T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

PREEKLAMPTİK GEBELERDE MATERNAL SERUM SPARCL-1 DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Sevinj SHIRINOVA

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

PREEKLAMPTİK GEBELERDE MATERNAL SERUM SPARCL-1 DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Sevinj SHIRINOVA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Veli MIHMANLI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince klinik ve cerrahi deneyimlerinden yararlandığım hekimlik yolculuğum boyunca rehberliğini daima minnetle anacağım çok kıymetli tez danışmanım ve klinik şefim Prof. Dr. Veli MİHMANLİ'ya en içten teşekkürlerimi sunarım. Bilimsel titizliği, hasta yönetimindeki kararlılığı ve eğitime olan bağlılığı, mesleki bakış açımı derinden etkilemiş. Kendisinden sadece tıp alanında değil, aynı zamanda insan ilişkilerinde nezaketin, liderlikte ise adaletin önemini öğrenme fırsatı buldum. Zor zamanlarda sabrını koruyan yaklaşımı, bana yalnızca iyi bir hekim olmayı değil, aynı zamanda güçlü, dengeli ve vicdanlı bir duruş sergilemenin de önemini öğretti. Bu süreçte gösterdiği sabır, anlayış ve desteği daima minnetle hatırlayacağım.

Tez sürecimin her aşamasında bilgi ve deneyimleriyle yanımda olan, yol gösterici yaklaşımları ve samimi destekleriyle bana güç veren değerli danışman yardımcılarım Doç. Dr. Miraç ÖZALP ve Op. Dr. Murat İbrahim TOPLU'ya; ayrıca Doç. Dr. Hicran Acar ŞİRİNOĞLU'ya, Doç. Dr. Sevim Özge ÖZDEMİR'e, Doç. Dr. Alpaslan KABAN'a ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm hocalarıma;

Mesleki yolculuğum boyunca bana ilham veren duruşları ve pozitif enerjileriyle de bana eşlik eden; bana yalnızca tıbbi beceriler değil, aynı zamanda sabırla yaklaşmanın, güven vermenin ve her durumda güçlü kalmanın ne demek olduğunu hissettiren, hekimliğe dair bakış açımı derinleştirmiş; içimdeki meslek aşkını daima canlı tutan değerli Op. Dr. Emine PAŞMAKOĞLU'ya, Op. Dr. Nazire ERASLAN USTA'ya ve Op. Dr. Fatma Nur ÇETİNKAYA'ya;

Klinik eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimleriyle gelişimime değerli katkılarda bulunan kıymetli uzmanlarım Op. Dr. Arman Kegam YERAMYAN'a, Op. Dr. Ahmet KILIÇKAYA'ya, Op. Dr. Hüseyin Turhan ÖZKAN'a, Op. Dr. Ramazan ADAN'a, Op. Dr. Yağmur ÖZKAN'a, Op. Dr. Sena SAYAN'a, Op. Dr. Asya ÖZCAN'a, Op. Dr. Ceren SANCAR'a, Op. Dr. Neslihan BADEMLER'e ve birlikte çalışma imkanı bulduğum tüm uzmanlarıma;

Asistanlık eğitimim süresince aynı klinik ortamı paylaşarak birlikte mesleki gelişim gösterdiğimiz, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren; eğitim sürecimin verimli ve anlamlı geçmesine katkı sunan değerli kıdemlilerim Op. Dr. Mümine Eda

ŞIK, Op. Dr. Tuğba SALMAN, Op. Dr. Sinan SÜRÜCÜ, Op. Dr. Volkan AKTEMUR, Op. Dr. Tuvana Türkay TÜDEŞ ve Dr. Elif Akkoç DEMİREL'e,

Zor zamanlarda desteğini esirgemeyen, anlayışı, sabrı ve içtenliğiyle yoluma ışık tutan sevgili arkadaşım Şebnem ARAZLI'ya; bu yolculuğu birlikte yürüdüğüm, başta eş kıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Branş seçimimde ve mesleki kimliğimin oluşumunda en güçlü ilham kaynaklarımdan biri olan; bilgeliği, sakinliği ve hekimliğe duyduğu derin bağlılıkla her zaman yolumu aydınlatan, yalnızca bir anne değil aynı zamanda kıymetli bir kadın doğum uzmanı olarak varlığıyla bana güç ve cesaret veren sevgili annem Op. Dr. Naila SHİRİNOVA'ya bu zorlu süreçte bana her daim gösterdiği sessiz, güçlü desteği ve bitmek bilmeyen inancı için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tüm asistanlık sürecim boyunca bana koşulsuz inanan, her daim yanımda olup kalpten destekleyen , en yorucu zamanlarda bile sözleriyle bana moral ve güç veren canım kardeşim Dilbar SHİRİNOVA'ya gönülden teşekkür ederim.

Varlığı kısa ama etkisi ömür boyu süren, yüreğimde her zaman özel bir yeri olan babam Sahib SHIRINOV'un anısını, bu anlamlı yolculukta sessizce yanımda olduğunu hissederek, saygı ve sevgiyle anıyorum.

Dr. Sevinj SHIRINOVA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR v
TABLO LİSTESİ viii
ŞEKİL LİSTESİ ix
ÖZET x
ABSTRACT xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. GEBELİKTE HİPERTANSİF BOZUKLUKLAR 3
2.2. PREEKLAMPSİ 4
2.2.1. Preeklampsi Tanı Kriteri 4
2.2.2. Preeklapmsi Sınıflaması 5
2.2.3. Preeklampsinin Insidansı, Epidemiyolojisi 7
2.2.4. Preeklampsinin Risk Faktörleri 7
2.2.5. PREEKLAMPSİNİN ETİYOPATOGENEZİ 8
2.2.5.1. Plasentanın Anormal Gelişimi 9
2.2.5.2. İmmünolojik Faktörler 12
2.2.5.3. Sistemik Endotel Disfonksiyonu 13
2.2.5.4. Genetik Faktörler 13
2.2.5.5. Çevresel ve Maternal Sebepler 14
2.2.6. Preeklampsinin Komplikasyonları 15
2.2.7. Preeklampsinin Öngörülmesi 16
2.3. SPARCL-1 20
2.3.1. SPARCL-1'in Moleküler Özellikleri 20
2.3.2. SPARCL1'in inflamatuvar hastalıklardaki rolü 22
2.3.3. SPARCL-1'in Ateroskleroz ile Olası İlişkisi 23
2.3.4. SPARCL-1'in Pulmoner hipertansiyonda Olası İlişkisi 23
2.3.5. SPARCL-1'in Trofoblast İnvazyonunu Baskılayıcı Etkisi 24
3. GEREÇ VE YÖNTEM 25

3.1. İstatistiksel Değerlendirme 28
4. BULGULAR 29
5. TARTIŞMA 48
6. SONUÇLAR 57
7. KAYNAKLAR 58

KISALTMALAR

SPARCL-1 : Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine Like -1

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists

PE : Preeklampsi

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FGR : Fetal Growth Restriction

VEGF : Vasküler Endotel Büyüme Faktörü

VEGFR-1 : Vasküler Endotel Büyüme Faktör Reseptörü-1

PlGF : Plasental Büyüme Faktörü

EGF : Epidermal büyüme faktörü

TGF : Transforming Büyüme Faktör

TLR : Toll-benzeri reseptörler

VCAM : Damar Hücre Adezyon Molekülü

sEng : Çözünür Endoglin

sFLT-1 : Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1

SPARC : Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine

EMT : Epitel Mezenkimal Geçiş

GHT : Gestasyonel Hipertansiyon

HELLP : Hemolysis, Elevated Liver Enzyme, Low Platelet (Hemoliz, Yüksek Karaciğer Enzimleri ve Düşük Platelet Sayısı)

SGA : Small For Gestational Age (Gestasyonel Yaşa Göre Küçük)

SKB : Sistolik Kan Basıncı

DKB : Diastolik Kan Basıncı

HT : Hipertansiyon

ACC : American College of Cardiology (Amerikan Kardiyoloji Koleji)

AHA : American Heart Association (Amerikan Kalp Derneği)

IUGR : Intrauterine Growth Retardation (Intrauterin Büyüme Geriliği)

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

ALT/AST : Alanin/ Aspartat Aminotransferaz

EFW : Estimated Fetal Weight (Tahmini Fetal Ağırlık)

AFA : Antifosfolipit Antikor/ **AFS :** Antifosfolipid Sendromu

YÜT : Yardımcı Üreme Teknikleri

GVHD : Graft-Versus-Host Hastalığında

EVT : Ekstravillöz Trofoblast

NK : Natural Killers (Doğal Öldürücü)

HLA : Human Leucocyte Antigenler (İnsan lökosit antijenleri)

DNA : Deoksiribonükleik Asid

TNF : Tümor Nekrozis Faktör

IL : İnterleukin

NO : Nitrik Oksit

GWAS : Genome-Wide Association Study (Genom Çapında İlişkilendirme Çalışması)

WHO : World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

FMF : Fetal Medicine Foundation

UtA-PI: Uterin Arter Pulsalite Indeksi

OAKB : Ortalama Arteryel Kan Basıncı

PAPP-A : Pregnancy Associated Plasma Protein – A (Gebelik İle İlişkili Plazma Proteini-A)

MoM : Multiple Of The Median (Medianın katı)

TGF-β : Transforming Growth Factor-Beta (Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta)

CRL : Crown-Rump Lenght (Baş–Popo Uzunluğu)

IGF : Insulin-Like Growth Factors (İnsulin-Benzeri Büyüme Faktörlerine)

cfDNA : Cell Free Fetal DNA (Serbest Fetal DNA)

FS : Follistatin

EC : Ekstrasellüler Kalsiyum

DLL4/NOTCH1 : Delta-Like Ligand 4 (Delta-benzeri ligand 4)/ Notch Homolog 1,

Th1 : T helper 1

NF-κB : Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (Nükleer faktör kappa-B)

COVID-19 : Coronavirus Disease 2019

OS : Overall Survival (Genel Sağkalım)

DFS : Disease-Free Survival (Hastalıksız Sağkalım)

BMP : Bone Morphogenetic Protein (Kemik Morfojenetik Proteini)

PHT : Pulmoner Hipertansiyon

TAPSE : Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (Triküspit Anül Düzleminin Sistolik Deplasmanı)

PASP : Pulmonary Artery Systolic Pressure (Pulmoner Arter Sistolik Basıncı)

VKI : Vücut Kitle İndeksi

RR : Relative Risk (Risk Oranı)

GA : Güven Aralığı

DM : Diabetes Mellitus

DIC : Disseminated Intravascular Coagulopathy (Yaygın intravasküler koagülopati)

NEK : Nekrotizan enterokolit

RDS : Respiratory Distress Syndrome (Respiratuvar Distres Sendromu)

LDH : Laktat Dehidrogenaz

Cr : Kreatinin

PLT : Trombosit

TIT : Tam İdrar Tetkiki

ESC: European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Derneği)

ESH: European Society of Hypertension (Avrupa Hipertansiyon Derneği)

YYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

RCC : Renal Hücreli Karsinom

DCM : Dilated Cardiomyopathy (Dilate Kardiyomyopati)

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Gebelikte Hipertansif Bozuklukların Sınıflaması 4
Tablo 2: Maternal ve Paternal Etnik Kökenin Preeklampsi Riski Üzerindeki Etkisi . 7
Tablo 3: Preeklampsi Risk Faktörleri 8
Tablo 4: Preeklampsi komplikasyonları 16
Tablo 5: Demografik özelliklerin karşılaştırlması 30
Tablo 6: Biyokimyasal özelliklerin karşılaştırılması 31
Tablo 7: Postnatal Sonuçların karşılaştırılması 34
Tablo 8: SPARCL-1 ile diğer değikenlerin korelasyon sonuçları 36
Tablo 9: Logistik Regresyon Analizi 38
Tablo 10: SPARCL-1 preeklampsi grubu ile kontrol grubu arasında karşılaştırılması 39
Tablo 11: ROC eğrisi altında kalan alan analizi 39
Tablo 12: Preeklampsi Tanısında SPARCL-1 (ng/mL) Cut-off Değeri ve Tanısal Parametreler 40
Tablo 13: Preeklampsi ve Kontrol Gruplarında SPARCL-1 Düzeylerinin Gebelik Haftasına Göre Karşılaştırılması 41
Tablo 14: Gebelik haftasına göre SPARCL-1 düzeylerinin ROC analizi (AUC) 41
Tablo 15: Preeklampsi ve Kontrol Gruplarında SPARCL-1'e Ait Kestirim Parametreleri 42
Tablo 16: Preeklampsi Şiddetine Göre SPARCL-1 Düzeyleri 44
Tablo 17: FGR Varlığına Göre SPARCL-1 Düzeyleri 44
Tablo 18: Plasenta Dekolmanı Olan ve Olmayan Gebelerde SPARCL-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması 45
Tablo 19: Gebelik Haftasına Göre SPARCL-1 Düzeylerinin ROC Eğrisi Altında Kalan Alan (AUC) Analizi 45
Tablo 20: Preeklampside SPARCL-1 Düzeylerinin Gebelik Haftasına Göre Tanısal Değeri 46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: İntervillöz dolaşımın oluşumu..... 10
Şekil 2: Uterin Arterin Doppler: Gebeliğin birinci trimesterinde uterin arterin internal os düzeyinde görüntülenmesi (solda) ve uterin arter Doppler incelemesine ait karakteristik dalga formlarının elde edilmesi..... 19
Şekil 3: SPARC ile SPARCL-1 arasındaki yapısal homologluk (Şekildeki ilgili renklerin örtüşmesiyle açıkça görülmektedir. Yapısal alanların altında karşılık gelen amino asit sayıları belirtilmiştir)..... 20
Şekil 4: SPARCL-1, hücre farklılaşmasını BMP/TGF-β yolu üzerinden etkisi (76). 23
Şekil 5: SPARCL-1 için ROC eğrisi..... 40
Şekil 6: Kontrol grubunda gebelik haftasına göre SPARCL-1 düzeylerinin ROC eğrisi (<34 / ≥34 hafta)..... 43
Şekil 7: Preeklampsi grubunda gebelik haftasına göre SPARCL-1 düzeylerinin ROC eğrisi (<34 / ≥34 hafta)..... 44
Şekil 8: Erken Preeklampsi (<34 Hafta) İçin SPARCL-1 Düzeylerinin Tanısal ROC Eğrisi..... 46
Şekil 9: Geç Preeklampsi (≥34 Hafta) İçin SPARCL-1 Düzeylerinin Tanısal ROC Eğrisi..... 47

ÖZET

Giriş ve Amaç: SPARCL-1 (Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine-Like 1), endotel hücre stabilizasyonu ve vasküler homeostazın sağlanmasında görev alan hücre dışı matriksle ilişkili bir glikoproteindir. İnflamasyon, endotel disfonksiyonu ve vasküler hasar durumlarında düzeylerinde değişiklik olabileceği bildirilen SPARCL-1'in, gebelikte görülen vasküler patolojilerle ilişkisi henüz yeterince aydınlatılamamıştır.

Preeklampsi (PE), gebeliğin 20. haftasından sonra gelişen, hipertansiyon ve proteinüri ile seyreden; plasental yetersizlik, endotel hasarı ve immünolojik düzensizliklerle karakterize ciddi bir obstetrik sendromdur. Bu çalışmanın amacı, preeklamptik gebelerde maternal serum SPARCL-1 düzeylerini belirlemek ve bu düzeyleri aynı gebelik haftasındaki sağlıklı gebelerle karşılaştırarak hastalıkla olan ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif kesitsel çalışma, Ocak 2025 - Temmuz 2025 tarihleri arasında Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yürütüldü. Çalışma grubunu American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) kriterlerine göre preeklampsi tanısı konmuş 48 gebe (24 erken, 24 geç başlangıçlı), kontrol grubu ise gebelik haftası ile eşleştirilmiş 41 sağlıklı gebeden (kontrol grubu) oluşturuldu. Gruplar, erken preeklampsi, geç preeklampsi ve aynı gebelik haftasında yer alan sağlıklı gebeler olarak dört alt gruba ayrıldı. Tüm katılımcılardan, rutin kan tetkiklerine ek olarak alınan serum örneklerinden SPARCL-1 düzeyleri kantitatif ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle ölçüldü. Gruplar arasında SPARCL-1 düzeyleri ile birlikte demografik, klinik ve laboratuvar veriler karşılaştırıldı.

Bulgular: PE ve kontrol grupları arasında serum SPARCL-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, preeklampsi grubunda ortalama SPARCL-1 değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Erken başlangıçlı PE grubu ile 34 hafta altındaki kontrol grubu arasında, serum SPARCL-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Geç başlangıçlı PE grubu ile 34 hafta üzerindeki kontrol grubu arasında da serum

SPARCL-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Ayrıca, PE grubunda <34. gebelik haftasında ölçülen serum SPARCL-1 ortalama değerleri, ≥34. gebelik haftasında ölçülen değerlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (p=0,0001).

Sonuç: Bu çalışmada, serum SPARCL-1 düzeyleri preeklamptik olgular ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Elde edilen sonuçlar, preeklampsi grubunda serum SPARCL-1 düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığını ortaya koymuştur. SPARCL-1'in preeklampsi tanısı ve hastalık şiddeti ile olası ilişkisini ortaya koymak için daha geniş örneklemli ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Preeklampsi, Kronik hipertansiyon, Gestasyonel hipertansiyon, SPARCL-1

ABSTRACT

Objective: SPARCL-1 (Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine-Like 1) is an extracellular matrix-associated glycoprotein involved in endothelial cell stabilization and the maintenance of vascular homeostasis. Its levels have been reported to change under conditions of inflammation, endothelial dysfunction, and vascular injury; however, its association with vascular pathologies observed in pregnancy has not yet been fully elucidated. Preeclampsia (PE) is a severe obstetric syndrome that develops after the 20th week of gestation, characterized by hypertension and proteinuria, and associated with placental insufficiency, endothelial injury, and immunological dysregulation. The aim of this study was to determine maternal serum SPARCL-1 levels in preeclamptic pregnancies and to evaluate their relationship with the disease by comparing them with those of healthy pregnancies at the same gestational age.

Materials and Methods: This prospective cross-sectional study was conducted between January 2025 and July 2025 at the Department of Obstetrics and Gynecology, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu City Hospital. The study group included 48 women diagnosed with preeclampsia according to the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) criteria (24 with early-onset and 24 with late-onset PE). The control group consisted of 41 healthy pregnant women matched for gestational age. The participants were further categorized into four subgroups: early-onset PE, late-onset PE, and gestational age–matched healthy controls (<34 weeks and ≥34 weeks). Serum SPARCL-1 levels were measured from blood samples obtained in addition to routine laboratory tests using the quantitative Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. Demographic, clinical, and laboratory data were compared between groups along with SPARCL-1 levels.

Results: A statistically significant difference in serum SPARCL-1 levels was observed between the PE and control groups, with significantly lower mean SPARCL-1 values detected in the preeclampsia group. A significant difference in serum SPARCL-1 levels was also identified between the early-onset PE group and the <34-week control group, as well as between the late-onset PE group and the ≥34-week

control group. Furthermore, within the PE cohort, mean serum SPARCL-1 levels measured before 34 weeks of gestation were significantly lower compared with those measured at ≥34 weeks (p=0.0001).

Conclusion: This study demonstrated a significant difference in serum SPARCL-1 levels between preeclamptic cases and the control group, with markedly decreased levels observed in the preeclampsia group. These findings suggest a potential association between SPARCL-1 levels, preeclampsia diagnosis, and disease severity. Larger-scale and more comprehensive studies are warranted to clarify the role of SPARCL-1 in preeclampsia.

Keywords: Pregnancy, Preeclampsia, Chronic hypertension, Gestational hypertension, SPARCL-1

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliklerin yaklaşık onda birinde hipertansiyon gelişmekte, olguların %2 ila %8'inde ise tabloya preeklampsi eşlik etmektedir (1).

Küresel ölçekte her yıl 70.000'in üzerinde maternal ölüme ve yaklaşık 500.000 fetal kayba yol açtığı bildirilmektedir (2).

