T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
BAŞAKŞEHİR ÇAM VESAKURA ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREEKLAMPSİ TANILI GEBELERDE MATERNAL VASKÜLER ADEZYON PROTEİNİ 1 (VAP1) DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Gülçin Şeyda Ağsakal

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İstanbul/2023





T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
BAŞAKŞEHİR ÇAM VESAKURA ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREEKLAMPSİ TANILI GEBELERDE MATERNAL VASKÜLER ADEZYON PROTEİNİ 1 (VAP1) DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Gülçin Şeyda Ağsakal

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Hakan Erenel

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İstanbul/2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgisi ve deneyimleriyle bize yol gösteren, hekimliğe verdiği değer ile örnek olan, bizlere akademik bir düzen ve çalışma ortamı sağlayan değerli eğitim sorumlumuz ve abimiz Doç. Dr. İbrahim Polat'a

Asistanlık hayatım boyunca tecrübesi ve bilgisi ile bana yol gösteren, cerrahi nosyon kazanmamı sağlayan, bizi sabırlı bir şekilde eğiten ve bize hem hoca hem abla olan Doç. Dr. Berna Aslan Çetin'e

Tez hazırlamamda büyük emeği olan, perinatolojiyi bana sevdiren ve her zaman bize destek olan değerli hocam Doç. Dr. Hakan Erenel'e

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle daima yanımda olan değerli hocalarım Prof. Dr. İsmet ALKIŞ, Prof. Dr. Banu Pakizer KILIÇOĞLU DANE, Doç. Dr. Burak YÜCEL, Doç., Dr. Nilüfer ÇETİNKAYA KOCADAL, Doç. Dr. Barış KAYA, Doç. Dr. Sema Süzen Çaypınar, Doç. Dr. İlkbal TEMEL YÜKSEL ve tüm uzman abi ve ablalarıma,

Kadın hastalıkları ve doğum kliniğindeki eğitim sürecimde birlikte çalışmaktan daima mutluluk duyduğum, beni destekleyen ve katkı sağlayan çok değerli meslektaşlarım asistan hekim arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda ve destekçim olan, beni bugünlere getiren, benim için her türlü fedakarlığı yapan bir tanecik annem Türkan AĞSAKAL'a ve canım babam Celal AĞSAKAL'a, doğduğum günden beri elimi hiç bırakmayan, hep yanımda olan canım ablam Zuhal Ağsakal TAŞKIRAN'a ve hayatımı güzelleştiren biricik yeğenim Defne TAŞKIRAN'a

Teşekkürlerimi sunmaktan onur ve mutluluk duyarım.

Dr. Gülçin Şeyda AĞSAKAL – Aralık 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

KISALTMALAR iii

TABLO DİZİNİ iv

ŞEKİL DİZİNİ v

ÖZET vi

ABSTRACT viii

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

1.1. PREEKLAMPSİ 3

1.1.1. Tanım ve Sınıflandırma 3

1.1.2. VASKÜLER ADHEZYON PROTEİNİ 1 (VAP-1) 19

GEREÇ VE YÖNTEM 22

1.2. ÖRNEKLEM HESABI VE İSTATİKSEL ANALİZ 23

BULGULAR 25

TARTIŞMA 30

SONUÇ 32

KAYNAKÇA 33

KISALTMALAR

ACOG : Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği

VAP1 : Vasküler Adhezyon Proteini 1

DKB : Diyastolik Kan Basıncı

SKB : Sistolik Kan Basıncı

AST : Aspartat Aminotransferaz

ALT : Alanin Aminotransferaz

TİT : Tam İdrar Tahlili

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

GDM : Gestasyonel Diyabetes Mellitus

SAİP : Saatlik İdrarda Protein

Prt : Protein

Kre : Kreatinin

PRES : Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu

APGAR : Activity, Pulse, Grimace, Appereance, Respiration

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Preeklampsili Gebelerde Fetal, Maternal ve Neonatal Riskler

Tablo 2. Preeklampsi profilaksisi için düşük doz aspirin kullanımı önerilen durumlar

Tablo 3. Gebelik ve emzirme döneminde kullanılan antihipertansif ilaçlar

Tablo 4. Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı

Tablo 5. Yenidoğana İlişkin APGAR Skorlarının Dağılımı

Tablo 6. Hastaların Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı

Tablo 7. Hasta Gruplarına Göre Bebeklerinin APGAR Skorlarının Dağılımı

Tablo 8. Hasta Gruplarına Göre Demografik ve Klinik Bulguların Dağılımı

Tablo 9. Hasta Gruplarına Göre Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Preeklampsi maternal mortaliteyi arttıran gebeliğin ciddi bir multisistematik hastalığıdır.

Şekil 2. Preeklampsi neredeyse tüm organlara etki eden multisistematik bir hastalıktır.

Şekil 3. Preeklampsi etiyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da bununla ilgili birçok teori bulunmaktadır (44).

Şekil 4. VAP-1 adhesion moleküllerinin endotel tabakasında ekspresyonunu düzenler (48)

Şekil 5. VAP-1 spiral arteriyolleri çevreleyen perisitleri yapısal olarak eksprese eder (17)

ÖZET

Amaç: Bu araştırma preeklampsi tanılı gebeler ile sağlıklı gebelerde maternal kanda Vascular Adhesion Protein 1 (VAP1) 'in düzeyinin karşılaştırılmasıyla, preeklampsi etiyopatogenezinde VAP1'in rolünü araştırmak amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmaya vaka grubu olarak, T.C. Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine Ekim 2023- Aralık 2023 tarihleri arasında başvuran 18-45 yaş arasındaki, klinik ve laboratuvar değerlendirme sonucu Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG) tanı kriterleri ile preeklampsi tanısı konan, 20-40. gebelik haftasındaki kadınlar araştırma grubuna dahil edilmiştir. Örneklem hesabına uygun vaka grubu için sosyodemografik özellikleri ve sağlık geçmişi benzer gebe kadınlar kontrol grubu olarak araştırmaya dahil edilmiştir. Araştırma verileri prospektif olarak toplanmıştır. Araştırmaya katılan gebelerin tamamının maternal kanda VAP1 düzeyi, tam kan sayımı, pıhtılaşma parametreleri, karaciğer fonksiyon testleri, gravida, parite, vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), gebelik haftası, doğum haftası, 1. ve 5. dakika APGAR skoru hesaplanmış, ve karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Preeklampsi hastalarında VAP1'in serum düzeyi (12,1±10,7) ng/ml kontrol grubundan (15,4±17,1) ng/ml anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,485). Preeklampsi grubundaki hastaların üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), tam idrar tahlilinde protein, spot idrarda protein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrar protein laboratuvar ölçümlerinin kontrol grubundaki hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (p<0,05). Gruplar arasında hemoglobin, hematokrit, INR, trombosit değeri iki grup arasında anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubundaki bebeklerin birinci ve beşinci dakika

APGAR skorlarının preeklampsi grubundaki bebeklerin skorlarından daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Hasta grupları arasında yaş, doğum haftası, doğum kilosu, gebelik sayısı(gravida), doğum sayısı(parite), sistolik ve diyastolik kan basınçlarında istatiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Kontrol ve preeklampsi grupları arasında vücut kitle indeksi (VKİ), sigara kullanım oranı gruplar arası farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Katılımcıların yaş ortalaması 29 ± 6 olarak, vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 32,8 ± 5,2 gebelik haftası ortalaması 34,1 ± 2,8 olarak bulundu. Tüm katılımcılar içinde sigara kullanımı %11,1 oranında (n=10), doğum haftaları 24-40 hafta arasında değişmekte olup ortalama 37 hafta olduğu görülmüştür.

Sonuç: Preeklampsi etiyopatogenezi ve patofizyolojisi henüz tam olarak netleştirilememiş gebeliğe ait hipertansiyon ve proteinürinin ile karakterize bir multisistemik hastalıktır. Anne ve yenidoğan mortalite ve morbiditesinin önde gelen nedenlerinden biridir. Bu nedenle hastalığın erken teşhis ve tedavisi son derece önemlidir. Henüz preeklampsi oluşmadan hastalığı ortaya koyan bir bulgu ve biyobelirteç bulunamamıştır. Çalışmamızda maternal serumda VAP1 düzeyinin, preeklampsi patojeninizde rolü olup olmadığı araştırılmıştır. Maternal serum VAP1 düzeylerinde preeklampsi tanılı gebeler ile sağlıklı gebeler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Vasküler adezyon proteini 1, preeklampsi, gebelik

ABSTRACT

Objective: This study was planned to investigate the role of VAP1 in the etiopathogenesis of preeclampsia by comparing the levels of Vascular Adhesion Protein 1 (VAP1) in maternal blood of pregnant women with preeclampsia and healthy pregnant women.

Materials and Methods: Women between the ages of 18 and 45 years who were admitted to the outpatient clinic of the Department of Obstetrics and Gynecology of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Turkey between October 2023 and December 2023, who were diagnosed with preeclampsia according to the diagnostic criteria of the American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) as a result of clinical and laboratory evaluation, and who were in the 20th-40th gestational week were included in the research group. Pregnant women with similar sociodemographic characteristics and health history were included in the study as a control group for the case group suitable for sampling calculation. Research data were collected prospectively. Maternal blood VAP1 level, complete blood count, coagulation parameters, liver function tests, gravidity, parity, body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), gestational age, gestational week, gestational age at delivery, 1st and 5th minute Apgar score were calculated and compared.

Results: The serum level of VAP1 in preeclampsia patients (12.1±10.7) ng/ml was not significantly different from the control group (15.4±17.1) ng/ml ($p=0.485$). Urea, creatinine, alanine aminotransferase (ALT), asparate aminotransferase (AST), protein in complete urinalysis, protein/creatinine ratio in spot urine, 24-hour urine protein laboratory measurements were higher in the preeclampsia group than in the control group ($p<0.05$). Hemoglobin, hematocrit, INR, platelet values did not differ

significantly ($p>0.05$) between the two groups. It was observed that the first and fifth minute APGAR scores of the babies in the control group were higher than the scores of the babies in the preeclampsia group ($p<0.05$). There were statistically significant differences between the patient groups in age, birth week, birth weight, number of pregnancies (gravida), number of births (parity), systolic and diastolic blood pressures ($p<0.05$). Body mass index (BMI) and smoking rate did not differ between the control and preeclampsia groups ($p>0.05$). The mean age of the participants was 29 ± 6 years, mean body mass index (BMI) was 32.8 ± 5.2 and mean gestational age was 34.1 ± 2.8 weeks. Among all participants, smoking was 11.1% (n=10) and the mean gestational age ranged between 24-40 weeks with a mean of 37 weeks.

Conclusion: Preeclampsia is a multisystemic disease characterized by gestational hypertension and proteinuria whose etiopathogenesis and pathophysiology have not yet been fully clarified. It is one of the leading causes of maternal and neonatal mortality and morbidity. Therefore, early diagnosis and treatment of the disease is extremely important. There are no findings and biomarkers that reveal the disease before preeclampsia occurs. In our study, we investigated whether maternal serum VAP1 levels play a role in the pathogenesis of preeclampsia. There was no significant difference in maternal serum VAP1 levels between pregnant women with preeclampsia and healthy pregnant women ($p<0.05$).

Keywords: vascular adhesion protein 1, preeclampsia, Pregnancy

GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm gebeliklerin %5-11'ini gebeliğin hipertansif hastalıkları oluşturmaktadır. Ayrıca preeklampsi tüm gebeliklerin %3-5'inde görülmektedir (1). Preeklampsi, 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan yüksek tansiyona eşlik eden proteinüri veya diğer son organ hasarı belirtileri ile birlikte görülen bir multisistemik hastalıktır (2). Anne ve yenidoğan morbidite ve mortalitesini arttıran en önemli gebelik komplikasyonlarından biridir (3,4).

Preeklampsinin etiyopatogenezi ile ilgili farklı teoriler bulunmaktadır ve yıllardır yapılan çalışmalara rağmen neden olan etken net olarak ortaya konulamamıştır. Bu nedenle preeklampsinin bilinen bir etkin tedavisi yoktur ve doğum tek tedavi yöntemidir (5).

