T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

GEBELERDE 25-OH VİTAMİN D VE KALSİYUM SEVİYELERİNİN PREEKLAMPSİ RİSKİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Duygu Tunç Kurtel

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL- 2023

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

GEBELERDE 25-OH VİTAMİN D VE KALSİYUM SEVİYELERİNİN PREEKLAMPSİ RİSKİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Duygu Tunç Kurtel

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Alev Atış Aydın

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL- 2023

ÖNSÖZ

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ndeki uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, sonsuz enerjisi ve bilgisi ile hepimizi aydınlatan çok sevgili Prof. Dr. Alev Aydın hocama, sayın Doç. Dr. Hüseyin Kıyak'a, sayın Op. Dr. Orhan Şahin'e, sevgili Op. Dr. Sibel Gülova hocama; hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen ve daima tecrübeleri ile bizi aydınlatan ve eğitimime çok büyük katkılar sağlayan sevgili Op. Dr. Erdal Girgin'e, Op. Dr. Aylin Öztarhan'a, Op. Dr. Gül Özel Doğan'a, Op. Dr. Erhan Toy'a, Op. Dr. Meriç Kabakçı'ya, Op. Dr. Fitnat Selçuki'ye, Op. Dr. Savaş Gündoğan'a, Op. Dr. Betül Koç'a;

Tezime vermiş olduğu destekten ötürü çok kıymetli Doç. Dr. Cengiz Andan'a ve Op. Dr. Kübra Canbolat'a;

Tabii ki aynı mesleği yapmaktan dolayı çok büyük onur duyduğum ve mesleğe dair pek çok şey öğrendiğim Op. Dr. Sadık Gündüz'e, Op. Dr. Zuat Acar abime;

Tezimin istatistik ve bulgular bölümünde desteğini esirgemeyen ve yine meslektaş olmaktan onur duyduğum sevgili dostum Halk Sağlığı Uzmanı Dr. Beril Kara Esen'e;

Bana mesleğe dair çok şey öğretmiş olan sevgili kıdemlilerime; birlikte çalıştığım, çalışkan, emektar bütün asistan arkadaşlarıma;

Birlikte çalıştığım doğumhane, servis, poliklinik, acil hemşirelerine, çalışkan tıbbi sekreterlerimize;

Her zaman ameliyathanede tüm mevcudiyeti ile yanımızda olan, yetenekli, çalışkan, özverili çok sevgili ameliyathane hemşire ve personel ekibine,

Ve elbetteki daima desteğini, sevgisini, şefkatini, iyiliğini hissettiğim, bu zamanlara gelmemdeki en büyük emek sahibi, en büyük destekçim olan ve gururlandırmaktan dolayı onur duyduğum iki muhteşem insana, kelimelerle ifade edemeyeceğim sonsuz yoğun hislerle, sevgili babama ve canımın içi anneme,

Her zaman desteğini ve sevgisini yanımda hissettiğim çok sevgili eşim Berk Kurtel'e,

Sonsuz teşekkürlerle.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i
KISALTMALAR iii
TABLOLAR iv
ŞEKİLLER v
ÖZET vi
ABSTRACT vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Preeklampsi Tanımı 2
2.2. Preeklampsi Risk Faktörleri 7
2.3. Preeklampsi Patogenezi 10
2.4. Preeklampsi Yönetimi 15
2.5. Preeklampsi Prognozu 25
2.6. D Vitamini Sentezi Ve Metabolizması 26
2.7. Gebelik Sırasında D Vitamini Fizyolojisi 32
2.8. Gebelikte Kalsiyum Metabolizması 40
2.9. Preeklampside Kalsiyumün Rolü 44
3. GEREÇ VE YÖNTEM 46
4. BULGULAR 48
5. TARTIŞMA 54
6. SONUÇ 60
7. KAYNAKLAR 61

KISALTMALAR

25(OH)D : 25 hidroksi D vitamini (ergokalsiferol)
Ca+2 : Kalsiyum
ACVR 2A : Activin A receptor tip 2A
ERAP : Endoplazmik retikulum aminopeptidaz
GAS 6 : Growth arest spresifik 6
SIGLEC 6 : Siyalik asit binding Ig-like lektin 6
TAC 3 : Taşikinin 3
TGFB 1 :Transforming faktör beta 1
VEGF : Vasküler endotelyal growth faktör
PIGF : Plasental growth faktör
s-Flt : Soulble fms like tirozin kinaz
AST : Aspartat aminotransferaz
ALT : Alanin transferaz
PLT : Platelet
TİT : Tam idrar tekiki
LDH : Laktat dehidrojenaz
GFR : Glomerüler filtrasyon hızı
VDBP : D vitamini bağlayıcı protein
1,25(OH)2D : 1,25 dihidroksi vitamin D
sEng : Soluble endoglin
PTH : Parathormon
ET-1 : Endotelin-1
AT1-AA : Anijotensin2 tip 1 reseptörüne karşı otoantikorlar
RAAS : Renin angiotensin sistemi
Mg : Magnezyum
PTHrP : Paratroid hormon reseptör protein
IL 6 : Interlökin 6
EVT : Ekstravillöz trofoblast hücreleri
PRES : Posterior reversible lökoensefelopati sendromu
TNF alfa : Tümör nekroz faktör alfa
IFN gama : Interferon gam

TABLOLAR

Tablo 1: Preeklampsi Tanı Kriterleri 4
Tablo 2: Preeklampsi Risk Faktörleri 10
Tablo 3: Genel Popülasyonda Vitamin D Değerleri 30
Tablo 4: Gebelikte Kalsiyum Gereksinimi 45
Tablo 5: Preeklampsi ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri Açısından Karşılaştırılması 48
Tablo 6: Preeklampsi Grubunun Laboratuar ve Klinik Özellikleri 49
Tablo 7: Preeklampsi ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametreler Açısından Karşılaştırılması..... 49
Tablo 8: Gruplar Arasında 25(OH)D Vitamini Düzeyi.....50
Tablo 9: Kalsiyum ve 25(OH)D Vitamini İçin Tek değişkenli Lojistik Regresyon Analizi..... 50
Tablo 10: Çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi..... 51
Tablo 11: Preeklampsi ve Kontrol Grubunun Neonatal Sonuçları 52
Tablo 12: Preklampsi Grubunda Antihipertansif Kullanıma Göre Neonatal Sonuçlar..... 53

ŞEKİLLER

Şekil 1: Preeklampsi patogenezi 14
Şekil 2: D Vitamini metabolizması 29
Şekil 3: Vitamin D'nin preeklampsiyi önlemedeki teorik temelleri 39
Şekil 4: Gebelerin gruplara göre serum Ca düzeyleri 51
Şekil 5: Gebelerin gruplara göre serum 25 Hidroksi D Vitamini düzeyleri 51
Şekil 6: Preeklampsi ve kontrol gruplarında 25-Hidroksi D Vitamini düzeyi grupları 51

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, gebelikte 25-hidroksi vitamin D3 [25(OH)D] ve kalsiyum (Ca) seviyelerinin preeklampsi riski ile ilişkisini araştırmaktır.

YÖNTEM: Bu çalışmaya, Mayıs-Aralık 2022 tarihleri arasında hastanemize başvuran 97 preeklamptik gebe ve 97 sağlıklı, normotansif gebe dahil edildi. Tüm gebelerin demografik ve gebelik özellikleri kaydedildi. Preeklamptik gebelerden ve kontrol grubundan benzer haftalarda alınan serum örneklerinde kalsiyum (Ca) ve 25-hidroksi vitamin D3 [25(OH)D] düzeyleri ölçüldü.

BULGULAR: Serum parametreleri, kontrol grubu ve preeklampsi grubunda karşılaştırıldığında; preeklampsi tanısı alan grupta ortalama 25(OH)D vitamini seviyesi 10,7±8,6 ng/ ml; kontrol grubunda ortalama 13,6±7,9 ng/ ml olarak tespit edilmiş olup ($p<0,001$) istatistiksel anlamlı fark mevcuttu. Preeklampsi tanısı alan grupta ortalama kalsiyum seviyesi 8,5±0,7 ng/ ml; kontrol grubunda ortalama 8,9±0,5 ng/ ml olarak tespit edilmiş olup ($p<0,001$) istatistiksel anlamlı fark mevcut idi. Hipokalseminin, preeklampsi riskini 3,13 kat ; D vitamini eksikliğinin preeklampsi riskini 2,31 kat arttırdığı saptandı. Hipokalsemi ve 25(OH)D vitamini eksikliği birlikte preeklampsi riskini 7,7 kat arttırdığı saptandı.

SONUÇ: D vitamini yetersizliği anne ve yenidoğan için önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Preeklampside bulduğumuz anormal düşük serum kalsiyum ve 25-hidroksi D vitamini seviyesi, preeklampsi patogenezinden sorumlu olabileceği için gebelik öncesi bu taramaların yapılmasının anne ve bebek sağlığı açısından önem arz edeceğini vurgulamaktayız.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, kalsiyum, 25-hidroksi Vitamin D, Vitamin D eksikliği

ABSTRACT

OBJECTIVES: The purpose of this study is to examine the association of maternal serum 25-hydorxy Vitamin D3 [25(OH)D] and calcium (Ca) concentrations with preeclampsia during pregnancy.

METHODS: This case-control study population included 97 preeclamptic and 97 healty, normal pregnant women who applied to our hospital between 05-12.2022. Demographic and pregnancy characteristics of all pregnant women were recorded. Calsium (Ca) and 25-hydroxy vitamin D3 [25(OH)D] levels in blood samples taken from preeclamptic women and control group at similar gestational weeks were collected and analysed.

RESULTS: We determined statistically significant difference in maternal 25-hydroxy vitamin D concentrations between pregnancies complicated with preeclampsia (10,7±8,6 ng/ ml) and normal pregnancies (13,6±7,9 ng/ ml) ($p<0,001$). In addition, pregnancies who developed preeclampsia had significantly low mean level of calcium compaired with normal pregnancies ($p<0,001$). Mean calcium level was 8,5±0,7 ng/ ml in pregnancies complicated with preeclampsia while mean calcium level was 8,9±0,5 ng/ ml in noncomplicated pregnancies which is included as a control group. According to regression analysis, it was seen that hypocalcemia could increase the risk of preeclampsia up to 3,13 times and 25(OH) vitamin D deficiency could increase the risk of preeclampsia up to 2,31 times. The odds of developing preeclampsia may increase by up to 7,7 fold in women with both vitamin D deficiency and hypocalcemia.

CONCLUSION: Vitamin D deficiency remains a major health problem for mother and newborns. We emphasize these prenatal examinations may be significant in terms of women and newborn health since abnormally low serum calsium and 25(OH)D vitamin concentrations during preeclampisa could be involved in the pathophysiology of preeclampsia.

Key Words: Preeclampsia, calcium, 25-hydroxy Vitamin D, Vitamin D deficiency

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi; yeni başlangıçlı hipertansiyon ile bağlantılı, multisistemik etkileri olan, maternal ve neonatal mortalite ve morbidite oranı oldukça yüksek, gebeliğe özgü bir hastalıktır. Gebelikte hipertansif hastalıklar başlığı altında ele alınır ve dünya genelinde gebeliklerin % 10'unu komplike eder.

Son yıllarda D vitamini ve Ca yetersizliği olan hastalarda hipertansif hastalık riskinin arttığına dair bilimsel veriler öne sürülmüştür, bu konuda bir çok çalışma ve metaanaliz bulunmaktadır. Ca ve D vitamini açısından yetersiz beslenen kadınların takviye alması önerilmektedir.

Bu çalışmadaki amaç, 20. Gebelik haftasını geçmiş, preeklampsi tanısı almış gebelerden ve 20. Gebelik haftasını geçmiş, herhangi bir gebelik komplikasyonu olmayan gebelerden serum kalsiyum (Ca) ve 25 hidroksi vitamin D3 [25(OH)D] vitamini seviyeleri bakılarak serum Ca ve 25(OH)D'nin preeklampsi riski ile ilişkisini araştırmaktır. Tüm gebelerin gebelik ve yenidoğan sonuçları kaydedilmiştir.

Bir diğer amacımız; ilerde preeklampsiyi önlemek için 25(OH)D vitamin ve Ca replasmanının preeklampsinin profilaksisine ve şiddetine etkisini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PREEKLAMPSİ TANIMI

Preeklampsi, yeni başlangıçlı hipertansiyon ile bağlantılı, genellikle 20. Gebelik haftasından sonra ve sıklıkla terme yakın iken başlayan bir gebelik hastalığıdır. Önceden normotansif olan, 20. gebelik haftasını geçmiş gebelerde veya postpartum dönemde görülebilen, yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinürinin olması veya proteinüri olmaksızın belirgin end-organ disfonksiyonu ile birlikte hipertansiyonun olması olarak tanımlanır. ACOG'a (American College of Obstetricians and Gynecologists) göre preeklampsi tanısı; gebelikten önce kan basıncı normal olan gebenin, 20. Gebelik haftasından sonra 4 saat ara ile yapılan en az 2 ölçümde sistolik kan basıncının 140 mmHg veya daha fazla, diastolik kan basıncının 90 mmHg veya daha fazla veya her ikisinin bir arada bulunmasına ek olarak; proteinüri olması ile (24 saatlik idrarda 300 mg proteinürinin tespit edilmesi veya protein /kreatinin oranının 0,3 veya daha fazla olması veya eğer kantitatif bir yöntem mevcut değil ise dipstickte 2 pozitif protein görülmesi) veya proteinüri olmaksızın; gebelikten önce kan basıncı normal olan gebenin, 20. Gebelik haftasından sonra 4 saat ara yapılan en az 2 ölçümde sistolik kan basıncının 140 mmHg veya daha fazla, diastolik kan basıncının 90 mmHg veya daha fazla veya her ikisinin bir arada bulunmasına ek olarak eşlik eden şu kriterlerinden herhangi birinin varlığı ile konur:

*Trombositopeni (<100.000/ mm3);

*Karaciğer hasarını gösteren karaciğer enzimlerinde yükseliş (normal konsantrasyonun üst limitinin 2 katı kadar);

*Açıklanabilen başka bir nedeni olmayan, persiste eden, ciddi sağ üst kadran ağrısı veya epigastrik ağrı;

*Renal yetmezlik (başka bir renal hastalık olmaksızın; 1.1 mg/ dL den yüksek kreatinin değeri veya serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması);

*Pulmoner ödem;

*Asetaminofene cevapsız, başka bir nedenle açıklanamayan, yeni başlangıçlı baş ağrısı ve başka bir nedenle açıklanamayan görmede bulanıklık, gözlerde ışık çarpması gibi vizual semptomlar. (1)

Gestasyonel hipertansiyone proteinürinin eşlik etmesi veya proteinüri olmasa bile yukarıda sayılan semptomlarından herhangi birininin gestasyonel hipertansiyona eklenmesi ile preeklampsi tanısı konur. Gestasyonel hipertansiyon; önceden normal kan basıncına sahip, gestasyonel haftası 20. haftayı geçen gebelerde, 4 saat arayla yapılan en az 2 ölçümde sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri veya diastolik kan basıncının 90 mmHg veya üzeri olması veya ikisinin beraber mevcut olmasıdır. ACOG'a göre, preeklampsi tanısı için artık gestasyonel hipertansiyona proteinürinin eşlik etmesi şart değildir.(1)

Sistolik kan basıncının 160 mmHg ve üzeri veya diastolik kan basıncının 110 mmHg veya üzeri olması ise artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir ve ACOG'a göre, bu sebepten ötürü, antihipertansif tedavinin başlanması için; şiddetli hipertansiyonda (Sistolik kan basıncının 160 mmHg ve üzeri veya diastolik kan basıncının 110 mmHg veya üzeri olması veya her ikisinin bir arada bulunması) preeklampsi tanısının konfirmasyonu için 4 saatten daha az bir interval süresi yeterli kabul edilir .(1)

Preeklampsi, her sene dünyada 500.000'den fazla fetal ve neonatal ölüme, 70.000'den fazla maternal ölüme sebep olabilen kompleks bir hastalıktır.(2) Reprodüktif yaştaki kadınlarda tahimini hipertansiyon prevalansı %7.7 dir. (3)
Preeklamptik hastaların yaklaşık olarak % 85'i gebeliğin 34. Haftasına eşit veya büyüktür, hatta bazen preeklampsi bulguları doğum esnasında başlayabilir. Yaklaşık % 10'u 34. Gebelik haftasından küçüktür. Nadiren gebeliğin 20-22. Haftalarında görülecek kadar erken başlar. Yaklaşık % 5'inde ise bulgular, genellikle doğumdan sonra 48 saat içine olacak şekilde, postpartum dönemde görülür.(4)

Tablo 1: ACOG'a göre Preeklampsi Tanı Kriterleri (1)

20. gebelik haftasından sonra, önceden normotansif olan bir gebede en az 4 saat ara ile en az 2 kez sisyolik kan basıncının ≥ 140 ya da diatolik kan basıncının ≥ 90'ın üzerinde olması VE aşağıdaki durumlardan 1 veya daha fazlasının bulunması *
24 saatlik idrarda protein miktarının ≥ 0.3 gr olması ya da spot idrarda protein/kreatinin oranının 0.3 mg/mg (30 mg/ mmol) olması veya kantitatif bir ölçüm imkanı yoksa dipstickte ≥ +2 protein pozitifliği olması
Platelet değerinin < 100,000/microL
Serum kreatinin > 1.1 mg/dL (97.2 micromol/L) ya da herhangi bir renal hastalık olmaksızın kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması
Karaciğer transaminazlarının biyokimya üst limit değerinin en az 2 katı olması
Pulmoner ödem
Analjeziklere yanıt vermeyen** ve başka bir tanı ile açıklanamayan şiddetli, yeni başlangıçlı ve persistan baş ağrısı
Görmede bulanıklık, ışık çarpması, skotom gibi vizual semptomlar

*Eğer sistolik basınç ≥ 160 ya da diastolik basınç ≥ 110 ise dakikalar içinde yapılan konfirmasyon yeterlidir.

**Analjeziklere yanıt alınması preeklampsi ihtimalini sıfırlamaz.

ACOG (American College of Obstetritians and Gynecologist)'a göre şiddetli özellikler gösteren preeklampsi için de bazı kriterler belirlenmiştir. Bu kriterler:

* 4 saat ara ile yapılan iki ölçümde (eğer bu süreçten önce antihipertansif başlanmadı ise) sistolik kan basıncının 160 mmHg veya üzeri olması ya da diastolik kan basıncının 110 mmHg veya üzeri olması ya da bu iki değerin birlikte olması

* Trombositopeninin olması (100.000 altı)

* Başka bir tanı olmaksızın karaciğer enzimlerinin serum konsantrayonlarının normalin 2 katı yükselmesi ile prezente olan karaciğer hasarı olması ya da şiddetli persistan, medikal tedaviye dirençli sağ üst kadran ağrısı veya epigastirk ağrı

* Renal yetmezlik (Açıklanabilen renal hastalık haricinde kreatinin değerinin 1.1 mg/dL üzeirnde olması ya da serum kreatinin konsantrasyonunun normalin iki katına çıkması)

* Pulmoner ödem

* Başka bir tanı ile açıklanamayan ve medikal tedaviye dirençli yeni başlangıçlı baş ağrısı (analjeziklere cevapsız, persistan ve progresif baş ağrısı)

* Vizual semptomlardır. (fotopsi, skotom, kortikal körlük, retinal vazospazm)

Yukarıdaki kriterlerden herhangi tanesinin mevcudiyeti ACOG'a göre şiddetli özellikler gösteren preeklampsi olarak tanımlanmaktadır. (1)

Gebelikte hipertansiyon başlıca 5 kategoride incelenir.(3)

2.1.1. Kronik Hipertansiyon: Gebelik öncesinde de var olan veya gebeliğin 20. Haftasından önce de var olan hipertansiyondur. Gebelik öncesinde veya gebeliğin 20. Haftası öncesinde kan basıncı 140/90 mmHg ve/veya üzerinde ölçülür ve hipertansiyon postpartum 6. Haftadan sonra da devam eder. ACOG'a göre; şayet gebelik öncesi antihipertansif bir ilaç alınıyorsa, hastanın kan basıncı normal dahi olsa, kronik hipertansif sayılır. Kronik hipertansiyon bütün gebeliklerin %3-5'ini komplike eder.(5)

2.1.2. Gestasyonel Hipertansiyon: Gebeliğin 20. Haftasından sonra başlayan ve gebelikten sonra normal değerlere geri dönen hipertansiyondur. Gebelikten önce tansiyon hastalığı olmayan gebelerde, 20. Gebelik haftasından sonra; en az 4 saat ara ile ölçülen tansiyonlarda sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzeri veya diastolik kan basıncının 90 mmHg veya üzeri veya her ikisinin bir arada olması ile tanı konur. Gestasyonel hipertansiyon postpartum genellikle 42. Günden sonra ortadan kalkar.(3) ACOG'a göre; özellikle şiddetli hipertansiyon tespit edildiğinde, tanı konup antihipertansif başlamak için 4 saatten daha az bir interval süresi yeterlidir. (1) Gerçek gestasyonel hipertansiyon postpartum 12. Haftada geriler. Eğer gerilemezse, tanı; erken gebelikte kan basıncının fizyolojik düşmesi ile maskelenmiş olan kronik hipertansiyon olarak revize edilir.(6)

2.1.3. Preeklampsi / Eklampsi: Gebeliğin 20. Haftasından sonra başlayan hipertansiyona; şu özelliklerden herhangi birinin eşlik etmesi ile tanı alır; proteinüri, maternal organ disfonsiyonunun diğer belirteçleri, böbrek disfonksiyonu (kreatinin 1 mg / dL veya daha yüksek olması), sağ üst kadran ağrısı, karaciğer hasarı (alanin aminotransferaz ve aspartast aminotransferaz değerlerinin yükselmesi), epigastrik

ağrı, nörolojik komplikasyonlar(eklampsi, değişken mental durum, görmede bulanıklık, stroke, şiddetli baş ağrısı, klonus, persiste eden vizual skotom), hematolojik komplikasyonlar (150.000/ µL den düşük platelet değerleri, dissemine intravasküler koagülasyon, hemoliz) (3) Proteinüri 24 saatlik idrarda protein değerinin 300 mg veya daha yüksek olması olarak tanımlanır.(5)

Eklampsi, preeklamptik kadınlarda başka bir nedenle açıklanmayan nöbetlerin eklenmesi ile ortaya çıkar.(5) Eklampsi, gebeliğin hipertansif hastalığının konvulzif klinik tablosudur ve hastalığın şiddetli bir formudur. Eklampsi; epilepsi, serebral arteryal iskemi veya infarkt, ilaç kullanımı veya intrakranyal kanama gibi nöbetlere sebebiyet verebilecek başka bir klinik durum olmaksızın; preeklampsiye eklenen yeni başlangıçlı tonik-klonik, fokal veya multifokal nöbetler ile prezente olur. Eklampsi, özellikle düşük gelir grubunda önemli bir maternal ölüm sebebidir. Nöbetler, serebral hipoksiye, travmaya ve aspirasyon pnömonisine sebebiyet verebilir. Her ne kadar rezidüel nörolojik hasar nadir de olsa; özellikle rekürren nöbetlere veya sitotoksik ödem ya da infarkta sebebiyet verebilecek düzeltilmemiş hipertansiyona bağlı olarak, hafızada hasar veya kongitif bozukluklar gibi kısa veya uzun dönem sonuçları olabilir.(1)

2.1.4. Süperempoze Preeklampsi/ Eklampsi: Kronik hipertansiyon zemininde gelişir. Kronik hipertansiyon üzerine 20. Gebelik haftasından sonra görülen preeklampsi ve eklampsi bulgularının eklenmesi durumudur.(3) Süperempoze preeklampside prognoz, preeklampsiye göre daha kötüdür ve dekolman, preterm doğum, fetal büyüme kısıtlılığı gibi fetal veya maternal morbidite ve mortalite oranları daha yüksektir. 20. Gebelik haftasını geçmiş bir kadında aniden kötüleşen hipertansiyona eşlik eden proteinüri veya yeni başlangıçlı end organ disfonksiyonu söz konusudur. Süperempoza preeklampsi, kronik hipertansif gebelerin yaklaşık olarak % 20-25'inde görülür.(5)