Preeklampsiye bağlı olarak bildirilen maternal ölümlerin %46'sında ve fetal ölümlerin %65'inde, doğru yönetim uygulansaydı sonucun makul düzeyde değişebileceği değerlendirilmiştir. Gebeliğin başında bilinen risk faktörlerinin tespit edilememesi ve 20. gebelik haftasından itibaren ortaya çıkan belirti ve semptomların tanınarak uygun şekilde yönetilememesi temel nedenler arasında yer almıştır (3).

Preeklampsi , başlangıç haftasına göre iki alt tipe ayrılır: erken başlangıçlı preeklampsi (<34. gebelik haftası) ve geç başlangıçlı preeklampsi (≥34. gebelik haftası). Klinik, laboratuvar ve prognostik özellikler bakımından bu iki form arasında anlamlı farklılıklar mevcuttur. Erken başlangıçlı form, toplam preeklampsilerin yaklaşık %5–20'sini oluşturur ve "plasental preeklampsi" olarak adlandırılır. Bu alt tipte temel mekanizma, spiral arter invazyonundaki yetersizlik ve buna bağlı gelişen plasental hipoperfüzyondur. Bu durum fetal büyüme kısıtlılığı (FGR), oligohidramnios ve erken doğum gibi perinatal komplikasyonlarla daha sık ilişkilidir (4). Geç başlangıçlı PE olgularının %80'ini oluşturur ve "maternal preeklampsi" olarak adlandırılır. Bu formun gelişiminde maternal obezite, kronik hipertansiyon, insülin direnci ve genetik faktörler gibi kardiyometabolik risk etkenleri öne çıkmaktadır (4, 5).

Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), plasental büyüme faktörü (PlGF), VEGF reseptörü-1 (VEGFR-1), epidermal büyüme faktörü (EGF), dönüşüm büyüme faktörü-β (TGF-β), damar hücre adezyon molekülü (VCAM), Toll-benzeri reseptörler (TLR), plazma pentraxin 3, çözünür endoglin (sEng) ve lipid peroksidasyonu gibi çeşitli moleküler belirteçlerin düzey ve etkilerindeki farklılıklar; bu iki alt tipin biyolojik temellerinin ayrışmasında önemli rol oynamaktadır(4).

Preeklampsinin patofizyolojisinde, spiral arterlerin fizyolojik dönüşümündeki bozulmalar ve buna sekonder gelişen endotel disfonksiyonu temel rol oynamaktadır. Plasental hipoksiye sekonder olarak anti-anjiyojenik faktörlerin (Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (sFlt-1), endoglin) artışı, sistemik vazokonstriksiyon ve kapiller geçirgenlikte bozulmayla sonuçlanan bir inflamatuar yanıtı tetikler. Bu süreçte, vasküler yapıları etkileyen proteinler potansiyel biyobelirteç olarak ön plana çıkmaktadır(6) .

Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine-Like 1 (SPARCL-1), hücre dışı matriksle etkileşimli, matriküler glikoproteinler grubuna ait bir moleküldür ve SPARC (osteonektin) protein ailesinin bir üyesidir. Hücre-hücre ve hücre-matriks arasındaki sinyal iletimini düzenleyen bu protein, özellikle hücre adezyonu, göçü ve proliferasyonu gibi temel hücresel süreçlerde görev alır. SPARCL-1'in ekspresyonu fizyolojik koşullarda oldukça düzenlidir; hem embriyogenez döneminde hem de erişkin organizmada endotel stabilizasyonu, vasküler homeostazda, doku yenilenmesi ve onarımında görevli bir glikoproteindir(7) .

SPARCL-1'in özellikle inflamasyon ve endotel hasarı ile ilişkili hastalıklarda ekspresyon düzeylerinin değiştiği ve tümöral, vasküler veya immünolojik süreçlerde biyolojik aktivite gösterdiği bildirilmektedir (8).
Son çalışmalar, SPARCL-1'in trofoblast hücrelerinde aşırı ekspresyonunun hücre migrasyonunu ve epitel-mezenkimal geçiş (EMT) süreçlerini inhibe ederek implantasyon ve plasenta gelişimini olumsuz etkileyebileceğini ortaya koymuştur(9).
SPARCL-1'in gebelikle ilişkili patolojilerde, özellikle de endotel disfonksiyonu ve trofoblast invazyon bozukluğu ile karakterize preeklampsi gibi durumlarda rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın amacı, preeklamptik gebelerde serum SPARCL-1 düzeylerini sağlıklı gebelerle karşılaştırarak, bu proteinin preeklampsinin patofizyolojisindeki olası rolünü araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Gebelikte Hipertansiyonun Tanımı ve Ölçüm Kriterler

Gebelikte hipertansiyon, sistolik kan basıncının ≥140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥90 mmHg olması ile tanımlanır. Ancak bu tanının doğrulanması için kan basıncı ölçümlerinin uygun yöntemlerle tekrarlanması gerekmektedir. Özellikle şiddetli hipertansiyon vakalarında (sistolik ≥160 mmHg ve/veya diyastolik ≥110 mmHg), ölçüm 15 dakika içerisinde yeniden yapılarak doğrulanmalıdır(10) .

2.1. GEBELİKTE HİPERTANSİF BOZUKLUKLAR

Hipertansif bozukluklar gebelikte maternal – fetal morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerindendir. Gebeliğe bağlı hipertansif bozkluklar tüm gebeliklerin %5 - 10'unu etkilemektedir (11).

Preeklampsi gelişimi için tanımlanmış çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır. Önceki gebelikte PE öyküsü, diyabet, kronik hipertansiyon, obezite ve çoğul gebelikler bu risk faktörleri arasında yer almaktadır. Ikiz gebeliklerde PE insidansı %8–20 arasında değişirken, üçüz gebeliklerde bu oran %12–34 olarak bildirilmektedir (12).

Preeklampsinin farklı topluluklardaki görülme sıklığında gözlenen değişkenlik, büyük ölçüde coğrafi, sosyoekonomik, ırksal ve çevresel faktörlerle ilişkilendirilmektedir(12).

Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) / Amerikan Kalp Derneği (AHA) 2025 hipertansiyon kılavuzunda, gebelikte hipertansif bozukluklar aşağıdaki dört başlık altında sınıflandırılmıştır(13):

Tablo 1: Gebelikte Hipertansif Bozuklukların Sınıflaması (AHA/ACC kılavuzu 2025)

Durum	**Tanım**
Kronik hipertansiyon	Gebelikten önce veya <20. haftada tanılı hipertansion (HT).
Gestasyonel hipertansiyon (GHT)	≥20. haftada başlayan de novo HT; proteinüri/organ hasarı yok
Preeklampsi	Gestasyonel HT + proteinüri veya organ disfonksiyonu
Kronik hipertansiyon üzerine gelişen preeklampsi	Kronik HT zemininde preeklampsi bulgularının eklenmesi

2.2. PREEKLAMPSİ

Preeklampsi, yalnızca gebelikte ortaya çıkan ve tüm gebeliklerin yaklaşık %2–8'inde izlenmektedir. PE, yüksek maternal morbidite ve mortalite ile seyreden ve sıklıkla FGR ile ilişkilendirilen yaygın bir gebelik komplikasyonudur. Her yıl dünya genelinde yaklaşık 50.000 anne ölümünden sorumludur (14).

PE, önceden normotansif bir kadında 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan yeni başlangıçlı HT (≥140/90 mmHg) ve proteinüri (>300 mg/24 saat) ile karakterize multisistemik bir bozukluk olarak tanımlanmıştır. Ancak güncel ACOG kılavuzlarına göre, tanı koymak için artık vazgeçilmez bir kriter olarak değerlendirilmemektedir (15).

2.2.1. Preeklampsi Tanı Kriteri

The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) kriterlerine göre PE tanı kriteri (16):

1. **Hipertansiyon (Tanı için zorunludur):**

– Ilk defa 20.gebelik haftasından sonra gelişen yeni başlangıçlı HT,

* Sistolik Kan Basıncı (SKB) ≥ 140 mmHg ve/veya Diastolik Kan Basıncı (DKB) ≥ 90 mmHg,
- En az 4 saat ara ile yapılan iki ayrı ölçümle doğrulanmalıdır,
* Alternatif olarak, tek bir ölçümde SKB ≥ 160 mmHg ve/veya DKB ≥ 110 mmHg saptanması tanı için yeterlidir.

2. Proteinüri (Tanıyı destekleyici kriter):

- 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg protein atılımı, veya
- Spot idrarda protein/kreatinin oranının ≥ 0,3 mg/mg olması,
- Alternatif olarak, dipstick testinde ≥ +2 protein pozitifliği (yalnızca diğer kantitatif yöntemler mevcut değilse).

3. Proteinüri yoksa tanıyı destekleyen end-organ disfonksiyonları (herhangi biri yeterlidir):

- **Renal yetmezlik**: Bilinen böbrek hastalığı olmayan bir hastada serum kreatinin düzeyinin > 1,1 mg/dL olması veya bazal değere göre 2 kat artması
- **Trombositopeni**: Trombosit sayısının < 100.000/mm³ olması
- **Karaciğer fonksiyon bozukluğu**: Karaciğer enzimlerinde: Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT) normal üst sınırın 2 katından fazla artış ve/veya tedaviye yanıt vermeyen sağ üst kadran/epigastrik ağrı
- **Pulmoner ödem**
- **Santral sinir sistemi belirtileri**: Yeni başlayan, tedaviye dirençli baş ağrısı, görme bozuklukları (bulanık görme, geçici görme kaybı)

2.2.2. Preeklapmsi Sınıflaması

Preeklampsi, başlangıç zamanına göre: <34. hafta (erken) ve ≥34. hafta (geç) olmak üzere iki alt tipe ayrılır.

- **Erken başlangıçlı PE (<34. hafta),** düşük kalp debisi (cardiac output) , yüksek total vasküler direnç ve plasental invazyon defektleri ile karakterize edilmiştir. , maternal ve perinatal komplikasyon oranı daha yüksektir.

- **Geç başlangıçlı PE (≥34. hafta)** ise yüksek kalp debisi , düşük periferik direnç ve maternal kardiyometabolik yatkınlıklarla ilişkilidir (17, 18) .

Erken başlangıçlı PE , tüm olguların yaklaşık %5–20'sini oluşturur ve sıklıkla "plasental preeklampsi" olarak tanımlanır. Patogenezinde yetersiz trofoblast invazyonu, anormal spiral arter transformasyonu ve plasental hipoperfüzyon rol oynar. Genellikle FGR, şiddetli hipertansiyon ve maternal organ disfonksiyonu ile seyreder.

Geç başlangıçlı PE , ise preeklampsi olgularının yaklaşık %80'ini oluşturur ve genellikle "maternal preeklampsi" olarak tanımlanır. Bu form, daha çok anneye ait predispozan faktörlerle ilişkilidir; özellikle genetik yatkınlık, kardiyovasküler hastalık öyküsü, metabolik sendrom ve artmış vücut kitle indeksi gibi maternal durumlar etyolojide ön plandadır (19).

Preeklampsi, klinik özelliklerine göre:

ACOG'a göre : şiddetli özellik gösteren ve şiddetli özellik göstermeyen olarak sınıflandırılır (20).

- **<u>Şiddetli özellik göstermeyen PE:</u>**
  - SKB ≥140 mmHg ve/veya DKB ≥90 mmHg (en az 4 saat arayla iki ölçümde)
  - Proteinüri: 24 saatlik idrarda ≥300 mg veya protein/kreatinin oranı ≥0.3
  - Organ disfonksiyonu bulgusu yok
- **<u>Şiddetli Preeklampsi:</u>**

SKB ≥160 mmHg ve/veya DKB ≥110 mmHg (en az 4 saat arayla iki ölçümde)

Aşağıdaki bulgulardan en az biri:

- Trombosit sayısı <100,000/μL
- Karaciğer enzimlerinde (AST veya ALT) normalin 2 katından fazla artış
- Serum kreatinin >1.1 mg/dL veya bazal değerin 2 katından fazla artış
- Pulmoner ödem
- Yeni başlayan baş ağrısı veya görme bozuklukları
- Tedaviye yanıt vermeyen sağ üst kadran ve epigastrik ağrı (15, 20).

2.2.3. Preeklampsinin Insidansı, Epidemiyolojisi

İnsidansı ve Epidemiyolojisi

Preeklampsi, gebelikte maternal ve perinatal morbidite ile mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olup, dünya genelinde gebeliklerin yaklaşık %2 ila %10'unu etkilemektedir (21).

Tablo 2: Maternal ve Paternal Etnik Kökenin Preeklampsi Riski Üzerindeki Etkisi (22).

Etnik Köken	Preeklampsi Oranı (%)	Odds Ratio (OR)	%95 Güven Aralığı
Afrika kökenli anne	5,2	1,41	1,25 – 1,62
Latin kökenli anne	4,0	0,90	0,84 – 0,97
Asya kökenli anne	3,5	0,79	0,72 – 0,88
Asya kökenli baba	3,2	0,76	0,68 – 0,85
Etnik köken uyumsuzluğu	-	1,13	1,02 – 1,26

Preeklampsi insidansı:

- Geç başlangıçlı PE (≥34 0/7 hafta) insidansı %2,7,
- Erken başlangıçlı PE (<34 0/7 hafta) ise %0,3 olarak (23).

Maternal ölüm oranı, erken başlangıçlı PE'de 100.000 doğumda 42 iken, geç başlangıçlı formda 11,2 iken, PE olmayan kadınlarda bu oran 4,2'dir (23).

2.2.4. Preeklampsinin Risk Faktörleri

Preeklampsi riski, önceki gebeliğinde PE öyküsü olan kadınlarda yaklaşık 7 kat, antifosfolipid antikor (AFA) pozitifliğinde ise 10 kata kadar artmaktadır.

Çoğul gebelik durumlarında risk 3 kat artarken; pregestasyonel diyabet tanisini alan gebelerde bu oran 4 kat artar.

Nulliparite, aile öyküsü ve yüksek BMI gibi faktörlerde bu artış 2–3 kat arasında değişmektedir (24, 25). Buna ek olarak, mevcut gebelikte fetal trizomi 13 saptanması da riski artıran belirgin faktörlerdir (26).

Tablo 3: Preeklampsi Risk Faktörleri

Preeklampsi Risk Faktörleri (25, 27, 28) .
Nulliparite
Çoğul gebelik
Önceki gebelikte PE öyküsü
Kronik HT
Pregestasyonel diyabet
Gestasyonel diyabet
Trombofili
Sistemik lupus eritematozus
Gebelik öncesi VKI >30
AFAS
Anne yaşı >40 veya <18 olması
Böbrek hastalığı
Yardımcı üreme teknikleri (YÜT)
Obstrüktif uyku apnesi
Önceki gebelikte FGR, abruptio plasentae veya intrauterin fetal ölüm öyküsü
Erkek partnere bağlı faktörler (yeni partner, sınırlı sperm maruziyeti – bariyer yöntemlerin kullanımı)

2.2.5. PREEKLAMPSİNİN ETİYOPATOGENEZİ

Preeklampsinin kesin başlangıç mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, multifaktöriyel bir etiyolojiye sahip olduğu düşünülmektedir. Patolojik mekanizmanın temelinde plasenta yer almaktadır. Uzun zamandır öne sürülen hipotezlerden biri, PE'nin gebeliğin erken haftalarında anne ile fetüs arasındaki immün uyumsuzluk sonucu ortaya çıktığı yönündedir. PE gelişimi iki aşamalı bir bozukluk modeliyle tanımlanmaktadır (29).

1.Aşama – Preklinik Dönem (Asemptomatik Evre) Plasental Disfonksiyon: Gebeliğin erken dönemlerinde uterin duvarda gerçekleşen anormal fetomaternal immün etkileşimler, trofoblast hücrelerinin spiral arterlere invazyonunu engellemektedir. Bu durum, spiral arterlerin fizyolojik olarak yeniden şekillenmesini (remodeling) bozmakta ve sonucunda uteroplasental perfüzyonda yetersizlik meydana gelmektedir (29) .

Yetersiz plasental perfüzyon, intervillöz alanda kronik hipoksi veya hipoksi-reoksijenasyon döngüleri ile sonuçlanmakta; bu da oksidatif stresin artmasına, plasental hücrelerde apoptoz ve nekroz süreçlerinin tetiklenmesine neden olmaktadır (30).

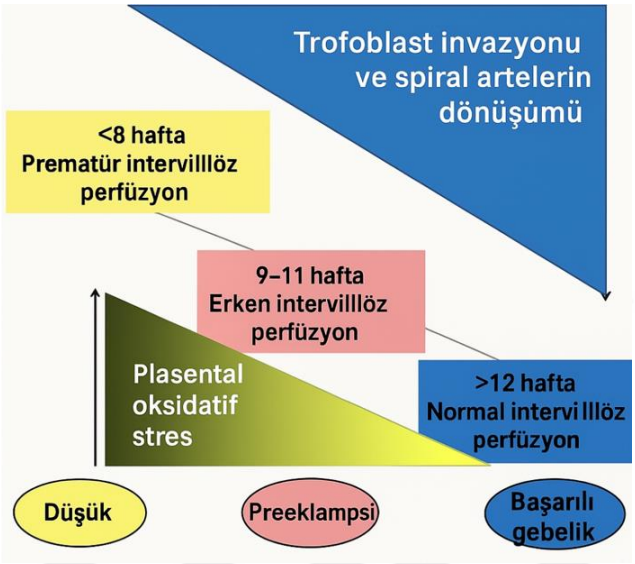
2.Aşama – Klinik Dönem (Semptomatik Evre) Sistemik Maternal Yanıt : Plasentadan artan hücresel döküntüler ile birlikte proinflamatuvar, anjiyojenik ve anti-anjiyojenik mediatörlerin dengesiz şekilde salınımı, maternal vasküler ve immün sistem üzerinde toksik etki oluşturur. Bu durum sistemik endotel disfonksiyonu ve abartılı inflamatuvar yanıt ile sonuçlanır. Bu evrede HT, proteinüri ve organ disfonksiyonları gibi PE'nin klinik belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur. (6, 29).

2.2.5.1. Plasentanın Anormal Gelişimi

Plasenta, fetal membranlar ve amniyotik sıvı ile birlikte, fetüsün büyüme ve gelişimini sürdürebilmesi için gerekli olan fizyolojik ortamı sağlayan bir organdır. Ovulasyondan yaklaşık on gün sonra trofoblast hücrelerinin desidua tabakasına invazyonu ile blastosistin uterin kaviteye yerleşimi sağlanır ve plasenta oluşumu başlar. Zigottan gelişen matür plasenta; yaklaşık 22 cm çapında, ortalama 2,5 cm kalınlığında ve yaklaşık 500 gram ağırlığında, diskoid yapıda bir organ formundadır (31).

Normal gebelik sürecinde spiral arterlerde trofoblast invazyonuna bağlı olarak meydana gelen yapısal değişiklikler, damar çaplarında genişlemeye ve uteroplasental kan akımının artmasına neden olur. Ancak preeklamptik gebeliklerde bu fizyolojik adaptasyon ya sınırlı düzeyde kalmakta ya da hiç gerçekleşmemektedir. Spiral arterlerin dar kalması, plasental hipoperfüzyona yol açarak ilerleyen süreçte oksidatif

stres ve sistemik endotel disfonksiyonunu tetikler. Bu mekanizmalar, PE'ye özgü olan proteinüri , ödem ve diğer sistemik belirtilerin gelişiminde temel rol oynamaktadır. (32).



Şekil 1: İntervillöz dolaşımın oluşumu (33).

Gebeliğin ilk 8 haftasında spiral arterler sitotrofoblastlar tarafından fizyolojik olarak tıkanır ve bu dönemde intervillöz boşlukta perfüzyon gerçekleşmez. Dört hafta içerisinde spiral arterler kademeli olarak açılır ve uteroplasental dolaşım tesis edilir. Trofoblast invazyonunun yetersiz kaldığı olgularda spiral arterlerin açılması fizyolojik zamanlamadan daha erken gerçekleşir. Bu durum, gebeliğin düşükle sonlanmasına ya da bozulmuş plasental perfüzyonun eşlik ettiği bir süreçle devam ederek PE gelişimine zemin hazırlar (33).

