



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM ANABİLİM DALI

**PREEKLAMPSİ OLGULARINDA KİN OF IRRE-LİKE
PROTEİN (KIRREL (NEPH1)) DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Yusuf BAşKIRAN

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)
İstanbul/2020**



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PREEKLAMPSİ OLGULARINDA KİN OFİRRE-LİKE
PROTEİN (KİRREL (NEPH1)) DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Yusuf BAŞKIRAN

Tez DanıŐmanı: Doç.Dr. İbrahim POLAT

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İstanbul/2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR.....	II
TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VII
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA.....	33
SONUÇLAR	35
KAYNAKLAR	36
ÖZGEÇMİŞ	41

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren Ana Bilim Dalı Başkanımız sayın hocam Prof. Dr.İsmail ÖZDEMİR ve klinik Şefimiz sayın hocam Doç.Dr. İbrahim POLAT başta olmak üzere bilgi birikimini bizimle paylaşan sayın hocalarım ; Doç.Dr.Berna ASLAN ÇETİN, Doç.Dr.Mehemet Aytaç Yüksel ,Doç.Dr. Kerem Doğa Seçkin, Doç.Dr. Hale Göksever Çelik, Doç.Dr. Özgür Akbayır , Doç.Dr. Nilüfer Çetinkaya,Doç.Dr.Baki ERDEM , Doç.Dr. Burak Yücel 'e ve tezimin hazırlanmasında katkıları olan aynı zamanda da danışmanım olan sayın Op.Dr. Salim SEZER'e

Eğitim sürecinde her zaman yanımda olan, tıbbi bilgi ve deneyimleri dışında bana olan desteklerini esirgemeyen,yanlarında aile sıcaklığı hissettiğim Doç.Dr.Berna ASLAN ÇETİN ,Op.Dr. Hacer SADIKOĞLU , Op Dr Pınar KADİROĞULLARI ve Op Dr Aysu AKÇA , Op Dr Pınar BAHAT 'a

4 yıllık eğitim sürecimin bir parçası olan ve aynı çalışma ortamını paylaştığımız, daima birlikte olduğumuz asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde birlikte çalıştığımız bizlerin iş gücüne destek olan geri kalan yaşamımda güzel hatıralarla anacağım tüm hemşire, ebe ve personel arkadaşlarımıza

Bütün eğitim hayatım boyunca her anımda beni yalnız bırakmayan, zor anlarımda desteğini hissettiğim yerinde tecrübesiyle yerinde eğitimiyle sırtımı dayadığım abim Doç Dr Adil BAŞKIRAN ve bütün hayatım boyunca dualarını esirgemeyen canım Annem ,Babam ve tüm aileme

İçtenlikle ve saygıyla sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yusuf BAŞKIRAN

KISALTMALAR

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

AFAS: AntiFosfolipit Antikor Sendromu

ALT/AST: Alanine/Aspartate Aminotransferase

DIC: Dissemine Intravascular Coagulation

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

HELLP: Hemolysis,Elevated Liver enzymes,Low Platelets

IUGR: IntraUterine Growth Restriction

KIRREL: Kin of irre-like protein

NO: Nitrik Oksit

PIGF: Plasental Growth Faktör

PIH: Pregnancy Induced Hypertension

SKB: Sistolik Kan Basıncı

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo -1: Preeklampsi patofizyolojisi.

Tablo -2: Preeklampside kullanılan antihipertansif ilaçlar.

Tablo-3: Çalışma grubu(preeklampsi) ve kontrol grubu arasında demografik verilerin karşılaştırılması

Tablo -4: KIRREL seviyelerinin seviyelerinin gruplar arasında karşılaştırılması.

Tablo -5: KIRREL seviyelerinin preeklampsi öngörüsünde roc analizi.

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Endometrial ve myometrial arterlerin şematik gösterimi

Şekil-2: Endovasküler ve interstisiyel trofoblast invazyonunun şematik gösterimi

Şekil-3: Anormal plesantasyonun şematik gösterimi

Şekil-4: Anormal plesantasyonun bir başka şematik gösterimi

ÖZET

Amaç: Preeklampsi, genellikle 20. Gebelik haftasından sonra başlayan ve dünya genelinde gebelerin %2-8 ini etkileyen, gebeliğin hipertansif bozukluğudur . Eskiden tanı için yeni başlayan hipertansiyona proteinüri eşlik etmesi gerekirken artık günümüzde tanı, sistolik kan basıncının 140mmHg ve üzerinde, diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde olmasına ek olarak; proteinüri, trombositopeni, renal yetmezlik bulguları, karaciğer fonksiyon bozukluğu, pulmoner ödem, serebral ve görme bozukluklarından birisi ile koyulmaktadır . Her ne kadar preeklampsi görülme sıklığı değişmemiş olsa da, ciddi preeklampsi görülme oranı son yıllarda giderek artış göstermektedir

KIRREL(NEPH1), nefrin adezyon ailesinden , glomerüllerin epitelyum podositleri tarafından eksprese edilen immünoglobulin (Ig) süper ailesinden bir transmembran proteindir. Podosit hasarını önler. Bu sayede glomerüler filtrasyon ve glomerüler fonksiyonu korur, Proteinüri ile seyreden hastalıklarda KIRREL çalışılmış ve anlamlı düzeylerde düşük bulunmuştur. Çalışmanın amacı preeklampsi olan gebelerde bir adezyon molekülü proteini olan KIRREL(NEPH1) düzeylerinin anne serumunda azalıp azalmadığını göstermektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza , Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi,Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran ve perinatoloji servisimize yatan, 18-40 yaş arasında 20 hafta üzeri gebeliği olan, ek hastalığı olmayan toplam 80 gebe dahil edildi. 40 preeklampsi hastası çalışma grubunu oluştururken 40 normotansif sağlıklı gebe kontrol grubumuzu oluşturmaktadır. Hastalarımıza preeklampsi tanısı ACOG Tanı kriterlerine uygun olarak konulmuştur.

Bulgular: Çalışmamızda yer alan gebelerde çalışma grubunun yaş ortalaması $30,05 \pm 6,28$ kontrol grubunki $27,09 \pm 6,31$ ve gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p = 0,377$). Çalışma grubunun gravide ortalaması $2,72 \pm 1,61$ kontrol grubunki $2,57 \pm 1,25$

gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p = 0,967$) . Çalışma grubunun parite ortalaması $1,19 \pm 1,41$ kontrol grubununki $1,23 \pm 0,85$ gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p = 0,662$) . Çalışma grubunun gestasyonel gün ortalaması $206,81 \pm 22,96$ kontrol grubununki $204,59 \pm 35,12$ gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p = 0,546$). Çalışma grubunun sistolik ta ortalaması $151,23 \pm 14,19$ kontrol grubununki $110,49 \pm 11,82$ gruplar arasında anlamlı fark vardır ($p < 0,001$). Çalışma grubunun diyastolik ta ortalaması $94,19 \pm 8,48$ kontrol grubununki $68,05 \pm 8,13$ gruplar arasında anlamlı fark vardır ($p < 0,001$).

Araştırmaya dahil edilen gebelerde çalışma grubunda maternal kanda KIRREL seviyesi ortalaması $3,38$ (mg/dl) iken kontrol grubunda $6,46$ (mg/dl) olup gruplar arasında anlamlı fark vardır, çalışma grubunda maternal kanda KIRREL seviyesi normal gebelere göre daha düşüktür ($p < 0,03$).

Sonuç: Kirrel seviyelerinin preeklampsi öngörüsünde gücünün değerlendirilmesi için çizilen ROC eğrisinde eğri altındaki alan (AUC) değeri $0,379$ olarak hesaplanmış ve p değeri $0,478$ olarak bulunmuştur. KIRREL seviyesi preeklampsi hastalarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalıyor olmasına rağmen AUC değerinin $0,6$ dan küçük olması nedeniyle KIRREL seviyeleri preeklampsi öngörüsünde yetersiz bir test olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Preeklampsi, KIRREL, Gebelik, Protein*

ABSTRACT

Objective: Preeclampsia is a hypertensive disorder of pregnancy that usually starts after the 20th week of pregnancy and affects 2-8% of pregnant women worldwide. While previously hypertension should be accompanied by proteinuria for diagnosis, nowadays diagnosis is in addition to the systolic blood pressure 140mmHg and above, diastolic blood pressure 90mmHg and above; proteinuria, thrombocytopenia, renal failure findings, liver dysfunction, pulmonary edema, cerebral and visual impairments. Although preeclampsia incidence has not changed, serious preeclampsia incidence has been increasing in recent years.

KIRREL (NEPH1) is a protein from nephrine adhesion family and KIRREL is a transmembrane protein of the immunoglobulin (Ig) superfamily expressed by epithelium podocytes of glomerul. Prevents podocyte damage. In this way, it protects glomerular filtration and glomerular function. Nephrin is a transmembrane protein of the immunoglobulin (Ig) superfamily expressed by epithelium podocytes of glomeruli. KIRREL was studied in some diseases progressing with proteinuria and was found to be significantly low. The aim of the study is to show whether the levels of KIRREL (NEPH1), an adhesion molecule protein, decrease in maternal serum in pregnant women with preeclampsia.

Material and Method: A total of 80 pregnant women who were applied to Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, Gynecology and Obstetrics Clinic and stay in our perinatal service, at the age of 18 to 40 and 20 or over 20 weeks of gestation were included in our study. While 40 preeclampsia patients constitute the study group, 40 normotensive healthy pregnant women constitute our control group. The diagnosis of preeclampsia was made in accordance with the ACOG's criteria of diagnosis.

Results: In the pregnant women included in the study, the mean age of the study group was $30,05 \pm 6,28$, the mean age of the control group was $27,09 \pm 6,31$, and there was no significant difference between the groups ($p = 0.377$), the mean gravity of the study group was $2,72 \pm 1,61$, the mean gravity of the control group was $2,57 \pm 1,25$ there was no significant

difference between groups ($p = 0,967$) the mean parity of the study group was $1,19 \pm 1,41$ and the mean parity of the control group was $1,23 \pm 0,85$ there was no significant difference between groups ($p = 0.662$) the mean gestational day in study group was $206,81 \pm 22,96$ in the control group was $204,59 \pm 35,12$, there was no significant difference ($p = 0.546$). The mean systolic blood pressure in the preeclampsia group was $151,23 \pm 14,19$ and in the control group was $110,49 \pm 11,82$ and there was a significant difference between two groups ($p < 0.001$) The mean diastolic blood pressure in the study group was $94,19 \pm 8,48$ in the control group was $68,05 \pm 8,13$ there was a significant difference between the groups ($p < 0.001$)

While the mean level of Kirrel in the maternal blood in study group was 3.38 (mg / dl), in the control group the mean level of Kirrel was $6,46$ (mg / dl) . The Kirrel levels in maternal blood of preeclampsia group is lower . ($p = 0.377$)

Conclusion: The value of the area under the curve (AUC) was calculated as 0.397 in the ROC curve, which was drawn to evaluate the strength of the Kirrel levels in the prediction of preeclampsia, and the p value was found to be 0.478 . Although Kirrel level decreases statistically significantly in preeclampsia patients, Kirrel levels were evaluated as an inadequate test in the prediction of preeclampsia, since the AUC value was less than 0.6 .

Keywords: Preeclampsia, KIRREL, Pregnancy, Protein



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Maternal mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biri , gebelikte gözlenen hipertansif hastalıklardır. Gebeliğin hipertansif hastalıkları, bütün dünyada yılda 50.000'den fazla maternal mortaliteye yol açar. Ayrıca tüm gebeliklerin %8-15'in de gözlenip, perinatal mortalitenin de en sık gözlenen sebebidir (1).

Preeklampsi; gebelikte gözlenen hipertansif hastalıkların başında gelir. Hipertansiyon, proteinüri ve/veya end organ hasarı ile karakterizedir . Preeklampsinin artan öneminden dolayı, global olarak halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Preeklampsi, tüm gebeliklerin %2-8'inde komplikasyonlara, % 9-26 arasında maternal ölüme, % 15 oranında ise erken doğuma sebebiyet vermektedir . Preeklampsinin insidansı; annenin ileri gebelik yaşı ve artmış vücut kitle indeksi, diyabet, kronik hipertansiyon ve renal hastalıkların varlığı gibi medikal durumlarda artış gösterir (1).

Preeklampsi, 20.gebelik haftası sonrasında en az 4 saat geçtikten sonra ölçülen sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olduğu yeni ortaya çıkan tansiyon yüksekliği ve 24 saatlik idrarda $> 0,3$ g proteinüri veya $\geq 1 +$ proteinüri mevcut olması ya da proteinüri yokluğunda yeni ortaya çıkan hipertansiyona; trombositopeni ($Plt < 100\ 000 / \mu l$),renal fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin konsantrasyonu $> 1,1$ mmg / dk veya serum kreatinin konsantrasyonun iki katına ulaşması), karaciğer fonksiyonlarında bozulma (ALT- AST düzeyinin iki katına çıkması) akciğer ödemi, serebral veya vizüel bulguların herhangi birinin kliniğe eklenmesi kendini gösterir .

Preeklampsi gelişimi için artmış risk faktörleri şunlardır; Geçirilmiş preeklampsi öyküsü, ailevi hikaye varlığı, daha önce hiç doğum yapmamış olmak, çoğul gebelik, çok genç (< 16) veya ileri anne yaşı (> 35), düşük sosyoekonomik durum, molar gebelik (20 hafta altı gelişim), hidrops fetalis, artmış vücut kitle indeksi ($BMI > 26.1$), kronik hipertansiyon, kronik renal hastalıklar, AFAS veya kalıtsal trombofililer, lupus gibi kollajen doku hastalıkları bu faktörlerden bazılarıdır.