2.1.5. HELLP sendromu: **(hemoliz, yükselmiş karaciğer enzim değerleri ve düşük platelet):** HELLP sendromu, artmış maternal morbidite ve mortalite oranları ile bağlantılı olması sebebi ile preeklampsinin şiddetli formlarından biridir ve 3 kriterin varlığı ile tanı alır: hemoliz (anormal periferik yayma, bilirubinin 1,2

mg/dL'ye eşit veya üzerinde olması[20,5µmol/L] ya da laktat dehidrojenazın 600 IU/L'ye eşit veya üzerinde olması), artmış karaciğer enzimleri (aspartat aminostransferazın normalin iki katına eşit veya normalin iki katından fazla olması), trombositopeni (platelet 100*10^3/µl den daha düşük olması). (5) Hastaların büyük çoğunluğu (fakat tamamı değil) hipertansiftir (% 82-88) ve/veya proteinürisi mevcuttur. (% 86-100) (7) HELLP sendromuna proteinüri eşlik edebileceği gibi proteinüri görülmeyedebilir. Hatta ACOG'un 2018'de yayınlanan bülteninde, HELLP sendromunun % 15 kadarının hipertansiyon ve proteinüri olmaksızın gizli başlangıçlı olabileceğinden bahsedilmiştir. Ana semptomlar; persiste eden sağ üst kadran ağrısı, % 90 olguda generalize halsizlik ve % 50 kadar olguda kusma ve bulantıdır. (1)

Eğer hastada persistan ve şiddetli baş ağrısı; skotom, fotofobi, görmede bulanıklık ve çok nadiren geçici körlük gibi vizual semptomlar, üst abdominal, retrosternal ya da epigastirk ağrı; konfüzyon ya da ajitasyon gibi değişken mental durumlar; yeni başlangıçlı dispne veya ortopne mevcutsa bunlar alarm bulgular olup acil ve hızlı değerlendirmeyi, tansiyonu kontrol etmeyi ve hatta bazen doğumu gerektirecek önemli bulgulardır.(6)

Gebelikte hipertansiyonun, maternal endotelyal disfonksiyona bağlı olarak yenidoğanda gelişim geriliğine sebep olabileceği düşünülmektedir. Fetal büyüme kısıtlılığı, preterm doğum, fetal ve neonatal morbidite ve mortalitede artış gebelikte hipertansiyonun fetal sonuçlarıdır. (8)

2.2. PREEKLAMPSİ RİSK FAKTÖRLERİ

Daha önceki gebelikte geçirilmiş preeklampsi öyküsü veya daha önceki gebeliklerde hipertansif bir hastalığının olması, kronik böbrek yetmezliği, otoimmün hastalıklar, diyabet ve kronik hipertansiyon gibi maternal bir hastalığın mevcut olması preeklampsi açısından yüksek risk teşkil eden durumlardır. Nulliparite, gebenin 40 yaşın üzerinde olması, body mass indeksinin 35 kg/m2'ye eşit veya bunun üzerinde olması, preeklampsiye dair aile geçmişinin olması, multifetal gebelikler veya iki doğum arasında 10 seneden fazla süre geçmiş olması preeklampsi açısından orta risk teşkil etmektedir. 1 adet yüksek risk faktörünün bulunması ya da 2 veya daha fazla orta risk faktörünün bulunması durumunda; gebeliğin 16.haftasından önce başlandığında preeklampsi riskini azaltmada etkinliği olan aspirin kullanılır.(9,10)

Oosit donasyonu ve erken gebelik haftalarında en az 5 gün persiste eden kanama mevcudiyeti de diğer bazı preeklampsi risk faktörlerindendir.(9) Etnisitenin de preeklampside risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. Afrikan-Amerikanlar, beyaz tenli Avrupa kökenlilere göre daha yüksek risk altındayken; Hispanikler Hispanik olmayanlara göre daha düşük risk altundadır. Tip 1 diabetliler arasında preeklampsi prevalansı % 17 dir.(11) Önceden diabeti var olan kadınlarda preeklampsi riski, diabetes mellitusun süresine, vasküler komplikasyonların varlığına, gebelik esnasındaki maternal glukoz kontrolüne bağlıdır. Diabetes mellitus hipergliseminin, reaktif oksijen moleküllerinin üretiminin ve inflamatuar yanıtların sebep olduğu artmış oksidatif stres ile bağlantılıdır. Stresin indüklediği proteinler (heat shock protein 70 ve hemoksijenaz-1) tip 1 diabetli gebenin plesantasında, normal gebeye göre daha yüksek olarak gösterilmiştir. Erken gebelik plasentasında yükselen bu stres faktörü preeklmapsinin oluşumuna katkıda bulunur. Antifosfolipid antikor sendromu da bir başka preeklampsi risk faktörüdür. Antifosfolipid antikorlu kadınlar, düşük, intrauterin fetal ölüm, preeklampsi, preterm doğum, fetal büyüme kısıtlılığı gibi iskemik plasental disfonksiyon ile bağlantılı olan durumlar için daha yüksek risk altındadırlar. Multiple antikora sahip olan kadınlarda ise (antikardiyolipin antikorları, anti ß2 glukoprotein-1 ve lupus antikoagulan), sadece antifosfolipid antikor pozitif kadınlara göre daha yüksek preeklampsi riski ve daha şiddetli seyreden klinik bulgular gösterilmiştir.

Sistemik lupus eritematozus da kronik otoimmün bir hastalık olup preeklampsi ile bağlantılıdır. Aktif lupus nefriti ile hem gebelikte başlayan hipertansiyonun hem de preterm doğum oranlarının bağlantısı gösterilmiştir. (11) Robillard ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, gebelikte hipertansif hastalık insidansı primigravidalarda % 11.9 iken, aynı paterniteli multigravidada % 4.7, farklı paterniteli multigravidada % 24.0 bulunmuştur.(11,12) Bu epidemiyolojik bulgular, paternal regülatör T hücreleri aracılığı ile yetersiz tolerans indüksiyonunun preeklampsiyi tetiklemesini destekler.(11,13) Aynı partnerden ikinci gebelik, paternal antijen spesifik T regülatör hücrelerinin hızlıca artmasına sebep olur ve bu durum, gerek gebeliğin devamı için gerek preeklampsi riskinin düşmesi ile sonuçlanan süreçler için önemli bir bir role sahiptir.(11,14) Uzun süreli sperm maruziyetinin de preeklampsi riskine karşı koruyucu olabileceği yönünde çalışmalar yapılmıştır. Bu sebeple cerrahi olarak alınan sperm ile yapılan işlemlerden sonra, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile veya in

vitro fertilizasyon ile gebe kalan kadınlarda; doğal yollardan gebe kalan kadınlara göre preeklampsi riski daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmalar paternal antijen spesifik T regülatör hücrelerinin, preeklampsi riskini azaltmadaki önemli rolünü göstermektedir.(11,15) Hidatiform mol de diğer bir preeklampsi risk faktörüdür. Molar plasentadaki genişlemiş veziküller yüksek seviyede anti-anjiogenik faktör içerebilir ve bu annede anjiogenik imbalansa sebep olarak preeklampsi gelişmesinde rol alabilir. Klinisyenler, hidatiform mol ile komplike olmuş bir gebeliğin, 20. Gebelik haftasından önce preeklampsi benzeri sendromla seyredebileceğinin farkında olmalıdırlar. (11,16) Schiozaki ve arkadaşları Japonya'da yapmış oldukları çalışmada kız bebek taşıyan annelerde, erkek bebek taşıyanlara göre daha yüksek oranda preeklampsi tespit etmişler ve fetal kız cinsiyetin de preeklampsi için risk faktörü olabileceğini öne sürmüşlerdir. (11,17) Pek çok araştırmacı daha önce geçirilmiş preeklampsinin, bir sonraki gebelikte preeklampsi görülmesi için risk teşkil etmesini genetik faktörlere bağlamış; ve yapılan çalışmalarda Activin A receptor tip 2A (ACVR 2A), endoplazmik retikulum aminopeptidaz 2(ERAP), growth arest spresifik 6 (GAS 6) , siyalik asit binding Ig-like lektin 6 (SIGLEC 6) , taşikinin 3 (TAC 3) , transforming faktör beta 1 (TGFB 1) üzerinde durulmuş, gen bağlantılı olabilecek preeklampsinin altı çizilmiştir.(11) Doğuma yakın zamanda bol miktarda güneş ışığı maruziyeti olabileceği ve bu maruziyetin D vitamini sentezi için önemli bir faktör olmasından dolayı yaz mevsimideki doğumlarda preeklampsinin daha az olduğu gösterilmiş, mevsime bağlı olarak da preeklampsi oranlarının değişebileceği savunulmuştur. Yüksek miktarda D vitamini üretimine sebep olan güneş ışığı ve aynı zamanda vazodilatasyona sebep olabilecek ortam ısısının artışı preeklampsi riskini azaltan faktörler olabilir. De-Regil ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada D vitamini ve kalsiyum desteği alan kadınlarda, almayanlara oranla daha düşük preeklampsi görüldüğü tespit edilmiştir. (11,18)

Tablo 2 : Preeklampsi Risk Faktörleri (1)

Nulliparite
Multifetal Gestasyon
Daha önceki gebelikte geçirilmiş preeklampsi öyküsü
Kronik Hipertaniyon
Pregestasyonel Diyabet
Trombofili
Sistemik Lupus Eritamatozus
BMİ ≥ 30 iken gebe kalmak
Maternal yaş ≥ 35
Böbrek hastalığı
Yardımıc üreme teknikleri
Obstrüktif uyku apnesi

2.3. PREEKLAMPSİ PATOGENEZİ

Preeklampsi, maternal sirkülasyona anjiogenik faktörlerin salınımı aracılığı ile geniş endotelyal disfonksiyona yol açan bir plasental hastalıktır. Trofoblast invazyon ve spiral arter remodelindeki defektler, ayrı fakat bağlantılı iki model olarak, gebelikte hipertansif hastalıklardan ve fetal büyüme kısıtlılığından sorumludur.(19,20) Bu modeller, preeklampsi ile sonuçlanan, sistemik endotelyal disfonksiyona sebep olup birtakım plasental faktörlerin salınmasına yol açan temel olaylar olduğu düşünülen anormal plasentasyon ve plasental iskemi ile sonuçlanır.

Normal bir gebelikte, sitotrofoblast hücreleri, maternal spiral arterlerin tunika muskularis media tabakasına ve endotelyuma invazyon için desidual tabakaya ve mymetriuma göç eder. Sonuç olarak, bu damarlar, uterusun diğer kısımlarından farklı olarak plasentaya yüksek kan akımı sağlamak için, küçük musküler arteriollerden düşük rezistanslı büyük damarlara transforme olurlar. Bunun aksine, preeklampside, sitotrofoblast hücreleri spiral arterlerin desidual porsiyonuna infiltre olmalarına rağmen; myometrial segmente infiltre olmazlar.(21,22) Buna bağlı olarak spiral arterler genişlemek yerine, plasental hipoperfüzyona neden olacak olan genişlememiş, dar damarlar olarak kalırlar. Derin plasentasyondaki bu defekt, ikinci trimester fetal ölümleri, dekolman plasenta, fetal büyüme kısıtlığı ile birlikte veya fetal büyüme

kısıtlılığı olmaksızın preeeklampsi, maternal hipertansiyon olmaksızın fetal büyüme kısıtlılığı, preterm doğum, membranların preterm rüptürü gibi multiple gebelik komplikasyonlarına sebep olur.(23) Bazı gebeliklerde uteroplasental sirkülasyon gelişiminde defektin ne sebeple var olduğu tam olarak bilinemese de vasküler, çevresel, immünolojik ve genetik faktörlerin rol oynadığı belirtilmiştir.

Trofoblastların defektif diferansiyasyonu, spiral arterlere defektif trofoblast invazyonunun muhtemel bir sebebi olabilir.(24) Endotelyal invazyon sırasındaki trofoblast diferansiyasyonu; sitokinler, adezyon molekülleri, ekstrasellüler matriks molekülleri, metalloproteinazlar, klass 1 major histokompatiblilte kompleks molekül HLA-G gibi pek çok farklı sınıf molekülün ekspresyonundaki değişimi içerir. (25,26) Normal diferansiyon sırasında; infiltre olan trofoblastlar, adezyon molekül ekspresyonlarını karakteristik epitelyal hücrelerden (integrin alfa 6/ beta1, alfav/ beta 5 ve E-kadherin) endotelyal hücrelere (integrin alfa1/ beta1, alfav/ beta3, ve VE-kadherin) çevirir. Bu işlem psödovaskülogeneze işaret eder. Preeklampsili kadınlardan alınan trofoblastların adezyon molekül ekspresyonunu artıramamak sureti ile regüle edemediği ve psödovaskülogeneze yol açamadığı gösterilmiştir. Başka bir deyişle, normal bir gebelikte, uterusu infiltre eden plasental sitotrofoblastlar, kendi karakteristik epitelyal orjinleri olan adezyon reseptörlerinin ekspresyonunu azaltır; ve vasküler hücreler tarafından eksprese edilen adezyon reseptörlerini arttırmak sureti ile regüle eder. Bu transformasyonun endovasküler invazyon için kritik olabileceği düşünülmektedir. Preeklampside, sitotrofoblastların diferansiyasyonu sırasında, sitotrofobalstlar integrin, kadherin ve Ig süperailesinin elemanlarını içeren pek çok molekülü regüle etmekte başarısızdır.(27)

Hipoperfüzyon, anormal plasental gelişimin hem sebebi hem de sonucudur. Hipertansiyon, diabetes mellitus, sistemik lupus eritamatosus, edinilmiş veya kalıtımsal trombofililer, renal hastalıklar gibi vasküler yetersizlikle alakalı medikal durumlar, anormal plsentasyon ve preeklampsi riskini artırır. Plasental kan akımındaki artışla korele olmaksızın plasental hacimin arttığı multiple gebelikler, hidrops fetalis, diabet, mol hidatiform gibi obstetrik durumlarda da rölatif plasental iskemi meydana gelebilir ve bu da preeklampsi ile ilişkilidir. (28) Yapılan çalışmalarda yüksek irtifada yaşıyan kandınlarda da preeklampsi daha yaygın görülmüştür. (29) Bütün bu çalışmalar ve bulguları ışığında hipoksi, zayıf plasental perfüzyon, anormal

plasental gelişim ve preeklampsi arasındaki sıkı bağlantılar görülmektedir. Hipoksi, hipoperfüzyon ve iskemi preeklampsinin önemli üç komponentidir.

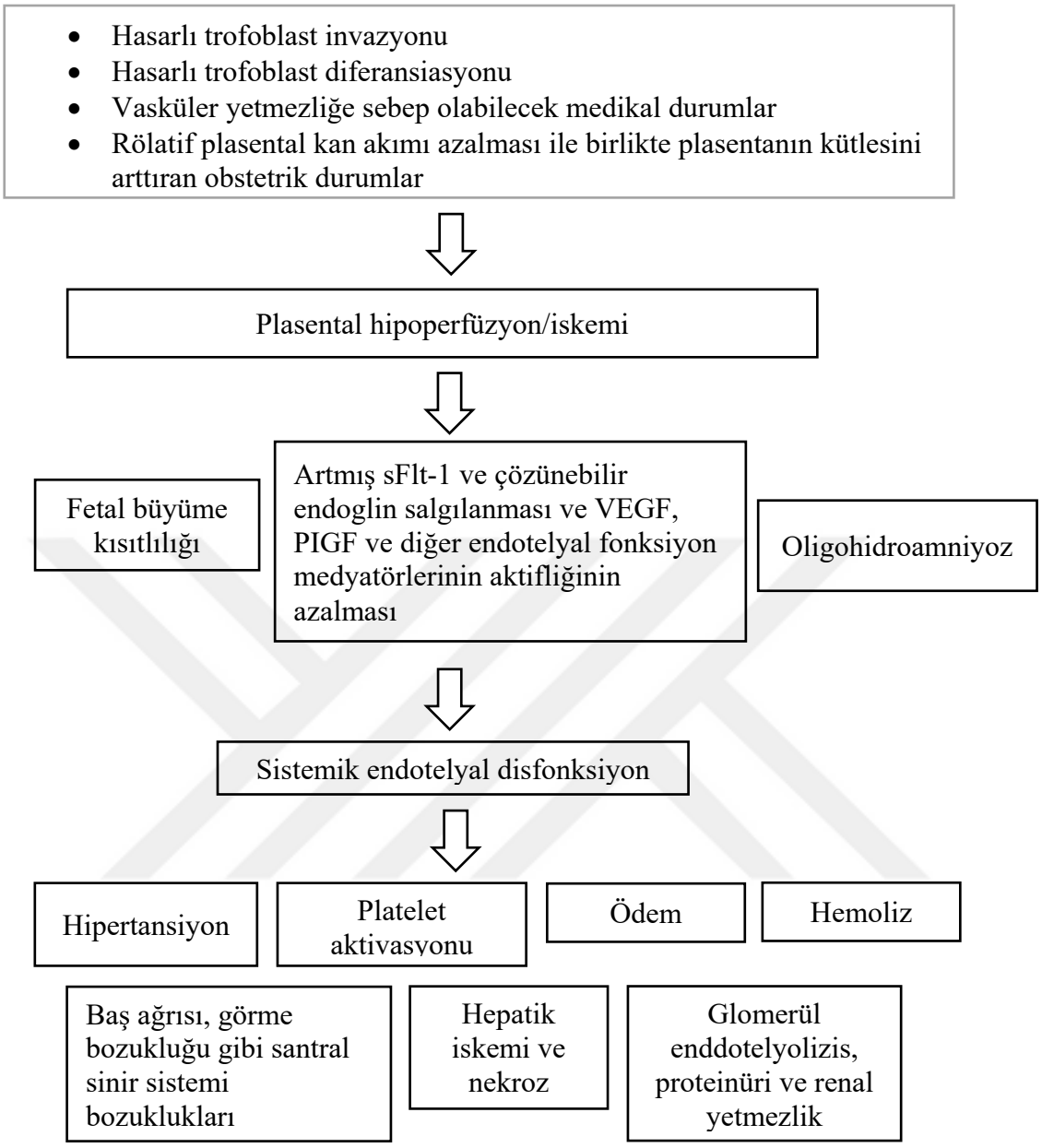
Preeklampside immünolojik faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Nullipar kadınlarda, bariyer kontroseptive yöntem kullananlarda, iki gebelik arasında uzun süre geçenlerde, yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalanlarda preeklampsi riskinin daha yüksek olması, paternal antijenlere daha az maruziyetin daha yüksek preeklmapsi riski ile ilişkisi olduğu düşünülmüştür ve immünolojik faktörlerin rolünün bir örneğidir.(30,31) Organ reddinde olduğu gibi preeklamptik kadınlarda immünolojik bazı anormallikler olduğu tespit edilmiştir. Ekstravillöz trofoblast hücreleri(EVT) , HLA klas 1antijenlerinin alışılmadık kombinasyonlarını eksprese ederler: HLA-C, HLA-E, HLA-G. CD94, KIR ve ILT gibi klass 1 molekülleri tanıdığı bilinen pek çok reseptörü eksprese eden Natural Killer (NK) hücreler, EVT hücreleri ile yakın temas kurmak için maternal desiduaya infiltre olur. NK hücreleri ve EVT hücreleri arasındaki interaksiyonun plasental implantasyonun regülasyonunda önemli olduğu düşünülmüştür.(32) Buna ek olarak, regülatör T hücreleri ve özelleşmiş CD4 T hücrelerinin bazı alt üniteleri gibi, maternal fetal ara yüzde immün toleransı düzenleyen ve fetusu annenin immün yanıtından koruyan mekanizmalarda görev alan pek çok molekül preeklamptik gebelerde düşük izlenmiştir. Preeklampside, maternal ve paternal genlerdeki uyuşmazlığın, NK hücre aktivitesini arttırarak, T regülatör hücrelerinin aktivitesini azaltarak ve diğer immün cevap mediatörleri aracılığı ile anormal plasental implantasyona sebep olduğu gösterilmiştir.(33) Plasental yatak biyopsilerinde, preeklamptik desidual dokuda artmış dentirik hücre infiltrasyonu görülmüştür. Dentritik hücreler, transplantasyon antijenlerine karşı antijen spesifik T hücre cevapları için önemli bir başlatıcıdır. Artmış dentritik hücre sayısı; desidual düzeyde maternal ve fetal antijenlerin farklılaşark prezente olmasına ve bu da anormal implantasyona ve fetal antijenlere karşı artmış maternal immünolojik yanıta sebep olur.(34)

Preeklampsinin patogenezinde immün disfonksiyonun yer aldığına dair pek çok çalışma mevcuttur. Otoimmün hastalıklara sahip olan kadınlarda preeklampsi riskinin daha fazla olması bu hipotezi destekler niteliktedir. Preeklamptik kadınlarda TNF alfa ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinler artmıştır; IL-10 gibi anti-inflamatuar

sitokinler azalmıştır. İmmün disfonksiyon, özellikle artmış IL-6 ve azalmış IL-10, preeklampsi patogenezinde önemli bir rol oynar. (35)

Preeklampsinin bütün klinik özellikleri, genel endotelyal disfonkisyone verilen klinik cevaplarla açıklanabilir. Örneğin, hipertansiyon, damarlardaki vasküler tonusun endotelyal kontrolünün kaybedilmesinin sonucu olarak; proteinüri ve ödem, artmış vasküler geçirgenliğin sonucu olarak; koagülopati ise prokoagülanların anomal endotelyal üretiminin bir sonucu olarak açıklanabilir. Baş ağrısı, nörolojik nöbetler, vizual semptomlar, epigastrik ağrı, fetal büyüme kısıtlılığı beyin, karaciğer, böbrek ve plasenta gibi hedef organlardaki damarlanmanın endotelyal disfonksiyonua bağlı olarak ortasya çıkan sekellerdir. Çalışmalarda, preeklamptik hastalardaki generalize endotelyal disfonksiyonun laboratuar yansımaları olduğu gösterilmiştir. Örneğin preeklampside hücresel fibronektin, faktör 8 antijen ve trombomodülinin artmış konsantrasyonları söz konusudur. (36) Preeklampside, normal gebelerde akışa bağlı olarak artan vazodilatasyon (flow-mediated vazodilatasyon) ve asetilkolin aracılı vazodilatasyon yolakları arızalıdır.(37) Nitrik oksit ve prostasiklin gibi endotelyal kaynaklı vazodilatörlerin üretimi azalmış, endotelin ve tromboksan gibi vazokonstriktörlerin üretimi artmıştır. Anjiyotensinin II'nin vasküler reaktivitesi artmıştır. (38) Brakial arterde endotel kaynaklı akış aracılı vazodilatasyon(flow-mediated vazodilatasyon) vasıtası ile preeklmaptik gebelikten üç sene sonra endotel disfonksiyonun hasarlı olduğu gösterilmiştir. (39) Bunun preeklamptik gebeliğin sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu bilinmemektedir.