Preeklampsinin etiyopatogenezi net olarak ortaya konulamamakla birlikte preeklampsi, patofizyolojik açıdan multifaktöriyeldir, bu nedenle preeklampsiye karşı koruyucu önlemlerin alınması ve tedavi edilmesi zorlaştırmaktadır (6). Preeklampsinin patogenezinde hem anormal plasentasyonu hem de maternal sistemik vasküler disfonksiyonu bulunur. Hastalığın meydana gelmesi için plasenta dokusu gereklidir, fetüs gerekli değildir. Plasenta oluşumu sırasında meydana gelen spiral arterlerde anormal şekillenmesi, trofoblastın defektif farklılaşması, oksidatif stres, plasental hipoperfüzyon ve iskemiye neden olan durumlar anormal plasentasyona neden olmaktadır. Bunlar dışında immunolojik faktörler, genetik faktörler, çevresel faktörler, enflamasyon, endotelyal disfonksiyon da preeklampsi patogenezinde yer almaktadır (7,8).

Gebeliğin hipertansif hastalıklarının gerçek sebebi tam olarak bilinmese de pek çok hipotez hastalığın sebebinin plasental yerleşim ve trofoblastik invazyondaki problemler olduğunu belirtmektedir (9,10). Preeklampsi, plasentadan kaynaklanan iki aşamalı bir hastalıktır. İlk evrede, spiral arterlerin kusurlu ekstravillöz sitotrofoblast invazyonu meydana gelir (11). Normal plasental implantasyon sırasında sitotrofoblastlar, fetusa beslenme sağlamak için fetal-maternal arayüzde vasküler sinüsler oluşturarak maternal uterin spiral arterlerine göç eder. Normal gelişen plasental implantasyonda bu invazyon spiral arterin derinliklerine ilerleyerek myometrium seviyesine kadar ilerler. Bu da maternal spiral arteriyollerin yüksek kapasitanslı, yüksek akışlı damarlara kapsamlı bir şekilde yeniden şekillenmesine yol açar (12,13).

Preeklampsi geliştirmeye yönelik plasentalarda, sitotrofoblastlar proliferatif epitelyal alt tipten invaziv endotelyal alt tipe dönüşemez ve bu da spiral arterin eksik yeniden şekillenmesine neden olur (14). Yetersiz spiral arterioler yeniden şekillenme, dar maternal damarlara ve rölatif plasental iskemiye yol açar (15). İkinci evrede, anne evresinde endotel disfonksiyonu, vazokonstriksiyon, pıhtılaşma kaskatının aktivasyonu ve kan basıncı ve hacim kontrolü kaybı meydana gelir. Artmış kılcal geçirgenliğin bir sonucu olarak hücre dışı sıvının interstisyel boşluğa hareketi nedeniyle plazma hacminde azalma meydana geldiği gösterilmiştir. Bu da organ kan akışını daha da tehlikeye atar. Koagülasyon kaskatının, özellikle de trombositlerin, aktivasyonu ile beraber eşlik eden mikrotrombüs oluşumunun perfüzyonu daha da tehlikeye attığı öne sürülmüştür (16).

Vasküler adezyon proteini-1 (VAP-1), inflamasyona bağlı bir adezyon molekülü ve immün hücre trafiğinde rol oynayan bir primer aminoksidazdır. Dokulara lökosit ekstravazasyonuna endotel hücreleri ve perisitler üzerinde eksprese edilen adezyon molekülleri aracılık eder. Perisitler, endometriyumunun anjiyogenezinde ve vaskülarizasyonunda önemli bir rol oynar.

Midluteal insan endometriyumundaki spiral arteriyolleri çevreleyen perisitlerin yapısal olarak VAP-1 eksprese ettiğini gösteren kaynaklar mevcut. VAP-1, ilk olarak bu perisitleri karakterize ediyor ve VAP-1'in yıkılması ile biyofiziksel özellikleri bozuluyor (kasılma, göç, yapışkanlık ve klonojenik kapasiteleri). Ayrıca, VAP-1 kaybının in vitro perisit-uterin doğal öldürücü hücre etkileşimlerini bozduğunu gözlemlenmiştir. VAP-1 endometriyal perisitlerin farklı biyofiziksel ve işlevsel özelliklere sahip bir hücre popülasyonunu temsil ediyor, aynı zamanda insan endometriyumunda doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin işe alımını düzenlemede önemli bir rol oynuyor (17).

Çalışmamız prospektif kohort çalışması olup, çalışmaya preeklampsi tanısı almış gebeler ve sağlıklı gebeler dahil edilmiştir. Maternal kanda VAP-1'in düzeyinin karşılaştırılmasıyla preeklampsi etiyopatogenezinde VAP-1'in rolünü araştırmak amacıyla planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1.1.PREEKLAMPSİ

1.1.1. Tanım ve Sınıflandırma

2.1.1.1 Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları

Hipertansiyon, en az dört saat arayla iki ardışık durumda sistolik kan basıncının 140 mm/Hg veya daha yüksek ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mm/Hg veya daha yüksek ölçülmesi olarak tanımlanır. Tüm gebeliklerin %5-11'ini gebeliğin hipertansif hastalıkları oluşturmaktadır ve maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir ACOG 2013 yılında yaptığı sınıflama ile gebelikte hipertansiyonu 4 ana kategoride sınıflandırmıştır (1,18,19):

- Kronik hipertansiyon
- Preeklampsi-eklampsi
- Kronik hipertansiyon üzerine bindirilmiş preeklampsi (süperempoze preeklampsi)
- Gestasyonel hipertansiyon

Gestasyonel Hipertansiyon

Gebelikten ve 20. gebelik haftasından önce kan basıncının normal olduğu bilinen kadınlarda, 20. gebelik haftası ve üzerinde en az 4 saat arayla yapılan, en az iki kez alınan ölçümde sistolik kan basıncının 140 mm/Hg ya da üzeri ve/veya diastolik kan basıncının 90 mmHg ya da üzeri olması ve proteinüri veya son organ hasarı eşlik etmemesi ve kan basıncı değerlerinin postpartum ilk 12. haftaya kadar normal seviyeye dönmesi olarak tanımlanır. Şiddetli gestasyonel hipertansiyon; sistolik kan basıncının en az 160 mm/Hg'ye ve/veya diyastolik kan basıncının en az 110 mm/Hg'ye veya her ikisine birden yükselmesi durumuna denir.

Gestasyonel hipertansiyon tanısı alan bazı hastalarda ilerleyen gebelik haftalarında preeklampsi ortaya çıkabilir. Gestasyonel hipertansiyonun preeklampsiye dönüşme hızı, tanı anındaki gebelik haftasına bağlıdır; hasta 30. gebelik haftasından önce tanı almışsa bu oran yaklaşık %50'dir. Ayrıca bu hastaların bazıları tanı almamış kronik hipertansiyon olabilir (20). Gestasyonel hipertansiyon, gebelikte en sık gözlemlenen hipertansiyondur. Sağlıklı nullipar kadınlarda görülme sıklığı %6 ile %17 arasında, sağlıklı multipar kadınlarda ise %2 ile %4 arasındadır (21). Önceki

gebeliğinde preeklampsi olan ve multipar olan hastalarda bu oran daha da yüksektir (22).

Kronik Hipertansiyon

Kronik hipertansiyon, gebelerin %0,9-1.5'inde görülmektedir (23). Gebelikten önce veya 20. gebelik haftasından önce ortaya çıkan en az 4 saat arayla alınan iki durumda ölçülen sistolik kan basıncının (SKB) 140 mm/Hg veya üzeri ya da diyastolik kan basıncının (DKB) 90 mm/Hg veya üzeri olması olarak tanımlanır. Aynı zamanda gebelikte hipertansiyon nedeniyle takip edilmiş ve doğumdan sonra 12. haftadan sonra da devam eden tansiyon yüksekliği de kronik hipertansiyon olarak tanımlanır.

Kronik hipertansiyon primer ve sekonder hipertansiyon olmak üzere iki alt tipi mevcuttur. Primer hipertansiyon gebelikte en sık görülen tiptir (%90). Hastaların %10'unda ise başka bir hastalığa bağlı sekonder hipertansiyon görülmektedir. Kronik hipertansiyon ile komplike olan gebeliklerde süperempoze preeklampsi, dekolman ve fetal gelişme geriliğinin ortaya çıkma ihtimali artmıştır (24,25,26). Kronik hipertansiyon tanılı gebelerin yüzde 13-40'ı maternal, fetal ve neonatal mortalite ve morbiditede artışa sebep olan süperempoze preeklampsiye ilerlemektedir (23).

Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişmiş Preeklampsi (Süperempoze Preeklampsi)

Kronik hipertansiyonu olan bir hastada süperempoze preeklampsi gelişme olasılığını arttıran etmenler:

- Normal sınırlarda olan kan basıncında ani bir artış veya kan basıncının regülasyonunda ihtiyaç duyulan antihipertansif ilaçların dozunun hızlı bir şekilde yükselmesi
- Yeni başlayan proteinüri veya mevcut olan proteinüri miktarında ani bir yükseliş
- Proteinürideki ani artışın literatürde kesin bir tanımlaması olmamakla birlikte daha öncesinde böbrek hastalığı olan veya gebe kalmadan önce proteinürisi olan gebelerde başlangıca göre proteinürinin düzeyinde %100 veya daha fazla artması süperempoze preeklampsi tanısını koydurur.

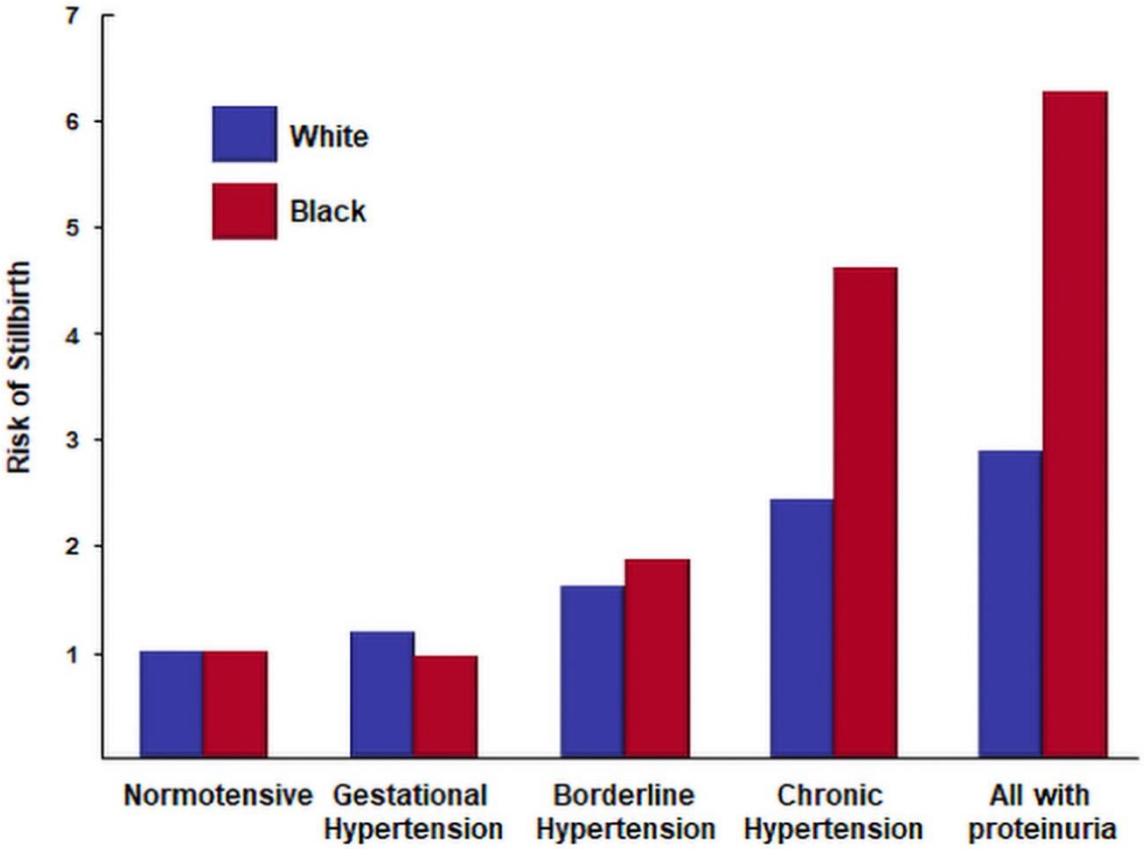
Şiddetli süperempoze preeklampsi tanısı için gerekli kriterler:

- Antihipertansif tedavi arttırılmasına rağmen sistolik kan basıncının 160 mm/Hg veya üzerinde olması ya da diyastolik kan basıncının 110 mm/Hg veya üzerinde olması
- Trombositopeni (platelet sayısı <100.000/mikrolitre)
- Artmış karaciğer transaminaz seviyeleri (belirli bir laboratuvar için normal konsantrasyonun üst sınırının en az iki katı) veya analjeziklere yanıt vermeyen ve alternatif tanılar ile açıklanamayan şiddetli, kalıcı sağ üst kadran veya epigastrik ağrı veya her ikisi
- Yeni başlamış olan veya kötüye giden böbrek yetmezliği
- Pulmoner ödem
- Kalıcı serebral veya vizüel bozukluklar (26,27).

