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

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

MATERNAL SERUM STOX1 (STORKHEAD BOX 1) PROTEİNİNİN PREEKLAMPSİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Ebru ÖZCAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

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

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

MATERNAL SERUM STOX1 (STORKHEAD BOX 1) PROTEİNİNİN PREEKLAMPSİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Ebru ÖZCAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Pakizer Banu DANE

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca çözüm odaklı, yapıcı yaklaşımıyla daima destekleyici bir tutum sergileyen, eğitici kimliğiyle mesleki gelişimime büyük katkı sunan çok kıymetli başhekimimiz ve klinik şefimiz Doç. Dr. İbrahim POLAT'a en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca, cerrahi bakış açımı şekillendirmemde en önemli rolü oynayan, bilgi ve deneyimini her zaman sabırla paylaşan çok değerli hocam Prof. Dr. Berna ASLAN'a gönülden minnettarım. Hem eğitici hem yol gösterici oluşuyla sadece hocam değil, aynı zamanda mesleki hayatımda güvenle yaslanabildiğim bir abla gibi her zaman yanımda olmuştur. Cerrah olmanın ne demek olduğunu bana öğrettiği için kendisine sonsuz teşekkür ederim.

Tez sürecimin her aşamasında bilgi ve birikimini benimle cömertçe paylaşan, rehberliğiyle akademik gelişimime yön veren, tez çalışmamın oluşmasında büyük emeği olan danışman hocam Prof. Dr. Pakizer Banu KILIÇOĞLU DANE'ye katkılarından ötürü şükranlarımı sunarım.

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım çok değerli hocalarım Doç. Dr. Burak YÜCEL, Doç. Dr. Barış KAYA, Doç. Dr. Hakan ERENEL, Doç. Dr. Mustafa Can SİVAS, Doç. Dr. Gülhan Güneş ELÇİ, Doç. Dr. İlkbal TEMEL YÜKSEL,'a ve değerli uzman abi ve ablalarıma; bilgi ve dayanışmalarıyla bu süreci güzelleştiren kıymetli eşkıdemlerime ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamın hazırlanmasında katkılarını esirgemeyen, veri toplama ve analiz aşamalarında destekleriyle yolumu kolaylaştıran değerli abilerim Op.Dr.Fırat ERSAN ve Op.Dr. Barış BOZA'ya da içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu zorlu ve yoğun süreçte her daim yanımda olan, desteğini ve sevgisini her an hissettiren başta canım annem Esma GENÇTÜRK ve canım kız kardeşim Eylül

ÖZCAN olmak üzere tüm aileme, sabırları, duaları ve sonsuz destekleri için minnettarım.

Hayatımın en önemli dönüm noktalarından biri olan bu süreçte emeği geçen herkese gönülden teşekkür ederim.

Dr. Ebru ÖZCAN

İstanbul, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

KISALTMALAR ..... **v**

TABLO DİZİNİ ..... **vii**

ŞEKİL DİZİNİ ..... **viii**

ÖZET ..... **ix**

ABSTRACT ..... **x**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIKLARI 3

2.1.1. Kronik Hipertansiyon 3

2.1.2. Gestasyonel Hipertansiyon 4

2.1.3. Preeklampsi 4

2.1.3.1. Risk Faktörleri 5

2.1.3.2. Tanı Kriterleri 7

2.1.3.3. Preeklampsinin Etyopatogenezi ve Patofizyolojisi 8

2.1.3.4. Preeklampsinin Öngörülmesi ve Önlenmesi 13

2.1.3.5. Preeklampsinin Komplikasyonları 13

2.1.3.6. Preeklampsinin Yönetimi 14

2.1.3.7. Eklampsi 15

2.1.4. Süperempoze Preeklampsi 15

2.2. STOX -1 PROTEİNİ 16

3. GEREÇ VE YÖNTEM 18

4. BULGULAR 20

5. TARTIŞMA 26

6. SONUÇ 29

7. KAYNAKÇA 30

KISALTMALAR

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists

ALT : Alanin Aminotransferaz

APGAR : Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration

AST : Aspartat Aminotransferaz

AUC : Area Under the Curve

BMI / VKİ : Body Mass Index / Vücut Kitle İndeksi

BPP : Biyofizik Profil

CI / GA : Confidence Interval / Güven Aralığı

DİK : Disseminé İntravasküler Koagülopati

DM : Diabetes Mellitus

EFW : Estimated Fetal Weight (Tahmini Fetal Ağırlık)

FGR / IUGR : Fetal Growth Restriction / İntrauterin Gelişme Geriliği

FOX : Forkhead Box Protein

GCP : Good Clinical Practice (İyi Klinik Uygulamalar)

HELLP : Hemoliz, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count

HLA-G : Human Leukocyte Antigen G

IFN-γ : İnterferon-gamma

IL-6 : İnterlökin 6

IL-8 : İnterlökin 8

IV : İntravenöz

mmHg : Milimetre Cıva Basıncı

mRNA : Messenger Ribonükleik Asit

NST : Non-Stress Test

OR : Odds Ratio

PE : Preeklampsi

PI : Pulsatilite İndeksi

PlGF : Placental Growth Factor

PLT : Platelet (Trombosit)

PRES : Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

ROC : Receiver Operating Characteristic

ROS : Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri)

sEng : Soluble Endoglin (Çözünür Endoglin)

sFlt-1 : Soluble Fms-like Tyrosine Kinase-1 (Çözünür Fms-benzeri Tirozin Kinaz-1)

SGA : Small for Gestational Age (Gebelik yaşına göre küçük)

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

STOX1 : Storkhead Box Protein 1

TA : Tansiyon Arteriyel

Th1 : T helper 1 hücreleri

Th2 : T helper 2 hücreleri

TNF-α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

VE-Kaderin : Vascular Endothelial Cadherin

Y153H : STOX1 geninde tanımlanan mutasyon

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Preeklampsi Risk Faktörleri 6

Tablo 2. Preeklampsi Tanı Kriterleri 7

Tablo 3. Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri ve Perinatal Sonuçları 20

Tablo 4. Preeklampsi ve kontrol grupları arasında laboratuvar ve fetal doppler parametrelerinin karşılaştırılması 21

Tablo 5. Obstetrik komplikasyonların varlığına göre hastaların demografik özellikleri ile laboratuvar ve fetal doppler parametreleri 22

Tablo 6. Preeklampsi tanısı alan hastalarda maternal Stox-1 protein düzeyleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyon analizleri 23

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Preeklampside Anormal Plasentasyon..... 9

Şekil 2. Maymun örneğinde myometrial ve endomterial arterlerin dağılımı..... 10

Şekil 3. Preeklampsi neredeyse tüm organlara etki eden multisistematik bir hastalıktır..... 14

Şekil 4. Preeklampsi tanısı almış hastalarda maternal Stox-1 protein düzeylerinin obstetrik komplikasyonları öngörmedeki gücünü değerlendiren ROC eğrisi analizi 24

Şekil 5. Preeklampsi ve kontrol gruplarında maternal Stox-1 protein düzeylerinin boxplot dağılımı..... 25

ÖZET

Amaç: Bu çalışma maternal serumda STOX1 proteininin düzeylerini ölçerek, bu proteinin erken başlangıçlı preeklampsinin tanısında ve gebelik sonuçlarını öngörmede potansiyel bir biyobelirteç olup olmadığını araştırmayı amaçlamaktadır. Böylece preeklampsinin yönetimine katkı sağlayarak, anne ve bebek sağlığına yönelik risklerin azaltılması hedeflenmektedir.

Gereç ve Yöntem: Prospektif tasarlanan bu çalışmaya, 20–34 gebelik haftaları arasında değerlendirilen toplam 90 gebe dahil edilmiştir. Bunlardan 45'i preeklampsi tanısı almışken, 45'i sağlıklı gebelerden oluşan kontrol grubunu temsil etmektedir. Katılımcılardan elde edilen maternal serum örneklerinde STOX1 protein düzeyleri ölçülmüş, fetal Doppler verileri ve perinatal sonuçlar karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Ayrıca preeklampsi grubundaki olgular komplikasyon gelişimine göre alt gruplara ayrılarak detaylı değerlendirme yapılmıştır.

Bulgular: Maternal serum STOX1 düzeyleri, preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Preeklamptik gebelerde umbilikal arter ve uterin arter pulsatilite indekslerinde artış gözlenmiş; doğum haftası, doğum ağırlığı ve tahmini fetal ağırlık değerleri ise anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Komplikasyon gelişen olgularda doğum haftası ve bebek ağırlıkları belirgin olarak düşerken, proteinüri düzeyleri anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte, komplikasyon gelişimi ile STOX1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir. ROC analizi sonucunda STOX1'in komplikasyonları öngörme başarısı düşük bulunmuştur (AUC=0.619).

Sonuç: Maternal serum STOX1 protein düzeylerinin preeklampsi tanısında potansiyel biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu belirtecin komplikasyonların (fetal distres, plasental abrupsiyon, şiddetli preeklampsi, HELLP ve eklampsi) tahmin edilmesindeki gücü sınırlı kalmıştır. Preeklampsinin tanı ve takibinde kullanılabilecek biyobelirteçlerin güvenilirliğini artırmak adına, daha büyük örneklemli ileri düzey çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, STOX1, maternal serum, Doppler ultrason, fetal büyüme, proteinüri, prognostik biyobelirteç.

ABSTRACT

Objective: This study aims to investigate whether STOX1 protein levels in maternal serum may serve as a potential biomarker for the diagnosis of early onset preeclampsia and the prediction of pregnancy outcomes. In doing so, the goal is to contribute to the management of preeclampsia and reduce risks to maternal and neonatal health.

