



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU
ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**PREEKLAMPSİ TANISI ALMIŞ GEBELERDE SERUM
LAMİNİN DÜZEYİNİN OBSTETRİK SONUÇLARA ETKİSİ**

Dr. Hale Özer Çaltek

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/ 2022



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU
ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**PREEKLAMPSİ TANISI ALMIŞ GEBELERDE SERUM
LAMİNİN DŐZEYİNİN OBSTETRİK SONUÇLARA ETKİSİ**

Dr. Hale zer altek

Tez Danıőmanı: Op. Dr. Başak Cıngilloğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/ 2022

TEŞEKKÜR

Kadın hastalıkları ve doğum uzmanlık eğitimi boyunca mesleki bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve eğitimime büyük katkıları olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Veli Mihmanlı'ya;

Tanıdığım günden itibaren her türlü desteği gösteren hocam Prof. Dr. Özgür Akbayır'a, tez yazım süresince desteklerini benden esirgemeyen tez danışmanım Op. Dr. Başak Cıngıllıoğlu'na, bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan Op. Dr. Miraç Özalp'e ve Doç. Dr. Enis Özkaya'ya;

Uzmanlık eğitim süresince klinik tecrübeleriyle mesleki gelişmeme katkıları bulunan ve her zaman bir abla/abi gibi hissettiren Op. Dr. Ahmet Kılıçkaya, Op. Dr. Nazire Erarslan, Op. Dr. Emine Paşmakoğlu, Op. Dr. Arman Kegam Yeramyan, Op. Dr. Nur Çetinkaya, Op. Dr. Simten Genç, Op. Dr. Erhan Aktürk, Op. Dr. Neslihan Bademler, Op. Dr. Nedim Tokgözoğlu, Op. Dr. Dilasa Pala Köse, Op. Dr. Helin Bağcı, Op. Dr. Betül Alptekin, Op. Dr. Hicran Şirinoğlu, Op. Dr. Turhan Özkan, Op. Dr. Aydın Kılınç, Op. Dr. Burak Arslan ve Op. Dr. Tansel Çakır'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız, tüm kıdemlilerime ve hala asistanlık eğitimi devam etmekte olan arkadaşlarıma;

Tüm hayatım boyunca en büyük destekçilerim olan ve bugünlere gelmemde katkıları olan annem, babam, abim ve ablama;

4 yıllık asistanlık hayatımın her gününün güzel geçmesini sağlayan, her türlü zorluğu beraber aştığım, sevinçlerimi paylaştığım; asistanlık hayatımın bana kazandırdığı en güzel kişi, eş kıdemim, hayat arkadaşım Dr. Neçirvan Çağdaş Çaltek'e;

Teşekkür ederim.

Dr. Hale Özer Çaltek

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Patofizyoloji.....	2
2.1.1. Plasentanın Anormal Gelişimi.....	2
2.1.2. Anormal Trofoblast İnvazyonu.....	3
2.1.3. Plasental Hipoperfüzyon, hipoksi ve iskemi.....	4
2.1.4. İmmünolojik Faktörler.....	5
2.1.5. Genetik Faktörler.....	6
2.1.6. Çevresel Faktörler.....	6
2.1.7. Enflamasyon.....	7
2.1.8. Endotel Hücre Disfonksiyonu	7
2.2. Gebelikte Hipertansiyon Sınıflandırması.....	8
2.2.1. Kronik Hipertansiyon.....	8
2.2.2. Superimpoze Preeklampsi.....	8
2.2.3. Gestasyonel Hipertansiyon.....	9
2.2.4. Preeklampsi.....	9
2.2.4.1. Şiddetli Özellikler Gösteren Preeklampsi.....	10
2.2.4.2. HELLP.....	10
2.2.4.3. Eklampsi.....	11
2.3. Risk Faktörleri.....	12
2.4. Preeklampside Klinik ve Labaratuar Bulgular.....	13
2.5. Preeklampsi Tarama ve Önleme.....	14
2.6. Preeklampsinin Klinik Yönetimi ve Tedavisi.....	16
2.6.1. Şiddetli Özellikler Göstermeyen Preeklampsi.....	16
2.6.2. Şiddetli Özellikler Gösteren Preeklampsi.....	17

2.7. Doğum Şekli.....	18
3. LAMİNİN	19
4.MATERYAL VE METOD.....	21
4.1. Verilerin Toplanması.....	22
4.2. İstatiksel Yöntem.....	22
5. BULGULAR.....	23
6. TARTIŞMA.....	27
7. SONUÇ	31
8.KAYNAKÇA.....	32





ÖZET

Giriş: Preeklampsi gebeliğe özgü ciddi maternal ve neonatal komplikasyonlar ile seyreden bir durumdur. Patofizyolojisi hala net aydınlatılamamıştır. Tüm gebeliklerin %8'ini etkilemektedir. Dünyada maternal mortalitenin önemli sebeplerinden biridir.

Amaç: Lamininler, ekstraselüler matriks ve hücre yüzeyleri ile etkileşime girerek adezyon, migrasyon, apoptoz ve farklılaşmada gibi çeşitli hücre fonksiyonlarda görev alan bir glikoproteindir. Çalışmamızdaki amaç preeklampsi tanısı almış gebeler ile normotansif sağlıklı gebelerin serum laminin düzeylerini karşılaştırarak, serum laminin düzeyi ile maternal ve fetal klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Mayıs 2021 ve Mayıs 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 24- 37 haftalar arasında ek hastalığı bulunmayan 138 gebe çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubu preeklampsi tanısı almış 62 gebeden, kontrol grubu ise normotansif 76 gebeden oluşmaktaydı. Olguların demografik, klinik, laboratuvar ve serum laminin parametreleri prospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda preeklampsi ve kontrol grubu arasında yaş, gravida, parite ve vücut kitle indeksi arasında anlamlı fark yoktu. Preeklampsi grubunda ortalama arteriyel basınç ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi gereksiniminin daha yüksek olduğu görüldü (p: .000). Preeklampsi grubunda doğum haftası, doğum ağırlığı, umbilikal kord pH'sı ve 5.dakika APGAR skoru kontrol grubuna göre anlamlı daha düşük bulundu (sırasıyla, p: .000, p: .000, p: .021, p: .004). Laboratuvar parametreleri incelendiğinde, preeklampsi grubunun hemoglobin, trombosit, ALT, AST değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmadı. Preeklampsi grubunda üre ve kreatinin değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla p: .038 ve p: .007). Serum laminin değerlerinin preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi (p: .001) Maternal serum laminin seviyelerinin demografik ve klinik parametrelerle korelasyonu incelendiğinde, lamininin ortalama arteriyel basınç ve proteinüri miktarı ile anlamlı pozitif korelasyon

gösterdiği (sırasıyla p: .005, p: .000), umbilikal kord pH'sı ve doğum haftası ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği (sırasıyla, p: .000, p: .004) bulundu. Maternal yaş, VKI, doğum ağırlığı ve 5. Dakika APGAR skoru ile serum laminin seviyeleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Preeklampsi subgrupları incelendiğinde erken başlangıçlı preeklampsi grubunda, geç başlangıçlı preeklampsi ve kontrol grubuna göre maternal serum laminin seviyelerinin kontrol grubundan anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. (p: .007).

Sonuç: Preeklampsi tanısı almış gebelerde normotansif kontrol grubuna göre serum laminin düzeyleri anlamlı artmış olarak saptandı. Çalışmamızda erken başlangıçlı preeklampside, geç başlangıçlı preeklampsi ve kontrol grubuna göre serum laminin düzeyi daha yüksek saptandır.

Anahtar kelimeler: preeklampsi, laminin, maternal, gebelik

ABSTRACT

Introduction: Preeclampsia is a pregnancy-specific condition with serious maternal and neonatal complications. Its pathophysiology is still not clearly elucidated. It affects 8% of all pregnancies. It is one of the important causes of maternal mortality in the world.

Aim: Laminins are a glycoprotein involved in various cellular functions such as adhesion, migration, apoptosis and differentiation by interacting with the extracellular matrix and cell surfaces. The aim of our study is to compare the serum laminin levels of pregnant women diagnosed with preeclampsia and normotensive healthy pregnant women, and to investigate the relationship between serum laminin level and maternal and fetal clinical and laboratory parameters.

Materials and Methods: Between May 2021 and May 2022, 138 pregnant women between 24-37 weeks of gestation who did not have any additional disease in Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic were included in the study. The study group consisted of 62 pregnant women diagnosed with preeclampsia, and the control group consisted of 76 normotensive pregnant women. Demographic, clinical, laboratory and serum laminin parameters of the cases are evaluated prospectively.

Results: In our study, no significant difference was observed between the preeclampsia and control groups in terms of age, gravida, parity and body mass indeks. It was observed that mean arterial pressure and neonatal intensive care unit requirement were higher in the preeclampsia group (p: .000). Gestational week at birth, birth weight, umbilical cord pH and 5th minute APGAR score were found to be significantly lower in the preeclampsia group than in the control group (respectively, p: .000, p: .000, p: .021, p: .004). When the laboratory parameters were examined, no significant difference was found in the hemoglobin, thrombocyte, ALT and AST values of the preeclampsia group compared to the control group. Urea and creatinine values were found to be higher in the preeclampsia group than in the control group (p: .038 and p: .007, respectively). Serum laminin values were found to be significantly higher in the preeclampsia group than in the control group (p: .001). When the correlation of maternal serum laminin levels with demographic and clinical parameters was examined, laminin showed a significant positive correlation with the mean arterial pressure and the amount of proteinuria (respectively, p: .005, p: .000), significantly negative

correlation with umbilical cord pH and gestational week (p: .000, p: .004, respectively). There was no significant difference between maternal age, BMI, birth weight and 5th minute APGAR score and serum laminin levels. When the preeclampsia subgroups were examined, it was observed that maternal serum laminin levels were significantly higher in the early-onset preeclampsia group compared to the late-onset preeclampsia and control groups. (p: .007).

Conclusion: Serum laminin levels were found to be significantly increased in pregnant women diagnosed with preeclampsia compared to normotensive control group. In our study, serum laminin level was found to be higher in early-onset preeclampsia compared to late-onset preeclampsia and control group.

Keywords: preeclampsia, laminin, maternal, pregnancy



KISALTMALAR

AFP: Alfa-fetoprotein
ALT/AST: Alanin aminotransferaz /Aspartat aminotransferaz
APGAR: Apperance, Pulse, Grimace, Aktivitey, Respiration
aPTT/PT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı/Protrombin zamanı
cf-DNA: Cell free Deoksiribonükleik asit
DIC: Dissemine intravasküler koagülopati
DNA/RNA: Deoksiribonükleik asit/Ribonükleik asit
FGR: Fetal Growth Restriction
GFR: Glomerular filtratation rate
Hb: Hemoglobin
HELLP: Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
HLA: Human Leukocyte Antigen
IFN: İnterferon
IL: İnterlökin
IVF: İnvitro Fertilizasyon
LN: Laminin
LDH: Laktat dehidrojenaz
MAP: Ortalama arteryal basınç
MR: Manyetik Rezonans
MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz
NO: Nitrik Oksit
NST: Non-stress test
PAI-1: Plazmonijen aktivator inhibitör-1
sEng: soluble endoglin
sFlt/PlGF: soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor
TGF: Transforming Growth Factor
TNF: Tümör Nekroz Faktör
tPA: Doku plazminojen aktivatörü
USG: Ultrasonografi
VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKI: Vücut kitle indeksi
vWF: von Willebrand Faktör

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Preeklampsi tanı kriterleri.....	10
Tablo 2. Preeklampsi gelişiminde artmış risk ile ilişkilendirilen klinik durumlar.....	13
Tablo 3. Doğum kararı verilmesi gereken maternal ve fetal durumlar.....	18
Tablo 4. Olguların demografik, biyokimyasal ve klinik parametrelerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo 5 Olguların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.....	24
Tablo 6. Preeklampsi subgrupları ve kontrol grubu arasında Laminin seviyelerinin karşılaştırılması.....	24
Tablo 7. Tüm gruplarda laminin ile demografik ve klinik parametrelerinin korelasyonu..	25



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Normal gebelik ve preeklampside spiral arterlerin dönüşümü	3
Şekil 2. Sitotrofoblastların normal gebelik ve preeklampside invazyonunun şematik gösterimi.....	4
Şekil 3: Laminin molekülleri.....	19
Şekil 4. Preeklampsi ve kontrol grubunun serum laminin düzeyleri.....	25
Şekil 5. Serum laminin değerleri için ROC eğrisi.....	26



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi, tüm gebeliklerin 2-8 % inde izlenen, maternal, fetal ve neonatal morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerinden biridir. Gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan, 140/90 ve üzerindeki tansiyon yüksekliği ve proteinüri, veya proteinüri olmaksızın tansiyon yüksekliğine eşlik eden end-organ hasarı olarak tanımlanan bir sendromdur. Bilinen tedavisi doğumdur (1).

Preeklampsinin patofizyolojisi hala kesin bir sebebe bağlanamamıştır. Uygunsuz spiral arter yeniden yapılanması, uteroplasental hipoperfüzyon ile ilişkili sitotroblastik invazyon ve iskemik plasentadan maternal dolaşıma salınan antianjiyogenik faktörlerin yarattığı endotelial hasarın preeklampsinin patofizyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir. Ayrıca preeklampside endotelial disfonksiyon neticesinde inflamatuvar sitokinlerde artış görülmektedir. Bunların sonucu olarak gebelikte hipertansiyon görülebilmektedir (2).