Preeklampsi etiyopatogenezi, günümüzde hala net olarak bilinmemektedir. Normal plasenta oluşumu için gerekli olan trofoblastik invazyon kusuru sonucu oluşan uteroplasental ve sistemik endotel disfonksiyonuna bağlı geliştiği fikri, günümüzde kabul gören en önemli teorilerdendir.

Plasantanın en önemli görevi, fetus için gerekli olan besin ve oksijenizasyonu sağlamaktır. Bunu gerçekleştirebilmek için güçlü bir vasküler yapıya sahip olması gerekir. Başarılı bir şekilde angiogenezin gerçekleşmesi için, proangiogenik (VEGF,PIGF) ve antiangiogenik faktörlerin dengesi gereklidir. Antiangiogenik faktörlerin artması veya proangiogenik mediatörlerin etkinliğinin azalması sonucunda endotel disfonksiyonu gelişir ve böbreklerde podosit hasarı ile belirgin bir protein kaybı oluşur(2)

NEPH1 olarak da bilinen KIRREL , KIRREL geni tarafından kodlanan bir insan proteinidir. KIRREL(NEPH1), nefrin adezyon ailesinden , glomerüllerin epitelyum podositleri tarafından eksprese edilen immünoglobulin (Ig) süper ailesinden bir transmembran proteindir. Bu protein sitoplazmik alanının aktin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesini düzenleyen bir sinyal kaskadını indükler. Podosit hasarını önler. Bu sayede glomerüler filtrasyon ve glomerüler fonksiyonu korur. Proteinüri ile seyreden bazı hastalıklarda KIRREL çalışılmış ve anlamlı düzeylerde düşük bulunmuştur. (3)

Bu çalışmada Preeklampsi patofizyolojisinde de görülen podosit hasarı sonucu preeklampsi olgularında KIRREL seviyelerinin anne serumunda azalıp azalmadığını eğer azalıyorsa preeklampsideki şiddetiyle orantılı olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Hipertansif hastalıklar tüm gebeliklerin %5-10'unda gözlenir ve bu gebeliklerde artmış fetal ölüm riski vardır (4). Hipertansiyonun gebelikte sınıflandırılmasının en önemli amacı, hipertansiyonun gebelik öncesi varlığı ve bunun gebeliğe bağlı tansiyon yüksekliği olup olmadığını tanımlamaktır.

Preeklampsi; gebeliğe özgü endotel disfonksiyonu ve vazospazma sekonder organ hipoperfüzyonu ile seyreden, multisistemik bir bozukluktur . Preeklampsinin patofizyolojik gelişimi çok yönlü olup maternal spiral arterlerin, endovasküler sitotrofoblastlar tarafından yetersiz invazyonu sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Bu yetersiz invazyon nedeniyle spiral arterler, düşük kapasiteli yüksek dirençli damarlardan, yüksek kapasiteli düşük dirençli uteroplasental damarlara yeterince dönüşüm sağlayamazlar. Endovasküler trofoblastların göçü gebeliğin erken döneminde meydana geldiğinden preeklampsinin klinik tablosu belirginleşmeden çok önce başladığı bilinmektedir. Preeklampsi, perinatal ve maternal sonuçları etkileyen minimal kan basıncı artışlarından, ciddi organ disfonksiyonlarına kadar varan geniş bir aralığı içerir (5).

2.1. GEBELİKTE HİPERTANSİYON SINIFLANDIRMASI

Gebelikte hipertansiyon sınıflamasında gözlenen farklılıklar ve sorunlar olması üzerine National High Blood Pressure Education Program Working Group, 2000 yılında gebelikte gözlenen hipertansiyonu 5 grupta inceledi. Kronik Hipertansiyon, Gestasyonel Hipertansiyon, Preeklampsi, Eklampsi ve Preeklampsi Superimpoze Kronik Hipertansiyon olarak tanımlandı (6). Kanada Hipertansiyon Derneği'ne (CHS) göre ise gebeliğe bağlı tansiyon yüksekliği (PIH) dört gruba ayrılır: a) önceden mevcut olan hipertansiyon, b) gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi, c) önceden mevcut olan hipertansiyon ve proteinüri ile birlikte süperimpoze gestasyonel hipertansiyon ve d) sınıflandırılmayan hipertansiyon (7).

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan ve doğumdan 4-6 hafta sonrasına kadar devam edebilen yaygın vasküler endotelyal hasar ve vasospazm ile seyir

gösteren bir hastalıktır. Klinik olarak hipertansiyon ve proteinüri, patolojik ödem veya patolojik ödem olmaksızın tanımlanmaktadır (8).

2.1.1. Kronik Hipertansiyon

Gebelikten önce veya gestasyonel trofoblastik hastalık yokluğunda 20. gebelik haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde olması, ilk kez 20. gebelik haftasından sonra tanısı konulan ve postpartum 12. haftadan sonra devam eden tansiyon yüksekliğidir.

Kronik hipertansiyonu olan gebelerde fetal canlılık sonrası seri ultrasonografi ile intrauterin fetal büyüme geriliği izlenmeli, aralıklar kan basıncı şiddetine, komorbiditelere ve obstetrik öyküye göre belirlenmelidir. Gebelikte ağır kronik hipertansiyon tedavisinde en çok kullanılan oral ajanlar nifedipin, metildopa ve labetalol olup anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiotensin 2 reseptör blokörleri kontrendike olup bu ilaçların intrauterin gelişme geriliği, oligohidroamniyos, yenidoğan böbrek anomalileri ve fetal exitusa neden olabileceği bilinmektedir(9).

2.1.2. Gestasyonel Hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon tanısını koymak için bazı kriterler mevcuttur. Bunlar; 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan maternal kan basıncı yüksekliği (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg ve ilk kez gebelik döneminde yükselmiş olmalı), proteinüri eşlik etmemeli ve postpartum 12. haftaya kadar kan basıncı değeri normal değerine dönmelidir. Gestasyonel hipertansiyon, tüm gebeliklerin %5-10' unda görülmektedir (10).

2.1.3. Kronik Hipertansiyon Zemininden Gelişen Preeklampsi (Süperempoze Preeklampsi)

Kronik hipertansif bir gebede preeklampsi, gebe için ve fetus için tek başına kronik hipertansiyon ve preeklampsiye göre daha önemli bir durumdur. Kronik hipertansif hastalıklar, preeklampsi ve eklampsi gelişme riskinde artışa yol açar. Kronik hipertansiyon zemininde kan basıncı değerlerinin anormal düzeylere yükselmesi ile birlikte yeni başlayan proteinüri veya preeklampsinin diğer bulgularının (karaciğer enzimlerinin yükselmesi, düşük trombosit değeri ($plt \leq 100.000$) gözlenmesi ile tanı konulur. Sıklıkla intrauterin gelişme geriliği eşlik etmektedir. Kronik hipertansif gebelerin %25 ve daha fazlasında süperempoze preeklampsi görülür (11).

2.1.4. Preeklampsi

Preeklampsi gebeliğe özgü, endotel fonksiyon bozukluğu ve vazospazma sekonder, organ hipoperfüzyonu ile seyreden bir durumdur. 2013 yılından itibaren preeklampsi; Normotansif bir kadında, 20. haftadan sonra oluşan hipertansiyona (HT), ‘proteinüri veya end-organ hasarı’ nın eşlik etmesi olarak belirtilmiştir(12). Tansiyonun çok yükserk seyretmesi ve end-organ hasarının belirti ve bulgularının olması hastalığın şiddetli karakterini oluşturur (12).

Proteinüri glomerüler patolojinin göstergesidir. 24 saatlik idrarda 300 mg ve üstü protein saptanması, 6 saatlik veya daha fazla ara ile alınan en az 2 idrar örneğinde +1’ den fazla proteinüri olması patolojik proteinüri tanısı için gereklidir (13). Yapılan çalışmalarda dipstik ile tespit edilen protein düzeyi ve 24 saatlik idrardaki protein miktarı arasında zayıf bir korelasyon tespit edilmiştir. Bu yüzden 24 saatlik idrarda protein miktarı proteinüri için esas belirleyici yöntem olmalıdır (14). Ayrıca spontan bakılan idrarda protein/kreatinin oranının 0.3mg ve üzerinde olması da proteinüri varlığını gösterir. Preeklampsi zaman zaman renal damarlardaki spazm ile karakterize bir durum olduğundan dolayı farklı idrar örneklerinde değişen miktarlarda proteinüri tespit edilebilir (15). Preeklampitik hastalarda, hem proteinüri hem de vasküler endotel hasarı ile geçirgenlik artışı ve ödem gelişir. 2013 yılında da proteinüri varlığı şiddetli/ağır preeklampsi kriteri olmaktan çıkarılmıştır (13).

2.1.5. Eklampsi

Eklampsi tanım olarak; preeklampsili kadınlarda başka bir nedenin bulunamadığı nöbet geçirme durumudur. Eklampitik nöbet hayatı tehdit edebilen acil bir durumdur ve doğum öncesi (%53), doğum sırasında (%19) veya doğum sonrası (%28) oranlarında ortaya çıkabilir (16). Bununla birlikte, nöbetler preeklampsinin diğer ciddi bulguları olmaksızın ve normal bir kan basıncı değeri ile ortaya çıkabilir; Eklampsi hastalarının %15'inde diyastolik KB değeri 90 mmHg'den düşük seyreder (16). Eklampitik nöbetler genellikle 60-90 saniyelik yaygın nöbetlerdir. Postiktal ajitasyon, hırçın olma durumu ve konfüzyon hali takip edebilir.

Bir eklampitik nöbet gelişmesi sırasında, fetüste hipoksi ile ilişkili bradikardi seyredebilir, ancak genellikle normal sınırlarına geri döner.

Nöbet öncesi sıklıkla aura yoktur. Konvulsif hareketler ağız çevresinde, yüzde seğirme şeklinde başlar, birkaç saniye sonra generalize tonik klonik hal alır ve 1-2 dakika devam edebilir. Takiben hasta hiperventilasyona başlar. Ateş nadir görülür fakat kötü prognostik faktördür (Santral Sinir Sisteminde (SSS) hemoraji bulgusu). Nöbet sonrası akciğer ödemi gelişebilir. Hastaların yaklaşık %10' unda retina dekolmanı ve oksipital lob iskemi/ödemine bağlı görme kaybı meydana gelebilir. Bazı şiddetli eklampitik gebelerde serebral hemorajiye bağlı ani ölümler yaşanabilir. Bazen nöbetler esnasında uterin kontraksiyonlar başlayabilir veya var olan kontraksiyonlar şiddetlenebilir. Gebelikte geçirilen tüm konvulziyonlar eklampisi olarak kabul edilmeli ve buna göre müdahale edilmelidir. Eklampside konvulsiyonlar tonik - klonik tiptedir. Eklampside mortalite oranı %14 civarında iken günümüzde azalmıştır. Major komplikasyonlar; dekolman plasenta (%10), nörolojik defekt (%7), aspirasyon pnömonisi (%7) ve pulmoner ödem (%5), kardiyovasküler arrest (%4) , akut böbrek yetmezliği (%4) ve maternal ölüm (%1) olarak tespit edilmiştir.

2.2. PREEKLAMPSİ TANI KRİTERLERİ

Öncesinde normotansif seyreden >20 hafta gebelerde en az 4 saat arayla istirahat halindeyken yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının (SKB) ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncının (DKB) ≥ 90 mmHg olarak ölçülmesi veya 20. gebelik haftasından sonra oluşan sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg ölçülmesi veya diastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg ölçülmesi ve yakın zaman aralıklarıyla yapılan mükerrer ölçümlerde benzer düzeylerde tespit edilmesi ve 24 saatlik idrarda ≥ 0.3 g proteinüri veya protein / kreatinin oranının $\geq 0,3$ mg olması ya da rakamsal ölçüm imkanı yoksa kalitatif ölçüm olan Dipstick $\geq +1$ protein saptanması veya;

yeni başlayan kan basıncı yüksekliği ve aşağıdaki durumlardan herhangi birinin yeni başlaması (proteinüri var veya yok) olarak sayılabilir.

Tanı Kriterleri;

Platelet sayı $\leq 100,000$ / mikro L

- Serum kreatinin >1,1 mg/dL (97.2 mikromol / L) veya başka renal hastalık olmadan kreatinin konsantrasyonunun normalin 2 kat üstüne çıkması
- Karaciğer transaminaz (ALT-AST) düzeylerinin normal üst sınırının en az iki katına ulaşması
- Akciğer ödemi
- Serebral veya vizüel semptomlar gibi bulgularından birinin eşlik etmesidir (17).

2.2.1. Ağır Preeklampsi Tanı Kriterleri

- Gebe, yatak istirahati halindeyken en az 4 saat aryla iki ayrı ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olarak ölçülmesi ya da;
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu, Karaciğer transaminaz düzeylerinin normal üst sınırının en az iki katı olması, yaygın sağ üst kadran ağrısı, epigastrik ağrı ya da;
- Progresif renal yetmezlik (Serum kreatinin >1.1 mg/dL (97.2 mikromol / L) veya başka renal patoloji olmaksızın kreatinin konsantrasyonunun ikiye katlanması) ya da;
- Platelet sayısı <100,000 / mikro L ya da;
- Pulmoner ödem ya da;
- Serebral veya vizüel semptomlar bulgularından herhangi birinin olması, hastalığın şiddetli seyrettiğinin göstergesidir (17).

