

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREEKLAMPSİ TANISI KONULAN HASTALARIN
MATERNAL VE PLASENTAL SERUM KALPROTEKTİN
SEVİYELERİNİN KLİNİK ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ERTAN YURTTAŞ

DANIŞMANI
PROF. DR. SÜLEYMAN ERKAN ALATAŞ

DENİZLİ 2020

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREEKLAMPSİ TANISI KONULAN HASTALARIN
MATERNAL VE PLASENTAL SERUM KALPROTEKTİN
SEVİYELERİNİN KLİNİK ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ERTAN YURTTAŞ

DANIŞMANI
PROF. DR. SÜLEYMAN ERKAN ALATAŞ

DENİZLİ 2020

ONAY SAYFASI

Prof.Dr. S Erkan ALATAŞ danışmanlığında **Dr. Ertan YURTTAŞ** tarafından yapılan “**PREEKLAMPSİ TANISI KONULAN HASTALARIN MATERNAL VE PLASENTAL SERUM KALPROTEKTİN SEVİYELERİNİN KLİNİK ÖNEMİ**” başlıklı tez çalışması 03.06.2020 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda **TIPTA UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım

Tarih:

....Dr.

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalışmada bilgi ve deneyimlerini paylaştan tez danışmanım sayın Prof. Dr. S. Erkan ALATAŞ 'a ve tez hazırlama döneminde destek olan sayın Doç. Dr. Ö. Tolga GÜLER' e;

Pamukkale Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 4 yıllık eğitim süreci boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen bölüm hocalarımız sayın Prof. Dr. İ. Veysel FENKÇİ' ye, Prof. Dr. Babür KALELİ' ye, Doç. Dr. Özer ÖZTEKİN' e, Dr. Öğr. Üyesi Cihan KABUKÇU' ya, Dr. Öğr. Üyesi Derya KILIÇ' a, Dr. Öğr. Üyesi Özlem KOŞAR CAN' a, Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Seçil ÖZBAN' a Dr. Öğr. Üyesi Ümit ÇABUŞ' a ve Dr. Öğr. Üyesi Soner GÖK' e;

Bölümde birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarım; Dr. Ayhan ATIGAN' a, Dr. Serkan KARAYİĞİT' e, Dr. İlyas TURAN' a, Dr. Onur TÜRKMEN' e, Dr. Nilhan ÖZEN' e, Dr. Esra POTA' ya, Dr. Atike Büşra KOYU' ya, Dr. Ekrem ÇİFTÇİ' ye, Dr. Elif AVŞAROĞLU' na, Dr. Füsun YÜKSEL' e, Dr. Mübetcel OCAK TURGUT' a, Dr. Gülşah ÇETİNDARI' ya, Dr. Ertan KARAMAN' a ve Dr. Deniz Aydın CEYLAN' a;

Uzun geçen çalışma saatlerinde kahvelerini esirgemeyen bölüm sekreterlerimiz Fatma YILMAZ ÖZTÜRK, Lütfiye KARAGÖZ ve tüm personel arkadaşlarıma ayrı ayrı çok teşekkür ederim.

Dr. Ertan YURTTAŞ

DENİZLİ, 2020

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	I
ONAY SAYFASI.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
ÖZET.....	IX
SUMMARY.....	X
1.TEZ METNİ GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. GEBELİK VE HİPERTANSİF HASTALIKLAR.....	4
2.1.1. Gebelik ve Kronik Hipertansiyon.....	4
2.1.2. Gestasyonel Hipertansiyon.....	4
2.1.3. Preeklampsi.....	4
2.1.4. Kronik Hipertansiyona Süperempoze Preeklampsi	5
2.1.5. Eklampsi.....	5
2.2. PREEKLAMPSİ	
2.2.1 Preeklampsi Tanım.....	6
2.2.2 Preeklampsi İnsidans ve Risk Faktörleri.....	7
2.2.3. Preeklampsi Etyoloji.....	8
2.2.4. Preeklampsi Patogenez.....	11
2.2.5. Preeklampsinin Sistemik Etkileri.....	12
2.2.6. Şiddetli Preeklampsi.....	15
2.2.7. HELLP Sendromu.....	15
2.2.8. Preeklampsi Yönetimi ve Tedavisi.....	16
2.2.9. Preeklampsinin Komplikasyonları ve Uzun Dönem Sonuçları...	17
2.3. KALPROTEKTİN.....	18

3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
4.BULGULAR.....	23
5.TARTIŞMA.....	28
6.SONUÇ.....	33
KAYNAKLAR.....	34

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACOG:	The American Congress of Obstetricians and Gynecologists
AFAS:	Anti Fosfolipit Antikor Sendromu
ALT:	Alanin Aminotransferaz
AST:	Aspartat Aminotransferaz
DIC:	Dissemine İnvasküler Koagulasyon
DKB:	Diyastolik Kan Basıncı
GFR:	Glomeruler Filtrasyon Oranı
HELLP:	Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet
IUGR:	IntraUterine Growth Restriction
PIGF:	Plasental Growth Faktör
PRES:	Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu
PG I2:	Prostaglandin I2
sEng:	Soluble Endoglin
sFLT-1:	Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1
SKB:	Sistolik Kan Basıncı
TGF-B1:	Transforming Growth Factor-Beta 1
VEGF:	Vasküler Endotelyal Growth Factor
YÜT:	Yardımcı Üreme Teknikleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1: Anormal Tofoblast İnvazyon	9
Şekil 2: Preeklampsi Patofizyolojisi	12
Şekil 3: Kalprotektinin Yapısı	19
Şekil 4: S100 protein Ailesinin İnflamasyondaki Rolü	21
Şekil 5: Kontrol ve preeklampsi grubunda maternal ortalama kalprotektin seviyelerinin karşılaştırılması	24
Şekil 6: Kontrol ve preeklampsi grubunda kordon kanı ortanca kalprotektin seviyelerinin karşılaştırılması	24
Şekil 7: Gestasyonel hafta ile maternal kalprotektin seviyesi arasındaki ilişki	25
Şekil 8: Proteinüri miktarı ile maternal kalprotektin seviyesi arasındaki ilişki	25
Şekil 9: Sistolik tansiyon ile maternal kalprotektin seviyesi arasındaki ilişki	26
Şekil 10: Diastolik tansiyon ile maternal kalprotektin seviyesi arasındaki ilişki	26
Şekil 11: Serum Ürik asit seviyesi ile maternal kalprotektin seviyesi arasındaki ilişki	27
Şekil 12: Preeklampsi ve aşırı inflamasyon ilişkisi	31

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Preeklampsia tanı kriterleri	7
Tablo 2: Preeklampsia risk faktörleri	8
Tablo 3: Preeklampsia ile ilişkili genler	11
Tablo 4: Preeklampside görülen koagülasyon değişiklikleri	13
Tablo 5: Şiddetli preeklampsia tanı kriterleri	15
Tablo 6: Preeklampsia komplikasyonları	18
Tablo 7: Kalprotektinin biyolojik etkileri	20
Tablo 8: Kontrol ve preeklampsia grubunun temel karakteristiklerinin Karşılaştırılması	23

ÖZET

Preeklampsi tanısı konulan hastaların maternal ve plasental serum kalprotektin seviyelerinin klinik önemi

Dr. Ertan Yurttaş

Preeklampsi tüm dünyada, gebeliklerde en önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Tüm gebeliklerin %5-10 unu komplike etmektedir. Kalprotektin granüositlerin ve mononükleer fagositlerin aktivasyonu için spesifik olmayan bir marker olarak kullanılabilen kalsiyum-çinko bağlayıcı heterokompleks proteindir. Enflamatuvar durumların teşhisi için kalprotektin kullanılabilir. Enflamatuvar durumların teşhisi için kalprotektin kullanılabilir.

Bu çalışmanın amacı preeklampsi gebeliklerde kalprotektin düzeyleri ile klinik bulgular arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

Pamukkale üniversitesine başvurarak preeklampsi tanısı alan 32 preeklampsi hastası ve 30 sağlıklı gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalardan alınan venöz kan santrifüj edildikten sonra kalprotektin düzeyleri ELISA ile ölçülmüştür. Kontrol ve preeklampsi grubu maternal yaş, gebelik haftası ve fetal ağırlık açısından birbirine benzer idi. Preeklampsi grubundaki kalprotektin seviyeleri ($2,71 \pm 1,16$) kontrol grubundakilerden ($1,15 \pm 0,68$) anlamlı şekilde yüksek idi ($p < 0,001$). Fetal kordon kanındaki kalprotektin değerlendirilmesi ise iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Maternal serum kalprotektin ile gebelik haftası, 24 saatlik proteinüri, ve ürik asit seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmaz iken (sırası ile $p = 0,351, 0,150, 0,263$), sistolik ve diastolik tansiyonun kalprotektin seviyeleri ile anlamlı bir korelasyon gösterdiği saptandı. (korelasyon katsayısı sırası ile: $0,429, p=0,001; 0,295, p=0,022$)

Sonuç olarak preeklampsi kadınlarda serum kalprotektinin seviyesi anlamlı ölçüde artmaktadır. Bu artış proteinürinin derecesi ile korele değildir.

Anahtar kelimeler: Preeklampsi, Kalprotektin, Kalgranulin

SUMMARY

Clinical significance of maternal and placental serum calprotectin levels in patients diagnosed with preeclampsia

Dr. Ertan Yurttas

Preeclampsia is a worldwide leading cause of morbidity and mortality in pregnancy. It complicates 5-10% of all pregnancies. Calprotectin is a calcium and zinc binding heterocomplex protein that could be used as a nonspecific marker for activation of granulocytes and mononuclear phagocytes. Calprotectin has been proposed for the diagnosis of inflammatory conditions.

The aim of this study is to determine the association between of calprotectin levels in the preeclamptic pregnancies and clinic findings.

Overall 32 preeclamptic women and 30 controls were by applying to Pamukkale University included to the study. After the venous blood taken from the patients was centrifuged, the calprotectin levels were measured by ELISA. Two groups were comparable with respect to maternal age, gestational age and fetal weight. Maternal serum calprotectin levels were significantly higher in the preeclampsia group (2.71 ± 1.16) compared to control group (1.15 ± 0.68) ($p < 0.001$). Calprotectin levels in the cord blood were however similar in the two groups ($p > 0.05$). Maternal serum calprotectin level was correlated with gestational age, 24 hour proteinuria level, and uric acid level ($p = 0.351, 0.150, \text{ and } 0.263$, respectively). On the other hand systolic and diastolic blood pressure were significantly correlated with maternal calprotectin levels ($r = 0.429, p = 0.001$ and $r = 0.295, p = 0.022$, respectively).

In conclusion, serum calprotectin is significantly increased in women with preeclampsia. This increase is not correlated with the degree of proteinuria.

Key words: Preeclampsia, Calprotectin, Calgranulin

1.GİRİŞ

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra başlayan yüksek tansiyon ve çeşitli organ tutulumu ile karakterize ve gebelikde sık karşılaşılan multisistemik bir hastalıktır. İnsidansı % 5-10 arasında değişmektedir. (1,2) Preeklampsi neredeyse her organ sistemini etkileyebilmektedir. Preeklampsi dünyada maternal perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. (3-5) Doğum öncesi takiplerde, gebelerde preeklampsi belirtilerinin gelişip gelişmediğinin yakından gözlenmesi ve hastalığı sonlandırmak amacı ile doğumun gerçekleştirilmesine karşılık, halen ciddi maternal ve fetal mortalite ve morbiditeler oluşmaktadır. Yenidoğan bebeklerin karşılaştıkları sorunlardan bir kısmı doğrudan preeklampsi ile ilişkili olmasına karşılık, büyük bir kısmı hasta olan gebelerde doğumun erken başlatılması sonucu ortaya çıkan prematüriteye sekonder olarak ortaya çıkmaktadır.

Preeklampsi terimi hafif tansiyon yüksekliği ve proteinüriden; hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombosit sayısı düşüklüğü ile karakterize HELLP sendromuna ve hatta son organ yetmezliğine kadar giden durumlarla karakterize geniş bir yelpaze oluşturabilen bir hastalık grubu için kullanılır.2013 yılında The American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tarafından yapılan yeni düzenleme ile tanı kriterleri değişmiştir. Kan basıncının (KB) 140/90 ve üzerinde olmasına proteinüri veya end organ hasarından birinin eklenmesi ile tanı konulabilmektedir. Preeklampsinin risk faktörleri arasında özgeçmişde preeklampsi olması, genç ve nullipar olmak, molar gebelik ve çoğul gebelik gibi koryonik villuslara normalden fazla maruz kalmak, kronik hipertansiyon (KH) varlığı, diabetes mellitus (DM), kronik böbrek hastalıkları, Sistemik Lupus Eritematozis (SLE) veya antifosfolipid sendromu gibi otoimmün hastalıklar, 40 ve üzeri anne yaşı, iki gebelik arası sürenin 10 yıldan fazla olması, Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT), HIV, trizomi 13 ve etnisite gibi faktörler yer almaktadır. (6)

Preeklampsinin etyolojisi hala bir obstetrik bilinmezdir. Öne sürülen bazı nedenler arasında uterin spiral arterlerde yetersiz endovasküler remodeling, endotel hücre aktivasyonu, fetoplasental ve maternal dokular arasında immünolojik intolerans, anormal trofoblastik invazyon, koagülasyon anormallikleri, vasküler endotel hasarı, genetik yatkınlık, diyetle ilgili faktörler ve gebeliğin aşırı enflamatuar

değişiklikleri yer almaktadır. (7,8) Endotel hücre aktivasyonu ve disfonksiyonu da etyopatogeneze önemli bir etken oluşturmaktadır. Muhtemelen anne dolaşımına salınan plasentadan kaynaklı faktörler endotel hücre aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu faktörler damarlarda generalize bir vazospazm oluşturmakta ve sonuçta enflamatuvar süreçler aktiflenmektedir.