Uterus desiduasının ve maternal vasküler sistemin trofoblast invazyonu, başarılı embriyo implantasyonu için gereklidir ve lamininler bu çok aşamalı süreçte kritik öneme sahiptir. Preeklampsi patofizyolojisinin tam olarak anlaşılmasına rağmen, yetersiz spiral arter yeniden şekillenmesi ve endotel disfonksiyonu olduğu düşünülmektedir (2).

Lamininler, bazal membranı oluşturan bir glikoprotein ailesidir. Hücre yüzeyleri, kollajen IV, heparan sülfat ile adezyonla bazal membranın bütünlüğünü sağlamaktadır. Lamininler implantasyon ve plasentasyonu düzenlemek için hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşime girerek hücre içi sinyalleri tetikler (3).

Plasenta bazal membrandan zengin bir organdır. Yapılan bazı çalışmalarda artan plasenta hacmi ile birlikte gebelikte serum laminin değerlerinin arttığı ve 3. trimesterde plato çizerek yüksek seviyelerde kaldığı, doğumla birlikte azaldığı izlenmiştir. Preeklampitik gebelerde serum laminin düzeyinin, sağlıklı gebelere oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (4).

Bu çalışmamızda preeklampsi tanısı almış ve normotansif gebelerin serum laminin düzeyini karşılaştırdık. Bu çalışma ile serum laminin düzeyinin preeklampitik ve normotansif gebeler arasındaki düzeyini karşılaştırmak ve neonatal sonuçlara etkisini araştırmayı planladık.

2.GENEL BİLGİLER

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra gelişen yeni başlangıçlı tansiyon yüksekliği ve ona eşlik eden proteinüri veya proteinüri olmaksızın gelişen end organ hasarı ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. Tüm gebeliklerin 2-8% sini etkilemektedir. Etkin tedavisi doğumdur (1).

Preeklampsi tanısı almış gebeliklerin yaklaşık 90% si geç preterm (34-37 hafta), term(37 hafta sonrası) ve postpartum (42 hafta ve sonrası) dönemde ortaya çıkmaktadır. 10% u ise 34. gebelik haftasından önce ortaya çıkmaktadır. Erken başlangıçlı preeklampsi, preeklampsinin tüm riskleri ile birlikte prematürite ile ilgili yüksek neonatal riskleri de taşımaktadır. Uzun dönemde preeklampsi hastaları kardiyovasküler ve renal hastalıklar açısından risk taşımaktadır (5).

Daha önce geçirilmiş preeklampsi öyküsü, çoğul gebelik, nulliparite, ileri anne yaşı, kronik böbrek hastalığı ve bazı otoimmün hastalıklar preeklampsi riskini arttırmaktadır (1).

2.1. PATOFİZYOLOJİ

Preeklampsinin patofizyolojisi hem maternal hem de fetal/plasental faktörleri içerir. Gebeliğin erken döneminde plasental vasküler gelişimindeki anormallikler, plasental yetersiz perfüzyon ve buna bağlı hipoksi veya iskemi ile sonuçlanabilir, bu da daha sonra maternal sistemik endotelyal fonksiyonu değiştiren ve hipertansiyona ve hastalığın diğer belirtilerine (hematolojik) neden olan antianjiyogenik faktörlerin maternal dolaşıma salınmasına yol açar.

Kronik uteroplazental iskemi, immün maladaptasyon, genetik faktörler, artmış trofoblast apoptozu veya nekrozu, trofoblastlara karşı oluşan artmış inflamatuvar yanıt preeklampsi patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır (1).

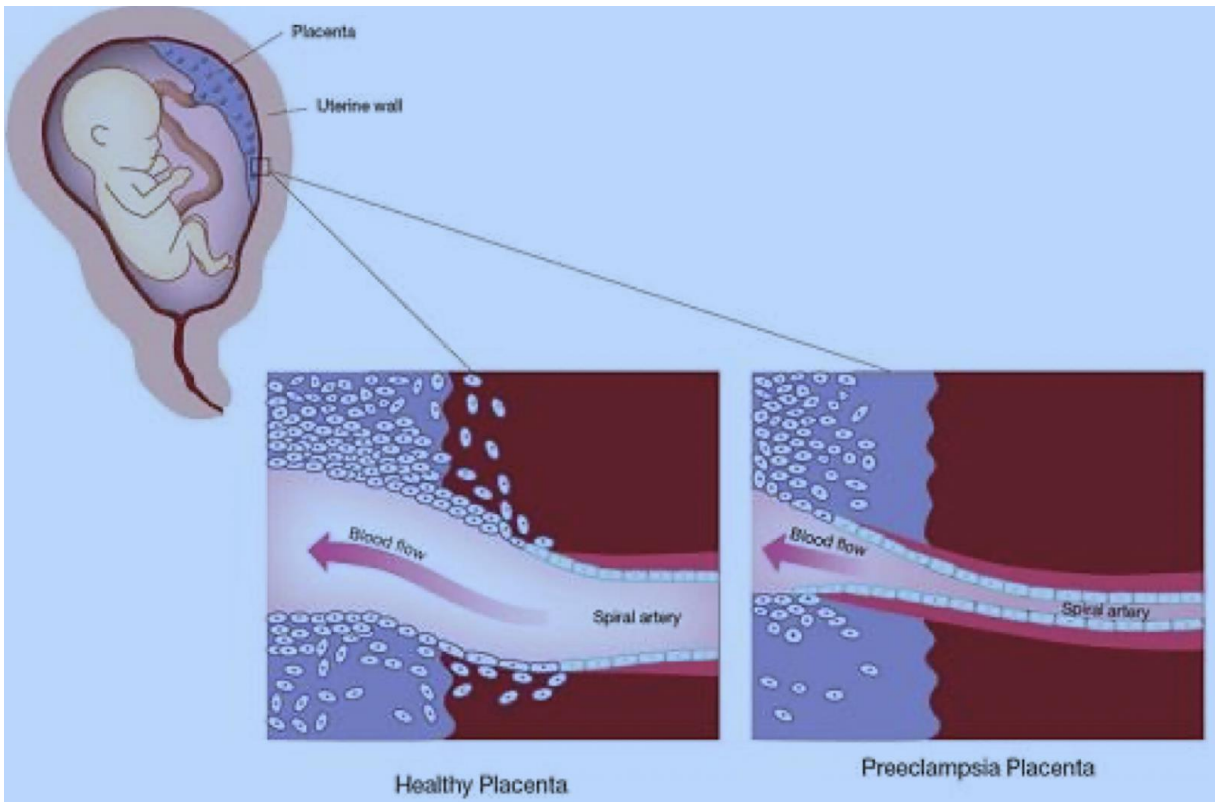
Preeklampsinin nedenleri hala bilinmemekle birlikte, plasentanın büyük rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalık, fetüsün olmadığı mol hidatiformda ortaya çıkabilir ve doğumda plasentanın çıkarılması preeklampsiyi iyileştirir (6).

2.1.1. PLASENTANIN ANORMAL GELİŞİMİ

Normal gebeliklerde, gelişmekte olan plasentanın sitotrofoblast hücreleri, desidua ve myometriyumun bir kısmı boyunca göç ederek, fetüse kan sağlayan uterin arterin terminal dalları olan maternal spiral arterlerin endoteline invaze olurlar. Bu damarlar küçük müküller

arteriollerden düşük dirençli büyük kapasiteli damarlara dönüşerek, plasentaya kan akışını büyük ölçüde artırmaktadır. Spiral arterlerin yeniden şekillenmesi muhtemelen ilk trimesterin sonlarında başlar ve 18 ila 20. gebelik haftalarında tamamlanır (6).

Preeklampside sitotrofoblast hücreleri spiral arterlerin desidual kısmına infiltre olur ancak myometrial segmente penetre olmaz. Bunun sonucunda spiral arterler, büyük, kıvrımlı damarlara dönüşemezler ve gebelikte olması gereken düşük direnç sağlanamadığından plasental hipoperfüzyona neden olur (7). Bu hatalı gelişen plasenta, ikinci trimester fetal ölüm, fetal büyüme kısıtlılığı, preeklampsisi, dekolman plasenta, preterm erken membran rüptürü ve preterm eylem gibi birçok istenmeyen gebelik sonucuna neden olabilir (8).

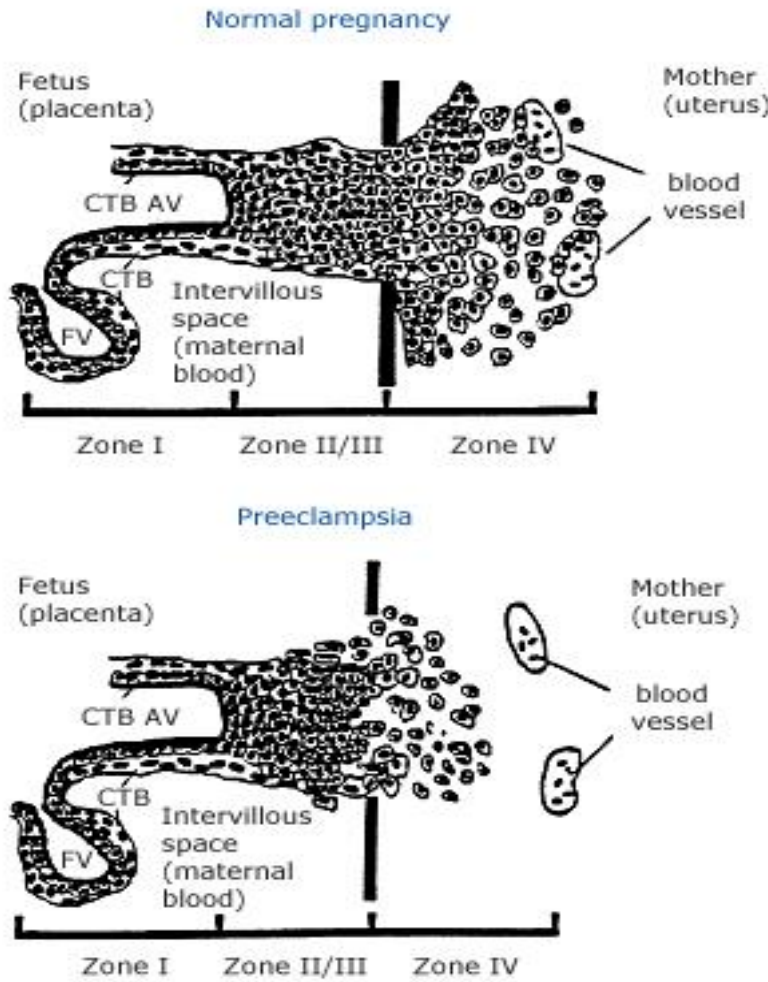


Şekil 1. Normal gebelik ve preeklampside spiral arterlerin dönüşümü

2.1.2 Anormal Trofoblast İnvazyonu

Trofoblastlardaki kusurlu farklılaşma invazyon kusurunun diğer bir olası sebebidir (9). Endotelial invazyon sırasında trofoblast farklılaşması, sitokinler, adezyon molekülleri, hücre dışı matriks molekülleri, metalloproteinazlar ve sınıf Ib majör histo-uyumluluk kompleksi molekülü HLA-G dahil olmak üzere bir dizi farklı molekül sınıfının ekspresyonundaki değişikliklerle sağlanır (10). Uterusu invaze eden plasental sitotrofoblastlar, epitelyal

kökenlerinin karakteristiği olan adezyon reseptörlerinin ekspresyonunu down regüle ederek ve vasküler hücreler tarafından eksprese edilen adezyon reseptörlerinin ekspresyonunu up regüle ederek düzenler. Bu dönüşümün, sitotrofoblastların uterus spiral arteriyollerini invaze ettiği endovasküler invazyon için kritik olabileceğini düşünülmektedir. Bir çalışmada , endovasküler invazyonun yetersiz olan preeklampside sitotrofoblastların bir vasküler adezyon fenotipi benimsemediği hipotezini test edilmiştir. Preeklampside, sitotrofoblastlar, integrin, kadherin ve Ig süper aile üyeleri dahil olmak üzere bu moleküllerin birçoğunu eksprese edemezler. Bu sonuçlar, preeklampsinin, sitotrofoblastların bir vasküler adezyon fenotipini taklit etmedeki başarısızlığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu anormalliğin fonksiyonel sonuçları bilinmemektedir, ancak sitotrofoblast endovasküler invazyonunu ve uterin arteriyol yeniden şekillenmesini olumsuz etkilemesi ve böylece maternal-fetal arayüze kan akışını azalttığı düşünülmektedir (11).



Şekil 2. Sitotrofoblastların normal gebelik ve preeklampside invazyonunun şematik gösterimi

2.1.3. PLASENTAL HİPOPERFÜZYON, HİPOKSİ VE İSKEMİSİ

Hipoperfüzyon anormal plasental gelişimin hem nedeni hem de sonucu olabilir. Bu konuda yapılan bir hayvan deneyinde, in vitro olarak uteroplasental kan akımı azaltılmış ratlarda kan basıncında artış ve proteinüri gibi preeklampsi benzeri semptomlar gösterdiği izlenmiştir (12). Hipertansiyon, diyabet, sistemik lupus eritematozus, renal hastalıklar gibi vasküler yetmezlikle ilişkili tıbbi durumlar anormal plasentasyon ve preeklampsi riskini artırmaktadır. Plasental kan akışının, plasenta kütlesine göre uygun şekilde artmadığı obstetrik durumlar (örneğin, mol hidatiform, hidrops fetalis, diabetes mellitus, çoğul gebelik) plasental iskemi ve preeklampsi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (13).