A) Spiral Arteriyollerin Anormal Yapılanması

Normal gebelikten farklı olarak, PE; gebeliğin 8 ila 16. haftaları arasında gerçekleşmesi gereken spiral arter invazyonunun immünolojik mekanizmalarla yetersiz kalması sonucu gelişmektedir. Bu yetersiz invazyon, spiral arterlerin fizyolojik yeniden yapılanmasını engelleyerek, yüksek dirençli dar lümenli kas tipi

arterlerin, düşük dirençli ve geniş lümenli plasental damar yapılarına dönüşmesini önler. Sonuç olarak, uteroplasental kan akımı giderek yetersiz hale gelir ve plasental iskemi gelişir. Bu durum oksidatif stres, inflamasyon, apoptoz ve yapısal hasar süreçlerini tetikler.(15).

Gebelikte uteroplasental kan akımı belirgin şekilde artar ve bu artış, spiral arterlerin trofoblastlar tarafından invazyonu ve yeniden şekillenmesi ile sağlanır. Bu fizyolojik damar dönüşümünün yetersiz kaldığı durumlarda uteroplasental direnç yüksek kalır. Sonuç olarak, PE ve intrauterin büyüme geriliği (IUGR) gibi gebelik komplikasyonları gelişebilir (34). Spiral arterlerin fizyolojik yeniden yapılanması, gebeliğin ilk trimesterinin sonlarında başlamakta olup genellikle 18–20. gebelik haftalarında tamamlanmaktadır. Ancak trofoblast invazyonunun kesin olarak hangi gebelik haftasında sona erdiği net olarak belirlenememiştir (35).

Yetersiz derin plasentasyon, maternal spiral arterlerin invazyonundaki bozukluk sonucu uteroplasental perfüzyonun azalmasına yol açarak çeşitli obstetrik komplikasyonlara neden olabilir. Preeklampsi, IUGR, preterm eylem, ikinci trimester fetal kayıpları ve ablasyo plasenta gibi gebelikle ilişkili ciddi klinik tablolarla ilişkilendirilmiştir. Dolayısıyla, derin trofoblast invazyonunun başarısızlığı, bu sendromların etiyopatogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır (36).

B) Plasental Hipoperfüzyon, Hipoksi Ve Iskemi :

Plasentanın fizyolojik olarak yeniden yapılanmasındaki bozukluklar, uteroplasental hipoperfüzyonun temelini oluşturur. Anormal spiral arter dönüşümü sonucunda, ilerleyen gebelik haftalarında artan fetal kan akımı ihtiyacına yeterli adaptasyon sağlanamaz. Bu yetersiz adaptasyon, zamanla belirgin hipoperfüzyona ve ilerleyen süreçte plasental iskemik hasara neden olabilir (37).

Preeklamptik gebeliklerde, uteroplasental arterlerin miyometriyal segmentlerinde gelişen akut aterozis(arteriyol duvarındaki lipid yüklü hücreler) erken dönemde endotel hasarı, plazma sızıntısı, myointimal proliferasyon ve medial nekroz ile başlar. İlerleyen evrelerde lipit birikimi, makrofaj aktivasyonu ve fibrin birikimiyle birlikte damar lümeninde tromboz ve hemoraji gibi komplikasyonlar gelişebilir (38).

C) Desidualizasyon Kusuru

Yapılan bazı araştırmalar, yetersiz desidualizasyonun sitotrofoblast invazyonunu engelleyerek spiral arterlerin fizyolojik dönüşümünü engellediğini ileri sürmektedir. Koryonik villus örneklerine dayanan mikrodizi analizleri, bu bozukluğun erken başlangıçlı preeklampsi ile moleküler düzeyde anlamlı bir ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur. Bu veriler, preeklampsinin etiyopatogenezinde endometriyal olgunlaşmanın (desidualizasyon) kritik rol oynadığını göstermektedir (39).

2.2.5.2. İmmünolojik Faktörler

Preeklampsi, otoimmün bir hastalık olarak sınıflandırılmasa da, patogenezinde otoimmün reaksiyonları andıran immünolojik düzensizliklerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle, hastalığın bazı klinik ve laboratuvar özellikleri, graft-versus-host hastalığında (GVHD) gözlenen immün yanıtlarla benzerlik göstermektedir. Bu benzerlik, PE'de maternal-fetal immün toleransın bozulmasının, hastalık seyrinde etkili olabileceğine işaret etmektedir (40).

İmplantasyon sırasında , ekstravillöz trofoblast (EVT) hücreleri spiral arterlere invaze olurken, decidua bazaliste yoğun olarak bulunan doğal öldürücü (NK) hücrelerle yakın etkileşim kurar. Bu hücrelerin temel işlevi, spiral arterlerin duvarlarını dönüştürerek fetusa yeterli düzeyde kan akımını sağlamaktır. EVT hücreleri, İnsan Lökosit Antijenleri (HLA-C, HLA-E ve HLA-G) olmak üzere alışılmadık bir HLA sınıf I molekül kombinasyonu sergiler. Bu NK hücreleri, EVT hücrelerinin ifade ettiği HLA sınıf I moleküllerini tanıyan spesifik reseptörler aracılığıyla implantasyon sürecinin immünolojik düzenlenmesinde kritik rol oynar (41).

Preeklampsinin patogenezinde immünolojik faktörlerin rolü, paternal antijenlere karşı gelişen maternal toleransla ilişkilendirilmiştir (42).

Nulliparite, gebelikler arasında partner değişikliği, uzun intergebelik aralık, bariyer kontraseptif yöntem kullanımı, aynı sperm donörü ile gerçekleştirilen in vitro fertilizasyonun ilk siklusu veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile gebelik elde

edilmesi gibi durumlar; paternal antijenlere maruziyetin sınırlı olması nedeniyle PE gelişimi açısından artmış risk ile ilişkilendirilmektedir.

Özellikle oosit donasyonu ile gebe kalan kadınlarda PE insidansının, diğer YÜT ile gebe kalanlara kıyasla iki kat, spontan yol ile gebe kalanlara kıyasla ise yaklaşık dört kat daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu veriler , maternal-fetal immüntolerans bozukluğunun PE gelişiminde etkili olabileceğini desteklemektedir (43).

2.2.5.3. Sistemik Endotel Disfonksiyonu

Stres altındaki sinsityotrofoblast, maternal dolaşıma proinflamatuar sitokinler, ekzomlar, anti-anjiyojenik ajanlar ve hücre serbest fetal Deoksiribonükleik Asid (FMF) gibi birçok biyolojik faktörü salgılar. Bu mediyatörler, maternal endotel fonksiyonunu bozarak sistemik inflamatuar yanıta yol açar (44).

Endotel Hücre Aktivasyonu

Maternal dolaşımda bulunan lökositlerin aşırı aktivasyonu da endotel hücre fonksiyon bozukluğuna neden olabilir [45].

Tümor nekrozis faktör (TNF) -α,interlökinler (IL) gibi sitokinler, PE'ye neden olan oksidatif stresle ilişkili olabilir [46].

Sağlam endotelin antikoagülan etkisi mevcuttur. Sistemik nitrik oksit (NO) salınımı olur bu da vasküler düz kasların agonistlere yanıtını azaltır. Hasarlı endotelde daha az NO salgılanır ve koagülasyon ve vazopressör duyarlılığı artar [47].

2.2.5.4. Genetik Faktörler

Önceki gebelikte PE tanısı alan kadinlarda , sonraki gebelikte PE gelişme riski 7 kat artmıştır (24).

Bir kohort çalışmasında, preeklamptik gebeliklerden doğan bireylerin çocuklarında PE riskinin arttığı gösterilmiş; bu artış erkeklerde 2,1 kat, kadınlarda ise

3,3 kat olarak saptanmıştır. Bulgular, preeklampsinin hem maternal hem de paternal genetik geçiş gösterebileceğini düşündürmektedir (45).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), PE'ye genetik yatkınlık açısından bazı kromozomal bölgelerle (2p, 2q, 4p, 7p, 9p, 10q, 11q, 22q) anlamlı ilişki saptamış olsa da, bu bulgular sonraki araştırmalarda tutarlılıkla doğrulanamamıştır. Bulgular, hastalığın çok faktörlü ve poligenik bir kalıtım modeli ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (46).

PE tanısı alan kadınlarda, kız kardeşlerinde PE öyküsünün görülme olasılığı, PE olmayan kadınlara kıyasla 2,3 kat daha fazladır (47).

Çözünür Fms benzeri Tirozin Tinaz-1(sFlt-1) geni, antianjiyojenik bir madde olup 13. kromozomda bulunmaktadır. Trizomi 13 fetüsü taşıyan gebelerde, 13q12 kromozomundaki sFlt-1 geninin fazlalığına bağlı olarak dolaşımdaki sFlt-1 düzeylerinin arttığı, PlGF düzeylerinin azaldığı ve sFlt-1/PlGF oranının yükseldiği gösterilmiştir. Bu durum, preeklampsi gelişim riskini artıran önemli bir mekanizma olarak değerlendirilmiştir (48, 49).

Preeklampsi öyküsü olan annelerin kız çocuklarında preeklampsi gelişme riski %20 ila %40 arasında değişirken, bu oran kız kardeşlerde yaklaşık %11, tek veya çift yumurta ikizlerinde ise %22 ila %47 arasında bildirilmektedir (50). Daha önce farklı bir partnerle preeklampsiyle sonuçlanan bir gebeliğe sahip bir erkekten gebe kalan kadınlarda preeklampsi gelişme riski 1,8 kat artmıştır. Bu durum, hastalığın gelişiminde paternal bir katkı olabileceğini düşündürmektedir (51).

2.2.5.5. Çevresel ve Maternal Sebepler

Obezite, dislipidemi, diyabet ve HT, preeklampsi gelişimi açısından bağımsız risk faktörlerlerdir (52). İnsülin direnci, yaygın endotel disfonksiyonu ve artmış sistemik inflamatuar yanıt ile karakterize olan PE, uzun vadede miyokard enfarktüsü, inme ve kardiyovasküler mortalite gibi hastalıklarla ortak metabolik risk profiline sahiptir. Yüksek serum trigliserit düzeylerinin PE gelişimiyle ilişkili olduğunu ve bu artışın hastalığın başlangıcından önce ortaya çıktığını göstermiştir (53).

Metabolik risk faktörlerini hedef alan müdahalelerin hem kardiyovasküler hastalıkları, hem de preeklampsi riskini de azaltabileceği gösterilmiştir. Profilaktik amaçla önerilen düşük doz aspirin, PE riskini yaklaşık %10 oranında azaltmaktadır (54).

Diyet ve yaşam tarzına yönelik müdahaleler, gebelikte kilo artışını azaltmada etkili olup, PE ve gestasyonel diabetes mellitus (GDM) gibi diğer olumsuz gebelik sonuçlarını azaltma potansiyeline sahiptir (55).

Norveç'te 23.000 kadını içeren bir çalışmada, sebze, bitkisel yağ, lif ve meyve açısından zengin bir diyetle beslenen kadınlarda, işlenmiş et, tuzlu atıştırmalıklar ve şekerli içecekleri fazla tüketen kadınlara kıyasla PE riskinin üçte bir oranında azaldığı bildirilmiştir(56) .

Obez kadınlarda PE riski normal kilolu kadınlara göre 2.9 kat artmıştır(57) .

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), özellikle düşük kalsiyum diyeti olan yüksek riskli popülasyondaki hamile kadınlara kalsiyum takviyesi yapılmasını önermiştir.

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

2.2.6. Preeklampsinin Komplikasyonları

Preeklampsi, erken tanı ve uygun tedavi sağlanmadığında ciddi maternal ve fetal komplikasyonlara yol açabilen, yüksek riskli obstetrik bir durumdur. Olası feto-maternal komplikasyonlar Tablo 5'te özetlenmiştir (16, 58, 59).

Tablo 4: Preeklampsi komplikasyonları

Fetal (Perinatal) Komplikasyonlar:	**Maternal Komplikasyonlar:**
Fetal gelişim kısıtlılığı (FGR)	Ablasyo plasenta
Preterm Doğum	Eklampsi
Fetal Distres	HELLP Sendrom
Oligohidroamniyoz	Yaygın intravasküler koagülopati (DIC)
Nekrotizan enterokolit (NEK)	Karaciğer Hematomu, Hepatik yetmezlik
Respiratuvar distres sendromu (RDS)	Pulmoner ödem
Intraventriküler hemoraji	Retinal dekolman, Kortikal körlük
Düşük Apgar Skoru	Akut renal tubuler nekroz, Renal yetmezlik
Yenidoğan Yoğun Bakım İhtiyacı	Serebral ödem, kanama
Perinatal Mortalite	Maternal ölüm
OAKB= DKB + (SKB – DKB) / 3	

2.2.7. Preeklampsinin Öngörülmesi

Fetal Medicine Foundation (FMF) tarafından geliştirilen ve 11+0 ila 14+1 gebelik haftaları arasında kullanılan çevrimiçi PE risk hesaplayıcısı, birinci trimesterde PE öngörüsünde en yaygın kullanılan kapsamlı araçlardan biridir. Bu hesaplayıcı, aşağıdaki bileşenlerin birleşimini esas alır:

● **Maternal özellikler**: Kadının tıbbi ve obstetrik öyküsü ile fizik muayene bulguları değerlendirilir. FMF önceki gebelikte PE gelişmemesi gibi koruyucu faktörleri de göz önünde bulundurmasıdır.

● **Biyofiziksel ölçümler**: Ortalama uterin arter pulsatilite indeksi (UtA-PI) ve/veya ortalama arter kan basıncı (OAKB) değerleri kullanılır.

● **Biyokimyasal belirteçler**: Plasental büyüme faktörü (PlGF) veya mevcut değilse gebelikle ilişkili plazma proteini A (PAPP-A) değerlendirilir.

Ancak yalnızca PAPP-A ile yapılan analizler, erken PE'yı öngörmede daha düşük başarı sağlar (60).

Maternal Kan Basıncı Ölçümleri ile Öngörü:

Ortalama Arter Kan Basıncı (OAKB) = Diastolik Kan Basıncı +(Sistolik Kan Basıncı-Diastolik Kan Basıncı)/3 formülü ile hesaplanır.

Normal OAKB: 70-100 mm Hg

Bir çalışmada, yalnızca maternal risk faktörlerine dayalı tarama ile %47 olan erken başlangıçlı PE'yi öngörme oranı, OAKB'nin eklenmesiyle %76'ya yükselmiştir. Bu bulgu, kan basıncı ölçümlerinin, birinci trimester tarama modellerine entegre edilerek PE risk sınıflamasında klinik değeri artırabileceğini göstermektedir (61) (62).

Son yıllarda PE'yi gebeliğin erken dönemlerinde öngörmeye yönelik çeşitli modeller geliştirilmiştir.

Uterin arter pulsatilite indeksi (PI), OAKB , PAPP-A ve plasental büyüme faktörü (PlGF) düzeylerinin MoM (medianın katı) cinsinden ölçümleri Bayes teoremi ile analiz edilerek, PE' ye bağlı doğum haftası sürekli bir değişken olarak ele alınmış ve bir survival time modeli oluşturulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen 58.884 tekil gebelikten 1.426'sında (% 2,4) PE gelişmiştir. Bulgular, UtA-PI, OAKB, PAPP-A ve PlGF MoM değerlerinin doğum haftası ile doğrusal ilişki gösterdiğini ve bu sapmaların özellikle erken başlangıçlı PE'de daha belirgin olduğunu ortaya koymuştur. Geliştirilen model, 34. gebelik haftasından önce doğum gerektiren PE olgularının %96'sını, tüm PE olgularının ise %54'ünü, %10 yanlış pozitiflik oranıyla saptayabilmiştir. Bu veriler, birinci trimesterde uygulanan kombine tarama modellerinin özellikle erken başlangıçlı PE'nin öngörüsünde yüksek etkinlik sunduğunu göstermektedir (63).

PE gelişiminde rol oynayan anjiyojenik dengesizlik, özellikle dolaşımdaki sFlt-1 artışı ve PlGF azalması ile karakterizedir. Gebelik boyunca yapılan ölçümler, bu biyobelirteçlerin seviyelerindeki değişimlerin, klinik belirtilerden haftalar önce sFlt-1

seviyesi, PE başlangicindan yaklaşık 5 hafta önce başladığını ve PE riskini öngörmede potansiyel taşıdığını göstermektedir. Erken dönemde saptanan bu anjiyojenik belirteçler, özellikle yüksek riskli gebelerde erken tanı ve hedefe yönelik izlem açısından umut verici görünmektedir (64).

Plasenta, gebelik boyunca pro-anjiyogenik (PlGF) ve anti-anjiyogenik (sFlt-1) faktörler üreterek maternal vasküler uyumu sağlar. Preeklampside artan sFlt-1 ve azalan PlGF düzeyleri, anjiyogenezis yetersizliği ve endotel disfonksiyonuna yol açar. sFlt-1/PlGF oranının yüksekliği, dolaşımdaki anjiyojenik dengesizliği yansıtır ve hastalık şiddeti ile ilişkilidir (65).

sEng, TGF-β sinyal yolunu inhibe ederek endotelyal disfonksiyona yol açar. Erken başlangıçlı ve ağır preeklampsi olgularında düzeyleri artar ve hastalık şiddeti ile pozitif korelasyon gösterir(66).

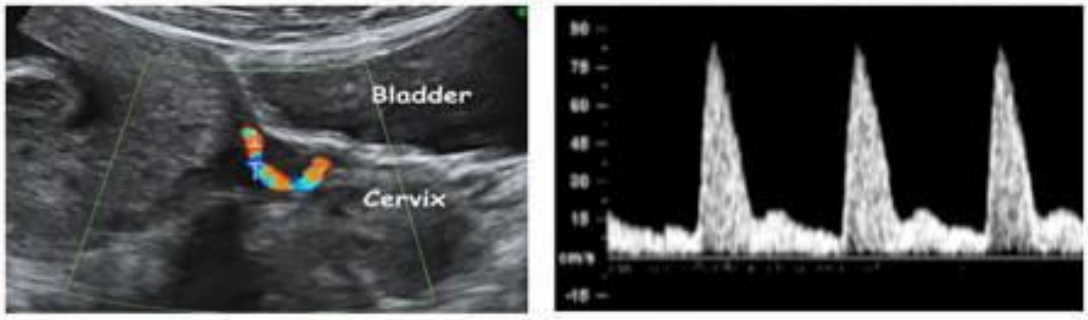
Uterin Arter Pulsatilite İndeksinin (UtA-PI) Ölçümü:

Preeklampsinin erken öngörüsüne yönelik birinci trimester taramalarında, UtA-PI ölçülmesi, plasentasyonun invazyon derecesine dair dolaylı bilgi sağlaması açısından önemli bir parametredir.

Bu ölçüm, baş-popo mesafesi (CRL) 42–84 mm arasında olduğu, gebeliğin 11+0 ile 13+6. haftaları arasındaki dönemde transabdominal ultrasonografi ile gerçekleştirilmelidir. Gestasyonel yaş, fetal CRL ölçümüne dayanarak kesin olarak belirlenmelidir.

Sağ ve sol uterin arterlerin ortalama UtA-PI değeri esas alınır. UtA-PI, özellikle erken başlangıçlı PE riskinin belirlenmesinde, maternal özellikler ve biyokimyasal parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde öngörü gücünü artırmaktadır.

UtA-PI artmış vasküler direnç, PE'nin klinik seyri ve şiddeti ile anlamlı bir ilişki göstermektedir. Uteroplasental perfüzyonun değerlendirilmesinde invaziv olmayan ve güvenilir bir tarama aracı olarak kullanılmaktadır (46).



Şekil 2: Uterin Arterin Doppler: Gebeliğin birinci trimesterinde uterin arterin internal os düzeyinde görüntülenmesi (solda) ve uterin arter Doppler incelemesine ait karakteristik dalga formlarının elde edilmesi (46).