Hipertansiyoni diabet, kronik böbrek hastalığı ve otoimmün hastalıklar gibi vasküler hastalıklarla komorbit kadınlarda preeklampsi oranlarının daha yüksek olmasının sebei de, kesin patofizyolojik yolaklar tam olarak bilinmemekle beraber, daha önceden var olan endotelyal hücresel hasara bağlı olabileceği düşünülmektedir. (40) Endotelyal hasar, aynı zamanda preeklamptik gebelerin daha sonraki hayatlarında neden kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altında olduklarını açıklayabilir. (41)



Şekil 4: Preeklampsi Patogenezi(42)

Kısaca, preeklmapsinin patofizyolojisi hem maternal hem fetal/plasental faktörleri içerir. Normal bir gebelikte, maternal – fetal besin ve oksijen değişiminin sağlıklı sağlanamabilmesi için spiral arterler genişleyerek yüksek kapasiteli ve düşük dirençli bir sistem sağlarlar ve böylece plasentanın implantasyonu sırasında desiduada ve myometriumda damarlanma sistemleri yeniden düzenlenir. Preeklampside ise, gebeliğin erken döneminde, hastalığın klinik bulgularının ortaya çıkmasından haftalar önce, spiral arterlerin remodelingindeki hasar ve yüzeyel plasentasyon, suboptimal

uteroplasental kan akımına ve rölatif olarak trofoblastik dokunun hipoksik kalmasına sebep olur. Plasentada, villöz anjiyogenezi etkileyen, aşırı bir oskidatif stres durumu ortaya çıkar.(43) Gebelik ilerledikçe, patolojik plasenta, maternal sirkülasyona, vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) ve plasental growth faktör (PIGF)'e bağlanan antianjiogenik faktörler(soluble fms-like tyrosine kinase-1 [sFlt-1] ve endoglin) salgılar ve bu durum hipertansiyona, proteinüriye ve preeklampsinin diğer klinik bulgularına yol açan yaygın maternal vasküler inflamasyon, endotelyal disfonksiyon, vasküler hasara neden olur.(44)

Yapılan son çalışmalar, yaygın endotelyal disfonksiyonun preeklampsinin patogenezindekini önemini bir kez daha göstermiştir. Preeklampside plasentadan salgılanan soulble fms like tirozin kinaz (s-Flt-1) gibi maternal anti anjiogenik sitokinler artmıştır ve bu durum, yaygın edotelyal disfonksiyonun, preeklampsinin önemli sebeplerinden biri olduğu hipotezini destekler. Yapılan bir çalışmada, preeklampsi başlangıcından haftalar önce sFlt-1 konsantrasyonlarının çok yüksek seviyede olduğu gösterilmiştir. (45) Aşırı salgılanan sFlt-1, plasental growth faktör ve vasculer endothelial growth factor (VEGF)'e yarışmalı olarak bağlanır ve onların vasküler invazyonu ve endotelyal proliferasyonu arttırıcı etkilerini inhibe eder. sFlt-1 normal gebelikte de salgılanmasına rağmen preeklampside konsantrasyonu çok artmıştır ve aşırı artmış sFltf-1 konsantrasyonu, yaygın edntelyal disfonksiyoba sebep olur. Vasküler endotelyal disfonksiyon da klinikte kendini hipertansiyon ve organ disfonkaioyun olarak prezente eder. Bu çalışmalar, endotelyal disfonksiyonun preeklampsi etyolojisine olan katkısını destekler niteliktedir. (35)

Yetersiz ve hatalı trofoblast invazyonu, plasental hipoksiye sebep olur ve bu da pro-inflamatuar sitokinlerin ve anti-anjiogenik faktörlerin üretimi ve salınımı arttırır, IL-10'u azaltır. Bu immün disfonksiyon kaskadı ve anjiogenezdeki değişiklikler, yaygın endotelyal hücre disfonksiyonuna katkıda bulunur ve preeklampsinin klinik sonuçlarını ortaya çıkarır. (35)

2.4. PREEKLAMPSİ YÖNETİMİ

Preeklampsinin kesin tanısı koyulduysa; hastalığın maternal ve fetal komplikasyonlarından korunmak amacıyla kesin tedavisi doğumdur. Doğum Kesin çözüm olmasına rağmen, bazı durumlarda postpartum 1 ila 3 gün arasında hastalık

kötüleşebilir. Doğum zamanı; hastalığın şiddeti, maternal ve fetal durum ve gestasyonel yatan oluşan faktörlerin kombinasyonu ile belirlenir. Farmakoterapi hastalığın progresyonunu engellemez, fakat düşük doz aspirin kullanımı preeklampsinin ortaya çıkışını engelleyebilir, antihipertansif tedavi şiddetli hipertansiyonu önleyebilir ve tedavi edebilir ve magnezyum sülfat nörolojik nöbetleri engeller. Postpartum monitorizasyon, az sayıdaki doğumdan sonra tansiyonu normale dönemeyen hastaları belirlemek açısından önemlidir. Uzun dönem takip ise preeklamspi geçirmiş olan hastaların uzun dönemde kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altında olması ile alakalı olarak izlenmesi önem arz eder.(46)

2.4.1. Şiddetli Özellikler Gösteren Preeklampsinin Yönetimi

2.4.1.1. Genel Yaklaşım: Doğum

Şiddetli özellikler gösteren preeklampsi şiddetli preeklmapsi olarak adlandırılır ve gestasyonel yaş 34 haftaya eşit veya ondan büyük ise genel olarak doğum endikasyonu olarak değerlendirilir.(1) Doğum; serebral hemoraji, myokardiyal enfarktüs, stroke, akut solunumsal distress sendromu, retinal hasar, dekolman gibi maternal komplikasyonların ve büyüme kısıtlılığı ve fetal ölüm gibi fetal komplikasyonların gelişme riskini azaltır. (1,47,48) Fetal büyüme kısıtlılığı haricindeki diğer komplikasyonlar aniden gelişebilir. Fetüsün viable olmadığı bir gestasyonel haftada olması (23-24 hafta), 34. Gebelik haftasından önce başlayan preterm eylem veya memranların erken rüptürü veya maternal vey fetal instabilite söz konusu ise yine doğum düşünülebilir. Zira şiddetli preeklampsi durumlarında doğum zamanını ötelemeye çalışmak anne ve bebeği ciddi maternal ve fetal risklere maruz bırakmak anlamına gelebilir. (46)

2.4.1.2. Seçilmiş olgularda bekleme yaklaşımı: Seçilmiş preterm doğumlarda acil preterm doğum yerine, antenatal kortkosteroid uygulanması ve fetal büyüme ve matürasyon için zaman kazanılması düşünülebilir. Bu gibi özel durumlarda fetüs ve anne stabil olmalı, hasta hospitalize edilip yakın takibe alınmalıdır. Bu yaklaşım seçilmiş 24 haftadan büyük ve 34 haftadan küçük gebelikler için düşünülebilir. (46)

2.4.2. Şiddetli Özellikler Göstermeyen Preeklampsinin Yönetimi

2.4.2.1. Genel Yaklaşım

2.4.2.1.1. Term gebeler için doğum: 37. gebelik haftasına eşit veya daha büyük olan gebeliklerde, şiddetli preeklampsi özellikleri görülmese dahi doğum önerilir.(1,49)

2.4.2.1.2.Preterm gebeler için bekleme ve gözlem yöntemi: Pretermlerde preeklampsiye bağlı sekeller ile erken doğum bağlı komplikasyonlar arasındaki denge iyi değerlendirilmelidir. Anne ve bebek stabil ise ve herhangi bir end-organ disfonksiyonu mevcut değilse yakın takip ile fetüsün matürasyonu açısından bekleme yöntemi bir alternatif olabilir. Fakat, hangi gestasyonel haftada olursa olsun çok şidddetli hipertansiyon varlığında, veya herhangi bir end-organ disfonksiyonu mevcutsa, veya fetal iyilik hali güven vermiyorsa doğumun başlatılması düşünülür.(1,46)

34. gebelik haftasından önce: Şayet şiddetli özellikler gösteren preeklampsi yoksa, preterm doğumun olası komplikasyonlarını engellemek adına bekleme yöntemi kullanılabilir. (1,49)

34+0 ile 36+6 arası gebelik haftasındaki gebeler için: 34+0 ile 36+6. Gebelik haftalarındaki şiddetli özellik göstermeyen ve anne ve fetüsün stabil olduğu gebelikler için daha az konsensüs mevcuttur. Bekleme ve gözleme yöntemi riskler barındırsa da, hasta bilgilendirilerek ve nihai karara hasta ile birlikte karar verilerek daha iyi neonatal sonuçlar açısından 37. Gebelik haftasına kadar bekleme yöntemi denenebilir. (46,50)

2.4.2.2. Bekleme ve Gözlem Yönteminin Komponentleri

2.4.2.2.1. Ayaktan takip veya hospitalizasyon kararı: Hastalığın şiddeti ve progresyon hızının karar verilmesi ve hastalığın kötüleşmesi durumunda acil müdahale edilebilmesi açısından hospitalizasyon önemlidir. Birkaç günlük hastanede tanısal değerlendirme sonrasında eğer hasta stabil ise ve şiddetli preeklampsi özellikleri göstermiyor ise hastayı ayaktan takip etmek daha cost-efektif bir uygulamadır.(51,52) Ayaktan takip edilme kararı alınan hastalar iyi bilgilendirilmeli, semptomlar kötüleşirse başvurunun önemi anlatılmalı, yaşadığı yer ile tıbbi yardım alabileceği bir merkez arasındaki mesafenin kısalığından ve beklenmedik acil bir durumda iletişime geçilebilecek birinin varlığından emin olunmalı, hasta günde iki kez tansiyon ölçümü yapabilmeli ve haftada iki kez fetal monitorizasyon ve kan testleri için hastaneye gelebilmelidir. Bu takipler esnasında gerekirse tekrar yaşış endikasyonu koyulabilir. (46)

2.4.2.2.2. Hasta eğitimi: Preeklamptik bütün hastalar, şiddetli preeklampsi semptomları ile ilgili iyi bilgilendirilmelidir, günlük fetal hareketlerin takibi anlatılmalı ve uygun aralıklarla fetal monitorizasyon sağlanmalıdır. Şayet hastada şiddetli ve persitan baş ağrısı gelişirse (tek doz asetominofen ile geçmeyen baş ağrısı), vizuel değişiklikler olursa, nefes darlığı, sağ üst kadran ağrısı veya epigastrik ağrı olursa hastanın acilen tıbbi yardım için hastaneye başvurması mutlaka söylenmelidir. Fetal hareketlerin azalması durumunda, vajinal kanama, karın ağrısı, membranların rüptürü ve düzenli uterin kontraksiyonların varlığında da hastaneye başvuru yapılması gerektiği mutlaka anlatılmalıdır.

2.4.2.2.3. Aktivite/Yatak istirahati: Yatak istirahatinin, gebelik sonuçlarını iyileştirdiğine veya hastalığın progresyonunu engellediğine dair kanıtlanmış bir veri yoktur. (53) Aksine, gebelikte yatak istirahatinin venöz tromboemboli riskini arttırdığı gösterilmiştir. (54) Fakat, dinlenme halinde kan basıncı daha düşük olacağından günlük ağır aktiviteler sınırlandırılabilir ve aralıklı istirahat önerilebilir. (ağır kaldırmama, ayakların elevasyonda tutularak dinlendirilmesi gibi) Sol lateral dekübit pozisyonda yatmak uteroplasental akımı arttırır. Bütün gebeliklerde supin pozisyondan sakınmak fetüs açısından daha elverişlidir.

2.4.2.2.4. Laboratuar takipleri: Minimum laboratuar değerlendirilmesi plateler sayımı, kreatinin ve karaciğer transaminazlarının ölçümünü içerir. Eğer şiddetli preeklampsi söz konusu ilse bu testler en azından haftada iki kez tekrarlanmalı ve hastalığın progresoyonu kötüleşiyorsa klinisyenin kararına bağlı olarak daha sık istenmelidir. Diğer laboratuar değerlendirdeki değişimlerin kaydedilmesi tartışmalıdır; örneğin, hemokonsantrasyona bağlı olarak hematokrit değeri yükselebilir ki bu; intravasküler volümün kontraksiyonunun ve hastalığın şiddetlendiğinin bir göstergesidir. Diğer yandan hematokrit değeri düşebilir ki bu da şiddetli preeklampsideki hemolizin bir göstergesidir. Serum indifrekt bilirubinin artması ve LDH'daki yükselme de hemolizin göstergeleri olmakla beraber periferik yaymada şistositlerin ve helmet hücrelerin gösterilmesi de hemolizi gösterir. Pek çok araştırma göstermiştir ki, proteinürinin artması veya yüksek değeri maternal ve perinatal sonuçlar ile körele değildir. Bu yüzdendir ki, tanı için gerekli olan 24 saatlik idrarda 300 mg protein sınırının aşıldığı gösterildiyse veya random bakılan spot idrarda protein/kreatinin oranı ≥0.3 mg/mg tespit edilmiş ise idrarda protein hesaplarının tekrar edilmesi gerekli değildir. Bu noktada serum kreatinin oranı renal fonkisyonu göstermede önemlidir. (46)

2.4.2.2.5. Kan basıncı takibi ve hipertansiyonun tedavisi: Şiddetli özellikler göstemeyen ve evde takip edilen preeklamptik hastaların günde 2 kez kan basınçlarını ölçmeleri gerekmektedir ve hasta fetal değerlendirme ve laboratuar değerlendirmesi için hastaneye başvurduğu zaman en azından haftada iki kez hastanede kan basıncının ölçülmesi gerekmektedir. Yapılan bir çalışmada evde veya hastanede yapılan kan basınıc ölçümlerinin arasında belirgin bir fark saptanmamıştır. (55)

Şayet ≥15 dk süre ile sistolik basıncın ≥160 ve diastolik basıncın ≥110 olması halinde ileri değerlendirme ve müdahale için yatış endikasyonu doğar. Antihipertansif tedavi, olası stroke ve plasenta dekolmanını önlemek için mümkün olan en kısa sürede, ideal olarak ilk 30 ila 60 dakika içeirsinde, hızlıca başlanmalıdır. (46)

Kronik, şiddetli olmayan hipertansif hastalarda (medikal geçmişe dayanarak veya 20. Gebelik haftasından önce 4 saat arayla yapılan iki ayrı ölçümde sistolik basıncın ≥140 mmHg vyea diastolik basıncın ≥90 mmHg veya her ikisi de olan durumlarda) antihipertansif tedavi başlanması önerilir. (56)

20. Gebelik haftasından sonra başlayan ve multiple ölçümlerde sistolik kan basıncının 150-159 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının 100-109 mmHg olarak sebat eden durumlarda da antihipertansif tedavi başlanması önerilir. (57)

20. gebelik haftasından sonra başlayan ve sistolik kan basıncının140-149 ve/veya diastolik kan basıncının 90-99 olduğu durumlarda antihpertanif tedavi ciddi şekilde bir alternatiftir ve hasta odaklı karar verilir. (57)

2.4.3. Akut Antihipertansif Tedavi

Akut şiddetli hipertansiyon tedavisinde labetolol, hidralazin ve hızlı salınımlı nifedipin güvenli ve efektiftir. (1)

2.4.3.1.Labetolol: 5 dakika veya daha kısa sürede başlayan etkisi ve güveniliriliği sebebi ile ilk tercihtir. (58–60) Maternal kalp hızı ≤50 ise ve hastada astım varsa kontrendikedir.

20 mg iv labetolol 2 dakikayı geçen sürede uygulanır ve gerekirse 10 dakika sonra 40 mg, gerekirse 10 dakika sonra 80 mg, gerekirse 10 dakika sonra 80 mg şeklinde uygulamaya devam edilebilir. Eğer hedef kan basınıcının altına inilemez ise maksimum kümülatif doz 24 saatte 300 mg'dır. Aralıklı tedavi yerine dakikada 1-2 mg olarak sürekli infüzyon şeklinde verilebilir. Devamlı kardiyak monitorizasyon gerekli değildir, yalnızca hastanın koroner arter hastalığı gibi ek bir hastalığı varsa monitorizasyon endikedir. Kan basıncındaki düşme 5-10 dakika içerisinde başlar ve 3-6 saat kadar sürer. Şayet labetolol etkisiz ise tedavi hidralazine çevrilebilir veya alternatif olarak intravenöz nikardipin veya oral nifedipin verilebilir. (57)

2.4.3.2.Hidralazin: 1-2 dakikalık süre içerisinde verilecek şekilde 5 mg intravenöz hidralazin ile başlanır; şayet 20 dakika içerisinde hedef kan basıncına ulaşılmadı ise başlangıç dozuna verilen cevaba göre 5-10 mg bolus verilebilir. Kan basıncındaki düşme 10-30 dakika içerisinde başlar, 2-4 saat kadar sürer. Eğer nabız 100'ü aştı ise veya tedavi başına total kümülatif doz 20-30 mg uygulama ile hala hedef kan basıncına erişilmedi ise başka bir tedavi ajanına geçilir. Hidralazin etkili değilse labetolol uygulanır. (57)

2.4.3.3.Nifedipin: Hızlı etkili nifedipinin hızlı ve şiddetli bir şekilde kan basıncını düşürmesi ile uteroplasental perfüzyonun ciddi şekilde azalması ve maternal sempatik sistemin aktive olarak kalp hızında artışa ve baş ağrısı gibi komplikasyonlara sebep olabilme riskleri mevcuttur. Daha yaşlı hastalarda stroke, myokardiyal enfarktüs, aritmiler dahi görülmüştür. Bu yüzden dikkatli kullanılmalıdır. Eğer kan basıncının çok hızlı düşürülmesi gerekmiyorsa yavaş salınımlı ve orta etkili kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir. Yavaş salınımlı preparatlar 5-10 dakika yerine 60 dakika gibi daha uzun süre içerisinde kan basıncını daha yavaş düşürür. (61,62)

2.4.3.4. Hızlı salınımlı kapsül Nifedipin: 10 mg, kan basıncını 20 dakika içerisinde düşürür. 20 dakika sonra hedef kan basıncına ulaşılmadıysa başlangıç dozuna cevaba göre 10-20 mg daha ugulanır. 20 dakika sonra hala hedef kan basıncına ulaşılmadıysa önceki uygulamalara cevaba göre 10-20 mg daha uygulanır. Eğer 20 dakika sonra hala hedef kan basıncına ulaşılmadı ise başka bir ajana geçilir. 24 saatte 180 mg'ın geçilmemesi gerekir. (57)

2.4.3.5. Yavaş salınımlı kapsül Nifedipin: 30 mg'dır, kan basıncını 1-2 saat içerisinde düşürürür, etkisi 24 saat sürer.

Akut terapiye dirençli hipertansiyonda iv nikardipin(dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri) kullanılabilir. Başlangıç dozu infüzyon pompası ile saatte 5 mg'dır ve saatte 15 mg'a kadar çıkılabilir. (57)

2.4.4. Hipertansiyonun Oral İdame Tedavisi

Acil doğum planlanmıyorsa kan basıncını hedeflenen aralıkta tutmak için idame oral antihipertansif tedavi başlanabilir. Labetolol, hidralazin, nifedipin ve alfametildopa kullanılabilir. Metildopanın etkisi 3-6 saatte başlar; sedatif etkisine dikkat edilmelidir. (57)

2.4.5. Fetal Gelişmenin Değerlendirilmesi: Erken büyüme kısıtlılığı preeklampsinin ilk bulgusu olabilir ve tipik olarak şiddetli uteroplasental yetmezliğin bir bulgusudur. Preeklampsi tanısı konduğunda fetal büyüme kısıtlılığının ve oligohidroamniyozun mevcut olup olmadığını tespit etmek için ultrasonografi yapılır.

Eğer başlangıç muayenesi normal ise her 3-4 haftada bir ultrasonografi tekrarlanır. (46)

2.4.6. Fetal İyilik Halinin Değerlendirilmesi: Yapılan randomize çalışmalarda antepartum fetal montorizasyonun optimum sıklığı belirlenmmiş olsa da en azından günlük fetal hareket sayımı ile haftada iki kez non-stress test ve amnyon sıvı volümünün ölçümü yapılmalıdır. Ya da preeklampsinin başlangıcı ile beraber haftada iki kez biyofizik profili bakılmalıdır. (46)

Şayet fetal büyüme kısıtlılığı mevcut ise, optima doğum zamanının tayini için doppler ölçümleri yapılır. Yapılan bir çalışmalarda riskli gebeliklerde yapılan doppler ultrasonografi ile perinatal ölümlerin azaltıldığı gösterilmiştir. Endike ise doppler ultasonografinin sıklığının haftalık olarak belirlenmesi makuldür. (63)

2.4.7. Antenatal Kortikosteroidler: Preeklampsi akciğer matürasyonu geliştirebilse de preeklampsi ile komplike olmuş gebelerin bebeklerinde yenidoğanın solunumsal hastalığı hala çok yaygındır. (64) Eğer 7 gün içinde doğum olacağı öngörülüygor ve muhtemelen yenidoğan resusitasyonu olacağı düşünülüyorsa kortikosteroid(betametazon) uygulanır. Artmış preterm doğum riskinde 34 hafta altına akciğer matürasyonunu sağlayan kortikosteoid uygulanması endikedir. 34+0 -36+6 arasında ise kortikosteroid uygulanması tartışmalıdır, koryoamniyonit bulgusu yoksa endike olduğunu raporlayan kaynaklar mevcuttur. (65,66)

2.4.8. Doğum Zamanı: Konservatif olarak yönetilen gebeliklerde doğum zamanı 37. Hafta olarak planlanır veya şiddetli preeklampsi özellikleri gelişmeye başladığında veya eklampside, serviks hazır olsun olmasın, mümkün olan en kısa sürede doğum planlanır. Anormal bir antepartum muayenede, preterm doğumda, membranların preterm rüptüründe veya dekolman plasentada da doğum endikedir. (1)

2.4.9. İntrapartum Yönetim

2.4.9.1. Doğum Yöntemi

Doğum yöntemine karar verilirken standart obstetirk endikasyonlar kullanılır. Acil doğum endikasyonu olan şiddetli preeklampsi dahi acil sezaryen doğum endikasyonu anlamına gelmez. Eğer serviks uygun durumda değilse servikal olgunlaştırıcı ajanlar kullanılır. Yine de hasta bazlı karar vermek gerekir, örneğin şiddetli preeklampsi özellikleri gösteren nullipar 32 hafta bir gebenin normal doğumunun başarısızlığı öngürlüyorsa sezaryen bir alternatif olabilir. (67)

2.4.9.1.1. İntrapartum Takip

İntrapartum devamlı takip; hastanın hipertansiyonun veya maternal hepatik, renal, hematolojik, kardiyopulmoner, nörolojik durumunun kötüleşmesini veya anormal fetal kalp trasesinin tespit edebilmek için önerilir.

Oksijen satürasyonu pulse oksimetre ile takip edilmeli <95 olur ise oksijen desteği verilmelidir.