Yapılan bir çalışmada, yüksek irtifada yaşayan kadınlarda uteroplasental kan akımının azaldığı diğer koşullar gibi normal vaskülarizasyonun bozulduğu ve yüksek irtifada preeklampsi insidansının arttığı gösterilmiştir (14).

2.1.4 İMMÜNOLOJİK FAKTÖRLER

Paternal/Fetal antijenlere daha önceden maruz kalma preeklampsi riskini azalttığı düşünülmektedir. Semendeki paternal antijenlere uzun süreli maruz kalmış kadınlarda fetusa karşı maternal tolerans arttığı, başarılı implantasyon ve plasentasyonu kolaylaştırdığı ileri sürülmektedir. Nullipar kadınlar, iki gebelik arası partner değiştiren kadınlar, gebelik aralıkları uzun olan, bariyer kontraseptif yöntemler kullananlar veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu yoluyla gebe kalan kadınlar, bazı çalışmalarda paternal antijenlerine daha az maruz kaldığı için preeklampsi gelişme riskleri daha yüksektir (15,16).

Oosit bağıışı ile gebe kalan kadınlar, diğer yardımcı üreme teknikleriyle gebe kalan kadınlara göre iki kat; spontan gebeliği olan kadınlara göre dört kat preeklampsi riski taşıdığı bazı meta-analizlerle saptanmıştır. Anne ve fetüs arasındaki immünolojik intoleransın preeklampsi patogeneğinde rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir (15,16).

Preeklampside, otoimmün hastalıklarda ilişkili olarak görülen birçok özellik gözlenmektedir. Allogreft reddi ve graft versus host hastalığı gibi otoimmün hastalıklarda izlenen birçok klinik ve laboratuvar özellik preeklampside de izlendiği görülmüştür (17) .

Ekstravillöz trofoblastlar ve NK hücrelerinin arasındaki etkileşimler plasentasyonu etkilediği varsayılmıştır. Preeklampside en karakteristik immünolojik bulgu, hem doğal hem de adaptif immün sistemin aktivasyonudur. Aktive nötrofiller, monositler ve NK hücreleri, endotelial disfonksiyonu indükleyen inflamasyonu başlatır ve aktive edilmiş T hücreleri, fetüse karşı intolerans oluşturur.

Normal gebeliklerde T- helper 2 hücreleri, T-helper 1'e göre baskındır. T-helper 1 savunma hücrelerinin ürettiği TNF-alfa, IFN-gamma, TNF-beta tip 1 sitokinler olarak , T-helper 2 hücrelerinin ürettiği IL-4, IL-5, IL-13 tip 2 sitokinler olarak sınıflandırılır. Preeklampside inflamasyonu tetikleyen tip 1 sitokinlerin üretimi artarken, inflamasyonu düzenleyen tip 2 sitokinlerin üretiminin ise baskılandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (18,19).

2.1.5 GENETİK FAKTÖRLER

Çoğu preeklampsisi vakası hiçbir risk faktörü ve genetik alt yapısı olmadan görülmektedir. Bununla birlikte preeklampsinin etyopatogenezisinde genetik faktörlerin etkili olduğu gösterilmiştir. Preeklampsisi tanısı almış gebelerin çocuklarında preeklampsisi riski daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Kız kardeşin preeklampsisi tanısı almış olması da bu çalışmaya göre risk faktörlerinden birisidir. Bu kadınlarda preeklampsisi gelişme riski 2 kat daha fazladır (20) .

Monozigot ikizlerin birinde preeklampsisi görüldüğünde diğerinde görülme riski daha fazlayken; dikoryonik diamiyotik ikizlerde bu oranın daha düşük olduğu görülmüştür. Fetüste trizomi 13 saptanan gebelerde normal gebelere ve diğer trizomilere oranla daha fazla preeklampsisi görüldüğü saptanmıştır. sFlt-1 ve Flt-1 genleri kromozom 13 üzerinde taşınmaktadır. Trizomi 13 gibi kromozom duplikasyonlarının olduğu durumlarda bu genin protein ürünleri daha fazla üretilir. Preeklampside sFlt-1/PIGF oranı artmıştır (21).

2.1.6 ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Gebelikte ve prekonsepsiyonel dönemde hayat tarzı ve beslenme düzenindeki bazı faktörler preeklampsisi insidansını arttığı düşünülmektedir. Gebelikte düşük kalsiyum alımı, VKI'nin 30 un üzerinde olması, IVF gebelik preeklampsiyi arttırdığı bilinen çevresel risk faktörleridir (22). Yapılan çalışmalarda folik asit desteği, sodyum kısıtlaması, C, E ve D vitaminlerinin kullanımı, balık yağı kullanımı gibi ürünlerin preeklampsiyi azalttığına dair birçok çalışma yapılmıştır fakat kanıtlar yetersizdir. Yatak istirahati artık önerilmemektedir. Risk faktörü olan kadınlarda düşük doz aspirin kullanımı preeklampsiyi tamamen engellemek ile beraber başlangıç haftasını geciktirdiğine dair çalışmalar mevcuttur (1).

2.1.7 ENFLAMASYON

Miyad gebelerde normalde görülen inflamasyon bulguları preeklampside daha şiddetli görülmektedir. Bu bulguya dayanarak bazı araştırmacılar gebelikte geçirilen enfeksiyonların uteroplasental iskemi ve aterosiz riskini veya maternal sistemik inflamatuvar yanıtı artırarak preeklampsi etyopatogenezinde etkili olabileceğini düşünmüşlerdir. Maternal enfeksiyon ve preeklampsi arasındaki bağlantıyı gösteren meta-analizlerde üriner sistem enfeksiyonu ve periodontal enfeksiyonların preeklampsi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (23).

2.1.8 ENDOTEL HÜCRE DİSFONKSİYONU

Preeklampside görülen tüm klinik bulgular endotelial disfonksiyonun neticesinde gelişmektedir. Preeklampitik gebelerde görülen artmış plazma fibronektin ve laminin değerleri endotelial hasarı göstermektedir. Yine bu hastalarda vWF, tPA, PAI-1 artışı endotelial hasarı desteklemektedir (24).

Endotel antitrombolitik özelliğindedir fakat preeklampitik gebelerde NO ve prostasiklin gibi vazodilatörlerin azalması, tromboksan ve endotelinin üretiminde artış izlenmektedir. Bu durum koagülopati ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca anjiyotensin II'ye karşı vasküler duyarlılığın artması endotelin antitrombolitik özelliğini değiştirir. Bu durum plasental iskemi ile ilişkilidir (25). Ayrıca, Anjiotensin II'ye karşı artmış duyarlılık vazokonstrüksiyonu indükleyerek hipertansiyon, glomerüler endoteliozis, GFR'de ve böbrek kan akımında azalmaya yol açmaktadır (26).

Plasenta oluşumunda fetüse oksijen ve besin sağlamak için anjiogenezin uygun ve düzenli kurulması gerekmektedir. Normal plasentasyon, plasentadan salgılanan proanjiyogenik (VEGF,PIGF) ve antianjiyogenik faktörler (sFlt-1) dengesi ile sağlanmaktadır. sFlt-1, dolaşımdaki VEGF için antagonist görevi görür. Bu dengenin sFlt-1 lehine bozulması endotelial disfonksiyonuna neden olmaktadır (27).

Sağlıklı gebeliklerde TGF- beta trofoblastların kontrollü invazyonu ve konsepsiyon ürününe karşı immün toleransın düzenler. Düzenleyici T Hücrelerini (Treg) aktive ederek, makrofajlar ve NK hücrelerinin dengesini sağlayarak fetüse karşı immün toleransı sağlamaktadır (28). Soluble endoglin, TGF-beta için bir koreseptör görevi görür. Vasküler yapıların endotelinde ve sinsityotrofoblastlarda yaygın görülür. sEng TGF-beta1'in reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek vazodilatasyon üzerindeki etkiler de dahil olmak üzere sinyal akışını bozarak preeklampsi gelişimine katkıda bulunur. Yapılan çalışmalarda sEng damar oluşumunu engelleyerek vasküler geçirgenliği arttırarak ödem ve proteinüriyi indüklediği gözlenmiştir. Hamile ratlarda sFlt-1 ve sEng birlikte uygulanması preeklampsi

şiddetini arttırdığı, HELLP sendromu ve fetal gelişim kısıtlılığının bu ratlarda daha fazla görüldüğü izlenmiştir (29).

Baş ağrısı, nöbetler, görsel semptomlar ve epigastrik ağrı, beyin, karaciğer, böbrek ve plasenta gibi hedef organların damarlarında endotel disfonksiyonu sonucu izlenir (29).

2.2 GEBELİKTE HİPERTANSİYON SINIFLANDIRMASI

Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları 2000 yılında Amerika'da Ulusal Yüksek Tansiyon Eğitim Programı Çalışma Grubu tarafından 4 ana başlık altında sınıflandırılmıştır:

1. Preeklampsi, Eklampsi, HELLP sendromu
2. Gestasyonel Hipertansiyon
3. Kronik Hipertansiyon
4. Superimpoze Preeklampsi

2.2.1. Kronik Hipertansiyon

Kronik hipertansiyon, gebelikten önce tanı almış veya 20. gebelik haftasından önce 140/90 ve üzerinde tansiyon yüksekliği ile seyreden bir hastalıktır. Postpartum 12. haftadan sonra devam eden tansiyon yüksekliği de kronik hipertansiyon olarak sınıflandırılmaktadır. Artan obezite ve ileri anne yaşı nedeniyle gebeliklerde insidansı artmış ve tüm gebeliklerin %0.9-1.5'inde izlenmektedir. Bu hastalar preeklampsi, dekolman plasenta, fetal gelişme geriliği, gestasyonel diyabet ve preterm doğum açısından risklidir. Maternal, fetal ve neonatal morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilir (6) .

Kronik hipertansiyonda, uzun süreli hastanede yatış riski, superimpose preeklampsi akut böbrek yetmezliği, pulmoner ödem, serebrovasküler iskemi, gestasyonel diyabet, plasenta dekolmanı, postpartum hemoraji riski artmıştır (30).

Fetüste preeklampsiye benzer komplikasyonlar olmakla birlikte bazı çalışmalarda kronik hipertansiyonlu hastalarda kardiyak anomaliler başta olmak üzere konjenital anomali riskinin arttığı saptanmıştır (31).

2.2.2. Superimpoze Preeklampsi

Preeklampsi, önceden kronik hipertansiyonu olan hastalarda ortaya çıktığında buna superimpose preeklampsi denilmektedir. Kronik hipertansiyon tanısı olan gebelerde, normotansif gebelere göre preeklampsi gelişme riski 5 kat daha fazladır ve çoğunlukla erken başlangıçlı preeklampsi ortaya çıkmaktadır. Kronik hipertansiyon tanısı olan bir gebede yeni başlamış proteinüri ve ürik asit yüksekliği akla superimpose preeklampsiyi getirmelidir (6,32).

2.2.3. Gestasyonel Hipertansiyon

Gestasyonel Hipertansiyon, daha önce normotansif olan bir kadında 20. Gebelik haftasından sonra yeni başlayan 140/90 mmHg ve üzerinde tansiyon yüksekliği , proteinüri veya end organ hasarının eşlik etmediği ve postpartum normale dönen kan basıncı ile karakterize bir hastalıktır. Sistolik kan basıncı 160 mm Hg veya diyastolik seviye 110 mm Hg veya her ikisine birden ulaştığında gebelik hipertansiyonu şiddetli olarak kabul edilir. Gestasyonel hipertansiyonun takip ve yönetimi şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi ile benzerdir (1).

2.2.4 Preeklampsi

Preeklampsi, dünyada giderek daha yaygın görülen, yüksek maternal ve fetal morbidite ve mortalite ile seyreden bir hastalıktır. Hamileliğin son yarısında veya doğum sonrasında yeni başlayan hipertansiyon ve proteinüri veya yeni başlayan hipertansiyon ve proteinüri ile birlikte veya proteinüri olmaksızın end- organ disfonksiyonu ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. Plasental ve maternal vasküler disfonksiyondan kaynaklanır ve genellikle postpartum 12 hafta içinde düzelir (33).

Preeklampsi tanısı hipertansiyon ve proteinüri varlığına dayanıyordu. Ancak 2013 ve 2014 yıllarında International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) ve American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) tanımlarını revize ederek preeklampsi tanısının diğer spesifik semptomların varlığında proteinüri yokluğunda da konulabileceğini belirtmiştir. Aynı zamanda hafif ve şiddetli preeklampsi tanımları şiddetli özellikler gösteren ve göstermeyen preeklampsi olarak yenilenmiştir (33).

