**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

# PREEKLAMPSİLİ VE SAĞLIKLI GEBELER ARASINDA ANNE KANINDAKİ MYOİNOSİTOL OKSİJENAZ (MIOX) DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

**Dr. Nisa SARI**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2025**

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

# PREEKLAMPSİLİ VE SAĞLIKLI GEBELER ARASINDA ANNE KANINDAKİ MYOİNOSİTOL OKSİJENAZ (MIOX) DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

**Dr. Nisa SARI**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Pakizer Banu KILIÇOĞLU DANE**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2025**

# TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimizde akademik ve klinik eğitimimiz için her türlü desteğini sağlayan değerli Başhekimimiz ve eğitim sorumlumuz Doç. Dr. İbrahim POLAT'a,

Cerrahi alanda yalnızca bilgi ve beceri kazanmamda değil, aynı zamanda ameliyathanede duruşumdan karar verme süreçlerime kadar mesleki özgüvenimin oluşmasında çok büyük payı olan; sabrı ve titizliğiyle rol model olan, kendimi bir cerrah olarak inşa ederken her adımda ilham aldığım hocam Prof. Dr. Berna ASLAN'a,

Tezimi hazırlamamda yardım ve desteklerini esirgemeyen ve asistanlık eğitimim süresince yanımda olan değerli tez hocam Prof. Dr. Banu Pakizer KILIÇOĞLU DANE 'ye,

Uzmanlık eğitimim sürecinde Kadın Hastalıkları ve Doğum alanında bilgi ve tecrübelerini bizimle her zaman paylaşan değerli hocalarım Doç. Dr. Hakan ERENEL, Doç. Dr. Burak YÜCEL, Doç. Dr. Barış KAYA, Doç. Dr. İlkbal TEMEL YÜKSEL, Doç. Dr. Gülhan Güneş ELÇİ, Doç. Dr. Mustafa Can SİVAS ve tüm uzman abla ve abilerime,

Böyle bir aileye sahip olduğum için her daim şükrettiğim sevgili ailem; koşulsuz sevgisi her daim hissettirdiği için her gün minnettar olduğum canım annem Hafize SARI, bugünlere gelmemde büyük emek ve fedakârlıkları bulunan, her zaman yanımda olup desteğini esirgemeyen canım babam Hidayet SARI ve desteği ve sevgisiyle her zaman yanımda olan, hayatımın en büyük şansları canımın içi kardeşlerim Beyza Sarı ve Kerim Berat SARI'ya

Başta her zorlu nöbeti daha dayanılır, her başarıyı daha anlamlı kılan canım eşkıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve mesleki yolculuğum boyunca birlikte çalıştığım, mesai arkadaşlığını ve ekip ruhunu paylaştığım tüm çalışma arkadaşlarıma,

Çağdaş tıbbın ve bilimsel düşüncenin ışığını ülkemize kazandıran, bizlere bu topraklarda hekimlik yapma onurunu bahşeden cumhuriyetimizin kurucusu Gazi Mustafa Kemal Atatürk'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Nisa SARI
İstanbul / 2025

# 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 HASTALIKLARIN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI ..... 3

2.2. EPİDEMİYOLOJİ VE ÖNEMİ ..... 4

2.2.1. Preeklampsinin Patofizyolojisi ..... 4

2.2.2. Anormal Trofoblastik İnvazyon ..... 6

2.2.3. İmmünolojik Faktörler ..... 7

2.2.4. Endotel Aktivasyonu ve Disfonksiyonu ..... 8

2.2.5. Preeklampsinin Yönetimi ..... 12

2.2.6. Preeklampsinin Önlenmesi ..... 14

**3. GEREÇ VE YÖNTEMLER** ..... **20**

3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ VE KAPSAMI ..... 20

3.2. ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL SÜRECİ ..... 20

3.3. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ VE GÜÇ ANALİZİ ..... 20

3.4. GÖNÜLLÜLERİN SEÇİMİ VE DAHİL ETME-DIŞLAMA KRİTERLERİ21

3.5. KAN ÖRNEĞİ ALINMASI VE SAKLANMASI ..... 21

3.6. MIOX ANALİZİ ..... 21

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ ..... 22

**4. BULGULAR ..... 23**

**5. TARTIŞMA ..... 33**

**6. SONUÇ ..... 41**

**7. KAYNAKLAR ..... 42**

# KISALTMALAR

**ADAM-12** : A Disintegrin and Metalloproteaz-12

**ALT** : Alanin Aminotransferaz

**ANOVA** : Varyans Analizi

**AST** : Aspartat Aminotransferaz

**BMI** : Beden Kitle İndeksi

**DM** : Diabetes Mellitus

**DNA** : Deoksiribonükleik Asit

**dNK** : Desidual Doğal Öldürücü Hücreler

**EDTA** : Etilendiamintetraasetikasit

**ELISA** : Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Analizi

**FMF** : Fetal Tıp Vakfı

**FPR** : Yanlış Pozitif Oranı

**GDM** : Gestasyonel Diyabet Mellitus

**HB** : Hemoglobin

**HELLP** : Hemoliz, Karaciğer Enzim Yüksekliği ve Trombosit Düşüklüğü

**HTC** : Hematokrit

**ICSI** : İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

**IL-12** : İnterlökin-12

**IPG** : İnositol Fosfoglukan

**IUGR** : İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı

**IV** : İntravenöz

**KIR** : Öldürücü Hücre İmmünoglobulin Benzeri Reseptörler

**LDH** : Laktat Dehidrogenaz

**MAP** : Ortalama Arter Basıncı

**MCA** : Orta Serebral Arter

**MIOX** : Myoinositol Oksijenaz

**MTHFR** : Metilentetrahidrofolat Redüktaz

**NLRP3** : NLR Ailesi Pirin Domain İçeren 3 (inflamazom)

**PAPP-A** : Gebeliğe Bağlı Plazma Proteini-A

**PCOS** : Polikistik Over Sendromu

**PI** : Pulsatilite İndeksi

**PlGF** : Plasental Büyüme Faktörü

**PLT** : Trombosit

**PP13** : Gebeliğe Bağlı Plazma Proteini-13

**sEng (SENG)** : Çözünür Endoglin

**sFlt-1 (SFT1)** : Çözünür fms-benzeri Tirozin Kinaz-1

**SPSS** : Statistical Package For The Social Sciences

**STOX1** : Storkhead Box 1

**TGF-β** : Transforming Growth Factor Beta

**Th** : T Yardımcı Hücreleri

**UMB A** : Umbilikal Arter

**UT A** : Uterin Arter

**VEGF** : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

**WBC** **:** Lökosit

**WHO** **:** Dünya Sağlık Örgütü

# TABLO LİSTESİ

**Tablo-1:** Preeklampsi İçin Bilinen Risk Faktörleri ..... 11

**Tablo-2:** Preeklampside Tarama Yöntemlerinin Duyarlılık ve Özgüllükleri..... 16

**Tablo-3:** Çalışma grubundaki olguların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin genel dağılımı ..... 23

**Tablo-4:** Kontrol, erken ve geç preeklampsi gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması ..... 24

**Tablo-5:** Kontrol, erken ve geç preeklampsi gruplarında kan basıncı ve hematolojik parametrelerin karşılaştırılması ..... 25

**Tablo-6:** Kontrol, erken ve geç preeklampsi gruplarında biyokimyasal parametreler ve serum MIOX düzeylerinin karşılaştırılması ..... 27

**Tablo-7:** Kontrol, erken ve geç preeklampsi gruplarında proteinüri, prodromal semptom, şiddetli preeklampsi ve IUGR oranlarının karşılaştırılması ..... 29

**Tablo-8:** Tüm olgularda Doppler ultrasonografi parametrelerinin (UMB A, uterin arter ve MCA) dağılımı ..... 30

**Tablo-9:** Kontrol, erken ve geç preeklampsi gruplarında Doppler ultrasonografi parametrelerinin karşılaştırılması ..... 30

**Tablo-10:** Serum MIOX düzeylerinin IUGR gruplarına göre karşılaştırılması ..... 31

**Tablo-11:** Serum MIOX düzeylerinin TİT sonucuna göre proteinüri varlığına göre karşılaştırılması ..... 31

**Tablo-12:** Serum MIOX düzeylerinin preeklampsi ve proteinüri varlığına göre karşılaştırılması ..... 32

# ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil-1:** MIOX'un fonksiyonları ..... 19

**Şekil-2:** Kontrol, erken ve geç preeklampsi gruplarında biyokimya parametreleri düzeyleri ..... 26

**Şekil-3:** Kontrol, erken ve geç preeklampsi gruplarında serum MIOX düzeyleri ..... 28

# ÖZET


## PREEKLAMPSİLİ VE SAĞLIKLI GEBELER ARASINDA ANNE KANINDAKİ MYOİNOSİTOL OKSİJENAZ (MIOX) DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

**Amaç:** Preeklampsili gebelerde maternal serumdaki myoinositol oksijenaz (MIOX) düzeylerini belirleyerek sağlıklı gebelerle karşılaştırmaktır. Ayrıca, preeklampsili olguların erken ve geç başlangıçlı olarak alt gruplara ayrılmasıyla, MIOX düzeylerinin hastalığın başlangıç zamanı ile farklılık gösterip göstermediğini değerlendirmektir. Elde edilecek bulguların, MIOX'un preeklampsi patofizyolojisindeki rolüne ve hastalığın tanı veya prognozunu öngörmedeki potansiyel değerine katkı sağlaması hedeflenmektedir

**Gereç ve Yöntem:**Bu çalışma prospektif ve kesitsel özellikler taşıyan bir vaka-kontrol çalışması olarak yürütülmüştür. Preeklampsi tanısı almış gebeler ile sağlıklı gebeler dahil edilmiş; erken preeklampsi, geç preeklampsi ve kontrol grubu olmak üzere 3 grupta incelenmiştir.Preeklampsili (erken ve geç başlangıçlı) ve sağlıklı gebelerde serum MIOX düzeyleri karşılaştırılmış; preeklampsinin klinik, biyokimyasal ve doppler ultrasonografi parametreleriyle ilişkisi değerlendirilmiştir.

**Bulgular:**Çalışmada, kontrol, erken preeklampsi ve geç preeklampsi grupları arasında arasında serum MIOX düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.Bununla birlikte yaş, gravida, parite, abortus sayısı ve hemogram parametrelerinde anlamlı fark saptanmazken; geç preeklampsi grubunda beden kitle indeksi (BMI) ve gebelik haftası diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Erken ve geç preeklampsi gruplarında AST, LDH, üre, kreatinin, ürik asit düzeyleri şiddetli preeklampsi ve IUGR (İntrauterin büyüme kısıtlılığı) oranları kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artış göstermiştir. Doppler ultrasonografi parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

**Sonuç:**Çalışmamızda erken preeklampsi, geç preeklampsi ve sağlıklı gebeler için ortalama serum MIOX düzeyleri sırasıyla 33,4±15,5 ng/mL, 28,6±15,6 ng/mL ve 32,3±24,5 ng/mL olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Bu bulgu, MIOX'un preeklampsi tanısında veya hastalığın başlangıç zamanının öngörülmesinde doğrudan belirleyici bir biyobelirteç olmayabileceğini

düşündürmektedir. Bununla birlikte, literatürde MIOX'un apoptoz regülasyonuna katkı sağlayan süreçler ve oksidatif stres mekanizmaları ile ilişkili olduğu ve preeklampsi patofizyolojisinde potansiyel bir rol oynayabileceği bildirilmiştir. Dolayısıyla, MIOX ile preeklampsi arasındaki olası ilişkileri daha kapsamlı değerlendirebilmek için daha geniş örneklemli, çok merkezli ve prospektif çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Preeklampsi, Erken Başlangıçlı preeklampsi, Geç başlangıçlı preeklampsi, Serum Myoinositol oksijenaz (MIOX), Maternal Serum Biyomarkerları, Plasental Yetmezlik, Gebelik komplikasyonları

# ABSTRACT

## COMPARATIVE ANALYSIS OF MATERNAL SERUM MYO-INOSITOL OXYGENASE (MIOX) LEVELS IN PREECLAMPTIC VERSUS NORMOTENSIVE PREGNANCIES

**Objective:** The aim of this study is to determine maternal serum myo-inositol oxygenase (MIOX) levels in pregnant women with preeclampsia and compare them with healthy pregnant women. In addition, by dividing preeclamptic cases into early- and late-onset subgroups, it is intended to evaluate whether MIOX levels differ according to the time of disease onset. The findings obtained are expected to contribute to clarifying the role of MIOX in the pathophysiology of preeclampsia and its potential value in predicting the diagnosis or prognosis of the disease.

**Materials and Methods:** This study was conducted as a case-control study with prospective and cross-sectional features. Pregnant women diagnosed with preeclampsia and healthy pregnant women were included and evaluated in three groups as early-onset preeclampsia, late-onset preeclampsia and control group. Serum MIOX levels were compared between preeclamptic (early- and late-onset) and healthy pregnant women, and their relationship with the clinical, biochemical and Doppler ultrasonography parameters of preeclampsia was evaluated.

**Results:** In the study, no statistically significant difference was observed between the control, early preeclampsia and late preeclampsia groups in terms of serum MIOX levels. Although no significant differences were found in age, gravida, parity, number of abortions and hemogram parameters, body mass index (BMI) and gestational week were found to be significantly higher in the late preeclampsia group compared to the other groups. In the early and late preeclampsia groups, AST, LDH, urea, creatinine, uric acid levels, and the rates of severe preeclampsia and IUGR (intrauterine growth restriction) were significantly increased compared to the control group. No significant difference was found between the groups in terms of Doppler ultrasonography parameters.

**Conclusion:** In our study, the mean serum MIOX levels for early preeclampsia, late preeclampsia and healthy pregnant women were 33.4±15.5 ng/mL, 28.6±15.6 ng/mL and 32.3±24.5 ng/mL, respectively, and no statistically significant difference

was found between the groups ($p>0.05$). This finding suggests that MIOX may not be a directly determinative biomarker in the diagnosis of preeclampsia or in predicting the time of disease onset. However, it has been reported in the literature that MIOX is associated with metabolic processes and oxidative stress mechanisms and may have a potential role in the pathophysiology of preeclampsia. Therefore, larger-sample, multicenter and prospective studies are needed to more comprehensively evaluate the possible relationships between MIOX and preeclampsia.

**Keywords:** Preeclampsia, Early-onset preeclampsia, Late-onset preeclampsia, Serum myo-inositol oxygenase (MIOX), Maternal serum biomarkers, Placental insufficiency, Pregnancy complications

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm gebeliklerin yaklaşık %10'una eşlik eden hipertansif hastalıklar, maternal ve perinatal morbidite ile mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir (1). Bu hastalıklar içinde preeklampsi, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde ciddi komplikasyonlara yol açan en önemli obstetrik sorunlardan biri olarak kabul edilmektedir (2). Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri veya organ disfonksiyonu ile karakterize, çok sistemli bir hastalıktır (3). Tanı aldığı gebelik haftasına ve altta yatan patofizyolojiye göre erken başlangıçlı (<34. hafta) ve geç başlangıçlı (≥34. hafta) olmak üzere iki alt tipe ayrılmaktadır(4).

Erken başlangıçlı preeklampside plasental patoloji daha belirgin olup, intrauterin büyüme geriliği daha sık gözlenir ve bu formda hem maternal komplikasyonlar hem de fetal kayıp riski daha yüksektir (5). Defektif trofoblastik invazyon sonucu gelişen uteroplasental iskemi, plasentadan anti-anjiyogenik ve proinflamatuvar faktörlerin salınmasına yol açarak endotel hücre hasarı ve disfonksiyonuna neden olur (6). Bu mekanizmalar sonucunda, preeklampsinin klinik bulguları olan ödem, proteinüri ve hipertansiyon ortaya çıkar (6).

Myoinositol oksijenaz (MIOX), myoinositol metabolizmasında görev alan ve hücre içi redoks dengesinin yanı sıra oksidatif stres ve intrinsik apoptoz yolaklarının düzenlenmesine katkı sağlayan bir enzimdir (7). Apoptozun fizyolojik düzeyde tutulması, spiral arterlere invaze olan trofoblastların proliferasyon, migrasyon ve hücre ölümü arasındaki dengenin korunması açısından kritik öneme sahiptir. (8)Bu bağlamda MIOX düzeylerindeki değişiklikler, trofoblast hücrelerinde oksidatif stres yanıtı ve apoptoz regülasyonu üzerinden invazyon derinliğini, dolaylı olarak da uteroplasental perfüzyonu etkileyebilecek potansiyel bir aracıdır.