Preeklampsi – Eklampsi - HELLP Sendromu

Preeklampsi, 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan yüksek tansiyona eşlik eden proteinüri veya diğer son organ hasarı belirtileri ile birlikte görülen bir gebelik komplikasyonu olarak tanımlanır (2). Oluşabilecek belirtilerden bazıları; görme bozuklukları, baş ağrısı, epigastrik ağrı, trombositopeni ve anormal karaciğer fonksiyonudur (28).

Preeklampsinin farklı alt tip sınıflandırmaları mevcuttur, en sık kullanılan alt tipleri, erken başlangıçlı (<34 gebelik haftası) ve geç başlangıçlı preeklampsidir (≥34 gebelik haftası) (29). Preeklampsi, anne ve yenidoğanın morbidite ve mortalitesini arttıran en önemli gebelik komplikasyonlarından biridir (3,4).

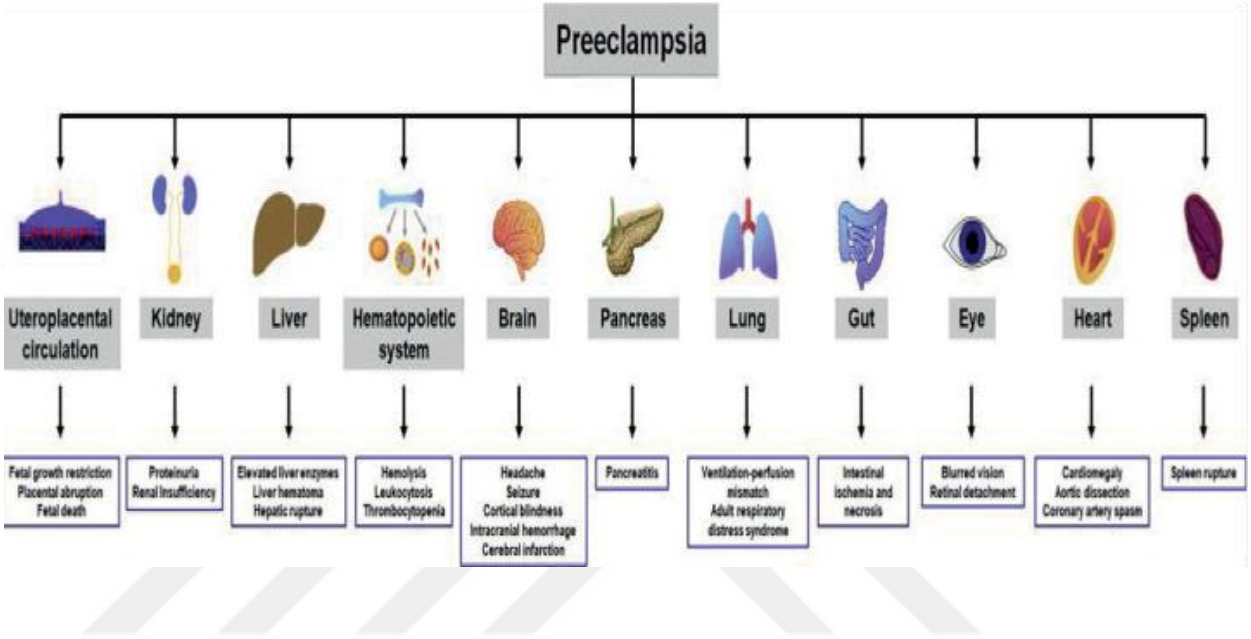


Şekil 1. Preeklampsi maternal mortaliteyi arttıran gebeliğin ciddi bir multisistematik hastalığıdır.

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) 2013 yılında yayınlanan kılavuzunda, preeklampsi tanısında proteinüriyi temel kriterler arasından çıkarmıştır (hipertansiyona ek olarak önemli son organ fonksiyon bozukluğu belirtileri preeklampsi tanısında yeterli olmaktadır). Ayrıca masif proteinüri (5 g/24 saat) ve fetal gelişim geriliği ciddi hastalık kriterleri arasından çıkarılmıştır. Temel nedeni masif proteinürinin sonuçla zayıf bir korelasyon göstermesi ve fetal gelişim geriliğinde, hasta preeklampsi tanısı almasının yönetim şeklinin değiştirmemesidir. Oligüri de şiddetli preeklampsi tanısı kriterleri arasından kaldırılmıştır (26,30).

Preeklampsinin klinik tanısında ayırt edici olan hipertansiyondur. Hipertansiyona diğer organ tutulumları eşlik eder. En sık tutulan organlar böbrek (proteinüri), karaciğer (transaminazların yükselmesi, karaciğer hematomu ve rüptür), hematopoietik sistem (hemoliz, lökositoz ve trombositopeni), beyin (nöbetler, kortikal körlük, intrakraniyal kanama ve enfarktüs) ve uteroplasental dolaşım (fetal büyüme kısıtlaması, abrupsiyon ve fetal ölüm). Bunlara ek olarak etkilenen diğer organ ve

sistemler arasında akciğer (ventilasyon - perfüzyon uyumsuzluğu ve erişkinde respiratuar distress sendromu), kalp (sistolik ve diyastolik disfonksiyon), pankreas (pankreatit), göz (dekolman dahil retina problemleri) ince ve kalın bağırsak (iskemi), endokrin organ (adrenal bezler, tiroid ve paratiroid) ve bağışıklık sistemi (abartılı intravasküler inflamasyon ve B ve T hücrelerinde olduğu kadar T düzenleyici hücrelerde de değişiklikler) bulunur (Şekil 2) (31).



Şekil 2. Preeklampsi neredeyse tüm organlara etki eden multisistematik bir hastalıktır.

Tablo 1. Preeklampsili Gebelerde Fetal, Maternal ve Neonatal Riskler

Maternal	Fetal	Neonatal
Pulmoner ödem Hepatik yetmezlik Hipertansif ensefalopati Plasenta dekolmanı Nöbetler(eklampsi) İnme Akut renal yetmezlik Retina dekolmanı PRES	Fetal büyüme geriliği Oligohidroamnios Güven vermeyen fetal Plasental abruption Intrauterin ölüm	Erken doğum riski/komplikasyonları Sezaryen/komplikasyonları Artmış iskemik kalp yetmezliği, diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı riski

Preeklampsi, hastalığın başlama zamanına göre 2 farklı alt tipe ayrılmaktadır: 33. gebelik haftası veya öncesinde ortaya çıkan erken başlangıçlı preeklampsi ve 34.

gebelik haftası veya sonrasında ortaya çıkan geç başlangıçlı preeklampsi olarak tanımlanır (48). Preeklampsiye neden olan patoloji gebeliğin ilk oluştuğu dönemden beri vardır, ancak semptomlar ve klinik bulgular (hipertansiyon ve proteinüri) gebeliğin ilerleyen haftalarında ortaya çıkar. Altta yatan patoloji ne kadar ciddiyse klinik bulgular da o kadar erken dönemde ortaya çıkar. Anormal bir plasenta oluşumu durumunda gebelik ileri haftalara kadar devam edemez, fetal veya maternal bulgular oluşur. Erken başlangıçlı preeklampside maternal mortalite geç başlangıçlı preeklampsiye göre 20 kat daha yüksektir, bir diğer deyişle 32 haftadan daha erken ortaya çıkan preeklampsi term dönemde ortaya çıkan preeklampsiden daha risklidir (49).

Geç başlangıçlı, maternal preeklampsi, genlerdeki varyasyonlardan dolayı maternal genetik yatkınlığı yansıtan ya da diyabet gibi diğer metabolik rahatsızlıkların, uzun süreli hipertansiyonla ortaya çıktığı mikrovasküler hastalığı yansıtan yatkın bir anne yapısı ile normal plasenta arasındaki etkileşimden kaynaklanmaktadır (50). Metabolik veya genetik olarak yatkın bu kadınlarda gebelik, büyüyen feto-plasental ünite tarafından istenen ek talebin maternal kaynakların sınırını aşması durumunda canlılığın devamı için artan bir stres testidir. Buna karşılık, erken başlangıçlı plasental preeklampsi anormal plasentasyonla başlar, yüksek tekrarlama riski vardır ve net bir genetik bileşene sahip ailelerde sonraki kuşaklarda ortaya çıkma eğilimindedir.

Eklampsi, preeklampsinin semptom ve bulguları olan gebelerde doğum öncesi veya doğumdan sonraki 12 hafta içerisinde epilepsi ve diğer konvülsiyona sebep olan hastalıklar olmaksızın gerçekleşen konvülsiyon veya koma olarak tanımlanır (32,33). Eklamptik konvülsiyonlar grand mal tipinde, tonik klonik tarzda olurken komanın süresi farlılık gösterir. Konvülsiyonlar nadiren süreklilik kazanır ve ancak kas paralizisi ile durdurulabilir (34,35).

HELLP sendromu (Hemolysis, Elevated Liver Enzmymes, Low Platelet) hipertansiyon veya merkezi sinir sistemi veya böbrek fonksiyon bozukluğundan ziyade hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve trombositopeninin baskın özellikler olduğu şiddetli özelliklere sahip bir preeklampsi alt tipidir. Hastaların hepsinde olmasa da çoğunluğunda hipertansiyon (%82 ile 88) ve/veya proteinüri (%86 ile 100) vardır (36).

HELLP sendromu tanımlamak için Tennessee Sınıflandırma Sistemi aşağıdaki tanı kriterlerini kullanır: (37)

- Hemoliz ile birlikte laktat dehidrogenaz (LDH) seviyelerinde artış (>600 u/l),
- Aspartat aminotransferazda (AST) seviyelerinde artış (70 u/l),
- Düşük trombosit sayısı ((<100 x 109/l),
- Bilirubin düzeyinde artma (>1,2 mg/dl)

Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu (PRES)

PRES, görme kaybı veya azalması, nöbet, baş ağrısı ve değişmiş sensoryum veya konfüzyon gibi bir dizi klinik nörolojik belirti ve semptomdan oluşan bir durumdur. Kesin tanı manyetik rezonans görüntülemede beynin arka yüzlerinde vazojenik ödem ve hiperintensitelerin varlığı ile konur. Baş ağrısı, bilinç değişikliği veya görme anormallikleri olan eklampsi ve preeklampsi varlığında PRES riski artmıştır. PRES olan kadınların tedavisi, hipertansiyonun tıbbi kontrolünü, antiepileptik ilaçları ve uzun süreli nörolojik takibini içerir (1).

Vazojenik beyin ödemi ile karakterize nörolojik bir durum olan PRES'in, kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, sendromun oluşması için iki ana unsur gereklidir; göreceli hipertansiyon ve kan beyin bariyerinin bozulmasına yol açan endotel disfonksiyonudur (38). PRES'in daha az sıklıkla izlenen diğer nedenleri arasında; hipertansiyona sekonder (hipertansif ensefalopati, metamfetamin kullanımı), gebelik/postpartum (preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu), immünosüpresif/kemoteropötik ajanların kullanımı, böbrek hastalıkları (Lupus nefriti, akut glomerülonefrit, hemolitik üremik sendrom, wegener granülomatozu, trombotik trombolitik purpura), kan transfüzyonu sonrası (muhtemelen hipertansiyona bağlı), porfirik ensefalopati, AFAS, intravenöz immünoglobulin tedavisi bulunur (39).