Preeklampside bildirilen bazı patofizyolojik bozukluklar arasında plasental iskemi, yaygın vazospazm, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile anormal hemostaz, vasküler endotelial disfonksiyon, anormal nitrik oksit (NO) ve lipit metabolizması, lökosit aktivasyonu ve sitokinler ile büyüme faktörlerindeki değişiklikler sayılabilir. (9) Bu etkenlerin sonucunda yeteri kadar dilate olamayan ve vazospazm gelişen plasental damarlarında yetmezlik gelişmektedir. Sonuçta gelişen iskemi ve hipoksik çevre inflamatuvar yanıtların aktiflenmesine katkı sağlamaktadır. Gebelikte hipertansiyon tanısı alan kadınlar akut olarak ve uzun dönemde bir çok komplikasyon ile karşılaşılır. Preeklampsinin en sık görülen komplikasyonu plasenta dekolmanında kanamaya bağlı annede Akut Tubüler Nekroza (ATN) kadar giden komplikasyonlar oluşabilir. Bu durum fetüs açısından da yüksek mortalite riski doğurabilmektedir. Uzun dönemde ise annede artmış kronik hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık (KVH), DM, metabolik sendrom, obezite, bilişsel disfonksiyon, algılama bozuklukları ve böbrek yetmezliğine kadar giden komplikasyonlar ile gelişebilir. Fetüste ise fetal büyüme kısıtlılığı ve preterm oluşturduğu durumlar başlıca komplikasyonları oluşturur.

Klinik bulgular ortaya çıkmadan tanı koyabilmek ve önlem alabilmek için preeklampsi patogenezi ile ilgili birçok çalışma yürütülmektedir. Yapılan bir çalışmada preeklampsi ve eklampsiye bağlı ölümlerin yaklaşık yarısından fazlasının önlenilebilir olduğu saptanmıştır. (10)

Kalprotektin bağışıklık sisteminin en önemli hücrelerinden olan Nötrofil lökositlerin sitoplazmalarında bol miktarda bulunan (sitoplazma proteinlerinin %60'ı) protein yapısında bir maddedir. Savunmada kullanılır, ortama bırakıldığında etrafta bulunan hücrelerin apoptozuna yol açar. Oldukça dayanıklı bir maddedir. Enzimlere karşı dirençlidir. Oda ısısında bir hafta kadar bozulmadan dayanabilir. İlk olarak 1980 yılında Fagerhol ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan kalprotektin;

L1 proteini, MRP-8/14, calgranulin ve kistik fibrozis antijeni olarak da bilinir. Nötrofil akışının bir göstergesi olan kalprotektin pek çok inflamatuvar olayda artış göstermektedir.

Literatürde preeklampsi ve sistemik inflamasyon arasındaki ilişkiyi değerlendiren pek çok çalışma sonuçları mevcuttur. Bu çalışmalarda genellikle ortak bir sonuç olarak inflamatuvar sitokinlerin preeklampsi hastalarında kontrollere göre artmış olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda inflamatuvar olaylarda seviyesi artan kalprotektinin serum düzeylerinin preeklampsiyi öngörmeye potansiyel bir belirteç olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. GEBELİK VE HİPERTANSİF HASTALIKLAR

2.1.1. Gebelik ve Kronik Hipertansiyon

Tanım olarak gebelikden önce veya gestasyonel trofoblastik hastalığa bağlanamayan 20. Gebelik haftasından önce kan basıncının $\geq 140/90$ mmHg olması ve ayrıca ilk kez 20. gebelik haftasından sonra tanısı koyulan ve postpartum 12. Haftadan sonra devam eden tansiyon yüksekliğidir. (11) Normotansif kadınlarla kıyaslandığında kronik hipertansiyonu olan kadınlarda ölüm riski 3 kat yüksek bildirilmiştir. (12) Kronik hipertansiyonu olan gebelerde tansiyon yüksekliği genellikle erken gebelikte iyileşirken ilerleyen gebelik haftalarında seyri değişkenlik gösterir ve öngörülmeyen süperempoze preeklampsi gelişebilir. Gebelerde kronik hipertansiyon olasılığını en çok artıran durum etnisite, obezite ve diyabettir. Hastanın kan basıncının 160/110 mmHg'dan yüksek olduğu durumlarda uç organ hasarını önlemek için antihipertansif tedavi önerilmektedir. (13)

2.1.2. Gestasyonel Hipertansiyon

Gebelik sırasında kan basıncının $\geq 140/90$ olması ve proteinürinin yokluğu sözkonusudur. Kan basıncı postpartum 12. haftadan önce normale döner.(14)Yani kesin tanı postpartum dönemde konur. Gebelik ve hipertansiyon denilince en sık görülen tanı gestasyonel hipertansiyondur. Gestasyonel hipertansiyonda preeklampsi gelişmez ve kan basıncı postpartum 12. haftada normale dönerse geçici hipertansiyon olarak da adlandırılır. (15) Gestasyonel hipertansiyonu olan bu kadınların %17'sinde sonradan preeklampsi gelişmektedir.(16) Genellikle gestasyonel hipertansiyon 37. gebelik haftasında ya da sonrasında ortaya çıkar ve gebelik sonuçları normotansif gebeliklerle benzerlik gösterir.

2.1.3. Preeklampsi

Tanımı 20. Gebelik haftasından sonra kan basıncının $\geq 140/90$ olması ve proteinürinin veya son organ disfonksiyonunun eşlik etmesidir.(17) Gebeliğe özgü hipertansif bir hastalıktır.(18) Kötü plasental perfüzyona neden olmakla birlikte

birden fazla organ tutulumuna sebep olabilen sistemik bir hastalık sürecidir.(19)

2013 yılı ACOG kriterlerine göre 20. Gebelik haftasından önce normal tansiyon düzeyi olan hastada 20 gebelik haftasından sonra kan basıncının $\geq 140/90$ olması ve proteinüri veya son organ hasarını gösteren fonksiyon bozukluğu varlığı olarak revize edilmiştir. Proteinüri tanımı olarak 24 saatte üriner atılımının 300 mg dan fazla veya idrarda protein/kreatinin oranının 0,3 ve büyük veya rastgele alınan bir idrar örneğinde persistan 30mg/dl (+1 dipstick) protein ve üzerinde olmasıdır. (20) İlerleyen kısımlarda detaylı olarak değinilecektir.

2.1.4. Kronik Hipertansiyona Süperempoze Preeklampsi

Tanım olarak hipertansif bir gebede 20. gebelik haftasından sonra başlayan proteinüri ve/veya multi organ hasarı ile karakterizedir. Süperempoze preeklampsi daha ağır olma eğilimindedir ve sıklıkla fetal büyüme kısıtlılığı eşlik etmektedir. Anne ve fetus açısından tek başına hipertansiyon ve preeklampsiye göre daha kötü bir prognoza sahiptir.(21) Ayrıca Süperempoze preeklampsi, preeklampsiye kıyasla daha ileri yaşlarda görülmekte ve daha erken gebelik haftalarında ortaya çıkmaktadır.

2.1.5. Eklampsi

Preeklampitik bir gebede başka bir nedenle açıklanamayan konvülsiyonların varlığı ile karakterizedir. Konvülsiyonlar tonik- klonik tarzdadır ve serebral korteks kökenlidir. ACOG 2013. Eklampsi serebral hiperperfüzyona endotel hasarının da eklenmesiyle kapiller sıvının interstisyel alana geçmesi ile oluşur. Eklampsi gelişimi özellikle son trimesterde siktir ve terme yaklaştıkça görülme sıklığı artmaktadır. Görüntüleme çalışmalarında oluşan lezyonlar Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu olarak adlandırılır. Eklampside görülen baş ağrısı ve skotomlar oksipital lobu ilgilendiren serebrovasküler hiperperfüzyondan kaynaklanmaktadır.(22)

Baş ağrısı ağrı kesicilere yanıt vermemesi ile özgündür ve MgSO₄ İnfüzyonu sonrası iyileşirler. Şiddetli vakalarda koma, bir konvülsiyondan diğerine persiste edip ölümle sonuçlanabilir. Eklampitik gebelik geçiren kadınlarda sonraki yıllarda bilişsel fonksiyonlarda azalma gelişebilmektedir. (23)

Son yıllarda prenatal bakıma ulaşımın artması, antepartum preeklampsi tanısının daha erken konması ve Magnezyum Sülfat (MgSO₄) ün profilaktik kullanımı ile postpartum eklampsi insidansı azalmıştır.(24)

2.2. PREEKLAMPSİ

2.2.1 Preeklampsi Tanım

Preeklampsi gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri/ son organ fonksiyon bozuklukları ile kendini gösteren ve gebeliğe özgü bir sendromdur. ACOG 2013 kriterlerine göre gebeliğin 20. haftasından sonra istirahat halinde en az 4 saat arayla yapılan 2 ölçümde; kan basıncının 140 ve/veya 90 mmHg ve üzerinde olması ve 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzeri protein ya da protein/kreatinin oranının 0,3 ve üzerinde olması veya diğer testler yapılamıyorsa dipstick testinde en az 1 (+) pozitif (rastgele idrar örneklemede persistan 30 mg/dL) proteinüri ve /veya organ fonksiyon bozukluklarının olmasıdır. ACOG” 2013 yılında preeklampsi tanısı için proteinüriyi zorunlu kriter olmaktan çıkarmıştır. (17)

Tansiyon yüksekliği olup proteinürisi olmadan da aşağıdakilerden (son organ disfonksiyonu olarak değerlendirilebilecek) herhangi birisinin olması durumunda preeklampsi tanısı konulur:

- Serum kreatinin >1,1 mg/dL veya iki kat yükselmesi
- Trombositopeni (<100000mm³)
- Karaciğer enzimlerinin en az iki kat yükselmesi
- Pulmoner ödem
- Serebral veya görsel bozukluklar

Tablo 1: Preeklampsi Tanı Kriterleri

Sistolik TA \geq140mmHg veya Diyastolik TA\geq90 mmHg		
Proteinüri	VEYA (sağdakilerden biri)	Trombositopeni (<100.000)
\geq300 mg/24 saat		KC fonksiyon bozukluğu(AST ve ALT de en az 2 kat artış)
\geq0,3 idrar protein/kreatinin		Böbrek fonksiyon bozukluğu Kreatin\geq 1,2 mg/dl
\geq1+ spot idrar protein		Pulmoner ödem ve siyanoz Başağrısı – görme bozukluğu

2.2.2. Preeklampsi İnsidans ve Risk Faktörleri

Preeklampsi tüm gebelerin yaklaşık %3-8'inde görülür.(25) Önceden şiddetli preeklampsi geçiren bir hastanın mevcut gebeliğinde preeklampsi olma riski %25-65 gibi yüksek oranlar rapor edilmiştir.(26) Genç ve nullipar kadınlar preeklampsi gelişimi açısından risk altındayken ileri yaştaki kadınlar kronik hipertansiyon ve süperempoze preeklampsi geliştirmeye yatkındırlar. İnsidansı etkileyen ırk, etnisite ve genetik predispozisyonudur. (27)

Tablo 2: Preeklampsi Risk Faktörleri (6,28,29,30,31)

PREEKLAMPSİ RİSK FAKTÖRLERİ	
• Preeklampsi Öyküsü	• Nulliparite
• Dekolman Öyküsü	• Kronik HT
• 40 yaş ve üzerinde anne yaşı	• Diabetes Mellitus (DM)
• Önceki Ölü Doğum Öyküsü	• SLE
• Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)	• AFAS Pozitifliği
• Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT)	• Molar Gebelik
• Vücut Kitle Endeksi (VKE) nin 30 un üzerinde olması	• HIV Pozitifliği
• Trizomi 13 (risk % 30-40)	• Çoğul Gebelik
• Düşük Sosyoekonomik Düzey	• Siyah Irk