Materials and Methods: A total of 90 pregnant women, evaluated between 20 and 34 weeks of gestation, were included in this prospectively designed study. Among them, 45 were diagnosed with preeclampsia, and 45 constituted the control group consisting of healthy pregnancies. STOX1 protein levels were measured in maternal serum samples obtained from participants. Fetal Doppler data and perinatal outcomes were comparatively analyzed. Additionally, the preeclampsia group was subdivided based on the development of complications for further detailed evaluation.

Results: Maternal serum STOX1 levels were found to be significantly higher in the preeclampsia group compared to the control group ($p<0.001$). Increased pulsatility indices were observed in the umbilical and uterine arteries in preeclamptic pregnancies, while gestational age at delivery, birth weight, and estimated fetal weight values were significantly lower ($p<0.05$). In cases where complications developed, gestational age and neonatal weights were notably lower, and proteinuria levels were significantly higher. However, no statistically significant correlation was demonstrated between STOX1 levels and the development of complications. According to ROC analysis, the predictive power of STOX1 for complications was found to be low (AUC=0.619).

Conclusion: Maternal serum STOX1 protein levels may serve as a potential biomarker for the diagnosis of preeclampsia. However, its strength in predicting complications remains limited. Further advanced studies with larger sample sizes are needed to improve the reliability of biomarkers to be used in the diagnosis and follow-up of preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia, STOX1, maternal serum, Doppler ultrasound, fetal growth, proteinuria, prognostic biomarker.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi, gebeliğe özgü hipertansif bozukluklar arasında yer alan ve hem maternal hem de perinatal mortalite-morbidite oranlarını anlamlı şekilde artıran ciddi bir klinik tablodur. Genellikle 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan bu sendrom, hipertansiyonun yanı sıra proteinüri veya diğer organ disfonksiyonları ile seyredebilir. Preeklampsinin etyopatogenezi hâlen tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, trofoblast invazyonundaki yetersizlik, spiral arterlerin fizyolojik dönüşümünde bozulma, plasental hipoksi ve buna eşlik eden sistemik endotelyal disfonksiyon temel mekanizmalar arasında sayılmaktadır (1,2).

Moleküler düzeyde yapılan son araştırmalar, preeklampsinin genetik bileşenlerini ortaya koymaya odaklanmıştır. Bu bağlamda STOX1 geni dikkat çekmektedir. İlk kez Van Dijk ve arkadaşları tarafından tanımlanan bu gen, preeklampsi ile ilişkili olabilecek ilk genetik adaylardan biri olarak gösterilmiştir (3). STOX1'in, trofoblast hücrelerde gen ekspresyonunu düzenleyerek spiral arter invazyonunu engelleyebileceği ve böylece plasental perfüzyon bozukluğuna neden olabileceği ileri sürülmektedir. Buna rağmen, STOX1'in maternal serum düzeyleri ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Bazı araştırmalar, preeklampsi olgularında serum STOX1 protein seviyelerinin artış gösterdiğini rapor etse de (4) bu artışın hastalığın tanısal veya prognostik değerine katkısı henüz netlik kazanmamıştır.

Preeklampsi aynı zamanda fetal büyüme kısıtlılığı, prematürite ve düşük doğum ağırlığı gibi ciddi perinatal sonuçlarla ilişkilidir (5,6). Bu nedenle hem tanı hem de izlem sürecinde fetal iyilik hâlinin değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Doppler ultrasonografi ile yapılan değerlendirmelerde özellikle uterin arter ve umblikal arter pulsatilite indeksleri (PI), uteroplasental dolaşımdaki direnç artışlarını yansıtması açısından önemli parametrelerdir. Bu ölçümlerin preeklampsi gelişimini öngörmede ve komplikasyon riskini değerlendirmede faydalı olabileceği belirtilmektedir (7).

Bu çalışmanın temel amacı, preeklampsi tanısı almış gebelerde maternal serum STOX1 protein düzeylerinin sağlıklı gebelerle karşılaştırılarak değerlendirilmesidir. Bununla birlikte, STOX1 düzeylerinin doğum haftası, doğum ağırlığı, fetal Doppler

parametreleri ve preeklampsiye bağlı gelişebilecek maternal-fetal komplikasyonlarla olan ilişkisi de analiz edilmiştir. Ayrıca, preeklampsi hastalarının alt gruplarında — komplikasyon gelişen ve gelişmeyen olgular STOX1 düzeylerinin farklılık gösterip göstermediği incelenmiştir. Bu sayede STOX1'in sadece tanısal bir belirteç olmasının ötesinde, hastalığın şiddetini öngörmeye yönelik potansiyel prognostik değeri olup olmadığı sorgulanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIKLARI

Gebelikte ortaya çıkan hipertansif bozukluklar (gebeliğin hipertansif hastalıkları), tüm gebeliklerin yaklaşık %5–10'unu etkilemekte olup gebelikte en sık rastlanan tıbbi komplikasyonların başında gelmektedir. Bu bozukluklar anne adaylarında inme, eklampsi ve böbrek yetmezliği gibi ciddi organ hasarı komplikasyonlarına yol açabilirken; uteroplasental yetersizliğe bağlı intrauterin büyüme kısıtlılığı, prematürite ve ölü doğum gibi ciddi fetal ve neonatal sonuçlara da neden olabilmektedir (8). Küresel ölçekte preeklampsi ve eklampsi, anne ölümlerinin önde gelen nedenleri arasındadır; yalnız 2020 yılında dünya genelinde preeklampsi ve ilişkili hipertansif bozukluklar yaklaşık 50.000 annenin yaşamını yitirmesine yol açmış ve bu rakam ilgili yıl için tüm gebelik kaynaklı anne ölümlerinin yaklaşık %16'sına tekabül etmiştir (9). Preeklampsi ve eklampsi aynı zamanda perinatal mortaliteyi de belirgin düzeyde artırmaktadır; bu durumlara bağlı olarak dünya genelinde yılda yaklaşık 500.000 fetal veya neonatal ölüm gerçekleştiği bildirilmektedir (10).

Uluslararası kabul görmüş sınıflandırmalara göre gebelikte hipertansif bozukluklar dört ana kategoride incelenir:

1-) Kronik hipertansiyon

2-) Gestasyonel hipertansiyon

3-) Preeklampsi / eklampsi

4-) Kronik hipertansiyona süperempoze preeklampsi (11)

2.1.1. Kronik Hipertansiyon

Gebelikten önce var olan veya gebeliğin 20. haftasından önce tanısı konan ya da doğumdan sonra 12. haftadan itibaren de devam eden hipertansiyon olarak tanımlanır (12).

2.1.2. Gestasyonel Hipertansiyon

20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan, proteinüri saptanmaksızın gelişen yeni hipertansiyon durumunu ifade eder. Gestasyonel hipertansiyon tanısı geçici (provizyonel) olup, bu tanıyı alan olguların bir kısmı izlemin ileri dönemlerinde preeklampsi kriterlerini karşılayacak ya da doğum sonrası kan basıncı yüksek seyretmeye devam ederek gerçekte kronik hipertansiyon tanısı alacaktır. Özellikle gebeliğin 24–35. haftaları arasında gestasyonel hipertansiyon gelişen olguların yaklaşık yarısında ilerleyen gebelik haftalarında preeklampsi tablosu ortaya çıktığı bildirilmektedir (13).

2.1.3. Preeklampsi

Preeklampsi, gebeliğe özgü ve 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan yeni başlangıçlı hipertansiyon ile karakterize, multisistemik bir hastalıktır. Tanı koymak için sistolik kan basıncının ≥140 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥90 mmHg ölçülmesi (en az 4 saat ara ile iki kez) gereklidir ve buna proteinüri ya da anneye ait organ disfonksiyon bulguları eşlik eder (14,15). Klasik olarak idrarda protein kaybı ≥300 mg/24 sa (veya protein/kreatinin oranı ≥0,3) saptanması tanıyı destekler; ancak proteinüri varlığı zorunlu değildir – şayet proteinüri yoksa, trombositopeni, renal yetmezlik, karaciğer enzim yüksekliği, serebral veya görsel semptomlar ya da pulmoner ödem gibi uç organ hasarı bulgularından herhangi biri hipertansiyona eşlik ediyorsa da preeklampsi tanısı konabilir (16). Bu nedenle 2013'ten itibaren güncellenen kılavuzlar, proteinürinin olmadığı durumlarda end-organ hasarı kriterleriyle de preeklampsi tanımlanmasını mümkün kılmıştır (16). Preeklampsi sıklıkla doğuma kadar ilerleyebilen ve eklampsi (nöbet gelişmesi) veya HELLP sendromu gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilen progresif bir tabloya sahiptir. Hastalık, düşük bir insidansa sahip olsa da (küresel olarak gebeliklerin ~%2–8'i) anne ve fetus açısından en önemli morbidite ve mortalite sebeplerinden biridir (14,15). Her yıl dünya genelinde tahminen 500.000'e yakın fetus/yeni doğan ile 70.000'den fazla anne preeklampsi nedeniyle hayatını kaybetmektedir (15). Preeklampsinin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır; ancak temelinde plasentadan salınan faktörlerin yol açtığı yaygın endotel disfonksiyonu ve vazospazm ile organ perfüzyonunun azalması rol oynamaktadır. Gerçek tedavisi yalnızca plasentanın doğumu ile mümkündür (14).

