Endotel disfonksiyonu sonucu; Nitrik oksit (NO) üretimi azalır, Endotelin-1 ve tromboksan A2 seviyeleri artar, Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aşırı aktive olur. Bütün bunların bir sonucu olarak sistemik vazokonstriksiyon ve hipertansiyon gelişir.

2.1.1.3. Preeklampsia Risk Faktörleri

Preeklampsinin gelişimine katkıda bulunan çeşitli maternal, obstetrik ve çevresel faktörler bulunmaktadır (14). American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ve International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) tarafından belirlenen başlıca risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır:

1. Maternal Faktörler

- İleri anne yaşı (>35 yaş) veya genç yaş (<20 yaş)
- Obezite (BMI >30 kg/m²)
- Aile öyküsü: Anne veya kız kardeşinde preeklampsia öyküsü
- Daha önce preeklampsia geçirmiş olmak
- Kronik hipertansiyon
- Kronik böbrek hastalığı
- Diyabetes mellitus (tip 1 veya tip 2)
- Otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu vb.)
- Trombofili (faktör V Leiden mutasyonu, protein C veya S eksikliği vb.)

2. Obstetrik ve Fetal Faktörler

- İlk gebelik (nulliparite)
- Çoğul gebelikler (ikiz veya daha fazla fetüs taşımak)
- Mol hidatiform
- Yumurta veya embriyo donasyonu ile elde edilen gebelikler
- Uzun doğum aralığı (>10 yıl)
- Gestasyonel diyabet varlığı
- Fetal büyüme geriliği (intrauterin gelişim geriliği - IUGR)

3. Çevresel ve Yaşam Tarzı Faktörleri

- Düşük sosyoekonomik durum
- Sedanter yaşam tarzı
- Sigara kullanımı ve pasif sigara maruziyeti (ancak bazı çalışmalarda sigara içmenin preeklampsi riskini azalttığı öne sürülmüştür)
- D vitamini eksikliği
- Yetersiz doğum öncesi bakım

2.1.1.4. Preeklampsinin Komplikasyonları

Preeklampsi, hem anne hem de fetüs için ciddi komplikasyonlara yol açabilen sistemik bir hastalıktır. Erken tanı ve uygun yönetim sağlanmadığında multisistemik organ hasarı ve gebelik sonuçları üzerinde ciddi olumsuz etkiler gelişebilir.

1. Maternal Komplikasyonlar

Preeklampsinin anne üzerindeki etkileri, vasküler disfonksiyon ve organ hasarına bağlı olarak gelişir (15; 16).

a) Nörolojik Komplikasyonlar

- Eklampsi: Preeklampsinin ilerleyerek genellikle jeneralize tonik-klonik nöbetlere yol açmasıdır. Anne ve fetüs için hayati risk taşır.

- Serebral Ödem ve İnme: Hipertansif kriz ve endotel disfonksiyonu, serebral ödem ve intrakraniyal kanamaya yol açabilir.
- Görme Bozuklukları: Retinal ödem, serebral hipoksi ve iskemik hasar nedeniyle geçici veya kalıcı görme kaybı görülebilir.

b) Kardiyovasküler Komplikasyonlar

- Hipertansif Kriz: Şiddetli preeklampsia (>160/110 mmHg) durumunda, akut kardiyovasküler olaylar (kalp yetmezliği, akciğer ödemi, disritmiler) gelişebilir.
- Pulmoner Ödem: Kapiller geçirgenliğin artması ve sıvı retansiyonu, akciğer ödemeine yol açabilir.
- İlerleyen Dönemde Kardiyovasküler Risk: Preeklampsia öyküsü olan kadınlar, ilerleyen yaşlarda hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve inme riski açısından yüksek risk grubundadır.

c) Renal Komplikasyonlar

- Akut Böbrek Hasarı: Glomerüler endotel hasarı ve vazokonstriksiyon nedeniyle azalmış renal perfüzyon sonucu gelişebilir.
- Proteinüri ve Nefrotik Sendrom: Şiddetli preeklampside kalıcı böbrek hasarı ve nefrotik sendrom gelişme riski vardır.

d) Hematolojik Komplikasyonlar

- HELLP Sendromu:
 - H: Hemoliz (Hemolysis)
 - EL: Karaciğer enzimlerinde yükselme (Elevated Liver Enzymes)
 - LP: Trombositopeni (Low Platelets)
 - Multiorgan yetmezliğine yol açabilen ağır bir preeklampsia komplikasyonudur.
- Dissemine intravasküler koagülasyon: Şiddetli preeklampsia veya HELLP sendromu sonucu yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu gelişebilir.

e) Karaciğer Komplikasyonları

- Hepatik Rüptür: Şiddetli preeklampsi ve HELLP sendromu, karaciğer kapsülünün yırtılmasına yol açarak hayati risk oluşturabilir.
- Karaciğer Enzim Yükselmesi: Hepatoselüler hasar nedeniyle AST ve ALT düzeylerinde belirgin artış görülür.

2. Fetal Komplikasyonlar

Preeklampsi, plasental yetmezlik nedeniyle fetüsün büyüme ve gelişimini olumsuz etkileyerek çeşitli komplikasyonlara yol açabilir (17; 18).

a) Plasental Yetmezlik ve Perinatal Komplikasyonlar

- İntrauterin Gelişim Geriliği (IUGR): Plasental kan akımının azalması sonucu meydana gelir ve düşük doğum ağırlığı görülebilir.
- Placenta Dekolmanı (Abruptio Placentae): Plasentalın erken ayrılması, şiddetli kanama, fetal distres ve prematüre doğum görülebilir.
- Prematüre Doğum: Preeklampsi, erken doğumun en yaygın nedenlerinden biridir.
- Fetal Hipoksi ve Asfiksi: Plasental perfüzyonun azalması, fetüste oksijenlenmeyi bozar ve nörolojik hasar riskini artırır.

b) Perinatal Mortalite ve Morbidite

- Ölü Doğum (İntrauterin Fetal Ölüm–IU-Ex): Şiddetli preeklampsi ve plasental yetmezlik nedeniyle fetal kayıplar görülebilir.
- Yenidoğan Solunum Problemleri: Preterm doğumlarda respiratuvar distres sendromu (RDS) ve bronkopulmoner displazi (BPD) riski artar.
- Neonatal Asfiksi: Hipoksi nedeniyle yenidoğan döneminde solunum yetmezliği ve nörolojik sekeller oluşabilir.

3. Uzun Dönem Komplikasyonlar

Preeklampsili gebelik sonrası anne ve bebekte uzun süreli komplikasyonlar gelişebilir.