2.2.2. HELLP Sendromu

HELLP sendromu; hemoliz (periferik incelemede hasar görmüş eritrositler, bilirübin düzeyi > 1,2 mg/dl; LDH > 600 U/L), artmış karaciğer transaminazları ve azalmış platelet sayısı (<100.000 mm³/L) ile karakterize ağır preeklampsinin bir türünü belirtmek için tanımlanmıştır . HELLP sendromu ağır preeklampsililerin %20'sinde görülür. Tanı anında hastaların %30'u postpartum, %18'i term ve %52'si preterm dönemdedir (18). Hastaların genel başvuru şikayetleri sağ üst kadran ağrısı, epigastrik ağrı, bulantı, kusmadır.

2.3. PREEKLAMPSİ İNSİDANSI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Tüm dünyada gebelerin yaklaşık %10'u gebeliğin hipertansif hastalıklarıyla karşı karşıya gelir. Preeklampsi komplikasyonları gebelikteki komplikasyonlardan en sık olanı olup, insidansı tüm dünyada artmaya devam etmektedir ve her yıl dünyada yaklaşık 50.000 ölüme sebep olmaktadır. 2006 Dünya Sağlık Örgütü ve Dünya Bankası araştırma raporu verilerine göre Türkiye'de preeklampsi insidansı %5,3 olarak saptanmıştır (19).

Preeklampsi nullipar gebelerde %3-7, multiparlarda ise %1-3 oranında görülür (20). Bütün gebeliklerin %2-8' ini etkiler . Bir kadının, sonraki gebeliklerinde tekrar preeklampsi gelişme riski %16 iken ciddi preeklampsi, eklampsi geçiren veya preterm doğumla sonuçlananlarda risk %25'ye kadar yükselmektedir. Berg ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, preeklampsi ve eklampsiye bağlı ölümlerin yaklaşık yarısından fazlasının önlenabilir olduğu bildirilmiştir (21).

2.4. PREEKLAMPSİ RİSK FAKTÖRLERİ

Aşağıdaki durumlarda gebeliğin hipertansif hastalıkları için risk artışı saptanmıştır. (22).

Bunlar;

*Nulliparite

*Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü

*<18 veya >40 yaş

*Aile öyküsü

*Kronik böbrek hastalıkları

*Kronik hipertansiyon

*Otoimmün hastalıklar (antifosfolipid sendromu, sistemik lupus eritematozis)

* Vasküler patolojiler

*Diyabetes Mellitus (pregestasyonel ve gestasyonel)

*Çoğul gebelik

*Siyah etnik köken

*Obezite

*Hidrops fetalis

*Önceki gebelikte IUGR gelişmesi, ablasyo plasenta, fetal kayıp öyküsü

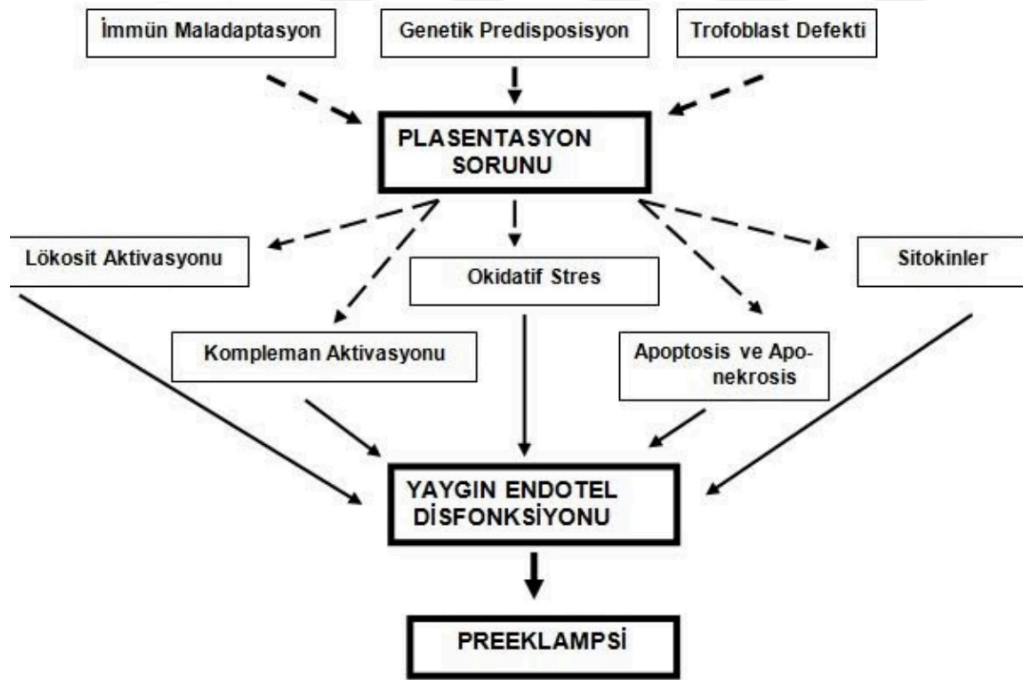
*Önceki gebelik normotansif ve iki gebelik arası uzamış süre

- *Önceki gebelik hipertansif ve iki gebelik arası kısalmış süre
- *Düşük doğum ağırlığı(SGA) ile sonuçlanan doğumlar
- *F5 Leiden mutasyonu, MTHFR gen mutasyonu
- *Polikistik Over Sendromu(PCOS) öyküsü
- *IVF gebelik

2.5. PREEKLAMPSİ ETİYOGENEZİ

Hastalığın ortaya çıkmasında maternal, plasental ve fetal birçok faktörün bir arada etkili olduğu kabul görmektedir. Günümüzde en çok üzerinde durulan mekanizmalar;

1. Anormal trofoblastik invazyona bağlı anormal plasenta oluşumu,
2. Maternal ve fetal dokular arasında immünolojik adaptasyonun bozuk olması,
3. Genetik, çevresel ve nutrisyonel faktörler,
4. Kardiyovasküler ve inflamatuvar değişiklikler



Tablo 1: Preeklampsia patofizyolojisi

2.5.1. Anormal Plasental Gelişim

Preeklampsi patofizyolojisinde plasentanın önemli rolü vardır. Bunun kanıtı hastalığın gelişimi için plasental dokuların mutlak gerekli olup fetusun gerekli olmamasıdır. Bu yüzden plasentanın tahliyesinden sonra hastalıkta tam kür gerçekleşmektedir. Preeklampsi hastalardan elde edilen placentaya yatak biyopsilerinde spiral arterlerde fizyolojik değişikliklerin gerçekleşmediği tanımlanmıştır (23); spiral arter duvarında yetersiz trofoblastik invazyon, damar çevresinde interstisyel dokuda çok hücreli damara invaze olamamış trofoblastlarda artış, kalın duvarlı spiral arterler ve lümen içinde de tromboz ve ateroskleroz plakları saptanmıştır . Bu durum iskemi ve hipoksiyle sonuçlanmaktadır (24).

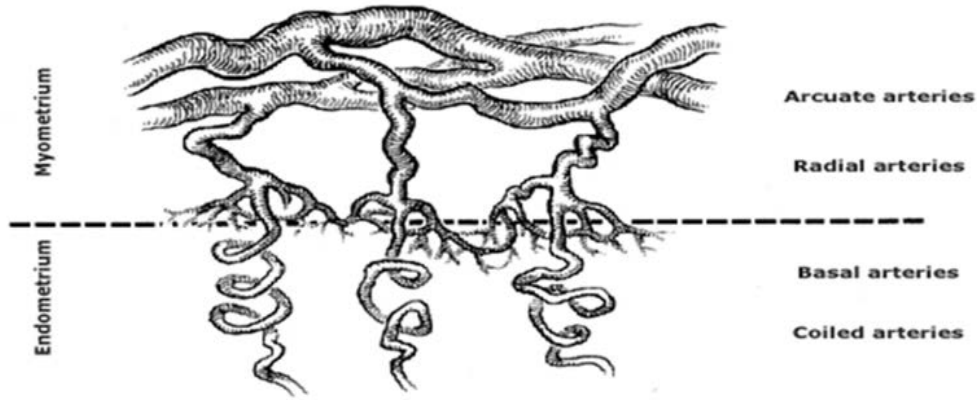
2.5.1.1.Spiral Arterlerin Normal Olmayan Yeniden Yapılanması

Preeklampsi de sitotrofoblastik hücrelerin spiral arterlere defektif invazyonu dikkat çekmiştir. Normal gebeliklerde gelişmekte olan plasentanın sitotrofoblast hücreleri, gelişmekte olan fetusa ve plasentaya kan sağlayan uterin arterin terminal dalları olan maternal spiral arterlerin hem endotel hem de oldukça kas dokusundan zengin olan tunika medyasını ele geçirmek için desidua ve miyometriyumun bir bölümünden yol alarak uzanırlar. Böylece, bu damarlar; küçük arteriollerinden, düşük dirençli büyük kapasiteli damarlara dönüşür bu yüzden uterusun diğer bölgeleri ile kıyaslandığında plasentanın beslenmesini kolaylaştırır (25). Spiral arterlerin remodellingi, 1.trimesterin sonlarında başlar ve gebelik döneminin 18-20. haftalarına kadar tamamlanmış olur.

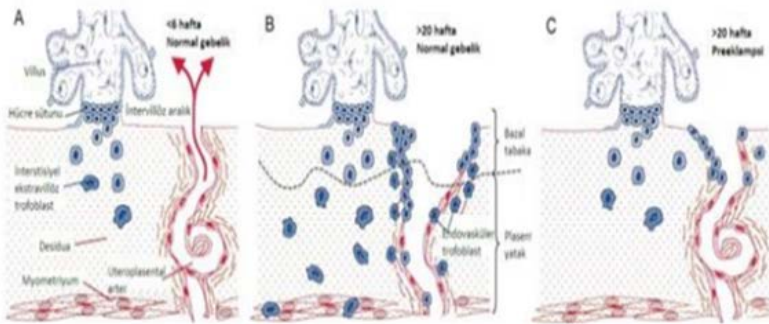
Spiral arterler bu değişim ile vazokonstriktör mediatörlere karşı daha az duyarlı hatta yanıtızsız olurlar . İlerleyen gebelik haftalarında fetus ve plasentanın büyümesine bağlı olarak kan akımı ihtiyacı yaklaşık on kat artar. Bu artan ihtiyacın karşılanması spiral arterlerdeki fizyolojik değişiklikler ile gerçekleşmektedir. Preeklampsi gebelerde bu dönüşümde sorun olmaktadır (26).

Preeklampsi kliniğinin en önemli bulgusu olan hipertansiyonun asıl sebebi; uterin damarların anormal trofoblastik oluşumu ile birlikte olan plasental implantasyonudur . Bu konuyu özetleyecek olursak, preeklampside sitotrofoblastik hücreler spiral arterlerin desidua kısmına sızar, ancak miyometrial kısma implante olamazlar. Spiral arterler, kas-elastik duvarın fibrinoid materyal ile değiştirilmesiyle oluşan büyük, dolambaçlı vasküler yapılara dönüşmez; Bu sebeple, bu damarlar küçük ve dar kalır ve plasental hipoperfüzyona sebep

olur. Preeklampside yetersiz trofoblastik invazyon ve spiral arterlerin gebeliğe özgü yeniden oluşumunda sıkıntı vardır. Fakat bu durum yalnız başına maternal sendromun gelişmesi için yeterli değildir. Vasküler, çevresel, immünolojik ve genetik faktörlerin tümünün birlikte rol oynadığı öngörülmektedir.

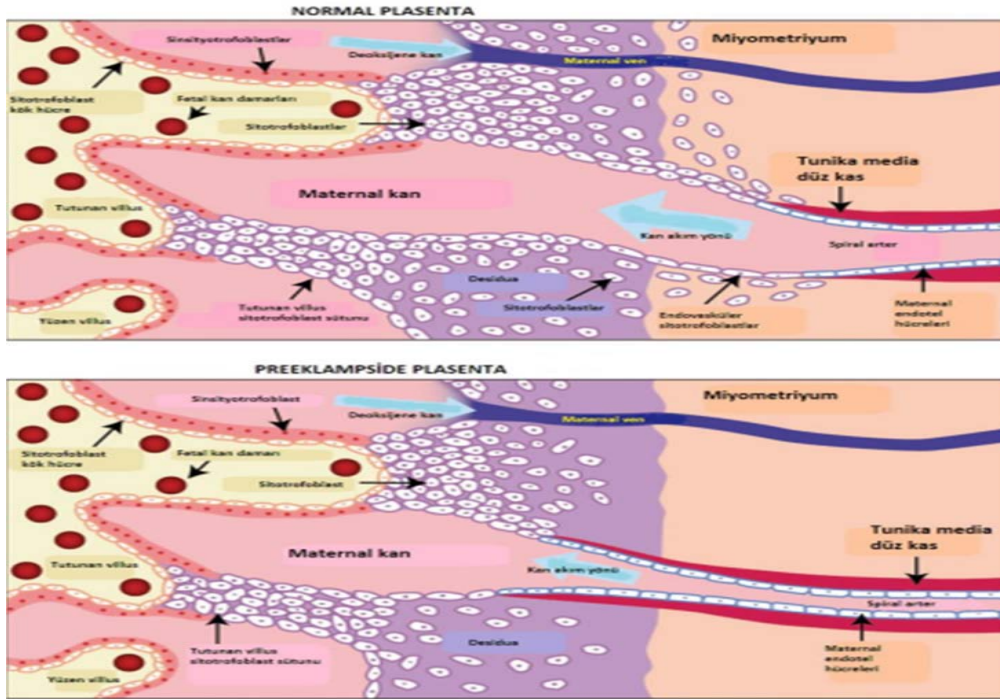


Şekil1: Endometrial ve myometrial arterlerin şematik gösterimi.