Birinci trimesterde ölçülen UtA-PI, erken başlangıçlı preeklampsi öngörüsünde önemlidir. Birinci trimesterde %90 persentil altında saptanan anormal UtA-PI değerleri, meta-analizlere göre, %8 yalancı pozitiflik oranıyla erken başlangıçlı PE olgularının %48'ini ve geç başlangıçlı PE olguların %26'sını öngörebilmektedir (46).

PAPP-A ve Preeklampsi Öngörüsü:

PAPP-A, plasental gelişim ve trofoblast proliferasyonunda rol alan bir insulin-benzeri büyüme faktörlerine (IGF) bağlı metalloproteinazdır. Maternal serumda <5. persentilde (<0,4 MoM) saptanan düşük düzeyler, preeklampsi riskini yaklaşık iki kat artırsa da duyarlılığı düşüktür. Bu nedenle PAPP-A genellikle diğer biyokimyasal ve biyofiziksel parametrelerle birlikte öngörü modellerinde kullanılmaktadır (67). Fakat tek başına kullanımı tanısal doğruluk açısından sınırlı kalmaktadır (46).

Anjiyojenik Belirteçler (sFlt-1, PlGF, sEng) ile Öngörü:

PlGF/sEng oranı ve eğimi, erken başlangıçlı PE için güçlü bir öngörü potansiyeline sahiptir. Bu parametreler, yüksek pozitif olasılık oranları ve düşük negatif olasılık oranlarıyla, özellikle yüksek riskli gebelerde etkili bir tarama aracı olarak öne çıkmaktadır (68).

Serbest fetal DNA (cfDNA)

Gebeliğin erken dönemlerinde maternal dolaşımda artmış cffDNA düzeylerinin, özellikle erken başlangıçlı veya ağır PE ile ilişkili

bulunmuştur. Sistematik bir derlemede yer alan çalışmaların büyük çoğunluğu, PE tanısı almadan önce cffDNA düzeylerinde anlamlı bir artış olduğunu bildirmiştir (69).

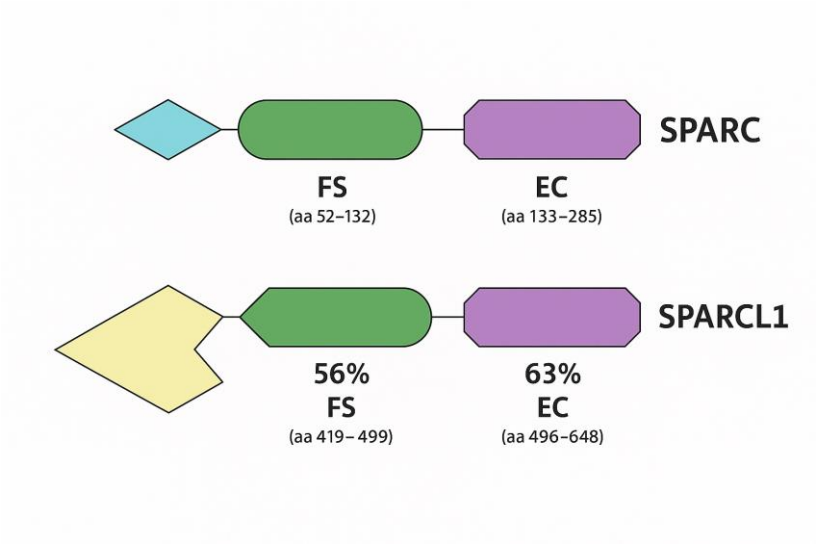
Ürik asit:

Yapılan çalışmalar, gebelikte artmış serum ürik asit düzeylerinin PE gelişimi ve buna bağlı maternal-fetal komplikasyonlarla anlamlı ilişki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) doğum için de öngörücü olup, PE taramasında güvenilir bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedi (70).

2.3. SPARCL-1

2.3.1. SPARCL-1'in Moleküler Özellikleri

Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine-Like-1 (SPARCL-1), insan genomunda 4q22–25 bölgesinde yer alan ve SPARC protein ailesine yapısal benzerlik gösteren bir gendir. Üç ana yapısal domenden oluşur: N-terminal asidik bölge, follistatin-benzeri (FS), domain ve ekstrasellüler kalsiyum bağlayıcı (EC) domain. SPARCL-1, FS domaininde %56, EC domaininde ise %63 oranında yapısal homoloji göstermektedir. Bu yapısal benzerlik, SPARCL-1'in hücre adezyonu ve proliferasyonu gibi biyolojik süreçlerde rol alabileceğini düşündürmektedir (71).



Şekil 3: SPARC ile SPARCL-1 arasındaki yapısal homologluk (Şekildeki ilgili renklerin örtüşmesiyle açıkça görülmektedir. Yapısal alanların altında karşılık gelen amino asit sayıları belirtilmiştir) (71).

SPARCL-1, ekstrasellüler matrikse bağlı, sekrete edilen bir glikoprotein olup "matriküler proteinler" sınıfında yer almaktadır. Hücre dışı sinyal iletimi, adezyon, migrasyon ve proliferasyonda rol oynar; vasküler stabiliteyi destekler ve apoptozu inhibe eder. Delta-Benzeri Ligand 4/ Notch Homolog 1 , (DLL4/NOTCH1)sinyal ekseni üzerindeki düzenleyici etkisi aracılığıyla endotel hücre fonksiyonlarını değiştirdiği ve PE'nin gelişim sürecine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir(72).

Vücutta birçok dokuda yaygın olarak eksprese edilen SPARCL-1'in, prostat, over ve kolorektal kanser gibi bazı malignitelerde ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir. Bu bulgu, SPARCL-1'in olası tümör baskılayıcı gen rolünü desteklemektedir (71).

Deneysel çalışmalar, SPARCL-1'in yokluğunda damar geçirgenliğinin arttığı, vasküler yapının zayıfladığı ve buna bağlı olarak **enflamatuvar hücre infiltrasyonunun kolaylaştığı** gösterilmiştir (73).

Fizyolojik koşullarda SPARCL-1, endotel hücre adezyon komplekslerini destekleyerek parasellüler geçişi azaltır ve vasküler geçirgenliği düzenler. İnflamasyon, doku hasarı veya diğer patolojik durumlarda SPARCL-1 düzeylerindeki azalma, endotelyal bariyerin bozulmasına ve damar dışına sıvı ve hücre geçişini kolaylaştırabilir (73).

SPARCL-1, damar bütünlüğünün korunmasının yanı sıra inflamatuvar medyatörlerin endotel bariyerini aşmasını sınırlayarak proinflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde rol oynar. Bu özelliğiyle immün dengenin sağlanması ve damar içi–dışı geçirgenlik kontrolünün sürdürülmesinde önemli bir düzenleyici olarak değerlendirilir (73).

Kolorektal karsinom modellerinde SPARCL-1'in, damar bütünlüğünü desteklemenin yanı sıra durağan endotel hücrelerinde proliferasyonu baskıladığı ve tümör mikrosisteminde anjiyogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir(73).

Normal kolon dokusu ve Th1-dominant tümör mikros çevresinde durağan damarların belirteci olan SPARCL-1, bu fenotipin oluşumuna katkı sağlayarak damar morfogenezini ve yapısal bütünlüğü düzenler. Bu özellikleriyle yalnızca onkolojik

süreçlerde değil, vasküler disfonksiyonun eşlik ettiği PE gibi gebelik komplikasyonlarında da biyolojik önem taşımakta; ayrıca inflamatuvar barsak hastalıklarında damara yönelik terapötik hedef olarak potansiyel barındırmaktadır(73).

2.3.2. SPARCL1'in inflamatuvar hastalıklardaki rolü

TNF-α, IL-1β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler, hücreler arası bağlantı proteinlerini parçalayarak endotel bariyerini zayıflatır ve vasküler geçirgenliği artırır. Nükleer faktör kappa-B (NF-κB) ise vasküler inflamasyonun başlıca düzenleyicisi olarak bu süreçleri destekler. Endotel bariyerinin bozulması, hücreler arası bağlantıların kaybı ve damar geçirgenliğinin artışı gibi süreçler, SPARCL-1'in fizyolojik rolüyle (endotel stabilitesini koruyucu etkisi) örtüşen patomekanizmalardır (74).

COVID-19 , hastalarından elde edilen akciğer endotel hücrelerinde SPARCL-1 ekspresyonunun sağlıklı bireylere göre belirgin şekilde arttığı, özellikle ölümcül olgularda plazmada dolaşan SPARCL-1 düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu durum, SPARCL-1'in şiddetli viral pnömonilerde potansiyel bir prognoz belirteci ve hiperinflamasyonun kontrolünde terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir (74).

Fare modellerinde, influenza kaynaklı akciğer hasarı sonrasında kapiller endotel hücrelerinde SPARCL-1 ekspresyonunun belirgin arttığı gösterilmiştir. SPARCL-1'in endotel kaynaklı ekspresyonu, proinflamatuvar M1-benzeri makrofaj aktivasyonunu artırarak akciğer inflamasyonunu ve doku hasarını şiddetlendirmektedir.

Endotel hücrelerine özgü SPARCL-1 geninin silinmesi ise, proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerini azaltmış, inflamatuvar hücre infiltrasyonunu baskılamış ve enfeksiyonun klinik şiddetini hafifletmiştir. Bu veriler, SPARCL-1'in viral pnömonide prognostik biyobelirteç ve terapötik hedef olma potansiyelini desteklemektedir (74).

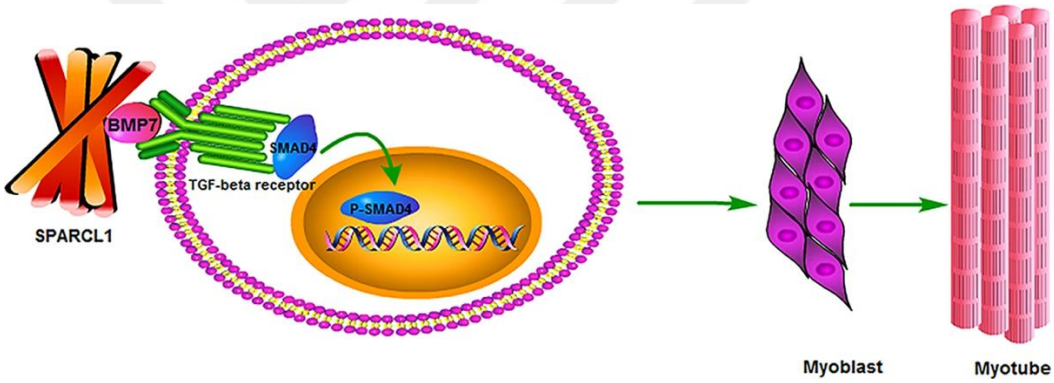
SPARCL-1 ekspresyonunun Kolorektal kanser olgularında normal mukozaya göre anlamlı şekilde azaldığı gözlendi . Düşük SPARCL1 ekspresyonu olan hastalarda

lenf nodu metastazı, derin invazyon ve kötü diferansiyasyon oranı daha yüksek bulundu.

Düşük SPARCL-1 ekspresyonunun genel sağkalım (OS) ve hastalıksız sağkalım (DFS) açısından kötü prognozla ilişkili olduğu gösterildi . Aynı zamanda SPARCL-1 kolorektal kanser hastalarında sağkalımı öngörmede bağımsız bir belirteç olabileceğini ortaya koymaktadır (75).

2.3.3. SPARCL-1'in Ateroskleroz ile Olası İlişkisi

Ateroskleroz ve HT gibi endotel disfonksiyonu ile ilişkili hastalıklarda SPARCL-1 düzeylerinin azalması, bu proteinin vasküler homeostazda koruyucu rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, SPARCL-1'in aterosklerotik süreçlerde terapötik hedef olarak değerlendirilme potansiyeli bulunmaktadır (71) .



BMP: Kemik morfojenetik proteini

Şekil 4: SPARCL-1, hücre farklılaşmasını BMP/TGF-β yolu üzerinden etkisi (76).

2.3.4. SPARCL-1'in Pulmoner hipertansiyonda Olası İlişkisi

Pulmoner hipertansiyon (PHT) hastalarında yapılan araştırmalarda, SPARCL-1 düzeylerinin sağ ventrikülün maladaptif yeniden yapılanma süreciyle ilişkili olarak anlamlı şekilde yükseldiği saptanmıştır. Özellikle düşük Triküspit Anül Düzleminin Sistolik Deplasmanı)/ Pulmoner Arter Sistolik Basıncı (TAPSE/PASP) oranı ile negatif korelasyon göstermesi, bu proteinin sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunun biyokimyasal bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, SPARCL-1'in sağ ventrikül disfonksiyonunun erken tanısında potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (77).

2.3.5. SPARCL-1'in Trofoblast İnvazyonunu Baskılayıcı Etkisi

SPARCL-1'in plasental fizyoloji üzerindeki düzenleyici etkileri, özellikle trofoblast hücre davranışları üzerinden belirginleşmektedir. Normal gebelikte düşük düzeyde eksprese edilen bu molekülün, patolojik durumlarda artış gösterdiği ve trofoblast proliferasyonu, migrasyonu ve invazyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Bu bağlamda, SPARCL-1'in, PE gibi trofoblastik invazyonun bozulduğu gebelik komplikasyonlarında rol oynayabileceği öne sürülmektedir (9).

Spontan düşük olgularında villöz dokularda SPARCL-1 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Trofoblast hücrelerinde SPARCL-1'in aşırı ekspresyonu, migrasyon ve invazyonu azaltmakta; Epitel-mezenkimal geçiş (EMT) ile ilişkili moleküler belirteçlerin düzenlenmesi yoluyla bu süreçleri baskılamaktadır. Bu etkiler, extracellular signal-regulated kinase ERK/AP-1 sinyal yolunun inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum, SPARCL-1'in embriyo implantasyonu ve plasental gelişimi olumsuz etkileyerek spontan düşük patogenezine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (9).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz etik kurulundan 13/01/2025 tarihli E-48670771-514.99-265566047 sayılı onay alındı. Hastanemiz Tıpta Uzmanlık Etik Kurulundan 16/01/2025 tarihli 18 nolu toplantıda Tıpta Uzmanlık Etik Kurulu (TUEK) onayı alındı. Tüm çalışma süreci Helsinki Deklarasyonu İyi Klinik Uygulama İlkeleri'ne uygun olarak yürütüldü. Çalışmamızda herhangi bir kişi, kurum veya kuruluş ile çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Çalışmamız Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ile Perinatoloji Polikliniği'nde yürütüldü. Yürütülen araştırma, 24/01/2025 ile 24/07/2025 tarihleri arasında, tek merkezli, prospektif gözlemsel bir çalışmadır. Amacımız erken başlangıçlı preeklampsi, geç başlangıçlı preeklampsi ve benzer özellikteki normotansif gebeler arasında serum SPACRL-1 düzeyini karşılaştırarak hastalık ile ilişkisini anlamaktır. Çalışmaya katılan tüm gönüllülere bilgilendirilmiş gönüllü onam formu okutularak , onamları alınmıştır.

Araştırmaya hastanemizin doğumhane acil servisi ve perinatoloji polikliniğine başvuran, 18-45 yaş aralığında, tekil gebelik olan ve ACOG (Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği) 2020 tanı kriterlerini karşılayan hastalar dahil edildi. Preeklampsi tanısı, 20. gebelik haftasından sonra en az 4 saat arayla yapılan iki ölçümde sistolik ≥140 mmHg veya diyastolik ≥90 mmHg kan basıncı saptanması ve buna proteinüri ya da trombositopeni (platelet sayısının 100,000 x109/L den az olması), karaciğer enzim yüksekliği (AST veya ALT iki katı veya daha fazla yükselmesi) , böbrek fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin konsantrasyonu 1,1 mg/dL'den fazla), pulmoner ödem veya yeni başlayan nörolojik semptomlardan en az birinin eşlik etmesi ile konuldu.

Hastanemize başvuran 24-41 gebelik haftaları arasında , 18-45 yaş aralığında olan toplamda 89 gebe çalışmamıza dahil edildi. Gebeler dört şekilde gruplandırıldı. Gruplar 24 erken başlangıçlı preeklampsi, 24 geç başlangıçlı preeklampsi, <34 hafta 21 normotansif sağlıklı gebe , >34 hafta 20 normotansif sağlıklı gebeden oluşmaktadır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- >18 yaş veya <45 yaş gebeler
- Tekil gebelik
- Fetal yapısal ve kromozomal anomali olmaması
- Maternal kronik hastalık öyküsü bulunmaması
- Gebelik öncesi hipertansiyon tanısı almayan ve ilk tansiyon yüksekliği 20. gebelik haftasından sonra çıkan gebeler
- Preeklampsi tanısı ve şiddeti ACOG 2019 kılavuzu kriterlerine göre uygun gebeler
- Doğumu ve doğum sonrası takibi kliniğimizde olan gebeler

Kontrol grubu; yaş, gravida, parite ve abort sayıları çalışma grupları ile uyumlu, normotansif, tekil gebeliği olan ve tam idrar tetkikinde proteinürisi bulunmayan 41 gebeden oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- <18 yaş veya >45 yaş gebeler
- Çoğul gebelikler
- Fetal kromozomal veya yapısal anomali varlığı
- Preeklampsi dışında gebeliğe bağlı diğer hastalığı olanlar (GDM, Kolestaz, HELLP sendrom)
- gibi)
- Maternal kronik hastalık (örneğin hipertansiyon, diyabet, hipo-hipertiroidi vb.)
- Çalışma kriterlerine uymasına rağmen kendi isteğiyle çalışmadan ayrılmak isteyen gebeler
- Takipleri hastanemizde tamamlanan kayıtlarda eksiklik olan hastalar

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri; yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), gebelik haftası, gravida, parite ve abortus sayıları kaydedildi. Vücut kitle indeksi, kilo (kg) ölçümünün boyun (m) karesine bölünmesiyle hesaplandı. Gebelik haftası, katılımcıların son adet tarihinin (SAT) ilk gününe göre belirlendi; SAT'ını bilmeyen olgularda ise ilk trimester ultrasonografisinde ölçülen crown–rump length (CRL) değerine göre günleme yapıldı. Tüm antropometrik ve

obstetrik ölçümler, standart prosedürlere uygun şekilde, aynı klinik ekip tarafından ve kalibre edilmiş cihazlarla gerçekleştirildi.

Klinik değerlendirme ve laboratuvar bulguları; tanı anındaki sistolik ve diyastolik kan basıncı ile ortalama arter basıncı (OAKB)=(2×DKB+SKB)/3(OAKB)=(2×DKB+SKB)/3 formülü kullanılarak hesaplandı. Ayrıca hemogram (HGB), trombosit (PLT) sayısı, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH), kan üre, kreatinin (Cr), total protein, albümin, ürik asit düzeyleri, koagülasyon testleri (APTT, INR), tam idrar tetkiki (TIT) ve serum SPARCL-1 değerleri kaydedildi. Ayrıca doğum haftası, yenidoğan doğum ağırlığı, APGAR skorları ve neonatal yoğun bakım gereksinimi gibi obstetrik ve neonatal sonuçlar da kayıt altına alındı.

Kan basıncı değerlendirmesinde, Avrupa Hipertansiyon Derneği ve Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2013 yılında yayımladığı "Arteriyel Hipertansiyon Yönetimi Kılavuzu" (2013 ESH/ESC) referans alınmıştır. Tüm katılımcıların ölçümleri, bu kılavuzda tanımlanan standart prosedürlere uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Katılımcıların kan basınçları, en az 10 dakikalık istirahatin ardından, oturur pozisyonda ve kol kalp hizasında olacak şekilde brakiyal arterden ölçüldü.