Anne için Uzun Dönem Riskler

- Kardiyovasküler hastalıkların (HT, inme, koroner arter hastalığı vb.) riski 2-4 kat artar (19).
- Böbrek hastalığı gelişme riski artar (20).
- Tip 2 diyabet riski yükselir (21).
- Sonraki gebeliklerde preeklampsi tekrarlama riski yüksektir (19).

Bebek İçin Uzun Dönem Riskler

- Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde gelişim geriliği ve nörolojik sekeller görülebilir (22).
- Hipertansiyon, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski artar (22).
- İleri yaşlarda böbrek hastalıkları ve insülin direnci gelişme olasılığı yüksektir (19).

Preeklampsi, plasenta kaynaklı bir vasküler disfonksiyon hastalığıdır ve sistemik endotel disfonksiyonu, hipertansiyon, organ hasarı ile sonuçlanır. Erken tanı ve yönetim, maternal ve fetal komplikasyonları önlemede kritik öneme sahiptir.

2.1.1.5. Preeklampsi Yönetimi

Preeklampsi tedavisi, hastalığın şiddetine, gebelik haftasına ve maternal-fetal duruma bağlı olarak farklı yaklaşım gerektirir. Hastalığın kesin tedavisi doğumdur ancak erken gebelik haftalarında optimum maternal ve fetal sağlık için konservatif yaklaşım gerekebilir (23) (24). Kan basıncının 140/159-90/109 mmHg olduğu ve hafif semptomların eşlik ettiği hastalık durumunda hastaya yakın izlem ile takip

yapılabilir (25). Kan basıncı, proteinüri, karaciğer ve böbrek fonksiyonları düzenli aralıklarla takip edilir. Hastaya yatak istirahati önerilmez, ancak fiziksel aktivite sınırlanabilir. Dengeli ve yeterli beslenme sağlanmalıdır. Hafif vakalarda genellikle ilaç başlanmaz. Şiddetli olmayan preeklampsi varlığında çoğunlukla ilk seçenek olarak metildopa, labetalol ve nifedipin tercih edilir. Haftalık ultrasonografi ile fetal büyüme ve amniyotik sıvı takibi yapılır. Hafif preeklampsi varlığında, 37. haftada doğum önerilir.

a) Acil Medikal Tedavi

Kan basıncı kontrolü için intravenöz veya oral labetalol ile oral nifedipin ilk seçeneklerdir (26). Alternatif bir seçenek olarak IV hidralazin tercih edilebilir. Nöbet profilaksisi için tercih edilecek olan tedavi IV Magnezyum Sülfat verilmesidir (27). 4-6 g IV yükleme dozunu takiben 1-2 g/saat idame dozu verilir.

b) Fetal ve Maternal İzlem

Maternal izlem olarak kan basıncı, böbrek fonksiyonları, trombosit düzeyi ve karaciğer enzimleri sıkı takip edilir (28). Fetal izlem için non-stres test (NST), biyofizik profil ve umbilikal arter Doppler incelemeleri yapılır.

c) Doğum Kararı

Preeklampside kesin tedavi doğumdur. Şiddetli preeklampsi varlığında, 34. haftadan sonra doğum önerilir. 34. haftadan önce doğum gerekirse kortikosteroidler (betametazon) ile fetal akciğer maturasyonu sağlanır. Plasental ablasyo, fetal distres veya eklampsi durumunda acil doğum gerekir.

3. Eklampsi Yönetimi

Hastanın nöbet geçirmesi halinde hemen hava yolu ve solunum desteği sağlanır. Magnezyum sülfat verilir(22). Hipertansiyon kontrol altına alınır (Labetalol veya Hidralazin IV). Acil doğum yaptırmak gerekir.

4. HELLP Sendromu Yönetimi

Hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği ve trombositopeni ile karakterize hipertansif gebelik hastalığıdır (24). Şiddetli preeklampsisi tedavisi uygulanır. Trombosit $<20,000/\text{mm}^3$ ise trombosit transfüzyonu yapılır. Doğum, tek tedavi seçeneğidir ve mümkünse acilen gerçekleştirilmelidir.

5. Doğum Sonrası Yönetim (28)

Kan basıncı takibine doğumdan sonra da devam edilmelidir. Postpartum preeklampsisi ve eklampsisi riski nedeniyle hasta doğum sonrası en az 48 saat yakından izlenmelidir. Antihipertansif tedavi, semptomlara ve kan basıncı seviyesine göre düzenlenir.

6. Uzun Dönem Takip ve Önlemler

Preeklampsisi geçiren kadınlarda ilerleyen yaşlarda hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve böbrek hastalıkları riski artmaktadır. Gelecek gebeliklerde aspirin (81-150mg/gün) başlanması önerilebilir (17).

2.1.1.6. Preeklampsinin Öngörülmesi

Preeklampsinin getirdiği fetomaternal risklerin önlemek ve anne-bebek sağlığını korumak amacıyla preeklampsiyi öngörmek için çok çeşitli yöntemler araştırılmaktadır.

Bunlar arasında kan basıncı takibi, idrarda protein aranması, serumda PAPP-A (Plazma Ağırlıklı Açılmayan Protein A), PlGF (Plasenta Büyüme Faktörü) ve sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) gibi belirteçlerin bakılması, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının taranması gibi yöntemler vardır. Aynı zamanda uterin arter doppler muayenesi de preeklampsisi öngörülmesinde değerlendirilir.

3) KIM-1 ve Preeklampsisi: Böbrek Hasarının Erken Biyobelirteci

KIM-1, proksimal tübül hücrelerinde böbrek hasarına yanıt olarak eksprese edilen bir tip I transmembran glikoproteinidir (29). Böbrek hasarına özgü bir biyobelirteç olup, normal böbrekte minimal seviyededir. Hasar sonrası proksimal tübül hücrelerinde belirgin şekilde artış gösterir. KIM-1'in apikal membrana eklenmesi, hücresel iyileşme tamamlanana kadar devam eder ve idrar ile atılan ektodomaini stabil olduğu için non-invaziv bir tanı aracı olarak değerlendirilmektedir (29).

Geleneksel serum kreatinin ve kan üre azotu (BUN) seviyeleri, böbrek fonksiyon kaybını yansıtsa da, gerçek bir doku hasarı belirteci değildir. KIM-1, iskemik hasar, nefrotoksisite ve çeşitli böbrek hastalıklarıyla ilişkili olarak erken dönemde idrarda artış göstermektedir (30). İnsan çalışmaları, KIM-1'in akut tübüler nekroz tanısında önemli bir rol oynadığını ve seviyelerinin hastalık şiddetiyle korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (31).