Bu çalışmanın amacı, preeklampsili gebelerde maternal serumda MIOX düzeylerini belirleyerek sağlıklı gebelerle karşılaştırmaktır. Ayrıca, preeklampsili olguların erken ve geç başlangıçlı olarak alt gruplara ayrılmasıyla, MIOX düzeylerinin hastalığın başlangıç zamanı ile farklılık gösterip göstermediğini değerlendirmektir. Elde edilecek bulguların, MIOX'un preeklampsi patofizyolojisindeki rolüne ve

hastalığın tanı veya prognozunu öngörmedeki potansiyel değerine katkı sağlaması hedeflenmektedir. Bu doğrultuda temel hipotez, preeklampsili gebelerde maternal serum MIOX düzeylerinin sağlıklı gebelere kıyasla anlamlı derecede farklı olduğu ve bu farklılığın, MIOX'un oksidatif stres ve intrinsik apoptoz yolaklarını modüle eden bir enzim olarak trofoblast apoptozu ve trofoblast invazyonunun derinliği üzerindeki dolaylı etkisi ile ilişkili olduğudur. Buna göre, özellikle erken başlangıçlı preeklampside plasental hipoksi ve oksidatif stres yükünün artmasına bağlı olarak MIOX düzeylerinde meydana gelen değişikliklerin, trofoblast invazyonundaki bozulmayı ve buna eşlik eden uteroplasental perfüzyon yetersizliğini yansıtacağı; dolayısıyla maternal serum MIOX düzeylerinin preeklampsinin ortaya çıkışı, hastalığın klinik şiddeti ve komplikasyonları (şiddetli preeklampsi, intrauterin büyüme kısıtlılığı vb.) öngörmede potansiyel bir biyobelirteç rolü üstlenebileceği ve klinik, biyokimyasal ile Doppler ultrasonografi parametreleriyle anlamlı ilişki göstereceği varsayılmaktadır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. GEBELİKTE HİPERTANSİF HASTALIKLARIN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Gebelikte görülen hipertansif bozukluklar, anne ve fetüs sağlığını ciddi şekilde etkileyebilen önemli obstetrik problemlerdir. Bu bozukluklar, gebeliğin seyri sırasında ortaya çıkan yüksek kan basıncı ile karakterize çeşitli durumlardan oluşur ve genel olarak dört ana kategoride sınıflandırılır: kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi (eklampsi dahil) ve kronik hipertansiyon üzerine eklenmiş preeklampsi (9,10).

Kronik hipertansiyon gebelikten önce var olan veya genellikle gebeliğin 20. haftasından önce tespit edilen yüksek kan basıncı olarak tanımlanır. Bu durumda kan basıncı ≥140/90 mmHg olup gebelik öncesinde mevcuttur ya da gebeliğin ilk yarısında ortaya çıkar ve doğum sonrasında da devam edebilir (10).

Gestasyonel hipertansiyon ise önceden normotansif olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan ve proteinüri veya diğer preeklampsi bulgularının eşlik etmediği hipertansiyonu ifade eder. Tanısal olarak kan basıncının ≥140/90 mmHg olması ve bu ölçümün en az 4 saat arayla tekrarlanarak doğrulanması gereklidir (9). Gestasyonel hipertansiyonda kan basıncı yükselmiş olmakla birlikte idrarda belirgin protein atılımı saptanmaz ve klinik olarak preeklampsi bulguları yoktur.

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra yeni başlayan hipertansiyona proteinüri (ör. 24 saatte ≥300 mg protein atılımı) veya bazı organ disfonksiyonu bulgularının (ör. trombositopeni, böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer enzim yüksekliği, beyin veya görme bozuklukları gibi) eşlik etmesiyle tanımlanan bir tablodur (9). Preeklampside hipertansiyonla birlikte anne adayında sistemik tutulum belirtileri görülebilir. Eğer şiddetli preeklampsi söz konusuysa, kan basıncı değerleri belirgin şekilde yükselir (ör. sistolik ≥160 mmHg veya diastolik ≥110 mmHg) ve ağır trombositopeni, belirgin karaciğer enzim yüksekliği, şiddetli başağrısı, görme bozuklukları, akciğer ödemi gibi ciddi klinik bulgular ortaya çıkar (9). Preeklampsi bazen kronik hipertansiyon zemininde de gelişebilir; bu durumda kronik hipertansiyon

üzerine eklenmiş preeklampsi (süperempoze preeklampsi) olarak adlandırılır (10). Preeklampsinin en ağır formu olan eklampsi ise preeklampsi hastasında başka bir nedene bağlanamayan jeneralize tonik-klonik nöbetlerin ortaya çıkması ile karakterizedir (9). Eklampsi, preeklampsiye bağlı ağır bir komplikasyon olup acil müdahale gerektirir. Preeklampsi ile ilişkili bir diğer ciddi tablo HELLP sendromudur. İngilizce "Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count" ifadesinin kısaltması olan HELLP sendromu, hemoliz (eritrosit yıkımı), karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme ve trombosit sayısında düşüklük ile seyreden, preeklampsinin ağır bir alt tipidir (9).

## 2.2. EPİDEMİYOLOJİ VE ÖNEMİ

Gebelikte hipertansif hastalıklar, tüm gebeliklerin yaklaşık %5–10'unda görülen ve maternal-fetal sonuçlar üzerinde ciddi etkilere sahip bir hastalık grubudur. Özellikle preeklampsi dünya genelinde gebeliklerin yaklaşık %2–8'ini etkilemektedir (11). Hipertansif bozukluklar, anne ölümlerinin önde gelen nedenleri arasındadır ve bölgesel olarak farklı oranlarda maternal mortaliteye yol açmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre preeklampsi ve eklampsi, Asya ve Afrika'da gerçekleşen anne ölümlerinin yaklaşık %10'undan, Latin Amerika'da ise yaklaşık %25'inden sorumludur (11). Her yıl dünya çapında 46.000 civarında anne ölümü ve yaklaşık 500.000 fetal veya yenidoğan ölümü preeklampsi ve ilgili komplikasyonlar nedeniyle meydana gelmektedir (11). Ayrıca son yıllarda preeklampsinin insidansında artış görüldüğü bildirilmektedir. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde preeklampsi sıklığının 1980'lerden 2000'lere belirgin biçimde yükseldiği saptanmıştır (9). Bu veriler, gebelikte hipertansif hastalıkların hala küresel bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla erken tanı ve uygun yönetim, anne ve bebek sağlığı açısından kritik öneme sahiptir.

### 2.2.1. Preeklampsinin Patofizyolojisi

Preeklampsi, 20. gebelik haftasından sonra gelişen hipertansiyon ve organ disfonksiyonuyla seyreden, multisistemik bir gebelik komplikasyonudur (12). Hastalığın temelinde anormal plasental gelişim yer almakta olup, gebeliğin erken dönemlerinde trofoblast hücrelerinin spiral arterlere invazyonunun yetersiz kalmasıyla uteroplasental perfüzyon bozulur (13). Bu yetersiz invazyon, hipoksiye ve plasental

stres yanıtlarının tetiklenmesine neden olur; bunun sonucunda sFlt-1 ve sEng gibi anti-anjiyojenik faktörler aşırı miktarda maternal dolaşıma salınır (14). sFlt-1, VEGF ve PlGF gibi anjiyojenik faktörleri nötralize ederek endotelyal hücrelerin vazodilatatör cevabını bozar; sEng ise TGF-β sinyal yolunu baskılayarak endotelyal disfonksiyona katkı sağlar (6). Bu faktörler damar endotelinde yaygın disfonksiyona, vazospazma, kapiller geçirgenliğin artmasına ve sistemik inflamatuar yanıta yol açar (15). Aynı zamanda, syncytiotrofoblast kaynaklı mikroveziküller ve sitokinlerin salınımı da maternal immün sistemi aktive ederek inflamasyonu pekiştirir (7). Bu süreçler sonucunda arteriyel direnç artar, organ perfüzyonu bozulur ve hipertansiyon, proteinüri, ödem ve diğer sistemik bulgularla karakterize preeklampsi tablosu ortaya çıkar (4). Bu mekanizmaların nihai çözümünün plasentanın doğumla uzaklaştırılması olduğu kabul edilmektedir (5).

Preeklampsi, klinik başlangıç zamanına göre erken (<34 hafta) ve geç (≥34 hafta) olmak üzere iki ana gruba ayrılır ve bu ayrım yalnızca zamansal değil, aynı zamanda altta yatan patofizyolojik mekanizmalar açısından da belirgindir. Erken başlangıçlı preeklampside, spiral arterlerin trofoblastlar tarafından yeterli şekilde invaze edilememesi sonucu uteroplasental perfüzyon ciddi şekilde bozulur; bu da hipoksiye bağlı oksidatif stresin artmasına, endotelyal disfonksiyona ve yaygın plasental infarktlara neden olur (15,16). Histopatolojik incelemelerde, erken başlangıçlı olgularda fibrinoid nekroz, akut aterozis ve diğer malperfüzyon bulguları sıklıkla izlenirken, geç başlangıçlı olgularda bu değişiklikler daha nadirdir (8). Geç başlangıçlı preeklampsinin patogenezi ise daha çok maternal kardiyometabolik rezervin sınırlılığı ile ilişkilidir; fetüsün artan taleplerine karşı annenin dolaşım sistemi yeterli uyum sağlayamadığında, sistemik inflamasyon ve endotel hasarı tetiklenir (15,17). Klinik olarak, erken başlangıçlı olgular fetal büyüme geriliği ve ciddi maternal komplikasyonlarla daha sık birlikteyken; geç başlangıçlı preeklampsi daha hafif seyretmekte ve perinatal prognoz genellikle daha iyidir (4,5). Bu nedenle her iki fenotipin yönetiminde patofizyolojik temelli bir yaklaşım benimsenmesi önem arz etmektedir.

### 2.2.2. Anormal Trofoblastik İnvazyon

Preeklampsinin tek küratif tedavisinin doğum olması, hastalığın temel patofizyolojisinin plasenta kaynaklı olduğunu düşündürmektedir (18). Normal gebelikte, extravillöz trofoblastlar spiral arterlere invaze olarak bu damarlardaki düz kas tabakasını ortadan kaldırır ve damarları fibrinoid bir yapı ile yeniden şekillendirir; bu sayede düşük dirençli ve yüksek akımlı bir uteroplasental dolaşım sağlanır (13). Oysa preeklampside bu invazyon yüzeysel kalır; spiral arterlerde kas yapısı korunur, damarlar dar ve reaktif yapıda kalır, bu da uterin perfüzyonun azalmasına ve plasental hipoksiye neden olur (5). Hipoksik plasentadan sFlt-1 ve çözünebilir endoglin gibi anti-anjiyojenik faktörler salınır; bunlar, VEGF, PlGF ve TGF-β gibi anjiyojenik faktörleri nötralize ederek maternal endotel hücrelerinde yaygın disfonksiyona neden olur (14). Bu süreç, sistemik vazospazm, kapiller geçirgenlik artışı ve hipertansiyon ile sonuçlanır.

Trofoblast invazyonunun başarısında maternal bağışıklık sistemi önemli rol oynar. Gebeliğin fizyolojik sürecinde dNK hücreleri spiral arter invazyonunu destekler, VEGF ve PlGF gibi proanjiyojenik faktörlerin üretimine katkı sağlar (19). Preeklamptik gebeliklerde bu hücrelerin sayısı azalmakta veya fonksiyonları bozulmakta, buna bağlı olarak spiral arter yeniden yapılanması yetersiz kalmaktadır (13). Ayrıca plasentadaki hipoksi, oksidatif stresin artmasına ve trofoblast apoptozunun hızlanmasına yol açar. Artan hücresel dökülme, sinsityotrofoblast kaynaklı mikropartikül ve serbest DNA'nın maternal dolaşıma geçmesini sağlar; bu partiküller inflamatuar yanıtı tetikleyerek endotel aktivasyonuna katkıda bulunur (14,20). Ek olarak, monosit ve makrofajlardan salınan IL-12 gibi sitokinlerin TNF-α üretimini artırarak preeklamptik hastalarda ani klinik kötüleşmelere neden olabileceği bildirilmektedir (20).

Sonuç olarak, preeklampsi patogenezinde erken dönemdeki trofoblastik invazyon defekti, spiral arterlerin fizyolojik dönüşümünün bozulması ve buna bağlı gelişen plasental hipoperfüzyon temel belirleyicilerdir. Bu durum anti-anjiyojenik ve proinflamatuar faktörlerin artışıyla sistemik endotel hasarına yol açar; böylece hastalığın tipik semptomları olan hipertansiyon, proteinüri ve organ disfonksiyonu ortaya çıkar (13,14).

### 2.2.3. İmmünolojik Faktörler

Gebelikte maternal immün sistemin yarı-allojenik fetusa karşı tolerans geliştirmesi gereklidir. Bu süreçte eşin seminal plazmasına uzun süreli maruziyet immunolojik toleransı güçlendirirken, kısa süren sperm temasına sahip veya heterolog (donör) sperm kullanan gebeliklerde preeklampsi riski artmaktadır (21,22). Özellikle bir kadının yeni bir partnerle olan ilk gebeliğinde veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile eşinin spermine maruz kalmadan elde edilmiş spermle gebe kaldığında preeklampsi görülme sıklığı anlamlı olarak yükselmiştir (21,22). Bu bulgular, paternal antijenlere tekrarlayan maruziyetin ve mukozal toleransın preeklampsi gelişimini önlemede kritik olduğunu göstermektedir (15). Normal gebelikte fetusun paternal kökenli HLA-G ve diğer HLA sınıf I moleküllerinin ekspresyonu maternal yanıtı modüle eder; preeklamptik plasentalarda ise HLA-G düzeylerinde azalma ve T-reg hücre sayısında düşüş gözlenmiştir (16). HLA-G ekspresyonundaki azalma, maternal tolerant yanıtı bozarak inflamatuar sitokin salınımını artırabilir (16). Ayrıca preeklamptik plasentalarda, maternal-fetal uyumsuzluğa bağlı olarak perivillöz fibrin birikimi ve kronik villit gibi "allograft reddi" bulguları da tanımlanmıştır (16).

Uteroplasental interface'de en bol bulunan immün hücreler olan decidual NK (dNK) hücreleri, spiral arterlerin fizyolojik yeniden şekillenmesi ve trofoblast invazyonunu destekleyici sitokin ve büyüme faktörleri salgılar. Normal gebelikte dNK hücreleri, trophoblastlardan kaynaklanan HLA-C ve HLA-G'ye bağlanarak spiral arter dönüşümünü düzenler (22,23). Ancak preeklampside fetüs HLA-C aleli ile maternal KIR (killer immunoglobulin-like receptor) uyumsuzlukları ortaya çıkabilir; örneğin inhibisyon yönelimli KIR'larla bağlanan HLA-C2 varlığı dNK aktivasyonunu baskılayabilir, bu da yeterli sitokin ve kemokin salınmamasıyla anomal (eksik) spiral arter remodelasyonuna yol açar (22,23). Klinik çalışmalarda preeklamptik kadınlarda dNK hücrelerinin sitokin profili değişmiş, NK reseptörlerinde anormallikler saptanmış, ayrıca plasental HLA-G ekspresyonu azalması ile annedeki NK aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (22,23).

T hücrelerinin rolü de preeklampsi patogenezinde önemlidir. Sağlıklı gebelikte Th2 tipi ve T-reg yanıtları baskınken, preeklampside Th1 ve Th17 yanıtları belirgin

artış gösterir. Preeklamptik kadınlarda maternal ve plasental kaynaklı pro-inflamatuar Th1/Th17 sitokin düzeyleri yükselirken, anti-inflamatuar Th2/Treg sitokinlerinin (örneğin IL-10) üretimi azalır(22,24). Bu Th1/Th2-Th17/Treg dengesizliği, maternal endotel fonksiyonunu bozacak sitokinlerin aşırı üretimine yol açar. Gerçekten de, preeklampsi öncesinde ve seyrinde sistemik ve plasental inflamatuar belirteçlerde artış; IL-2, IL-6, IL-17 ve TNF-α gibi sitokinlerin yükselişi bildirilmiştir (16,18). Ayrıca bazı çalışmalarda, preeklamptik gebelerde periferik kan ve desidual dokuda aktivasyon belirteçleri taşımış T hücre frekansı artışı tespit edilmiş, dendritik hücre infiltrasyonunun arttığı gösterilmiştir. Tüm bu bulgular, maternal immün adaptasyonda bozulmanın preeklampsi gelişimine katkıda bulunduğunu desteklemektedir (16,18).