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların kan örnekleri ve tam idrar tetkiki başvuru anında alındı. Kan alma işlemi için bütün katılımcıların önce antekubital bölgeleri alkollü pamuk ile silindi. Yaklaşık 10 cc venöz kan alındı. Hemogram (mor kapaklı), biyokimya (sarı kapaklı tüp) tüplerine ve SPARCL-1 bakılması için yaklaşık 5 cc venöz kan sarı kapaklı biyokimya tüpüne alındı. Alınan ek kan örnekleri, oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi laboratuvarında 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Serum örnekleri eppendorf tüplerine alındı ve analiz gününe kadar -80°C'de saklandı. Çalışma günü serumlar, "OPAK GEN TIBBİ VE KİMYEVİ ÜRÜNLER SAN. ve DIŞ TİC. LTD. ŞTİ." biyokimya laboratuvarında ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle analiz edildi. SPARCL-1 düzeyleri, ticari olarak temin edilen kitler kullanılarak üretici firmanın protokollerine uygun şekilde ölçüldü.

Toplanan serum örnekleri, Bioassay Technology Laboratory firması (Çin) tarafından üretilen, E6207Hu katalog numaralı, Human SPARC-like protein 1

(SPARCL-1) Eliza kitleriyle laboratuvarda yaklaşık 30 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra

Mikroplate Washer RT 2600C (Çin) yıkama cihazı ile yıkamayı takiben Agilent BioTek PowerWave XS2 Mikroplate Reader RT 2100C (Çin) okuma cihazı ile immunoassay 450 nm ± 10 nm dalga boyu yöntemiyle değerlendirildi.

Mikroelisa yöntemi ile, üretici tarafından önceden belirlenmiş standartlar kullanılarak serum SPARCL-1 düzeyleri ölçüldü. Analiz sonunda standartlara ait optik dansite (OD, absorbans) değerleri 450 ± 10 nm dalga boyunda okundu ve X–Y eksenlerinde OD–SPARCL-1 konsantrasyon (ng/mL) grafiği oluşturuldu. Kitin SPARCL-1 algılama aralığı üretici talimatına göre 1,5-24 ng/ml olarak belirtildi. Ölçümler, üretici firma protokolüne uygun şekilde gerçekleştirildi. OD değerleri regresyon analizine tabi tutularak örneklere ait SPARCL-1 konsantrasyonları hesaplandı.

3.1. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra Shapiro-Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmış, normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi , normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Preeklampsi varlığında etkili değişkenleri belirlemek için Logistik regresyon analizi yapılmıştır. Preeklampsi varlığının ayırıcı tanısı ve Gestasyonel hafta <34 Hafta ve ≥34 Hafta için **SPARCL-1** için ROC Eğrisi altında kalan alanlar hesaplanmış, Duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri ve LR(+) (Likelihood Ratio) değerleri ile değişkenlerin kestirim değeri (Cut off) belirlenmiştir. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 48 preeklamptik ve 41 kontrol grubu toplam 89 gebe değerlendirildi. Her iki grubun çalışma anındaki demografik, gestasyonel, sonografik ve doğum sonrası verileri için tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. Çalışmada 4 grup oluşturuldu. Birinci grup, gebelik haftası 34 altı olan erken başlangıçlı preeklampsi hastası (n=24), ikinci grup gebelik haftası 34 ve üstü olan geç başlangıçlı preeklampsi hastası (n=24), üçüncü grup, gebelik haftası 34 altı olan kontrol grubu (n=21) ve dördüncü grup gebelik haftası 34 ve üstü olan kontrol grubudur (n=20) .

Çalışmaya dahil edilen gebelerin demografik ve klinik özellikleri Tablo 5'de karşılaştırmalı olarak sunulmuştur.

Tablo 5: Demografik özelliklerin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu n:41		Preeklampsi Grubu n:48		p
Yaş (yıl)	**Ort±SS**	31±3,88		31,08±3,8		0,919*
Kilo (kg)	**Ort±SS**	75,17±9,11		77,38±9,25		0,262*
Boy (cm)	**Ort±SS**	161,56±3,09		162,56±4,85		0,258*
VKI	**Ort±SS**	28,76±3,17		29,25±3,03		0,455*
Gravida	**Ort±SS**	2,54±1,91		2,54±1,52		0,766†
	Median (IQR)	2 (1-3)		2 (1-3)		
Parite	**Ort±SS**	1,2±1,42		1,13±1,02		0,780†
	Median (IQR)	1 (0-2)		1 (0-2)		
SAB (mmHg)	**Ort±SS**	112,68±5,93		154,58±23,58		**0,0001***
DAB (mmHg)	**Ort±SS**	71,22±4,58		95,83±13,18		**0,0001***
MAP (mmHg)	**Ort±SS**	85,13±4,36		115,42±16,35		**0,0001***
Önceki Doğum Şekli	**Nulliparite**	8	19,51%	14	29,17%	0,1854
	NSD	10	24,39%	18	37,50%	
	C/S	19	46,34%	14	29,17%	
	NSD+C/S	4	9,76%	2	4,17%	
Kan Alınan Gebelik Haftası	**Ort±SS**	33,76±1,2		32,57±4,36		0,055*
GH	**≥34 Hafta**	14	34,15%	24	50,00%	0,132+
	<34 Hafta	27	65,85%	24	50,00%	
Antihipertansif İlaç Kullanımı	**İlaç Kullanmıyor**	39	95,12%	24	50,00%	**0,0001+**
	Nidilat	1	2,44%	0	0,00%	
	Alfamet	1	2,44%	16	33,33%	
	Adalat	0	0,00%	1	2,08%	
	Alfamet+Adalat	0	0,00%	7	14,58%	
Sigara Kullanımı	**Hayır**	33	80,49%	41	85,42%	0,536+
	Evet	8	19,51%	7	14,58%	
Ailede Preeklampsi Öyküsü	**Hayır**	32	78,05%	23	47,92%	**0,004+**
	Evet	9	21,95%	25	52,08%	

***Bağımsız t testi †Mann Whitney U testi +Ki kare testi**

Kontrol grubu (n=41) ile preeklampsi grubu (n=48) arasında yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), gravida ve parite değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Buna karşın, sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB) ve ortalama arter basıncı (MAP) değerleri preeklampsi grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (her biri için $p<0,001$).

Önceki doğum şekli ve sigara kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Ancak, antihipertansif ilaç kullanımı preeklampsi grubunda belirgin şekilde daha yüksek olup, bu fark istatistiksel olarak

anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Ayrıca ailede preeklampsi öyküsü olanların oranı preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazladır (p=0,004).

Tablo 6: (a): Biyokimyasal özelliklerin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu n:41	Preeklampsi Grubu n:48	p
Lökosit (10^3/uL)	**Ort±SS**	10,69±3,08	11,24±3,89	0,456*
Hemoglobin (g/dL)	**Ort±SS**	114,22±13,67	112,85±16,01	0,669*
Hematokrit (%)	**Ort±SS**	34,28±3,46	33,71±4,27	0,501*
Trombosıt (10^3/uL)	**Ort±SS**	247,17±76,12	250,13±82,35	0,862*
Kreatinin (mg/dL)	**Ort±SS**	0,46±0,07	0,53±0,15	**0,015***
Üre (mg/dL)	**Ort±SS**	14,49±3,91	18,29±6,72	**0,002***
CRP (mg/L)	**Ort±SS**	7,9±6,12	10,45±9,98	
	Median (IQR)	6 (4-10,5)	8 (4-13,93)	0,324†
AST (U/L)	**Ort±SS**	20,44±9,1	40,17±27,89	
	Median (IQR)	18 (14-22,5)	35 (23,25-47,75)	**0,0001†**
ALT (U/L)	**Ort±SS**	14,39±10,7	39,21±50,68	
	Median (IQR)	11 (8-16,5)	23 (13-43)	**0,0001†**
LDH (U/L)	**Ort±SS**	263,66±105,7	271,06±166,46	
	Median (IQR)	227 (187-345,5)	213,5 (172,75-316)	0,484†
Ürik Asit (mg/dL)	**Ort±SS**	3,83±0,92	4,61±1,5	**0,005***
Total Protein (g/dL)	**Ort±SS**	62,59±3,88	58,59±4,94	**0,0001***
Albümin (g/dL)	**Ort±SS**	46,34±60,71	31,33±3,37	
	Median (IQR)	36 (34,5-40)	32 (30-34)	**0,0001†**
Fibrinojen (mg/dL)	**Ort±SS**	457,54±102,04	513,35±129,45	
	Median (IQR)	457 (413-489,5)	512,5 (443-617,25)	**0,01†**
APTT (saniye)	**Ort±SS**	25,1±3,08	24,92±4,23	0,821*
INR	**Ort±SS**	1,01±0,06	1,01±0,06	0,957*

***Bağımsız t testi †Mann Whitney U testi**

Tablo 6'da, kontrol ve preeklampsi gruplarına ait biyokimyasal parametrelerin karşılaştırmalı analiz sonuçları sunulmaktadır. **Lökosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit, CRP, LDH, APTT ve INR** değerleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (tümünde p>0,05).

Buna karşılık, preeklampsi grubunda **Kreatinin** (p=0,015), **Üre** (p=0,002), **AST** (p=0,0001), **ALT** (p=0,0001), **Ürik asit** (p=0,005) ve **Fibrinojen** (p=0,01) düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Total protein (p=0,0001) ve **Albümin** (p=0,0001) düzeyleri ise kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir.

Tablo 6 (b): Biyokimyasal özelliklerin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu n:41		**Preeklampsi Grubu n:48**		
	Negatif	31	75,61%	10	20,83%	
	(+)	6	14,63%	22	45,83%	
	(++)	2	4,88%	8	16,67%	
TİT	**(+++)**	2	4,88%	8	16,67%	**0,0001**+
Proteinüri (spot)	**<300 Pro/Cre**	0	0,00%	19	39,58%	
PRO/CRE	**>300 Pro/Cre**	1	100,00%	29	60,42%	0,421+
EFW (g)	**Ort±SS**	2221,56±501,8		2069,21±811,68		0,301*
	Yok	37	90,24%	29	60,42%	
FGR	**Var**	4	9,76%	19	39,58%	**0,001**+
	Yeterli	33	80,49%	36	75,00%	
	Oligohidroamnioz	2	4,88%	8	16,67%	
	Polihidroamnioz	6	14,63%	3	6,25%	
AFI (cm)	**Anhidroamnioz**	0	0,00%	1	2,08%	0,157+
	Normal	41	100,00%	43	95,56%	
Uterin Arter Doppler	**Yüksek Direnç**	0	0,00%	2	4,44%	0,172+
Umbilikal Arter Doppler	**Ort±SS**	1,04±0,16		1,01±0,14		0,389*
	Yok	41	100,00%	47	97,92%	
Eklampsi	**Var**	0	0,00%	1	2,08%	0,353+
	Yok	41	100,00%	43	89,58%	
HELLP Sendrom	**Var**	0	0,00%	5	10,42%	**0,033**+
	Yok	41	100,00%	46	95,83%	
	Var	0	0,00%	2	4,17%	
Plasenta Dekolmanı	**LGA**	5	12,20%	2	4,17%	0,186+
Umbilikal Arter pH	**Ort±SS**	7,32±0,04		7,17±0,73		0,200*
Umbilikal Arter HCO3	**Ort±SS**	22,12±2,08		22,47±1,96		0,421*
	Ort±SS	-3,29±1,82		-3,96±1,97		
Umbilikal Arter BE	**Median (IQR)**	-3 (-4,5--2)		-4 (-5--3)		0,07†
	>7.2 pH	40	97,56%	37	77,08%	
pH	**<7.2 pH**	1	2,44%	11	22,92%	**0,005**+

***Bağımsız t testi †Mann Whitney U testi +Ki kare testi**

Tablo 6 (b) – Obstetrik ve Perinatal Bulguların Karşılaştırılması

İstatistiksel Olarak Anlamlı Fark Saptanan Bulgular:

- **TİT pozitifliği** preeklampsi grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (**p=0,0001**).
- **Fetal büyüme geriliği (FGR) varlığı**, preeklampsi grubunda anlamlı olarak daha sık görülmüştür (**p=0,001**).
- **HELLP sendromu** preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (**p=0,033**).
- **pH <7.2** olma oranı, preeklampsi grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (**p=0,005**).

Çalışmada kontrol ve preeklampsi grupları arasında bazı obstetrik, doppler ve umbilikal arter parametreleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Istatistiksel Olarak Anlamlı Fark Saptanmayan Bulgular:

- **Proteinüri (spot) PRO/CRE dağılımı** (p=0,421)
- **Tahmini fetal ağırlık (EFW)** (p=0,301)
- **Amniyotik sıvı indeksi (AFI)** (p=0,157)
- **Uterin arter Doppler bulguları** (p=0,172)
- **Umbilikal arter Doppler ortalamaları** (p=0,389)
- **Eklampsi varlığı** (p=0,353)
- **Plasenta dekolmanı** (p=0,186)
- **Umbilikal arter pH** (p=0,200)
- **Umbilikal arter HCO_3** (p=0,421)
- **Umbilikal arter BE** (p=0,07)

Tablo 7: Postnatal Sonuçların karşılaştırılması

		Kontrol Grubu n:41		Preeklampsi Grubu n:48		
Doğum Haftası	**Ort±SS**	38,34±1,17		36,25±2,68		**0,0001***
	NSD	16	39,02%	8	16,67%	
Doğum Şekli	**C/S**	25	60,98%	40	83,33%	**0,018+**
	Erkek	20	48,78%	22	45,83%	
Bebek Cinsiyeti	**Kız**	21	51,22%	26	54,17%	0,781+
Yenidoğan kilosu (g)	**Ort±SS**	3139,88±410,2		2687,52±766,93		**0,001***
	SGA	7	17,07%	11	22,92%	
	AGA	29	70,73%	35	72,92%	
Fetal ağırlık sınıflaması	**LGA**	5	12,20%	2	4,17%	0,333+
Apgar 1.Dk	**Ort±SS**	7,71±1,05		6,77±1,48		**0,001***
Apgar 5.Dk	**Ort±SS**	8,93±0,65		8,10±0,93		**0,0001***
	Yok	35	85,37%	28	58,33%	
YYBÜ Ihtiyaci	**Var**	6	14,63%	20	41,67%	**0,004+**
	Ort±SS	4,83±2,4		21,9±23,87		
YYBÜ süresi (gün)	**Median (IQR)**	5,5 (2,5-7)		14 (6,5-27)		**0,014†**
Annenin Hastanede	**Ort±SS**	2,34±0,66		4,04±3,28		
Yatış Süresi (gün)	**Median (IQR)**	2 (2-3)		3 (2-4)		**0,0001†**
	Yok	41	100,00%	44	91,67%	
Maternal Yoğun Bakım	**Var**	0	0,00%	4	8,33%	0,080+
Maternal Mortalite	**Yok**	41	100,00%	48	100,00%	-
Fetal Mortalite	**Yok**	41	100,00%	48	100,00%	-

***Bağımsız t testi †Mann Whitney U testi +Ki kare testi**

Anlamlı Olarak Yüksek Olanlar:

- **Sezaryen doğum oranı** preeklampsi grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksektir (p = 0,018).
- **Yenidoğan yoğun bakım (YYBÜ) ihtiyacı** (p = 0,004) ve **YYBÜ yatış süresi** (p = 0,014) preeklampsi grubunda anlamlı olarak yüksektir.
- **Anne hastanede yatış süresi** preeklampsi grubunda anlamlı olarak uzamıştır (p = 0,0001).

Anlamlı Olarak Düşük Olanlar:

- **Doğum haftası** (p = 0,0001) ve **yenidoğan doğum ağırlığı** (p = 0,001) preeklampsi grubunda anlamlı olarak daha düşüktür.
- **Apgar 1. dakika** (p = 0,001) ve **Apgar 5. dakika** (p = 0,0001) skorları preeklampsi grubunda anlamlı olarak daha düşüktür.

Anlamlı Fark Olmayanlar:

Kontrol ve Preeklampsi gruplarının **Bebek Cinsiyet** (p=0,781), **Fetal ağırlık** (p=0,333) ve **Maternal Yoğun Bakım** İhtiyacı varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,080).

* Kontrol ve Preeklampsi gruplarında Maternal Mortalite ve Fetal varlığı gözlenmemiştir.

Tablo 8: SPARCL-1 ile diğer değikenlerin korelasyon sonuçları

		SPARCL-1 (ng/mL)		
		Kontrol Grubu	**Preeklampsi Grubu**	**Tüm Hasta Grubu**
Yaş	**r**	-0,149	-0,117	-0,121
	p	0,352	0,43	0,258
VKI	**r**	0,164	-0,145	-0,029
	p	0,305	0,326	0,786
Gravidite	**r**	-0,14	0,106	-0,026
	p	0,383	0,472	0,806
Parite	**r**	-0,131	-0,058	-0,073
	p	0,413	0,697	0,498
SAB	**r**	-0,096	-0,017	**-0,388**
	p	0,548	0,911	**0,0001**
DAB	**r**	-0,177	0,04	**-0,384**
	p	0,268	0,788	**0,0001**
MAP	**r**	-0,166	0,015	**-0,385**
	p	0,305	0,917	**0,0001**
Preeklampsi Tanı Haftası	**r**	.	0,274	0,274
	p	.	0,06	0,06
Proteinüri PRO/CRE	**r**	.	-0,019	-0,027
	p	.	0,898	0,851
Lökosit	**r**	0,145	-0,027	0,003
	p	0,364	0,856	0,977
Hemoglobin	**r**	-0,099	0,005	-0,014
	p	0,538	0,97	0,897
Hematokrit	**r**	-0,146	0,005	-0,018
	p	0,362	0,975	0,868
Trombosıt	**r**	0,03	-0,057	-0,023
	p	0,853	0,7	0,832
Kreatinin	**r**	-0,034	0,077	-0,093
	p	0,834	0,605	0,385
Üre	**r**	0,232	0,06	-0,062
	p	0,145	0,685	0,565
CRP	**r**	-0,202	-0,047	-0,16
	p	0,206	0,751	0,134
AST	**r**	0,056	**0,370**	-0,003
	p	0,73	**0,01**	0,976
ALT	**r**	-0,153	**0,297**	-0,004
	p	0,341	**0,04**	0,973
LDH	**r**	**0,340**	0,079	0,137
	p	**0,03**	0,591	0,2
Ürik Asit	**r**	-0,019	0,21	-0,046
	p	0,907	0,152	0,667

	r	-0,012	0,111	**0,244**
Total Protein	**p**	0,939	0,453	**0,021**
	r	0,004	0,051	0,092
Albümin	**p**	0,978	0,73	0,389
	r	-0,133	-0,191	**-0,252**
Fibrinojen	**p**	0,406	0,193	**0,017**
	r	-0,016	-0,127	-0,057
APTT	**p**	0,923	0,389	0,596
	r	0,064	-0,213	-0,064
INR	**p**	0,693	0,145	0,55
	r	-0,125	-0,011	-0,018
Umbilikal Arter Doppler	**p**	0,437	0,944	0,867
	r	**0,337**	0,086	**0,331**
Doğum Haftası	**p**	**0,031**	0,562	**0,002**
	r	-0,045	0,116	**0,213**
Yenidoğan kilosu	**p**	0,782	0,434	**0,045**
	r	0,046	0,248	**0,298**
Apgar 1.Dk	**p**	0,773	0,089	**0,005**
	r	0,088	0,225	**0,350**
Apgar 5.Dk	**p**	0,583	0,124	**0,001**
	r	0,04	0,107	0,132
Umbilikal Arter pH	**p**	0,804	0,469	0,219
	r	0,074	-0,142	-0,07
Umbilikal Arter HCO3	**p**	0,644	0,336	0,515
	r	0,081	-0,086	0,079
Umbilikal Arter BE	**p**	0,614	0,56	0,463
Annenin Hastanede Yatış	**r**	-0,01	-0,079	-0,206
Süresi	**p**	0,95	0,595	0,053

Pearson Korelasyon testi

Anlamsız Korelasyonlar:

SPARCL-1 düzeyleri ile **yaş, VKİ, Gravide, Parite, Preeklampsi Tanı Haftası, Proteinüri (PRO/CRE), Lökosit, Hemoglobin, Hematokrit, Trombosit, Kreatinin, Üre, CRP, AST, ALT, LDH, Ürik Asit, Albümin, APTT, INR, Umbilikal Arter Doppler, Umbilikal Arter pH, Umbilikal Arter HCO3, Umbilikal arter BE ve Annenin Hastanede Yatış Süresi** arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (p>0,05).

