



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE  
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**PREEKLAMPTİK GEBELERDEKİ MATERNAL SERUM SİSTATİN C  
SEVİYESİNİN MATERNAL MORBİDİTE VE PERİNATAL SONUÇLARLA  
İLİŞKİSİNİN SAĞLIKLI GEBELER İLE KARŞILAŞTIRILARAK  
PROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Sabiha Gökçen DÖNMEZ PEHLİVAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2024**





**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAğLIK UYGULAMA VE  
ARAşTIRMA MERKEZİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ**

**PREEKLAMPTİK GEBELERDEKİ MATERNAL SERUM SİSTATİN C  
SEVİYESİNİN MATERNAL MORBİDİTE VE PERİNATAL  
SONUÇLARLA İLİşKİSİNİN SAğLIKLI GEBELER İLE  
KARşILAşTIRILARAK PROSPEKTİF ARAşTIRILMASI**

**Dr. Sabiha Gökçen DÖNMEZ PEHLİVAN**

**Doç. Dr. Nergiz Kender Ertürk**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2024**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimiz boyunca kliniğimizi sürekli ileri götürmeyi amaçlayan, eğitim alanlarında hem ufkumuzu hem önümüzü açan bize çeşitli fırsatlar sunan ve özveriyle bize yol gösteren kliniğimizin ana bilim dalı başkanı Doç Dr Nefise Nazlı Yenigül'e, kliniğimizde bize kapısı her zaman açık olan başımız sıkıştığımızda her an danışabileceğimiz anlayış ve sabırla bizi sonuna kadar dinleyen eğitim sorumlumuz Doç Dr Burcu Dinçgez'e teşekkür ederim.

Tez sürecim boyunca bana her aşamada destek olması ve yol göstermesi sayesinde bu zorlu süreçte yalnız hissettirmeyen, yeteneğiyle ve klinik deneyimlerle bizlere örnek olan tez danışmanım Doç Dr Nergiz Kender Ertürk'e, asistanlık sürecinde desteklerini esirgemeyen hem bir hoca hem de abi olan Doç Dr Anıl Ertürk'e, eğitime katkılarından dolayı Doç Dr Fatma Nurgül Taşgöz'e, Doç Dr Süleyman Serkan Karaşin'e, Doç Dr Gülten Özgen, Doç Dr Feyza Bayram'a ayrıca teşekkür ederim.

Eğitimimize katkıda bulunan, birlikte çalışma fırsatı bulduğum için mutluluk duyduğum çok sevgili uzman abi ve ablalarımın teşekkürü borç bilirim.

Birlikte uykusuz kaldığım, birlikte ağlayıp birlikte güldüğüm eşkıdem olmanın gerektirdiği en çok biz birbirimizi anlıyoruz hissini yaşadığım tüm eşkıdemlerime, özel olarak da siz olmasaydınız bugüne gelmem çok zor olurdu diyebileceğim, bundan sonraki hayatımda da çok farklı yerlerde olsak da çok yakın arkadaş olarak kalacağımızdan emin olduğum, sizin dostluğunuzu asistanlık sürecimin bana kattığı en değerli şeylerden biri olarak gördüğüm Dr Özge, Dr Evrim, Dr Berna, Dr Zeynep, Dr Gamze, Dr Sena, Dr Sümeyye'ye çok teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca her adımında beni destekleyen, bugünlere gelmemi sağlayan, işin içinden çıkamadığımda hala koşarak akıl danıştığım canım annem İlknur Dönmez'e, burda olsaydı çok gururlu ve mutlu olacağına emin olduğum bugün olduğum kişi olmamı sağlayan, meslektaşım aynı zamanda idolüm rahmetli babam Rasim Dönmez'e, kardeşim Gaye Sezen Dönmez'e, tüm bu stresli ve zorlu sürecime ortak olmak için elinden gelenin fazlasını yapan, her zaman beni destekleyen, iyi ki var dediğim canım eşim, meslektaşım Dr. Tayfun Pehlivan'a teşekkür ederim.

Dr. Sabiha Gökçen Dönmez Pehlivan

## İÇİNDEKİLER

|                                                                        |      |
|------------------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                                          | ii   |
| İÇİNDEKİLER.....                                                       | iii  |
| KISALTMALAR.....                                                       | v    |
| ŞEKİLLER LİSTESİ.....                                                  | vi   |
| TABLolar LİSTESİ.....                                                  | vii  |
| ÖZET.....                                                              | ix   |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                                                  | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                | 3    |
| 2.1. TANIM .....                                                       | 3    |
| 2.2. GEBELİĞİN HİPERTANSİYF HASTALIKLARININ<br>SINIFLANDIRILMASI ..... | 2    |
| 2.2.1. GESTASYONEL HİPERTANSİYON .....                                 | 3    |
| 2.2.2. KRONİK HİPERTANSİYON.....                                       | 4    |
| 2.2.3. KRONİK HİPERTANSİYON ZEMİNİNDE GELİŞEN<br>PREEKLAMPSİ.....      | 4    |
| 2.2.4. PREEKLAMPSİ.....                                                | 4    |
| 2.2.5. EKLAMPSİ .....                                                  | 5    |
| 2.3. PREEKLAMPSİDE TANI .....                                          | 5    |
| 2.3.1. PREEKLAMPSİDE TANI KRİTERLERİ .....                             | 6    |
| 2.3.2. ŞİDDETLİ PREEKLAMPSİDE TANI KRİTERLERİ.....                     | 7    |
| 2.4. PREEKLAMPSİDE RİSK FAKTÖRLERİ .....                               | 8    |
| 2.5. PREEKLAMPSİDE İNSİDANS .....                                      | 8    |
| 2.6. PREEKLAMPSİNİN ETYOPATOGENEZİ .....                               | 9-13 |
| 2.6.1. PLASENTAL VE ENDOTELYAL NEDENLER .....                          | 9    |
| 2.6.2. İMMUNOLOJİK NEDENLER .....                                      | 11   |
| 2.6.3. GENETİK NEDENLER .....                                          | 12   |
| 2.6.4. ÇEVRESEL FAKTÖRLER .....                                        | 12   |

|                                                                |       |
|----------------------------------------------------------------|-------|
| 2.7. PREEKLAMPSİ PATOFİZYOLOJİSİ .....                         | 13-15 |
| 2.7.1. KARDİYOVASKÜLER SİSTEM DEĞİŞİKLİKLERİ .....             | 13    |
| 2.7.2. HEMATOLOJİK SİSTEM DEĞİŞİKLİKLERİ .....                 | 13    |
| 2.7.3. RENAL SİSTEM DEĞİŞİKLİKLERİ .....                       | 14    |
| 2.7.4. HEPATİK SİSTEM DEĞİŞİKLİKLERİ .....                     | 14    |
| 2.7.5. NÖROLOJİK SİSTEM DEĞİŞİKLİKLERİ .....                   | 15    |
| 2.8. PREEKLAMPSİNİN ÖNGÖRÜLMESİ.....                           | 15-16 |
| 2.9. PREEKLAMPSİNİN ÖNLENMESİ.....                             | 16    |
| 2.10. PREEKLAMPSİ TEDAVİSİ .....                               | 17-20 |
| 2.10.1. ŞİDDETLİ OLMAYAN PREEKLAMPSİDE TEDAVİ VE YÖNETİM ..... | 18    |
| 2.10.2. ŞİDDETLİ PREEKLAMPSİDE TEDAVİ VE YÖNETİM .....         | 18    |
| 2.10.3. KONVÜLZİYON PROFİLAKSİSİ .....                         | 19    |
| 2.11. MATERNAL VE FETAL KOMPLİKASYONLAR.....                   | 0     |
| 2.12. SİSTATİN C .....                                         | 21-22 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....                                     | 23-26 |
| 3.1. İSTATİKSEL ANALİZ.....                                    | 26    |
| 4. BULGULAR .....                                              | 27-44 |
| 5. TARTIŞMA .....                                              | 45-49 |
| 6. SONUÇ .....                                                 | 50    |
| 7.KAYNAKÇA .....                                               | 51-58 |

## KISALTMALAR

**ACOG:** Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji

**DM:** Diyabetes Mellitus

**EVT:** Ekstravillöz Trofoblast

**FIt-1:** Fms benzeri soluble tirozin kinaz

**GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı

**KB:** Kan Basıncı

**kDa:** Kilodalton

**LDH:** Laktat Dehidrogenaz

**mL:** Mililitre

**NK:** Naturel Killer

**NO:** Nitrik Oksit

**sFIt-1:** Soluble Fms benzeri tirozin kinaz

**SGA:** Gebelik yaşına göre küçük fetüs

**PIGF:** Plasental kökenli büyüme faktörü

**PRES:** Posterior reversible ensefolpati sendromu

**TGF- $\beta$ :** Transforming büyüme faktörü - $\beta$

**Th1:** T helper 1 hücresi

**Th2:** T helper 2 hücresi

**TxA2:** Tromboksan A2

**VEGF:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü

**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

## ŞEKİLLER LİSTESİ

|                                                                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1:</b> Preeklampitik gebelerdeki trofoblastik invazyonun myometrial düzeyde defekti ile düşük dirençli arteriollerlerin sağlıklı gebeler ile karşılaştırılması..... | 10 |
| <b>Şekil 2:</b> Preeklampsi ve kontrol gruplarında Sistatin C seviyesini gösteren box-plot grafiği.....                                                                      | 30 |
| <b>Şekil 3:</b> Preeklampsiyi ayırt etmede Sistatin C'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi.....                                                                               | 38 |
| <b>Şekil 4:</b> Preeklampsiyi ayırt etmede Sistatin C'yi gösteren nokta dağılım grafiği ....                                                                                 | 39 |
| <b>Şekil 5:</b> Şiddetli preeklampsiyi ayırt etmede Sistatin C'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi.....                                                                      | 40 |
| <b>Şekil 6:</b> Şiddetli preeklampsiyi ayırt etmede Sistatin C'yi gösteren nokta dağılım grafiği .....                                                                       | 41 |

## TABLÖLAR LİSTESİ

|                                                                                                                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1:</b> Preeklampside Tanı Kriterleri .....                                                                                                                                                                  | 6  |
| <b>Tablo 2:</b> Preeklamps ve kontrol gruplarının demografik özellikleri .....                                                                                                                                       | 27 |
| <b>Tablo 3:</b> Preeklamps ve kontrol gruplarının doğum sonuçları.....                                                                                                                                               | 28 |
| <b>Tablo 4:</b> Preeklamps ve kontrol gruplarının obstetrik özellikleri .....                                                                                                                                        | 29 |
| <b>Tablo 5:</b> Preeklamps ve kontrol gruplarının laboratuvar özellikleri .....                                                                                                                                      | 30 |
| <b>Tablo 6:</b> Hafif-orta ve şiddetli preeklamps gruplarının demografik özellikleri.....                                                                                                                            | 31 |
| <b>Tablo 7:</b> Hafif-orta ve şiddetli preeklamps gruplarının doğum sonuçları.....                                                                                                                                   | 32 |
| <b>Tablo 8:</b> Hafif-orta ve şiddetli preeklamps gruplarının obstetrik özellikleri .....                                                                                                                            | 33 |
| <b>Tablo 9:</b> Hafif-orta ve şiddetli preeklamps gruplarının laboratuvar özellikleri .....                                                                                                                          | 34 |
| <b>Tablo 10:</b> Preeklamps grubunda Sistatin C'nin klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisini değerlendiren korelasyon analizi.....                                                                             | 35 |
| <b>Tablo 11:</b> Hafif-orta preeklamps grubunda Sistatin C'nin klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisini değerlendiren korelasyon analizi .....                                                                 | 36 |
| <b>Tablo 12:</b> Şiddetli preeklamps grubunda Sistatin C'nin klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisini değerlendiren korelasyon analizi .....                                                                   | 37 |
| <b>Tablo 13:</b> Preeklamps grubunda Sistatin C'nin renal fonksiyonlar ile ilişkisini değerlendiren korelasyon analizi.....                                                                                          | 38 |
| <b>Tablo 14:</b> Preeklampsiyi ayırt etmede Sistatin C'nin rolünü değerlendiren ROC analizi .....                                                                                                                    | 39 |
| <b>Tablo 15:</b> Şiddetli preeklampsiyi ayırt etmede Cistatin C'nin rolünü değerlendiren ROC analizi.....                                                                                                            | 40 |
| <b>Tablo 16:</b> Preeklampitik hastalarda postpartum antihipertansif kullanımının öngörülmesi için oluşturulan regresyon modeli.....                                                                                 | 42 |
| <b>Tablo 17:</b> Preeklampitik hastalarda kardiyoloji kontrolü sonrası hastaların antihipertansif ilaç kullanımının devam etmesinin öngörülmesi için oluşturulan regresyon modeli .....                              | 43 |
| <b>Tablo 18:</b> Preeklampitik hastalarda kardiyoloji kontrolü sonrası hastaların antihipertansif ilaç kullanımının devam etmesinin öngörülmesi için oluşturulan Sistatin C içeren alternatif regresyon modeli ..... | 44 |

|                                                                                                                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 19:</b> Preeklampitik hastalarda kardiyoloji kontrolü sonrası hastaların antihipertansif ilaç kullanımının devam etmesinin öngörülmesi için oluşturulan alternatif regresyon modeli ..... | 44 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|



## ÖZET

### **PREEKLAMPTİK GEBELERDEKİ MATERNAL SERUM SİSTATİN C SEVİYESİNİN MATERNAL MORBİDİTE VE PERİNATAL SONUÇLARLA İLİŞKİSİNİN SAĞLIKLI GEBELER İLE KARŞILAŞTIRILARAK PROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI**

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı preeklampsisi tanısı almış gebelerde tanı anındaki serum sistatin-C seviyesinin hastalığın ve dolayısıyla gebeliğin seyrini etkileyip etkilemediği, etkiliyorsa gebelik sonuçlarını, maternal morbiditeyi öngörme ve perinatal sonuçlar üzerine etkisini değerlendirmek ve literatüre bu alanda katkıda bulunmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu prospektif vaka kontrol çalışması, 15 Ağustos 2023 ve 15 Mart 2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas EAH'de gerçekleştirildi. Çalışma kriterlerini karşılayan gebelerden preeklampsisi tanısını konulduktan sonra ayrıntılı anamnez alındı. Bu çalışma toplam 177 gebe ile yapıldı. Hastalar 2 gruba ayrıldı. Grup 1: 20-36 hafta arası preeklampsisi tanısı olmayan sağlıklı gebeler (kontrol grubu) (n:92) Grup 2:20-36 hafta arası preeklampsisi tanısı alan gebeler (hasta grubu)(n:85) den oluşmaktaydı. Hasta grubundan hastaneye yatış esnasında rutin alınan tetkiklere (hemogram, biyokimya, koagulasyon, tam idrar tahlili) ek olarak serum sistatin-C seviyesi çalıştırıldı. Sağlıklı gebelerden gebelik takiplerinde alınan rutin (hemogram, biyokimya, koagulasyon, tam idrar tahlili) kanlara ek olarak serum sistatin-C seviyesi çalıştırıldı. Preeklampsisi tanısı alan gebeler şiddetli preeklampsisi ve hafif-orta preeklampsisi tanılı olarak kendi içerisinde subgruplara ayrıldı. Sonrasında gruplar arasında karşılaştırma yapıldı. Hastalara taburculukta tansiyon takip çizelgeleri verilerek tansiyon takibini nasıl yapacağı anlatıldı. Daha sonra postpartum 10.günde hastalar tansiyon takip çizelgeleri ile kontrole çağırılarak hemogram, biyokimya tetkikleri alınarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Preeklampsisi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; preeklampsisi grubunda yaşın daha ileri, 35 yaş üzerindeki olgu sayısının daha fazla, vücut kitle indeksinin daha yüksek, obez hastaların daha sık ve sezaryen sayısının daha fazla

olduğu saptandı. İki grup arasında gravida, vajinal doğum sayısı ve gebelik haftası bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. İki grup arasında doğum şekli, bebek cinsiyeti, Apgar 1. ve 5. dakika skorları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmazken doğum haftasının ve doğum kilosunun preeklampsisi grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacının daha yüksek olduğu bulundu. Preeklampsisi ve kontrol grupları arasında prepartum hemoglobin ve postpartum karaciğer fonksiyon testi yüksekliği bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Preeklampsisi grubunda, prepartum plateletin daha düşük, prepartum AST ve ALT'nin daha yüksek, postpartum hemoglobin ve postpartum plateletin daha yüksek olduğu saptandı. Prepartum spot idrar pozitifliği preeklampsisi grubunda toplam 30 (%35,3) hastada saptandı. Sistatin C seviyeleri ise preeklampsisi grubunda 1,27 (0,47-2,53) ve kontrol grubunda 1,03 (0,59-2,03) olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ( $p<0,001$ ).

Sistatin C'nin preeklampsisi öngörmede yerini değerlendiren ROC analizi ve ROC eğrisine göre; Sistatin C'nin 1,09'un üstünde olmasının %70,59 sensitivite, %68,48 spesifite ile preeklampsisi istatistiksel anlamlı olarak ayırt edebildiği saptandı. ( $p<0,001$ , AUC=0,727). Sistatin C preeklampsisi öngörmede başarıyla şiddetli preeklampsisi ayırt etmede istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

**Sonuç:** Preeklampside serum Sistatin C seviyeleri normotansif gebelerle kıyaslandığında yüksektir. Serum Sistatin C preeklampsisi öngörüsü için gebeliğin erken haftalarında potansiyel bir belirteç olarak kullanılabilir. Ek olarak Sistatin C preeklampitik hastalarda postpartum morbiditenin özellikle kardiyovasküler morbiditenin değerlendirilmesi için kullanılabilir. Ancak günlük pratikte hem tarama belirteci olarak kullanılması konusunda hem de kardiyovasküler riskleri belirlemede kullanımı konusunda konsensusa varılabilmesi için çok merkezli popülasyon bazlı randomize kontrollü güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Sistatin C, Preeklampsisi, Maternal Morbidite, Hipertansiyon, Perinatal Sonuç

## ABSTRACT

### COMPARATIVE PROSPECTIVE STUDY OF THE CORRELATION BETWEEN MATERNAL SERUM CYSTATIN C LEVELS, MATERNAL MORBIDITY, AND PERINATAL OUTCOMES IN PREECLAMPTIC AND HEALTHY PREGNANCIES

**Object:** The aim of this study is to investigate whether the serum cystatin C level at the time of diagnosis in pregnant women with preeclampsia affects the course of the disease and consequently the pregnancy, to assess its impact on perinatal outcomes and maternal morbidity prediction, and to contribute to the literature in this field.

**Materials and Methods:** This prospective case-control study was conducted between August 15, 2023, and March 15, 2024, at Bursa Yuksek Ihtisas Training and Research Hospital of Health Sciences University. Detailed medical history was obtained from pregnant women who met the study criteria after being diagnosed with preeclampsia. The study included a total of 177 pregnant women who were divided into two groups:

Group 1: Healthy pregnant women without a diagnosis of preeclampsia between 20-36 weeks of gestation (control group) (n: 92)

Group 2: Pregnant women diagnosed with preeclampsia between 20-36 weeks of gestation (patient group) (n: 85)

In addition to routine tests (complete blood count, biochemistry, coagulation, complete urinalysis) performed during hospitalization, serum cystatin C levels were measured in the patient group. Serum cystatin C levels were also measured in healthy pregnant women in addition to routine blood tests (complete blood count, biochemistry, coagulation, complete urinalysis) during pregnancy follow-ups.

Pregnant women diagnosed with preeclampsia were further divided into subgroups based on the severity of preeclampsia: severe preeclampsia and mild to moderate preeclampsia. Subsequently, comparisons were made between the groups.