2.2.3. Preeklampsi Etiyoloji

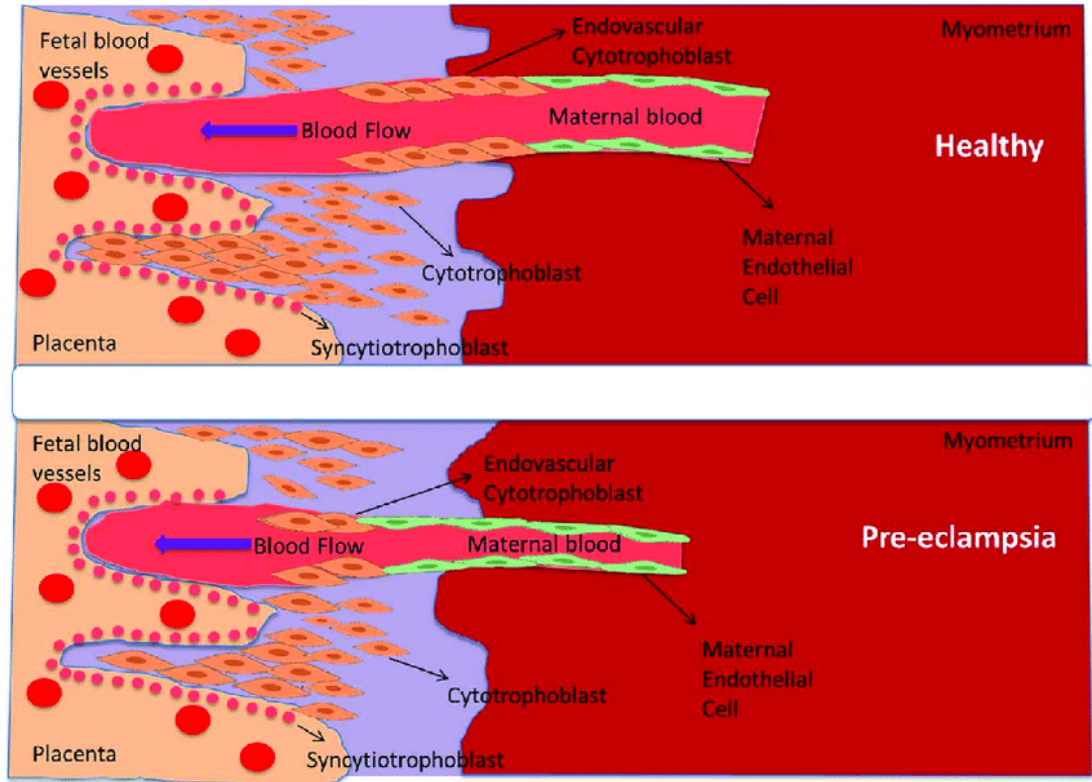
Preeklampsinin etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Preeklampsi etyolojisi hakkında üzerinde durulan 4 hipotez mevcuttur;

- 1)Uterus duvarlarına anormal trofoblastik invazyonun olduğu plasenta implantasyonu
- 2)Maternal, paternal ve fetal dokular arasındaki immünolojik toleransın uyumsuz olması
- 3)Normal gebeliğin kardiyovasküler veya inflamatuvar değişikliklerine maternal uyum bozukluğu
- 4)Kalıtıma zemin hazırlayan genlerin yanısıra epigenetik etkileri içeren genetik faktörler

2.2.3.1. Anormal Trofoblastik İnvazyon

Plasental vaskülogenez konsepsiyondan 21 gün sonra başlar. Normal implantasyon sırasında spiral arteioller trofoblastlarla invaze olarak yeniden yapılanma sürecine girerler. Trofoblastlar vasküler endotel ve müküler tabaka

yerine geçerek dilate ve düşük basınçlı damarların oluşmasına neden olurlar. İşte bu trofoblastik invazyonun yeterli olmaması preeklampsi patogenezinde en kabul gören tezdır. Bu invazyonda myometrial tabakayı tutmayan yüzeysel - inkomplet bir invazyon vardır ve bu yüksek dirençli küçük çaplı damar oluşumu ile sonuçlanır. Sonuçta azalmış perfüzyon ve hipoksik bir çevre sistemik inflamuar yanıtı başlatan plasental debrisin salınımına yol açmaktadır. (32)



Şekil 1: Anormal Trofoblast İnvazyon

2.2.3.2. İmmunolojik Faktörler

Paternal kaynaklı plasentaya ve fetal antijenlere karşı maternal immün toleransın düzensizliği preeklampsi sendromuna neden olduğu düşünülen bir başka teoridir. (33) Preeklampside nötrofiller, monositler, makrofajlar, NK hücreler, CD4+ ve CD8+ T hücreler aşırı aktivasyonu sözkonusudur. (34) Yapılan çalışmalarda preeklampside plasenta ve maternal dolaşımda inflamatuvar sitokin düzeyleri, doğal

öldürücü hücreler ve nötrofil aktivasyonunu arttığı gösterilmiştir.(35) Bdoah ve arkadaşları (2006), bu gebelerde antianjiogenik faktörlerin serum düzeylerinin de yükseldiğini göstermişlerdir. (36)

Bu faktörlerin genlerinden biri solübl Fms benzeri tirozin kinaz 1 (sFLT-1), 13. kromozom üzerindedir. Ayrıca preeklampsi gelişen gebelerde 2. trimesterde Th1 aktivitesi artmaktadır. Preeklampitik gebelerde Th-1 aktivitesinin artmış olduğu, proenflamatuar sitokinlerin salınmasına bağlı hücrel immüitenin aktive olması sonucunda sitotoksik T hücreler ve NK hücrelerin aktive olduğu düşünülmektedir. Normal gebeliklerde T-helper dengesi Th2 lehinedir. (37)

2.2.3.3. Maternal Maladaptasyon ve Endotel Hücre Aktivasyonu

Gebelikde bazı faktörlerin maternal dolaşıma salınarak vasküler endotel aktivasyonu ve disfonksiyonu uyardığı yaygın görüştür.(38,39) Preeklampsi kliniğinin yaygın endotel hücre değişikliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. İntakt endotel antikoagülan özelliklere sahiptir ve endotel hücreleri NO salgılayarak vazodilatasyon oluşturmaktadır. Zarar görmüş endotel hücreleri daha az NO üretir ve pıhtılaşmayı tetikleyen maddeler salgırlar. Ayrıca preeklampside endotelde Prostaglandin I2(PGI2) üretimi azalmış ve trombositlerden tromboksan A2 sekresyonu da artmıştır.

2.2.3.4. Genetik Faktörler

Preeklampsi multifakteriyel ve poligenik bir hastalıktır. Ward ve Taylor (2015) preeklampitik annelerin kızlarında preeklampsiye özgü riskin %20-40, kızkardeşlerde %11-37 ve ikizlerde %22-47 arasında olduğunu bulmuşlardır. (40,41) Genetik geçiş tam olarak aydınlatılamasa da kan basıncının düzenlenmesi, plasentasyon, spiral damarların yeniden yapılanması, oksidatif stres ve endotel hücre fonksiyonlarında rol alan pek çok gen preeklampsi oluşumundan sorumlu genler olarak düşünülmektedir. (42-44)

Tablo 3: Preeklampsi ile İlişkili Genler

GEN	FONKSİYON
MTHFR (C677T)	Metilen tetrahidrofolat redüktaz
F5 (Leiden)	Faktör 5
AGT (M 235 T)	Anjiotensinojen
HLA	İnsan lökosit antijen
NOS 3 (Glu 298 Asp)	Endotelial nitrik oksit
F2 (G20210 A)	Protrombin -F2
ACE (I/D İtron 16)	Anjiotensin konverting enzim
CTL A4	Sitotoksik T lenfosit ilişkili protein
LPL	Lipoprotein lipaz
SERPINE 1	Serin peptidaz inhibitör

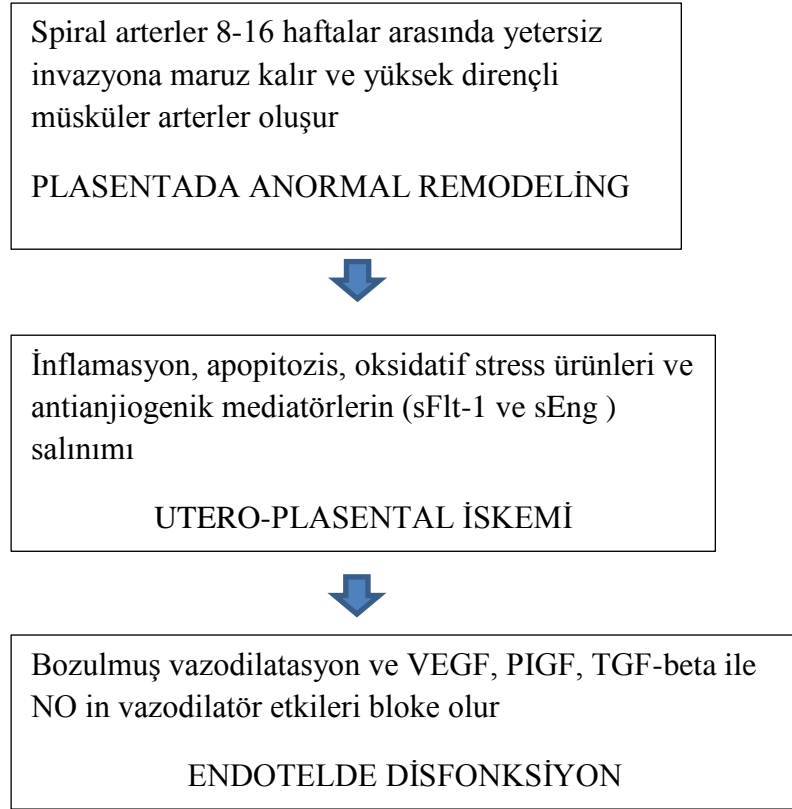
2.2.4. Preeklampsi Patogenez

2.2.4.1. Vazospazm

Vasküler konstrüksiyon direncin artmasına ve daha sonra hipertansiyona neden olur. Aynı zamanda endotelial hücre hasarı, trombosit ve fibrinojen gibi kan bileşenlerinin subendotelial tabakaya sızarak birikmesine neden olur. Azalmış kan akımı ile birlikte çevre dokuladaki iskemi, nekroz, kanama ve preeklampsiye ait diğer son organ bozukluklarına yol açacaktır. (17)

2.2.4.2. Anjiyogenik ve Antianjiyogenik Faktörler

Preeklampsili gebelerin trofoblastik dokularında, maternal dolaşıma aşırı salınan iki antianjiyogenik faktör bulunur. Bunlar solübl Fms benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1) ve solübl endoglin (sEng) dir.(45). Maternal serum sFlt-1 düzeylerindeki artış dolaşımdaki serbest plasental büyüme faktörü (PlGF) ve Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF) azaltarak; solübl endoglin (sEng) ise endotel reseptörlerine bağlanarak TGF- β (Transforming Growth Faktör beta) inhibe ederek etki göstermektedir.(46-48) Her ne kadar sEng ve sFlt-1 arasındaki ilişki net olarak gösterilememiş olursa da sonuçta her ikisi de preeklampsi oluşumuna ayrı ayrı katkı sağlamaktadır.(49)



şekil 2: Preeklampsisi Patofizyolojisi

2.2.5. Preeklampside Sistemik Etkileri

2.2.5.1. Kardiyovasküler Sistem Değişiklikleri

Preeklampside kardiyovasküler sistemde hipertansiyon nedeni ile artmış kardiyak art yk, volüm azalması nedeni ile azalmış n yk ve endotel aktivasyonunun neden olduğu damar içi sıvının ekstrasvazasyonu temel bozuklardır. (50)

Fazla sıvı yükleme si yapılan hastalarda pulmoner kapiller wedge basıncı artarak akciğer ödemine neden olur. Preeklampsisi ve eklampside ölümlerin çoğu akciğer ödeminden kaynaklanmaktadır. Ayrıca myokard fonksiyonlarında diastolik disfonksiyon görülür. (51)

2.2.5.2. Kan ve Koagülasyon Değişiklikleri

Hematolojik sistemde en çok trombositopeni, pıhtılaşma faktörlerinde azalma ve hemoliz gibi süreçler ile karşılaşmaktadır. Bunlardan en sık olanı trombositopenidir. Trombositopeni ne kadar düşüğe maternal ve fetal morbidite ve mortalite o denli yüksek olmaktadır. Şiddetli preeklampsiye hemoliz eşlik eder. Laktat Dehidrogenaz (LDH) seviyeleri artar ve haptoglobulin seviyeleri düşer. Endotel bütünlüğünün bozulması, trombosit yapışması ve fibrin depozisyonuna yol açar. Mikroanjiopatik hemoliz gelişir ve şizositoz, sferositoz, retikülositoz görülür. Koagülasyon değişikliklerinden F8 tüketiminin artması, fibrinopeptid A, B seviyeleri ve D- dimer in artması; antitrombin 3, protein C ve S in azalması görülür. (52)

Tablo 4: Preeklampside Görülen Koagülasyon Değişiklikleri (53)

Artanlar	Azalanlar
<ul style="list-style-type: none">• F8 tüketimi	<ul style="list-style-type: none">• antitrombin III
<ul style="list-style-type: none">• D- dimer	<ul style="list-style-type: none">• protein C
<ul style="list-style-type: none">• fibrinopeptid A, B	<ul style="list-style-type: none">• protein S

2.2.5.3. Nefrojenik Değişiklikler

Normal gebelikte renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon artarken preeklampside renal perfüzyon ve glomerüler filtrasyon düşer. Filtrasyonu sağlayan bariyerin bloke edilmesi ile preeklampsinin böbreklerde oluşturduğu glomerüler endoteliozis gibi morfolojik değişiklikler gelişir. (54,55) Böbrek endoteli şişer ve podositlerde disfonksiyon görülür. İdrar sodyum konsantrasyonu artmıştır. İdrar osmolalitesi yükselir ve idrar/plazma kreatinin oranı artar. Bunların hepsi prerenal mekanizmaya işaret etmektedir. Artmış plazma ürik asit düzeyleri, azalmış glomerüler filtrasyon ve daha önemlisi artmış tübüler rearbsiyondan kaynaklanır. (56) Anormal protein atılımı 24 saatte 300 mg' ı aşan üriner atılım; idrar protein/kreatinin oranının > 0,3 ve rastlantısal idrar örneklerinde 30 mg /dl veya 1+ dipstick protein değeri olarak tanımlanmaktadır.