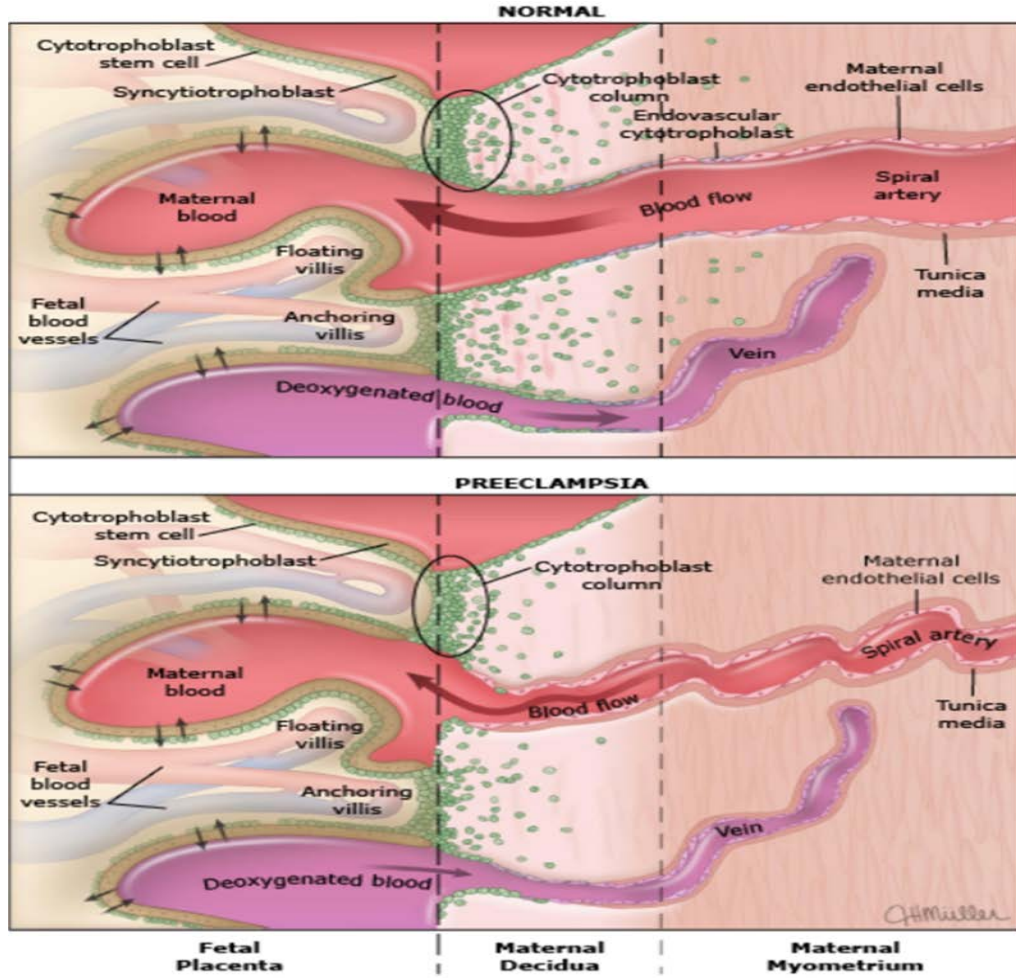
Şekil2: Endovasküler ve interstisiyel trofoblast invazyonunun şematik gösterimi

Normal bir gebelikte ekstravillöz trofoblastlar önce desiduaı ve buradan da spiral arterleri invaze ederler (A ve B). Preeklampside ise desidua ve spiral arterlerin invazyonunda yetersizlik mevcuttur (C). (27)



Şekil3:Anormal plesantasyonun şematik gösterimi

Normal plasenta yapısı ile karşılaştırma yapıldığında preeklampside plasenta yapısında sitotrofoblastların, desidua ve spiral arterleri yeterince invaze etmediği için ve bu nedenle spiral arterlerin çapının dar kaldığı, genişleyemediği gözlenmektedir (28).



Şekil4:Anormal plesantasyonun bir başka şematik gösterimi.

2.5.2. İmmunolojik Etmenler

Preeklampsi etiopatogenezinde immünolojik faktörler önemli yer tutar. Paternal alloantijenleri ,annenin tolere edememesi sonucunda immünolojik faktörler aracılığıyla preeklampsi meydana gelir

2.5.3. Genetik Faktörler

Preeklampsi vakalarının çoğu genetik kaynaklı olmasa da preeklampsi patogenezinde genetik fatörlerin de oldukça önemli rol oynadığı tahmin edilmektedir. Birden fazla maternal fetal genin çevresel faktörler ve birbirleriyle olan kompleks etkileşimleri sonucunda preeklampsiye yol açabileceği öngörülmektedir. Preeklampitik gebelerin annelerinde, kızlarında, torunlarında ve kızkardeşlerinde de preeklampsi patogenezi ile karşılaşma riski,

normal popülasyona göre artmış bulunmuştur (29). Yine bir başka genetik temelli preeklampsi patogenezinin bahsedecek olursak; monozigotik ikizlerde preeklampsi gelişme ihtimali, dizigotlardakine göre yüksek bulunmuştur (29). Fetal kromozomal anomalilere bağlı translokasyonlarda (T13), mol hidatiformda ve preeklampitik anneden doğan babaların çocuklarında preeklampsi gelişme riskinde normal popülasyona göre artış olduğu saptanmıştır (30).

Bir önceki gebeliğinde preeklampsi geçiren kadınlarda sonraki gebelikte preeklampsi gelişme ihtimali normal popülasyona göre 7 kat artmaktadır. Yapılan bir çalışmada preeklampsi kliniğiyle karşılaşan kız kardeşler ele alındı ve annede var olan 10q22 geninde STOX 1 mutasyonu fetoplesantal yapıya geçtiği zaman preeklampsi geliştiği gösterildi (31). Preeklampsi etiopatogenezinde rol oynadığı düşünülen ve gebenin klinik şikayetlerinin oluşmasına yol açan trombofili, endotel disfonksiyonu, hemodinamik bozukluklar, oksidatif stres, anjiogenez anomalileri gibi durumlarda elliden fazla genin rol oynadığı düşünülmektedir. Birçok çalışmaların bütünü olan Genome-wide linkage çalışmaları sonucunda preeklampsi ile ilgili olabilecek 3 genetik lokus ortaya konmuştur. Bunlar; 9p13, 2p12, 2p25'tir (32).

2.5.4. Beslenme, Diyet Çevresel Faktörler

Diyet, beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı değişiklikleri de preeklampsi patogenezinde rol oynayabilir. Antioksidan vitaminler olan A ve C vitaminlerinin, oksidatif strese karşı mekanizma oluşturup preeklampsi gelişimine engel olup olmadığını araştıran bir çalışmada anlamlı sonuç elde edilememiştir (33). Ayrıca kalsiyum takviyesinin preeklampsi gelişme insidansını değiştirmediği ancak şiddetli preeklampsi gelişen preeklampitik gebelerin komplikasyon oranlarında azalma tespit ettiği bulunmuştur (34).

Obezite sonucunda meydana gelen mikroanjiopatik değişiklikler, plesantal anjiogenez faktörleri ile sinerjik etki oluşturarak kronik inflamasyonu ve endotel hasarını tetikleyerek preeklampsi patogenezi oluşturabilirler (35).

2.6. PREEKLAMPSİDE KLİNİK BULGULAR

Preeklampsi multisistemik bir hastalık olması nedeni ile birçok sistemi etkileyen klinik bulgular olabilir. Kardiyovasküler sistemi ilgilendiren en sık klinik bulgusu hipertansiyondur. Endotel disfonksiyonu ve sıvı kaçağına bağlı olarak ödem tablosu da kliniğe eklenebilir. En ciddi boyutlarda akciğer ödemi kliniği preeklampitik gebede gözlenebilir (36).

Preeklampitik gebelerin neredeyse tamamında hipertansiyon gözlenir. Bazen HELLP sendromunda kan basıncı minimal yükselebildiği için gözden kaçabilir. Hipertansiyon preeklampsi kliniğinin en erken ve en yaygın bulgusudur. Kan basıncı yüksekliği genellikle 37. haftadan itibaren preeklampitik >140/90 mm/Hg düzeyine ulaşır (37).

Şiddetli preeklampsinin ana klinik bulgularından birisi de epigastrik ağrıdır. Genellikle geceleri başlayan ağrı epigastrik bölgede veya retrosternumda olabilir. Hastaların muayenesinde Glisson kapsülünün gerilmesine bağlı olarak karaciğerde hassasiyet bulgusu olabilir. Akut pankreatit kliniğine çok benzediği için, ayırıcı tanıda akut pankreatit düşünülmelidir (38). Karaciğer fonksiyonlarındaki değişikliklerin, vasküler yatakta vazokonstriksiyon olmasına sekonder meydana geldiği öngörülmektedir. Kan basıncı yüksekliği, koagülasyon bozukluğu gibi komplikasyonlara da bağlı olarak periportal alanda fibrin birikimi, kanama ya da nekroz mikroskopik; hematoma, yırtılma ya da enfarktüs alanları makroskopik gözlemlere örnektir (39).

Hipertansiyona bağlı olarak, özellikle ağır preeklampside serebral kan akımında bozulmalar ve değişikliklere bağlı olarak birçok kranial semptom meydana gelir. Baş ağrısı, görme bozukluğu, görme kayıpları, görme bulanıklığı, diplopi bunlardan ilk akla gelenlerdir. Bu komplikasyonlar aynı zamanda eklampsiye bağlı gelişecek olan konvülsiyonların da öncüsü olabilmektedir. Retinal patolojilere bağlı olarak (santral retinal arter tıkanıklığı, retina dekolmanı, retinal hemoraji) da en ciddi kliniklerden biri olan görme kaybı gelişebilir. Görme kaybının etiolojisinde nadir de olsa oksipital lob ödemeine bağlı bası bulgusu olabilmektedir. Etiolojisinde başta kan basıncı yüksekliği olmak üzere, birçok bilinmeyen mekanizmaya bağlı olarak gelişen posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (posterior reversible encephalopathy syndrome, (PRES))’de görme kaybının sebeplerinden biri olabilir. Ağır

preeklampsi, HELLP sendromu, eklampsi gibi şiddetli klinik gösteren preeklampitik gebelerde, bilinç değişiklikleri olduğunda ayırıcı tanıda mutlaka PRES sendromu bulundurulmalıdır .

Preeklampsi kliniğinde ödem oldukça sık karşımıza çıkan bir klinik bulgudur. Çünkü preeklampside sıvı elektrolit dengesi bozulmuştur. Kapiller permeabilite artışına bağlı periferal ödem sık gözlenir. Akciğer ödemi gelişen ağır preeklampitik hastaların kliniğinde dispne, göğüs ağrısı ve oksijen saturasyonlarında azalma gözlenir (40).

Sağlıklı gebelikte renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı artmıştır. Preeklampitik gebelerde ise bu durum tersinedir. Bunun sebebi renal afferent arteriolde direncin artmış olması ve glomerüler endotel yapısında bozulma olduğu tahmin edilmektedir. Preeklampitik gebelerin glomerülleri patolojik olarak incelendiğinde, endotel tabakasının kalınlaşmış olduğu ve üzerindeki pencerelerin ödemlenmeye bağlı daralmış olduğu, uzun yıllardır bilinmekteydi.

Ağır preeklampitik gebelerde oligüri yani, 24 saat boyunca yapılan toplam idrar miktarı 500 ml'den az olması kliniği gözlenebilir. Preeklampitik gebelerde gözlenen renal patolojiler genellikle reversibledir. Ancak aşırı kanamaya bağlı gelişen hipovolemi sonucu oluşan böbrek yetmezliği, akut tübüler nekroz gibi patolojilerde hasar kalıcı boyutlara ulaşabilmektedir (41).

Preeklampsi, eklampsi kliniğinin belki de en ciddi komplikasyonu stroke gelişimidir. Gebelikte meydana gelen inme vakalarının yaklaşık %36'sından preeklampsi patogenezi sorumlu tutulmaktadır. Preeklampitik gebelerde ciddi morbidite mortalite sebebidir. Hastaların kliniğinde şiddetli baş ağrısı mevcuttur. Önlemek için tansiyon takibi ve kontrolü önemlidir (42).

2.7. PREEKLAMPSİDE LABORATUAR BULGULARI

Proteinüri: 24 saatlik idrardaki protein miktarının 0,3 gr ve daha fazla olması veya spontan idrardan bakılan protein kreatinin oranının 0,3 ve daha büyük olması durumudur. Genellikle preeklampitik gebelerde günlük proteinüri miktarı 5g'ın altındadır. Şiddetli preeklampitiklerde günlük 10 gram ve üzerinde protein kayıpları olabilmektedir. Gebelerde gözlenen şiddetli proteinürinin en sık sebebi preeklampsi patogenezidir. Proteinüri

oluşumunda glomerüler endotel hasarı podositüri oluşumu ve tübüler hiperfiltrasyon mekanizmaları rol oynamaktadır (43).

