



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA ŞEHİR HASTANESİ UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

İNSAN SCUBE-1 DÜZEYİNİN ERKEN VE GEÇ PREEKLAMPSİ
PATOGENEZİ VE PROGNOZU İLE İLİŞKİSİ

Dr. Zeynep YILDIZ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2024



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA ŞEHİR HASTANESİ UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

İNSAN SCUBE-1 DÜZEYİNİN ERKEN VE GEÇ PREEKLAMPSİ
PATOGENEZİ VE PROGNOZU İLE İLİŞKİSİ

Dr. Zeynep YILDIZ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mustafa Burak AKSELİM

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince klinik ve cerrahi tecrübelerinden yararlandığım ömür boyu minnet duyacağım çok kıymetli hocalarım Prof.Dr.Emin ÜSTÜNYURT'a, espirileriyle ortamı ısıtan Doç.Dr.Tayfur ÇİFT'e ve tez sürecimde yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr.M.Burak AKSELİM'e çok teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Ana bilim dalı başkanı Doç. Dr. Nefise Nazlı YENİGÜL'e, Doç. Dr. Süleyman Serkan KARAŞİN'e , Doç. Dr. Deniz ŞİMŞEK'e, Doç. Dr. Burcu DİNÇGEZ'e, Doç. Dr. Gülten ÖZGEN'e, Doç. Dr. Fatma Nurgül TAŞGÖZ'e, Op.Dr.Kaan PAKAY'a, Doç.Dr. Nergiz Kender ERTÜRK'e, Doç.Dr.Feyza BAYRAM'a ve kısa bir süre aktif olarak çalışma fırsatı bulduğum Doç.Dr. H.Öztürk ŞAHİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Üzerimde emeği olan Bursa Yüksek İhtisas EAH'si ve Bursa Şehir Hastanesinde çalıştığım uzman abi ve ablalarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık süresince klinikte ve ameliyathanede beraber çalıştığım asistan doktor, hemşire, ebe ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Birlikte başladığımız bu uzun ve zorlu süreçte her zaman yanımda olan yol arkadaşım Dr.Kübra İnan'a ve diğer eşkıdemlerime teşekkür ederim.

Beni bu noktaya getiren, sabırla destekleyen ve haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim çok değerli aileme, biricik kardeşimlerim Emre, Merve ve Ahmet YILDIZ'a ayrıca sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr.Zeynep YILDIZ

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	III
ŞEKİL LİSTESİ	V
TABLO LİSTESİ	VI
2.1.GEBELİKTE GÖRÜLEN HİPERTANSİF HASTALIKLAR	3
2.1.1. GESTASYONEL HİPERTANSİYON	3
2.1.2 KRONİK HİPERTANSİYON.....	4
2.1.3 EKLAMPSİ.....	4
2.1.4. HELLP SENDROMU	4
2.1.5. KRONİK HİPERTANSİYON ZEMİNDE GELİŞEN PREEKLAMPSİ (SUPEREMPOZE PREEKLAMPSİ)	5
2.1.6.PREEKLAMPSİ	5
2.1.6.1.Preeklampsisi tanı kriteri.....	5
2.1.6.2.Preeklampsinin insidansı, epidemiyolojisi ve risk faktörleri	7
2.1.6.3 Preeklampsinin Etiyopatogenezi	8
2.1.6.4 SCUBE-1	14
2.1.6.5 Preeklampsinin öngörülmesi	15
2.1.6.4.Preeklampsinin maternal etkileri ve uzun dönem sonuçları	17
2.1.6.7. Preeklampsinin yönetimi ve tedavisi	19
2.1.6.8. Preeklampsinin önlenmesi.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	21
3.1.İstatistik Analiz	24
4.BULGULAR	25
5.TARTIŞMA	32
6.SONUÇ	35
7. KAYNAKÇA	36

KISALTMALAR

- ACC** : American College of Cardiology
ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists
ALT/AST : Alanin/ Aspartat Aminotransferaz
BUN : Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Nitrojen)
CD : Cluster Of Diferentiation
CHS : Canada Hypertension Society
Cr: Kreatinin
CUB : Complement C1r/C1s UEGF, Bone Morphogenetic Protein-1
DKB : Diyastolik Kan Basıncı
DNA : Deoksiribonükleik Asid
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
EGF : Epidermal Büyüme Faktörü
ESC : Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
ESH : Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti
EVT : Ekstravillöz Trofobast
GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus
HELLP : Hemolysis, Elevated Liver Enzyme, Low Platelet (Hemoliz, Yüksek Karaciğer Enzimleri ve Düşük Platelet Sayısı)
HLA : Human Leukocyte Antigens
HT : Hipertansiyon
IFN : İnterferon
IL : İnterleukin
IUGR : Intrauterine Growth Retardation (intrauterin Gelişme Geriliği)
ISSHP: International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği
KIR : Killer Ig-Like Receptor
KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
LDH : Laktat Dehidrogenaz
LDL : Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein)
MPV : Mean Platelet Volume (Ortalama Platelet Volümü)
NİCE: National Institute for Health and Care Excellence

NK : Natural Killer

NO : Nitrik Oksit

OAKB : Ortalama Arteriyel Kan Basıncı

PAPP-A : Pregnancy Associated Plasma Protein A

PG : Prostaglandinler

PIGF : Placental Growth Factor (Plasental Büyüme Faktörü)

Plt : Trombosit

ROS : Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri)

SCUBE-1 : Signal Peptide-Cub-Egf Domain-Containing Protein1

sFLT-1 : Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (Çözünabilir fms Benzeri Trozin Kinaz-1)

SKB : Sistolik Kan Basıncı

TGF : Transforming Büyüme Faktörü

Th : T Helper

TNF : Tümör Nekrozis Faktör

UAPI: Uterin Arter Pulsalite Indexi

VEGF : Vasküler Endotelyal Growth Faktör

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

VLDL : Very Low Density Lipoprotein (Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein)

WHO:World Health Organization

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1. ENDOTEL DİSFONKSİYONU, AKTİVASYON ETKENLERİ VE SONUÇLARI.....	12
ŞEKİL 2. PREEKLAMPSİ PATOFİZYOLOJİSİNİN ŞEMATİK ÖZETİ	14
ŞEKİL 3. SCUBE-1 GLİKOPROTEİNİNİN MOLEKÜLER YAPISI.....	14
ŞEKİL 4. 34 HAFTA ALTI KİŞİLERDE SCUBE-1 İÇİN TANI BAŞARISI.....	29
ŞEKİL 5. 34 HAFTA VE ÜZERİ KİŞİLERDE SCUBE-1 İÇİN TANI BAŞARISI.....	30

TABLO LİSTESİ

TABLO 1. PREEKLAMPSİ RİSK FAKTÖRLERİ.....	7
TABLO 2. HASTA VE KONTROL BİREYLERİNİN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNE AİT TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER.....	25
TABLO 3. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİNE AİT TANIMLAYICI DEĞERLER.....	27
TABLO 4. TİT PROTEİN SONUCUNUN GRUPLARA DAĞILIMI.....	28
TABLO 5. AĞIR VAKA ORANININ HASTA GRUPLARINA DAĞILIMI.....	29
TABLO 6. GRUPLARA GÖRE SCUBE-1 ORTALAMASI.....	29
TABLO 7. 34 HAFTA ALTI İÇİN SCUBE-1'İN AYIRICI TANIDAKİ BAŞARISI.....	30
TABLO 8. 34 HAFTA VE ÜSTÜ İÇİN SCUBE-1'İN AYIRICI TANIDAKİ BAŞARISI.....	30
TABLO 9. İKİ HASTA GRUBUNDA AYRI AYRI PREEKLAMPSİ DURUMUNA GÖRE SCUBE-1 ORTALAMASI.....	31

ÖZET

Amaç: Preeklampsi gebelikte ciddi fetal ve maternal komplikasyon oluşturabilen bir hastalıktır. Preeklampsi gelişimini ön görebilmek prognoz ve komplikasyon yönetimi için oldukça önemlidir.

SCUBE-1 yeni tanımlanmış, trombosit aktivasyonu ve agglütinasyonunda rol alan bir hücre yüzey proteinidir. Oksidatif stres durumlarında , endotel hasarı ve inflamasyon durumlarında arttığı izlenmiştir. Çalışmamızda erken ve geç başlangıçlı preeklampsi ile kontrol grupları arasında serum SCUBE-1 seviyesini karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmamızda Haziran 2023 ile Kasım 2023 tarihleri arasında Bursa Şehir Hastanesi'ne başvuran 18-45 yaş aralığında ve 24-41 gebelik haftasında olan kriterlere uygun hastalar 4 grup incelendi. Preeklampsi tanısı alan 52 hasta (26 hasta erken başlangıçlı, 26 hasta geç başlangıçlı), otuzdört hafta altında normotansif 52 hasta, otuzdört hafta ve üzerinde normotansif 52 hasta toplamda 156 hasta çalışmaya dahil edildi.

Serum SCUBE-1 düzeyleri ELİSA yöntemi ile ölçüldü. Bulgular ve veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) (23.0 IBM Corporation, Armonk, New York, ABD) programı kullanıldı.

Bulgular: Preeklampsi ve kontrol grupları arasında vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Erken başlangıçlı preeklampsi ve 34 hafta altındaki kontrol grubu arasında serum SCUBE-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Geç başlangıçlı preeklampsi ve 34 hafta üzerindeki kontrol grubu arasında serum SCUBE-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Geç başlangıçlı preeklampsi grubunda şiddetli semptomları olan gebeler ve ağır olmayan preeklampitik gebeler arasında serum SCUBE-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Sonuç: Serum SCUBE-1 düzeyi açısından preeklampitik hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu için serum SCUBE-1 preeklampsi tanısında ve prognozunun belirlenmesinde değerli bir belirteç olabilir. Literatürde preeklampside SCUBE-1 düzeyi ile ilgili yayın bulunmamaktadır.

SCUBE-1'in preeklampsi tanısı ve şiddeti ile ilişkisini değerlendirmek için daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

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



ABSTRACT

Objective: Preeclampsia is a disease in pregnancy that can cause serious fetal and maternal complications. Being able to anticipate the development of preeclampsia is highly important for prognosis and complication management.

SCUBE-1 is a newly identified cell surface protein involved in platelet activation and agglutination. It has been observed to increase in situations of oxidative stress, endothelial damage, and inflammation. In our study, we aimed to compare serum SCUBE-1 levels between early and late-onset preeclampsia and control groups.

Materials and methods: In our study, there were four groups consisting of individuals aged between 18 and 45 years, presenting to Bursa City Hospital between June 2023 and November 2023, and at gestational weeks 24 to 41. There were 52 patients diagnosed with preeclampsia (26 with early-onset and 26 with late-onset), 52 normotensive patients below thirty-four weeks, and 52 normotensive patients above thirty-four weeks, totaling 156 patients included in the study.

Serum SCUBE-1 levels were measured using the ELISA method. For the evaluation of findings and data, the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) program version 23.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) was utilized for statistical analysis.

Results: A statistically significant difference was found in terms of body mass index between the preeclampsia and control groups. Statistically significant differences were detected in serum SCUBE-1 levels between early-onset preeclampsia and the control group below 34 weeks. Statistically significant differences in serum SCUBE-1 levels were also observed between late-onset preeclampsia and the control group above 34 weeks. Among the late-onset preeclampsia group, statistically significant differences were found in serum SCUBE-1 levels between pregnant women with severe symptoms and those with mild preeclampsia.

Conclusion: Due to the statistically significant difference found between preeclamptic patients and the control group in terms of serum SCUBE-1 levels, serum SCUBE-1 could be a valuable marker in diagnosing and determining the prognosis of preeclampsia. There are no publications in the literature regarding SCUBE-1 levels in preeclampsia. Larger sample size studies are needed to evaluate

the relationship between SCUBE-1 and the diagnosis as well as the severity of preeclampsia.

Key Words: Pregnancy, Preeclampsia, SCUBE -1, Hypertension



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin başlıca sebepleri arasındadır. Gebeliklerin yaklaşık %2-10'unda gözlenir. WHO' ya göre preeklampsi insidansı, gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre 7 kat daha fazladır. Bu nedenle yakın takip ve taraması önem arz etmektedir.

Preeklampsi başlangıç zamanlarına göre ikiye ayrılmıştır. Bulguların başlangıç ve doğum zamanı 34 haftanın altında ise erken başlangıçlı; 34 hafta ve üzeri olan geç başlangıçlı preeklampsi olarak sınıflandırılmıştır. Erken ve geç başlangıçlı preeklampsinin etiyolojik özellikleri, prognozları, maternal ve perinatal komplikasyonları açısından birbirinden farklı olduğu düşünülmektedir(1).

Erken başlangıçlı preeklampsi tüm preeklampsilerin %5 ila 20'ini oluşturur. Bu alt tipi "plasental preeklampsi" olarak da adlandırılır. Gelişim mekanizmasında plasental faktörler ön plandadır. Fetal büyüme kısıtlılığı ve ağır preeklampsi semptomlarıyla daha çok ilişkilidir.

Geç başlangıçlı preeklampsi ise tüm preeklampsilerin yaklaşık %80 'ini oluşturur. Bu alt tipi ise "maternal preeklampsi" olarak adlandırılır. Anneye bağlı genetik, kalp damar hastalıkları, metabolik hastalıklar ve vücut kitle indeksi gibi faktörlerle ilişkilidir(2).

Preeklampsi tanısı, 20. gebelik haftasından sonra başlayan, en az 4 saat ara ile ideal şartlarda ölçülen sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olduğu, yeni başlayan tansiyon yüksekliğine ilave olarak 24 saatlik idrarda $> 0,3$ g proteinüri veya $\geq 2+$ proteinürinin mevcut olması durumudur.