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Kurumu (EMA), KIM-1'i böbrek hasarının değerlendirilmesinde resmi bir biyobelirteç olarak kabul etmiştir (32). PE hastalarında böbrek fonksiyonlarının izlenmesinde KIM-1'in non-invaziv bir belirteç olarak kullanımı, erken tanı ve müdahale süreçlerini iyileştirebilir. KIM-1, preeklampsiye bağlı böbrek hasarının erken dönemde tespit edilmesinde umut vadeden bir biyobelirteçtir. Erken tanıya olanak tanınması ve hastalık progresyonunun izlenmesini sağlaması nedeniyle, PE yönetiminde KIM-1'in prognostik ve tanısal potansiyelinin daha kapsamlı çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif olgu-kontrol çalışması, Kasım 2024 – Ocak 2025 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yürütülmüştür. Çalışma protokolü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 27 Kasım 2024 tarihli ve 253 numaralı karar ile onaylanmış olup, tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Veri analizi, yaş, vücut kitle indeksi ve gebelik haftası açısından eşleştirilmiş, yaşları 18–44 arasında (ortalama 30,3 yıl) olan preeklampsili 48 gebe kadın ile yaşları 18-44 arasında (ortalama 29,4 yıl) olan sağlıklı 69 gebe kadını kapsamıştır.

Preeklampsi, 'Gebelikte Yüksek Tansiyon Ulusal Eğitim Programı Çalışma Grubu' (ACOG 2019, Klinik bülten no. 202) kriterlerine göre, 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan de novo hipertansiyon (sistolik ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik ≥ 90 mmHg) ve aşağıdaki durumlardan en az biri ile tanımlanmıştır: (a) Proteinüri, (b) Anneye ait organ disfonksiyonu belirtileri (karaciğer veya böbrek tutulumu ve buna bağlı komplikasyonlar, hematolojik veya nörolojik komplikasyonlar), (c) Uteroplasental disfonksiyon belirtileri (intrauterin gelişme geriliği, anormal umbilikal arter Doppler akımı, ölü doğum)

Preeklampsinin 34. gebelik haftasından önce gelişmesi erken başlangıçlı, 34. haftadan sonra gelişmesi ise geç başlangıçlı hastalık olarak tanımlanmıştır.

Dışlama kriterleri şunlardı: Kronik hipertansiyon, gebelik hipertansiyonu, kronik hastalıklar (böbrek, kalp, solunum sistemi), çoğul gebelik, 24. gebelik haftasından küçük gebelikler, pregestasyonel veya gestasyonel diyabet.

Literatürde benzer bir referans çalışma bulunmadığından, bu çalışma post-hoc güç analizi esas alınarak planlanmıştır. Hastalar, dahil edilme kriterlerine göre gruplara ayrılmış ve bu gruplandırmada yaş, GH ve VKİ oranlarının dengelenmesine özen gösterilmiştir.

Örneklemler alındıkça, belirli aralıklarla KIM-1 (pg/mL) değişkeni için güç düzeyi hesaplanmıştır. KIM-1 değişkeni için hesaplanan etki büyüklüğü 0.82 olup, kontrol grubunda $n_1 = 69$, hasta grubunda $n_2 = 49$ olmak üzere toplam 118 hastada, $\alpha = 0.05$ için güç değeri %81 olarak hesaplanmıştır. Bu nedenle örneklem alımı sonlandırılmıştır.

Gebelik haftası <34 olan ($n = 18$) ve ≥ 34 olan ($n = 27$) preeklampitik gebeler için hesaplanan etki büyüklüğü 1.413 olup, $\alpha = 0.05$ için istatistiksel güç %99 olarak bulunmuştur.

Laboratuvar Analizi

Preeklampsi hastalarında KIM-1 düzeylerinin belirlenmesi amacıyla kan örnekleri tedavi başlanmadan önce 09:00-11:00 arasında alındı. Kontrol grubundaki gebelerden ise sabah saat 09:00–11:00 arasında, 12 saatlik açlık sonrası düz tüplere kan örnekleri alındı. Örnekler, 4 °C'de, 2000–3000 rpm hızda 20 dakika santrifüj edildikten sonra serum kısmı ayrıldı ve analiz edilinceye kadar –80 °C'de saklandı.

Alanin transaminaz (ALT) ve aspartat transaminaz (AST) düzeyleri hastanenin rutin laboratuvarında, ticari kitler kullanılarak ve gerekli prosedürlere uygun şekilde otomatik biyokimya analizörü (Abbott Diagnostics, ABD, Chicago, IL) ile ölçüldü.

KIM-1 Düzeyinin Belirlenmesi

KIM-1 düzeyleri, üretici firmanın talimatlarına uygun olarak insan KIM-1 ELISA kiti (Kat. No:E-EL-H6029, Elabscience Bionovation Inc.,Houston,Texas) kullanılarak belirlendi.

Sonuçlar, oluşturulan standart eğriye göre pg/mL cinsinden ifade edildi. İntra-assay varyasyonu:%8 Inter-assay varyasyonu: %10.

4.BULGULAR

Çalışmada yer alan katılımcıların %41'i preeklampsi grubunda yer almaktadır. Geriye kalan kesim ise kontrol grubudur

Tablo 1. Çalışma Gruplarına Göre Yaş , BMİ ve Laboratuvar Değerleri

Değişkenler (n=118)	Preeklampsi Grubu (n=49)	Kontrol Grubu (n=69)	p ^u
Yaş (Yıl)	29(26-35)	28(24-33)	0,153
BMİ (kg/m ²)	30(27-34)	30(28-33)	0,865
HG (g/dl)	11,76±1,3	11,55±1,3	0,389 ^t
HCT (%)	35,6(33,1-37,2)	34,2(31,8-36,5)	0,050 ^u
PLT (K/L)	219,92±65,68	229,95±70,99	0,437 ^t
AST (IU/L)	19(16-27)	19(16-22)	0,398 ^u
ALT (IU/L)	13(9-18)	13(9-17)	0,716 ^u
Kreatinin (mg/dr)	0,56(0,47-0,66)	0,44(0,4-0,51)	<0,001 ^u
ÜRE	19,8(15,8-25)	14,4(12,4-17,4)	<0,001 ^u
KIM-1 İdrar	226,37(111,69-428,57)	285,34(142,76-402,83)	0,655 μ