Preeklampside tamamlayıcı sistemin (komplement) da aktivasyonu rol oynar. Plasental hipoksi ve doku hasarı alternatif kompleman yolunu tetikleyebilir; PE hastalarında C3a, C5a gibi kompleman aktivasyon ürünleri yüksektir (24). Bu alternatif yol aktivasyonu, sistemik düşük seviyeli inflamasyon ve endotelyal disfonksiyonu daha da şiddetlendirir. Sonuç olarak, preeklamptik olgularda hem doğal (NK hücresi-damgalı) hem de adaptif immün yanıt elemanları arasında belirgin bir dengesizlik gözlenir; bu durum fetusal antijenlerin (örneğin HLA) ve maternal KIR genotiplerinin etkileşimi ile şekillenen spiral arter remodelasyon bozuklukları ve sistemik inflamasyon sürecini tetikler (22–24).

### 2.2.4. Endotel Aktivasyonu ve Disfonksiyonu

Preeklampsinin patogenezi genellikle iki aşamalı bir modelle açıklanır. İlk aşamada yetersiz trofoblast invazyonu nedeniyle plasenta hipoksik/iskemik duruma girer. Hipoksik plasenta maternale faktörler (anti-anjiojenik faktörler, sitokinler vb.) salgılar; bu da sistemik enflamasyona ve yaygın maternal endotel hücre disfonksiyonuna yol açar (12,25). İkinci aşamada ise bozulmuş endotelden vazodilatör ve antikoagülan etkili mediyatörlerin (örneğin nitrik oksit, prostasiklin, $PGE_2$) salınımı azalır; bunun karşısında tromboksan $A_2$ üretimi artar. Sonuçta maternal vasküler rezistans yükselir, uteroplasental kan akımı azalır, spiral arterlerde trombüs ve plasenta infarktları gelişir (26). Yapılan çalışmalar, preeklampsi vakalarında plazma nitrit/nitrat ve prostasiklin metabolitlerinin belirgin oranda azaldığını, tromboksan $A_2$'nin ise

arttığını göstermiştir (20). Bu değişiklikler vasküler büzülmeyi ve platelet agregasyonunu artırarak preeklampsi semptomlarının ortaya çıkmasına katkıda bulunur.

Plasental iskemi, dolaşımdaki anti-anjiojenik faktörleri (özellikle sFlt-1 ve çözünebilir endoglin) yükseltir (27). Artan sFlt-1/VEGF dengesizliği mikrovascular gevşemeyi engelleyerek periferik vasküler rezistansı artırır. Özellikle böbrek glomerüllerindeki VEGF sinyalinin inhibisyonu, glomerüler endotel hücrelerinde şişme (glomerüler endoteiozis) ve filtre yüzey alanının daralmasına yol açar; böylece glomerüler filtrasyon azalır ve proteinüri gelişir (28). Dolayısıyla endotel disfonksiyonu, hipertansiyon ve proteinürinin temel mekanizmalarını oluşturur (21,22).

Endotel disfonksiyonu aynı zamanda mikrovasküler koagülasyon, lökosit adezyonu ve oksidatif stres gibi patolojik süreçleri de tetikler. Endotel hasarı sonucu damar geçirgenliği artar, doku ödemi gelişir ve organlar (böbrek, karaciğer) etkilenir. Klinik olarak preeklampsi hastalarında fibrinojen, faktör VIII ve trombomodulin gibi endotel hasar belirteçlerinin arttığı, asetilkolin aracılı vazorelaksasyonun bozulduğu, endotelin ve tromboksan seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir. Tüm bu değişiklikler, vasküler tonusu yükselterek maternal kan basıncını artırır ve preeklampsi semptomlarını belirginleştirir.

Preeklampsi geçirip iyileşen kadınlarda uzun dönemde hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riski artmıştır (4). Bu bulgu, preeklampsi sırasında oluşan sistemik endotel hasarının kalıcı etkilerini yansıtır. Özetle, preeklampsi patogenezinde endotel hücre disfonksiyonu, annenin klinik belirtilerini yaratan temel mekanizmalardan biridir (12,25,27).

**Genetik Yatkınlık**

Literatürde anne veya kız kardeş gibi birinci derece akrabalarda preeklampsi öyküsünün bulunması, primigravid kadınlarda hastalığa yakalanma olasılığını katbekat artıran bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (13). Öte yandan genetik çalışmalar PE ile ilişkili özgül varyantları aydınlatmaya çalışmış; örneğin Faktör V Leiden mutasyonunun preeklampsi riskini anlamlı düzeyde artırdığı meta-analizlerle

gösterilmiştir (29), ancak metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ve HLA gibi diğer aday genlerde tutarlı bir ilişki saptanamamıştır (30). İlginç bir örnek olarak STOX1 geni (10q22.1) üzerinde tanımlanan mutasyonların plasental preeklampsi patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir(31). Benzer şekilde, trizomi 13'lü gebeliklerde 13. kromozomdaki ek sFlt-1 (VEGFR1) gen kopyası fazlasının plasentada sFlt-1 üretimini artırarak preeklampsi insidansını yaklaşık %30–40 oranına yükselttiği gösterilmiştir (32). Son olarak epigenetik mekanizmaların da preeklampsiye katkısı önemlidir; plasental DNA metilasyonu gibi düzenleyici değişikliklerin gen ekspresyonunu etkileyerek preeklampsi gelişimine aracılık ettiği, preeklampsili plasentalarda anormal metilasyon desenleri saptandığı bildirilmiştir.(33)

**Risk Faktörleri**

Preeklampsi gelişiminde birçok maternal, obstetrik ve genetik risk faktörü rol oynamaktadır. Önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü olan kadınlarda bu durumun tekrarlama riski anlamlı düzeyde artmakta; özellikle ağır preeklampsi geçirmiş hastalarda bu oran %25-65'e kadar çıkabilmektedir (34). Nulliparite, immünolojik toleransın henüz tam gelişmemiş olması nedeniyle önemli bir risk faktörüdür (6). İleri maternal yaş (≥35) ve adölesan gebelikler (<18) de hem plasental disfonksiyon hem de vasküler duyarlılık artışı ile ilişkilendirilerek preeklampsi insidansını artırmaktadır (35). Obezite (BMI ≥30), insülin direnci, kronik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu yoluyla hastalık gelişimine katkı sağlarken; kronik hipertansiyon, pregestasyonel diyabet, kronik böbrek hastalıkları ve sistemik lupus eritematozus gibi eşlik eden kronik hastalıklar da önemli predispozan faktörlerdir (36,37). Çoğul gebeliklerde artmış plasental kütle ve daha fazla trofoblastik yük nedeniyle risk yükselmekte; yardımcı üreme teknikleri ile oluşan gebeliklerde ise özellikle donör gamet varlığında maternal immün sistemin paternel antijenlere karşı cevabı nedeniyle preeklampsi daha sık görülmektedir (38). Ayrıca aile öyküsü, kalıtsal trombofili, antifosfolipid sendromu, uzun intergebelik aralığı ve küçük doğum ağırlıklı bebek öyküsü de diğer anlamlı risk faktörleri arasında yer almaktadır (39). Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu risk faktörlerinin maternal mortalite ile de ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (40).

**Tablo-1:** Preeklampsi İçin Bilinen Risk Faktörleri

| | **Risk Faktörleri** |
|---|---|
| **Obstetrik Faktörler** | - Nulliparite<br>- Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü<br>- Çoğul gebelik<br>- Uzun gebelik aralığı (>10 yıl)<br>- Yardımcı üreme teknikleri ile oluşan gebelik |
| **Maternal Demografik Faktörler** | - İleri maternal yaş (≥35)<br>- Adölesan gebelik (<18)<br>- Siyahi ırk<br>- Düşük sosyoekonomik durum |
| **Maternal Medikal Özgeçmiş** | - Kronik hipertansiyon<br>- Pregestasyonel diyabet<br>- Kronik böbrek hastalığı<br>- Sistemik lupus eritematozus<br>- Antifosfolipid antikor sendromu |
| **Genetik ve İmmünolojik Etkenler** | - Aile öyküsü (anne veya kız kardeşte preeklampsi)<br>- Kalıtsal trombofili<br>- Donör gamet/embriyo kullanımı |
| **Metabolik ve Vasküler Faktörler** | - BMI yüksekliği (≥30)<br>- Hiperinsülinemi<br>- Hiperlipidemi<br>- Endotel disfonksiyonu |
| **Fetal Faktörler** | - Hidrops fetalis<br>- Fetal kromozomal anomaliler<br>- Önceki gebelikte SGA (intrauterin gelişme geriliği) |
| **Diğer** | - Periodontal hastalıklar<br>- Uyku apnesi<br>- Gebelikte sistemik inflamasyon varlığı<br>- Sigara içiminin koruyucu etkisi olabileceğine dair bazı veriler |

### 2.2.5. Preeklampsinin Yönetimi

Preeklampsinin kesin tedavisi doğumdur ve yönetim süreci, hastalığın şiddeti, gebelik haftası, maternal ve fetal durum göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir (36). Ciddi preeklampside maternal komplikasyon risklerini azaltmak amacıyla doğum endikasyonu mevcuttur. Bu komplikasyonlar arasında serebral hemoraji, pulmoner ödem, eklampsi, karaciğer ve böbrek yetmezliği, dissemine intravasküler koagülasyon ve plasental dekolman gibi yaşamı tehdit eden durumlar yer almaktadır (41). Doğum şekline karar verilirken servikal olgunluk, fetal iyilik hali ve obstetrik faktörler dikkate alınmakta; indüksiyonun başarı olasılığı düşükse sezaryen tercih edilmektedir (11).

Ciddi preeklampside, özellikle 24–34. gebelik haftaları arasında maternal durum stabil ve fetal değerlendirme uygun ise, kortikosteroid tedavisi (betametazon veya deksametazon) uygulanarak fetüsün matürasyonu desteklenebilir; ancak bu konservatif yaklaşım yalnızca yenidoğan yoğun bakım ünitesi bulunan merkezlerde uygulanmalıdır (42). Ciddi preeklampsisi olmayan ve 37. gebelik haftasını tamamlamış gebelerde doğum planlanmalıdır; böylece hem maternal morbidite azaltılmakta hem de sezaryen oranlarında düşüş sağlanmaktadır (43). Preterm dönemde ise stabil hastalarda, fetal iyilik halleri ve maternal durum yakın izlenerek konservatif yaklaşım sürdürülebilir (44).

Preeklamptik gebelerde doğum zamanlaması, gebelik haftası, hastalığın şiddeti ve maternal-fetal stabilite göz önünde bulundurularak belirlenmelidir. Ciddi preeklampsi saptanan ve 34. gebelik haftasını tamamlamış olgularda doğum önerilmektedir (1). 37. haftayı doldurmuş hafif preeklampsili gebelerde ise doğum indüksiyonu maternal morbiditeyi azaltır ve sezaryen oranlarını düşürür (45). 34 haftanın altındaki ciddi preeklampsi olgularında, maternal ve fetal durum stabilse, 48 saat süreyle kortikosteroid tedavisi verilerek, pulmoner matürasyon desteklenebilir ve konservatif yönetim denenebilir (46). Ancak fetal distres, ağır maternal komplikasyonlar veya ilerleyici laboratuvar bozuklukları varlığında gebelik haftasına bakılmaksızın doğum gerçekleştirilmelidir (47). Doğum şekli, obstetrik endikasyonlara göre belirlenmekte olup, serviks uygunsa vajinal doğum tercih edilmekte, aksi durumda sezaryen doğum önerilmektedir (48).

Hafif preeklamptik olgular ayaktan takip edilebilir; ancak baş ağrısı, epigastrik ağrı, görme bozuklukları, solunum sıkıntısı gibi semptomlarda acil başvuru önerilmelidir. Bu grupta haftalık tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri önerilmekte; fetal iyilik hali değerlendirmeleri en geç 28. haftadan itibaren başlatılmakta ve iki haftada bir non-stres test veya biyofizik profil ile devam ettirilmektedir (49). Proteinüri takibinin doğrudan maternal-fetal sonuçlarla korelasyonu düşük olduğundan, tanı konduktan sonra rutin olarak tekrar edilmesi önerilmemektedir (50).

Ciddi hipertansiyon (sistolik ≥160 mmHg ve/veya diyastolik ≥110 mmHg) varlığında antihipertansif tedavi endikedir. Bu durumda kullanılan ajanlar arasında oral nifedipin, IV labetalol ve IV hidralazin ilk basamak olarak önerilmektedir. Antihipertansif tedavinin amacı, inme ve diğer hipertansif komplikasyonları önlemektir; ancak bu ilaçların eklampsiyi önleyici etkisi bulunmamaktadır (51).

Eklampsi, preeklampsi semptomları eşliğinde epilepsi veya başka bir neden olmaksızın gelişen jeneralize konvülsiyonlarla tanımlanır ve obstetrik acil olarak kabul edilir (15). Nöbet sırasında maternal travma ve aspirasyonu önlemek için hastanın güvenli pozisyonu sağlanmalı, oksijen verilerek havayolu açıklığı korunmalıdır (52). İlk basamak tedavi magnezyum sülfat olup, 4–6 gram intravenöz yükleme dozunu takiben 2 g/saat idame infüzyonu önerilir. Konvülsiyonların tekrarlaması durumunda ek 2 g IV bolus uygulanabilir (53). Tedaviye dirençli olgularda diazepam veya tiopental gibi ajanlarla sedasyon sağlanması gerekebilir; bu durumda entübasyon ve yoğun bakım desteği düşünülmelidir (41). Magnezyum toksisitesine karşı refleks ve solunum takibi yapılmalı; toksisite bulgularında tedavi kesilmeli ve intravenöz kalsiyum glukonat antidot olarak verilmelidir (35). Eklampsi varlığında doğumun geciktirilmemesi esastır. Ancak doğumdan önce maternal stabilitenin sağlanması önceliklidir. Vajinal doğum tercih edilmekle birlikte, fetal veya maternal endikasyon varsa sezaryen tercih edilebilir (47).

Sıvı yönetimi ise titizlikle yapılmalıdır; çünkü preeklamptik hastalarda kapiller kaçak artışı ve üçüncü boşluk sıvı birikimi riski nedeniyle aşırı hidrasyon pulmoner ödemi tetikleyebilir. Bu nedenle genellikle saatte 80 ml izotonik sıvı verilmekte,

oligüri geliştiğinde santral venöz basınç takibi ile sıvı yönetimi yönlendirilmektedir (54).

Postpartum dönemde tansiyon monitorizasyonu, laboratuvar izlemleri ve emzirme dönemine uygun antihipertansif tedavi önem arz etmektedir. Labetalol, nifedipin, enalapril ve metoprolol gibi ilaçlar laktasyonla uyumlu olarak kullanılabilmektedir (55). Doğum sonrası tansiyon kontrolü sağlandıktan sonra antihipertansif tedavi kesilmeli ve sonraki gebeliklerde tekrar eden preeklampsi riski nedeniyle hastalar bilgilendirilmelidir (56).

### 2.2.6. Preeklampsinin Önlenmesi

Hastalığın multifaktöryel etiyolojisi nedeniyle kesin bir önleme yöntemi bulunamamakla birlikte, bazı koruyucu stratejilerin etkinliği bilimsel çalışmalarla gösterilmiştir.

Aspirin profilaksisi preeklampsi açısından yüksek risk taşıyan gebelerde önerilen en güçlü önleme yöntemlerinden biridir. Kronik hipertansiyon, önceki gebelikte preeklampsi, kronik böbrek hastalığı, otoimmün hastalıklar (SLE, antifosfolipid sendromu) ve pregestasyonel diyabet gibi durumlarda düşük doz aspirin (75–150 mg/gün) kullanımının faydalı olduğu gösterilmiştir (53). Aspirin genellikle 12–16. gebelik haftaları arasında başlanmalıdır (57). ASPRE çalışmasında, 11–14. haftalar arasında başlanan 150 mg/gün aspirin tedavisinin, erken başlangıçlı preeklampsi riskini anlamlı düzeyde azalttığı bildirilmiştir (58).

Kalsiyum takviyesi, özellikle düşük kalsiyum alımının yaygın olduğu popülasyonlarda, preeklampsi riskini azaltmada etkili olabilir. WHO, bu gruplarda günlük 1.5–2 gram kalsiyum alımını önermektedir (59). Ancak, yeterli kalsiyum alımı olan toplumlarda bu etkinlik gösterilememiştir.