Proteinüri yokluğunda ise yeni ortaya çıkan hipertansiyona ek olarak; trombositopeni olması ($PLT < 100000 /\mu l$), karaciğer fonksiyonlarında bozulma, (Alanin aminotransferaz/Aspartat aminotransferaz düzeylerinin ikiye katlanması), böbrek fonksiyon bozukluğu olması (serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması veya serum kreatinin konsantrasyonu $> 1,1$ mg/dL), akciğer ödemi olması , vizüel veya serebral bulgularının olması durumunda ilave faktörlerden herhangi birinin eşlik etmesiyle de tanı konulur(3).

SCUBE-1 yeni keşfedilen bir hücre yüzey molekülüdür. Damar endotelinden salgılanan, inflamasyon ve tromboz süresince önemli rol oynayan proteinlerden biridir. Ek olarak embriyogenezin erken fazında bazı dokularda saptanmıştır.

Litaratürde SCUBE- 1'in erken trombosit adezyon molekülü olarak akut trombotik hastalıklarda bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Endotel disfonksiyonunun ve arteriyel oklüzyonun geri dönüşsüz etkilerinin önlenmesi, erken tanı ve tedaviye yardımcı olması açısından önemli çalışmalar yapılmaktadır(4).

Çalışmadaki amacımız trombosit agglütinasyonu ve aktivasyonunda rol aldığı, endotelial hasarda yükseldiği tespit edilen SCUBE-1 proteinini, ilk olarak erken başlangıçlı preeklampitik gebe ve geç başlangıçlı preeklampitik gebeler arasında karşılaştırmak, ikinci olarak da preeklampitik grup ile normotansif hasta grupları arasında karşılaştırmaktır. Bu sayede preeklampsi ile ilişkisini anlamayı amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.GEBELİKTE GÖRÜLEN HİPERTANSİF HASTALIKLAR

Hipertansif hastalıklar, yaklaşık her on gebelikten birinde oluşan ve gebeliklerin %10' unu komplike eden , gebeliğin medikal komplikasyonları arasında sık görülmektedir.

Gebelikte yaşanan her hipertansif bozukluk maternal ve perinatal mortalite ve morbidite riskini artırmaktadır(5).

Gebelikte hipertansif hastalıklarının sınıflandırılması, şiddetinin belirlenmesi, oluşacak komplikasyonların tespiti ve yönetimi açısından oldukça önemlidir.

Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı (NHBPEP) tarafından yayımlanan gebelikte hipertansiyon sınıflama raporunda aşağıda yazılan 4 temel grupta ele alınmıştır:

- ✓ Gestasyonel hipertansiyon
- ✓ Kronik hipertansiyon
- ✓ Preeklampsi /Eklampsi/ HELLP Sendromu
- ✓ Kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsi.(6)

2.1.1. GESTASYONEL HİPERTANSİYON

Yirminci gebelik haftasından önce normotansif olan bir gebede ideal şartlarda 2 kez sistolik kan basıncının 140 mmHg'dan büyük ve/veya diastolik kan basıncın 90 mmHg'dan büyük olması ve hipertansiyonun doğumdan sonra 12 hafta içinde düzelmesi olarak tanımlanır. Şiddetli gestasyonel hipertansiyon, sistolik kan basıncının 160 mmHg'nin üzerinde ve diastolik kan basıncının 110 mmHg'nin üzerinde olması olarak tanımlanır.

Gestasyonel hipertansiyon, gebeliklerin %6 ila %7'sini komplike hale getirir. Diyabet, böbrek hastalığı, kalp hastalığı, ileri maternal yaş, çoğul gebelikler, obezite ve gestasyonel hipertansiyon riskini artırır. Preeklampsi öyküsü olan kadınlarda hafif gestasyonel hipertansiyon geliştirme riski %11, ciddi gestasyonel hipertansiyon gelişme riski ise %4'tür. Şiddetli gestasyonel hipertansiyon perinatal sonuçlar açısından ağır preeklampsi ile benzer orandadır(7).

2.1.2 KRONİK HİPERTANSİYON

Yirminci gebelik haftasından sonra başlayan ve postpartum 12 haftadan sonra devam eden veya 20. gebelik haftasından önce başlamış en az iki kez ideal şartlarda ölçülen kan basıncının $>140/90$ mmHg ve üzerinde tespit edilmesi durumunda tanımlanır(8).

Medikal tedavi sistolik kan basıncı $> 150-180$ diastolik kan basıncı $100-110$ ve daha üstünde ise maternal komplikasyonları önlemek için başlanması gerekir(9).

Hafif ve orta şiddetli kronik hipertansiyonun tedavisi fetüsün mortalite ve morbiditesini azaltmadığı gibi preeklampsi gelişimini önlemez(10).

2.1.3 EKLAMPSİ

Eklampsi ise preeklampitik gebelerde başka sebebe bağlanamayan grand mal epilepsi nöbeti ile karakterize bir durumdur(11).

Klinik bulgular gebeliğin ikinci yarısında gözükür fakat ilk patolojik mekanizmalar çok daha erken oluşur(12). Gestasyonel trofoblastik hastalık olmadığında 20. gebelik haftasından önce eklampsi gelişimi nadirdir. Eklampside vizüel semptomlar (%45) ve baş ağrısı (%80) gibi merkezi sinir sistemi ile ilişkili şikayetler olabilir(13).

Şiddetli preeklampsinin bulguları veya hipertansiyon olmadan da eklampitik nöbet ortaya çıkabilir. Eklampitik nöbetler ortalama 60-90 saniye süren jeneralize nöbetlerdir.

Nöbet sonrası hastada bilinç bulanıklığı, sinirlilik, ajitasyon hali olabilir. Fetüste ise hipoksiye bağlı bradikardi gelişebilir ancak genellikle normale döner(14).

2.1.4. HELLP SENDROMU

Hellp sendromu şiddetli preeklampsinin bir varyantı olup bulguların baş harflerinden oluşan hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, trombosit sayısında azalma ile karakterize bir sendromdur(15).

Hellp sendromu sıklığı gebeliklerin %0.5-%0.9 arasındadır. Vakaların yaklaşık %30'u postpartum dönemde ortaya çıkar. Etiyopatogenezi tam anlamıyla hala bilinmemektedir. Karaciğerdeki histopatolojik bulguların intravasküler fibrin birikimine bağlı sinüzoidal obstrüksiyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca intrahepatik vasküler konjesyon, intrahepatik basınç artışı sonucunda karaciğer nekrozu, intraparankimal ve subkapsüler kanama ve kapsüler rüptür meydana gelebilir. Tipik klinik belirtiler sağ üst kadranda ağrı veya epigastrik ağrı, bulantı ve

kusmadır. Bazı hastalarda nonspesifik bulgularla ortaya çıkabilir ve tanı koymak zor olabilir(16).

2.1.5. KRONİK HİPERTANSİYON ZEMİNDE GELİŞEN PREEKLAMPSİ (SUPEREMPOZE PREEKLAMPSİ)

Süperempoze preeklampsisi, kronik hipertansiyon tanılı gebelerin yaklaşık %20'sinde gelişir. Süperempoze preeklampsisi gelişme riski kronik hipertansiyonu olan gebelerde 5-6 kat daha yüksektir(17).

Kronik hipertansiyona ek olarak aşağıdakilerden birinin eklenmesi ile süperempoze preeklampsisi tanısı konulur.

- ✓ ciddi hipertansiyon gelişimi ($>160/110\text{mmHg}$) veya kan basıncını $<160/110\text{mmHg}$ seviyesinde tutmak için antihipertansif tedavinin artırılması
- ✓ gebelik için patolojik eşik değerinin üzerinde proteinürinin iki katına çıkması (300 mg/24 saat veya idrar protein: kreatinin oranı $>30\text{ mg/mmol}$)
- ✓ karaciğer tutulumunu içeren preeklampsisi klinik belirtilerinin gelişmesi
- ✓ pulmoner ödem gelişmesi
- ✓ yeni başlayan serebral veya vizüel semptomların varlığı
- ✓ fetal büyüme kısıtlılığı(18).

Süperempoze preeklampsisi, preeklampsiyeye göre daha fazla maternal ve perinatal kötü sonuçlar ile ilişkidir (17).

2.1.6.PREEKLAMPSİ

Preeklampsisi patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla tanı kriterleri değişime uğramıştır. Hipertansiyon, ödem ve proteinüri klasik üçlüsü yerine hipertansiyon ve son organ hasar bulguları varlığı (böbrek, karaciğer, hematolojik, nörolojik ve uteroplasental disfonksiyon bulguları) daha yaygın kabul görmüştür(19).

2.1.6.1.Preeklampsisi tanı kriteri

Uluslararası Gebelikte Hipertansiyon Çalışmaları Derneği (ISSHP) kriterlerine göre:

Kan basıncı: daha önce normotansif olduğu bilinen kadınlarda 20. gebelik haftası sonrasında 6 saat ara ile iki ölçümde sistolik kan basıncının $\geq 140\text{ mmHg}$ ve/veya diastolik kan basıncının $\geq 90\text{ mmHg}$ 'nın üzerinde olması

Ve aşağıdaki yeni başlayan bulgulardan bir veya daha fazlasının varlığı

Proteinüri :

idrar protein/kreatinin oranının $>30\text{ mg/mmol}$ veya 24 saatte $>300\text{ mg/gün}$ veya dipstik testinde +2 protein varlığı

Renal hasar (kreatinin >90 µmol/L;1.02mg/dL)
Karaciğer hasarı(serum tansaminazların iki katına çıkması ve/veya şiddetli sağ üst kadran ağrısı)

Maternal son organ hasarı: Nörolojik bulgular(eklampsi,bilinç bulanıklığı, körlük,inme,vizüel semptomlar,şiddetli baş ağrısı)
Hematolojik bulgular (trombosit sayısı <150000/dL, tüketim koagülopatisi, hemoliz)

Uteroplasental yetmezlik:

Fetal büyüme kısıtlılığı

olması durumunda preeklampsi tanısı konulur(20).

Klinik olarak şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampsi şeklinde ikiye ayrılır.

Şiddetli preeklampsi aşağıdaki belirtilerin bir veya daha fazlasının eklenmesi ile olur.

- ✓ İdeal şartlarda 6 saat ara ile iki ölçümde SKB ≥ 160 mmHg veya DKB ≥ 110 mmHg'nin üzerinde olması
- ✓ 24 saatlik idrarda ≥ 5 gr/gün proteinüri olması veya 4 saat ara ile rastgele alınan idrar testinde +3 ve üzerinde proteinüri saptanması
- ✓ Oligüri olması (<500 cc/24 saatte idrar çıkışı)
- ✓ Akciğer ödemi veya siyanoz gelişmesi
- ✓ Karaciğer fonksiyonlarında bozulma
- ✓ Serebral veya görme bozuklukları
- ✓ Epigastrik veya sağ üst kadran ağrısı
- ✓ Trombosit sayısında azalma
- ✓ İntrauterin fetal büyüme gelişme kısıtlılığı (21).

Preeklampsi semptomlarının başlangıç zamanı açısından ikiye ayrılır.

Semptomların başlangıç ve doğum zamanı 34 haftanın altında ise erken başlangıçlı preeklampsi, 34 hafta ve üzerindeyse geç başlangıçlı preeklampsi olarak sınıflandırılır.

Erken başlangıçlı preeklampsi tüm preeklampsiler arasında %5 ila 20 'sini oluşturur. Bu alt tipi "plasental preeklampsi" olarak da adlandırılır. Gelişim mekanizmasında plasental faktörler ön plandadır. Fetal büyüme kısıtlılığı ve ağır preeklampsi semptomlarıyla daha çok ilişkilidir.

Geç başlangıçlı preeklampsi ise yaklaşık %80'nini oluşturur. Bu alt tipine ise “maternal preeklampsi” olarak adlandırılır. Anneye bağlı genetik, kalp damar hastalıkları, metabolik hastalıklar ve vücut kitle indeksi gibi faktörlerle ilişkilidir(2).

2.1.6.2.Preeklampsinin insidansı, epidemiyolojisi ve risk faktörleri

a-İnsidansı ve epidemiyolojisi

Dünya genelinde gebe kadınların yaklaşık onda biri gebeliğin hipertansif hastalıklarından etkilenir. Preeklampsi yılda ortalama 50000 ölüme neden olmaktadır(1).

Preeklampsi insidansı etnik kökene göre değişkenlik gösterir. Preeklampsi insidansı İspanyol asıllı kadınlarda yaklaşık %4, yerli Amerikan kadınlarda %3.9, Afrika kökenli Amerikan kadınlarda %5.2, Asya'lı kadınlarda %3.5 ve beyaz ırkta ise %3.8 'dir(22).

Hipertansif rahatsızlıklar, gebelik komplikasyonları arasında ölü doğum ve yenidoğan ölümlerinin ikinci en sık nedenidir(23).

b-Risk faktörleri

Preeklampsi kesin olarak öngörülemez fakat aşağıda belirtilen durumlarda preeklampsi gelişme riskinin arttığı tespit edilmiştir.

Tablo1: preeklampsi risk faktörleri (24)

PREEKLAMPSİ RİSK FAKTÖRLERİ
Nulliparite
Önceki gebelikte preeklampsi
>40 yaş veya <18 yaş
Ailede preeklampsi öyküsü
Kronik hipertansiyon
Kronik böbrek hastalığı
Otoimmün hastalık(antifosfolipid sendromu,SLE gibi)
Damar hastalığı
Diabetes mellitus
Çoğul gebelik
Obezite
Hidrops fetalis
Önceki gebelikte fetal büyüme kısıtlılığı, ablasyo plasenta veya fetal ölüm
Partnerle ilgili faktörler (yeni partner,sınırlı sperm maruziyeti[örn., bariyer kontrasepsiyonun kullanımı])
In vitro fertilizasyon
Obstrüktif uyku apnesi

40 yaş ve üstü kadınlarda gebelik sayısından bağımsız preeklampsi gelişme riski 2 kat, ilk gebelikte PE gelişme riski 3 kat, ilk gebelikte PE öyküsü olan kadınlarda ikinci gebelikte gelişme riski yaklaşık 7 kat, ikiz gebelikte PE gelişme riski 3 kat, tip 2 diabetes mellitus tanılı gebelerde ise 4 kat artar(25).