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

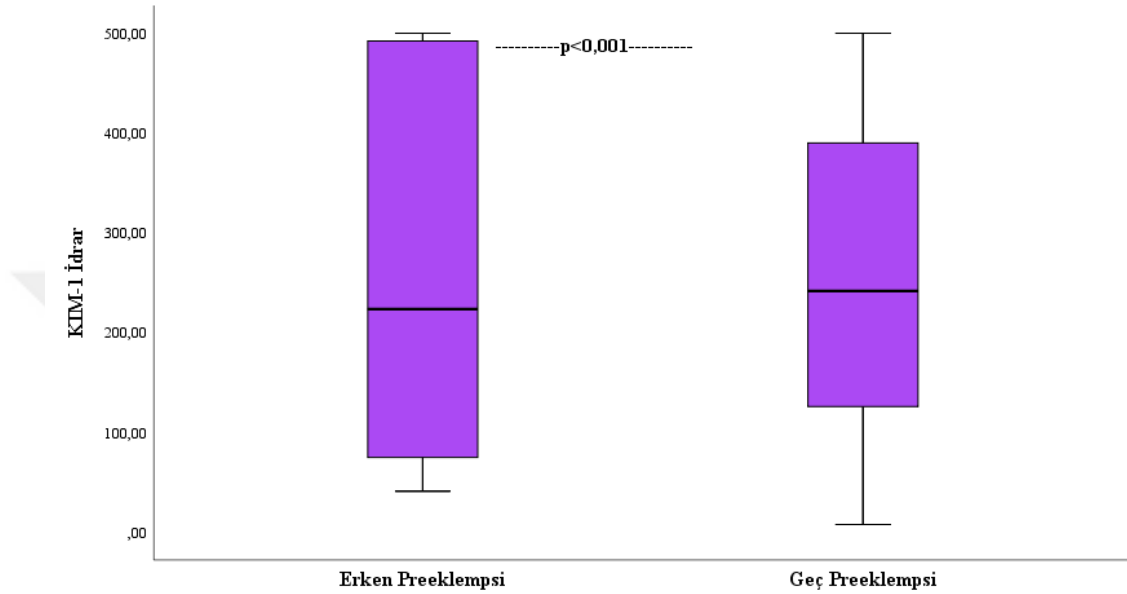
^tIndependentSamples T test, *Ort±SD*

Tablo 2’de preeklampsi grubunda yer alan hastaların erken veya geç preeklampsi tanısı alma durumlarına göre KIM-1 değerlerinde anlamlı bir farklılık olup olmadığına ilişkin yapılan analiz sonuçları görülmektedir. Bu grupta, geç preeklampsi tanısı alan hastaların KIM-1 değerleri, erken Preeklampsi tanısı alanlara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Grafik 1).

Tablo 2.Preeklampsisi Grubunda Erken/Geç Preeklampsisi Durumuna Göre KIM-1

Değişkenler	Erken Preeklampsisi (n=12)	Geç Preeklampsisi (n=36)	p
KIM-1	223,52(74,9-492,23)	241,68(126,02-390,02)	<0,001 ^u

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*



Grafik 1.Preeklampsisi Grubunda Erken/Geç Preeklampsisi Durumuna Göre KIM-1

Tablo 3'te Preeklampsisi Grubunda KIM-1 parametresi ile diğer parametreler arasındaki korelasyon analizlerinin sonuçları sunulmuştur. Analiz sonuçlarında belirtilen “r” değeri korelasyon katsayısıdır. Korelasyon katsayısı -1 ile +1 arasında değer alır. Buradaki +1 pozitif tam ilişki, -1 ise negatif yönlü tam ilişkiyi işaret eder. Korelasyon katsayısı sıfıra yaklaştıkça ilişkinin kuvvetinin zayıf olduğu, -1 veya +1'e yaklaştığında ise ilişkinin kuvvetlendiği bilinmektedir. Buna göre r=0,00 “ilişki yok”, r=0,01-0,29 “düşük düzeyde ilişki”, r=0,30-0,70 “orta düzeyde ilişki”, r=0,71-0,99 “yüksek düzeyde ilişki” ve r=1,00 “mükemmel ilişki” olarak yorumlanır. Burada bahsedilen pozitif yönlü ilişki, ilişkinin direkt ve doğrusal olduğu anlamına gelmektedir. Başka bir ifadeyle değişkenler birlikte artıyor veya azalıyorsa, burada pozitif yönlü bir ilişkiden bahsetmek mümkündür. İlişkinin negatif yönde olması ise,

ters yönlü bir ilişkiyi ifade etmektedir. Aralarındaki hareket farklı yönlerde olan değişkenlerden birisinin değeri artarken, diğerinin değeri düşmektedir.

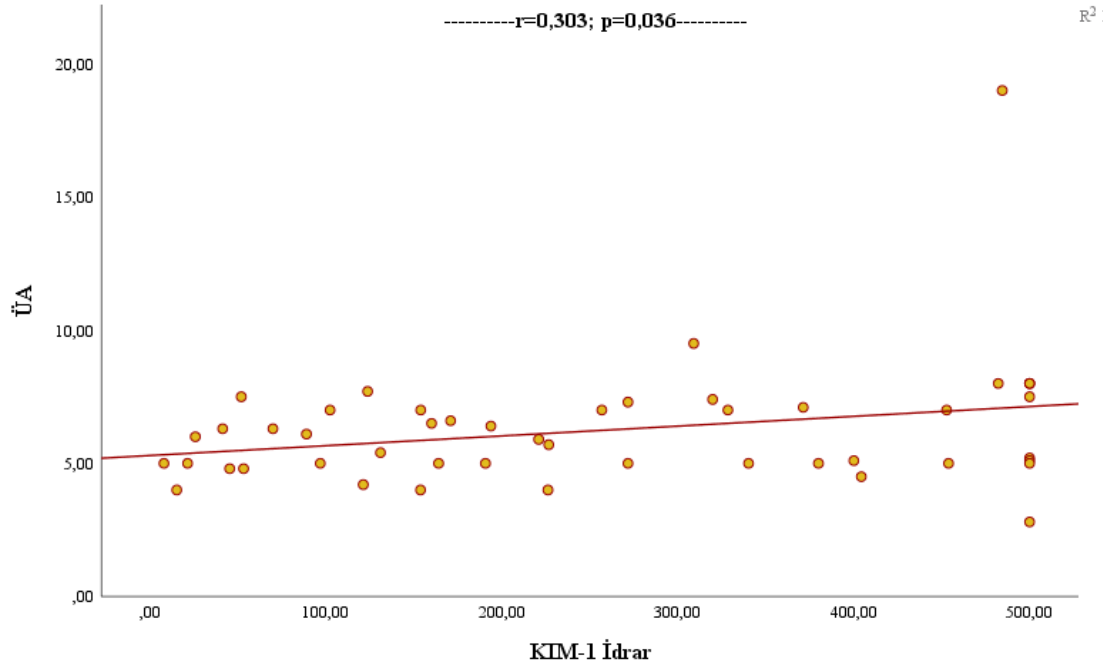
Tablo 3. Preeklampsi Grubunda KIM-1 Parametresi ile Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi

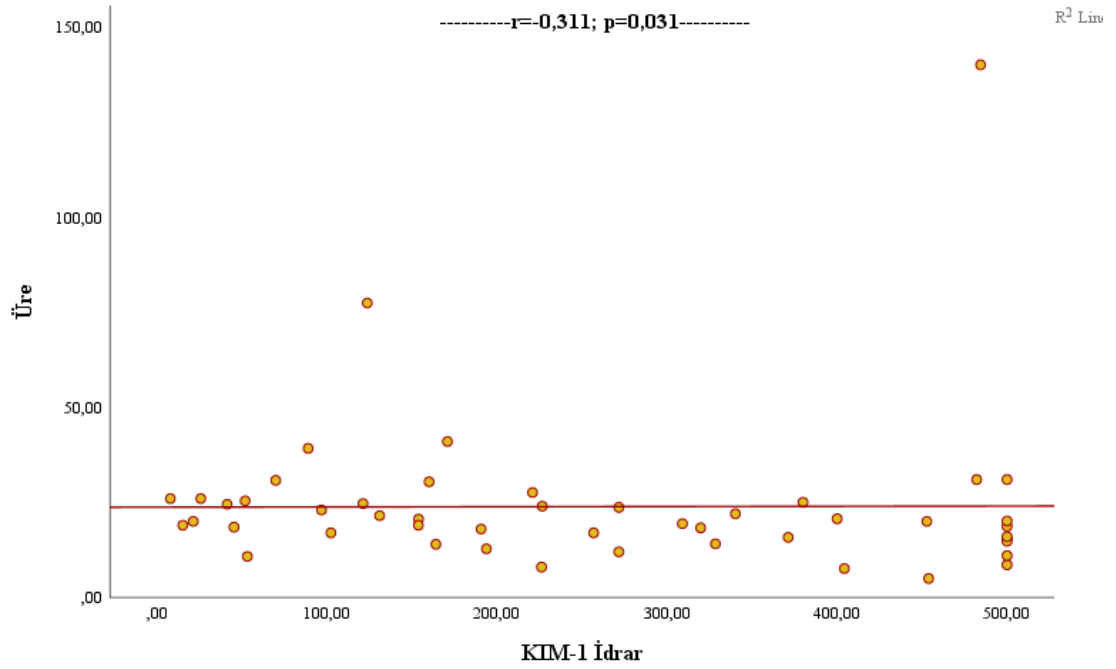
		KIM-1
HG (g/dl)	r	0,149
	p	0,312
HCT (%)	r	0,111
	p	0,454
PLT (K/L)	r	-0,125
	p	0,399
AST (IU/L)	r	0,133
	p	0,367
ALT (IU/L)	r	0,04
	p	0,789
ÜA	r	0,303*
	p	0,036
LDH (U/L)	r	0,058
	p	0,694
Kreatinin (mg/dr)	r	-0,087
	p	0,558
Üre	r	-0,311*
	p	0,031
Esbach (mg/gün)	r	-0,236
	p	0,277
BMİ (kg/m ²)	r	0,072
	p	0,629
Gebelik Haftası	r	0,023
	p	0,874

^sSpearmanRho Korelasyon Analizi

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

KIM-1 değeri ile ÜA arasında pozitif yönlü ($r=0,303$; $p=0,036$), üre arasında ise negatif yönlü ($r=-0,311$; $p=0,031$) anlamlı ilişkiler saptanmıştır (Grafik 4). Bu ilişkilerin her ikisi de orta düzeylidir.





Grafik 2. Preeklampsi Grubunda KIM-1 Parametresi ile ÜA ve Üre Arasındaki Korelasyon Eğrisi

Preeklampsi grubunda yer alan hastaların KIM-1 İdrar değerleri Oligohidroamnioz varlığına ($p=0,161$) ve Fetal Gelişim Geriliği varlığına ($p=0,512$) göre istatistiksel açıdan herhangi bir anlamlı farklılık göstermemiştir. Erken preeklampsi hastaları ile kontrol grubunda yer alan katılımcıların KIM-1 değerlerinin istatistiksel açıdan benzer olduğu görülmüştür ($p=0,989$;).

Preeklampsi grubu hastalarında preeklampsinin erken veya geç olma durumu tablo 4'te yer alan parametreler üzerinde herhangi bir anlamlı farklılık yaratmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.Preeklampsi Grubunda Erken/Geç Preeklampsi Durumuna Göre Bazı Laboratuvar Değerleri

Değişkenler	Erken Preeklampsi (n=12)	Geç Preeklampsi (n=36)	p ^u
ÜRE	21,55(14,85-26,5)	19,2(15,65-24,85)	0,497
ÜA	6,65(5,1-7,6)	5,55(5-7)	0,236
Kreatinin (mg/dr)	0,58(0,2-0,82)	0,62(0,42-1)	0,502

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda renal tubuler hasar ve ileri preeklampsisi ve kontrol grubu hastalarının idrarlarındaki böbrek hasarı molekülü KIM-1 düzeylerini araştırdık sonuç olarak idrar KIM-1 düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı ($p < 0,001$). Erken ve geç PE grubunda idrar KIM-1 düzeyleri karşılaştırılmasında geç PE grubunda erken preeklampsisi grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı. PE grubunda idrar KIM-1 düzeyleri ürik asit ve üre ile korele saptandı ($p = 0,036$, $p = 0,031$).

Sani ve arkadaşları; preeklampsinin, doğum sonrası düzelen akut bir böbrek hasarı olayı olduğunu; ancak baskın glomerüler hasarların, ilerleyen dönemlerde kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği gelişimine yol açabileceğini belirtmişlerdi (1). Aynı şekilde Dines ve arkadaşları preeklampsinin sıklıkla akut böbrek hasarına neden olduğunu ve PE öyküsü olan kadınların, yaşamları boyunca kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar açısından artmış risk altında olduğunu göstermişlerdir (2).

Yakın zamanda, daha önce preeklampsisi geçirmiş kadınlarda böbrek fonksiyonları ve renal hemodinamideki hafif değişiklikler bildirilmiştir. Sandvik ve arkadaşları , erken başlangıçlı preeklampsisi öyküsü olan kadınlarda, doğumdan 10 yıl sonra tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) yüksek normal aralıkta olduğunu göstermiştir (33). Verilen çalışmalardan hareketle preeklampside erken tanı ve tedavinin böbrekler üzerindeki kalıcı etkilerini önleyebileceği çıkarılabilir.