Preeklampsi tanısı en az 4 ara ile ölçülen sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olduğu yeni ortaya çıkan tansiyon yüksekliği ve 24 saatlik idrarda $> 0,3$ g proteinüri , spot idrarda protein/kreatinin oranının ≥ 0.3 (mg/mg) (30 mg/mmol) veya dipstick testinde $\geq +2$ proteinüri mevcut olması ya da proteinüri yokluğunda yeni ortaya çıkan hipertansiyona; trombositopeni ($PLT < 100\ 000 / \mu l$),renal fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin konsantrasyonu $> 1,1$ mmg / dk veya serum kreatinin konsantrasyonun iki katına ulaşması), karaciğer fonksiyonlarında bozulma (ALT-AST düzeyinin ikiye katlanması), akciğer ödemi, serebral veya vizüel bulguların herhangi birinin eklenmesi kliniği ile kendini gösterir (1).

Preeklampsi 34. gestasyonel haftanın altında başlamış ise erken başlangıçlı, sonrasında başlamış ise geç başlangıçlı olmak üzere ikiye ayrılır. Erken başlangıçlı preeklampsi daha az sıklıkla görülmekle beraber artmış maternal ve fetal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (34).

Tablo 1 Preeklampsi tanı kriterleri (34)

Daha önce normotansif olan bir hastada 20. Gebelik haftasından sonra 4 saat ara ile ölçülen sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 ve aşağıdaki tabloda yer alan durumların en az 1 tanesinin bulunması:
▪ 24 saatlik idrarda Proteinüri ≥ 0.3 g veya spot idrarda protein/kreatinin oranı ≥ 0.3 (mg/mg) (30 mg/mmol) veya kantitatif ölçüm mümkün değilse spot idrarda $\geq 2+$ proteinüri varlığı
▪ Platelet sayımı $< 100,000/\text{microL}$
▪ Serum kreatinin > 1.1 mg/dL (97.2 mikromol/L) veya renal hastalık yokluğunda serum kreatinini 2 katına çıkması
▪ Karaciğer enzimlerinin laboratuvar üst limit değerinin en az iki katına çıkması
▪ Pulmoner ödem
▪ Devamlılık gösteren analjeziye yanıt vermeyen ve başka patoloji ile açıklanamayan yeni başlangıçlı baş ağrısı
▪ Vizüel semptomlar (örneğin, bulanık görme, ışık çakması, veya skotoma)

2.2.4.1 Şiddetli özellikler gösteren preeklampsi

Şiddetli özellik gösteren preeklampsi ise 4 saat aralıklarla ölçülen 2 ölçümde sistolik kan basıncının 160 mmHg veya üzerinde olması ya da diyastolik kan basıncının 90 mmHg veya üzerinde olması ve buna eşlik eden end organ hasarının olması olarak tanımlanır (1).

2.2.4.2 HELLP sendromu

HELLP, hamilelikte veya postpartum hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı ile karakterize bir sendromdur. HELLP, tüm gebeliklerin yüzde 0.1 ila 1.0'ında gelişir. Şiddetli özellik gösteren preeklampside bu oran yüzde 1 ila 2 arasındadır. Çoğunlukla şiddetli preeklampsi sonrası gelişir fakat preeklampsi ve HELLP arasındaki ilişki tartışmalıdır. HELLP'li hastaların yüzde 15 ila 20'sinde önceden bilinen hipertansiyon veya proteinüri yoktur. Etkin tedavisi doğumdur (1,35).

En sık semptom epigastrik veya sağ üst kadranda olan karın ağrısıdır. Bulantı, kusma ve halsizlik görülebilir. Birçok hastada özellikle serum aspartat aminotransferaz ve laktat dehidrojenaz seviyeleri belirgin şekilde yükselmiştir. Daha az görülen semptomlar arasında baş ağrısı, görme değişiklikleri, sarılık ve asit bulunur (35).

2.2.4.3 Eklampsi

Eklampsi, preeklamptik bir hastada jeneralize tonik klonik nöbetlerin eklenmesiyle karakterize bir hastalıktır. Tespit ve tedavideki ilerlemelere rağmen, preeklampsi/eklampsi, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, maternal morbidite ve ölümün yaygın bir nedeni olmaya devam etmektedir. Gelişmiş ülkelerde 10000'de 1.5 ila 10 arasında izlenmekteyken, gelişmekte olan ülkelerde 10000 de 19.6 gibi oranlarda izlenmektedir (36).

Nöbetler şiddetli maternal hipoksi, travma ve aspirasyon pnömonisine yol açabilir. Kalıcı nörolojik hasar nadir olmakla birlikte, bazı kadınlarda, özellikle tekrarlayan nöbetler, sitotoksik ödem veya enfarktüse yol açan düzeltilmemiş şiddetli hipertansiyondan sonra hafıza ve bilişsel işlevlerde bozulma gibi sonuçlar olabilir. Nöbet geçirmiş kadınların yüzde yirmi beşinde MR'da kalıcı beyaz cevher kaybı izlenmiştir. Artmış serebral perfüzyon basıncı, serebral ödem ve hipertansif ensefalopati baş ağrısına semptomuna yol açtığı düşünülmektedir (37,38).

Eklampsi gebelikte, doğumda veya postpartum ortaya çıkabilir. Kadınların yaklaşık %20-38'inde nöbetten önce hipertansiyon veya proteinüri izlenmez. Eklampsinin kesin tedavisi doğumdur (1).

Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES), akut baş ağrısı, görme bozukluğu, nöbetler ve konfüzyon ile karakterize bir hastalıktır. Bu klinik özelliklerin varlığında manyetik rezonans görüntüleme beyin parietal ve oksipital loblarında vazojenik ödem ve hiperintensitelerin varlığı ile PRES tanısı konur. Bulgular geri dönüşümlüdür.

Postmortem hastalarda otopside en yaygın serebral ödem ve peteşiyal kortikal kanamalar izlenmektedir.

PRES'in tedavisi için hipertansiyon düzeltilmeli, nöbet profilaksisi ve tedavisi etkili bir şekilde yapılmalı ve hasta taburculuk sonrası takip edilmelidir (39).

2.3 RİSK FAKTÖRLERİ

Preeklampsi çeşitli risk faktörleri ilişkilendirilmiştir. 275616 hastayı içeren 55 retrospektif, 37 prospektif kohort çalışmasını inceleyen bir sistematik derlemede geçmiş preeklampsi öyküsü, önceden var olan hipertansiyon, pregestasyonel diyabet, çoklu gebelik, kronik böbrek hastalığı ve bazı otoimmün hastalıklar (antifosfolipid sendromu, sistemik lupus eritematozus) en yüksek rölatif riski taşıdığı görülmüştür. Bununla birlikte, preeklampsi vakalarının çoğu, hiçbir risk faktörü taşımayan sağlıklı nullipar kadınlardır (40).

Tablo 2. Preeklampsi gelişiminde artmış risk ile ilişkilendirilen klinik durumlar

Nulliparite (RR 2.1, 95% CI 1.9-2.4)
Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü (RR 8.4, 95% CI 7.1-9.9)
40 yaş üstü veya 18 yaş altı
Ailede preeklampsi öyküsü (RR 2.90, 95% CI 1.70-4.93)
Kronik hipertansiyon (RR 5.1, 95% CI 4.0-6.5)
Kronik renal hastalık (RR 1.8, 95% CI 1.5-2.1)
Otoimmün hastalıklar (örn, antifosfolipid sendrom, sistemik lupus eritematozus) (RR 1.8, 95% CI 1.5-2.1)
Vasküler hastalıklar
Diabetes Mellitus (pregestasyonel veya gestasyonel) (RR 3.7, 95% CI 3.1-4.3)
Çoğul gebelik (RR 2.9, 95% CI 2.6-3.1)
Obezite [RR 2.8, 95% CI 2.6-3.1])
Siyah Irk
Hidrops fetalis
Kontrol altına alınmamış hipertiroidi
Gebelik planlayan kadının kendi antenatal takibinde gestasyonel yaşına göre küçük doğması
Önceki gebeliğinde fetal gelişim kısıtlılığı, dekolman plasenta veya gebelik kaybı öyküsü
Eğer normotansif bir hasta ise, iki gebelik arasının uzun olması, eğer önceki gebeliğinde preeklampsi tanısı almış bir hasta ise gebelik aralığının kısa olması
Partner ile alakalı faktörler (yeni partner)
In vitro fertilizasyon
Obstruktif uyku apnesi
Artmış kan kurşun seviyesi
Post-travmatik stress bozukluğu
MTHFR ve Faktör 5 Leiden Mutasyonu

2.4 PREEKLAMPSİDE KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

Preeklamptik kadınlarda normal gebelere göre renal, vasküler, hematolojik ve laboratuvar bir takım farklılıklar izlenmektedir. Vazokonstriktif ve vazodilatatör etkenlerin dengesinin bozulmasıyla yoğun bir vazospazm ortaya çıkar ve intravasküler alan daralır. Yapılan bir çalışmada preeklamptik kadınların düşük pulmoner kapiller kama basıncı ile hiperdinamik ventriküler fonksiyonu olduğunu saptanmıştır. Bu sebeple preeklampside sıvı replasmanı pulmoner ödeme sebep vermemek amacıyla dikkatli yapılmalıdır (41,42).

Özellikle şiddetli özellikler gösteren preeklampsi HELLP sendromuna ilerleyebilir, trombositopeni ve hemoliz gelişebilir. Trombositopeni, artan trombosit aktivasyonu, agregasyonu ve tüketiminden kaynaklanır. Bu sebeple HELLP sendromu tanısı konulan gebelerde DIC açısından dikkatli olunmalıdır. Normal gebeliklerde hipervolemiye bağlı fizyolojik bir hemodilüsyon gerçekleşir. Preeklampitik gebeliklerde ise üçüncü boşluklara sıvı kaybı olduğundan hipervolemi gerçekleşemez. Bu durum hemokonsantrasyon ile sonuçlanır. Preeklampside gelişmiş hemokonsantrasyon nedeniyle hemoliz tanısında dikkatli olunmalıdır. Hemoliz oluşsa bile hematokrit azalmayabilir (43,44,45).

Şiddetli özellikler gösteren preeklampside karaciğer fonksiyonları değişebilir. ALT ve AST artışı izlenebilir. Karaciğer fonksiyon bozukluğunda periferik dolaşıma salınan esas enzim Aspartat amino transaminazdır ve periportal nekroz ile ilişkilidir. ALT ise parankimal hasar başta olmak üzere diğer karaciğer hastalıklarında yüksek olmaktadır. Preeklampside AST ALT'den daha fazla artmaktadır. Diğer karaciğer hastalıklarıyla ayırıcı tanıda bu artış önemlidir.

Preeklampside artan serum LDH seviyeleri, hepatik disfonksiyon (iskemik dokulardan) ve hemolizden (eritrosit yıkımından) kaynaklanır. Hemoliz şiddetlenirse buna bağlı bilirubin artışı izlenebilir. Karaciğerin sentez işlevindeki bozuklukta ise uzamış PT, aPTT ve azalmış fibrinojen saptanmaktadır. Plasenta dekolmanı gerçekleştiğinde veya platelet sayısı 100,000/microL altında olduğunda bu tetkiklere bakmak gerekmektedir (46).

Preeklampside albümin, globulin, transferrin ve hemogloblin gibi büyük moleküler ağırlıklı proteinlere geçirgenlik artmıştır. Proteinürinin sebebi bu geçirgenlik artışıdır. Preeklampside vazospazma sekonder intravasküler boşluğun daralması renal sodyum ve su tutulumunun azalmasına yol açar (47).

Normal gebeliklerde glomerüler filtrasyon hızı artar ve serum kreatinini azalır. Özellikle şiddetli preeklampside GFR de azalma izlenir ve serum kreatinin normal gebeliklere göre daha yüksek olabilir. Oligüri, GFR deki azalma ve intrarenal vazospazmın sonucu olarak izlenebilir. Şiddetli preeklampside akut renal yetmezlik gelişebilir (47). Preeklampside serum ürik asit seviyesi proksimal renal tübüllerde artan geri emilim nedeniyle normal gebeliklere kıyasla daha fazla artmaktadır (48).

2.5 PREEKLAMPSİYİ TARAMA VE ÖNLEME

Preeklampsinin erken gebelik haftalarında tanısını koyabilmek ve önlemek için yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. Gebelik takiplerinde ilk trimesterde preeklampsi riskini belirlemek ve buna göre hasta takibini düzenlemek maternal ve fetal iyilik halini arttırmaktadır.