Bu sendrom geri dönüşümlü olduğu için tanının hızlı konması ve tedavinin hızlıca başlaması önemlidir (40). Antihipertansif ilaçlar, sedatif hipnotikler ve diüretikler hipertansiyonun tedavisinde kullanılabilir (41,42). PRES sendromunda iskemik ve ödematöz beyin alanları nöbetlere neden olabilir. Antiödem, antiepileptik ve sedatif hipnotik tedaviler bu olgularda mutlaka tedaviye eklenmelidir.

- **İnsidans**

Preeklampsi, tüm gebeliklerin yaklaşık %3-5'ini etkileyen multisistemik bir hastalıktır (1). Dünya genelinde gebeliklerin %4.6'sı preeklampsi ile komplike olmuştur (2). Dünya çapında, her yıl 76.000 kadın ve 500.000 bebek bu hastalıktan hayatını kaybetmektedir (43). Preeklampsi hastalığını geçiren kadınların yaşam süresi kısalmakta olup, inme, kardiyovasküler hastalık ve diyabet riski artmaktadır (44). Preeklamptik annelerin bebeklerinin erken doğum, perinatal ölüm, nörogelişimsel gecikme ve ileriki yaşamlarında kardiyovasküler ve metabolik hastalık riskleri artmaktadır (43,45).

- **Risk Faktörleri**

Preeklampsi hastalığının risk faktörleri arasında; nulliparite, çoğul gebelikler, önceki gebelikte preeklampsi olması, kronik hipertansiyon, gebelik öncesi diyabet ve gestasyonel diyabet, trombofili, sistemik lupus eritematoz, gebelik öncesi vücut kitle indeksinin 30'dan büyük olması, antifosfolipid antikor sendromu, anne yaşı 35 yaş ve üstü olması, böbrek hastalığı, yardımcı üreme yöntemleri ile oluşan gebelik, obstrüktif uyku apnesi vb. sayılabilir (1).

Bununla birlikte, çoğu preeklampsi tanılı hastanın belirgin bir risk faktörü yoktur ve sağlıklı nullipar kadınlarda da ortaya çıkmaktadır. Genetik ve çevresel etkileşimlerin preeklampsi riski ve insidansı üzerindeki kesin etkisi belirsiz olsa da, ortaya çıkan veriler doğrultusunda preeklampsi gelişmesinin bazı genetik faktörler nedeniyle olduğu düşünülmektedir (46,47).

- **Tanı Kriterleri**

Preeklampsi tanı kriterleri kılavuzu 2020'de ACOG tarafından güncellenmiştir (1).

Kan Basıncı:

- Daha önce normal kan basıncı olan bir kadında, gebeliğin 20. haftasından sonra en az 4 saat arayla iki kez 140 mm/Hg veya daha fazla sistolik kan basıncı veya 90 mm/Hg veya daha fazla diyastolik kan basıncı olması,
- 160 mm/Hg veya daha fazla sistolik kan basıncı veya 110 mm/Hg veya daha fazla diyastolik kan basıncı olması

Proteinüri

- 24 saatlik idrarda 300 mg veya daha fazla protein olması veya
- 0,3 mg / dl veya daha fazla protein / kreatinin oranı veya
- Dipstick testte proteinin +2 ve üzerinde olması (diğer kantitatif ölçümlerin yapılamadığı durumlarda kullanılır).

Proteinüri olmadığında ise, aşağıdakilerden herhangi bir bulgunun yeni başlayan hipertansiyon ile birlikte olması:

- Trombositopeni: Trombosit sayısı 100.000 10^9/l'den az olması
- Serum kreatinin konsantrasyonu: 1,1 mg / dl'den yüksek olması veya başka bir böbrek hastalığı yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması
- Bozulmuş karaciğer fonksiyonu: Karaciğer transaminazlarının kan konsantrasyonlarının normal düzeyinin iki katına yükselmesi
- Medikasyona yanıt vermeyen ve alternatif tanılarla açıklanamayan yeni başlayan baş ağrısı veya vizüel semptomlar

Şiddetli Özellikler Gösteren Preeklampsi Tanı Kriterleri

Şiddetli özellikler gösteren preeklampsi, şiddetli hipertansiyonu ve/veya preeklampsi spektrumunun şiddetli sonunu gösteren önemli son organ disfonksiyonunun belirtilerinin bir veya daha fazlasını gösteren preeklampsi hastalarının alt bir türüdür.

Şiddetli preeklampsi tanı kriterleri:

- En az 4 saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncı 160 mm/Hg veya üzeri ya da diyastolik kan basıncı 110 mm/Hg veya üzeri olması
- Trombositopeni (trombosit sayısının 100.000 10^9/l'den az olması)
- Açıklanamayan bozulmuş karaciğer fonksiyonu ve karaciğer enzimlerinde ani bir şekilde yükselmesi veya şiddetli persistan sağ üst kadran veya ilaçlara yanıt vermeyen epigastrik ağrı
- Renal yetmezlik, diğer böbrek hastalığı yokluğunda bozulmuş böbrek fonksiyonu (serum kreatinin konsantrasyonu 1,1 mg/dl veya daha üzeri olması veya serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması)
- Pulmoner ödem

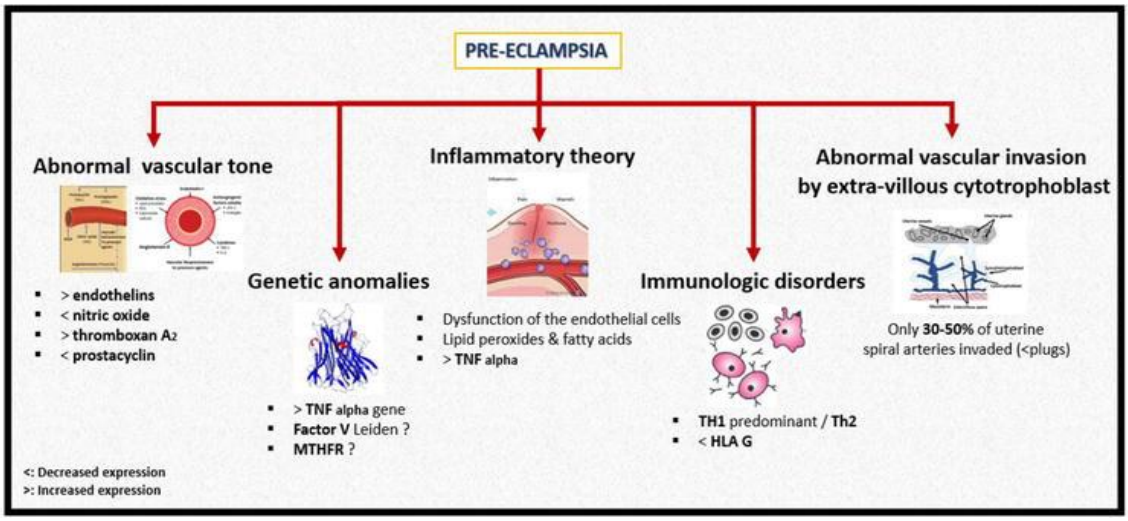
- İlaca yanıtsız ve açıklanamayan baş ağrısı
- Vizüel rahatsızlıklar (1).

Etiyopatogenez

Preeklampsinin etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, bir çok araştırma, preeklampsili kadınlarda hem maternal hem de plasental vasküler disfonksiyonun etiyopatogenezde rol oynadığını ve doğum sonrası döneme kadar devam edebildiğini göstermektedir (48).

Uzun yıllardır yapılan çalışmalara rağmen, preeklamsinin etiyolojisi tam olarak gösterilememiştir (3). Etiyolojisi multifaktöriyeldir, ancak günümüzde semptomların genelleştirilmiş, endotel hasarına neden olan aşırı bir inflamatuar yanıta atfedilebileceğine dair kanıtlar vardır (49).

Preeklampsinin patogenezi hem plasental hem de maternal faktörleri içermektedir. Gebeliğin erken döneminde plasental vaskülarizasyonun anormal gelişimi (normal spiral arter yeniden şekillenmesinin başarısızlığı), göreceli plasental yetersiz perfüzyon, hipoksi, iskemi ve oksidatif stres ile sonuçlanır. Bu durum antianjiyojenik faktörlerin maternal dolaşıma salınmasına yol açan önemli bir olaydır. Bu faktörler, yaygın maternal sistemik endotel disfonksiyonuna neden olup ve sonunda hastalığın klinik belirtileri ortaya çıkar (5).



Şekil 3. Preeklampsi etiyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da bununla ilgili birçok teori bulunmaktadır.

Preeklampsinin Önlenmesi

Preeklampsi öngörüsü için kullanılan güven veren bir test bulunmamaktadır. Son zamanlarda preeklampsiyi önlemek için düşük doz aspirin tedavisi çalışmaları yapılmaktadır (1).

Tablo 2. Preeklampsi profilaksisi için düşük doz aspirin kullanımı önerilen durumlar:

Risk düzeyi	Risk faktörü	Öneriler
Yüksek	Preeklampsi öyküsü Çoğul gebelik Kronik hipertansiyon Tip 1 ve 2 DM Renal hastalık Otoimmün hastalıklar (AFAS, SLE vb.)	Hastada bu risk faktörlerinden en az bir tanesi varsa düşük doz aspirin tedavisinin başlanır
Orta	Nullipar BMI>30 Yaş>35 Önceki gebelikte fetal gelişme geriliği öyküsü Sosyodemografik özellikler	Hastada bu risk faktörlerinden en az 2 tanesi mevcutsa düşük doz aspirin tedavisi önerilebilir
Düşük	Komplike olmamış term gebelik	Düşük doz aspirin tedavisi önerilmez

Preeklampsinin Yönetimi

Preeklampsi hastaların düzenli olarak takibini gerektirir. Şiddetli olmayan preeklampsi takibi; hastaların devamlı izlenmesi, fetal büyümeyi takip etmek için seri ultrasonografi, haftalık antepartum testi, kan basıncının yakından izlenmesi ve preeklampsi için haftalık laboratuvar testlerinden oluşur. Bu testlerin sıklığı hastaların semptomlarına ve klinik bulgulara göre değiştirilebilir. Proteinürinin ilk görüldüğü zaman ve preeklampsi tanısının konulmasının ardından, proteinürinin tekrar tetkik edilmesine ihtiyaç yoktur. Proteinüri miktarının zamanla artması beklense de bu değişiklik perinatal sonucu öngörmez ve preeklampsinin yönetimini etkilememektedir (1). Preeklampsili kadınların çoğunda haftada en az iki kez (ve klinik durumdaki bir değişikliğe yanıt olarak) hemoglobin, trombosit sayısı, karaciğer enzimleri, elektrolitler, kreatinin ve ürik asit dahil anneye kan testleri yapılmalıdır (30). Preeklampsili hastaların ≥37+0 gebelik haftasında, ciddi hastalık özellikleri olmasa dahi doğumları önerilmektedir (50).

Şiddetli özelliklere sahip preeklampsinin klinik seyri, maternal ve fetal durumun hızla bozulması ile karakterizedir. Bu nedenle, şiddetli preeklampsili hastalara 34+0/7 haftasında veya sonrasında, maternal stabilizasyon sağlanamadıysa, doğum eylemi başladıysa veya erken membran rüptürü ile teşhis edildiğinde doğum önerilir. Geç preterm dönemde steroid uygulaması için doğum ertelenmemelidir. 24.-34. gebelik haftasındaki şiddetli özelliklere sahip preeklampsili, stabil maternal ve fetal durumu olan kadınlarda, hasta takibine göre karar verilir. Aşağıdaki kriterleri içeren durumlarda herhangi bir zamanda doğum önerilebilir: (1)

- Kontrolsüz şiddetli aralıklı kan basınçları (devamlı sistolik kan basıncı ≥160 mm/Hg veya diyastolik kan basıncı ≥110 mm/Hg olması ve antihipertansif ilaçlara yanıt vermiyor olması)
- Tedaviye dirençli, kalıcı baş ağrıları
- Tekrarlanan analjeziklere yanıt vermeyen epigastrik ağrı veya sağ üst kadran ağrısı
- Görme bozuklukları, motor eksikliği veya değişmiş sensoryum
- Felç
- Miyokardiyal enfarktüs
- HELLP sendromu

- Yeni veya kötüleşen böbrek fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin değeri 1,1 mg/dl'den yüksek veya başlangıç değerinin iki katı)
- Pulmoner ödem
- Eklampsi
- Plasenta previa yokluğunda şüpheli akut plasental abruption veya vajinal kanama
- Anormal fetal test

- Fetal ölüm
- Maternal tanı anında hayatta kalma beklentisi olmayan fetüs (örneğin, ölümcül anomali, aşırı prematürite)
- Umbilikal arter Doppler velosimetrisinde kalıcı ters diyastol sonu akım

Şiddetli özelliklere sahip preeklampsi durumunda doğumu hızlandırma kararı doğum şeklinin sezaryen olmasını mecburi kılmaz (51). Doğum şekline gestasyonel yaş, fetal prezantasyon, servikal durum, fetal ve maternal durum göz önüne alınarak karar verilmelidir.