Yapılan çalışmalarda, preeklampsinin böbrekler üzerinde yalnızca geçici değil, doğum sonrası dönemde de devam eden etkiler bıraktığı gösterilmiştir. Wang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, preeklampsili kadınlarda prenatal dönemde plazma ve idrar düzeylerinde KIM-1 artışı gözlenmiştir. Ayrıca doğumdan 6–8 hafta sonra dahi normal gebeliklere kıyasla yüksek seyrettiği, böbrek tübüler hasarının doğum sonrası erken dönemde tamamen düzelmediği rapor edilmiştir. Doğum sonrası dönemde persiste eden proteinüri sebebiyle renal hastalık araştırılması için alınan böbrek biyopsisi elektron mikroskobu inceleme bulguları da bu sonucu desteklemiş ve glomerüler ile tübüler düzeyde yapısal hasarlar tespit

edilmiştir. Bu durum, preeklampside böbrek hasarının doğumdan sonraki 2–3 ay içinde tamamen düzelmeyebileceğini düşündürmektedir (5).

Xiao ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 25 preeklampsisi tanılı gebelerde idrar KIM-1 düzeylerinin normal gebelere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (20). Biz de çalışmamızda daha yüksek sayılı hasta popülasyonunda preeklampsisi ve kontrol hastalarının idrar KIM-1 düzeylerinde fark bulmadık. Bu durum daha geniş hasta sayılı çalışmalara gerek olduğunun göstergesidir. Çalışmamızda preeklampsisi hasta grubu erken ve geç olarak ayrılarak subgrup analizi yapılmıştır.

Ayansina ve arkadaşları, preeklampsisi öyküsü olan kadınlarda KBH riski iki kat arttığını belirtmişlerdir (34). Bu nedenle, özellikle erken preeklampsisi geçiren kadınlarda doğum sonrası renal fonksiyonların uzun vadeli takibi ve gerektiğinde nefroloji takibine yönlendirme büyük önem taşımaktadır.

Preeklampsisi, genellikle erken başlangıçlı PE (EBP) ve geç başlangıçlı PE (GBP) olarak sınıflandırılır; her biri farklı klinik özellikler ve patofizyolojik mekanizmalar sergiler. EBP, esas olarak plasental yetersizlik ve spiral arterlerin yetersiz yeniden şekillenmesi ile ilişkilendirilirken, GBP daha çok maternal faktörlerle, özellikle de sistemik vasküler uyumsuzlukla ilişkilidir. Ernewati ve arkadaşları EBP ve GBP arasındaki KBH gelişim riskinin anlamlı düzeyde farklılık gösterdiğini belirtmişlerdir. EBP, GBP'ye kıyasla KBH gelişimi açısından daha yüksek risk taşımaktadır (35).

Ölü hücrelerin, hayatta kalan tübüler hücreler tarafından uzaklaştırılmasını artırıcı rolü nedeniyle, KIM-1'in akut böbrek hasarında doğuştan gelen bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. KIM-1'in, apoptoza uğramış hücrelerin alımıyla kolaylaştırılan mekanizmalar yoluyla, hasarı takiben erken dönemde böbreği koruduğunu göstermektedir (36). Sonuç olarak, KIM-1, bu nefron segmentini etkileyen her türlü böbrek hasarında proksimal tübülde en fazla up regüle olan proteindir. Preklinik çalışmalarda ve giderek artan

sayıda klinik çalışmada gösterildiği üzere, idrardaki KIM-1 seviyesi böbrek hasarı için mükemmel bir biyobelirteçtir. KIM-1, apoptotik hücrelerin ve okside lipidlerin proksimal tübüle alınmasını sağlayan bir fosfatidilserin reseptörüdür. Akut KIM-1 ekspresyonu adaptif olup, hasara karşı doğuştan gelen bağışıklık yanıtını azaltır. Buna karşılık, kronik KIM-1 ekspresyonu maladaptiftir ve kronik böbrek hastalığına yol açar (37).

Biz çalışmamızda EBP ve GBP karşılaştırılmasında GBP’de KIM-1 artışı olmasına rağmen EBP’de görmedik. Yukardaki bilgiler ışığında EBP’de koruyucu mekanizmaların KIM-1 ekspresyonunda adaptif artışının devreye girmediğini bu sebeple yükselmediğini düşünmekteyiz.

Lopes van Balen ve arkadaşları, preeklampsi öyküsü olan 775 primipar kadının %13,7’sinin en az yıllık böbrek fonksiyon takibi gerektirdiğini ve %1,4’ünün kronik böbrek hastalığı tanısı aldığını göstermiştir. Bu veriler, preeklampsi geçiren kadınların çoğunda böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın zamanla düzelebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, hastaların yaklaşık %1–2’sinde kronik böbrek hastalığı gelişme riski devam etmektedir (38). Üre ve kreatinin değerlerinin KIM-1 ile korelasyonunun özellikle renal fonksiyonu bozuk olan hastalarda kronik böbrek hastalığına gidişte faydalı olabileceği, yüksekliğinin riski arttırdığı ve uzun dönem takiplerinin önemli olduğu düşünülmüştür (5). İdrar KIM-1 düzeyinin kronik böbrek hastalığına gidişini öngörmede önemi ise ilk kez bizim çalışmamızda klinik verilerle korele bir şekilde gösterilmiştir.

Nina D. Paauw ve arkadaşları preeklampsi öyküsünün uzun vadede kalıcı mikroalbuminüri riskiyle ilişkili olmadığını göstermektedir (39). Berks ve arkadaşları doğumdan kısa bir süre sonra kadınların önemli bir kısmında (%21) proteinüri saptandığını, ancak zamanla bu oranın azaldığını bildirmiştir; doğumdan 3 ay sonra bu oran %14’e, 2 yıl sonra ise yalnızca %2’ye düşmüştür (40). Bu çalışma, preeklampsi gebelik sonrası gelişen mikroalbuminürinin yıllar içinde yavaş yavaş gerileyebileceğini ortaya koymaktadır. Yazarlar, albuminürideki bu yavaş iyileşmenin, böbrekteki glomerüler endotel tabakasının zaman içinde kademeli

olarak toparlanma sürecini yansıttığı olabileceğini öne sürmektedir (39).

Ayrıca, doğumdan 3 ay sonra kadınların şaşırtıcı bir şekilde %14'ünde hâlâ proteinüri saptanmıştır. Bu kadınların %85'inde proteinüri, doğumdan sonraki 2 yıl içinde tamamen düzelmiştir. Proteinürinin geç düzelmesiyle ilişkili klinik özellikler arasında gebelik süresince daha yüksek maksimal kan basıncı, daha yüksek maksimal proteinüri düzeyi ve tanı ile doğum arasındaki sürenin uzun olması yer almıştır. Bu son bulgu, doğum sonrası 3. ayda devam eden proteinürinin kronik bir hastalığı işaret etmediğini, bunun yerine preeklampsisi sırasında oluşan endotel hasarına bağlı geçici bir etki olabileceğini desteklemektedir. Bu çalışmaya uygun olarak bizim çalışmamızda da renal hasarı gösteren KIM-1 düzeyi proteinüri miktarı ile korele bulunmadı. Bu bulguların ışığında proteinüri düzeyinin kronik renal hasar prediksyonunda anlamlı olmadığını gösterdiğini düşünmekteyiz. Biz de çalışmamızda proteinüriyi KIM-1 düzeyiyle anlamlı bulmadık.