Preeklampsi heterojen bir klinik sendrom olup, başlangıç zamanına ve altta yatan mekanizmaya göre alt gruplara ayrılabilir. Özellikle başlangıç haftasına göre erken ve geç başlangıçlı olarak sınıflandırılır: erken başlangıçlı preeklampsi genellikle 34. gebelik haftasından önce ortaya çıkar ve tüm preeklampsi olgularının ~%10'undan azını oluşturur (17,18). Erken olgularda uteroplasental yetersizlik belirgindir; anormal uterin arter Doppler bulguları, ciddi fetal büyüme kısıtlılığı ve daha kötü maternal-fetal sonuçlar sık görülür (17,18). Buna karşılık geç başlangıçlı preeklampsi 34. hafta ve sonrasında (çoğunlukla term yakınında) gelişir ve vakaların ~%90'ını oluşturur; bu form genellikle maternal faktörlerle ilişkili daha hafif bir tablo olup fetus daha az etkilenir ve perinatal sonuçlar daha olumludur (17,18). Öte yandan, gebelik öncesi kronik hipertansiyonu olan kadınların yaklaşık dörtte birinde gebelik sırasında preeklampsi gelişebilir ki bu duruma süperempoze preeklampsi denir (15). Sonuç olarak preeklampsi; de novo (önceden normotansif gebede) veya kronik hipertansiyon üzerine eklenmiş şekilde, erken veya geç başlangıçlı formlarda karşımıza çıkabilen, gebeliğin seyrini ciddi şekilde tehdit eden kompleks bir sendromdur.

2.1.3.1. Risk Faktörleri

Preeklampsi gelişimine katkıda bulunan pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Literatürde yaklaşık 78–80 farklı risk faktörü saptandığı bildirilmektedir (17). Bu durum, hastalığın multifaktöriyel doğasını yansıtmaktadır. En yaygın kabul gören preeklampsi risk faktörleri tablo 1'de belirtilmiştir (16).

Tablo 1. Preeklampsi Risk Faktörleri

• Nulliparite – İlk gebeliklerde preeklampsi riski belirgin olarak yüksektir.
• Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü – Özellikle erken ve ciddi preeklampsi öyküsü varsa, tekrar etme riski yaklaşık 7-8 kat artar.
• Anne yaşı – 18 yaş altı genç gebelikler ve ileri anne yaşı (≥35–40 yaş) riskte artışla ilişkilidir.
• Aile öyküsü – Anne veya kız kardeş gibi birinci derece akrabalarda preeklampsi öyküsü bulunması riski yükseltir.
• Kronik hipertansiyon – Gebelik öncesi mevcut hipertansiyon, preeklampsinin üzerine eklenmesine (süperempoze) zemin hazırlar.
• Kronik böbrek hastalığı – Böbrek yetmezliği veya nefropati varlığı preeklampsi riskini arttırır.
• Diabetes mellitus – Pregestasyonel diyabet veya gebelik diyabeti (GDM) olan kadınlarda risk artmıştır.
• Otoimmün hastalıklar – Özellikle antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi durumlar yüksek risk taşır.
• Çoğul gebelikler – İkiz veya daha fazla fetus taşıyan gebeliklerde preeklampsi insidansı tekil gebeliklere kıyasla belirgin olarak fazladır.
• Obezite – Gebelik öncesi vücut kitle indeksi ≥30 olan kadınlarda preeklampsi gelişme riski yüksektir.
• Trombofili ve pıhtılaşma bozuklukları – Özellikle antifosfolipid sendromu yukarıda değinildiği gibi, ayrıca herediter trombofililer preeklampsiyle ilişkili bulunmuştur.
• Yardımcı üreme teknikleri – In vitro fertilizasyon (IVF) gibi yöntemlerle oluşan gebeliklerde preeklampsi riski bir miktar artmaktadır.
• Diğer faktörler – Uzun aralıklı gebelik (partner değişikliği), düşük sosyoekonomik durum, obstrüktif uyku apnesi ve ağır gebelik stresi gibi bazı durumlar da literatürde risk faktörleri arasında yer almıştır.

Yukarıdaki risk faktörlerine sahip gebelerin preeklampsi açısından yakın takibi ve gerekirse profilaktik düşük doz aspirin kullanımı önerilmektedir (16). Örneğin, uluslararası kılavuzlar önceki preeklampsi öyküsü, çoğul gebelik, kronik hipertansiyon, diyabet, böbrek hastalığı veya AFAS gibi yüksek risk faktörlerinden en az birine sahip gebelere ya da birden fazla orta düzey risk faktörü (örn. ilk gebelik, obezite, ileri yaş, aile öyküsü) taşıyanlara 16. gebelik haftasından itibaren düşük doz aspirin profilaksisi önermektedir. Bu strateji, özellikle erken başlangıçlı ve ağır preeklampsi insidansını azaltmada etkilidir (16).

2.1.3.2. Tanı Kriterleri

Preeklampsi tanısı, daha önce normotansif olduğu bilinen bir gebede 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyonun, proteinüri ve/veya spesifik organ disfonksiyonu bulgularıyla birlikte görülmesine dayanır (14,16). Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji (ACOG) ve uluslararası kuruluşların güncel kılavuzlarına göre tanı ölçütleri Tablo 2 de gösterilmiştir (15,16).

Tablo 2. Preeklampsi Tanı Kriterleri

• **Kan Basıncı:** Gebelikte istirahat halinde ≥140/90 mmHg ölçülen kan basıncı, en az 4 saat ara ile yapılan iki ayrı ölçümde doğrulanmalıdır. Şiddetli hipertansiyon eşiği ise ≥160/110 mmHg olup, bu düzeydeki değerler tek ölçümde bile tanısal kabul edilir. Hipertansiyonun mutlaka 20. hafta sonrasında ortaya çıkması gerekir (daha önce saptanırsa kronik hipertansiyon olarak değerlendirilir).
• **Proteinüri:** 24 saatlik idrarda ≥300 mg protein atılımı veya spot idrarda protein/kreatinin oranı ≥0,3 tespiti klasik preeklampsi kriteridir. Kantitatif yöntem yoksa idrar dipstik ile ≥(+1) protein pozitifliği de dikkate alınabilir.(16) Proteinüri, preeklampsinin "klasik" bulgusu olmakla birlikte zorunlu kriter olmaktan çıkarılmıştır – aşağıdaki organ disfonksiyonu belirtilerinden biri varsa proteinüri olmasa da tanı konur.(15,16)
• **Organ Disfonksiyonu Bulguları :**
o Serebral veya görsel semptomlar: Yeni başlayan ve başka neden bulunamayan şiddetli baş ağrısı (analjeziklere yanıt vermeyen) veya görme bozuklukları (bulanık görme, skotom, çift görme vb.).
o Trombositopeni: Platelet <100.000/μL (<100×10^9/L).
o Karaciğer fonksiyon bozukluğu: ALT (Alanin Aminotransferaz) veya AST (Aspartat Aminotransferaz) seviyelerinin normalin 2 katından fazla yükselmesi ve/veya etyolojisi açıklanamayan şiddetli epigastrik veya sağ üst kadran ağrısı.
o Böbrek yetmezliği: Serum kreatinin ≥1.1 mg/dL ya da önceden renal hastalık yokken kreatininin başlangıç değerinin 2 katına çıkması.
o Pulmoner ödem: Akciğer oskültasyonunda ve/veya görüntülemede akciğer ödemi bulguları.

Yukarıdaki bulgulardan herhangi birinin varlığı, 20. hafta sonrası yeni gelişen hipertansiyon ile birlikte preeklampsi tanısını destekler.(15,16) Özellikle bu bulguların varlığı, preeklampsinin "şiddetli özellikler" gösterdiğini (önceden "ağır preeklampsi" denilen durum) ifade eder. Şiddetli preeklampsi terimi, ≥160/110 mmHg düzeyinde ciddi hipertansiyon veya sayılan ciddi organ disfonksiyonu belirtilerinden bir ya da daha fazlasının bulunması durumunu tanımlar.(16) Buna karşılık, proteinüri var olsa

bile bu ileri semptomların olmadığı olgular şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi (daha önce "hafif preeklampsi") olarak nitelenir. Preeklampsi tanısı alan hastada nöbet gelişmesi ise eklampsi olarak adlandırılır; eklampsi, preeklampsinin hayatı tehdit eden bir komplikasyonudur.