1. Rutin prenatal takiplerde kan basıncını ölçmek : Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Birliği'nin (USPSTF) tüm hamilelerin preeklampsi riski altında olduğu ve hamilelik boyunca tüm hastane ziyaretlerinde kan basıncının ölçülmesiyle taranması gerektiğini savunmaktadır. Erken gebelikteki ölçümler hastanın temel kan basıncını belirlemektedir (49).
2. Preeklampsi için yüksek riskli gebeleri prekonsepsiyonel/ ilk trimesterde saptamak: Obezitesi olan kadınlarda gebelik öncesi kilo kaybı veya bariatrik cerrahi önerilerek risk azaltılabilir. IVF veya ovulasyon indüksiyonu ile gebe kalmayı planlayan infertil çiftlerde ikiz gebeliği önlemek de riski azaltmaktadır. İlk trimester kontrolünde risk faktörleri taşıyan gebelere 12. gestasyonel haftada düşük doz aspirin başlanarak, preeklampsinin daha geç haftalarda ortaya çıkmasında ve maternal ve neonatal sonuçları iyileştirdiği birçok çalışmada saptanmıştır (50,51).
3. Anjiogenik modülatörler: İnsan ve hayvan modellerinden elde edilen veriler anjiogenik modülatörlerin preeklampsi etyopatogenizinde önemli bir rol aldığını göstermektedir. Bu modülatörler VEGF, PlGF, sEng, sFlt-1'dir. Preeklampside trofoblastların iskemisine bağlı anti-anjiyogenik proteinler olan VEGF ve PlGF'nin üretimi azalmaktadır. Bu değişiklikler hastalık şiddeti ile ilişkilidir ve hastalık belirtileri ortaya çıkmadan önce bile gebeden alınan serum örneğinde saptanabilir. sFlt-1:PlGF oranı, preeklampsiyi ve preeklampsideki olumsuz sonuçları öngörmek için en iyi test olduğu düşünülmektedir. Fakat bu testler genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra sonuç vermektedir (52,53).
4. Diğer laboratuvar testleri: Anöploidi taraması için yapılan birinci ve ikinci trimester tarama testlerinin preeklampsiyi ön görmedeki başarısı hala tartışmalıdır. İkili tarama testinin bir komponenti olarak bakılan PAPP-A (gebelikle ilişkili plazma protein A) nın diğer patolojilerle açıklanamayan düşük konsantrasyonu, maternal dolaşımda bakılan cf-DNA testinde dolaşımda saptanan mikro RNA veya DNA seviyelerindeki anormallikler preeklampsi de dahil kötü perinatal sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. İkinci trimester tarama testlerinde saptanmış başka nedenlerle açıklanamayan artmış AFP, azalmış unkonjuge estriol ve beta hcg'nin plasental yetmezlik ve bunun sonucunda FGR, preeklampsi gibi kötü obstetrik sonuçlarla ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Yine de bu testlerin preeklampsiyi öngörmedeki başarısı hala tartışmalıdır (54,55,56).
5. Uterin arter doppleri: Uterin arterlerdeki akış empedansı normalde hamilelik ilerledikçe azalır. Gebelik haftası ilerledikçe artan empedans, preeklampsinin erken bir

radyografik özelliğidir. Preeklampsinin ön görülmesi için iki tip uterin arter Doppler dalga formu vardır : (1) diastolik çentiklenme varlığı (tek taraflı, iki taraflı) (2) dalga biçimi oranları (örneğin, yüksek direnç veya artmış pulsatilite indeksi, sistolik/diyastolik oran (57).

Preeklampsisi için yüksek risk faktörlerinden herhangi birine sahip kadınlar (Önceki gebelikte preeklampsisi öyküsü, çoğul gebelik, renal hastalık, otoimmün hastalık, tip 1 veya tip 2 diyabetes mellitus ve kronik hipertansiyon) ve birden fazla orta-risk faktörleri (ilk gebelik, 35 veya üzeri anne yaşı , vücut kitle indeksi 30'dan fazla olması, ailede preeklampsisi öyküsü, sosyodemografik özellikler) preeklampsisi profilaksisi için 12. hafta ile 28. hafta arasında mümkünse 16. haftadan önce düşük doz aspirin (81 mg/gün) başlanmalı ve doğuma kadar devam edilmelidir (58,59).

Diyetle kalsiyum alımının yetersiz olduğu saptanmış ise günlük 1,5-2 gr kalsiyum desteğinin preeklampsisi gelişimini azalttığı gösterilmiştir.

2.6 PREEKLAMPSİNİN KLİNİK YÖNTEMİ VE TEDAVİSİ

Preeklampsinin kesin tedavisi doğumdur. Doğumun zamanlamasında maternal ve fetal durum, hastalığın şiddeti ve gebelik haftası gibi birçok faktör etkilidir.

2.6.1 ŞİDDETLİ ÖZELLİKLER GÖSTERMEYEN PREEKLAMPSİ YÖNETİMİ

Şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsisi tanısı almış 37 haftanın üzerindeki term gebelerde doğum önerilmektedir. 37 haftanın altındaki gebeliklerde ise erken doğumun getirdiği prematürite riskleriyle, preeklampsinin sebep olabileceği maternal ve neonatal morbidite ve mortalite arasından denge kurularak bekleme yöntemi seçilebilir (1).

Preeklampsisi tanısı konulduktan sonra yakın izlem, hastalığın ciddiyetini ve ilerleme hızını belirlemek için önemlidir. İlk tanı anında hastaneye yatış yapılması hızlı değerlendirme yapılması gereken tetkik ve takiplerin yapılması açısından önemlidir. Şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsisi tanısı almış kadınların gebelik sürecinde yakın izlem önerilmektedir. Stabil olarak seyreden hasta ayaktan takip ve tedavi için taburcu edilebilir. Bekleme yönetimi seçilen hastalar, şiddetli özellikler gösteren preeklampsisi semptomları açısından bilgilendirilmelidir. Analjeziğe yanıtızsız şiddetli baş ağrısı, görme değişiklikleri, nefes darlığı, epigastrik ağrı gibi semptomlarda hastane başvurusu gerektiği anlatılmalıdır. Fetal büyümenin takibi için seri ultrasonografi, haftalık non-stress test ile antepartum takibi, kan basıncının yakından izlenmesi ve preeklampsisi için haftalık laboratuvar testlerin tekrarlanmasıdır. Hastalar semptomların şiddetine göre kontrole çağırılma sıklıkları artırabilir.

34. haftadan önce, erken doğum sebebiyle gelişme riski olan yüksek neonatal komplikasyon riski nedeniyle genellikle bekleme yönetimi önerilmektedir (1).

2.6.2 ŞİDDETLİ ÖZELLİKLER GÖSTEREN PREEKLAMPSİ YÖNETİMİ

Şiddetli özelliklere sahip preeklampsi, gebe ve yenidoğan için akut ve kronik komplikasyonlara neden olabilir. Şiddetli özelliklere sahip preeklampsinin klinik seyri, maternal ve fetal durumun ilerleyici bozulması ile karakterizedir. Maternal komplikasyonlar arasında pulmoner ödem, miyokard enfarktüsü, inme, akut solunum sıkıntısı sendromu, koagülopati, renal yetmezlik ve retina hasarı bulunur. Bu komplikasyonların önceden var olan tıbbi bozuklukların varlığında ortaya çıkması daha olasıdır (1).

34. Gebelik haftasından sonra, şiddetli preeklampsi tanısı almış bir gebede maternal stabilizasyon sağlandıktan sonra doğum kararı verilmelidir. Geç preterm dönemde steroid uygulaması için doğum ertelenmemelidir (1).

34. Gebelik haftasından önce maternal ve fetal durumu riske atan durumlar dışında yakın laboratuvar ve klinik takiple doğum bekletilebilir. Bekleme yöntemiyle gebeliğin 1-2 hafta uzatılabildiği ve daha iyi neonatal sonuçlarla ilişkili olduğu görülmüştür. Eğer 34. Gebelik haftasından önce doğum gerçekleşecekse fetal akciğer maturasyonu için kortikosteroid tedavisi önerilir (60).

Daha önce fetal büyüme kısıtlaması doğum için bir endikasyon olarak kabul edilirdi. Ancak normal fetal parametreler (örneğin, amniyotik sıvı hacmi, Doppler bulguları, NST, fetal hareketler) varlığında doğum için beklenebilir (60).

Bekleme yönetimi esnasında aile ile riskler ve yararlar hakkında konuşulmalı ve ortak karar verilmelidir. Bu yönetim seçildiğinde tablo 3'teki durumlardan herhangi birisi gerçekleştiğinde doğum kararı verilmelidir (60).

Tablo 3. Doğum kararı verilmesi gereken maternal ve fetal durumlar

MATERNAL	FETAL
Antihipertansiflere yanıtızsız 160 mm Hg ve üzeri sistolik kan basıncı, 110 mm Hg ve üzeri diyastolik kan basıncı	Normal olmayan fetal testler
Epigastrik ağrı ve sağ üst kadrın ağrısı	Fetal ölüm
Vizüel semptomlar, motor defisit	Yaşam beklentisi olmayan fetüs (yaşamlı bağdaşmayan anomali, ekstrem prematürite)
Miyokardiyal enfarktüs, inme	Umblikal arter dopplerinde persiste eden end-diastolik akım kaybı
HELLP sendromu, eklampsi	
Yeni gelişmiş veya kötüleşen renal disfonksiyon	
Pulmoner ödem	
Plasenta dekolmanı	

2.7 DOĞUM ŞEKLİ

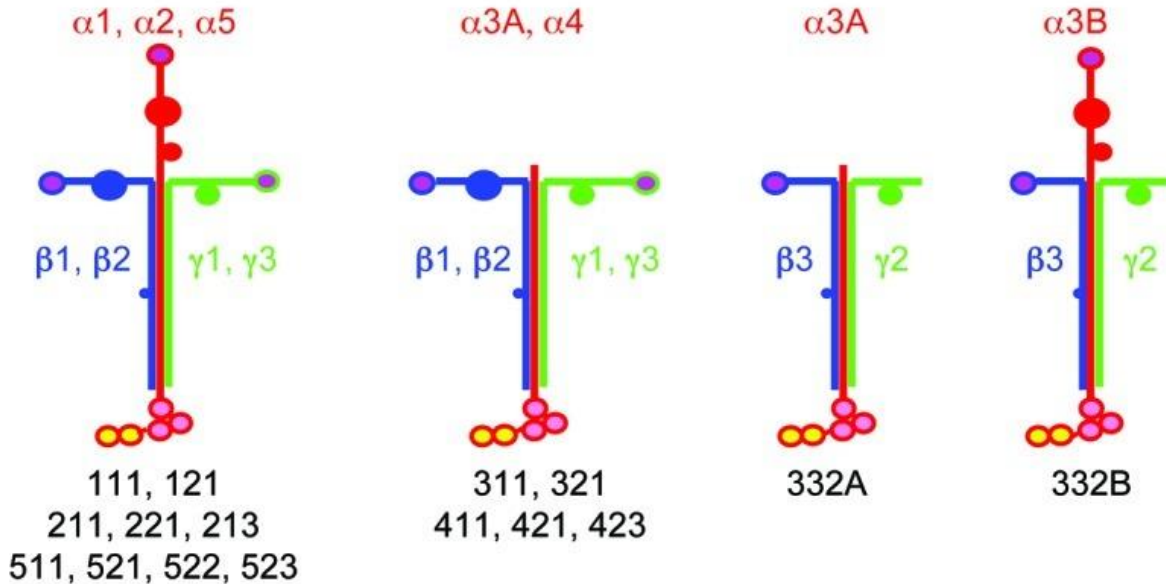
Doğum şekli standart obstetrik endikasyonlara dayanmaktadır. Yapılan çalışmalarda şiddetli özellikler gösteren preeklampside bile acil sezaryenin zorunlu olmadığını göstermiştir. Gestasyonel hipertansiyon veya preeklampsi tanısı almış kadınlarda doğum şekli rutin obstetrik değerlendirmelerle belirlenmelidir. Şiddetli özellikleri olmayan gestasyonel hipertansiyon veya preeklampsi için vajinal doğum tercih edilir (61). Şiddetli özellikler gösteren preeklampside ise, hasta nullipar, fetüs 32 haftanın altında ve servikal olgunlaşması yeterli olmayan kadınlarda sezaryen doğum tercih edilebilir. Doğum şekli kararında hasta bazında değerlendirme yapılması daha doğru olacaktır (62).

3.LAMİNİN

Bazal membranlar, hücreleri ve dokuları bir arada tutan hücre dışı matrislerdir. İçeriğindeki laminin ailesi sayesinde bu gerçekleşmektedir. Lamininlerin en önemli işlevlerinden biri, bazal membrandaki reseptörlerle etkileşime girerek hücrel aktiviter ve sinyal yollarını düzenlemektir. Laminin zincirleri disülfid bağları ile birbirine tutunmuş, üç kısa bir uzun kol içeren haç şeklinde moleküllerdir. Bilinen 11 farklı gen tarafından kodlanmaktadır (63). Bazal membranlarda en yaygın eksprese olan LN alt birimi, alfa-5 zinciridir (64).

Lamininler, yaklaşık 400 ila 900 kDa ağırlığında heterotrimerik proteinlerdir. İnsanlarda farklı genler tarafından kodlanan alfa (α), beta (β) ve gama (γ) olmak üzere üç farklı zincir içerirler (65).

Laminin molekülünün N-terminal ucu diğer ekstrasellüler matris proteinleri ile etkileşime girerek bazal membranı birleştirme ve bir arada tutma görevini üstlenirken, C-terminal uç hücre yüzeyindeki reseptörler ile birleşip adezyon, invazyon, hücre göçü, apoptoz, hücre farklılaşması ve çeşitli sinyallerin iletilmesinde görev alır. Lamininler implantasyon ve trofoblastların invazyonu için önemli moleküllerdir (63,66).



Şekil 3: Laminin molekülleri

Plasenta bazal membrandan dolayısıyla lamininden zengin bir organdır. Plasentanın büyümesi 36. gebelik haftasına kadar devam eder. Yapılan çalışmalarda normal gebelikte serum

laminin değerinin üçüncü trimestra kadar arttığı, sonrasında plato çizdiği ve doğumdan hemen sonra azaldığını göstermektedir (67).