Upon discharge, patients were provided with blood pressure monitoring charts and instructed on how to monitor their blood pressure. Then, patients were called for

a follow-up appointment on the 10th postpartum day to evaluate their condition. During this follow-up visit, blood tests (complete blood count, biochemistry) were conducted, and blood pressure monitoring charts were reviewed.

**Result:** Comparing the preeclampsia and control groups, it was observed that in the preeclampsia group, the age was higher, there were more cases over 35 years old, the body mass index was higher, obese patients were more frequent, and the number of cesarean deliveries was higher. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of gravidity, vaginal delivery count, and gestational weeks. While there was no statistically significant difference between the two groups in terms of mode of delivery, baby gender, and Apgar scores at 1st and 5th minutes, it was found that gestational weeks and birth weight were statistically significantly lower in the preeclampsia group, and the need for neonatal intensive care unit was higher.

There was no statistically significant difference between the preeclampsia and control groups in terms of prepartum hemoglobin and postpartum liver function test elevation. However, it was found that in the preeclampsia group, prepartum platelet count was lower, prepartum AST and ALT were higher, and postpartum hemoglobin and platelet count were higher. Prepartum spot urine positivity was found in a total of 30 patients (35.3%) in the preeclampsia group.

Cystatin C levels were 1.27 (0.47-2.53) in the preeclampsia group and 1.03 (0.59-2.03) in the control group, with a statistically significant difference between the two groups ( $p < 0.001$ ).

When evaluating the role of cystatin C in predicting preeclampsia through ROC analysis and ROC curve, it was found that cystatin C levels above 1.09 had a sensitivity of 70.59% and a specificity of 68.48% in distinguishing preeclampsia significantly ( $p < 0.001$ , AUC=0.727). However, Cystatin C was not statistically significant in distinguishing severe preeclampsia.

**Conclusion:** Serum cystatin C levels are elevated in preeclampsia compared to normotensive pregnant women. Serum cystatin C can be used as a potential marker for predicting preeclampsia in the early stages of pregnancy. Additionally, cystatin C

can be utilized for evaluating postpartum morbidity, particularly cardiovascular morbidity, in preeclamptic patients. However, multicenter population-based randomized controlled trials are needed to reach a consensus on its use as both a screening marker and for assessing cardiovascular risks in routine practice.

**Keywords:** Cystatin C, Preeclampsia, Maternal Morbidity, Hypertension, Perinatal Outcome





## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklamps, 20. gebelik haftasından sonra tansiyon yüksekliği ve organ hasarı bulguları ile seyreden, gebeliğe özgü bir hastalıktır (1). Dünya Sağlık Örgütü gebelikteki hipertansif bozuklukların gelişmiş ülkelerdeki ölümlerin %16'sından sorumlu olduğunu ileri sürmüştür (2).

Patofizyolojisinde bugüne kadar çeşitli teoriler ortaya atılmış olmakla beraber henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Plasental gelişim sırasında kusurlu trofoblastik invazyonun preeklamps gelişiminde ana rol oynadığı varsayılır.

Uteroplasental perfüzyonda azalma ve buna bağlı olarak oluşan plasental hipoksi, hem maternal hem de fetal olumsuz sonuçlarla ilişkili olan artmış oksidatif strese ve endotel disfonksiyonuna yol açar. Preeklamps ile ilişkili günümüze kadar yapılan çalışmalarda patofizyolojik yollarda çok sayıda protein veya biyobelirteç tanımlanmıştır. Bu belirteçler yardımıyla ciddi maternal komplikasyonlar geliştiren preeklampşik kadınların belirlenmesi, erken tanı, sevk ve hasta yönetimini iyileştirmek için zamanında müdahalelerde rol oynayabilir.

Sistatin C, tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilen bir sistein proteaz inhibitörüdür. Glomerulustan serbestçe süzülüp proksimal tübüler hücreler tarafından alınır ve parçalanır. Tübüler sekresyonu yoktur ve bu nedenle böbrek fonksiyonunun bir biyobelirteci olarak kullanılabilir (3). Önceki çalışmalarda, akut böbrek hasarı ve diyabetik hastalarda böbrek yetmezliği gibi durumlarda bir belirteç olarak etkinliğini göstermiştir (4). Ek olarak yüksek serum sistatin C seviyeleri genel popülasyonda koroner arter hastalığı gelişimi ve olumsuz kardiyovasküler sonuçlar ve tüm nedenlere bağlı ölümler ile ilişkili bulunmuştur (5).

Serum Sistatin C'nin preeklampşik gebelerdeki rolü son on yılda çeşitli gözlemsel araştırmalarla araştırılmıştır (6,7); ancak, bugüne kadar, günlük pratik uygulamada tarama amacıyla biyobelirteç olarak uygulamasını önermek için bir fikir birliği oluşmamıştır.

Yakın zamanlı bir metaanalizde preeklampşik gebelerde de sistatin C seviyesinin yükseldiği gösterilmiş ancak bu yüksekliğin gebelik sonuçları veya maternal morbidite ile ilişkisinin olup olmadığı aydınlatılamamıştır (8).

Bu çalışma; Serum sistatin-C ve preeklampsî ilişkisini araştırmak, bu bağlamda molekülün hastalık tanısında, seyrinde, maternal morbiditeyi veya perinatal sonuçlarını öngörmedeki yerini göstermeyi amaçlamaktadır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. TANIM**

Gebeliğin hipertansif bozuklukları, dünya çapında anne ve perinatal ölümlerin en sık nedenlerinden biridir (1).

Preeklampsi, 20.haftadan sonra veya gebeliğin son haftalarına yakın yeni başlangıçlı hipertansiyon ile ilişkili bir bozukluktur (1). Yeni başlangıçlı proteinüri sıklıkla eşlik etse de proteinürinin eşlik etmediği maternal semptomlar ve labaratuvar bulguların ön planda olmasıyla tanı konulan durumlar da mevcuttur Dünya geneline bakılacak olursa preeklampsi tüm gebeliklerin %2-8 ini komplike eder ve en korkulan komplikasyonlardan bir tanesidir (9). Dünya Sağlık Örgütüne göre tüm dünyada maternal mortalite değerlendirildiğinde, gelişmiş ülkelerdeki anne ölümlerinin ortalama %16'sından sorumludur (2).

### **2.2. GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIKLARININ SINIFLANDIRILMASI**

Gebelikteki hipertansif bozuklukları sınıflandırmak, prognozu belirlemek, maternal ve perinatal sonuçları öngörmek ve bu süreci doğru ve etkin şekilde yönetmek açısından önem arz etmektedir. “National High Blood Pressure Education Program Working Group 2000” gebelerde görülen hipertansiyonu 5 gruba ayırmıştır (10):

- 1.Gestasyonel Hipertansiyon
- 2.Kronik Hipertansiyon
- 3.Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi
- 4.Preeklampsi
- 5.Eklampsi

#### **2.2.1. Gestasyonel Hipertansiyon**

Gestasyonel hipertansiyon, gebelikten önce tansiyon yüksekliği olmayan bir gebenin, 20. gebelik haftasından sonra görülen proteinüri varlığına bakılmaksızın ve iki defa en az 4 saat ara ile yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının  $\geq 140$  mmHg

ve/veya diyastolik kan basıncının  $\geq 90$  mmHg olması olarak tanımlanabilir. Son yıllarda ileri anne yaşı ve obezitenin görülme sıklığının artmasıyla gestasyonel hipertansiyonu da daha sık gözlemlenmektedir (11).

### **2.2.2. Kronik Hipertansiyon**

Kronik hipertansiyon gebelikten önce de var olan ya da 20. gebelik haftasından daha önce tanı konulmuş hipertansiyondur. Hipertansiyon, sistolik kan basıncının  $\geq 140$  mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının  $\geq 90$  mmHg olması olarak tanımlanabilir. İlk defa gebelik esnasında hipertansiyon tanısı alan ve doğumdan sonra hala devam eden hipertansiyon da kronik hipertansiyon sınıfında yer alır (12).

### **2.2.3. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi**

Kronik hipertansiyon tanısı olan hastada 20. gebelik haftasından sonra yüksek tansiyon değerleri ile birlikte proteinüri gelişmesi ya da preeklampsinin diğer tanı kriterlerinin (karaciğer enzimlerinin yüksekliği, trombosit sayısının  $< 100,000$  olması) bulunmasıyla ile tanı alır.

Risk ileri anne yaşında ve obez hastalarda artmıştır. Kronik hipertansiyonu olan hastalarda preeklampsi ve dekolman plasenta riskini artır ve olumsuz perinatal sonuçlarla birliktelik gösterir (13).

### **2.2.4. Preeklampsi**

Preeklampsi; gebelikte tüm organları multisistematik bir şekilde etkileyen ve gebeliği komplike eden ciddi bir sendromdur. Preeklampsi sıklıkla gebelik hipertansiyonuna proteinürinin eşlik etmesiyle birlikte görülse de multisistematik bir sendrom olduğu için tanı kriterleri arasında trombositopeni, karaciğer enzim yüksekliği, kreatin yüksekliği gibi diğer organları da etkileyen bozukluklar yer almaktadır. Proteinüri preeklampsi için tanı kriterinde kesinlikle yer almasa bile endotelial bozukluk ve buna bağlı protein kaçağının en iyi göstergesidir. Son zamanlarda preeklampsi başlangıç zamanına göre sınıflandırılmaktadır. 34 hafta ve öncesinde görülmüş ise erken başlangıçlı 34 hafta ve sonrasında ise geç başlangıçlı;

37 haftadan önce başlayan preterm başlangıçlı 37 hafta sonrası başlayan ise term başlangıçlı preeklampsisi olarak tanımlanır (14).

### **2.2.5. Eklampsisi**

Eklampsisi gebeliğin hipertansif hastalıklarında eşlik eden başka bir neden olmaksızın (epilepsi, serebral enfarkt, akut kafa içi kanama, nöbete sebep olabilecek türde ve dozda ilaç kullanımı) hayati tehdit yaratan, yeni başlangıçlı, fokal, multifokal ya da tonik-klonik nöbetler olarak tanımlanır. Doğumdan önce ve doğum esnasında olabileceği gibi nöbetlerin 1/3'ü de postpartum ilk 48 saatte meydana gelir (15).

## **2.3. PREEKLAMPSİDE TANI**

### **2.3.1. Preeklampside Tanı Kriterleri**

Preeklampsisi, önceden tansiyonları normal seyreden bir gebenin 20. gebelik haftasından sonra, en az 4 saat arayla 2 defa bakılan sistolik kan basıncının 140mmHg ve üzerinde olması veya diastolik kan basıncının 90mmHg ve üzerinde olması ile buna eşlik eden proteinürisinin olması olarak tanımlanır. Proteinüri ise, 24 saatlik idrardaki protein atılımının  $\geq 300$  mg olması, spot idrarda bakılan protein/kreatinin oranının  $\geq 0,3$  mg/dL olması veya randomize alınan idrar örneğinde dipstick testte  $\geq +2$  protein olması olarak tanımlanır (15).

Son yayınlanan kılavuzlara göre, preeklampside proteinürinin mutlaka aranan bir kriter olmadığı, proteinüri olmadan tansiyon yüksekliğine eşlik eden trombositopeni, böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, akciğer ödemi, ilaç tedavisine cevap vermeyen baş ağrısı gibi durumdan etkilenen organlardaki bulgulardan birinin eşlik etmesi ile de tanı konanabilir. Tek başına sistolik kan basıncının 160 mmHg ve üzerinde ölçülmesi veya diastolik kan basıncının 110 mmHg ve üzerinde ölçülmesi ise bize şiddetli hipertansiyon ve preeklampsiyi düşündürür (15).

**Tablo 1:** Preeklampside Tanı Kriterleri (11)

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>KAN BASINCI</b>           | <ul style="list-style-type: none"><li>• Gebeliğin 20. haftasından sonra daha önce ölçülen tansiyon değerlerinin normal olduğu bilinen bir gebede en az dört saat aralıklarla ölçülen sistolik kan basıncının <math>\geq 140</math> mm Hg ve/veya diyastolik kan basıncının <math>\geq 90</math> mm Hg olması</li><li>• Sistolik kan basıncının <math>\geq 160</math> mm Hg ve/veya diyastolik kan basıncının <math>\geq 110</math> mm Hg olması (ağır hipertansiyonda zamanında tedaviye başlayabilmek için kısa aralıklarla ölçülüp teyit edilebilir.)</li></ul> |
| <b>PROTEİNÜRİ</b>            | <ul style="list-style-type: none"><li>• 24 saatlik idrarda toplam 300 mg veya daha fazla proteinüri olması</li><li>• Protein/kreatinin oranı 0,3 mg/dL veya dipstick 2+ (sadece diğer kantitatif yöntemlerin yokluğunda kullanılır.)</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>PROTEİNÜRİ YOKLUĞUNDA</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Trombositopeni: trombosit sayısının 100.000'den az olması</li><li>• Böbrek yetmezliği: serum kreatinin değerlerinin 1,1 mg/dL'den yüksek olması veya başka böbrek hastalığı olmadığı bilinen gebede serum kreatinin değerlerinin iki katına çıkması</li><li>• Bozulmuş karaciğer fonksiyonu: karaciğer transaminazlarının normal kan değerlerinin iki katına çıkması</li><li>• Akciğer ödemi</li><li>• Medikal tedaviye yanıt vermeyen yeni başlangıçlı baş ağrısı ve visual semptomlar</li></ul>                         |

### 2.3.2. Şiddetli Preeklampside Tanı

- En az 4 saat arayla yapılan ölçümlerde sistolik KB'nın  $\geq 160$  mm Hg ve/veya diyastolik KB'nın  $\geq 110$  mm Hg olması (hipertansif tedaviye bu saatten önce başlanmadıysa)
- Trombositopeni: trombosit sayısının 100.000'den az olması
- Alternatif tanılarla açıklanamayan bozulmuş karaciğer fonksiyon değerleri (normal değerlerinin iki katına çıkması), ya da şiddetli kalıcı medikal tedaviye yanıt vermeyen sağ üst kadranda ağrısı
- Böbrek yetmezliği: serum kreatinin değerlerinin 1,1 mg/dL'den yüksek olması veya başka böbrek hastalığı olmadığı bilinen gebelerde serum kreatinin değerlerinin iki katına çıkması
- Akciğer ödemi
- Medikal tedaviye yanıt vermeyen ve alternatif tanılarla açıklanamayan yeni başlangıçlı baş ağrısı
- Görsel bozukluklar

Yukarıdaki bulgularından en az birinin olması şiddetli preeklampsisi tanısını koydurur (11).

### 2.4. PREEKLAMPSİDE RİSK FAKTÖRLERİ

Preeklampsia birçok farklı nedenin etkisinde gerçekleşebilen multifaktöryel olması nedeni ile de öngörülmesi oldukça zor olan sistematik bir bozukluktur. Tüm nedenler ortaya konmuş olmasa da başlıca risk faktörleri tanımlanmıştır.

Bu risk faktörleri şunlardır;

- Preeklampsia öyküsü
- Pregestasyonel ve gestasyonel diyabet
- Kronik hipertansiyon
- Nuliparite

- Ailede preeklampsi öyküsü (Anne veya kız kardeşlerde)
- Düşük sosyoekonomik düzey
- Obezite(Vücut Kitle İndeksinin 30'un üzerinde olması)
- Kronik renal hastalık
- Otoimmün hastalıklar (Sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid antikor sendromu)
- Çoğul gebelik
- Molar gebelik
- Hiperhomosisteinemi
- Orak Hücreli Anemi
- Yardımcı üreme tekniklerinin kullanılması
- Siyahi ırk
- Trizomi 13
- Önceki gebeliklerde fetal gelişim geriliği, dekolman plasenta, fetal kayıp öyküsü
- Partnerle ilişkili faktörler (yeni partner, sınırlı sperm maruziyeti/kontraseptif yöntem olarak bariyer kullanmış olmak, başka bir annede preeklampsi geliştirmiş partner)
- Maternal yaşı 35'in üzeri olması
- Trombofili
- Hidrops Fetalis
- Obstrüktif uyku apne sendromu olarak sayılabilir (16,17).

Sigara kullanımı birçok durumda olumsuz risk faktörü olarak sayılsa da preeklampside plasental adrenomedullin salınımını artırarak gebelikte hipertansiyonun görülme sıklığını azalttığı bilinmektedir (18).

## **2.5. PREEKLAMPSİDE İNSİDANS**

Preeklampsi gebelikte sıkça görülen bir hastalıktır. Dünya genelinde yaklaşık 127milyon doğum olmaktadır. Bulunulan coğrafi bölge, sosyoekonomik durum,genetik yatkınlık, ırk gibi birçok faktöre göre değişse de gebelerde ortalama insidansı %2-8 arasındadır. Dünya genelinde preeklampsi/eklampsi nedeni her yıl

yaklaşık 50000 maternal ölüm olmaktadır ve tüm maternal ölümlerin %40 ila %80 inin preeklampsisi nedenli olduğu düşünülmektedir. Bu ölümlerin birçoğu doğum öncesinde tanınıp tedavi edilebilir ve profilaktik nöbet tedavisi ile önlenabilir ölümlerdir (19).

## **2.6. PREEKLAMPSİNİN ETYOPATOGENEZİ**

Preeklampsinin etyolojisinin çok karmaşık olduğu düşünülmektedir. Maternal ve fetal faktörlerin yanı sıra plasental bozuklukların da preeklampsisi gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Plasental ve maternal doku arasında immünolojik bozukluğa bağlı preeklampsinin geliştiği teorisi en çok kabul gören teorilerden bir tanesidir.

Son zamanlarda fetusun primer immun sisteminin plasentasyon esnasında ugunsuz maternal inflamatuvar yanıtı sebep olduğu teorisi de öne sürülmüştür (19).

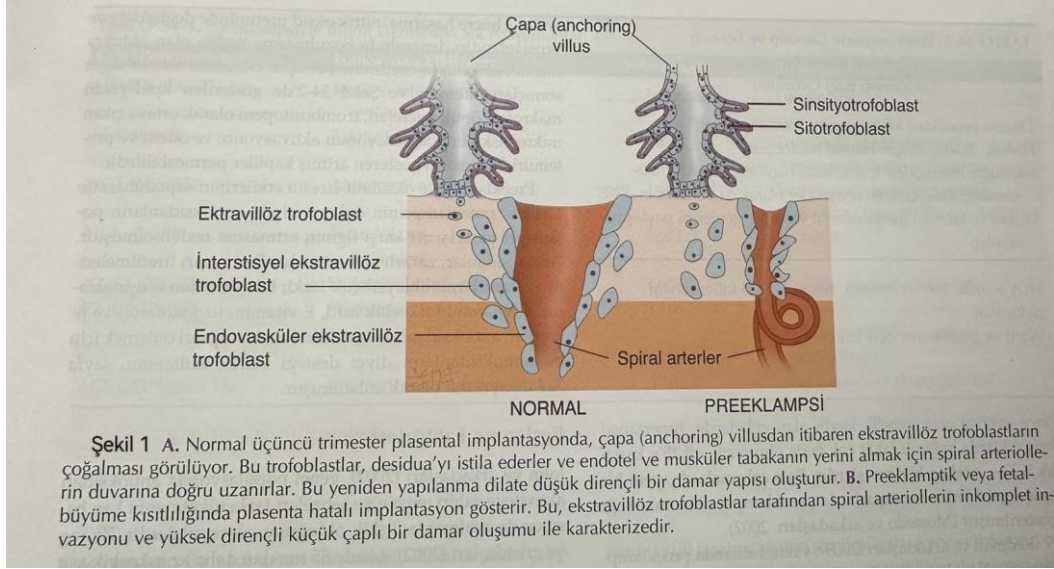
Preeklampsinin sebebi tek bir teoriyle açıklanamayacağı gibi süreç multifaktöryeldir ve ancak bir kısmı aydınlatılabilmektedir (20).