2.4.9.1.2. Sıvılar

Preeklampside pulmoner ödem ve üçüncü boşluğa sıvı kaçağı riski sebebi ile sıvı yüklenmesinden kaçınılarak sıvı dengesi sağlanması önemlidir. Oral sıvı alımı olmayan bir hastada, kanama gibi aşırı bir sıvı kaybı söz konusu değilse dengeli veya izotonik salin solüsyonu saatte yaklaşık 80 mL'den devamlı infüzyon halinde verilmesi genellikle yeterlidir. Renal yetmezliğe bağlı olarak oligürik olan hastalarda, verilen sıvının pulmoner ödeme sebebiyet vermesini engellemek adına sıvı verilirken düzenlemeye ve kısıtlamaya gidilebilir. (68)

2.4.9.1.3. Nöbetler İçin Profilaksi

Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda eklamptik krizleri engellediği gösterildiği için şiddetli preeklamptik özellikler gösteren hastaların intrapartum veya postpartum nöbet geçirmesini engellemek için profilaksi uygulanır. Profilaksi amacı ile uygulanan magnezyum sülfat, eklamptik krizi önler, maternal mortaliteyi azaltır ve dekolman plasenta oranlarını düşürür.(69)

2.4.9.1.4. Magnezyum Sülfat: Eklamptik krizleri önlemek için pek çok organizasyon magnezyum sülfatı önerir.(1,49) Myastenik krizi tetikleyebileceği için myastenia graviste kullanımı kontrendikedir.(46)

Yükleme dozu 20-30 dakikayı aşacak süre içinde iv 4-6 gr; idame dozu saatte 1-2 gr'dır. İv tedavi verilemeyecek, damara erişimin olamadığı zamanlarda intramuskuler uygulanabilir. İm enjeksiyonda uygulama; 10 gr başlangıç yükleme dozu (5 gr-5 gr ayrı kaslara uygulanarak) sonrasında her 4 saatte bir 5 gr im idame şeklindedir. Sezaryenden önce başlayıp ameliyat süresince devam edip ameliyattan sonra 24 saat sonra devam edebilir veya normal doğum esnasında başlayıp posrpartum 24 saat devam edebilir. Terapotik aralığı 4,8-9,6 mg/dL olup 9 mg/dL'ın (7 mEq/L) üzerinde derin tendon refleskleri kaybolur, 12 mg/dL'nin (10 mEq/L) üzerinde solunum depreyonu olablir ve 30 mg/dL'nin (25 mEq/L) üzerinde kardiyak arrest olabilir. Bu sebeple toksisiteyi engellemek için derin tendon reflekslerinin takibi önemlidir. Magnezyum sülfat böbreklerden atıldığı için derin tendon refleksi ve solunum takibinin yanında idrar çıkışının da yakından gözlenmesi gerekir. Eğer renal yetmezlik söz konusu ise serum magnezyum düzeyi hızla artacaktır. Orta renal yetmezliği olan hastalarda (serum kreatinin 1,0-1,5 mg/dL) veya oligüri mevcutsa (saatlik idrar çıkışının 4 saatten daha fazla süre boyunca 30 mL altında kalması) 4-6 gr yükleme dozu sonrasında idame dozu saatte 1 gr olmalıdır. Serum kreatinin değerinin ≥2,5 mg/dL olduğu durumlarda idame magnezyum sülfat verilmez. Renal yetmezlik durumunda 4 saate bir laboratuar değerlendirilmesi gereklidir. Eğer serum magnezyum değeri 9,6mg/dL'nin üzerinde olursa magnezyum infüzyonu durdurulmalı ve 2 saat aralıklarla serum magnezyum düzeyi ölçülmelidir. Eğer magnezyum düzeyi 8,4 mg/dL'nin altına inerse magnezyum infüzyonu tekrar başlatılabilir. Solunum depresyon riskine ysklaşan hastalarda entübasyon düşünülmeli; idrar çıkışını arttırmak için iv furosemit verilirken bir yandan da hızlı düzelme için antidot olarak 3 dakikayı geçecek sürede verilecek şekilde 10 mL iv % 10'luk kalsiyum glukonat verilmelidir. (1)

2.4.9.1.5. Trombositeopeninin Yönetimi

50.000/microL'nin üzerindeki platelet değerleri genellikle vajinal veya sezaryen doğum için güvenli olarak değerlendirilir; fakat bazen disemine intravasküler

koagülasyondan şüphelenildiğinde veya 50.000microL'den daha az plateleti olan hastalarda hemostazı artırmak maksatlı transfüzyon ihtiyacı olabilir. Ancak, platelet yıkımının arttığı durumlarda platelet transfüzyonu çok etkili olmaz. Bu yüzden platelet transfüzyonları en çok aktif kanayan trombositopenili hastalar için ayrılmalıdır. (70)

2.5. PREEKLAMPSİ PROGNOZU

2.5.1. Rekürrens

Erken başlangıçlı, şiddetli preeklampsi geçiren gebeler yüksek rekürrens oranlarına sahiptir. (% 25 ila % 65) (71) İlk gebeliklerinde preeklampsi olan fakat şiddetli özellikler göstermeyen gebelerde rekürrens oranları daha düşüktür. (%5 ila % 7) ve ilk gebeliklerinde normotansif olan gebelerin diğer gebeliklerinde preeklampsi gelişme riski % 1'den daha azdır. (72–75) İkinci trimesterda şiddetli preeklampsi geçiren gebelerin takip eden gebeliklerinin ikinci trimestarında şiddetli preeklampsi ile komplike olma rekürrens oranları % 21'dir. (72) İkiz gebelikleri takip eden gebeliklerde görülen preeklampsi rekürrensine oranla, tekil gebeliklerdeki preeklampsiden sonra, diğer gebelikte preeklampsi görülmesi riski daha yüksektir.(76)

Rekürrensi azaltmak maksadıyla preeklampsi gelişmesi ihtimali yüksek görülen hastalarda gebelikte, 12. gebelik haftasından sonra düşük doz (81 mg/d) aspirin tedavisi uygulanabilir.(77) Eğer hastada daha önce geçirilmiş preeklampsi öyküsü mevcutsa, kronik hipertansiyon, tip 1 veya 2 diyabet, renal hastalık, multifetal gebelik, sistemik lupus eritamatozus veya antifosfolipid sendromu gibi otoimmün bir hastalığa sahipse hasta yüksek riskli kabul edilir ve bu özelliklerden en az birisine sahip olması durumunda düşük doz aspirin önerilir. Şayet hasta nulliparsa, body mass indeksi 30'dan çok olmak üzere obezite mevcutsa, anne veya kız kardeşte preeklampsi öyküsü mevcutsa, 35 yaş ve üzerindeyse, kötü obstetrik öyküsü mevcutsa hasta orta riskli kabul edilir ve bu özelliklerden birden daha fazlasına sahipse düşük doz aspirin önerilir. (78)

2.5.2. Obstetrik Komplikasyonlar ile İlgili Riskler

Yetersiz ve uygunsuz plasentasyonun bir sonucu olarak preeklampsi, fetal gelişme geriliği, dekolman plasenta ve intrauterin mort fetüs gibi komplikasyonlar

görülebilir. Bunlardan herhangi biri ile komplike olmuş gebelik geçiren hasta, bir sonraki gebeliğinde yüksek risk altındadır. (79)

2.5.3. Uzun Dönem Maternal Riskler (Kardiyovasküler Hastalıklar, Böbrek Hastalığı ve Tip 2 Diyabet)

Preeklampsi ile komplike olmuş gebelik geçiren kadınlar, yaşamlarının ileri dönemlerinde kalıcı böbrek hastalığı, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, stroke gibi kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon açısından artmış risk altındalardır. Şayet 34. Gebelik haftasından daha erken doğum yapmayı gerektirmiş olan erken başlangıçlı bir preekalmpsi öyküsü mevcut ise veya iki ya da daha fazla gebelikleri preeklampsiden etkilenmiş ise hastaların yaşamlarının ileriki dönemlerinde bu sistemik rahatsızlıkların görülme riski çok daha fazladır. (80)

2.6. D VİTAMİNİ SENTEZİ VE METABOLİZMASI

Vitamin D, gün ışığından ve besinlerden alınan, hücresel fonksiyonlarda ve kalıtsal immünitede rol oynayan steroid yapılı bir hormondur. Vitamin D'nin gebelikte erken plasental gelişimde gen regülasyonu ve ekspresyonu, fetomaternal immünolojik tolerans ve anti inflamatuar cevaplar gibi pek çok gebelikle ilgili değişim ile bağlantısı vardır. Pek çok çalışma göstermiştir ki D vitamini, plasental invazyon ile alakalı gen ekspresyonunda rol alarak plasenta invazyonu sırasında endotelyal fonksiyonu düzenler ve normal implantasyon sırasında anjiyogenezde rol alır. Bunun yanısıra, vitamin D'nin, renin gen ekspresyonunu baskılayarak renin anjiotensin sistemini negatif etkilediğini gösteren in vitro ve hayvansal çalışmalar mevcuttur. (81)

2.6.1. Sentezi:

D vitamini, aslında bir vitamin olmaktan ziyade vücudumuzda sentezlenen bir preprohormondur. D vitaminin çok büyük kısmı cildimizde sentezlenir, çok az bir kısmı diyetler ile alınır. D vitamininin ergokalsiferol D2 ve kolekalsiferol D3 şeklinde iki formu mevcuttur. İnsanlarda D2 ve D3'ün iki hali de metabolize edilebilir ancak de novo olarak yalnızca D3 sentezlenir. İnsanda D3 vitaminin sentezlenmesi deride 7-dehidrokolesterol veya D3provitamini ile başlar. 280-32- nm aralığında ultraviyolet B ışığına maruz kalındığında 7-dehidrokolesterol previtamin D3'e dönüşür. Yeterli

termal reaksiyon sonucunda ciltte previtamin D3, vitamin D3'e izomerize olur. Vücuttaki prekürsör olarak kolesterolü kullanan diğer steroid hormonların aksine, D vitamini, prekürsör olarak 7-dehidrokolesterol ve güneş ışığına ihtiyaç duyar. Besinle alınan D vitamini oldukça az miktarda olup ergokalsiferol D2 azı bitkilerde, kolekalsiferol D3 ise balık yağı, et, yumurta sarısı ve sütte bulunur.

2.6.2. Metabolizması:

Gebelerde D vitamini fizyolojisini anlayabilmek için öncelikle D vitaminini gebe olmayanlardaki metabolizmasını anlamak önemlidir. Sentezlenmesinin ardından D vitamini, D vitamini bağlayıcı proteine (VDBP) bağlanarak dolaşıma katılır. Hem diyetle alınan hem endojen sentezlenen vitamin D'nin yarı ömrü 12-24 saat olup bu süre, karaciğerin ne hızla vitamin D'yi 25 hidroksi vitamin D (kalsidiol olarak da bilinir)'ye çevirdiğine göre belirlenir. D vitamini IU (international unit) veya mikrogram olarak ölçülür ve 40 IU, 1 mikrograma eştir.

Karaciğerde vitamin D'nin 25 hidroksi vitamin D'ye dönüşmesi karaciğerin ve 25 hidroksilaz enziminin aktivitesine bağlıdır. Bu sentezi takiben 25 hidroksi vitamin D, dolaşıma girer ve vitamin D bağlayıcı proteine sıkı sıkıya bağlanır. Çok az miktarda 25-OH vitamin D, VDBP'e bağlı değildir ve serbesttir. 25-OH vitamin D'nin yarı ömrü 2-3 haftadır ve vücuttaki vitamin D'nin en iyi göstergesidir. 25-OH vitamin D, ng/mL olarak veya nmol/L olarak ifade edilir. ve ng/mL'den nmol/L'ye çevirmek için değer 2.5 ile çarpılır, yani 20 ng/mL 25-OH vitamin D, 50 nmol/L 25-OH vitamin D'ye eşittir.

25-OH vitamin D dolaşıma katılarak böbreğe gelir ve böbreğin proksimal tübülünün epitel hücreleri tarafından alınarak bir mitokondriyal enzim olan 1-alfa hidroksilaz enzimi tarafından D vitaminin aktif formu olan dihidroksi vitamin D [1,25(OH)2D ya da kalsitriol]'ye dönüştürülür.

1,25(OH)2D'nin endokrin etkleri temel olarak 3 ana başlıkta toplanabilir.

1. İntestinal kalsiyumun (Ca+2 olarak) kalbindin aracılığı ile absorbsiyonu
2. Üriner kalsiyumun reabsorbsiyonu
3. Kalsiyumun gasrointestinal sistemden ve idrardan absorbsiyonuna ve vücuttaki kalsiyum hemostazının devamı için kemikten metabolize olmasına

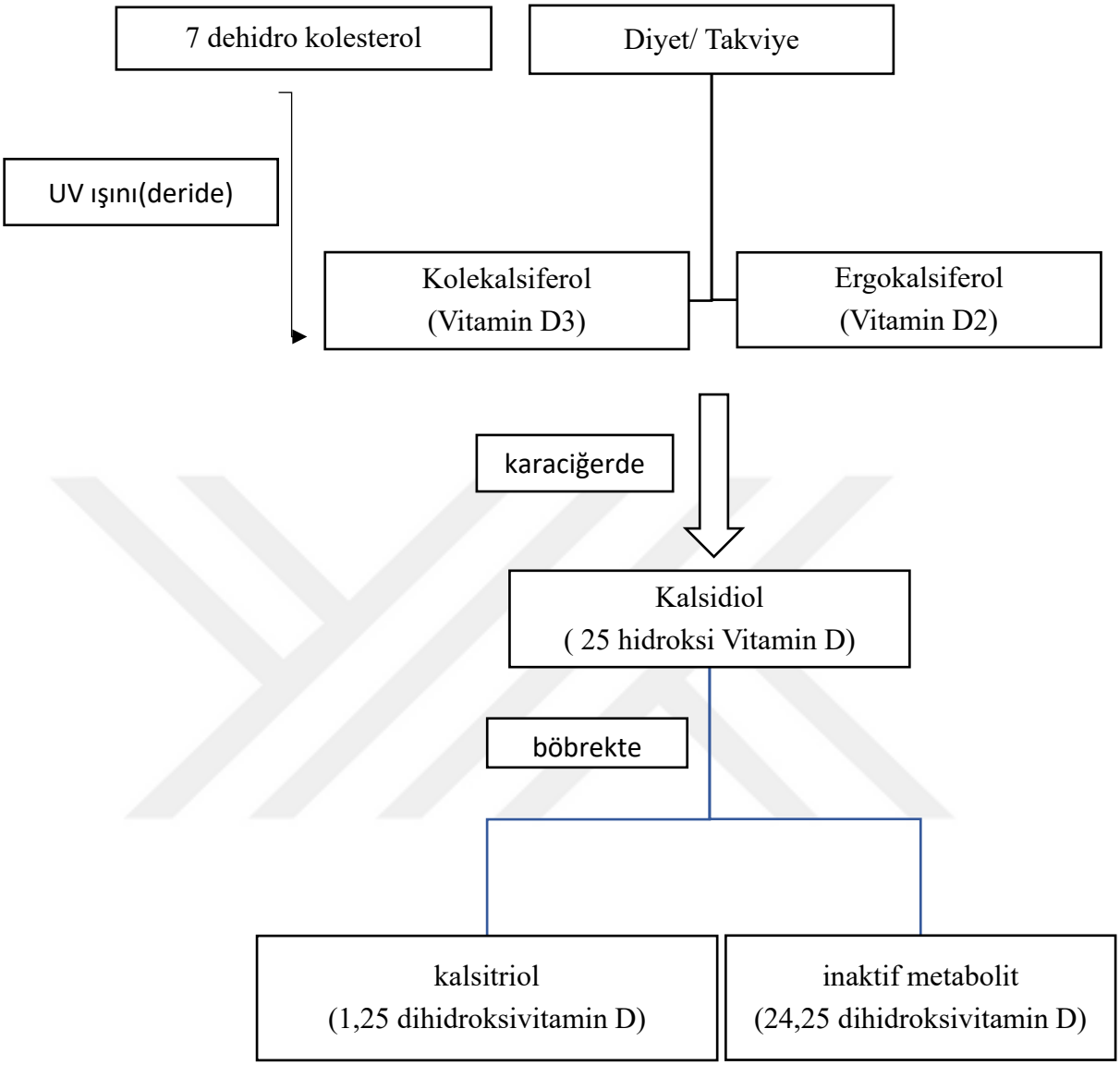
izin veren paratroid hormonun negatif feed back mekanizmasının düzenlenmesi

Kalsiyum başta kalp, beyin, iskelet sistemi olmak üzere bütün doku ve organlar için çok önemli olup ihtiyaç halinde vücut iskelet sisteminden kalsiyumu talep eder. Vitamin D ekslikliği olan bireylerde, kalsiyum hemostazının devamı için, D vitamini hızlıca 25-OH vitamin D'den 1,25(OH)2D'ye çevrileceği için dolaşımda eser miktarda vitamin D bulunur. (82)

2.6.3. D vitaminini ekstrarenal etkileri: İmmün fonksiyonları düzenlemedeki rolü

Gebelikte plasenta D vitamininin ekstrarenal etkisinin görüldüğü en temel yerdir. Vitamin D'nin ekstrarenal fonksiyonu kalsiyum metabolizması ve hemostazdan çok immün fonksiyondur.

Vitamin D; B hücreleri, T hücreleri, Th (helper) hücreleri, T reg (regulatory) hücreleri, makrofajlar ve dendrtik hücreler gibi pek çok immün hücrenin matürasyonlarını, diferansiyasyonlarını, immünmodülatuar fonksiyonlarını ve interlökin ekspresyonlarını etkiler. (83)



Şekil 5: D vitamini metabolizması (84)

Vitamin D'nin kalsitriole aktive olması ile; kalsiyum ve fosfat hemostazı etkilenir. Kalsitriol; intestinal kalsiyum absorbsiyonunu arttırır, kemik rezorbsiyonunu arttırır, renal kalsiyum ve fosfat ekskresyonunu azaltır. Sonuç olarak serum kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları artar. (84)

2.6.4. D Vitamini Eksikliği

D vitamini eksikliği dünyada yaygın bir sorundur ve iyi güneş alan ülkelerde dahi insidansı % 30-50 arasındadır. Bunun sebebi diyetle eksik alım olabileceği gibi daha yaygın sebebi deride eksik sentezidir. İlk akla gelen en yaygın sebep güneş ışığına az maruz kalmadır. (kuzeyde yaşama, kapalı alanlarda daha çok vakit geçirme, koyu renk deriye sahip olma, güneşten koruyucu kıyafetler kullanma veya çok fazla güneş koruyucu krem kullanma gibi sebeplerden dolayı) Kuzey Avrupa ülkelerinde cilt kanserine dair yaygın endişeden dolayı kullanılan güneş koruyucu kozmetikler sebebi ile kadınlarda ve çocuklarda D vitamini eksikliği prevalansında artış kaydedilmiştir. D vitamini eksikliği vegan beslenmeden kaynaklanabileceği gibi absorbsiyonun bozulduğu çölyak gibi pankreatik yetersizlik, kistik fibozis hastalıklarında da görülür. Böbrek ve karaciğer hastalıkları da D vitamini seviyelerinin düşmesine sebep olur. Glukokortikoid, antikonvülzanlar, kalsiyum kanal blokörleri gibi ilaçlar da D vitamini katabolizmasını etkileyerek D vitamini eksikliğine sebep olur. (85)

Tablo 3: Genel popülasyonda vitamin D değerleri: (86)

Normal vitamin D seviyesi.	≥50 nmol/L
Hafif vitamin D eksikliği	30-49 nmol/L
Orta şiddetli vitamin D eksikliği	12,5-29 nmol/L
Şiddetli vitamin D eksikliği	≤12,5 nmol/L

D vitamini eksikliği ve yetersizliği için farklı sınır değerler tanınmanmıştır. ACOG (American Collage of Obstetric and Gynaecology)'e göre serum 25(OH)D vitamini konsantrasyonunun 20 ng/mL'nin altında olması D vitamini eksikliği olarak tanımlanırken, 32 ng/mL'nin altında olmasın D vitamini yetmezliği olarak tanımlanır. Canadian Paediatric Society'e göre 10 ng/mL'nin altı eksiklik, 30 ng/mL'nin altı yetmezlik olarak tanımlanır. IOM (Instutie of Medicine)'a göre ise 12 ng/mL'nin (30 nmol/L) altındaki 25(OH)D vitamini seviyesi eksiklik, 20 ng/mL'nin altı yetmezlik olarak tanımlanır. (87)

D vitaminin toksik etkileri günde 4000 IU üzerinde ve 50-150 ng/mL konsantrasyonunda görülür. İntoksikasyonun akut semptomları genellikle günde 10.000 IU'nin üzerinde alım ve 25(OH)2D vitaminini 150 mg/dL konsantrasyonunun

üzerinde görülür. 25(OH)2D vitamininin ≥100 ng/mL (250 nmol/L) olmasına hipervitaminöz, ≥150 mg/dL (375 nmol/L) olmasına intoksikasyon denir. Vitamin D intoksikasyonu hiperkalsemi ile karakterize olup santral sinir sisteminde konfüzyon, koma, psikoz, stupor; renal sistemde hiperkalsiüri, akut böbrek yetmezliği, dehidratasyon ve nefrokalsinozis; gastrointestinalde pankreatit, konstipasyon, bulantı kusma, anoreksia, polidipsi, karın ağrısı; kardiyovasküler sistemde kısa QT, ST elevasyonu, hipertansiyon, bradiaritmi ve 1. Derece kalp bloğu gibi semptomlar ile kendini gösterir. Vitamin D, kalsiyum artışını ve negatif feed back mekanızmasını etkileyerek paratroid hormonun sentezini inhibe eder. (85)

25-hidroksi vitamin D düzeylerinin gebe olmayan birinde 20-40 ng/mL (50-100 nmol/L) olması gerekmektedir.(88) Uzamış şiddetli D vitamini eksikliğinde, kalsiyum ve fosforun intestinal absorbsiyonu azalmıştır ve hipokalsemi görülür ve bu da sekonder hiperparatroidizme yol açar, ki bu durum da; fosfatüriye, kemiklerin demineralizasyonuna, ve devamında çocuklarda raşitizm ve osteomalaziye, yetişkinlerde osteomalaziye sebep olur. (89)

Gebelikte optimal 25(OH)D vitamini düzeyi tam olarak bilinmese de yapılan çalışmalar en azından 20 ng/mL (50 nmol/L) olması gerektiğini göstermiştir. Kemik mineral dansitesi, kalsiyum absorbsiyonu, paratroid hormonu gibi vitamin D aktivasyonunu gösteren ve biyomarkerlara dayalı gözlemler ışığında bazı araştırmacılar D vitamini eksikliğini, 25-hidroksi vitamin D değerlerinin 32 ng/mL (80 nmol/L)'nin altında olması olarak tanımlamışlardır. (90) Gebelikte D vitamini takviyesinin 600IU olması gerektiğini savunan yayınlar mevcuttur. Pek çok prenatal vitaminde ise 400 IU (10 mikrogram) D vitamini (kolekalsiferol, ergokalsiferol ya da ikisi birden) bulunmaktadır. (91,92)

Gebelikte D vitamini eksikliğinde, günlük 1000-2000 IU (25-50 mikrogram) vitamin D dozları güvenlidir ve serum 25- hidroksi vitamin D seviyesinin 30 ng/mL üzerinde tutulması gerekir. (92)

Yapılan çalışmalarda fetusun uygun iskelet sistemi gelişimi için kord kanındaki 25(OH)D vitamini konsantrasyonunun minimum 25-30 nmol/L olması gerektiği gösterilmiştir. Umblikal kandaki bu konsantrasyonun sağlanabilmesi için annedeki 25(OH)D vitamininin serum konsantrasyonunun en az 50 nmol/L olması gerektiği öne sürülmüştür. Bu konsantrasyonlara ulaşmak için günlük 1200 IU vitamin D takviyesi

gerekir. (30 µg/gün) Günlük 400 IU D vitamini takviyesinin, umblikal korddaki 25(OH)D vitamini konsantrasyonunun 30 nmol/L altına düşmesinin engellediği gösterilmiş olsa da; umblikal korddaki 25(OH)D vitamini konsantrasyonunun 30 nmol/L'nin üzerine çıktığından emin olmak için günlük 1000 IU (25 µg) D vitamini takviyesi gibi yüksek dozlar gereklidir. (85)

2.7. GEBELİK SIRASINDA D VİTAMİNİ FİZYOLOJİSİ

25-hidroksi vitamin D, D vitaminin ölçülen ve dolaşımda olan formudur. Vitamin D'nin aktif formu, böbreklerde 1 alfa redüktaz enzimi ile aktive olan 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)2D)'dir. 1 alfa redüktaz aynı zamanda plasenta, dendritik hücreler, paratroid bezi, epidermis ve kemiklerde de bulunur. Vitamin D, kemik mineralizasyonu ve metabolik fonksiyonlar için kalsiyum ve fosfat metabolizmasında önemli bir role sahiptir. Aslında 25-hidroksi vitamin D seviyeleri gebelik süresince genellikle sabittir ve fetüsün tek D vitamini kaynağı annedir. Umblikal korddaki D vitamini seviyeleri genellikle annede kanındaki değerlerin % 60-89 kadarıdır. Vitamin D'nin aktif formu plasentayı geçmez. Ancak, muhtemelen fetal dokular ve plasentadaki üretimi sebebi ile anne kanındaki konsantrasyonu gebelikte iki katına çıkmıştır. Gebelikte 1,25(OH)2D, kalsitoninin gebelikte artmasından dolayı da artıyor olabilir. Kalsitonin 1 alfa hidroksilaz enzimini arttırır ve böylece 1,25(OH)2D vitamini üretimi, serum kalsiyum konsantrasyonu hesaba katılmaksızın artar. Sonuç olarak intestinal kalsiyum absorbsiyonu artar. 1,25(OH)2D vitaminin % 100 artmasına rağmen, annedeki serum kalsiyum konsantrasyonu sabit kalır.