2.1.6.3 Preeklampsinin Etiyopatogenezi

Preeklampsinin kesin kaynağı hala belirsiz olup, birçok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir.

Patolojik mekanizmanın temelinde plasenta yer almaktadır. Uzun zamandır kabul edilen hipotez gebeliğin erken haftalarında anne fetüs arasındaki bir çeşit immün adaptasyon bozukluğudur. Preeklampsi gelişimi iki aşamalı mekanizma ile açıklanmaktadır.

İlk aşamada uterusda lokal fetö-maternal immün etkileşimlere bağlı trofoblastlar tarafından hasarlı doku ve uygunsuz arteriyel invazyon gerçekleşir. Spiral arterlerin hasarlı değişimi plasental perfüzyonun bozulmasına neden olur. Sonucunda intervillöz aralıkta artan hipoksi; oksidatif stresin tetiklenmesine, plasental apoptoza ve nekroza yol açar.

İkinci aşamada klinik olarak, plasental kaynaklı dengesiz üretilen pro inflamatuvar , anti-anjiyogenik ve anjiyogenik faktörler annenin vasküler ve immün sisteminde uygun şekilde karşılanamazlar. Bunun sonucunda abartılı inflamatuvar cevap ve sistemik endotel hasar gelişir.

Preeklampsinin kaynağı trofoblast farklılaşmasındaki değişimle sınırlı olmayabilir. Anneye ait altta yatan genetik faktörler, obezite, anormal inflamatuvar ve immün yanıt rol oynayabilir(26).

Plasental patolojiler erken başlangıçlı preeklampside daha baskın rol oynar bu yüzden intrauterin gelişme geriliği, fetal kayıp ve ciddi maternal komplikasyon gelişme riski daha fazla izlenir.

Geç başlangıçlı preeklampside plasental tutulum daha az olması sebebi ile klinik olarak daha hafif seyreder(27).

Preeklampsi gelişiminde ; genetik ve beslenme, plasentanın anormal gelişimi, immünolojik etkenler, sistemik endotel disfonksiyonu ,inflamasyon ve sitokinler de yer alır.

2.1.6.3.1. Genetik Faktörler ve Beslenme

a-Genetik Faktörler

Bazı gözlemler sonucunda genetik yatkınlık olduğu düşünülmüştür. Örnek olarak; Ailede preeklampsi hikayesi olan ilk gebeliğini geçiren kadınlar, aile hikayesi olmayan ilk gebeliğini geçiren kadınlara göre 2 ile 5 kat daha fazla riske sahiptir(28).

Ward ve Taylor tarafından yapılan bir derlemede, preeklamptik annelerin kız çocuklarında preeklampsi riski %20-40, kız kardeşlerinde %11-37 ve ikiz çalışmalarında %22-47 arasında olduğunu saptamışlardır(29).

Preeklampsi hastalığında kromozom 13'ün üzerinde bulunan Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (sFlt-1) ve Flt-1 genlerinin taşındığı bilinmektedir. 11 Trizomi 13 genotipli fetüse sahip gebeliklerde sFlt-1/plasental büyüme faktörü (PIGF) oranının farkedilir düzeyde arttığı bilinmektedir. Trizomi 13 genotipine sahip fetüs taşıyan hamilelerde preeklampsi gelişme riskinin arttığı düşünülmektedir(30,31).

b-Beslenme

Obezite, diabet , dislipidemi ve hipertansiyon preeklampsi için bağımsız risk faktörleridir.

Metabolik risk faktörlerini iyileştirerek kardiyovasküler olayları azaltan müdahaleler, aynı zamanda preeklampsi riskini azaltma potansiyeline sahiptir. Diyet ve yaşam tarzına dayalı müdahaleler, gebelikte kilo artışını azaltmada etkilidir ve bu da preeklampsi ve gestasyonel diyabet gibi diğer olumsuz sonuçları azaltma potansiyeline sahiptir.

Norveç'te yapılan bir çalışmaya göre gebelik sırasında sebze, bitkisel yağ, lif ve meyve açısından zengin beslenen kadınlarda preeklampsi gelişme riskinin üçte bir oranında azaldığı gösterilmiştir. Obez kadınlarda preeklampsi riski normal kilolu kadınlara göre 2.9 kat artmıştır(32).

Kalsiyum takviyesinin (≥ 1 g/gün) preeklampsi riskini azaltabileceği öne sürülmüştür. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), özellikle düşük kalsiyum diyeti olan yüksek riskli popülasyondaki hamile kadınlara kalsiyum takviyesi yapılmasını önermiştir.

D vitamini, kemik ve kas metabolizmasının düzenlenmesinde, kalsiyum ve fosfat emiliminde yer alır. Preeklampsinin önlenmesinde D vitamini takviyesinin yararı olabileceği düşünülse de hala yararı konusunda net bir kanıya varılamamıştır(33).

2.1.6.3.2. İmmünolojik Nedenler

Preeklampsia tipik olarak otoimmün hastalıklarla veya otoimmün reaksiyonlarla ilişkili birçok süreç ile benzer özelliktedir. Bu durum, preeklampsinin otoimmüniteye bağlı olarak gerçekleştiği anlamına gelmese de anormal otoimmün süreçlerin preeklampsia kliniğinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Preeklampsia gelişiminde Graft versus host hastalığında (GVHD) gözlenen immünolojik reaksiyonlara benzer reaksiyonlar olduğu saptanmıştır(34).

İmplantasyon sırasında desidua tabakası fetüse yeterli kan akışını sağlamak için işlevi uterus spiral arterlerinin duvarlarını yok etmek olan ekstravillöz trofoblast (EVT) hücreleri tarafından istila edilir. Bu EVT hücreleri, HLA sınıf I molekülleri ± HLA-C, HLA-E ve HLA-G'nin alışılmadık bir kombinasyonunu ifade eder. Desidua, kendine özgü CD56bright, CD16, CD3 fenotipine sahip doğal öldürücü (NK) hücreler tarafından infiltre edilir.

Bu hücreler özellikle istilacı EVT hücreleriyle yakın temas geçtikleri implantasyon bölgesindeki desidua bazaliste çok sayıdadır. NK hücreleri, HLA sınıf I moleküllerini tanıdığı bilinen çeşitli reseptörleri (CD94/ NKG2, KIR ve ILT) eksprese eder. NK hücreleri ile EVT hücreleri arasındaki etkileşimin implantasyon için kontrol edici bir mekanizma olduğu düşünülmektedir.

Fetal plasenta ile annenin uterusu arasındaki immünolojik mekanizma, organ allograftı ile alıcı arasındaki immünolojik mekanizma ile aynı değildir. İmplantasyonun T hücre sisteminden ziyade NK hücre tanımlama sisteminden etkilendiği görülmektedir. Olası bir mekanizma ise HLA sınıf I molekülleri ile etkileşime giren desidual NK hücre reseptörleri kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Pozitif ve negatif sinyallerin genel dengesi başarılı implantasyona yol açacaktır ancak bu denge bozulursa gebelik başarısız olacaktır(35).

2.1.6.3.3. Plasentanın anormal gelişimi

Normal gebelikte, annenin spiral arterleri, fetal sitotrofoblastik hücreler tarafından istila edilmesiyle yeniden şekillenir. Dar, yüksek dirençli kan damarlarının yerine genişlemiş, yüksek kapasiteli damarlara dönüşür. Östrojenin de etkisiyle, spiral arterlerin proksimal kısımları genişler. Uterus kan akışı menstruasyon sırasında yaklaşık 45 ml/dakika'dır, term gebelikte ise 750 ml/dakika'dır.

Preeklampside fetal sitotrofoblastik hücreler miyometriyal segmentleri değil, yalnızca maternal arterlerinin desidual kısımlarını istila eder. Bu yüzeyel invazyon ve anormal psödoasküler oluşum, plasental perfüzyonun azalmasına neden olur. Gebelik ilerledikçe, anormal plasentasyon plasental hipoksi ve iskemiye neden olur(36).

Preeklampside gelişen plasental iskemi, reperfüzyon ve inflamasyonun ardından spiral arterlerin yeniden yapılanması bozulmuştur. Trofoblast hücresinde dengesiz serbest radikal oluşumundan kaynaklanan oksidatif stres; XO, eNOS ayrışması, NADPH oksidaz ve mitokondri gibi farklı kaynaklardan da oluşur. Sonuçta tüm bu olayların bir araya gelmesi peroksinitrit oluşumuna, lipid peroksidasyonuna, protein modifikasyonuna, MMP aktivasyonuna ve DNA hasarına yol açarak endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur(37).

Klinikte ise yaygın sistemik endotelial disfonksiyona bağlı olarak hipertansiyon, proteinüri ve trombotik mikroanjyopati ile kendini gösterir(36).

2.1.6.3.4 Sistemik endotel disfonksiyonu

Preeklampsinin kabul edilmiş temel patolojisi ve klinik bulgularından sorumlu olan mekanizma; sistemik endotelial disfonksiyon ve jeneralize vazospazmdır(38).

Anormal plasentasyon sonrası ortaya çıkan hipoksik-iskemik ortam, antianjiojenik faktörlerin ve inflamasyon mediyatörleri gibi bazı plasental faktörlerin maternal dolaşıma geçmesine sebep olur. Bunun sonucunda maternal sistemik endotel hasarı ve disfonksiyonu oluşur. Sağlam endotelde gözükten antikoagülan etki, NO salınımı, prostoglandin dengesi gibi mekanizmalar hasarlı endotelde bozulmuştur(39-40).

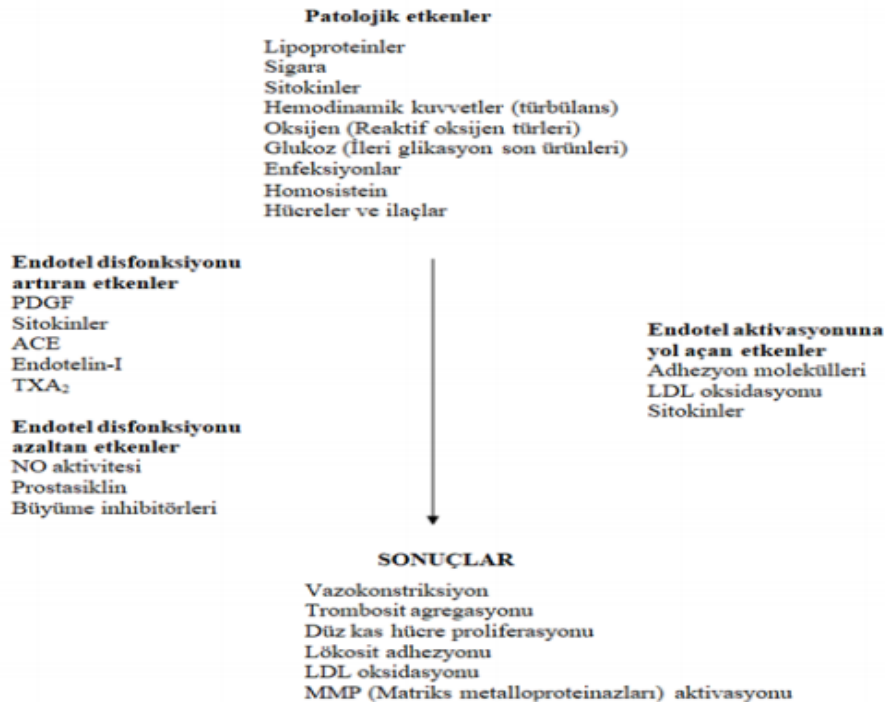
Sağlıklı gebelere göre preeklampitik gebelerin trofoblastlarında sFlt-1 ve endoglin gibi antianjiojenik faktörler daha fazla sentezlenmektedir. Artan sFlt-1 plasental büyüme faktörünü (PIGF) ve serbest vasküler endotelial faktörünü (VEGF) bağlar. Mediyatörler arasındaki dengesizlik endotel disfonksiyonuna neden olur(39).

Yetersiz perfüze edilen hipoksik plasenta; sFlt-1 , sitokinler , IL-6 , TNF- alfa anjiotensin 2 tip 1 reseptör antikorları gibi vazoaktif faktörlerin artışından sorumludur. Artan vazoaktif faktörler nitrik oksitini azalmasına , endotelin-1'in reaktif oksijen konsantrasyonlarını arttırarak endotel disfonksiyonuna katkı sağlar. Endotel disfonksiyonu böbrek fonksiyonlarını da etkiler. Renal basınç natriürezine bağlı toplam periferik direncin artması sonucunda hipertansiyona sebep olur(37,41).

Preeklampsiye özgü olan glomerüler endotel hasarı oluşur. Glomerüldeki hasar fenestra kaybına, vasküler ödeme ve sonucunda da proteinüri gelişmesine yol açar(42).

Preeklampside tromboksan salınımı artarken, prostasiklinin üretimi azalır ve vazokonstriktör mediyatörlere duyarlılık artar. Vazokonstriksiyona ikincil olarak lökosit adezyonu, mikrovasküler koagülasyon, düşük dansiteli lipoprotein oksidasyonu gelişir. Buna bağlı olarak trombosit sayısında azalma ve ateros gelişir(39-41).

Ek olarak annenin dolaşımında lökosit aktivasyonu ve bazı sitokinler artar. Buna bağlı oksidatif stres radikalleri artmaya başlar ve endotel hasarı derinleşir. Kapiller yatakta geçirgenlik artışı, ödem ve protein kaçısı oluşur(39).



şekil 1. Endotel disfonksiyonu, aktivasyon etkenleri ve sonuçları (39).