Negatif Yönde Anlamlı Korelasyonlar:

Tüm Hasta grubunda SPARCL-1 değerleri ile SAB, DAB ve MAP değerleri arasında **negatif** yönde istatistiksel olarak anlamlı **korelasyon** gözlenmiştir (r=-0,388 p=0,0001, r=-0,384 p=0,0001, r=-0,385 p=0,0001). Tüm Hasta grubunda SPARCL-1 değerleri ile Fibrinojen değerleri arasında **negatif** yönde istatistiksel olarak anlamlı **korelasyon** gözlenmiştir (r=-0,252 p=0,017).

Pozitif Yönde Anlamlı Korelasyonlar:

- Tüm Hasta grubunda SPARCL-1 değerleri ile **Doğum Haftası** değerleri arasında **pozitif** yönde istatistiksel olarak anlamlı **korelasyon** gözlenmiştir (r=0,331 p=0,002).
- Tüm Hasta grubunda SPARCL-1 değerleri ile **Yenidoğan kilosu** değerleri arasında **pozitif** yönde istatistiksel olarak anlamlı **korelasyon** gözlenmiştir (r=0,213 p=0,045).
- Tüm Hasta grubunda SPARCL-1 değerleri ile **Apgar 1. Dakika ve Apgar 5.Dakika** değerleri arasında **pozitif** yönde istatistiksel olarak anlamlı **korelasyon** gözlenmiştir (r=0,298 p=0,005, r=0,350 p=0,001).

Tablo 9: Logistik Regresyon Analizi

	OR (%95 G.A)	**p**
SPARCL-1 (ng/mL)	0,84 (0,76-0,94)	**0,003**
Ürik Asit (mgdL)	1,84 (1,01-3,36)	**0,049**
Total Protein (gdL)	0,98 (0,83-1,15)	0,771
Albümin (gdL)	0,54 (0,37-0,77)	**0,001**
Fibrinojen (mgdL)	1,00 (0,99-1,02)	0,615
Ailede Preeklampsi Öyküsü	3,77 (1,17-12,19)	**0,027**

Preeklampsi varlığını etkileyen faktörleri belirlemek için SPARCL-1 (ng/mL), Ürik Asit (mgdL), TotalProtein (gdL), Albümin (gdL), Fibrinojen (mgdL) ve Ailede Preeklampsi Öyküsü varlığı değişkenleri ile Logistik Regresyon analizi yapılmıştır.

Total Protein (gdL) (p=0,771), Fibrinojen (mgdL) (p=0,615) değişkenleri istatistiksel olarak anlamsız bulunmuş, SPARCL-1 (ng/mL) düşüklüğü (p=0,003), Ürik Asit (mgdL) yüksekliği (p=0,049), Albümin (gdL) düşüklüğü (p=0,001) ve Ailede Preeklampsi Öyküsü varlığı (p=0,027) değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 10: SPARCL-1 preeklampsi grubu ile kontrol grubu arasında karşılaştırılması

		Kontrol Grubu n:41	**Preeklampsi Grubu n:48**	**p**
SPARCL-1 (ng/mL)	**Ort±SS**	14,48±6,37	7,90±5,56	**0,0001**
	Median (IQR)	15,59 (10,34-17,55)	6,71 (4,80-8,95)	

†Mann Whitney U testi

Preeklampsi grubunun **SPARCL-1 (ng/mL)** ortalamaları Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001).

Tablo 11: ROC eğrisi altında kalan alan analizi

	SPARCL-1 (ng/mL)
ROC Eğrisi Altında Kalan Alan (AUC)	0,794
Standart Hata	0,049
% 95 G.A.	0,695 - 0,872
p	**0,0001**

Preeklampsinin ayrıcı tanısında SPARCL-1 (ng/mL) değişkenlerinin önemini belirlemek için ROC Eğrisi altında kalan alan analizi yapılmıştır. SPARCL-1 (ng/mL) için ROC Eğrisi altında kalan alan 0,794 (0,695 - 0,872) (p=0,0001) bulunmuştur.

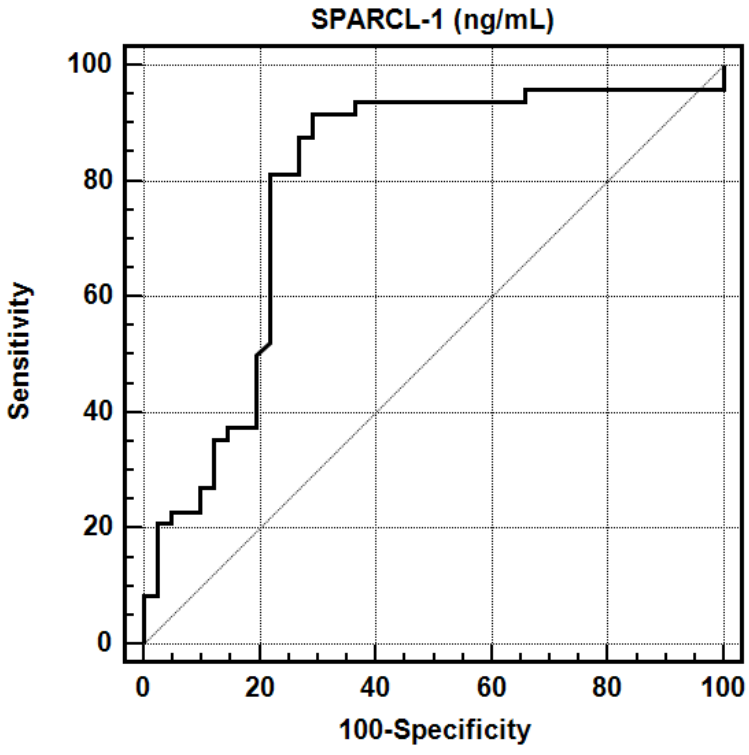
SPARCL-1 (ng/mL) için ROC Eğrisi altında kalan alanı istenilen sınır değer 0,700 üzerindedir.

Tablo 12: Preeklampsi Tanısında SPARCL-1 (ng/mL) Cut-off Değeri ve Tanısal Parametreler

Kestirim Değeri	Duyarlılık	Özgüllük	PKD	NKD	LR (+)
≤12,34	91,67	70,73	78,65	87,94	3,13

PKD : Pozitif Kestirim Değeri , NKD : Negatif Kestirim Değeri , LR : Pozitif Olasılık Oranı

SPARCL-1 (ng/mL) değişkeninde **≤12,34** kestirim noktası için Duyarlılık 91,67, Özgüllük 70,73, Pozitif Kestirim değeri 78,65, Negatif Kestirim Değeri 87,94 ve LR (+) değeri 3,13 bulunmuştur. (**≤12,34** SPARCL-1 (ng/mL) olan bir hastada preeklampsi görülme riski **>12,34** SPARCL-1 (ng/mL) olan bir hastadan 3,13 kat yüksek bulunmuştur.)



Şekil 5: SPARCL-1 için ROC eğrisi

Tablo 13: Preeklampsi ve Kontrol Gruplarında SPARCL-1 Düzeylerinin Gebelik Haftasına Göre Karşılaştırılması

			Kontrol Grubu n:41	Preeklampsi Grubu n:48	p
SPARCL-1 (ng/mL)	**≥34 Hafta**	**Ort±SS**	15,85±5,67	9,19±4,89	**0,0001**
		Median (IQR)	15,84 (14,05-17,48)	8,02 (6,86-9,72)	
	<34 Hafta	**Ort±SS**	13,77±6,7	6,62±5,99	**0,0001**
		Median (IQR)	15,26 (6,1-17,83)	4,81 (3,51-6,6)	
	p		0,307	**0,0001**	

†Mann Whitney U testi

Preeklampsi grubunun SPARCL-1 (ng/mL) ≥34 Hafta ortalamaları Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001).

Preeklampsi grubunun SPARCL-1 (ng/mL) <34 Hafta ortalamaları Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001).

Kontrol grubunda ≥34 Hafta ve <34 Hafta gruplarının SPARCL-1 (ng/mL) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,307).

Preeklampsi grubunda ≤34 Hafta SPARCL-1 (ng/mL) ortalamaları ≥34 Hafta SPARCL-1 (ng/mL) ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001).

Tablo 14: Gebelik haftasına göre SPARCL-1 düzeylerinin ROC analizi (AUC)

≥34 Hafta / <34 Hafta	**Kontrol Grubu**	**Preeklampsi Grubu**
ROC Eğrisi Altında Kalan Alan (AUC)	0,601	0,804
Standart Hata	0,096	0,064
% 95 G.A.	0,436 - 0,750	0,664 – 0,904
p	0,294	**0,0001**

Konrol grubunun **<34 Hafta/≥34 Hafta için** ayrıcı tanısında SPARCL-1 (ng/mL) değişkenlerinin önemini belirlemek için ROC Eğrisi altında kalan alan analizi yapılmıştır. SPARCL-1 (ng/mL) için ROC Eğrisi altında kalan alan 0,601 (0,436 - 0,750) (p=0,294) bulunmuştur.

SPARCL-1 (ng/mL) için ROC Eğrisi altında kalan alanı istenilen sınır değer 0,700 ün altındadır.

Preeklampsinin **<34 Hafta/ ≥34 Hafta için** ayrıcı tanısında SPARCL-1 (ng/mL) değişkenlerinin önemini belirlemek için ROC Eğrisi altında kalan alan analizi yapılmıştır. SPARCL-1 (ng/mL) için ROC Eğrisi altında kalan alan 0,804 (0,664 - 0,904) (p=0,0001) bulunmuştur.

SPARCL-1 (ng/mL) için ROC Eğrisi altında kalan alanı istenilen sınır değer 0,700 ün üzerindedir.

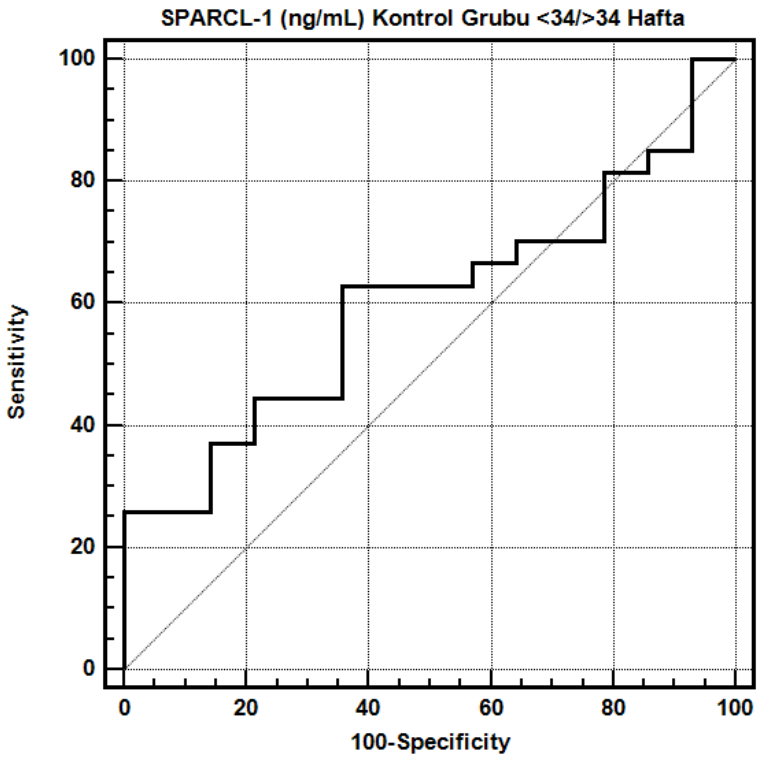
Tablo 15: Preeklampsi ve Kontrol Gruplarında SPARCL-1'e Ait Kestirim Parametreleri

	Kestirim Değeri	Duyarlılık	Özgüllük	PKD	NKD	LR (+)
Kontrol Grubu	**≤15,60**	62,96	64,29	77,36	47,46	1,76
Preeklampsi Grubu	**≤5,13**	62,50	91,67	88,28	71,00	7,50

Kontrol Grubu:

SPARCL-1 (ng/mL) değişkeninde **≤15,60** kestirim noktası için Duyarlılık 62,96, Özgüllük 64,29, Pozitif Kestirim değeri 77,36, Negatif Kestirim Değeri 47,46 ve LR (+) değeri 1,76 bulunmuştur.

* **≤15,60** SPARCL-1 (ng/mL) olan bir hastada kontrol <34 Hafta görülme riski **>15,60** SPARCL-1 (ng/mL) olan bir hastadan 1,76 kat yüksek bulunmuştur.

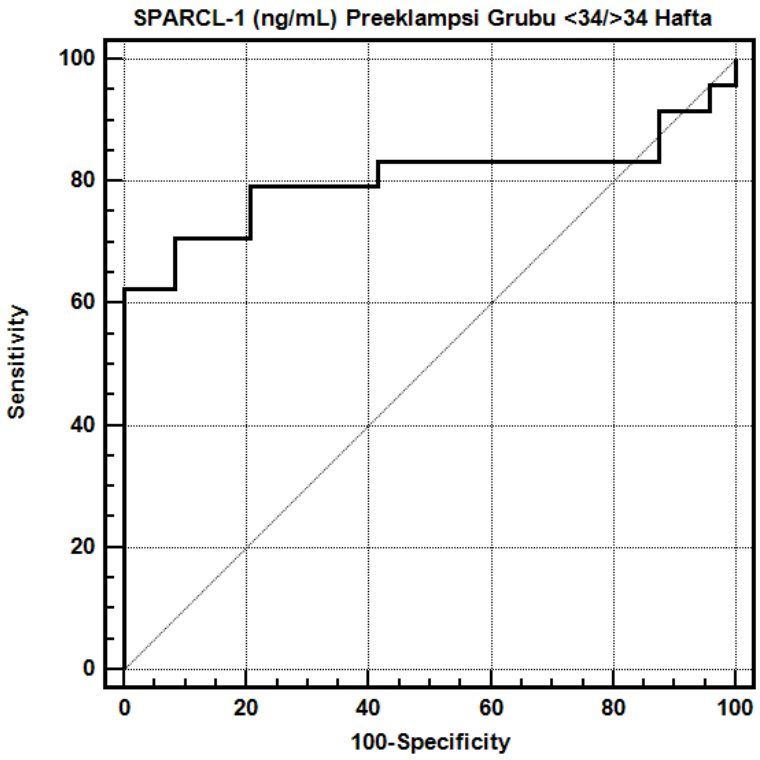


Şekil 6: Kontrol grubunda gebelik haftasına göre SPARCL-1 düzeylerinin ROC eğrisi (<34 / ≥34 hafta)

Preeklampsi Grubu:

SPARCL-1 (ng/mL) değişkeninde **≤5,13** kestirim noktası için Duyarlılık 62,50, Özgüllük 91,67, Pozitif Kestirim değeri 88,28, Negatif Kestirim Değeri 71,00 ve LR (+) değeri 7,50 bulunmuştur.

* **≤5,13** SPARCL-1 (ng/mL) olan bir hastada Preeklampsi <34 Hafta görülme riski **>5,13** SPARCL-1 (ng/mL) olan bir hastadan 7,50 kat yüksek bulunmuştur.



Şekil 7: Preeklampsi grubunda gebelik haftasına göre SPARCL-1 düzeylerinin ROC eğrisi (<34 / ≥34 hafta)

Tablo 16: Preeklampsi Şiddetine Göre SPARCL-1 Düzeyleri

		Hafif Preeklampsi	Şiddetli Preeklampsi	p
SPARCL-1 (ng/mL)	**Ort±SS**	7,99±3,61	7,84±6,68	0,174
	Median (IQR)	7,81 (4,36-11,02)	6,47 (4,80-8,08)	

†Mann Whitney U testi

Hafif Preeklampsi ve **Şiddetli Preeklampsi** gruplarının **SPARCL-1 (ng/mL) ortalamaları** arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,174).

Tablo 17: FGR Varlığına Göre SPARCL-1 Düzeyleri

		FGR (-)	FGR (+)	p
SPARCL-1 (ng/mL)	**Ort±SS**	11,40±6,55	9,60±7,34	0,144
	Median (IQR)	10,68 (6,01-15,75)	7,00 (4,84-12,34)	

†Mann Whitney U testi

FGR (-) ve **FGR (+)**gruplarının **SPARCL-1 (ng/mL) ortalamaları** arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,144).

Tablo 18: Plasenta Dekolmanı Olan ve Olmayan Gebelerde SPARCL-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması

		Plasenta Dekolmanı (-)	Plasenta Dekolmanı (+)	p
SPARCL-1 (ng/mL)	**Ort±SS**	11,09±6,77	4,33±0,87	
	Median (IQR)	9,05 (6,09-15,66)	4,33 (2,78-4,35)	0,086

†Mann Whitney U testi

Plasenta Dekolmanı (-) ve **Plasenta Dekolmanı (+)**gruplarının **SPARCL-1 (ng/mL) ortalamaları** arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,086).

Tablo 19: Gebelik Haftasına Göre SPARCL-1 Düzeylerinin ROC Eğrisi Altında Kalan Alan (AUC) Analizi

	≥34 Hafta	<34 Hafta
ROC Eğrisi Altında Kalan Alan (AUC)	0,841	0,809
Standart Hata	0,073	0,061
% 95 G.A.	0,686 - 0,939	0,674 – 0,905
p	**0,0001**	**0,0001**

- ≥34 Hafta Preeklampsinin ayrıcı tanısında SPARCL-1 (ng/mL) değişkenlerinin önemini belirlemek için ROC Eğrisi altında kalan alan analizi yapılmıştır. SPARCL-1 (ng/mL) için ROC Eğrisi altında kalan alan 0,841 (0,686 - 0,939) (p=0,0001) bulunmuştur.
- <34 Hafta Preeklampsinin ayrıcı tanısında SPARCL-1 (ng/mL) değişkenlerinin önemini belirlemek için ROC Eğrisi altında kalan alan analizi yapılmıştır. SPARCL-1 (ng/mL) için ROC Eğrisi altında kalan alan 0,809 (0,674 – 0,905) (p=0,0001) bulunmuştur.

SPARCL-1 (ng/mL) için ROC Eğrisi altında kalan alanı istenilen sınır değer 0,700 üzerindedir.

Tablo 20: Preeklampside SPARCL-1 Düzeylerinin Gebelik Haftasına Göre Tanısal Değeri

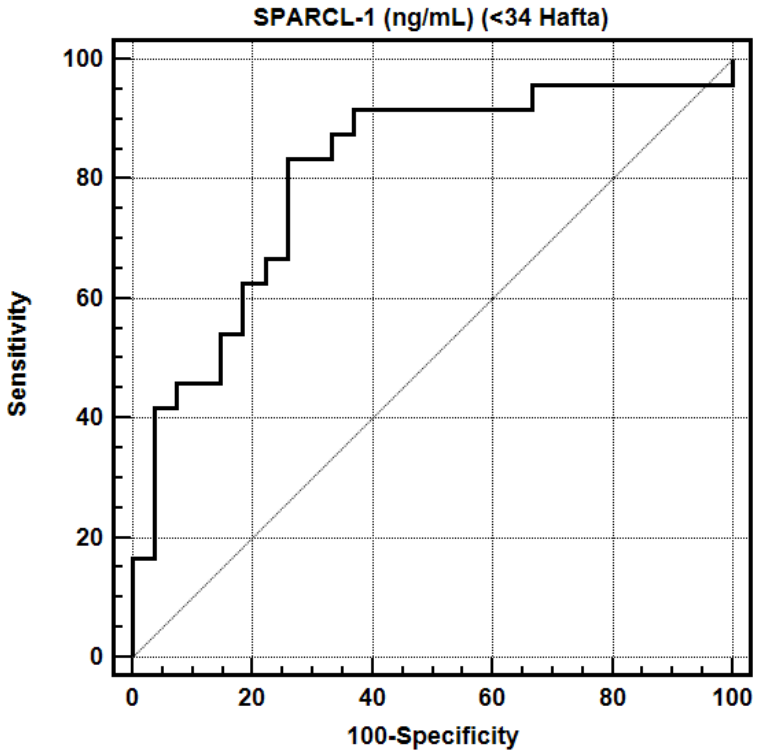
	Kestirim Değeri	Duyarlılık	Özgüllük	PKD	NKD	LR (+)
≥34 Hafta	**≤12,34**	91,67	85,71	91,75	85,73	6,42
<34 Hafta	**≤7,68**	83,33	74,04	74,11	83,67	3,21

SPARCL-1 (ng/mL) değişkeninde **≤12,34** kestirim noktası için Duyarlılık 91,67, Özgüllük 85,71, Pozitif Kestirim değeri 91,75, Negatif Kestirim Değeri 85,73 ve LR (+) değeri 6,42 bulunmuştur.