Gebelikte bir başka önemli gelişme, vitamin D bağlayıcı protein konsantrasyonunun artışıdır. Dolaşımda dolaşan vitamin D, böbrek glomerüllerinde filtrasyona uğrayıp proksimal tübüllerden reabsorbe olan vitamin D bağlayıcı proteine bağlanır. Vitamin D bağlayıcı protein, gebelikte D vitaminin fonksiyonunda ve metabolizmasında önemli bir rol oynar. 1,25(OH)2D'ye kıyasla 25(OH)D'ye olan afinitesi daha yüksektir ve böylece 25(OH)D'nin glomerüler filtrasyonda reabsorbe olmasında önemli bir rol oynamaktadır.

1,25(OH)2D'nin, vitamin D resprörleri üzerinde genlerle ilgili olan ve genlerle ilgili olmayan etkileri mevcuttur. Genlerle ilgili olmayan etkiler hızlıca ortaya çıkar, ve bu etki temel olarak elektriksel aktivitenin değişmesi ile iyon kanallarının aktive

olmasını içerir. Diğer yandan, genlerle ilgili olan etkisi, gen ekspresyonunun modülasyonu ile ilgili olup etkisinin görülmesi daha uzun zaman alır. Vitamin D reseptörlerindeki anormallikler, vitamin D eksikliğinde görülen semptomlar olarak karşımıza çıkar ve bunlar gebelikte gestasyonel diyabet, preeklampsi, preterm doğum veya erken gebelikte düşükler ile prezente olabilir. (93)

1 alfa hidroksilaz yardımı ile 1,25(OH)2D vitaminine hidroksilasyon normalde böbreklerde gerçekleşirken, gebelikte plasenta ve desidua 1,25(OH)2D'nin oluşumunda önemli bir rol oynar.

Normal gebeliklerde 1,25(OH)2D seviyesi artar. Desidua ve plasentadaki 1 alfa hidroksilaz enziminin ilk iki trimesterde en yüksek seviyede olması sebebi ile 1,25(OH)2D üretimi de gebeliğin başlangıcında yüksek seviyededir. Vitamin D'nin bu lokal aktivasyonu, immünmodülatör efektlerle ve hedef genleri düzenleyerek implantasyonda önemli bir rol oynar. Normal gebeliklere göre preeklampside kalisyum ve D vitamini metabolizamsında değişiklik gözlenir. Preeklampside idrarda kalsiyum salınımı azalır, hipokalsiürinin, 1,25(OH)2D'nin düşmesine bağlı olarak intestinal kalsiyum absorbsiyonunun azalmasından kaynaklı olduğu düşünülebilir. Preeklampside, kronik hipertansiflere veya normotansif gebelere kıyasla dolaşımda 1,25(OH)2D seviyeleri azalmıştır ve bu plasenta ve/veya desiduadaki 1 alfa hidroksilazdaki bozulmaya bağlı olabilir. Bu sav, preeklamptik gebelerden alınan plasentaların incelenmesi ile yapılan çalışmalarda 1 alfa hidroksilaz enzimindeki düşüşün tespit edilmesi ile desteklenmiştir. (94)

Dendritik hücreler ve makrofajlar gebelikte immün cevapta önemli faktörlerdir ve fetal-plasental yüzleri 1,25(OH)2D'den etkilenir. Dahası, 1,25(OH)2D, immün toleransı etkileyen ve sağlıklı bir implantasyon için gerekli olan immün cevaplardan sorumlu olan supresör T regülatuar hücrelerin aktivasyonunu stimüle eder. Buna ek olarak 1,25(OH)2D, Th1 tip sitokinlerin skeresyonunu inhibe ederken Th2 tip sitokinlerin sekresyonunu arttırır. Vitamin D ve kalsiyum immün mekanizmaların düzenlenmesinde sinerjik hareket ederler; 1,25(OH)2D'nin optimal immünolojik etkileri için yeterli kalsiyum alımı gerekmektedir. (94)

Kısaca, D vitamini; gebelikte önemli bir rol oynar, implantasyon, immün fonksiyonlar, anjiogenez, inflamasyon ve plasental gelişim gibi süreçleri etkiler. Preeklampsi daha önce belirtildiği gibi, anormal anjiogenez ile karakterizdedir,

solubla fms like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) ve solubla endoglin (sEng) gibi anti-anjogenik faktörler artmıştır ve vasculer endothelial growth factor (VEGF) ve plasental growth factor (PIGF) gibi pro-anjiogenik faktörler azalmıştır. Yapılan çalışmalar D vitaminin anjiyogenezde önemli rolü olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde annede D vitamini desteğinin, normotansif hastalarda VEGF gibi plasental anjogenik faktörleri arttırdığı gösterilmiştir.

Gebelikte, gebe olmayan ve postpartum hastalara kıyasla maternal serumda yüksek düzeyde 1,25(OH)2D gösterilmiştir. D vitamini plasental desidualizasyon ve erken gebelikte embriyo implantasyonu için önemli bir rol oynar. Vitamin D aynı zamana, human chorionic gonadotropin (hCG), human plasental lactogen (hPL), östradiol ve progesteron gibi hormonların ekspresyonunda rol oynar, ki bu da fetüsün reddinin önlenmesi için önemlidir. (95) Yapılan bir çalışma, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla preeklamptik gebelerde 25(OH)D vitamini düzeylerinin düşük olduğunu raporlamış ve d vitamini eksikliğinin preeklampsinin patogenezinde rol oynayabileceğini öne sürmüştür. (96) Bir başka çalışma göstermiştir ki, D vitamini eksikliği olan kadınlarda D vitamini desteği, preeklampsi riskini azaltmaktadır.(97) Çeşitli çalışmalar, vitamin D eksikliğinin artmış preeklampsi riski ile ilişkisini göstermiştir. (98) Bunun yanında, maternal vitamin D ile preeklampsi arasında ilişki olmadığını da savunan yayınlar da mevcuttur. (99)

2.7.1. Trofoblast İnvazyonuna Etkisi

Yapılan çalışmalarda D vitamininin plasental ve fetal gelişimde önemli rolü olduğu vurgulanmıştır. Plasentanın implantasyonu için gerekli Homeobox A10 gibi genlerin düzenlenmesinde D vitaminin rolü vardır. Vitamin D'nin, progesteron ve b hcg sentezine de etki ederek trofoblast invazyonuna katkı sağladığı gösterilmiştir. Desidual hücrelerin fetal maternal ara yüzde CYP72B1 aracılığı ile 1.25(OH)2D vitamini sentezlediği gösterilmiştir; ancak alınan örnek sinsityotrofoblast hücrelerinde enzim aktivitesinin, preeklamptik plasentalarda normal plasentalara göre onda bir oranda olduğu görülmüştür. Ektravillöz trofoblast hücrelerinin göçünde D vitaminin rolünü açıklayan moleküler mekanizmalar tam anlaşılamamışsa da vitamin D'nin trofoblast hücrelerindeki aktin sitosikeleton yapısını düzenlediği düşünülmektedir. 1,25(OH)D2 veya 25(OH) D vitaminin etkisi altında ekstravillöz trofoblast

invazyonunda belirgin olumlu gelişme gösterilmiştir. Böylece uygun düzeyde D vitamininin, preeklampsi gelişmesine karşı koruyucu mekanizmalara katkı sağladığı görülmüştür. Preeklampside plasental dokudaki enzim dengesi bozulmuştur ve bu da vitamin D metabolizması ile alakalıdır. Ayrıca kalsitriolün, plasental sitokrom p450scc üzerindeki yarışmalı inhibisyonu, preeklampside rolü olam lipid preoksidazların aşırı sentezlenmesinin önüne geçer.

Bunun yanında, trofoblast implantasyonu işlemi; ekstraselüler matriksin, metaaloproteinazların sorumlu olduğu mekanizma ile yıkımını gerektirir. Düşük seviyedeki vasküler metallaproteinazlar vazokonstriksiyondan sorumludur ve bu da gestasyonel hipertansiyon veya preeklampsi gelişimine yol açar. Çalışmalarda D vitamininin, gebeliğin ilk trimesterında, metalloproteinazaların ekspresyonunu arttırarak ekstravillöz trofoblastların migrasyonunu ve invazyonunu sağladığı gösterilmiştir. (85)

2.7.2. İmmün Sisteme Etkisi

D vitamininin, plasental gelişimde rol oynayan immünsüpresif etkilerde de potansiyel rolü mevcuttur. (100) D vitamininin, preeklampsi riskini azaltmadaki rolü immünmodülatör mekanizmalara etkisi ile de açıklanabilir. D vitamini, preeklamptik plasentalarda karakteristik olan Th1 in aşırı üretimini kısıtlar. D vitamini ile tedavi edilmiş preeklamptik hastalardan alınan plasental doku örneklerinde, D vitamini ile tedavi edilmemiş plasental doku örneklerine kıyasla TNF alfa ve IL 6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin üretiminin inhibe edildiği görülmüştür. Yapılan bu çalışmada, konsantrasyonları arasında bağlantı gösterilememiş olsa da preeklamptik gebelerde düşük D vitamini seviyesi ve yükselmiş IL 6 seviyesi gösterilmiştir. Aynı zamanda D vitamininin, maternal immün sistemin plasenta gelişimine karşı cevabını, anti-anjiogenik faktörlerin salınımını önleyerek düzenlediği düşünülmektedir. (85)

2.7.3. Anjiogenik Faktörler ve Endotelyuma Etkisi

Vitamin D, damarları ve anjiogenezi belirgin olarak etkiler. Preeklampside endotel hasarının önlenmesinde önemli bir rolü olabilir. D vitamini etkisi altında, TNF alfa tarafından indüklenen adezyon moleküllerinin salınımının kısıtlanması gibi, endotel hücrelerinin sitokinlerce başlatılan aktivasyonu da kısıtlanır. Yüksek 25(OH)D

vitamini altında antianjiogenik faktörlerin (sFlt-1 gibi) gen ekspresyonu kısıtlanmıştır. Böylece D vitamini anjiogenezi kolaylaştırır. Bazı çalışmalar göstermiştir ki; artan VEGF ekspresyonu (pro angiogenik) ve artan pro-matriks metalloproteinaz aktivitesi sayesinde; D vitamini, endotelyal progenitör hücrelerde anjiogenezi indüklemektedir. Böylece vitamin D, vaskülogenez ve endotel tamirinde rol alarak preeklampsinin endotelyal hasar kaynaklı şiddetli sonuçlarını azaltır. (85)

2.7.4. RAAS'a Etkisi

Preeklampsi patogenezinde, özellikle erken başlangıçlı preeklampside, spiral arteriolar remodelingdeki hasarın rol aldığı bilinmekte; ve bu hasarın, artan oksidatif plasental strese ve plasental kan akışında azalmaya neden olduğu düşünülmektedir. Sonrasında sFlt-1 , sEng, PIGF ve VEGF gibi çeşitli faktörler ve proteinler üretilip maternal sirkülasyona salınır ve bu durum endotelyal disfonksiyona ve maternal inflamatuar cevaba neden olarak neticede kan basıncını arttırır ve proteinüriye sebep olur. Böbreğin yanında pek çok diğer organ da bu süreçten etkilenir. Her ne kadar preeklampsi gelişmesinde renin anjiotensin aldosteron mekanizmasının etkisi açıkça tanımlanmış olmasa da ATR1-AA' nın (anijotensin 2 tip 1 reseptörüne karşı otoantikorlar) hipertansiyon gelişmesinden sorumlu olduğu bilinmektedir. Normal gebeliğin aksine preeklampside anjiotensin 2'ye karşı artmış vazokonstrüktif sensitivite söz konusudur. Bu da vasküler kompliyansta düşüş ve artmış kan basıncına neden olur. Anjiotensin 2 aracılı vazokonstriksiyondan korunamama durumu, preeklampside endotelyal kaybın birer göstergesi olan reaktif oksijen moleküllerinini (RAS), vazokonstriktif endotelin-1'in (ET-1), anti anjiogenik soluble FMS-like tirozin kinaz (sFlt-1) sistemik artışı ile bağlantılıdır.

Preeklamptik gebelerde anijotensin2 tip 1 reseptörüne karşı otoantikorlar (AT1-AA) , normal gebelere göre artmıştır ve seviyeleri preeklampsinin şiddeti ile bağlantılıdır. Bu durum preeklampside gelişen anjiotensin 2 ye olan hipersensitiviteyi açıklayabilir. AT1-AA antikorları AT1 reseptör sinyalini stimüle ederek Anjiotensin 2'ye benzer bir eki ortaya çıkarır ve kan basıncını arttırır. Yapılan bir hayvan çalışmasında D vitamini uygulanmasının AT1-AA tarafından artan kan basıncını belirgin şekilde düşürdüğü gösterilmiştir. (85,101)

Sıçanlarda, düşük maternal D vitamini tespit edilen olgularda neonatal sıçanların uterus içindeki kardiyak gelişimlerinin yavaşladığı ve kalp ağırlığının düştüğü tespit edilmiştir. Bu çalışma aynı zamanda D vitaminin maternal ve fetal iskelet sistemini etkilediğini göstermiştir. Bunun yanısıra fetüste D vitamini eksikliğinin, ilerde astım, tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, gıda alerjisi, kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz gibi rahatsızlıklara sebep olabileceği gösterilmiştir. (100)

Yapılan bir başka çalışmada, vitamin D'nin inflamatuar cevapta etkili olduğu için, gebelikte de vitamin D eksikliğinin, preeklampside görülen artmış inflamasyon ile ilgili olabileceği gösterilmiştir. (102) Preeklampside IL-6 düzeyleri artmış olarak görülmüş ve kontrol grubuna göre preeklamptik hastalarda % 14 daha az vitamin D seviyeleri görülmüştür.

Bir başka çalışma ise, preeklampsi ile düşük D vitamini seviyeleri arasındaki ilişkiye alternatif bir açıklama getirmiştir. Vitamin D'nin immünmodülatör rolü yerine, preeklamptik değişikliklerin, vitamin D'ye bağlı azalmış kalsiyum absorbsiyonu ile ilgili olduğu hipotezi üzerinde durmuşlardır. Bu çalışmada sonuç olarak, kalsiyum absorbsiyonunda kofaktör olduğunun altını çizerek, düşük plazma kalsiyum değerinin artmış kan basını ve idrarda artmış atılımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (103) Düşük plazma kalsiyumu, vasküler düz kasta kontraksiyona sebep olan anjiotensin 2'nin etkinliğini arttırır. Vitamin D eksikliği, düşük plazma kalsiyum seviyelerine sebep olarak preeklampsinin etkilerinin görülmesine sebep olur. (103)

Yapılan bir başka çalışma ise, plasentanın 1,25(OH)2D3 sentezlemesini ve plasental hücrelerde vitamin D reseptör düzeyini araştırmıştır. (104) Artan 1,25(OH)2D3 seviyelerinin, gebelikte kalsiyum absorbsiyonunun artması için gerekli bir mekanizma olduğu üzerinde durulmuştur. İnsan plasenta dokusunun, sitokrom P450 1 alfa hidroksilaz aracılığı ile 1.25(OH)2D3 sentezlediği gösterilmiştir. Çalışmada, preeklampsideki düşük 1,25(OH)2D3 seviyelerinin, plasentadan sentezlenen 1,25(OH)2D3'ün üretimindeki eksiklik kanyaklı olabileceği ve bu durumun, preeklampsi ve hipertansiyon ile ilişkisi olabileceği öne sürülmüştür. Bir başka deyişle, 1,25(OH)2D3'ün plasentadan eksik üretilmesinden dolayı preeklampsi ve gebelik hipertansiyonunun görülüyor olabileceği üzerinde durulmuştur. Preeklamptik plasentalardan alınan örneklerdeki sinsityotrofoblastların, normotansif plasentalardan alınan sinsityotrofoblastlara kıyasla düşük 1,25(OH)2D3 sentez

yeteneği olduğu gösterilmiştir. Preeklamptik plasentalar, normotansif plasentalara göre gebeliğin her evresinde daha az 1 alfa hidroksilaz mRNA ekspresyonu gösterilmiştir. Bu çalışma, preeklampside sirkülasyondaki düşük 1,25(OH)2D3'ün, plasentadaki düşük 1 alfa hidroksilaz aktivitesine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. (104)

Ayrıca vitamin D eksikliği, sitokin kaskadında değişikliklere sebep olarak trofoblast invazyonunun doğru şekilde yapılmasına engel olur.

Defektif trofoblast invazyonu, TNF alfa gibi pro inflamatuar sitokinlerin artışına, IL-10 gibi antiinflamatuar sitokinlerin azalmasına yol açarak preeklampsi gelişmesine sebep olur. Benzer şekilde, D vitamini, IL-10 ekspresyonunu arttırarak ve Th-1 kaynaklı IFN gama, IL-2, TNF-alfa gibi pro-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu azaltarak immün modülatör olarak görev yapar. Vitamin D'deki eksiklik, sitokin ekspresyonundaki kaskadı değiştirir ve bu değişim, kusurlu ve yetersiz trofoblast invazyonundan kaynaklı sitokin değişimini andırır. Bütün bu bilgiler ışığında D vitamininin, preeklampsi patogenezindeki rolünün immünmodülatör özellikleri ile açıklanabileceği söylenebilir. (35)

Özetlemek gerekirse;

*Vitamin D'nin anjiogenezde rol oynadığı, serumda düşük D vitaminin endotelyal hücre disfonksiyonuna sebep olduğu ve böylece preeklampsi patogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür.

*Vitamin D'nin aynı zamanda immün modülatör gibi davrandığı ve neredeyse bütün immün hücrelerde D vitamini reseptörünün bulunduğu gösterilmiştir.

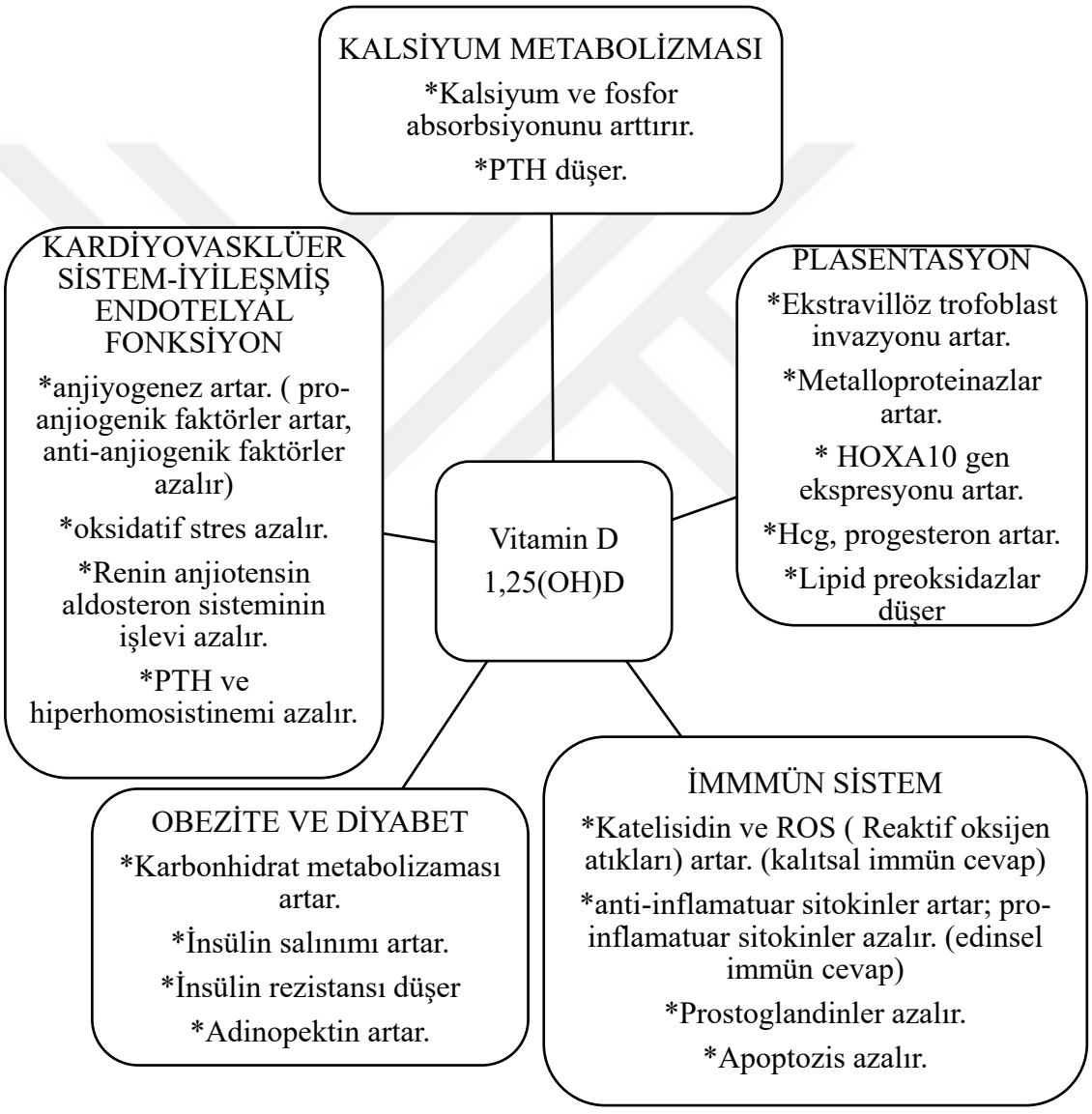
*Vitamin D; IL-10 üretimini arttırır, IL-6 üretimini ise azaltır. Artmış IL-6 ve azalmış IL-10 seviyeleri, D vitamini eksikliği ve preeklampsi ile bağlantılıdır. Vitamin D eksikliği, azalmış IL-10 ekspresyonuna ve Th-1 aracılı IF-gama, TNF-alfa ve IL-2 gibi proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonunda artışa sebep olur. Bu sitokin değişiklikleri hatalı ya da eksik trofoblast invazyonuna sebep olarak preeklampsi patogenezindeki rolünü açıklar.

*D vitaminin, kalsiyum absorbsiyonunu değiştirmedeki rolü de preeklampsi patogenezindeki bir başka rolüdür. (35)

Preeklampsinin kış aylarında daha sık görülmesi de, kış aylarında güneş ışığına maruziyetin azalması ile birlikte D vitamini sentezindeki azalmaya bağlı olabileceği

öne sürülerek; D vitamininin, preeklampsi ile ilişkisinin bir başka göstergesi olarak düşünülmüştür.

D vitamini eksikliğinin, preeklampsinin yanısıra pek çok maternal ve fetal komplikasyonlarla ilişkili olabileceği üzerine çalışmalar mevcuttur. Bu komplikasyonlardan bazıları gestasyonel diyabet, düşük doğum ağırlığı, preterm eylem, sezaryen doğum ve enfeksiyon hastalıklarıdır. (87)



Şekil 6: Vitamin D'nin preeklampsiyi önlemedeki teorik temelleri (85)

2.8.GEBELİKTE KALSİYUM METABOLİZMASI

Kalsiyum, fizyolojik olarak hücredeki su balansını düzenlemede ve kas kasılmasında önemli bir rol oynar. Serum kalsiyumunun azalması ve hücre içi kalsiyumun artması preeklamptik kadınlardaki yüksek kan basıncına sebep olur. Gebelik sırasında kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesindeki bozukluğun preeklampsi patogenezinde rolü olabileceği öne sürülmektedir. Yapılan pek çok araştırmada kalsiyum ve 25(OH)D vitaminin preeklampsi ile ilişkisi gösterilmişken pek çok başka araştırmada da aralarındaki ilişki gösterilememiştir ve bu konu hala araştırılmaya ve teyit edilmeye muhtaçtır. (105)

Gebelik boyunca, özellike son trimesterda fetal iskelet sistemi gelişimi için yaklaşık 30 gr kalsiyum gereksinimi vardır. Bu miktar, maternal kalsiyumun küçük bir yüzdesini oluşturur ve gerekli olduğunda maternal depolardan kolayca sağlanır. (106) Gestasyonda intestinal absorbsiyon ve renal retansiyon progresif olarak artar.