Kreatinin düzeylerinde artış: Sağlıklı gebelikte fizyolojik olarak glomerüler filtrasyon hızında artış meydana gelir. Bu artışa bağlı olarak gebelerin kreatinin konsantrasyonlarında 0,4-0,8 mg/dL (35-70mikromol/L) aralığında azalma beklenmektedir. Preeklampitik gebelerde ise glomerüler filtrasyon hızında yaşanan düşme sonucunda, serum kreatinin düzeylerinde yükselme meydana gelir. Şiddetli preeklampside serum kreatinin konsantrasyonlarının > 1,1 mg / dL üstünde olması beklenir. Gloemerüler filtrasyon hızının (GFR) azalmasının yanısıra sistemik vazokonstriksiyon, kapiller permeabilite artışı, sodyum tutulumu gibi mekanizmaların da preeklampside kreatinin artışına yol açtığı tahmin edilmektedir

Trombositopeni, hemoliz, hemokonsantrasyon: Hematolojik açıdan bakıldığında en sık trombositopeni kliniği oluşur. Tanım olarak; platelet sayısının <100,000/microL olması durumudur. Şiddetli preeklampsi kliniğinin de bir parçasıdır. Özellikle mikrodamarlarda meydana gelen endotel disfonksiyonu ve vazospazm neticesinde mikroanjiopatik fibrin trombüs tıkaçı oluşur. Trombosit tüketimi artışı ve bazı tam olarak açıklanamayan immun mekanizmalar trombositopenide rol oynayabilir (44). Trombosit sayısında ne kadar çok azalma olursa fetal maternal açıdan o kadar olumsuz sonuçların doğduğunu söyleyebiliriz. Trombosit yıkımı arttığı için dolaşıma genç trombositler salınır. Preeklampside endotel harabiyeti fibrin birikimi gibi mekanizmalardan dolayı mikroanjiopatik tipte hemoliz oluşur. Periferik kan yaymasındaki şistositler ile tanı doğrulanır. Kan biyokimyasında indirekt billuribin artışı ve LDH artışı meydana gelir. Laktat dehidrogenaz düzeyindeki artışlar, karaciğer fonksiyonlarında bozulmayla ilişkili olabilir (45).

ALT-AST düzeyleri: Şiddetli preeklampside karaciğer transaminazlarında en az normalin 2 katı olacak şekilde yükselme beklenir. Ancak ağır olmayan preeklampitiklerde, AST-ALT düzeyleri genellikle normal sınırlar dahilindedir. Karaciğer biyokimyasındaki bu değişikliklerin sebebi olarak, karaciğere giden kan akımının azalması olduğu öngörülmektedir. Kan akımında meydana gelen azalmalar sonucunda iskemi ve periportal kanamalar oluşabilir (46)

Üre-ürürikasit: Preeklampitik gebelerde serum üre ve ürik asit düzeylerindeki artış bilinmektedir. Ancak bunu açıklayacak mekanizma henüz ortaya konmamıştır. GFR düzeylerindeki azalma, bu laboratuvar bulgularının oluşmasına yol açabilir. Bir başka olası neden ise preeklampside meydana gelen tübüler geri emilimin artıp, tübüler sekresyonun azalması olabilir (47).

Kan yağları düzeyi: Preeklampitik gebelerde, preeklampsi patogeneğine bağlı olarak lipit metabolizmasında değişiklikler oluşur. Normotansiflere göre preeklampitiklerde; kan kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış gerçekleşir (48).

2.8. PREEKLAMPSİ ÖNGÖRÜSÜ

Preeklampsiyi önceden tahmin edebilmek için bazı testler yapılmaktadır. Bunlar;

1). Kan basıncı ölçümü: Kan basıncı ölçümü, preeklampside tarama amaçlı olarak kullanılmamalıdır. Çünkü kan basıncı birçok etmene göre değişiklik gösterir. Ölçen kişiye, ölçüm cihazına, kişinin obez olup olmamasına, sigara içip içmemesine, egzersiz ve istirahat durumuna göre farklılıklar gösterebilir (49).

2). Roll-over testi: 28-32 hafta arası gebeleri önce sol yanına yatırılıp, sonrasında sırt üstü yatırıp diastolik basınçlarını tekrar ölçülmektedir. Aradaki 20 mmHg ve daha fazla kan basıncı artışı değerlerini pozitif kabul etmişler. Test pozitif çıkan gebelerin ilerleyen haftalarda çoğunda gebeliğin indüklediği hipertansiyon gelişmiş. Testin sensitivitesi %0-90, spesifite % 24-91, negatif prediktif değer ise % 85-90 tespit edilmiştir. Preeklampsi olan gebelerde pozitif prediktif değer ise %33 bulunmuştur. Çok basit bir test olmasına karşın roll-over testinin prediktivitesi düşüktür (50).

3) Anjiotensin infüzyon testi: Testin yapılışı şu şekildedir: Diyastolik kan basıncında 20 mm/Hg ve daha fazla artış oluncaya kadar anjiotensin-II infüze edilir. 8 ng/kg/dk'dan az infüzyona ihtiyaç duyan gebeler preeklampsi gelişmesi açısından risk altındadır. Pozitif prediktif değeri %20-40 arasında bulunmuştur. Yapılması zor ve komplikasyon oranı fazla olduğu için günümüzde klinik pratikte tercih edilmez (50).

4) Fibronektin düzeyi: Fibronektin damar endotelinin bazal tabakasında bulunur. Preeklampside meydana gelen endotel disfonksiyonu, endotel hasarı gibi durumlar sonucunda konsantrasyonunun yükseldiği düşünülür. Xiong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

preeklamptiklerde bilhassa intrauterin gelişme geriliği gelişen gebelerde, fibronektin düzeylerinde artışın anlamlı olduğunu saptamışlardır (51).

5) Serum ürik asit düzeyi: Preeklampitik gebelerde renovasküler vazospazm ve glomerüler filtrasyonda değişiklikler gibi mekanizmalar dolayısıyla serum ürik asit düzeylerinde artış saptanır. Sibai ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda ürik asit düzeyleriyle hastalığın ağırlığının orantılı olduğu ancak perinatal sonuçlarla ilişkisiz olduğunu göstermişlerdir (52). Williams bir çalışmasında; gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi gelişiminde ürik asit düzeylerinin anlamlı yol gösterici olduğunu tespit etmiştir. Ancak ürik asit düzeyleriyle fetal maternal sonuçların korele olmadığını göstermiştir (53).

6) Plasma antitrombin III düzeyi: Karaciğerde sentez edilen antitrombin III bir serin proteaz inhibitörüdür. Trombini inhibe ederek koagülasyon sisteminde rol oynar. Antikoagülan etkisini

faktör 10 ve 12 yi inhibe ederek gösterir. Bazı araştırmalarda, preeklampitik gebelerde antitrombin III düzeyinin düşük olduğu bulunmuştur. Bu düşüş hastalığın geç dönemlerinde olduğu gösterildiği için erken dönemde ve tarama amaçlı olarak antitrombin III düzeyleri kullanılmaz (50).

7) Atrial natriüretik peptid(ANP) düzeyi: Atriumlardaki myokardiyal hücrelerden salınan ANP etkisini tuz ve su tutarak gösterir. Böylece aldosteron ve renin salınımını azaltır. Bunun sonucunda vazokonstriksiyon azalır. Preeklampitik gebelerde ANP düzeylerinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Preeklampitik gebelerde tansiyonu azaltmak için arttığı sanılmaktadır (54).

8) İdrar kalsiyum ölçümü: İdrardaki kalsiyum miktarında azalma ile preeklampsi birlikteliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bunun dışında kalsiyumdan fakir diyetle beslenmenin, preeklampsi patogeneziyle ilişkili olduğu bulunmuştur (55). Preeklampitik gebelerde idrardaki kalsiyum miktarı anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

9) Doppler Ultrasonografi: Doppler ultrasonografi noninvaziv yöntem olup günümüzde oldukça yaygın kullanılmaktadır. Bu sebeple perinatal morbidite ve mortaliteyi anlamlı olarak azaltmıştır. Gebelik boyunca fetal ve uteroplesantal fizyolojik patolojik değişiklikleri gösterir. Bewley ve Chapel 2. Trimestirda uterin arter impedansını ölçüp, preeklampsinin erken taranmasında kullanmışlardır. Uteroplesantal kanlanmanın azalması ve yetersiz trofoblast

invazyonu düşündükleri için doppler usg ile çalışma yapmışlardır (50). Günlük pratikte doppler ultrasonografiyi preeklampitik gebelerde ve intrauterin gelişme geriliği olan gebelerde sıkça kullanıyoruz. Schwarze ve ark. Yaptığı çalışmada 23-26. haftalar arasında bakılan doppler sonuçlarının; preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği ve ablasyo plesanta gibi kötü obstetrik sonuçları önceden tespit edebilme de prediktif olduğunu göstermişlerdir . Fakat 2. Trimestırda yapılan doppler ultrasonografi yöntemi, az riskli popülasyonda preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarını tespit etmede düşük pozitif prediktif değere sahip olduğundan dolayı ekseriyetle yüksek riskli popülasyonda kullanılması önerilir (56).

10) Oksidatif stress markır düzeyi: Gebelik reaktif oksijen ürünlerinin artışı ile karakterize oksidatif stresin arttığı bir durumdur. Preeklampsi patogenezinde, bu reaktif oksijen ürünlerinin fazla artışı da rol oynar. Oksidatif stress markerları arasında malonilaldehid, demir, trigliseridler, serbest yağ asitleri, lipoproteinler yer alır .

2.9. PREEKLAMPSİ KOMPLİKASYONLARI

Preeklampsi komplikasyonlarını, maternal ve fetal açıdan değerlendirdiğimizde 2 başlık altında inceleyebiliriz. Maddeler halinde sayacak olursak;

-Maternal komplikasyonlar:

- *Konvülziyon
- *Pulmoner ödem
- *Akut böbrek yetmezliği
- *Kalp yetmezliği
- *İntrakranyal kanama, körlük
- *Hematolojik komplikasyonlar(trombositopeni,HELLP,DIC)

-Fetal komplikasyonlar:

- *Prematürite ve buna bağlı sorunlar
- *İntrauterin gelişme geriliği
- *Asfiksi,asidoz
- *Ablasyo plesanta
- *Oligohidroamniyos
- *Hiperbilirubinemi 'dir.

2.10. PREEKLAMPSİNİN KLİNİK YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ

1.Preeklampsia tanısı alan gebelere, fetal biyofizik profil ve umbilikal arter doppleri yapılmalıdır. Eğer gebe hospitalize edildiyse ve kontraendike bir durumu yoksa düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) uygulanmalıdır. Her gebeye tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve yapılmadıysa 24 saatlik idrar örneğindeki mikroprotein laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Kan basıncında meydana gelen persiste yükselmeler de (sınır değeri 150-100 mm/Hg), antihipertansif tedavi başlanmalıdır (57). Hastanın kliniği stabil ise, laboratuvar testleri normal ise ve fetal distress bulgusu yok ise hasta ayaktan takip edilebilir. Eğer ki gebede baş ağrısı, epigastrik ağrı ve abondan vajinal kanama gibi bulgular varsa hospitalize edilmelidir (58,59). Eğer ki gebede baş ağrısı, epigastrik ağrı ve abondan vajinal kanama gibi bulgular varsa hospitalize edilmelidir (59). Biyokimyasal ve hematolojik incelemeler, hastanın kliniği ve hastalığın şiddeti doğrultusunda haftada 2-3 kez tekrarlanmalıdır (60).

2.10.1. Şiddetli Olmayan Preeklampsinin Yönetimi

Şiddetli preeklampsia bulguları göstermeyen preeklampsia (diğer adıyla hafif preeklampsia) olan gebelerin takibinin ayaktan veya hospitalize edilerek yapılmasını araştıran çalışma sonucunda anlamlı fark saptanamamıştır (61). Sürekli hastanede gözleme sonucu takibin, hastane enfeksiyonu, artmış derin ven trombozu riski ve maliyet artışı sebeplerinden dolayı ayaktan takibi daha mantıklı kabul edilebilir.

Şiddetli olmayan preeklampside, antihipertansif tedavinin yararı gösterilememiştir. 48 çalışmayla yapılan Cochrane derlemesinde sistolik kan basıncı 140-169, diyastolik kan basıncı 90-109 aralığında olan gebeler çalışmalara dahil edilmiştir. Çalışmalar sonucunda antihipertansif ilaç kullanımının ağır preeklampsia gelişme insidansını yarı yarıya azalttığı saptanmıştır. Ancak diğer perinatal ve maternal sonuçlar arasında anlamlı fark oluşturmadığı gözlenmiştir (62). Bu sebepten şiddetli olmayan preeklampside antihipertansif kullanımı,

etkinliği kesin olmadığı için önerilmez. Antihipertansif kullanımı, kan basıncını maskeleyip şiddetli preeklampsia tanısını koymada gecikmelere yol açabilir.

37 hafta ve üzerindeki şiddetli olmayan preeklampşik gebeler doğurtulmalıdır (63). 37 haftadan önce ise kar zarar hesabı yapıp, maternal ve fetal iyilik halinin her ikisi de düşünülerek optimum doğum zamanı planlanmalıdır. Öncelikli seçenek ekspektan yaklaşım olmalı ve miada ulaşılması hedeflenmelidir. Ekspektan yaklaşım sırasında haftada en az 2 kez maternal ve fetal iyilik hali kontrol edilmelidir (64). Hospitalize edilmeyen hastalarda kan basıncının stabil halde olması gerekir. 24 saatlik idrar proteini 1000 mg'ın altında olması, trombosit sayısının 125.000 üstü olması ve klinik olarak baş ağrısı görme bulanıklığı, epigastrik ağrı ve bulantı kusma olmaması gözlemin devam etmesi için gerekli durumlardır . 37 haftanın altında olan hafif preeklampside ise doğum endikasyonları şunlardır:

- Erken membran rüptürü varlığı
- Abondan vajinal kanama-ablasyo plesanta
- Şiddetli epigastrik ağrı, bulantı-kusma
- Anormal biyofizik skor
- Tahmini fetal ağırlığın 10p den az olması
- Şiddetli baş ağrıları, vizüel semptomlar, konvülsiyonlar (63).