2.2.5.4. Hepatik Değişiklikler

Preeklampsideki karakteristik karaciğer lezyonları karaciğer periferinde periportal kanama alanları şeklindedir. Kanama alanları ve hemorajik infarkt genişleyerek karaciğer hematoma dönüşebilir. Rüptüre olabilen subkapsüler hematoma kadar genişleyip hayatı tehdit eden bir intraperitoneal kanamaya neden olabilir.(57) Bu lezyonlar preeklampsi vakalarında yaygın hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimi ve düşük trombosit seviyeleri ile HELLP Sendromu patofizyolojisi temelini bizlere açıklar. Ayrıca sağ üst kadranda ağrısı ve AST – ALT yükselmeleri şiddetli preeklampsi işaretidir. (58)

2.2.5.5. Nörolojik Değişiklikler

Baş ağrısı ve vizüel semptomlar şiddetli preeklampside sıklıkla ek olarak ilişkili konvülsiyonlar eklampsiyi tanımlar. Eklampsi, serebral hiperperfüzyon ve endotel hasarından dolayı kapiller sıvı interstisyel alana geçmeye başladığında gelişir. Geniş intraserebral kanama, kortikal ve subkortikal kanama eklampside görülen lezyonlardır.(59) Öncelikle gelişen hipertansiyona yanıt olarak gelişen serebrovasküler regülasyon vazospazma neden olur ve iskemi, sitotoksik ödem sonuçta doku infarktı ile sonuçlanır. Sistemik kan basıncındaki yükselmeler serebrovasküler otoregülasyon kapasitesini aştığında hidrostatik basınç artışı, hiperperfüzyon, kan hücrelerinin ekstrasvazasyonu ve vazojenik ödemle sonuçlanan yollar aktiflenmiş olur. Görüntüleme çalışmalarında bu mekanizmalar Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu (PRES) şeklinde görülür. Baş ağrısı ve skotomlar oksipital lobu ilgilendiren serebrovasküler hiperperfüzyondan kaynaklanmaktadır. Geleneksel baş ağrısının ağrı kesicilere yanıt vermemesi ve MgSO4 infüzyonu sonrası geçmesi önemli özelliğidir.

Konvülsiyonlar eklampsi için tanı koydurucudur. Uzayan nöbetler belirgin beyin hasarına ve sonrasında beyin disfonksiyonuna neden olabilir. Yine eklampsideki körlüğün nedeni tipik olarak oksipital lob ödeminden kaynaklanır ve yaklaşık olarak konvülsiyon geçiren kadınların % 15 ini komplike eder. Eklamptik gebelik geçirmek sonraki yıllarda bilişsel ve kavrama fonksiyonlarda azalmaya yol açabilmektedir.

2.2.6. Şiddetli Preeklampsi

Hasta yatak istirahatindeyken en az 4 saat ara ile yapılan iki ayrı ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olarak saptanması ve aşağıdaki tabloda bulunan sistemik bulgulardan bir tanesinin varlığı tanıyı koydurmaktadır.

Tablo 5: Şiddetli Preeklampsi Tanı Kriterleri

Sistolik TA ≥ 160 veya Diyastolik TA ≥ 110 mmHg
Aşağıdaki Sistemik Bulgulardan Biri Yeterli
▪ Trombositopeni (<100.000)
▪ KC fonksiyon bozukluğu (AST ve ALT de en az 2 kat artış)
▪ Böbrek fonksiyon bozukluğu (Kreatin $\geq 1,2$ mg/dl)
▪ Medikal tedaviye cevap vermeyen ciddi persistan sağ üst kadran ağrısı veya epigastrik ağrı
▪ Pulmoner ödem veya siyanoz
▪ Yeni başlayan baş ağrısı, görme bulanıklığı, mental durumda bozulma

2.2.7. HELLP Sendromu

Sınıflandırmada ağır preeklampsinin bir varyantı ya da ayrı bir sınıf olarak da yer alan bir başlıktır. Hemoliz (H), yükselmiş karaciğer enzim düzeyleri (EL) ve düşük trombosit (LP) ile karakterize klinik sendromdur. Ayrıca yaklaşık olarak gebeliklerin %20–25’inde hipertansiyon olmadan da görülebilir. (60)

Mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek bir sendromdur. HELLP Sendromu kriterleri 4 parametre içermektedir. (61)

- 1) Düşük trombosit sayısı < 100000 mm³
- 2) Hemoliz: anormal periferik yayma, LDH > 600 IU/L
- 3) AST ve/veya ALT ≥ 70 IU /L
- 4) Bilirubin düzeyinde artma $\geq 1,2$ mg/ dl

HELLP sendromunda maternal ölüm riski %1’dir. Maternal morbidite oranları, %8 pulmoner ödem, %3 akut böbrek yetmezliği, %15 dissemine intravasküler

koagülopati, %9 dekolman plasenta, %1 karaciğer hemorajisi ve yetmezliği, %1'den az kısmı ise erişkin respiratuvar distres sendromu, sepsis ve inme ile ilişkilidir.

2.2.8. Preeklampsi Yönetimi ve Tedavisi

2.2.8.1. Preeklampsinin Önlenmesi ve Erken Tanı

Preeklampside öncelikli hedefler konvülsiyonları, intrakranial kanamayı, hayati organlara zararı önlemek kanıta dayalı uygulamalar rehberliğinde risk gruplarını belirlemek, çoklu organ hasarlarının gelişmeden maternal morbidite ve mortalitenin azaltılarak sağlıklı bir yenidoğan doğurtmaktır. Baş ağrısı, görme bozuklukları, epigastrik ağrı ve oligoüri konvülsiyon gelişimine işaret etmektedir.

Daha önce preeklampsi geçirme öyküsü olanlar, ikiz gebeler, kronik hipertansiyonu olanlar, aşikâr diyabeti olanlar, renal hastalığı olanlar ve otoimmün hastalığı olanlar yüksek riskli kadınları oluşturmaktadır. Bu gebelere 12. gestasyonel haftadan doğuma kadar 75 mg/gün aspirin başlanması ve ultrasonografide fetal büyüme, amniyonik sıvı indeksi ve umbilikal arter doppleri değerlendirilmesi önerilmektedir. Ancak halen preeklampsinin taramasında ve erken tanıda kullanılan bir parametre bulunamamıştır.

Preeklampsinin tek kesin tedavisi gebeliğin sonlandırılmasıdır. Tanı esnasında term olan (≥ 37 gestasyon haftası) hastalara ve ciddi bulguları olan ≥ 34 gestasyon haftası olanlara doğum önerilmektedir. 24 ve 34 gebelik haftasında olanlara ise steroid profilaksisi sonrası durumun ciddiyetine göre doğum kararı planlanır. 24 hafta ve öncesi preeklampside fetal beklenti ve survi olmadığından gebelik sonlandırılır.

2.2.8.2. Preeklampside Antihipertansif Tedavi

Gebelikle ilişkili hipertansiyonun tedavisinde yükselmiş kan basıncını hızlıca düşürmek amacıyla hidralazin, labetalol ve nifedipin en sık kullanılan ilaçlardır. Tansiyon değeri 160/110 un altında olacak şekilde tedavi önerilir. Uzun dönemde tansiyonu düşürmek amacıyla kullanılan en güvenilir ajan alfa metil dopadır.

Hidralazin en çok kullanılan ajandır. İntravenöz 5-10 mg lık başlangıç dozu uygulanır ve istenilen yanıt elde edilene kadar 15-20 dk arayla 5-10 mg dozlar verilir. Etki süresi 3-6 saattir. Taşikardi, baş ağrısı, flushing istenmeyen etkileridir.

Labetalol IV olarak kullanılan alfa ve non-selektif beta blokördür. Başlangıç dozu olarak 20 mg intravenöz bolus dozu ile başlanır.10 dk içinde etkinlik sağlanamazsa 40mg labetolol verilir. Daha sonra toplam doz 220 mg aşmamak şartıyla istenen yanıtı ulaşana kadar her 10 dakikada bir 80 mg verilebilir. Kusma, kalp bloğu istenmeyen etkileridir.

Nifedipin oral olarak kullanılan ve gebelikle ilişkili akut hipertansiyonu kontrol etmede etkili bir kalsiyum kanal blokörüdür. Gerektiğinde 30 dakikada bir tekrarlanmak üzere oral olarak 10 mg başlangıç dozu önerilmektedir. Dilaltı kullanımı artık önerilmemektedir. Baş ağrısı, taşikardi, MgSO4 ile sinerjik etki istenmeyen etkileridir.

Diüretikler plasental perfüzyonu daha da bozacaklarından antenatal dönemde tansiyonu düşürme amaçlı kullanılmaz, sadece pulmoner ödem tedavisi için kullanılabilir.

2.2.9. Preeklampsinin Komplikasyonları ve Uzun Dönem Etkileri

Preeklampsinin maternal komplikasyonları; ağır preeklampsi sonucu eklamptik konvülsiyonlar ve buna bağlı gelişen nörolojik sekeller, inme, görme problemi, retina dekolmanı, HELLP sendromu, karaciğer rüptürü, intraserebral hemoraji, kalp yetmezliği, pulmoner ödem, akut tübüler ve kortikal nekroz, akut/kronik böbrek yetmezliği, dekolman plasenta, dissemine intravasküler koagülopati (DIC) ve maternal ölümdür. Fetal ve neonatal etkileri ise; utero-plasental yetmezlik sonucu oluşan intrauterin gelişme geriliği (İUGR), hipoksi/nörolojik hasar, dekolman plasenta, prematür doğum ve perinatal ölümdür. (62)

Tablo 6: Preeklampsia Komplikasyonları

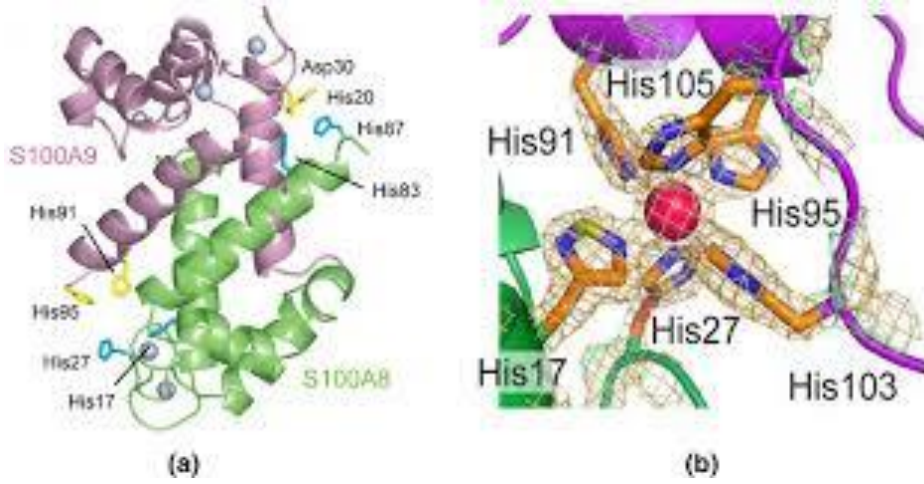
PREEKLAMPSİ KOMPLİKASYONLARI	
Maternal Komplikasyonlar	Fetal-Neonatal Komplikasyonlar
Renal patolojiler(böbrek yetmezliği vb.)	IUGR
İskemik kalp hastalıkları (kalp yetmezliği, MI vb.)	Oligohidroamnios
Pulmoner Ödem	Respiratuar distres sendromu
Retina dekolmanı ve körlük	Bronkopulmoner displazi
DIC	Nekrotizan enterokolit
HELLP Sendromu	Perinatal asfiksi
Eklampsia	Ablasio Plasenta
Serebral hemoraji	İntraventriküler hemoraji
Hepatik rüptür ve/veya hemoraji	Prematürite
Maternal ölüm	İntrauterin exitus

Preeklampsia ve gebelikte görülen hipertansiyon bireylerde uzun dönemde kardiyovasküler ve metabolik hastalık gelişimine sebep olmaktadır. (63) Preeklampsili bir kadında kronik hipertansiyon gelişme riskinde 3-4 kat risk artışı söz konusu olup iskemik kalp hastalığı, inme ve venöz tromboemboli riski de yaklaşık olarak 2 kat artmıştır.(64) Preeklampsia nedeni ile oluşan endotel hasarı ileri yaşlarda gelişebilecek ateroskleroza başlatabilir. Ek olarak preeklampsili hastaların normal gebelerdekine göre, trigliserit ve LDL düzeyleri daha yüksek olup, postpartum dönemde insülin direnci daha uzun süre yüksek kalmaktadır.(65)

2.3. KALPROTEKTİN

Kalprotektin ağırlıklı olarak nötrofillerden salınan kalsiyum ve çinko bağlayıcı sitozolik bir proteindir. Kalprotektin ilk kez 1979 yılında Fagerhol tarafından nötrofil granülositlerin sitoplazmasında bulunan bir protein olarak tanımlanmış ve L1 protein olarak adlandırılmıştır.(66,67) Steinbakk ve arkadaşları tarafından 1990 yılında

antimikrobiyal aktivitesi gösterilen kalsiyum bağlayıcı protein olarak kalprotektin adını almıştır. (68) Kalprotektin S100 kalsiyum bağlayan proteinler ailesine ait olup, kalsiyum ve çinko bağlayan heterodimer ya da anti paralel heterotetramer kompleks şeklinde bulunan 36,5 kd ağırlığında bir proteindir. (69,70)