2.1.3.3. Preeklampsinin Etyopatogenezi ve Patofizyolojisi

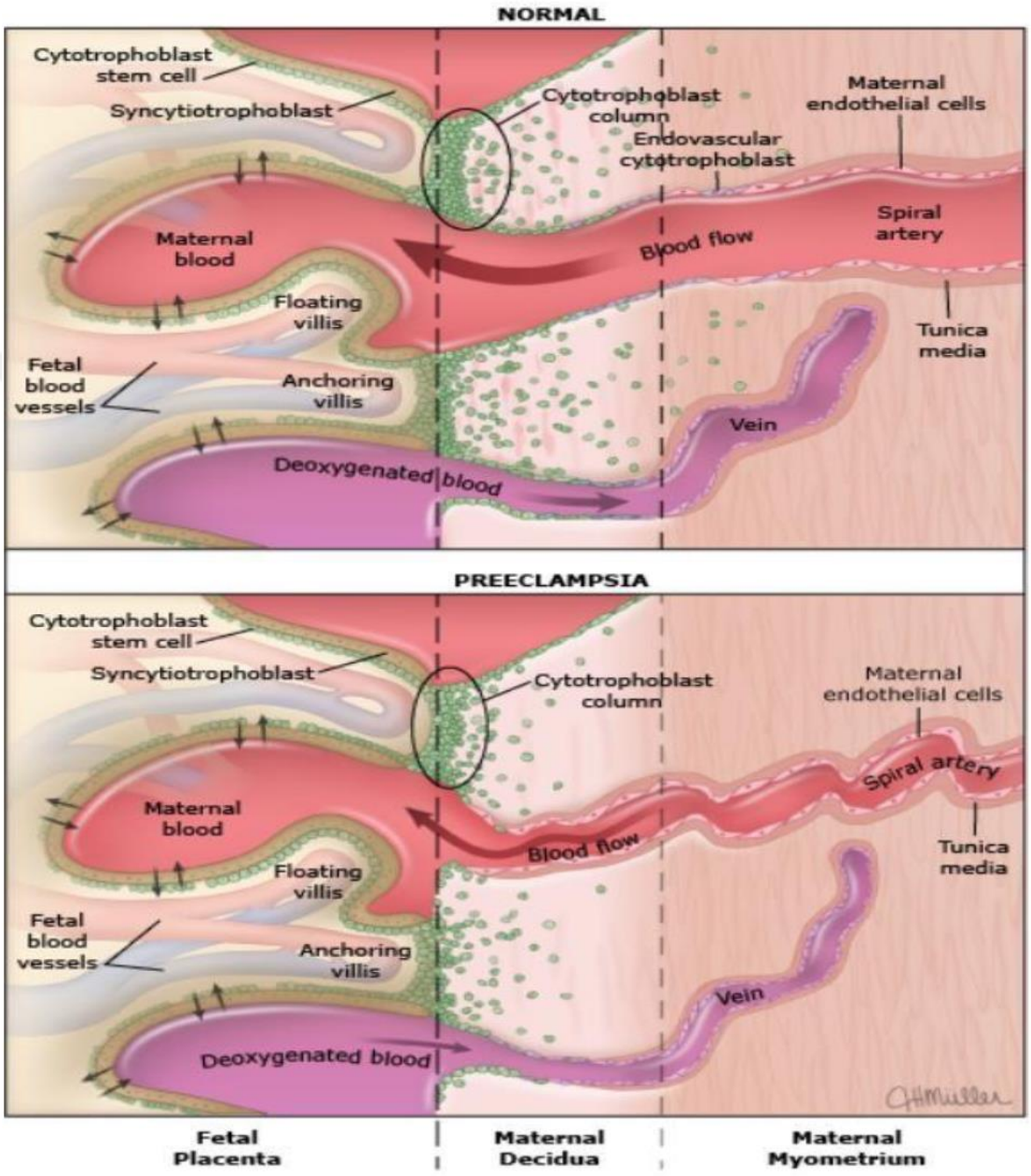
1. Genetik, Beslenme ve Çevresel Faktörler

Preeklampsi (PE), maternal, fetal ve çevresel bileşenlerin karmaşık etkileşiminden etkilenen multifaktöriyel bir hastalıktır. Aile öyküsünün bulunması ve birinci derece akrabalarda görülme sıklığının artması, genetik yatkınlığın hastalık gelişiminde önemli rol oynadığını göstermektedir (18). STOX1 geni, trofoblastik farklılaşmayı düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olarak tanımlanmış ve erken başlangıçlı preeklampsi ile fetal büyüme kısıtlılığıyla ilişkilendirilmiştir (19). Özellikle Türk popülasyonlarında yapılan çalışmalarda, *STOX1 Y153H* polimorfizminin hatalı plasentasyon ve artmış maternal duyarlılıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (20). Çevresel ve beslenmeye bağlı faktörler de hastalığın gelişiminde belirleyicidir. Düşük kalsiyum alımı, oksidatif stres ve obezite gibi durumlar preeklampsi riskini artırmaktadır (17). Yetersiz kalsiyum alımının görüldüğü toplumlarda yapılan çalışmalarda, kalsiyum takviyesinin hipertansif hastalık riskini yaklaşık %50 oranında azalttığı bildirilmiştir (21). Ayrıca obezite ve metabolik sendrom, dolaşımdaki leptin ve inflamatuvar sitokinlerin artışına yol açarak endotel disfonksiyonu ve plasental hipoksiye katkı sağlamaktadır (22).

2. Anormal Plasental Gelişim

Preeklampsi patogenezinde plasenta merkezi bir rol oynamaktadır. Hastalığın temelinde trofoblast invazyonundaki yetersizlik ve spiral arterlerin yeniden yapılanmasının tamamlanamaması yer almaktadır (23). Normal gebelikte sitotrofoblast hücreleri, spiral arterleri invaze ederek bu damarların düşük dirençli, yüksek kapasiteli damarlara dönüşmesini sağlar (24). Ancak preeklamptik gebeliklerde bu süreç desidual tabaka ile sınırlı kalır, miyometriyal invazyon gerçekleşmez ve yüksek dirençli damar yapısı korunur (25). Histopatolojik olarak fibrinoid nekroz, aterozis ve tromboz gibi lezyonların varlığı hastalığın şiddetiyle

ilişkilidir.(26) Hayvan modellerinde uteroplasental kan akımının azaltılmasıyla preeklampsiye özgü hipertansiyon, proteinüri ve endotel aktivasyonu tablolarının geliştiği gösterilmiştir.(27)

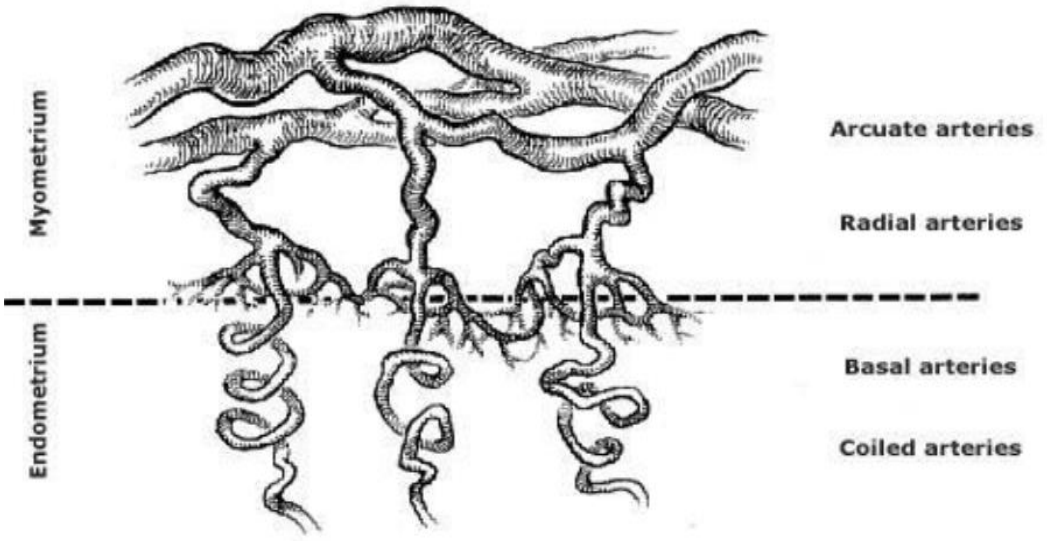


Şekil 1. Preeklampside Anormal Plasentasyon

-Lam C, Lim KH, Karumanchi SA"dan

3. Spiral Arter Yeniden Yapılanması ve Trofoblast Farklılaşma Bozukluğu

Normal gebelikte psödovaskülogenez adı verilen bir süreçte trofoblastlar endotel benzeri bir fenotip kazanır; bu sırada *VE-kaderin* ve integrin α1β1, αvβ3 gibi adezyon molekülleri eksprese edilir.(28) Preeklampside bu fenotipik dönüşüm yetersiz kalır ve trofoblast invazyonu yüzeyselleşir.(2) Sitokinler, metalloproteinazlar ve immün düzenleyici moleküllerin (örneğin *HLA-G*) dengesizliği vasküler yeniden yapılanmayı bozarak oksijenlenmeyi sınırlar.(29) STOX1 geninin aşırı ekspresyonu trofoblast gen regülasyonunu bozarak invaziv hücre farklılaşmasını baskılar ve oksidatif stres yanıtını artırır. Bu durum, spiral arter transformasyonundaki bozuklukla doğrudan ilişkili moleküler bir mekanizma olarak görülmektedir.(19)



Şekil 2. Maymun örneğinde myometrial ve endomterial arterlerin dağılımı
-Pritchard JA ve MacDonald PC'den.

4. Maternal İmmünolojik İntolerans

Preeklampsi, maternal bağışıklık sistemi ile yarı-allojenik fetüs arasındaki immünolojik tolerans bozukluğu sonucu gelişen bir hastalık olarak kabul edilmektedir .(30) Özellikle ekstravillöz trofoblastlarda HLA-G ekspresyonunun azalması, desidua içerisindeki doğal öldürücü (NK) hücrelerin aşırı aktivasyonu ve sitokin salınımını tetikler (31).

Partner antijenlerine düşük maruziyet (örneğin nulliparite, bariyer yöntem kullanımı, kısa cinsel birliktelik süresi) artmış preeklampsi riskiyle ilişkilidir (32). Normal gebelikte baskın olan antiinflamatuvar Th2 yanıtı, preeklampside Th1 yönünde kayarak TNF-α ve IFN-γ düzeylerinde artışa neden olur (33).

5. Sistemik Endotelyal Disfonksiyon ve Anti-anjiogenik Dengesizlik

Preeklampsinin nihai ortak patofizyolojik mekanizması, sistemik endotel disfonksiyonudur (34). Plasental iskemi sonucu dolaşıma salınan antianjiogenik faktörler çözünür fms-benzeri tirozin kinaz-1 (*sFlt-1*) ve çözünür endoglin (*sEng*) proanjiogenik *VEGF* ve *PlGF*'nin etkisini antagonize eder (35).

Artan *sFlt-1*, VEGF ve PlGF'ye bağlanarak bunların endotel üzerindeki reseptörlerle etkileşimini engeller; bunun sonucunda nitrik oksit üretimi azalır, damar geçirgenliği artar ve sistemik vazokonstriksiyon meydana gelir (36).