2.1.6.3.5. İnflamasyon ve sitokinler

Sitokinler, çeşitli hücre sel süreçleri kontrol ettiği bilinen güçlü düzenleyici moleküllerdir. Maternal-fetal arayüzdeki dokular tarafından uygun sitokin ekspresyonu sağlıklı bir gebelik için kritik öneme sahiptir.

Sınıf I T helper hücrelerinin ürünleri olan interlökin-2 (IL-2) ve interferon-g (IFN-g) 'nın artışı ve aktive makrofajlardan salınan TNF- alfa'nın artışı gebeliğe

olumsuz etki eder. Bunun yanısıra Sınıf II T helper hücrelerinin ürünü olan IL-10, IL-4 ve CSF'nin artmasının gebeliğe olumlu etkisi vardır.

Birçok grup, preeklampsi etiyolojisinin hipoksik-iskemik plasenta kaynaklı artmış inflamatuvar sitokinlere bağlı olduğunu ileri sürmüştür. Bu öneri preeklamptik hastalarda TNF-alfa ve IL-6 plazma düzeylerinin arttığını saptayan çalışmalarla desteklenmektedir. Preeklamptik gebelerin plasentalarında normotansif kontrol grubuna göre IL-1b ve TNF-a düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır(43).

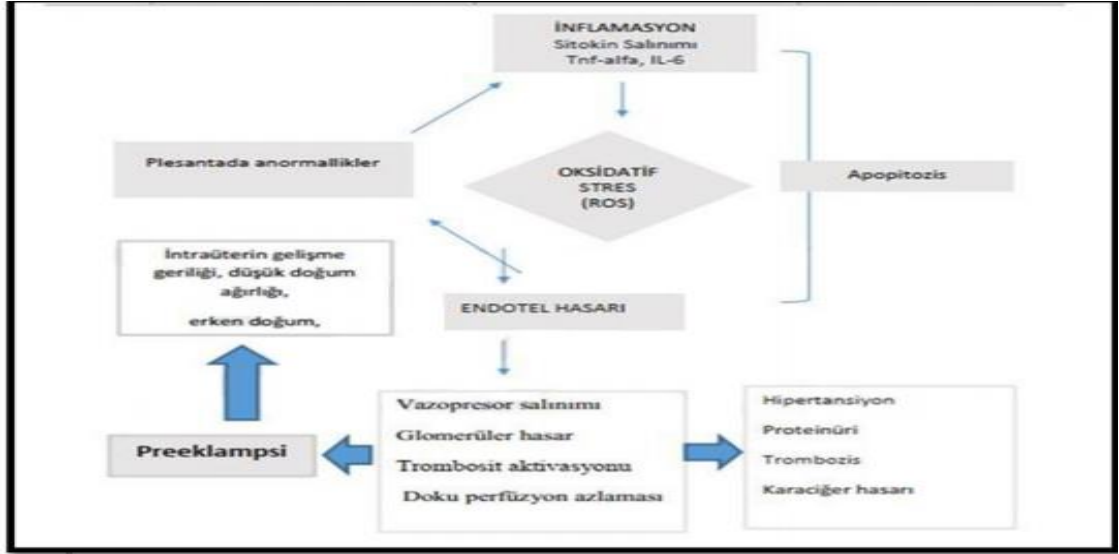
Jonsson ve ark.'ın yaptıkları bir çalışmada 3. trimester preeklamptik ve normotansif gebeler karşılaştırıldığında pro-inflamatuvar sitokin olan IL-6, IL-8 ve çözülebilir IL-4 reseptör konsantrasyonu preeklamptik grupta anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Sitokin dengesinin preeklampside Th-1 tip immünite lehine olduğunu saptamıştır(44).

Uygunsuz üretilen TNF-alfa ve interlökinler oksidatif stres oluşturarak lipid peroksitlerin oluşumuna ve buna bağlı endotel hasarına sebep olurlar(45).

TNF-alfa ve inflamatuvar sitokinler apoptozisten ve endotel yıkımında aktivatör rol oynar. İnterlökin 6 (IL-6) ise doku yaralanması, enfeksiyon durumunda hemen üretilir.

IL-6'nın düzensiz aşırı ve kalıcı üretimi, sırasıyla akut sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve kronik immün aracılı hastalıklar ile ilişkilidir(46).

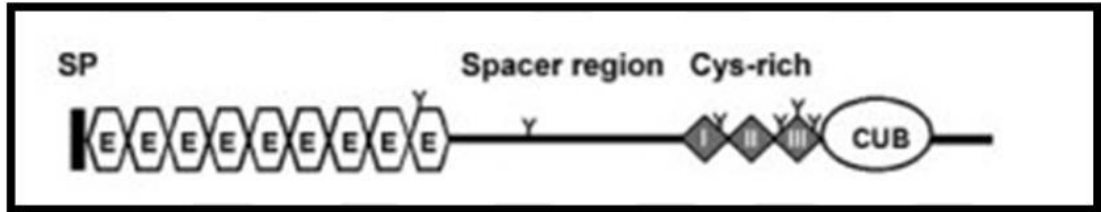
TNF-alfa, IL-6 ile birlikte diğer sitokinlerinin ekspresyon seviyesini artırır. TNF-alfa ve IL-1 β , transkripsiyon faktörlerini aktive ederek IL-6 üretimini uyarır. IL-6, VEGF üretimini uyarır, anjiogenezin ve kapiller geçirgenliğin artmasına yol açar(47).



Şekil 2. Preeklampsi patofizyolojisinin şematik özeti (47)

2.1.6.4 SCUBE-1

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



Şekil 3. SCUBE-1 glikoproteininin moleküler yapısı (48).

SCUBE-1 insan genomunda 22q13 sentetik bölgesinden izole edilmiştir. SCUBE genleri ilk olarak farelerin erken embriyogenez döneminde bazı dokularında (gonadlar, dermomiyotom, merkezi sinir sistemi, mezenşimal doku ve organ tomurcuklarında) ortaya çıktığı saptanmıştır. Ek olarak embriyonik gelişim sırasında endotel ve trombosit hücrelerinde de olduğu izlenmiştir(4). Fare embriyogenezinde moleküler adezyon, migrasyon ve sinyal transportunda rol aldıkları gösterilmiştir(49).

SCUBE-1 damar endotelinden salgılanan inflamasyonda ve tromboz sürecinde önemli rol oynayan proteinlerdendir. SCUBE-1 proteini subendotelial matriksteki aterom plağında ve trombositlerdeki alfa granüllerinde birikmektedir. Trombinin

aktifleşmesinden sonra çözünür parçacıklar halinde trombosit yüzeyine doğru hareket eder ve pıhtı oluşumuna yardımcı olur(4).

SCUBE -1'in homoloğu olan SCUBE 2 de bir hücre yüzeyi proteindir ve SCUBE-1 ile heteromerik bir kompleks oluşturabilir.

Hem SCUBE-1 hem de SCUBE 2 in vitro interlökin-1, tümör nekroz faktörü tedavisinden ve in vivo lipopolisakkarit enjeksiyonundan sonra endometrial hücrelerde hızla aşağı regüle olur. Dolayısıyla SCUBE-1 ve SCUBE-2 vasküler endotelde salgılanan gelişim, inflamasyon ve trombozda önemli roller üstlenen proteinlerdir(50).

Deneysel bir çalışmada, çözünür haldeki SCUBE-1'in kaybında veya etkisiz hale getirildiğinde trombozun önlendiği gösterilmiştir(51).

Ayrıca SCUBE-1 geninin tek nükleotid polimorfizminin, venöz tromboemboli riskini artırdığı gösterilmiştir(52). Bu veriler dikkate alındığında SCUBE-1'in vasküler biyoloji yollarında rol oynadığı ileri sürülebilir.

2.1.6.5 Preeklampsinin öngörülmesi

Preeklampsinin gelişimini erken dönemde tanınması için, çeşitli biyokimyasal bileşenler, biyofiziksel bulgular ve demografik faktörler çalışılmıştır.

Fakat hiçbir tarama testi tek başına güvenilir, etkin ve uygun maliyetli bulunmamıştır(53).

Alternatif bir yaklaşım; maternal özellikler, tıbbi geçmiş, biyofiziksel ve biyokimyasal ölçümlerin kombinasyonlarının kullanılmasını önermektedir.

Son yıllarda 4 potansiyel risk faktörü üzerine durulmuştur. 11-13 gebelik haftasında bakılan ortalama arter kan basıncı (OAKB), uterin arter pulsallite indeksi (UTPI), PAPP-A seviyesi ve plasental büyüme faktörüdür.

Bu algoritma 58884 tekil gebeliği olan 11-13 hafta arasındaki gebe kadınlardan oluşan bir çalışmadan geliştirilmiştir. 1426 (%2,4) gebe kadında ilerleyen haftalarda preeklampsi gelişmiştir. %10 yanlış pozitiflik oranıyla tahmini preterm preeklampsi gelişme oranı %74 , tahmini term preeklampsi gelişme oranı %54'tür(54).

FİGO birinci trimester preeklampsi öngörüsü için sadece maternal demografik özellikleri ve tıbbi geçmişi risk faktörü olarak kullanan yöntemleri desteklemektedir.

İlk trimesterde bakılan PE öngörüsünde en iyi belirteç plasental büyüme faktörüdür (PIGF). PAPP-A, PIGF ve UTPI ile birlikte bakıldığında başarı oranı artmaktadır.

PIGF trofoblastik hücreler tarafından salgılanan glikolise dimerik glikoproteindir. VEGF ailesinin bir parçasıdır. VEGF reseptör -1' e bağlanır. Preeklampsi gelişen gebelerde PIGF konsantrasyonu sağlıklı gebelere kıyasla anlamlı derece düşük olduğu saptanmıştır(54). Dolaşımdaki PIGF düzeyi hipertansiyon ve proteinüri oluşmadan 9 ila 11 hafta öncesinden artmaya başlar. Preeklampsi semptomları başlamadan son 5 hafta içinde daha hızlı yükselir. Tek başına kullanımı preeklampsi tahmininde çok başarılı olmasa da diğer belirteçlerle kombine edildiğinde başarı oranı artmaktadır(56).

Hipoksi zemininde artan antianjiojenik bir protein olan sFlt-1 preeklampsi semptomları başlamasından yaklaşık 4-5 hafta önceden yükselmeye başlar. Erken başlangıçlı preeklampsiyi öngörmeye başarılı bir belirteç olabilir ama tek başına tarama testi olarak kullanımı uygun bulunmamıştır(56,57).

sFlt-1 maternal dolaşımda VEGF ve PIGF reseptörlerine bağlanarak biyoyararlılıklarını azaltır. sFlt-1 /PIGF oranı dolaşımdaki anjiojenik dengelyi gösterir ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir(58).

sFlt1/PIGF oranı ve idrar PIGF konsantrasyonlarını çalışılan bir çalışmada, ikinci trimesterde PIGF miktarının azalması erken başlangıçlı preeklampsi tahmini ile ilişkili bulunmuştur(56).

sEng, TGF - β 1'in reseptörüne bağlanmasını engeller. Endotelde nitrik oksite bağlı vazodilatasyonun azalmasına neden olur. Preeklamptik gebelerde yükselen sEng hastalığın şiddeti ile ilişkili bulunmuştur(59).

1622 tekil gebeliği olan kadınların erken gebelik döneminde ve ikinci trimesterde sFlt-1, PIGF ve endoglin düzeyleri çalışılan bir çalışmada ikinci trimesterde bakılan PIGF/endoglin oranı erken başlangıçlı preeklampsi öngörüsünde %100 duyarlı, %98 özgül bulunmuştur(60).

PAPP-A sinsityotrofoblastlar tarafından salgılanan metalloproteinaz insülin benzeri büyüme faktör bağlayıcı proteindir. Plasentanın büyüme ve gelişmesinde önemli rolü vardır. IGF'lerin mitojenik işlevini artırır. Preeklampsi düşük PAPP-A seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur. Preeklamptik gebelerin %8-23 ünde 5 persentil

(0,4 Mom) altında saptanmıştır. Bu nedenle tek başına PE için güvenilir bir belirteç değildir(55).

Ortalama arter kan basıncı= diastolik kan basıncı +(sistolik kan basıncı-diastolik kan basıncı)/3 formülü ile hesaplanır. Bir çalışmada standardize ve ideal şartlarda 5590 tekil gebeliği olan kadınların OAKB değerleri %10 yanlış pozitiflik oranına göre %38, OAKB ve maternal tıbbi geçmiş kombine edildiğinde preeklampsisi gelişim tahmin oranı %63 bulunmuştur(61).

UTPI transabdominal usg ile 11-13+6 hafta arasında (baş-popo mesafesi 42-84 mm) ölçülmelidir. Uterin arter direnç artışı preeklampsinin klinik şiddeti ile ilişkilidir. Uteroplental dolaşımın değerlendirilmesi için kullanışlı, girişimsel olmayan bir yöntemdir. İlk trimester UTPI ölçümünün preeklampsisi gelişimini öngörme amacıyla yapılan bir metaanalizde, erken preeklampsisi gelişim tahmini %8 yanlış pozitiflik oranıyla %48; geç başlangıçlı preeklampsisi gelişim tahmini %7 yanlış pozitiflik oranıyla %26 bulunmuştur(55).

Kesin ve hızlı sonuç verebilecek biyobelirteçlerle ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Preeklampsisi öngörüsü için risk faktörlerinin sorgulanması haricinde ek tarama testleri önerilmemektedir(55).

2.1.6.4.Preeklampsinin maternal etkileri ve uzun dönem sonuçları

Kardiyovasküler sistem

Preeklampside hipertansiyon belirgin vazokonstriksiyona bağlı sistemik periferik direnç artışına bağlı gelişir. Sağlıklı gebede izlenen anjiotensin tip 1 reseptörlerine agonistik etki, artan sempatik tonusa ikincil izlenen vazopressörlere yanıtın azalması preeklampside tersine döner.