Gebelik süresince şiddetli hipertansiyonu olan preeklampsili kadında (sistolik kan basıncı değeri en az 160 mm/Hg ve diyastolik kan basıncı değeri en az 110 mm/Hg) antihipertansif kullanımı önerilmektedir. Şiddetli preeklampsili hastalarda magnezyum sülfat kullanımını önemli ölçüde azalmış eklampsi oranı ile ilişkilendirildiği için şiddetli preeklampsisi olan kadınlara doğum sırasında ve doğumdan hemen sonra magnezyum sülfat verilmesini önerilmektedir.

Preeklampside Antihipertansif Tedavi

Akut hipertansiyon tedavisinin amacı maternal mortalite ve morbiditenin en yaygın nedeni olan potansiyel serebrovasküler ve kardiyovasküler komplikasyonları önlemektir (52).

Antihipertansif ilaçların kullanımı uteroplasental perfüzyonu azaltabilir veya kötüleşen preeklampsinin bir belirteci olan kan basıncındaki artışı maskeleyebilir. Bu nedenlerle hamilelik sırasında hafif hipertansiyon tedavisi genellikle önerilmez; ancak şiddetli hipertansiyonu olan preeklampsi hastalarında (sistolik kan basıncı en az 160 mm/Hg veya diyastolik kan basıncı en az 110 mm/Hg) inmeyi önlemek için,

antihipertansif ajanlar derhal kullanılmalıdır (53,54). Önemli bir ilke, kan basıncını serebral yan etkilerle ilişkili olmayan bir düzeye düşürürken, yüksek doz ilaca bağlı hipotansiyona neden olmaktan ve uteroplasental dolaşımı tehlikeye atan plasental yetersiz perfüzyon riskine yol açabilecek alt sınırların (110/80 mm/Hg) altına düşürmekten kaçınmak için özen gösterilmelidir (55). Sistolik kan basıncı 140- 150 mm/Hg aralığında ve diyastolik kan basıncını 90-100 mm/Hg aralığında tutulmalıdır (56).

Şiddetli olmayan preeklampside NICE birinci basamak antihipertansif olarak labetalolü önermektedir. Akut başlangıçlı şiddetli hipertansiyonda, birinci basamak ajanlar olarak intravenöz labetalol, hidralazin veya oral nifedipin verilmesi önerilir. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice'in 2017 Komite Görüşü, özellikle IV erişimi mevcut olmadığında, hemen salınan oral nifedipin kullanımının birinci basamak tedavi olarak düşünülmesini tavsiye etmektedir. Preeklampsi ile ilişkili akut hayatı tehdit eden hipertansiyon durumunda intravenöz sodyum nitroprussit ikinci basamak olarak kullanılır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, renin inhibitörleri ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri gibi renin- anjiyotensin-aldosteron sistem blokerlerinden kaçınılmalıdır. Antihipertansif ajanların eklampsiyi (nöbet) önlemediği iyi bilinmektedir (57).

Tablo 3. Gebelik ve emzirme döneminde kullanılan antihipertansif ilaçlar

Atenolol	**Mekanizma:** Beta bloker **Gebelik:** Birinci ve ikinci trimesterde kaçının. Fetal büyüme geriliği ve bradikardi ile ilişkili, uteroplasental kan akışını azaltır **Emzirme:** Bilinen bir zarar kanıtı yok (NİCE). Labetalolden sonra ikinci sıra Doğum sonrası: Evet
Kaptopril-Enalapril	**Mekanizma:** ACE inhibitörü **Gebelik:** Hayır- ciddi fetal anomali, fetal nefropati ve intrauterin ölümle ilişkili **Emzirme:** Üreticiler kaçınmayı tavsiye ediyor; ancak SOGC tarafından tavsiye edilir. Bilinen bir zarar kanıtı yok (NICE) Doğum sonrası: Evet
Labetalol	**Mekanizma:** Beta bloker **Doz /Etki** Başlama/Etki Süre: 20-80mg iv her 10dk / 5-10 dk / 3-6 saat

	Gebelik: Gebelik kategorisi C'dir. Evet. Şiddetli dirençli hipertansiyonun hızlı kontrolü için intravenöz olarak verilebilir. **Emzirme:** Üreticiler kaçınmanızı tavsiye ediyor. Anne sütünde çok küçük miktarlarda. Bilinen bir zarar kanıtı yok (NICE) **D**oğum sonrası: Evet
Metildopa	**Mekanizma:** alfa 2 agonisti **Gebelik:** Evet, ilk trimester dahil. **Emzirme:** Bilinen bir zarar kanıtı yok (NICE) Doğum sonrası: NİCE kaçının diyor
Hidralazin	**Mekanizma:** Arteriyoler Vazodilatatör **Doz /Etki** Başlama/Etki Süre: 5-10 mg iv her 20 dk / 10-20 dk / 3-6 saat **Gebelik:** Gebelik kategorisi C'dir. **Emzirme:** Anne sütüne zararlı olamayacak kadar düşük seviyelerde atılır. Doğum sonrası: Evet
Nifedipin	**Mekanizma:** Kalsiyum kanal blokeri **Doz /Etki** Başlama/Etki Süre: 10 mg oral her 0 dk / 5-10 dk / 3-6 saat **Gebelik:** Gebelik kategorisi C'dir. 20 hafta sonra. Magnezyum sülfat ile eş zamanlı olarak kullanılabilir. Doğumu engelleyebilir **Emzirme:** Üreticiler kaçınılmasını tavsiye ediyor, bilinen bir zarar kanıtı yok (NİCE). Anne sütündeki miktarlar zararlı olamayacak kadar küçüktür. Doğum sonrası: Evet
Nitroprussid	**Mekanizma:** Venadilatatör **Doz /Etki** Başlama/Etki Süre: 0.25-5 mg/kg/dk /Hemen / 1-2 dk **Gebelik:** Gebelik kategorisi C'dir.

Şiddetli preeklampsili hastalardan eklampsi semptomlarına sahip olan hastalarda, eklampsi profilaksisi için magnezyum sülfat tedavisi düşünülmelidir. Magnezyum sülfat, nöbet riskinde %50-67 oranında azalma, anne ölümü riskinde azalma ile ilişkilidir ve bebeğe bir miktar faydası olabilir (55).

Magnezyum sülfatın etki mekanizması belirsizdir. Magnezyum sülfat bilinen bir vazodilatatördür ve bu vazospazmı gidererek nöbetleri azalttığı düşünülmüştür. Magnezyum sülfat, bir N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonisti olduğu gösterildiğinden, doğrudan bir antikonvülsan aktiviteye sahip olabilir (58). Ayrıca uteroplasental arterlerde vazodilatasyon yapıcı bir etkisinin olduğu da belirtilmiştir (59). Magnezyum sülfat yüklemesinde 15 ila 20 dakika boyunca 4 ile 6 g IV dozları

yaygın olarak kullanılır ve hızlı ve tutarlı bir şekilde terapötik bir seviyeye ulaşır. Alternatif bir doz/yol, toplam 10 g için her bir kalçaya kas içinden 5 g magnezyum sülfattır; bununla birlikte, terapötik bir etkinin başlangıcı daha yavaş olacaktır ve kas içi enjeksiyon ağrılıdır. Bu yükleme dozları böbrek yetmezliği olan hastalara güvenle verilebilir. Ardından 2 g/saat idame dozu olarak kullanılması önerilir. İnfüzyona doğumun başlangıcında başlanmalı ve postpartum en az 24 saat devam edilmelidir (36).

Antenatal dönemde 24 saatten çok MgSO4 tedavisinin devam ettirilmesinin faydası bulunmamaktadır. Eğer bu tedaviyi gerektirecek şartlar devam ediyorsa, kısa zamanda doğum gerçekleştirilmelidir (60). İdame fazı sadece patellar refleks varsa (derin tendon reflekslerinin kaybı semptomatik hipermagnezeminin ilk belirtisidir), solunum dakikada 12'den fazlaysa ve dört saatte idrar çıkışı >100 ml ise verilir. Nöbetlerin önlenmesini sağlamak için net bir eşik magnezyum konsantrasyonu belirlenmemiştir, ancak tekrarlayan nöbetler veya toksisite ile ilgili endişeler nedeniyle serum seviyeleri kontrol edilirse 4,8 ila 8,4 mg/dl (1,9 ila 3,5 mmol/l) aralığı önerilir (61).

Magnezyum sülfat kullanımı, enjeksiyon bölgesinde ısınma hissi, kızarma, mide bulantısı veya kusma, kas zayıflığı, baş dönmesi ve tahriş gibi yüksek oranda küçük yan etkilerle ilişkilidir. Ayrıca magnezyum sülfat kullanımı solunum depresyonu ve doğum sonu kanama gibi önemli yan etkilerle ilişkilidir (36). Magnezyum sülfatın solunum depresyonu ve kardiak arrest gibi yan etkileri büyük ölçüde düz kas gevşetici etkisinden meydana gelir. 9 mg/dl (7 mEq/L) serum magnezyum düzeyinde derin tendon refleks kaybı, 12 mg/dl (10 mEq/L) solunum depresyonu ve 30 mg/dl (25 mEq/L) kardiyak arrest oluşur. Buna göre, derin tendon refleksleri mevcut olduğu sürece daha ciddi toksisiteden kaçınılır.

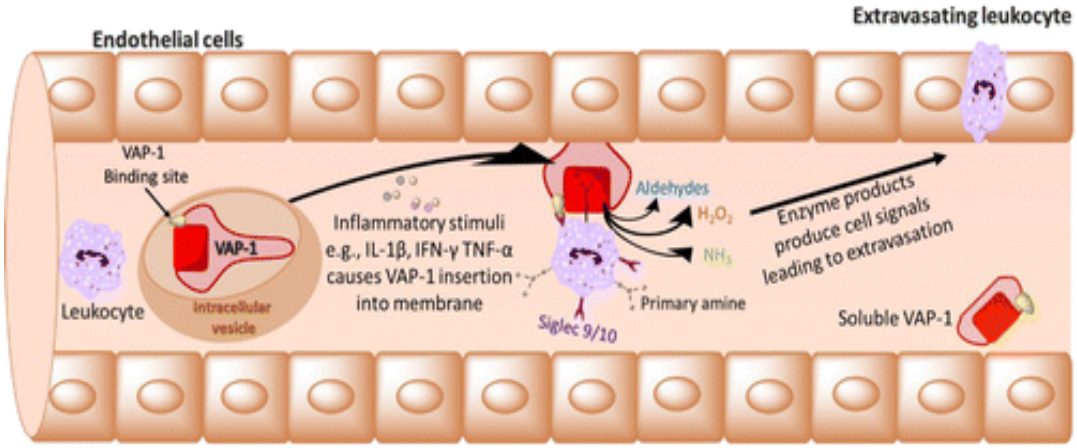
Magnezyum sülfat neredeyse tamamen idrarla atıldığından, solunum durumu ve tendon reflekslerinin izlenmesine ek olarak idrar çıkışının ölçülmesi klinik izlemenin bir parçası olmalıdır. Böbrek fonksiyonu bozulursa, serum magnezyum seviyeleri hızla yükselir ve bu da hastada önemli yan etkilere neden olur. Serum seviyesi 9,6 mg/dl'yi (8 mEq/l) geçerse infüzyon durdurulmalı ve 2 saatlik aralıklarla serum magnezyum seviyeleri belirlenmelidir. Serum seviyesi 8,4 mg/dl'nin (7 mEq/L) altına düştüğünde infüzyon daha düşük bir hızda yeniden başlatılabilir. Yaklaşan

solunum depresyonu riski altındaki hastalar, trakeal entübasyon ve üriner atılım oranını hızlandırmak için intravenöz furosemid ile birlikte 3 dakika boyunca 10 ml IV %10'luk kalsiyum glukonat solüsyonu ile acil düzeltme gerektirebilir.