Şekil 3: Kalprotektinin Yapısı

Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda antibakteriel savunma mekanizmaları, allogreft rejeksiyonu gibi Th1 aracılı otoimmün reaksiyonlardaki rolü ve inflamasyon belirteci olarak önemi anlaşılmaya başlanmıştır. Kalprotektinin farklı isimlendirmeleri arasında S100A8/S100A9 kompleksi, 27E10 antijeni, makrofaj inhibe edici faktör ilişkili protein, MRP8/14 (myeloid ilişkili peptid 8 ve14), L1L ve L1H proteinleri, kalgranulin A/B ve kistik fibrozis antijeni gibi yer alır.(71-73) Ağır zincirler S100A9, kalgranülin B ve myeloid ilişkili protein 14 olarak isimlendirilirken; hafif zincirler S100A8, kalgranülin A ve myeloid ilişkili peptid 8 olarak bilinir Kalprotektin subünitlerini kodlayan genler kromozom 1q21'de yer almaktadır. (74)

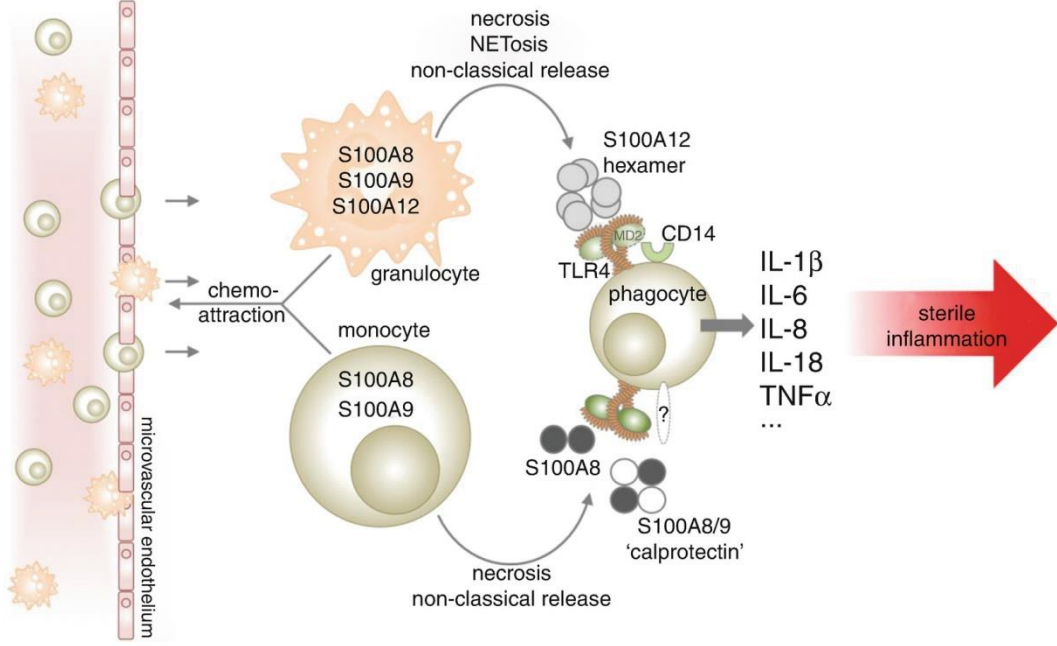
Kalprotektin nötrofillerdeki total proteinin %5 ini ve nötrofil sitoplazmasındaki çözülebilir proteinin %40-60 ını oluşturur. (75) İmmünohistokimyasal çalışmalar, kalprotektinin sadece nötrofiller ve doku makrofajlarında değil, keratinize olmamış yassı epitel hücrelerinin membranında ve

böbrek tübüllerinde de olduğunu göstermiştir. (76) Ayrıca kalprotektin çözülmüş halde plazmada, idrarda, bağırsak sıvısında, semende, tükürükte, balgamda, beyin omurilik sıvısında ve gaitada bulunur. (77)

Tablo 7: Kalprotektinin Biyolojik Etkileri (78)

KALPROTEKTİNİN BİYOLOJİK ETKİLERİ
<ul style="list-style-type: none">• Çinko bağımlı enzimleri inhibe eder• Apoptozisi başlatır• Bakteriyostatik ve antifungal etkilidir• Kalsiyum üzerinden de hücre içi haberleşme, farklılaşma ve hücre bölünmesinde rol oynar• Antiproliferatif etki gösterir• İnflamatuar ve immün cevap oluşumunda düzenleyici protein olarak görev yapar• Kemotaktik etki gösterir

Kalprotektin düzeyi yüksek saptanan hastalıklar arasında; inflammatuar barsak hastalıkları, ishal, juvenil idiyopatik artrit, nekrotizan enterokolit, kolorektal karsinom, çölyak hastalığı, intestinal kistik fibrozis, gebelik ve hipertansiyon, HIV enfeksiyonu ve diğer (nonsteroid anti-inflamatuar ilaç kullanımı) nedenler yer almaktadır. (79-81) İnflamatuar barsak hastalıklarında fekal kalprotektin seviyelerinin hastalığın aktivitesi ile korele olduğunu ve tedaviye yanıt – nükslerin saptanmasında kullanılabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır. (82,83)



Şekil 4: S100 Protein Ailesinin İnflamasyondaki Rolü

Kalprotektin böbrek ve kalp nakilli hastaların takibinde ve gelişen inflamatuvar durumlar ve akut rejeksiyonda seviyelerinin arttığı da gösterilmiştir.(84) Bakteriyel enfeksiyonlarda plazma kalprotektin düzeyleri ateşin başladığı akut dönemde artmakta ve menenjit, pnömoni ve sepsis gibi ciddi enfeksiyonlarda normalin 40-130 katına çıkmaktadır. (85)

Bizim çalışmamızın da konusu olan hipertansif gebelerde kalprotektin düzeyi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır ve bu çalışmalarda kalprotektinin artmış düzeyleri saptanmıştır.(86,87) Kalprotektinin monositlerdeki CD11b ekspresyonunu artırarak ve transendotelial migrasyon mekanizmasında yer alarak inflamatuvar süreçte rol oynadığı da düşünülmektedir. (88,89) İnflamasyon durumlarında kalprotektin ve S100A12'nin serum konsantrasyonları önemli ölçüde artış göstermektedir. (90)

3. GEREÇ VE YÖNTEMİ

3.1. OLGU SEÇİMİ

Hasta grubumuz, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümüne 2019 yılında başvuran, ACOG kriterlerine göre tanısı konan preeklampsili gebelerden seçildi. Kontrol grubu ise gebelik haftası olarak benzer sağlıklı gebelerden oluşturuldu.

3.2. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Çalışmaya dahil edilen olguların tümünden venöz kan örnekleri alındı. Hastalardan alınan venöz kan santrifüje edilip serum izole edildikten sonra çalışma zamanına kadar uygun şekilde saklandı. Bunun yanında doğum sırasında da seçilmiş hasta ve kontrol grubundan kordon kanından venöz örnek alındı ve aynı şekilde işleme tabi tutuldu. Serum Kalprotektin tayini için Bühlman (MRP8/14, Calprotectin, S100A8/A9, ELISA) kiti kullanıldı. Öncelikle kit içeriğinde bulunan 1:100 buffer ile dilüsyon sağlandı. Kalprotektin için spesifik poliklonal antikorun etkileşimi ile üreticinin önerdiği şekilde kullanılan reagentler sonrası, 450 nm’de spektrofotometrik olarak okunarak standard curve oluşturuldu ve serum konsantrasyonları tayin edildi.

3.3. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Serum örneklerinin alındığı gün eş zamanlı olarak hastanın kan basıncı iki kez dinlenme durumunda ölçülüp ortalamaları alındı. Gebelik haftaları ve ölçülen fetal ağırlıkları not edildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Science, version) 20 programı kullanılmıştır. Elde edilen veriler ortalama (standart deviasyon) ile belirtilmiştir. Analiz öncesi “Gaussian” dağılım test edildikten sonra bu parametrelerin değerlendirilmesinde parametrik bir yöntem olan “Student T-test” metodu kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyon analizi “Pearson’s Korelasyon Kat Sayısı” ile hesaplandı. Tüm istatistiksel analizler için anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

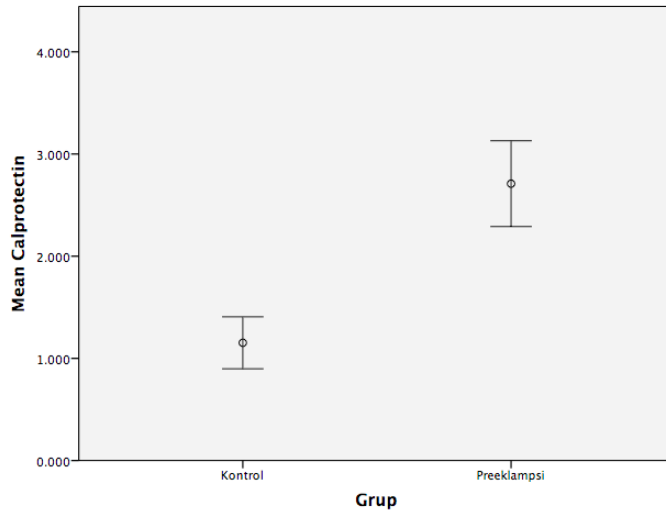
4. BULGULAR

Analize dâhil edilen toplamda 62 olgunun 32 tanesi preeklampsi, 30 tanesi kontrol grubu idi. Olguların ortalama yaş, gebelik haftası, sistolik/diyastolik tansiyonu, fetal ağırlığı, 24 saatlik proteinüri miktarı ve maternal ürik asit seviyeleri Tablo 8’de gösterilmiştir. Kontrol ve preeklampsi grubu maternal yaş, gebelik haftası ve fetal ağırlık açısından birbirine benzer idi. Beklenildiği üzere sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri preeklampsi grubunda anlamlı şekilde yüksek idi.

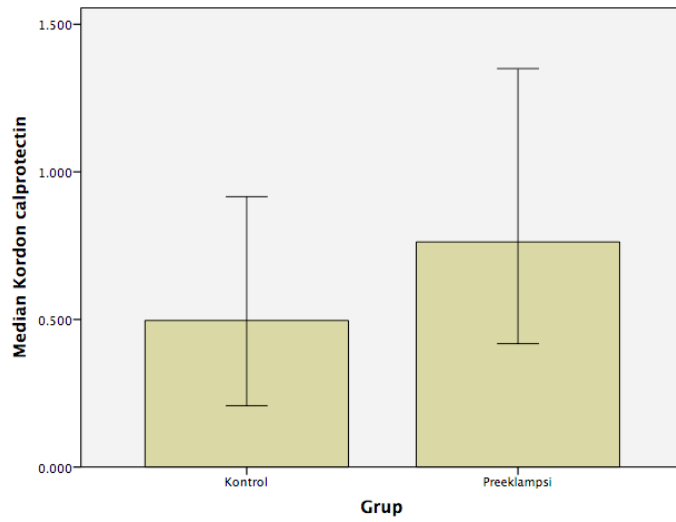
Tablo 8: Kontrol ve preeklampsi grubunun temel karakteristiklerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu Ortalama (SD)	Preeklampsi Grubu Ortalama (SD)	P-değeri
Maternal yaş (yıl)	29,9 (6,4)	32,4 (5,7)	0,113
Gebelik haftası (hafta)	34,0 (4,18)	34,7 (3,45)	0,484
Sistolik tansiyon (mmHg)	124,79 (19,64)	160,50 (17,79)	<0,001
Diyastolik tansiyon (mmHg)	80,82 (13,51)	98,03 (10,42)	<0,001
Fetal ağırlık (kg)	2400,00 (995,73)	2424,75 (978,50)	0,941
24 saatlik proteinüri miktarı (mg)	-	1148,37 (1420,97)	
Ürik asit seviyesi (mg/dl)	3,82 (1,62)	5,08 (1,34)	0,010

Tüm çalışma grubundan maternal kalprotektin seviyeleri ölçüldü. Preeklampsi grubundaki kalprotektin seviyeleri ($2,71 \pm 1,16$) kontrol grubundakilerden ($1,15 \pm 0,68$) anlamlı şekilde yüksek idi ($p < 0,001$) (Şekil 5) Olgularda ayrıca fetal kordon kanındaki kalprotektin değerlendirilmesi de yapıldı. Buna göre her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. (Şekil 6)

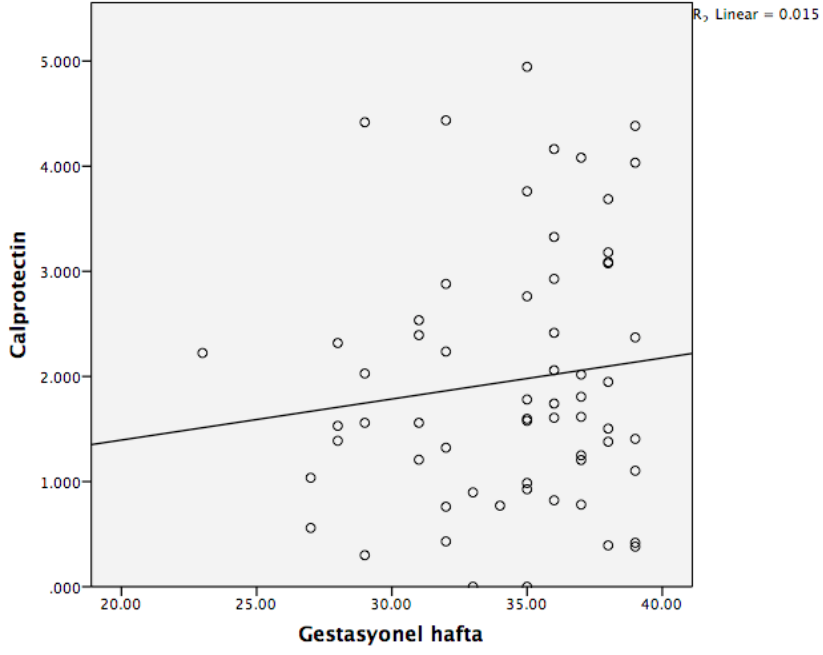


Şekil 5: Kontrol ve preeklampsi grubunda maternal ortalama kalprotektin seviyelerinin karşılaştırılması