### **2.6.1. Plasental Ve Endotelyal Nedenler**

Preeklampsinin gelişiminde plasentasyonda gerçekleşen anormal trofoblastik invazyon ve endotel hasarına bağlı değişiklikler en kabul gören hipotezlerden biridir.

Plasenta oluşumundaki normal implantasyon esnasında desidua bazalisteki spiral arterioller remodellinge uğrar. Bu remodelling plasental yataktaki endovasküler trofoblastların vasküler endotelyal ve musküler tabakanın yerine geçmesiyle olur. Bu sayede damar çapı artırılmış olur ve dilate düşük dirençli damarlar oluşur (14).

Preeklampsisi olgularında ise trofoblastların bu invazyonu defektiftir. Yüzeyel invazyonda desidual damarlar endovasküler trofoblastlar ile invaze olurken bu invazyon myometrial damarlarda gerçekleşmez. Bu invazyonun myometrium düzeyinde gerçekleşmemesi sonucunda myometrial arterioller endotelyal tabaklarını ve musküloelastik dokularını kaybetmezler ve yüksek dirençli küçük çaplı arterioller oluşur. Bu arteriollerdeki defektif invazyonun şiddeti preeklampsinin şiddeti ile ilişkilidir (14).



**Şekil 1:** Defektif trofoblastik invazyon. Preeklamptik gebelerdeki trofoblastik invazyonun myometrial düzeyde defekti ile düşük dirençli arteriollerlerin sağlıklı gebeler ile karşılaştırılması (14).

Defektif küçük arteriollerin oluşması sonucunda plasental kan akımı bozulmaktadır ve bu azalmış perfüzyona neden olmaktadır. Perfüzyonun azalması ve hipoksik mikroçevre mikropartüküllerin ve plasental debrisin salınımına yol açar (21).Tüm bu değişiklikler sistemik inflamatuvar yanıtı tetikler. Plasental yetersiz perfüzyon dekolman plaseenta, intrauterin gelişim geriliği, inutero mort fetalis, erken doğum, preterm erken membran rüptürü gibi kötü obstetrik sonuçlara yol açar (22).

Plasentaya ulaşan kan akımının bozulması sonucu oluşan hipoperfüzyon ve iskemi sonucu bazı antianjiyogenik plasental faktörler salgılanır.Bu salgılanan faktörlerden bazılarının PE gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu faktörlerden en çok suçlanandan biri sFlt-1'dir. sFlt-1 endotelial disfonksiyona sebep olarak PE gelişimine katkıda bulunur, bu faktör dolaşımdaki birtakım proanjiyogenik faktörlerin (VEGF, PlGF vs.) reseptörlerine bağlanır ve etkilerini antagonize eder. SFlt-1 in maternal kandaki düzeyi artış gösterince, prostasiklin ve nitrik oksit (NO) vücuttaki üretimi azalır. Prostasiklin üretiminin azalması ile eş zamanlı tromboksan A2 (TxA2) sekresyonunun artması ile endotelin anjiyotensin 2'ye

karşı duyarlılık geliştirilir ve damarların kasılmasına yol açar. Annenin kanındaki sFlt-1 düzeyinin yüksekliği hipertansif hastalığın şiddeti ile ilişkilidir (23,24). Bir diğer antianjiogenik faktör ise solüble endoglin (sEng). Solüble endoglinin hedeflediği molekül anjiogenik bir faktör olarak görev yapan  $\alpha$  TGF- $\beta$  dir. Endotelde TGF- $\beta$  reseptörlerine bağlanır NO üzerinden vazodilatasyonu azaltır (23).

Plasentanın elektron mikroskobu altındaki incelenmesine dayanan çalışmaların sonucunda preeklampsideki erken saptanan patolojiler endotel hasarı, plazma içeriğinin damar duvarına eksüdasyonu, medial nekroz ve myointimal hücrelerin proliferasyonudur. Bu patolojik değişiklikler 34 haftadan önce erken başlangıçlı PE ile daha sık ilişkilidir (14).

### **2.6.2. İmmunolojik Nedenler**

Gebelik esnasında maternal immün sistem fetüs kaynaklı ve paternal kaynaklı antijenleri yabancı olarak algılar ve reaksiyon geliştirir. Bu reaksiyonun kısıtlanmadığı ve abartılı olduğu durumlarda preeklampsisi gelişir. Annenin immün sisteminin paternal ve fetal antijenlere öncesinde maruziyetinin bu reaksiyonu azalttığı düşünülmektedir. Bu sebeple daha önce doğum yapmamış olmak ve önceki gebelikle mevcut gebeliğin arasındaki sürenin uzun olması preeklampsisi için risk faktörüdür(25).Gebeliklerde partner değişimi, kontraseptif yöntem olarak bariyer yöntemlerin tercih edilmesi sperme ve dolayısıyla paternal antijenlere öncesinde maruziyeti azaltacağından risk faktörleri arasında sayılmaktadır (26). Molar gebeliklerde riskin artması da paternal antijen yükünün artmasıyla açıklanmaktadır (27,28).

Ekstravillöz Trofoblast hücrelerinin görevi uterin spiral arterlerin duvarını yok etmektir. EVT hücreleri, HLA sınıf 1 antijenlerinin farklı bir kombinasyonu şeklinde sınıflandırılır: HLA-C, HLA-E VE HLA-G.İmplantasyon esnasında uterin desidua EVT tarafından istila edilir. Uterin desiduya infiltre olan bir diğer grup da Natural Killer (NK) hücreleridir. Bu NK hücreleri HLA sınıf 1 molekülleri tarafından tanınan birçok farklı reseptörleri (CD94, KIR, ILT) gösterir. İmplantasyonun kontrolünün bu EVT ve NK hücreleri arasındaki bu etkileşimin etkisi altında gerçekleştiği düşünülmektedir (29).

Sağlıklı gebeliklerde Th1/Th2 düzeyi Th2 lehine iken preeklampitik gebelerde bu durum tersne döner ve Th1'e doğru şekillenir. Th2 humoral immüniteden sorumludur. Th1 ise inflamatuvar sitokinlerin düzeyinin artmasına sebep olarak preeklampsinin gelişimine katkıda bulunur (29).

### **2.6.3. Genetik Nedenler**

Genetik faktörlerin de preeklampsiye yatkınlık yaratan durumlardan biri olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan birçok çalışma bu düşüncüyü destekler niteliktedir. Daha önceki gebeliğinde preeklampsi geçirmiş olanlarda risk 7 kattan fazla artmıştır (30). Preeklampsi geliştirmiş anneye sahip olan erkeklerin eşleri, bu öyküsü olmayan erkeklerin eşlerine göre daha yüksek preeklampsi geliştirme riski bulunmaktadır (30,31). Daha önce gebelik geçirmemiş fakat ailesinde preeklampsi öyküsü bulunanlar (anne veya kız kardeşte preeklampsi öyküsü) olmayanlarla karşılaştırıldığında 2-5 kat arası preeklampsi riski artmıştır (32).

Kromozom 13 üzerinde bulunan Flt-1 lokusundaki değişikliklerin PE gelişimine katkıda bulunduğu son yıllarda yapılan çalışmalar ortaya çıkan düşüncelerden biridir. Bu çalışmalarla birlikte Trizomi 13 olduğu bilinen fetüs taşıyan annelerde diğer trizomilere sahip fetüs taşıyan annelere ve sağlıklı bireylere oranlara PE geliştirme riskinin arttığını göstermektedir (33).

### **2.6.4. Çevresel Faktörler**

Kalsiyum seviyesi düşüklüğünün preeklampsi geliştirme riskini artırdığına dair görüşlerin mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da kalsiyum takviyesi ile preeklampsi ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur (34).

Serbest radikaller hücre zarında lipid peroksidasyonu ile sitotoksik etki gösterir aynı zamanda azalan antioksidanlar da oksidatif stresin artmasına yol açarak preeklampsi ile riski ile pozitif korelasyon gösterir. Bu durumun çözümü olarak

antioksidan tedavi bir seçenek olarak düşünülmüş olsa da yapılan çalışmalarda yararı kanıtlanamamıştır (35).

## **2.7. PREEKLAMPSİ PATOFİZYOLOJİSİ**

### **2.7.1. Kardiyovasküler Sistem Değişiklikleri**

Sağlıklı gebelik fizyolojisinde plazma hacmi, kalp debisi ve kalp hızı artar, sistemik vasküler direnç azalır. Preeklampside rol oynayan multifaktöryel durumların sonucunda endotel hasarı olur ve buna bağlı anjiogenik ve antianjiogenik faktörlerin dengesi değişir. Bu dengenin bozulmasıyla gebeliğin normal fizyolojisine ters bir durum olarak sistemik vasküler direnç artar ve bu durum hipertansif durumla klinik olarak kendini gösterir. Endotelial hasar ve damar geçirgenliğinin artmasıyla plazma intersisyal alana sızar ve preeklampstik gebelerde kan hacminin azalmasına yol açar bu durumun sonucunda az miktarda bir kan kaybının bile preeklampstik gebeler tarafından kompanse edilmesi zorlaşır. Ayrıca hipertansiyonun sebep olduğu kardiyak ard yükteki artış bazen gebelerde ventriküler disfonksiyonla bile sonuçlanabilir (36).

### **2.7.2 Hematolojik Sistem Değişiklikleri**

Sağlıklı gebelerde prostasiklin ve NO vasküler endotelial hücrelerce salınır ve trombüs oluşumunda etkili olan tromboksanın etkisini antagonize ederler. Tromboksan trombüs oluşumu esnasında lokal vazokonstriksiyondan sorumlu olan trombositlerce salgılanan bir faktördür. Prostasiklin ve NO seviyeleri preeklampstik gebelerde normal gebelere oranla düşüktür. Ayrıca preeklampside en sık görülen hematolojik bozukluk olan trombositopeninin mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da mikroanjiopatik endotel hasarı ile oluşan trombüslerin trombosit tüketimini artırdığı ve bunun trombositopeni tablosuna yol açtığı düşünülmektedir. Trombosit sayılarının doğumdan sonra normal seviyesine dönmesi 3-5 gün arasında değişebilir (37).

Şiddetli preeklampside mikroanjiopatik endotel hasarı hemolize sebep olabilir, bu da serum LDH seviyesini artırır ve haptoglobin seviyesi düşer. Azalmış trombosit seviyeleri ve hemoliz bulgularının karaciğer enzim artışı ile birliktelik göstermesi HELLP sendromu olarak tanımlanır (38).

Ablasyo plasenta haricindeki durumlarda fibrinojen seviyelerinde normal gebeliklere kıyasla anlamlı bir fark saptanmamıştır.

### **2.7.3 Renal Sistem Değişiklikleri**

Sağlıklı gebelikte plazma hacminin fizyolojik olarak artması böbreklerde kan akımının ve glomerüler filtrasyon hızının artmasına sebep olur. Preeklampside ise tam tersine vazokonstrüksiyon ve endotelyal değişikliklerin tetiklemesiyle renal kan akımında ve GFR de azalma izlenir ve bu da oligüri kliniği ile karşımıza çıkar (39).

Plazma hacminin azalması glomerüler filtrasyon hızının azalmasına ve buna bağlı olarak serum kreatinin değerlerinin yükselerek 1mg/mL'nin üzerine kadar çıkmasına neden olmaktadır (40,41). Preeklampsisi tanısı için proteinüri şart olmasa da proteinürinin eşlik etmesi perinatal sonuçları öngörmekte önem arz etmektedir. Proteinüri varlığında intrauterin gelişme geriliği ve perinatal mortalite riski 3 kat artmıştır. Yapılan bir çalışmada gebelik yaşına göre küçük (SGA) fetüs oranı, gestasyonel hipertansiyonda %15, kronik hipertansiyonda %12 saptanmışken preeklampside %52 olarak saptanmıştır (42).

### **2.7.4 Hepatik Sistem Değişiklikleri**

Preeklampsinin şiddetli seyrettiği durumlarda karaciğer tutulumu %10 oranında görülmektedir. En çok karşılaşılan laboratuvar bozukluğu hafif karaciğer transaminaz artışı iken daha az karşılaşılsa da indirek bilirubin yüksekliği de gözlenebilir. Hepatik disfonksiyon ve hemolize bağlı olarak LDH yüksekliği

görülebılır. Transaminaz seviyeleri postpartum genellikle 3- 5 gün içerisinde normal değerlerine geriler (43,44).

Şiddetli PE’de, iskemi, ödem ve hepatoselüler nekroz sonucu Glisson kapsülünün gerilmesi ile hastalar epigastrik ağrı ve sağ üst kadrán ağrısı gibi şikayetler geliştirebilir. HELLP sendromunda yine Glisson kapsülünün gerilmesine bağılı olarak karaciğer hematomu oluşabilir ve rüptüre de kadar ilerleyebilir (43,45).

#### **2.7.5 Nörolojik Sistem Değişiklikleri**

Preeklampside santral sinir sisteminin etkilenmesi çok ciddi ve bazı durumlarda geri dönüşüz durumlara yol açabilir. Klinikte en çok bulanık görme, diplopi, analjeziklere yanıtız baş ağrısı, skotom gibi vizuel semptomlarla karşılaşırız.

Vizuel semptomların nedeninin serebral vazospazm ve hipoperfüzyon olduğı düşünülmektedir. Bu serebral hipoperfüzyona eşlik eden ani hipertansif durum, serebral vasküler yapıları hasarlayarak perivasküler alanda ödeme ve eklampsi gelişimine sebep olur. Eklamptik nöbetler başlamadan önce gebelerin yarısında analjezik yanıtız baş ağrısı ve görme bozuklukları izlenmiştir. Eklampsiye eşlik eden görme kaybı, baş ağrısı, konfüzyon durumunda posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) akla gelmesi gereken bir acildir. PRES sendorumu en çok occipital ve parietal loblarda meydana gelen subkortikal ödeme sonucu gelişir (46).

#### **2.8. PREEKLAMPSİNİN ÖNGÖRÜLMESİ**

Preeklampsi ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında öngörülmesi ve etyopatogenezi ile ilgili çok sayıda test önerilmiş ve bu doğrultuda birçok farklı belirteç tanımlanmış olsa da henüz bu testlerin kesinliğini gösteren kanıtlar mevcut değildir (46).

Gebeliğin erken döneminde plazma protein-13 değerinde nispeten daha düşük olan gebelerin preterm eylem ve erken başlangıçlı preeklampsisi geliştirmesi daha olası bulunmuştur. Tek başına kullanıldığı zaman faydalı görülmemiş olsa da diğer biyobelirteçlerle birlikte kullanımının yararlı olabileceği düşünülmektedir (47).

sFlt-1 ve endoglinin gibi antianjiojenik belirteçler ve PlGF ve VEGF gibi proanjiojenik faktörler PE gelişmesi açısından öngöründe kullanılmak amacıyla değerlendirilmiştir. sFlt-1 belirtecinin yüksek saptanmasının erken başlangıçlı PE'yi öngörmeye anlamlı olabileceği düşünülmüştür. Fakat klinik semptomların başlangıcından dört ila beş hafta öncesinde maternal sFlt-1 değerlerinde yükselme saptanmıştır. Bu nedenle erken dönemde tarama testi olarak tek başına kullanımının yararı gösterilmemiştir (48).

Doppler ultrasonografi ile ikinci trimesterde uterin arter akım hızında bozukluk saptanan hastalarda, akım hızı normal olan gebelere kıyasla 6 kat daha fazla preeklampsisi gelişme riski saptanmıştır (49).

ACOG, preeklampsiyi öngörmeye sadece risk faktörlerinin kullanılmasını önermektedir (9).

## **2.9. PREEKLAMPSİNİN ÖNLENMESİ**

Literatürde preeklampsisi insidansını düşürmek için çeşitli yöntemler içeren çok sayıda çalışma mevcuttur (46). Bu çalışmaların başlıcaları PE için risk faktörü taşıyan kadınlarda hastalığı önlemek için yapılan tuz ve protein kısıtlaması, C ve E vitamin takviyesi, çinko, magnezyum, balık yağı, heparin kullanımı ve diüretiklerin ve diğer antihipertansiflerin kullanımını inceleyen çalışmalardır. Bu çalışmaların faydalı olduğuna dair net kanıtlar bulunmamaktadır (49,50). Bugüne kadar preeklampsisi gelişimini engellemek için kesin yanıt veren hiçbir müdahale bulunamamıştır (51).

Preeklampsinin önlenmesinde etkili olduğu düşünülen ve üzerine çok sayıda araştırma yapılan bir preparat da asetilsalisilik asittir (52,53). Preeklampside

mikroanjiopatik endotel hasarı sonucu trombüs oluşurken, trombositlerden lokal vazokonstriksiyona sebep olan tromboksan salgılanır (37).

ACOG'un preeklampsisi ile ilgili son yayımlanan klavuzunda ;  
Preeklampsisi gelişimi açısından en az bir tane yüksek risk faktörüne sahip olan gebelere (kronik hipertansiyon, önceki gebeliğinde preeklampsisi öyküsü çoğul gebelik, tip 1 veya tip 2 DM, otoimmün hastalık, böbrek hastalığı) veya birden fazla orta risk faktörüne sahip olan gebelere (anne yaşı 35'in üstündeyse, nullipar, ailede preeklampsisi öyküsü varsa, VKİ 30' dan fazlaysa, kişisel öykü faktörleri: önceki gebeliği ile arada 10 yıldan fazla süre varsa, kötü obstetrik öyküsü varsa) özellikle erken başlangıçlı preeklampsiyi önlemek amacıyla 12- 28. Gebelik haftası arası (16. haftadan önce başlanması daha çok önerilmekte) düşük doz 81 mg/gün aspirin başlanması ve gebeliğin sonuna kadar kullanması önerilmiştir (9).

## **2.10. PREEKLAMPSİ TEDAVİSİ**

PE şiddetli seyrettiğinde ciddi maternal ve fetal morbiditeye neden olan multiorgan disfonksiyonuna neden olabilen gebeliği komplike eden bir durumdur. Hafif PE formları saatler içinde şiddetli preeklampsisi formlarına dönüşebildiği gibi konvülzyonların eşlik ettiği eklampsisi yada HELLP sendromu olarak da karşımıza çıkabilir (54). Bu durumları öngörmek ve önleyebilmek adına bu hastalar aciller hakkında detaylıca bilgilendirilmelidir, hastaneye hızlıca başvurusunun önemi anlatılmalıdır.

Preeklampsinin nihai tedavisi doğumu takiben plasentanın çıkmasıdır. Doğum zamanı gebelik haftası, preeklampsinin şiddeti ve maternal ve fetal durum göz önünde bulundurularak multidisipliner bir yaklaşımla belirlenir. Tedavi verilen antihipertansif ilaçlar hastalığın progresyonunu etkilemez veya bir iyileşme sağlamaz sadece preeklampsinin neden olacağı sekelleri önlemede faydası gösterilmiştir (17).

### 2.10.1 Şiddetli Olmayan Preeklampside Tedavi ve Yönetim

Şiddetli preeklampsisi bulguları olmayan hastalarda anne ve bebeğin durumu stabil ise 37.gebelik haftasına kadar takip edilmesi uygundur. 37. gebelik haftasından sonra bu gebelerde doğum planlamasının yapılmasının maternal ve perinatal sonuçlar açısından yararlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (55).

34-37. gebelik haftasında maternal ve fetal durum değerlendirilir annenin klinik durumu stabilse laboratuvar değerlerinde bozulma yoksa yakından takip edilebilir.