Serumdaki *sFlt-1/PlGF oranındaki artış*, klinik bulgular ortaya çıkmadan haftalar önce gözlenebilir ve bu oran hastalık öngörüsünde biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (37). Oksidatif stres ve endotel disfonksiyonunun karşılıklı etkileşimi inflamasyon, koagülopati ve organ hipoperfüzyonu döngüsünü besler (38).

6. İnflamasyon ve Oksidatif Stres

Preeklampsi, normal gebeliğe göre çok daha belirgin bir inflamatuvar yanıt ile karakterizedir. Plasental iskemi, maternal dolaşıma trofoblast kaynaklı mikropartiküller, serbest DNA ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) salınımına yol açar (39). Bu faktörler nötrofillerin ve endotel hücrelerinin aktivasyonunu artırarak IL-6, IL-8 ve TNF-α düzeylerinin yükselmesine neden olur.(40) Oksidatif stres, nitrik oksit biyoyararlanımını azaltır, lipid peroksidasyonunu artırır ve prostasiklin–tromboksan dengesini bozarak vazospazm ve hipertansiyona katkı sağlar (41).

7. Kardiyovasküler ve Hemodinamik Değişiklikler

Normal gebelikte kalp debisi %30–50 oranında artarken sistemik vasküler direnç azalır. Buna karşın preeklampside artmış arteriyel direnç, azalmış plazma volümü ve yükselmiş vasküler tonus görülür (42). Bu durum kalbin iş yükünü artırır

ve diyastolik disfonksiyona, pulmoner ödem gelişimine yol açabilir (43). Ayrıca, anti-anjiogenik faktörlerin uzun süreli etkisi endotel hasarını kalıcı hale getirerek ilerleyen yaşamda kardiyovasküler hastalık riskini artırır (44).

8. Hematolojik ve Koagülasyon Bozuklukları

Trombositopeni ($<100\times10^9$/L), ağır preeklampsinin sık görülen bulgularındandır ve endotel aktivasyonuna bağlı trombosit tüketimini yansıtır (45). Mikroanjiyopatik hemoliz, artmış LDH, azalmış haptoglobin ve şistosit varlığı ile karakterizedir (46). Koagülasyon sisteminde antitrombin III düzeyleri azalırken fibrin yıkım ürünleri artar; bu da tüketim koagülopatisi tablosuna işaret eder (47).

9. Renal ve Hepatik Değişiklikler

Preeklampside böbrek tutulumu glomerüler endotelyozis ile karakterizedir. Bu durum proteinüri, azalmış glomerüler filtrasyon hızı ve sodyum retansiyonu ile sonuçlanır (48). Serum ürik asit düzeyi genellikle yüksektir ve renal disfonksiyonun erken göstergesidir (42).

Karaciğer tutulumu hafif enzim yüksekliğinden subkapsüler hematoma kadar değişebilir. AST ve ALT düzeyleri doğumdan birkaç gün sonra normale döner (49). Hepatoselüler nekroz ve mikroanjiyopatiye bağlı hipoperfüzyon patogenezde rol oynar (50).

10. Nörolojik Bulgular

Preeklamptik hastalarda görülen baş ağrısı, görme bozuklukları ve konvülziyonlar serebral vazospazm ve otoregülasyon bozukluğuna bağlıdır (51). Beyin görüntülemelerinde genellikle oksipital bölgede ödemle karakterize “posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES)” izlenir (52). Endotel hasarı kan-beyin bariyerini geçirgen hale getirir ve vazojenik ödem gelişimine yol açar (53).

11. Uteroplasental Perfüzyon ve Fetal Sonuçlar

Spiral arterlerdeki yeniden yapılanma bozukluğu ve vazospazma bağlı olarak uteroplasental kan akımı azalır, bu da intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR) ve fetal hipoksiyle sonuçlanır (54). Uterin arter Doppler çalışmalarında artmış direnç ve

diyastolik çentiklenme, preeklampsi gelişecek olguların erken göstergesi olarak saptanabilir (55). Kesin tedavi doğumdur; bu da hastalığın kökeninde plasentanın bulunduğunu desteklemektedir (56).

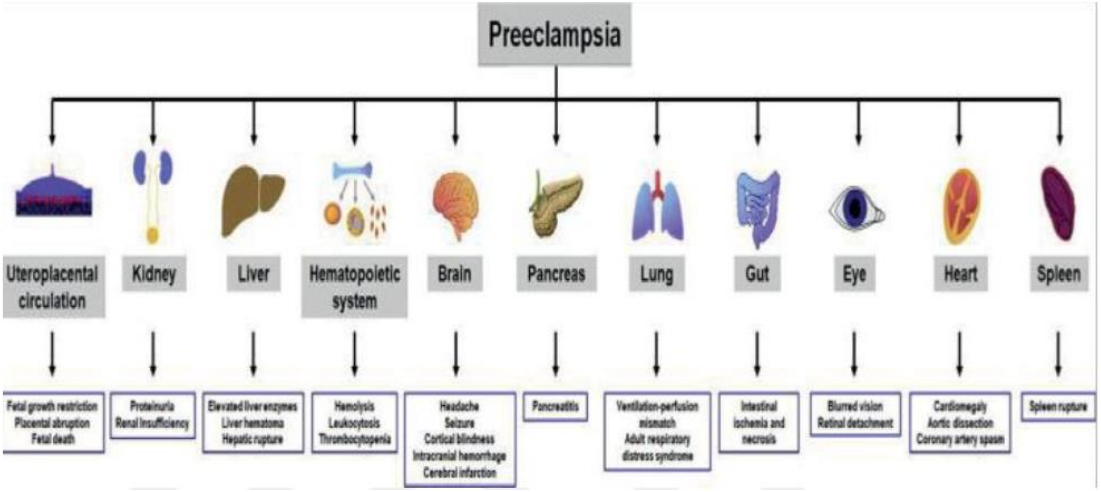
2.1.3.4. Preeklampsinin Öngörülmesi ve Önlenmesi

Preeklampsi öngörüsünde klinik risk modellemesi (nulliparite, ileri anne yaşı, obezite, kronik hipertansiyon, pregestasyonel/pregestasyonel DM, böbrek hastalığı, multifetal gebelik, önceki PE öyküsü) temel yaklaşımdır; bu değişkenlerle birinci trimester taraması (FMF yaklaşımı: ortalama arter basıncı, uterin arter PI, serum PlGF) kombine edildiğinde performans artar (erken-başlangıç için %75'in üzerinde %10 FPR ile) (57,58). sFlt-1/PlGF oranı şüpheli olgularda kısa dönem tanısal öngörüde değerlidir; düşük oran 1-2 haftalık dönemde PE'yi dışlamada yüksek NPV sağlar (37). Önlemede en güçlü kanıt düşük doz aspirin içindir: yüksek risk/çoklu orta risk varlığında 12–16. haftalarda başlanıp doğuma dek 81–150 mg/gün kullanımı erken-başlangıç PE ve perinatal morbiditeyi azaltır (ASPRE ve kılavuzlar) (16,59,60). Kalsiyum takviyesi (≥1 g/gün), özellikle düşük kalsiyum alımı olan popülasyonlarda ve yüksek riskli gebelerde hipertansif bozuklukları anlamlı azaltır (61). Yaşam tarzı müdahaleleri (kilo optimizasyonu, sigaranın bırakılması, aralıklı egzersiz) yardımcıdır; ancak tek başına PE'yi engellemede kanıtlar sınırlıdır (62). Düşük riskli popülasyonda rutin antioksidan veya heparin profilaksisi önerilmez.(63).

2.1.3.5. Preeklampsinin Komplikasyonları

Maternal: Şiddetli hipertansiyon, eklampsi, inme, pulmoner ödem, akut böbrek hasarı, karaciğer yetmezliği/HELLP, koagülopati, DİK ve nadiren karaciğer rüptürü görülür; şiddetli özelliklerin varlığında maternal morbidite artar .(64,65) Uzun vadede anne için kronik hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, inme ve KBY riskinde artış rapor edilmiştir.(44)

Fetal/Neonatal: Uteroplasental hipoperfüzyon nedeniyle FGR, oligohidramnios, plasental dekolman, erken doğum ve perinatal mortalite riski yükselir (64,65).



Şekil 3. Preeklampsi neredeyse tüm organlara etki eden multisistematik bir hastalıktır

2.1.3.6. Preeklampsinin Yönetimi

Yönetim gebelik haftası, şiddetli özellikler, anne-fetus durumuna göre bireyselleştirilir (64). Yatış ve izlem: Şiddetli özellikli olgular hastanede yakın izlenir; TA, diürez, refleksler, semptomlar; laboratuvarda PLT, AST/ALT, kreatinin, LDH; fetal değerlendirmede NST/BPP ve büyüme takibi yapılır (64).

Antihipertansif tedavi: Şiddetli hipertansiyonda (≥160/110 mmHg) ilk saat içinde tedavi gerekir; IV labetalol, hidralazin veya oral nifedipin güvenli ve etkilidir (64). Hedef TA çoğu kılavuzda ~140–150/90–100 mmHg aralığıdır (64). Nöbet profilaksisi: Eklampsi riski veya şiddetli özelliklerde magnezyum sülfat profilaksisi önerilir; klasik Pritchard/zusatz rejimleri kullanılır (64,66).

Kortikosteroid: <34 hf beklenen doğumda fetal akciğer olgunlaştırma için betametazon verilir; 34–36+6 hf'de seçilmiş durumlarda düşünülebilir (64).