Preeklampside damar içi kolloid osmotik basınç azalmıştır ve endotel hasarına bağlı damar geçirgenliğinin artması sonucunda interstisyel aralığa protein ve sıvı kaçısı olur. Sıvı tedavisi verilirken akciğer ödemi gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır(62).

Hemodinamideki bu değişimler diastolik fonksiyon bozukluğuna sebep olabilir. Peripartum kardiyomiyopati geri dönüşümsüz olabilir. Preeklampsili hastalarda uzun dönem hem ölümcül hem de ölümcül olmayan iskemik kalp hastalığının gelişmesi iki kat artar(63).

Böbrek

Preeklampside hem böbrek kan akışı, hem de glomerüler filtrasyon hızı azalır. Afferent arteriollerdeki direnç artışı GFR'nin azalmasına katkı sağlar. Filtrasyon bariyerinde glomerüler endotelyozis olarak tanımlanan morfolojik değişimler meydana gelir. Tübüler ve glomerüler kaynaklı idrarda protein kaçağı olur. Proteinürinin şiddeti ile glomerüllerdeki histolojik bozulma ve hipertansiyon ile ilişkilidir.

Serum kreatinini 1mg/dl'nin üzerinde saptanması, böbrek tutulumun göstergesidir. Preeklampside ürüt klirensi düşmesine bağlı serumda ürik asit düzeyi artar. Plazma ürik asit yüksekliği preeklampsinin erken belirtecidir. Böbrek hasarı çoğunlukla geri dönüşümlüdür. Nadiren geri dönüşümsüz renal kortikal nekroz gelişir(62,64).

Karaciğer

Dolaşım bozukluğu ve endotel hasarına ikincil olarak karaciğer hasarı oluşur. Kliğini ağır olmayan hasta grubunda karaciğer hücrelerinin ölümüne bağlı karaciğer enzim (AST,ALT,LDH) değerleri yükselmiştir. Hasta karaciğer kapsülünün gerilmesine bağlı sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı tarifleyebilir. Bulguların ciddileşmesiyle subkapsüler kanama , hepatik rüptür veya HELLP sendromu gelişebilir.

Preeklampsi nedeniyle ölen kadınların otopsilerinde periportal kanama, iskemik hasar ve fibrin depolanması gözlenmiştir(62,65).

Santral Sinir Sistemi

Preeklampsi hastalarının santral sistemi etkilendiğinde şiddetli baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, görme bozuklukları, eklampsi nöbeti gelişebilir. Nörolojik semptomların gelişmesindeki temel patolojik mekanizma ise hipertansiyonla ilişkili serebrovasküler vazospazm, kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin artmasıdır.

Bunun sonucunda lokal iskemi, sitotoksik ödem gelişebilir. Klinik ve radyolojik bulgulara bakıldığında eklampsi kadınların çoğunda posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) gelişebilir(66).

Hematolojik sistem

Preeklampsi hastalarında daha fazla hiperkoagülobilite ve fibrinolitik azalmıştır. Bulguların şiddetine göre hematokrit düzeyi hemolize bağlı olarak azalmış veya

hemokonsantrasyona ikincil olarak artmış izlenebilir. Preeklampside trombosit aktivasyonu ve hacmi artmıştır fakat ömrü ve sayısı azalma eğilimindedir. Sonucunda kanama zamanı artmıştır. HELLP sendromunda belirgin olarak trombosit sayısı azalmıştır(62,66).

Preeklampsinin uteroplental dolaşıma etkisi

Yetersiz trofoblastik invazyon sonucunda çeşitli derecede uteroplental dolaşım bozukluğu gelişir. İlk trimesterde bakılan uterin arter doppler ultrasonografisinde, uterin arter tepe sistolik ve diastolik akım hızı oranının artması ve uterin arterde çentiklenme görülmesi yetersiz invazyonun neden olduğu plasental direncin belirteçidir. Anormal uterin arter akım dalgasının derecesi ile fetal gelişim kısıtlılığının derecesi arasında anlamlı ilişki vardır(67).

Preeklampsinin Perinatal Etkileri

Uteroplental iskemi sonrasında oligohiromniyos, fetal büyüme geriliği, abrupsiyo plasenta, fetal asfiksi , güven vermeyen fetal iyilik hali gibi klinik belirtiler bulunmaktadır. Spontan veya indüklenmiş preterm doğum riski artmıştır. Ayrıca respiratuar distress sendromu, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit, intraventriküler hemoraji ve perinatal ölüm preeklampsinin fetal komplikasyonlarından(68).

2.1.6.7. Preeklampsinin yönetimi ve tedavisi

Preeklampsinin bilinen ve kesin tek tedavisi fetüsün ve plasentanın doğumudur. Mevcut tedaviler akciğer ödemi, beyin kanaması ve eklampsi gelişimi gibi anneye ait komplikasyonları önlemek içindir. Tedavi ve yönetim preeklampsinin şiddetine göre değişmektedir.

Ağır olmayan preeklampitik hastalarda 37. gebelik haftasına kadar yakından takip edilmelidir. 34. haftadan önce fetal akciğer gelişimi için kortikosteroid tedavisi uygulanmalıdır. Eklampsi profilaksisi için rutin MGSO₄ tedavisi önerilmemektedir. Yatak istirahati önerilmemektedir. Antihipertansif tedavi başlanma zamanı ACOG'a göre kan basıncı 160/110 ve üzerinde ise NICE'nin kılavuzuna göre kan basıncı 150/100 'ün üzerinde ise başlanmalıdır. Oral labetolol, nifedipin, metildopa, klonidin kullanılabilir.

Hastanın haftada en az 2 kez klinik semptom ve bulguları değerlendirilmelidir. Kan basıncı sık sık ölçülmeli, haftalık laboratuar değerleri bakılmalıdır. Fetal

değerlendirme için anne günlük fetal hareket takibi yapmalı, haftada 2 kez non stres test ve fetal ultrason (umbilikal arter doppleri, amniyotik sıvı miktarı ,biyofizik profili) kontrolü önerilir.

Ağır semptomları 34 haftanın üzerinde olan preeklampitik gebeler hemen doğurtulmalıdır. 24 haftanın altında ise gebelik sonlandırılmalıdır. 24-34 haftalar arasında fetal akciğer gelişimi için kortikosteroid tedavisi, antihipertansif tedavi ve MGSO₄ başlanmalıdır. Kullanılabilecek antihipertansif ilaçlar hidralazin, labetolol, kalsiyum kanal blokörleri ve klonidindir. Hedef sistolik kan basıncı 150-130 mmHg, diastolik kan basıncı için 80-100 mmHg'dır. Uteroplasental dolaşımı bozacak ani düşüşlerden kaçınmak gerekir.

Kan basıncı regüleyse, orta derecede anormal laboratuvar bulgusu varsa ve tahmini fetal ağırlığı 5 persentil üzerinde ise 48 saat beklenmelidir(66).

2.1.6.8. Preeklampsinin önlenmesi

NİCE kılavuzuna göre 1 tane yüksek risk faktörü olan (önceki gebelikte hipertansiyon öyküsü, Kronik hipertansiyon ,Kronik Renal hastalık, Diabetes mellitus, otoimmün hastalık varlığı) veya 2 adet orta risk faktörü (ilk gebelik, >40 yaş, VKİ >35 kg/m², ailede PE öyküsü, iki gebelik arasının 10 yıldan uzun sürmesi) olan gebelere profilaktik aspirin başlanmasını önermektedir(69).

ACOG , preeklampsi proflaksisi için gebeliğin 12- 28. haftaları arasında (en ideali 16. haftadan önce) başlayıp doğuma kadar günlük 81 mg aspirin kullanılmasını önermektedir(70).

Preeklampsi gelişme riski olan ve olmayan 14-22 hafta arasındaki gebelerden oluşan randomize, çok merkezli bir çalışmada antioksidan özelliği olan C ve E vitaminlerinin preeklampsi gelişimini önlemede yeri olmadığı sonucuna varılmıştır(71).

Yapılan çalışmalarda, beslenmesinde yeterli kalsiyum alan gebelerin ek kalsiyum takviye almasının preeklampsi gelişme riskini azalttığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Ancak diyetle günlük 600 mg'dan az kalsiyum alan gebelere kalsiyum takviyesi verilmesi preeklampsi gelişimini azaltmaktadır(72).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Şehir Hastanesinde 07.06.23 tarihli ve 2023-10/8 numaralı etik kurul kararı sonrası, Haziran 2023-Kasım 2023 tarihleri arasında, prospektif vaka-kontrol çalışması olarak planlandı. Amacımız erken başlangıçlı preeklampsi, geç başlangıçlı preeklampsi ve benzer özellikteki normotansif gebeler arasında serum SCUBE-1 düzeyini karşılaştırarak hastalık ile ilişkisini anlamaktır. Çalışmaya katılan tüm gönüllülere bilgilendirilmiş gönüllü onam formu okutularak , onamları alınmıştır.

Hastanemize başvuran 24-41 gebelik haftaları arasında , 18-45 yaş aralığında olan toplamda 156 gebe çalışmamıza dahil edildi. Gebeler dört şekilde gruplandırıldı. Gruplar 26 erken başlangıçlı preeklampsi, 26 geç başlangıçlı preeklampsi, otuzdört hafta altı 52 normotansif sağlıklı gebe , otuzdört hafta ve üzeri 52 normotansif sağlıklı gebeden oluşmaktadır.

Kontrol grubu yaş, gravida, parite, abort sayıları benzer özellikte olan, normotansif , tekil gebeliği olan , tam idrar tetkikinde protinürisi bulunmayan 104 gebeden oluşmaktadır.

Preeklampsi tanısı ve şiddeti ACOG 2019 kılavuzu kriterlerine göre belirlendi.

Dışlama kriterleri ise;

- ✓ çoğul gebelikler
- ✓ 18-45 yaş aralığında olmayan gebeler
- ✓ Sigara kullanan gebeler
- ✓ Preeklampsi dışında gebeliğe bağlı diğer hastalığı olanlar (Gdm, Kolestaz gibi)
- ✓ Gebelik öncesinde bilinen kronik hastalığı olan gebeler (Tip 1 ve Tip 2 DM, Kronik HT, hipo-hiper tiroidi, KKY, KBY gibi)
- ✓ Çalışma kriterlerine uymasına rağmen kendi isteğiyle çalışmadan ayrılmak isteyen gebeler
- ✓ Bilgilendirilmiş olur vermeyen veya okuma-anlama yeteneğine haiz olmayan gebeler

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri; yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) (vücut ağırlığı/(boy uzunluğu x boy uzunluğu formülü ile hesaplandı) ,gebelik haftası, gravida, parite, abortus sayıları not edildi.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin gebelik haftaları son adet tarihlerinin ilk gününe göre hesaplandı. Son adet tarihini bilmeyen katılımcılar için ilk trimester ultrason ölçümlerine göre günleme yapıldı.

Klinik bulgu ve laboratuvar değerleri tanı anındaki sistolik ve diastolik kan basınç değerleri, ortalama arteriyel kan basıncı (OAKB) değerleri ((2*DKB+SKB)/3 formülüyle hesaplanarak), nötrofil, lenfosit, platelet (plt), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kan üre, ürik asit seviyesi, kreatinin (Cr), tam idrar tetkiki ve serum SCUBE-1 değerleri kaydedildi.

Preeklampsi tanısı alan hastalar ağır-ağır olmayan olarak sınıflandırmak için epigastrik ağrı veya sağ üst kadranda ağrısı, baş ağrısı, görme bozukluğu, akciğer ödemi düşündürecek solunum sıkıntısı semptomları ve eklampitik nöbet geçirip geçirmediği sorgulandı.

Kan basıncını doğru değerlendirmemiz için Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC)'nin 2013 yılında ortak yayınladıkları kılavuz (2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension) kaynak olarak alındı. Her katılımcının kan basıncı için standart ölçüm tekniği kullanıldı.

Her bir katılımcının kan basıncı en az 10 dakika dinlenme sonrasında oturur pozisyonda kol kalp seviyesinde olacak şekilde brakial arterden ölçüldü. Ölçümler uygun büyüklükte manşonlar ile eğitimli sağlık personelleri tarafından yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların kan örnekleri ve tam idrar tetkiki başvuru anında alındı. Kan alma işlemi için bütün katılımcıların önce antekubital bölgeleri alkollü pamuk ile silindi. Yaklaşık 10 cc venöz kan alındı. Hemogram (mor kapaklı), biyokimya (sarı kapaklı tüp) tüplerine ve SCUBE-1 bakılması için yaklaşık 5 cc venöz kan EDTA'lı mor kapaklı tüpe alındı. Alınan numuneler 15 dk içerisinde Bursa Şehir Hastanesi laboratuvarında Nüve NF 1200 R santrifüj cihazında 2000 rpm'de 20 dakika santrifüj edildi. Serum örnekleri eppendorf tüplerine alındı ve analiz gününe kadar -80°C'de saklandı.

Toplanan serum örnekleri, Bioassay Technology Laboratory firması(Çin) tarafından üretilen, ELK9465 katalog numaralı, Human signal peptide-cub-egf

domain-containing protein1 (SCUBE-1) Eliza kitleriyle laboratuvarda yaklaşık yarım saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra Mikroplate Washer RT 2600C (Çin) yıkama cihazı ile yıkamayı takiben Rayto Mikroplate Reader RT 2100C (Çin) okuma cihazı ile immunoassay 450 nm \pm 10 nm dalga boyu yöntemiyle değerlendirildi.

Mikroelisa yöntemi ile konsantrasyonu üretici tarafından önceden belirlenmiş 8 standart kullanıldı. Çalışma sonrası standartlara ait optik dansite (OD, absorbans) okundu ve X-Y düzleminde OD-SCUBE-1 konsantrasyon (ng/ml) grafiği çizildi. Kitlerin SCUBE -1 seviyesi algılama aralığı 0.16-10 ng/ml'dir. Değerler üretici firma talimatları doğrultusunda ölçüldü. OD değerleri regresyon korelasyon analizine tabi tutularak örneklere ait konsantrasyonlar hesaplandı.