34.gebelik haftası öncesinde görülen erken başlangıçlı preeklampsisi durumunda klinik laboratuvar bozulma yoksa, fetüsün acil doğumunu gerektirecek bir endikasyon yoksa perinatal sonuçları iyileştirmek amacıyla ulaşabileceği en miad zamana kadar takip edilebilir. Bu takip için hospitalizasyon şart değildir, ayaktan yapılabilir (56). Hasta bu aşamada aciller hakkında detaylıca bilgilendirilmeli ve farkındalığı artırılmalıdır. Tansiyon takiplerini nasıl yapacağı net bir şekilde anlatılmalı ve bu tansiyon takipleri ile haftalık kontrol önerilmelidir. Haftalık kontrollerde klinik (epigastrik ağrı, baş ağrısı) değerlendirilmeli ve laboratuvar testlerinde bozulma olup olmadığı değerlendirilmelidir. Hastaların bilinçlendirilmesi; acillerin farkında olması ve tanınması olası bir acilde hızlıca hastaneye başvuruyu kolaylaştıracağından çok önemlidir.

### 2.10.2. Şiddetli Preeklampside Tedavi ve Yönetim

Şiddetli PE 'de 34. gebelik haftası tamamlanmış ise yapılan çalışmalar sonucunda maternal ve fetal komplikasyonları (intrauterin ex fetüs, dekolman, plasenta gibi) önlemek açısından doğum planlamasının yararlı olduğu bulunmuştur. Gebelik haftası 23 haftanın altında ise neonatal sağkalım oranı düşük olduğundan maternal sonuçlar açısından yine doğum önerilir. 24-34 hafta aralığındaki gebelerde antenatal kortikosterod açısından hastaneye yatış gerekir ve kortikosteroid doz tamamlanması için zaman tanınabilir (57). Bu hastalarda hemen doğum

planlanıyorsa da takip sonrası doğum planlanıyorsa da antenatal kortikosteroid yapılması gerekmektedir.

34 haftadan küçük gebelerde ilk doz kortikosteroid uygulaması sonrasında acilen doğum yaptırılması gereken durumlar; eklampitik nöbet, kontrol edilemeyen ciddi hipertansiyon, güven vermeyen fetal iyilik hali, dekolman plasenta, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), pulmoner ödemdir (58).

34 haftadan küçük gebelerde kortikosteroid uygulaması sonrasında 48 saat beklenebilen durumlar; oligohidroamnios, intrauterin gelişme geriliği, trombositopeni, erken membran rüptürü, umbilikal arterde reverse akım (58).

Şiddetli preeklampside, hipertansiyonun sebep olabileceği komplikasyonları (konjestif kalp yetmezliği, renal yetmezlik, hemorajik/iskemik inme) önleme açısından antihipertansif tedavi başlanmalıdır. Akut tedavide oral nifedipin, intravenöz labetalol ve intravenöz hidralazin kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda bu ilaçların birbirine üstünlükleri açısından bir fark bulunmamıştır. Bu tedaviler temelde tansiyonun kabul edilebilir seviyelerde seyretmesi ve eklampitik nöbetin önlenmesini amaçlamaktadır (59).

### **2.10.3. Konvülsiyon Profilaksisi**

Şiddetli preeklampsisi ile birliktelik gösteren analjezik yanıtsız baş ağrısı, vizüel semptomlar, epigastrik ağrı eklampitik nöbet gelişeceğinin göstergesi olabilir. Konvülsiyon profilaksisi şiddetli preeklampsisi düşünülen tüm gebelere uygulanmalıdır. MgSO<sub>4</sub> tedavisi eklampitik nöbet profilaksisinde plasebo ve diğer ilaçları içeren çalışmalarla kıyaslandığında en etkin tedavi olarak bulunmuştur. Magnezyum sülfatın periferik nöromüsküler blok ve santral antikonvülzan etkisi olduğu düşünülmektedir. Magnezyum, endotelial hücrelerde prokalsitonin üretimini artırır ve kalsiyuma karşı antagonist özellik gösterir (60).

Genelde magnezyum sülfat tedavisine travay takibi başlangıcında veya sezaryen kararı öncesi başlanır ve postpartum 24 saat devam edilir. MgSO<sub>4</sub>

tedavisinde, konvülziyon gelişmesini engellemek amacıyla kabul edilmiş etkin düzeyi 4,8-8,4 mg/dL'dir. Tedaviye 4-6 gr intravenöz MgSO<sub>4</sub> 15-20 dakikada yükleme dozu verilerek başlanır. Yükleme dozu sonrası hafif sıcak basması, bulantı hissi, yüzde kızarıklık oluşabilmektedir (11). İdame dozu 1-2 gr/saat intravenöz genelde 24 saat devam edilir. MgSO<sub>4</sub> yükleme dozunda doz ayarına gerek yoktur. İdame tedavisinde renal fonksiyonlar değerlendirilerek doz ayarlaması yapılabilir.

Magnezyum sülfat tedavisi alan hastalar toksisite gelişmesi açısından yakın takip gerektirir (61). Serum magnezyum düzeyi 9 mg/dL olduğunda toksisite geliştirme riski başlamıştır. Toksisitenin ilk bulguları patellar refleksin kaybolması ve nefes darlığıdır. Serum MgSO<sub>4</sub> düzeyi 9-12 mg/dL seviyelerine çıktığında kas güçsüzlüğü, sıcak basma hissi ve daha ciddi olan konuşma güçlüğü ve uyku hali görülebilmektedir. Serum MgSO<sub>4</sub> düzeyi 15-17 mg/dL seviyesine geldiğinde ise kas paralizi ve buna bağlı solunum arresti görülebilmektedir. 30-35 mg/dL seviyelerinde ise kardiyak arrest oluşabilir (11). Bu toksisite durumlarından kaçınmak için serum magnezyum düzeyleri sıkı takip edilmeli, hastanın dört saatlik diürezisi azalarak toplamda 100mL'den daha az kaydedilirse ve patella refleksi alınamaz ise magnezyum sülfat tedavisi durdurulmalıdır.

Hafif solunum depresyonu durumunda %10'luk 1 gr intravenöz kalsiyum glukonat üç dakikada uygulanabilir, bu tedaviye böbreklerden magnezyum atılımını amacıyla furosemid eklemesi yapılabilir. Magnezyum düzeylerinin veya hasta kliniğinin çok yakından takip edilememesi ve toksisitenin erken dönemde anlaşılamadığı durumlarda trakeostomi açılması veya acil entübasyon durumuyla karşı karşıya kalabiliriz (61,62).

## **2.11. MATERNAL VE FETAL KOMPLİKASYONLAR**

Preeklampsi tüm gebeliklerin %3 ila %5ini komplike eder ve bunun uzun dönem kardiyovasküler sistem açısından sonuçları tam olarak anlaşılamamış olsa da yapılan çalışmalar sonucunda preeklampsi ve eklampsi geliştiren gebelerin erken dönemde kardiyak, serebrovasküler ve periferik arter hastalıkları geliştirme riski iki kat artmış bulunmuştur (5). Annede dekolman plasenta, intrakranial kanama, böbrek

yetmezliği, pulmoner ödem, karaciğer yetmezliği, kardiyak yetmezlik, retina dekolmanı, eklamptik nöbet ve buna bağlı gelişebilecek sekeller de diğer komplikasyonlar arasında yer almaktadır.

Fetüste ise respiratuar distres sendromu intauterin gelişim kısıtlılığı, nekrotizan enteroklit, prematürite, intraventriküler hemoraji, bronkopulmoner displazi gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Şiddetli preeklampsi olgularında fetüs açısından bu komplikasyonlar da göz önünde bulundurulduğu zaman doğum zamanı planlaması 32-34 haftaları arasında düşünölmektedir fakat hala planlama ile ilgili bir fikir birliği yoktur (19).

## 2.12. SİSTATİN C

Sistatin C, 122 aminoasitli, 13 kDa ağırlılığında nonglikolize polipeptidli bir sistein proteinaz inhibitörüdür. Tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir hızda üretilir. Düşük molekül ağırlılığı nedeniyle glomerüllerden serbestçe süzölür, proksimal tübüllerden tamamına yakını geri emilerek katabolize edilir. Sistatin C'nin gün içerisinde belirgin bir diurnal ritmi yoktur. Sabit üretim hızı, glomerülden serbestçe süzölmesi, kreatininden farklı olarak vücut kas kitlesinden etkilenmemesi nedeniyle GFR'nin değerlendirilmesi için daha duyarlı bir parametredir. Sistatin C serum düzeyleri yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişliklik göstermez (3,63).

Doğumdan sonra yüksek konsantrasyonda bulunan sistatin C, takip eden haftalarda hızla azalmaktadır. Yaşamın ilk yılından sonra serum sistatin C düzeyleri stabildir (64). Cinsiyet ve ırklara bağlı serum sistatin C düzeylerinde belirgin bir farklılık yoktur.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla glomerüler filtrasyon hızını (GFR) saptamada sistatin C'nin serum kreatininden daha iyi bir parametre olduğu ve orta derece böbrek yetmezliğinin erken bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (63). Ayrıca yüksek serum sistatin-C seviyeleri genel popölasyonda koroner arter hastalığı gelişimi ve olumsuz kardiyovasküler sonuçlar ve tüm nedenlere bağlı ölümler ile ilişkili bulunmuştur (65).

Son yıllarda yapılan bir metaanalizde preeklampsi geliştiren gebelerde serum Sistatin C seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir ancak bu yüksekliğin maternal morbidite veya fetal sonuçlar ile ilişkisi net aydınlatılamamıştır (8).

Serum sistatin C'nin böbrek fonksiyonunun bir göstergesi olan GFR'yi saptamadaki başarısı, kolay ölçülebilirliği, kas kitlesinden ve yaştan etkilenmemesi, diurnal ritm göstermemesi gibi nedenlerden dolayı önümüzdeki yıllarda preeklampsiyi öngörmeye erken bir biyobelirteç olarak kullanılma ihtimali üzerinde durulmaktadır. Serum sistatin C seviyesinin preeklampitik gebelerde yüksek bulunduğu çalışmaların varlığı bu molekülün preeklampside ciddi bir sorun olan böbrek hasarını ve kardiyovasküler sistemin etkilediği olumsuz sonuçları öngörmeye de etkili olabileceğine dair umut vermektedir. Ayrıca preeklampitik gebelerde yeterince çalışma yapılması sonucunda erken dönemde saptanabilecek bu biyobelirtecın fetüs üzerine etkileri de aydınlatılmayı bekleyen preeklampsi olumsuz sonuçları arasındadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif vaka kontrol çalışması, 15 Ağustos 2023 ve 15 Mart 2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas EAH'de gerçekleştirildi. Çalışma; 20-40 yaş arası ikinci trimesterde preeklampsisi tanısı ile takip edilen gebelerden oluşmaktadır. Çalışma protokolü hastanenin Etik Kurulu tarafından onaylandı (No: 2011-KAEK-25 2023/08-21). Katılımcılara çalışmanın aşamaları ve takip sırasında preeklampsie bağlı gelişebilecek komplikasyonlar ayrıntılı olarak anlatıldı ve her hastadan yazılı onam alındı.

Gebelik haftası 20 hafta ve üzeri olan canlı, normal vajinal doğum veya sezaryen doğum ile hastanemizde doğum yapan hastalar dahil edildi. Hastaların gebelik haftaları son adet tarihleri ve ilk trimestera ait eski ultrasonografi verilerine göre hesaplandı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri: 20-40 yaş arası olmak, tekil gebelikler, gebelik haftası 20-36 hafta arası olmak, preeklampsisi tanısı alıp takip amacı ile hastaneye yatırılmış ve sonrasında hastanemizde doğum yapmış olmak, sistemik hastalığı bulunmamak, bilinen plasental patolojisi olmamak, fetal anomalisi olmamak, çalışmaya katılmak için onam vermek, dışlama kriterlerine sahip olmamak olarak belirlendi. Çalışma için dışlama kriterleri; 20 yaş altı, 40 yaş üstü olmak, gebelik haftası 20 hafta altı veya 36 hafta üzeri olmak, çoğul gebeliğe sahip olmak, önceden hastanemizde takibi olmamak, karaciğer veya böbrek hastalığına sahip olmak, gestasyonel hipertansiyon, Diyabetes mellitus, gestasyonel diyabet tanısı olmak, fetal anomali varlığı, plasenta previa veya invazyon anomalisi varlığı, katılmak için onam vermemek olarak belirlendi.

20-36 gebelik haftaları arasında preeklampsisi tanısı alan ve takip amaçlı yatırılan, sonrasında hastanemizde doğum yapan gebeler hasta popülasyonunu, poliklinikte rutin gebe takiplerine devam eden ek problem olmayan 20-36 gebelik haftası arası sağlıklı gebeler ise kontrol grubunu oluşturdu.

Preeklampsisi tanısı için Amerikan Obstetri ve jinekoloji derneği kriterleri kullanılmıştır (ACOG Practice bulletin no 202 2019). Bu kriterler:

- Sistol/ diastol Kan basıncının >140/90 mmHg olmasına ek olarak;
- İdrarda proteinin >2+ olması veya >300 mg/24 saat idrar olması,
- Proteinüri yoksa; Karaciğer enzim yüksekliği, trombositopeni, böbrek yetmezliği, serebral veya oküler klinik semptomlar varlığı, pulmoner ödem bulgularından biri olması olarak tanımlanır.

Kriterlere sahip gebelikler preeklampsik grup (çalışma grubu) olarak belirlendi.

Çalışma grubu oluşturulduktan sonra kendi içinde hafif ve şiddetli preeklampsisi olarak subgruplara ayrıldı. Bu subgruplamaya hastaların takibindeki fizik bulgularına, laboratuvar tetkiklerine göre karar verildi. Şiddetli preeklampsisi kriterleri olarak;

- Kan basıncının Sistol/diastol >160/100 mmHg olması
- İdrar protein >3+ veya >5 g /24 saat olması
- Persistan serebral ve oküler semptomlar varlığı (baş ağrısı, görme bulanıklığı gibi)
- Karaciğer ve Böbrek tetkiklerinde giderek anormalleşen sonuçlar
- Kalp yetmezliği, pulmoner ödem
- İntrauterin gelişme geriliği, oligohidramnion kullanıldı.

Bunların dışındakiler hafif-orta preeklampsisi olarak tanımlandı (9).

Katılımcıların demografik verileri ve çalışma başlangıç laboratuvar değerleri, doğum öncesi laboratuvar değerleri takiplerinde rutin uygulanan ultrasonografi ve doppler verileri kaydedildi.

Hasta grubundan preeklampsisi tanısı ile yatışında alınan tetkiklere (Hemogram, biyokimya, koagülasyon, idrar tahlili) ek olarak serum sistatin C çalışılmak üzere biyokimya tüpüne kan alındı, 3500 devir 10 dakika santrifüj edilerek -80 derecede muhafaza edildi.

Polikliniklere başvuran ek bir hastalığı bulunmayan sağlıklı gebelerden oluşan kontrol grubundan ise 20-36 haftalar arasında gebelik takibi sırasında alınan kandan rutin tetkiklerine (tam kan, biyokimya, idrar tetkikleri) ek olarak serum sistatin C

seviyesi çalıştırılmak üzere biyokimya tüpüne kan alındı, 3500 devir 10 dakika santrifüj edilerek -80 derecede saklandı. Tüm kanlar toplandıktan sonra ELİSA yöntemiyle serum sistatin C değerleri çalıştırıldı.

Preeklampatik gebelere postpartum 10. Günde getirmek üzere tansiyon takip çizelgeleri oluşturulup verildi, taburculukta tansiyon takipleri ve aciller hakkında bilgilendirme yapıldı. Oluşturulan tansiyon takip çizelgeleri ile kontrol muayenesine çağrılıp rutin kan (tam kan, biyokimya) tetkikleri tekrarlandı.

Maternal morbidite; eklampsi gelişimi, postpartum yoğun bakım ihtiyaı olması, postpartum kanama gelişimi, pulmoner ödem gelişimi, HELLP gelişimi, postpartum antihipertansif tedavi ihtiyaı oluşması, renal yetmezlik gelişimi, postpartum kontrolde anormal laboratuvar sonuçları olarak tanımlandı.

Perinatal sonuçlar için de yenidoğan doğum kilosu-haftası, APGAR skoru, yoğun bakım ihtiyaı olup olmadığı değerlendirildi. Gruplar demografik veriler, serum tetkikleri ve sistatin C seviyeleri, maternal morbidite ve perinatal sonuçlar açısından karşılaştırıldı.

Çalışma grubunda serum sistatin C seviyesi için sınır değer hesaplandı ve sistatin C seviyesinin maternal morbidite ve perinatal sonuçları öngörmedeki yeri araştırıldı.

Hastaların ve kontrol grubunun takibi süresince ve doğum döneminde yapılan tıbbi tedavi ve girişimlere ek ayrı bir müdahalede bulunulmadı.

Çalışmanın birincil çıktısı, preeklampside maternal serum sistatin C seviyesidir. İkincil çıktımız ise, sistatin C'nin maternal morbidite ve perinatal sonuçlarla ilişkisi ve sistatin-C nin diğer rutin serum ve idrar parametreleri ile ilişkisidir.

Daha önce yapılan bir çalışma sonuçlarına göre (6), Power analiz yapıldığında etki büyüklüğü 0,8 olarak hesaplandığı için, örneklem sayısı hesaplamasında etki büyüklüğü 0,5 olarak düzeltilip tip 1 hata 0,05 olarak ve g %80 olarak kullanılmıştır. Toplam hasta sayısı 102 (51 hasta-51 kontrol) olarak hesaplanmıştır. Hastaların

çalışmayı terketmesi, tetkiklerde kayıplar yaşanması ve öngörülemeyen başka sebeplerle dışlanma gerçekleşmesi gözönünde bulunarak çalışmaya toplamda 177 (92 kontrol – 85 preeklampsi) hasta dahil edildi.

### 3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Değişkenler betimleyici istatistik olarak ortalama  $\pm$  standart sapma ya da medyan (minimum- maksimum) değerleriyle ifade edildi. Kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleri ile birlikte verildi. Normallik varsayımı Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılan nicel verilerin iki grup arasında karşılaştırmasında Student t-testi, normal dağılmayan nicel verilerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik veriler arasındaki ilişkilerde Ki-kare veya Fisher'in Exact testi kullanıldı. Preeklampsiyi kontrol grubundan ve şiddetli preeklampsiyi hafif-orta preeklampsiden ayırt etmede sistatin C'nin rolünü belirlemek için ROC analizi kullanıldı. Ayrıca preeklampitik hastalarda kardiyoloji kontrolü sonrası hastaların antihipertansif ilaç kullanımının devam etmesinin ve postpartum antihipertansif kullanımının öngörülmesi için univariante ve multivariante logistik regresyon analizleri uygulandı. Preeklampsi grubunda sistatin C'nin klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkinin belirlenmesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Analizler, SPSS 22.0 ve MedCalc 18 programında yapılmış olup,  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya 177 olgu dahil edildi. Hastaların 85'i (%48) preeklampitik olup kalan 92 olgu (%52) sağlıklı gönüllülerden oluşmaktaydı. Preeklampsi ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 2’de gösterildi. Buna göre preeklampsi grubunda yaşın daha ileri, 35 yaş üzerindeki olgu sayısının daha fazla, vücut kitle indeksinin daha yüksek, obez hastaların daha sık ve sezaryen sayısının daha fazla olduğu saptandı. İki grup arasında gravida, vajinal doğum sayısı ve gebelik haftası bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 2.** Preeklampsi ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

|                                                    | <b>Preeklampsi<br/>(n=85)</b> | <b>Kontrol<br/>(n=92)</b> | <b>p</b>         |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------------|
| Yaş (yıl)                                          | 32 (20-40)                    | 28 (20-39)                | <b>0,006</b>     |
| Yaş >35 (n,%)                                      | 34 (%40)                      | 24 (%26,1)                | <b>0,049</b>     |
| Gravida (n)                                        | 3 (1-11)                      | 3 (1-9)                   | 0,921            |
| Vajinal doğum sayısı (n)                           | 1 (0-4)                       | 0 (0-6)                   | 0,103            |
| Sezaryen sayısı (n)                                | 0 (0-3)                       | 0 (0-4)                   | <b>0,001</b>     |
| Gebelik haftası (hafta)                            | 35 (24-36)                    | 35 (25-36)                | 0,140            |
| Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )           | 32 (21,50)                    | 29 (20-43)                | <b>&lt;0,001</b> |
| Vücut kitle indeksi >30<br>kg/m <sup>2</sup> (n,%) | 57 (%67,1)                    | 43 (%46,7)                | <b>0,006</b>     |

Preeklampsi ve kontrol gruplarının doğum sonuçları Tablo 3’te gösterildi. İki grup arasında doğum şekli, bebek cinsiyeti, Apgar 1. ve 5. dakika skorları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmazken doğum haftasının ve doğum kilosunun preeklampsi grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacının daha yüksek olduğu bulundu.