2.10.2. Şiddetli Preeklampsia Yönetimi

Şiddetli preeklampsia varlığı, doğum için bir endikasyon kabul edilir ve kritik sınır 34. haftadır. 34 haftanın üzeri şiddetli preeklampsilerde, fetal akciğer matürasyonuna bakılmaksızın doğum gerçekleştirilir (63). Fakat fetal distress varlığı, rüptüre olmuş membranlar, nonreaktif nst varlığı durumunda gebelik haftasına bakılmaksızın doğum gerçekleştirilir. 34. gebelik haftasından önce tanısı konan şiddetli preeklampsilerde, maternal durumun stabil olması ve fetal iyilik halinin tespit edilmesinden sonra ekspektan yaklaşım tercih edilmelidir. Ekspektan yaklaşım mutlaka hospitalizasyon çerçevesinde yapılmalıdır. Bu merkez gelişmiş donanımlara sahip olmalıdır (65).

Ağır preeklampsia kriterleri

1. En az 6 saatlik ara ile iki defa yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının 160 mmHg veya daha fazla, diyastolik kan basıncının ise 110 mmHg veya daha fazla olması

- 2.24 saatlik idrarda 5 g veya daha fazla proteinürinin olması ya da en az 4 saat ara ile toplanan 2 gelişigüzel idrar örneğinde 3+ veya daha fazla proteinürinin olması
- 3.Oligüri (≤ 500 ml/24 saat)
- 4.Serebral veya vizüel bozuklukla
5. Epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı
6. Pulmoner ödem veya siyanoz
7. Trombositopeni
8. İntrauterin büyüme kısıtlılığı
9. Bozulmuş karaciğer fonksiyonu

Ağır preeklampatik olup ekspektan tedavi ile takip edilen gebelerde aşağıdaki durumların gerçekleşmesi halinde doğum endikasyonu vardır. Bunlar;

- Persiste kan basıncı yüksekliği
- Fetal distress varlığı
- Oligohidroamniyos
- Oligüri (500 ml<24 saatte)
- Ciddi IUGR varlığı
- Pulmoner ödem
- Persiste baş ağrısı, vizüel semptomların varlığı
- Şiddetli epigastrik ağrı bulantı-kusma

HELLP sendromu tanı kriterleri

1.Hemoliz:

- Anormal periferik yayma
- Artmış bilirubin $>1,2$ mg/dl
- Artmış laktik dehidrogenaz >600 IU/L

2.Artmış karaciğer enzimleri

- SGOT yükselişi 72 IU/L veya daha fazla

3.Trombositopeni

- Trombosit sayısı $<100,000/mm^3$

Ağır preeklampside antihipertansif tedavinin amacı, kan basıncını güvenli aralıkta tutmaktır. Hidralazin, labetalol ve sodyumnitroprussit akut evrede kullanılan parenteral antihipertansiflerdir. Oral ajan ise nifedipin'dir. Bu ajanlar kullanılırken kan basıncı yakından takip edilmelidir. 34 haftanın altında olan ağır preeklampitik gebelere pulmoner matüritenin gerçekleşmesi için kortikosteroid uygulaması da yapılmalıdır. (Betametazon 12 mg intramüsküler 12 saat arayla iki doz). Ağır preeklampatiklerde şiddetli baş ağrısı, görme bozukluğu, epigastrik ağrı gibi semptomlar, konvülsiyon öncüsü olabilir. Magnezyum sülfat konvülsiyon profilaksisinde en etkili ajandır. 24 saatten daha uzun sürede kullanılmamalıdır. Magnezyum antikonvülzan etkisini, terapötik dozlarda kalsiyuma karşı antonize etkiyle gösterir (66). Magnezyumun klinikte kullanımı genellikle travay başlangıcında olup, postpartum 24 saat devam etmektedir. Tedaviye intravenöz (İV) 4-6 g magnezyum sülfat yükleme dozu ile başlanır, başlangıç dozunu 1-3 g/saatlik idame dozu izler. MgSO₄'ın önerilen serum tedavi aralığı 4,3-8,4mg/dl'dir. Magnezyum tedavisi sırasında hastalar, yan etkileri açısından yakından takip edilmelidir. Serum magnezyum düzeyi 9 mg/dl, yan etki gelişim potansiyeli açısından kritik değerdir. Toksisitenin ilk bulgusu patellar refleks kaybı ve nefes almada zorlanma olmaktadır. Erken toksisitenin diğer bulguları; sıcaklık hissi, uyku hali ve kas zayıflığı olup, serum Mg düzeyi 9-12 mg/dl aralığında olduğunda gözlenir. Serum magnezyum düzeyi 15 mg/dl üzerinde solunum durması ve kardiyak arrest gelişebilir. Kalsiyum glukonat magnezyum toksisitesinde kullanılan antidottur. Patella refleksinin alınmadığı, solunum sayısının dakikada 12'den az olduğu ve idrar çıkışı saatlik 100 cc'den az olduğu durumlarda, magnezyum tedavisi stoplanır (66). Konvülsiyon profilaksisinde tüm ağır preeklampatiklere travayda magnezyum sülfat uygulanmalıdır. ACOG da konvülsiyon profilaksisi için magnezyum sülfatı önermektedir .Ağır preeklampside doğum, maternal stabilizasyon sağlandıktan sonra gerçekleştirilmelidir. Serviksin durumuna göre vajinal doğum ve sectio kararı verilir.

2.10.3. Antihipertansif İlaçlar

Preeklampsi yönetiminde antihipertansif tedavinin amacı, kan basıncını güvenli aralıkta tutmaktır (SKB<160,DKB<110). Antihipertansif etkinin yanında, serebral perfüzyon ve

uteroplental dolaşım da yakından takip edilmelidir. Diyastolik kan basıncının >120mmHg üzerine ani bir şekilde çıkması sonucunda, hayati tehlike arz eden birçok komplikasyonla karşılaşabiliriz. İntraserebral kanama, hipertansif ensefalopati, akut renal yetmezlik, aritmi, kalp yetmezliği ve ablasyo plesanta bunlardan bazılarıdır. Bu komplikasyonlar varlığında, akut etkili olan antihipertansif ajanlar kullanılmalıdır.

İlaç	Dozu	Etki başlangıç süresi	Etki süresi	İstenmeyen etkiler
Hidralazin	5-10 mg İV 20 dk	10-20 dakika	3-6 saat	Taşikardi, baş ağrısı, flushing
Labetolol	20-80 mg İV 10 dk	5-10 dakika	3-6 saat	Kusma, kalp bloğu
Na nitroprussid	0,25-10 mg/kg/dk iv	Hemen	1-2 dakika	Tiyosiyanat ve siyanid intoksikasyonu
Nitrogliserin	5-100 mg/dk iv	2-5 dakika	3-5 dakika	Methemoglobinemi, taşiflaksi
Nifedipin	10 mg po 30 dk	10-15 dakika	4-5 saat	Baş ağrısı, taşikardi, MgSO4 ile sinerjik etki

Klonidin	0,2 mg po sonra 0,1 mg po 1 saat	30 dakika	6-8 saat	Sersemlik, bradikardi, ortostatik hipotansiyon
----------	-------------------------------------	-----------	----------	---

Tablo 1: Preeklampside kullanılan antihipertansif ilaçlar.

ACOG 2013 klavuzuna göre kan basıncı >160/110 üzerinde olması durumunda antihipertansif tedavi başlanır (67). Teratojen etkilerinden dolayı, doğurma çağında olan kadınlarda renin anjiotensin aldesteron antagonisti ajanlar kontrendikedir. 2017 Amerikan klavuzuna göre, gebelerde öncelikle tercih edilmesi gereken ajanlar; metildopa, nifedipin ve labetololdür (68). Sistolik kan basıncı >180 mmHg üstü değerlerde parenteral antihipertansif ajan tercih edilir. Kan basıncı hedefi sistolik <150, diyastolik ise <100 mmHg 'dır. Tedavi sırasında uteroplesantal hipoperfüzyondan ve hipotansiyondan kaçınılmalıdır .

2.10.4. Eklampsi Yönetimi

Eklampsi hayati tehlikesi olan çok ciddi komplikasyondur. Maternal mortalitenin önemli sebeplerindendir. Genellikle ölümler beyin kanaması, pulmoner ödem, renal yetmezlik sebebiyle gerçekleşir ve acil müdahale gerektirir. İlk olarak gebenin vital fonksiyonları desteklenmeli ve solunum yolu açık tutulmalıdır. Havayolunu tıkayan tıkaçlar aspire edilip airway uygulanmalıdır. Bu arada gebeye damar yolu açılmalı ve diürezi takip edilmelidir. Konvülsiyonların tedavisi ve engellenmesi için ilk seçenek magnezyum sülfat olmalıdır. Tekrarlayan atak hallerinde 2 gr bolus MgSO₄ yapılmalıdır, yanıt alınamıyorsa diazem (10 mg İV) veya thiopentone (50mg İV) yapılabilir. Yanıt alınamaması durumunda yapılacak olan genel anestezidir. Antihipertansifler ile kan basıncı kontrol altında tutulmalıdır. Hastanın sıvı açığı kapatılmalıdır ve diürezi en az 30 cc olacak şekilde kristalloid verilmelidir. Geçirilen konvülsiyon sonrasında, maternal hipoksemi ve asidozun değerlendirilmesi için arteriyel kan gazı incelemesi yapılmalıdır.

Eklampsi multisistemi etkileyen bir hastalık olup, tedavisi doğumdur. Gebenin genel durumu düzeltilip, stabilizasyonu sağlandıktan sonra doğum gerçekleştirilir. Hipoksi

düzeltilmeli, konvülziyonlar kontrol altına alınmalıdır. Maternal ve fetal morbidite mortalitenin başta gelen sebeplerindendir eklampsi. Doğum sonrası hastalar en az 24 saat yoğun bakım koşullarında kalmalıdır ve deneyimli anestezi hekimleri tarafından takip edilmelidir.

2.10.5. Postpartum Yönetim

Preeklampsinin tedavisi doğumdur. Fakat bazı hastaların doğum sonrası kan basınçları yüksek seyredebilir. Ayrıca konvülziyonların çoğu ilk 24 saatte, neredeyse hepsi ilk 48 saatte, 3'te 1'lik kısmı ise postpartum meydana gelir. Bu sebeple magnezyum sülfat profilaksisi 24 saat devam etmelidir . Preeklampside postpartum persistan trombosit düşüklüğü varlığında deksametazon kullanımı (2 doz 10 mg İV 6-12 saatte bir, ardından 2 doz 5 mg İV 6-12 saatte bir) önerilmektedir (69). Postpartum kan basıncındaki yükselmeler nifedipin ve labetalol ile tedavi edilebilir. Preeklampsi sonrasında kan basınçlarının normal düzeyine gelmesi, postpartum 12. haftayı bulur. Ancak kronik hipertansiyon tanısı alanlar da kan basınçları yüksek seyretmeye devam eder.

2.11. KIRREL(Kin of irre-like protein)

NEPH1 olarak da bilinen IRRE benzeri protein 1'in (KIRREL), KIRREL geni tarafından kodlanan bir insan proteindir . KIRREL, KIRREL2 (NEPH3) ve KIRREL3 (NEPH2) de içeren NEPH protein ailesinin bir üyesidir. Bu proteinlerin sitoplazmik alanları, podocinin (NPHS2) C terminaliyle etkileşime girer. Önceki çalışmalar, KIRREL'in böbrek podositlerinin filtrasyon yarıklarında, nefrin (NPHS1) ve sıkı birleşme proteini 1 ile etkileşebilen kanın boyut ve yük seçici ultrafiltrasyonunun sağlanmasında rol oynayan hücrelerin ifade edildiğini göstermiştir.KIRREL proteini hücre dışı alanları esas olarak yarık diyaframın yapısal çerçevesine katkıda bulunur, KIRREL proteini sitoplazmik alanının aktin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesini düzenleyen bir sinyal kaskadını indüklediği gösterilmiştir. (3,70,71,)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız vaka kontrol çalışmasıdır. Çalışmamıza, Temmuz - Ekim 2019 tarihleri Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği gebe polikliniği birimine başvuran gebelerden, 40 normotansif sağlıklı, 40 preeklampitik hasta olmak üzere toplam 80 gebe katılmıştır.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nda KA EK/2020.04.7 numaralı kararı ile alınan onay sonrasında başlatılan çalışmada, çalışmaya katılan kişiler ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş ve aydınlatılmış onam formu okutularak imzalatılmıştır.

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 5 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.

2013 yılında American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) cemiyeti tarafından hazırlanan kılavuz preeklampsi tanısını koymak için kullanıldı. Bu klavuza göre;

Daha önceki süreçte normotansif seyreden >20 hafta gebelerde en az 4 saat arayla dinlenir halde yapılan ölçümlerde, sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olarak ölçülmesi ya da, 20.gebelik haftasından sonra ortaya çıkan sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg ölçülmesi veya diastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg ölçülmesi ve 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg proteinüri veya protein / kreatinin oranının ≥ 0.3 mg / dL olması veya Dipstick $\geq +1$ protein saptanması ya da; Hipertansiyon kliniğinin yeni başlaması ve proteinüriden bağımsız olarak aşağıdaki kriterlerden en az birinin yeni ortaya çıkması.