Antioksidanlar ve mikrobesin destekleri ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu çelişkili sonuçlar vermektedir. Vitamin C ve E'nin rutin kullanımının preeklampsi riskini azaltmadığı çeşitli randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (60,61). Vitamin D takviyesi üzerine yapılan bazı gözlemsel çalışmalar, eksiklik ile preeklampsi arasında ilişki olduğunu ortaya koysa da, prospektif çalışmalarda bu

ilişkinin desteklenmediği belirtilmiştir (62). Selenyum ve magnezyum takviyeleri ile yapılan çalışmalar yeterli kanıt sunmamıştır (63). Omega-3 yağ asitlerinin prostasiklin/tromboksan dengesini düzenleyerek fayda sağlayabileceği öne sürülmüş, ancak sonuçlar tutarsız bulunmuştur (64).

Yaşam tarzı değişiklikleri kapsamında yapılan egzersiz müdahaleleri, sağlıklı beslenme ve kilo kontrolü, hipertansiyonun ve dolayısıyla preeklampsinin önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Özellikle düzenli aerobik egzersizlerin (örneğin haftada en az 150 dakika yürüyüş) bu riski azalttığı gösterilmiştir (65). Öte yandan, tuz kısıtlaması gibi diyet modifikasyonlarının preeklampsi riskini azaltmadığı anlaşılmıştır (2).

Antihipertansif tedavi, gebelikte ciddi hipertansiyonu kontrol altına almak ve komplikasyonları önlemek amacıyla uygulanır. Sistolik kan basıncı ≥160 mmHg veya diyastolik ≥110 mmHg olduğunda labetalol, nifedipin veya metildopa gibi ilaçlarla tedavi önerilmektedir (66). Ancak bu tedavi preeklampsiyi tamamen önlememekte, sadece seyrini kontrol altına almaya yardımcı olmaktadır. Yatak istirahati ise güncel kılavuzlar tarafından önerilmemektedir, çünkü preeklampsi insidansını azaltmada etkisiz bulunmuştur (67).

Diğer yöntemler arasında düşük molekül ağırlıklı heparin ve L-arginin gibi destekler araştırılmaktadır. L-arginin ile yapılan bazı çalışmalar preeklampsi riskinde anlamlı azalma göstermiştir (68). Buna karşılık pravastatin gibi statinler halen deneysel düzeyde olup, klinik kullanımda yer bulmamıştır.

**Preeklampsinin Öngörülmesi**

Preeklampsi, tüm gebeliklerin yaklaşık %2–8'ini etkileyen önemli bir maternal-fetal komplikasyondur (1). Hastanın öyküsünde daha önce preeklampsi bulunması, kronik hipertansiyon, diyabet, obezite, nulliparite, kronik böbrek hastalığı gibi faktörler risk artırıcıdır (39).

**Tablo-2:** Preeklampside Tarama Yöntemlerinin Duyarlılık ve Özgüllükleri

| | **Erken (<37 hafta) PE duyarlılığı (%)** | **FPR (%)** |
|---|---|---|
| NICE kriterleri (risk faktörlerine dayalı) | 41 | 10 |
| ACOG/USPSTF kriterleri (risk faktörlerine dayalı) | 90 | 64 |
| MAP + maternal faktörler (1. trimester ölçüm) | 62.5 | 10 |
| FMF kombine algoritması (MAP + UtA-PI + PlGF) | 75 | 10 |

Ancak yalnızca bu klinik risk faktörlerine göre tarama yapılması tabloda da görüldüğü üzere yüksek yanlış pozitiflik oranlarına sahip olup yetersiz kalmaktadır.Bu nedenle günümüzde çoklu parametreleri birleştiren modeller öne çıkmaktadır. Örneğin Fetal Tıp Vakfı'nın (FMF) birinci trimester algoritması, maternal faktörler ile ortalama arter basınç (MAP), uterin arter pulsatilite indeksi (UtA-PI) ve PlGF düzeylerini Bayes teoremine göre birleştirerek erken başlangıçlı preeklampside %90, 37 hafta altı preeklampside ise %75 duyarlılık sağlamaktadır (69). Benzer şekilde tek başına MAP ölçümü de (AUC≈0,76) öngörücü olup, maternal faktörlerle kombine edildiğinde 10% FPR'de %62,5 tespit oranına ulaşmaktadır (69). Risk tahmininin klinik faydaya dönüşmesi için bu modellerle tanımlanan hastalarda erken dönem düşük doz aspirin profilaksisi uygulanabilir; geriye dönük çalışmalarda FMF algoritmasıyla seçilen gebelerde aspirin kullanımı preterm preeklampsi oranını yaklaşık %62 azaltmıştır (58).

Son yıllarda biyobelirteçler, preeklampsiyi öngörmede önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. PlGF (pro-anjiyojenik) düzeyi preeklampside düşerken, sFlt-1 (anti-anjiyojenik) seviyesi yükselmekte, bu iki parametrenin oranı klinikte öngörü amacıyla kullanılmaktadır (70). Örneğin, 20–34. gebelik haftaları arasında sFlt-1/PlGF oranı kullanıldığında, 1 hafta içinde PE gelişimini dışlama açısından negatif prediktif değer %99'a ulaşmaktadır (71). Diğer biyobelirteçler arasında ilk trimesterde değerlendirilebilen Plasental Protein 13 (PP13), Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) ve ADAM12 gibi moleküller sayılabilir (72). PP13 ile yapılan bir meta-analizde, bu belirtecin preeklampsiyi öngörmedeki duyarlılığı %62, özgüllüğü ise %84

olarak bildirilmiştir (69). Bununla birlikte, sitokinler, hücresiz fetal DNA, endoglin, VEGF gibi çeşitli parametreler de araştırılmakta; ancak günümüzde hiçbir belirteç tek başına yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir (73). Bu nedenle preeklampsi öngörüsünde anamnez, klinik risk faktörleri ve kombine modeller halen en güvenilir yöntemler olarak kullanılmakta, biyobelirteçlerin rutinde yer alabilmesi için daha geniş ölçekli, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (73).

**Myo-inositol Oksijenaz (MIOX)**

İnositol Metabolizması ve MIOX Enzimi: İnositoller, hücre zarlarında inositol fosfoglukan (IPG) formunda bulunan ve son yıllarda yoğun araştırma konusu olan bileşiklerdir (74). Lipid ve glukoz metabolizmasında rol alan insülin mediyatörleri ailesinin üyeleri olarak kabul edilirler (74). IPG'ler yapısal olarak iki gruba ayrılmaktadır: D-chiro-inositol içeren P-IPG'ler ve myo-inositol içeren A-IPG'ler (75) Myo-inositol (MI) vücutta glukozdan endojen olarak sentezlenebildiği gibi, tahıl ürünleri, tohumlar ve baklagiller gibi gıdalarla da dışarıdan alınabilir (76). MI metabolizmasının; insülin direnci, diabetes mellitus, gebelikte hipertansif hastalıklar ve polikistik over sendromu (PCOS) gibi çeşitli metabolik bozuklukların patofizyolojisinde rol oynadığı bildirilmektedir (77–79). Bu ilişki, MI'nin glukoz metabolizmasını düzenleyen enzimlerin aktivasyonundaki etkisini gösteren çalışmalarla desteklenmiştir (79).

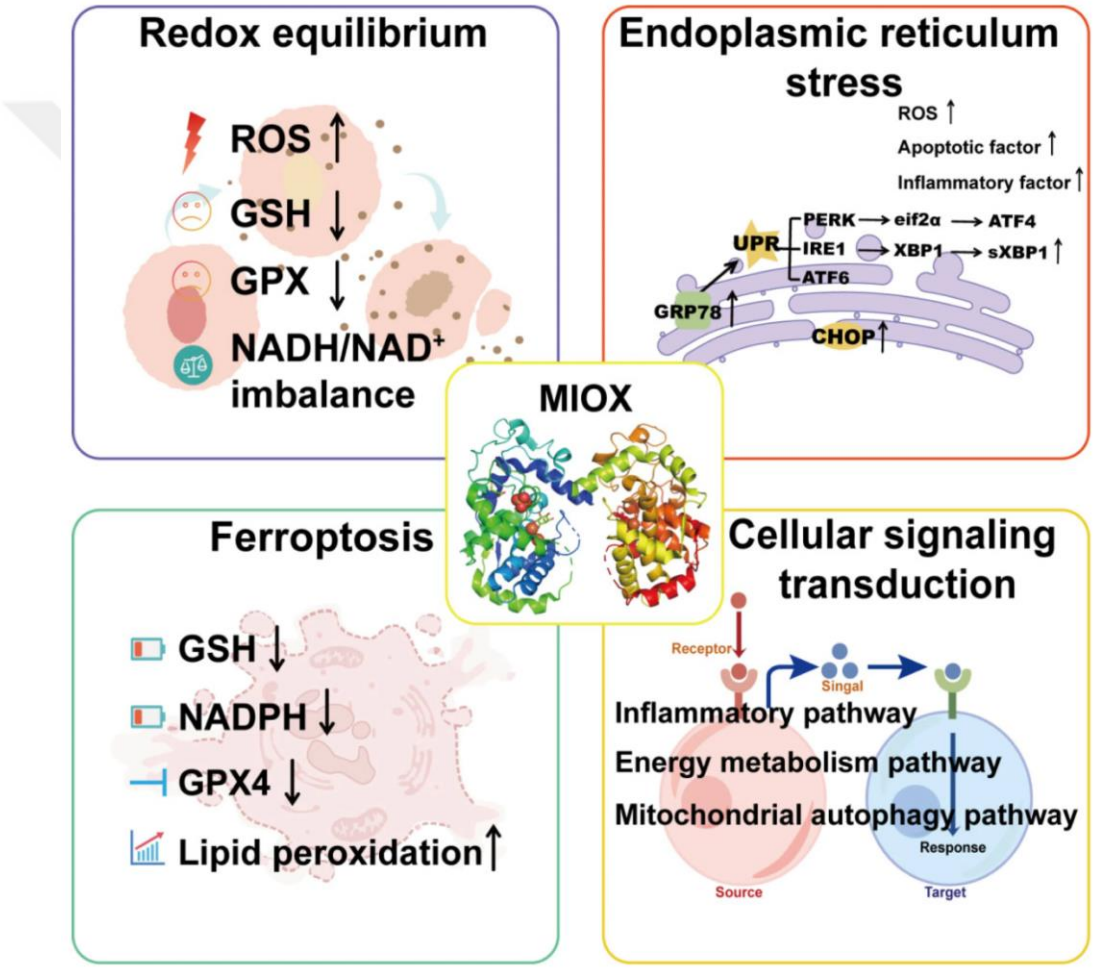
Diabetes mellitus (DM) hastalarında MI'nin idrarla atılımının belirgin şekilde arttığı uzun zamandır bilinmektedir (80). Benzer biçimde gestasyonel diyabet mellitus (GDM) gelişen gebelerin, sağlıklı gebelere kıyasla daha yüksek düzeyde idrar MI atılımı gösterdikleri saptanmıştır (80). Artmış inositol kaybını telafi etmek amacıyla gebeliğin erken döneminden itibaren oral MI takviyesi yapılmasının, GDM gelişme oranını anlamlı ölçüde azalttığı çeşitli randomize çalışmalarda ortaya konmuştur (81) Diyabetik bireylerde gözlenen artmış MI atılımının, MI katabolizmasındaki hızlanmaya ve dolayısıyla MIOX aktivitesindeki artışa bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (82)

MIOX, alisiklik halkayı (siklitol yapıyı) parçalayabilen bir non-hem demir oksijenaz enzimidir. Myo-inositolün oksidatif yıkımını katalize ederek öncelikle D-

glukonik asit oluşumunu sağlar; oluşan bu ara ürün ise glukuronat-ksiluloz yolu üzerinden ksilitole kadar metabolize edilir. İnositol metabolizmasının bilinen tek yolunu oluşturan bu reaksiyon, MIOX enzimi tarafından gerçekleştirilir ve bu nedenle MIOX, vücuttaki MI düzeylerinin ana düzenleyicilerinden biri olarak kabul edilir (82) MIOX ekspresyonu doku dağılımı açısından spesifiktir: enzim büyük ölçüde böbrek korteksindeki proksimal tübül epitel hücrelerinde eksprese edilir ve böbrek dışındaki dokularda iz düzeylerde bulunur (83).

İnositol metabolizmasının çeşitli metabolik hastalıklarla yakından ilişkili olması, MIOX enziminin patolojik süreçlerdeki olası rolüne dikkat çekmiştir. Nitekim MIOX aşırı ekspresyonunun diyabetik böbrek hasarında tubulointerstisyel hasarı ve fibrozisi şiddetlendirdiği, buna karşın MIOX geninin yokluğunda oksidatif ve endoplazmik retikulum stresi ile apoptotik sinyallerin azaldığı gösterilmiştir (84). Bu bulgular, artmış MIOX ekspresyonunun diyabetik nefropatide tubulointerstisyel hasarın ilerlemesine katkıda bulunabildiğini ortaya koymaktadır (84). Öte yandan, MIOX'un gebelikte hipertansif bozuklukların etyolojisinde yer alıp almayacağı önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Preeklampsi gibi gebeliğin hipertansif hastalıklarının patogenezinde immunolojik ve endoteliyal disfonksiyonların yanı sıra insülin direnci ve metabolik sinyallerde bozukluklar da rol almaktadır (85). Preeklamptik gebeliklerde inositol ikinci habercilerinin düzeylerinin belirgin şekilde yükseldiği, özellikle D-chiro-inositol içeren IPG-P fraksiyonunun maternal dolaşım ve dokularda biriktiği bildirilmektedir (75). Bu durum, preeklampside fetal ünite kaynaklı inositol mediyatör üretiminin arttığını ve maternal metabolik-vascular sistemde etki gösterdiğini düşündürmektedir (75). Yapılan derleme ve araştırmalar, söz konusu inositol fosfoglukanların metabolizma, immünite, damar tonusu ve hatta nörolojik durum (konvülziyon eşiği) arasında bir bağlantı kurarak preeklampsinin patolojisinde rol oynayabileceğini öne sürmüştür (85). İlginç olarak, yüksek riskli gebelerde ilk trimesterden itibaren myo-inositol takviyesinin kullanılması, yalnızca GDM insidensini değil, aynı zamanda preeklampsi veya gestasyonel hipertansiyon gelişme oranlarını da anlamlı derecede azaltmaktadır (86). Tüm bu veriler, gebelikte inositol homeostazının bozulmasının (örneğin artmış MIOX aktivitesi sonucu MI düzeylerinin düşmesi) hipertansif hastalıkların ortaya çıkışında pay sahibi olabileceğine işaret etmektedir. Doğrudan kanıtlar henüz kısıtlı ise de, yakın zamanda yapılan bir deneysel

çalışmada MIOX'un inflamatuar süreci hızlandırabildiği gösterilmiştir. Enfeksiyon kaynaklı kardiyak disfonksiyon modelinde MIOX, NLRP3 inflammasom aktivitesini artırarak pro-inflamatuar sitokin düzeylerini yükseltmiştir (87). MIOX'un bu pro-inflamatuar etkileri ve metabolik arabuluculuk rolü, preeklampside gözlenen enflamasyon ve endotel disfonksiyonunun gelişmesinde katkıda bulunabilecek potansiyel bir mekanizma olarak düşünülmektedir. Bu nedenle, MIOX ve inositol metabolizması ekseninin gebelikte hipertansif bozuklukların etyopatogenezindeki yeri, güncel literatürde önemli bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir.




**Şekil-1:** MIOX'un fonksiyonları

# 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

## 3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ VE KAPSAMI

Çalışmamız, İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yürütülmüştür.Bu araştırma, prospektif, kesitsel ve vaka-kontrol çalışması tasarımında planlanmıştır. Çalışmada 1 Haziran 2025 - 31 Kasım 2025 tarihleri arasında kliniğimize başvuran dahil edilme kriterlerine uygun 85 hastanın serum MIOX değerleri karşılaştırılmıştır. Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hastalara ait demografik bilgiler; yaş,gebelik haftası,gravida, parite, tansiyon, ek hastalık, geçirilmiş operasyon, BMI ve hemogram parametreleri (HB, PLT) biyokimya parametreleri (ALT, AST, üre, ürik asit, kreatinin), prodromal semptom durumu Hastane Bilgi Sistemi kayıtlarının incelenmesi ile elde edilmiştir.

## 3.2. ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL SÜRECİ

Çalışmaya İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Etik Kurulundan 27.06.2025 tarihinde alınan E-96317027-514.10-280120095 sayılı onay ile başlandı (KAEK-11/11.06.2025.223). Çalışmada Helsinki Deklarasyonunda belirtilen prensiplere uyuldu.

