

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**SERUM SİKLOFİLİN A, SCUBE 1 VE PAF SEVİYELERİNİN**  
**PREEKLAMPSİ TANI, ŞİDDETİ VE PROGNOZU İLE**  
**İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Selen BAYRAK TAMER**

**TRABZON-2019**

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**SERUM SİKLOFİLİN A, SCUBE 1 VE PAF SEVİYELERİNİN**  
**PREEKLAMPSİ TANI, ŞİDDETİ VE PROGNOZU İLE**  
**İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Selen BAYRAK TAMER**

**Tez Danışmanı Dr. Öğr. Üyesi Aynur ŞAHİN**

**TRABZON-2019**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca gösterdiği ilgi ve yardımlarından dolayı K.T.Ü. Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı, değerli hocam Prof. Dr. Abdulkadir GÜNDÜZ'e,

Donanımlı olarak yetişmemde büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Süleyman TÜREDİ, Doç. Dr. Süha TÜRKMEN, Dr. Öğretim Üyesi Yunus KARACA, Dr. Öğretim Üyesi Özgür TATLI'ya,

Tez çalışmamın planlanması ve gerçekleştirilmesinde fikir ve katkılarıyla yardımlarını esirgemeyen, bilgi birikimi ile eğitimime katkısı olan değerli tez hocam Dr. Öğretim Üyesi Aynur ŞAHİN'e

Asistanlık sürecimde değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım kıdemlilerime ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Acil serviste aynı çalışma ortamını paylaştığım, ilgi ve dostluklarını her zaman hissettiğim hemşirelerimize, personelimize,

Bugünlere gelmemde en büyük payı olan anne, baba ve abime,

Destegini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Murat'a,

Tezimin her aşamasında benimle olan canım oğlum Beyazıt'a

Teşekkür ederim.

## ÖZET

### Serum Siklofilin A, SCUBE 1 Ve PAF Seviyelerinin Preeklampsi Tanı, Şiddeti Ve Prognozu İle İlişkisinin İncelenmesi

**Amaç:** Çalışmada amacımız endotel disfonksiyonu, platelet adezyonu ve arterial trombüs ile ilişkilendirilen Siklofilin A (CYPA), SCUBE 1 ve PAF adlı biyokimyasal belirteçlerin düzeylerinin preeklampsinin tanısı, şiddeti ve prognozu ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

**Yöntem:** Çalışmamız tek merkezli prospektif vaka kontrol çalışmasıdır. Çalışma grubunu belirlenen tarih aralığında merkezimize başvuran ve 2013 Amerikan Obstetrist ve Jinekolojistler Derneği'nin kriterlerine göre preeklampsi tanısı konulan hastalar oluştururken sağlıklı gebeler ve sağlıklı gebe olmayan gönüllü kişiler kontrol gruplarını oluşturmaktadır. Çalışma grubundan hastaneye başvuru anında ve doğum sonrası: kontrol gruplarından ise sadece başvuru anında serum CYPA, SCUBE 1 ve PAF düzeyleri ölçülmüştür. Preeklampsi hastalarının hastanede ve hastaneden taburcu olduktan sonraki 2 aylık dönemde; belirlenen fetal ölüm ve postpartum hipertansiyon gibi kötü klinik sonlanım ölçütleri değerlendirilerek bu serum belirteçlerinin preeklampsinin tanısında, şiddetinde ve prognoz tayininindeki değeri araştırılmıştır.

**Bulgular:** Preeklampsi grubu (n=30) ile sağlıklı gebe (n=30) grubunun başvuru anında ölçülen CYPA ve PAF-1 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı artış olduğu tespit edildi (sırasıyla  $p=0.012$ ,  $p=0,010$ ). Şiddetli preeklampsi (n=9) ve şiddetli olmayan preeklampsi grupları (n=21) arasında CYPA, SCUBE 1, PAF-1 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $P>0.05$ ). Kötü sonlanım kriterleri olan postpartum HT (n=7) ve fetal ölüm (n=6) açısından veriler analiz edildiğinde istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ). CYPA tanısal değerinin gücünü göstermek amacıyla yapılan ROC eğrisi analizinde eğri altında kalan alan (AUC)= 0.689 (%95 CI = 0.55-0.81) iken PAF-1 için ise AUC= 0.693 (%95CI=0.56-0.81)'di.

**Sonuç:** CYPA ve PAF-1 preeklampside sadece tanısal amaçlı kullanılacak biyobelirteçler olabilir, fakat daha kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. SCUBE 1 biyobelirtecinin preeklampsi tanı, şiddet, prognoz tayininde değerliliği bulunmamaktadır.

## SUMMARY

### **Investigation Of The Relationship Of Serum Cyclophylin A, SCUBE 1 And PAF Levels With Preeclampsia Diagnosis, Severity And Prognosis.**

**Objective:** Aim of this study is to investigate relationship between diagnosis, severity and prognosis of preeclampsia with biochemical indicator levels in blood named as CYPA, SCUBE 1 and PAF which are related with endothelium dysfunction, platelet adhesion and arterial thrombosis.

**Method:** Our study is an unicentral prospective case control research. This study consist of study groups which are preeclampsia patients referred to our center at determined date range and diagnosed with American Obstetrics and Gynecologist Association 2013 criterias, healthy pregnant patients and volunteer non-pregnant patients classified as control groups. CYPA, SCUBE 1 and PAF blood serum levels are evaluated from control groups at referral time; study group at referral time and post-partum. In this study, value of CYPA, SCUBE 1 and PAF levels in diagnosis, severity and prognosis of preeclampsia are investigated with poor clinical outcomes which are fetal death and post-partum hypertension between the time of hospitalization and after 2 months of discharge.

**Results:** Statistically significant increasing of CYPA and PAF-1 levels are evaluated between preeclampsia patients (n=30) and healthy pregnant patients (n=30) at referral time (respectively  $p=0,012$ ,  $p=0,010$ ). Levels of CYPA, SCUBE 1, PAF-1 were statistically insignificant between severe preeclampsia (n=9) and non-severe preeclampsia (n=21) patients ( $p>0,05$ ). CYPA, SCUBE 1, PAF-1 levels were statistically insignificant between postpartum HT (n=7) and fetal death (n=6) which are poor clinical outcomes ( $p>0,05$ ). ROC curve analysis was performed to show the potency of CYPA and PAF-1 levels diagnostic value and the area under curve (AUC) was 0,689 (%95 CI:0,55 – 0,81); 0,693 (%95 CI = 0,56-0,81) respectively.

**Conclusion:** CYPA and PAF-1 levels in blood serum can be used as diagnostic biochemical indicators for preeclampsia patients however further clinical researchs are required. SCUBE 1 levels in blood serum doesn't have any value at diagnosis, severity and prognosis of preeclampsia.

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	
ÖZET.....	ii
SUMMARY .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ .....	1
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	iv
TABLolar DİZİNİ .....	vi
RESİMLER DİZİNİ .....	vii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Gebelikte Hipertansiyon.....	4
2.1.1. Kronik Hipertansiyon.....	4
2.1.2. Gestasyonel Hipertansiyon.....	5
2.1.3. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi .....	5
2.1.4. Preeklampsi .....	6
2.2. Preeklampsi Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri .....	9
2.3. Preeklampsi Etiyolojisi .....	11
2.3.1. Anormal Plasental Gelişim .....	12
2.3.2. Sistemik Endotelyal Disfonksiyon.....	13
2.3.3. İmmünolojik Faktörler .....	16
2.3.4. Genetik .....	17
2.3.5. Metabolik ve Nutrisyonel Faktörler .....	17
2.3.6. İnflamasyon.....	18

2.4. Preeklampsinin Öngörülmesi .....	19
2.5. Doppler Ultrasonograf .....	20
2.5.1. Obstetrik Dopplerde İncelenen Damarlar .....	23
2.5.1.1. Fetal Damarlar.....	23
2.5.1.1.1. Umblikal Arter .....	23
2.5.1.2. Maternal Damarlar .....	27
2.5.1.2.1. Uterin Arter .....	27
2.6. Preeklampsi Komplikasyonları .....	28
2.7. Preeklampsi Yönetimi.....	29
2.7.1. Gebelikte Hipertansiyon Tedavisi.....	29
2.7.2. Doğum Endikasyonlar.....	31
2.7.3. Eklampsi Tedavisi.....	32
2.7.4. Antenatal Kortikosteroid Uygulaması .....	32
2.8. Siklofilin A.....	33
2.9. SCUBE 1 .....	34
2.10. Platelet aktive edici faktör (PAF) .....	36
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>38</b>
3.1. Çalışmanın Dizaynı.....	38
3.2. Çalışma Grubu Oluşturulması.....	38
3.2.1. Çalışmaya Dâhil Etme Kriterleri .....	38
3.2.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	38
3.2.3. Çalışma Grubunun Kayıt Altına Alınması.....	40
3.3. Kontrol Grubu Oluşturulması .....	40
3.3.1. Birinci Kontrol Grubu Seçimi.....	40
3.3.2. İkinci Kontrol Grubu Seçimi.....	40
3.3.3. Kontrol Gruplarının Kayıt Altına Alınması .....	41

3.4. Sonlanım Noktalarının Tespiti .....	41
3.5. Biyokimyasal İnceleme .....	42
3.5.1. Biyokimyasal Örneklerin Alınması.....	42
3.5.2. Signal Peptide CUB Domain and EGF Like Domain Containing-1 (SCUBE 1) Seviyelerinin Belirlenmesi .....	42
3.5.2.1. Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması .....	42
3.5.2.2. Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm .....	43
3.5.3. Siklofilin A (CYPA) Seviyelerinin Belirlenmesi.....	44
3.5.3.1. Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması .....	44
3.5.3.2. Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm .....	45
3.5.4. Platelet-Aktive Edici Faktör-1 (PAF-1) Seviyelerinin Belirlenmesi .....	46
3.5.4.1. Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması .....	46
3.5.4.2. Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm .....	47
3.6. Verilerin Analizi.....	48
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>49</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>54</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>59</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>60</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>71</b>



## KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ADMA: Asimetrik dimetil arjinin

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: aspartat aminotransferaz

AUC: Eğri altında kalan alan

BUN: Kan üre azotu

B-HCG: Beta-insan koryonik gonadotropini

Ca: Kalsiyum

CI: güven aralığı

CNP: C tipi natriüretik peptid

CRP: C reaktif protein

CYPA: Siklofilin A

DKB: Diyastolik kan basıncı

dk: Dakika

dl: Desilitre

EGF: Epidermal büyüme faktörü

g: Gram

GHT: Gestasyonel hipertansiyon

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HELLP: Hemoliz, elevated liver enzmymes, low platelet

HLA: İnsan lökosit antijeni

ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü 1

IFN-C: İnterferon C

IL: İnterlökin

IMA: İskemi modifiye albümin

IU: İnternasyonal ünite

IQR: İnterquartile range

kg: Kilogram

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

MDA: Malondialdehit

mg: Miligram

ml: Mililitre

mmHg: Milimetre civa

m<sup>2</sup>: Metre kare

MTHFR: Metilen tetra hidro folat redüktaz

ng: Nanogram

NK: Natürel killer

nm: Nanometre

NO: Nitrik oksit

NOS: Nitrik oksit sentaz

PAF: Platelet Aktive Edici Faktör

PAF-AH: Platelet aktive edici faktör asetil hidrolaz

PAPP-A: Plazma proteini A

PCOS: Polikistik over sendromu

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

pg: Pikogram

PGI2: Prostaglandin 2

PI: Pulsatilite indeksi

PIGF: Plasental büyüme faktörü

PP-13: Plasental protein 13

PTX3: Pentraksim 3

RI: Rezistans indeksi

rpm: Dakika devir sayısı

ROC: Receiver Operating Characteristic

ROS: Reaktif oksijen türleri

SCUBE 1: Sinyal peptid kompleman C1r/C1s, Uegf ve Bmp1 ile epidermal büyüme faktörü içeren protein 1

sFlt-1: Yüksek çözünür fms benzeri tirozin kinaz 1

SKB: Sistolik kan basıncı

S/D: Sistol/ Diyastol

Th: T helper

TGF- $\beta$ : Transforming büyüme faktör  $-\beta$

TNF-  $\alpha$ : Tümör nekroz faktör alfa

TXA2: Tromboksan A2

USG: Ultrasonografi

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

VKİ: Vücut kitle indeksi

VLBW: Çok düşük doğum ağırlıklı bebek

WBC: Lökosit

$\mu\text{g}$ : Mikrogram

$\mu\text{l}$ : Mikrolitre

$^{\circ}\text{C}$ : Santigrad derece



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Doppler İndeksleri .....	<b>21</b>
<b>Şekil 2.</b> CYPA'nın Endotel Hücre, Damar Düz Kas Hücresi ve Makrofajlar Üzerindeki Etkilerinin Şematik Gösterimi.....	<b>34</b>
<b>Şekil 3.</b> Platelet Aktive Edici Faktör Sinyalizasyon Sisteminin Tromboz ve İnflamasyon Yanıt Aktivasyonuna Etkilerinin Şematik Gösterimi .....	<b>37</b>
<b>Şekil 4.</b> Çalışma Grubu Oluşturma Şeması .....	<b>39</b>
<b>Şekil 5.</b> Kontrol Grubu Oluşturma Şeması .....	<b>41</b>
<b>Şekil 6.</b> SCUBE 1 Ölçümünde Kullanılan Standart Grafiği .....	<b>44</b>
<b>Şekil 7.</b> CYPA Ölçümünde Kullanılan Standart Grafiği .....	<b>46</b>
<b>Şekil 8.</b> PAF-1 Ölçümünde Kullanılan Standart Grafiği .....	<b>48</b>

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Preeklampsi Tanı Kriterleri.....	7
<b>Tablo 2.</b> Şiddetli Preeklampsi Kriterleri.....	8
<b>Tablo 3.</b> Umblical Arter Pulsatilite İndeksi.....	26
<b>Tablo 4.</b> Umblical Arter Rezistans İndeksi .....	26
<b>Tablo 5.</b> Umblical Arter Sistol/Diyastol Oranı.....	27
<b>Tablo 6.</b> Preeklampsi Maternal ve Fetal Komplikasyonlar .....	28
<b>Tablo 7.</b> Preeklampside Akut Şiddetli Hipertansiyon Tedavisi .....	31
<b>Tablo 8.</b> Klinik Özellikler ve Laboratuvar Sonuçları.....	49
<b>Tablo 9.</b> Gruplar Arası Başvuru Anında Ölçülen Serum CYPA, SCUBE1 ve PAF-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması .....	50
<b>Tablo 10.</b> Preeklampsi Grubu Antepartum/Postpartum Dönemleri İle Hastalığın Şiddetinde Serum CYPA, SCUBE1 ve PAF-1 Seviyelerinin Karşılaştırılması .....	51
<b>Tablo 11.</b> Kötü Klinik Sonlanım İle Serum CYPA, SCUBE1 ve PAF-1 Seviyelerinin İlişkisi.....	52
<b>Tablo 12.</b> ROC Eğrisine Göre CYPA ve PAF-1'in Seçilmiş Uygun Değerleri.....	53

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1.</b> End Diyastol Sonu Akım Yokluğu.....	<b>22</b>
<b>Resim 2.</b> Umbilical Arter Doppleri.....	<b>24</b>
<b>Resim 3.</b> Gebelik Haftasına Göre Umbilikal Akım Hız Dalga Formları.....	<b>25</b>



# 1. GİRİŞ

Preeklampsi 20. haftadan sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri/organ fonksiyon bozuklukları ile kendini gösteren, gebeliğe özgü bir sendromdur (1). Preeklampsi tüm gebelerin yaklaşık %3-8'inde görülür (2). Preeklampsinin patofizyolojisi hala net olmamakla birlikte altta yatan nedenin plasentadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Kötü plasental perfüzyon ve faktörlerin salınması ile sistemik inflamasyon, vasküler endotelial disfonksiyon, oksidatif stres ve platelet aktivasyonunun tetiklenmesine bağlı olarak; artmış kan basıncı, proteinüri ve hiperkoagülopati bulguları gelişmekte ve preeklampsi klinik tablosu ortaya çıkmaktadır (3).

Obstetrik tanı ve tedavi hizmetlerindeki gelişmelere rağmen preeklampsi; gelişmiş ülkelerde maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden birisini oluşturmaktadır (2). Bu nedenle gebe hastalara erken ve doğru tanı konması önemlidir. 2013 yılında yayınlanan son ve güncel Amerikan Obstetrist ve Jinekolojistler Derneğinin yayınladığı kılavuzda yer alan kriterlerle tanı konulmakta ve bu tanı kriterleri arasında spesifik biyokimyasal bir belirteç yer almamaktadır. Tanı kriterlerinin fazlalığı ve bu kriterlerinin büyük kısmının klinik bulgulardan oluşması; subjektif olmayan, kantitatif olarak ölçülebilecek sensitivitesi ve spesifitesi dolayısıyla tanılarda yüksek biyokimyasal parametrelerin ihtiyacına neden olmaktadır.

Bu kriterlerle birlikte hastanın tablosu hafiften; HELLP sendromu, eklampsi gibi anne ve bebek mortalitesini önemli derecede yükselten ve acil sezeryan gerektiren ağır klinik tablolara kadar uzanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda preeklampsi şiddeti ile prognoz arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Ciddiyeti belirleyen kriterler arasında biyokimyasal parametre olarak serum transaminaz ve serum kreatin düzeyi yer almaktadır. Böylece preeklampsi şiddetinin ve dolayısıyla prognozunun belirlenmesinde objektif, kantitatif, spesifik biyokimyasal parametreler kullanılabilirliği düşünülebilir.

SCUBE 1 (sinyal peptid kompleman C1r/C1s, Uegf ve Bmp1 ile epidermal büyüme faktörü içeren protein 1) yeni tanımlanmış, salgılanabilen, erken embriyogenez süresince belirlenen hücre yüzey proteinidir. Gonadlar, merkezi sinir



sistemi, dermomiyotom, dijital mezenşim ve fare embriyogenezisi sırasında ekstremite tomurcukları gibi gelişmekte olan çeşitli dokularda SCUBE 1 ekspresyonu gösterilmiştir. Embriyonik ekspresyona ek olarak, SCUBE 1'in endotelyum ve plateletlerde eksprese olduğu da bildirilmektedir. Bu moleküller inaktive plateletlerdeki alfa granüller içinde depolanmakta, trombin aktivasyonundan sonra platelet yüzeyine transloke olmakta, küçük çözünür parçalar şeklinde salgılanıp ve trombüs içine katılmaktadır. SCUBE 1'in yeni platelet endotelyal adezyon molekülü olabileceği düşünülmekte ve platelet aktivasyonunun yeni bir biyobelirteci olarak kabul edilmektedir (4). Pulmoner emboli ve testis torsiyonunda platelet aktivasyonunun göstergesi olan SCUBE 1 seviyelerinin arttığı bildirilmektedir (5, 6).

Siklofilin A (CYPA), sitozolde bol bulunan, peptidil prolin cis-trans izomeraz aktivitesine sahip bir proteindir. İntrasellüler bir protein olduğu bilinen Siklofilin A, oksidatif stresin arttığı durumlara cevap olarak düz kas hücrelerinden, makrofajlardan ve plateletlerden salgılanmaktadır. Endotel hücreleri üzerine proinflamatuvar etkileri olup, inflamatuvar hastalıkların (ateroskleroz gibi) patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (7). Ayrıca Siklofilin A'nın plateletler için önemli bir Ca<sup>2+</sup> regülatörü olduğu ve arterial trombozis ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (8). Yapılan araştırmalarda Siklofilin A'nın aterosklerozun risk faktörleri olan hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyabet ile ilişkileri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Siklofilin A vasküler hasara bağlı artarak endotel hücrelerin apoptozuna ve sonuç olarak endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır (9).

Platelet aktive edici faktör (PAF), nötrofiller, makrofajlar, plateletler ve endotel hücreleri dâhil olmak üzere birçok hücre tarafından üretilen, biyolojik olarak etkili, bir eter fosfolipittir (10). Doku düzeyinde bronkokonstriksiyon ve vasküler permeabilite artışına neden olduğu gösterilmiş olup, patogenezinde inflamasyonun yer aldığı astım, sepsis, kardiyak ve serebral iskemi gibi hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir (11, 12). PAF, endotelyal hücre üzerindeki uyararak intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1)'e bağlanıp integrin ekspresyonunda değişikliklere yol açıp endotel hücrelerinin nötrofiller ile etkileşmesine neden olarak nötrofil bağlanmasını ve transmigrasyonun artırdığını gösteren çalışmalar literatürde bulunmaktadır (13). Preeklampsi patogenezinde yer alan platelet aktivasyon artışının etiyolojisinde preeklampsili hastaların serumlarında PAF'nın inhibisyonunda rol oynayan

faktörlerdeki belirgin azalmanın yer alabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (14, 15).

Çalışmamızın birincil amacı; Etiyolojisinde bozulmuş plasental perfüzyona bağlı çeşitli faktörlerin salınması ile oluşan sistemik inflamasyon, vasküler endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve platelet aktivasyonu yer alan preeklampsi hastalığında; endotel disfonksiyonu, platelet adezyonu ve arterial trombüs ile ilişkilendirilen Siklofilin A, SCUBE 1 ve PAF adlı biyokimyasal belirteçlerin düzeylerinin tanısal değerinin belirlenmesidir.

Çalışmamızın ikincil amaçları ise; Klinik bulguların yanında platelet sayısı, serum transaminaz ve serum kreatin düzeyi seviyelerine göre belirlenen preeklampsi ciddiyetinin tespit edilmesinde Siklofilin A, SCUBE 1 ve PAF'ın değerinin belirlenmesidir. Ayrıca, preeklampsi hastalarının hastanede ve hastaneden taburcu olduktan sonraki 2 aylık dönemde (hem kendilerinin hem de doğan bebeklerin yoğun bakım ihtiyacı, mekanik ventilatör ihtiyacı ve ölüm gibi klinik sonlanım noktaları ile birlikte annede hipertansiyon varlığının devam etmesi gibi) parametreler tekrar değerlendirilerek prognoz tayini yapılmasında serum Siklofilin A, SCUBE 1 ve PAF değerlerinin incelenmesidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Gebelikte Hipertansiyon

Gebelikte hipertansif bozukluklar tüm dünyada hamile kadınların yaklaşık %10'unu etkilemektedir (16, 17). Bu grup hastalık ve durumlar preeklampsi ve eklampsi, gestasyonel hipertansiyon ve kronik hipertansiyonu içerir (17). Gebelikte hipertansif bozukluklar, anne ve bebeklerde ciddi akut morbidite, uzun süreli sakatlık ve ölümün önemli bir nedenidir (16, 18). Asya ve Afrika'da, tüm anne ölümlerinin yaklaşık onda biri gebelikte hipertansif bozukluklarla ilişkiliyken, Latin Amerika'daki tüm anne ölümlerinin dörtte biri bu komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir (18). Hipertansif bozukluklarla ilişkili ölümlerin büyük çoğunluğu, bu tür komplikasyonlarla başvuran kadınlara zamanında ve etkili bakım sağlanarak önlenabilir (19).