Magnezyum sülfat nöbeti durdurmak için değil, tekrarlayan konvülsiyonları önlemek için gereklidir. Eklampsili kadınlar zamanında doğurtulmalıdır. Magnezyum sülfat tedavisine dirençli vakaların çoğunda beyin görüntülemede anormal bulgular olabileceğinden kafa görüntüleme de düşünülmelidir (1).

1.1.2. VASKÜLER ADHEZYON PROTEİNİ 1 (VAP-1)

Vasküler adezyon proteini-1 (VAP-1), AOC3 geni tarafından kodlanır, adiposit, endotel ve düz kasta eksprese edilmektedir (62). VAP-1, enzimatik aktiviteye sahiptir ve birincil aminoksidaz ya da semikarbazid duyarlı aminoksidaz (SSAO) olarak da adlandırılmaktadır. Primer aminlerin parçalanmasını katalize etmekte ve aktivitesi semikarbazid tarafından inhibe edilmektedir (63). Hücre yüzeyinde bulunan inflamatuvar süreçte salgılanan bir insan endotelyal siyaloglikoproteindir. VAP-1 hem adeziv bir molekül hem de katalitik etkiye sahip bir enzim olarak görev yapar. Bu sayede de diğer adhezyon moleküllerinin endotel tabakasından ekspresyonunu düzenler (64).



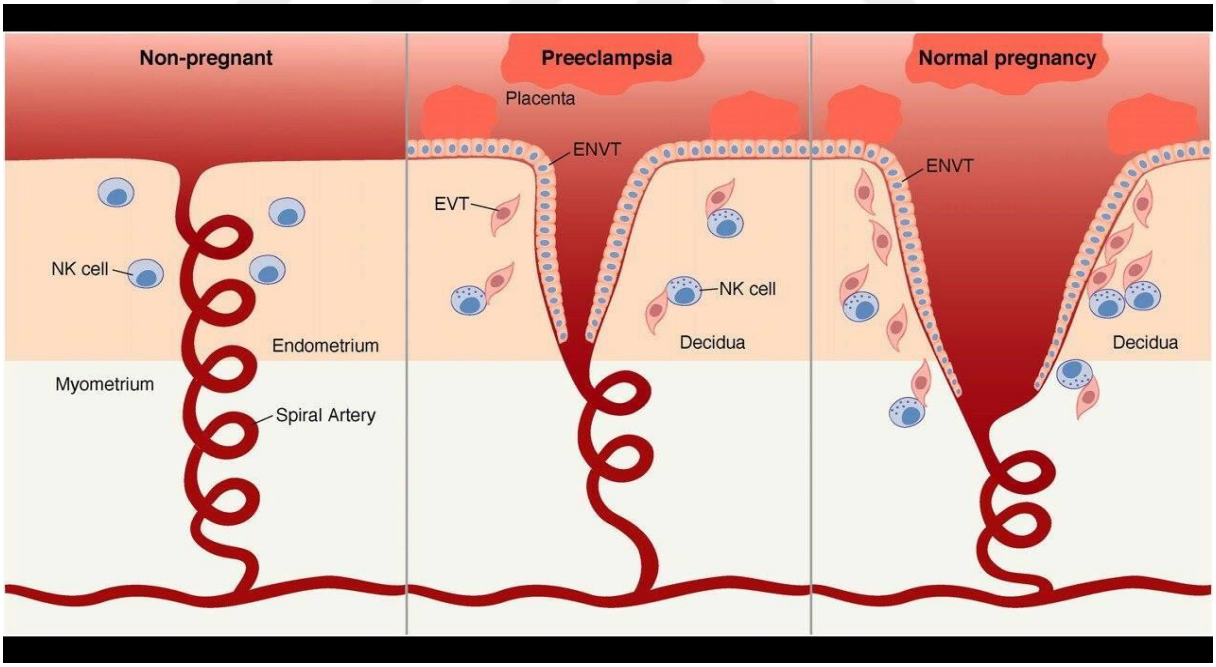
Şekil 4. VAP-1 adhesion moleküllerinin endotel tabakasında ekspresyonunu düzenler (65)

Vasküler adezyon proteini-1 (VAP-1), inflamasyona bağlı bir adezyon molekülü ve immün hücre trafiğinde rol oynayan bir primer aminoksidazdır. Dokulara lökosit

ekstravazasyonuna endotel hücreleri ve perisitler üzerinde eksprese edilen adezyon molekülleri aracılık eder. Perisitler, bisiklet endometriyumunun anjiyogenezinde ve vaskülarizasyonunda önemli bir rol oynar. Bununla birlikte, insan endometriyumundaki perisitlerin fonksiyonel özellikleri bilinmemektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda midluteal insan endometriyumundaki spiral arteriyolleri çevreleyen perisitlerin yapısal olarak VAP-1 eksprese ettiğini gözlemlenmiştir. Ayrıca, VAP-1 kaybının in vitro perisit-uterin doğal öldürücü hücre etkileşimlerini bozduğuna gösteren bulgular izlenmiştir. Veriler birlikte ele alındığında, endometriyal perisitlerin farklı biyofiziksel ve işlevsel özelliklere sahip bir hücre popülasyonunu temsil ettiğini ortaya koymakla kalmıyor, aynı zamanda VAP-1'in insan endometriyumunda doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin işe alımını düzenlemede önemli bir rol oynadığını düşünülmektedir.

VAP-1'in gebe kalmadan önce tehlikeye girmiş perivasküler ortamın neden olduğu gebelik patolojileri için potansiyel bir biyobelirteç olarak hizmet edebileceğini öne sürüyoruz (17).



Şekil 5. VAP-1 spiral arteriyolleri çevreleyen perisitleri yapısal olarak eksprese eder (17)

Son olarak, bu çalışmadaki amacımız VAP-1'in gebelikte, eksikliği preeklampsi gibi gebeliğin vasküler bozukluklarına yol açabilecek spiral arteriyel yeniden şekillenme için kritik olan bağışıklık hücrelerinin bekçisi olarak rolünü ortaya

çıkarmak. Gelecekteki araştırmalar, VAP-1 küçük molekül inhibitörleri ve monoklonal antikorlar üzerinde klinik çalışmalara öncelik vermeli, böylece VAP-1 hedefli tedavinin potansiyelini en üst düzeye çıkarmanın yanı sıra hastalıkların klinik bir biyobelirteci olarak sVAP-1 ve prognozu üzerine araştırmalar yapmalıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, preeklampsi tanılı gebelerde maternal Vascular Adhesion Proteini 1 (VAP1) düzeyinin maternal kan seviyelerindeki değişimlerini değerlendirmek ve bu değişimlerin preeklampsi hastalığı etiyopatogenezine ve hastalığın seyrine etkilerini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Araştırmamız, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulu tarafından değerlendirilmiş olup, 23.10.2023 tarih; 2023-456 sayı numaralı etik kurul kararı ile uygunluğu onaylanmıştır.

Araştırmaya, tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 18-45 yaş arasındaki, klinik ve laboratuvar değerlendirme sonucu ACOG tanı kriterleri ile preeklampsi tanısı konan, 20-40. gebelik haftasındaki toplam 90 kadın dahil edildi.

Preeklampsi hasta grubu için ACOG preeklampsi tanı kriterlerine uygun 45 kadın hasta grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Örneklem hesabına uygun vaka grubu için sosyodemografik özellikleri ve sağlık geçmişi benzer aynı tarih aralığından aynı kliniğe başvuran 18-45 yaş arasında klinik ve laboratuvar değerlendirme sonucu komplikasyon izlenmeyen 20-40. gebelik haftasındaki toplam 45 kadın araştırmaya kontrol grubu olarak dahil edildi.

Araştırmaya dahil edilmeyen hastalar şunlardır:

- 18 yaşından küçük gebeler
- 28 haftanın altındaki gebeler
- Çoğul gebelik
- Fetal anomaliler
- Kronik hipertansiyon, diyabet, renal, otoimmun hastalık gibi yandaş hastalıkları olan gebeler
- Karaciğer fonksiyon testlerini ve trombosit sayısını etkileyebilecek ilaç kullanımı veya hastalığı olan gebeler

Araştırmaya dahil edilen hastalara herhangi bir tıbbi girişimde bulunulmadı ve araştırmaya özel ek risk bulunmamaktadır. Hastalardan yazılı ve sözlü olarak araştırmaya katılmak için onay alınmış olup bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldıktan sonra hastalar araştırmaya dahil edilmiştir.

Hastaların hepsinden VAP1 seviyeleri için 100 µl venöz kan, EDTA'lı biyokimya tüplerine alındı. 1000xg'de 15 dakika hastanemiz biyokimya laboratuvarında santrifüj edildi. Plazmalar eppendorfa alınarak numaralandırıldı ve -80°C dondurularak saklandı.

Örnekler Elabscience marka Human VAP1 ELISA kit (Katalog no: 201-12-5450) ile, T.C. Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında çalışıldı. -80 °C de saklanan örnekler, çözülebilmesi için oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletildi. VAP1 tayini için kit içeriğindeki kullanma kılavuzuna bağlı kalarak ELISA işlemi için her kuyuya 100 µL standart veya numune eklendi. 37°C'de 90 dakika boyunca inkübe edildi. Sıvı çıkarıldı. 100 µl Biyotinlenmiş Saptama Ab eklendi. Kuluçka için 37°C' de 1 saat bekletildi. Aspire edilip 3 defa yıkandıktan sonra 100 µl HRP Konjugatı eklendi. 37°C'de 30 dakika inkübe edildi. Aspire edilip 5 defa yıkandı. 90 µl Substrat Reaktifi eklendi. 37°C'de 15 dakika inkübe edildi. 50 µl durdurma solüsyonu eklendi. Hemen 450 nm'de ELISA okuyucu (Diagnostic Automation Inc, ELx800, USA) ile okutulup analiz edildi.

1.2.ÖRNEKLEM HESABI VE İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmamızın örneklem büyüklüğünün hesabı için G-Power for MacOS 3,1 paket programı kullanılmıştır. Çalışma grupları arasındaki farkın %20 olacağı öngörülmüştür. Tip 1 yanılma düzeyi (Alfa değeri) 0,05, etki büyüklüğü 0,6, %90 güven aralığı alınarak, çalışmanın %80 güçte olması için gerekli örneklem büyüklüğü toplam 90 vaka olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızdan elde edilen verilerin analizi IBM SPSS Statistics for MacOs 28.0 paket programı ile yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk testi ile araştırılmıştır. Sürekli değişkenler; normal dağılama uyuyor ise ortalama (±standart sapma) şeklinde, normal dağılıma uymuyorlar ise medyan(Q1-Q3) olarak, nominal değişkenler ise vaka sayısı (yüzde) olarak sunulmuştur. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği, veriler normal dağılıma uyuyor ise Student’s T Testi ile, normal dağılıma uymuyor ise Mann-Whitney U Testi ile araştırılmıştır. Normal dağılıma uyan ikiden fazla sayıdaki grupların ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığı ANOVA Testi ile, normal dağılıma uymayan ikiden fazla sayıdaki grupların medyanları arasındaki farkın anlamlılığı

Kruskal-Wallis testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler arasındaki istatistiksel fark, eğer iki grup mevcut ise Ki-kare Testi ile, ikiden fazla grup mevcut ise Fisher Exact Testi ile değerlendirilmiştir. $P<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tez sahibi ve tez danışmanı, araştırma sürecinde katkı sağlayan bilim insanları arasında bilimsel süreci olumsuz etkileyecek maddi ve manevi herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını beyan eder.

BULGULAR

Çalışmamıza T.C. Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 18-45 yaş arasındaki, 20-40. gebelik haftasındaki toplam 90 kadın dahil edildi. ACOG tanı kriterleri ile preeklampsi tanısı konan 45 hasta ve herhangi bir hastalığı olmayan kontrol grubu 45 hasta sosyodemografik özellikleri ve sağlık geçmişi vaka grubu ile benzer kadınlar araştırmaya dahil edilmiştir.