**Tablo 3.** Preeklampsi ve kontrol gruplarının doğum sonuçları

|                       | <b>Preeklampsi<br/>(n=85)</b> | <b>Kontrol<br/>(n=92)</b> | <b>p</b>         |
|-----------------------|-------------------------------|---------------------------|------------------|
| Doğum haftası (hafta) | 36 (26-39)                    | 37 (27-40)                | <b>&lt;0,001</b> |
| Doğum şekli (n,%)     |                               |                           | 0,593            |
| • Vajinal doğum       | 14 (%16,5)                    | 18 (%19,6)                |                  |
| • Sezaryen            | 71 (%83,5)                    | 74 (%80,4)                |                  |
| Bebek cinsiyeti (n,%) |                               |                           | 0,938            |
| • Kız                 | 43 (%50,6)                    | 46 (%50)                  |                  |
| • Erkek               | 42 (%49,4)                    | 46 (%50)                  |                  |
| Doğum kilosu (gram)   | 2830 (500-4115)               | 3000 (700-4200)           | <b>0,002</b>     |
| Apgar 1. dakika skoru | 9 (0-9)                       | 9 (1-9)                   | 0,305            |
| Apgar 5.dakika skoru  | 10 (3-10)                     | 10 (6-10)                 | 0,145            |
| YDYBÜ ihtiyacı (n,%)  | 44 (%51,8)                    | 25 (%27,2)                | <b>0,001</b>     |

Preeklampsi ve kontrol gruplarının obstetrik özellikleri Tablo 4’te gösterildi. Preeklampsi ve kontrol grubu arasında anormal doppler varlığı, postpartum kanama varlığı, eklampsi gelişimi, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, pulmoner ödem varlığı, HELLP gelişimi ve renal yetmezlik varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Sistolik ve diastolik kan basıncının preeklampitik hastalarda anlamlı olarak daha yüksek, intrauterin gelişme geriliğinin daha sık, postpartum kan basıncı yüksekliğinin ve antihipertansif gerekliliğinin daha fazla olduğu tespit edildi. Preeklampsi grubunda postpartum kanama gelişen 3 hastanın 2’sine bakri balon uygulanmış olup, 1 hastaya kanama nedeniyle relaparotomi yapıldı.

**Tablo 4.** Preeklampsi ve kontrol gruplarının obstetrik özellikleri

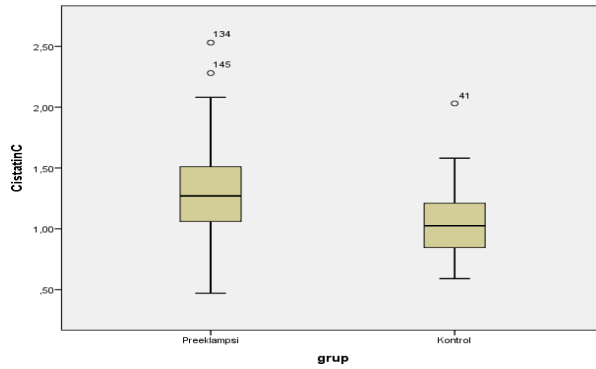
|                                                 | <b>Preeklampsi<br/>(n=85)</b> | <b>Kontrol<br/>(n=92)</b> | <b>p</b>         |
|-------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------------|
| Sistolik kan basıncı (mmHg)                     | 150 (140-210)                 | 120 (90-130)              | <b>&lt;0,001</b> |
| Diastolik kan basıncı (mmHg)                    | 90 (90-120)                   | 70 (60-80)                | <b>&lt;0,001</b> |
| IUGR (n,%)                                      | 6 (%7,1)                      | 0 (%0)                    | <b>0,011</b>     |
| Anormal Doppler varlığı (n,%)                   | 4 (%4,7)                      | 0 (%0)                    | 0,051            |
| Postpartum kan basıncı<br>yüksekliği (n,%)      | 35 (%41,2)                    | 0 (%0)                    | <b>&lt;0,001</b> |
| Postpartum antihipertansif<br>gerekliliği (n,%) | 47 (%55,3)                    | 0 (%0)                    | <b>&lt;0,001</b> |
| Postpartum kanama (n,%)                         | 3 (%3,5)                      | 0 (%0)                    | 0,109            |
| Eklampsi (n,%)                                  | 0 (%0)                        | 0 (%0)                    | 1,000            |
| YBÜ ihtiyacı (n,%)                              | 2 (%2,4)                      | 0 (%0)                    | 0,229            |
| Pulmoner ödem varlığı (n,%)                     | 0 (%0)                        | 0 (%0)                    | 1,000            |
| HELLP gelişimi (n,%)                            | 2 (%2,4)                      | 0 (%0)                    | 0,229            |
| Renal yetmezlik varlığı (n,%)                   | 0 (%0)                        | 0 (%0)                    | 1,000            |

Preeklampsi ve kontrol gruplarının laboratuvar özellikleri Tablo 5’te gösterildi. Preeklampsi ve kontrol grupları arasında prepartum hemoglobin ve postpartum karaciğer fonksiyon testi yüksekliği bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Preeklampsi grubunda, prepartum plateletin daha düşük, prepartum AST ve ALT’nin daha yüksek, postpartum hemoglobin ve postpartum plateletin daha yüksek olduğu saptandı. Prepartum spot idrar pozitifliği preeklampsi grubunda toplam 30 (%35,3) hastada saptandı. Sistatin C seviyeleri ise preeklampsi grubunda 1,27 (0,47-2,53) ve kontrol grubunda 1,03 (0,59-2,03) olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ( $p<0,001$ ).

**Tablo 5.** Preeklampsi ve kontrol gruplarının laboratuvar özellikleri

|                                                   | <b>Preeklampsi<br/>(n=85)</b> | <b>Kontrol<br/>(n=92)</b> | <b>p</b>         |
|---------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------------|
| Prepartum hemoglobin (g/dl)                       | 11,4 (8,3-14,8)               | 11,2 (5,7-14)             | 0,103            |
| Prepartum platelet ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )  | 223 (120-430)                 | 240,5 (101-524)           | <b>0,038</b>     |
| Prepartum TİT proteini                            |                               |                           | <b>&lt;0,001</b> |
| • Negatif                                         | 18 (%21,2)                    | 92 (%100)                 |                  |
| • +1                                              | 23 (%27,1)                    | 0 (%0)                    |                  |
| • +2                                              | 26 (%30,6)                    | 0 (%0)                    |                  |
| • +3                                              | 18 (%21,2)                    | 0 (%0)                    |                  |
| Prepartum AST (IU/L)                              | 22 (11-289)                   | 18 (6-59)                 | <b>&lt;0,001</b> |
| Prepartum ALT (IU/L)                              | 11 (4-380)                    | 10 (4-44)                 | <b>0,010</b>     |
| Prepartum KCFT yüksekliği<br>(n,%)                | 18 (%21,2)                    | 4 (%4,3)                  | <b>&lt;0,001</b> |
| Postpartum hemoglobin (g/dl)                      | 11,38 $\pm$ 1,34              | 10,89 $\pm$ 1,28          | <b>0,012</b>     |
| Postpartum platelet ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) | 319 (138-816)                 | 261 (125-816)             | <b>&lt;0,001</b> |
| Postpartum KCFT yüksekliği<br>(n,%)               | 5 (%5,9)                      | 1 (%1,1)                  | 0,106            |
| Sistatin C (ng/ml)                                | 1,27 (0,47-2,53)              | 1,03 (0,59-2,03)          | <b>&lt;0,001</b> |

Preeklampsi ve kontrol gruplarında sistatin C seviyesini gösteren box-plot grafiği Şekil 2’de gösterildi.

**Şekil 2.** Preeklampsi ve kontrol gruplarında sistatin C seviyesini gösteren box-plot grafiği

Hafif-orta ve şiddetli preeklampsi gruplarının demografik özellikleri Tablo 6’da gösterildi. Buna göre şiddetli preeklampsi grubunda yaşın daha ileri, vücut kitle indeksinin daha yüksek ve sezaryen sayısının daha fazla olduğu saptandı. İki grup arasında 35 yaşın üzerinde olma oranı, gravida, vajinal doğum sayısı, gebelik haftası ve obez olma oranı bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 6.** Hafif-orta ve şiddetli preeklampsi gruplarının demografik özellikleri

|                                                    | <b>Hafif - Orta<br/>Preeklampsi<br/>(n=61)</b> | <b>Şiddetli<br/>Preeklampsi<br/>(n=24)</b> | <b>p</b>         |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------|
| Yaş (yıl)                                          | 30 (20-40)                                     | 34 (20-39)                                 | <b>0,006</b>     |
| Yaş >35 (n,%)                                      | 23 (%37,7)                                     | 11 (%45,8)                                 | 0,491            |
| Gravida (n)                                        | 3 (1-7)                                        | 3 (1-11)                                   | 0,921            |
| Vajinal doğum sayısı (n)                           | 1 (0-4)                                        | 0 (0-4)                                    | 0,103            |
| Sezaryen sayısı (n)                                | 0 (0-3)                                        | 0 (0-4)                                    | <b>0,001</b>     |
| Gebelik haftası (hafta)                            | 35 (28-36)                                     | 34,5 (24-36)                               | 0,140            |
| Vücut kitle indeksi<br>(kg/m <sup>2</sup> )        | 32 (21-47)                                     | 32 (26-50)                                 | <b>&lt;0,001</b> |
| Vücut kitle indeksi >30<br>kg/m <sup>2</sup> (n,%) | 43 (%70,5)                                     | 14 (%58,3)                                 | 0,283            |

Hafif-orta ve şiddetli preeklampsi gruplarının doğum sonuçları Tablo 7’de gösterildi. İki grup arasında doğum şekli ve bebek cinsiyeti açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Doğum haftasının ve doğum kilosunun, Apgar 1. ve 5. dakika skorlarının şiddetli preeklampsi grubunda daha düşük iken, yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacının daha yüksek olduğu tespit edildi.

**Tablo 7.** Hafif-orta ve şiddetli preeklampsi gruplarının doğum sonuçları

|                       | <b>Hafif - Orta<br/>Preeklampsi<br/>(n=61)</b> | <b>Şiddetli<br/>Preeklampsi<br/>(n=24)</b> | <b>p</b>         |
|-----------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------|
| Doğum haftası (hafta) | 36 (28-39)                                     | 35 (26-39)                                 | <b>&lt;0,001</b> |
| Doğum şekli (n,%)     |                                                |                                            | 0,331            |
| • Vajinal doğum       | 2 (%8,3)                                       | 12 (%19,7)                                 |                  |
| • Sezaryen            | 22 (%91,7)                                     | 49 (%80,3)                                 |                  |
| Bebek cinsiyeti (n,%) |                                                |                                            | 0,079            |
| • Kız                 | 35 (%57,4)                                     | 8 (%33,3)                                  |                  |
| • Erkek               | 26 (%42,6)                                     | 16 (%66,7)                                 |                  |
| Doğum kilosu (gram)   | 2955 (810-4115)                                | 2117,5 (500-3850)                          | <b>0,006</b>     |
| Apgar 1. dakika skoru | 9 (5-9)                                        | 8 (0-9)                                    | <b>0,012</b>     |
| Apgar 5.dakika skoru  | 10 (6-10)                                      | 9 (3-10)                                   | <b>0,011</b>     |
| YDYBÜ ihtiyacı (n,%)  | 26 (%42,6)                                     | 18 (%75)                                   | <b>0,014</b>     |

Hafif-orta ve şiddetli preeklampsi gruplarının obstetrik özellikleri Tablo 8’de gösterildi. Hafif-orta ve şiddetli preeklampsi grupları arasında anormal doppler varlığı, postpartum antihipertansif gerekliliği, postpartum kanama varlığı, eklampsi gelişimi, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, pulmoner ödem varlığı, HELLP gelişimi ve renal yetmezlik varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Sistolik ve diastolik kan basıncının şiddetli preeklampsi hastalarında anlamlı olarak daha yüksek, intrauterin gelişme geriliğinin daha sık ve postpartum kan basıncı yüksekliğinin daha fazla olduğu tespit edildi. Postpartum kanama yönetiminde şiddetli preeklampsi grubunda 2 hastaya Bakri balon uygulanırken, hafif-orta preeklampsi grubunda 1 hastaya relaparotomi uygulandı.

**Tablo 8.** Hafif-orta ve şiddetli preeklampsi gruplarının obstetrik özellikleri

|                                                 | <b>Hafif - Orta<br/>Preeklampsi<br/>(n=61)</b> | <b>Şiddetli<br/>Preeklampsi<br/>(n=24)</b> | <b>p</b>         |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------|
| Sistolik kan basıncı (mmHg)                     | 150 (140-160)                                  | 160 (160-210)                              | <b>&lt;0,001</b> |
| Diastolik kan basıncı (mmHg)                    | 90 (90-100)                                    | 100 (100-120)                              | <b>&lt;0,001</b> |
| IUGR (n,%)                                      | 1 (%1,6)                                       | 5 (%20,8)                                  | <b>0,006</b>     |
| Anormal Doppler varlığı (n,%)                   | 2 (%3,3)                                       | 2 (%8,3)                                   | 0,316            |
| Postpartum kan basıncı<br>yüksekliği (n,%)      | 19 (%31,1)                                     | 16 (%66,7)                                 | <b>0,006</b>     |
| Postpartum antihipertansif<br>gerekliliği (n,%) | 31 (%50,8)                                     | 16 (%66,7)                                 | 0,280            |
| Postpartum kanama (n,%)                         | 1 (%1,6)                                       | 2 (%8,3)                                   | 0,191            |
| Eklampsi (n,%)                                  | 0 (%0)                                         | 0 (%0)                                     | 1,000            |
| YBÜ ihtiyacı (n,%)                              | 2 (%3,3)                                       | 0 (%0)                                     | 1,000            |
| Pulmoner ödem varlığı (n,%)                     | 0 (%0)                                         | 0 (%0)                                     | 1,000            |
| HELLP gelişimi (n,%)                            | 2 (%3,3)                                       | 0 (%0)                                     | 1,000            |
| Renal yetmezlik varlığı (n,%)                   | 0 (%0)                                         | 0 (%0)                                     | 1,000            |

Hafif-orta ve şiddetli preeklampsi gruplarının laboratuvar özellikleri Tablo 9’da gösterildi. Hafif-orta ve şiddetli preeklampsi grupları arasında prepartum hemoglobin, prepartum platelet, prepartum TİT protein pozitifliği, prepartum AST, prepartum ve postpartum karaciğer fonksiyon testi yüksekliği, postpartum hemoglobin ve postpartum platelet seviyeleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Şiddetli preeklampsi grubunda prepartum ALT’nin istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. Prepartum spot idrar pozitifliği değerlendirildiğinde şiddetli preeklampsi grubunda 8 hastanın, hafif-orta preeklampsi grubunda 22 hastanın spot idrar sonucunun pozitif olduğu saptandı. Şiddetli grupta medyan spot idrar düzeyi 0,65 (0,10-11) olup hafif-orta grupta medyan spot idrar düzeyi 0,5 (0,10-3,7) bulundu. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,556). Sistatin C seviyeleri ise şiddetli preeklampsi grubunda 1,28 (0,47-2,08) ve hafif-orta preeklampsi grubunda 1,24 (0,54-2,53) olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p= 0,464).

**Tablo 9.** Hafif-orta ve şiddetli preeklampsi gruplarının laboratuvar özellikleri

|                                               | <b>Hafif - Orta<br/>Preeklampsi<br/>(n=61)</b> | <b>Şiddetli<br/>Preeklampsi<br/>(n=24)</b> | <b>p</b>     |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------|
| Prepartum hemoglobin<br>(g/dl)                | 11,44 ± 1,54                                   | 11,47 ± 1,0                                | 0,905        |
| Prepartum platelet<br>(x10 <sup>3</sup> /µL)  | 215 (120-430)                                  | 225 (141-346)                              | 0,729        |
| Prepartum TİT proteini                        |                                                |                                            | 0,065        |
| • Negatif                                     | 14 (%23)                                       | 4 (%16,7)                                  |              |
| • +1                                          | 20 (%32,8)                                     | 3 (%12,5)                                  |              |
| • +2                                          | 18 (%29,5)                                     | 8 (%33,3)                                  |              |
| • +3                                          | 9 (%14,8)                                      | 9 (%37,5)                                  |              |
| Prepartum AST (IU/L)                          | 22 (11-289)                                    | 22 (12-88)                                 | 0,880        |
| Prepartum ALT (IU/L)                          | 11 (4-380)                                     | 13 (7-43)                                  | <b>0,046</b> |
| Prepartum KCFT<br>yüksekliği (n,%)            | 12 (%19,7)                                     | 6 (%25)                                    | 0,588        |
| Postpartum hemoglobin<br>(g/dl)               | 11,31 ± 1,46                                   | 11,58 ± 0,99                               | 0,411        |
| Postpartum platelet<br>(x10 <sup>3</sup> /µL) | 317 (138-816)                                  | 324,5 (147-636)                            | 0,581        |
| Postpartum KCFT<br>yüksekliği (n,%)           | 3 (%4,9)                                       | 2 (%8,3)                                   | 0,618        |
| Sistatin C (ng/ml)                            | 1,24 (0,54-2,53)                               | 1,28 (0,47-2,08)                           | 0,464        |

Preeklampsi grubunda sistatin C ve yaş, vücut kitle indeksi, sistolik ve diastolik kan basıncı, prepartum platelet, prepartum AST, prepartum ALT ve postpartum platelet arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi ve Tablo 10’da gösterildi. Tabloya göre, sistatin C ile sadece prepartum AST arasında zayıf, pozitif yönlü ilişki mevcuttu (r=0,245 ve p=0,024).