National High Blood Pressure Education Program Working Group gebelerde görülen hipertansiyonu 4 gruba ayırmıştır (20):

1. Kronik hipertansiyon
2. Gestasyonel hipertansiyon
3. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi
4. Preeklampsi/Eklampsi

Bu sınıflandırmada hipertansiyonun başlangıç zamanının önemi vardır. Gebelikten önce gelişen hipertansif bozuklukları çok daha ciddi bir tablo olan preeklampside ayırmak önemlidir.

#### 2.1.1. Kronik Hipertansiyon

Kronik hipertansiyon, gebeliğin 20. haftasından önce tanısı konan veya hamilelik öncesi gözlemlenen ve mevcut olan hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Hipertansiyon, kan basıncı  $\geq 140$  mm Hg sistolik veya  $\geq 90$  mm Hg diyastolik olarak tanımlanır. Hamilelik sırasında ilk kez tanı konan ve postpartum çözülmeyen hipertansiyonu da kronik hipertansiyon olarak sınıflandırılmaktadır (20).

### **2.1.2. Gestasyonel Hipertansiyon**

20. gebelik haftası sonrası ilk kez kan basıncı yükselmesi olan ve proteinüri olmadığı tespit edilen kadın, gestasyonel hipertansiyonu olan hasta olarak sınıflandırıldı. Bu spesifik olmayan tanı, preeklampsi sendromuna sahip olmayan kadınların yanı sıra proteinüri gösteren preeklampsi sendromlu kadınları da kapsamaktadır. Hipertansiyona, yönetimi etkileyen diğer sendrom belirtileri eşlik edebilir. Kadının preeklampsi sendromuna sahip olmadığına dair nihai belirleme sadece postpartum yapılabilir. Preeklampsi gelişmemişse ve kan basıncının doğumdan 12 hafta sonra normale döndüğü durumlarda, gebeliğin geçici hipertansiyon tanısı konulabilir. Kan basıncı yükselmesi devam ederse, kadının kronik hipertansiyonu olduğu kabul edilir. Gestasyonel hipertansiyon tanısı, hamilelik sırasında yalnızca daha spesifik bir tanının postpartum olarak atanmasına kadar kullanıldığını unutmayın (20).

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

Zaten hipertansif olan (kronik hipertansiyonu olan) kadınlarda preeklampsinin ortaya çıkabileceğine dair yeterli kanıt vardır ve bu gibi durumlarda anne ve fetüsün prognozları her iki durumdan da daha kötüdür. Üst üste konulmuş preeklampsinin kronik hipertansiyonu kötüleştirmesinden ayırt edilmesi, klinisyenin becerilerini test eder. Klinik yönetim için yüksek duyarlılık ve kaçınılmaz overdiagnosis prensibi uygundur. Üst üste konan preeklampsi şüphesi, herhangi bir sabit son noktadan ziyade, maternal-fetal iyi oluşun genel değerlendirmesiyle gösterilen doğumla yakından gözlemi zorunlu kılar. Üst üste konan preeklampsinin tanısı, aşağıdaki bulgularla oldukça olasıdır:

Gebeliğin erken döneminde (<20 hafta) hipertansiyonu olan ve proteinüri olmayan kadınlarda, 24 saatlik bir örnekte  $\geq 0,3$  gram protein idrar atılımı olarak tanımlanan yeni başlangıçlı proteinüri mevcuttur.

20 haftalık gebeliğin öncesinde hipertansiyon ve proteinüri olan kadınlarda aşağıdakilerden herhangi biri görülür:

- Proteinüride artış
- Hipertansiyonu daha önce iyi kontrol edilen bir kadında kan basıncında artış
- Trombositopeni (platelet sayısı  $<100,000$  hücre/ $\mu$ l),
- Alanin aminotransferaz (ALT) veya aspartat aminotransferazda (AST) anormal seviyelere yükselme (20)

#### **2.1.4. Preeklampsi**

Preeklampsi 20. haftadan sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri/organ fonksiyon bozuklukları ile kendini gösteren, gebeliğe özgü bir sendromdur. Preeklampsi 20. haftadan sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri/organ fonksiyon bozuklukları ile kendini gösteren, gebeliğe özgü bir sendromdur (1). Preeklampsi tüm gebelerin yaklaşık %3-8'inde görülür (2). Preeklampsinin patofizyolojisi hala net olmamakla birlikte altta yatan nedenin plasentadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Kötü plasental perfüzyon ve faktörlerin salınması ile sistemik inflamasyon, vasküler endotelial disfonksiyon, oksidatif stres ve platelet aktivasyonunun tetiklenmesine bağlı olarak; artmış kan basıncı, proteinüri ve hiperkoagülapati bulguları gelişmekte ve preeklampsi klinik tablosu ortaya çıkmaktadır (3).

Obstetrik tanı ve tedavi hizmetlerindeki gelişmelere rağmen preeklampsi; gelişmiş ülkelerde maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden birisini oluşturmaktadır (2). Bu nedenle gebe hastalara erken ve doğru tanı konması önemlidir. 2013 yılında yayınlanan son ve güncel Amerikan Obstetrist ve Jinekolojistler derneğinin yayınladığı kılavuzda yer alan kriterlerle (Tablo 1) tanı konulmakta ve bu tanı kriterleri arasında spesifik biyokimyasal bir belirteç yer almamaktadır. Bu kılavuza göre en az 4 saat arayla 2 kez ölçülen sistolik kan basıncı (SKB) $\geq 140$  mmHg ya da diyastolik kan basıncı (DKB) $\geq 90$  mmHg veya zamana bakılmaksızın SKB $\geq 160$  mmHg ya da DKB $\geq 110$  mmHg olan ve daha öncesinde hipertansiyon öyküsü bulunmayan 20 haftadan büyük gebelerde birinci seçenek olarak; 24 saatlik idrarda proteinüri  $\geq 0.3$  gram olması ya da protein (mg/dl)/kreatin (mg/dl) oranının 0.3'den büyük olması veya spot idrarda dipstick testinde 1+

proteinüri olmasıdır. İkinci seçenek olarak ise aynı hipertansiyon kriterlerine uyan gebenin proteinüri olmaksızın sayılan kriterlerden: platelet sayısı  $<100.000 /\mu\text{L}$  olması, serum kreatinin  $> 1.1 \text{ mg/dl}$  ya da bazal seviyenin 2 katına çıkması, karaciğer transaminaz seviyelerinin normalden 2 kat yükselmesi, pulmoner ödem, serebral ya da görsel semptomların varlığından birisi olması durumunda preeklampsi olarak kabul edilmektedir. Tanı kriterlerinin fazlalığı ve bu kriterlerinin büyük kısmının klinik bulgulardan oluşması; subjektif olmayan, kantitatif olarak ölçülebilecek sensitivitesi ve spesifitesi dolayısıyla tanısız değeri yüksek biyokimyasal parametrelerin ihtiyacına neden olmaktadır.

**Tablo 1.** Preeklampsi Tanı Kriterleri (1)

---

**Kan basıncı:**

- Daha önceden normal kan basıncına sahip kişinin 20. gebelik haftasından sonra en az 4 saat arayla yapılan 2 ölçümde sistolik  $\geq 140 \text{ mmHg}$  veya diyastolik  $\geq 90 \text{ mmHg}$  olması
- $\geq 160/110 \text{ mmHg}$  olması durumunda antihipertansif tedaviye zamanında başlamak için kısa süre içerisinde (dakikalar) hipertansiyon tanısı doğrulanabilir.

---

ve

---

**Proteinüri:**

- 24 saatlik idrarda  $>300 \text{ mg}$
- Spot idrar protein/kreatinin  $\geq 0.3$  (her biri  $\text{mg/dl}$  cinsinden olmalı)
- Dipstick test  $\geq 1+$  (diğer kantitatif ölçümlerin yapılmadığı durumda)

---

**veya proteinüri olmaksızın yeni gelişen hipertansiyonla birlikte aşağıdaki kriterlerden birisinin edilmesi durumunda**

---

**Trombositopeni:**

- $< 100.000$  hücre/ $\mu\text{l}$

**Karaciğer fonksiyon bozukluğu:**

- Transaminaz düzeyi en az 2 katına çıkması

**Renal yetmezlik:**

- Serum kreatinin  $>1.1 \text{ mg/dl}$
- Renal hastalık yokken serum kreatinin düzeyinin 2 katına çıkması

**Pulmoner ödem**

**Serebral veya görsel semptomlar**

---

Günümüzde preeklampsinin ciddiyeti, 2013 yılında yayınlanan Amerikan Obstetrist ve Jinekolojistler derneğinin kılavuzunda yer alan kriterlerle belirlenmektedir (Tablo 2). Bu kriterlerle birlikte hastanın tablosu hafiften; HELLP, eklampsi gibi anne ve bebek mortalitesini önemli derecede yükselten ve acil sezeryan gerektiren ağır klinik tablolara kadar uzanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda preeklampsi şiddeti ile prognoz arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

**Tablo 2. Şiddetli Preeklampsi Kriterleri (1)**

- 
- İstirahat halindeyken kan basıncının 4 saat arayla yapılan 2 ölçümde sistolik  $\geq 160$  mmHg veya diyastolik  $\geq 110$  mmHg tespit edilmesi (antihipertansif tedavi almıyorken)
- 

**Proteinüri olmaksızın aşağıdaki kriterlerden birisinin varlığı**

- Trombositopeni ( $<100.000$  hücre/ $\mu\text{l}$ )
  - Karaciğer enzimlerinin anormal yüksekliği ile tespit edilen karaciğer fonksiyon bozukluğu (normal değer 2 katına çıkması), medikal tedaviye yanıt vermeyen ve altta yatan başka bir tanımı tespit edilmediği şiddetli persistan sağ üst kadran ağrısı/epigastrik ağrı olması veya her ikisinin bulunması
  - Progresif böbrek yetmezliği (serum kreatinin  $>1.1$  mg/dL veya renal hastalık yokken serum kreatinin düzeyinin 2 katına çıkması)
  - Pulmoner ödem
  - Yeni gelişen serebral veya görsel semptomlar
- 

20 haftalık gebelikten sonra yeni başlangıç hipertansiyonu olan tüm kadınlarda aşağıdaki araştırmalar yapılmalıdır (21):

- Spot idrar PCR
- Tam kan sayımı
- Kreatinin, elektrolitler, ürat
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Fetal büyümenin ultrason ile değerlendirmesi, amniyon sıvı hacmi
- Umbilikal arter doppler değerlendirmesi.

## 2.2. Preeklampsi Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Preeklampsi ırk, etnik köken ve bu nedenle genetik predispozisyonla ilişkili olup, çevresel, sosyoekonomik ve hatta mevsimsel olarak değişebilir (22, 23). Düşük sosyo-ekonomik düzey ve siyah ırk artmış risk olarak tespit edilmiştir (24). Yüksek rakımda yaşayanlarda preeklampsi riski artmıştır (25, 26)

Preeklampsi yaygın olarak nullipar hastalığı diye bilinir. Yayınlanan bir meta analizde rölatif riski 2.91 olarak tespit edildi (27). Sibai tarafından yapılan değerlendirmesinde preeklampsi insidansının nullipar popülasyonlarda %3-10 arasında değişen oranlarda olduğu, multiparlarda da benzer şekilde değişen oranlarda olmakla birlikte bu oranın nulliparlardan daha düşük olduğu saptandı. Gebelerde preeklampsi görülme sıklığı çok farklı insidanslar verilmesine, coğrafi bölgelere göre farklılık göstermesine rağmen primigravidlerde %10–14, multigravidlerde ise %5.7–7.3 arasında bildirildi. Avrupa'da ise bu oran nulliparlar için %2–7 arasında değişebilmektedir (28).

Primigravidlerde sık görülmesi preeklampsi için genç kadın hastalığı algısı yaratmaktadır. Maternal yaşın 20'den küçük veya 35'in üzerinde olması rölatif risk 5,1 tespit edildi (27). Yapılan başka bir çalışma yaş aralığı daha geniş tutulmasına rağmen (<18->40 yaş) bu riskin varlığını gösterdi (29).

Maternal yaşın 40'ın üzerinde olması halinde; multiparlarda rölatif risk 1,96; primiparlarda rölatif risk 1.68 dir. İleri yaştaki kadınların, diyabet ve hipertansiyon gibi ek risk faktörlerinin de olması daha muhtemeldir. İki gebelik arasında <10 yıl süre geçmesi de multipar için ek risk faktörüdür (27).

Önceki gebeliklerde preeklampsi öyküsü, mevcut gebelikte preeklampsi riskini 7 kat artırır. Geçirilmiş preeklampsi öyküsü olanlarda insidans %18, rölatif risk 7.19 dur (27, 30). Önceden şiddetli preeklampsi geçiren bir hastanın mevcut gebeliğinde preeklampsi olma riski çok yüksektir; %25-65 gibi oranlar rapor edilmiştir (31-34).

Birinci derece akrabada preeklampsi öyküsü olması, bazı olgularda kalıtsal mekanizmanın da var olduğunu düşündürmektedir (28, 35, 36). Aile öyküsü pozitif olanlarda rölatif risk 2.90 tespit edildi (27). Yapılan çalışmalar preeklampsili annelerin kızlarında preeklampsiye özgü riskin %20-40, kız kardeşlerinde %11-37, ikiz



çalışmalarında ise %22-47 arasında olduğunu göstermektedir (37). Yapılan başka bir çalışmada da monozigot dişi ikizlerde riskin %60 olduğu bildirilmiştir (36). Anne ve kız kardeşle preeklampsi varlığında primigravid bir gebede, ailesinde öykü olmayana göre, 2 ile 5 kat kadar preeklampsi görülme riskinin artması da preeklampsinin kalıtsal olabileceğini desteklemektedir (38).

Çoğul gebelikte preeklampsi rölatif riski 2.93 tür (27). Tekil gebelikte gestasyonel hipertansiyon insidansı %6, PE insidansı %13 iken çoğul gebelikte bu oranlar %13 dür (29, 39, 40).

Pregestasyonel diyabet altta yatan renal veya vasküler hastalık, yüksek plazma insülin seviyesi, insülin direnci ve anormal lipit profili gibi faktörlere bağlı olarak preeklampsi gelişimine etkisi olabilmektedir (28, 41). İnsülin rezistansı preeklampsi riskini artırmaktadır (42).

Maternal kilo ve preeklampsi arasındaki ilişki progresif olarak artmaktadır. Vücut kitle indeksi (VKİ)<20 kg/m<sup>2</sup> olan gebelerde %4.3 olan preeklampsi insidansı, VKİ>35 kg/m<sup>2</sup> olan gebelerde %13.3'e yükselir (43).

Kronik hipertansiyon, diyabet, böbrek hastalıklarında preeklampsi riski yükselmektedir (27, 28). Risk glomerüler filtrasyon hızının ne kadar azaldığına ve hipertansiyonun var olup olmamasına göre değişir. İleri evre böbrek hastalığı olan kadınlar (evre 3, 4, 5), gebeliklerinde %40-60 oranında preeklampsi tanısı alır (44, 45).

F5 Leiden mutasyonu, homozigot MTHFR (metilen tetra hidro folat redüktaz) gen mutasyonu, hiperhomosistinemi, antifosfolipid antikor varlığı ve trombofilinin arttığı birçok hastalıkta preeklampsi riski artmıştır (26, 40). Antifosfolipid antikor varlığında rölatif risk 9.72 tespit edilmiştir (27).

Paternal faktörle ilgili yapılan bazı çalışmalarda paternal faktörün önemine değinilmiş ve eşlerinde preeklampsi gelişen babalar 'tehlikeli baba' olarak adlandırılmışlardır. Daha önce başka bir eşten sağlıklı gebeliği bulunan bir kadın, önceki eşinde preeklampsi görülmüş bir adamla evlenirse; ikinci gebeliğinde normal kadınlara göre preeklampsi açısından iki kat fazla risk altındadır (46). Kontrasepsiyonun gelişmesi ile aynı partnerle kısıtlı sperm maruziyeti, hastalık oluşma riskini artırır (47). Kontrasepsiyondan önce aynı partnerle uzun süren sperm

maruziyetinin preeklampside koruma etkisi, 20 yaş altında görülen yüksek preeklampsi oranı ile açıklanabilir.

Özellikle polikistik over sendromu (PCOS) kaynaklı infertilite ve tekrarlayan düşükler de preeklampsi açısından risk faktörü olarak gösterilmiştir (48). Yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler maternal immün sistemle ilgili birçok yeni risk faktörünü ortaya çıkarmıştır. Bunlar: PCOS ile birlikte obezite, primer infertilite, 40 yaş üstünde yardımcı üreme teknikleri kullanılması ve donör gametlerle oluşan gebelikler olarak özetlenebilir. Donör gametlerin kullanılması maternal-fetal immün etkileşimi uyarır. Ayrıca yardımcı üreme teknikleriyle oluşan gebeliklerin birçoğu çoğul gebeliktir (40, 49).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda üriner sistem, periodontal hastalıklar, *chlamidya* ve *sitomegalovirus* enfeksiyonlarının preeklampsi ile bağlantılı olduğuna dikkat çekilmiştir (50).

Preeklampsi için diğer risk faktörleri

- Vasküler ya da bağ doku hastalığı (28)
- Plasentanın hidropik dejenerasyonu (24, 40, 51)
- Polihidramnios (52)

### **2.3. Preeklampsi Etiyolojisi**

Preeklampsi etiolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır ve bu nedenle bir teoriler hastalığıdır. Preeklampside temel problem, patofizyolojinin tam olarak anlaşılabilmesidir. Preeklampsi temel etiyopatogenezi aşağıdaki başlıklar altında gruplandırılabilir.

1. Anormal Plasental Gelişim
2. Sistemik Endotelyal Disfonksiyon
3. İmmünolojik Faktörler
4. Genetik Faktörler
5. Metabolik ve Nutrisyonel Faktörler
6. İnflamasyon

### 2.3.1. Anormal Plasental Gelişim

Plasenta preeklampsinin gelişiminde aktif rol almaktadır. Plasentanın doğumu ile preeklampsinin çoğunlukla tedavi olması bu teoriyi desteklemektedir (51).

Normal gebeliklerde plasental yataktaki spiral arterlerin elastik lamina ve orta düz kas tabakaları, trofoblastlar tarafından doldurulur. Bu değişim 20. gebelik haftasına kadar tamamlanır. Plasental yatağın perfüzyonunu artırmak için Uterin spiral arter çapları artar ve vazokonstriktif yetenekleri azalır (24). Sonuçta radial arterlerin mukoblastik özelliği kaybolur ve vazopressör ajanlara karşı duyarsızlık gelişir. Fakat preeklampside bu değişim kusurundan dolayı vazopressörlere cevap artar.

Preeklampsili gebelerden elde edilen plasenta yatak biyopsilerinde spiral arterlerde fizyolojik değişikliklerin oluşmadığı gösterilmiştir (53). Spiral arter duvarında yetersiz trofoblastik invazyon, damar çevresinde intersiyel dokuda çok hücreli damara invaze olamamış trofoblastlarda artış, kalın duvarlı spiral arterler ve lümen içinde de tromboz ve aterom plakları gözlenmiştir (54). Trofoblastik invazyonda ki bozulmalar ve maternal spiral arterin yeniden yapılanmasında ki yetersizlikler, plasental iskemi ve hipoksiyle sonuçlanmaktadır (55). Preeklampside myometriyum içindeki damarların invazyonu ve dilatasyonu oluşamaz. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde preeklampsili gebelerde fetoplasental kan akımında artış olmaz ve fetal gelişme geriliği oluşur (56, 57). Bazı gebelerde neden bu şekilde düzgün bir plasental yapılanma oluşmadığı tam bilinmemekte ve vasküler, çevresel, immünolojik ve genetik faktörlerin de rol aldığı düşünülmektedir (58).

Plasenta protein-13 (PP-13) plasentada eksprese edilir ve sinsityotrofoblast maternal kana salınır (59). PP-13'ün maternal serum konsantrasyonu, ilk trimestırda normal gebeliklere kıyasla preeklampside daha düşüktür ve ikinci ve üçüncü trimestırda daha hızlı artma eğilimi gösterir (59). PP-13 ile ilgili birçok çalışma, bu proteinin preeklampsiyi öngörmede anlamlı olduğunu göstermektedir (59-61). Hamilelikle ilişkili plazma protein-A (PAPP-A), başka bir plasental protein olup, ilk trimestırda, serbest beta-insan koryonik gonadotropini (B-HCG) ile fetal Down sendromu taraması için kullanılan entegre testte kullanılır. Maternal PAPP-A konsantrasyonu ile ilgili çalışmalar, preeklampside ilk trimestırda düşük düzeyde olduğu tespit edilmiştir (62). Birinci trimestır tarama testinin bir başka bileşeni olan

B-HCG, yumurtalığın korpus luteumuna ek olarak plasentadaki trofoblastik hücreler tarafından üretilir. B-HCG preeklampsinin gelişiminde rol oynayabilir, çünkü anjiyogenezini destekler (63).

Decidua ve amniyotik sıvıdan türetilen CA125 hamileliğin erken döneminde, doğumda plasentanın ayrılmasıyla ve koryonvillus invazyonu sırasında desidual hücrelerde bir hasar olduğunda maternal kan dolaşımına geçtiği belirlenmiştir (64, 65). Bu nedenle preeklampsili kadınlarda desidual yıkımın bir uzantısı ve desidüadan trofoblastların ayrılması CA125'deki yükselme için altta yatan mekanizma olarak düşünülmüştür. Yapılan çalışmalar preeklampsili kadınlarda anlamlı derecede yüksek CA125 serum konsantrasyonları bulmuştur (66, 67). Ayrıca Ozat ve arkadaşlarının plasenta içindeki inflamatuvar bir sürecin indüksiyonu ile trofoblastik invazyonun başarısızlığının preeklampside CA125 ekspresyonuna yol açtığını ileri sürmüştür (68).

### **2.3.2. Sistemik Endotelial Disfonksiyon**

Preeklampsi patofizyolojisinin temeli vazospazmdir. Bu görüş ilk kez Volhard (69) tarafından öne sürülmüş ve Landesman ve ark. (70) bunu doğrulayan gözlemler yapmışlardır. Günümüzde, damar endotel hasarı ve vazospazmın preeklampsi patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Endotelial disfonksiyonun bir biyobelirteci olan vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) üretiminde değişiklik, preeklampsi ile ilişkilidir, ancak artmış, azalmış ve normal maternal serum VEGF düzeylerinin çelişkili olduğu bildirilmiştir (71, 72). VEGF glikozillenmiş glikoproteindir ve endotelial hücreler için seçici mitojeniktir. VEGF vaskülogenezde ve mikrovasküler permeabilite kontrolünde önemlidir. VEGF'ün serum seviyeleri gebeliğin ilk yarısında gebeliğin karakteristik özellikleri olan trofoblastik ve uterin vasküler olaylarla eş zamanlı olarak yükselir (73). Yayınlanan son çalışmalardan elde edilen sonuçlar preeklampside maternal serum VEGF düzeyinde ciddi azalma göstermiştir (74-76). Preeklampsi ile ilişkili olarak belirlenen serum VEGF düzeylerindeki belirgin azalma, yüksek çözünür fms benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1) seviyelerine bağlanabilir. sFlt-1, ilgili endotelial hücre reseptörleri ile iletişimlerini önleyerek genellikle VEGF ve plasental büyüme faktörü (PIGF) gibi birçok proanjiyojenik proteine bağlanır ve bunları inhibe eder (77). VEGF'ün fizyolojik etkileri, vasküler endotelial hücrenin yüzeyinde seçici olarak

eksprese edilen iki yüksek afiniteli reseptör tirozin kinaza bağlanarak gerçekleşir (71, 74). sFlt-1, VEGF'e bağlanarak güçlü bir antagonist olarak etki eder ve biyolojik aktivitesini inhibe eder (77). Erken başlangıçlı preeklampside belirlenen belirgin şekilde azaltılmış serbest VEGF seviyeleri, farklı patofizyolojik mekanizmaların ve klinik sunumların olasılığına işaret etmektedir. Serum serbest VEGF düzeyleri erken başlangıçlı preeklampside geç başlangıçlı preeklampsiye göre belirgin olarak daha düşük tespit edilmiştir. Düşük doğum ağırlığı ile korelasyon göstermekteydi ve bu ciddi bir endotel hasarına işaret ediyordu (78).