3.1.İstatistik Analiz

Elde edilen verilere ait tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart sapma (SD), median, 25th ve 75th kartiller, sayı ve % frekanslar olarak hesaplandı. Ölçümle elde edilen sayısal türdeki özelliklerin normal dağılıma uyumu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren özellikler bakımından 4 grubun karşılaştırmasında One-Way ANOVA ve postHoc Scheffe testi kullanılırken, normal dağılım göstermeyenler için Kruskal-Wallis testi ve postHoc Dunn testi kullanıldı. İki grubun karşılaştırılmasında ise independent samples t-test, normal dağılım göstermeyenler için Mann-Whitney U test kullanıldı. Kategorik yapıdaki özellikler arası ilişkiler Pearson chi-square testi ile incelendi. Scube-1 değişkeninin hasta tanısındaki başarısı ROC eğrisi ile incelendi ve uygun cutoff değeri bulundu. İstatistik anlamlılık düzeyi $P \leq 0.05$ kabul edildi. Hesaplamalarda SPSS (ver. 23) programı kullanıldı.

4.BULGULAR

Çalışmada 4 grup oluşturuldu. *Birinci grup*, gebelik haftası 34 altı olan (ortalama GH, 31.0±2.46) erken başlangıçlı preeklampsi hastası, *İkinci grup* gebelik haftası 34 ve üstü olan (ortalama GH, 37.3±1.90) geç başlangıçlı preeklampsi hastası, *Üçüncü grup*, gebelik haftası 34 altı olan (ortalama GH, 29.4±2.6) kontrol grubu ve *Dördüncü grup* gebelik haftası 34 ve üstü olan (ortalama GH, 38.0±1.61) kontrol grubudur.

Hasta ve kontrol bireylerinin demografik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 2’ de verildi. Tablo incelendiğinde iki kontrol grubunun VKI ortalaması iki hasta grubundan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bunun dışında 4 grubunda yaş, gravide, parite ve abort sayıları benzer çıktığı görüldü.

Tablo 2. Hasta ve kontrol bireylerinin demografik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler

	Grup	N	Mean**	SD	Percentiles			P
					25th (Q ₁)	Median	75th (Q ₃)	
yaş	Hasta_34 hafta altı	26	29,19	5,82	24,00	28,00	34,00	0.128*
	Hasta_34 hafta ve üstü	26	28,62	5,61	25,50	28,50	32,00	
	Kontrol_34 hafta altı	52	28,08	6,41	23,25	28,00	33,00	
	Kontrol_34 hafta ve üstü	52	26,31	4,86	23,00	25,50	29,75	
vki	Hasta_34 hafta altı	26	33,31 ^a	4,57	30,30	33,00	35,70	<0.001*
	Hasta_34 hafta ve üstü	26	34,37 ^a	3,24	32,22	33,80	35,63	
	Kontrol_34 hafta altı	52	29,67 ^b	5,08	25,92	28,90	32,95	
	Kontrol_34 hafta ve üstü	52	28,72 ^b	3,74	26,78	28,60	30,88	
gravide	Hasta_34 hafta altı	26	2,04	1,31	1,00	1,00	3,00	0.359
	Hasta_34 hafta ve üstü	26	2,23	1,99	1,00	1,50	2,25	
	Kontrol_34 hafta altı	52	2,27	1,16	1,00	2,00	3,00	
	Kontrol_34 hafta ve üstü	52	2,08	1,76	1,00	2,00	2,75	
parite	Hasta_34 hafta altı	26	,73	1,15	,00	,00	1,00	0.274
	Hasta_34 hafta ve üstü	26	,92	1,52	,00	,00	1,25	
	Kontrol_34 hafta altı	52	1,10	1,12	,00	1,00	2,00	
	Kontrol_34 hafta ve üstü	52	,81	1,01	,00	1,00	1,00	
abort	Hasta_34 hafta altı	26	,27	,60	,00	,00	,00	0.960
	Hasta_34 hafta ve üstü	26	,27	,83	,00	,00	,00	
	Kontrol_34 hafta altı	52	,17	,43	,00	,00	,00	
	Kontrol_34 hafta ve üstü	52	,27	,91	,00	,00	,00	

*: One-Way ANOVA ve postHoc Scheffe testi; **Diğer** P değerleri Kruskal-Wallis testi ve postHoc Dunn testi

** : Birbirinden anlamlı düzeyde farklı olan grupların ortalamaları farklı harfle gösterilmiştir

Hasta ve kontrol gruplarının klinik özellikleri Tablo 3’de verildi. Tablo incelendiğinde,

- 34 hafta altı kontrol grubunda sistolik kan basıncı en düşük bulunmuştur. Bunu 34 hafta ve üstü kontrol grubu takip etmiştir. İki hasta grubunun sistolik kan basıncı ise birbirinden farklı bulunmazken iki kontrol grubundan da yüksek çıkmıştır.
- 34 hafta altı ve üstü kontrol grubunda diastolik kan basıncı iki hasta grubundan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Ancak iki kontrol grubu arasında ve iki hastalık grubu arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.
- 34 hafta altı kontrol grubunda oakb ortalaması en düşük bulunmuştur. Bunu 34 hafta ve üstü kontrol grubu takip etmiştir. İki hasta grubunun oakb ortalaması ise birbirinden farklı bulunmazken iki kontrol grubundan da yüksek çıkmıştır.
- 34 hafta altı kontrol grubunda nötrofil ortalaması en düşük bulunmuştur. Bunu 34 hafta ve üstü kontrol grubu takip etmiştir. İki hasta grubunun nötrofil ortalaması ise birbirinden farklı bulunmazken iki kontrol grubundan da yüksek çıkmıştır.
- 34 hafta altı kontrol grubunda LDH ortalaması en düşük bulunmuştur. Bunu 34 hafta ve üstü kontrol grubu takip etmiştir. İki hasta grubunun LDH ortalaması ise birbirinden farklı bulunmazken iki kontrol grubundan da yüksek çıkmıştır.
- 34 hafta altı ve üstü kontrol grubunda üre ortalaması iki hasta grubundan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Ancak iki kontrol grubu arasında ve iki hastalık grubu arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.
- 34 hafta altı ve üstü kontrol grubunda ürik asit ortalaması iki hasta grubundan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Ancak iki kontrol grubu arasında ve iki hastalık grubu arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.
- 34 hafta altı kontrol grubunda kreatinin ortalaması en düşük bulunmuştur. Bunu 34 hafta ve üstü kontrol grubu takip etmiştir. İki hasta grubunun kreatinin ortalaması ise birbirinden farklı bulunmazken iki kontrol grubundan da yüksek çıkmıştır.

- 34 hafta altı ve üstü kontrol grubunda ALT ortalaması İki hasta grubundan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Ancak iki kontrol grubu arasında ve iki hastalık grubu arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının klinik özelliklerine ait tanımlayıcı değerler

	grup	N	Mean**	SD	Percentiles			P*
					25th	Median	75th	
sistolik kb	Hasta_34 hafta altı	26	159,23 ^c	16,03	150,00	155,00	168,50	<0.001
	Hasta_34 hafta ve üstü	26	154,19 ^c	10,14	150,00	150,00	160,00	
	Kontrol_34 hafta altı	52	110,58 ^a	8,89	101,25	110,00	120,00	
	Kontrol_34 hafta ve üstü	52	114,37 ^b	6,49	110,00	115,00	120,00	
diastolik kb	Hasta_34 hafta altı	26	97,96 ^b	8,55	94,25	100,00	100,00	<0.001
	Hasta_34 hafta ve üstü	26	97,23 ^b	6,33	90,00	100,00	100,00	
	Kontrol_34 hafta altı	52	68,67 ^a	8,00	60,00	70,00	70,00	
	Kontrol_34 hafta ve üstü	52	71,27 ^a	5,76	70,00	70,00	74,00	
oakb	Hasta_34 hafta altı	26	118,38 ^c	9,87	111,33	116,67	120,42	<0.001
	Hasta_34 hafta ve üstü	26	116,22 ^c	6,22	110,00	116,67	120,00	
	Kontrol_34 hafta altı	52	82,64 ^a	7,46	76,67	83,33	86,67	
	Kontrol_34 hafta ve üstü	52	85,63 ^b	5,15	83,33	86,00	89,83	
nötrofil	Hasta_34 hafta altı	26	10,77 ^b	5,04	7,10	9,80	13,45	0.001
	Hasta_34 hafta ve üstü	26	9,81 ^b	4,03	6,68	8,59	13,28	
	Kontrol_34 hafta altı	52	7,30 ^a	2,51	5,83	7,18	8,28	
	Kontrol_34 hafta ve üstü	52	8,62 ^b	2,80	6,34	8,20	9,88	
lenfosit	Hasta_34 hafta altı	26	2,28	,87	1,48	2,40	2,83	0.362
	Hasta_34 hafta ve üstü	26	2,26	1,05	1,60	1,96	2,90	
	Kontrol_34 hafta altı	52	1,88	,45	1,60	1,95	2,18	
	Kontrol_34 hafta ve üstü	52	2,07	,82	1,56	1,93	2,47	
plt	Hasta_34 hafta altı	26	221692,3	84494,62	158000,0	205000,0	282250,0	0.519
	Hasta_34 hafta ve üstü	26	239653,8	74720,25	186250,0	232500,0	296500,0	
	Kontrol_34 hafta altı	52	238557,6	71656,98	183750,0	223000,0	271750,0	
	Kontrol_34 hafta ve üstü	52	237826,9	66836,86	186000,0	233000,0	279500,0	
ldh	Hasta_34 hafta altı	26	323,42 ^c	139,63	230,25	287,50	380,75	<0.001
	Hasta_34 hafta ve üstü	26	445,69 ^c	404,12	242,00	312,00	488,25	
	Kontrol_34 hafta altı	52	189,52 ^a	23,83	175,00	181,00	210,75	
	Kontrol_34 hafta ve üstü	52	205,77 ^b	35,31	178,25	192,50	226,75	
üre	Hasta_34 hafta altı	26	25,24 ^b	12,64	17,73	21,10	27,45	<0.001
	Hasta_34 hafta ve üstü	26	21,53 ^b	8,01	16,50	21,10	25,08	
	Kontrol_34 hafta altı	52	13,43 ^a	4,04	10,35	12,60	15,98	
	Kontrol_34 hafta ve üstü	52	14,38 ^a	4,00	11,85	14,40	16,50	
Ürik asit	Hasta_34 hafta altı	26	6,22 ^b	1,05	5,55	6,15	7,10	<0.001

	Hasta_34 hafta ve üstü	26	6,15 ^b	1,56	4,80	5,80	7,20	
	Kontrol_34 hafta altı	52	3,94 ^a	1,12	3,20	3,60	4,68	
	Kontrol_34 hafta ve üstü	52	3,93 ^a	1,05	3,20	3,90	4,47	
kreatinin	Hasta_34 hafta altı	26	0,68 ^c	0,13	0,58	0,65	0,78	<0.001
	Hasta_34 hafta ve üstü	26	0,64 ^c	0,20	0,55	0,62	0,69	
	Kontrol_34 hafta altı	52	0,46 ^a	0,07	0,42	0,46	0,50	
	Kontrol_34 hafta ve üstü	52	0,59 ^b	0,41	0,47	0,52	0,60	
ast	Hasta_34 hafta altı	26	40,12	65,00	11,00	16,50	35,00	0.139
	Hasta_34 hafta ve üstü	26	88,77	206,29	9,00	13,50	48,00	
	Kontrol_34 hafta altı	52	13,15	4,43	10,00	12,50	16,00	
	Kontrol_34 hafta ve üstü	52	14,02	5,81	9,25	13,00	16,00	
alt	Hasta_34 hafta altı	26	40,08 ^b	49,66	14,50	21,50	39,25	<0.001
	Hasta_34 hafta ve üstü	26	107,19 ^b	287,00	16,00	22,00	57,25	
	Kontrol_34 hafta altı	52	14,29 ^a	4,09	12,00	14,00	16,00	
	Kontrol_34 hafta ve üstü	52	14,38 ^a	6,56	9,00	14,50	18,00	

*: Kruskal-Wallis testi ve postHoc Dunn testi

***: Birbirinden anlamlı düzeyde farklı olan grupların ortalamaları farklı harfle gösterilmiştir

Tit pro sonucu “0, eser veya 1+” olanlar “Normal” kabul edildiğinde, bu kişilerin tamamının kontrol grubunda yer aldığı görüldü. Geriye kalan 2+, 3+ ve 4+ olanların iki hasta grubuna dağılımı Tablo 4’ te verildi. Tablo incelendiğinde, 3+ sıklığının iki hastalık grubunda da benzer oranda olduğu ve anlamlı farklılık göstermediği belirlenirken, 2+ sıklığı 34 hafta altında olan hastalarda, 4+ sıklığı ise 34 hafta ve üzerinde olan hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (P<0.01).

Tablo 4. Tit pro sonucunun gruplara dağılımı

		Hasta_34 hafta altı		Hasta_34 hafta ve üstü	
		n	%	n	%
tit pro	2+	8 ^a	30,8	17 ^b	65,4
	3+	7	26,9	5	19,2
	4+	11 ^a	42,3	4 ^b	15,4
Total		26		26	

Pearson chi-square test

34 hafta altı hastalar ile 34 hafta ve üzeri hastalar Preeklampsinin ağır olup olmamasına göre sınıflandırıldığında Tablo 5’ te verilen dağılım elde edildi. Tablo incelendiğinde, 34 hafta altı ile 34 hafta üstü arasında ağır vaka oranında anlamlı bir değişim olmadığı görülür.