Doğum zamanlaması:

- Şiddetli özellikli PE'de ≥34 hf'de doğum önerilir; <34 hf'de annenin stabilize edilmesi sonrası maternal/fetal endikasyonlarla beklemeli yaklaşım sınırlı ve seçilmiş merkezlerde uygulanır (64).
- Şiddetli özellik olmayan PE/gestasyonel HT'de 37 hf'de doğum maternal yüzeyde morbiditeyi azaltır (HYPITAT) (67).

- Her zaman plasental dekolman, kontrol edilemeyen hipertansiyon, ilerleyen organ disfonksiyonu, inatçı şiddetli semptomlar, geri dönüşsüz fetal durum bozukluğu varlığında acil doğum endikedir (64).

Doğum şekli: Obstetrik endikasyona göre belirlenir; stabil olgularda indüksiyon mümkündür (64).

Postpartum: 72 saat ve 7–10. gün krizleri açısından yakın izlem gerekir; $MgsO_4$ postpartum 24 saat sürdürülür; antihipertansifler emzirmeyle uyumlu seçilir (64,66).

2.1.3.7. Eklampsi

Eklampsi, preeklampsi spektrumunda genel tonik-klonik nöbet ile karakterizedir ve acil tedavi gerektirir (66).

Akut yönetim: Havayolu-solunum-dolaşım stabilizasyonu; magnezyum sülfat yükleme (4–6 g IV) ve idame (1–2 g/saat) nöbet kontrolünde ilk tercihtir; rekürren nöbette ek doz verilebilir (66). Refrakter olguda benzodiazepin veya fenitoin ikinci basamak olarak düşünülebilir (66). Şiddetli hipertansiyon eşlik ediyorsa eşzamanlı antihipertansif tedavi uygulanır; aspirasyon, hipoglisemi, hiponatremi ayırıcı tanıda değerlendirilir (66).

Doğum: Anne stabilize edildikten sonra gebelik haftası ve maternal-fetal duruma göre doğum gerçekleştirilir; eklampsi tek başına sezaryen endikasyonu değildir ancak sıklıkla hızlandırılmış doğum gerekir (64,66).

Önleme: Şiddetli özellikli PE'de ve eklampsi öyküsünde $MgsO_4$ profilaksisi nüksü anlamlı azaltır (66).

2.1.4. Süperempoze Preeklampsi

Kronik hipertansif bir gebede, mevcut hipertansiyona ek olarak yeni ortaya çıkan proteinüri veya diğer preeklampsi bulgularının saptanması ile tanı konulan tabloyu tanımlar (12).

2.2. STOX -1 PROTEİNİ

STOX1 kanatlı heliks yapısında DNA bağlanma bölgesi içeren bir transkripsiyon faktörü olup Forkhead (FOX) ailesi proteinleriyle yapısal benzerlik göstermektedir (68). Bu protein, özellikle plasental ekstravillöz trofoblastlarda güçlü şekilde eksprese olur ve trofoblast invazyonu, proliferasyonu ve hücre adezyonu gibi gebelikte kritik süreçlerin düzenlenmesinde temel bir rol üstlenir (68).

STOX1'in hücre içi dağılımı PI3K/Akt sinyal yolu tarafından düzenlenir. Akt aracılı fosforilasyon gerçekleştiğinde protein nükleusa taşınamaz ve ubikuitinasyon yoluyla yıkılır; fosforilasyon olmadığında ise nükleusa geçerek hedef genlerin promotör bölgelerine bağlanır ve transkripsiyonel aktiviteyi düzenler (68). Bu mekanizma, trofoblast farklılaşması ve invazyonunun sağlıklı bir gebelik için gerekli dengesini belirler.

Preeklampsi ile ilişkili en çok incelenen genetik varyant STOX1 genindeki Y153H polimorfizmidir. Winged-helix bölgesinde yer alan bu polimorfizm, proteinin DNA bağlanma afinitesini değiştirir ve H alelinin CTNNA3 promotörüne daha yüksek bağlanma eğilimi göstererek α-T-katenin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (69). α-T-katenin artışı trofoblast invazyonunu azaltırken proliferatif fenotipi destekler; bu durum preeklampsinin temel patofizyolojisi olan yetersiz trofoblast invazyonu ile uyumludur (69).

Epigenetik olarak, STOX1 intron 1 bölgesindeki CpG metilasyon düzeylerinin Y153H genotipinde arttığı ve bunun gen ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir (68). Bu süreç, trofoblast hücre fonksiyonlarının zayıflamasına ve plasental yetersizliğe katkıda bulunmaktadır.

Türk popülasyonunda yapılan bir çalışmada STOX1 Y153H polimorfizminin erken başlangıçlı preeklampsi için anlamlı bir risk faktörü olduğu (OR≈1.45) bildirilmiştir (70). Bu bulgu, STOX1'in hem hastalığın ortaya çıkışında hem de preeklampsinin erken fenotiplerinin belirlenmesinde biyobelirteç potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak STOX1, trofoblast davranışının genetik ve epigenetik düzeyde düzenlenmesinde merkezi bir rol üstlenmekte ve preeklampsi patogenezine önemli katkı sağlamaktadır (71).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, prospektif kohort tasarımında planlanmış olup Mayıs 2025 – Ağustos 2025 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gerçekleştirilmiştir. Araştırma kapsamında, gebelik haftası 20–34 arasında olan, preeklampsi tanısı konmuş 45 gebe ile preeklampsi tanısı bulunmayan 45 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 90 gebe değerlendirilmiştir. Tüm katılımcılara çalışmanın amacı ve süreci hakkında detaylı bilgi verilmiş, gönüllülük esasına dayalı olarak yazılı aydınlatılmış onam formları alınmıştır.

Çalışma protokolü, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06.05.2025 tarihinde E-96317027-514.10-275172744 sayılı onay ile onaylanmış ve Helsinki Bildirgesi ile İyi Klinik Uygulamalar (GCP) esaslarına uygun olarak yürütülmüştür. (KAEK-11/30.04.2025.157) Örneklem büyüklüğü, G*Power 3.1.9.6 programı ile hesaplanmış; etki büyüklüğü 0.6, alfa değeri 0.05 ve güç 0.80 kabul edilerek her grup için 45 birey yeterli sayılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18–45 yaş aralığında olmak, 20–34. gebelik haftasında bulunmak, tekil ve komplikasyonsuz gebelik izlenimi vermek ve preeklampsi tanısının ACOG kriterlerine uygun olarak doğrulanmış olmasıdır. Dışlama kriterleri arasında; çoğul gebelik kronik hastalık varlığı (hipertansiyon, diyabetes mellitus, otoimmün hastalıklar), majör fetal anomali varlığı ve 20. gebelik haftasından önce başvuru yer almaktadır.

Katılımcılardan doğum öncesi rutin değerlendirme sırasında antikoagülansız tüplere ek olarak 3 mL venöz kan alınmış; elde edilen serum örnekleri santrifüj sonrası -80°C'de analiz edilinceye kadar saklanmıştır. Serum STOX1 düzeyleri IVDr NMR yöntemi ile analiz edilmiştir.

Veri toplama sürecinde katılımcıların demografik bilgileri, obstetrik anamnezleri ve klinik bulguları hasta dosyaları ve hastane bilgi sistemi aracılığıyla elde edilmiştir. Değerlendirilen parametreler arasında yaş, gravida, parite, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, proteinüri düzeyi, doğum haftası, doğum

ağırlığı ve laboratuvar verileri (AST, ALT, kreatinin, üre, trombosit) yer almaktadır. Kan basınçları, Avrupa Hipertansiyon Derneği kılavuzuna uygun şekilde, oturur pozisyonda ve en az 5 dakikalık istirahatten sonra ölçülmüştür.

Tüm istatistiksel analizler SPSS 24.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiş, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t-testi veya Mann-Whitney U testi; kategorik değişkenler için Ki-Kare testi uygulanmıştır. $p<0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 3. Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri ve Perinatal Sonuçları

	Preeklampsi Grubu (n=45)	**Kontrol Grubu (n=45)**	**Toplam (n=90)**	**p Değeri[1]**
Yaş (yıl)[2]	29.3 (±5.35)	28.6 (±5.14)	28.9 (±5.23)	0.509
Gravida (n)[3]	1 (1-4)	2 (1-7)	2 (1-7)	0.018
Parite (n)[3]	0 (0-3)	1 (0-4)	0 (0-4)	0.009
VKİ (kg/m²)[2]	31.3 (±5.24)	27.4 (±4.64)	29.3 (±5.29)	0.001
Ortalama arter basıncı[2]	104.07 (±9.53)	80.6 (±6.30)	92.3 (±14.26)	0.001
Doğum haftası[2]	34.1 (±2.09)	38.3 (±1.56)	36.2 (±2.80)	0.001
Doğum ağırlığı (g)[2]	1888 (±599)	3309 (±444)	2599 (±866)	0.001
APGAR 1. dk[3]	7 (2-8)	8 (7-9)	8 (2-9)	0.001
APGAR 5. dk[3]	8 (3-9)	9 (8-10)	9 (3-10)	0.001
Doğum şekli[4]				0.001
- Spontan vajinal doğum	2 (4.4%)	16 (35.6%)	18 (20%)	
- Sezaryen	43 (95.6%)	29 (65.4%)	72 (80%)	
Cinsiyet[4]				0.673
- Kız	23 (51.1%)	25 (55.6%)	48 (53.3%)	
- Erkek	22 (48.9%)	20 (44.4%)	42 (46.7%)	

Kısaltmalar: VKİ: Vücut Kitle İndeksi; GA: Gebelik haftası; C/S: Sezaryen; SVB: Spontan Vajinal Doğum.