Laminin molekülü endotel hasarının görüldüğü otoimmün ve inflamatuvar birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Örneğin inflamatuvar barsak hastalıklarında, Graves Hastalığında, sirozda serum laminin değerlerinin arttığı izlenmiştir (68,69,70). Akut miyokardiyal enfarktüs ve trombotik mikroanjiopati gibi tromboz ile seyreden hastalarda da serum laminin değeri yüksek bulunmuştur (71,72).

Preeklampsi, endotel hasarının da etyopatogenezinde rol aldığı bir sendromdur. Preeklampitik gebelerde tromboza yatkınlık artmaktadır. Yapılan çalışmalarda preeklampitik gebelerde laminine karşı otoantikolar saptanmış olup, serum laminin düzeyleri preeklampitik gebelerde, normal gebelere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (4,73).



4. MATERYAL VE METOD

Mayıs 2021 ve Mayıs 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde preeklampsi tanısı alan 62 gebe, sağlıklı normotansif 76 gebe demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri prospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamız Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi etik kurul onayı ile yapılmıştır.

Örneklem sayısını belirlemek amacıyla G*Power (v3.1.7) programı kullanılarak güç analizi yapılmıştır. Çalışmanın gücü $1-\beta$ ($\beta =$ II. tip hata olasılığı) olarak ifade edilir ve genel olarak araştırmaların %80 güce sahip olmaları gerekmektedir. N. Faruhashi ve ark yaptığı çalışma baz alınarak serum Laminin 3.trimester ölçümleri gruplara göre farklılığına göre yapılmış olup yapılan hesaplama sonucu etki büyüklüğü $d=0.484$ olarak hesaplanmış olup $\alpha=0.05$ düzeyinde %80 güç elde etmek için gruplarda en az 60'ar kişi olması gerektiği hesaplanmıştır. Çalışma esnasında kayıplar da göz önünde bulundurularak preeklampsi grubunda 62 kişi, normotansif 76 gebe çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma grubunu 24-37 haftalar arası preeklampsi tanısı almış gebeler, normotansif ve ek hastalığı bulunmayan sağlıklı gebeler ise kontrol grubunu oluşturdu. Vaka grubu erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi olmak üzere iki ayrı grupta değerlendirildi.

Hastalar gruplara ayrılırken 34. Gebelik haftasından önce tanı almış gebeler erken başlangıçlı preeklampsi grubuna dahil edilirken; 34. haftadan sonra tanı almış gebeler geç başlangıçlı preeklampsi olarak değerlendirildi.

Çalışmamıza 18 yaşından küçük ve 40 yaşından büyük, çoğul gebelikler, diyabet, renal veya otoimmün hastalığı olan gebeler dahil edilmemiştir.

Demografik verilerde yaş, gravida, parite, fetal USG haftaları, doğum haftası, yenidoğanın kilosu, yoğun bakım ihtiyacı not edilmiştir. Klinik veri olarak yenidoğanın 5. dakika APGAR skorlaması ve çalışmamıza katılan gebelerin, tanı anındaki ve doğumdan önceki kan basıncı değerleri kullanılarak ortalama kan basıncı (MAP) hesaplanmıştır. Laboratuvar parametrelerinde serum laminin düzeyi, hemogram, üre, kreatinin, ALT, AST, kord pH, 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı, antropometrik ölçümlerde vücut kitle indeksleri kg/m^2 cinsinden not edilmiştir.

4.1 VERİLERİN TOPLANMASI

Katılımcılardan alınan venöz kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine konularak 2000 devirde 20 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri eppendorf tüpüne yerleştirilerek analizler yapılana kadar -40°C dondurulmuştur. Analizler yapılacağı zaman numuneler oda ısısına getirilmiştir.

Toplanan serum örnekleri, Human Laminin Elisa kitleriyle Microplate Reader RT 2100 C ve Microplate Washer RT 2600 C cihazları ile Özel Seyrantepe Avrupa Diyaliz Laboratuvarı'nda çalışılmıştır. Serum laminin değerleri pg/ml cinsinden ölçüldü ve referans aralığı 6,5-400 olarak belirlendi.

4.2 İSTATİKSEL YÖNTEM

Tüm analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) yazılım versiyonu 25.0 (Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin dağılımının normalliğini değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak sunuldu. Gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi kullanılırken, çoklu karşılaştırmalar için Dunnett's T3 post-hoc testi tercih edildi. Kategorik değişkenler toplamın yüzdesi olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler arasındaki karşılıklı bağımlılığı incelemek için Pearson'ın ki-kare independence testi kullanıldı. Parametrik değişkenler arasındaki korelasyonları değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi yapıldı. Preeklampsi tanısında optimal bir laminin kesme noktası belirlemek için bir alıcı çalışma karakteristik eğrisi ve Youden indeksi kullanıldı. $p < .05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

Çalışmamıza vaka ve kontrol grubu olmak üzere toplamda 138 gebe dahil olmuştur. İlk önce vaka ve kontrol grubu arasındaki demografik ve klinik özellikleri değerlendirilip ardından erken başlangıçlı preeklampsi, geç başlangıçlı preeklampsi grubu ve kontrol grubunun serum laminin düzeyleri birbiri ile kıyaslanmıştır.

Tablo 4. Olguların demografik, biyokimyasal ve klinik parametrelerinin karşılaştırılması

	Preeklampsi (n:62)	Kontrol (n:76)	p
Yaş	32.4±5.5	30.8±5.3	.054
Gravida	2.7±1.6	2.5±1.6	.575
Parite	1.4±1.3	1.2±1.3	.444
VKI	31.9±5.2	30.8±4.7	.174
MAP	111.9±9.3	81.8±5.5	.000
Proteinüri	755.5±1610.4	-	-
Doğum haftası	33.9±5.7	38.3±1.8	.000
Doğum ağırlığı	2397±993	3176±549	.000
Kord pH	7.31±0.07	7.34±0.04	.021
5' APGAR	8.42±1.4	8.87±0.5	.004
NICU	31/62 (50%)	14/76 (18.4%)	.000
Laminin	83.9±72.2	50.9±20.1	.001

Çalışma gruplarının demografik ve klinik özellikleri Tablo 4'te gösterilmektedir. Yaş, gravida, parite ve beden kitle indeksi (VKI) açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Preeklampsi grubunda doğum haftası, doğum ağırlığı, umbilikal kord pH'sı ve 5.dakika APGAR skoru kontrol grubuna göre anlamlı daha düşük bulundu (sırasıyla, p: .000, p: .000, p: .021, p: .004). Preeklampsi grubunda ortalama arteryel basınç (MAP) ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi gereksiniminin daha yüksek olduğu görüldü (p: .000). Serum laminin değerlerinin preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi (p: .001)

Tablo 5. Olguların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Laboratuvar parametleri	Preeklampsi	Kontrol	p
Hemoglobin	11.52±1.31	11.38±1.79	.667
Trombosit	222.83±92.82	236.30±0.73	.073
Üre	18.48±7.64	15.92±5	.038
Kreatinin	0.58±0.18	0.49±0.11	.007
ALT	33.42±91	12.64±12.27	.126
AST	45.02±117.7	20.48±10.51	.847

Çalışma gruplarının biyokimyasal parametreleri Tablo 5’ de gösterilmiştir. Preeklampsi grubunun hemoglobin, trombosit, ALT, AST değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmamıştır. Preeklampsi grubunda üre ve kreatinin değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla p: .038 ve p: .007).

Tablo 6. Preeklampsi subgrupları ve kontrol grubu arasında Laminin seviyelerinin karşılaştırılması

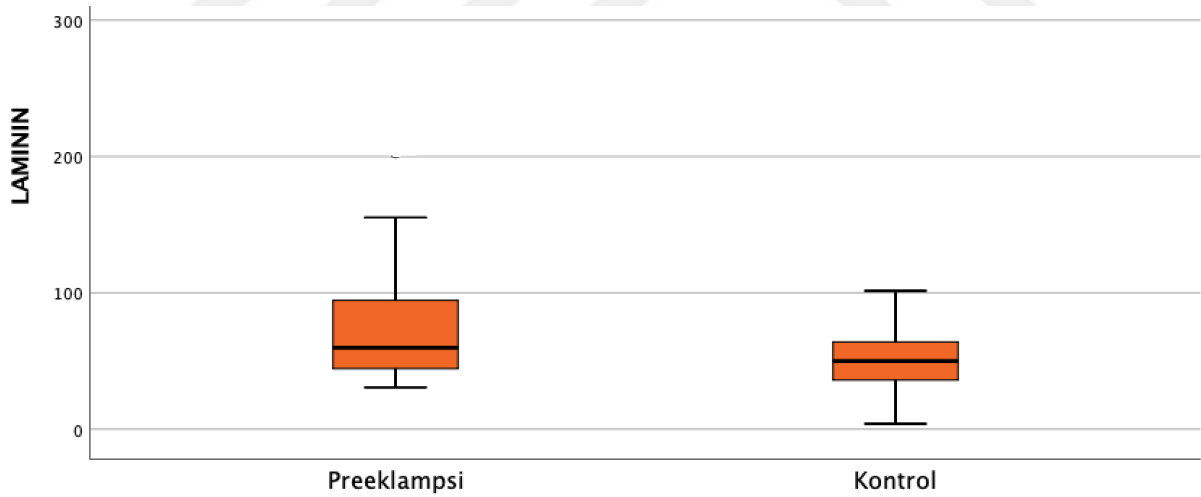
	Laminin	p
Erken başlangıçlı preeklampsi grubu (n:35)	99.5±86.4	.105
Geç başlangıçlı preeklampsi grubu (n:27)	63.8±41.5	.007
Kontrol grubu (n:76)	50.9±20.1	.336

Preeklampsi subgrupları ile kontrol grubu laminin seviyelerinin karşılaştırması Tablo 6’da sunulmuştur. Erken başlangıçlı preeklampsi grubunda, geç başlangıçlı preeklampsi ve kontrol grubuna göre maternal serum laminin seviyelerinin kontrol grubundan anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. (p: .007).

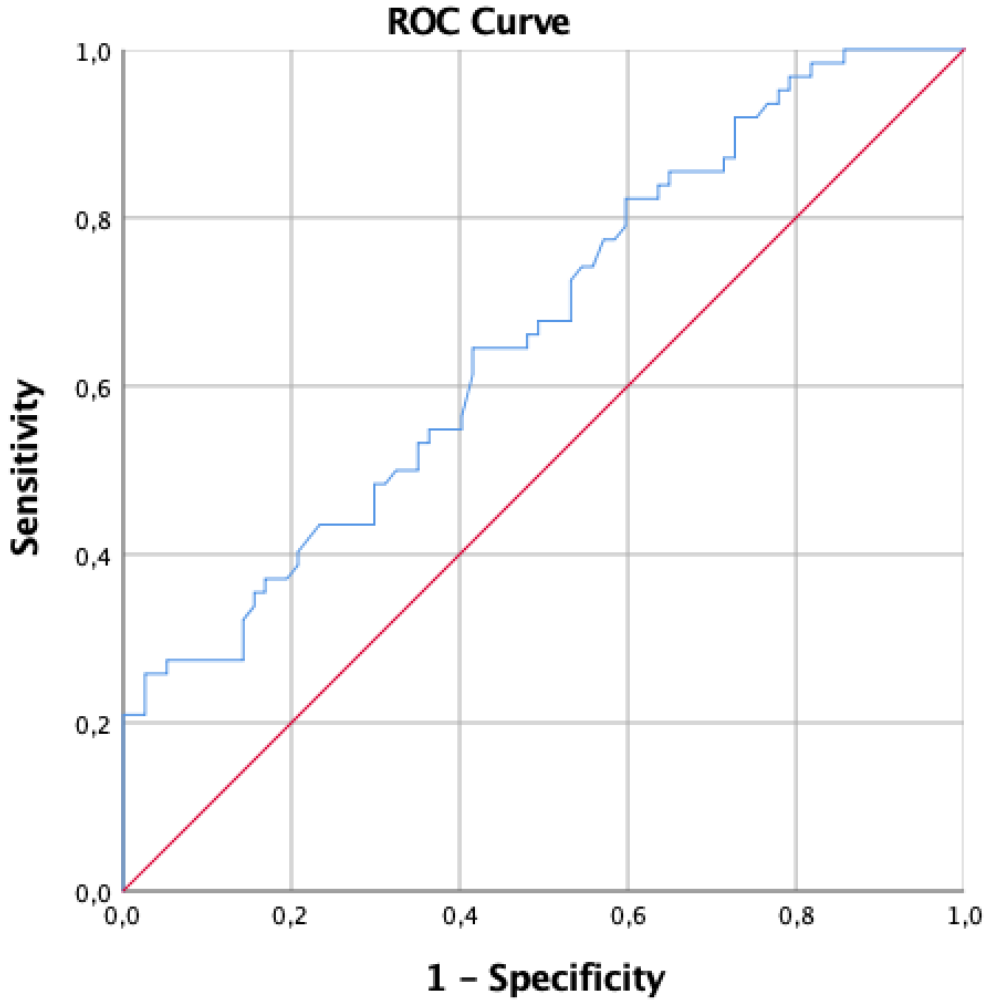
Tablo 7. Tüm gruplarda laminin ile demografik ve klinik parametrelerinin korelasyonu

	Laminin	
	r	P
Yaş	-.089	.296
VKI	-.003	.969
MAP	.237	.005
Proteinüri	.566	.000
Kord pH	-.500	.000
Doğum haftası	-.241	.004
Doğum ağırlığı	.060	.481
5' APGAR	.065	.448

Maternal serum laminin seviyelerinin demografik ve klinik parametrelerle korelasyonu incelendiğinde, lamininin ortalama arteriyel basınç ve proteinüri miktarı ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği (sırasıyla r: .237, p: .005; r: .566, p: .000), umbilikal kord pH'sı ve doğum haftası ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği (sırasıyla, r: -.500, p: .000; r: -.241, p: .004) bulunmuştur. Yaş, VKI, doğum ağırlığı ve 5. Dakika APGAR skoru ile serum laminin seviyeleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır.