PIGF plasentadaki kan damarı büyümesini yansıtan bir anjiyogenez etkenidir. Normal gebelikte yüksek seviyelerde dolaşır. Preeklampside gebelerin normal gebeliklere göre daha düşük PIGF, daha yüksek sFlt-1 ve yüksek sFlt-1 / PIGF oranına sahip olduğunu tespit edilmiştir. Üç ölçüm arasında sFlt-1 / PIGF oranı, PIGF ve sFlt-1 parametrelerine kıyasla preeklampsi tanısında daha faydalı olduğu düşünülmektedir (79).

Endotelial disfonksiyon için önemli belirteçlerden biri asimetrik dimetil arjinindir (ADMA). ADMA, L-arginin metilasyonu ile sentezlenir ve endojen bir nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü olarak davranır. Yüksek ADMA seviyeleri, azalmış NOS ile sonuçlanır, dolayısıyla endotelium aracılı vazodilatasyona zarar verir (80). ADMA'e ek olarak, pentraksim 3 (PTX 3)'ün preeklampside endotel disfonksiyonunda rol oynadığı öne sürülmüştür (81). PTX 3, endotelial hücreler, monositler, makrofajlar ve düz kas hücreleri dâhil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından üretilen bir inflamatuvar belirteçtir. Yüksek seviyeleri ateroskleroz, otoimmün bozukluklar, akut miyokart enfarktüsü ve sepsiste bildirilmiştir (82). PTX 3 düzeyleri, hamilelik süresince hem sağlıklı gebe hem de preeklampsi grubunda yükselme eğilimi gösterirken gruplar arası karşılaştırmada, PTX 3 konsantrasyonu, preeklampsi grubunda erken gebelikte (ilk ve ikinci trimestırda) sağlıklı gebe grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (83).

Yapılan çalışmada sağlıklı gebe grubunda üç trimestırda serum ADMA seviyeleri değişmezken, preeklampsili kadınlarda ilk trimestır dâhil ADMA seviyesi yüksek ve geç gestasyonda yükselme eğilimi görülmüştür. PIGF, sağlıklı gebe grubundaki hastaların ilk üç aylık döneminden üçte birine kadar artmıştır.

Preeklampsili kadınlarda, ilk trimestırdan ikinci trimestıra PIGF konsantrasyonunda belirgin bir artış olurken, gebeliğin ikinci trimestırından üçüncü trimestırına düşüş eğilimi göstermiştir. Sonuç olarak ADMA ve PTX 3 erken gebelikte preeklampsinin tahmini için kullanılabilir, PIGF ve ADMA 30-32 haftada PE gelişmeden önce tespit edebilir yorumuna ulaşılmıştır (83).

Endotelial disfonksiyon sonucu prostaglandin I2 (PGI2) salınımı azalır ve subendotelial kollajenin açığa çıkması tromboksan A2 (TXA2) salınmasına ve platelet agregasyonuna neden olur. TXA2 /PGI2 oranının artışının, uteroplental kan akımını azaltacağı, spiral arterlerde tromboz ve plasental infarktlara neden olabileceği düşünülmektedir (84).

Nitrik oksit (NO), endotel hücreleri tarafından L-arginin'den sentezlenmektedir. Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkların etiolojisinde azalmış konsantrasyonunun rol oynayabileceği düşünülmektedir. Conrad ve Vernier (85) hayvanlarda NO miktarını azaltmışlar ve sonucunda gebe hayvanlarda preeklampsiye benzer klinik semptomlar dizisinin oluştuğunu göstermişlerdir. NO yıkım ürünlerinin, preeklampsili kadınlarda arttığı ve bunun uteroplental üniteadaki azalmış kan akımı doğrudan bağlantılı olduğu kanıtlanmıştır (86). PGI2 ve NO yokluğunda, endotel hasarı ile ortaya çıkan platelet aktivasyonu oluşmakta ve böylece spiral arterlerdeki endotel hasarı ile plateletlerin adezyonu ve agregasyonu meydana gelmektedir. Morris ve ark. serumda NO miktarındaki değişikliklerin, hipertansiyonu kışkırtan bir olaydan ziyade hipertansiyonun sonucu olduğunu belirtmişlerdir. (87).

Preeklampsili kadınlarda oksidatif stres ve antioksidanlar arasında dengesizlik tanımlanmıştır ve maternal serumda oksidatif stres düzeyini ölçmek için olan malondialdehit (MDA) düzeyi yüksek tespit edilmiştir (88-90). MDA'nın endotel disfonksiyonunu indüklediği, hücre membranlarına doğrudan zarar verdiği ve endotele bağımlı vazodilatasyonu azalttığı gösterilmiştir (90). MDA en yaygın olarak çalışılan oksidatif stres belirleyicidir ve preeklampside artmış MDA düzeylerini bildiren bir dizi makale vardır (88, 89, 91).

C-tipi natriüretik peptit (CNP), memeli natriüretik peptit sisteminin bir ligandır ve vasküler endotelium dâhil olmak üzere dokularda geniş ölçüde eksprese edilir (92). Yakın zamanda Espiner ve arkadaşları preeklampsi, gestasyonel

hipertansiyonda ve erken başlangıçlı preeklampsi tanısı konan kadınlarda artmış CNP düzeylerini göstermiştir (93). Bununla birlikte, gebelik boyunca CNP dinamikleri hakkında çok az şey bilinmektedir.

### **2.3.3. İmmünolojik Faktörler**

Yapılan son çalışmalarda preeklampsi etiopatogenezinde immünolojik faktörlerin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Preeklampsi, paternal alloantijenlere karşı maternal tolerans uyumundaki başarısızlık sonucu olduğu düşünülmektedir (94). Fetüs maternal immün sistemi aktive eder, gebeliğin başarısı maternal immünitinin kısıtlanması veya sınırlanması ile mümkün olabilir ve preeklampsi bu kısıtlanmanın olamadığı koşullarda ortaya çıkar.

Normal gebeliklerde T-helper 1 (Th1) ve T-helper 2 (Th2) lenfosit dengesi Th2 lehinedir. Bu denge, sitotoksik Th1 sitokinlerin olumsuz etkilerini baskılayarak, fetal allografta yönelik maternal immün toleransın oluşmasına olanak sağlar (95). Preeklampsi de bağışıklık sisteminin aktivasyonu söz konusudur. Nötrofil, monosit, makrofaj, natürel killer (NK) hücreler, CD4+, CD8+ T hücreler aktive olmuştur (96). Preeklampside ise Th1 hücrelerin aktivasyonu Th2'lerden daha fazladır. Dolayısıyla Th1/Th2 dengesi Th1 lehine değişir ve Th1 lenfositlerin salgıladıkları sitokin seviyeleri preeklampsili olguların plazmalarında yüksektir. Th1 hücrelerin salgıladıkları sitokinler de plasenta oluşumu ve endotel fonksiyonları açısından olumsuzluklara neden olarak preeklampsi tablosunun ortaya çıkmasına yol açabilirler (96).

Plasental iskeminin patofizyolojisinde, maternal desidüadaki NK hücreleri, uterin junctional zon ve interstiyel trofoblastlar tarafından paylaşılan insan lökosit antijeni (HLA) arasındaki immünolojik uyumsuzluk neden olarak gösterilmektedir (97). Normal gebelikte maternal dolaşıma bırakılan nekrotik trofoblastlar, makrofaj veya dentritik hücreler tarafından fagozite edilir ve bu hücrelerden tümör nekroz faktör alfa (TNF-  $\alpha$ ), interlökin-12 (IL-12) ve interferon-c (IFN-c) ve tip1 sitokinler salgırlar. Buna ilave olarak, nekrotik endotel hücrelerini de uyararak intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ekspresyonunu ve monositlerin endotele adezyonunu artırır. Bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ile sistemik endotelial disfonksiyon

gelişir. Artmış immünolojik nedenli inflamatuvar reaksiyona katkıda bulunan olaylar, plasental mikro partiküllerin yanı sıra adipozitler tarafından da uyarılırlar (95).

#### **2.3.4. Genetik**

Preeklampsi, multifaktöryel ve poligenik bir hastalıktır (24). Preeklampsi ile ilişkili belirgin tek bir genetik mekanizma ortaya konamamıştır. Birden fazla maternal ve fetal gen, çevresel faktörler ve bunlar arasındaki karmaşık ilişki preeklampsiye eğilimin ortaya çıkmasında etkili gibi gözükmektedir.

Genetik olduğunun kanıtı, preeklampsinin preeklampsi kadınlarda kızları ve kız kardeşleri arasında preeklampsinin nispeten yaygın olduğunu gösteren aile çalışmalarından kaynaklanmaktadır (36, 46, 98-101). Ayrıca, preeklampsinin prevalansı çeşitli etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir (17). Bununla birlikte, alta yatan genetik karmaşıktır ve şu anda genlerin neler olduğu ve bireysel genetik varyantların preeklampsiye nasıl katkıda bulunduğu net değildir.

Yapılan bir meta-analiz preeklampsi ile tekrarlanabilir şekilde ilişkili olan 15 gende 22 polimorfizm tespit etmiştir. *ACE*, *CTLA4*, *F2*, *FV* (iki varyant), *LPL* ve *SERPINE1* genlerinin preeklampsi ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür (102). Preeklampsi duyarlılığına bağlı genetik varyantların tanımlanması yeni biyolojik analizlere yol açabilir ve preeklampsinin önlenmesi ve tedavisi için yeni hedefler ile sonuçlanır (103).

#### **2.3.5. Metabolik ve Nutrisyonel Faktörler**

Beslenme ile preeklampsi ilişkisine yönelik hipotezler oldukça farklıdır. Bu nedenle artmış ve azalmış diyetel sodyum, protein, yağlar ve/veya karbonhidratlar preeklampsinin olası etiyolojik faktörleri gibi değerlendirilmektedir.

Protein / kalori desteği çalışmalarının, preeklampsi oranları üzerinde hiçbir etkisi bulunmamıştır (104). Diyetle günlük askorbik asit (vitamin C) alımı 85 mg'ın altında olan kadınlarda preeklampsi riskinin arttığı gösterilmiştir. Vitamin C ve E gibi antioksidan vitamin desteğinin etkileri üzerinde yapılan çalışmalar, preeklampsi oranlarında değişiklik bulunmadığını belirtmektedir (104, 105). Düşük kalsiyum diyetli kadınlara kalsiyum takviyesi yapılan bir çalışmada, preeklampsi oranlarında değişiklik bulunmamıştır fakat şiddetli preeklampsinin komplikasyon oranlarının



azaldığı tespit edilmiştir (106). Düşük selenyum konsantrasyonu, preeklampside yükselmiş insidans ile ilişkili bulunmuştur (107, 108).

Diyette kalsiyum alımı ile hipertansiyon arasındaki ilişki tespiti için çalışmalar fazla sayıdadır. Kalsiyum kan basıncı düşürücü etkisini gebelikte anjiyotensine karşı damar duyarlılığını azaltarak göstermektedir (109). Yüksek riskli gruplarda düşük doz kalsiyum alımının azalmış preeklampsi ile birlikteliği savunulmuştur (110). Başka bir geniş serili çalışmada ise; gelişmekte olan ülkelerden 4.589 kadında preeklampsi insidansı, preeklampsi şiddeti ve başlama zamanı açısından, kalsiyum alımının riskte azalma yapmadığı gösterilmiştir (111). Kalsiyum replasmanının preeklampsiyi önlediğine dair veriler olduğu gibi aksi görüşler de mevcuttur (112-114).

İkinci ve üçüncü trimestırda verilen vitamin C (1000 mg/gün) ve vitamin E (400 IU/gün) desteğinin preeklampsi gelişme riskini azalttığını bildiren yayınlar olmakla birlikte preeklampsiyi ve diğer gebelik komplikasyonlarını önlemede rutin antioksidan replasmanı açısından yeterli kanıt bulunmamaktadır (115, 116). Balık yağı desteğinin sistemik kan basıncını düzenleyici ve preeklampsi insidansını azaltıcı damar koruyucu etkileri olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur (117, 118).

Vitamin D3'ün immün modülatör etkileri nedeniyle, preeklampside rolü olduğu düşüncesiyle yapılan meta analizde D vitamini eksikliği (25 hidroksi vitamin D <20 ng/ml), preeklampsi riski ile ilişkili bulunmuştur. Gebelikten önce D vitamini eksikliğinin tedavisinin gerekliliği vurgulanmıştır (119). D vitamini için, 2013 yılında yapılan bir meta analiz, D vitamini desteğinin preeklampsi riskini azaltabileceğini göstermiştir (120).

### **2.3.6. İnflamasyon**

Preeklampside inflamatuvar faktörler de rol oynamaktadır. Maternal kandaki aktif lökositlerin artmış durumuna bağlı bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Sağlıklı gebelerde lökositlerin kemotaksisinin ve adezyon fonksiyonlarının 2. trimestırdan itibaren giderek azaldığını göstermişlerdir (24).

Swellaam ve arkadaşlarının preeklampside endotel disfonksiyonu ve aşırı inflamatuvar cevabı inceledikleri çalışmalarında, inflamatuvar biyobelirteç olarak interlökin-6 (IL-6) ve C reaktif protein (CRP) seviyelerini preeklampsili gebelerde

yüksek tespit etmişlerdir (121). Normal gebelikte hafif bir sistematik inflamatuvar cevap söz konusudur. Lökosit sayısı artar, nötrofiller ve monositler aktive olur, dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF-  $\alpha$ ) konsantrasyonları yükselir. Th1 hücrelerin ürünleri olan IL-2 ve interferon-gama (IFN-  $\gamma$ ) ve aktive olmuş makrofajların ürünleri olan TNF-  $\alpha$ , IL-1, IL-6 gibi sitokinlerin gebelik üzerine olumsuz etkileri olduğu kabul edilmektedir. Buna karşılık Th2 hücrelerin ürünleri olan IL-10, IL-4 olumlu etkilerinin bulunduğu kabul edilmektedir (122). Preeklampside IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, IFN-  $\gamma$ , transforming büyüme faktör  $-\beta$  (TGF $-\beta$ ), TNF- $\alpha$ , CRP gibi sitokinlerin de plasenta ve plazma düzeylerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (123).

Lökosit aktivasyonu ile birlikte proinflamatuvar moleküller, sitokinler ve adezyon molekülleri de aktive olur. Yapılan çalışmalarda IL-6'nın gebe farelere infüzyonu ile arterial basınç artmaktadır ve renal hemodinami azalmaktadır (124). Makrofaj ve monositlerden kaynaklanan IL 12, preeklampside Th-1 reaksiyonları için önemlidir. NK hücreleri ve T hücrelerinden salgılanan IL2, TNF'nin potent bir stimülatörüdür. Özellikle monositlerden salgılanan IL 12'nin TNF salgılatırıcı etkisinin preeklampsili hastalarda ani kötüleşmeyi açıkladığı düşünülmektedir (125).

#### **2.4. Preeklampsinin Öngörülmesi**

Preeklampsiyi gebeliğin erken dönemini öngörmek için tek başına veya kombinasyon halinde, demografik faktörlerin, biyokimyasal belirteçlerin veya biyofiziksel bulguların tanımlanmasına yönelik büyük çaba sarf edilmiştir. Bazı bulgular olmasına rağmen, bu testler henüz klinik kullanıma hazır değildir. Preeklampsiyi öngörmek için risk faktörlerinin sorgulanması dışında ek tarama testleri önerilmemektedir (1).

## 2.5. Doppler Ultrasonografi

1842 yılında Avusturyalı fizikçi Johan Cristian Doppler tarafından tanımlanan “Doppler Kayması”nın tıp alanında kullanımı 1957 yılında başlamış olup son yirmi yılda belirgin olarak artmıştır. Doppler ultrasonografi obstetrik uygulama alanına ilk kez 1977 yılında Fitzgerald ve Durum tarafından umbilikal damarlar üzerinde yapılan çalışmalarla girmiştir.

Doppler ultrasonografi, fetal ve maternal fizyoloji ve patofizyolojiyi değerlendirmek için kullanılabilen, hızlı güvenilir ve noninvaziv bir inceleme yöntemidir (126).

Doppler Ultrasonografi ile elde edilen bilgiler şunlardır:

a) Kalitatif:

- Akımın varlığı ve yönü
- Akımın karakteristiği

b) Kantitatif:

- Akım hızı
- Akım volümü

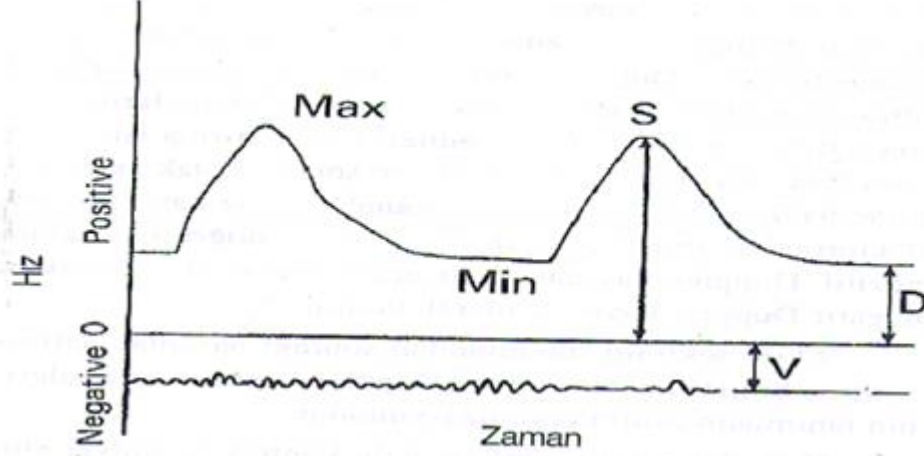
c)Yarı kantitatif:

- Sistol/diyastol oranı
- Rezistans indeksi
- Pulsatilite indeksi

Doppler hareket halindeki yapılara gönderilen ses dalgalarının değişik frekanslarda algılanması sonucu ortaya çıkan bir değerlendirme ve dinamik bir ölçüm sürecidir. Elde edilen ses dalgaları sistolik ve diyastolik komponentler olarak genelleştirilmektedir. Bu suretle sistol/diyastol (S/D), pulsatilite indeksi (PI) ve rezistans indeksi (RI) tanımlanmıştır (127-129).

Rezistans indeksi (RI) maksimum sistolik hız ile minimum diyastolik hız arasındaki farkın maksimum sistolik hıza bölünmesi ile hesaplanır. Pulsatilite indeksi

(PI) maksimum sistolik hız ile minimum diyastolik hız arasındaki farkın ortalama hıza bölünmesi ile hesaplanır (Şekil 1).



Şekil 1. Doppler İndeksleri (130)

Max= Sistolde maksimum hızın tepe değeri (S)

Min=Diyastolde minimum hızın tepe değeri (D)

V=Venöz hız

Günümüzde cihazlarda, kan akımının değerlendirilmesinde sıklıkla şu üç indeks kullanılır:

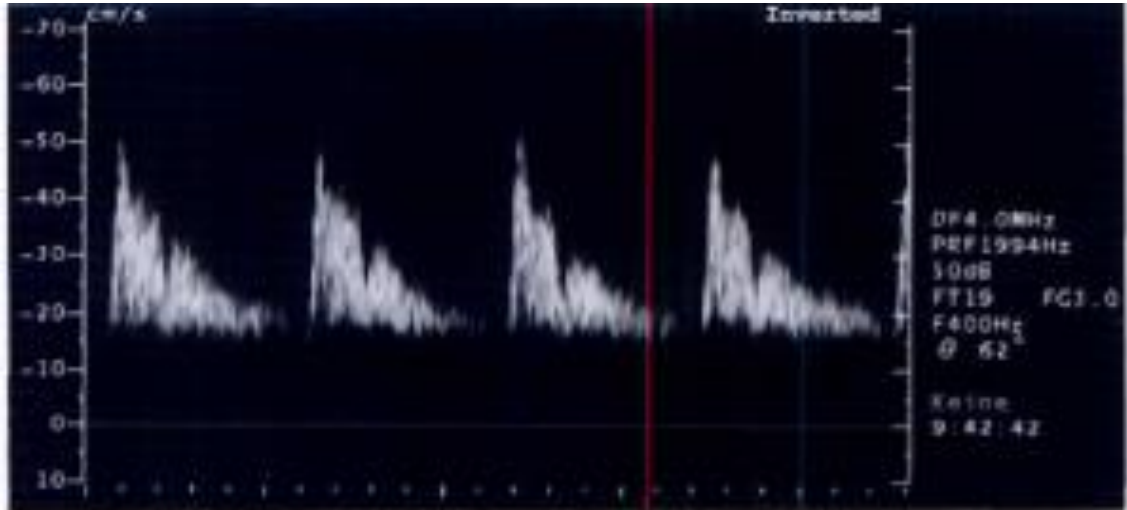
- 1) Sistolik / Diyastolik oran = (S/D)
- 2) Pulsatilité İndeksi (PI; impedans indeksi) = (S-D)/Mean
- 3) Rezistans İndeksi (RI; Pourcelot indeksi) = (S-D)/S

Maternal organların Doppler çalışması, fetal hipoksemiye cevaben oluşan hemodinamik değişiklikleri göstermede faydalıdır. Yetersiz trofoblast invazyonu sonucu, spiral arterlerin yüksek basınçlı bir sisteme dönüşmesi ile preeklampsi gelişmekte; olaylar ilerledikçe fetus hipoksi altında kalmakta ve bunun sonucunda uterin arterde birtakım değişiklikler olmaktadır (131).

S/D oranı basittir ve elle hesaplanabilir, fakat diyastolik hızlar yoksa oran anlamsız olur. Yaygın pratikte 8'in üzeri değerler tek bir kategoriye alınarak "aşırı yüksek" olarak değerlendirilir. PI için ortalama hızın bilgisayar yardımıyla hesabı gerekir.

Normal gebelikle S/D oranı ya da PI normal olarak bütün gestasyonel yaşlara dağıtılır. RI biraz daha komplikedir, fakat diyastolik hız anormal şekilde düşük olduğunda, yani 1.00 değerine yaklaştığında rölatif olarak yüksek dirençli akımı işaret eder (127).