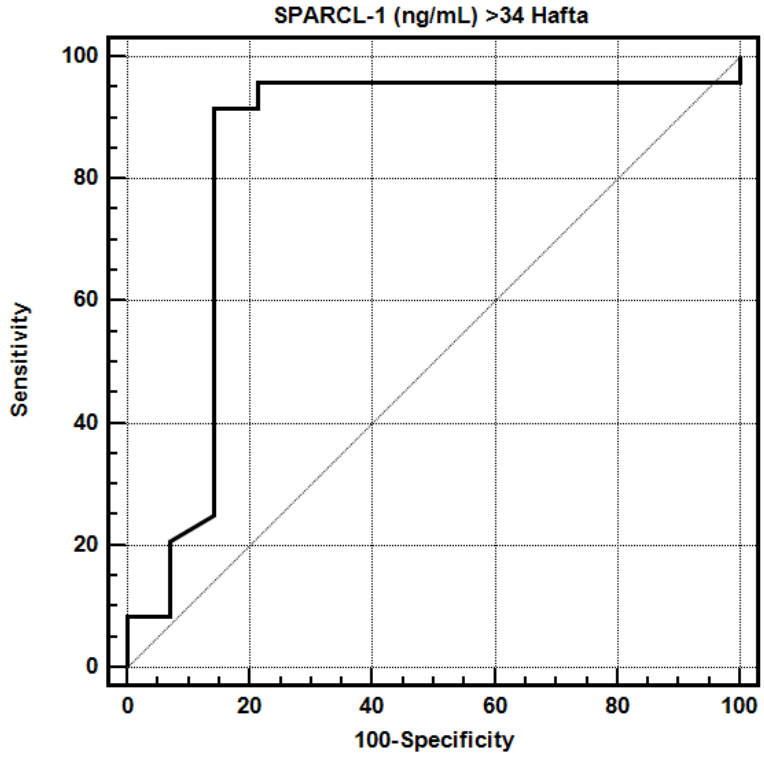
≤12,34 SPARCL-1 (ng/mL) olan bir hastada ≥34 Hafta Preeklampsi görülme riski **>12,34** SPARCL-1 (ng/mL) olan bir hastadan **6,42 kat yüksek bulunmuştur**.

SPARCL-1 (ng/mL) değişkeninde **≤7,68** kestirim noktası için Duyarlılık 83,33, Özgüllük 74,04, Pozitif Kestirim değeri 74,11, Negatif Kestirim Değeri 83,67 ve LR (+) değeri 3,21 bulunmuştur.

≤7,68 SPARCL-1 (ng/mL) olan bir hastada <34 Hafta Preeklampsi görülme riski **>7,68** SPARCL-1 (ng/mL) olan bir hastadan **3,21 kat yüksek bulunmuştur.**



Şekil 8: Erken Preeklampsi (<34 Hafta) İçin SPARCL-1 Düzeylerinin Tanısal ROC Eğrisi



Şekil 9: Geç Preeklampsi (≥34 Hafta) İçin SPARCL-1 Düzeylerinin Tanısal ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, inflamatuvar süreçler ve sistemik endotel disfonksiyonu ile karakterize edilen preeklampsi olgularında serum SPARCL-1 düzeylerinin incelenmesidir. Araştırmada, preeklamptik gebeler ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılması yanında, preeklampsi tanısı alan olgularda SPARCL-1 düzeylerinin hastalığın şiddeti ile olan ilişkisi de değerlendirilmiştir. Ayrıca, söz konusu biyobelirteçlerin preeklampsinin erken tanısında ve prognozun öngörülmesindeki potansiyel tanısal değerleri araştırılmıştır.

Çalışmamızda, erken ve geç başlangıçlı preeklampsi gruplarında serum SPARCL - 1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Preeklampsi grubunun SPARCL-1 (ng/mL) ≥34 Hafta ortalamaları Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Preeklampsi grubunun SPARCL-1 (ng/mL) <34 Hafta ortalamaları Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Preeklampsi grubunda ≤34 Hafta SPARCL-1 (ng/mL) ortalamaları ≥34 Hafta SPARCL-1 (ng/mL) ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Kontrol grubunda ≥34 Hafta ve <34 Hafta gruplarının SPARCL-1 (ng/mL) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir .

Preeklampsi tanısında SPARCL-1 düzeyleri gebelik haftasına göre değerlendirildiğinde, ≥34 hafta için cut-off değeri 12,34 ng/mL alındığında duyarlılık %91,67, özgüllük %85,71, PKD %91,75, NKD %85,73 olarak bulunmuştur. <34 hafta için cut-off değeri 7,68 ng/mL alındığında ise duyarlılık %83,33, özgüllük %74,04, PKD %74,11, NKD %83,67 saptanmıştır. Bu sonuçlar, SPARCL-1'in her iki gebelik haftasında da preeklampsiyi öngörmede yüksek tanısal performansa sahip olduğunu göstermektedir.

Preeklampsi fenotipleri arasında klinik ve patogenetik açıdan belirgin farklılıklar mevcuttur. Erken başlangıçlı preeklampsi, tüm olguların yaklaşık %5–20'sini oluşturmakta olup sıklıkla *"*plasental preeklampsi*"* olarak tanımlanmaktadır. Patogenezinde yetersiz trofoblast invazyonu, anormal spiral arter transformasyonu ve buna bağlı plasental hipoperfüzyon temel rol oynamakta; klinik olarak ise sıklıkla fetal büyüme kısıtlılığı, ağır hipertansiyon ve maternal organ disfonksiyonu ile

seyretmektedir. Buna karşılık, olguların yaklaşık %80'ini oluşturan geç başlangıçlı preeklampsi daha çok "maternal preeklampsi" olarak adlandırılmakta ve genetik yatkınlık, kardiyovasküler hastalık öyküsü, metabolik sendrom ve artmış vücut kitle indeksi gibi anneye ait predispozan faktörlerle ilişkili görülmektedir (19).

Preeklampsi grubunda SPARCL-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunması, hastalığın patogenezinde endotel disfonksiyonu ve bozulmuş anjiyogenez ile ilişkisini düşündürmektedir. Hem erken (<34 hafta) hem de geç (≥34 hafta) başlangıçlı olgularda SPARCL-1 düzeylerinin sağlıklı gebelere kıyasla belirgin düşüklük göstermesi, bu biyobelirtecin preeklampsiye özgü vasküler adaptasyon bozukluğunu yansıtabileceğini göstermektedir. Özellikle erken başlangıçlı preeklampsideki daha düşük düzeyler ise, bu alt tipte plasental invazyon ve vasküler yeniden yapılanma yetersizliğinin daha belirgin rol oynadığını desteklemektedir (78).

Redman ve ark. (2005), preeklampsinin plasental kökenli bir gebelik komplikasyonu olup maternal ve fetal sağlık açısından ciddi riskler oluşturduğunu vurgulamıştır. Hastalığın patofizyolojisinde spiral arterlerin yetersiz dönüşümü, buna bağlı gelişen endotel disfonksiyonu ve plasental hipoksiye yanıt olarak artan anti-anjiyojenik faktörlerin (sFlt-1, endoglin) rol oynadığı bildirilmektedir. Bu süreçler, sistemik inflamasyonu, vazokonstriksiyonu ve kapiller permeabilite bozukluğunu tetiklemekte; dolayısıyla vasküler yapı ve anjiyogenezi düzenleyen proteinler potansiyel biyobelirteçler olarak öne çıkmaktadır (6).

Literatürde SPARCL-1; hücre adezyonu, migrasyonu ve proliferasyonunun düzenlenmesine katılan, vasküler bütünlükle ilişkili ve bazı kaynaklarda onkojenik nitelikler atfedilen bir proteindir. SPARCL-1, birçok kanserde delesyona uğradığı bilinen insan kromozomu 4q22–25 bölgesinde lokalizedir. (71).

Zhang ve ark. (2016) aterosklerotik damar dokularında SPARCL-1 ekspresyonunu immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirmiş ve bu proteinin vasküler homeostazisin korunmasında kritik rol oynadığını ortaya koymuştur. Çalışmada, SPARCL-1'in inflamatuvar süreçlerde makrofaj infiltrasyonunu ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu sınırlayarak endotel bütünlüğünü desteklediği bildirilmiştir. Bu sonuçlar, SPARCL-1'in yalnızca yapısal bir matriks

proteini değil, aynı zamanda vasküler biyolojide aktif bir düzenleyici olduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızda preeklamptik olgularda SPARCL-1 düzeylerinin anlamlı derecede düşük bulunması, özellikle erken başlangıçlı preeklampsi grubunda gözlenen daha belirgin azalmanın varlığı, bu proteinin spiral arter invazyonu ve plasental vasküler yeniden yapılanmadaki potansiyel düzenleyici rolünü desteklemektedir. Dolayısıyla, Zhang ve ark.'nın ateroskleroz modelinde ortaya koyduğu endotel koruyucu etkinin, preeklampsi patofizyolojisinde de benzer şekilde rol oynayabileceği düşünülmektedir (71).

Li ve ark. (2018), tarafından yapılan bir çalışmada, over kanseri hücresi SKOV-3 hücre hattında SPARCL-1'in aşırı ekspresyonu hücre proliferasyonu ve göçünü önemli ölçüde azalttığı; SPARCL-1'in ekspresyonunun baskılanmasının ise aksine proliferasyon ve göçte artışa yol açtığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada SPARCL-1'in bu baskılayıcı etkisinin MEK/ERK sinyal yolunun aktivasyonunu belirgin şekilde baskılamasıyla sağlandığı tespit edilmiş ve bu mekanizma SPARCL-1'in tümör baskılayıcı rolünü vurgulamıştır. Tez çalışmamızda da preeklamptik gebelerde maternal serum SPARCL-1 düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük olduğu belirlenmiştir. Bu moleküler bulgular, SPARCL-1 eksikliğinin MEK/ERK yolunu aktive ederek trofoblast proliferasyon ve migrasyonunu düzenleyen mekanizmaları bozabileceği ve böylece preeklampsi patogenezine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir (79).

Zhao ve ark. (2018) osteosarkom hem in vitro hem de in vivo (immün yetmezlikli fare modelleri) üzerinde gerçekleştirilen çalışmada , SPARCL-1'in epigenetik metilasyonla baskılandığını ve bu nedenle metastazın arttığını göstermiştir. Çalışmada SPARCL-1'in WNT/β-katenin yolunu aktive ederek hücre migrasyon ve invazyonunu inhibe ettiği, ayrıca makrofajları tümör mikroçevresine çekerek antimetastatik etki sağladığı bildirilmiştir. SPARCL1 ekspresyonu yüksek olan hastalarda: Daha fazla M1 makrofaj infiltrasyonu ($HLA\text{-}DR^+$, $CD11c^+$) ve metastazsız sağkalım süreleri anlamlı şekilde uzundu. Düşük SPARCL1 ekspresyonu: Metastaz eğiliminin arttığı ve prognozun kötüleştiği saptandı. Bu nedenle SPARCL1'in terapötik hedef olabileceği vurgulanmaktadır.

Bizim çalışmamızda da preeklamptik gebelerde SPARCL-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunması, bu proteinin hem hücresel proliferasyon ve migrasyon hem de immün yanıtın düzenlenmesinde kritik rol oynayabileceğini desteklemektedir. Bu nedenle, SPARCL-1 eksikliğinin trofoblast invazyonunu ve maternal immün dengeyi bozarak preeklampsi gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülebilir (80).

Wei-Gang Wang ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışmada, renal hücreli karsinom (RCC) hücre hatları (Caki-1, 769-p, ACHN) ve doku mikroarrayleri kullanılarak SPARCL-1 ekspresyonu değerlendirilmiştir. İmmünohistokimyasal analizler sonucunda RCC dokularında SPARCL-1 düzeylerinin normal böbrek dokusuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu saptanmış; ayrıca, in vitro deneylerde SPARCL-1 aşırı ekspresyonunun RCC hücrelerinin migrasyon ve invazyonunu belirgin şekilde baskıladığı gösterilmiştir. Bu etkinin p38/JNK/ERK MAPK yolunun inaktivasyonu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.

Bizim çalışmamızda preeklamptik gebelerde SPARCL-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük bulunması, söz konusu proteinin yalnızca tümör biyolojisinde değil, aynı zamanda trofoblast invazyonu ve endotel fonksiyonlarının düzenlenmesinde de kritik bir rol oynayabileceğini desteklemektedir. Nitekim trofoblastların yetersiz invazyonu ve spiral arterlerin fizyolojik dönüşümündeki bozulmalar preeklampsi patogenezinin temel basamaklarıdır. Bu bağlamda, RCC hücrelerinde SPARCL-1'in migrasyon ve invazyonu baskılaması ile bizim preeklampsi bulgularımız arasında paralellik kurmak mümkündür. Bu bulgular, SPARCL1 eksikliğinin hem tümör progresyonunda hem de preeklampsi patogenezinde hücresel invazyon yetersizliği ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir (81).

Xiang ve ark. (2013), prostat kanserinde SPARCL-1 ekspresyonunun metastatik dokularda belirgin şekilde azaldığını ve proteinin tümör hücre migrasyonunu ve invazyonunu baskıladığını göstermiştir. Benzer biçimde, bizim çalışmamızda preeklamptik gebelerde düşük SPARCL-1 düzeyleri, trofoblast invazyonundaki yetersizlikle ilişkili bulunmuş olup, bu proteinin hem tümör

progresyonu hem de preeklampsi patogenezinde ortak bir mekanizma üzerinden rol oynayabileceğini düşündürmektedir (82).

Wu ve ark. (2018), servikal kanser dokularında ve hücre serilerinde yaptıkları çalışmada SPARCL-1 ekspresyonunun belirgin şekilde azaldığını ve bu azalmanın tümör evresi, lenf nodu metastazı ve kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, SPARCL-1'in hücre invazyonu ve metastazı baskılayan bir molekül olduğunu ortaya koymaktadır. Benzer şekilde, tezimizde preeklamptik olgularda saptanan düşük SPARCL-1 düzeyleri, trofoblast invazyonundaki yetersizlik ve plasental vasküler yeniden yapılanmadaki bozukluklarla ilişkilendirilerek hastalık patogenezini açıklamada anlamlı bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır (83).

Jakharia ve ark. (2016), gastrik adenokarsinomlu 15 hastada yaptıkları immünohistokimya ve western blot analizlerinde SPARCL-1'in tümör dokularında anlamlı şekilde azaldığını bildirmiştir. Yazarlar, bu azalmanın tümör baskılayıcı etkinliğin kaybıyla ilişkili olabileceğini vurgulamıştır. Bu bulgular, SPARCL-1'in hücre proliferasyonu ve damar bütünlüğünü düzenleyici rolünü destekleyerek, tezimizde preeklampsideki düşük SPARCL-1 düzeylerinin yetersiz trofoblast invazyonu ve anormal plasental damar gelişimiyle bağlantısını güçlendirmektedir (84).

Regensburger ve ark. (2021), SPARCL-1'in vasküler stabilite ve inflamatuvar süreçlerdeki rolünü değerlendirmek amacıyla SPARCL-1 knockout (KO) fare modelleri ve in vitro metatarsal anjiyogenez deneyleri kullanmışlardır. Araştırmacılar, SPARCL-1 kaybının damar bütünlüğünde bozulma, artmış vasküler permeabilite ve şiddetli inflamatuvar yanıt ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu bulgular, SPARCL-1'in damar stabilitesi ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesindeki kritik rolünü vurgulamakta olup, tezimizde preeklamptik olgularda gözlenen düşük SPARCL-1 düzeylerinin endotel disfonksiyonu ve artmış vasküler permeabilite ile ilişkisini destekleyen kanıtlar sağlamaktadır (73).

Keranov ve ark. (2020), pulmoner hipertansiyonlu 105 hastayı içeren prospektif çalışmalarında, sağ ventrikül fonksiyonunu "adaptif" ve "maladaptif" gruplar olarak sınıflandırmış, dilate kardiyomiyopati (DCM) ve sağlıklı kontrolleri de ekleyerek SPARCL-1 düzeylerini karşılaştırmıştır. ELISA yöntemiyle ölçülen

SPARCL-1 seviyeleri, maladaptif sağ ventrikül grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve ROC analizinde 9.66 ng/ml cut-off değeri patolojik remodelling için prediktif belirteç olarak tanımlanmıştır. Bu metodolojik yaklaşım, SPARCL-1'in hemodinamik stres altında kardiyak yeniden şekillenme sürecinde regülatör bir protein olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise preeklamptik olgularda SPARCL-1 düzeylerinin düşüklüğü saptanmış olup, bu bulgu preeklampsi patogenezinde temel rol oynayan **endotel disfonksiyonu, bozulmuş vasküler bütünlük ve artmış kapiller permeabilite** ile uyumludur. Dolayısıyla, farklı klinik modellerde elde edilen sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde SPARCL-1'in hem vasküler stabiliteyi sağlayan hem de patolojik remodelling süreçlerinde değişken yanıtlar gösteren çok yönlü bir biyobelirteç olduğu görülmektedir (77).

Zhao ve ark. (2024) , SPARCL-1'in immün yanıt ve vasküler inflamasyondaki rolünü incelemek amacıyla **in vitro makrofaj kültürleri** ve **fare modelleri** üzerinde deneysel bir çalışma gerçekleştirmiştir. Araştırmacılar, SPARCL-1'in TLR4 aracılı NF-κB aktivasyonu üzerinden **proinflamatuvar sitokin üretimini artırdığını** ve bu etkinin endotel hasarını şiddetlendirdiğini göstermişlerdir. Ayrıca, SPARCL-1'in aşırı ekspresyonu damar bütünlüğünü bozarken, gen silinmesi veya TLR4 inhibisyonu ile inflamatuvar yanıtın baskılandığı ortaya konmuştur. Bu bulgular, SPARCL-1'in hem damar stabilitesi hem de inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde kritik rol oynadığını göstermektedir.

Çalışmamızda preeklamptik olgularda SPARCL1 düzeylerinin düşük bulunması, preeklampsinin **plasental hipoksiye bağlı endotel disfonksiyonu, bozulmuş spiral arter dönüşümü ve artmış anti-anjiyojenik faktörler** ile şekillenen özgün patogenezine işaret etmektedir. Oysa önceki deneysel ve klinik çalışmalarda SPARCL1 yüksekliğinin **kronik inflamasyon** veya **maladaptif kardiyak yüklenme** gibi farklı damar patolojileriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu farklılık, SPARCL1'in hastalık bağlamına göre değişen **doku spesifik ekspresyon paternleri** ve **kompansatuvar yanıt mekanizmaları** ile açıklanabilir. Preeklampside gözlenen SPARCL1 düşüklüğü, vasküler geçirgenlik artışı ve endotelyal bütünlüğün bozulmasıyla uyumluyken; diğer hastalıklardaki yükseklik, uzun süreli inflamatuvar uyarana karşı gelişen adaptif ya da maladaptif tepkileri yansıtıyor olabilir (74).