## 3.3. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ VE GÜÇ ANALİZİ

Çalışmada erken preeklampsi (n=26), geç preeklampsi (n=26) ve sağlıklı gebelerden oluşan kontrol grubu (n=26) olmak üzere toplam 78 gebe yer alacaktır. Örneklem büyüklüğü belirlenirken, büyük etki büyüklüğüne sahip değişkenler için daha küçük bir örneklemle anlamlı fark bulunabileceğinden, bu değer referans alınarak G*Power 3.1 analiz programı kullanılmıştır. Literatürdeki benzer çalışmalar ışığında yapılan hesaplamada, %5 yanılma olasılığı ($\alpha$=0.05) ve %80 güç (1-$\beta$=0.80) ile her grup için en az 26 katılımcının yeterli olacağı sonucuna ulaşılmıştır.

## 3.4. GÖNÜLLÜLERİN SEÇİMİ VE DAHİL ETME-DIŞLAMA KRİTERLERİ

**Dahil Edilme Kriterleri:**

- 18-45 yaş arası gebe kadınlar
- Tekil gebelik
- Preeklampsi tanısı almış (erken veya geç başlangıçlı) veya sağlıklı gebelik takibinde olanlar
- 1 Haziran 2025 - 1 Kasım 2025 tarihleri arasında kliniğe başvuranlar
- Yazılı bilgilendirilmiş onam verenler

**Dışlanma Kriterleri:**

- 18 yaş altı veya 45 yaş üstü gebeler
- Çoğul gebelikler
- Kronik hipertansiyon, pregestasyonel diyabet, bilinen metabolik hastalıklar
- Fetal/ maternal konjenital veya genetik hastalık öyküsü
- Kortikosteroid veya antioksidan ajan kullanımı
- HELLP sendromu veya eklampsi varlığı
- Enfeksiyon bulgusu

## 3.5. KAN ÖRNEĞİ ALINMASI VE SAKLANMASI

Maternal serum örnekleri, antekubital venden steril şartlarda, etilendiamintetraasetikasit (EDTA) içeren vakumlu tüplere 4 mL olacak şekilde alınmıştır. Numuneler 15 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 10 dakika boyunca 1000xg'de, 2-8 °C'de santrifüj edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri -80 °C'de çalışılana kadar maksimum 150 gün süreyle saklanmıştır.

## 3.6. MIOX ANALİZİ

Serum MIOX düzeyleri, üretici firmanın (örn. Elabscience, Sunredbio vb.) talimatlarına uygun olarak çift antikor sandwich yöntemi temelinde çalışan bir enzim bağlı immünosorbent analiz (ELISA) tekniği kullanılarak ölçülmüştür. Plaka, insan MIOX'a özgü monoklonal antikor ile önceden kaplanmıştır. Örnekler eklenip inkübe edilir, ardından biotin ile işaretlenmiş antikor ve Streptavidin-HRP konjugatı

eklenerek immün kompleks oluşturulur. Yıkama işlemleri sonrası kromojen çözeltileri (A ve B) eklenir. Maviye dönen renk, asit etkisiyle sarıya dönüşür. Renk yoğunluğu, örnekteki MIOX konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

## 3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey test) kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-wallis, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

# 4. BULGULAR

Bu çalışmada toplam 85 gebe değerlendirilmiş olup katılımcılar; kontrol grubu (n = 29), erken başlangıçlı preeklampsi (n = 28) ve geç başlangıçlı preeklampsi (n = 28) olmak üzere üç grupta incelenmiştir.

**Tablo-3:** Çalışma grubundaki olguların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin genel dağılımı

| | | Min-Mak | Medyan | Ort.±ss/n-% |
|---|---|---|---|---|
| Yaş | | 18.0 - 42.0 | 30.0 | 29.7 ± 5.2 |
| BMI | | 21.8 - 43.4 | 31.6 | 31.8 ± 5.0 |
| Gebelik Haftası | | 25.0 - 39.0 | 34.0 | 32.9 ± 3.9 |
| Gravida | | 1.0 - 8.0 | 2.0 | 2.2 ± 1.5 |
| Parite Sayısı | (-) | | | 47 55.3% |
| | (+) | | | 37 43.5% |
| Parite | | 1.0 - 4.0 | 1.5 | 1.7 ± 0.9 |
| Abortus | (-) | | | 70 82.4% |
| | (+) | | | 15 17.6% |
| Abortus Sayısı | | 1.0 - 5.0 | 1.0 | 1.6 ± 1.1 |
| İlaç Kullanımı | | | | 30 35.3% |
| Sistolik Basınç | | 94.0 - 165.0 | 138.0 | 135.0 ± 19.9 |
| Diastolik Basınç | | 55.0 - 114.0 | 83.0 | 81.7 ± 13.0 |
| HB | | 8.5 - 13.7 | 11.3 | 11.3 ± 1.3 |
| HTC | | 27.0 - 40.4 | 34.0 | 33.9 ± 3.1 |
| PLT | | 88.0 - 674.0 | 235.0 | 244.7 ± 85.3 |
| WBC | | 6.0 - 21.0 | 10.0 | 10.4 ± 2.7 |
| ALT | | 4.0 - 349.0 | 12.0 | 20.5 ± 38.9 |
| AST | | 10.0 - 199.0 | 18.0 | 24.8 ± 24.1 |
| LDH | | 113.0 - 537.0 | 222.5 | 247.2 ± 80.5 |
| Üre | | 7.9 - 37.5 | 18.8 | 20.9 ± 7.1 |
| Kreatinin | | 0.34 - 1.06 | 0.59 | 0.61 ± 0.14 |
| Ürik Asit | | 2.6 - 9.7 | 4.8 | 5.2 ± 1.5 |
| Serum MIOX Düzeyi | | 3.2 - 101.7 | 25.8 | 31.5 ± 19.0 |
| TİT Protein | Negatif | | | 46 54.1% |
| | +1 | | | 8 9.4% |
| | +2 | | | 8 9.4% |
| | +3 | | | 23 27.1% |
| Spot İdrar Protein/Kreatinin | | 126 - 14092 | 1354 | 2537 ± 3128 |
| 24 SAIP | | 64 - 14092 | 1280 | 2554 ± 2974 |
| Prodromal Semptom Durumu | | | | 9 10.6% |
| Şiddetli Preeklampsi Durumu | | | | 14 16.5% |
| IUGR Durumu | (-) | | | 59 69.4% |
| | 3-10 p | | | 9 10.6% |
| | <3 p | | | 17 20.0% |

Gruplar arasında yaş dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir (p = 0.065) (Tablo-4).

BMI bakımından ise anlamlı farklılık saptanmış; geç başlangıçlı preeklampsi grubunda BMI değerlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p = 0.008). Erken preeklampsi grubu ile diğer iki grup arasında BMI açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir (Tablo-4).

Gravida, parite varlığı, parite sayısı, abortus öyküsü ve abortus sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p > 0.05).(Tablo-4)

**Tablo-4:** Kontrol, erken ve geç preeklampsi gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

| | | [1]Kontrol Grubu (n:29) | [2] Erken Preeklampsi Grubu (n:28) | [3]Geç Preeklampsi Grubu (n:28) | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Yaş | Ort.±ss | 28.0 ± 4.5 | 31.1 ± 5.0 | 30.0 ± 5.6 | 0.065 [A] |
| | Medyan | 28.0 | 30.0 | 30.0 | |
| BMI | Ort.±ss | 29.7 ± 4.6 | 31.9 ± 5.0 | 33.8 ± 4.8 | ***0.008*** [A] |
| | Medyan | 28.9 [3] | 32.2 | 34.5 | |
| Gebelik Haftası | Ort.±ss | 33.1 ± 3.0 | 29.3 ± 3.1 | 36.3 ± 1.5 | ***0.000*** [K] |
| | Medyan | 33.0 [3] | 29.0 [13] | 36.0 | |
| Gravida | Ort.±ss | 2.2 ± 1.6 | 2.3 ± 1.4 | 2.1 ± 1.5 | 0.894 [K] |
| | Medyan | 2.0 | 2.0 | 2.0 | |
| Parite | (-) n-% | 13 44.8% | 15 53.6% | 19 67.9% | 0.212 [X²] |
| | (+) n-% | 16 55.2% | 13 46.4% | 9 32.1% | |
| Parite Sayısı | Ort.±ss | 1.6 ± 0.7 | 1.8 ± 1.1 | 1.8 ± 1.0 | 0.939 [K] |
| | Medyan | 1.5 | 1.0 | 2.0 | |
| Abortus | (-) n-% | 27 93.1% | 23 82.1% | 20 71.4% | 0.100 [X²] |
| | (+) n-% | 2 6.9% | 5 17.9% | 8 28.6% | |
| Abortus Sayısı | Ort.±ss | 3.0 ± 2.8 | 1.6 ± 0.9 | 1.3 ± 0.5 | 0.534 [K] |
| | Medyan | 3.0 | 1.0 | 1.0 | |
| İlaç Kullanımı | (-) n-% | 29 100% | 9 32.1% | 17 60.7% | ***0.000*** [X²] |
| | (+) n-% | 0 [23] 0.0% | 19 67.9% | 11[2] 39.3% | |

[A] ANOVA / [K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / [X²] Ki-kare test
[2]Erken Preeklampsi Grubu ile Fark (p<0.05) /[3] Geç Preeklampsi Grubu ile Fark (p<0.05)

HB, HTC, PLT ve WBC düzeyleri yönünden gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir ($p > 0.05$).(Tablo-5)

ALT düzeyleri gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p = 0.084$).AST düzeyi hem erken hem geç preeklampsi gruplarında kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p = 0.002$) (Tablo-6).

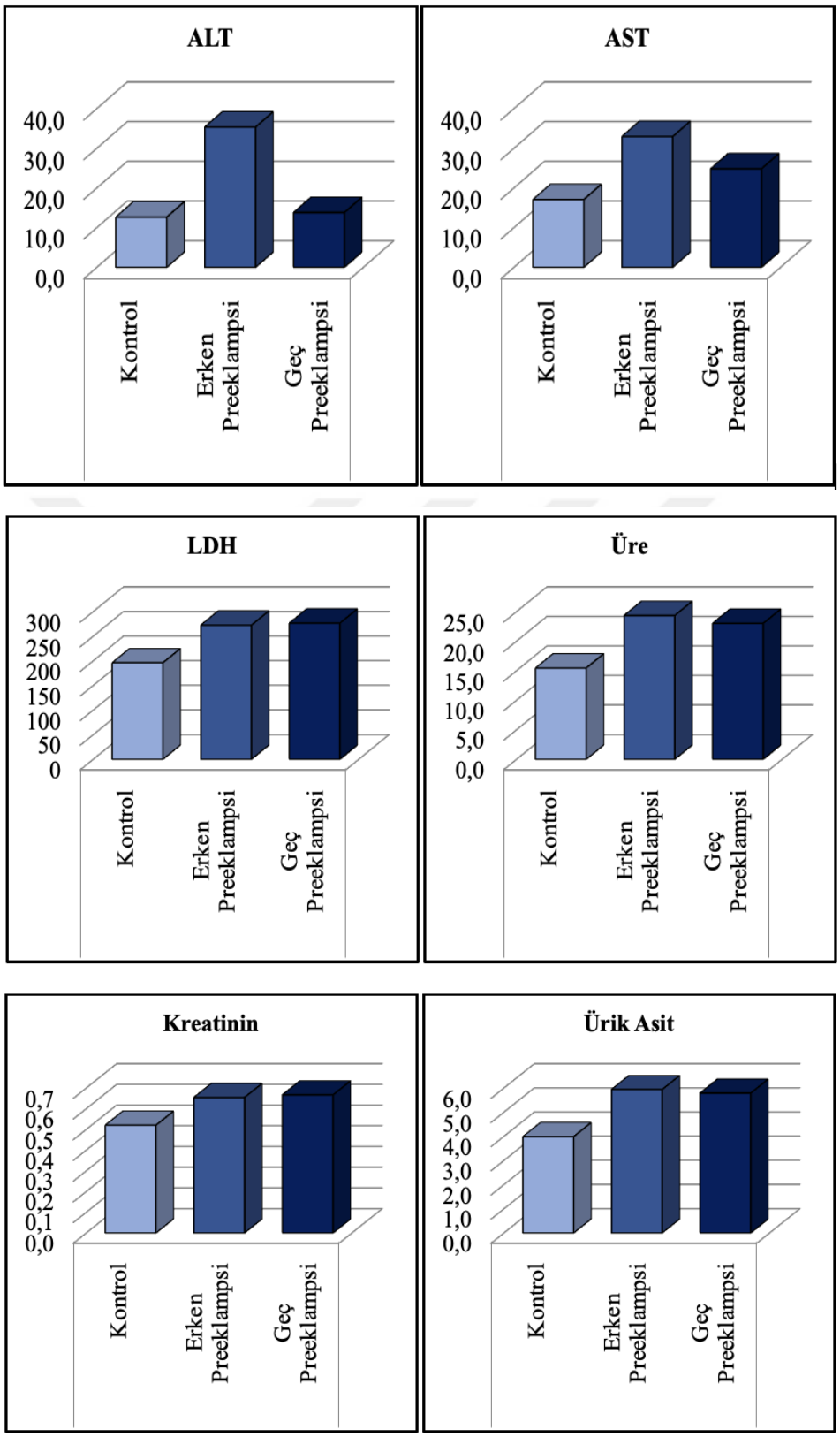
LDH(Laktat Dehidrogenaz) düzeyleri, preeklampsi gruplarında belirgin şekilde daha yüksek olup kontrol grubuna kıyasla anlamlı artış göstermiştir ($p < 0.001$). Erken ve geç preeklampsi grupları arasında LDH düzeyleri yönünden anlamlı fark yoktur.(Tablo-6)

Üre ve kreatinin düzeyleri preeklampsi gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (her ikisi için $p < 0.001$). Gruplar arasında erken/geç preeklampsi bakımından anlamlı fark tespit edilmemiştir.Ürik asit düzeyi, erken ve geç başlangıçlı preeklampsi gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı yükseklik göstermektedir ($p < 0.001$) (Tablo-6).

**Tablo-5:** Kontrol, erken ve geç preeklampsi gruplarında kan basıncı ve hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

| | | [1]Kontrol Grubu (n:29) | [2]Erken Preeklampsi Grubu (n:28) | [3]Geç Preeklampsi Grubu (n:28) | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Sistolik Basınç | Ort.±ss | 112.9 ± 11.3 | 146.7 ± 11.7 | 146.5 ± 12.6 | ***0.000*** [A] |
| | Medyan | 111.0 [23] | 146.0 | 146.0 | |
| Diastolik Basınç | Ort.±ss | 69.9 ± 8.8 | 86.5 ± 10.1 | 89.4 ± 10.4 | ***0.000*** [A] |
| | Medyan | 68.0 [23] | 87.5 | 88.0 | |
| HB | Ort.±ss | 11.5 ± 1.3 | 10.9 ± 1.3 | 11.5 ± 1.2 | 0.213 [A] |
| | Medyan | 11.6 | 11.2 | 11.4 | |
| HTC | Ort.±ss | 34.3 ± 3.1 | 32.8 ± 3.1 | 34.4 ± 3.2 | 0.101 [A] |
| | Medyan | 34.0 | 32.7 | 35.2 | |
| PLT | Ort.±ss | 254.7 ± 111.1 | 251.0 ± 73.0 | 228.2 ± 63.6 | 0.311 [K] |
| | Medyan | 235.0 | 259.0 | 218.0 | |
| WBC | Ort.±ss | 10.1 ± 2.7 | 10.8 ± 2.7 | 10.4 ± 2.9 | 0.678 [K] |
| | Medyan | 9.0 | 10.5 | 10.0 | |

[A] ANOVA / [K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)
[2]Erken Preeklampsi Grubu ile Fark ($p<0.05$) / [3] Geç Preeklampsi Grubu ile Fark ($p<0.05$)




**Şekil-2:** Kontrol, erken ve geç preeklampsi gruplarında biyokimya parametreleri düzeyleri

**Tablo-6:** Kontrol, erken ve geç preeklampsi gruplarında biyokimyasal parametreler ve serum MIOX düzeylerinin karşılaştırılması

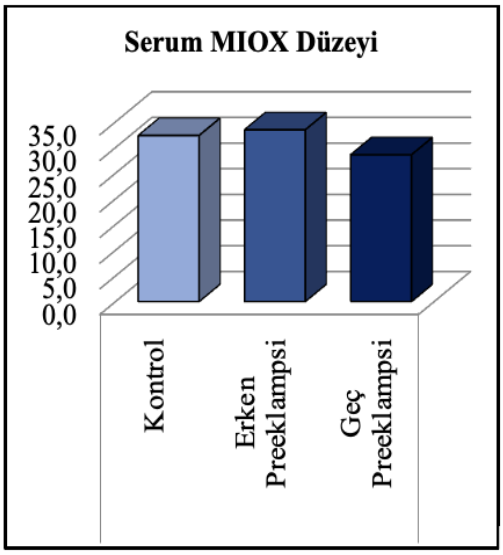
| | | [1]Kontrol Grubu (n:29) | [2]Erken Preeklampsi Grubu (n:28) | [3]Geç Preeklampsi Grubu (n:28) | p |
|---|---|---|---|---|---|
| ALT | Ort.±ss | 12.7 ± 4.6 | 35.3 ± 65.4 | 13.8 ± 8.6 | 0.084 [K] |
| | Medyan | 11.0 | 16.5 | 11.0 | |
| AST | Ort.±ss | 17.1 ± 5.9 | 32.9 ± 36.7 | 24.8 ± 16.8 | *0.002* [K] |
| | Medyan | 16.0 [23] | 21.0 | 20.5 | |
| LDH | Ort.±ss | 195.9 ± 35.2 | 272.3 ± 79.2 | 276.4 ± 91.5 | *0.000* [K] |
| | Medyan | 193.0 [23] | 261.5 | 259.0 | |
| Üre | Ort.±ss | 15.4 ± 5.1 | 24.3 ± 6.3 | 23.0 ± 6.5 | *0.000* [K] |
| | Medyan | 15.0 [23] | 26.2 | 21.8 | |
| Kreatinin | Ort.±ss | 0.52 ± 0.08 | 0.65 ± 0.14 | 0.67 ± 0.15 | *0.000* [A] |
| | Medyan | 0.53 [23] | 0.64 | 0.64 | |
| Ürik Asit | Ort.±ss | 4.0 ± 0.6 | 5.9 ± 1.7 | 5.8 ± 1.2 | *0.000* [A] |
| | Medyan | 4.0 [23] | 6.1 | 5.7 | |
| Serum MIOX Düzeyi | Ort.±ss | 32.3 ± 24.5 | 33.4 ± 15.5 | 28.6 ± 15.6 | 0.196 [K] |
| | Medyan | 22.7 | 29.7 | 24.8 | |

[A] ANOVA / [K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)
[2]Erken Preeklampsi Grubu ile Fark ($p<0.05$) / [3] Geç Preeklampsi Grubu ile Fark ($p<0.05$)

Serum MIOX düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p = 0.196$) (Tablo-6).