Literatürde, bahsedilen endekslerden herhangi birinin belirgin üstünlüğü tanımlanmamıştır. Bu endekslerin hepsi bir oranı belirlediğinden, genel olarak ölçüm açısından bağımsız olarak kabul edilmektedir. S/D çok kolay oluşturulabilirken, RI ile kolay yorum yapılabilir. Çok ufak direnç varken değeri 0' a, akıma belirgin direnç varlığında 1'e yakın değerler ortaya çıkmaktadır. End diyastolik akım yokluğunda ise, sadece PI kullanımı, kan akımı hakkında bilgi verebilmektedir, çünkü tüm kalp siklusunu ilgilendiren maximum akımın zamansal ortalama verisi kullanılmaktadır. End diyastolik akım yokluğu durumunda S/D=tanımsız ve RI=1 olacaktır (Resim 1).



**Resim 1.** End Diyastol Sonu Akım Yokluğu(132)

## 2.5.1. Obstetrik Dopplerde İncelenen Damarlar

- 1) Fetal damarlar:
  - a) Umblikal arterler
  - b) Umblikal ven
  - c) Aorta
  - d) İnferyor vena kava
  - e) Serebral damarlar
  - f) Duktus arteriozus
  - g) İnrakardiyak akım
  - h) Diğer fetal damarlar (örneęin; renal arter)
- 2) Maternal damarlar;
  - a) İliak arterler
  - b) Uterin arterler
  - c) Arkuat arterler

### 2.5.1.1. Fetal Damarlar

#### 2.5.1.1.1. Umblikal Arter

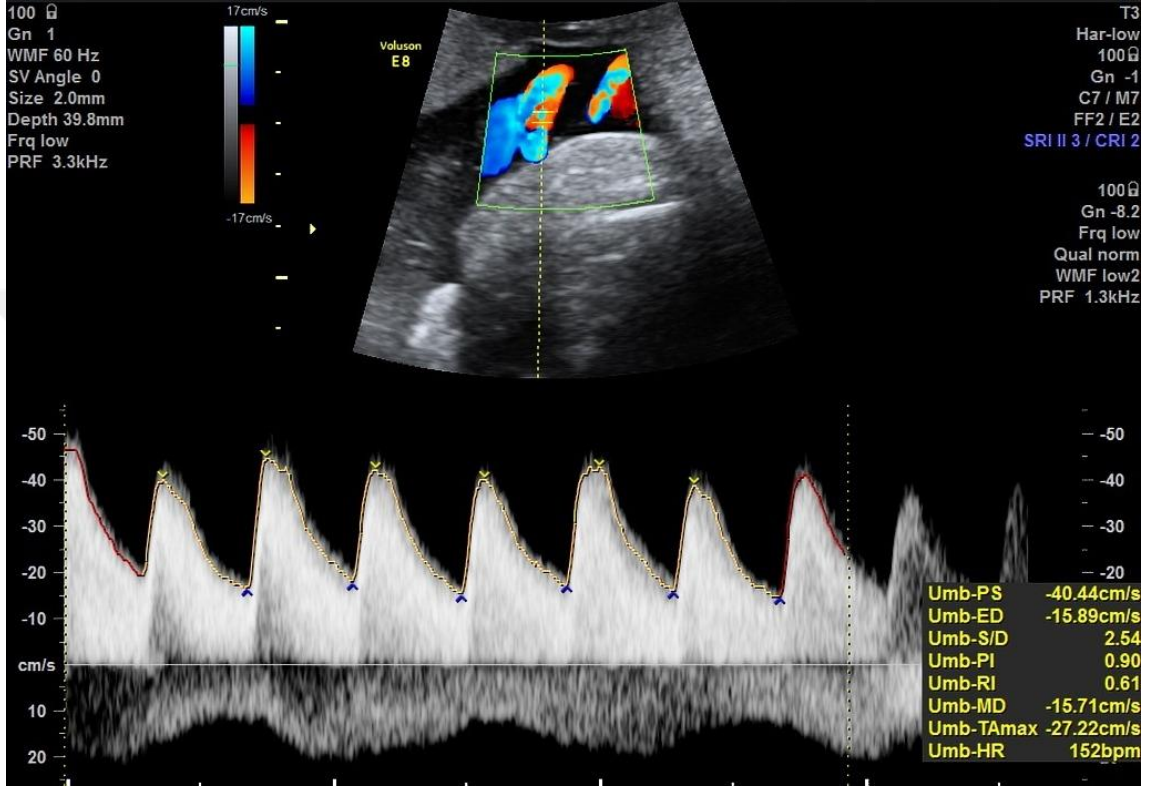
Umblikal arter obstetride üzerinde en fazla Doppler çalışması yapılan damardır. Her tipteki Doppler yöntemi ile kolaylıkla incelenebilir (133, 134).

Umblikal arterin klasik Doppler dalga formunda, sistol sırasında hızlı yükselme, diyastol sırasında dereceli olarak azalma ve bir sonraki kardiyak sıklusa kadar süren yönünü değiştirmeyen akım paterni söz konusudur (Resim 2).

Umblikal arterde izlenen tipik düşük dirençli dalga formunda, gebelik ilerledikçe diyastolik akım giderek artar (Resim 3). Gerçekte gebelik boyunca plasentanın büyümesi ve villus sayısındaki artış, umblikal-plasental vasküler ağacın genişlemeye devam etmesine ve bu yüzden vasküler direncin düşmesine sebep olur.

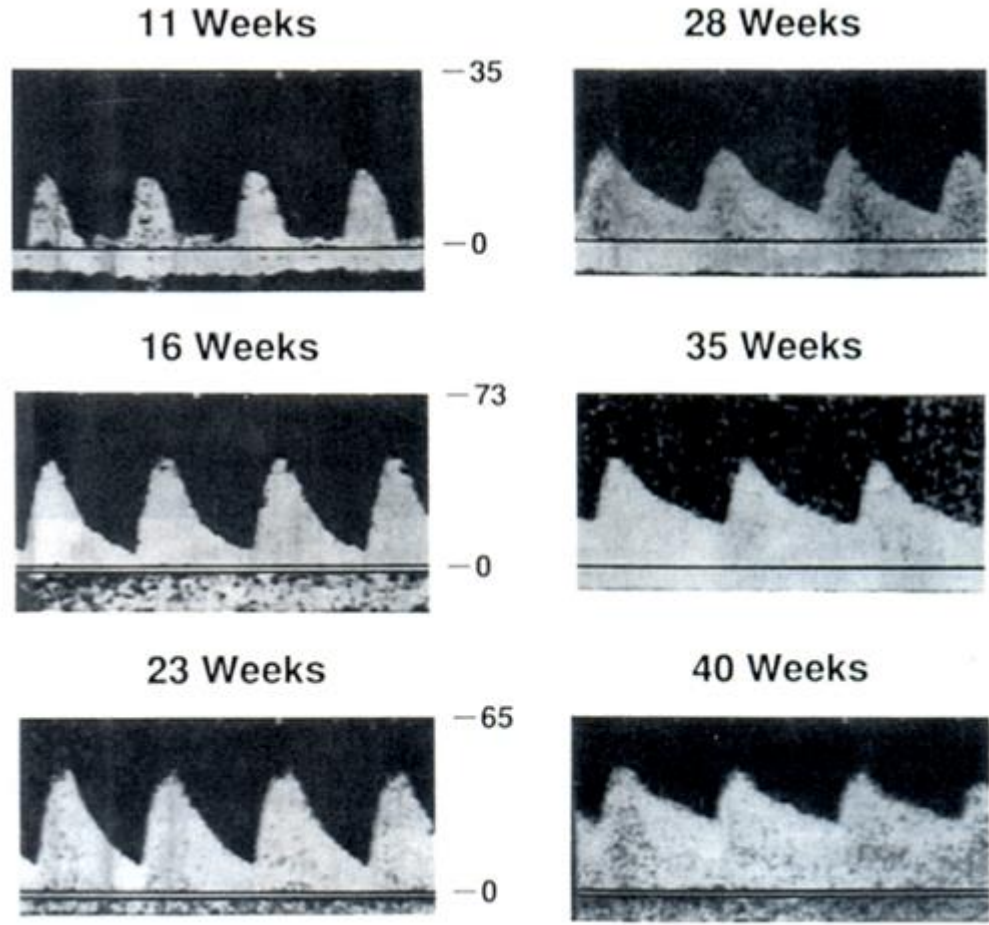
Umblikal arterde diyastol boyunca devam eden akım pasif olup, dolaşan kanı absorbe eden ve gebelik boyunca sayıları giderek artan tersiyer villusların ve küçük arterial kanalların sayıları ile ilişkilidir. Plasentadaki periferal direncin giderek azalması, diyastol sonu kan akımında artışa yol açmaktadır. Doğal olarak bunun tersi

de söz konusu olup, plasental yetmezlik durumlarında azalmış ya da tersine dönmüş akım izlenebilmektedir (134, 135).



**Resim 2.** Umbilical Arter Doppleri

(Case courtesy of Dr. Henry Knipe, Radiopaedia.org, rID: 37789)



**Resim 3.** Gebelik Haftasına Göre Umblikal Akım Hız Dalga Formları (130)

Umblikal arter kan akım hızı dalga formları plasental insersiyolarda ve abdominal insersiyonlarda biraz farklıdır. İndeksler fetal abdominal duvarda, plasental insersiyodan daha yüksektir. Bununla beraber aralarındaki fark minimaldir ve bu nedenle pratikte dalga formlarını her zaman aynı yerden elde etmek önemli değildir. Ölçümlerin umblikal damarların sıkışmadığı en serbest yerden yapılması önemlidir. Fetüsün ekstremiteleri arasında sıkışmış umblikal kord yanıltıcı ölçümlere yol açabilir.

Normal bir gebelikteki Umblikal arter akım hızı dalga formları hem sistolde hem de diyastolde, yüksek hızda ileriye akımlı, karakteristik “düşük-direnç” paternine sahiptir. Gebeliğin ilerlemesiyle umblikal arterin akım hızı dalga formları değişir (Tablo 3, Tablo 4, Tablo 5).



**Tablo 3.** Umbilikal Arter Pulsatilite İndeksi (136)

Gestation (wk)	Percentile								
	2.5th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	97.5th
19	0.97	1.02	1.08	1.18	1.30	1.44	1.57	1.66	1.74
20	0.94	0.99	1.04	1.14	1.27	1.40	1.54	1.62	1.70
21	0.90	0.95	1.00	1.10	1.22	1.36	1.49	1.58	1.65
22	0.87	0.92	0.97	1.07	1.19	1.32	1.46	1.54	1.62
23	0.84	0.89	0.94	1.04	1.15	1.29	1.42	1.50	1.58
24	0.81	0.86	0.91	1.00	1.12	1.25	1.38	1.47	1.55
25	0.78	0.83	0.88	0.97	1.09	1.22	1.35	1.44	1.51
26	0.76	0.80	0.85	0.94	1.06	1.19	1.32	1.41	1.48
27	0.73	0.77	0.82	0.92	1.03	1.16	1.29	1.38	1.45
28	0.71	0.75	0.80	0.89	1.00	1.13	1.26	1.35	1.43
29	0.68	0.72	0.77	0.86	0.98	1.10	1.23	1.32	1.40
30	0.66	0.70	0.75	0.84	0.95	1.08	1.21	1.29	1.37
31	0.64	0.68	0.73	0.82	0.93	1.05	1.18	1.27	1.35
32	0.62	0.66	0.70	0.79	0.90	1.03	1.16	1.25	1.32
33	0.60	0.64	0.68	0.77	0.88	1.01	1.14	1.22	1.30
34	0.58	0.62	0.66	0.75	0.86	0.99	1.12	1.20	1.28
35	0.56	0.60	0.64	0.73	0.84	0.97	1.09	1.18	1.26
36	0.54	0.58	0.63	0.71	0.82	0.95	1.07	1.16	1.24
37	0.53	0.56	0.61	0.69	0.80	0.93	1.05	1.14	1.22
38	0.51	0.55	0.59	0.68	0.78	0.91	1.04	1.12	1.20
39	0.49	0.53	0.57	0.66	0.76	0.89	1.02	1.10	1.18
40	0.48	0.51	0.56	0.64	0.75	0.87	1.00	1.09	1.17
41	0.47	0.50	0.54	0.63	0.73	0.85	0.98	1.07	1.15

**Tablo 4.** Umbilikal Arter Rezistans İndeksi (136)

Gestation (wk)	Percentile								
	2.5th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	97.5th
19	0.64	0.66	0.68	0.72	0.77	0.81	0.85	0.88	0.90
20	0.63	0.65	0.67	0.71	0.75	0.80	0.84	0.87	0.89
21	0.62	0.64	0.66	0.70	0.74	0.79	0.83	0.85	0.88
22	0.60	0.62	0.65	0.68	0.73	0.78	0.82	0.84	0.87
23	0.59	0.61	0.63	0.67	0.72	0.76	0.81	0.83	0.86
24	0.58	0.60	0.62	0.66	0.71	0.75	0.80	0.82	0.85
25	0.56	0.58	0.61	0.65	0.69	0.74	0.79	0.81	0.84
26	0.55	0.57	0.59	0.64	0.68	0.73	0.78	0.80	0.83
27	0.54	0.56	0.58	0.62	0.67	0.72	0.77	0.79	0.82
28	0.53	0.55	0.57	0.61	0.66	0.71	0.76	0.78	0.81
29	0.51	0.53	0.56	0.60	0.65	0.70	0.75	0.77	0.80
30	0.50	0.52	0.54	0.59	0.64	0.69	0.74	0.76	0.79
31	0.49	0.51	0.53	0.58	0.63	0.68	0.73	0.76	0.78
32	0.47	0.50	0.52	0.56	0.61	0.67	0.72	0.75	0.77
33	0.46	0.48	0.51	0.55	0.60	0.66	0.71	0.74	0.77
34	0.45	0.47	0.50	0.54	0.59	0.65	0.70	0.73	0.76
35	0.44	0.46	0.48	0.53	0.58	0.64	0.69	0.72	0.75
36	0.42	0.45	0.47	0.52	0.57	0.63	0.68	0.71	0.74
37	0.41	0.43	0.46	0.51	0.56	0.62	0.67	0.70	0.73
38	0.40	0.42	0.45	0.50	0.55	0.61	0.66	0.70	0.73
39	0.39	0.41	0.44	0.48	0.54	0.60	0.65	0.69	0.72
40	0.38	0.40	0.43	0.47	0.53	0.59	0.65	0.68	0.71
41	0.36	0.39	0.41	0.46	0.52	0.58	0.64	0.67	0.70

**Tablo 5.** Umbilikal Arter Sistol/Diyastol Oranı (136)

Gestation (wk)	Percentile								
	2.5th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	97.5th
19	2.73	2.93	3.19	3.67	4.28	5.00	5.75	6.26	6.73
20	2.63	2.83	3.07	3.53	4.11	4.80	5.51	5.99	6.43
21	2.51	2.70	2.93	3.36	3.91	4.55	5.22	5.67	6.09
22	2.43	2.60	2.83	3.24	3.77	4.38	5.03	5.45	5.85
23	2.34	2.51	2.72	3.11	3.62	4.21	4.82	5.22	5.61
24	2.25	2.41	2.62	2.99	3.48	4.04	4.63	5.02	5.38
25	2.17	2.33	2.52	2.88	3.35	3.89	4.45	4.83	5.18
26	2.09	2.24	2.43	2.78	3.23	3.75	4.30	4.66	5.00
27	2.02	2.17	2.35	2.69	3.12	3.63	4.15	4.50	4.83
28	1.95	2.09	2.27	2.60	3.02	3.51	4.02	4.36	4.67
29	1.89	2.03	2.20	2.52	2.92	3.40	3.89	4.22	4.53
30	1.83	1.96	2.13	2.44	2.83	3.30	3.78	4.10	4.40
31	1.77	1.90	2.06	2.36	2.75	3.20	3.67	3.98	4.27
32	1.71	1.84	2.00	2.29	2.67	3.11	3.57	3.87	4.16
33	1.66	1.79	1.94	2.23	2.60	3.03	3.48	3.77	4.06
34	1.61	1.73	1.88	2.16	2.53	2.95	3.39	3.68	3.96
35	1.57	1.68	1.83	2.11	2.46	2.87	3.30	3.59	3.86
36	1.52	1.64	1.78	2.05	2.40	2.80	3.23	3.51	3.78
37	1.48	1.59	1.73	2.00	2.34	2.74	3.15	3.43	3.69
38	1.44	1.55	1.69	1.95	2.28	2.67	3.08	3.36	3.62
39	1.40	1.51	1.64	1.90	2.23	2.61	3.02	3.29	3.54
40	1.36	1.47	1.60	1.85	2.18	2.56	2.96	3.22	3.48
41	1.33	1.43	1.56	1.81	2.13	2.50	2.90	3.16	3.41

## 2.5.1.2. Maternal Damarlar

### 2.5.1.2.1. Uterin Arter

Uterin arterler başarılı plasantasyonun göstergesidir. Gebelik öncesinde uterin arterlerde yüksek rezistans, erken diyastolik notch ve düşük diyastolik akım görülür. Gebelikte başarılı plasental invazyon maternal spiral arterlerde intima tabakasını ortadan kaldırır, direnç azalır. Gebeliğin başlarında, uteroplental damarlar yüksek sistolik akım ve minimal diyastolik akım ile karakterize yüksek bir pulsatilete gösterirler. Artan trofoblastik invazyon ve uteroplental damar sisteminin gelişimi ile 2. trimestirden itibaren yüksek direnç sistemi, düşük direnç sistemine dönüşmektedir. Böylece yaklaşık 24. hafta civarında çentik kaybolur. Eğer plasantasyon yetersizse çentik devam eder. Bu bulgular maternal kompartmanda akım direnci yüksek olduğu zaman uterin perfüzyonun bozulduğunu gösterirken (137), preeklampsi gelişimi için risk belirteci olarak kabul edilmektedir (138).

## 2.6. Preeklampsi Komplikasyonları

Preeklampside karşılaşılabilecek komplikasyonlar hem anneyi hem de bebeği etkileyebilir. Komplikasyonların sıklığı; hastalığın şiddeti, hastalığın başladığı gebelik haftası ve beraberindeki diğer medikal problemleri varlığı ile ilgilidir. Tablo 6’da maternal ve fetal komplikasyonlar sıralanmıştır.

**Tablo 6.** Preeklampsi Maternal ve Fetal Komplikasyonlar (16)

<b>Maternal</b>	<b>Fetal</b>
Serebral kanama	Perinatal ölüm
Retinal ayrılma	Fetal asfiksi
Kortikal körlük	İatrojenik prematürite
Karaciğer subkapsüler hematomu ve rüptürü	Oligohidramnios
Pulmoner ödem	Respiratuar distres sendromu
Dissemine intravasküler koagülasyon	Nekrotizan enterokolit
Ablatio plasenta	Bronkopulmoner displazi
Maternal ölüm	İntrauterin gelişme kısıtlılığı
Akut renal kortikal ya da tübüler nekroz	İntraventriküler hemoraji
Eklamptik konvülsiyonlar ve buna bağlı nörolojik sekeller	
Akut karaciğer yetmezliği	
HELLP sendromu	
Kalp yetmezliği	
Akut ve kronik böbrek yetmezliği	

## 2.7. Preeklampsia Yönetimi

Preeklampsia hamileliğin devam etmesi durumunda ilerleyici bir hastalıktır. Mevcut tedaviler plasental patolojiyi iyileştirmez. Doğum kesin tedavidir, genellikle birkaç gün içinde, bazen çok daha uzun bir süre sonra sonuç alınır (21).

Şiddetli preeklampsia olan tüm kadınlarda obstetrik konsültasyon zorunludur. Gebelik haftası <32 olan preeklampsili kadınlarda, bebeğin yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı nedeniyle üçüncü basamak sağlık kurumuna sevk gerekmektedir. Preeklampsili bir kadının mümkünse doğumdan önce uygun yenidoğan ve anne bakım tesislerine sahip bir birime nakledilmesi için her türlü çaba gösterilmelidir (21).

Hastaneye yatırılarak takip, hem anne hem de fetüsün yakın gözetimini sağlar, çünkü hastalığın ilerlemesi öngörülemez. İlk değerlendirme sürecinden sonra hafif vakaların poliklinik takibi uygun olabilir (21).

### 2.7.1. Gebelikte Hipertansiyon Tedavisi

Kan basıncı  $\geq 160$  mmHg sistolik veya  $\geq 110$  mmHg diyastolik olan tüm gebeler için antihipertansif tedavi önerilmektedir. Bir dizi ilacın güvenli ve etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bunlar oral labetalol, oksprenolol, metildopa, klonidin, nifedipin, hidralazin ve prazosin içerir (21).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri gebelikte, özellikle üçüncü trimesterde kontraendikedir fakat postpartum dönemde hipertansiyonun yönetimi için uygun alternatiflerdir (21).

Acil tedavi gerektiren ciddi hipertansiyon, 170 mmHg'den büyük veya eşit sistolik kan basıncı veya 110 mmHg'den büyük veya eşit diyastolik kan basıncı olarak tanımlanır. Şiddetli hipertansiyon tedavi edilmeli ve maternal komplikasyondan ve fetal riskin çok hızlı ayarlanmasından kaçınmak için kan basıncının kademeli ve sürekli olarak düşürülmesi hedeflenmelidir. Yaygın olarak kullanılan ajanlar arasında intravenöz labetalol veya hidralazin veya oral nifedipin bulunur (Tablo 7). Antihipertansif tedavi, özellikle intravenöz hidralazin sonrası kan basıncında ani bir düşüşün, fetal distres ile sonuçlanan plasental perfüzyona zarar verebileceği

endişesi vardır. Bu durumlarda, özellikle var olan fetal riskin kanıtı olduğunda, sürekli elektro fetal monitörizasyon düşünülmelidir. Ancak, böyle bir tedavinin sonucu olarak fetal sıkıntı nadirdir (21).

Kalıcı veya refrakter şiddetli hipertansiyon, tekrarlayan intravenöz boluslar veya hatta intravenöz labetalol veya hidralazin infüzyonu gerektirebilir. Bu tür infüzyonlar, kadını güvenli teslimat ve / veya kısa süreli postpartum kan basıncı kontrolünü sağlamak için stabilize etmek için kullanılırlar: uzun süreli kullanım için daha az etkilidirler. Sürekli kan basıncı düşürme genellikle eş zamanlı oral ve intravenöz tedavi ile elde edilir (21).

Kronik hipertansiyon ve normal böbrek fonksiyonuna sahip kadınların genellikle maternal ve fetal sonuçları iyidir. Kan basıncı genellikle hamileliğin ilk yarısında düştüğü için, hipertansiyon kontrolü daha kolaydır. Kronik hipertansiyon ile ilişkili artmış riskin büyük bir kısmı, süperpoze preeklampsi durumunda ortaya çıkar. Mevcut veriler temelinde, bazı merkezler, yakın gözlem altında antihipertansif ilaçların kullanımını keserek hamilelik sırasında kronik hipertansiyonu yönetmektedir. Sistolik 150-160 mmHg veya diyastolik 100-110 mmHg kan basıncı seviyelerine ulaşılması veya sol ventrikül hipertrofisi veya böbrek yetmezliği gibi hedef organ hasarının gelişmesi durumunda yeniden tedaviye başlanması önerilmektedir. Çoğu uygulayıcı tarafından metildopa tercih edilir. Alternatif olarak, tansiyonu gebelikten önce antihipertansif tedavi ile kontrol altında olan hastanın, gebelik sırasında aynı ajanlarla (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri hariç) devamı önerilir (20).