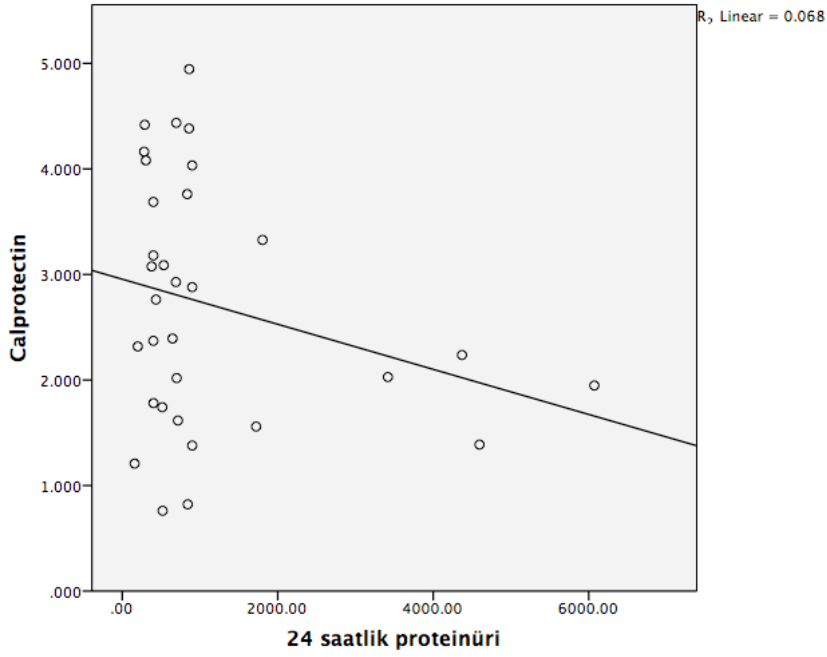


Şekil 6: Kontrol ve preeklampsi grubunda kordon kanı ortanca kalprotektin seviyelerinin karşılaştırılması

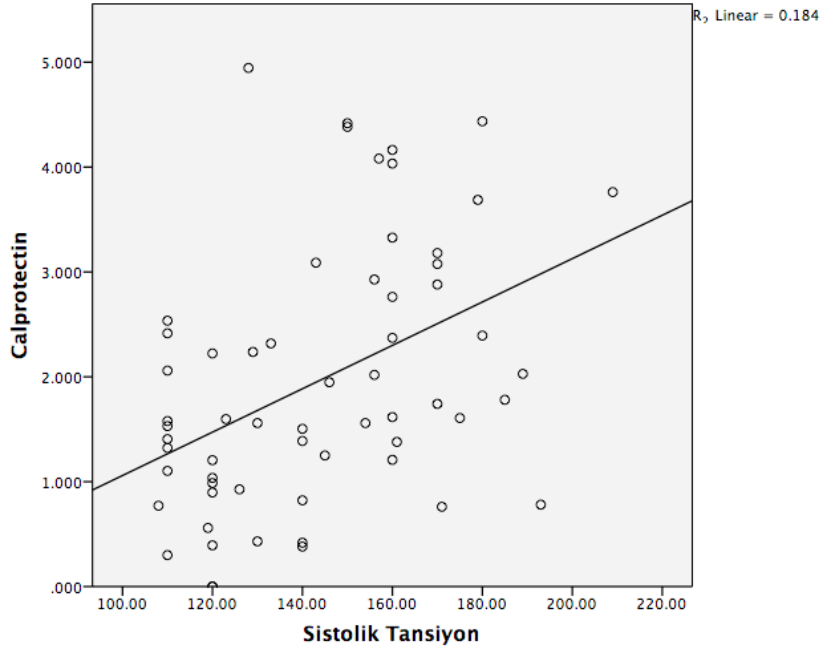
Maternal kalprotektin seviyeleri ile maternal özellikler Pearson korelasyon analizi ile karşılaştırıldı. Buna göre maternal kalprotektin ile gebelik haftası, 24 saatlik proteinüri, ve ürik asit seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmaz iken (sırası ile $p=0,351$, $0,150$, $0,263$), sistolik ve diastolik tansiyonun kalprotektin seviyeleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gösterdiği saptandı. (korelasyon katsayısı sırası ile: $0,429$, $p=0,001$; $0,295$, $p=0,022$) (Şekil 7-11)



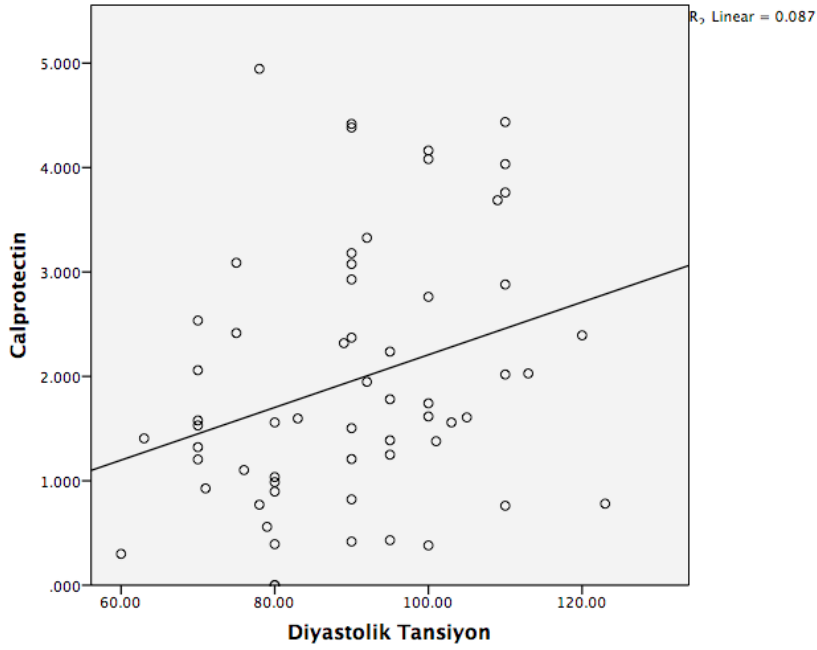
Şekil 7: Gestasyonel hafta ile maternal kalprotektin seviyesi arasındaki ilişki



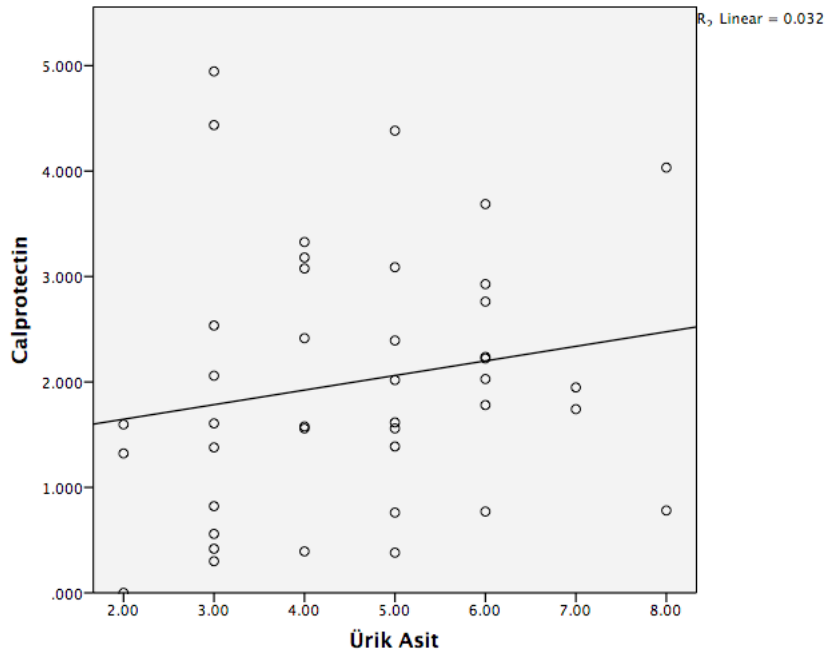
Şekil 8: Proteinüri miktarı ile maternal kalprotektin seviyesi arasındaki ilişki



Şekil 9: Sistolik tansiyon ile maternal kalprotektin seviyesi arasındaki ilişki



Şekil 10: Diyastolik tansiyon ile maternal kalprotektin seviyesi arasındaki ilişki



Şekil 11: Serum Ürik asit seviyesi ile maternal kalprotektin seviyesi arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Araştırmamızda preeklampsi tanısı alan hastalar ile kontrol grubu arasındaki maternal kalprotektin seviyeleri karşılaştırılmış ve hasta grupta anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bunun yanında fetal kordon kanında bakılan kalprotektin seviyeleri ise her iki grupta benzer saptanmıştır. 24 saatlik maternal idrar protein yüksekliği ile maternal kalprotektin seviyeleri karşılaştırılmış ve anlamlı olmadığı bulunmuştur. Ancak hipertansiyon şiddetinin ve maternal serum ürik asit düzeylerinin kalprotektin yüksekliği ile korele olduğu görülmüştür.

Preeklampsi tüm dünyada gebeliklerde oldukça sık görülen erken tanısının bir an önce konulması önem arzeden, fetüsün ve annenin sağlığını olumsuz yönde etkileyen bir komplikasyonlar hastalığı diyebiliriz. Patogenezinde günümüzde de birçok bilinmeyen olan bu hastalık teoriler hastalığı olarak da bilinmektedir. Bütün organ sistemlerini tutabilmektedir. Her yıl dünya genelinde tahmini 50.000-60.000 preeklampsiye bağlı ölüm olmaktadır ve anne ölümlerinin %10-15 nedenidir. Preeklampsi, gebelik sırasında oluşturduğu komplikasyonlara ek olarak, hem anne hem de fetus üzerinde olumsuz sonuçlar ortaya çıkarmaktadır. Gebeliği sırasında preeklampsi gelişen anneler, kronik kalp yetmezliği, hipertansiyon ve inme dâhil birçok kardiyovasküler hastalık açısından yüksek risk oluşturmaktadır. Preeklampsinin sonucu olarak, bebekler düşük doğum ağırlığı ile doğmakta ve bundan dolayı da erken yetişkinlik dönemlerinde, inme, kalp hastalığı, metabolik bozukluklar açısından artmış risk taşımaktadırlar. (91,92) Dolayısıyla bu hastalar, preeklampsinin oluşturduğu mortalite riskine ek olarak, yaşam boyu hem anne hem de fetus açısından topluma ekonomik olarak yük oluşturmaktadır. (93,94)

Tanım olarak gebeliğin 20. haftasından sonra KB'nın 140/90 ve üzerinde olmasına proteinürinin eşlik etmesi olarak bilinmekteydi. Ancak 2013 yılında ACOG proteinüriyi şart kriter olmaktan çıkarmış ve tansiyon yüksekliğine son organ hasarını yansıtan klinik ve laboratuvar bulgularından birinin varlığının da yeterli olabileceğini ifade etmiştir. (17) Biz çalışmamızda bu tanımlamaların hepsinden yararlandık.

Etyopatogenezde özellikle inflamatuvar süreci aktifleyen mekanizmalar üzerinde durduk. Bunların başında anormal - yetersiz trofoblastik invazyon gelmektedir. (95)

Plasental vaskülogenez konsepsiyondan 21 gün sonra başlar. Bu olayda en önemli faktörler VEGF ve anjiopontindir. Normal implantasyon sürecinde spiral arterler trofoblastlarla invaze olarak yeniden yapılanma sürecine girerler ve sonuçta dilate ve düşük dirençli damarların oluşmasına neden olurlar. İşte bu trofoblast invazyon yetmezliği gelişirse yüksek dirençli damarlar oluşur. (96) Sonuçta plasental kan akımı bozularak oluşan hipoksik çevrede plasental debris ve partiküller artar ve inflamatuvar süreçler aktiflenir. İkinci önemli bir mekanizma endotel hücre aktivasyonudur. Yine bu mekanizmada da vazospazmla sonuçlanarak hipoksik çevre üzerinden inflamatuvar yanıt oluşmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda preeklampsinin aşırı inflamatuvar yanıtın tetiklenmesinden kaynaklandığı ile ilgili birçok veri bulunmuştur. Preeklampside görülen endotel disfonksiyonu ve aşırı inflamatuvar yanıtın incelendiği bir çalışmada, sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında, inflamatuvar birer belirteç olan IL-6 ve C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin preeklampitik gebelerde daha yüksek olduğu bulunmuştur. (97) İnflamatuvar reaksiyonlarda salgılanan TNF-alfa ve interlökinler oksidatif strese yol açarak, lipid peroksidlerin oluşumunu ve böylece endotel hasarına yol açıp inflamasyonu tetiklenmesini sağlamaktadır. (98) Sonuçta hipoksik şartlardaki çevrede inflamasyon aktiflenmekte ve erken tanıda yararlanabileceğimiz çeşitli markerlar artmaktadır. Yapılan çalışmalarda hipertansiyona bağlı ölümlerin yaklaşık yarısından fazlasının önlenilebilir olduğundan bu markerların erken tesbiti önem arz etmektedir.