- 1). Serum kreatinin $>1,1$ mg/dL olması
- 2). Trombosit sayısı < 100.000 mikro L

3).Karaciğer transaminaz (ALT-AST) değerlerinin, normalin en az 2 katına çıkması

4).Akciğer ödemi

5).Vizüel veya serebral semptomlar

ACOG tarafından 2013 yılında yayınlanan rehberde ağır preeklampsi kriterleri şu şekilde belirtildi; Gebe istirahat halindeyken en az 4 saat arayla yapılan 2 farklı kan basıncı ölçümlerinde sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olarak saptanması veya;

- Trombosit sayısı < 100.000 mikro L olması veya;
- İlerleme gösteren renal yetmezlik(Serum kreatinin $>1,1$ mg/dL olması) veya;
- Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalar. Karaciğer transaminaz düzeylerinin normal sınırının en az 2 kat üzerine çıkması veya ilaçlara yanıt vermeyen yaygın epigastrik ağrı, sağ üst kadranda ağrısı olması veya; Akciğer ödemi veya; Işık çakması, skotom, retinal vazospazm, körlük gibi vizüel ve santral sinir sistemi semptomları(17), gibi klinik ve laboratuvar bulgularından en az birinin olması preeklampsiyi, şiddetli preeklampsi haline getirir.

Çalışmamıza 18 yaşından küçük gebeler, 20 haftanın altındaki gebeler ve kronik hipertansiyon, diyabet, renal, otoimmün hastalık gibi yandaş hastalığı olan gebeler ve karaciğer fonksiyon testlerini ve trombosit sayısını etkileyebilecek ilaç kullanımı veya hastalığı olan kişiler çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu; hasta grubunun gebelik haftalarına ve demografik özelliklerine uygun olarak sağlıklı gebelerden seçilmiştir. Çalışmaya katılan bütün gebelerin ayrıntılı anamnezleri alınmış olup fetal gelişim, ultrasonografi ölçümleriyle değerlendirilmiştir.

Hastalarımızdan biyokimya (kreatinin,BUN,ALT,AST), hemogram ve tam idrar tetkikleri istendi. Hemogram değerleri Beckman Coulter LH 780 (ABD menşei) cihazı ile, biyokimya değerleri Olympus AU 2700 (ABD menşei) cihazıyla değerlendirildi.

3.1. KANLARIN TOPLANMASI

Gebelere ait olan kan örnekleri 20. ve 41. Gebelik haftaları arasında hastanemize başvuran preeklampitik hastalardan, tanı konulduğu anda alınmıştır. Sağlıklı gebeler ise hasta popülasyonuna benzer haftalarda olanlardan hastaneye başvuru yapanlar arasından seçildi. Sağlıklı kontrol grubu gebelerin kanları alınırken, herhangi bir tedavi başlamamış olmaya

dikkat edildi. Her hastanın oturur pozisyonda ön kol antekubital bölgesinin alkollü pamuk ile silinerek yapılan sterilizasyonu sonrası alınan 3 cc kan örneği antikoagülsüz tüplere toplandı. Toplanan bu örnekler 3000 devirde 20 dakika süre boyunca santrifüj edilmiştir. Santrifüj işlemi sonucu elde edilen maternal serum örneği, eppendorf tüpe aktarılıp hasta adına kayıt altına alındı. Toplanan serum örnekleri analiz yapılıncaya kadar, tıbbi genetik laboratuvarında -80 derecelik dolaplarda muhafaza edildi.

3.2.SERUM KIRREL DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ

Serum KIRREL (NEPH1) konsantrasyonları, piyasada bulunan bir enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ticari kiti (Katalog No: SRB-T-82294, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd.,China) kullanılarak ölçüldü.KIRREL konsantrasyonuna karşı standart bir optik yoğunluk (OD) eğrisi oluşturmak için, KIRREL antikoru ile önceden kaplanmış mikro gözeneklere/küvetçiklere örnekler,standart numuneler ve biyotin işaretli antikolar ekledik ve daha sonra standart numunelerin ve örneklerin OD değerleri; 450 nm dalga boyuna ayarlı bir mikropilaka spektrofotometre (Smart Microplate Reader; USCN KIT INC.) cihazı ile saptandı.Örnekleredeki KIRREL konsantrasyonu daha sonra numunelerin OD değeri ile standart eğri karşılaştırılarak belirlendi.. KIRREL değerleri mg/dl cinsinden ölçüldü .

3.3.İSTATİSTİK VERİLERİ

SPSS programı kullanıldı. Normal dağılım Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi , iki grup arasında normal dağılım gösteren değişkenlerde student t-testi normal dağılım göstermeyenlerde Mann whitney u testi kullanıldı.Kategorik veriler ki kare testi ile karşılaştırıldı.

Çalışma grubu ile kontrol grubu arasından demografik veriler ve KIRREL seviyeleri açısından istatistiksel olarak ‘‘Student –T test’’ ile karşılaştırıldı..Her iki gruptaki değerler ‘‘ ortalama \pm standart deviasyon ‘‘ şeklinde sunuldu. P değeri <0.05 anlamlı olarak değerlendirildi. KIRREL seviyelerinin preeklampsi öngörüsünde güvenilir saptanması için ROC eğrisi çizildi.

4.BULGULAR

Araştırmaya katılan toplam 80 gebenin çalışma grubunda ki 40 (%50) ı preeklampitik gebe iken kontrol grubundaki 40 (%50)'ı normotansif gebeden oluşmaktadır. Araştırmaya katılanların demografik verilerini *Tablo 1'de* gösterilmiştir.

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
Yaş (yıl)	30,05±6,28	27,09±_6,31	0,377
Gravida	2,72±1,61	2,57±1,25	0,967
Parite	1,19±1,41	1,23±0,85	0,662
Gestasyonel yaş (gün)	206,81±22,96	204,59±35,12	0,546
Sistolik Tansiyon (mm/Hg)	151,23±14,19	110,49±11,82	<0,001*
Diyastolik Tansiyon (Mm/Hg)	94,19±8,48	68,05±8,13	<0,001*

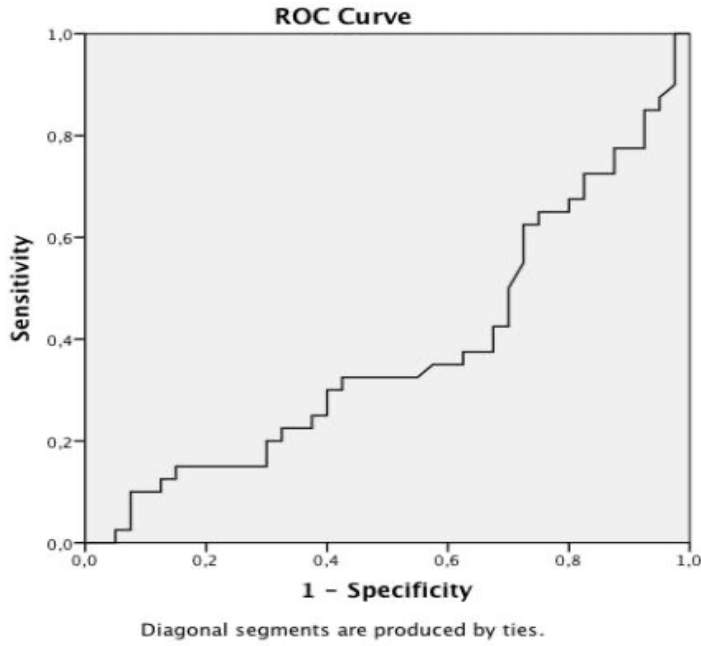
TABLO -2: Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında demografik verilerin karşılaştırılması

Araştırmaya dahil edilen gebelerde çalışma grubunun yaş ortalaması 30,05±6,28 kontrol grubununki 27,09±_6,31 ve gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p =0,377). Çalışma grubunun gravide ortalaması 2,72±1,61kontrol grubununki 2,57±1,25 gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p =0,967) . Çalışma grubunun parite ortalaması 1,19±1,41kontrol grubununki 1,23±0,85 gruplar arasında anlamlı fark yoktur(p =0,662) . Çalışma grubunun gestasyonel gün ortalaması 206,81±22,96kontrol grubununki 204,59±35,12 gruplar arasında anlamlı fark yoktur(p =0,546). Çalışma grubunun sistolik ta ortalaması 151,23±14,19 kontrol grubununki 110,49±11,82 gruplar arasında anlamlı fark vardır (p <0,001). Çalışma grubunun diyastolik ta ortalaması 94,19±8,48 kontrol grubununki 68,05±8,13 gruplar arasında anlamlı fark vardır (p <0,001).

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
KIRREL Seviyesi(mg/dl)	3,38 ±7,26	6,46 ±11,08	<0,03*

TABLO -3: KIRREL seviyelerinin seviyelerinin gruplar arasında karşılaştırılması.

Araştırmaya dahil edilen gebelerde çalışma grubunun maternal kanda KIRREL seviyesi ortalaması 3,38 ±7,26 (mg/dl) iken kontrol grubunun 6,46 ±11,08 (mg/dl) gruplar arasında anlamlı fark vardır, çalışma grubunda maternal kanda KIRREL seviyesi normal gebelere göre düşüktür(p.<0,03).



TABLO 4: KIRREL seviyelerinin preeklampsi öngörüsünde ROC analizi.

KIRREL seviyelerinin preeklampsi öngörüsünde gücünün değerlendirilmesi için çizilen ROC eğrisinde eğri altındaki alan (AUC) değeri 0,379 olarak hesaplanmış p değeri 0,478 olarak bulunmuştur. KIRREL seviyesi preeklampsi hastalarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalıyor olmasına rağmen AUC değerinin 0,6 dan küçük olması nedeniyle KIRREL seviyeleri preeklampsi öngörüsünde yetersiz bir test olarak değerlendirilmiştir ve ileri araştırmaya gereksinim duyulmaktadır .

5. TARTIŞMA

Preeklampsi öngörüsünde kullanılan parametreler günümüzde yetersiz kalmasına rağmen gebe takibinde kullanılan tansiyon takipleri ve alınan kan ve idrar tahlilleri preeklampsi öngörüsünde önemli belirteçlerdir ve preeklampsi mortalitesini azaltmaktadır. Preeklampsi patofizyolojisinde yer alan protein kaybını düşünerek başladığımız tezimizde çalışma ve kontrol grubu hastalarında kanda KIRREL seviyesini ölçtük .

KIRREL ile ilgili daha önce çok az araştırma yapılmış olup bu çalışmalarda Mide kansrinomunda ve normal mide dokularında IRRE benceri protein1 (KIRREL) ekspresyon seviyesi incelenmiş ve prognostik önemi araştırılmış . Sonuçlar KIRREL mRNA ekspresyon seviyesinin mide kanseri dokularında normal mide dokularından önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0.05$). KIRREL mRNA seviyeleri evre I den evre IVe önemli ölçüde yükselmiş ($p:0.037$). KIRREL'in aşırı ekspresyonu mide kanseri hastalarında kötü prognozun bağımsız bir prediktörü olarak gösterilmiştir (70). Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde KIRREL değeri çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuş olup ancak istatistiksel olarak spesifik olmadığı gözlenmiştir.

Başka bir çalışmada ise ISD (isodesmosin)'inin NEPH1(KIRREL) ve böbrek filtrasyon da görevli ZO-1 üzerindeki etkileşim izlenmiştir. NEPH1 ve ZO-1 ve etkileşimleri böbrek filtrasyon sisteminin kritik bileşeni olan slit diyaframın yapısal bütünlüğünün önemli bir belirleyicisidir. Yaralanma bu etkileşimin kaybına neden olduğundan, bu etkileşimin güçlendirilmesinin böbrek filtrasyon bariyerini ve böbrek fonksiyonunu koruyabileceğini varsayılmıştır. Biyokimyasal bağlanma analizinin sonuçları, ISD'nin in vitro ve in vivo koşullar altında NEPH1 ve ZO-1 etkileşimini arttırdığını göstermiştir. ISD ile tedavi edilen podositler yaralanmaya bağlı transeptelyal geçirgenlik kaybına karşı dirençli olduğu gösterilmiştir. Son olarak, fare ve zebra balığı çalışmaları ISD'nin yaralanmaya bağlı böbrek hasarından koruduğunu göstermektedir (71). Bizim çalışmamızda da çalışma grubumuzda NEPH1 (KIRREL) seviyesi anlamlı olarak düşük olması ve böbrek fonksiyonlarındaki bozulma ile ilişkili olabileceği düşünüldüğü için gebelikte kullanılacak ilaç seçimleri için yardımcı bir parametre olarakta kullanılabileceği düşünülmektedir.

Başka bir çalışmada ise sinek nefrositinin, anatomik, moleküler ve fonksiyonel olarak insan nefrositine benzerliği gösterilmiştir. Özellikle, her iki hücre tipi de podositlerde slit diyaframı veya nefrositlerde nefrosit diyaframı olarak bilinen özel bir filtrasyon diyaframına sahip olduğu gösterilmiş ve nefrin veya NEPH1-NEFH1-a (KIRREL) yokluğunda sineklerde nefrosit diyaframının tamamen kaybolduğu gösterilmiştir. (Fin tipi, NPHS1'in insan konjenital nefrotik sendromunda olduğu gibi) (72). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde çalışma grubunda değerlerin düşük olması KIRREL ve böbrek fonksiyonları arasındaki bağlantıyı göstermektedir.