**Tablo 10.** Preeklampsi grubunda sistatin C'nin klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisini değerlendiren korelasyon analizi

|                |                       |                        | Correlations |       |                     |                      |                       |                    |               |               |                     |
|----------------|-----------------------|------------------------|--------------|-------|---------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|---------------|---------------|---------------------|
|                |                       |                        | CistatinC    | Yaş   | Vücut kitle indeksi | Sistolik kan basıncı | Diastolik kan basıncı | Prepartum platelet | Prepartum AST | Prepartum ALT | Postpartum platelet |
| Spearman's rho | CistatinC             | CorrelationCoefficient | 1,000        | -,040 | ,029                | ,060                 | ,027                  | -,034              | ,245*         | ,212          | ,046                |
|                |                       | Sig. (2-tailed)        | .            | ,716  | ,791                | ,588                 | ,807                  | ,760               | ,024          | ,051          | ,673                |
|                |                       | N                      | 85           | 85    | 85                  | 85                   | 85                    | 85                 | 85            | 85            | 85                  |
|                | Yaş                   | CorrelationCoefficient | -,040        | 1,000 | -,001               | ,097                 | ,166                  | -,021              | -,147         | ,025          | -,020               |
|                |                       | Sig. (2-tailed)        | ,716         | .     | ,995                | ,378                 | ,129                  | ,846               | ,180          | ,823          | ,859                |
|                |                       | N                      | 85           | 85    | 85                  | 85                   | 85                    | 85                 | 85            | 85            | 85                  |
|                | Vücut kitle indeksi   | CorrelationCoefficient | ,029         | -,001 | 1,000               | ,006                 | ,151                  | -,103              | ,210          | ,018          | -,121               |
|                |                       | Sig. (2-tailed)        | ,791         | ,995  | .                   | ,954                 | ,168                  | ,347               | ,053          | ,871          | ,271                |
|                |                       | N                      | 85           | 85    | 85                  | 85                   | 85                    | 85                 | 85            | 85            | 85                  |
|                | Sistolik kan basıncı  | CorrelationCoefficient | ,060         | ,097  | ,006                | 1,000                | ,492**                | ,113               | -,128         | ,040          | ,102                |
|                |                       | Sig. (2-tailed)        | ,588         | ,378  | ,954                | .                    | ,000                  | ,301               | ,243          | ,715          | ,353                |
|                |                       | N                      | 85           | 85    | 85                  | 85                   | 85                    | 85                 | 85            | 85            | 85                  |
|                | Diastolik kan basıncı | CorrelationCoefficient | ,027         | ,166  | ,151                | ,492**               | 1,000                 | ,135               | -,161         | ,102          | ,138                |
|                |                       | Sig. (2-tailed)        | ,807         | ,129  | ,168                | ,000                 | .                     | ,218               | ,142          | ,355          | ,208                |
|                |                       | N                      | 85           | 85    | 85                  | 85                   | 85                    | 85                 | 85            | 85            | 85                  |
|                | Prepartum platelet    | CorrelationCoefficient | -,034        | -,021 | -,103               | ,113                 | ,135                  | 1,000              | -,069         | -,056         | ,387**              |
|                |                       | Sig. (2-tailed)        | ,760         | ,846  | ,347                | ,301                 | ,218                  | .                  | ,532          | ,610          | ,000                |
|                |                       | N                      | 85           | 85    | 85                  | 85                   | 85                    | 85                 | 85            | 85            | 85                  |
|                | Prepartum AST         | CorrelationCoefficient | ,245*        | -,147 | ,210                | -,128                | -,161                 | -,069              | 1,000         | ,535**        | -,069               |
|                |                       | Sig. (2-tailed)        | ,024         | ,180  | ,053                | ,243                 | ,142                  | ,532               | .             | ,000          | ,530                |
|                |                       | N                      | 85           | 85    | 85                  | 85                   | 85                    | 85                 | 85            | 85            | 85                  |
|                | Prepartum ALT         | CorrelationCoefficient | ,212         | ,025  | ,018                | ,040                 | ,102                  | -,056              | ,535**        | 1,000         | ,007                |
|                |                       | Sig. (2-tailed)        | ,051         | ,823  | ,871                | ,715                 | ,355                  | ,610               | ,000          | .             | ,950                |
|                |                       | N                      | 85           | 85    | 85                  | 85                   | 85                    | 85                 | 85            | 85            | 85                  |
|                | Postpartum platelet   | CorrelationCoefficient | ,046         | -,020 | -,121               | ,102                 | ,138                  | ,387**             | -,069         | ,007          | 1,000               |
|                |                       | Sig. (2-tailed)        | ,673         | ,859  | ,271                | ,353                 | ,208                  | ,000               | ,530          | ,950          | .                   |
|                |                       | N                      | 85           | 85    | 85                  | 85                   | 85                    | 85                 | 85            | 85            | 85                  |

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

\*\* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Hafif-orta preeklampsi grubunda sistatin C ve yaş, vücut kitle indeksi, sistolik ve diastolik kan basıncı, prepartum platelet, prepartum AST, prepartum ALT ve postpartum platelet arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi ve Tablo 11'de gösterildi. Buna göre, sistatin C ile klinik ve laboratuvar bulguları arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı.

**Tablo 11.** Hafif-orta preeklampsisi grubunda sistatin C'nin klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisini değerlendiren korelasyon analizi

|                |                       |                         | Correlations |       |                     |                      |                       |                    |               |               |                     |
|----------------|-----------------------|-------------------------|--------------|-------|---------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|---------------|---------------|---------------------|
|                |                       |                         | CistatinC    | Yaş   | Vücut kitle indeksi | Sistolik kan basıncı | Diastolik kan basıncı | Prepartum platelet | Prepartum AST | Prepartum ALT | Postpartum platelet |
| Spearman's rho | CistatinC             | Correlation Coefficient | 1,000        | ,011  | -,079               | -,012                | -,056                 | -,056              | ,198          | ,227          | ,062                |
|                |                       | Sig. (2-tailed)         | .            | ,932  | ,547                | ,927                 | ,665                  | ,667               | ,127          | ,079          | ,633                |
|                |                       | N                       | 61           | 61    | 61                  | 61                   | 61                    | 61                 | 61            | 61            | 61                  |
|                | Yaş                   | Correlation Coefficient | ,011         | 1,000 | ,098                | -,020                | ,118                  | -,018              | -,214         | ,025          | -,013               |
|                |                       | Sig. (2-tailed)         | ,932         | .     | ,454                | ,879                 | ,365                  | ,891               | ,098          | ,850          | ,919                |
|                |                       | N                       | 61           | 61    | 61                  | 61                   | 61                    | 61                 | 61            | 61            | 61                  |
|                | Vücut kitle indeksi   | Correlation Coefficient | -,079        | ,098  | 1,000               | -,143                | ,123                  | -,259*             | ,283*         | ,012          | -,155               |
|                |                       | Sig. (2-tailed)         | ,547         | ,454  | .                   | ,272                 | ,344                  | ,044               | ,027          | ,927          | ,231                |
|                |                       | N                       | 61           | 61    | 61                  | 61                   | 61                    | 61                 | 61            | 61            | 61                  |
|                | Sistolik kan basıncı  | Correlation Coefficient | -,012        | -,020 | -,143               | 1,000                | -,085                 | ,089               | -,218         | -,177         | ,052                |
|                |                       | Sig. (2-tailed)         | ,927         | ,879  | ,272                | .                    | ,515                  | ,495               | ,092          | ,173          | ,689                |
|                |                       | N                       | 61           | 61    | 61                  | 61                   | 61                    | 61                 | 61            | 61            | 61                  |
|                | Diastolik kan basıncı | Correlation Coefficient | -,056        | ,118  | ,123                | -,085                | 1,000                 | ,169               | -,243         | -,058         | ,165                |
|                |                       | Sig. (2-tailed)         | ,665         | ,365  | ,344                | ,515                 | .                     | ,192               | ,059          | ,658          | ,204                |
|                |                       | N                       | 61           | 61    | 61                  | 61                   | 61                    | 61                 | 61            | 61            | 61                  |
|                | Prepartum platelet    | Correlation Coefficient | -,056        | -,018 | -,259*              | ,089                 | ,169                  | 1,000              | -,039         | -,005         | ,490**              |
|                |                       | Sig. (2-tailed)         | ,667         | ,891  | ,044                | ,495                 | ,192                  | .                  | ,767          | ,967          | ,000                |
|                |                       | N                       | 61           | 61    | 61                  | 61                   | 61                    | 61                 | 61            | 61            | 61                  |
|                | Prepartum AST         | Correlation Coefficient | ,198         | -,214 | ,283*               | -,218                | -,243                 | -,039              | 1,000         | ,507**        | -,102               |
|                |                       | Sig. (2-tailed)         | ,127         | ,098  | ,027                | ,092                 | ,059                  | ,767               | .             | ,000          | ,436                |
|                |                       | N                       | 61           | 61    | 61                  | 61                   | 61                    | 61                 | 61            | 61            | 61                  |
|                | Prepartum ALT         | Correlation Coefficient | ,227         | ,025  | ,012                | -,177                | -,058                 | -,005              | ,507**        | 1,000         | -,003               |
|                |                       | Sig. (2-tailed)         | ,079         | ,850  | ,927                | ,173                 | ,658                  | ,967               | ,000          | .             | ,982                |
|                |                       | N                       | 61           | 61    | 61                  | 61                   | 61                    | 61                 | 61            | 61            | 61                  |
|                | Postpartum platelet   | Correlation Coefficient | ,062         | -,013 | -,155               | ,052                 | ,165                  | ,490**             | -,102         | -,003         | 1,000               |
|                |                       | Sig. (2-tailed)         | ,633         | ,919  | ,231                | ,689                 | ,204                  | ,000               | ,436          | ,982          | .                   |
|                |                       | N                       | 61           | 61    | 61                  | 61                   | 61                    | 61                 | 61            | 61            | 61                  |

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

\*\*. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Şiddetli preeklampsisi grubunda sistatin C ve yaş, vücut kitle indeksi, sistolik ve diastolik kan basıncı, prepartum platelet, prepartum AST, prepartum ALT ve postpartum platelet arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi ve Tablo 12’de gösterildi. Tabloya göre, sistatin C ile klinik ve laboratuvar bulguları arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı.

**Tablo 12.** Şiddetli preeklamps grubunda sistatin C'nin klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisini değerlendiren korelasyon analizi

|                |                       |                         | Correlations |       |                     |                      |                       |                    |               |               |                     |
|----------------|-----------------------|-------------------------|--------------|-------|---------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|---------------|---------------|---------------------|
|                |                       |                         | SistatinC    | Yaş   | Vücut kitle indeksi | Sistolik kan basıncı | Diastolik kan basıncı | Prepartum platelet | Prepartum AST | Prepartum ALT | Postpartum platelet |
| Spearman's rho | SistatinC             | Correlation Coefficient | 1,000        | -,313 | ,292                | ,314                 | ,117                  | ,032               | ,314          | ,187          | ,019                |
|                |                       | Sig. (2-tailed)         | .            | ,137  | ,166                | ,136                 | ,685                  | ,883               | ,136          | ,383          | ,929                |
|                |                       | N                       | 24           | 24    | 24                  | 24                   | 24                    | 24                 | 24            | 24            | 24                  |
|                | Yaş                   | Correlation Coefficient | -,313        | 1,000 | -,237               | -,102                | -,133                 | -,063              | -,008         | -,093         | -,004               |
|                |                       | Sig. (2-tailed)         | ,137         | .     | ,264                | ,636                 | ,536                  | ,768               | ,970          | ,664          | ,985                |
|                |                       | N                       | 24           | 24    | 24                  | 24                   | 24                    | 24                 | 24            | 24            | 24                  |
|                | Vücut kitle indeksi   | Correlation Coefficient | ,292         | -,237 | 1,000               | ,315                 | ,320                  | ,278               | -,074         | -,117         | -,103               |
|                |                       | Sig. (2-tailed)         | ,166         | ,264  | .                   | ,134                 | ,128                  | ,188               | ,732          | ,587          | ,632                |
|                |                       | N                       | 24           | 24    | 24                  | 24                   | 24                    | 24                 | 24            | 24            | 24                  |
|                | Sistolik kan basıncı  | Correlation Coefficient | ,314         | -,102 | ,315                | 1,000                | ,583**                | ,107               | ,040          | ,153          | ,202                |
|                |                       | Sig. (2-tailed)         | ,136         | ,636  | ,134                | .                    | ,003                  | ,619               | ,854          | ,476          | ,343                |
|                |                       | N                       | 24           | 24    | 24                  | 24                   | 24                    | 24                 | 24            | 24            | 24                  |
|                | Diastolik kan basıncı | Correlation Coefficient | ,117         | -,133 | ,320                | ,583**               | 1,000                 | ,209               | ,067          | ,225          | -,031               |
|                |                       | Sig. (2-tailed)         | ,685         | ,536  | ,128                | ,003                 | .                     | ,328               | ,755          | ,291          | ,886                |
|                |                       | N                       | 24           | 24    | 24                  | 24                   | 24                    | 24                 | 24            | 24            | 24                  |
|                | Prepartum platelet    | Correlation Coefficient | ,032         | -,063 | ,278                | ,107                 | ,209                  | 1,000              | -,139         | -,220         | ,093                |
|                |                       | Sig. (2-tailed)         | ,883         | ,768  | ,188                | ,619                 | ,328                  | .                  | ,516          | ,301          | ,667                |
|                |                       | N                       | 24           | 24    | 24                  | 24                   | 24                    | 24                 | 24            | 24            | 24                  |
|                | Prepartum AST         | Correlation Coefficient | ,314         | -,008 | -,074               | ,040                 | ,067                  | -,139              | 1,000         | ,660**        | ,111                |
|                |                       | Sig. (2-tailed)         | ,136         | ,970  | ,732                | ,854                 | ,755                  | ,516               | .             | ,000          | ,606                |
|                |                       | N                       | 24           | 24    | 24                  | 24                   | 24                    | 24                 | 24            | 24            | 24                  |
|                | Prepartum ALT         | Correlation Coefficient | ,187         | -,093 | -,117               | ,153                 | ,225                  | -,220              | ,660**        | 1,000         | ,103                |
|                |                       | Sig. (2-tailed)         | ,383         | ,664  | ,587                | ,476                 | ,291                  | ,301               | ,000          | .             | ,634                |
|                |                       | N                       | 24           | 24    | 24                  | 24                   | 24                    | 24                 | 24            | 24            | 24                  |
|                | Postpartum platelet   | Correlation Coefficient | ,019         | -,004 | -,103               | ,202                 | -,031                 | ,093               | ,111          | ,103          | 1,000               |
|                |                       | Sig. (2-tailed)         | ,929         | ,985  | ,632                | ,343                 | ,886                  | ,667               | ,606          | ,634          | .                   |
|                |                       | N                       | 24           | 24    | 24                  | 24                   | 24                    | 24                 | 24            | 24            | 24                  |

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

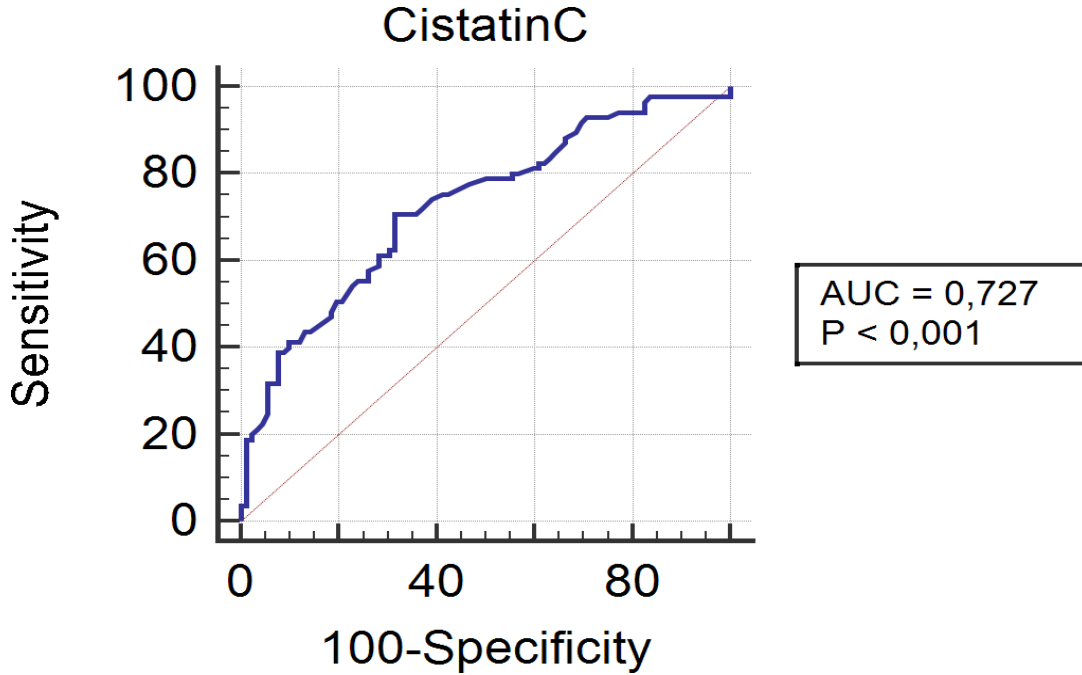
Preeklamps grubunda sistatin C'nin renal fonksiyonlarla ilişkisini inceleyen korelasyon analizine göre, sistatin C ve prepartum kan üre azotu (BUN), kreatinin, ürik asit seviyeleri arasında anlamlı pozitif yönlü bir ilişki saptandı (sırasıyla  $p < 0,001$ ,  $r = 0,395$ ;  $p = 0,003$ ,  $r = 0,321$ ;  $p = 0,005$ ,  $r = 0,305$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Preeklampsi grubunda sistatin C'nin renal fonksiyonlar ile ilişkisini değerlendiren korelasyon analizi.

| Correlations   |                    |                         | CistatinC | PrepartumBUN | Prepartumkreatinin | prepartumUrikasi | PostopBUN | Postopkreatinin |
|----------------|--------------------|-------------------------|-----------|--------------|--------------------|------------------|-----------|-----------------|
| Spearman's rho | CistatinC          | Correlation Coefficient | 1,000     | ,395**       | ,321**             | ,305**           | ,186      | ,178            |
|                |                    | Sig. (2-tailed)         | .         | ,000         | ,003               | ,005             | ,089      | ,104            |
|                | PrepartumBUN       | N                       | 85        | 85           | 85                 | 85               | 85        | 85              |
|                |                    | Correlation Coefficient | ,395**    | 1,000        | ,509**             | ,462**           | ,456**    | ,342**          |
|                | Prepartumkreatinin | Sig. (2-tailed)         | ,000      | .            | ,000               | ,000             | ,000      | ,001            |
|                |                    | N                       | 85        | 85           | 85                 | 85               | 85        | 85              |
|                | prepartumUrikasi   | Correlation Coefficient | ,321**    | ,509**       | 1,000              | ,369**           | ,360**    | ,506**          |
|                |                    | Sig. (2-tailed)         | ,003      | ,000         | .                  | ,001             | ,001      | ,000            |
|                | PostopBUN          | N                       | 85        | 85           | 85                 | 85               | 85        | 85              |
|                |                    | Correlation Coefficient | ,305**    | ,462**       | ,369**             | 1,000            | ,158      | ,290**          |
|                | Postopkreatinin    | Sig. (2-tailed)         | ,005      | ,000         | ,001               | .                | ,149      | ,007            |
|                |                    | N                       | 85        | 85           | 85                 | 85               | 85        | 85              |
|                |                    | Correlation Coefficient | ,186      | ,456**       | ,360**             | ,158             | 1,000     | ,417**          |
|                |                    | Sig. (2-tailed)         | ,089      | ,000         | ,001               | ,149             | .         | ,000            |
|                |                    | N                       | 85        | 85           | 85                 | 85               | 85        | 85              |
|                |                    | Correlation Coefficient | ,178      | ,342**       | ,506**             | ,290**           | ,417**    | 1,000           |
|                |                    | Sig. (2-tailed)         | ,104      | ,001         | ,000               | ,007             | ,000      | .               |
|                |                    | N                       | 85        | 85           | 85                 | 85               | 85        | 85              |

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Preeklampsiyi ayırt etmede sistatin C'nin rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 14'te ve ROC eğrisi Şekil 3'te gösterildi. Bu analize göre; sistatin C'nin 1,09'un üstünde olmasının %70,59 sensitivite, %68,48 spesifite ile preeklampsiyi istatistiksel anlamlı olarak ayırt edebildiği saptandı ( $p < 0,001$ ,  $AUC = 0,727$ ).