Postpartum devam eden tansiyon yüksekliği durumunda oral antihipertansif tedavi 3-4 hafta sonra kesilir ve tansiyon takibi yapılır. Tansiyon takibinin 1 ay 1-2 hafta aralıklarla, 1 yıl 3-6 ay aralıklarla yapılması önerilir. Hipertansiyon tekrar ederse tedavi başlanır (20).

**Tablo 7.** Preeklampside Akut Şiddetli Hipertansiyon Tedavisi (20)

<b>İlaç</b>	<b>Öneri</b>
<b>Hidralazin</b>	İntravenöz 5 mg veya intramüsküler 10 mg ile başlayın. Kan basıncı kontrol edilmezse, 20 dakikalık aralıklarla (yanıtına bağlı olarak 5 ila 10 mg) tekrarlayın. Kan basıncı kontrolü sağlandıktan sonra, gerektiğinde tekrarlayın (genellikle yaklaşık 3 saat). Toplam doz intravenöz 20 mg veya intramüsküler 30 mg olduğunda istenilen yanıt alınmadıysa başka bir ilacı düşünün.
<b>Labetalol</b>	Bolus olarak intravenöz olarak 20 mg ile başlayın; Eğer etki suboptimal ise, 10 dk sonra 40 mg ve 2. ek dozdan sonra ve her 10 dakikada bir 80 mg verin. Maximum doz 220 mg ulaşıldığında istenen kan basıncı seviyeleri elde edilemediyse başka bir ilaca geçin. Astım veya konjestif kalp yetmezliği olan kadınlara labetalol vermekten kaçının.
<b>Nifedipin</b>	Oral olarak 10 mg ile başlayın ve gerekirse 30 dakika içinde tekrarlayın.
<b>Sodyum Nitroprusit</b>	Burada listelenen ilaçlara cevap vermeyen nadir vakalarda, hipertansif ensefalopatinin klinik bulgularının varlığı durumunda veya her ikisinde kullanın. 0.25 µg/kg/dk hızında başlayın, maksimum doz 5 µg/kg/dk'dır. Fetal siyanür zehirlenmesi > 4 saat süreyle kullanılıyorsa ortaya çıkabilir.

### **2.7.2. Doğum Endikasyonları**

Doğum; preeklampside tek ve kesin tedavi yöntemi olduğundan, her zaman anne açısından tercih edilecek tedavi yöntemidir. Ancak fetüs açısından değerlendirildiğinde, gebeliğin erken sonlandırılması her zaman fetüsün yararına değildir. Dolayısıyla kesin tedavi olan doğumun zamanlamasına, anne ve fetüsün çıkarlarını değerlendirerek karar verilmelidir. Gebeliğin uzatılmasının anne açısından bir faydası yoktur, tek faydası fetüse yöneliktir. Annenin tehlikede olduğu şiddetli preeklampsi vakalarında, fetüsü düşünmeden gebelik sonlandırılmalıdır.

Hafif preeklampsilerde ise, fetüsü düşünerek, hastalığın şiddetlenebileceğini unutmadan yakın takiple, gebeliğin miadına kadar devamına olanak sağlanabilir.

Preeklampsili tüm gebeler için 40. gebelik haftasında doğum düşünülmelidir. Hafif preeklampsili gebelerde 38. gebelik haftasından sonra serviksin uygun görülmesi durumunda doğum planlanabilir. 32-34. gebelik haftası itibariyle gelişen şiddetli preeklampsisi varlığında doğum ertelenmemelidir. Şiddetli preeklampsili gebelerde uzamış antepartum tedavisi, 23-28. gebelik haftaları arasında mümkündür. Bazı preeklampsisi vakaları magnezyum sülfat, antihipertansif ajanlarla tedavi ve hastaneye yatış sonrasında iyileşebilir. Böyle bir yönetim perinatal morbidite ve mortalitede düşüş ile gebeliği uzatabilir, ama yakın anne ve fetal sürveyans sağlamak için donanımlı merkezlerde denenmelidir. Maternal semptomların kötüleşmesi, end organ hasarı, fetal takibin güven vermemesi durumunda preterm gebelik için doğum endikasyonu söz konusudur (20).

### **2.7.3. Eklampsisi Tedavisi**

Eklampsisi gelişimini öncesinde tahmin eden güvenilir klinik belirteçler yoktur ve nörolojik semptomların ve / veya bulguların varlığı nadiren nöbetlerle ilişkilidir. Nöbetler antenatal, intrapartum veya postnatal olarak ortaya çıkabilir (21).

Resüsitasyondan sonra tedaviye magnezyum sülfat (15-20 dakika içinde 4 g) bolus dozu ile başlanır ve infüzyon dozuyla (1-2 g / saat) devam edilir. Tekrarlayan nöbet durumunda, 2-4 g magnezyum sülfat 10 dakikadan daha uzun sürede IV verilir. İnfüzyon tedavisi sürecinde gebenin tansiyon, solunum hızı, idrar çıkışı, oksijen saturasyonu ve derin tendon refleksleri yakın takip edilmelidir. Renal fonksiyon tehlikeye girmediği sürece serum magnezyum seviyelerinin rutin olarak ölçülmesine gerek yoktur, magnezyum sülfat infüzyonu en fazla 24 saat devam etmelidir (21).

30. gebelik haftasından önce doğum gerekliliği endike olduğu durumlarda, daha hafif hipertansif hastalık derecelerinde bile fetal nörolojik koruma için magnezyum sülfat uygulanmalıdır (21).

### **2.7.4. Antenatal Kortikosteroid Uygulaması**

34. gebelik haftasından önce erken doğum gerekliliği öngörülüyorsa ve maternal, fetal durum uygunsa, fetal akciğer matürasyonu için kortikosteroid uygulamasının yararlı olduğu görüşü hâkimdir. 34. gebelik haftasından sonra antenatal steroidlerin kullanımı, bireysel koşullarına bağlı olacaktır. Ancak acil doğum gerekliliği söz konusu olduğunda, kortikosteroid tedavisinin için doğum geciktirilmemelidir (21).

## **2.8. Siklofilin A**

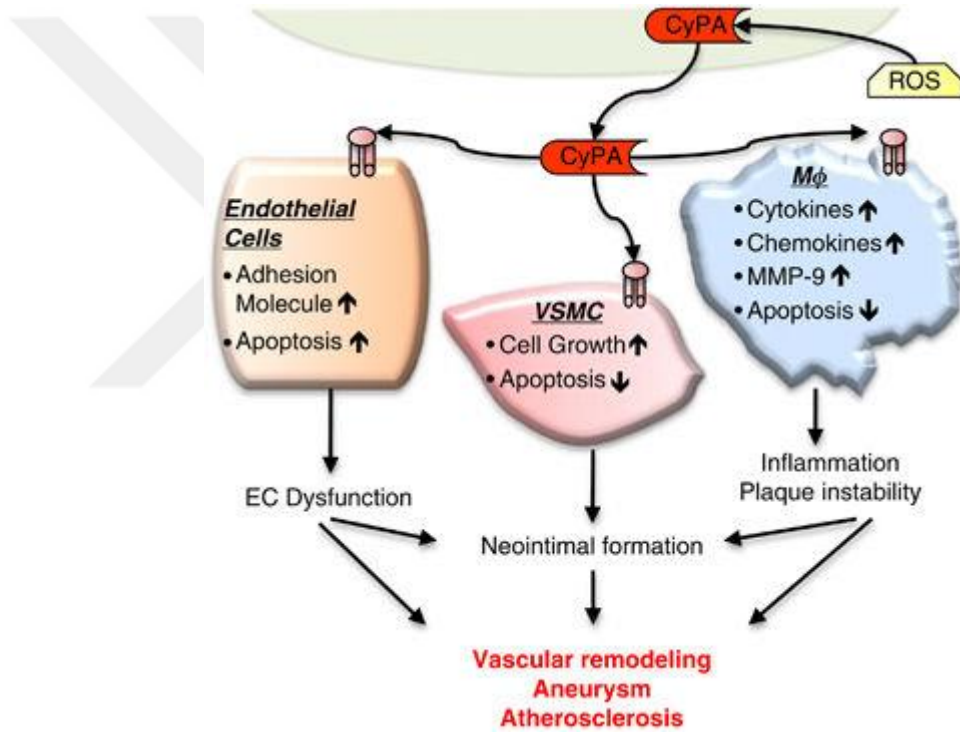
Siklofilin A (CYPA) ilk kez 1984 yılında, güçlü bir immünsüpresif bir ilaç olan siklosporin A'nın hücre içi hedefi olarak tanımlanmış bir proteindir (139). CYPA'nın moleküler şaperonlar olarak bilinen ve protein katlanmasında görev alan bir dizi proteinden biri olduğu, sahip olduğu peptidil-prolil izomeraz aktivitesi sayesinde sitozolde bazı proteinlerin peptidil-prolil bağlarının cis-trans izomerizasyonunu gerçekleştirerek protein katlanmasını hızlandırdığı bildirilmiştir (7, 140, 141). İntraselüler bir protein olduğu bilinen Siklofilin A, oksidatif stresin arttığı durumlara cevap olarak düz kas hücrelerinden, makrofajlardan ve plateletlerden salgılanmaktadır. Endotel hücreleri üzerine proinflamatuvar etkileri olup, inflamatuvar hastalıkların (ateroskleroz gibi) patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (7). CYPA'nın reaktif oksijen türlerine (ROS) cevaben damar düz kas hücrelerinden salgılandığını ve hücre dışına salınan CYPA'nın monosit, nötrofil, eozinofil ve T lenfositler için güçlü bir kemoatraktan olduğunu ortaya koymuştur (140, 142).

CYPA'nın in vivo olarak da hızlı lökosit akışı ile karakterize bir enflamatuvar yanıt oluşturması bu proteinlerin hücre dışı fonksiyonlarının da bulunduğunu ve hücrelerarası iletişimde de rol oynadıkları fikrinin ortaya atılmasına yol açmıştır (143, 144). Ekstrasellüler siklofilinlerin çeşitli hastalıkların patolojisine katkıda bulunabileceği gösteren ilk kanıtlar romatoid artrit, kanser, viral ve bakteriyel enfeksiyon hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet ve sepsiste CYPA ve CYPB düzeylerinin yüksek bulunmasıyla sağlanmıştır (145). CYPA'nın proaterojenik etkili enflamatuvar bir molekül olduğu sonucuna varılan diğer bir deneysel çalışmada ise CYPA'nın unstabil aterosklerotik plak bölgelerinde özellikle de köpük hücre ve makrofajlardan zengin alanlarda fazla miktarda eksprese edildiği gösterilmiştir (140, 146).



Ayrıca Siklofilin A'nın plateletler için önemli bir  $Ca^{2+}$  regülatörü olduğu ve arterial trombozis ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (8).

Yapılan araştırmalarda Siklofilin A'nın aterosklerozun risk faktörleri olan hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyabet ile ilişkileri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Siklofilin A vasküler hasara bağlı artarak endotel hücrelerin apoptozuna ve sonuç olarak endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır (9). Buna karşın damar düz kas hücrelerinde DNA sentezini artırdığı ve apoptozisi inhibe ettiği gösterilmiştir (Şekil 2)(9, 146).



**Şekil 2.** CYPA'nın Endotel Hücre, Damar Düz Kas Hüresi ve Makrofajlar Üzerindeki Etkilerinin Şematik Gösterimi (145)

## 2.9. SCUBE 1

SCUBE 1 [sinyal peptid kompleman C1r/C1s, Uegf ve Bmp1 ile epidermal büyüme faktörü içeren protein 1] yeni tanımlanmış, salgılanabilen, erken embriyogenez süresince belirlenen hücre yüzey proteindir. SCUBE 1 evrimsel olarak korunmuş SCUBE gen ailesinin kurucu üyesidir. Bu protein N-terminal sinyal peptid dizisini

takip eden, 9 adet birbiri ardına düzenlenmiş epidermal büyüme faktör (EGF) benzeri tekrarlar, bir ara bölge, 3 sisteinden zengin tekrar motifleri ve C terminalinde bir CUB alanından oluşur (4, 147).

Bugüne kadar 3 farklı izoformu memelilerde keşif sırasına göre klonlanmış ve SCUBE 1, SCUBE 2 ve SCUBE 3 olarak isimlendirilmiştir. SCUBE genlerin, gonadlar, merkezi sinir sistemi, dermomyotom, dijital mezenşim ve fare embriyogenezisi sırasında extremitte tomurcukları gibi gelişmekte olan çeşitli dokulardan ekspresyonu gösterilmiştir (4, 148, 149). Emrionik ekspresyona ek olarak, SCUBE 1'in endotelyum ve plateletlerde eksprese olduğu bulunmuştur (4, 147, 150).

SCUBE 1 molekülü inaktive plateletlerdeki alfa granüller içinde depolanır, trombin tarafından aktivasyondan sonra platelet yüzeyine transloke olur, küçük çözünür parçalar şeklinde salgılanır ve trombüs içine katılır (150). İnsanda ilerlemiş aterosklerotik lezyonların subendotelyal matrixinde immunohistokimyasal olarak SCUBE 1 birikimi saptanmıştır. EGF benzeri tekrarlar yapışkan etkileşime aracılık eder. SCUBE 1'in yeni platelet endotelyal adezyon molekülü olabileceği düşünülmektedir (151).

Dai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SCUBE 1 proteinin ortalama tromboz semptomlarının başlangıcından 6 saat sonra tespit edildiği bu yüzden sensitive olmadığı fakat akut trombotik hastalıklarda iyi bir biyobelirteç olacağı belirtilmiştir (151).

Plazma SCUBE 1 platelet aktivasyonunun yeni ve potansiyel bir işaretidir. Akut koroner sendrom ve akut inme koşullarında, platelet aktivasyonunun ve toplanmasının iskemik komplikasyonlar a neden olduğu koşullarda, önceki çalışmalar SCUBE 1 düzeylerinin yükseldiğini göstermiştir (151). SCUBE 1 hala rutin olarak kullanılmayan, ancak yalnızca akut tromboz hastalıkları içeren deneysel çalışmalarda kullanılan bir parametredir.

SCUBE 1, akut koroner sendrom, akut iskemik inme ve akut mezenterik iskemi, pulmoner emboli dâhil olmak üzere plateletaktivasyonunu içeren bir dizi hastalıkta araştırılmıştır (5, 151-153) Türkmen ve arkadaşları, akut mezenterik

iskemiden 2 saat sonra SCUBE 1 düzeylerinin hızla yükseldiğini ve akut mezenterik iskemiden 6 saat sonra SCUBE 1 düzeyinde açıkça yükseliş olduğunu tespit ettiler (152). Türedi ve arkadaşları SCUBE 1 düzeyleri, deneysel testis torsiyon çalışmasında iskemiden 4 saat sonra diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti ve histopatolojik skor ile SCUBE 1 seviyeleri arasında belirgin bir korelasyon tespit ettiler (6).

## **2.10. Platelet Aktive Edici Faktör (PAF)**

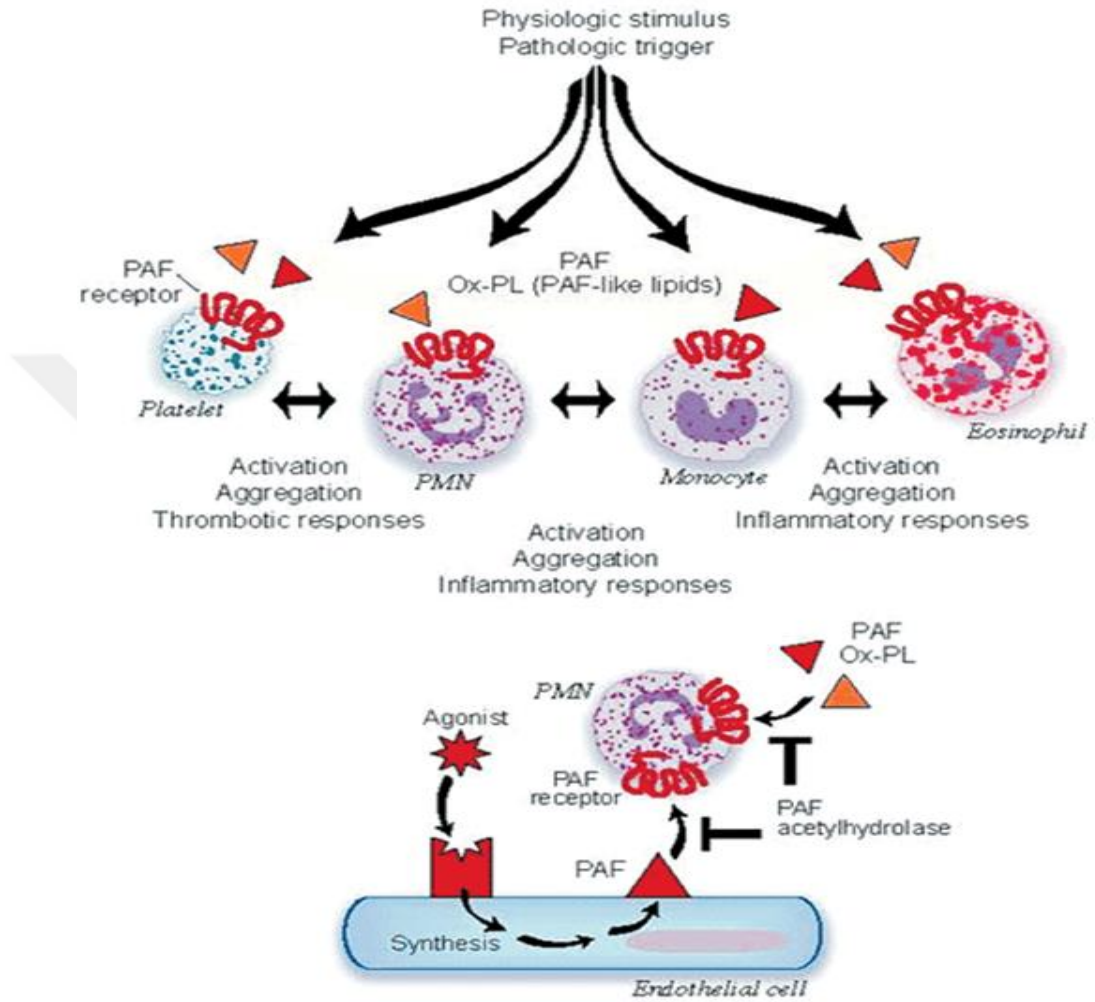
Platelet aktivasyonu, preeklampside artmıştır (14). Platelet aktive edici faktör (PAF), nötrofiller, monositler, makrofajlar, plateletler ve endotel hücreleri dâhil olmak üzere birçok hücre türleri tarafından üretilen, biyolojik olarak etkili, eter fosfolipittir (10). Endotel PAF, endotelial hücre üzerindeki ICAM-1 'e bağlanarak integrin ekspresyonunda değişikliklere yol açan nötrofiller ile etkileşime girer ve böylece, nötrofil bağlanmasını ve transmigrasyonunu teşvik eder (13).

Platelet aktive edici faktör asetilhidrolaz (PAF-AH), PAF ve PAF benzeri okside fosfolipidleri hidrolize eder ve inaktive eder. Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 olarak da bilinen plazma PAF-AH, esas olarak, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile ilişkili küçük bir bölümle düşük yoğunluklu lipoproteine (LDL) bağlanır (12). Preeklampsi hastalarında maternal plazma ve plasentalarda artmış PAF-AH aktivitesi bulunmuştur (154, 155). Plasental trofoblastlarda yapılan ölçümde PAF düzeyi normal gebeler ile anlamlı yüksek bulunmaz iken PAF-AH aktivitesi yüksek bulunmuştur. Bunun sebebinin trofoblastlarda PAF-AH ve PAF reseptörünün birlikte bulunması olarak yorumlandı. Ayrıca preeklampsili kadınlarda plazmada PAF düzeylerindeki artışın plasenta dışındaki maternanın da sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (155). Preeklampsili kadınlarda sağlıklı kadın ve sağlıklı gebeye göre PAF konsantrasyonlarının maternal kanda arttığı bildirilmiştir (156).

Preeklampsili hastaların serumlarında platelet aktive eden faktörün (PAF) inhibisyonunda belirgin azalma bulunmuştur. Bu defektin platelet aktivite artışını izah edebileceği öne sürülmüştür (15).

Doku düzeyinde PAF' ün bronkokonstriksiyona ve vasopermeabiliteye neden olduğu gösterilmiştir (11). Hem PAF hem de PAF benzeri okside fosfolipidler güçlü proinflatuar mediatörlerdir ve bu fosfolipitlerin üretimi ve birikimi astım, sepsis,

kardiyak enfarktüs, serebral iskemi ve hipertansiyon gibi inflamatuvar hastalıkların başlangıcı ile ilişkilidir (12).



**Şekil 3.** Platelet Aktive Edici Faktör (PAF) Sinyalizasyon Sisteminin Tromboz ve İnflamasyon Yanıt Aktivasyonuna Etkilerinin Şematik Gösterimi (157).

## **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **3.1. Çalışmanın Dizaynı**

Araştırma tek merkezli, prospektif, zaman sınırlamalı bir klinik çalışmadır. Çalışma protokolü için Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından, etik kurul onayı alındı (onay numarası 2016/17).