- Kontrol: 32.3 ± 24.5
- Erken PE: 33.4 ± 15.5
- Geç PE: 28.6 ± 15.6

Medyan ve dağılım değerleri de benzer olup MIOX düzeylerinin preeklampsi varlığı ya da başlangıç haftasına bağlı olarak belirgin bir değişim sergilemediği gözlenmiştir (Şekil-2)




**Şekil-3:** Kontrol, erken ve geç preeklampsi gruplarında serum MIOX düzeyleri

IUGR oranları açısından gruplar arasında belirgin fark bulunmuştur ($p < 0.001$) (Tablo-7):

- Erken başlangıçlı preeklampsi grubunda IUGR oranı, hem kontrol hem geç başlangıçlı preeklampsi grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksektir.
- Geç başlangıçlı preeklampsi grubunda da IUGR oranı kontrol grubundan yüksektir.

Bu bulgular, intrauterin büyüme kısıtlılığının özellikle erken başlangıçlı preeklampside çok daha belirgin olduğunu göstermektedir.

**Tablo-7:** Kontrol, erken ve geç preeklampsi gruplarında proteinüri, prodromal semptom, şiddetli preeklampsi ve IUGR oranlarının karşılaştırılması

| | | [1]Kontrol Grubu (n:29) | | [2]Erken Preeklampsi Grubu (n:28) | | [3]Geç Preeklampsi Grubu (n:28) | | p | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ***TİT Protein*** | | | | | | | | | |
| (-) | n-% | 29 | 100% | 9 | 32.1% | 8 | 28.6% | ***0.000*** | $X^2$ |
| +1 | n-% | 0 | 0.0% | 1 | 3.6% | 7 | 25.0% | | |
| +2 | n-% | 0 | 0.0% | 5 | 17.9% | 3 | 10.7% | | |
| +3 | n-% | 0[23] | 0.0% | 13 | 46.4% | 10 | 35.7% | | |
| Spot İdrar Protein /Kreatinin | Ort.±ss | | | 2801 ± 3356 | | 2272 ± 2918 | | 0.718 | K |
| | Medyan | | | 1580 | | 1236 | | | |
| 24 SAIP | Ort.±ss | | | 3152 ± 3438 | | 1977 ± 2368 | | 0.201 | K |
| | Medyan | | | 1534 | | 793 | | | |
| Prodromal Semptom | (-) n-% | 29 | 100% | 22 | 78.6% | 25 | 89.3% | ***0.032*** | $X^2$ |
| +1 | (+) n-% | 0[2] | 0.0% | 6 | 21.4% | 3 | 10.7% | | |
| Şiddetli Preeklampsi | (-) n-% | 29 | 100% | 18 | 64.3% | 24 | 85.7% | ***0.001*** | $X^2$ |
| +3 | (+) n-% | 0[2] | 0.0% | 10 | 35.7% | 4 | 14.3% | | |
| ***IUGR Durumu*** | | | | | | | | | |
| (-) | n-% | 29 | 100% | 11 | 39.3% | 19 | 67.9% | ***0.000*** | $X^2$ |
| 3-10 p | n-% | 0 | 0.0% | 5 | 17.9% | 4 | 14.3% | | |
| <3 p | n-% | 0[23] | 0.0% | 12 | 42.9% | 5[2] | 17.9% | | |

[K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / [$X^2$] Ki-kare test (Fischer test)
[2]Erken Preeklampsi Grubu ile Fark ($p<0.05$) /[3] Geç Preeklampsi Grubu ile Fark ($p<0.05$)

Doppler ultrason incelemelerinde Umbilikal arter PI, sağ ve sol uterin arter PI, ortalama uterin arter PI ve MCA(orta serebral arter) PI değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo-8, Tablo-9).

**Tablo-8:** Tüm olgularda Doppler ultrasonografi parametrelerinin (UMB A, uterin arter ve MCA) dağılımı

| | | Min-Mak | Medyan | Ort.±ss/n-% |
|---|---|---|---|---|
| ***Doppler USG*** | | | | |
| UMB A | | 0.65 - 1.30 | 0.95 | 0.95 ± 0.16 |
| Ortalama UT A | | 0.66 - 2.85 | 1.45 | 1.46 ± 0.37 |
| MCA | | 0.85 - 2.56 | 1.62 | 1.70 ± 0.39 |
| Grup | Kontrol | | | 29 34.1% |
| | Erken Preeklampsi | | | 28 32.9% |
| | Geç Preeklampsi | | | 28 32.9% |

**Tablo-9:** Kontrol, erken ve geç preeklampsi gruplarında Doppler ultrasonografi parametrelerinin karşılaştırılması

| | | [1]Kontrol Grubu (n:29) | [2]Erken Preeklampsi Grubu (n:28) | [3]Geç Preeklampsi Grubu (n:28) | p |
|---|---|---|---|---|---|
| ***TİT Protein*** | | | | | |
| UMB A | Ort.±ss | 0.94 ± 0.18 | 1.02 ± 0.15 | 0.92 ± 0.13 | 0.073 [K] |
| | Medyan | 0.90 | 1.01 | 0.92 | |
| Ortalama UT A | Ort.±ss | 1.42 ± 0.20 | 1.58 ± 0.48 | 1.38 ± 0.36 | 0.122 [K] |
| | Medyan | 1.36 | 1.60 | 1.44 | |
| MCA | Ort.±ss | 1.68 ± 0.25 | 1.78 ± 0.52 | 1.64 ± 0.37 | 0.455 [K] |
| | Medyan | 1.59 | 1.68 | 1.53 | |

[K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

Serum MIOX düzeyleri, IUGR'nin şiddetine göre üç grupta değerlendirildi (IUGR yok, 3–10 persantil ve <3 persantil). IUGR olmayan olgularda (n=59) MIOX ortalaması 32,2 ng/mL, 3–10 persantil IUGR grubunda (n=9) 25,3 ng/mL ve <3 persantil IUGR grubunda (n=17) 32,2 ng/mL olarak saptandı. Kruskal–Wallis testi ile yapılan karşılaştırmada, üç grup arasında serum MIOX düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,20) (Tablo-10).

**Tablo-10:** Serum MIOX düzeylerinin IUGR gruplarına göre karşılaştırılması

| | Min-Mak | Medyan | Ort.±ss/n-% |
|---|---|---|---|
| IUGR durumu | | | |
| yok | 3,21 - 101 | 25,4 | 32,2 ± 20,9 |
| 3-10p | 10,3 - 56,2 | 22,4 | 25,3 ± 15,2 |
| <3p | 20,4 - 76,4 | 29,4 | 32,2 ± 13,0 |

* Kruskal–Wallis testi
*p = 0,20 → üç IUGR grubu arasında serum MIOX düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yok.

İki grup arasında serum MIOX düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo-11).

**Tablo-11:** Serum MIOX düzeylerinin TİT sonucuna göre proteinüri varlığına göre karşılaştırılması

| | n | Min-Mak | Medyan | Ort.±ss |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| proteinüri yok ( TİT:0) | 46 | 3,2 - 101 | 25,1 | 32,0 ± 22,2 |
| proteinüri var (TİT>+1) | 39 | 10,3 - 78,3 | 26,4 | 30,8 ± 14,6 |
| *Mann-Whitney U testi<br>*p değeri:0,43 | | | | |

Serum MIOX düzeyleri, preeklampsi ve proteinüri durumuna göre üç grupta karşılaştırıldığında; preeklampsi ve proteinürisi olan olgularda (PE+proteinüri, n=39) MIOX ortalaması 30,8 ng/mL, preeklampsi tanılı ancak proteinürisi olmayan olgularda (PE–proteinüri, n=17) 31,5 ng/mL ve sağlıklı gebelerde (n=29) 32,3 ng/mL olarak saptandı. Kruskal–Wallis testi sonucunda üç grup arasında serum MIOX düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,54). Bu bulgular,

çalışmamızda MIOX düzeylerinin preeklampsi varlığı ve eşlik eden proteinüri durumuna göre belirgin bir değişiklik göstermediğini düşündürmektedir (Tablo-12).

**Tablo-12:** Serum MIOX düzeylerinin preeklampsi ve proteinüri varlığına göre karşılaştırılması

| | n | Min-Mak | Medyan | Ort.±ss |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| PE,proteinüri var | 39 | 10,3 - 78,3 | 26,4 | 30,8 ± 14,6 |
| PE,proteinüri yok | 17 | 11,2 - 76,4 | 29,2 | 31,5 ± 18,2 |
| Sağlıklı Gebe (Kontrol) | 29 | 3,2 - 101 | 22,7 | 32,2 ± 24,5 |
| *Kruskal Wallis testi<br>*p değeri:0,54 | | | | |

# 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, preeklampsili (erken ve geç başlangıçlı) ve sağlıklı gebelerde serum MIOX düzeyleri karşılaştırılmış; preeklampsinin klinik, biyokimyasal ve doppler ultrasonografi parametreleriyle ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmamızın temel bulgusu, serum MIOX düzeylerinin kontrol, erken preeklampsi ve geç preeklampsi grupları arasında anlamlı farklılık göstermemesidir. Buna karşın, preeklampsinin bilinen klinik ve biyokimyasal bileşenleri olan hipertansiyon, böbrek fonksiyonlarında bozulma, proteinüri, karaciğer enzim yüksekliği ve IUGR varlığı gruplar arasında beklenen şekilde belirgin farklılık göstermiştir.

Elde ettiğimiz bulgular, literatürde erken ve geç preeklampsinin farklı klinik özellikler gösterebildiğine dair mevcut bilgileri büyük ölçüde desteklemektedir. Özellikle, geç başlangıçlı preeklampsi grubunda anne adaylarının BMI'larının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık ($p<0,05$). Erken başlangıçlı preeklampsi grubunun BMI değeri ise kontrol ve geç preeklampsi gruplarından istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0,05$). Bu durum, obezitenin preeklampsi için önemli bir risk faktörü olduğunu, ancak özellikle geç başlayan preeklampside daha belirgin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Nitekim Valensise ve arkadaşlarının (2008) yaptığı çalışmada geç preeklampsinin, erken preeklampsiye kıyasla yüksek BMI'a sahip anne adaylarında daha sık görüldüğü bildirilmiştir(88). Benzer şekilde, Aksornphusitaphong ve Phupong (2013) da gebelik öncesi BMI ≥25 kg/m² olmasını hem erken hem geç preeklampsi için ortak bir risk faktörü olarak saptamıştır(89).

Buna karşın, çalışmamızda gruplar arasında anne yaşı açısından bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Literatürde ileri anne yaşının preeklampsi riskini artırdığı bildirilmiş olsa da (özellikle erken başlangıçlı form için)(90), bizim çalışmamızdaki yaş ortalamalarının benzer olması muhtemelen örneklem büyüklüğümüzün sınırlı olmasından kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda şiddetli preeklampsi kriterlerini karşılayan olguların dağılımına baktığımızda, erken başlangıçlı preeklampsi grubunda %35,7'sinin "şiddetli" preeklampsi sınıfına girdiği, geç başlangıçlı preeklampsi grubunda ise bu oranın %14,3'te kaldığı görülmüştür. İki preeklampsi grubu arasındaki bu fark istatistiksel

olarak anlamlı değildi ($p>0,05$), ancak sayısal olarak erken preeklampside daha fazla "ağır" vaka olduğu dikkat çekmektedir. Erken preeklampsi grubundaki şiddetli preeklampsi oranının daha yüksek oluşu, literatürü destekler şekilde erken başlayan hastalığın daha tehlikeli seyrettiğini bir kez daha göstermektedir.

Laboratuvar bulgularımız, preeklampsinin sistemik etkileri HCT, PLT ve WBC değerleri açısından kontrol, erken preeklampsi ve geç preeklampsi grupları arasında anlamlı bir fark saptamadık ($p>0,05$). Bu parametreler her üç grupta da benzerdi. Ayrıca WBC sayıları da gruplar arasında farklı değildi; preeklampsi sistemik bir enflamatuvar durum olmakla beraber, WBC değerleri çalışmamızda kontrol gebelerinden anlamlı düzeyde yüksek bulunmadı.

Karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine ait sonuçlar ise preeklampsi lehine belirgin değişiklikler gösterdi. ALT düzeyi üç grup arasında farklılık göstermezken ($p>0,05$), AST düzeyi preeklampsi gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). Erken ve geç preeklampsi grupları arasında AST açısından fark yoktu; yani her iki preeklampsi grubunda da AST değerleri benzer şekilde yükselme eğilimindeydi. LDH düzeyleri de hem erken hem geç preeklampsi grubunda, kontrol gebelerine göre belirgin biçimde yüksekti ($p<0,05$). AST ve LDH yüksekliği, preeklampside özellikle mikroanjiopatik hemoliz ve karaciğer hasarının göstergesi olarak bilinir. Bu açıdan, bulgularımız preeklampsi hastalarında karaciğer enzimlerinin ve LDH'nin yükseldiğini göstererek, olası bir HELLP sendromu gelişimi sinyali taşıyabileceklerini düşündürmektedir. Nitekim literatürde, AST ve LDH değerlerindeki yükselişin preeklampsi hastalarında HELLP sendromuna ilerleme belirtisi olabileceği vurgulanmaktadır(91). Özellikle AST $\geq$70 U/L ve LDH $\geq$600 U/L düzeyleri ciddi preeklampsi tablosunda hemoliz ve karaciğer tutulumu lehine yorumlanmaktadır (Sibai ve ark., 2005). Bizim çalışmamızda ortalama LDH düzeyleri preeklampsi gruplarında ~274-276 U/L ile kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulundu (kontrol ~196 U/L). AST için de benzer şekilde preeklamptik gebelerde ortalama değerlerin normal gebelik değerlerinin üzerinde olduğu izlendi. Bu bulgular, her iki preeklampsi grubumuzda da karaciğer enzim yüksekliği ve doku hasarı belirteci olan LDH artışının mevcut olduğunu göstermektedir. Erken ve geç preeklampsi gruplarının AST/LDH değerleri benzer olduğundan, geç başlangıçlı preeklampsi

grubunda da bir kısım hastanın ciddi karaciğer tutulumu yaşadığı söylenebilir. Nitekim geç preeklampsi grubumuzdaki olguların %14'ünde şiddetli preeklampsi olduğunu ve muhtemelen bu olgularda AST/LDH yüksekliğinin belirgin olduğunu düşünüyoruz. ALT'nin normal aralıkta seyretmesi ise ilginç bir bulgudur; AST'nin karaciğer dışında eritrosit ve diğer dokulardaki hasarla da yükselebilmesi, LDH ile birlikte AST'nin hassas fakat spesifik olmayan bir hasar göstergesi olduğunu akla getirmektedir. ALT daha çok hepatosit spesifik bir enzim olduğundan, preeklampside AST'ye kıyasla daha az yükselmesi beklenebilir ve literatürde de AST'nin ALT'den daha sık yükseldiği bildirilmektedir (Magee ve ark., 2014). Bizim bulgumuz da bu literatür bilgisini desteklemektedir.