Tablo 5. Ağır vaka oranının hasta gruplarına dağılımı

pe		Hasta_34 hafta altı		Hasta_34 hafta ve üstü		Total
		n	%	n	%	
	Ağır olmayan	8	30,8	13	50,0	21
	Ağır	18	69,2	13	50,0	31
	Total	26		26		52

Pearson chi-square test

34 hafta altı hasta ve 34 hafta altı kontrol grubunda ve ayrıca 34 hafta üstü hasta ve 34 hafta üstü kontrol grubunda Scube-1 ortalaması Tablo 6' te verildi. Tablo değerlendirildiğinde, hem 34 hafta altı için hem de 34 hafta üstü için hasta ve kontrol arasındaki fark anlamlı bulundu ve hastalardaki ortalamanın anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi.

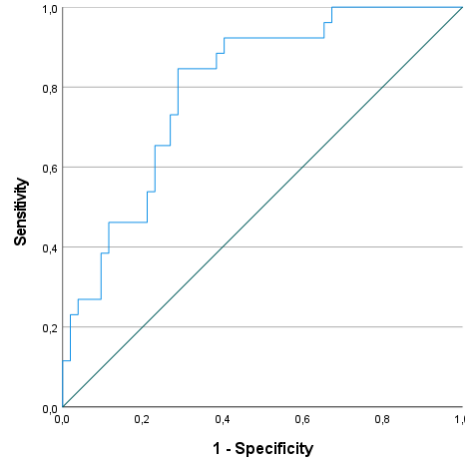
Tablo 6. Gruplara göre scube-1 ortalaması

	N	Mean	SD	25th (Q1)	Percentiles		P*
					Median	75th (Q3)	
Hasta_34 hafta altı	26	6,02	4,76	2,45	4,34	8,63	<0.001
Kontrol_34 hafta altı	52	2,38	2,84	,46	1,26	3,87	
Hasta_34 hafta ve üstü	26	8,76	7,75	3,86	5,44	12,97	0.001
Kontrol_34 hafta ve üstü	52	3,92	4,41	1,05	2,07	5,98	

*: Mann-Whitney U test

Scube-1 açısından hem 34 hafta altı hem de 34 hafta üstü olan hasta ve kontrollerin anlamlı düzeyde farklı bulunması nedeniyle (Tablo 6), scube-1 için ROC eğrisi yardımıyla cutoff değeri araştırıldı.

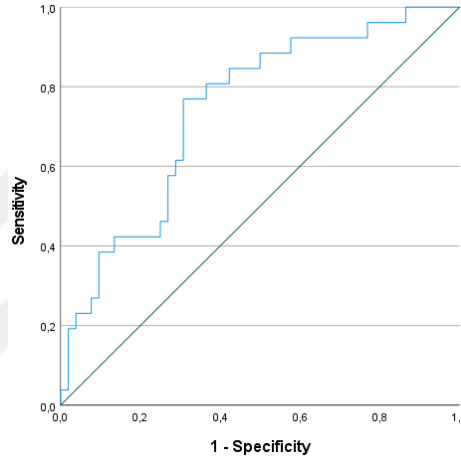
34 hafta altı için

**Şekil 4. 34 hafta altı kişilerde Scube -1 için tanı başarısı**

Tablo 7. 34 hafta altı için scube-1' in ayırıcı tanıdaki başarısı

Tanı başarı kriteri	Değer
AUC (\pm SE)	0.798 (\pm 0.050)
95% CI	(0.699 – 0.897)
P	<0.001
Cutoff	2.023
Sensitivite	%84.6
Spesifite	%69.2

34 hafta ve üstü için



Şekil 5. 34 hafta ve üzeri kişilerde Scube -1 için tanı başarısı

Tablo 8. 34 hafta ve üstü için scube-1' in ayırıcı tanıdaki başarısı

Tanı başarı kriteri	Değer
AUC (\pm SE)	0.743 (\pm 0.058)
95% CI	(0.629 – 0.856)
P	0.001
Cutoff	2.986
Sensitivite	%80.8
Spesifite	%63.5

Hasta grubunda 34 hafta altı olanlar ile 34 hafta ve üzeri olanlar ayrı ayrı dikkate alınarak, preeklampsi ağır olan ve olmayanlar scube-1 ortalaması açısından karşılaştırıldığında Tablo 8' deki sonuçlar elde edildi. Tablo incelendiğinde, 34 hafta üstü olan haftalarda ağır olanların scube-1 ortalaması anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, 34 hafta altı hastalarda ağır vakalar ile ağır olmayanlar arasında anlamlı farka rastlanmadı.

Tablo 9. İki hasta grubunda ayrı ayrı preeklampsi durumuna göre scube-1 ortalaması

grup	pe	N	Mean	SD	Percentiles			P*
					25th (Q1)	Median	75th (Q3)	
Hasta_34 hafta altı	Ağır olmayan	8	4,28	3,00	1,75	3,62	5,77	0.291
	Ağır	18	6,80	5,25	2,81	5,01	9,77	
Hasta_34 hafta ve üstü	Ağır olmayan	13	5,41	5,19	1,82	4,10	7,18	0.011
	Ağır	13	12,11	8,60	5,09	11,26	18,10	

*: Mann-Whitney U test

5.TARTIŞMA

Çalışmamızın ana amacı, inflamatuvar bir hastalık olan ve sistemik endotel disfonksiyonu ile seyreden preeklampside; serum SCUBE-1 düzeylerinin kontrol ve hasta grupları arasındaki ilişkisini ve hasta grupları arasında da hastalığın şiddeti ile ilişkisi olup olmadığını araştırmaktır.

Çalışmamızda, erken ve geç başlangıçlı preeklampsi gruplarında serum SCUBE - 1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Geç başlangıçlı preeklampsi grubunda ağır ve ağır olmayanlar arasında serum SCUBE-1 seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Erken başlangıçlı preeklampsi grubunda ağır-ağır olmayanlar arasında serum SCUBE-1 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Preeklampsinin kesin sebebi bilinmemekle beraber, hastalığın etiolojisinde plasental ve maternal faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir. Erken başlangıçlı preeklampsinin plasental faktörlerle daha güçlü bir şekilde ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Geç başlangıçlı preeklampside ise öncelikle anneye ait faktörlere bağlı olabileceği öne sürülmüştür(73).

Preeklampsinin kabul edilmiş temel patolojisi ve klinik bulgularından sorumlu olan mekanizma; sistemik endotelyal disfonksiyon ve jeneralize vazospazmdır(74).

SCUBE-1 yeni tanımlanmış, embriyogenezin erken fazında ve anjiogenezisde görev alan hücre yüzey proteindir(75).

Ayrıca embriyonik ekspresyona ek olarak endotelden ve trombositlerden salgılanır. Trombosit agglütinasyonu ve aktifleşmesinde rol oynar(4).

Literatürde serum SCUBE-1 düzeyinin akut koroner sendrom ve akut iskemik inme, mezenter iskemi, gastrik kanser, pulmoner emboli , hipertansif kriz ve over torsiyonu gibi oksidatif stres durumlarında arttığı gösterilmiştir(76-81).

Grupların demografik özellikleri kıyaslandığında vücut kitle indeksinin median değerleri erken başlangıçlı preeklampsi hasta grubunda 33 kg/m², 34 hafta altı kontrol grubunda 28,9 kg/m²; geç başlangıçlı preeklampsi hasta grubunda 33,8 kg/m², 34 hafta üstü kontrol grubunda ise 28,6 kg/m² olduğu gözlemlendi. Her iki hasta

grubunun vücut kitle indeksi kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Bunun dışında 4 grubunda yaş, gravide, parite ve abort sayıları benzer çıktığı görüldü.

Obezite ve preeklampsi ilişkisini üzerine yapılan bir derlemede obez kadınların preeklampsi gelişme riski normal kilolu kadınlara göre yaklaşık 3 kat daha fazla olduğunu saptanmıştır(82).

Bizim çalışmamızda her iki hasta grubunun vki $>30 \text{ kg/m}^2$ 'nin üzerinde olup obezitenin preeklampsi risk faktörü olduğunu destekler niteliktedir.

Erken ve geç başlangıçlı preeklampsi arasında sistolik, diastolik, ortalama arter kan basıncı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Preeklamptik hasta grubunda endotel hasarı olduğunu destekleyecek böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde (alt, kreatinin, ürik asit, LDH) kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.

Gruplar arasında lenfosit, trombosit, AST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Giles ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gebeliğin erken dönemlerinde bakılan normal trombosit sayısı ve artmış MPV değerlerinin preeklampsiyi öngörebileceğini saptamıştır. Şiddetli semptomları olan preeklamptik kadınlarda ise trombosit sayısının az, trombosit hacminin daha büyük olduğunu gözlemlemiştir(83).

Trombositlerin hasarlı endotel ile teması pıhtılaşma sistemini aktive eder, bu da trombositlerin hem tüketimini hem de kemik iliği üretimini artırabilir. Artan trombopoez sonucunda dolaşıma daha büyük, metabolik ve enzimatik olarak daha aktif olan genç trombositler katılır(84).

Yapılan çalışmalarda klinik olarak preeklampsi bulguları oluşmadan önce trombositlerin aktive olduğu gösterilmiş ve trombosit aktivasyonu tanı aracı olarak tanımlanmıştır(85,86).

Endotel hasarı ile seyreden aterosklerotik vasküler patolojilerde serum SCUBE-1 seviyesinin yükseldiği izlenmiştir. Güzel ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada hipertansif hastalarda serum SCUBE-1 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir(87).

Bu sebeple endotel hasarında arttığı ve trombositlerde depolanıp salgılandığı bilinen SCUBE-1 proteininin, preeklampside artacağını ve hastalığın prognozu ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Bayrak ve arkadaşları tarafından yapılan 30 preeklampsi hastasını (18'i kronik ht) içeren bir çalışmada serum SCUBE-1 preeklampsi tanı ve prognoz tayininde anlamlı bulunmamıştır(88).

Altıncı ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada serum SCUBE-1 preeklampsi tanı ve prognoz tayininde anlamlı bulunmuştur(89).

Bizim çalışmamızda ise şiddetlerine göre sınıflandırdığımızda geç başlangıçlı preeklampsi grubunda serum SCUBE -1 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bayrak ve ark. yaptığı çalışmada örneklem büyüklüğünün küçük olması ve hastaların çoğunluğunun kr. hipertansif olması nedeni ile çalışmamızdan farklı bir sonuca ulaşılmış olabilir.

Oluşum mekanizmalarının farklı olduğu düşünülen erken ve geç başlangıçlı preeklampsi için serum SCUBE-1 proteininin bir belirteç olabileceğini düşündük.

Obezite ve serum SCUBE -1 düzeyi arasında ilişki olup olmadığı bilinmemekle birlikte serum SCUBE -1 düzeyini yüksek saptadığımız preeklampsi grubumuzun kontrol grubundan farklı olarak obez olması, çalışmamızın zayıf yönlerinden biridir. Bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda örneklem büyüklüğünün küçük olması ve gebelerin çalışmaya yirmidört hafta ve üzerinde dahil edilmesi çalışmamızın diğer zayıf yönlerindedir.

Daha büyük örneklem gruplarında yapılacak çalışmalarla serum SCUBE-1 düzeyinin 11-14. gebelik haftalarında da bakılarak preeklampsi gelişimi ve prognozunu öngörmedeki yeri daha net bir şekilde aydınlatılabilir.

6.SONUÇ

Gebeliğin hipertansif hastalıkları tüm gebeliklerin yaklaşık %10' nunu komplike hale getirir. Maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biridir.

Temel patogenezinde endotel hasarı olduğu bilinen preeklampside çeşitli belirteçler çalışılmıştır. Fakat kabul görülen rutin bakılan preeklampsiye özgü herhangi bir endotelyal belirteç bulunamamıştır. Özellikle anormal plasantasyonun baskın rol aldığı erken başlangıçlı preeklampside, geç başlangıçlı preeklampsiye göre endotel hasarının daha fazla olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda serum SCUBE -1 düzeyi preeklampsi prognozu ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda erken preeklampside de serum SCUBE-1 düzeyinin yüksek olması preeklampsi öngörüsünde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Preeklampsi gelişiminin ve prognozunun ön görülebilmesi olası maternal ve fetal komplikasyonları azaltarak mortalite ve morbiditenin azalmasına katkı sağlayabilir. Serum SCUBE-1 düzeyinin preeklampsi gelişimi ve prognozunda bir belirteç olarak kullanılabilmesi için daha büyük popülasyonlarda yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Sulistyowati, Sri. "Early and late onset preeclampsia: What did really matter." *J Gynecol Women's Health* 5.4 (2017): 555670.
2. Marín, Reinaldo, et al. "Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in early-onset and late-onset preeclampsia." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 1866.12 (2020): 165961.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;
4. KANKILIÇ, Nazım, et al. "Relationship Between Blood and Pericardial Signal Peptide-CUB (complement C1r/C1s, Vegf and Bmp 1)-EGF (epidermal growth factor)-like Protein-1 (SCUBE-1) Levels and Ventricular Functions in Coronary Artery Bypass Patients." *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 18.3 (2021): 384-389.
5. Sezen M, Yıldız A. Gebelerde hipertansiyon. Demircan C, editör. Gebelik ve İç Hastalıkları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.17-22.
6. Gifford RW, August PA, Cunningham G, Green ML. Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183(1):1-22.
7. Deak, Teresa M., and Joshua B. Moskovitz. "Hypertension and pregnancy." *Emergency Medicine Clinics* 30.4 (2012): 903-917.
8. National High Blood Pressure Education Program Working Group. "Report of the national high blood pressure education working group on high blood pressure in pregnancy." *Am J Obstet Gynecol* 183 (2000): 1-22.
9. Von Dadelszen P, Magee LA. Antihypertensive medications in management of gestational hypertension-preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48(2):441-45
10. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001; 98(1 suppl):177-185
11. Davison, John M., et al. "New aspects in the pathophysiology of preeclampsia." *JOURNAL-AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY* 15.9 (2004): 2440-2448.
12. Brichant, Jean François, and Vincent Bonhomme. "Preeclampsia: an update." *Acta Anaesthesiol Belg* 65.4 (2014): 137-49.
13. Cooray SD, Edmonds SM, Tong S, Samarasekera SP, Whitehead CL. Characterization of symptoms immediately preceding eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2011; 118(5):995-999
14. Mattar, Farid, and Baha M. Sibai. "Eclampsia VIII. Risk factors for maternal morbidity." *American journal of obstetrics and gynecology* 182.2 (2000): 307-312.
15. Weinstein, Louis. "Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy." *American journal of obstetrics and gynecology* 142.2 (1982): 159-167.
16. Dusse, Luci Maria, et al. "Revisiting HELLP syndrome." *Clinica Chimica Acta* 451 (2015): 117-120.