Yine başka bir çalışmada nefrin proteinlerinin bazı böbrek hastalıklarında düzeyi ölçülmüş., Podositlerdeki toplam Nefl miktarı fokal segmental glomerülosklerozda (FSGS) ,minimal değişiklik nefrotik sendromunda (MCNS) ,Adriamisine bağlı nefropati (ADR) ve puromisin aminonükleosid nefrozu (PAN) da azalmış olduğu görülmüş . Nefrin MCNS ve PAN'da azalmış, ancak FSGS'de değişmemiş. Buna bağlı olarak FSGS'de nefrin seviyesi (ancak Nefl değil) değişmediğinden , kompleksin bozulması ve patojenezinde Neph1'in tutulumu olabileceği düşünülmüş (3). Bizim çalışmamızda da aynı şekilde çalışma grubunda KIRREL seviyesinin azaldığını gördük fakat roc eğrisinde de bahsettiğimiz gibi KIRREL seviyeleri preeklampsi öngörüsünde yetersiz bir test olarak değerlendirilmiştir ve ileri araştırmaya gereksinim duyulmaktadır .

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda çalışma grubunda , kontrol grubuna göre serum KIRREL düzeyleri anlamlı azalmış olarak bulundu. Ancak KIRREL düzeyleriyle preeklampsi öngörüsünde yetersiz bir test olarak değerlendirilmiştir. Bu durum preeklampsi gelişimini etkileyen pekçok faktör olmasıyla ilişkili olabilir. Literatürde, KIRREL seviyeleriyle alakalı çok az çalışma bulunmaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda anlamlı bulunan KIRREL serum düzeyinin, özellikle tanıda zorlanılan preeklampitik gebelerde öntanıyı desteklemek adına yardımcı bir parametre olarak kullanılabileceği görüşündeyiz. Ancak preeklampitik gebelerde anlamlı bulduğumuz KIRREL proteinin istatistiksel olarak yetersiz düzeyde olması nedeni ile preeklampsi öngörüsünde yetersiz bir test olarak değerlendirilmiştir ve daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J ObstetGynecol* 2000; 183(1):S1-S22..
- 2.. Friedman SA, Schiff E, Emeis JJ, Dekker GA, Sibai BM. Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(1, Part 1):202-203.
3. Hulkko J, Patrakka J, Lal M, Tryggvason K, Hultenby K, Wernerson A. Neph1 is reduced in primary focal segmental glomerulosclerosis, minimal change nephrotic syndrome, and corresponding experimental animal models of adriamycin-induced nephropathy and puromycin aminonucleoside nephrosis. *Nephron Extra*. 2014 Sep 19;4(3):146-54. doi: 10.1159/000365091.
4. Ananth CV, Basso O. Impact of pregnancy-induced hypertension on stillbirth and neonatal mortality. *Epidemiology* 2010; 21:118–23.
5. Williams KP, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2002 Aug;24(8):628-32.
6. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183(1):1-22.
7. 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; 157:715-725.
8. Laganà AS, Favilli A, Triolo O, Granese R, Gerli S. Early serum markers of pre-eclampsia: are we stepping forward *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2016; 29(18):3019-3023.
9. Leeman L, Dresang LT, Fontaine P. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *American family physician* 2016; 93(2).
10. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102(6):181-92.
11. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, Vandorsten P, Klebanoff M, et al: Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med* 1998;339(10):667-71.
12. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy *Obstet Gynecol*. 2013; 122(5):1122.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Practice Bulletin no. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet. Gynecol*. 2002; 99, 159.
14. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*; 183:1-22, 2000.
15. Kaya E. Gebelik hipertansiyonu, preeklampsi ve eklampsi. *Nobel Kitabevi* 2001; 660-670.

16. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia VIII Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(2):307–312.
17. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy Obstet Gynecol* 2013 Nov; 122(5):1122-31.
18. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169(4):1000-1006.
19. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006 Apr 1; 367(9516):1066-1074.
20. Jennifer Uzan, Marie Carbonnel, Olivier Piconne, Roland Asmar, Jean-Marc Ayoubi. *Vascular Health and Risk Management Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis and management*:7 467– 474, 2011.
21. Berg CJ, Harper MA, Atkinson SM, et al: Preventability of pregnancy-related deaths. *Obstet Gynecol* 106:1228, 2005.
22. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330:565.
23. Madazlı R, Somunkiran A, Calay Z, Ilvan S, Aksu MF. Histomorphology of the Placenta and the Placental Bed of Growth Restricted Foetuses and Correlation with the Doppler Velocimetries of the Uterine and Umbilical Arteries. *Placenta*; 24: 510–516, 2003.
24. Madazlı R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) and fibronectin levels in preeclampsia. *BJOG*; 107: 514– 518, 2000.
25. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome *J Clin Invest* 1997; 99(9):2152-2164.
26. Fisher SJ, McMaster M, Roberts M. The placenta in normal pregnancy and preeclampsia. In: Chesley's *Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Amsterdam, the Netherlands: Academic Press, Elsevier; 2009.
27. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69: 1-7.
28. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation* 2011; 123: 2856-2869.
29. Sibai B, et al. Preeclampsia. *Lancet* 2005.
30. Wilson ML, et al. Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2003.
31. Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3 Pt 2):965-972.
32. .Ou de jans CB, et al. Genetics of preeclampsia: paradigm shifts. *Hum Genet* 2007.

33. Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS "Vitamins C and E and the risks of pre-eclampsia and perinatal complications". *The New England Journal of Medicine* April 2006. 354 (17): 1796–806.
34. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women". *American Journal of Obstetrics and Gynecology* March 2006 194 (3): 639– 49.
35. Laivuori H, Lahermo P, Ollikainen V, Widen E, Häivä-Mällinen L, Sundström H, et al. Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. *Am J Hum Genet* 2003; 72(1):168-177.
36. Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, George EM, Granger JP. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiol (Oxf)* 2013; 208: 224-233.
37. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 1992; 326(14):927-932.
38. Lynch TA, Dexter SC. Alcoholic Pancreatitis Masquerading as Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2015; 126(6):1276-1278.
39. Hepburn IS, Schade RR. Pregnancy-associated liver disorders. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2334- 2358.
40. Millman AL, Payne B, Qu Z, Douglas MJ, Hutcheon JA, Lee T, et al. Oxygen saturation as a predictor of adverse maternal outcomes in women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33(7):705-714.
41. Hennessy A, Makris A. Preeclamptic nephropathy. *Nephrology (Carlton)* 2011; 16: 134-143.
42. Crovotto F, Edgardo S, Anna P, Francesc F. Stroke during pregnancy and pre-eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; 25(6):425-432.
43. Moran P, Lindheimer MD, Davison JM. The renal response to preeclampsia. *Semin Nephrol* 2004; 24(6):588-595.
44. Burrows RF, Hunter DJ, Andrew M, Kelton JG. A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1987 Sep; 70(3 Pt 1):334-8.
45. Hupucz P, Nagy B, Sziller I, Rigó B, Hruby E, Papp Z. Characteristic laboratory changes in pregnancies complicated by HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy* 2007; 26: 389- 401.
46. Minakami H, Oka N, Sato T, Tamada T, Yasuda Y, Hirota N. Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(5):1043-1047.
47. Lam C, Lim KH, Kang DH, Karumanchi SA. Uric acid and preeclampsia. *Semin Nephrol* 2005 Jan; 25(1):56-60.
48. Spracklen CN, Smith CJ, Saftlas AF, Robinson JG, Ryckman KK. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014;180(4): 346-358.
49. Moutquin JW, Rainville C: A prospective study of blood pressure in pregnancy: Prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*;1985;151:191.
50. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL: *Williams Obstetrics. 21th edition Connecticut, the McGraw- Hill* 2001; p:567-609.

51. Xiong G, Wang Z, Yu Q: *The predictive value of plasma fibronectin concentration on fetal growth retardation and preeclampsia at earlier stage of the third trimester. Zhonghua Fu Chan KeZa Zhi(abstract) 2001 Dec;36(12):734-7.*
52. Sibai BM, Anderson GD: *Eclampsia.II.clinical significance of laboratory findings. Obstet Gynecol 1990;59:153.*
53. Williams KP, Galerneau F: *The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. J Obstet Gynaecol Can 2002 Aug;24(8):628-32.*
54. Hirai N, Yanaihara T, Nakayama T: *Plasmalevels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. Am J Obstet Gynecol 1988;159:27.*
55. Ray J, Vasishta K, Kaur S: *Calcium metabolism in pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet 1999 sep;66(3):245-50.*
56. Axt-Fliedner R:*Second trimester uterine artery Doppler ultrasound as a screening test for adverse pregnancy outcome. Clin Exp Obstet Gynecol 2004;31(1):9- 11.*
57. Von Dadelszen P, Payne B, Li J, et al. *Prediction of adverse maternal outcomes in pre- eclampsia: development and validation of the full PIERS model. Lancet. 2011;377:219–227.*
58. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; *Hypertension Guideline Committee. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary J Obstet Gynaecol Can. 2014;36(5):416–441.*
59. Payne B, Hutcheon JA, Ansermino JM, et al. *A risk prediction model for the assessment and triage of women with hypertensive disorders of pregnancy in low-resourced settings: the miniPIERS (Pre-eclampsia Integrated Estimate of RiSk) multi-country prospective cohort study. PLoS Med. 2014;11(1):e1001589.doi:10.1371/journal.pmed.1001589.*
60. Engels T, Pape J, Schoofs K, Henrich W, Verlohren S. *Automated measurement of sFlt1, PlGF and sFlt1/PlGF ratio in differential diagnosis of hypertensive pregnancy disorders. Hypertens Pregnancy. 2013;32(4):459–473.*
61. Meher S, Abalos E, Carroli G. *Bed rest with orwithout hospitalisation for hypertension during pregnancy. (Cochrane review). CochraneDatabase Syst Rev 2005; (4):CD003514.*
62. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson Smart DJ. *Antihypertensive drug therapy formild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev2007; (1):CD002252.*
63. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 39. Bölüm 2.Basım. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2006.*
64. ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. *ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. ObstetGynecol 2002; 99(1):159-67.*
65. American College of Obstetricians and Gynecologists. *ACOG committe opinion no. 560:Medically indicated late-preterm and early term deliveries. Obstet Gynecol 2013; 121(4):908-10.*

66. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(6):1520-6.
67. ACOG practice bulletin. Committee on Adolescent Health Care; Committee on Gynecologic Practice. *Obstet Gynecol*. 2013 Dec;122(6):1378-82.
68. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology* (2017), doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
69. Martin JN Jr, Perry KG Jr, Blake PG, May WA, Moore A, Robinette L. Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(5):1011-7.
70. Zhang MJ, Hong YY, Li N. Overexpression of Kin of IRRE-Like Protein 1 (KIRREL) in Gastric Cancer and Its Clinical Prognostic Significance. *Med Sci Monit*. 2018 May 2;24:2711-2719.
71. Sagar A, Arif E, Solanki AK, Srivastava P, Janech MG, Kim SH, Lipschutz JH, Kwon SH, Ashish, Nihalani D. Targeting Neph1 and ZO-1 protein-protein interaction in podocytes prevents podocyte injury and preserves glomerular filtration function. *Sci Rep*. 2017 Sep 21;7(1):12047.
72. Rinschen MM, Pahmeyer C, Pisitkun T, Schnell N, Wu X, Maaß M, Bartram MP, Lamkemeyer T, Schermer B, Benzing T, Brinkkoetter PT. Comparative phosphoproteomic analysis of mammalian glomeruli reveals conserved podocin C-terminal phosphorylation as a determinant of slit diaphragm complex architecture. *Proteomics*. 2015 Apr;15(7):1326-31
73. Del Bel LM, Griffiths N, Wilk R, Wei HC, Blagoveshchenskaya A, Burgess J, Polevoy G, Price JV, Mayinger P, Brill JA. The phosphoinositide phosphatase *Sac1* regulates cell shape and microtubule stability in the developing *Drosophila* eye. *Development*. 2018 May 31;145(11).

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Yusuf BAŞKIRAN

Doğum Yeri ve Tarihi: Kurtalan - 01.01.1991

Uyruğu: TC

Askerlik durumu: Tecilli

Medeni Hali: Bekar

Yabancı Dil: İngilizce

İletişim Adresi: S.B.Ü Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi

E-posta Adresi: yusufbaskiran1@gmail.com

Eğitim Durumu:yüksek lisans

İlkokul: Kurtalan Atatürk ilköğretim okulu

Ortaokul: Kurtalan Fatih ortaokulu

Lise: Gaziantep Sunguroğlu Fen Lisesi,2008

Üniversite:Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2015

Başarılar:

2011 ÖSYS Türkiye 295.si

2009 TÜBİTAK Fizik olimpiyatları Güneydoğu Anadolu Bölge 1.liği (2.aşama hakkı)

Görev Yerleri

Kurtalan Devlet Hastanesi Acil Pratisyen Hekim 2015-2016

S.B.Ü Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum, 2016-Halen

Bilimsel yayın: The prediction of preterm birth threat by uterocervical angle. Perinatal Journal 2018;26(0):11-17 DOI: 10.2399/prn.18.0261005

Bilimsel Etkinlikleri, Kongreler

1-3.Minimal İnvaziv Jinekolojik Cerrahi Kongresi(19-22 Şubat 2020)

2-15.Tjod Asistan Okulu (11-13 Ekim 2019)

3-Neonatal resusitasyon programı uygulayıcı sertifikası (26-28 Haziran 2019)

4-17.Ulusal Jinekoloji ve Obstetri Kongresi(24-28 Nisan 2019)

5-International Congress of Reconstructive -Aesthetic Genital Surgery &Sexology (RAGSS)(27-30 Eylül 2018)