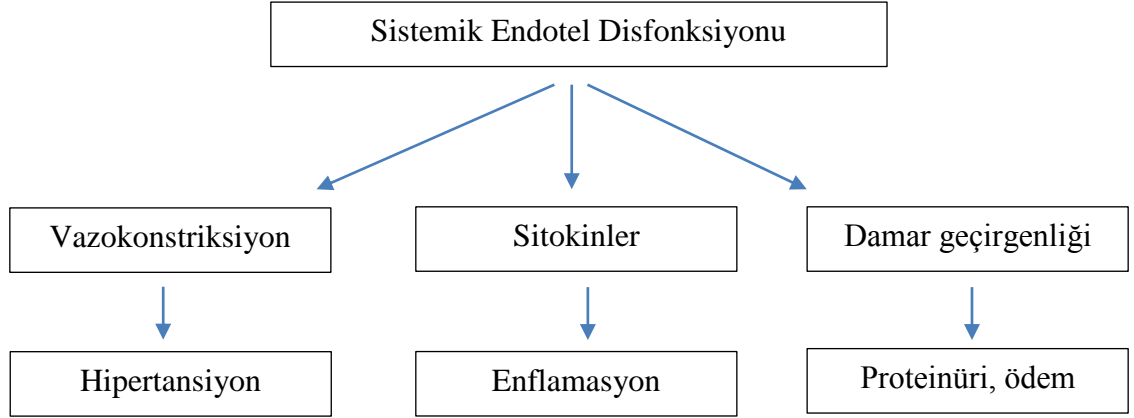
Kalprotektin savunma sistemimizde önemli rolü olan nötrofillerin stoplazmalarındaki çözülmüş proteinlerin büyük kısmını oluşturan bir protein olarak bundan 40 yıl önce keşfedilmiştir. İnflamasyon ve stres anında serum kalprotektin düzeyleri artmaktadır. Nötrofil akışının bir göstergesi olan kalprotektin pek çok inflamatuvar olayda artış göstermektedir. Doku hasarı sırasında serbest halde olan bu proteinin inflamatuvar sürecin gelişiminde rol aldığı gösterilmiştir.

Kalprotektin, inflamasyonun lokal bölgelerinde doku hasarı nedeniyle fagositlerin serbest bırakılması veya fagosit göçünün aktivasyonu esnasında nötrofil ve monositlerden ekstraselüler ortama salınır. Hücrel stres gelişen süreçte hasar gören ve aktive olan hücrelerden kalprotektin salınımı artar. İçeriğindeki çinko bağlayan sekanslar sayesinde antibakteriyel etkinlik gösterir. Bunu çinko için yarışma yoluyla mikrobiyal çoğalmayı inhibe ederek yapar. Kalprotektinin histidinden zengin bölgeleri ile gerçekleştirilen çinko şelasyonu konak defans mekanizmasında önemlidir.

2005 yılında Braekke ve arkadaşlarının yaptığı preeklampsili gebelerdeki abartılı inflamasyon yanıtının normal gebelikli hastalar ile karşılaştırdıkları çalışmada, annede kalprotektin, CRP ve Plazminojen Aktivatör İnhibitör -1 (PAI -1) konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre artmış olduklarını saptamışlardır. Ancak umbilikal ven değerlerinde ise preeklampsili ve kontrol grup arasında farklılık saptanamamıştır. (99)

Mette ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları çalışmada 20 preklamptik, 20 normotansif gebe ve 12 gebe olmayan kadın incelenmiş preklamptik gebelerde kalprotektin seviyelerinin artmış olduğunu bulmuşlardır. Myelomonositik hücrelerde artmış kalprotektin düzeylerinin gebelikte mikroorganizmalara karşı doğal bağışıklığın bir parçası olabileceği sonucuna varmışlardır. (100)

2013 yılında yapılan bir çalışmada preeklampsinin patogeneğinde 2 evre halinde aslında bizimde şimdiye kadar değindiğimiz etkenlerin yani yetersiz trofoblast invazyonu ile başlayan ve endotel disfonksiyonuna neden olarak aşırı inflamasyon aktiflenmesinin önemi vurgulanmıştır. Aşağıdaki şekilde bu evreler vurgulanmıştır. (101)



Şekil 12: Preeklampsi ve aşırı inflamasyon ilişkisi

Mihu ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmada da preeklampsinin inflamasyon ve antianjiogenetik durumla ilgili olduğunu belirtmişler ve trofoblastik invazyonda bozukluk nedeniyle plasental oksidatif stresin arttığını ve endotel disfonksiyonuna neden olduğunu desteklemişlerdir. Aşırı inflamatuvar yanıt ve angiogenik dengesizlik preeklampsinin nedeni olabileceğini bulmuşlardır. (102)

Pergialiotis ve arkadaşlarının daha önce 439 kadın üzerinde (245 preeklampsilili ve 194 sağlıklı kontrol grup) yapılan 7 çalışmayı sistematik olarak gözden geçirerek değerlendirdikleri çalışmada, serum kalprotektin düzeylerini ($p < 0,05$) artmış olarak bulmuşlardır. Bir çalışmada da şiddetli preeklampsilili hastalarda kalprotektin düzeylerinin önemli derecede arttığını görmüşlerdir ($p = 0,01$). Ancak preeklampsilili hastaların erken tanısında kullanılabilinecek bir cut off değer saptanamamıştır. Güncel kanıtlar göstermektedir ki üçüncü trimesterde preeklampsilili gebelerde serum kalprotektin düzeyi artmaktadır. (103)

Reznicek ve arkadaşlarının 2019 yılında belirledikleri 17 çalışmada 1639 gebe, 151 yenidoğan ve 99 gebe olmayan kadın kalprotektin düzeylerinin farklı vücut kompartmanlarında düzeyini araştırmışlardı. Taranan 17 çalışmada bizim çalışmamıza da uyan şekilde hafif ve şiddetli preeklampside anne serum örneklerinde kalprotektin düzeyleri artarken; fetal serum, amnion sıvısı ve umbilikal kord kanında kalprotektin artışı saptamadılar. Yenidoğanların mekonyumunda kalprotektin artmış

saptadılar. İflamatuar barsak hastalığına sahip annelerin de fekal örneklerinde kalprotektin düzeyleri artmış buldular. 1638 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada üriner kalprotektin düzeylerini artmış ancak farklı trimesterlerde kalprotektin seviyelerinde anlamlı farklılık olmadığını gördüler.(104) Bu çalışma da bize gebeliğin inflamatuvar bir süreç olduğunu ve nötrofil stoplazmasındaki çözünmüş proteinlerin % 60 ını oluşturan kalprotektinin bu inflamatuvar süreçlerde artmış düzeylerinin anlamlı olduğunu düşündürmüştür.

6.SONUÇ

Çalışmamızda inflamatuvar süreçlerin aktiflendiği preeklampside kalprotektin düzeylerinin artıp artmadığı ve preeklampside erken tanı ve müdahaleye götürecektir bir marker olarak olarak kalprotektinin kullanılıp kullanılmayacağı konusunu araştırdık. Çalışmamızın temel noktasını, inflamatuvar barsak hastalıklarında önemli bir belirteç olan kalprotektinin preeklampsili gebelerde de erken haftalarda tanı için kullanılıp kullanılamıyacağıydı. Bu değerlendirme ile özellikle her geçen gün preeklampsinin patofizyolojisinde inflamatuvar süreçlerin önemi daha iyi anlaşıldıkça bizim çalışmalarımız da daha anlamlı hale gelir oldu.

Pamukkale Üniversitesine başvuran preeklampsi tanısı almış 32 gebe ve kontrol grubunda ise 30 gebe üzerinden yapılan çalışmada maternal yaş ve gebelik haftaları benzer olarak saptandı. Preeklampsi nedeniyle hasta grubundaki gebelikler erken haftalarda sonlandırıldığı için kontrol grubundaki gebeleri de erken haftalarda doğum yapan gebelerden belirledik. Bu durum çalışmamızın zorluklarından biriydi. Preeklampsi tanılı grupta ortalama kan basıncı 160/98 iken sağlıklı-kontrol grupta 124/80 olarak saptandı.

Çalışmamızın temelini oluşturan kalprotektin seviyeleri ise preeklampsili grupta anlamlı şekilde yüksek olarak saptanırken kontrol grupta düşük seviyeler saptandı. Ancak fetal kordon kanından bakılan kalprotektin seviyelerinde her iki grupta anlamlı farklılık izlenmedi. Maternal özellikler içinde değerlendirdiğimiz 24 saatlik proteinüri düzeyi ile maternal kalprotektin seviyeleri arasında korelasyon görülmezken hipertansiyon yükseklik derecesi ve maternal serum ürik asit düzeyleri ile maternal kalprotektin seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptandı.

KAYNAKLAR

- 1:** RW. Gifford, PA. August, G. Cunningham, LA. Green ML. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;
- 2:**Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003 Jul;102(1):181-92. Review. PubMed PMID: 12850627.
- 3:**Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM and Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension* 2010; 56: 166–171.
- 4:**Gathiram P, Moodley JJCjoA. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. 2016;27(2):71.
- 5:** Steegers EA, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg RJTL. Pre-eclampsia. 2010;376(9741):631-44
- 6:**Duckitt K and Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking:systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330: 565.
- 7:** Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, Macpherson C, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Vandorsten P, Landon M, Paul R, Miodovnik M, Meis P, Thurnau G; National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Jan;186(1):66-71.
- 8:**Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod.* 2006;12(6):747-55
- 9:**Khankin EV, Royle C, Karumanchi SA. Placental vasculature in health and disease. *Semin Thromb Hemost.* 2010 Apr;36(3):309-20. doi: 10.1055/s-0030-1253453.Epub 2010 May 20.
- 10:**Berg CJ, Harper MA, Atkinson SM, et al: Preventability of pregnancy_related deaths. *Obstet Gynecol* 106:1228, 2005.

- 11:**The National High Blood Pressure Education Program Working Group On High Blood Pressure In Pregnancy. Working Group Report On High Blood Pressure In Pregnancy. NIH Publication, 2010, https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/hbp_preg_archive.pdf(C)
- 12:**Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J et al. Secular trends in the rates of pre-eclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987–2004. *Am J Hypertens* 2008; 21: 521–526.
- 13:** Von Dadelszen P, Magee LA. Antihypertensive Medications in Management of Gestational Hypertension-Preeclampsia.
- 14:**Creasy Robert, et al. Creasy and Resnik's Maternal and Fetal Medicine 7th Ed. Pregnancy Related Hypertension. Saunders 2013:756-781.
- 15:**Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1–S22
- 16:**Saudan P, Brown MA, Buddle ML & Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1177–1184.
- 17:**American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2013). Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 122(5), 1122
- 18:**Jaimey M. Pauli MJTRM. Preeclampsia Short-term and Long-term Implications, *Obstet Gynecol Clin N Am* 42 (2015) 299–313, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2015.01.007>; 2015.
- 19:**Roberts JM & Hubel CA. The two stage model of pre-eclampsia: variations on the theme. *Placenta* 2009; 30(suppl. A): S32– S37.
- 20:**Ghulmiyyah, LM, Sibai, B. (2014). Gestasyonel Hipertansiyon, Preeklampsi ve Eklampsi. In JT. Queenan, CY. Spong, CJ. Lockwood, Queenan's Yüksek Riskli Gebeliğin Yönetimi Kanıta Dayalı Yaklaşım (pp. 280-288). Ankara: Modern tıp Kitabevi.
- 21:**Roberts Jm, M., Pregnancy related hypertension.(In): Creasy RK, Resnik R., eds. *Maternal– Fetal Medicine*, 2004. 5: p. 859-99.

- 22:**Cooray SD, Edmonds SM, Tong S, Samarasekera SP, Whitehead CL. Characterization of symptoms immediately preceding eclampsia. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Nov [cited 2019 Aug 1];118(5):995–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22015866>
- 23:** Purut, YE. (2018). *Kadın Doğum Board 2. Cilt. Modern Tıp Yayınevi, Ankara.*
- 24:**Chames MC, Livingston JC, Ivester TS, et al: Late postpartum eclampsia: a preventable disease? *Am J Obstet Gynecol* 186:1174,2002
- 25:**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.
- 26:**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.
- 27:**Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. 2000;95(1):24-8.
- 28:**O'Brien TE, Ray JG, Chan WS : Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003;14:368.
- 29:**Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016; 353:i1753.
- 30:**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; 140:171.
- 31:**Roberts JM, Redman CWG, Global Pregnancy Collaboration. Global Pregnancy Collaboration symposium: Prepregnancy and very early pregnancy antecedents of adverse pregnancy outcomes: Overview and recommendations. *Placenta* 2017; 60:103.
- 32.**Burton, G.J. and T.-h. Hung, Hypoxia-reoxygenation; a potential source of placental oxidative stress in normal pregnancy and preeclampsia. *Fetal and Maternal Medicine Review*, 2003. 14(2): p. 97-117.