Erken ve geç preeklampsisi grubunda üre , ürik asit ve kreatinin değerlerini karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı fark bulmadık ($p=0.497$, $p=0.236$, $p=0.502$). Özellikle serum üre seviyelerinin GFR'den bağımsız olarak renal hasar progresyonunu gösterebileceği ile ilgili çalışmalar mevcuttur (20). Bu durum idrar KIM-1 seviyelerinin renal fonksiyonu gösteren belirteçlerden üre, ürik asit ve kreatinininden daha sensitif bir marker olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Bu çalışmada preeklampsisi tanısı alan gebelerde, KIM-1 düzeylerinin klasik böbrek fonksiyon göstergeleri olan üre ve kreatinin ile ilişkisi incelenmiş; preeklampsinin alt tiplerine göre biyobelirteç düzeylerindeki farklılıklar araştırılmıştır.

Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri özgün yaklaşımla KIM-1 biyobelirteci ile klasik böbrek fonksiyon parametrelerinin korelasyonu, preeklampsisi gibi çok sistemik etkileri olan bir gebelik komplikasyonunda ilk kez bu kapsamda değerlendirilmiş ve literatüre katkı sağlanmıştır. Ayrıca çalışmamızda preeklampsisi grubunun hafif/ağır ve erken/geç olarak alt gruplara ayrılması, hastalığın seyriyle

biyobelirteçler arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı irdelenmesini mümkün kılmıştır. KIM-1'in ürik asit ile pozitif, üre ile ise negatif yönlü anlamlı korelasyon göstermesi, preeklampsi patofizyolojisinde bu biyobelirtecın potansiyel rolüne dair yeni bulgular sunmuştur.

Ancak verilerin kısıtlı bir zaman diliminde toplanması, KIM-1 düzeylerindeki zaman içindeki değişimin izlenmesine ve hastalık progresyonuna dair yorum yapılmasını kısıtlamıştır. KIM-1 düzeylerinin doğum sonrası dönemdeki değişimi ve uzun vadeli renal fonksiyon üzerine etkileri değerlendirilmelidir.



6. SONUÇ

Bu çalışmada, ileri evre preeklampsi tanısı almış kadınlarla sağlıklı gebeler karşılaştırılarak idrarda KIM-1 düzeyleri incelenmiştir. Genel analizde PE ve kontrol grubu arasında KIM-1 düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak erken ve geç başlangıçlı PE alt grupları karşılaştırıldığında, geç başlangıçlı PE grubunda KIM-1 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgu, erken başlangıçlı PE’de tübüler düzeydeki hasarın daha belirgin olabileceğine işaret etmektedir.

Geç başlangıçlı PE’de gözlenen KIM-1 artışı, bu alt grupta apoptotik hücrelerin uzaklaştırılmasına yönelik mekanizmaların daha etkin şekilde devreye girdiğini düşündürmektedir. KIM-1’in akut dönemde adaptif bir yanıtla artarak immün sistemi baskıladığı ve hücrel onarımı desteklediği bilinmektedir. Buna karşın, erken başlangıçlı PE’de daha ağır plasental yetmezlik ve vasküler yeniden yapılanma bozuklukları nedeniyle bu adaptif yanıtın yeterince aktive olamayabileceği ve dolayısıyla KIM-1 düzeylerinin daha düşük kalabileceği düşünülmektedir.

Ayrıca PE grubunda idrar KIM-1 düzeylerinin serum ürik asit ve üre ile anlamlı korelasyon göstermesi ($p=0.036$, $p=0.031$), KIM-1’in renal fonksiyon bozukluğunu yansıtan potansiyel bir biyobelirteç olduğunu desteklemektedir. Buna karşın proteinüri ile KIM-1 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır; bu durum proteinürinin kronik böbrek hasarını yansıtmakta tek başına yeterli olmayabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, idrarda KIM-1 düzeylerinin ölçülmesi, PE’ye bağlı renal tübüler hasarın daha hassas bir şekilde değerlendirilmesinde faydalı olabilir. Özellikle geç başlangıçlı PE’de KIM-1 düzeylerindeki artış, bu grupta farklı immün ve hücrel yanıtların devreye girdiğini göstermektedir. KIM-1’in, erken tanı, risk sınıflandırması ve uzun dönem izlem açısından klinik uygulamaya entegrasyonu potansiyel taşımaktadır. Çalışmamızın bulguları ışığında idrar KIM-1 seviyeleri özellikle erken evrede artan ve potansiyel olarak böbrek hasarını gösteren bir biyomarker olarak ön plana çıkmaktadır.

7.KAYNAKÇA

1. Moghaddas Sani, H., ZununiVahed, S., & Ardalan, M. (n.d.). Preeclampsia: A close look at renal dysfunction.
2. Dines, V., Suvakov, S., Kattah, A., Vermunt, J., Narang, K., Jayachandran, M., ... &Garovic, V. D. (n.d.). Preeclampsia and the kidney: Pathophysiology and clinical implications.
3. Zhang, Z., Humphreys, B. D., & Bonventre, J. V. (n.d.). Shedding of the urinary biomarker kidney injury molecule-1 (KIM-1) is regulated by MAP kinases and juxtamembrane region.
4. Vural Yalman, M., Madendag, Y., Sahin, E., Col Madendag, I., Eraslan Sahin, M., Acmaz, G., ... &Muderris, I. I. (n.d.). Effect of preeclampsia and its severity on maternal serum NGAL and KIM-1 levels during pregnancy and the post-pregnancy period.
5. Wang, Y., Gu, Y., Gu, X., Cooper, D. B., & Lewis, D. F. (n.d.). Evidence of kidney injury in preeclampsia: Increased maternal and urinary levels of NGAL and KIM-1 and their enhanced expression in proximal tubule epithelial cells.
6. World Health Organization. (2019). Maternal mortality and hypertensive disorders in pregnancy. WHO Publications.
7. Brown, M. A., Magee, L. A., Kenny, L. C., et al. (2018). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension*, 13, 291–310.
8. Sibai, B. M. (2018). Etiology and management of hypertensive disorders during pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 375(3), 221–232.
9. Bramham, K., Parnell, B., Nelson-Piercy, C., Seed, P. T., Poston, L., & Chappell, L. C. (2014). Chronic hypertension and pregnancy outcomes: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 348, g2301.
10. Kallela, J., Jääskeläinen, T., Kortelainen, E., Heinonen, S., Kajantie, E., Kere, J., et al. (2016). The diagnosis of pre-eclampsia using two revised classifications in the Finnish Pre-eclampsia Consortium (FINNPEC) cohort. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 16, 221.
11. Roberts, J. M., & Hubel, C. A. (2009). The two stage model of preeclampsia: Variations on the theme. *Placenta*, 30(Suppl A), S32–S37.
12. Sircar, M., Thadhani, R., &Karumanchi, S. A. (2015). Pathogenesis of preeclampsia. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 24(2), 131–138.
13. Makris, A., Thornton, C., Thompson, J., Thomson, S., Martin, R., Ogle, R., et al. (2007). Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney International*, 71(10), 977–984.
14. Trogstad, L., Magnus, P., & Stoltenberg, C. (2011). Pre-eclampsia: Risk factors and causal models. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics &Gynaecology*, 25(3), 329–342.

15. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2020). Hypertension in pregnancy: Executive summary. *Obstetrics & Gynecology*, 135(6), 1492–1500.
16. Sibai, B. M. (2018). Etiology and management of hypertensive disorders during pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 375(3), 221–232.
17. Türkiye Maternal Fetal TıpvePerinatolojiDerneği. (2005). TanıveTedaviKılavuzu: GebelikveHipertansiyon/PreeklampsiYönetimi. Güneş Tıp Kitabevleri.
18. Söylemez, F. (2019). PreeklampsiveEklampsiyeYaklaşım. Türkiye Maternal Fetal TıpvePerinatolojiDerneğiSunumları.
19. Paramsothy, A. (n.d.). Fetal exposure to preeclampsia and later risk of cardiometabolic disorders: A population-based cohort study.
20. Xiao, J., Niu, J., Ye, X., Yu, Q., & Gu, Y. (n.d.). Combined biomarkers evaluation for diagnosing kidney injury in preeclampsia.
21. Feig, D. S., Shah, B. R., Lipscombe, L. L., & Wu, C. F. (n.d.). Preeclampsia as a risk factor for diabetes: A population-based cohort study.
22. Davis, E. F., Lewandowski, A. J., Aye, C., Williamson, W., Boardman, H., Huang, R. C., et al. (n.d.). Clinical cardiovascular risk during young adulthood in offspring of hypertensive pregnancies: Insights from a 20-year prospective follow-up birth cohort.
23. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2020). Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstetrics and Gynecology*.
24. Sibai, B. M. (2004). Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP).
25. Koopmans, C. M., Bijlenga, D., Groen, H., Vijgen, S. M., Aarnoudse, J. G., Bekedam, D. J., & van den Berg, P. (n.d.).
26. Hauth, J. C., Ewell, M. G., Levine, R. J., Esterlitz, J. R., Sibai, B., Curet, L. B., et al. (n.d.).
27. Altman, D., Carroli, G., Duley, L., Farrell, B., Moodley, J., Neilson, J., Smith, D., & Magpie Trial. (n.d.).
28. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2018). ACOG Committee Opinion No. 736: Optimizing Postpartum Care. *Obstetrics and Gynecology*, 131(5).
29. Ichimura, T., Bonventre, J. V., Bailly, V., Wei, H., Hession, C. A., Cate, R. L., & Sanicola, M. (1998). Kidney injury molecule-1 (KIM-1) is up-regulated in renal cells after injury.
30. Brooks, C. R., & Bonventre, J. V. (2015). Kidney injury molecule-1: A functional biomarker of epithelial cell damage. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 310(4), F354–F361.
31. van Timmeren, M. M., van den Heuvel, M. C., Bailly, V., Bakker, S. J. L., van Goor, H., & Stegeman, C. A. (n.d.). Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease.

32. Lim, A. I., Tang, S. C. W., Lai, K. N., & Leung, J. C. K. (n.d.). Kidney injury molecule-1: More than just an injury marker of tubular epithelial cells?
33. Sandvik, M. K., Hallan, S., Svarstad, E., Vikse, B. E. (n.d.). Preeclampsia and prevalence of microalbuminuria 10 years later.
34. Ayansina, D., Black, C., Hall, S. J., Marks, A., Millar, C., Prescott, G. J., et al. (n.d.). Long term effects of gestational hypertension and pre-eclampsia on kidney function: Record linkage study.
35. Ernawati, E., Aditiawarman, A., Sulistyono, A., Hasanah, K., Ridfah, S. N., Akbar, M. I. A., & Dachlan, E. G. (n.d.). The risk of persistent hypertension and chronic kidney disease in early- and late-onset preeclampsia: A report from developing country.
36. Yang, L., Brooks, C. R., Xiao, S., Sabbiseti, V., Yeung, M. Y., Hsiao, L.-L., et al. (n.d.). KIM-1-mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney.
37. Bonventre, J. V. (n.d.). Kidney injury molecule-1: A translational journey.
38. van Balen, V. A. L., Spaan, J. J., Cornelis, T., & Spaanderman, M. E. A. (n.d.). Prevalence of chronic kidney disease after preeclampsia.
39. Paauw, N. D., Luijken, K., Franx, A., Verhaar, M. C., & Lely, A. T. (n.d.). Long-term renal and cardiovascular risk after preeclampsia: Towards screening and prevention.
40. Berks, D., Steegers, E. A. P., Molas, M., & Visser, W. (n.d.). Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia.
41. Abalos, E., Cuesta, C., Grosso, A. L., Chou, D., & Say, L. (2013). Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: A systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 170(1), 1–7.
42. Ghulmiyyah, L., & Sibai, B. (n.d.). Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. In *Seminars in Perinatology*.
43. Abalos, E., Cuesta, C., Grosso, A. L., Chou, D., & Say, L. (2013). Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: A systematic review. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 170(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.05.005>
44. Bartsch, E., Medcalf, K. E., Park, A. L., Ray, J. G., & High Risk of Preeclampsia Identification Group. (2016). Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: Systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*, 353, i1753.
45. Han, W. K., Bailly, V., Abichandani, R., Thadhani, R., & Bonventre, J. V. (2002). Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney International*, 62(1), 237–244.
46. Ros, H. S., Cnattingius, S., & Lipworth, L. (1998). Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension.
47. American College of Obstetricians and Gynecologists. (n.d.). Hypertension in pregnancy. Report of the Task Force.

48. Altman, D., Carroli, G., Duley, L., Farrell, B., Moodley, J., Neilson, J., Smith, D., & the Magpie Trial Collaborative Group. (n.d.).
49. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). (2010). Hypertension in pregnancy: Clinical management guidelines.
50. Berks, D., Steegers, E. A. P., Molas, M., & Visser, W. (n.d.). Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia.
51. Teo, S. H. (n.d.). Biomarkers in acute kidney injury (AKI).