Çalışmaya, 45 preeklampsi tanılı ve 45 normal gebelik olmak üzere toplam 90 gebe dahil edilmiştir. Katılımcıların maternal demografik özellikleri ve doğum parametreleri Tablo 3' de sunulmuştur. Preeklampsi ve kontrol gruplarında maternal yaş ve kan alımındaki gebelik haftası sırasıyla 29.3 (±5.35), 28.6 (±5.14) ve 29.7 (±0.93), 29.7 (±0.85) hafta olarak saptanmış ve bu parametreler açısından istatistiksel

anlamlılık bulunmamıştır (p=0.509, p=0.966). Ayrıca, hastaların ortalama VKİ'si sırasıyla preeklampsi grubunda 31.3 (±5.24) ve kontrol grubunda 27.4 (±4.64) olup aralarında anlamlı fark saptanmıştır (p=0.001). Literatür ile uyumlu olarak, preeklampsi grubunda obstetrik öyküler (gravida, parite) normal gebelere göre daha düşüktü (p=0.001). Ortalama arteriyel basınç preeklampsi ve kontrol gruplarında sırasıyla 104.07 (±9.53) ve 80.6 (±6.30) olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001). Ortalama doğum haftası ve doğum ağırlığı her iki grup için sırasıyla 34.1 (±2.09), 38.3 (±1.56) hafta ve 1888 (±599), 3309 (±444) gram olup her iki parametre preeklampsi grubunda anlamlı olarak daha düşüktür (p=0.001, p=0.001). Sezaryen oranları karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiş ve preeklampsi grubunda sezaryen oranı daha yüksek bulunmuştur (p=0.001). Yenidoğanların APGAR skorları da preeklampsi grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşüktü (p=0.001). Bu sonuçlar preeklampsi grubunda prematüre doğum oranının daha yüksek olmasıyla açıklanabilir.

Tablo 4. Preeklampsi ve kontrol grupları arasında laboratuvar ve fetal doppler parametrelerinin karşılaştırılması

	Preeklampsi grubu (n=45)	**Kontrol grubu (n=45)**	**Toplam (n=90)**	**p Değeri[a]**
Kan örnekleme sırasındaki GA (hafta)[c]	29.7 (±0.93)	29.7 (±0.85)	29.7 (±0.89)	0.966
UA-PI[c]	1.22 (±0.39)	0.90 (±0.19)	1.06 (±0.34)	0.001
MCA-PI[c]	1.80 (±0.18)	1.77 (±0.22)	1.79 (±0.20)	0.473
Ortalama uterin arter PI[c]	1.41 (±0.42)	0.86 (±0.11)	1.13 (±0.41)	0.001
EFW persentili[b]	6 (1-65)	47 (19-80)	33 (1-80)	0.001
Stox 1 Proteini (pmol/l)[c]	79.8 (±16.45)	63.2 (±10.82)	71.5 (±16.16)	0.001

UA-PI: umbilikal arter pulsatilite indeksi; **MCA-PI:** orta serebral arter pulsatilite indeksi; **EFW:** tahmini fetal ağırlık; **GA:** gestasyonel yaş.

Preeklampsi ve kontrol grupları arasında laboratuvar ve fetal doppler parametrelerinin karşılaştırmaları Tablo 4'de gösterilmiştir. Fetal doppler parametreleri arasında umbilikal arter ve ortalama uterin arter pulsatilite indeksleri preeklampsi grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.001,

p=0.001), buna karşılık orta serebral arter pulsatilite indeksi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (p=0.473). Uteroplasental yetersizlik oranı preeklamptik hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğundan, fetüslerin tahmini fetal ağırlıkları (EFW) preeklampsi grubunda anlamlı olarak daha düşüktü (p=0.001). Preeklamptik hastalarda ve kontrol grubundaki ortalama Stox1 protein düzeyleri sırasıyla 79.8 (±16.45) ve 63.2 (±10.82) pmol/l olarak bulundu. Stox1 düzeylerinin karşılaştırılması, çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu gösterdi (p=0.001).

Tablo 5. Obstetrik komplikasyonların varlığına göre hastaların demografik özellikleri ile laboratuvar ve fetal doppler parametreleri

	Komplike (n=36)	**Komplike Olmayan (n=9)**	**Toplam (n=45)**	**p Değeri[a]**
Yaş (yıl)[c]	28.7 (±5.51)	31.7 (±4.02)	29.3 (±5.35)	0.130
Gravida (n)[b]	1 (1–4)	2 (1–4)	1 (1–4)	0.178
Parite (n)[b]	0 (0–3)	1 (0–2)	0 (0–3)	0.169
BKİ (kg/m²)[c]	31.4 (±5.42)	30.7 (±4.66)	31.3 (±5.24)	0.717
Ortalama arter basıncı[c]	104.5 (±10.01)	102.3 (±6.30)	104.07 (±9.53)	0.538
Kan alımında GA (hafta)[c]	-	-	-	0.671
Doğum haftası[c]	33.8 (±2.07)	35.4 (±1.70)	34.1 (±2.09)	0.038
Doğum ağırlığı (g)[c]	1777 (±552)	2333 (±599)	1888 (±599)	0.011
UA-PI[c]	1.22 (±0.42)	1.19 (±0.29)	1.22 (±0.39)	0.839
MCA-PI[c]	1.80 (±0.17)	1.82 (±0.23)	1.80 (±0.18)	0.942
Ortalama uterin arter PI[c]	1.44 (±0.40)	1.28 (±0.50)	1.41 (±0.42)	0.297
Spot idrarda protein/ kreatinin oranı (mg/mg)[c]	2139 (119–13506)	717 (281–4936)	1760 (119–13506)	0.029
24 saatlik idrarda protein (mg/gün)[c]	1612 (262–10596)	577 (315–4353)	1210 (262–10596)	0.031
Stox-1 Proteini (pmol/l)[c]	81.2 (±16.61)	74.5 (±16.97)	79.9 (±16.70)	0.287
APGAR 1. dakika[b]	7 (2–8)	7 (2–8)	7 (2–8)	0.847
APGAR 5. dakika[b]	8 (5–9)	8 (3–9)	8 (3–9)	0.853
Doğum şekli[d]				0.004
- SVB	0 (0%)	2 (23%)	2 (5%)	
- C/S	36 (100%)	7 (77%)	43 (95%)	
Cinsiyet[d]				0.284
- Kız	20 (56%)	3 (33%)	23 (51%)	
- Erkek	15 (44%)	6 (67%)	22 (49%)	

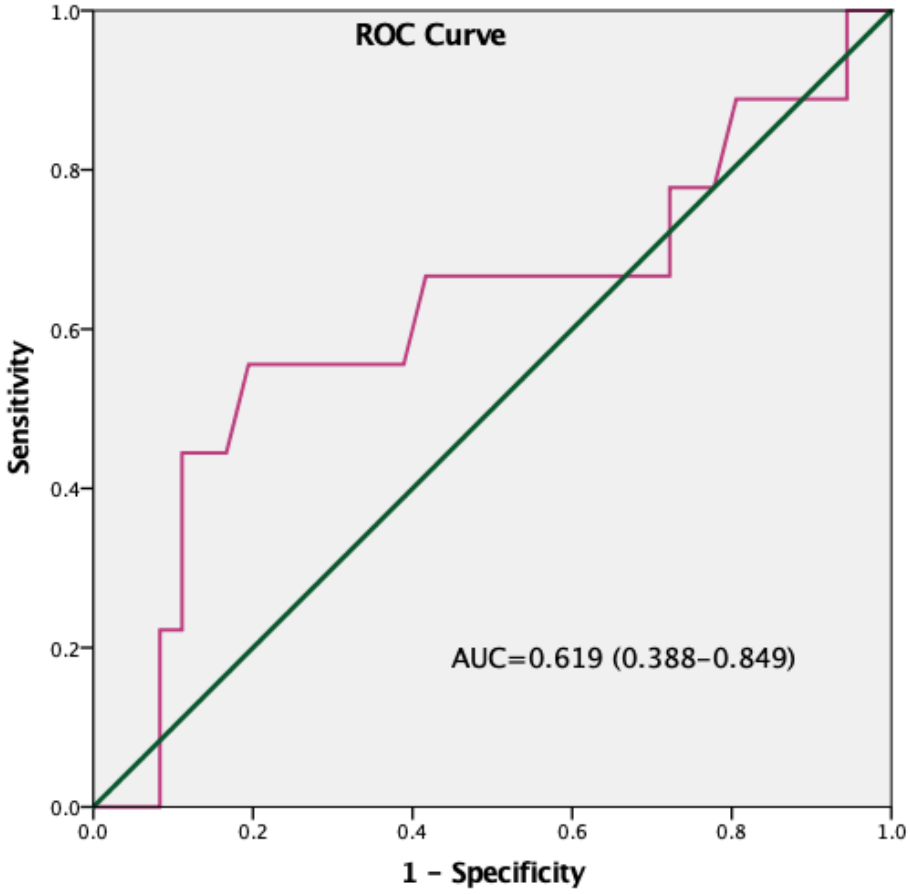
Erken başlangıçlı preeklampsi tanısı alan hastalar, fetal distres, plasental abrupsiyon, şiddetli preeklampsi, HELLP ve eklampsi gibi advers perinatal sonuçların varlığına göre komplike ve komplike olmayan iki gruba ayrılmıştır. Bu hastaların demografik, laboratuvar ve fetal doppler parametreleri Tablo 5'te sunulmuştur. Anneye ait Stox-1 protein düzeyleri komplike grupta daha yüksek olmasına rağmen (81.2±16.61 pmol/l, 74.5±16.97 pmol/l), bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.287). Literatürle uyumlu şekilde, spot idrarda protein/kreatinin oranı ve 24 saatlik idrarda protein düzeyleri komplike grupta daha yüksek bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.029, p=0.031). Fetal doppler parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). Komplike grupta doğum haftası (p=0.038) ve doğum ağırlığı (p=0.011) daha düşük olup, preterm doğum oranının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Yenidoğanların Apgar skorları açısından ise iki grup arasında fark saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo 6. Preeklampsi tanısı alan hastalarda maternal Stox-1 protein düzeyleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyon analizleri