**Şekil 3.** Preeklampsiyi ayırt etmede sistatin C'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi

**Tablo 14.** Preeklampsiyi ayırt etmede sistatin C'nin rolünü değerlendiren ROC analizi

|                         |             |
|-------------------------|-------------|
| Variable                | CistatinC   |
| Classification variable | Preeklampsi |

|                             |             |
|-----------------------------|-------------|
| Sample size                 | 177         |
| Positive group <sup>a</sup> | 85 (48,02%) |
| Negative group <sup>b</sup> | 92 (51,98%) |

<sup>a</sup> Preeklampsi = 1  
<sup>b</sup> Preeklampsi = 2

|                        |         |
|------------------------|---------|
| Disease prevalence (%) | unknown |
|------------------------|---------|

**Area under the ROC curve (AUC)**

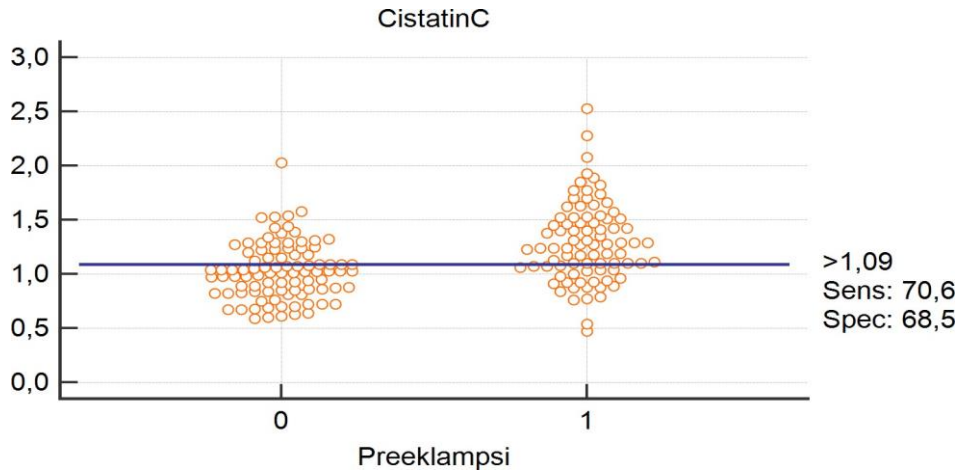
|                                      |                |
|--------------------------------------|----------------|
| Area under the ROC curve (AUC)       | 0,727          |
| Standard Error <sup>a</sup>          | 0,0380         |
| 95% Confidence interval <sup>b</sup> | 0,655 to 0,791 |
| z statistic                          | 5,967          |
| Significance level P (Area=0.5)      | <0,0001        |

<sup>a</sup> DeLong et al., 1988  
<sup>b</sup> Binomial exact

**Youden index**

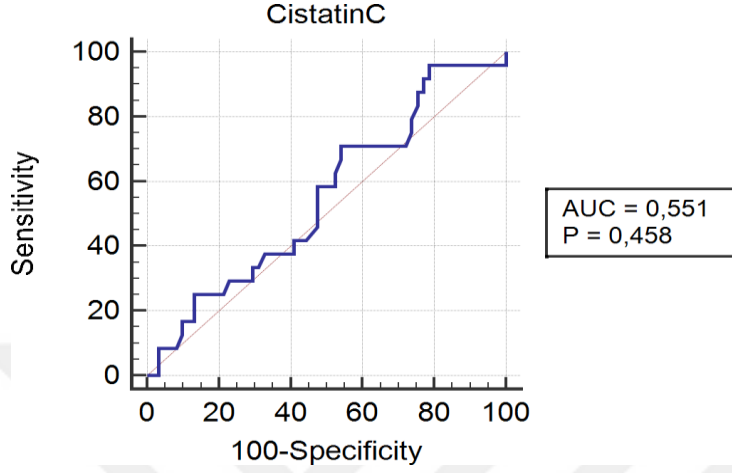
|                      |        |
|----------------------|--------|
| Youden index J       | 0,3907 |
| Associated criterion | >1,09  |
| Sensitivity          | 70,59  |
| Specificity          | 68,48  |

Preeklampsiyi ayırt etmede sistatin C'yi gösteren nokta dağılım grafiği Şekil 4'te gösterildi.



**Şekil 4.** Preeklampsiyi ayırt etmede Sistatin C'yi gösteren nokta dağılım grafiği

Şiddetli preeklampsiyi ayırt etmede sistatin C'nin rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 15'te ve ROC eğrisi Şekil 5'te gösterildi. Bu analize göre; sistatin C'nin şiddetli preeklampsiyi istatistiksel anlamlı olarak ayırt edemediği saptandı (p=0,458).

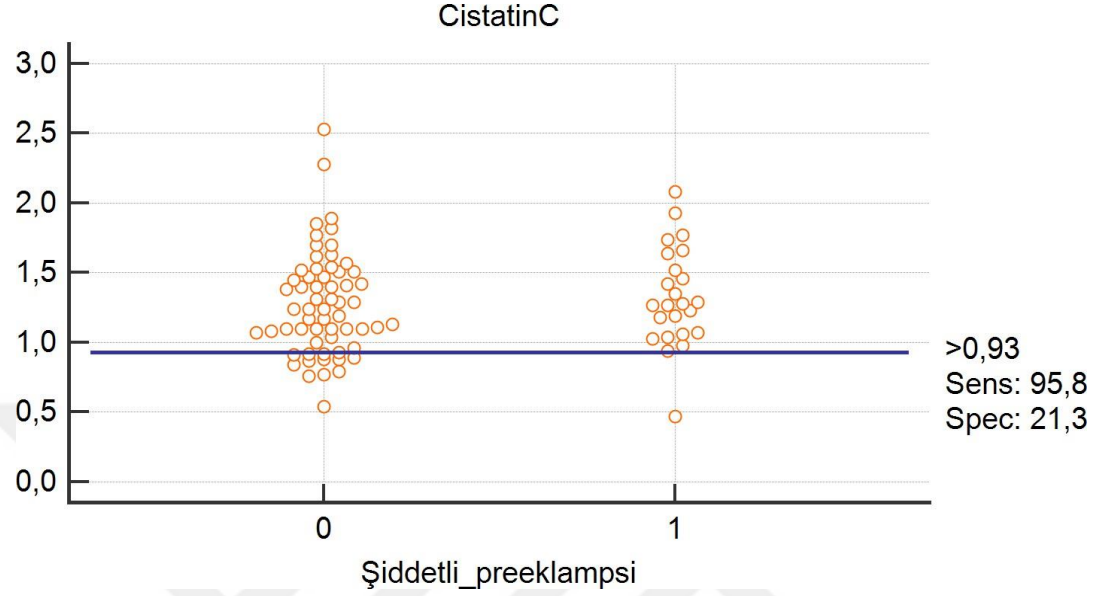


**Şekil 5.** Şiddetli preeklampsiyi ayırt etmede sistatin C'nin rolünü değerlendiren ROC eğrisi

**Tablo 15.** Şiddetli preeklampsiyi ayırt etmede sistatin C'nin rolünü değerlendiren ROC analiz

|                                       |                      |
|---------------------------------------|----------------------|
| Variable                              | CistatinC            |
| Classification variable               | Şiddetli_preeklampsi |
| Sample size                           | 85                   |
| Positive group <sup>a</sup>           | 24 (28,24%)          |
| Negative group <sup>b</sup>           | 61 (71,76%)          |
| <sup>a</sup> Şiddetli_preeklampsi = 1 |                      |
| <sup>b</sup> Şiddetli_preeklampsi = 2 |                      |
| Disease prevalence (%)                | unknown              |
| <b>Area under the ROC curve (AUC)</b> |                      |
| Area under the ROC curve (AUC)        | 0,551                |
| Standard Error <sup>a</sup>           | 0,0691               |
| 95% Confidence interval <sup>b</sup>  | 0,439 to 0,659       |
| z statistic                           | 0,742                |
| Significance level P (Area=0.5)       | 0,4582               |
| <sup>a</sup> DeLong et al., 1988      |                      |
| <sup>b</sup> Binomial exact           |                      |
| <b>Youden index</b>                   |                      |
| Youden index J                        | 0,1714               |
| Associated criterion                  | >0,93                |
| Sensitivity                           | 95,83                |
| Specificity                           | 21,31                |

Şiddetli preeklampsiyi ayırt etmede sistatin C'yi gösteren nokta dağılım grafiği  
Şekil 6'da gösterildi.



**Şekil 6.** Şiddetli preeklampsiyi ayırt etmede Sistatin C'yi gösteren nokta dağılım grafiği

Preeklampitik hastalarda postpartum antihipertansif kullanımının bağımlı değişken kabul edildiği logistik regresyon modelinde; 35 yaşın üzerinde olmanın, obez olmanın, diastolik kan basıncının 110 mm/Hg, sistolik kan basıncının 160 mmHg üzerinde olmasının ve postpartum karaciğer fonksiyon testleri yüksekliğinin postpartum antihipertansif kullanımını öngördürmediği saptandı (regresyon modeli  $p=0,330$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16.** Preeklampitik hastalarda postpartum antihipertansif kullanımının öngörülmesi için oluşturulan regresyon modeli

| Variables in the Equation |                            | B     | S.E.  | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|---------------------------|----------------------------|-------|-------|------|----|------|--------|
| Step 1 <sup>a</sup>       | Postpartum KCFT yüksekliği | ,706  | ,957  | ,543 | 1  | ,461 | 2,025  |
|                           | Yaş >35                    | ,318  | ,458  | ,481 | 1  | ,488 | 1,374  |
|                           | VKİ>30 kg/m <sup>2</sup>   | ,013  | ,478  | ,001 | 1  | ,979 | 1,013  |
|                           | Diastolik KB≥110 mmHg      | ,431  | 1,260 | ,117 | 1  | ,733 | 1,538  |
|                           | Sistolik KB ≥160 mmHg      | ,340  | ,555  | ,375 | 1  | ,540 | 1,405  |
|                           | Sabit                      | -,232 | ,785  | ,087 | 1  | ,768 | ,793   |

a. Variable(s) entered on step 1: PostpartumKCFT, yaskategorik, vkikategorik, diastolikkbkategorik, sistolikkbkategorik.

Preeklampitik hastalarda kardiyoloji kontrolü sonrası hastaların antihipertansif ilaç kullanımına devam etmesine etki eden faktörlerin bağımlı değişken kabul edildiği logistik regresyon modelinde; 35 yaşın üzerinde olmanın, obez olmanın, diastolik kan basıncının 110 mm/Hg, sistolik kan basıncının 160 mmHg üzerinde olmasının ve postpartum karaciğer fonksiyon testleri yüksekliğinin kardiyoloji kontrolü sonrası hastaların antihipertansif ilaç kullanımına devam etmesini öngördürmediği saptandı (regresyon modeli  $p<0,001$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17.** Preeklampitik hastalarda kardiyoloji kontrolü sonrası hastaların antihipertansif ilaç kullanımının devam etmesinin öngörülmesi için oluşturulan regresyon modeli

| Variables in theEquation |                            | B     | S.E.  | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|--------------------------|----------------------------|-------|-------|------|----|------|--------|
| Step 1 <sup>a</sup>      | Postpartum KCFT yüksekliği | ,706  | ,957  | ,543 | 1  | ,461 | 2,025  |
|                          | Yaş >35                    | ,318  | ,458  | ,481 | 1  | ,488 | 1,374  |
|                          | VKİ >30 kg/m <sup>2</sup>  | ,013  | ,478  | ,001 | 1  | ,979 | 1,013  |
|                          | Diastolik KB ≥110 mmHg     | ,431  | 1,260 | ,117 | 1  | ,733 | 1,538  |
|                          | Sistolik KB ≥160 mmHg      | ,340  | ,555  | ,375 | 1  | ,540 | 1,405  |
|                          | Sabit                      | -,232 | ,785  | ,087 | 1  | ,768 | ,793   |

a. Variable(s) entered on step 1: PostpartumKCFT, yaskategorik, vkikategorik, diastolikkbkategorik, sistolikkbkategorik.

Preeklampitik hastalarda postpartum antihipertansif kullanımının bağımlı değişken kabul edildiği logistik regresyon modelinde, sistatin-C seviyesi, yaş >35 olması ve VKİ >30 kg/m<sup>2</sup> olması bağımsız değişken olarak alındığında; modelin antihipertansif kullanımını öngördürmede anlamlı olmadığı saptandı (p=0,330) (Tablo 18). Bağımlı değişken postpartum anti hipertansif kullanımı olarak alınan, bağımsız değişkenler sistatin C >1,09 ng/mL, yaş >35 olması ve VKİ >30 kg/m<sup>2</sup> olması olarak belirlenen alternatif regresyon modelinde de anlamlılık saptanmamıştır (p=0,330) (Tablo 19).

**Tablo 18.** Preeklampitik hastalarda kardiyoloji kontrolü sonrası hastaların antihipertansif ilaç kullanımının devam etmesinin öngörülmesi için oluşturulan sistatin C içeren alternatif regresyon modeli

| Variables in the Equation |                           | B     | S.E. | Wald  | df | Sig. | Exp(B) |
|---------------------------|---------------------------|-------|------|-------|----|------|--------|
| Step 1 <sup>a</sup>       | Yaş >35                   | -,346 | ,458 | ,572  | 1  | ,450 | ,707   |
|                           | VKİ >30 kg/m <sup>2</sup> | -,088 | ,472 | ,035  | 1  | ,852 | ,916   |
|                           | Cistatin C seviyesi       | -,945 | ,641 | 2,171 | 1  | ,141 | ,389   |
|                           | Sabit                     | ,984  | ,846 | 1,353 | 1  | ,245 | 2,675  |

a. Variable(s) entered on step 1: yaskategorik, vkikategorik, CistatinC.

**Tablo 19.** Preeklampitik hastalarda kardiyoloji kontrolü sonrası hastaların antihipertansif ilaç kullanımının devam etmesinin öngörülmesi için oluşturulan alternatif regresyon modeli

| Variables in the Equation |                          | B     | S.E. | Wald  | df | Sig. | Exp(B) |
|---------------------------|--------------------------|-------|------|-------|----|------|--------|
| Step 1 <sup>a</sup>       | Cistatin C >1,09         | -,644 | ,485 | 1,764 | 1  | ,184 | ,525   |
|                           | Yaş>35                   | -,246 | ,453 | ,296  | 1  | ,586 | ,782   |
|                           | VKİ>30 kg/m <sup>2</sup> | -,055 | ,472 | ,013  | 1  | ,908 | ,947   |
|                           | Sabit                    | -,099 | ,255 | ,150  | 1  | ,699 | ,906   |

a. Variable(s) entered on step 1: cistatinkategorik, yaskategorik, vkikategorik.

## 5. TARTIŞMA

Serum sistatin C ve preeklampsii ilişkini araştıran bu prospektif çalışmada, sistatin C seviyesinin preeklampitik hastalarda normotansif sağlıklı gebelere kıyasla yüksek olduğu saptandı. Preeklampitik gebeliklerde ortalama sistatin C seviyesi  $1,29 \pm 0,26$  ng/mL idi ve  $0,47-2,53$  ng/mL arasında değişmekteydi. sistatin C'nin preeklampsii tanısında biyobelirteç olarak yeri incelendiğinde ise, serum sistatin C'nin  $>1,09$  ng/mL olduğunda preeklampsii tanısında %70,59 sensitivite ve %68,48 spesifisiteye sahip olduğu hesaplandı ( $p<0,001$ ,  $AUC=0,727$ ). Ek olarak serum sistatin C seviyeleri preeklampitik hastalarda böbrek fonksiyon testleri (üre, ürik asit, kreatinin) ile pozitif yönde korele idi.

Sistatin C, tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilebilen, 13-kDa'lık bir sistein proteaz inhibitörüdür. Sağlıklı gebeliklerde normalde üçüncü trimesterde serum sistatin-c düzeylerinde artış ve bunu takiben doğum sonrası dönemde belirgin bir düşüş olduğu bilinmektedir(66). Preeklampitik gebeliklerde ise plasentada Sistatin-C ekspresyonunun ekstrasvillöz trofoblastlarda upregüle olduğu in vitro çalışmalar ile gösterilmiştir(67).Bu nedenle Serum sistatin-c'nin preeklampsii patogeneziindeki ve preeklampitik gebeliklerdeki rolü son yıllarda kısıtlı sayıda da olsa çeşitli gözlemsel çalışmalarla araştırılmıştır.

Literatürdeki kısıtlı sayıda olan çalışmanın çoğu sistatin C'nin serum seviyelerini preeklampsii tanısında veya öngörüsünde araştırmıştır. Strevens ve ark 37 hafta ve üzerindeki 45 preeklampitik gebeyi içeren çalışmalarında sistatin C'nin preeklampsii için eşik değerini %91,1 sensitivite %86,6 spesifisite ile  $1,23$  mg/L olarak hesaplamışlardır(68). Kısıtlı sayıda hastayı içeren ( $n=15$ ) başka bir vaka kontrol çalışmasında, ikinci trimesterde serum sistatin C seviyeleri ölçülmüş ve gebeliğin ilerleyen döneminde preeklampsii geliştiren hastalarda ( $n=6$ ) serum sistatin-C'nin preeklampsii gelişmeyenlere ( $n=9$ ) göre daha yüksek olduğu raporlanmıştır ( $0,6$  mg/L vs.  $0,53$  mg/L,  $p = 0,008$ )(69). Yakın zamanda yayınlanan 26 sağlıklı gebe ve 22 preeklampsii hastasını içeren bir çalışmada da serum sistatin C seviyesi preeklampitik hastalarda normotansif gebelere göre anlamlı yüksek saptanmış ve üçüncü trimesterde preeklampsiiyi öngörmek için sistatin C eşik değeri %86,3 sensitivite ve %100 spesifisite ile  $0,8$  mg/dL olarak hesaplanmıştır ( $AUC$   $0,934$ , %95 GA  $0,847-0,992$  p

<0,001)(70). Bahsedilen çalışmaların hasta sayıları bizden daha az olsa da, sonuçları bizim çalışmamıza benzer şekilde serum sistatin-C seviyesinin preeklampsisi hastalarında artış gösterdiğini vurgulamaktadır. 2019 yılında yapılan, 27 çalışmadan 2114 kadını içeren bir metaanalizde de, serum sistatin C seviyelerinin preeklampitik gebelerde (n=863) sağlıklı gebeliklere (n=1251) göre anlamlı yüksek olduğu raporlanmıştır (Ortalama fark 0,40 mg/L, %95 CI 0,33-0,46; p <0,001)(8).

Bazı çalışmalar ise preeklampsinin şiddetini belirlemede sistatin C'nin önemini değerlendirmiştir. 2020 yılında pilot bir çalışmada Park ve ark preeklampside şiddeti öngörmede sistatin C ve birkaç biyobelirtecini yerini araştırmıştır. 20 preeklampsisi ve 40 normotansif olmak üzere toplamda 62 gebeyi içeren bu çalışmada şiddetli preeklampside (n=11) sistatin c seviyesi, hafif orta preeklampsiye (n=9) göre yüksek saptansa da anlamlılık elde edilmemiştir (571,5±162,4 vs 442,2±144,1 mg/mL, p=0.079)(6). Biz de hasta sayısı görece fazla olan çalışmamızda şiddetli (n=24) ve hafif orta (n=61) preeklampside sistatin C seviyelerini karşılaştırdık ve benzer şekilde gruplar arasında anlamlı bir fark saptamadık. 2022 yılında 250 preeklampsisi hastasını içeren (157 nonkomplike preeklampsisi, 93 komplike preeklampsisi) bir çalışmada, sistatin-C seviyeleri eklampsisi, pulmoner ödem, akut böbrek yetmezliği, dekolman ve HELLP sendromu ile komplike preeklampsisi hastalarında araştırılmıştır. Ortalama doğum haftasının 35-36 gebelik haftaları olduğu bu çalışmada da komplike ve nonkomplike preeklampsisi gruplarında sistatin C seviyeleri benzer olarak raporlanmıştır (sırasıyla 50.54 (41.03–67.51) ng/mL ve 51,15 (36,26-68,10) ng/mL, p>0,05)(71).