Böbrek fonksiyonuna dair parametreler olan üre, kreatinin ve ürik asit düzeyleri, çalışmamızda preeklampsi gruplarında belirgin olarak yükselmiş bulundu (tümünde erken ve geç preeklampsi, kontrole kıyasla $p<0,05$). Erken ve geç preeklampsi grupları arasında ise bu değerler açısından anlamlı bir fark yoktu; yani her iki preeklampsi formu da kontrol gebelerine göre daha yüksek üre, kreatinin ve ürik asit seviyelerine sahipti. Bu sonuçlar, preeklampside renal perfüzyonun azalması ve glomerüler filtrasyonun düşmesi sonucu oluşan renal disfonksiyonu göstermektedir. Ürik asit yüksekliği özellikle dikkat çekicidir; tarihsel olarak hiperürisemi preeklampsinin klasik bir laboratuvar bulgusudur ve böbrek filtrasyonunun azalmasının yanı sıra plasental iskemiye bağlı oksidatif stresin de bir göstergesi olabileceği düşünülür. Güncel çalışmalar, preeklampside yükselen ürik asit düzeylerinin oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (92). Hatta ürik asidin yalnızca bir sonuç değil, preeklampsi patogenezinde aktif rol oynayan bir katkı olabileceği ileri sürülmektedir (Arias-Sánchez ve ark., 2023)(92). Bizim preeklampsi olgularımızda da kontrol grubuna göre anlamlı hiperürisemi saptanmıştır. Erken ve geç preeklampsi grupları arasında ürik asit düzeyleri benzer olsa da, literatürde erken başlangıçlı olgularda ürik asit artışının daha erken haftalarda başladığı, geç olgularda ise genellikle gebeliğin ilerleyen haftalarında yükseldiği bildirilmektedir (93). Corominas ve arkadaşlarının (2022) çalışmasında, <34 haftada preeklampsi gelişenlerde gebeliğin 20. haftasından itibaren serum ürik asitte belirgin artış gözlenirken, ≥34 hafta preeklampsi (fakat IUGR eşlik etmeyen) olgularda ürik asitin ancak 30. hafta sonrasında yükseldiği belirtilmiştir (89). Bu

bilgiler ışığında, çalışmamızdaki geç preeklampsi olgularında da doğuma yakın dönemde hiperürisemi gelişmiş olabileceği ve sonuçta ölçüm anında erken preeklampsi grubu ile benzer seviyelere ulaştığı düşünülebilir. Öte yandan, kreatinin ve üre düzeylerindeki yükseliş de preeklampside glomerül endotelinde hasar ve filtrasyon azalmasına bağlıdır. Çalışmamızda ortalama kreatinin preeklampsi gruplarında ~0.65 mg/dL civarında iken, kontrolde ~0.52 mg/dL idi; üre de benzer şekilde preeklampside ~23-24 mg/dL, kontrolde ~15 mg/dL olarak bulundu. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olup, preeklampsiye bağlı böbrek perfüzyon bozulmasını ortaya koymaktadır. Erken vs geç preeklampsi arasında belirgin fark olmaması, her iki grubun da tanı anındaki hastalık şiddetinin benzer olmasından kaynaklanabilir. Ancak literatürde, çok ileri gebelik haftalarında ortaya çıkan preeklampsinin (geç form) böbrek fonksiyon bozukluğu yapma eğiliminin genelde daha hafif olduğu, erken başlangıçlı ağır formlarda ise oligüri ve ciddi kreatinin yükselişine rastlanabildiği bildirilmiştir (Özcan ve ark., 2019). Bizim çalışmamızda olguların önemli bir kısmı yönetim aşamasında olduğundan ve böbrek yetmezliği gelişmeden doğum gerçekleştirildiğinden, kreatinin değerleri ciddi yüksek değerlere ulaşmamıştır; ancak gruplar arası farkın bulunması dahi preeklampsinin böbrek fonksiyonlarını etkilediğini göstermeye yetmektedir.

Çalışmamızda ayrıca preeklampsi ile ilişkisinin olabileceği öngörülen serum MIOX düzeylerini de inceledik. MIOX enzimi, miyoinositol metabolizmasında görev alan ve böbrek tübüllerinde eksprese edilen bir enzimdir. Literatürde MIOX'un diyabet patofizyolojisi ve oksidatif stresle ilişkisi üzerine bazı çalışmalar bulunmakla birlikte, preeklampsideki rolü henüz netleşmemiştir. Özellikle gestasyonel diyabette MIOX seviyelerinin yükseldiği ve insülin direnci ile bağlantılı olabileceği rapor edilmiştir (Kısa ve ark., 2022)(82). Preeeklampside de insülin direnci ve endotel disfonksiyonu önemli mekanizmalar olduğundan, MIOX'un bu hastalıkta artış gösterip göstermeyeceğini araştırdık. Ancak çalışmamızda serum MIOX düzeyleri açısından kontrol, erken preeklampsi ve geç preeklampsi grupları arasında anlamlı bir fark bulamadık ($p>0,05$). Her üç grupta da MIOX seviyeleri geniş bir dağılım göstermekteydi ve ortalamalar arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu. Bu sonuç, MIOX'un preeklampsi patofizyolojisinde belirgin bir rol oynamayabileceğini veya en azından serum düzeylerinin hastalık varlığından etkilenmediğini düşündürmektedir.

MIOX enziminin aktivitesi belki böbrek dokusunda veya idrarda farklılık gösterebilir; nitekim hayvan modellerinde preeklampsi benzeri tablolarda böbrek MIOX ekspresyonunda değişiklikler rapor edilmiştir (literatürde sınırlı olsa da). Ancak bizim insan serumunda yaptığımız ölçümlerde bir fark saptanmamıştır. Bu bulguya dair literatürde doğrudan bir karşılaştırma noktası bulmak zordur, zira preeklampsi özelinde MIOX inceleyen çalışma sayısı yok denecek kadar azdır. Yine de, elde ettiğimiz negatif sonuç bilimsel açıdan değerlidir: Preeeklampsi hastalarında MIOX seviyelerinin normal gebelere göre artmadığını göstererek, bu molekülün biyobelirteç olarak kullanışlı olmayabileceğine işaret etmektedir. İleride daha geniş olgu sayısıyla ve belki idrar MIOX atılımını da içerecek şekilde yapılacak çalışmalar, preeklampside MIOX'un konumunu daha iyi aydınlatabilir. Şu anki verilerimize göre, MIOX yerine sFlt-1, PlGF gibi anjiyojenik faktörlerin oranları preeklampsi tespit ve ayırıcı tanısında daha önemli görünmektedir (70).

Çalışmamızda serum MIOX düzeylerinin kontrol, erken preeklampsi ve geç preeklampsi grupları arasında anlamlı farklılık göstermemesi, yukarıda özetlenen mekanizmalar çerçevesinde birkaç şekilde yorumlanabilir. İlk olarak, MIOX'un temel olarak renal tubuler hücre hasarını yansıtan bir enzim olması ve preeklampsi olgularımızda belirgin akut böbrek hasarının gelişmemiş olması muhtemeldir. Örneklemimizde üre ve kreatinin düzeylerinin preeklampsili gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olmasına rağmen, bu artışların çoğunlukla referans aralıklarının üst sınırına yakın, subklinik düzeyde kaldığı görülmektedir. Bu tablo, böbrek fonksiyonlarında hafif–orta derecede bir etkilenime işaret etmekte, ancak AKI çalışmalarında tanımlanan belirgin tubuler hasarın söz konusu olmadığını düşündürmektedir (94)

İkinci olarak, erken ve geç başlangıçlı preeklampsinin heterojen patofizyolojisi, böbrek mikrosirkülasyonuna ve tubuler strese yansıyan etkileri farklılaştırabilir. Erken başlangıçlı preeklampside belirgin plasental hipoperfüzyon ve sistemik endotel disfonksiyonu varken, geç başlangıçlı olgularda maternal obezite, insülin direnci ve kardiyometabolik yük daha ön plandadır (88). Bu farklı mekanizmalar, MIOX düzeylerini farklı yönlerde etkileyebilir ve grup ortalamalarında anlamlı fark oluşmamasına neden olabilir. Üçüncü olarak, MIOX'un yalnızca tek bir

zaman noktasında ölçülmüş olması, olası erken pik ya da dalgalanmaların yakalanamamasına yol açmış olabilir. Preeklampsinin de dinamik bir süreç olduğu düşünüldüğünde, tek zamanlı ölçümün bu dalgalanmaları yansıtması zor olabilir. Son olarak, MIOX'un özellikle kontrol grubunda yüksek standart sapma ile seyretmesi (32.3±24.5 ng/mL) biyolojik varyabilitenin fazla olduğunu göstermekte, bu da küçük–orta büyüklükteki farkların saptanması için daha büyük örneklemler gerektirmektedir.

Tüm bu nedenlerle, çalışmamızın serum MIOX düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark göstermemesi, MIOX'un preeklampside serum biyobelirteci olarak güçlü bir performans sergilemediğini düşündürmektedir.

Fetal etkilenme ve Doppler ultrason bulguları açısından bakıldığında, çalışmamız bazı beklenmedik sonuçlar ortaya koydu. IUGR, erken başlangıçlı preeklampsi grubunda kontrol ve geç preeklampsi gruplarına kıyasla belirgin derecede daha sık görüldü ($p<0,05$). Erken preeklampsi olgularımızın %60'ında bebekler gebelik haftasına göre küçük (<10 persentil) iken, geç preeklampside bu oran %32 civarında kaldı; kontrol grubumuzdaki bebeklerin tümü ise beklenen ağırlık aralığındaydı (IUGR yok). Ayrıca erken preeklampsi grubunda, geç preeklampsiye göre <3. persentilde ciddi IUGR oranı daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Bu bulgu, erken başlangıçlı preeklampsinin plasental yetersizlik ve fetal büyüme geriliği ile yakından ilişkili olduğunu bir kez daha göstermektedir. Örneğin geniş bir vaka serisinde erken preeklampsi olgularında IUGR insidansının %18,4 ile geç preeklampsiye göre anlamlı derecede yüksek olduğu (%14,0; $p=0,001$) rapor edilmiştir (95). Bizim çalışmamızdaki oranlar bu literatür verilerinden bile yüksektir; bunun sebebi çalışmamızın bir üçüncü basamak merkezde yapılmış olması ve erken preeklampsi grubumuzda oldukça ciddi olguların bulunması olabilir. Bu ciddi olguların önemli bir kısmında bebeklerde ciddi IUGR geliştiğini görmekteyiz. Erken preeklampsideki IUGR sıklığı, bu hastalığın temelinde yatan plasental implantasyon kusuru ve plasental yetmezliği yansıtmaktadır. Öte yandan, geç başlangıçlı preeklampsi daha çok maternal faktörlerle (ör. metabolik sendrom, vasküler direnç artışı) ilişkili olduğundan, plasental perfüzyon ciddi şekilde bozulmayabilir ve fetal büyüme çoğu olguda korunur. Bizim bulgularımız da bu konsepti desteklemektedir; geç preeklampsi grubunda IUGR

görülme oranı, erken gruba göre bariz düşüktü ve çoğu bebek gebelik yaşına uygun büyüklükteydi.

Bu noktada doppler ultrasonografi bulguları tartışmaya değerdir. Teorik olarak, erken preeklampsi olgularında uteroplasental akım bozukluğuna bağlı uterin arterlerde yüksek direnç, umbilikal arterde artmış pulsatilite indeksi (PI) ve fetal serebral dolaşımda "beyin koruyucu etki"ye bağlı olarak MCA'de azalmış direnç beklenebilir. Geç preeklampside ise Doppler bulguları çoğunlukla normal sınırlarda olabilir, çünkü plasental yetmezlik daha az belirgindir. Ancak çalışmamızda ölçülen umb A PI, her iki uterin arter PI ve MCA PI değerleri açısından kontrol, erken preeklampsi ve geç preeklampsi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edemedik ($p>0,05$). Tüm gruplarda ortalama Doppler indeksleri benzer düzeydeydi. Bu şaşırtıcı bir sonuçtur, çünkü literatürde erken başlangıçlı preeklampsi vakalarının neredeyse tamamında uterin arter Doppler akımlarının bozulduğu, buna karşın geç preeklampside olguların yarıdan azında anormal uterin arter Doppler saptandığı bildirilmektedir (96). Örneğin, Melchiorre ve ark.'nın değerlendirmelerine göre erken preeklampsi/IUGR vakalarının hemen hepsinde 20-24. haftalardaki uterin arter Doppler taramasında yüksek direnç (notch vb.) bulunurken, geç preeklampsi vakalarının >%50'sinde Doppler taraması normaldir. Örneklem büyüklüğümüz sınırlı olduğundan Doppler parametrelerindeki ince farklılıkları saptayacak istatistiksel güç olmayabilir. Bizim bulgularımızda istatistiksel fark olmamakla birlikte, sayısal olarak erken preeklampsi grubunda ortalama uterin arter PI değeri kontrol ve geç gruplarından hafif yüksekti (Ortalama uterin arter PI: erken ~1.58, kontrol ~1.42, geç ~1.38). Bu trend, örneklem büyüklüğü artırıldığında anlamlı hale gelebilirdi. Sonuç olarak, Doppler değerlendirmesi preeklampsi yönetiminde değerli bir araçtır ve özellikle erken başlangıçlı olgularda fetal risk stratifikasyonunda kullanılır; ancak bizim çalışmamızda gruplar bazında fark saptanmaması, preeklampsinin heterojen doğasına ve metodolojik sınırlılıklara bağlanabilir.

Bu çalışmanın güçlü yönleri arasında preeklampsinin erken ve geç başlangıçlı alt tiplerinin ayrı gruplar hâlinde değerlendirilmiş olması, tüm biyokimyasal ölçümlerin aynı laboratuvarda standart yöntemlerle yapılması ve uygun istatistiksel testlerin kullanılması sayılabilir.

Ayrıca preeklampsinin bilinen biyokimyasal yansımalarının (LDH, ürik asit, karaciğer enzimleri, proteinüri, IUGR) çalışmamızda da beklenen yönde ve anlamlı olarak gösterilmiş olması, MIOX bulgusunun "yanlış negatif"ten ziyade biyolojik olarak tutarlı bir sonuç olabileceğini desteklemektedir. Buna karşın, örneklem büyüklüğünün MIOX gibi yüksek biyolojik varyansa sahip bir enzim için sınırlı kalması, MIOX'un yalnızca tek bir zaman noktasında ölçülmüş olması, MIOX için gebelik haftasına özgü referans aralıklarının bulunmaması ve renal fonksiyonlardaki subklinik farklılıkların tam olarak ayrıştırılamaması çalışmanın başlıca kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak, çalışmamız serum MIOX düzeylerinin preeklampsili gebelerle sağlıklı gebeler arasında ve erken–geç başlangıçlı preeklampsi alt tipleri arasında anlamlı fark göstermediğini ortaya koymuştur. Bu bulgu, MIOX'un maternal serumda preeklampsi için bağımsız ve güçlü bir biyobelirteç olarak kullanım potansiyelinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. MIOX'un böbreğe özgü bir enzim olması ve literatürde özellikle AKI ve diyabetik nefropati ile ilişkilendirilmesi nedeniyle, preeklampsideki rolünün daha çok eşlik eden belirgin böbrek hasarı olan olgularla sınırlı kalabileceği değerlendirilmektedir (7). Gelecekte planlanacak çalışmalarda; ağır preeklampsi, HELLP sendromu ve AKI gelişen preeklampsi olgularında serum ve idrar MIOX düzeylerinin seri ölçümlerle değerlendirilmesi, MIOX'un bu hasta grubundaki tanısal ve prognostik değerini daha iyi ortaya koyabilir. Ayrıca MIOX'un tek başına değil, sFlt-1/PlGF oranı, LDH, ürik asit ve yeni geliştirilen çoklu biyobelirteç panelleriyle birlikte yer aldığı kombine modellerdeki performansının incelenmesi, preeklampsinin erken tanısı ve risk sınıflaması açısından daha anlamlı sonuçlar sağlayabilir.