Fetal kalsiyum birikimi üçüncü trimesterda 350 mg/gün'e ulaşır ve bu ihtiyacı karşılamak için maternal kalsiyum absorbsiyonu artar.

Teorik olarak, anne kalsiyum ihtiyacını istestinal emilimi arttırarak, renal kalsiyum kaybını azaltarak ve maternal iskelet sisteminden rezorbsiyonu arttırarak sağlar. İntestinal kalsiyum emiliminin artması temel mekanizmadır ve maternal iskeletten kalsiyumun rezorbe edilmesi de katkı sağlar. (107)

2.8.1. Gebelikte Kalsiyum Gereksinimi ve Maternal Kalsiyum ve Kemik Metabolizması

Gebelikte kalsiyum ihtiyacı ortalama günde 200-300 mg artar. (108) Gebelikte ve emziren kadınlarda tavsiye edilen kalsiyum tüketimi günde 1000-1300 mg'dır. (109)

Bir yenidoğanın iskeleti yaklaşık olarak 20-30 gr kalsiyum içerir. Fetal yapıda kalsiyum oranı erken gebelik boyunca artar ve 4. Ayda % 27 (g/g)'da plato çizer. Total kalsiyum birikimi 20. Gebelik haftasında 50 mg/günden 35. Gebelik haftasında 330 mg/güne kadar artar. 3. Trimester için ortalama kalsiyum birikimi 200 mg/gün'dür. (110) Yani, gebelikte öncelikle fetal gereksinimlerden dolayı kalsiyuma ihtiyaç duyulur. Bu ihtiyaç 30. Gebelik haftasından sonra keskin bir biçimde artar ve fetal kalsiyumun % 80'i 3. Trimesterda depolanır. (111)

Birleşmiş Milletlerde önerilen kalsiyum 19-50 yaş arası kadınlarda günde 1000 mg'dır, 14-18 yaş arasında ise 1300 mg'dır. Fakat Birleşmiş Milletler popülasyonundaki ortalama kalisyum alımı 950 mg olup genellikle kalsiyum desteğine ihtiyaç duyulur. (112)

Gebelikte kalsiyum balansındaki ilk değişme fizyolojik olarak önemli olmayan kalsiyumun serumdaki toplam miktarının azalmasıdır. Bunun sebebi gebelikteki normal hemodilüsyona bağlı olarak serum albüminindeki düşüştür. Fizyolojik olarak önemli olan iyonize kalsiyum gebelik boyunca stabil kalır. Serum fosfat düzeyleri de normaldir. Serum PTH düzeyi gebeliğin başında hafifçe düşerken gebeliğin sonunda terme doğru istikrarlı bir şekilde artar. Gebelikte serum kalsitonin miktarları artar. Total 1,25(OH)2D düzeyleri gebeliğin başında iki katına kadar artar ve terme kadar artmaya devam eder. Serbest 1,25(OH)2D 3. Tirmesterdan itibaren artar. 1.25(OH)2D 'deki artış PTH'dan bağımsızdır; zira, PTH değerleri düşerken 1,25(OH)2D artar. 1,25(OH)2D'nin artışı maternal böbreklerle açıklansa da desidua, plasenta ve fetal böbrekler de bu artışa katkıda bulunur. PTHrH gebelikte artar ve fetal ve maternal pek çok dokudan salgılanır. PTHrH'nun çok çeşitli parçaları ve parçaların ayrı ayrı görevleri vardır; örneğin bazı parçaları iskelet kalsiyum rezorbsiyonunu, renal 1 alfa hidroksilazı, plasental kalsiyum transferini stimüle ederken iken başka bir parçası ise aşırı kemik rezorbsiyonunun önüne geçerek osteoklastik kemik aktivitesini inhibe ederek maternal kemikleri korumasıdır. (107)

Kalsiyumun gebelikte intestinal absorbsiyonu muhtemelen, bir kısmı plasenta orjinli olan 1,25(OH)2 vitamin D'nin dolaşımdaki artışına cevap olarak artar. Üriner kalsiyum atılımı da artmış absorbsiyona ve gebelikte artan plasma volümü ile ilişkili olarak artmış renal plazma akımına bağlı olarak artar. Kalsitonin miktarı ise, muhtemelen kemikte aşırı kalsiyum rezorbsiyonu olmasını önlemek için artar. Eski çalışmalarda PTH'nın arttığı gösterilmişken son yapılan çalışmalarda gebe olmayanlara göre belirgin fark olmadığı saptanmıştır. Aslında PTH'nun ilk trimesterdan son trimestera kadar arttığına dair çalışmalar olsa da bunu desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur. Bu sebeple gebelik bir sekonder hiperparatroidizm durumu değildir. Serumda PTH ilişkili peptid gebelik boyunca artar fakat bunun kaynağı ve rolü net değildir. (113)

Gebelikte kemik metabolizmasında bifazik patern görülür; gebeliğin başında kemik kaybı olurken gebeliğin sonunda kemikte restorasyon olur ve böylece normal şartlarda gebelik kemik kaybı veya kırıklar açısından bir risk faktörü değildir. Gebelikte osteoporoz tespit edilen durumlarda genellikle subklinik D vitamini eksikliği, kalsiyum alımı yetersizliği veya artmış PTH konsantrasyonları söz konusudur. (113)

2.8.2. Maternal Kalsiyum Emilimi

Maternal kalsiyum emilimi ikinci ve üçüncü trimesterda artar. Bu artış doğrudan maternal kalsiyum alımı ile ilişkilidir. Ortalama günde 1,171 mg kalsiyum alımı olan bir gebede, emilim ikinci trimesterda % 57, üçüncü trimesterda % 72'ye ulaşır. (114) Pek çok çalışma kalsitriolün [1,25(OH)2D3] , artan kalsiyum emilimine bağlı olarak progresif olarak her trimesterda arttığını göstermiştir. Yapılan bir çalışmada düşük kalsiyum tüketimi olan gebelerde dahi (438-514 mg kalsiyum/gün) kalsiyum emilimi erken gebelikte % 69, son trimesterda % 87 olarak rapor edilmiştir. (114) Fakat bu yüksek emilim oranlarına rağmen çok düşük doz kalsiyum tüketimi (500 mg kalsiyum/gün) maternal ve fetal ihtiyaçları karşılamak için yeterli olmayabilir.

Kalsiyum emilimi gebelikte kalsitropik hormonlar aracılığı ile olur. Yeterli miktarda kalsiyum tüketen bir kadında ilk trimesterda paratroid hormonu (PTH) düşük-orta seviyeye düşer; üçüncü trimesterın sonunda ise ise yükselir, bu durum anneden bebeğe kalsiyum transferinin artışını gösterir. PTH seviyeleri gebelikte normalin üzerine çıkmamasına rağmen, prohotmon, paratroid hormon reseptör protein (PTHrP) maternal dolaşımda artar. PTHrP, PTH reseptörlerince tanınır ve bu yüzden PTH benzeri etkileri olur. Bu prohormon, memeden ve fetal dokulardan üretilir ve plasental kalsiyumun fetusa iletilmesini sağlar. PTHrP bağırsaktan kalsiyum absorbsiyonunu arttırarak ve böbrekte tübüler rezorpsiyonu arttırarak maternal iskeleti kemik rezorbsiyonundan korur. PTHrP ayrıca fetüsün kortikal ve trabeküler kemik mineralizasyonunu destekler. (114)

Kalsiyum metabolizmasını etkileyen diğer kalsitropik hormonlar, D vitaminin aktif formu olan 1,25(OH)2D ve inaktif formu olan 25(OH)D'dir. Serum 25(OH)D vitamini seviyesi gebelikte değişmez fakat 1 alfa hidroksilazdaki artış ve plasentadaki ekstra sentez 25(OH)D'nin 1,25(OH)2D'ye dönüşümünü arttırır. Maternal serum

1,25(OH)2D gebeklikte iki katına çıkar ve bu kalsiyumun bağırsaktan emilimini iki katına çıkarır. Vitamin D bağlayan protein konstantrasyonu gibi, serbest ve protein bağlı kalsitriol gebelikte artar. Vitamin D bağlayan protein ile 1,25(OH)2D nin birlikte artmasından dolayı serbest 1,25(OH)2D, üçüncü trimestera kadar artmaz. Bu da gebeliğin geç dönemlerinde büyük miktarlardaki kalsiyum emilimini açıklar. Maternal 25(OH)D'nin plasentayı geçmesinden ve maternal serum 25(OH)D, kord kanındaki 25(OH)D ve doğumda bebeğin 25(OH)D vitamininin değerlerinin birbiri ile ilşkili olmasından dolayı, fetal kemik gelişiminde D vitaminin önemli bir rolü olduğu düşünülür. (114)

Kısaca, gebelikte 12. Hafta gibi erken dönemlerden itibaren kalsiyum emilimi iki katı kadar artar. Bu artış 1,25(OH)2D 'nin artışı ve vitamin D-bağımlı kalsiyum bağlayıcı protein olan calbindin 9k-D'nin intestinal üretiminin artışına bağlıdır. Prolaktin ve plasental laktojenin de kalsiyum emiliminin artmasında rolü olabileceğine dair araştırmalar mevcuttur. İntestinal kalsiyum emiliminin ilk trimesterda artmaya başlamasına rağmen kalsiyuma olan asıl büyük ihtiyacın üçüncü trimester olmasından dolayı, maternal iskeletin kalsiyumu daha sonraki talep için depoladığı düşünülmektedir. Bu hayvan deneyleri ile yapılan çalışmalarda gösterilmiş olmakla beraber insanlarda direkt olarak değerlendirilmemiştir. (107)

2.8.3. Maternal Kalsiyum Ekskresyonu

Artan maternal kalsiyum emilimine bağlı olarak gebelikte fizyolojik olarak hiperkalsiüri görülür. İlginç olarak, beslenme sırasında üriner kalsiyum normal limitlerdedir fakat postprandiyal üriner kalsiyum artar. Bu da kalsiyum emiliminin kalsiyum atılımını artırdığının göstergesidir. Üriner kalsiyum atılımı gebelik öncesi ve üçüncü trimester arasında % 43 kadar artar, bunun da büyük kısmı aslında gebelikte % 50 kadar artan GFR'den de kaynaklanır. Düşük kalsiyum alımı olan gebeler (500 mg/gün'den daha az) üriner kalsiyum daha sıkı bir şekilde regüle edilir ve üriner ekskresyon ilk trimesterda üçncü trimestera göre daha yüksektir. Üriner kalsiyum atılımının gebelikte artmasına rağmen, intestinal kalsiyum emilimi düzeltilemez ve fetal ihtiyaçlar sebebi ile net maternal kalsiyum retansiyonu pozitifte kalır.

Kısaca üriner sistemde kalsiyum atılımının artması; gebelikte artmış intestinal kalsiyum emiliminin, kalsiyumun artmış renal fitrasyon yükünün ve artmış glomerüler

filtrasyon oranının (GFR) bir sonucudur. Artmış kalsitonin seviyeleri de, renal kalsiyum atılımını arttırır. (107)

2.9. PREEKLAMPSİDE KALSİYUMÜN ROLÜ

Düşük kalsiyum alımı, parathormon ve renin salgılanmasını arttırır ve bu durum, vasküler düz kaslarda intrasellüler kalsiyumun artmasına sebep olup vazokonstrüksiyona sebep olarak yüksek kan basıncı oluşmasında rol alır. (115) Bu iki şekilde açıklanabilir; birincisi, hücresel membranın kalsiyum geçirgenliğinin artması ve adenil siklazın aktivasyonunun artması, ikincisi mitokondiriden sitozole kalsitum salınması ile sonuçlanan siklik adenozin monofosfatın artması. (111) Kalsiyum takviyesi, paratroid salınımını ve intraselüler kalsiyumu azaltarak damar düz kaslarında gevşemeye sebep olarak kan basıncını düşürür. Benzer bir mekanizma ile kalsiyum takviyesi uterin düz kas aktivitesini de azaltır ve erken doğumu ve doğumu önlemeye yardımcı olur. Kalsiyum, magnezyum seviyesini arttırarak düz kas üzerinde indirekt bir etkiye de sahiptir. Aynı zamanda kalsiyum; renin-anjiotensin-aldosteron metabolik yolu ile nitrik oksit, prostasiklin veya anjiotensin gibi vazoaktif ajanların üretimini etkileyerek indirekt olarak da düz kas kontraktilitesine etki eder. (109) Yapılan çalışmalar, kalsiyum taksiviyesinin, uteroplasental kan akımını etkilediğini göstermiştir. Uterin ve umblikal arterlerde direnç indeksini düşürür. Gebeliğin ikinci yarısında kalsiyum desteği endotelyal hasar aracılı olarak preeklampsiyi önlemekten ziyade kan basınıcın doğrudan azaltarak etki eder. Kalsiyum desteği ile ilgili olarak renal traktta taş oluşumu gibi bir takım yan etkiler henüz doğruluğu ispatlanmamış etkilerdir ve araştırılmaya muhtaçtır. (115)

Hipertansif kadınlarda intraselüler kalsiyum miktarı artmıştır. Örneğin, normotansif kadınlara göre preeklamptik kadınlarda plateletlerde ve eritrositlerde intraseliler kalsiyum miktarı artmıştır. İntraselüler kalsiyumun artmasının ve ekstraselüler kalsiyumun düşmesinin biyokimyasal mekanizması net değildir. Fakat paratyroid hormonun katyon transportunu etkileyerek önemli bir rol oynadığı düşünülür. (109)

Gebelikte başlayan hipertansiyonun veya preeklampsinin tam olarak patogenezi bilinemese de kalsiyum metabolizması ile ilgili bir takım değişiklikler tespit edilmiştir. 1,25(OH)2 D vitamini ve serum iyonize kalsiyum

konsantrasyonundaki düşüş ve üriner kalsiyum ekskresyonundaki düşüş bunlardan bazılarıdır. (109)

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2013'e gebelikte kalsiyum desteği ile ilgili yayınladığı bir kılavuza göre preeklampsinin önlenmesi için 20. Haftadan itibaren günlük 1.5-2 gr kalsiyum desteği önerilmektedir ve kalsiyumun, demir absorbsiyonu üzerindeki muhtemel negatif etkisinden dolayı kalsiyum ve demir desteğinin arasında en az birkaç saat bırakılarak ayrı zamanlarda verilmesi gerektiğinin altı çizilmektedir. (Bu değer, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, Birleşmiş Milletlerde diyetle alınan ortalama kalsiyum değerleri daha yüksek olduğu için günlük kalsiyum desteği 800- 1000 mg civarındadır.) (116)

Tablo 4: (116) Gebelikte kalsiyum gereksinimi

Önerilen Günlük Doz	1,5-2 gr elemental kalsiyum*
Sıklık	Günlük (total günlük doz üç doza bölünerek) (tercihen yemek zamanlarında)
Süresi	20. gebelik haftasından itibaren gebeliğin sonun kadar
Hedef Grup	Bütün gebeler, özellikle gestasyonel hipertansiyon açısından risk altında olanlar
Bölge	Diyetle düşük kalsiyum alımı olan bölgeler
*1 gr elemental kalsiyum=2.5 gr kalsiyum karbonat=4 gr kalsiyum sitrat	

Bu kılavuzla ilgili yapılmış bir başka yayında ise yine kalsiyumun doz başına ≤ 500 mg elemental kalsiyum olacak şekilde düzenlenmesi gerektiği vurgulanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 11.05.2022 ile 11.12.2022 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvuran, 20 haftadan büyük, preeklampsi tanısı almış 97 gebe; kontrol grubu olarak herhangi bir semptomu bulunmayan, 20 haftadan büyük, gebeliği komplike olmayan 97 gebe olmak üzere toplam 194 gebe dahil edildi. Çalışmamıza dahil edilen gebelerin hepsi 18-45 yaş arasında idi. Gebeliği esnasında takviye kalsiyum ve/veya D vitamini alan, gebelik haftası 20. Gebelik haftasından küçük olan ve 18 yaşından küçük ve 45 yaşından büyük gebeler çalışmanın dışında tutuldu. Ek sistemik hastalığı olan gebeler çalışmanın dışında tutuldu. Çalışmaya katılan bütün gebelerden bilgilendirilmiş gönüllü onam alındı.

Gebelerin yaşı, demografik verileri, eşlik eden hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, gravida ve parite sayısı, preeklampsi öyküsü soruldu ve not edildi. Gebelerin tümünde serumda ast (aspartat aminotransferaz) , alt (alanin aminotransferaz), üre, kreatinin, hemogram, platelet sayısı, tam idrar tahlili sonuçları not edildi. Gebelerin 15 dakikalık istirahatinin ardından kan basıncı ölçülerek kayıt altına alındı. Preeklampsi tanısı koyulurken ACOG'un 2018 kriterleri göz önüne alındı. ACOG'a (American College of Obstetricians and Gynecologists) göre preeklampsi tanısı; gebelikten önce kan basıncı normal olan gebenin, 20. Gebelik haftasından sonra 4 saat ara ile yapılan en az 2 ölçümde sistolik kan basıncının 140 mmHg veya daha fazla, diastolik kan basıncının 90 mmHg veya daha fazla veya her ikisinin bir arada bulunmasına ek olarak; proteinüri olması ile (24 saatlik idrarda 300 mg proteinürinin tespit edilmesi veya protein /kreatinin oranının 0,3 veya daha fazla olması veya eğer kantitatif bir yöntem mevcut değil ise dipstickte 2 pozitif protein görülmesi) veya proteinüri olmaksızın; gebelikten önce kan basıncı normal olan gebenin, 20. Gebelik haftasından sonra 4 saat ara yapılan en az 2 ölçümde sistolik kan basıncının 140 mmHg veya daha fazla, diastolik kan basıncının 90 mmHg veya daha fazla veya her ikisinin bir arada bulunmasına ek olarak eşlik eden şu kriterlerinden herhangi birinin varlığı ile konur:

*Trombositopeni (<100.000/ mm3);

*Karaciğer hasarını gösteren karaciğer enzimlerinde yükseliş (normal konsantrasyonun üst limitinin 2 katı kadar);

*Açıklanabilen başka bir nedeni olmayan, persiste eden, ciddi sağ üst kadran ağrısı veya epigastrik ağrı;

*Renal yetmezlik (başka bir renal hastalık olmaksızın; 1.1 mg/ dL den yüksek kreatinin değeri veya serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması);

*Pulmoner ödem;

*Asetaminofene cevapsız, başka bir nedenle açıklanamayan, yeni başlangıçlı baş ağrısı ve başka bir nedenle açıklanamayan görmede bulanıklık, gözlerde ışık çarpması gibi vizual semptomlar. (1)

Gebelerin serumundaki kalsiyum (Ca) değeri ve 25(OH)D vitamini değeri hastanemizin biyokimya laboratuarında çalışıldı. Çalışmaya alınan gebelerin doğumlarında yenidoğanın cinsiyeti, doğum ağırlıkları, doğumun gebeliğin kaçıncı haftasında meydana geldiği, yenidoğanların yenidoğan yoğun bakım ünitesine interne edilip edilmediği ve kaç gün yoğun bakım ünitesinde kaldıkları dosyalarından not edildi.

Bu çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulunun olur kararı ile Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun olarak yapıldı.

3.1. İSTATİSTİK METOT

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minumum, maksimum, median olarak verildi. Gruplarda oranlar Ki Kare Testi ve Fisher'ın Kesin Testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişken normal dağılım koşulunu sağlamadığından bağımsız iki grupta Mann Whitney U Testi ile yapıldı. Risk etkisi tek değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 25(OH)D vitamini ve Ca açısından karşılaştırılmak üzere 97 preeklamptik gebe ve 97 sağlıklı gebe dahil edildi. Preeklampsi ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, yaş ve doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Preeklampsi grubunda nullipar olanların oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazlayken, gravida ve parite ortalamaları anlamlı olarak düşüktü (tüm karşılaştırmalar p=0,001) (Tablo 5.).

Tablo 5: Preeklampsi ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırılması

		Preeklampsi Grubu	**Kontrol Grubu**	p
Gebe Özellikleri				
Yaş Ort.±SD Min-Maks (Median)		30,2±6,2 19-44 (30)	29,6±5,5 19-42 (29)	0,470*
Multipar /nullipar	Multipar	42 (43,3)	65 (67,0)	0,001#
n (%)	Nullipar	55 (56,7)	32 (33,0)	
G Ort.±SD Min-Maks (Median)		1,93±1,35 1-9 (1)	2,46±1,37 1-7 (2)	0,001*
P Ort.±SD Min-Maks (Median)		0,69±0,93 0-4 (0)	1,16±1,10 0-4 (1)	0,001*
A Ort.±SD Min-Maks (Median)		0,15±0,46 0-2 (0)	0,16±0,45 0-2 (0)	0,695*
Sistolik KB Ort.±SD Min-Maks (Median)		153,7±13,1 122-180 (152)	114,3±7,1 98-150 (113)	<0,001*
Diastolik KB Ort.±SD Min-Maks (Median)		98,4±7,7 83-116 (96)	76,1±6,4 65-94 (78)	<0,001*

CS: Sezaryen doğum**, NSD:**Normal spontan vajinal doğum, **G**:Gravida, **P**:parite, **A**:abort , Ort.±SD: Ortalama ± standart sapma, Min-Maks: minimum- maksimum **KB:** Kan Basıncı
*Mann Whitney U Testi, #Ki Kare Test, **Fisher'ın kesin testi

Preeklampsi grubunun %50,5'i herhangi bir antihipertansif ilaç kullanmazken, %49,5'i antihipertansif ilaç kullanmaktaydı. Gebelerin %19,6'sında idrarda protein 1 pozitif, %18,6'sında 2 pozitif ve %18,6'sında 3 pozitif izlendi. (Tablo 6)

Tablo 6: Preeklampsi Grubunun laboratuar ve klinik özellikleri

		Preeklampsi Grubu
Gebe Özellikleri		
Anti HT n (%)	Yok	49 (50,5)
	Var	48 (49,5)
İdrarda protein n (%)	1 pozitif	19 (19,6)
	2 pozitif	18 (18,6)
	3 pozitif	18 (18,6)
	Eser	4 (4,1)
24 saat protein: Ort.±SD		1863,0±2792,6
Min-Maks (Median)		150-10369 (571,5)

Ort.±SD: Ortalama ± standart sapma, Min-Maks: minimum- maksimum

Tablo 7: Preeklampsi ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametreler Açısından Karşılaştırılması

		Preeklampsi Grubu	**Kontrol Grubu**	
Gebe Laboratuvar Özellikleri		Ort.±SD Min-Maks (Median)	Ort.±SD Min-Maks (Median)	p
AST		36,2±146,8 6-1456 (16)	16,8±5,9 7-47 (17)	0,613*
ALT		30,3±98,8 5-978 (15)	12,0±6,2 5-41 (11)	<0,001*
PLT		221,5±80,8 55-594 (229)	214,8±54,7 107-443 (201)	0,300*
Ca (ng/dl)		8,5±0,7 6,1-10 (8,62)	8,9±0,5 7,5-9,9 (8,9)	<0,001*
n (%)	**<8,5** ng/dl	42 (43,3)	19 (19,6)	<0,001#
	8,5 ng/dl ve üstü	55 (56,7)	78 (80,4)	
25 OH Vitamin D (ng/ml)		10,7±8,6 3-40,2 (8)	13,6±7,9 3-43 (12,2)	<0,001*
n (%)	**<10** ng/ml*	57 (58,8)	37 (38,1)	0,012#
	10-20 ng/ml	28 (28,9)	46 (47,4)	
	20 ng/ml ve üzeri	12 (12,4)	14 (14,4)	

*Mann Whitney U Test #Ki Kare Test

İki gebe grubu arasında AST değerleri yönünden istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcut değilken, preeklampsi grubunun ALT değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. (sırasıyla p=0,613 ve p<0,001). Preeklampsi grubunun laboratuvar özelliklerinden Ca düzeyi ve 25(OH)D vitamini düzeyi ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. (p<0,001). (Tablo 7). Preeklampsi grubunda hipokalsemi (Ca <8,5 ng/dl) oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. (p<0,001**). Ca düzeyi <8,5 ng/dl olanların 8,5 ve üstü olanlara göre preeklampsi riski 3,14 kat yüksek saptandı. (p<0,001 OR:3,14 (Min:1,65 Maks:5,96).** Preeklampsi grubu ve Kontrol Gruplarının 25(OH)D vitamini düzeyi oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,012). **25(OH)D vitamini düzeyinin <10 ng/ml olması durumunda, 10 ve üzeri olanlara göre preeklampsi riski 2,31 kat yüksek saptandı.** (p=0,004 OR:2,31) (Min:1,30 Maks:4,11) (Tablo 8).