Araştırmamıza katılanların demografik özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir. Katılımcıların yaş ortalaması 29 ± 6 olarak, vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 32,8 ± 5,2 gebelik haftası ortalaması 34,1 ± 2,8 olarak bulundu. Tüm katılımcılar içinde sigara kullanımı %11,1 oranında (n=10), doğum haftaları 24-40 hafta arasında değişmekte olup ortalama 37 hafta olduğu görülmüştür (Tablo 4).

Araştırmaya dahil olanların ortalama sistolik kan basıncı (SKB) 135,9 ± 25 mm/Hg, diyastolik kan basıncı (DKB) 83 ± 15,6 mm/Hg olarak ölçüldü. (Tablo4).

Çalışmanın bu bölümünde değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistiklere ve kurulan hipotezler doğrultusunda uygulanan analiz yöntemleri yer almaktadır.

Tablo 4. Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler (n=90)	n (%)	Ortalama±SS	Medyan (min-max)
Grup			
Preeklampsi	45 (50)		
Kontrol	45 (50)		
Yaş (yıl)		29±6	28 (18-45)
VKİ (kg/m^2)		32,8±5,2	32,8 (22,1-44)
Gebelik haftası		34,1±2,8	
Sigara			
Kullanmıyor	80 (88,9)		
Kullanıyor	10 (11,1)		
Doğum haftası		37,1±2,8	38 (24-40)
Doğum kilosu (g)		2961,3±754,5	3250 (460-4050)
Gravida		2,2±1,5	2 (1-8)
Parite		0,9±1,1	1 (0-5)
DKB		83±15,6	80 (52-120)
SKB		135,9±25	137 (88-192)

Çalışma kapsamındaki hastaların bebeklerine ilişkin birinci ve beşinci dakika ölçülen APGAR skorlarının dağılımı Tablo 5'te yer almaktadır.

Tablo 5. Yenidoğana İlişkin APGAR Skorlarının Dağılımı

Değişkenler	Ortalama±SS	Medyan (min-max)
APGAR 1.dk	7,3±1,5	8 (1-10)
APGAR 5.dk	8,7±0,9	9 (6-10)

Çalışma kapsamındaki hastaların laboratuvar ölçümlerinin dağılımı Tablo 6'da yer almaktadır.

Tablo 6. Hastaların Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı

Değişkenler	Ortalama±SS	Medyan (min-max)
Hemoglobin	11,4±1,2	11,4 (9-14,8)
Hemotokrit	33,8±3	33,9 (27,9-41,9)
Trombosit	231,1±71,3	228 (59-402)
Üre	18±7,1	16,3 (6,9-35,1)
Kreatinin	0,5±0,1	0,5 (0,3-0,9)
AST	21,5±18,5	18 (7-131)
ALT	14,4±16,7	11 (2-123)
Tit Protein	0,7±1	0 (0-3)
Spot Prt/Kre	1131,7±2334,2	162,5 (80-12813)
24 SAİP	1492,2±3651,8	141,5 (80-25000)
VAP-1 düzeyi	13,7±14,3	8,6 (0,4-64)

Çalışmaya katılan hastaların ortalama VAP1 düzeyi 13,7 ± 14,3 olarak ölçüldü. (Tablo 6).

Tablo 7. Hasta Gruplarına Göre Bebeklerinin APGAR Skorlarının Dağılımı

Değişkenler	Preeklampsi(n=45)		Kontrol(n=45)		p-değeri
	Ortalama±SS	Medyan (min-max)	Ortalama±SS	Medyan (min-max)	
APGAR 1.dk	6,6±1,7	7 (1-9)	8±1	8 (5-10)	<0,001
APGAR 5.dk	8,3±0,9	8 (6-10)	9±0,9	9 (7-10)	<0,001

Hasta gruplarına göre bebeklerin birinci ve beşinci APGAR skorlarının dağılımı Tablo 7'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde gruplar arasında birinci ve beşinci dakika APGAR skorlarında istatiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Kontrol grubundaki bebeklerin APGAR skorlarının preeklampsi grubundaki bebeklerin skorlarından daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 8. Hasta Gruplarına Göre Demografik ve Klinik Bulguların Dağılımı

Değişkenler	Preeklampsi (n=45)			Kontrol (n=45)			p-değeri
	n(%)	Ortalama±SS	Medyan (min-max)	n(%)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	
Yaş (yıl)		30±6	29 (18-47)		28±5	28 (19-37)	0,042
VKİ		2±5,6	30,6 (22,1-44)		33,5±4,8	33,8 (25,9-42)	0,231
Sigara							1,000
..Kullanmıyor	40(88,9)			40(88,9)			
..Kullanıyor	5 (11,1)			5(11,1)			
Doğum haftası		35,6±3,2	36 (24-39)		38,5±1,1	39 (36-40)	<0,001
Doğum kilosu		2531,7±847,3	2570 (460-4050)		3390,9±236,6	3340 (2680-3900)	<0,001
Gravida		2±1,6	1 (1-7)		2,5±1,5	2 (1-8)	0,018
Parite		0,7±1,1	0 (0-5)		1,1±1	1 (0-4)	0,011
DKB		157,7±12,9	160 (115-192)		114±11,1	114 (88-139)	<0,001
SKB		95,6±11,3	92 (64-120)		70,5±6,5	71 (52-86)	<0,001

Hasta gruplarına göre demografik ve klinik bulguların dağılımı Tablo 8'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; gruplar arasında yaş, doğum haftası, doğum kilosu, gebelik sayısı(gravida), doğum sayısı(parite), sistolik ve diyastolik kan basınçlarında istatiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Kontrol ve preeklampsi grupları arasında vücut kitle indeksi (VKİ), sigara kullanım oranı gruplar arası farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Tablo 9. Hasta Gruplarına Göre Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı

Değişkenler	Preeklampsi (n=45)		Kontrol (n=45)		p-değeri
	Ortalama±SS	Medyan (min-max)	Ortalama±SS	Medyan (min-max)	
Hemoglobin	11,4±1,4	11,2 (9-14,8)	11,4±1,1	11,5 (9,3-13,5)	0,906
Hemotokrit	33,7±3,3	33,2 (27,9-41,9)	34±2,6	34,2 (28,1-40,6)	0,730
Trombosit	223,6±72,9	207 (59-393)	238,6±69,7	231 (125-402)	0,321
Üre	21,7±7,1	20,4 (8,4-35,1)	14,2±4,9	12,6 (6,9-32,6)	<0,001
Kreatinin	0,6±0,1	0,6 (0,4-0,9)	0,5±0,1	0,5 (0,3-0,6)	<0,001
AST	27,9±23,7	22 (12-131)	15,1±6,7	14 (7-39)	<0,001
ALT	18,3±22,3	13 (4-123)	10,4±5,8	9 (2-34)	0,008
Tit Protein	1,4±1,1	1 (0-3)	0±0,1	0 (0-1)	<0,001
Spot Prt/Kre	2158±2977,6	700 (131-12813)	105,4±19,7	100 (80-198)	<0,001
24 SAİP	2887,4±4795	1000 (158-25000)	96,9±9,8	100 (80-125)	<0,001
VAP-1 düzeyi	12,1±10,7	9,4 (0,4-62,3)	15,4±17,1	8,3 (2,4-64,0)	0,485

Hasta gruplarına göre laboratuvar ölçümlerinin dağılımı Tablo 9'da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde gruplar arasında üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), tam idrar tahlilinde protein, spot idrarda protein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrar protein ölçümlerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Preeklampsi grubundaki hastaların laboratuvar ölçümlerinin kontrol grubundaki hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Hasta grupları arasında VAP-1 düzeyi arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hemoglobin, hematokrit, INR, trombosit değeri iki grup arasında anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

TARTIŞMA

Preeklampsi, gebelikte ortaya çıkan etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olan ve dünya çapında yaklaşık 8 milyon gebeliği etkileyen, çeşitli komplikasyonlara neden olan bir multisistematik hastalıktır (66,67). Preeklampsinin bilinen tek tedavisi doğumdur (68). Preeklampsi ciddi bir perinatal komplikasyondur ve bu hastalığın erken tanısı anne ve yenidoğan mortalite ve morbiditesinin azaltmak için son derece önemlidir (69).

Erken tanı koyularak hastalığın sıklığı ve şiddetini azaltmak için son derece önemlidir. Ayrıca, risk altındaki grubun belirlenmesi, klinik başlangıcın tanınmasına ve derhal yönetilmesine olanak sağlayacaktır (43).

Preeklampsi etiyopatogenezi tam olarak bilinmese de neden olduğu düşünülen mekanizma plasental vaskülarizasyonun anormal gelişmesi, plasental yetersizliktir (5).

Vasküler adezyon proteini-1 (VAP-1) adiposit, endotel ve düz kasta eksprese edilmektedir (62). VAP-1 hem adezive bir molekül hem de katalitik etkiye sahip bir enzim olarak görev yapar. Bu sayede de diğer adhezyon moleküllerinin endotel tabakasından ekspresyonunu düzenler. Vasküler adezyon proteini-1 (VAP-1), inflamasyona bağlı bir adezyon molekülü ve immün hücre trafiğinde rol oynayan bir primer amin oksidazdır. Dokulara lökosit ekstravazasyonuna endotel hücreleri ve perisitler üzerinde eksprese edilen adezyon molekülleri aracılık eder. Perisitler, bisiklet endometriyumunun anjiyogenezinde ve vaskülarizasyonunda önemli bir rol oynar. Yapılan bazı çalışmalarda VAP-1 kaybının in vitro perisit-uterin doğal öldürücü hücre etkileşimlerini bozduğunu gösterilmiştir. VAP-1'in gebe kalmadan önce tehlikeye girmiş perivasküler ortamın neden olduğu gebelik patolojileri için potansiyel bir biyobelirteç olarak hizmet ettiği gösterilmiştir (17).

VAP1'in preeklampsi, gestasyonel diyabetes mellitus gibi gebelik komplikasyonları ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynadığını gösteren birçok çalışma mevcuttur.

Çakmak ve arkadaşlarının yapmış olduğu gestasyonel diyabetes mellitus tanılı hastalarda VAP1 düzeyi çalışmasında, VAP1 hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$) (70).

Danielli ve arkadaşlarının yapmış olduğu VAP1 ve gebelik komplikasyonları ile ilgili pilot çalışmada, VAP1 düzeylerinin gestasyonel diyabetes mellitus ve gebeliğin hipertansif hastalıklarında anlamlı düşük bulunmuştur (71).

Danielli ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada VAP1'in gebeliğin hipertansif hastalıkları ve gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) için erken, invaziv olmayan ve uygun maliyetli bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceği ve bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermiştir (71).

Gharanei ve arkadaşlarının yapmış olduğu VAP1 ve endometrial perisitlerin hücresel özellikleriyle ilgili çalışmasında, VAP1'in perisit işlevi için hayati önem taşıdığı ve preeklampsi ve fetal gelişme geriliği gibi bozulmuş spiral arter yeniden şekillenmesinin neden olduğu gebelik komplikasyonlarının ortaya çıkmasında rolü olduğu gösterilmiştir (17).

Yukarıda anlatılan daha önce yapılan çalışmalarda VAP1 proteininin gebelik komplikasyonları ile ilişkilendirilebileceğine dair bulgular olsa da preeklampsi tanılı gebelerde maternal kanda VAP1 düzeyinin belirlenmesine ve bunun fetal sonuçlara etkisine dair bir çalışma bulunmamaktadır ve araştırmamız bu konuda ilk çalışma olma özelliği göstermektedir. Çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri hasta sayısının az olması ve tek merkezli olmasıdır.

Araştırmamızda preeklampsi etiyopatogenezinde maternal VAP1 düzeyinin rolünü araştırdık. Preeklampsi hastalarında VAP1'in serum düzeyi (12,1±10,7) ng/ml kontrol grubundan (15,4±17,1) ng/ml anlamlı bir farklılık göstermedi (P=0,485).