# 6. SONUÇ

Bu çalışmada, erken ve geç başlangıçlı preeklampsi tanısı almış gebeler ile sağlıklı gebeler arasında maternal serumdaki MIOX düzeyleri karşılaştırılmış, serum MIOX düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu, MIOX'un preeklampsinin tanı sürecinde veya klinik alt tiplerinin ayırt edilmesinde tek başına belirleyici bir biyobelirteç olmayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, geç preeklampsi grubunda BMI ve gebelik haftası, erken preeklampsi grubunda ise prodromal semptom, şiddetli preeklampsi ve IUGR oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür.

Literatürde MIOX enziminin oksidatif stres, glukoz metabolizması ve böbrek fonksiyonlarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Preeklampsinin patofizyolojisinde de oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı göz önünde bulundurulduğunda, MIOX'un bu hastalıkla dolaylı bağlantıları olabileceği düşünülmektedir. Ancak mevcut çalışmada MIOX düzeylerinde anlamlı bir değişim izlenmemiştir. Bu nedenle, MIOX'un preeklampsi ile ilişkisini daha derinlemesine değerlendirebilmek için daha geniş örneklem gruplarıyla ve longitudinal tasarımla yürütülecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu bulgular ışığında, preeklampsinin erken tanı ve risk sınıflandırmasında yalnızca tek bir biyobelirteç yerine çok parametreli yaklaşımların benimsenmesi gerektiği anlaşılmaktadır. MIOX'un potansiyel rolü, diğer biyobelirteçlerle birlikte değerlendirildiğinde, gelecekte daha kapsamlı bir perspektif sunabilir.

# 7. KAYNAKLAR


1. Brown MA; Magee LA; Kenny LC; et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations. Hypertension. 2018;72(1):24-43.

2. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Semin Perinatol. 2009;33(3):130-7.

3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstet Gynecol. 2020;135(6):e237-60.

4. Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. Obstet Gynecol Surv. 2011;66(8):497-506.

5. Teka H, Yemane A, Abraha HE. Clinical presentation, maternal-fetal, and neonatal outcomes of early- vs late-onset preeclampsia–eclampsia syndrome. PLoS One. 2023;18(2):e0281952.

6. Staff AC; Redman CWG; Williams D; Leeson P; Moe K; Thilaganathan B. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(2S):S940-66.

7. Han S, Zhang M, Yang H, Yang H, Tang Y, Li W, vd. Myo-Inositol Oxygenase (MIOX): A Pivotal Regulator and Therapeutic Target in Multiple Diseases. Curr Issues Mol Biol. 11 Eylül 2025;47(9):745.

8. Redman CWG, Staff AC. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. Am J Obstet Gynecol. 01 Ekim 2015;213(4):S9.e1-S9.e4.

9. American College of Obstetricians and Gynecologists C on PBO. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstet Gynecol. 2019;133(1):e1-25.

10. American College of Obstetricians and Gynecologists C on PBO. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2019;133(1):e26-50.

11. World Health Organization. Pre-eclampsia [İnternet]. Geneva: World Health Organization; 2025 [a.yer 29 Haziran 2025]. Erişim adresi: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pre-eclampsia

12. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, vd. Pre-eclampsia. Nat Rev Primer. 2023;9(1):8.

13. Torres-Torres J, Espino-y-Sosa S, Martinez-Portilla R, Borboa-Olivares H, Estrada-Gutierrez G, Acevedo-Gallegos S. A narrative review on the pathophysiology of preeclampsia. Int J Mol Sci. 2024;25(14):7569.

14. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: maternal systemic vascular disorder caused by generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors. Int J Mol Sci. 2019;20(17):4246.

15. Mannaerts D, Faes E, Cos P, Briedé JJ, Gyselaers W, Cornette J. Oxidative stress in placental diseases: a review. Oxid Med Cell Longev. 2021;2410250.

16. Freedman AA, Suresh S, Ernst LM. Patterns of placental pathology associated with preeclampsia. Placenta. 2023;139:85-91.

17. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. BMJ. 2019;366:l2381.

18. Hawfield A, Freedman B. Pre-eclampsia: the pivotal role of the placenta in its pathophysiology and markers for early detection. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2008;2(4):285-300.

19. Moffett A, Colucci F. Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface. J Clin Invest. 2014;124(5):1872-9.

20. Myatt L, Roberts J. Preeclampsia: Syndrome or disease? Curr Hypertens Rep. 2015;17(11):83-83.

21. Kenny LC; Kell DB. Immunological tolerance, pregnancy, and preeclampsia: the roles of semen microbes and the father. Front Med Lausanne. 2018;4:239.

22. Aisagbonhi O; Morris GP. Human leukocyte antigens in pregnancy and preeclampsia. Front Genet. 2022;13:884275.

23. Wei X; Yang X. The central role of natural killer cells in preeclampsia. Front Immunol. 2023;14:1009867.

24. Collier AY; Smith LA; Karumanchi SA. Review of the immune mechanisms of preeclampsia and the potential of immune modulating therapy. Hum Immunol. 2021;82(5):362-70.

25. Ssengonzi RW Y; Maeda Smithies, N; Li, F. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in preeclampsia: an update. J Pregnancy Child Health. 2024;6:121.

26. Shabani MI M; Kashnian, M; Khazaei Monfared, Y. Comparation of nitric oxide and prostanoids between preeclampsia and normal pregnant women. J Biochem Tech. 2018;6(Suppl 2):170-4.

27. Jena MS NR; Petitt, M; Maulik, D; Nayak, NR. Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta. Biomolecules. 2020;10(6):953.

28. Tomimatsu TM K; Endo, M; Kumasawa, K; Kimura, T. Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction. Hypertens Res. 2017;40(4):305-10.

29. Abdon N. Association Between Factor V Leiden Mutation and Preeclampsia: A Meta-analysis. Med Kaunas. 2025;61(1):22.

30. Häivä-Mällinen L. Candidate Gene Studies in Preeclampsia: MTHFR and HLA Variants. Am J Hum Genet. 2003;73(5):1252.

31. Akin D, Çekin A. STOX1 Mutations and Placental Dysfunction in Preeclampsia. Gene. 2024;890:147258.

32. Silasi M. Trisomy 13 and Increased sFlt-1 Expression in Preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2011;205(3):237.e1.

33. Meng Y. Epigenetic Regulation in Preeclampsia: DNA Methylation Patterns in the Placenta. Front Cell Dev Biol. 2024;12:112233.

34. Ananth CV; Keyes KM; Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980–2010: age–period–cohort analysis. BMJ. 2013;347:f6564.

35. Abalos E; Cuesta C; Grosso AL; Chou D; Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;170(1):1-7.

36. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 222: Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstet Gynecol. 2020;135(6):e237-60.

37. Bilano VL; Ota E; Ganchimeg T; Mori R; Souza JP. Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9(5):e97190.

38. Kornfield SL; Srinivas SK. Assisted reproductive technology and risk of preeclampsia: moving beyond association to causation. BJOG. 2023;130(5):471-2.

39. 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.

40. Rana S; Lemoine E; Granger JP; Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. Circ Res. 2019;124(7):1094-112.

41. Magee LA; Sharma S; Nathan HL; et al. Management of hypertension in pregnancy. BMJ. 2022;378:e069217.

42. Mol BW; Roberts CT; Thangaratinam S; Magee LA; de Groot CJM; Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. Lancet. 2016;387(10022):999-1011.

43. Duley L; Meher S; Abalos E. Management of pre-eclampsia. BMJ. 2006;332:463-8.

44. Altman D; Carroli G; Duley L; Farrell B; Moodley J; Neilson J; et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial. Lancet. 2002;359(9321):1877-90.

45. von Dadelszen P; Payne B; Li J; et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia. BMJ. 2011;344:e4439.

46. Thangaratinam S; Coomarasamy A; Brown J; et al. Prediction and primary prevention of pre-eclampsia. BMJ. 2011;342:d1428.

47. Gillon TE; Pels A; von Dadelszen P; et al. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. PLoS One. 2014;9(12):e113715.

48. Beharier O; Kovo M; Garmi G; et al. Timing of delivery in preeclampsia. Obstet Gynecol Surv. 2016;71(9):558-65.

49. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol. 2003;102:181-92.

50. Steegers EA; von Dadelszen P; Duvekot JJ; Pijnenborg R. Pre-eclampsia. Lancet. 2010;376(9741):631-44.

51. Gillon TE; Redman CW. Hypertensive disorders of pregnancy and the cardiovascular system. Curr Hypertens Rep. 2012;14(6):456-62.

52. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. Hypertension. 2018;72(1):24-43.

53. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. World Health Organ. 2011;

54. Easter SR; Robinson JN. Blood pressure measurement and monitoring during pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2012;55(3):734-48.

55. Langen ES; Sibai BM. The management of postpartum hypertension. Am J Obstet Gynecol. 2011;205(6):513.e1-513.e4.

56. Bramham K; Briley AL; Seed PT; Poston L; Shennan AH. Adverse maternal and perinatal outcomes in women with previous preeclampsia: a prospective study. Am J Obstet Gynecol. 2011;204(6):512.e1-512.e9.

57. Henderson JT; Vesco KK; Senger CA. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality. AHRQ Evid Synth. 2021;205.

58. Rolnik DL; Wright D; Poon LC. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm pre-eclampsia. N Engl J Med. 2017;377(7):613-22.

59. World Health Organization. Calcium supplementation during pregnancy for preventing pre-eclampsia and its complications. WHO; 2023.

60. Rumbold A; Ota E; Nagata C. Vitamin C supplementation in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(9):CD004072.

61. Conde-Agudelo A; Romero R. Vitamin E supplementation during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(1):31-44.

62. Moghib K; Ghanm TI; Abunamoos A. Efficacy of vitamin D supplementation on the incidence of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2024;24:852.

63. de Araújo CAL; Oliveira LS; Gusmão IMB. Magnesium supplementation and preeclampsia in low-income pregnant women – a randomized double-blind clinical trial. BMC Pregnancy Childbirth. 2020;20:208.

64. Bakouei F; Agajani Delavar M; Mashayekh-Amiri S. Efficacy of n-3 fatty acids supplementation on the prevention of pregnancy induced-hypertension or preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. Taiwan J Obstet Gynecol. 2020;59(1):8-15.

65. Wolferz R; Fotoohi M; Spiess S. Does exercise during pregnancy decrease the risk of developing hypertensive disorders of pregnancy? Am Fam Physician. 2022;106(1):87-8.

66. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (NG133). London: NICE; 2019.

67. Magee LA; Sharma S; Nathan HL. The FIGO textbook of pregnancy hypertension. London: The Global Library of Women's Medicine; 2021.

68. Makama M; McDougall AR; Cao J. L-Arginine and L-Citrulline for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. BJOG. 2025;132(6):698-708.

69. Wright DS A; Akolekar, R; Poon, LC; Nicolaides, KH. Competing Risks Model in Screening for Preeclampsia by Maternal Factors and Biomarkers at 11–13 Weeks' Gestation. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(1):62.e1-62.e10.

70. Tomkiewicz J, Darmochwał-Kolarz DA. Biomarkers for Early Prediction and Management of Preeclampsia: A Comprehensive Review. Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res. 23 Mayıs 2024;30:e944104.

71. Shajihan A, Honigberg MC, Saad A, Scott NS, Powell-Wiley TM, Sharma G. Is it Time for Precision Screening in Preeclampsia? JACC Adv. 11 Şubat 2025;4(3):101585.

72. Wu Y, Liu Y, Ding Y. Predictive Performance of Placental Protein 13 for Screening Preeclampsia in the First Trimester: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med. 19 Kasım 2021;8:756383.

73. Giannakou K. Prediction of pre-eclampsia. Obstet Med. Aralık 2021;14(4):220-4.

74. Caro HN. Insulin mediators in man: effects of glucose ingestion and insulin resistance. Diabetologia. 1997;40:557-63.

75. Kunjara S; Greenbaum AL; Wang DY. Inositol phosphoglycans and signal transduction systems in pregnancy in preeclampsia and diabetes. Mol Genet Metab. 2000;69(2):144-58.

76. Clements RS Jr; Darnell B. Myo-inositol content of common foods: development of a high-myo-inositol diet. Am J Clin Nutr. 1980;33(9):1954-67.

77. D'Anna R; Di Benedetto A; Rizzo P. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women. Gynecol Endocrinol. 2012;28(6):440-2.

78. Mertoğlu C; Günay M; Gül V. Does myo-inositol oxygenase play a role in the etiology of polycystic ovarian syndrome? Gynecol Endocrinol. 2018;34(5):418-21.

79. Costantino D; Minozzi G; Minozzi E; Guaraldi C. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2009;13(2):105-10.

80. Ikezaki H, Furusyo N, Okada K, Ihara T, Hayashi T, Ogawa E, vd. The utility of urinary myo-inositol as a marker of glucose intolerance. Diabetes Res Clin Pract. Ocak 2014;103(1):88-96.

81. Farren M, Daly N, McKeating A, Kinsley B, Turner MJ, Daly S. The Prevention of Gestational Diabetes Mellitus With Antenatal Oral Inositol Supplementation: A Randomized Controlled Trial. Diabetes Care. Haziran 2017;40(6):759-63.

82. Kısa B, Sert UY, Celik HK, Candar T, Erol Koç EM, Taşcı Y, vd. Myo-inositol oxygenese activity in second trimester of pregnancy: altered myoinositol catabolism in gestational diabetes mellitus. Arch Physiol Biochem. Ağustos 2022;128(4):910-3.

83. Gao P, Xu B, Song P, Zhu X, Yuan S, Kanwar YS, vd. The Kidney Specific Protein myo-Inositol Oxygenase, a Potential Biomarker for Diabetic Nephropathy. Kidney Blood Press Res. 2018;43(6):1772-85.

84. Sharma I, Deng F, Liao Y, Kanwar YS. Myo-inositol Oxygenase (MIOX) Overexpression Drives the Progression of Renal Tubulointerstitial Injury in Diabetes. Diabetes. Haziran 2020;69(6):1248-63.

85. Scioscia M. D-chiro inositol phosphoglycans in preeclampsia: Where are we, where are we going? J Reprod Immunol. Kasım 2017;124:1-7.

86. Greff D, Váncsa S, Váradi A, Szinte J, Park S, Hegyi P, vd. Myoinositols Prevent Gestational Diabetes Mellitus and Related Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrients. 30 Eylül 2023;15(19):4224.

87. Zhou W, Yu C, Long Y. Myo-inositol oxygenase (MIOX) accelerated inflammation in the model of infection-induced cardiac dysfunction by NLRP3 inflammasome. Immun Inflamm Dis. Mayıs 2023;11(5):e829.

88. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. Hypertens Dallas Tex 1979. Kasım 2008;52(5):873-80.

89. Aksornphusitaphong A, Phupong V. Risk factors of early and late onset pre-eclampsia. J Obstet Gynaecol Res. Mart 2013;39(3):627-31.

90. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. Am J Obstet Gynecol. Aralık 2013;209(6):544.e1-544.e12.

91. Hammoud GM, Ibdah JA. Preeclampsia-induced Liver Dysfunction, HELLP syndrome, and acute fatty liver of pregnancy. Clin Liver Dis. 26 Eylül 2014;4(3):69-73.

92. Arias-Sánchez C, Pérez-Olmos A, Reverte V, Hernández I, Cuevas S, Llinás MT, vd. Uric Acid and Preeclampsia: Pathophysiological Interactions and the Emerging Role of Inflammasome Activation. Antioxidants [Internet]. 29 Temmuz 2025 [a.yer 17 Kasım 2025];14(8). Erişim adresi: https://www.mdpi.com/2076-3921/14/8/928

93. Corominas AI, Medina Y, Balconi S, Casale R, Farina M, Martínez N, vd. Assessing the Role of Uric Acid as a Predictor of Preeclampsia. Front Physiol [Internet]. 13 Ocak 2022 [a.yer 17 Kasım 2025];12. Erişim adresi: https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2021.785219/full

94. Mertoglu C, Gunay M, Gurel A, Gungor M. Myo–inositol Oxygenase as a Novel Marker in the Diagnosis of Acute Kidney Injury. J Med Biochem. 01 Ocak 2018;37(1):1-6.

95. Zhu YC, Lin L, Li BY, Li XT, Chen DJ, Zhao XL, vd. Incidence and Clinical Features of Fetal Growth Restriction in 4 451 Women with Hypertensive Disorders of Pregnancy. Matern-Fetal Med. Ekim 2020;2(4):207.

96. Crispi F, Llurba E, Domínguez C, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;31(3):303-9.