- 33:** Erlebacher A. Mechanisms of T cell tolerance towards the allogeneic fetus. *Nat Rev Immunol.* 2013 Jan;13(1):23-33. doi: 10.1038/nri3361. Epub 2012 Dec 14 Review.
- 34:** Saito, S., et al., The role of the immune system in preeclampsia. *Molecular aspects of medicine*, 2007. 28(2): p. 192-209.
- 35:** Taylor RN. Review: immunobiology of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997;37:79-86
- 36:** Bdolah, Y Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, KiYM, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, Karumanchi SA. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006 Jun;12(6):642-9. Epub 2006 Jun 4. Erratum in: *Nat Med.* 2006 Jul;12(7):862..
- 37:** Borzychowski AM, Croy BA, Chan WL, Redman CW, Sargent IL. Changes in systemic type 1 and type 2 immunity in normal pregnancy and pre-eclampsia may be mediated by natural killer cells. *Eur J Immunol.* 2005 Oct;35(10):3054-63.
- 38:** Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* 2013.
- 39:** Cerrahpaşa İÜ, Fakültesi T, Dalı PB. Gebelikte Hipertansiyon/Tanım ve Sınıflandırma Cihat ŞEN, Rıza MADAZLI, Vildan OCAK. Vol. 1, Perinatoloji Dergisi. 1993.
- 40:** Ward K, Taylor RN: Genetic Factors in the Etiology of Preeclampsia, Academic Press, 2015
- 41:** Mogren, I., et al., Familial occurrence of preeclampsia. *Epidemiology*, 1999. 10(5): p. 518- 522.
- 42:** Pridjian, G. and J.B. Puschett, Preeclampsia. Part 1: clinical and pathophysiologic considerations. *Obstetrical & gynecological survey*, 2002. 57(9): p. 598-618.
- 43:** Cunningham FG., Leveno KJ., Bloom SL., Hauth JC., Rouse DJ., Spong CY., Chapter 34 Pregnancy Hypertension, *Williams obstetrics.* 23rd Edition McGraw-Hill, New York, Pp 706-756, (2009)
- 44:** Lachmeijer AM, Dekker GA, Pals G, et al. Searching for preeclampsia genes: the current position. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105:94.

- 45:** Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, Lim K-H, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003 Mar;111(5):649–58.
- 46:** Rana, S., S.A. Karumanchi, and M.D. Lindheimer, Angiogenic factors in diagnosis, management, and research in preeclampsia. *Hypertension*, 2014. 63(2): p. 198-202. 56
- 47:**Haggerty, C.L., et al., Second trimester anti-angiogenic proteins and preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, 2012. 2(2): p. 158-163.
- 48:**Levine, R.J., et al., Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, 2006. 355(10): p. 992-1005.
- 49:**Kumasawa K, Ikawa M, Kidoya H, Hasuwa H, Saito-Fujita T, Morioka Y, et al. Pravastatin Induces Placental Growth Factor (PGF) and Ameliorates Preeclampsia in a Mouse Model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; 108(4):1451- 1455.
- 50:**Cotton DB, Lee W, Huhta JC, Dorman KF. Hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. *Am Journal Obstet Gynecol* 1988; 158: 523-9.
- 51:**Madazlı, R., Gebelik ve hipertansiyon/preeklampsi yönetimi. *Maternal-fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Kılavuzları*, 2005: p. 73-79.
- 52:**Sen, C., et al., The value of antithrombin-III and fibronectin in hypertensive disorders of pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine-Official Journal of the WAPM*, 1994. 22(1): p. 29- 38.
- 53:**Weiner CP, Brandt JJAjoo, gynecology. Plasma antithrombin III activity: an aid in the diagnosis of preeclampsia-eclampsia. 1982;142(3):275-81.
- 54:**Gaber LW, Lindheimer MD. Pathology of the kidney, liver, and brain. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. *Hypertensive disorders in pregnancy*. Stamford (CT): Appleton and Lange; 1999. p. 231-62.
- 55:**Spargo, B., C. Mc Cartney, and R. Winemiller, Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy: current therapy. *Obstet Gynecol*, 1991. 77(2): p. 171-5.

- 56:**Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14:178.
- 57:**Young BC, Levine RJ, Karumanchi SAJARoPMD. Pathogenesis of preeclampsia. 2010;5:173-92.
- 58:**Rosen, S.A., et al., Spontaneous subcapsular liver hematoma associated with pregnancy. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2003. 127(12): p. 1639-1640.
- 59:**Zeeman, G., M. Hatab, and D. Twickler, Increased large-vessel cerebral blood flow in severe preeclampsia by magnetic resonance (MR) evaluation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2003. 189(6): p. S68. –
- 60:**Martin JN, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1999 Jun [cited 2019 Jul 31];180(6 Pt 1):1373–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10368474>
- 61:**Muijsers HEC, van der Heijden OWH, de Boer K, van Bijsterveldt C, Buijs C, Pagels J, Tönnies P, Heiden S, Roeleveld N, Maas AHEM. Blood pressure after PREEclampsia/HELLP by SELF monitoring (BP-PRESELF): rationale and design of a multicenter randomized controlled trial. *BMC Womens Health*. 2020 Mar 4;20(1):41. doi: 10.1186/s12905-020-00910-0.
- 62:**Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll, A, Joseph KS. (2014). Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, 70 2(2), 124(4), 771-781.
- 63:**Agatista PK, Ness RB, Roberts JM, Costantino JP, Kuller LH, McLaughlin MKJAJoP-H, et al. Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk. 2004;286(4):H1389-H93.
- 64:**Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD & Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 974

- 65:** Ahmed R, Dunford J, Mehran R, et al. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1815–22
- 66:** Fagerhol MK, Andersson KB, Naess-Andresen CF, Brandtzaeg P, Dale I. Calprotectin (the L1 leukocyte protein). In: Smith VL, Dedman JR (Eds.) *Stimulus response coupling: the role of intracellular calcium-binding proteins*. CRC Press, Boca Raton, Fla 1990: 187–210.
- 67:** Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK, et al. Distribution of a new myelomonocytic antigen (L1) in human peripheral blood leukocytes. Immunofluorescence and immunoperoxidase staining features in comparison with lysozyme and lactoferrin. *Am J Clin Pathol*. 1985; 84: 24-34.
- 68:** Steinbakk M, Naess-Andresen CF, Lingaas E, Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK. Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin. *Lancet*. 1990; 336: 763–765.
- 69:** Johne, B., et al., Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Molecular Pathology*, 1997. **50**(3): p. 113.
- 70:** Korndörfer, I.P., F. Brueckner, and A. Skerra, The crystal structure of the human (S100A8/S100A9) 2 heterotetramer, calprotectin, illustrates how conformational changes of interacting α -helices can determine specific association of two EF-hand proteins. *Journal of molecular biology*, 2007. **370**(5): p. 887-898.
- 71:** Stříž, I. and I. Trebichavský, Calprotectin—a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol Res*, 2004. 53: p. 245-253.
- 72:** Yui S, Nakatani Y, Mikami M. Calprotectin (S100A8/S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity. *Biol Pharm Bull*. 2003; 26: 753-60.
- 73:** Vaos G, Kostakis ID, Zavras N, Chatzemichael A. The role of calprotectin in pediatric disease. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 542363.
- 74:** Itou H, Yao M, Fujita I, Watanabe N, Suzuki M, Nishihira J, Tanaka. The crystal structure of human MRP14 (S100A9), a Ca²⁺-dependent regulator protein in inflammatory process; *J.Mol Biol* 2002; 316: 265-276.

- 75:** Hammer, H.B., et al., The soluble biomarker calprotectin (a S100 protein) is associated to ultrasonographic synovitis scores and is sensitive to change in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Arthritis research & therapy*, 2011. 13(5): p. R178.
- 76:** Brandtzaeg, P., Dale, I., Fagerhol, M.K., Distribution Of A Formalin-Resistant Myelomonocytic Antigen (L1) In Human Tissues, Normal and aberrant occurrence in various epithelia, *Am J. Clin. Pathol.* 1987;87:700-707.
- 77:** Uslu, N., Baysoy, G., Balamtekin, N., Hızal, G., Demir, H., Temizel, İ.N., Gürakan, F., Özen, H., Çocuklarda Enflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tanısında Noninvazif Bir Belirteç: Fekal Kalprotektin, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2011;54:22-27.
- 78:** Itou H, Yao M, Fujita I, Watanabe N, Suzuki M, Nishihira J. The crystal structure of human MRP14 (S100A9), a Ca²⁺-dependent regulator protein in inflammatory process; *J.Mol Biol* 2002; 316:265-276.
- 79:** Carroccio A, Iacono G, Cottone M, Di Prima L, Cartabellotta F, Cavataio F, et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic 99 causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem* 2003; 49:861-867.
- 80:** Chen CC, Huang JL, Chang CJ, Kong MS. Fecal calprotectin as a correlative marker in clinical severity of infectious 33 diarrhea and usefulness in evaluating bacterial or viral pathogens in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55:541-547.
- 81:** Yang Q, Smith PB, Goldberg RN, Cotten CM. Dynamic change of fecal calprotectin in very low birth weight infants during the first month of life. *Neonatology* 2008; 94:267-27
- 82:** Summerton, C.B., et al. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2002. **14**(8): p. 841-845.
- 83:** Lügering, N., et al., Immunohistochemical distribution and serum levels of the Ca²⁺-binding proteins MRP8, MRP14 and their heterodimeric form MRP8/14 in

- 84:** Striz I, Jaresova M, Lacha J, Sedlacek J, Vitko S, MRP8/14 and Procalcitonin Serum Levels In Organ Transplantations, *Ann. Transplant.* 2001;6:6-9
- 85:** Sander J., Fagerhol, M.K., Bakken J.S. Plasma Levels Of The Leukocyte L1Proteinin Febrile Conditions: Relation To Aetiology, Number Of Leukocytes InBlood, Blood Sedimentation Reaction And C-reactive Protein, *Scand J. Clin. Lab. Invest.* 1984; 44: 357-362.
- 86:** Braekke K, Holthe MR, Harsem NK, Fagerhol MK, Staff AC. Calprotectin, a markerof inflammation, is elevated in the maternal but not in the fetal circulation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Jul;193(1):227-33. PubMed PMID: 16.021.084.
- 87:** Li J, Huang L, Wang S, Zhang Z. Increased serum levels of high mobility group protein B1 and calprotectin in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018Jul; 142(1):37-41. doi: 10.1002/ijgo.12491. Epub 2018 Apr 10. PubMed PMID 29569400.
- 88:** Hogg, N., Newton, R.A., Signaling Mechanisms And The Activation Of Leukocyte Integrins. *J. Immunol.* 1998;160: 1427-1435.
- 89:** Gebhardt C, Ne'meth J, Angel P, Hess P. S100A8 and S100A9 in inflammation and cancer. *Biochemical pharmacology.* 2006;72.1622–1631.
- 90:** Foell D, Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, Leukert N, Ehrhardt C, van Zoelen MA, Nacken W, , van der Poll T, Sorg C, Roth J. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activatorsof Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nat Med.* 2007Sep;13(9):1042-9. Epub 2007 Sep 2..
- 91:** Osmond C, Kajantie E, Forsén TJ, Eriksson JG, Barker DJ. Infant growth and stroke in adult life. *Stroke.* 2007;38(2):264–70.
- 92:** Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *Bmj.*2001; 322(7292):949–53.
- 93:** Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, ter Riet G, Duley L, Roberts TE, Mol BW, van der Post JA, Leeflang MM, et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess.* 2008;12(6):iii–v. 1-270

- 94:** Fukui A, Yokota M, Funamizu A , Nakamua R ,Fukuhara R , Yamada K, et al. Changes of NK cells in preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2012;67:278-86
- 95:** Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, et al. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:669.
- 96:** Burton GJ, Yung HW, Cindrova-Davies T, Charnock-Jones DS. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia. *Placenta*.2009;30 Suppl A:S43-8.
- 97:** Swellam M, Samy N, Wahab SA, Ibrahim MS. Emerging role of endothelial and inflammatory markers in preeclampsia. *Dis Markers* [Internet]. 2009 [cited 2019 Aug 6];26(3):127–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19.597.295>
- 98:**Jonsson Y, Rubèr M, Matthiesen L, Berg G, Nieminen K, Sharma S, et al. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. *J Reprod Immunol* [Internet]. 2006 Jun [cited 2019 Aug 6];70(1–2):83–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16388854>
- 99:** Braekke K, Holthe MR, Harsem NK, Fagerhol MK, Staff AC. Calprotectin, a marker of inflammation, is elevated in the maternal but not in the fetal circulation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Jul;193(1):227-33. PubMed PMID: 16.021.084.
- 100:**Mette Ree Holthe, Anne Cathrine Staff, Lillian Nordboe Berge, Magne Kristoffer Fagerhol & Torstein Lyberg Pages 151-154 | Published online: 03 Aug 2009
- 101:** Raghupathy R. Cytokines as key players in the pathophysiology of preeclampsia. *Med Princ Pract*. 2013;22 Suppl 1:8-19. doi: 10.1159/000354200.Epub 2013 Aug 15. Review. PubMed PMID: 23.949.305; PubMed Central PMCID: PMC5586811.
- 102:** MiHu D, Razvan C, Malutan A, Mihaela C. Evaluation of maternal systemic inflammatory response in preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015 Apr;54(2):160-6

103: Pergialiotis V, Prodromidou A, Pappa E, Vlachos GD, Perrea DN, Papantoniou N. An evaluation of calprotectin as serum marker of preeclampsia: a systematic review of observational studies. *Inflamm Res*. 2016 Feb;65(2):95-102. doi: 10.1007/s00011-015-0903-0. Epub 2015 Nov 24. Review. PubMed PMID: 26.603.731.

104: Rezniczek, G.A., Förster, C., Hilal, Z. et al. Calprotectin in pregnancy and pregnancy-associated diseases: a systematic review and prospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 299, 1567–1577 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05134-8>