Araştırma Etik kurul onayı alındıktan sonra KTÜ Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Acil servisi ile Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniği ve servisinde Ocak 2016 ve Aralık 2016 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

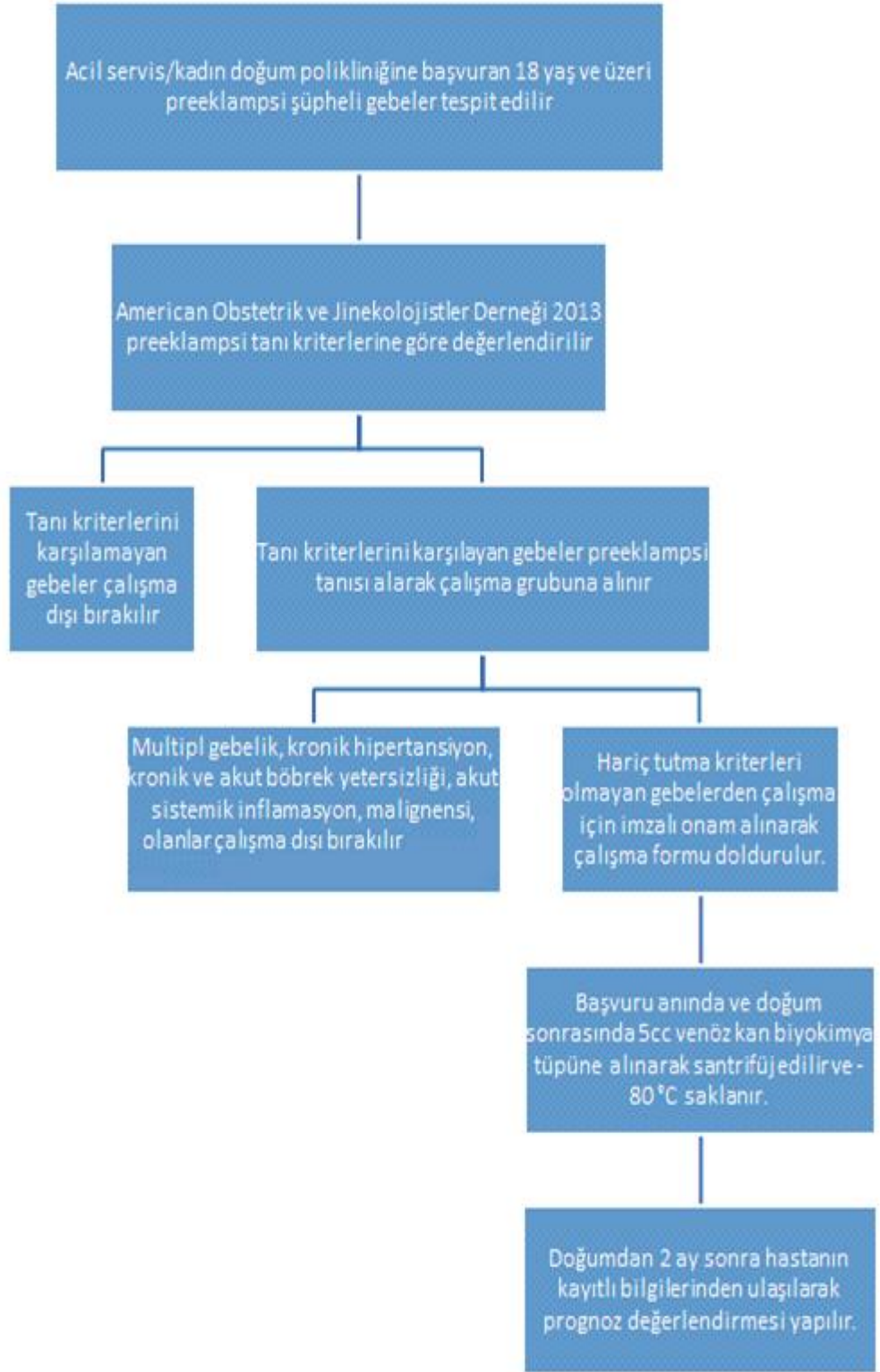
### **3.2. Çalışma Grubu Oluşturulması**

#### **3.2.1. Çalışmaya Dâhil Etme Kriterleri**

2013 Amerikan Obstetrist ve Jinekolojistler Derneği'nin preeklampsi kriterlerine (Tablo 1) göre preeklampsi tanısı konulan 18 yaş ve üzeri, 20 hafta ve üzeri gebeliği olan hastaların çalışmaya dâhil edilmesi planlandı. Çalışma grubu oluşturma şeması Şekil 4'de yer almaktadır.

#### **3.2.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri**

Dışlanma kriteri olarak multipl gebelik, kronik hipertansiyon, kronik ve akut böbrek yetersizliği, akut sistemik inflamasyon, malignensi, çalışma süresi boyunca takibi yapılamayan ve verilerinde eksiklikler saptanan hastalar çalışma dışında tutuldu.



Şekil 4. Çalışma Grubu Oluşturma Şeması

### **3.2.3. Çalışma Grubunun Kayıt Altına Alınması**

Kılavuzdaki kriterlere göre preeklampsi tanısı konulan, çalışmaya dâhil edilecek hastalardan aydınlatılmış onam alındı. Ekte verilen çalışma formu dolduruldu. Özgeçmiş, semptom, fizik muayene bulguları, rutin olarak uygulanan obstetrik ve plasental doppler USG bulguları, laboratuvar değerleri, klinik ve demografik özellikleri çalışma formu ile kayıt altına alındı. Çalışma süresince ve doğumdan sonraki 2 ay sonra takip edilerek yoğun bakım ihtiyacı, mekanik ventilasyon ihtiyacı, anne ya da bebek ölümü, postpartum hipertansiyon gibi klinik sonlanım noktaları ve gelişen komplikasyonlar (plasenta dekolmanı, intrauterin gelişme geriliği, prematüre doğum, intrauterin ölüm) açısından incelendi.

### **3.3. Kontrol Grubu Oluşturulması**

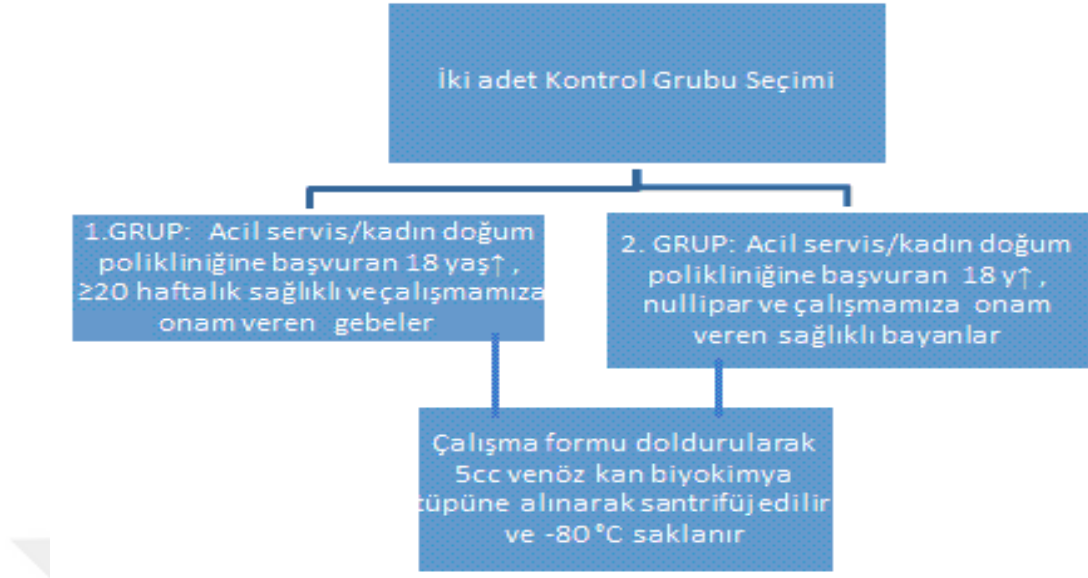
Çalışmamızda 2 adet kontrol grubu olması planlandı (Şekil 5).

#### **3.3.1. Birinci Kontrol Grubu Seçimi**

Birinci kontrol grubu sıralı yöntemle seçtiğimiz 18 yaşından büyük ve ortalama yaşı çalışma grubu ile uyumlu olacak şekilde, 20 hafta ve üzeri gebelik haftası olan, çalışmamıza gönüllü olarak katılıp onam veren sağlıklı gebelerden oluşması planlandı.

#### **3.3.2. İkinci Kontrol Grubu Seçimi**

İkinci kontrol grubu sıralı yöntemle seçeceğimiz 18 yaşından büyük ve ortalama yaşı çalışma grubu ile uyumlu olacak şekilde, özgeçmişinde sağlık problemi olmayan ve daha önce gebelik öyküsü olmayıp çalışmamıza gönüllü olarak katılıp onam veren 30 sağlıklı kadından oluştu.



**Şekil 5.** Kontrol Grubu Oluşturma Şeması

### **3.3.3. Kontrol Gruplarının Kayıt Altına Alınması**

Birinci kontrol grubundaki gebelerin özgeçmiş, semptom, fizik muayene bulguları, laboratuvar değerleri, klinik ve demografik özellikleri kayıt altına alındı. Çalışma süresince ve doğumdan sonraki 2 ay sonra takip edilerek yoğun bakım ihtiyacı, mekanik ventilasyon ihtiyacı, anne ya da bebek ölümü gibi klinik sonlanım noktaları ve gelişen komplikasyonlar (plasenta dekolmanı, intrauterin gelişme geriliği, prematüre doğum, intrauterin ölüm) açısından incelendi.

### **3.4. Sonlanım Noktalarının Tespiti**

Çalışmamızda primer sonlanım noktası olarak Siklofilin A, SCUBE 1, PAF biyobelirteçlerinin preeklampsi tanısındaki değerliliğinin tespiti olarak belirledik.

Çalışmamızın sekonder sonlanım noktaları preeklampsi grubunda antepartum-postpartum Siklofilin A, SCUBE 1, PAF biyobelirteçlerinin değişkenliğinin tespiti; preeklampsi şiddetinin ve prognozunun tayininde bu biyobelirteçlerin rolünün incelenmesi olarak belirledik.



### **3.5. Biyokimyasal İnceleme**

#### **3.5.1. Biyokimyasal Örneklerin Alınması**

Çalışma grubundaki hastalardan başvuru anında ve doğum sonrası 5'er ml venöz kan örneği biyokimya tüpüne alındı.

Kontrol grubundaki hastalardan ise başvuru anında 5'er ml venöz kan örneği biyokimya tüpüne alındı.

Alınan kan örneğinin pıhtılaşmasının ardından tüpler 3000 rpm'de 10 dakika santrifüjlendi. Santrifüjün ardından oluşan serum kısımları dikkatlice ayrılıp araştırma parametreleri ölçülünceye kadar -80°C'de saklandı. Çalışma protokolünün sonunda tüm örneklerin eş zamanlı olarak çalışma verilerinden ve hasta gruplarından habersiz bir araştırmacı tarafından çalışıldı.

#### **3.5.2. Signal Peptide CUB Domain and EGF Like Domain Containing-1 (SCUBE 1) Seviyelerinin Belirlenmesi**

Serum örneklerindeki SCUBE 1 seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (Elabscience, Cat No: E-EL-H5405, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi.

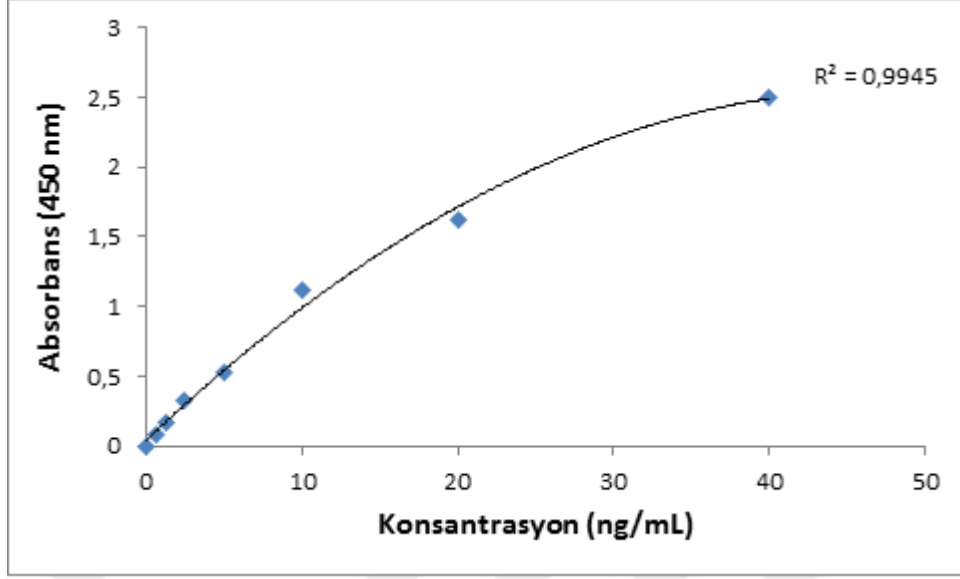
##### **3.5.2.1. Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması**

- -80°C'de muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi. Çözülen örnekler vortekslenerek homojen hale gelmeleri sağlandı.
- SCUBE 1 standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve hem örneklerden hem de standartlardan her bir kuyucuğa 100'er µl olacak şekilde ilaveler yapıldı.
- Sonrasında pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 90 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Inkübasyon sonrasında pleyt içeriği aspirasyon ile uzaklaştırıldı. Her bir kuyucuğa 100'er µl biotinlenmiş antikor çözeltisinden ilave edildi.

- Sonrasında pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C’de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda pleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa 100’er µl Streptavidin-HRP çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, tekrar folyo ile kapatılarak 37°C’de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.

### **3.5.2.2. Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm**

- Her bir kuyucuğa renklendirme için TMB substrat çözeltisinden 90’ar µL eklendi ve 37°C’de çalkalayıcıda 15 inkübasyona bırakıldı.
- Referans dalga boyu olan 620 nm’deki ölçüm sonucunda, en düşük standardın optik yoğunluğu 0,9 -0,95’e ulaşmasıyla birlikte her bir kuyucuğa 50’şer µl renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Süre sonunda örnek ve standart absorbansları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 450 nm dalga boyunda okundu.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 6). Örneklerdeki SCUBE 1 seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/mL cinsinden verildi.



Şekil 6. SCUBE 1 Ölçümünde Kullanılan Standart Grafiği

### 3.5.3. Siklofilin A (CYPA) Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki CYPA seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (Elabscience, Cat No: E-EL-H1934, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi.

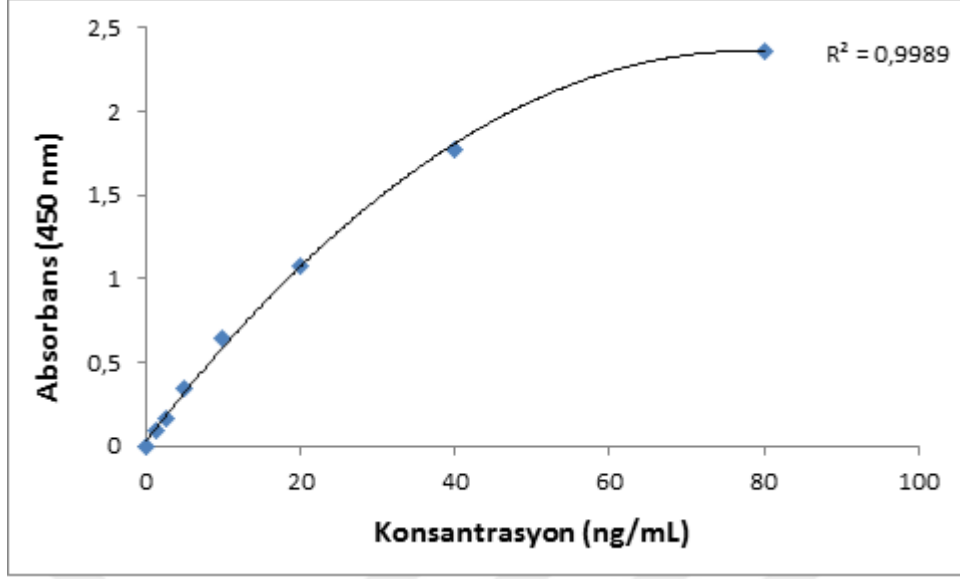
#### 3.5.3.1. Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması

- -80°C’de muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi. Çözülen örnekler vortekslenerek homojen hale gelmeleri sağlandı.
- CYPA standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve hem örneklerden hem de standartlardan her bir kuyucuğa 100’er µl olacak şekilde ilaveler yapıldı.
- Sonrasında pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C’de çalkalayıcıda 90 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt içeriği aspirasyon ile uzaklaştırıldı. Her bir kuyucuğa 100’er µl biotinlenmiş antikor çözeltisinden ilave edildi.

- Sonrasında pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C’de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda pleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa 100’er µl Streptavidin-HRP çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, tekrar folyo ile kapatılarak 37°C’de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.

### **3.5.3.2. Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm**

- Her bir kuyucuğa renklendirme için TMB substrat çözeltisinden 90’ar µL eklendi ve 37°C’de çalkalayıcıda 15 inkübasyona bırakıldı.
  - Referans dalga boyu olan 620 nm’deki ölçüm sonucunda, en düşük standardın optik yoğunluğu 0.9-0.95’e ulaşmasıyla birlikte her bir kuyucuğa 50’şer µl renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
  - Süre sonunda örnek ve standart absorbansları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 450 nm dalga boyunda okundu.
  - Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 7). Örneklerdeki CYPA seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/mL cinsinden verildi.



Şekil 7. CYPA Ölçümünde Kullanılan Standart Grafiği

#### 3.5.4. Platelet Aktive Edici Faktör-1 (PAF-1) Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki PAF-1 seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (Elabscience, Cat No: E-EL-H2199, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi.

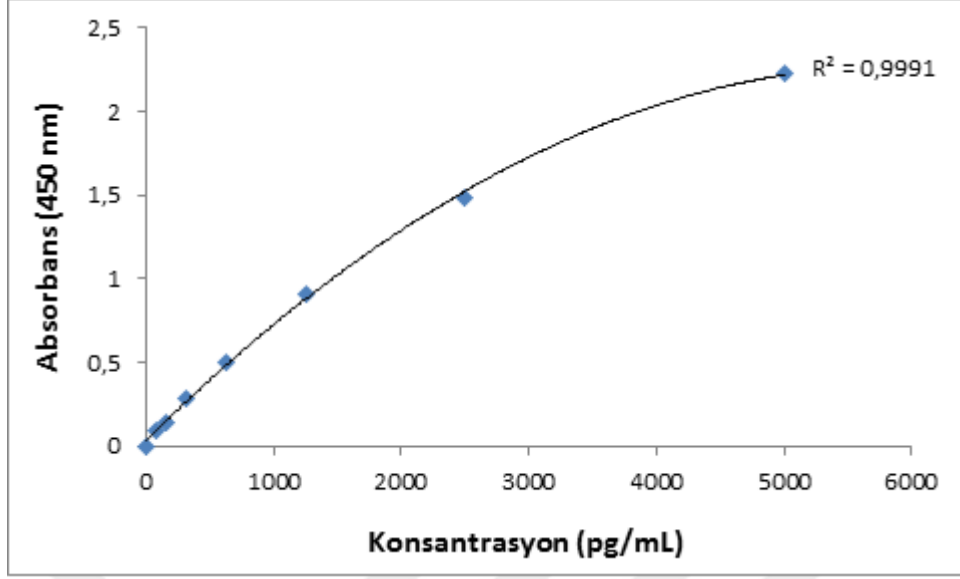
##### 3.5.4.1. Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması

- -80°C’de muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi. Çözülen örnekler vortekslenerek homojen hale gelmeleri sağlandı.
- PAF-1 standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve hem örneklerden hem de standartlardan her bir kuyucuğa 100’er µl olacak şekilde ilaveler yapıldı.
- Sonrasında pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C’de çalkalayıcıda 90 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt içeriği aspirasyon ile uzaklaştırıldı. Her bir kuyucuğa 100’er µl biotinlenmiş antikor çözeltisinden ilave edildi.

- Sonrasında pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C’de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda pleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa 100’er µl Streptavidin-HRP çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, tekrar folyo ile kapatılarak 37°C’de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.

#### **3.5.4.2. Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm**

- Her bir kuyucuğa renklendirme için TMB substrat çözeltisinden 90’ar µL eklendi ve 37°C’de çalkalayıcıda 15 inkübasyona bırakıldı.
- Referans dalga boyu olan 620 nm’deki ölçüm sonucunda, en düşük standardın optik yoğunluğu 0.9-0.95’e ulaşmasıyla birlikte her bir kuyucuğa 50’şer µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Süre sonunda örnek ve standart absorbansları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 450 nm dalga boyunda okundu.
  - Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 8). Örneklerdeki PAF-1 seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar pg/mL cinsinden verildi.



**Şekil 8.** PAF-1 Ölçümünde Kullanılan Standart Grafiği

### 3.6. Verilerin Analizi

İstatistiksel uygulamada veriler SPSS 21 (IBM SPSS Statistics V21.0, USA) programına yüklendi, normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Simirnow testi ile değerlendirildi. Preeklampsi tanılı gebelerin oluşturduğu çalışma grubu ile sağlıklı gebelerin oluşturduğu kontrol grubunun karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan verilerde Student-t testi, uymayan verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca SCUBE 1, Siklofilin A ve PAF'ın tanısai, şiddeti belirleme ve prognostik önemini belirlemek ve sensitivite, spesifite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerlerin hesaplanabilmesi için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya belirlenen tarihler arasında 140 kişi dâhil edildi. Dışlama kriterlerini karşılayan multiple gebeliği olan 11 hasta, kronik hipertansiyon tanılı 18 hasta, veri eksikliği nedeniyle 7 hasta, takipten çıkma ve doğumunu başka hastanede yapma nedeniyle 14 hasta olmak üzere toplam 50 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma grubunda yer alan preeklampsi hastası (n=30) ile kontrol grubunda yer alan sağlıklı gebe (n=30) ve hiç gebelik yaşamamış sağlıklı kadınların (n=30) klinik özellikleri, laboratuvar sonuçlarının analizi Tablo 8’de yer almaktadır.

**Tablo 8.** Klinik Özellikler ve Laboratuvar Sonuçları

	<b>Preeklampsi (n=30)</b>	<b>Sağlıklı Gebe (n=30)</b>	<b>Sağlıklı Kadın (n=30)</b>
<b><i>Klinik Özellikler (MD, IQR)</i></b>			
<b>Yaş</b>	30 (26-36)	28 (25-32.5)	25 (21.25-28)
<b>VKİ</b>	32 (29-40)	31 (28-40)	27 (26-30)
<b>Gravida</b>	2 (1-3)	1 (1-2)	-
<b>Parite</b>	1 (0-2)	0 (0-1)	-
<b>Gebelik süresi (gün)</b>	238 (205-262)	201 (192-253)	-
<b>SKB (mmHg)*</b>	150 (148-162) <sup>a,b</sup>	100 (98-121) <sup>a</sup>	110 (100-135) <sup>b</sup>
<b>DKB (mmHg)<sup>∞</sup></b>	90 (90-100) <sup>a,b</sup>	70 (70-90) <sup>a</sup>	70 (70-80) <sup>b</sup>
<b><i>Laboratuvar Bulguları (MD, IQR)</i></b>			
<b>Glukoz (mg/dl)</b>	90 (76-116)	92 (72-123)	107 (89-131)
<b>BUN (mg/dl)</b>	11 (8-14)	10 (7-12)	12 (8-16)
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0.58 (0.49-0.70)	0.7 (0.52-0.82)	0.63 (0.58-0.9)
<b>AST (U/l)</b>	23 (18-25)	21 (20-28)	30 (22-38)
<b>ALT (U/l)</b>	12 (6-20)	14 (8-22)	17 (12-25)
<b>WBC (x10<sup>3</sup> µl)</b>	10.9 (8.85-13.45)	11.2 (9.3-12.2)	9.8 (8.7-11.3)
<b>Hemoglobün (g/dl)</b>	12.2 (11-13.2)	12.8 (11.6-14.2)	13 (12.2-14.8)
<b>Platelet (x10<sup>3</sup> µl)</b>	219.5 (179-261)	200 (187-253)	198 (181-235)
Mann Whitney U Testine göre, Bonferroni düzeltilmeli p <0,016 istatistiksel olarak anlamlı iken;			
* a, p= 0.005 ; b, p= 0.004			
∞ a, p= 0.012 ; b, p= 0.011			



Preeklampsi grubu sistolik ve diyastolik kan basıncı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı yükseklik tespit edildi.