Sistatin C, atılımı sırasında glomerüllerden rahatlıkla filtre edilebilir ve tübüler sekresyona uğramaz. Bu nedenle böbrek fonksiyonları için aday biyobelirteç olarak kullanımı da literatürde araştırma konusu olmuştur(4). Önceki çalışmalarda akut böbrek yetmezliği veya diyabetik hastalarda böbrek yetmezliği gibi renal hasarın teşhisinde bir belirteç olarak etkinliğini gösterilmiştir(72). Yanısıra preeklampsideki renal hasarda da sistatin-C rolü araştırılmıştır. 2020 yılında Gomes ve ark. 26-37 gebelik haftaları arasındaki yaş ve VKİ açısından benzer 38 preeklampitik ve 22 normotansif gebeyi incelemişlerdir(73). Sistatin C seviyelerinin serum üre ve kreatinin ile karşılaştırıldığında % 91,7 AUC ile preeklampsisi için en iyi tanısal performansa sahip olduğu hesaplanmıştır. Ek olarak, serum sistatin C seviyelerinin yaş, cinsiyet,

kas kütlesi ve diyet gibi değişkenlerden etkilenmemesi dolayısıyla da preeklampside renal fonksiyonun değerlendirilmesi için geleneksel biyokimyasal belirteçlere (kreatinin, üre) üstün olduğu söylenebilir(74). Bizim çalışmamızda da gerek hasta gerek kontrol grubunda üre ve kreatinin değerleri normal seviyelerde idi, herhangi bir renal yetmezlik durumu saptanmamıştı ancak sistatin C seviyesi gruplar arasında farklı idi. Ek olarak sistatin C seviyesi preeklampsisi grubunda üre ve kreatinin seviyeleri ile anlamlı pozitif korele saptandı.

Sistatin C'nin renal fonksiyonları değerlendirmedeki rolünün yanısıra hipertansif popülasyonda kardiyovasküler kötü sonuçların prediksyonunda da yeri olduğundan bahsedilmektedir. Yakın zamanlı yapılan bir popülasyon çalışmasında, hipertansif popülasyonda, sistatin C bazlı hesaplanan glomerüler filtrasyon hızının kardiyovasküler morbidite (MI, inme, kalp yetmezliği) ve mortalite için kreatinin bazlı GFR'den daha iyi bir prediktör olduğu raporlanmıştır(75). Yine çeşitli çalışmalarda da serum sistatin C seviyelerinde yükseklik, artmış kardiyovasküler hastalık, kardiyovasküler kötü sonuçlar ve mortalite riskleri ile ilişkili bulunmuştur(76). Gebeliğin hipertansif hastalıklarından biri olan preeklampsisi sonrası bir kadın, normotansif bir gebeye göre artmış kronik hipertansiyon dolayısıyla artmış kardiyovasküler hastalık riskleri ile karşı karşıyadır. Hipertansif bir gebelikten sonra kronik hipertansiyon prevalansı, anne yaşı, gebelikteki hipertansif bozukluğun şiddeti ve doğum sonrası takip süresi gibi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir(77).

Amerikan jinekoloji ve obstetri derneği, gebeliğin hipertansif bozukluklarını, daha sonraki yaşamda sigara içme ve diyabetle aynı düzeyde olacak şekilde, KVH için risk faktörü olarak tanımlamıştır. Ancak preeklampsinin hangi mekanizmalarla artmış KVH riskinin habercisi olduğu hala belirsizdir. Gebeliğin altta yatan subklinik bir kardiyovasküler hastalığı ortaya çıkarıp çıkarmadığı veya preeklampsinin gelecekteki kardiyovasküler hastalığa yol açabilecek vasküler ve/veya metabolik hasara neden olup olmadığı henüz bilinmemektedir(78).

2018 yılında yayınlanan 885 postpartum kadını içeren, postpartum maternal kardiyovasküler riskleri araştıran bir anket çalışmasında, doğumdan bir sonraki gün bakılan serum sistatin C, kardiyovasküler risk ile ilgili belirteçler olan maternal trigliserid, CRP ile pozitif yönde, HDL ile negatif yönde anlamlı korele olduğu

saptanmıştır (HDL için  $r=-0,072$ ,  $p=0,036$ ; TG  $r=0,086$   $p=0,012$ ; CRP  $r=0,081$   $p=0,018$ )(79).

2019 yılında yayınlanan prospektif kohort bir çalışmada, gebelik öncesi VKİ aşırı kilolu veya obez olan 315 hasta (224'ü normotansif, 91'i hipertansif) postpartum sistatin C seviyesi açısından değerlendirilmiştir ve serum sistatin C hipertansif grupta normotansif gruba anlamlı yüksek saptanmıştır (0.81 (0.74–0.87) vs 0.77 (0.70–0.82),  $p<0.01$ ). Ek olarak gebeliğinde preeklampsi tanısı almış kadınlarda ( $n=22$ ) postpartum dönemde sistatin C seviyesinin en yüksek çeyreklikte olduğu hesaplanmıştır. Ek olarak Sistatin Cnin en yüksek çeyreklikte olduğu ( $\geq 0.83$  mg/L) hastalar KVH için orta riskli hastalar olarak tanımlanmıştır(80).

Biz de çalışmamızda literatürde ilk defa, preeklampitik hastalarda gebelikte bakılan serum sistatin C seviyesinin postpartum kardiyovasküler morbiditeyi öngörebilmede yeri olup olmadığını araştırdık. Postpartum 4-6 hafta sonraki kontrollerinde hipertansif durumu devam eden ve antihipertansif tedavi ihtiyacı saptanan hastalar için lojistik regresyon modeli oluşturduk. Ancak ne univariate analizlerde ne de bağımsız değişkenlerin yaş  $>35$ , VKİ  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, sistatin C seviyeleri olarak alındığı multivariate analizlerde, preeklampitik hastalarda postpartum antihipertansif tedavi ihtiyacını belirlemede serum sistatin- C seviyesini anlamlı bir değişken olarak saptayamadık.

Çalışmamızın güçlü yanları prospektif dizayn, görece yüksek katılımcı sayısı, serum örneklerinin gruplar arasında benzer gebelik haftalarında alınması, şiddetli ve hafif-orta preeklampsi için subgrup analizi imkanı olması, hastaların postpartum dönemde de takip edilip antihipertansif tedavi ihtiyacı açısından değerlendirilmesi olarak sayılabilir. Ek olarak çalışmamız preeklampitik gebelerde postpartum kardiyovasküler hastalık durumu ve sistatin C seviyesi ilişkisinin değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır. Bunların yanı sıra, tek merkezli olması, her ne kadar sistatin C seviyesi yaş ve kas kütlesi gibi durumlardan etkilenmiyor olsa da gruplar arasında yaş ve VKİ farkı olması, serum sistatin C seviyesinin postpartum dönemde değerlendirilememiş olması, postpartum takip süresinin 1 yıldan az olması gibi durumlar da çalışmamızın limitasyonlarıdır.

Sonuç olarak, preeklampside serum sistatin-C seviyeleri normotansif gebelerle kıyaslandığında yüksektir. Serum sistatin c preeklampsi öngörüsü için gebeliğin erken

haftalarında potansiyel bir belirteç olarak kullanılabilir. Ek olarak sistatin-C preeklampitik hastalarda postpartum morbiditenin özellikle kardiyovasküler morbiditenin değerlendirilmesi için kullanılabilir. Ancak günlük pratikte hem tarama belirteci olarak kullanılması konusunda hem de kardiyovasküler riskleri belirlemede kullanımı konusunda konsensusa varılabilmesi için çok merkezli popülasyon bazlı randomize kontrollü güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇ

Preeklampside serum Sistatin C seviyeleri normotansif gebelerle kıyaslandığında yüksektir. Serum Sistatin C preeklampsisi öngörüsü için gebeliğin erken haftalarında potansiyel bir belirteç olarak kullanılabilir. Ek olarak Sistatin C preeklampitik hastalarda postpartum morbiditenin özellikle kardiyovasküler morbiditenin değerlendirilmesi için kullanılabilir. Ancak günlük pratikte hem tarama belirteci olarak kullanılması konusunda hem de kardiyovasküler riskleri belirlemede kullanımı konusunda konsensusa varılabilmesi için çok merkezli popülasyon bazlı randomize kontrollü güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKÇA

1. Staff AC. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *J Reprod Immunol*. 2019 Sep;134–135:1–10.
2. 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):1066–74.
3. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function--a review. *Clin Chem Lab Med*. 1999 Apr;37(4):389–95.
4. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002 Aug;40(2):221–6.
5. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J*. 2008 Nov;156(5):918–30.
6. Park YS, Kim Y, Kim HY, Ahn KH, Cho GJ, Hong SC, et al. Serum sFlt-1, cystatin C and cathepsin B are potential severity markers in preeclampsia: a pilot study. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Apr;301(4):955–62.
7. Wattanavaekin K, Kitporntheranunt M, Kreepala C. Cystatin C as a novel predictor of preterm labor in severe preeclampsia. *Kidney Res Clin Pract*. 2018 Dec 1;37(4):338–46.
8. Bellos I, Fitrou G, Daskalakis G, Papantoniou N, Pergialiotis V. Serum cystatin-c as predictive factor of preeclampsia: A meta-analysis of 27 observational studies. *Pregnancy Hypertens*. 2019 Apr;16:97–104.
9. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstetrics and gynecology*. 2020 Jun;135(6):e237–60.
10. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jul;183(1):S1–22.
11. Espinoza J, Vidaeff A, Pettker CM, Simhan H. ACOG PRACTICE BULLETIN Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. 2020.
12. Haddad B, Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Ann Med*. 1999 Aug;31(4):246–52.

13. 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. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med*. 1998 Sep 3;339(10):667–71.
14. F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Jodi S. Dashe, Barbara L. Hoffman, Catherine Y. Spong, Brian M. Casey, In: WILLIAMS OBSTETRIC. 26th ed. 2020. p. 688–730.
15. Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2020 Jun;135(6):1492–5.
16. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016 Apr 19;353:i1753.
17. Webster LM, Conti-Ramsden F, Seed PT, Webb AJ, Nelson-Piercy C, Chappell LC. Impact of Antihypertensive Treatment on Maternal and Perinatal Outcomes in Pregnancy Complicated by Chronic Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017 May 17;6(5).
18. Castles A, Adams EK, Melvin CL, Kelsch C, Boulton ML. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. *Am J Prev Med*. 1999 Apr;16(3):208–15.
19. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009 Jun;33(3):130–7.
20. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA*. 2002 Jun 26;287(24):3183–6.
21. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994 Aug;101(8):669–74.
22. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Mar;204(3):193–201.
23. Ahmed SI, Thomas AL, Steward WP. Vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibition by small molecules. *J Chemother*. 2004 Nov;16 Suppl 4:59–63.

24. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003 Mar;111(5):649–58.
25. Giannakou K, Evangelou E, Papatheodorou SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jun;51(6):720–30.
26. Saftlas AF, Rubenstein L, Prater K, Harland KK, Field E, Triche EW. Cumulative exposure to paternal seminal fluid prior to conception and subsequent risk of preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2014 Mar;101–102:104–10.
27. Robillard PY, Hulsey TC, Périanin J, Janky E, Miri EH, Papiernik E. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet*. 1994 Oct 8;344(8928):973–5.
28. Moore-Maxwell CA, Robboy SJ. Placental site trophoblastic tumor arising from antecedent molar pregnancy. *Gynecol Oncol*. 2004 Feb;92(2):708–12.
29. Loke YW, King A. Immunology of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000 Oct;14(5):827–37.
30. Cincotta RB, Brennecke SP. Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998 Jan;60(1):23–7.
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 Sep;193(3 Pt 2):965–72.
32. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005 Mar 12;330(7491):565.
33. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med*. 2001 Mar 22;344(12):867–72.
34. Carroli G, Merialdi M, Wojdyla D, Abalos E, Campodonico L, Yao SE, et al. Effects of calcium supplementation on uteroplacental and fetoplacental blood flow in low-calcium-intake mothers: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Jan;202(1):45.e1-9.

35. Moretti M, Phillips M, Abouzeid A, Cataneo RN, Greenberg J. Increased breath markers of oxidative stress in normal pregnancy and in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 May;190(5):1184–90.
36. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Preeclampsia is associated with persistent postpartum cardiovascular impairment. *Hypertension.* 2011 Oct;58(4):709–15.
37. Burrows RF, Hunter DJ, Andrew M, Kelton JG. A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. *Obstetrics and gynecology.* 1987 Sep;70(3 Pt 1):334–8.
38. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Feb;166(2):117–23.
39. Conrad KP, Davison JM. The renal circulation in normal pregnancy and preeclampsia: is there a place for relaxin? *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014 May 15;306(10):F1121-35.
40. Cornelis T, Odutayo A, Keunen J, Hladunewich M. The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2011 Jan;31(1):4–14.
41. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013 May;20(3):209–14.
42. Ferrazzani S, Caruso A, De Carolis S, Martino I V, Mancuso S. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Feb;162(2):366–71.
43. Ileki J V, Reddy UM, Roberts JM. Preeclampsia--a pressing problem: an executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Reprod Sci.* 2007 Sep;14(6):508–23.
44. Hepburn IS, Schade RR. Pregnancy-associated liver disorders. *Dig Dis Sci.* 2008 Sep;53(9):2334–58.
45. Carlson KL, Bader CL. Ruptured subcapsular liver hematoma in pregnancy: a case report of nonsurgical management. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Feb;190(2):558–60.
46. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstetrics and gynecology.* 2008 Aug;112(2 Pt 1):359–72.

47. Wortelboer EJ, Koster MPH, Cuckle HS, Stoutenbeek PH, Schielen PCJI, Visser GHA. First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia. *BJOG*. 2010 Oct;117(11):1384–9.
48. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004 Feb 12;350(7):672–83.
49. Gangaram R, Naicker M, Moodley J. Accuracy of the spot urinary microalbumin:creatinine ratio and visual dipsticks in hypertensive pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Jun;144(2):146–8.
50. Beazley D, Ahokas R, Livingston J, Griggs M, Sibai BM. Vitamin C and E supplementation in women at high risk for preeclampsia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Feb;192(2):520–1.
51. Sibai BM. First-trimester screening with combined maternal clinical factors, biophysical and biomarkers to predict preterm pre-eclampsia and hypertensive disorders: are they ready for clinical use? *BJOG*. 2015 Feb;122(3):282–3.
52. Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, Rosenthal T, Ruppin E, Tamarkin M, et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med*. 1989 Aug 10;321(6):351–6.
53. Dekker GA, Sibai BM. Low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation: rationale, mechanisms, and clinical trials. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Jan;168(1 Pt 1):214–27.
54. De Paco C, Kametas N, Rencoret G, Strobl I, Nicolaides KH. Maternal cardiac output between 11 and 13 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia and small for gestational age. *Obstetrics and gynecology*. 2008 Feb;111(2 Pt 1):292–300.
55. Langenveld J, Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG, van Kaam AH, Groen H, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia between 34 and 37 weeks' gestation (HYPITAT-II): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011 Jul 7;11:50.

56. Hall DR, Odendaal HJ, Steyn DW, Grové D. Urinary protein excretion and expectant management of early onset, severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002 Apr;77(1):1–6.
57. Heard AR, Dekker GA, Chan A, Jacobs DJ, Vreeburg SA, Priest KR. Hypertension during pregnancy in South Australia, part 1: pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2004 Oct;44(5):404–9.
58. Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Jun;196(6):514.e1-9.
59. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 31;2013(7):CD001449.
60. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jun;190(6):1520–6.
61. Lu JF, Nightingale CH. Magnesium sulfate in eclampsia and pre-eclampsia: pharmacokinetic principles. *Clin Pharmacokinet.* 2000 Apr;38(4):305–14.
62. Duley L. Magnesium sulphate regimens for women with eclampsia: messages from the Collaborative Eclampsia Trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996 Feb;103(2):103–5.
63. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem.* 2002 May;48(5):699–707.
64. Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen H, Hansen LG. Reference interval for serum cystatin C in children. *Clin Chem.* 1999 Oct;45(10):1856–8.
65. Luo J, Wang LP, Hu HF, Zhang L, Li YL, Ai LM, et al. Cystatin C and cardiovascular or all-cause mortality risk in the general population: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2015 Oct 23;450:39–45.
66. Saxena AR, Karumanchi SA, Fan SL, Horowitz GL, Hollenberg NK, Graves SW, et al. Correlation of Cystatin-C with Glomerular Filtration Rate by Inulin Clearance in Pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2012 Feb 18;31(1):22–30.
67. Kristensen K, Larsson I, Hansson SR. Increased cystatin C expression in the pre-eclamptic placenta. *Mol Hum Reprod.* 2007 Mar;13(3):189–95.
68. Strevens H, Wide-Swensson D, Grubb A. Serum cystatin C is a better marker for preeclampsia than serum creatinine or serum urate. *Scand J Clin Lab Invest.* 2001;61(7):575–80.

69. Saleh S, Antoniou A, Harrington K, Aquilina J. Second trimester maternal serum cystatin C levels in preeclamptic and normotensive pregnancies: A small case-control study. *Hypertens Pregnancy*. 2010 Jan;29(1):112–9.
70. Alshannag F, Zaki RMM, Hemida E, ElBakry MMM, Noureldeen AFH. Endostatin and Cystatin C as Potential Biomarkers for Early Prediction of Preeclampsia. *ACS Omega*. 2023 Nov 14;8(45):42776–86.
71. Keepanasseril A, Bharathi V, Bobby Z, Kar SS, Parameswaran S, Pillai AA, et al. Serum biomarkers of maternal morbidity and adverse outcome in severe pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022 Mar;270:190–4.
72. Yong Z, Pei X, Zhu B, Yuan H, Zhao W. Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: a meta-analysis of prospective cohort trials. *Sci Rep*. 2017 Jan 23;7:41012.
73. Gomes HCDS, Cabral ACV, Andrade SP, Leite HV, Teixeira PG, Campos PP, et al. Cystatin C as an indicator of renal damage in pre-eclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2020 Aug;39(3):308–13.
74. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*. 2004 Apr;65(4):1416–21.
75. Garcia-Carretero R, Vigil-Medina L, Barquero-Perez O, Goya-Esteban R, Mora-Jimenez I, Soguero-Ruiz C, et al. Cystatin C as a predictor of cardiovascular outcomes in a hypertensive population. *J Hum Hypertens*. 2017 Dec;31(12):801–7.
76. Yang S, Song L, Zhao L, Dong P, Lai L, Wang H. Predictive value of cystatin C in people with suspected or established coronary artery disease: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2017 Aug;263:60–7.
77. Benschop L, Duvekot JJ, Versmissen J, van Broekhoven V, Steegers EAP, Roeters van Lennep JE. Blood Pressure Profile 1 Year After Severe Preeclampsia. *Hypertension*. 2018 Mar;71(3):491–8.
78. Graves CR, Davis SF. Cardiovascular Complications in Pregnancy: It Is Time for Action. *Circulation*. 2018 Mar 20;137(12):1213–5.
79. Rothenbacher D, Braig S, Logan CA, Feike G, Müller M, Koenig W, et al. Association of maternal uric acid and cystatin C serum concentrations with maternal

and neonatal cardiovascular risk markers and neonatal body composition: The Ulm SPATZ Health Study. PLoS One. 2018;13(7):e0200470.

80. Hauspurg A, Countouris ME, Jeyabalan A, Hubel CA, Roberts JM, Schwarz EB, et al. Risk of hypertension and abnormal biomarkers in the first year postpartum associated with hypertensive disorders of pregnancy among overweight and obese women. Pregnancy Hypertens. 2019 Jan;15:1–6.