Tablo 8: Gruplar arasında 25(OH)D vitamini düzeyi

	Kontrol Grubu	**Preeklampsi Grubu**		
Gebe Laboratuvar Özellikleri	n (%)	n (%)	O.R.(%95 G.A.)	p
25(OH)D Vitamini				
>10 ng/ml	60 (61,9)	40 (41,2)	Ref.	<0,004*
<10 ng/ml	37 (38,1)	57 (58,8)	2,31(1,3-4,11)	

*Ki-kare testi

Tablo 9: Kalsiyum ve 25(OH)D Vitamini İçin Tek değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

	p	OR	95% CI	
Ca <8,5 ng/dl	0,000	3,135	1,649	5,960
25 hidroksi Vitamin D <10 ng/ml	0,004	2,311	1,300	4,109

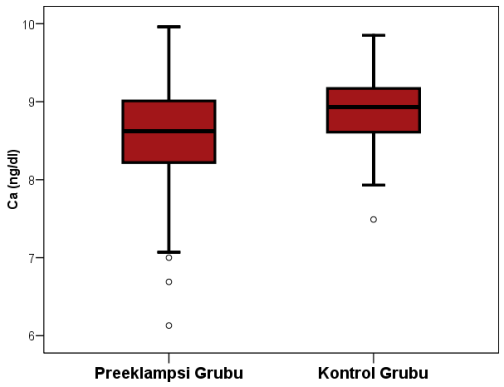
Preeklampsi riski için Ca ve 25(OH)D vitamini düzeyinin etkisi birlikte değerlendirildiğinde ve yaş ile pariteye göre düzeltildiğinde; hipokalsemi (Ca<8,5 ng/dL) ve 25(OH)D vitamini eksikliğinin (<10 ng/mL) birlikte olması durumunda

preeklampsi riski 7,7 kat artmış olarak saptandı. (Ca <8,5 mg/dL / D Vit <10 ng/mL p<0,001 OR:7,7 Min:3 Maks:19,3).

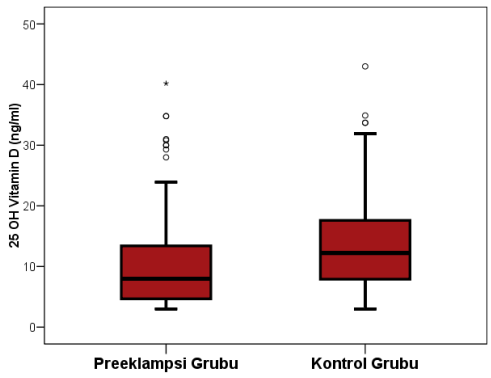
Tablo 10: Çoklu Değişkenli Preeklampsi Riski Lojistik Regresyon Analizi

	p	OR	95% CI	
Ref: Ca N / D Vit N	<0,001			
Ca <8,5 mg/dL / 25(OH)D vitamini <10 ng/mL	<0,001	7,7	3,0	19,3

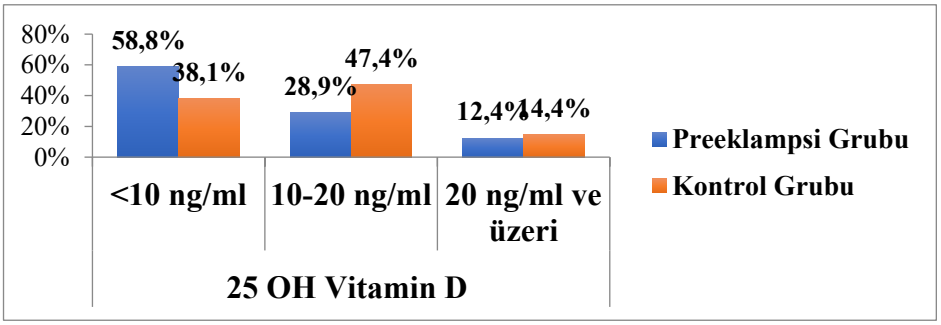
* Multiparite ve yaşa göre düzeltilmiş risk



Şekil 4: Gebelerin gruplara göre serum Ca düzeyleri



Şekil 5: Gebelerin gruplara göre serum 25 Hidroksi D Vitamini düzeyleri



Şekil 6: Preeklampsi ve Kontrol gruplarında 25 Hidroksi D Vitamini düzeyi grupları

İki grup arasında yenidoğanların cinsiyetleri açısından istatistiksel düzeyde anlamlı bir farklılık saptanmadı(p=0,077). Preeklampsi Grubunun yenidoğan doğum haftası, doğum ağırlığı, Apgar 1. dk ve Apgar 5. Dk ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (tüm karşılaştırmalar p<0,001). Preeklampsi grubunun yenidoğan özelliklerinden YBÜ'ye yatış oranı ve exitus oranı anlamlı olarak yüksek izlendi.(p<0,001). Preeklampsi grubunda entübe yenidoğan oranı ve yenidoğanların YBÜ'deki yatış süresi anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla p=0,014 ve p<0,001). (Tablo 11).

Tablo 11: Preeklampsi ve kontrol grubunun neonatal sonuçları

		Preeklampsi Grubu	**Kontrol Grubu**	p
Yenidoğan Özellikleri				
Doğum haftası: Ort.±SD		35,0±3,3	38,8±1,2	<0,001*
Min-Maks (Median)		26-40 (36)	34-41 (39)	
Cinsiyeti n (%)	Erkek	60 (60,0)	46 (47,4)	0,077#
	Kız	40 (40,0)	51 (52,6)	
Doğum ağırlığı: Ort.±SD		2463,1±925,4	3357,7±453,5	<0,001*
Min-Maks (Median)		429-4890 (2570)	2120-4310 (3400)	
Apgar 1. Dk: Ort.±SD		6,25±1,92	8,04±1,06	<0,001*
Min-Maks (Median)		0-9 (6)	6-9 (9)	
Apgar 5. Dk: Ort.±SD		8,32±1,92	9,48±0,60	<0,001*
Min-Maks (Median)		0-10 (9)	8-10 (10)	
Neonatal Sonuç	Normal	23 (23,0)	62 (63,9)	
	YBÜ	73 (73,0)	35 (36,1)	<0,001**
	Exitus	4 (4,0)	0 (0,0)	
Entübe n (%)		7 (7,0)	0 (0,0)	0,014**
YBÜ'de yatış süresi (gün) : Ort.±SD		15,7±15,4	2,8±2,3	<0,001*
Min-Maks (Median)		1-58 (12)	1-9 (2)	

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, Ort.±SD: Ortalama ± standart sapma, Min-Maks: minimum-maksimum

*Mann Whitney U Testi, #Ki Kare Test, **Fisher'ın kesin testi

Preeklampsi grubunda antihipertansif kullanan gebelerin yenidoğan doğum haftası, doğum ağırlığı, 5. Dakika Apgar skorları ise kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük; YBÜ yatış süresi yüksekti (p=0,003 p=0,008 p=0,031 p=0,010). (Tablo 12)

Tablo 12: Preklampsi Grubunda Antihipertansif Kullanıma Göre Neonatal Sonuçlar

		Preeklampsi Grubu Gebe Antihipertansif Kullanımı		p
		Yok	**Var**	
Yenidoğan Özellikleri				
Doğum haftası: Ort.±SD		35,7±3,3	34,3±3,1	0,003*
Min-Maks (Median)		27-40 (37)	26-39 (35)	
Cinsiyeti n (%)	Erkek	32 (62,7)	28 (57,1)	0,568#
	Kız	19 (37,3)	21 (42,9)	
Yenidoğan doğum ağırlığı: Ort.±SD		2667,9±893,1	2249,8±919,0	0,008*
Min-Maks (Median)		429-4040 (2770)	758-4890 (2470)	
Apgar 1. Dk: Ort.±SD		6,57±1,90	5,92±1,91	0,065*
Min-Maks (Median)		0-9 (7)	0-9 (6)	
Apgar 5. Dk: Ort.±SD		8,66±1,51	7,98±2,23	0,031*
Min-Maks (Median)		0-10 (9)	0-10 (8)	
Neonatal Sonuç	Normal	13 (25,5)	10 (20,4)	
	YBÜ	37 (72,5)	36 (73,5)	0,526**
	Exitu**	1 (2,0)	3 (6,1)	
Entübe n (%)		4 (7,8)	3 (6,1)	1,000**
YBÜ'de yatış süresi (gün) : Ort.±SD		11,6±12,8	20,0±16,8	0,010*
Min-Maks (Median)		1-45 (6)	1-58 (15,5)	

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, Ort.±SD: Ortalama ± standart sapma, Min-Maks: minimum-maksimum

*Mann Whitney U Testi, #Ki Kare Test, **Fisher'ın kesin testi

5. TARTIŞMA

Preeklampsi, ciddi maternal ve fetal komplikasyonları olan hipertansif bir gebelik hastalığıdır. Etyolojisi tam olarak belirlenememiş olsa da, maternal ve fetal sonuçların iyileştirilmesi açısından preeklampsi riskini artıran durumların bilinmesi ve önüne geçilebilecek koruyucu mekanizmaların araştırılması önem arz etmektedir.

Gebelikte preeklampsi patogenezinde Ca ve 25(OH)D vitaminini rolünü araştırmak, risk grubundaki hastaları belirleyebilmek ve gebelik sonuçlarını iyileştirmek için Ca ve 25(OH)D vitamini suplementasyonunun önemini araştırıp bulduğumuz sonuçlarla ilerde yapılacak çalışmalara ışık tutmayı planladık.

Bizim çalışmamızda preeklampsi grubunun kalsiyum seviyesi sağlıklı gebelere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. 25(OH)D vitamini seviyeleri de kontrol grubuna göre preeklampsi grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Regresyon analizlerinde, popülasyondaki yaygın 25(OH)D vitamini eksikliği göz önünde tutulmuş ve 25(OH)D vitamini 10 ng/ml'nin altında olanlar ile 10 ng/ml üzerinde olanlar karşılaştırılmıştır. Hipokalsemi (<8,5 ng/dL) , preeklampsi riskini 3,14 kat; 25(OH)D vitamini eksikliği (<10 ng/ml) preeklampsi riskini 2,31 kat arttırmaktadır. Hipokalsemi ve 25(OH)D vitamini eksikliği birlikte değerlendirildiğinde preeklampsi riski 7,7 kat artmaktadır.

Baker ve ark.nın 2010 senesinde Amerika Birleşik Devletleri'nde yapmış oldukları bir vaka kontrol çalışmasında da düşük 25(OH)D vitamininin artmış preeklampsi riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu etkinin; D vitaminin inflamatuar süreçteki rolü ile alakalı olduğu belirtilmiş; preeklamptik gebelerdeki anormal trofoblastik invazyonun, D vitamininin, plasental implantasyon sürecindeki immün mekanizmalardan sorumlu olmasından kaynaklandığı öne sürülmüştür. Bu çalışmaya göre; 25(OH)D vitamini eksikliği, şiddetli preeklampsi riskini 3,63 kat kadar arttırmaktadır. Bu çalışmanın çoklu regresyon analizlerinde ise, 25(OH)D vitamininin 5,41 kat kadar preeklampsi riskini arttırdığı sonucu çıkmıştır. (117)

Punthumapol ve ark. tarafından 2006 senesinde Bangkok'da yapılan; sağlıklı gebeler, hafif preeklamptik gebeler ve şiddetli preeklamptik gebeler olarak belirlenen üç grupta kalsiyum seviyelerinin analiz edildiği bir çalışmada ise hipokalseminin şiddetli preeklampsi ile ilişkisi tespit edilmiştir. Kalsiyumun, kaslardaki

kontraksiyonda ve hücre içindeki su dengesini ayarlamadaki önemli rolünden dolayı, serum kalsiyum konsantrasyonunun, damar içi basınçta belirleyici olmasının altı çizilmiştir. Düşük serum kalsiyumunun ve artmış intraselüler kalsiyumun, preeklamptik gebelerde artmış kan basıncından sorumlu olduğunu belirtmişlerdir. (118)

Gidlöf ve arkadaşlarının 2015 senesinde İsveç'de yapmış oldukları bir araştırmada, literatür ile uyumlu olarak preeklampsinin nulliparlarda daha sık olduğu, gebeliğin preeklampsi grubunda daha kısa sürdüğü görülmüştür. Bu çalışmanın neonatal sonuçları bizim çalışmamıza benzemekle beraber, gebelerin serum 25(OH)D vitamini seviyeleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ve preeklampsi ile 25(OH)D vitamini seviyesi arasında bir bağlantı bulunmamuştır. (119) Çalışma sonuçları arasındaki bu farklılığın sebeplerinden biri olarak Gidlöf ve ark.nın çalışmasında gebelerden erken gebelik haftasında serum örneği alınması olabileceği düşünülmüş olup, araştırmaya ve tartışmaya açık bir durum ortaya koymuştur. Çalışmamızdaki gebelerin gebelik haftasının aralığı oldukça geniş olması çalışmamızın bir eksiğidir ve serum örneklerinin hangi haftada alınacağı ile ilgili daha spesifik araştırılmalar yapılması gerekmektedir.

Sime Hashemipour ve ark. 'nın 2015 senesinde İran'da yaptığı ve 75 sağlıklı, 75 preeklamptik gebenin dahil edildiği bir bir vaka kontrol çalışmasında, bizim çalışma sonuçlarımızdaki gibi preeklamptik gebelerde serum kalsiyum seviyeleri, kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Hashemipour ve ark.nın yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre hipokalsemi, şiddetli preeklampsi grubunda, kontrol grubuna göre daha sık idi. Bu çalışmada yapılan çoklu regresyon analizlerinde, preeklammpsi hafif ve şiddetli preeklampsi olarak ikiye ayrılarak değerlendirilmiş ve 25(OH)D vitamini eksikliğinin, hafif preeklampsiyi 1,86 kat arttırdığı; şiddetli preeklampsiyi 1,97 kat arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır. Hipokalsemi ise; Hashemipour ve ark.nın çalışma verilerine göre hafif preeklampsi riskini 1,70 kat arttırırken şiddetli preeklampsi riskini ise 6,68 kata kadar arttırmaktadır. 25(OH)D vitamini için anlamlı sonuçlar elde edilmemiş olsa da hipokalsemi ve preeklampsi ilişkisi bizim sonuçlarımıza benzerdir. Fakat bu çalışma sonuçları, hipokalseminin preeklampsi riskini, bizim sonuçlarımızdan çok daha yüksek oranda arttırdığını göstermektedir. Bu çalışmada bizim çalışmamızın aksine 25(OH)D vitamini eksikliği ile preeklampsi

arasında bağlantı gösterilememiştir. (120) Bu iki çalışma sonuçları göz önünde bulundurularak preeklampsi ile 25(OH)D vitamini seviyesi arasındaki ilişkinin tespiti için daha geniş örneklem grupları ile araştırılmasının gerekliliği aşikardır.

Shamci Abbasalizadeh ve ark'nın 2019 senesinde 52 preeklamptik 51 sağlıklı gebeden oluşan çalışma sonuçlarına göre ise; istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 25(OH)D vitamini eksikliği, ikili regreyon analizlerinde preeklampsi riskini 1,61 kat arttırmakta; hipokalsemi, preeklampsi riskini 2,77 kat arttırabilmektedir. Bu çalışmada bizim çalışmamız ile çok benzer sonuçlar elde edilmiştir. Dahası, çoklu regresyon analizlerinde eğitim seviyesi ve body mass index dahil edilmediğinde, hipokalseminin preeklampsi riskini 8,51 kata kadar arttırabileceği sonucuna varılmıştır. (105)

Bodnar ve arkadaşları, 2007 senesinde yaptıkları bir çalışmada preeklamptik gebelerin erken dönemde serum 25(OH)D vitamini düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu göstermişlerdir. Bodnar ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, 25(OH)D vitamininin 15 ng/ml 'nin altında olmasının preeklampsi riskini 5 kat kadar arttırdığı sonucu gözlenmiştir. Bu analize etnisite, body mass index, yaş gibi faktörler eklendiğinde, 25(OH)D vitamininindeki her 20 ng/ml düşüşün preeklampsi riskini 2 kata kadar arttırdığı gözlenmiştir. (121) Bizim kliniğimizde yaptığımız çalışmada da benzer şekilde 25 hidroksi Vitamin D düzeyinin <10 ng/ml olması durumunda, 10 ve üzeri olanlara göre preeklampsi olma riski 2,31 kat yüksekti (p=0,004 OR:2,31 (Min:1,30 Maks:4,11)) ve preeklampsi ile düşük 25(OH)D vitamini seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu.

Ullah ve ark. nın 2013 yılında yapmış olduğu çalışmada, cut-off değeri 30 ng/ml belirlenmiştir. Buna göre, düzeltilmemiş regresyon analizinde 25(OH)D vitamini eksikliğininin eklampsi riskini 3,21 kat arttırdığı gözlenirken; preeklampsi riskini 3,77 kat arttırdığı gösterilmiştir. Yaş, body mass index ve gestasyon süresine göre düzeltilmiş regresyon analizlerinde ise 25(OH)D vitamini eksikliği eklampsi riskini 5,14 kat arttırırken, preeklampsi riskini 3,90 kat arttırmaktadır. Maternal serumdaki 25 hidroksi D vitamini konsantrasyonundaki her 10 ng/ ml düşüşün, preeklampsi ve eklampsi riskini sırası ile 1,66 kat ve 2,42 kat arttırdığı görülmüştür. Bu çalışmanın ana amacı 25(OH)D eksikliği ile eklampsi arasındaki bağlantıyı ortaya koymak olup; çalışma sonuçlarına göre 25(OH)D konsantrasyonu en düşük ve en

yüksek olan gebeler karşılaştırıldığında eklampsi riskinin 17 kat, preeklampsi riskinin ise 4,85 kat arttığı görülmüştür. (122)

Haugen ve arkadaşlarının 2009 senesinde Norveç'te yaptığı 23.423 nullipar gebeyi içeren bir çalışmaya göre ise; diyetle alınan vitamin D düzeyi 15-20 microg/gün olan gebelerde, hiç D vitamini takviyesi almayan gebelere göre preeaklampsi gelişiminin % 29 kat daha az olduğu sonucuna varmışlardır. (123) Vitamin D takviyesi almamış olan gebelerde preeklampsi gelimşe riski 1,37 kat artmış idi. Haugen ve ark.nın yapmış olduğu bu çalışma bizim çalışmamızın aksine sadece nullipar gebeleri içermekte idi ve daha homojen bir örneklem grubundan oluşması açısından oldukça kıymetlidir. Aynı zamanda bu çalışmanın sonucunda göre, gebelere D vitamini takviyesi verilerek preeklampsi riski azaltılabilir; ki, bu da bizim çalışmamızın ulaşmak istediği nihai hedeflerden bir tanesidir.

Kanchapan ve arkadaşlarının 2004 senesinde Tayland'da yaptıkları bir araştırmada ise preeklamptik ve sağlıklı iki grupta serum kalsiyum seviyesine bakılmıştır; çalışma sonuçlarına göre preeklamptik gebelerde serum kalsiyum seviyesi kontrol gurubuna göre anlamlı şekilde düşük tespit edilmiştir. Serum kalsiyum konsantrasyonu azaldığında meydana gelen hücresel kalsiyum artışının, vasküler kas tabasının kontraksiyonundan sorumlu olduğu ve böylece hipokalseminin, kan basıncını artıran bir etken olduğu hipotezi üzerinde durulmuştur. (124) Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak magnezyum seviyesine de bakılmıştır ve preeklamptik gebelerde magnezyum seviyesinin de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmişler. Ayrıca hipokalseminin, preeklampsinin muhtemel etyolojisi içerisinde olabileceği hipotezini desteklemişlerdir.

Sahu ve arkadaşlarının 2017 senesinde Hindistan'da yapmış oldukları bir çalışmada ise; 100 adet preeklamptik gebe ile 100 adet normotansif gebenin serumunda 25(OH)D vitamini kıyaslanmıştır, hipertansif grubun serum 25(OH)D vitamini seviyesi ortalaması; normotansif gruba göre düşük bulunmuştu. Bu çalışmada preeklamptik grubun % 75'inde 25(OH)D vitamini seviyesi 5 ng/ml'nin altında olup; normotansif olan kontrol grubunun ise yalnızca % 25'i 5 ng/ml'nin altındadır. Yine bizim sonuçlarımıza benzer olarak neonatal sonuçlar, hipertansif grupta daha kötü idi. (125)

Yenidoğanların cinsiyetleri ile alakalı, çalışmamızda preeklamptik ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Shiozaki ve arkadaşlarının Japonya'da yapmış olduğu çalışmada, bizim bulgularımızdan farklı olarak kız bebek taşıyan gebelerde, erkek bebek taşıyanlara göre daha yüksek oranda preeklampsi tespit etmişler ve fetal kız cinsiyetin de preeklampsi için risk faktörü olabileceğini öne sürmüşlerdir. (17)

Çalışmamızda; doğan bebeklerin 1.dakika ve 5.Dakika apgar skorlarını da incelendiğinde, preeklampsi grubunda 1.Dakika apgar skoru anlamlı olarak daha düşük idi. 5.Dakika apgar skorlarına baktığımız zaman ise; preeklamptik grupta ortalama 5.Dakika apgar skoru kontrol grubuna göre daha anlamlı olarak daha düşük idi. Preeklamptik grupta yenidoğanların %4'ü ex olurken kontrol grubunda ex yenidoğan olmadığı görüldü. Preeklamptik grubun bebeklerinin %73'ü yenidoğan yoğun bakım servisine yatışı mevcut iken kontrol grubunda bu oran sadece %35 idi ve iki grup arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış açısından anlamlı fark saptandı. ($p<0,001$) Çalışmamızdaki bu sonuçlar preeklampsinin neden olduğu olumsuz neonatal sonuçları destekler niteliktedir. Literatürde preeklampsinin, yenidoğanlarda düşük doğum ağırlığı, düşük apgar skoru, yeni doğan yoğun bakım ünitesine yatış gibi riskleri artıırdığı bilinmektedir. (119)

Literatürde 25(OH)D vitamini ve kalsiyum replasmanının preeklampsi insidansını azaltabileceği gösterilmiştir. (126)(123) Bizim çalışmamızda da preeklamptik gebelerin kalsiyum ve 25(OH)D vitamininin anlamlı olarak düşük olduğu gözönüne alındığında, replasmanlarının preeklampsinin yol açtığı neonatal sorunların gelişimini azaltması da beklenebilir.