Her üç grup yaş, VKİ ortalamaları göz önüne alındığında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi. Preeklampsi ve sağlıklı gebe grubu gravida, parite, gebelik süresi karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi. Her üç grup laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Preeklampsi ve sağlıklı gebelerden doğum öncesi alınan serum örnekleri ile hiç gebelik yaşamamış sağlıklı kadınlardan alınan serum örneklerinden çalışılan CYPA, SCUBE 1, PAF-1 biyokimyasal belirteçlerinin analizi Tablo 9’da yer almaktadır.

**Tablo 9.** Gruplar Arası Başvuru Anında Ölçülen Serum CYPA, SCUBE 1ve PAF-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması

	<b>Sağlıklı Kadın</b> <i>n=30</i>	<b>Sağlıklı Gebe</b> <i>n=30</i>	<b>Preeklampsi</b> <i>n=30</i>
<b>CYPA ¶</b>			
Median	16.8 <sup>a</sup>	23.9 <sup>b</sup>	45.4 <sup>a,b</sup>
IQR	15.8 – 32.8	18.5 – 29.7	13.6 – 76.3
<b>SCUBE 1</b>			
Median	2,6	3,2	4,2
IQR	1,4 – 4,9	1,4 – 7,3	2,1 – 8,2
<b>PAF-1 †</b>			
Median	335 <sup>a</sup>	519 <sup>b</sup>	1 053 <sup>a,b</sup>
IQR	311 – 868	474 – 1 083	649 – 1 597

Mann Whitney U Testine göre, Bonferroni düzeltmeli  $p < 0.016$  istatistiksel olarak anlamlı iken;

¶ a,b,: İki grup arasındaki karşılaştırma a,  $p= 0.004$ ; b,  $p= 0.012$

† g,h,i: İki grup arasındaki karşılaştırma a,  $p= 0.001$ ; b,  $p= 0.010$

Preeklampsi grubunda başvuru anında ölçülen serum CYPA ve PAF-1 değerlerinde sağlıklı gebe ve sağlıklı kadın grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı artış olduğu tespit edildi (CYPA için sırasıyla  $p=0.012$ ,  $p=0.004$ ; PAF-1 için sırasıyla  $p=0.010$ ,  $p=0.001$ ). Kontrol grupları birbiriyle karşılaştırıldığında ise her iki biyobelirteç düzeylerinde anlamlı farklılık yoktu.

Her üç grubun başvuru anında ölçülen serum SCUBE 1 düzeyleri birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p \geq 0,016$ ).

Preeklampsi grubunda yer alan hastalardan antepartum ve doğumdan 48 saat sonra alınan postpartum serum örneklerinden çalışılan CYPA, SCUBE 1, PAF-1 biyokimyasal belirteçlerinin analizine ait sonuçlar Tablo 10'da yer almaktadır.

**Tablo 10.** Preeklampsi Grubu Antepartum/Postpartum Dönemleri İle Hastalığın Şiddetinde Serum CYPA, SCUBE 1 ve PAF-1 Seviyelerinin Karşılaştırılması

Preeklampsi Grubu						
	Antepartum	Postpartum		Şiddetli Preeklampsi	Şiddetli Olmayan Preeklampsi	
	<i>n=30</i>	<i>n=30</i>	<i>p</i> <sup>*</sup>	<i>n=9</i>	<i>n=21</i>	<i>p</i> <sup>#</sup>
<b>CYPA</b>						
<i>Median</i>	45.4	3.6	<0.001	62.6	38.3	0.689
<i>IQR</i>	13.6 -76.3	2.2 -6.4		24.4 – 82.4	30.8 – 66.1	
<b>SCUBE 1</b>						
<i>Median</i>	4.2	3.8	0.18	6.3	4.9	0.584
<i>IQR</i>	2.1-8.2	1.1-8.4		2.5-8.1	2.7-6.5	
<b>PAF-1</b>						
<i>Median</i>	1 053	760	0.12	1 087	972	0.859
<i>IQR</i>	649-1 597	363 – 1 431		535- 2 172	760-2 192	

\* Wilcoxon Signed Ranks Testine göre,  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlıdır.

# Mann Whitney U Testine göre, Bonferroni düzeltilmeli  $p < 0.016$  istatistiksel olarak anlamlıdır.

Preeklampsi grubunda antepartum dönem ile karşılaştırıldığında postpartum CYPA değerinde istatistiksel anlamlı azalma tespit edilirken ( $p < 0.001$ ), SCUBE 1 ve PAF-1 değerinde istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p \geq 0.005$ ).

Preeklampsi grubu içerisinde hastalığın şiddetini belirlemek için ACOG kriterlerine göre şiddetli preeklampsi (n=9) ve şiddetli olmayan preeklampsi (n=21) grupları tespit edildi. Bu iki grup arasında çalışılan CYPA, SCUBE 1, PAF-1 biyokimyasal belirteçlerinin analizi Tablo 10'da yer almaktadır.

Şiddetli preeklampsi ve şiddetli olmayan preeklampsi grupları arasında CYPA, SCUBE 1, PAF-1 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p \geq 0.016$ ).

Preeklampsiyi prognozunu değerlendirmek için fetal ölüm ve postpartum hipertansiyon klinik sonlanımı göz önüne alındı. Her iki klinik sonlanım için ayrı ayrı CYPA, SCUBE 1, PAF-1 biyokimyasal belirteçlerinin analizi Tablo 11'de yer almaktadır.

**Tablo 11.** Kötü Klinik Sonlanım İle Serum CYPA, SCUBE 1 ve PAF-1 Seviyelerinin İlişkisi

	Fetal ölüm (-)	Fetal ölüm (+)		Postpartum HT(+)	Postpartum HT(-)	
	<i>n</i> = 24	<i>n</i> = 6	<i>p</i> *	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 23	<i>p</i> *
<b>CYPA</b>						
Median	56.9	43.4	0.86	37.2	48.4	0.70
IQR	5.9-110.1	33.0-62.9		8.3-86.8	34.5-66.8	
<b>SCUBE 1</b>						
Median	4.6	6.1	0.38	5.8	4.3	0.55
IQR	2.3-6.8	2.8-8.2		2.4-6.7	2.5-8.3	
<b>PAF-1</b>						
Median	1 181	929	0.56	886	1 242	0.38
IQR	522-2 992	803-2 033		537-1 237	923-2 291	

\*Mann Whitney U Testine göre, Bonferroni düzeltilmiş  $p < 0.016$  istatistiksel olarak anlamlıdır.

Preeklampsi grubu içerisinde fetal ölümle sonuçlanan hastaların (n=6) CYPA, SCUBE 1, PAF-1 değerleri fetal ölümle sonuçlanmayan hastaların (n=24) değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p \geq 0.016$ ).

Preeklampsi grubu içerisinde postpartum hipertansiyon tespit edilen hastaların (n=7) CYPA, SCUBE 1, PAF-1 değerleri postpartum hipertansiyon tespit edilmeyen hastaların (n=23) değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p \geq 0.016$ ).

ROC eğrisi analizi hem CYPA ve PAF-1 düzeyinin sağlıklı gebe ve preeklampsi grubunun ayırımında kullanılabilirlik eşik değerinin saptaması amacıyla yapıldı. CYPA ROC eğrisi analizinde eğri altında kalan alan (AUC)= 0.689 (%95 güven aralığı (CI) = 0.55-0.81) iken PAF-1 için ise AUC= 0.693 (%95 güven aralığı (CI)=0.56-0.81)'di. Hem CYPA hem de PAF-1 düzeyi için yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip cut off değerleri Tablo 12'de yer almaktadır.

**Tablo 12.** ROC Eğrisine Göre CYPA ve PAF-1'in Seçilmiş Uygun Değerleri

	Sensivite	%95 CI	Spesifite	%95 CI	+LR	%95 CI	-LR	%95 CI
<b>CYPA Düzeyi</b>								
<4.14	10.00	2.2 – 26.6	96.67	82.7 – 99.4	3.00	1.0 – 8.8	0.93	0.1 – 6.4
<36.20 *	90.00	73.4 – 97.8	60.00	40.6 – 77.3	2.25	1.6 – 3.1	0.17	0.05 – 0.5
<8.44	96.67	82.7 – 99.4	50.00	31.3 – 68.7	1.93	1.3 – 2.8	0.07	0.01 – 0.5
<b>PAF-1 Düzeyi</b>								
<130.8	16.67	5.7 – 34.7	93.33	77.9 – 99.0	2.50	1.1 – 5.6	0.89	0.2 – 3.4
<555.8 *	60.00	40.6 – 77.3	76.67	57.7 – 90.0	2.57	1.8 – 3.7	0.52	0.2 – 1.1
<1664.7	93.33	77.9 – 99.0	23.33	10.0 – 42.3	1.22	0.6 – 2.3	0.29	0.07 – 1.1
CI= Güven aralığı +LR =pozitif olasılık oranı ; -LR =negatif olasılık oranı. *en iyi cut-off değer								

## 5. TARTIŞMA

Bu klinik çalışmada daha önce yapılan araştırmalarda endotel disfonksiyonu, platelet adezyonu ve arterial trombüs ile ilişkilendirilen CYPA, SCUBE 1 ve PAF-1 biyobelirteçlerinin preeklampsinin tanısında kullanımı araştırıldı. Aynı zamanda bu biyobelirteçlerin preeklampsi hastalarında antepartum ve postpartum düzeyleri ölçülerek preklampsinin şiddetinde ve prognozunda potansiyel kullanımı araştırıldı. Çalışma sonuçlarımıza göre CYPA ve PAF-1'in preeklampsi tanısında kullanılabilecek biyobelirteçler olduğu tespit edildi. Fakat preeklampsili gebelerin hastalık şiddeti ve kalıcı hipertansiyon, bebek ölümü gibi kötü klinik sonuçlarına göre alt gruplar halinde incelendiğinde CYPA, SCUBE 1 ve PAF-1'in preeklampsi şiddetinin ve prognozunun tanımlanmasında rolü tespit edilemedi.

Çalışmamızın primer sonuç noktası olan preeklampsi tanısında CYPA, SCUBE 1, PAF-1 biyobelirteçlerinin değerliliğinin tespiti için gruplar arası yapılan inceleme sonucunda CYPA ve PAF-1'i preeklampsi grubunda kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlı yükseklik tespit ettik. CYPA ve PAF-1 biyobelirteçleri için hiç gebelik yaşamamış sağlıklı kadın ile sağlıklı gebe arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiş olması preeklampsi grubunda saptanan anlamlı farklılığın gebelikten bağımsız olduğunun bir kanıtıdır.

Preeklampsi hastalarında CYPA düzeyinin sağlıklı gebe ve sağlıklı kadınlara oranla yüksek bulunması preeklampsi tanısında kullanılabilecek potansiyel bir molekül olabilir. Anlamlı farklılığa birden fazla mekanizma neden olabilir. İntrasellüler bir protein olduğu bilinen CYPA, oksidatif stresin arttığı durumlara cevap olarak düz kas hücrelerinden, makrofajlardan ve plateletlerden salgılanmaktadır (7), vasküler hasara bağlı artarak endotel hücrelerin apoptozuna ve sonuç olarak endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır (9). Endotel hücreleri üzerine proinflamatuvar etkileri olup, inflamatuvar hastalıkların (ateroskleroz gibi) patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (7). CYPA'nın romatoid artrit, kanser, viral ve bakteriyel enfeksiyon hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet ve sepsiste düzeyinin yüksek tespit edilmesi inflamatuvar süreçteki rolünü desteklemektedir (145). Preeklampsi etyolojisinde endotel disfonksiyonunun ve inflamasyonun rolü ortaya konmuştur (7). CYPA hamileliğin ilk trimesterinde insan

desidual ve plasenta dokusunda tespit edilmiştir (158). Wang ve arkadaşlarının gebeler üzerinde yaptığı çalışmada CRP ile CYPA'nın pozitif korelasyon göstermesi komplike gebeliğin patofizyolojik mekanizmasının altındaki inflamatuvar sürecin CYPA'nın preeklampsideki anlamlı artışının ana mekanizması olabileceği fikrini desteklemiştir (159). Literatürde CYPA düzeyinin gestasyonel diyabet, gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsiye ek komplike gebelik gelişen kadınlarda birinci trimesterde arttığını tespit eden çalışmada CYPA'nın komplike gebelik için prediktif olduğu belirtilmiştir (159).

Çalışmamızda preeklampsili gebeler ile sağlıklı gebeler ve sağlıklı kadınlar karşılaştırıldığında PAF-1 düzeylerinde istatistiksel anlamlı yükseklik mevcuttu. Literatürde bu bulguyu destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (15, 156). PAF, plateletler, endotelial hücreler ve makrofajlar dâhil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından üretilir. Vasküler sistemde, tek tabakalı endotel hücrelerin geçirgenliğini artırır, monosit / makrofajları ve polimorfonükleer nötrofilleri (PMN) aktive eder ve düz kas hücrelerinin kasılmasını uyarır (160). Preeklampside platelet aktivasyonunda artış ve hiperkoagülopati durumu söz konusudur (14). Hem PAF hem de PAF benzeri okside fosfolipidler güçlü proinflamatuvar mediatörlerdir ve bu fosfolipitlerin üretimi ve birikimi astım, sepsis, kardiyak enfarktüs, serebral iskemi ve hipertansiyon gibi inflamatuvar hastalıkların ile ilişkilidir (12).

Çalışmamızın diğer bulgusu SCUBE 1 in preeklampsi tanısız olarak anlamlı olmadığını tespit ettik. SCUBE 1 molekülü inaktive plateletlerde depolanır ve trombin aktivasyonu ile küçük çözümlü parçalar şeklinde salgılanır ve trombüs içine katılır (150). Dai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SCUBE 1 proteinin ortalama semptomlarının başlangıcından en erken 6 saat, en geç 84 saate kadar tespit edildiği bu yüzden sensitive olmadığını tespit etmiştir (151). Preeklampsili gebelerde trofoblastik invazyonda ki bozulmalar ve maternal spiral arterin yeniden yapılanmasında ki yetersizlikler lümen içinde tromboz ve aterom plaklarının oluşmasına sebep olmakta plasental iskemi ve hipoksiyle sonuçlanmaktadır (54, 55). Preeklampside platelet agregasyon inhibitörü PGI2 azalma ve antagonisti tromboksan A2 (TXA2) konsantrasyonundaki artış gösterilmiştir (84). PGI2 ve TXA2 arasındaki bu dengesizlik trombozise ve vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Literatür çalışmalarında trombozun erken döneminde SCUBE 1 ölçülebilmektedir. Preeklampside

akut trombozun olduğu dönemi klinik gözlem ile tespit etmek zordur. Bu nedenle çalışmamızda SCUBE 1 düzeylerinde değişkenlik tespit edilememiştir. Fakat SCUBE 1'in akut trombotik hastalıklarda (akut koroner sendrom, akut iskemin stroke, akut mezenter iskemi, testis torsiyonu) iyi bir biyobelirteç olacağını gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (6, 151, 152).

Preeklampsi tanısında kullanılacak birçok biyobelirteç araştırılmıştır. VEGF, sFlt-1, PIGF, ADMA, PTX3, NO, MDA, CNP, IMA bu biyobelirteçlerden birkaçıdır (78, 79, 81, 83, 86, 89, 93, 161). Preeklampsinin karmaşık patofizyolojisi ve henüz kabul görmüş spesifik biyobelirteç tespit edilememiş olması hakkında birçok çalışmanın yapılmasına sebep olmuştur. İnflamatuar sürecin hastalığın seyrinde aktif rol alması üzerine yapılan araştırmalar IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, IFN- $\gamma$ , transforming büyüme faktör  $-\beta$  (TGF- $\beta$ ), TNF- $\alpha$ , CRP gibi birçok sitokin plazma düzeyinin preeklampside yükseldiğini tespit etmiştir (123). Preeklampsi tanısını güçlendirmek için tek parametre yerine birkaç parametrenin kombinasyonunu öneren çalışmalar mevcuttur. Schoofs ve arkadaşları PIGF, sFlt-1 VE sFlt-1/PIGF parametreleri arasında sFlt-1 / PIGF oranını tanısal değer olarak daha üstün tespit etmişlerdir (79). Jadli ve arkadaşları Copeptin, PIGF ve Annexin V mikropartikülleri kombinasyonunun preeklampsi tanısında umut verici olduğu görüşünü öne sürmüştür (162).

Çalışmamızın sekonder sonlanım noktalarından biri olan preeklampsi grubunda antepartum ve postpartum CYPA, SCUBE 1, PAF-1 biyobelirteçlerinin değişkenliğinin tespiti için yapılan inceleme sonucunda CYPA'nın postpartum dönemde istatistiksel anlamlı azaldığını; PAF-1 ve SCUBE 1 değerlerinde anlamlı farklılık olmadığını tespit ettik.

CYPA düzeyinin antepartum döneme kıyasla postpartum dönemde azalması preeklampsi patofizyolojisinde yer alan endotel disfonksiyon ve inflamasyon sürecinin doğumda plasentanın maternadan uzaklaştırılması ile son bulduğunu ve CYPA düzeyinin hızla gerilediğini göstermektedir.

Preeklampsi hastalarında postpartum PAF-1 değerinde azalma olmasına rağmen istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Literatür incelendiğinde preeklampsi hastalarının serum incelemelerinde PAF inhibisyonunda azalma tespit edilirken plasental trofoblastlarda PAF'ı inaktive eden PAF-AH aktivitesi yüksek

bulunmuştur (15, 155). Doğumla birlikte plasentanın maternadan uzaklaştırılması ile PAF inhibisyonuna sebep olan plasentada bulunan PAH-AH kaybının PAF serum düzeyinde beklenen gerilemeyi azalttığı şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızın sekonder sonlanım noktalarından bir diğeri olan preeklampsi şiddetinin tayininde CYPA, SCUBE 1 ve PAF-1 biyobelirteçlerinin rolünün tespiti için yapılan incelemede şiddetli preeklampsi ve şiddetli olmayan preeklampsi grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi. Karşılaştırılan gruplardaki hasta sayısının düşük olması nedeniyle yaptığımız analiz sonuçları olumsuz etkilenmiş olabilir, değerlendirme yaparken bunu göz önünde bulundurmak gerekir.

Çalışmamızın sekonder sonlanım noktalarından sonuncusu olan preeklampsi prognoz tayininde CYPA, SCUBE 1 ve PAF-1 biyobelirteçlerinin rolünün tespiti için yapılan incelemede fetal ölüm ve postpartum hipertansiyonu kötü klinik sonlanım parametresi olarak belirledik ve yaptığımız incelemede istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi. Fetal ölüm gerçekleşen ve postpartum hipertansiyon tanısı alan hasta sayılarının düşük olması çalışma sonuçlarını olumsuz etkilemiş olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Preeklampsi gelişimini erken dönemde tespit etmek kadar hastalığın şiddetini, prognozunu ön görmek de önemlidir. Literatürde preeklampsi şiddeti ve prognozu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma yer almaktadır. Wibowo ve arkadaşlarının 23 şiddetli preeklampsi ile 16 sağlıklı gebeyi karşılaştırdığı çalışmada CYPA düzeyi şiddetli preeklampsi grubunda yüksek bulunmuş fakat çalışmamızın bulguları ışığında preeklampsi şiddetinde ve prognozunda gruplar arası anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (163). Endotel hücre spesifik molekülü 1 (ESM-1) olarak da adlandırılan Endocan için yapılan çalışmada şiddetli preeklampsili gebelerin serumlarındaki düzeylerinin hafif preeklampsili hastalardan anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit edildi ve hastalığın şiddeti ile ilişkili bulundu (164). Masoura ve arkadaşları preeklampsi ve neonatal morbidite araştırmasında sFlt -1 ile geç preterm ve VLBW arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada PIGF ve VEGF düşük serum konsantrasyonu ile geç preterm ve yenidoğan yoğun bakıma kabul arasında eğilim gözlenmiştir (165).



### **Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Çalışmamızda birtakım kısıtlılıklar bulunmaktadır. Bunlardan birincisi çalışma süresinin sınırlı olması nedeniyle toplanan hasta sayısının düşük olmasıdır. İkinci kısıtlılığımız ise hastaneye başvuran preeklampsi olgularında gebelerin farklı gebelik haftasında başvurmasının sonuçları etkileyebilmesidir. Üçüncü kısıtlılığımız kötü klinik sonlanım parametrelerimizin başvuran gebelerde çok az sayıda meydana gelmesi araştırdığımız biyokimyasal parametrelerle olan ilişkisinin anlamsız çıkmasına neden olma ihtimalidir.



## 6. SONUÇLAR

CYPA ve PAF-1 preeklampsi tanısında kullanılabilir biyobelirteçlerdir. Fakat klinik pratikte preeklampsi tanı, şiddet ve prognoz belirlenmesinde kullanılabilmesi için daha büyük hasta sayılarıyla yapılmış klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

SCUBE 1 biyobelirtecinin preeklampsi tanı, şiddet, prognoz tayininde rolü tespit edilmemiştir.



## 7. KAYNAKLAR

1. American College of O, Gynecologists, Task Force on Hypertension in P. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122-31.
2. Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, Herbst MA, Meyers JA, Hankins GD. Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(1):36 e1-5; discussion 91-2 e7-11.
3. Tannetta DS, Hunt K, Jones CI, Davidson N, Coxon CH, Ferguson D, et al. Syncytiotrophoblast Extracellular Vesicles from Pre-Eclampsia Placentas Differentially Affect Platelet Function. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142538.
4. Tu CF, Yan YT, Wu SY, Djoko B, Tsai MT, Cheng CJ, et al. Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE 1. *J Biol Chem.* 2008;283(18):12478-88.
5. Turkmen S, Sahin A, Gunaydin M, Sahin S, Mentese A, Turedi S, et al. The value of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein-1 (SCUBE 1) in the diagnosis of pulmonary embolism: a preliminary study. *Acad Emerg Med.* 2015;22(8):922-6.
6. Turedi S, Tatli O, Alver A, Karaguzel E, Karaca Y, Turkmen S, et al. The Diagnostic Value of Plasma SCUBE 1, a Novel Biomarker of Platelet Activation, in Testicular Torsion: A Randomized, Controlled, Experimental Study. *Urology.* 2015;86(3):516-20.
7. Seizer P, Fuchs C, Ungern-Sternberg SN, Heinzmann D, Langer H, Gawaz M, et al. Platelet-bound cyclophilin A in patients with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction. *Platelets.* 2016;27(2):155-8.
8. Elvers M, Herrmann A, Seizer P, Munzer P, Beck S, Schonberger T, et al. Intracellular cyclophilin A is an important Ca(2+) regulator in platelets and critically involved in arterial thrombus formation. *Blood.* 2012;120(6):1317-26.
9. Tian-Tian Z, Jun-Feng Z, Heng G. Functions of cyclophilin A in atherosclerosis. *Exp Clin Cardiol.* 2013;18(2):e118-24.
10. Prescott SM, Zimmerman GA, Stafforini DM, McIntyre TM. Platelet-activating factor and related lipid mediators. *Annu Rev Biochem.* 2000;69:419-45.
11. Smith LJ. The role of platelet-activating factor in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(5 Pt 2):S100-2.
12. Karasawa K. Clinical aspects of plasma platelet-activating factor-acetylhydrolase. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1761(11):1359-72.
13. Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM. Adhesion and signaling in vascular cell-cell interactions. *J Clin Invest.* 1996;98(8):1699-702.
14. Stuart J, Kenny MW, Inglis TC. Erythrocyte filterability in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Haematol.* 1983;53(2):353-5.
15. Benedetto C, Massobrio M, Bertini E, Abbondanza M, Enrieu N, Tetta C. Reduced serum inhibition of platelet-activating factor activity in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160(1):100-4.
16. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130-7.

17. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631-44.
18. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367(9516):1066-74.
19. Campbell OM, Graham WJ, Lancet Maternal Survival Series steering g. Strategies for reducing maternal mortality: getting on with what works. *Lancet*. 2006;368(9543):1284-99.
20. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):S1-S22.
21. Bowyer L, Robinson HL, Barrett H, Crozier TM, Giles M, Idel I, et al. SOMANZ guidelines for the investigation and management sepsis in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2017;57(5):540-51.
22. Lawlor DA, Morton SM, Nitsch D, Leon DA. Association between childhood and adulthood socioeconomic position and pregnancy induced hypertension: results from the Aberdeen children of the 1950s cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2005;59(1):49-55.
23. 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;180(5):1161-8.
24. Cunningham FG, Leveno KJ, Hauth J. Hypertensive disorders in pregnancy 2001. 567-614 p.
25. Cnattingius S, Reilly M, Pawitan Y, Lichtenstein P. Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation of preeclampsia: a population-based Swedish cohort study. *Am J Med Genet A*. 2004;130A(4):365-71.
26. Benedetto C, Marozio L, Tavella AM, Salton L, Grivon S, Di Giampaolo F. Coagulation disorders in pregnancy: acquired and inherited thrombophilias. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1205:106-17.
27. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330(7491):565.
28. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2003;102(1):181-92.
29. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365(9461):785-99.
30. Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer MD, MacPherson C, et al. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(3):422-6.
31. Sibai BM, el-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155(5):1011-6.
32. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(5 Pt 1):1408-12.

33. van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(3):723-8.
34. Gaugler-Senden IP, Berends AL, de Groot CJ, Steegers EA. Severe, very early onset preeclampsia: subsequent pregnancies and future parental cardiovascular health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;140(2):171-7.
35. Dawson LM, Parfrey PS, Hefferton D, Dicks EL, Cooper MJ, Young D, et al. Familial risk of preeclampsia in Newfoundland: a population-based study. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(7):1901-6.
36. Nilsson E, Salonen Ros H, Cnattingius S, Lichtenstein P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *BJOG.* 2004;111(3):200-6.
37. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens.* 2008;2(6):484-94.
38. Zamudio S. High-altitude hypoxia and preeclampsia. *Front Biosci.* 2007;12:2967-77.
39. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(4):938-42.
40. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet.* 2001;357(9251):209-15.
41. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(5):1359-75.
42. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology.* 2003;14(3):368-74.
43. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2000;356(9237):1260-5.
44. Bramham K, Briley AL, Seed PT, Poston L, Shennan AH, Chappell LC. Pregnancy outcome in women with chronic kidney disease: a prospective cohort study. *Reprod Sci.* 2011;18(7):623-30.
45. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, McDonald S, Thabane L, Akl EA, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(11):2587-98.
46. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med.* 2001;344(12):867-72.
47. Einarsson JJ, Sangi-Haghpeykar H, Gardner MO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(5):1241-3.
48. Jivraj S, Anstie B, Cheong YC, Fairlie FM, Laird SM, Li TC. Obstetric and neonatal outcome in women with a history of recurrent miscarriage: a cohort study. *Hum Reprod.* 2001;16(1):102-6.
49. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, Norman RJ, Chan A, Dekker GA. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Lancet.* 2002;359(9307):673-4.

50. von Dadelszen P, Magee LA. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(7):642-8.
51. Moore-Maxwell CA, Robboy SJ. Placental site trophoblastic tumor arising from antecedent molar pregnancy. *Gynecol Oncol.* 2004;92(2):708-12.
52. Abi-Said D, Annegers JF, Combs-Cantrell D, Frankowski RF, Willmore LJ. Case-control study of the risk factors for eclampsia. *Am J Epidemiol.* 1995;142(4):437-41.
53. Madazli R, Somunkiran A, Calay Z, Ilvan S, Aksu MF. Histomorphology of the placenta and the placental bed of growth restricted fetuses and correlation with the Doppler velocimetry of the uterine and umbilical arteries. *Placenta.* 2003;24(5):510-6.
54. Madazli R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in pre-eclampsia. *BJOG.* 2000;107(4):514-8.
55. Vitoratos N, Hassiakos D, Iavazzo C. Molecular mechanisms of preeclampsia. *J Pregnancy.* 2012;2012:298343.
56. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod.* 2003;69(1):1-7.
57. Ong SS, Baker PN, Mayhew TM, Dunn WR. Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):572-9.
58. Ilekis JV, Reddy UM, Roberts JM. Preeclampsia--a pressing problem: an executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Reprod Sci.* 2007;14(6):508-23.
59. Than NG, Balogh A, Romero R, Karpati E, Erez O, Szilagyi A, et al. Placental Protein 13 (PP13) - A Placental Immunoregulatory Galectin Protecting Pregnancy. *Front Immunol.* 2014;5:348.
60. Anderson UD, Olsson MG, Kristensen KH, Akerstrom B, Hansson SR. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia. *Placenta.* 2012;33 Suppl:S42-7.
61. Allen RE, Rogozinska E, Cleverly K, Aquilina J, Thangaratnam S. Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;182:194-201.
62. Wright A, Guerra L, Pellegrino M, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum PAPP-A and free beta-hCG at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(6):762-7.
63. Zygmunt M, Herr F, Keller-Schoenwetter S, Kunzi-Rapp K, Munstedt K, Rao CV, et al. Characterization of human chorionic gonadotropin as a novel angiogenic factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(11):5290-6.
64. Sedigheh a, Fatemeh vr, Fatemeh t. CA-125 in normal pregnancy and threatened abortion. *Iranian Journal of Reproductive Medicine.* 2007;5:57-60.
65. Schmidt T, Rein DT, Foth D, Eibach HW, Kurbacher CM, Mallmann P, et al. Prognostic value of repeated serum CA 125 measurements in first trimester pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;97(2):168-73.

66. Cebesoy FB, Balat O, Dikensoy E, Kalayci H, Ibar Y. CA-125 and CRP are elevated in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28(2):201-11.
67. Osanyin GE, Okunade KS, Ayotunde Oluwole A. Association between serum CA125 levels in preeclampsia and its severity among women in Lagos, South-West Nigeria. *Hypertens Pregnancy*. 2018;37(2):93-7.
68. Ozat M, Kanat-Pektas M, Yenicesu O, Gungor T, Danisman N, Mollamahmutoglu L. Serum concentrations of CA-125 in normal and preeclamptic pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(3):607-12.
69. Volhard F. Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen : (Bright'sche Krankheit): Berlin : Verlag von Julius Springer; 1918.
70. Landesman R, Douglas RG, Holze E. The bulbar conjunctival vascular bed in the toxemias of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1954;68:170-83.
71. Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, Brichant JF, Pignon MR, Noel A, et al. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5555-63.
72. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111(5):649-58.
73. Lasseby AT, Wilson JB. Trends in maternal mortality in Korle Bu Teaching Hospital, 1984–1994. *Ghana Med J*. 1998;32:910-6.
74. Varughese B, Bhatla N, Kumar R, Dwivedi SN, Dhingra R. Circulating angiogenic factors in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Natl Med J India*. 2010;23(2):77-91.
75. Yelumalai S, Muniandy S, Zawiah Omar S, Qvist R. Pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: levels of angiogenic factors in malaysian women. *J Clin Biochem Nutr*. 2010;47(3):191-7.
76. Masuyama H, Nakatsukasa H, Takamoto N, Hiramatsu Y. Correlation between soluble endoglin, vascular endothelial growth factor receptor-1, and adipocytokines in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2672-9.
77. George EM, Granger JP. Recent insights into the pathophysiology of preeclampsia. *Expert Rev Obstet Gynecol*. 2010;5(5):557-66.
78. Adu-Bonsaffoh K, Antwi DA, Gyan B, Obed SA. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia in Ghanaian women. *BMC Physiol*. 2017;17(1):5.
79. Schoofs K, Grittner U, Engels T, Pape J, Denk B, Henrich W, et al. The importance of repeated measurements of the sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Perinat Med*. 2014;42(1):61-8.
80. Huang LT, Hsieh CS, Chang KA, Tain YL. Roles of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in pregnancy and fetal programming. *Int J Mol Sci*. 2012;13(11):14606-22.
81. Cetin I, Cozzi V, Pasqualini F, Nebuloni M, Garlanda C, Vago L, et al. Elevated maternal levels of the long pentraxin 3 (PTX3) in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(5):1347-53.

82. Garlanda C, Maina V, Cotena A, Moalli F. The soluble pattern recognition receptor pentraxin-3 in innate immunity, inflammation and fertility. *J Reprod Immunol*. 2009;83(1-2):128-33.
83. Garg P, Jaryal AK, Kachhawa G, Deepak KK, Kriplani A. Estimation of asymmetric dimethylarginine (ADMA), placental growth factor (PLGF) and pentraxin 3 (PTX 3) in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2018.
84. Walsh SW. Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;152(3):335-40.
85. Conrad KP, Vernier KA. Plasma level, urinary excretion, and metabolic production of cGMP during gestation in rats. *Am J Physiol*. 1989;257(4 Pt 2):R847-53.
86. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Crisafulli A, Ientile R, Buemi M, et al. Neurokinin B and nitric oxide plasma levels in pre-eclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *BJOG*. 2004;111(10):1046-50.
87. Morris NH, Eaton BM, Dekker G. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103(1):4-15.
88. Cindrova-Davies T. Gabor Than Award Lecture 2008: pre-eclampsia - from placental oxidative stress to maternal endothelial dysfunction. *Placenta*. 2009;30 Suppl A:S55-65.
89. Genc H, Uzun H, Benian A, Simsek G, Gelisgen R, Madazli R, et al. Evaluation of oxidative stress markers in first trimester for assessment of preeclampsia risk. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(6):1367-73.
90. D'Souza V, Rani A, Patil V, Pisal H, Randhir K, Mehendale S, et al. Increased oxidative stress from early pregnancy in women who develop preeclampsia. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(2):225-32.
91. Sharma JB, Sharma A, Bahadur A, Vimala N, Satyam A, Mittal S. Oxidative stress markers and antioxidant levels in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;94(1):23-7.
92. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev*. 2006;27(1):47-72.
93. Espiner EA, Prickett TC, Taylor RS, Reid RA, McCowan LM. Effects of pre-eclampsia and fetal growth restriction on C-type natriuretic peptide. *BJOG*. 2015;122(9):1236-43.
94. Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Nakashima A, Shiozaki A. Inadequate tolerance induction may induce pre-eclampsia. *J Reprod Immunol*. 2007;76(1-2):30-9.
95. Redman CW, Sargent IL. Circulating microparticles in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Placenta*. 2008;29 Suppl A:S73-7.
96. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med*. 2007;28(2):192-209.
97. Fournie A. [Pathophysiology of preeclampsia: some recent data]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2012;41(4):313-7.
98. Sutherland A, Cooper DW, Howie PW, Liston WA, MacGillivray I. The incidence of severe pre-eclampsia amongst mothers and mothers-in-law of pre-eclamptics and controls. *Br J Obstet Gynaecol*. 1981;88(8):785-91.



99. Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93(9):898-908.
100. Arngrimsson R, Bjornsson S, Geirsson RT, Bjornsson H, Walker JJ, Snaedal G. Genetic and familial predisposition to eclampsia and pre-eclampsia in a defined population. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97(9):762-9.
101. Cincotta RB, Brennecke SP. Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998;60(1):23-7.
102. Buurma AJ, Turner RJ, Driessen JH, Mooyaart AL, Schoones JW, Bruijn JA, et al. Genetic variants in pre-eclampsia: a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2013;19(3):289-303.
103. McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, Goldstein DB, Little J, Ioannidis JP, et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet.* 2008;9(5):356-69.
104. Kramer MS, Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(4):CD000032.
105. Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS, Group AS. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med.* 2006;354(17):1796-806.
106. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):639-49.
107. Rayman MP, Bode P, Redman CW. Low selenium status is associated with the occurrence of the pregnancy disease preeclampsia in women from the United Kingdom. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(5):1343-9.
108. Vanderlelie J, Venardos K, Perkins AV. Selenium deficiency as a model of experimental pre-eclampsia in rats. *Reproduction.* 2004;128(5):635-41.
109. Sanchez-Ramos L, Briones DK, Kaunitz AM, Delvalle GO, Gaudier FL, Walker CD. Prevention of pregnancy-induced hypertension by calcium supplementation in angiotensin II-sensitive patients. *Obstet Gynecol.* 1994;84(3):349-53.
110. Hofmeyr GJ, Roodt A, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation to prevent pre-eclampsia--a systematic review. *S Afr Med J.* 2003;93(3):224-8.
111. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med.* 1997;337(2):69-76.
112. Hofmeyr GJ, Belizan JM, von Dadelszen P, Calcium, Pre-eclampsia Study G. Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary. *BJOG.* 2014;121(8):951-7.
113. DerSimonian R, Levine RJ. Resolving discrepancies between a meta-analysis and a subsequent large controlled trial. *JAMA.* 1999;282(7):664-70.
114. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(8):CD001059.
115. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet.* 1999;354(9181):810-6.

116. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):CD004227.
117. Secher NJ, Olsen SF. Fish-oil and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97(12):1077-9.
118. Sorensen JD, Olsen SF, Pedersen AK, Boris J, Secher NJ, FitzGerald GA. Effects of fish oil supplementation in the third trimester of pregnancy on prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(3 Pt 1):915-22.
119. Akbari S, Khodadadi B, Ahmadi SAY, Abbaszadeh S, Shahsavari F. Association of vitamin D level and vitamin D deficiency with risk of preeclampsia: A systematic review and updated meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(2):241-7.
120. Hypponen E, Cavadino A, Williams D, Fraser A, Vereczkey A, Fraser WD, et al. Vitamin D and pre-eclampsia: original data, systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab.* 2013;63(4):331-40.
121. Swellam M, Samy N, Wahab SA, Ibrahim MS. Emerging role of endothelial and inflammatory markers in preeclampsia. *Dis Markers.* 2009;26(3):127-33.
122. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation.* 2002;9(3):147-60.
123. Jonsson Y, Ruber 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.* 2006;70(1-2):83-91.
124. Lamarca B, Speed J, Ray LF, Cockrell K, Wallukat G, Dechend R, et al. Hypertension in response to IL-6 during pregnancy: role of AT1-receptor activation. *Int J Interferon Cytokine Mediat Res.* 2011;2011(3):65-70.
125. Sacks GP, Redman CW, Sargent IL. Monocytes are primed to produce the Th1 type cytokine IL-12 in normal human pregnancy: an intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol.* 2003;131(3):490-7.
126. Thompson RS, Trudinger BJ, Cook CM. A comparison of Doppler ultrasound waveform indices in the umbilical artery--I. Indices derived from the maximum velocity waveform. *Ultrasound Med Biol.* 1986;12(11):835-44.
127. Stuart B, Drumm J, FitzGerald DE, Duignan NM. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87(9):780-5.
128. Gosling RG, King DG. Ultrasonic angiography. In: Adamson L, Hascus AW, editors. *Arteries and Veins.* Edinburgh: Churchill Livingstone 1975. p. 61-98.
129. Pourcelot L, editor *Velocimetre ultrasonare doppler.* INSERM; 1974; paris, france.
130. Onderoglu L, Deren O. Doppler ultrason, fetal fizyoloji ve klinik uygulama. In: Yuksel A, editor. *Obstetrik ve jinekolojide sonografi 2000.* p. 251-83.
131. Campbell S, Pearce JM, Hackett G, Cohen-Overbeek T, Hernandez C. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1986;68(5):649-53.
132. Fleischer AC, Andreotti RF. Color Doppler sonography in obstetrics and gynecology. *Expert Rev Med Devices.* 2005;2(5):605-11.

133. Bude RO, Rubin JM, Adler RS. Power versus conventional color Doppler sonography: comparison in the depiction of normal intrarenal vasculature. *Radiology*. 1994;192(3):777-80.
134. Dixon HG, Robertson WB. A study of the vessels of the placental bed in normotensive and hypertensive women. *J Obstet Gynaecol Br Emp*. 1958;65(5):803-9.
135. Lee W, Bendick P, Best AM, Kozlowski N, Kirk JS, Comstock CH. Time-domain ultrasonography during pregnancy. *J Ultrasound Med*. 1994;13(6):457-63.
136. Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen GK, Maltau JM, Kiserud T. Reference ranges for serial measurements of umbilical artery Doppler indices in the second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(3):937-44.
137. Harman CR, Baschat AA. Comprehensive assessment of fetal wellbeing: which Doppler tests should be performed? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003;15(2):147-57.
138. Mires GJ, Christie AD, Leslie J, Lowe E, Patel NB, Howie PW. Are 'notched' uterine arterial waveforms of prognostic value for hypertensive and growth disorders of pregnancy? *Fetal Diagn Ther*. 1995;10(2):111-8.
139. Satoh K, Shimokawa H, Berk BC. Cyclophilin A: promising new target in cardiovascular therapy. *Circ J*. 2010;74(11):2249-56.
140. Satoh K, Matoba T, Suzuki J, O'Dell MR, Nigro P, Cui Z, et al. Cyclophilin A mediates vascular remodeling by promoting inflammation and vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation*. 2008;117(24):3088-98.
141. Taguchi I, Abe S, Inoue T. Cyclophilin A is a promising predictor of coronary artery disease. *Circ J*. 2013;77(2):321-2.
142. Jin ZG, Melaragno MG, Liao DF, Yan C, Haendeler J, Suh YA, et al. Cyclophilin A is a secreted growth factor induced by oxidative stress. *Circ Res*. 2000;87(9):789-96.
143. Arora K, Gwinn WM, Bower MA, Watson A, Okwumabua I, MacDonald HR, et al. Extracellular cyclophilins contribute to the regulation of inflammatory responses. *J Immunol*. 2005;175(1):517-22.
144. Xu Q, Leiva MC, Fischkoff SA, Handschumacher RE, Lyttle CR. Leukocyte chemotactic activity of cyclophilin. *J Biol Chem*. 1992;267(17):11968-71.
145. Nigro P, Pompilio G, Capogrossi MC. Cyclophilin A: a key player for human disease. *Cell Death Dis*. 2013;4:e888.
146. Jin ZG, Lungu AO, Xie L, Wang M, Wong C, Berk BC. Cyclophilin A is a proinflammatory cytokine that activates endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(7):1186-91.
147. Yang RB, Ng CK, Wasserman SM, Colman SD, Shenoy S, Mehraban F, et al. Identification of a novel family of cell-surface proteins expressed in human vascular endothelium. *J Biol Chem*. 2002;277(48):46364-73.
148. Grimmond S, Larder R, Van Hateren N, Siggers P, Hulsebos TJ, Arkell R, et al. Cloning, mapping, and expression analysis of a gene encoding a novel mammalian EGF-related protein (SCUBE 1). *Genomics*. 2000;70(1):74-81.
149. Grimmond S, Larder R, Van Hateren N, Siggers P, Morse S, Hacker T, et al. Expression of a novel mammalian epidermal growth factor-related gene during mouse neural development. *Mech Dev*. 2001;102(1-2):209-11.

150. Tu CF, Su YH, Huang YN, Tsai MT, Li LT, Chen YL, et al. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE 1 in human platelets. *Cardiovasc Res.* 2006;71(3):486-95.
151. Dai DF, Thajeb P, Tu CF, Chiang FT, Chen CH, Yang RB, et al. Plasma concentration of SCUBE 1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(22):2173-80.
152. Turkmen S, Mentese S, Mentese A, Sumer AU, Saglam K, Yulug E, et al. The value of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 and oxidative stress parameters in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Acad Emerg Med.* 2013;20(3):257-64.
153. Turkmen S, Eryigit U, Karaca Y, Mentese A, Sumer UA, Yulug E, et al. Diagnostic value of plasma signal peptide-Cub-Egf domain-containing protein-1 (SCUBE 1) in an experimental model of acute ischemic stroke. *Am J Emerg Med.* 2015;33(2):262-5.
154. Maki N, Magness RR, Miyaura S, Gant NF, Johnston JM. Platelet-activating factor-acetylhydrolase activity in normotensive and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(1 Pt 1):50-4.
155. Gu Y, Burlison SA, Wang Y. PAF levels and PAF-AH activities in placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *Placenta.* 2006;27(6-7):744-9.
156. Rowland BL, Vermillion ST, Roudebush WE. Elevated circulating concentrations of platelet activating factor in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(4):930-2.
157. Castro Faria Neto HC, Stafforini DM, Prescott SM, Zimmerman GA. Regulating inflammation through the anti-inflammatory enzyme platelet-activating factor-acetylhydrolase. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005;100 Suppl 1:83-91.
158. Meier U, Beier-Hellwig K, Klug J, Linder D, Beier HM. Identification of cyclophilin A from human decidual and placental tissue in the first trimester of pregnancy. *Hum Reprod.* 1995;10(5):1305-10.
159. Wang ZH, Sun SY, Chen QN, Li YY, Cai XH. The first-trimester maternal serum cyclophilin A concentrations in women with complicated pregnancy as preeclampsia. *Clin Chim Acta.* 2018;484:105-10.
160. Montrucchio G, Alloatti G, Camussi G. Role of platelet-activating factor in cardiovascular pathophysiology. *Physiol Rev.* 2000;80(4):1669-99.
161. Seshadri Reddy V, Munikumar M, Duggina P, Varma N. A diagnostic test accuracy meta-analysis of maternal serum ischemia-modified albumin for detection of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018:1-9.
162. Jadli A, Ghosh K, Satoskar P, Damania K, Bansal V, Shetty S. Combination of copeptin, placental growth factor and total annexin V microparticles for prediction of preeclampsia at 10-14 weeks of gestation. *Placenta.* 2017;58:67-73.
163. Wibowo N, Kurniawan RH, Irwinda R, Prameswari N. Maternal and cord blood cyclophilin A in severe preeclampsia and normal pregnancy and its correlation with vitamin D and zinc. *Hypertens Pregnancy.* 2017;36(4):283-7.
164. Cakmak M, Yilmaz H, Baglar E, Darcin T, Inan O, Aktas A, et al. Serum levels of endocan correlate with the presence and severity of pre-eclampsia. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38(2):137-42.

165. Masoura S, Kalogiannidis I, Makedou K, Theodoridis T, Koiou K, Gerou S, et al. Biomarkers of endothelial dysfunction in preeclampsia and neonatal morbidity: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;175:119-23.



## 8. EKLER