17. Kametas, Nikos A., Diane Nzelu, and Kypros H. Nicolaides. "Chronic hypertension and superimposed preeclampsia: screening and diagnosis." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 226.2 (2022): S1182-S1195.
18. Wiles, Kate, et al. "Diagnostic indicators of superimposed preeclampsia in women with CKD." *Kidney International Reports* 4.6 (2019): 842-853.
19. Tanner, Michael S., et al. "The evolution of the diagnostic criteria of preeclampsia-eclampsia." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 226.2 (2022): S835-S843.
20. Wojtowicz, Anna, et al. "Early-and late-onset preeclampsia: a comprehensive cohort study of laboratory and clinical findings according to the new ISHHP criteria." *International journal of hypertension* 2019 (2019).
21. Schroeder, Barrett M. "ACOG practice bulletin on diagnosing and managing preeclampsia and eclampsia." *American family physician* 66.2 (2002): 330-331.
22. Caughey, Aaron B., et al. "Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia." *Obstetrics & Gynecology* 106.1 (2005): 156-161.
23. Ngoc NT, Merialdi M, Abdel-Aleem H, Carroli G, Purwar M, Zavaleta N, et al. Causes of stillbirths and early neonatal deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries. *Bull World Health Organ* 2006 Sep; 84(9):699-705.
24. CAKİR, Akin, and BİLAL TEMİZ. "Preeklampsi ve Eklampsi (Gebelik Toksemisi): Patogenez, Tanı ve Tedavi." *Güncel Retina Dergisi* 7.3 (2023).
25. Duckitt, Kirsten, and Deborah Harrington. "Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies." *Bmj* 330.7491 (2005): 565.
26. Grill, Simon, et al. "Potential markers of preeclampsia—a review." *Reproductive biology and endocrinology* 7.1 (2009): 1-14.
27. Alıcı Davutoğlu E, Akkaya Firat A, Ozel A, Yılmaz N, Uzun I, et al. Evaluation of maternal serum hypoxia inducible factor-1 α , progranulin and syndecan-1 levels in pregnancies with early and late-onset preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;2:1-7.
28. Lachmeijer AM, Arngrímsson R, Bastiaans EJ, Frigge ML, Pals G, Sigurdardóttir S, et al. A genome-wide scan for preeclampsia in the Netherlands. *Eur J Hum Genet* 2001; 9(10):758-764
29. Ward K, pregnancy RT-C hypertensive disorders in, 2015 undefined. Genetic factors in the etiology of preeclampsia/eclampsia. Elsevier [Internet]. [cited 2019 Aug 5]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124078666000043>
30. Tuohy JF, James DK. Pre-eclampsia and trisomy 13. *Br J Obstet Gynaecol* [Internet]. 1992 Nov [cited 2019 Aug 5];99(11):891–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1450137>
31. Bdolah Y, Palomaki GE, Yaron Y, Bdolah-Abram T, Goldman M, Levine RJ, et al. Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;
32. Allen, Rebecca, et al. "Effect of diet-and lifestyle-based metabolic risk-modifying interventions on preeclampsia: a meta-analysis." *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 93.10 (2014): 973-985.
33. Khaing, Win, et al. "Calcium and vitamin D supplementation for prevention of preeclampsia: a systematic review and network meta-analysis." *Nutrients* 9.10 (2017): 1141.

34. Gleicher, Norbert. "Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature." *American journal of obstetrics and gynecology* 196.1 (2007): 5-e1.
35. Loke, Y. W., and Ashley King. "Immunology of implantation." *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 14.5 (2000): 827-837.
36. Hawfield, Amret, and Barry I. Freedman. "Pre-eclampsia: the pivotal role of the placenta in its pathophysiology and markers for early detection." *Therapeutic advances in cardiovascular disease* 3.1 (2009): 65-73.
37. Sánchez-Aranguren, Lissette C., et al. "Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress." *Frontiers in physiology* 5 (2014): 372.
38. Visser W, Wallenburg HCS. Central hemodynamic observations in untreated preeclamptic patients. In: Hypertension. 1991
39. Cunningham.F.G, Leveno.K.J, Bloom.F.L, Spong.C.Y, Dashe.J.S HB. Williams Obstetrics. 24th ed. New York; 2014. 728–79 p.
40. Adekola H, Romero R, Chaemsaitong P, Korzeniewski SJ, Dong Z, Yeo L, et al. Endocan, a putative endothelial cell marker, is elevated in preeclampsia, decreased in acute pyelonephritis, and unchanged in other obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2015 [cited 2019 Aug 6];28(14):1621–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25211383>
41. LaMarca, Babbette. "Endothelial dysfunction; an important mediator in the Pathophysiology of Hypertension during Preeclampsia." *Minerva ginecologica* 64.4 (2012): 309
42. Ballermann BJ. Contribution of the endothelium to the glomerular permselectivity barrier in health and disease. *Nephron Physiol* [Internet]. 2007 [cited 2019 Aug 8];106(2):p19-25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17570944>
43. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation* [Internet]. 2002 Jul [cited 2019 Aug 6];9(3):147–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12080413>
44. Jonsson Y, Rubèr M, Matthiesen L, Berg G, Nieminen K, Sharma S, et al. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. *J Reprod Immunol* [Internet]. 2006 Jun [cited 2019 Aug 6];70(1–2):83–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16388854>
45. Takagi Y, Nikaido T, Toki T, Kita N, Kanai M, Ashida T, et al. Levels of oxidative stress and redox-related molecules in the placenta in preeclampsia and fetal growth restriction. *Virchows Arch* [Internet]. 2004 Jan [cited 2019 Aug 6];444(1):49–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14574573>
46. Tanaka, Toshio, Masashi Narazaki, and Tadimitsu Kishimoto. "Interleukin (IL-6) immunotherapy." *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 10.8 (2018): a028456.
47. Nakahara H, Song J, Sugimoto M, Hagihara K, Kishimoto T, Yoshizaki K, et al. Anti interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2003 Jun [cited 2019 Aug 6];48(6):1521–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12794819>
48. Tu C-F, Yan Y-T, Wu S-Y, Djoko B, Tsai M-T, Cheng C-J, et al. Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE1. *J Biol Chem* [Internet].

2008 May 2 [cited 2019 Aug 21];283(18):12478–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18303018>

49.Grimmond S, Larder R, ... NVH-M of, 2001 undefined. Expression of a novel mammalian epidermal growth factor-related gene during mouse neural development. Elsevier [Internet]. [cited 2019 Jul 25]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925477300005864>

50.Yang, Ruey-Bing, et al. "Identification of a novel family of cell-surface proteins expressed in human vascular endothelium." *Journal of Biological Chemistry* 277.48 (2002): 46364-46373.

51.Wu MY, Lin YC, Liao WJ, Tu CF, Chen MH, Roffler SR, et al. Inhibition of the plasma SCUBE1, a novel platelet adhesive protein, protects mice against thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;

52.Heit JA, Cunningham JM, Petterson TM, Armasu SM, Rider DN, De Andrade M. Genetic variation within the anticoagulant, procoagulant, fibrinolytic and innate immunity pathways as 55 risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2011;

53. Obstetricians ACo, Gynecologists. "Hypertension in pregnancy. Report of the American college of obstetricians and gynecologists' task force on hypertension in pregnancy." *Obstet gynecol* 122.5 (2013): 1122.

54.Akolekar R, SyngelakiA, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33:8–15

55.Hod, Moshe, et al. "The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care." *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 131 (2015): S173-S211.

56.Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim K-H, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Feb 12 [cited 2019 Aug 9];350(7):672–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14764923>

57.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; 144(2):146-8.

58.Lecarpentier, Edouard, and Vassilis Tsatsaris. "Angiogenic balance (sFlt-1/PlGF) and preeclampsia." *Annales d'endocrinologie.* Vol. 77. No. 2. Elsevier Masson, 2016.

59.Venkatesha, Shivalingappa, et al. "Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia." *Nature medicine* 12.6 (2006): 642-649.

60.Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, Erez O, Mittal P, Vaisbuch E, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2009 Nov [cited 2019 Aug 9];22(11):1021–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19900040>

61. Poon LC, Kametas NA, Valencia C, Chelemen T, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: Screening by systolic diastolic and mean arterial pressure at 11-13 weeks. *Hypertens Pregnancy.* 2011;30:93–107

62.Tulmaç, Özlem Banu. "Gebelikte Hipertansif Bozukluklar; Tanım, Sınıflandırma ve Patofizyolojisi." *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 14.2 (2012): 17-23.

63. Bisson, Courtney, et al. "Preeclampsia pathophysiology and adverse outcomes during pregnancy and postpartum." *Frontiers in Medicine* 10 (2023): 485.
64. Moran, Paul, Marshall D. Lindheimer, and John M. Davison. "The renal response to preeclampsia." *Seminars in nephrology*. Vol. 24. No. 6. WB Saunders, 2004.
65. Sibai BM, Kustermann L, Velasco J. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and postpartum acute renal failure: different clinical syndromes or just different names? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994;3:436-45.
66. Lambert, Géraldine, et al. "Preeclampsia: an update." *Acta Anaesthesiol Belg* 65.4 (2014): 137-49.
67. Zhang J, Troendle JF, Levine RJ. Risks of hypertensive disorders in the second pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15(3):226-231
68. Caughey A, Stotland N, AW O. Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. *journals.lww.com*, 2005; 25.
69. National Collaborating Centre for women's and Children's Health (UK). *Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy*. London: RCOG Press; 2010
70. ACOG Committee Opinion No. 743 Summary: Low-dose aspirin use during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132:254-256.
71. Villar J, Purwar M, Merialdi M, et al. World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *Bjog*. 2009;116(6):780-8
72. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8. Art. No.: CD001059. DOI: 10.1002/14651858.CD001059.pub3.
73. Wojtowicz, Anna, et al. "Early-and late-onset preeclampsia: a comprehensive cohort study of laboratory and clinical findings according to the new ISHHP criteria." *International journal of hypertension* 2019 (2019).
74. Visser W, Wallenburg HCS. Central hemodynamic observations in untreated preeclamptic patients. In: *Hypertension*. 1991
75. Tzur T, Sheiner E. Is there an association between platelet count during the first trimester and preeclampsia or other obstetric complications later in pregnancy? *Hypertens pregnancy*, 2013; 32(1):74-82.
76. Turkmen, Suha, et al. "The value of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 and oxidative stress parameters in the diagnosis of acute mesenteric ischemia." *Academic Emergency Medicine* 20.3 (2013): 257-264.
77. Guzel, Murat, et al. "Influence of circadian blood pressure alterations on serum SCUBE-1 and soluble CD40 ligand levels in patients with essential hypertension." *American journal of cardiovascular disease* 9.4 (2019): 42.
78. Mentese, Ahmet, et al. "Is SCUBE 1 a new biomarker for gastric cancer?." *Cancer Biomarkers* 11.5 (2012): 191-195.

- 79.Turkmen, Suha, et al. "Diagnostic value of plasma signal peptide-Cub-Egf domain-containing protein-1 (SCUBE-1) in an experimental model of acute ischemic stroke." *The American journal of emergency medicine* 33.2 (2015): 262-265.
- 80.Turkmen, Suha, et al. "The value of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein-1 (SCUBE1) in the diagnosis of pulmonary embolism: a preliminary study." *Academic Emergency Medicine* 22.8 (2015): 922-926.
- 81.Uyanikoglu, Hacer, et al. "A new biomarker for the early diagnosis of ovarian torsion: SCUBE-1." *Clinical and Experimental Reproductive Medicine* 45.2 (2018): 94.
82. Salihu, H. M., et al. "Does maternal obesity cause preeclampsia? A systematic review of the evidence." *Minerva Ginecol* 64.4 (2012): 259-280.
- 83.Giles, C. "The platelet count and mean platelet volume." *British journal of haematology* 48.1 (1981): 31-37.
- 84.AlSheeha, Muneera A., et al. "Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia." *Vascular health and risk management* (2016): 477-480.
- 85.Gezer C, Ekin A, Özeren M, Taner CE, Avcı ME, Doğan A. The role of the first trimester inflammation markers at early and late preeclampsia. *Perinat J*, 2014; 22(3):128-32.
- 86.Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* 2014; 4(2):97-104.
87. Guzel M, Dogru MT, Simsek V, Demir V, Alp C, Kandemir H. Influence of circadian blood pressure alterations on serum SCUBE-1 and soluble CD40 ligand levels in patients with essential hypertension. 2019;9(4):42–8.
- 88.Bayrak Tamer S, Şahin A. Serum Siklofilin A, SCUBE 1 ve PAF Seviyelerinin Preeklampsi Tanı, şiddeti ve Prognozu ile ilişkisinin incelenmesi, 2019.
- 89.Altıncı İbrahim H, Neşe Y. Signal peptide-cub- egf domain-containing protein1 (scube-1) ve spot idrarda protein/kreatinin düzeylerinin preeklampsi ve prognozu ile ilişkisi, 2022.