Lin ve arkadaşları diyabetik hastalarda albuminurinni şiddeti ile VAP1 düzeylerinin arttığını gösterse de bizim grubumuzda preeklamptik ve proteinürili gebelerde anlamlı yüksek gelmemesi VAP1 in asıl regülatörünün kan glukoz seviyesi ve insülin seviyeleri olduğunu düşündürmektedir (72).

SONUÇ

Preeklampsi etiyopatogenezi ve patofizyolojisi henüz tam olarak netleştirilememiş gebeliğe ait hipertansiyon ve proteinürinin ile karakterize bir multisistemik hastalıktır. Anne ve yenidoğan mortalite ve morbiditesinin önde gelen nedenlerinden biridir. Bu nedenle hastalığın erken teşhis ve tedavisi son derece önemlidir. Henüz preeklampsi oluşmadan hastalığı ortaya koyan bir bulgu ve biyobelirteç bulunamamıştır.

Çalışmamızda maternal serumda VAP1 düzeyinin, preeklampsi tanısı konulması için bir biyobelirteç olması hedeflenmiştir. Maternal serum VAP1 düzeylerinde preeklampsi tanılı gebeler ile sağlıklı gebeler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda preeklamptik ve proteinürili gebelerde anlamlı yüksek gelmemesi VAP1 in asıl regülatörünün kan glukoz seviyesi ve insülin seviyeleri olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKÇA

1. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. ObstetGynecol. Haziran 2020;135(6): e237-60.

2. 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. Eylül2013;170(1):1-7.

3. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, vd. Pre-eclampsia. Nat Rev Dis Primer. 16 Şubat 2023;9(1):1-22.

4. Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. Semin Fetal Neonatal Med. Ekim2020;25(5):101123.

5. Mihran V Naljayan [1], S Ananth Karumanchi New developments in the pathogenesis of preeclampsia. 2013 May;20(3):265-70.

6. Merviel P, Carbillon L, Challier JC, Rabreau M, Beaufils M, Uzan S, Pathophysiology of preeclampsia: links with implantation disorders. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 115:134-147.

7. Mehmet Harma, MD, Muge Harma, MD, Ozcan Erel, MD, Oxidative stress in women with preeclampsia. Feb 2014

8. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2010 Feb 28; 5:173-92.

9. Dekker GA, Sibai BM, Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. Am J Obstet Gynecol. 1998;179(5):1359-1375.

10. Postovit LM, Adams MA, Graham CH. Does nitric oxide play a role in the aetiology of preeclampsia? Placenta 2001; 22: 51-55.

11. Amanda R. Vest, Leslie S. Cho, Hypertension in pregnancy. 395-2014

12. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG, The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. J Pathol Bacteriol. 1967; 93:569–579.

13.Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R, The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. Am J Obstet Gynecol. 2011; 204:193–201.

14.Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? J Clin Invest. 1997;99: 2152–2164.

15.Brosens I, Renaer M, On the pathogenesis of placental infarcts in pre- eclampsia. J Obstet Gynaecol Br Commonw. 1972; 79:794–799.

16.Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. Lancet 2001; 357: 53-56.

17. Seley Gharanei, Katherine Fishwick, Ruban Peter Durairaj, Tianrong Jin, Eleftherios Siamantouras, Kuo-Kang Liu, Anne Straube, Emma S Lucas, Christopher J Weston, Pia Rantakari, Marko Salmi, Sirpa Jalkanen, Jan J Brosens, Bee Kang Tan, Vascular Adhesion Protein-1 Determines the Cellular Properties of Endometrial Pericytes. 2021 Jan 18:8:621016

18. Marshall D. Lindheimer MD, Sandra J. Taler MD, F. Gary Cunningham MD, Hypertension in pregnancy Journal of the American Society of Hypertension. Volume 4, Issue 2, March–April 2010, Pages 68-78

19. Bethesda M. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, American Journal of Obstet Gynecol. 2000;183(1): 1-22.

20.Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet & Gynecol. 2003;102(1-9):181-192.

21.Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, (eds). Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone, 2007

22.Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. Obstet Gynecol 2000; 95:24-28.

23.American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on PracticeBulletins-Obstetrics. ACOG PracticeBulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2019; 133(1): 26-30.

24.Leeman L, Dresang LT, Fontaine P. Hypertensive Disorders of Pregnancy. Am Fam Physician 2016; 93:121-127.

25.Fingar KR, Mabry-Hernandez I, Ngo-Metzger Q, Wolff T, Steiner CA, Elixhauser A. Delivery Hospitalizations Involving Preeclampsia and Eclampsia, 2005-2014. (2017). //www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/ sb222-Preeclampsia-Eclampsia-Delivery-Trends.jsp, (Erişim Tarihi; 23 Nisan 2022).

26.Şen Selim H, Güngör H, Şengül M. Gebelik ve Hipertansiyon. Klinik Tıp Bilimleri Dergisi 2021; 9(1): 41-48

27.Morton A, Burke M, Jarvis E, Kumar S. Changes in proteinuria and diagnosing preeclampsia in CKD pregnancy. Pregnancy Hypertens 2020; 20: 92-96.

28. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management ofpreeclampsia. JAMA. 26 Haziran 2002;287(24):3183-6.

29. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. Am J Obstet Gynecol 2013; 209(6):544-549.

30. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP, Pregnancy Hypertension. Int J Women's Cardio Health 2014; 4(2):97-104.

31.Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaithong P, Bosco M, Suksai M, Gallo DM, Gotsch F, Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. Am J Obstetrics & Gynecol. 2022: 226: 786-803.

32.Moller B, Lindmark G: Eclampsia in Sweeden. 1976- 198O. Acta Obstet Gynecol Scand. 1986; 65: 307-310.

33.Richards AM, Moodley J. Graham Dİ. Active management of the unconscious eclamptic patient. Br. J. Obstet Gynecol 1986; 93:554-560.

34. Sibai BM, Abdella TN, Taylor HA. Eclampsia in the first half of pregnancy: Report of three cases and review of the lite ratür. J Reprod Med 1982; 27:11- 15.

35. Sibai BM, Schneider JM, Morrison JC. The late postpartum eclampsia contraversy. Obstet Gynecol 1980; 55:74-78.

36.Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. Obstet Gynecol 2004; 103: 981-990.

37. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol 1993; 169(4): 1000-1006.

38. **F**loeter AE, Patel A, Tran M, Chamberlain MC, Hendrie PC, Gopal AK, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with doseadjusted epoch (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) chemotherapy. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017; 17: 225-230.

39. Teksam M, Casey SO, Michel E, Truwit CL. Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu: Patofizyoloji ve İleri MRG teknikleri ile korelasyon. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2001; 7: 464-472.

40. Legriel S, Pico F, Azoulay E. Understanding Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. Ann Update in Intensive Care and Emergency Med 2011; 1: 631- 653.

41. Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shadduck RK, Lister J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. AJNR Am J Neuroradiol 2006; 27(10): 2179-2190.

42. Hefzy HM, Bartynski WS, Boardman JF. Hemorrhage in posterior reversible encephalopathy syndrome: imaging and clinical features. AJNR Am J Neuroradiol 2009; 30(7): 1371-1379.

43.Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, vd. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. Mayıs 2019;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33.

44.Kvalvik LG, Wilcox AJ, Skjærven R, Østbye T, Harmon QE. Term complications and subsequent risk of preterm birth: registry based study. BMJ. 29 Nisan 2020;369:m1007.

45.Pittara T, Vyrides A, Lamnisos D, Giannakou K. Pre-eclampsia and long-term health outcomes for mother and infant: an umbrella review. BJOG Int J Obstet Gynaecol. Ağustos 2021;128(9):1421-30.

46. Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. Br J Obstet Gynaecol. Eylül 1986;93(9):898-908.

47.Williams PJ, Broughton Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. Ağustos 2011;25(4):405-17.

48.Opichka MA, Rappelt MW, Gutterman DD, Grobe JL, McIntosh JJ. Vascular Dysfunction in Preeclampsia. Cells. 06 Kasım 2021;10(11):3055.

49. Todros T, Paulesu L, Cardaropoli S, Rolfo A, Masturzo B, Ermini L, vd. Role of the Macrophage Migration Inhibitory Factor in the Pathophysiology of Pre-Eclampsia. Int J Mol Sci. 12 Şubat 2021;22(4):1823.

50. Qu G, Wang L, Tang X. Association Between Duration of Breastfeeding and Maternal Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. Breastfeed Med 2018; 13:318-322.
51. Coppage KH, Polzin WJ. Severe preeclampsia and delivery outcomes: is immediate cesarean delivery beneficial? Am J Obstet Gynecol 2002; 186:921
52. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. Lancet 2005; 365(9461): 785-799.
53. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. N Engl J Med 1996; 335:257.
54. Sibai BM, Barton JR, Akl S. A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest versus bed rest alone in the management of preeclampsia remote from term. Am J Obstet Gynecol 1992; 167:879-882.
55. Townsend R, O'Brien P, Khalil A. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy. Integr Blood Press Control 2016; 9:79-94.
56. ElFarra J, Bean C, Martin JN. Management of hypertensive crisis for the obstetrician/ gynecologist. Obstet Gynecol Clin North Am 2016;43(4):623– 637.
57. Odigboegwu O, Pan LJ, Chatterjee P, Use of Antihypertensive Drugs During Preeclampsia. Front. Cardiovasc. Med. 2018; 5: 50-55.
58. Stocks G, Preeclampsia: pathophysiology, old and new strategies for management, Eur J Anaesthesiol 2014; 31:183–189.
59. Oney T, Weitzel H. New aspects of anticonvulsive therapy in severe preeclampsia and eclampsia. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1989;49(10):906-914.
60. Madazlı R, Şen C, Ocak V. Eklampsi'de klinik yönetim. Perinatoloji Dergisi 1993; 1: 45-49.
61. Sibai BM, Lipshitz J, Anderson GD, Dilts PV. Reassessment of intravenous MgSO4 therapy in preeclampsia-eclampsia. Obstet Gynecol 1981; 57:199-203.
62. Pannecoeck R, Serruys D, Benmeridja L, Delanghe JR, vanGeel N, Speeckaert R, Speeckaert MM. Vascular adhesion protein-1: Role in human pathology and applicationas a biomarker. CritRevClinLabSci 2015; 52(6): 284-300.
63. Jalkanen S, Salmi M. VAP-1 and CD73, endothelial cell surface enzymes in leukocyte extravasation. ArteriosclerThrombVascBiol 2008; 28(1): 18-26
64. Smith DJ, Salmi M, Bono P, Hellman J, Leu T, Jalkanen S. Cloning of vascular adhesion protein 1 reveals a novel multifunctional adhesion molecule. J ExpMed 1998; 188(1): 17-27.

65. Marianna Danielli, Roisin Clare Thomas, Lauren Marie Quinn, Bee Kang Tan, Vascular adhesion protein-1 (VAP-1) in vascular inflammatory diseases. 2022 Nov;51(6):341-350.

66. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determinedin early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. The BMJ. 19 Nisan 2016;353: i1753.

67. Stanhewicz AE, Nuckols VR, Pierce GL. Maternal microvascular dysfunction duringpreeclamptic pregnancy. Clin Sci Lond Engl 1979. 14 Mayıs 2021;135(9):1083-101.

68. Bell MJ. A Historical Overview of Preeclampsia-Eclampsia. J Obstet Gynecol Neonatal NursJOGNN NAACOG. Eylül 2010;39(5):510-8.

69. Poprawski G, Wender-Ozegowska E, Zawiejska A, Brazert J. [Modern methods of early screening for preeclampsia and pregnancy-induced hypertension--a review]. Ginekol Pol. Eylül 2012;83(9):688-93.

70. Burcu Dincgez Cakmak, Betul Dundar, Fatma Ketenci Gencer, Durkadin Elif Yildiz, Feyza Bayram, Gulten Ozgen, Assessment of relationship between serum vascular adhesion protein-1 (VAP-1) and gestational diabetes mellitus

71. Marianna Danielli, Roisin C Thomas, Clare L Gillies, David G Lambert, Kamlesh Khunti, Bee Kang Tan, Soluble Vascular Adhesion Protein 1 (sVAP-1) as a biomarker for pregnancy complications: A pilot study
2023 May 30;18(5): e0284412.

72. Lin, M.S., et. Al., 2008. Serum vascular adhesion protein-1 is higher in subjects with early stages of choronic kidney disease. Clin Biovhem, 41, 1362-1367.