Literatür ile karşılaştırıldığında, çalışma verilerimizi destekleyen başka çalışmalar mevcut olmakla beraber; preeklampsi ile kalsiyum ve 25(OH)D vitamini arasında ilişkinin gösterilmediği çalışmalar da mevcuttur ve bu sebeple literatüre katkı sağlayacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızın bir sınırlaması olarak, gebelerin ülkenin hangi bölgesinden gelmiş olduğu, güneş ışığına maruziyet durumları ve sosyodemografik durumlarına bağlı olarak beslenme alışkanlıkları net olarak ayrıştırılamamış olup, yapılacak diğer çalışmalarda; bu sosyodemografik veriler aydınlatılarak çalışmanın güvenilirliği daha yüksek seviyeye çıkartılabilir. Daha geniş

örneklem gruplarında yapılacak çalışmalar ve metaanalizler, preeklampsi ile 25(OH)D vitamini ve Ca arasındaki ilişkinin net olarak ortaya konmasına yardımcı olabilir.

6. SONUÇ

Preeklampsi, çok ciddi maternal ve fetal komplikasyonları olan, gebeliğin en önemli hastalıklarındandır. Kliniğimizde yapmış olduğumuz, 194 gebeden oluşan vaka kontrol çalışmasında; gebelerde serum kalsiyum ve 25(OH)D vitamini seviyesi ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi inceledik. 25(OH)D vitamini seviyelerindeki düşüklük ile preeklampsi arasında; aynı zamanda kalsiyum seviyesindeki düşüklük ile preeklampsi arasında anlamlı ilişki tespit ettik. Elde etmiş olduğumuz sonuçlara istinaden; düşük 25(OH)D vitamini seviyesinin ve düşük kalsiyum seviyesinin ağır preeklampsi riskini arttırdığı ve 25(OH)D vitamini ve kalsiyum suplementasyonu ile bu riskin azaltılabileceği düşünülmektedir. Her ne kadar bizim çalışmamızın sonuçlarını destekleyen literatürde pek çok çalışma mevcut olsa da; bizim çalışmamızın aksi yönde sonuçlar saptanmış birtakım başka çalışmalar da mevcuttur. Bu sebeptendir ki, incelemiş olduğumuz bu konu, hala araştırılmaya ve literatüre katkı sağlanmaya muhtaç vaziyettedir. Bizim yaptığımız çalışmanın amaçlarından biri de ileride yapılacak olan çalışmalara ışık tutmak idi. İleride yapılacak çalışmalar ile preeklampsi ile kalsiyum ve 25(OH)D vitamini seviyesi arasındaki ilişki desteklenirse; bu çalışmaların, umut vaad eden maternal ve fetal sonuçlar ile kliniğe olumlu yansımaları olabilecektir.

7.KAYNAKLAR

1. Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstetrics & Gynecology. 2020 Jun;135(6):e237–60.
2. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy. Hypertension. 2018 Jul;72(1):24–43.
3. Braunthal S, Brateanu A. Hypertension in pregnancy: Pathophysiology and treatment. SAGE Open Med. 2019 Jan 10;7:205031211984370.
4. Yancey LM, Withers E, Bakes K, Abbott J. Postpartum preeclampsia: emergency department presentation and management. J Emerg Med. 2011 Apr;40(4):380–4.
5. Lain KY. Contemporary Concepts of the Pathogenesis and Management of Preeclampsia. JAMA. 2002 Jun 26;287(24):3183.
6. August P, TW BSP, Waltham UpToDate, UpToDate M, 2017 undefined. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis. medilib.ir [Internet]. [cited 2022 Jul 26]; Available from: https://www.medilib.ir/uptodate/show/6814
7. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. Obstetrics and gynecology. 2004 May;103(5 Pt 1):981–91.
8. Butalia S, Audibert F, Côté AM, Firoz T, Logan AG, Magee LA, et al. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for the Management of Hypertension in Pregnancy. Canadian Journal of Cardiology. 2018 May;34(5):526–31.
9. Fox R, Kitt J, Leeson P, Aye CYL, Lewandowski AJ. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring. J Clin Med. 2019 Oct 4;8(10):1625.
10. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. The Lancet. 2007 May;369(9575):1791–8.
11. Shiozaki A, Saito S. Risk Factors for Preeclampsia. In 2018. p. 3–25.
12. Robillard PY, Dekker G, Chaouat G, Hulsey TC, Saftlas A. Epidemiological studies on primipaternity and immunology in preeclampsia – a statement after twelve years of workshops. J Reprod Immunol. 2011 May;89(2):104–17.
13. Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Nakashima A, Shiozaki A. Inadequate tolerance induction may induce pre-eclampsia. J Reprod Immunol. 2007 Dec;76(1–2):30–9.
14. Rowe JH, Ertelt JM, Xin L, Way SS. Pregnancy imprints regulatory memory that sustains anergy to fetal antigen. Nature. 2012 Oct 26;490(7418):102–6.
15. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, Norman RJ, Chan A, Dekker GA. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. The Lancet. 2002 Feb;359(9307):673–4.
16. Zhao M, Yin Y, Guo F, Wang J, Wang K, Chen Q. Placental expression of VEGF is increased in pregnancies with hydatidiform mole: Possible association with developing very early onset preeclampsia. Early Hum Dev. 2013 Aug;89(8):583–8.
17. Shiozaki A, Matsuda Y, Satoh S, Saito S. Impact of fetal sex in pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in Japan. J Reprod Immunol. 2011 May;89(2):133–9.
18. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016 Jan 14;
19. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. The Uterine Spiral Arteries In Human Pregnancy: Facts and Controversies. Placenta. 2006 Sep;27(9–10):939–58.

20. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular Trophoblast Invasion: Implications for the Pathogenesis of Intrauterine Growth Retardation and Preeclampsia. Biol Reprod. 2003 Jul 1;69(1):1–7.
21. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, MCFadyen IR, Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. BJOG. 1994 Aug 19;101(8):669–74.
22. Roberts JM, Redman CWG. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. The Lancet. 1993 Jun;341(8858):1447–51.
23. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. Am J Obstet Gynecol. 2011 Mar;204(3):193–201.
24. Huppertz B. Placental Origins of Preeclampsia. Hypertension. 2008 Apr;51(4):970–5.
25. Cross JC, Werb Z, Fisher SJ. Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle. Science. 1994 Dec 2;266(5190):1508–18.
26. Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, McMaster M, Bass K, Chun SH, et al. Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia. Am J Pathol. 1997 Dec;151(6):1809–18.
27. 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 May 1;99(9):2152–64.
28. DEKKER GA. Risk Factors for Preeclampsia. Clin Obstet Gynecol. 1999 Sep;42(3):422.
29. Palmer SK, Moore LG, Young DA, Cregger B, Berman JC, Zamudio S. Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. Am J Obstet Gynecol. 1999 May;180(5):1161–8.
30. Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, Fung-Kee-Fung K, Bainbridge SA, el Demellawy D. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2016 Mar;214(3):328–39.
31. Giannakou K, Evangelou E, Papatheodorou SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2018 Jun;51(6):720–30.
32. Loke YW, King A. Immunology of implantation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2000 Oct;14(5):827–37.
33. Santner-Nanan B, Peek MJ, Khanam R, Richarts L, Zhu E, Fazekas de St Groth B, et al. Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. J Immunol. 2009 Dec 1;183(11):7023–30.
34. Huang SJ, Chen CP, Schatz F, Rahman M, Abrahams VM, Lockwood CJ. Pre-eclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. J Pathol. 2008 Feb;214(3):328–36.
35. Smith TA, Kirkpatrick DR, Kovilam O, Agrawal DK. Immunomodulatory role of Vitamin D in the pathogenesis of preeclampsia. Vol. 11, Expert Review of Clinical Immunology. 2015.
36. Friedman SA, Schiff E, Emeis JJ, Dekker GA, Sibai BM. Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1995 Jan;172(1 Pt 1):202–3.
37. Pascoal IF, Lindheimer MD, Nalbantian-Brandt C, Umans JG. Preeclampsia selectively impairs endothelium-dependent relaxation and leads to oscillatory activity in small omental arteries. J Clin Invest. 1998 Jan 15;101(2):464–70.
38. Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. Am J Hypertens. 2001 Jun;14(6 Pt 2):178S-185S.

39. Chambers JC, Fusi L, Malik IS, Haskard DO, de Swiet M, Kooner JS. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. JAMA. 2001 Mar 28;285(12):1607–12.
40. Levine RJ, Qian C, Maynard SE, Yu KF, Epstein FH, Karumanchi SA. Serum sFlt1 concentration during preeclampsia and mid trimester blood pressure in healthy nulliparous women. Am J Obstet Gynecol. 2006 Apr;194(4):1034–41.
41. Harskamp RE, Zeeman GG. Preeclampsia: at risk for remote cardiovascular disease. Am J Med Sci. 2007 Oct;334(4):291–5.
42. Preeclampsia: Pathogenesis - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Jul 18]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-pathogenesis?search=preeklampsi&topicRef=6814&source=see_link
43. Myatt L. Role of placenta in preeclampsia. Endocrine. 2002 Oct;19(1):103–11.
44. Myatt L, Webster RP. Vascular biology of preeclampsia. J Thromb Haemost. 2009 Mar;7(3):375–84.
45. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. Semin Nephrol. 2011 Jan;31(1):33–46.
46. Preeclampsia: Management and prognosis - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Jul 31]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-management-and-prognosis?source=history_widget#H1
47. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. Obstetrics and gynecology. 2000 Jan;95(1):24–8.
48. Heard AR, Dekker GA, Chan A, Jacobs DJ, Vreeburg SA, Priest KR. Hypertension during pregnancy in South Australia, part 1: pregnancy outcomes. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2004 Oct;44(5):404–9.
49. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. J Obstet Gynaecol Can. 2014 May;36(5):416–41.
50. Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, Hunter R, Hardy P, Juszczak E, et al. Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): a randomised controlled trial. Lancet. 2019;394(10204):1181–90.
51. Barton JR, Istwan NB, Rhea D, Collins A, Stanziano GJ. Cost-savings analysis of an outpatient management program for women with pregnancy-related hypertensive conditions. Dis Manag. 2006 Aug;9(4):236–41.
52. Turnbull DA, Wilkinson C, Gerard K, Shanahan M, Ryan P, Griffith EC, et al. Clinical, psychosocial, and economic effects of antenatal day care for three medical complications of pregnancy: a randomised controlled trial of 395 women. Lancet. 2004 Apr 3;363(9415):1104–9.
53. Goldenberg RL, Cliver SP, Bronstein J, Cutter GR, Andrews WW, Mennemeyer ST. Bed rest in pregnancy. Obstetrics and gynecology. 1994 Jul;84(1):131–6.
54. Abdul Sultan A, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England. BMJ. 2013 Nov 7;347:f6099.
55. Tucker KL, Bankhead C, Hodgkinson J, Roberts N, Stevens R, Heneghan C, et al. How Do Home and Clinic Blood Pressure Readings Compare in Pregnancy? Hypertension. 2018 Sep;72(3):686–94.
56. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. N Engl J Med. 2022;386(19):1781–92.

57. Treatment of hypertension in pregnant and postpartum patients - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Aug 1]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypertension-in-pregnant-and-postpartum-patients?sectionName=ACUTE%20THERAPY%20OF%20SEVERE%20HYPERTENSION&topicRef=6825&anchor=H1542096361&source=see_link#H194277064
58. Webster LM, Myers JE, Nelson-Piercy C, Harding K, Cruickshank JK, Watt-Coote I, et al. Labetalol Versus Nifedipine as Antihypertensive Treatment for Chronic Hypertension in Pregnancy: A Randomized Controlled Trial. Hypertension. 2017;70(5):915–22.
59. Molvi SN, Mir S, Rana VS, Jabeen F, Malik AR. Role of antihypertensive therapy in mild to moderate pregnancy-induced hypertension: a prospective randomized study comparing labetalol with alpha methyldopa. Arch Gynecol Obstet. 2012 Jun;285(6):1553–62.
60. Peacock WF, Hilleman DE, Levy PD, Rhoney DH, Varon J. A systematic review of nicardipine vs labetalol for the management of hypertensive crises. Am J Emerg Med. 2012 Jul;30(6):981–93.
61. Shekhar S, Gupta N, Kirubakaran R, Pareek P. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2016 Jan;123(1):40–7.
62. Firoz T, Magee LA, MacDonell K, Payne BA, Gordon R, Vidler M, et al. Oral antihypertensive therapy for severe hypertension in pregnancy and postpartum: a systematic review. BJOG. 2014 Sep;121(10):1210–8; discussion 1220.
63. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD007529.
64. Chang EY, Menard MK, Vermillion ST, Hulsey T, Ebeling M. The association between hyaline membrane disease and preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2004 Oct;191(4):1414–7.
65. Recommendations | Preterm labour and birth | Guidance | NICE [Internet]. [cited 2022 Aug 2]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/chapter/Recommendations#maternal-corticosteroids %20 (Accessed%2 0on%20February%2008,%202022).
66. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. Obstetrics and gynecology. 2017;130(2):e102–9.
67. Coppage KH, Polzin WJ. Severe preeclampsia and delivery outcomes: is immediate cesarean delivery beneficial? Am J Obstet Gynecol. 2002 May;186(5):921–3.
68. Anthony J, Schoeman LK. Fluid management in pre-eclampsia. Obstet Med. 2013 Sep;6(3):100–4.
69. 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: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002 Jun 1;359(9321):1877–90.
70. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 166: Thrombocytopenia in Pregnancy. Obstetrics and gynecology. 2016;128(3):e43-53.
71. van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2006 Sep;195(3):723–8.
72. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. Am J Obstet Gynecol. 1991 Nov;165(5 Pt 1):1408–12.
73. Xiong X, Fraser WD, Demianczuk NN. History of abortion, preterm, term birth, and risk of preeclampsia: a population-based study. Am J Obstet Gynecol. 2002 Oct;187(4):1013–8.

74. Mostello D, Kallogjeri D, Tungsiripat R, Leet T. Recurrence of preeclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births. Am J Obstet Gynecol. 2008 Jul;199(1):55.e1-7.
75. McDonald SD, Best C, Lam K. The recurrence risk of severe de novo pre-eclampsia in singleton pregnancies: a population-based cohort. BJOG. 2009 Nov;116(12):1578–84.
76. Trogstad L, Skrondal A, Stoltenberg C, Magnus P, Nesheim BI, Eskild A. Recurrence risk of preeclampsia in twin and singleton pregnancies. Am J Med Genet A. 2004 Apr 1;126A(1):41–5.
77. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, et al. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2021;326(12):1186–91.
78. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 2018 Jul;132(1):e44–52.
79. Ananth C v, Peltier MR, Chavez MR, Kirby RS, Getahun D, Vintzileos AM. Recurrence of ischemic placental disease. Obstetrics and gynecology. 2007 Jul;110(1):128–33.
80. Theilen LH, Meeks H, Fraser A, Esplin MS, Smith KR, Varner MW. Long-term mortality risk and life expectancy following recurrent hypertensive disease of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2018;219(1):107.e1-107.e6.
81. Hamedanian L, Badehnoosh B, Razavi-Khorasani N, Mohammadpour Z, Mozaffari-Khosravi H. Evaluation of vitamin D status, parathyroid hormone, and calcium among iranian pregnant women with preeclampsia: A case-control study. Int J Reprod Biomed. 2019;17(11).
82. Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, Johnson DD, Hollis BW. Vitamin D and Its Role During Pregnancy in Attaining Optimal Health of Mother and Fetus. Nutrients. 2012 Mar 21;4(3):208–30.
83. Schröder-Heurich B, Juliane C, Springer P, von Versen-Höynck F. Vitamin D effects on the immune system from periconception through pregnancy. mdpi.com [Internet]. [cited 2022 Aug 4]; Available from: https://www.mdpi.com/2072-6643/12/5/1432/pdf?version=1590627925
84. Overview of vitamin D - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Aug 22]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-d?search=d%20vitamini&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3328605
85. Zbieta Poniedziałek-Czajkowska E, Mierzy´nski R, Mierzy´nski M. Could Vitamin D Be Effective in Prevention of Preeclampsia? mdpi.com [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 19]; Available from: https://www.mdpi.com/2072-6643/13/11/3854
86. Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR, Haikerwal A, Daly RM, Sanders KM, et al. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement. Medical Journal of Australia. 2012 Jun 18;196(11):686–7.
87. Goel P, Garg G, Kaur J, Mehra R, Tandon R, Huria A. Association of vitamin D deficiency during pregnancy with preeclampsia and eclampsia. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2016;
88. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA. 2010 May 12;303(18):1815–22.
89. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Aug 4]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment?source=history_widget#H1006946638

90. BW H, CL W. Normal serum vitamin D levels. N Engl J Med [Internet]. 2005 Feb 3 [cited 2022 Aug 4];352(5):515–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15689596/
91. AC R, CL T, AL Y, HB DV. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D [Internet]. 2011 Mar 30 [cited 2022 Aug 4]; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21796828/
92. ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. Obstetrics and gynecology. 2011 Jul;118(1):197–8.
93. Dovnik A, Mujezinović F. The Association of Vitamin D Levels with Common Pregnancy Complications. Nutrients. 2018 Jul 5;10(7):867.
94. Hypponen E. Vitamin D for the Prevention of Preeclampsia? A Hypothesis. Nutr Rev. 2005 Jul;63(7):225–32.
95. Nema J, Sundrani D, Joshi S. Role of vitamin D in influencing angiogenesis in preeclampsia. Hypertens Pregnancy. 2019 Oct 2;38(4):201–7.
96. Pashapour S, Golmohammadlou S, Behroozi-Lak T, Ghasemnejad-Berenji H, Sadeghpour S, Ghasemnejad-Berenji M. Relationship between low maternal vitamin D status and the risk of severe preeclampsia: A case control study. Pregnancy Hypertens. 2019 Jan 1;15:161–5.
97. Ali AM, Alobaid A, Malhis TN, Khattab AF. Effect of vitamin D3 supplementation in pregnancy on risk of pre-eclampsia – Randomized controlled trial. Clinical Nutrition. 2019 Apr;38(2):557–63.
98. Akbari S, Khodadadi B, … SATJ of, 2018 undefined. Association of vitamin D level and vitamin D deficiency with risk of preeclampsia: A systematic review and updated meta-analysis. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 19]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/ S1028455918 300317
99. Nassar N, Halligan GH, Roberts CL, Morris JM, Ashton AW. Systematic review of first-trimester vitamin D normative levels and outcomes of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2011 Sep;205(3):208.e1-208.e7.
100. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for Health: A Global Perspective. Mayo Clin Proc. 2013 Jul;88(7):720–55.
101. Faulkner JL, Amaral LM, Cornelius DC, Cunningham MW, Ibrahim T, Heep A, et al. Vitamin D supplementation reduces some AT 1 -AA-induced downstream targets implicated in preeclampsia including hypertension. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2017 Jan 1;312(1):R125–31.
102. Xu L, Lee M, Jeyabalan A, Roberts JM. The relationship of hypovitaminosis D and IL-6 in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2014 Feb;210(2):149.e1-149.e7.
103. M. Reslan O, A. Khalil R. Molecular and Vascular Targets in the Pathogenesis and Management of the Hypertension Associated with Preeclampsia. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2010 Oct 1;8(4):204–26.
104. Díaz L, Arranz C, Avila E, Halhali A, Vilchis F, Larrea F. Expression and Activity of 25-Hydroxyvitamin D-1α-Hydroxylase Are Restricted in Cultures of Human Syncytiotrophoblast Cells from Preeclamptic Pregnancies. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Aug;87(8):3876–82.
105. Abbasalizadeh S, Abam F, Mirghafourvand M, Abbasalizadeh F, Taghavi S, Hajizadeh K. Comparing levels of vitamin D, calcium and phosphorus in normotensive pregnant women and pregnant women with preeclampsia. J Obstet Gynaecol (Lahore). 2020;40(8).
106. Nutrition in pregnancy: Dietary requirements and supplements - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Aug 9]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/nutrition-in-pregnancy-dietary-requirements-and-

supplements?search=calsium%20pregnancy&source=search_result&selectedTitle=2~144&usage_type=default&display_rank=1#H717781876

107. Kovacs CS. Calcium and Bone Metabolism in Pregnancy and Lactation*. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jun 1;86(6):2344–8.

108. Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP, Turnlund JR, van Loan MD, Cann CE, et al. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. Am J Clin Nutr. 1998 Apr 1;67(4):693–701.

109. Ritchie L, nutrition JKTA journal of clinical, 2000 undefined. Dietary calcium and pregnancy-induced hypertension: is there a relation? academic.oup.com [Internet]. [cited 2022 Aug 11]; Available from: https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/71/5/1371S/4729631

110. nutrition APA review of, 2000 undefined. Calcium in pregnancy and lactation. researchgate.net [Internet]. 2000 [cited 2022 Aug 9]; Available from: https://www.researchgate.net/profile/Heidi-Kalkwarf/publication/226330918_Calcium_in_Pregnancy_and_Lactation/links/54eb29520cf27a6de11742bd/Calcium-in-Pregnancy-and-Lactation.pdf

111. Belizán JoséM, Villar J, Repke J. The relationship between calcium intake and pregnancy-induced hypertension: Up-to-date evidence. Am J Obstet Gynecol. 1988 Apr;158(4):898–902.

112. Preeclampsia: Prevention - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Aug 11]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-prevention?search=calsium%20pregnancy&source=search_result&selectedTitle=3~144&usage_type=default&display_rank=2#H3331389734

113. Power ML, Heaney RP, Kalkwarf HJ, Pitkin RM, Repke JT, Tsang RC, et al. The role of calcium in health and disease. Am J Obstet Gynecol. 1999 Dec;181(6):1560–9.

114. Hacker AN, Fung EB, King JC. Role of calcium during pregnancy: maternal and fetal needs. Nutr Rev. 2012 Jul;70(7):397–409.

115. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018 Oct 1;2018(10).

116. World Health Organization. Guideline : calcium supplementation in pregnant women.

117. Baker AM, Haeri S, Camargo CA, Espinola JA, Stuebe AM. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010;95(11).

118. Punthumapol C, Kittichotpanich DrPH B. Serum Calcium, Magnesium and Uric Acid in Preeclampsia and Normal Pregnancy. J Med Assoc Thai [Internet]. 2008 [cited 2023 Feb 18];91(7). Available from: http://www.medassocthai.org/journal

119. Gidlöf S, Silva AT, Gustafsson S, Lindqvist PG. Vitamin D and the risk of preeclampsia – a nested case–control study. Acta Obstet Gynecol Scand [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2022 Jul 19];94(8):904–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aogs.12658

120. Hashemipour S, Esmailzadehha N, Ziaee A, Khoeiniha MH, Darvishgoftar E, Mesgari Z, et al. The relationship of vitamin D and calcium level with preeclampsia severity: A case-control study. Int J Pediatr. 2017;5(6).

121. Bodnar L, Catov J, … HSTJ of, 2007 undefined. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. academic.oup.com [Internet]. [cited 2022 Jul 19]; Available from: https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/92/9/3517/2597795

122. Ullah MI, Koch CA, Tamanna S, Rouf S, Shamsuddin L. Vitamin D deficiency and the risk of preeclampsia and eclampsia in Bangladesh. Hormone and Metabolic Research. 2013;45(9).
123. Haugen M, Brantsæter AL, Trogstad L, Alexander J, Roth C, Magnus P, et al. Vitamin D Supplementation and Reduced Risk of Preeclampsia in Nulliparous Women. Epidemiology. 2009;20(5).
124. Sukonpan K, Phupong V. Serum calcium and serum magnesium in normal and preeclamptic pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2005 Nov 7;273(1):12–6.
125. Sahu M, Tripathy S, Bhuyan P. Association of maternal serum vitamin D level with preeclampsia or eclampsia and its relationship with neonatal outcome and neonatal serum calcium level. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2017;6(12).
126. Omotayo MO, Dickin KL, O'Brien KO, Neufeld LM, de Regil LM, Stoltzfus RJ. Calcium Supplementation to Prevent Preeclampsia: Translating Guidelines into Practice in Low-Income Countries. Advances in Nutrition. 2016 Mar 1;7(2):275–8.