Şekil 4. Preeklampsi ve kontrol grubunun serum laminin düzeyleri



Şekil 5. Serum laminin değerleri için ROC eğrisi

Alıcı işletim karakteristik eğrisi analizi ve Youden indeksi, preeklampitik gebelikleri %65 sensitivite ve %59 spesifite ile kontrollerden ayırt etmek için, laminin optimal eşik değerinin 53.95 ng/mL olduğunu göstermiştir (area under the curve (AUC), 0.664; 95% CI, 0.574–0.753, p: .001) (Şekil 4).

6. TARTIŞMA

Preeklampsi, 20. gebelik haftasından sonra 140/90 mm Hg ve üzerindeki tansiyon yüksekliği ve buna eşlik eden end organ hasarı ile karakterize gebeliğe özgü bir durumdur (1). Patofizyolojisi hala kesin olmamakla birlikte endotel hasarı, trofoblastların kusurlu invazyonu, spiral arter yeniden şekillenmesinin uygun olmaması gibi birçok faktör suçlanmıştır.

Preeklampsi, tüm gebeliklerin %2-8'ini etkilemektedir. Maternal ve fetal mortalite ve morbiditeyi artırdığından preeklampsiyi öngörmek önemlidir.

Çalışmamızda Mayıs 2021 ve Mayıs 2022 yılları arasında kliniğimize başvurmuş 62 preeklampsi tanısı almış gebe ile 76 sağlıklı normotansif gebe prospektif olarak incelenmiştir. Ekstraselüler matriks proteini olan lamininin serumdaki düzeylerine, demografik ve diğer laboratuvar verilerine bakılmış ve hastalıkla ilişkili araştırılmıştır.

Xiu-Jie He ve arkadaşlarının normal VKI ve obez kadınların gebelikte preeklampsi geliştirme riskini araştıran 19 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde; artan VKI ile birlikte preeklampsi insidansının da arttığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda sağlıklı normotansif gebeler ile preeklamptik gebeler arasında VKI açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Ayrıca çalışmamızda gravida, parite açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (74).

Jean-Ju Sheen ve arkadaşları 2006-2015 yılları arasında preeklampsi tanısı almış hastaları incelemiş ve artan maternal yaş ile preeklampsi insidansının arttığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise kontrol grubu ve preeklampsi grubu arasında anlamlı yaş farkı saptanmamıştır ($p<0.05$) (75).

Delic ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir prospektif bir çalışmada 35 normotansif sağlıklı gebe ile 34 preeklampsi tanısı almış gebe hemogram ve biyokimya parametreleri açısından karşılaştırılmıştır. Preeklamptik gebelerde kontrol grubuna kıyasla üre ve kreatinin yüksek , trombosit sayısının ise daha düşük olduğu görülmüştür. AST, ALT, Hb değerlerinde ise iki grup arasında farklılık bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da preeklampsi grubunda üre kreatinin yüksek bulunurken; Hb, ALT, AST ve trombosit sayıları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (76).

Furuhashi ve arkadaşlarının 19 sağlıklı gebe, 21 preeklampsi tanısı almış gebe ve 22 gebelik dışlanmış sağlıklı kadında yaptığı çalışmada gebelikte serum laminin düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Gebelikte bazal laminadan zengin plasentanın hacmine bağlamıştır. Preeklampside serumda laminin düzeylerinin artmasını plasental bazal membranın

hasarına bağlamışlardır. Yine aynı çalışmada, glomerüler membran da lamininden zengin olduğundan, artan laminin düzeyinin glomerüler hasardan dolayı da meydana gelebileceğini savunmuştur. Preeklampside artan ürik asit değerinin de bu glomerül hasarına bağlı olduğunu savunmuşlardır. Serum laminin düzeylerinin proteinüri miktarı, üre ve kreatinin değerleri ile korelasyon göstermediğini belirtmişlerdir (4).

Rudolf ve ark. 92 hasta ile yaptığı yaptığı çalışmada ise laminin değerleri ile serum kreatininin pozitif korelasyon gösterdiği fakat idrardaki protein miktarı ile laminin değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (77).

Bizim çalışmamızda ise preeklampsisi grubunda kontrol grubuna göre serum laminin, üre ve kreatinin anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p: .01, p: .038 ve p: .007). Ayrıca 24 saatlik idrarda protein miktarı ve ortalama arteriyel basınç ile de laminin değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla p: .000, p: .005).

Çalışmamızda serum laminin değeri arttıkça umbilikal kord pH'sının ve doğum haftasının azaldığı (sırasıyla, p: .000, p: .004) bulunmuştur. Doğum ağırlığı ve 5. Dakika APGAR skoru ile serum laminin seviyeleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Bieglmayer ve ark. yaptığı çalışmada ise serum laminin düzeyleri 2. ve 3. trimesterde olan sağlıklı gebeler ile preeklampitik gebeler arasında karşılaştırılmış ve gebelik haftası ilerledikçe serum laminin düzeyinin arttığı saptanmıştır. Preeklampsisi hastalarında ise anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Laminin değerlerinin serumda yükselmesi lamininden zengin plasenta hasarına bağlanmıştır. Plasenta oluşumu süresince ekstravillöz trofoblastlar ile hücre dışı matriks arasındaki adezyonun yetersiz olması erken başlangıçlı preeklampsisi ile sonuçlanmaktadır. Geç başlangıçlı preeklampside ise plasentasyon normal olmakla birlikte maternal mikrovasküler hastalıklar ve hipoksinin tetiklediği yaygın bir inflamatuvar yanıt görülmektedir (67, 78)

İstatiksel analizlerimize göre preeklampitik gebelikleri %65 sensitivite ve %59 spesifite ile kontrollerden ayırt etmek için, laminin optimal eşik değeri 53.95 ng/mL'dir.

Bizim çalışmamızda erken başlangıçlı preeklampsisi grubunda serum laminin değerlerinin geç başlangıçlı preeklampsisi ve kontrol grubuna göre daha anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla 99.5 ± 86.4 , 63.8 ± 41.5 , 50.9 ± 20.1 p: 0.07). Preeklampside laminine karşı otoantikorların geliştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (73). Bir adezyon molekülü olan laminin, plasentasyon aşamasından itibaren gelişmiş otoantikora bağlı erken başlayan yıkımı nedeniyle serumda yüksek saptanmış olabilir.

Geç başlangıçlı preeklampside ise kontrol grubuna göre serum laminin değeri daha yüksek saptanmıştır. Bunun sebebi de yaygın sistemik inflamatuvar yanıt olabilir. Koutroubakis

ve ark. inflamatuvar barsak hastalıkları tanısı almış ve sağlıklı kontrol grubunda yaptığı çalışmada, inflamatuvar barsak hastalığı tanısı almış bireylerde aktif dönemde serum laminin düzeylerinin daha yüksek olduğu izlenmiştir. Bu çalışma da hipotezimizi destekler niteliktedir (68).

Literatüre bakıldığında, serum laminin değerleri ile preeklampsi ilişkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur fakat bu örneklem büyüklüğünde bir çalışmaya rastlanmamıştır. Preeklampsi grubu erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olarak ayrılmamıştır. Serum laminin düzeyleri ile fetal sonuçları inceleyen bir çalışma yapılmamıştır. Bizim çalışmamız diğer çalışmalardan yüksek olgu sayısı, neonatal sonuçlarla ilgili verilerin olmasıyla ayrılmaktadır.





7. SONUÇ

Çalışmamızda preeklampsi tanısı almış gebelerde sağlıklı normotansif kontrol grubuna göre serum laminin düzeyleri anlamlı artmış olarak saptandı. Literatürde preeklampsi ile serum laminin düzeyinin ilişkisini araştıran birçok araştırma mevcut olup neonatal sonuçları inceleyen ve erken ve geç başlangıçlı preeklampsi olarak ayıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Sonuç olarak bizim yaptığımız çalışma ile anlamlı bulunan serum laminin düzeyininin preeklampside anlamlı bulunması erken tanı ve etkin tedavi ve izlem adına yardımcı bir parametre olarak kullanılabilceği görüşündeyiz. Laminin değerleri erken başlangıçlı preeklampside, geç başlangıçlı preeklampsi ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Erken başlangıçlı preeklampsideki serum laminin değerinin anlamlı olarak daha yüksek olması, laminin değerlerinin preeklampsinin plasentasyon aşamasında erken tanı için kullanabileceğini düşündürülebilir. Fakat, preeklampside anlamlı bulduğumuz serum laminin düzeyinin tanıda yardımcı bir parametre olarak kullanılabilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara gereklilik vardır.

KAYNAKÇA

1. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol* 2020; 135:e237.
2. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(6):1102-1113. doi:10.2215/CJN.12081115
3. Liu M, Yin Y, Yu H, Zhou R. Laminins Regulate Placentation and Pre-eclampsia: Focus on Trophoblasts and Endothelial Cells. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Aug 7;8:754. doi: 10.3389/fcell.2020.00754. PMID: 32850857; PMCID: PMC7426496.
4. Furuhashi N, Kimura H, Nagae H, Yajima A, Kimura C, Saito T. Serum laminin levels in normal pregnancy and preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 1993;36(3):172-5. doi: 10.1159/000292620. PMID: 8244192.
5. Bokslag A, van Weissenbruch M, Mol BW, de Groot CJ. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Hum Dev*. 2016 Nov;102:47-50. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.09.007. Epub 2016 Sep 20. PMID: 27659865.
6. Bartsch, Emily et al. "Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies." *BMJ (Clinical research ed.)* vol. 353 i1753. 19 Apr. 2016, doi:10.1136/bmj.i1753 Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, et al. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:669.
7. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyssen L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Mar;204(3):193-201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009. Epub 2010 Nov 20. PMID: 21094932; PMCID: PMC3369813.
8. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension*. 2008 Apr;51(4):970-5. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107607. Epub 2008 Feb 7. PMID: 18259009.
9. Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, McMaster M, Bass K, Chun SH, Fisher SJ. Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Pathol*. 1997 Dec;151(6):1809-18. PMID: 9403732; PMCID: PMC1858365.
10. Casper FW, Seufert RJ. Atrial natriuretic peptide (ANP) in preeclampsia-like syndrome in a rat model. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1995;103(5):292-6. doi: 10.1055/s-0029-1211368. PMID: 8536057.
11. Zhou, Y., Damsky, C. H., & Fisher, S. J. (1997). Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome?. *The Journal of clinical investigation*, 99(9), 2152–2164. <https://doi.org/10.1172/JCI119388>
12. Casper FW, Seufert RJ. Atrial natriuretic peptide (ANP) in preeclampsia-like syndrome in a rat model. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1995;103(5):292-6. doi: 10.1055/s-0029-1211368. PMID: 8536057.
13. Dekker GA. Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 1999 Sep;42(3):422-35. doi: 10.1097/00003081-199909000-00002. PMID: 10451762.

14. Palmer SK, Moore LG, Young D, Cregger B, Berman JC, Zamudio S. Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 May;180(5):1161-8. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70611-3. PMID: 10329872.
15. 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):720-730. doi: 10.1002/uog.18959. Epub 2018 May 8. PMID: 29143991.
16. Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, Fung-Kee-Fung K, Bainbridge SA, El Demellawy D. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Mar;214(3):328-39. doi: 10.1016/j.ajog.2015.11.020. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26627731.
17. Gleicher N. Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Jan;196(1):5.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2006.09.016. PMID: 17240219.
18. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med.* 2007 Apr;28(2):192-209. doi: 10.1016/j.mam.2007.02.006. Epub 2007 Mar 4. PMID: 17433431.
19. Saito S, Umekage H, Sakamoto Y, Sakai M, Tanebe K, Sasaki Y, Morikawa H. Increased T-helper-1-type immunity and decreased T-helper-2-type immunity in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 1999 May;41(5):297-306. doi: 10.1111/j.1600-0897.1999.tb00442.x. PMID: 10378024.
20. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Rønning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ.* 2005 Oct 15;331(7521):877. doi: 10.1136/bmj.38555.462685.8F. Epub 2005 Sep 16. PMID: 16169871; PMCID: PMC1255793.
21. Tuohy JF, James DK. Pre-eclampsia and trisomy 13. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992 Nov;99(11):891-4. doi: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb14436.x. PMID: 1450137.
22. Bartsch, E., Medcalf, K. E., Park, A. L., Ray, J. G., & High Risk of Pre-eclampsia Identification Group (2016). Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ (Clinical research ed.)*, 353, i1753. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1753>
23. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Jan;198(1):7-22. doi: 10.1016/j.ajog.2007.07.040. PMID: 18166297.
24. Friedman SA, Schiff E, Emeis JJ, Dekker GA, Sibai BM. Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Jan;172(1 Pt 1):202-3. doi: 10.1016/0002-9378(95)90113-2. PMID: 7847535.
25. Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens.* 2001 Jun;14(6 Pt 2):178S-185S. doi: 10.1016/s0895-7061(01)02086-6. PMID: 11411754.
26. Burke SD, Zsengellér ZK, Khankin EV, Lo AS, Rajakumar A, DuPont JJ, McCurley A, Moss ME, Zhang D, Clark CD, Wang A, Seely EW, Kang PM, Stillman IE, Jaffe IZ, Karumanchi SA. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 promotes angiotensin II sensitivity in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2016 Jul 1;126(7):2561-74. doi: 10.1172/JCI83918. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27270170; PMCID: PMC4922717.

27. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP, Ecker J, Karumanchi SA. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):770-5. doi: 10.1210/jc.2003-031244. PMID: 14764795.
28. Yang D, Dai F, Yuan M, Zheng Y, Liu S, Deng Z, Tan W, Chen L, Zhang Q, Zhao X, Cheng Y. Role of Transforming Growth Factor- β 1 in Regulating Fetal-Maternal Immune Tolerance in Normal and Pathological Pregnancy. *Front Immunol.* 2021 Aug 31;12:689181. doi: 10.3389/fimmu.2021.689181. PMID: 34531852; PMCID: PMC8438197.
29. Staff AC, Braekke K, Johnsen GM, Karumanchi SA, Harsem NK. Circulating concentrations of soluble endoglin (CD105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Aug;197(2):176.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.03.036. PMID: 17689641.
30. Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, Mhyre JM, Callaghan WM, Kuklina EV. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Feb;206(2):134.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.10.878. Epub 2011 Nov 7. PMID: 22177190; PMCID: PMC4103984.
31. Bateman BT, Huybrechts KF, Fischer MA, Seely EW, Ecker JL, Oberg AS, Franklin JM, Mogun H, Hernandez-Diaz S. Chronic hypertension in pregnancy and the risk of congenital malformations: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Mar;212(3):337.e1-14. doi: 10.1016/j.ajog.2014.09.031. Epub 2014 Sep 28. PMID: 25265405; PMCID: PMC4346443.
32. August P, Helseth G, Cook EF, Sison C. A prediction model for superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Nov;191(5):1666-72. doi: 10.1016/j.ajog.2004.03.029. PMID: 15547540.
33. Bouter AR, Duvekot JJ. Evaluation of the clinical impact of the revised ISSHP and ACOG definitions on preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2020 Jan;19:206-211. doi: 10.1016/j.preghy.2019.11.011. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31836469.
34. Raymond, Dahlia BA, MBS*; Peterson, Erika MD† A Critical Review of Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia, *Obstetrical & Gynecological Survey: August 2011 - Volume 66 - Issue 8 - p 497-506* doi: 10.1097/OGX.0b013e3182331028
35. Reubinoff BE, Schenker JG. HELLP syndrome--a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count--complicating preeclampsia-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 1991 Oct;36(2):95-102. doi: 10.1016/0020-7292(91)90762-t. PMID: 1683323
36. Berhan Y, Berhan A. Should magnesium sulfate be administered to women with mild pre-eclampsia? A systematic review of published reports on eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41:831.
37. Zeeman GG. Neurologic complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:166-72.
38. Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, Dildy GA, Abedejos P, Herd JA, et al. Association of cerebral perfusion pressure with headache in women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:814-21.
39. Garg RK, Kumar N, Malhotra HS. Posterior reversible encephalopathy syndrome in eclampsia. *Neurol India.* 2018 Sep-Oct;66(5):1316-1323. doi: 10.4103/0028-3886.241364. PMID: 30232997.
40. Bartsch, Emily et al. "Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies." *BMJ (Clinical research ed.)* vol. 353 i1753. 19 Apr. 2016, doi:10.1136/bmj.i1753

41. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Apr 1;148(7):951-63. doi: 10.1016/0002-9378(84)90538-6. PMID: 6711634.
42. Hankins GD, Wendel GD Jr, Cunningham FG, Leveno KJ. Longitudinal evaluation of hemodynamic changes in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Nov 1;150(5 Pt 1):506-12. doi: 10.1016/s0002-9378(84)90429-0. PMID: 6496581.
43. Giles C, Inglis TC. Thrombocytopenia and macrothrombocytosis in gestational hypertension. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981 Nov;88(11):1115-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.1981.tb01764.x. PMID: 7295601.
44. Sibai BM, Anderson GD, McCubbin JH. Eclampsia II. Clinical significance of laboratory findings. *Obstet Gynecol.* 1982 Feb;59(2):153-7. PMID: 7078859.
45. Gant NF, Cunningham FG. Management of preeclampsia. *Semin Perinatol.* 1994 Apr;18(2):94-102. PMID: 8066479.
46. Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B, Mitchell P, Cotton DB. Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1992 Jan;79(1):14-8. PMID: 1727573.
47. Svenningsen P, Friis UG, Versland JB, Buhl KB, Møller Frederiksen B, Andersen H, Zachar RM, Bistrup C, Skøtt O, Jørgensen JS, Andersen RF, Jensen BL. Mechanisms of renal NaCl retention in proteinuric disease. *Acta Physiol (Oxf).* 2013 Mar;207(3):536-45. doi: 10.1111/apha.12047. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23216619.
48. Sagen N, Haram K, Nilsen ST. Serum urate as a predictor of fetal outcome in severe pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1984;63(1):71-5. doi: 10.3109/00016348409156277. PMID: 6720261.
49. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, Epling JW Jr, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, Mangione CM, Phillips WR, Phipps MG, Silverstein M, Simon MA, Tseng CW. Screening for Preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2017 Apr 25;317(16):1661-1667. doi: 10.1001/jama.2017.3439. PMID: 28444286.
50. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, Donahue KE, Doubeni CA, Kubik M, Li L, Ogedegbe G, Pbert L, Silverstein M, Simon MA, Stevermer J, Tseng CW, Wong JB. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2021 Sep 28;326(12):1186-1191. doi: 10.1001/jama.2021.14781. PMID: 34581729.
51. Haugen M, Brantsæter AL, Winkvist A, Lissner L, Alexander J, Oftedal B, Magnus P, Meltzer HM. Associations of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with pregnancy outcome and postpartum weight retention: a prospective observational cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014 Jun 11;14:201. doi: 10.1186/1471-2393-14-201. PMID: 24917037; PMCID: PMC4062904.
52. Lim S, Li W, Kemper J, Nguyen A, Mol BW, Reddy M. Biomarkers and the Prediction of Adverse Outcomes in Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2021 Jan 1;137(1):72-81. doi: 10.1097/AOG.0000000000004149. PMID: 33278298.
53. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004 Feb 12;350(7):672-83. doi: 10.1056/NEJMoa031884. Epub 2004 Feb 5. PMID: 14764923.

54. Goetzinger KR, Odibo AO. Screening for abnormal placentation and adverse pregnancy outcomes with maternal serum biomarkers in the second trimester. *Prenat Diagn.* 2014 Jul;34(7):635-41. doi: 10.1002/pd.4370. Epub 2014 Apr 25. PMID: 24687572.
55. Halscott TL, Ramsey PS, Reddy UM. First trimester screening cannot predict adverse outcomes yet. *Prenat Diagn.* 2014 Jul;34(7):668-76. doi: 10.1002/pd.4407. PMID: 24855016.
56. Martin A, Krishna I, Badell M, Samuel A. Can the quantity of cell-free fetal DNA predict preeclampsia: a systematic review. *Prenat Diagn.* 2014 Jul;34(7):685-91. doi: 10.1002/pd.4416. Epub 2014 Jun 9. Erratum in: *Prenat Diagn.* 2014 Dec;34(13):1347. Martina, Badell [corrected to Badell, Martina]. PMID: 24852111.
57. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ.* 2008 Mar 11;178(6):701-11. doi: 10.1503/cmaj.070430. PMID: 18332385; PMCID: PMC2263112.
58. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Feb;216(2):121-128.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2016.10.016. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27810551.
59. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Feb;216(2):110-120.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.076. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27640943.
60. Balogun OA, Sibai BM. Counseling, Management, and Outcome in Women With Severe Preeclampsia at 23 to 28 Weeks' Gestation. *Clin Obstet Gynecol.* 2017 Mar;60(1):183-189. doi: 10.1097/GRF.0000000000000250. PMID: 28059842.
61. Newman MG, Robichaux AG, Stedman CM, Jaekle RK, Fontenot MT, Dotson T, Lewis DF. Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jan;188(1):264-8. doi: 10.1067/mob.2003.84. PMID: 12548227.
62. Coppage KH, Polzin WJ. Severe preeclampsia and delivery outcomes: is immediate cesarean delivery beneficial? *Am J Obstet Gynecol.* 2002 May;186(5):921-3. doi: 10.1067/mob.2002.124041. PMID: 12015514.
63. Aumailley M. (2013). The laminin family. *Cell adhesion & migration*, 7(1), 48–55.
<https://doi.org/10.4161/cam.22826>
64. Savino W, Mendes-da-Cruz DA, Golbert DC, Riederer I, Cotta-de-Almeida V: Laminin-Mediated Interactions in Thymocyte Migration and Development. *Front Immunol* 2015; 6: 579.
65. Aumailley M, Bruckner-Tuderman L, Carter WG, Deutzmann R, Edgar D, Ekblom P, Engel J, Engvall E, Hohenester E, Jones JC, Kleinman HK, Marinkovich MP, Martin GR, Mayer U, Meneguzzi G, Miner JH, Miyazaki K, Patarroyo M, Paulsson M, Quaranta V, Sanes JR, Sasaki T, Sekiguchi K, Sorokin LM, Talts JF, Tryggvason K, Uitto J, Virtanen I, von der Mark K, Wewer UM, Yamada Y, Yurchenco PD. A simplified laminin nomenclature. *Matrix Biol.* 2005 Aug;24(5):326-32. doi: 10.1016/j.matbio.2005.05.006. PMID: 15979864.
66. Nissinen M, Vuolteenaho R, Boot Handford R, Kallunki P, Tryggvason K: Primary structure of the human laminin A chain. Limited expression in human tissues. *Biochem J* 1991;276: 369-379.

67. Bieglmayer C, Feiks A, Rudelstorfer R. Laminin in pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 1986;22(1):7-11. doi: 10.1159/000298882. PMID: 3744128.
68. Koutroubakis IE, Petinaki E, Dimoulios P, Vardas E, Roussomoustakaki M, Maniatis AN, Kouroumalis EA. Serum laminin and collagen IV in inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol.* 2003 Nov;56(11):817-20. doi: 10.1136/jcp.56.11.817. PMID: 14600124; PMCID: PMC1770111.
69. Wenisch C, Myskiw D, Narzt E, Presterl E, Graninger W. Serum laminin in Graves' disease. *Eur J Clin Invest.* 1995 Jun;25(6):425-8. doi: 10.1111/j.1365-2362.1995.tb01724.x. PMID: 7656921.
70. Collazos J, Díaz F, Genollá J. Serum concentrations of laminin in cirrhosis of the liver. *Gut.* 1993 Jul;34(7):974-6. doi: 10.1136/gut.34.7.974. PMID: 8344586; PMCID: PMC1374237.
71. Segarra A, Simó R, Masmiquel L, Segura RM, Fonollosa V, Huguet P, Majo J, Piera L, Schwartz S. Serum concentrations of laminin-P1 in thrombotic microangiopathy: usefulness as an index of activity and prognostic value. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Mar;11(3):434-443. doi: 10.1681/ASN.V113434. PMID: 10703667.
72. Wang J, Xie L, Chen X, Lyu P, Zhang Q. Changes in Laminin in Acute Heart Failure. *Int Heart J.* 2022;63(3):454-458. doi: 10.1536/ihj.21-769. PMID: 35650146.
73. Foidart JM, Hunt J, Lapiere CM, Nusgens B, De Rycker C, Bruwier M, Lambotte R, Bernard A, Mahieu P. Antibodies to laminin in preeclampsia. *Kidney Int.* 1986 May;29(5):1050-7. doi: 10.1038/ki.1986.106. PMID: 3088313.
74. (He XJ, Dai RX, Hu CL. Maternal prepregnancy overweight and obesity and the risk of preeclampsia: A meta-analysis of cohort studies. *Obes Res Clin Pract.* 2020 Jan-Feb;14(1):27-33. doi: 10.1016/j.orcp.2020.01.004. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32035840.)
75. Sheen JJ, Wright JD, Goffman D, Kern-Goldberger AR, Booker W, Siddiq Z, D'Alton ME, Friedman AM. Maternal age and risk for adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Oct;219(4):390.e1-390.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2018.08.034. Epub 2018 Aug 25. PMID: 30153431.
76. delić R, Štefanović M, Krivec Š, Weber V. Statistical regression model of standard and new laboratory markers and its usefulness in prediction of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Mar;27(4):388-92. doi: 10.3109/14767058.2013.818121. Epub 2013 Jul 26. PMID: 23795957.
77. Rudelstorfer R, Bieglmayer C, Nanz S. Serum laminin in pregnancy-induced hypertension--a marker for renal involvement? *Gynecol Obstet Invest.* 1990;30(2):78-80. doi: 10.1159/000293221. PMID: 2245953.
78. Roberts JM, Gammil HSJH, Preeclampsia recent insights. 2005; 46(6) 1243-9.)