Klingler ve ark. (2020) , çalışmada SPARCL1'in tür, doku ve hücre tipine özgü farklı ekspresyon paternleri sergilediği, insanlarda ise özellikle endotel hücrelerinde belirgin düzeyde ifade edildiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda preeklamptik olgularda serum SPARCL1 düzeylerinin anlamlı şekilde düşük saptanması, gebeliğe özgü hipoksik ve inflamatuvar mikroçevrenin bu proteinin ekspresyonunu baskıladığına işaret etmektedir. Damar stabilitesini destekleyen ve endotel bütünlüğünü koruyan bir matriks proteini olan SPARCL1'in azalması, preeklampsinin karakteristik özelliklerinden biri olan endotel disfonksiyonu ve artmış vasküler permeabilite ile uyumlu bulunmuştur. Bu nedenle, SPARCL1'in farklı dokulardaki değişken ifadesi preeklampside özgül bir patofizyolojik mekanizma ile ilişkilendirilebilir (75).

Liu ve ark. (2019), 31 spontan düşük olgusu ve 31 sağlıklı erken gebelikten elde edilen villöz örneklerde SPARCL-1 ekspresyonunu karşılaştırmış; ayrıca trofoblast hücrelerinde SPARCL-1 aşırı ekspresyonunun etkilerini in vitro incelemiştir. Plasental SPARCL-1 düzeyleri spontan düşük grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş; trofoblastlarda SPARCL-1 artışı göç/ invazyonu baskılamıştır. Bu bulgular, SPARCL-1'in trofoblast invazyonunu sınırlayarak yetersiz plasentasyona katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda ise preeklamptik gebelerde serum SPARCL-1 düzeylerinin düşük saptandı. Preeklampsi patogenezinde yetersiz trofoblast invazyonu ve yaygın maternal endotel disfonksiyonu temel rol oynamaktadır. SPARCL-1'in trofoblast invazyonunu kısıtlayıcı etkisini göstererek bu proteinin yetersiz plasentasyon sürecine katkıda bulunabileceğine işaret etmektedir.

Preeklamptik gebelerde serum **SPARCL-1** düzeylerinin düşük saptanması, dolaşımdaki bu azalmanın aksine uteroplasental bölgede SPARCL-1 ekspresyonunun lokal olarak artmış olabileceğini akla getirmektedir. Plasentadaki SPARCL-1 birikiminin trofoblast invazyonunu sınırlayıp spiral arterlerin yeterince genişleyememesine ve dolayısıyla plasental perfüzyon bozukluğuna yol açması olasıdır. Sonuçta ortaya çıkan plasental iskemi ve hipoksi, plasenta kaynaklı faktörlerin anne dolaşımına geçmesine ve endotel fonksiyonlarının bozulmasına neden olarak preeklampsiye özgü klinik bulguları tetiklemektedir (9).

Liu ve ark. (2025), hipoksi koşullarında kültüre edilen insan umbilikal ven endotel hücreleri (HUVEC) hücrelerinde SPARCL-1'in anjiyogenez ve proliferasyondaki rolünü araştırmış, preeklamptik plasental dokularda SPARCL-1 ekspresyonunun arttığını göstermiştir. SPARCL-1'in susturulması ise hücre proliferasyonu, migrasyonu ve tüp oluşumunu belirgin şekilde artırmış; VEGF ve Notch yolağı bileşenlerinin de yükselmesine yol açmıştır. Bu bulgular, SPARCL1'in damar stabilitesi ve geçirgenliğini düzenleyen baskılayıcı bir rol üstlendiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda preeklamptik gebelerde serum SPARCL1 düzeylerinin düşük bulunması da, bu proteinin eksikliğinin endotel disfonksiyonu ve anormal anjiyogeneze katkıda bulunabileceğini desteklemektedir (72).

Bainbridge ve ark. (2008), çalışmalarda serum ürik asit düzeyi hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Preeklamptik gebelerde serum ürik asit düzeylerinin anlamlı ölçüde yüksek oluşu, klasik bir bulgu olarak çalışmamızda da teyit edilmiştir (85).

Nakagawa ve ark. (2023) , deneysel çalışmalarda, artan ürik asidin endotel disfonksiyonunu ve anormal plasentasyonu tetikleyerek preeklampsi gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Ayrıca, ilk trimesterlerdeki yüksek ürik asit düzeylerinin ilerleyen gebelik haftalarında preeklampsi riskini öngörebileceği bildirilmiştir (86).

Kından ve ark. (2025), preeklampsi grubunda serum albümin düzeylerinin düşüklüğünü hastalığın sistemik etkilerinin göstergesi olarak tanımlamış; hipoalbümineminin preeklampside sık görüldüğünü ve hastalık şiddetiyle ilişkili olduğunu belirtmiştir (87).

Chen ve ark. (2016), çalışmada, hipoproteineminin preeklamptik olgularda perinatal riski öngörmedeki potansiyel rolü araştırılmıştır. Araştırmanın amacı, preeklampsi tanılı gebelerde albümin düzeylerindeki farklılıklara göre maternal ve perinatal sonuçların değerlendirilmesidir. Çalışmamızda preeklampsi grubunun albumin ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (88).

Wu ve ark. (2021), preeklamptik hastaların ailelerinde preeklampsi öyküsünün daha sık bulunması dikkat çekici bir epidemiyolojik bulgu olarak değerlendirildi.

Özellikle anne veya kız kardeşinde preeklampsi öyküsü olan kadınlarda riskin anlamlı derecede arttığı bildirilmiştir. Çalışmamızda preeklampsi grubunda aile öyküsünün anlamlı düzeyde yüksek saptanması literatürde bildirilen verilerle tutarlılık göstermektedir (89).

Üstün ve ark. (2005), çalışmalarda preeklampsi olgularında fibrinojen düzeylerinin normal gebelere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca fibrinojen ile ortalama arter basıncı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmadada preeklampsi grubunun fibrinojen ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (90).

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda preeklamptik olgularda serum SPARCL-1 düzeylerinin gebelik haftasına bağlı olarak değişiklik gösterdiği saptanmıştır. Sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında hem erken başlangıçlı hem de geç başlangıçlı preeklampsi grubunda SPARCL-1 düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, erken başlangıçlı preeklampsideki düşüklüğün geç başlangıçlı olgulara kıyasla daha belirgin olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, SPARCL-1'in özellikle erken başlangıçlı preeklampside hastalığın şiddeti ve prognozu ile daha yakın ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Semin Perinatol. 2009;33(3):130-7.
2. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia. Circulation Research. 2019;124(7):1094-112.
3. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. Bmj. 2005;330(7491):576-80.
4. Raymond D, Peterson E. A Critical Review of Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia. Obstetrical & Gynecological Survey. 2011;66(8):497-506.
5. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. Placenta. 2009;30:32-7.
6. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. Science. 2005;308(5728):1592-4.
7. Gagliardi F, Narayanan A, Mortini P. SPARCL1 a novel player in cancer biology. Critical reviews in oncology/hematology. 2017;109:63-8.
8. Bridel C, Koel-Simmelink M, Peferoen L, Derada Troletti C, Durieux S, Gorter R, et al. Brain endothelial cell expression of SPARCL-1 is specific to chronic multiple sclerosis lesions and is regulated by inflammatory mediators in vitro. Neuropathology and applied neurobiology. 2018;44(4):404-16.
9. Liu X, Zhao J, Luan X, Li S, Zhai J, Liu J, Du Y. SPARCL1 impedes trophoblast migration and invasion by down-regulating ERK phosphorylation and AP-1 production and altering EMT-related molecule expression. Placenta. 2020;89:33-41.
10. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. Hypertension. 2018;72(1):24-43.
11. Khedagi AM, Bello NA. Hypertensive Disorders of Pregnancy. Cardiol Clin. 2021;39(1):77-90.
12. Ma'ayeh M, Costantine MM, editors. Prevention of preeclampsia. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine; 2020: Elsevier.
13. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, Johnson HM, Shimbo D, Abdalla M, et al. 2025

AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. JACC. 2025.
14. Eiland E, Nzerue C, Faulkner M. Preeclampsia 2012. Journal of pregnancy. 2012;2012(1):586578.
15. Lambert G, Brichant J-F, Hartstein G, Bonhomme V, Dewandre P-Y. Preeclampsia: an update. Acta Anaesthesiol Belg. 2014;65(4):137-49.
16. Obstetricians ACo, Gynecologists. Gestational hypertension and preeclampsia. ACOG Practice bulletin no. 202. Obstet Gynecol. 2019;133(1):e1-e25.
17. Tanner MS, Davey M-A, Mol BW, Rolnik DL. The evolution of the diagnostic criteria of preeclampsia-eclampsia. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2022;226(2):S835-S43.
18. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. Hypertension. 2008;52(5):873-80.
19. Marín R, Chiarello DI, Abad C, Rojas D, Toledo F, Sobrevia L. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in early-onset and late-onset preeclampsia. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2020;1866(12):165961.
20. Preeclampsia A. practice bulletin, number 222. Obstet Gynecol. 2020;135(6):e237-e60.
21. Sulistyowati S. Early and Late Onset Preeclamsia: What did really Matter? J Gynecol Womens Health [Internet]. 27 de junio de 2017 [citado 19 de agosto de 2018]; 5 (4).
22. Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal Ethnicity, Paternal Ethnicity, and Parental Ethnic Discordance: Predictors of Preeclampsia. Obstetrics & Gynecology. 2005;106(1):156-61.
23. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. Obstet Gynecol. 2014;124(4):771-81.
24. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. Bmj. 2005;330(7491):565.

25. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. Bmj. 2016;353.
26. Elawad T, Scott G, Bone JN, Elwell H, Lopez CE, Filippi V, et al. Risk factors for pre-eclampsia in clinical practice guidelines: Comparison with the evidence. Bjog. 2024;131(1):46-62.
27. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstet Gynecol. 2020;135(6):e237-e60.
28. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. Bmj. 2016;353:i1753.
29. Redman C, Sargent I. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. Placenta. 2009;30:38-42.
30. Myatt L. Reactive oxygen and nitrogen species and functional adaptation of the placenta. Placenta. 2010;31:S66-S9.
31. Gülay A. Fetal Gelişim, Plasenta Fizyolojisi ve Patolojisi. Turkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics. 2018;9(1):9-15.
32. Amon E, Dickert E. Gestational hypertension and pre-eclampsia. Clinical Maternal-Fetal Medicine: CRC Press; 2021. p. 6.1-6.14.
33. Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. J Soc Gynecol Investig. 2004;11(6):342-52.
34. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular Trophoblast Invasion: Implications for the Pathogenesis of Intrauterine Growth Retardation and Preeclampsia. Biology of Reproduction. 2003;69(1):1-7.
35. Zhou Y, Damsky C, Chiu K, Roberts J, Fisher S. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. The Journal of clinical investigation. 1993;91(3):950-60.
36. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. American journal of obstetrics and gynecology. 2011;204(3):193-201.
37. Robertson W, Brosens I, Dixon H. The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. The Journal of pathology and bacteriology. 1967;93(2):581-92.

38. De Wolf F, Robertson W, Brosens I. The ultrastructure of acute atherosis in hypertensive pregnancy. American journal of obstetrics and gynecology. 1975;123(2):164-74.
39. Rabaglino MB, Conrad KP. Evidence for shared molecular pathways of dysregulated decidualization in preeclampsia and endometrial disorders revealed by microarray data integration. Faseb j. 2019;33(11):11682-95.
40. Gleicher N. Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. American journal of obstetrics and gynecology. 2007;196(1):5. e1-5. e7.
41. Loke Y, King A. Immunology of implantation. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2000;14(5):827-37.
42. Robillard P-Y, Périanin J, Janky E, Miri E, Hulsey T, Papiernik E. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. The Lancet. 1994;344(8928):973-5.
43. Koelman CA, Coumans AB, Nijman HW, Doxiadis II, Dekker GA, Claas FH. Correlation between oral sex and a low incidence of preeclampsia: a role for soluble HLA in seminal fluid? Journal of reproductive immunology. 2000;46(2):155-66.
44. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. Bmj. 2019;366.
45. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, Varner MW. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. New England Journal of Medicine. 2001;344(12):867-72.
46. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia (PE): a pragmatic guide for first trimester screening and prevention. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2019;145(Suppl 1):1.
47. Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. American journal of obstetrics and gynecology. 2005;193(3):965-72.
48. Bdolah Y, Palomaki GE, Yaron Y, Bdolah-Abram T, Goldman M, Levine RJ, et al. Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. American journal of obstetrics and gynecology. 2006;194(1):239-45.
49. TUOHY JF, JAMES DK. Pre-eclampsia and trisomy 13. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 1992;99(11):891-4.

50. Ward K, Taylor RN. Genetic factors in the etiology of preeclampsia/eclampsia. Chesley's hypertensive disorders in pregnancy: Elsevier; 2015. p. 57-80.
51. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. Bmj. 1998;316(7141):1343-7.
52. Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Salvesen KA, Davey Smith G, Romundstad PR. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study. Bmj. 2007;335(7627):978.
53. Gallos ID, Sivakumar K, Kilby MD, Coomarasamy A, Thangaratinam S, Vatish M. Pre-eclampsia is associated with, and preceded by, hypertriglyceridaemia: a meta-analysis. Bjog. 2013;120(11):1321-32.
54. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. Lancet. 2007;369(9575):1791-8.
55. Thangaratinam S, Rogozinska E, Jolly K, Glinkowski S, Roseboom T, Tomlinson JW, et al. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. Bmj. 2012;344:e2088.
56. Brantsaeter AL, Haugen M, Samuelsen SO, Torjusen H, Trogstad L, Alexander J, et al. A dietary pattern characterized by high intake of vegetables, fruits, and vegetable oils is associated with reduced risk of preeclampsia in nulliparous pregnant Norwegian women. J Nutr. 2009;139(6):1162-8.
57. Bodnar LM, Ness RB, Markovic N, Roberts JM. The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index. Ann Epidemiol. 2005;15(7):475-82.
58. World Health O. Pre-eclampsia. 2023.
59. Khalil G, Hameed A. Preeclampsia: pathophysiology and the maternal-fetal risk. J Hypertens Manag. 2017;3(1):1-5.
60. Ansbacher-Feldman Z, Syngelaki A, Meiri H, Cirkin R, Nicolaides KH, Louzoun Y. Machine-learning-based prediction of pre-eclampsia using first-trimester maternal characteristics and biomarkers. Ultrasound Obstet Gynecol. 2022;60(6):739-45.
61. Poon LC, Kametas NA, Valencia C, Chelemen T, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by systolic diastolic and mean arterial pressure at 11–13 weeks. Hypertension in Pregnancy. 2011;30(1):93-107.

62. Wright A, Wright D, Ispas CA, Poon L, Nicolaides K. Mean arterial pressure in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2015;45(6):698-706.
63. Gümüş M. Preeklampsi ve FGR olgularının 1. trimester tarama testi parametreleri ile ilişkisi. 2024.
64. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim K-H, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. New England journal of medicine. 2004;350(7):672-83.
65. Lecarpentier E, Tsatsaris V, editors. Angiogenic balance (sFlt-1/PlGF) and preeclampsia. Annales d'endocrinologie; 2016: Elsevier.
66. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J-i, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. Nature medicine. 2006;12(6):642-9.
67. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. Prenatal diagnosis. 2017;37(3):253-65.
68. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, Erez O, Mittal P, Vaisbuch E, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. 2009;22(11):1021-38.
69. Martin A, Krishna I, Badell M, Samuel A. Can the quantity of cell-free fetal DNA predict preeclampsia: a systematic review. Prenat Diagn. 2014;34(7):685-91.
70. Bellomo G, Venanzi S, Saronio P, Verdura C, Narducci PL. Prognostic Significance of Serum Uric Acid in Women With Gestational Hypertension. Hypertension. 2011;58(4):704-8.
71. Cheng X, Chen X, Zhang M, Wan Y, Ge S, Cheng X. Sparcl1 and atherosclerosis. Journal of Inflammation Research. 2023:2121-7.
72. Liu L, Gao Y, Ao L, Yang C, Zhao W, Deng C, et al. SPARCL1 Regulates Proliferation and Angiogenesis of HUVECs Through the DLL4/NOTCH1 Pathway in Preeclampsia. The Tohoku journal of experimental medicine. 2025.
73. Regensburger D, Tenkerian C, Pürzer V, Schmid B, Wohlfahrt T, Stolzer I, et al. Matricellular protein SPARCL1 regulates blood vessel integrity and antagonizes inflammatory bowel disease. Inflammatory Bowel Diseases. 2021;27(9):1491-502.

74. Zhao G, Gentile ME, Xue L, Cosgriff CV, Weiner AI, Adams-Tzivelekidis S, et al. Vascular endothelial-derived SPARCL1 exacerbates viral pneumonia through pro-inflammatory macrophage activation. Nature Communications. 2024;15(1):4235.
75. Klingler A, Regensburger D, Tenkerian C, Britzen-Laurent N, Hartmann A, Stürzl M, Naschberger E. Species-, organ-and cell-type-dependent expression of SPARCL1 in human and mouse tissues. PLoS One. 2020;15(5):e0233422.
76. Wang Y, Liu S, Yan Y, Li S, Tong H. SPARCL1 promotes C2C12 cell differentiation via BMP7-mediated BMP/TGF-β cell signaling pathway. Cell death & disease. 2019;10(11):852.
77. Keranov S, Dörr O, Jafari L, Liebetrau C, Keller T, Troidl C, et al. SPARCL1 as a biomarker of maladaptive right ventricular remodelling in pulmonary hypertension. Biomarkers. 2020;25(3):290-5.
78. Staff AC, Redman CW. The differences between early-and late-onset pre-eclampsia. Preeclampsia: Basic, genomic, and clinical: Springer; 2018. p. 157-72.
79. Ma Y, Xu Y, Li L. SPARCL1 suppresses the proliferation and migration of human ovarian cancer cells via the MEK/ERK signaling. Exp Ther Med. 2018; 16 (4): 3195–201. 2018.
80. Zhao S, Jiang Y, Xu N, Li Q, Zhang Q, Wang S, et al. SPARCL1 suppresses osteosarcoma metastasis and recruits macrophages by activation of canonical WNT/β-catenin signaling through stabilization of the WNT–receptor complex. Oncogene. 2018;37(8):1049-61.
81. Ye H, Wang WG, Cao J, Hu XC. SPARCL1 suppresses cell migration and invasion in renal cell carcinoma. Molecular Medicine Reports. 2017;16(5):7784-90.
82. Xiang Y, Qiu Q, Jiang M, Jin R, Lehmann BD, Strand DW, et al. SPARCL1 suppresses metastasis in prostate cancer. Mol Oncol. 2013;7(6):1019-30.
83. Wu D-M, Shi J, Liu T, Deng S-H, Han R, Xu Y. Integrated analysis reveals down-regulation of SPARCL1 is correlated with cervical cancer development and progression. Cancer Biomarkers. 2018;21(2):355-65.
84. Jakharia A, Borkakoty B, Singh S. Expression of SPARC like protein 1 (SPARCL1), extracellular matrix-associated protein is down regulated in gastric adenocarcinoma. J Gastrointest Oncol. 2016;7(2):278-83.
85. Bainbridge SA, Roberts JM. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. Placenta. 2008;29:67-72.

86. Nakagawa T, Kang D-H, Johnson RJ. An elevation in serum uric acid precedes the development of preeclampsia. Hypertension Research. 2023;46(3):809-11.
87. Kından A, Kurt DS, Nalbantçılar DR, Ulusoy CO, Yücel KY. Evaluation of albumin-based inflammatory markers as diagnostic tools in HELLP syndrome. Scientific Reports. 2025;15(1):22125.
88. Chen H, Tao F, Fang X, Wang X. Association of hypoproteinemia in preeclampsia with maternal and perinatal outcomes: A retrospective analysis of high-risk women. Journal of Research in Medical Sciences. 2016;21(1):98.
89. Wu C-T, Kuo C-F, Lin C-P, Huang Y-T, Chen S-W, Wu H-M, Chu P-H. Association of family history with incidence and gestational hypertension outcomes of preeclampsia. International Journal of Cardiology Hypertension. 2021;9:100084.
90. Üstün Y, Engin-Üstün Y, Kamacı M. Association of fibrinogen and C-reactive protein with severity of preeclampsia. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2005;121(2):154-8.