Parametre	r	p
Doğum haftası (GA at delivery)	-0.114	0.455
Doğum ağırlığı (Birth weight)	-0.063	0.681
Ortalama arter basıncı (MAP)	0.228	0.131
24 saatlik idrarda protein (mg/gün)	0.217	0.153
Spot idrar protein kreatinin oranı	0.164	0.283
1. dakika APGAR	-0.113	0.460
5. dakika APGAR	-0.182	0.232

Preeklampsi grubunda maternal doğum sonuçları, idrarda protein parametreleri ve Stox-1 protein düzeyleri arasındaki korelasyon analizleri Tablo 6'da sunulmuştur. Maternal Stox-1 düzeyleri ile beden kitle indeksi, doğum haftası, ortalama arter basıncı, spot idrar protein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda protein düzeyi, doğum

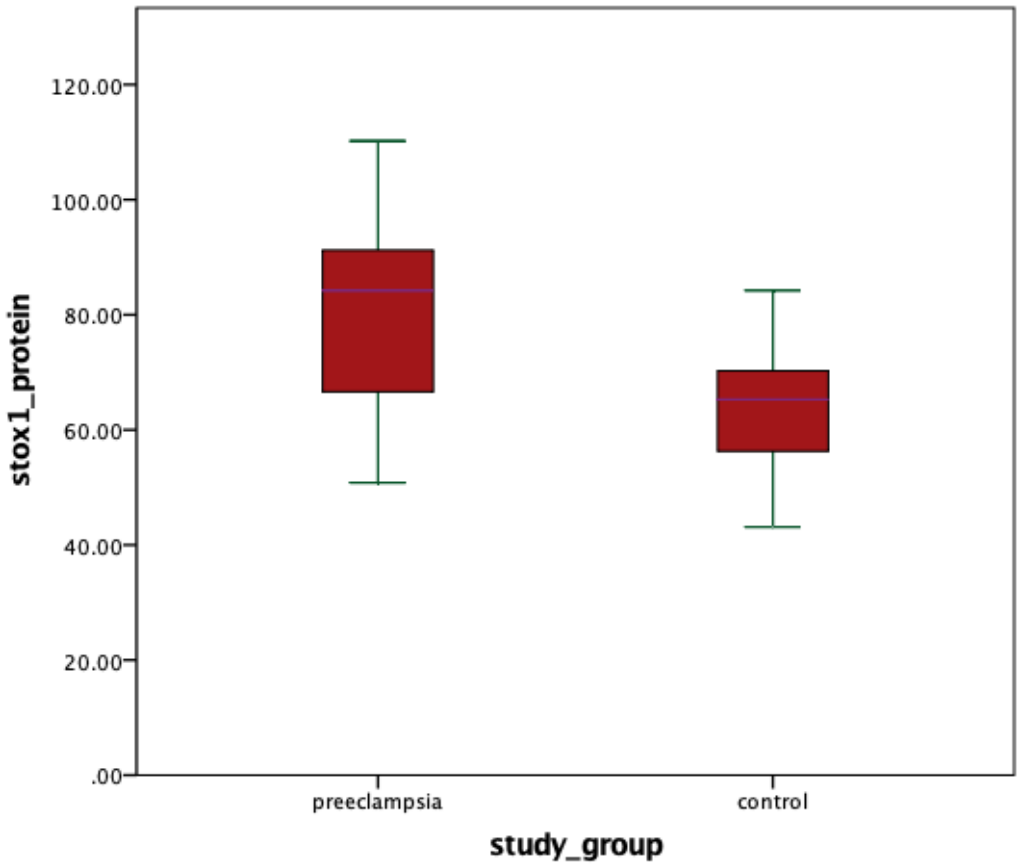
ağırlığı ve yenidoğan Apgar skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (p> 0.005).



Şekil 4. Preeklampsi tanısı almış hastalarda maternal Stox-1 protein düzeylerinin obstetrik komplikasyonları öngörmedeki gücünü değerlendiren ROC eğrisi analizi

AUC: eğri altı alan.

Maternal Stox-1 protein düzeylerinin erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında obstetrik komplikasyonları öngörme gücünü değerlendiren ROC analizi sonucunda ayırt edici bir yetkinlik elde edilememiştir (AUC= 0.619; %95 GA, 0.318–0.849). En yüksek Youden indeksi (0.36) ile uyumlu optimal eşik değeri >89.75 pmol/l olarak saptanmış olup, bu değerde duyarlılık %55, özgüllük ise %81 olarak bulunmuştur.



Şekil 5. Preeklampsi ve kontrol gruplarında maternal Stox-1 protein düzeylerinin boxplot dağılımı

Maternal Stox-1 protein düzeyleri preeklampsi grubunda (79.8±16.45 pmol/l), kontrol grubuna göre (63.2±10.82 pmol/l) anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (p=0.001).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada erken başlangıçlı preeklampsi tanısı alan gebe grubunda maternal serum STOX1 protein düzeylerinin sağlıklı gebelere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, literatürde STOX1'in preeklampsi patogeneziyle ilişkisinin vurgulandığı verilerle uyumludur. STOX1, 2005 yılında erken başlangıç ve intrauterin büyüme geriliği ile komplike preeklampsi vakalarında genetik duyarlılık geni olarak tanımlanmıştır. Van Dijk ve ark. STOX1 Y153H varyantının trofoblast invazyonunu α-T-katenin ekspresyonundaki artışla baskılayarak plasental disfonksiyona yol açtığını göstermiştir (72). Ayrıca, STOX1'in insan kökenli aşırı eksprese edildiği transgenik fare modelleri, gebelikte hipertansiyon, proteinüri ve fetal gelişim geriliği gibi preeklampsi benzeri bulguları yeniden üreterek STOX1'in rolünü desteklemiştir (72). Çalışmamızda saptanan yüksek maternal STOX1 düzeyi, bu patofizyolojik mekanizmaları yansıtan biyomoleküler bozuklukları düşündürebilir. Bununla birlikte, çalışmamız genetik analiz içermediği için yüksek protein düzeylerinin doğrudan Y153H gibi bir varyanta mı yoksa hastalığı körükleyen başka faktörlere mi bağlı olduğu kesin olarak belirlenememiştir. Örneğin, Pinarbaşı ve ark. (2020) erken başlangıç preeklampsi olan Türkiye kohortunda Y153H heterozigotluğunun hastalık riskini artırdığını rapor etmiş, bunu %78 hasta oranıyla istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur (73). Öte yandan, Kivinen ve ark. (2007) gibi bazı büyük çalışmalarda STOX1 Y153H ile preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki elde edilememiştir (74). Bu tutarsızlıklar, preeklampsinin heterojen klinik yapısı ve etnik farklılıkların genetik yatkınlıktaki rolüne işaret etmektedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada da, erken başlangıç preeklampsi plasentasında STOX1 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (75). Bu bulgu, bizde gözlenen yüksek maternal serum düzeyleriyle tutarlı bir mekanizma önermektedir; ancak plasental ekspresyon ile maternal serum arasındaki ilişki doğrudan incelenmediğinden, bu konuda kesin sonuca ulaşabilmek için ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın önemli sorularından biri, maternal STOX1 düzeylerinin preeklampsi seyrini öngörebilecek bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğidir. ROC analizimizde, STOX1'in obstetrik komplikasyonlar açısından ayırıcı tanısal gücü düşük bulundu (AUC=0.619). Elde edilen kesim değeri (>89.75 pmol/L) için

duyarlılık %55, özgüllük %81 olarak bulundu. Bu değerler, tek başına STOX1'in yüksek prognostik değer sağlamakta sınırlı olduğunu göstermektedir. Örneğin sFlt-1/PlGF oranı gibi diğer biyobelirteçlerin kullanıldığı çalışmalarda genellikle daha yüksek AUC'lar rapor edilmiştir. Bu sonuç, STOX1 protein düzeyinin tek başına preeklampsi komplikasyonlarını öngörmek için yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir. Ancak unutmamak gerekir ki, literatürde henüz maternal serum STOX1 protein düzeylerini inceleyen başka bir çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla bizim verimiz, STOX1'ün tek başına güçlü bir tanı-aracı olmaktan ziyade, belki diğer biyobelirteçlerle kombine edildiğinde veya farklı zaman noktalarında değerlendirilerek kullanılması gereken bir aday olduğunu işaret edebilir.

Bu çalışmanın güçlü yanlarından biri, erken başlangıçlı preeklampsi hastalarını homojen bir grup olarak ele almasıdır. Örneklem büyüklüğü baştan yapılan güç analizi ile hesaplanmış (toplam 90 hasta) ve Cohen'in d etkisinin orta-üst düzeyde (0.70) olduğu belirtilmiştir. Böylece çalışmanın yeterli istatistiksel güce sahip olması sağlanmıştır. Ayrıca hasta ve kontrol grupları yaş ve kan alma haftası gibi demografik parametreler açısından benzer seçilmiş, olası karıştırıcı faktörler kontrol edilmeye çalışılmıştır. Çalışmada obstetrik geçmiş, Doppler ultrason parametreleri ve neonatal sonuçlar gibi çoklu klinik parametreler de analiz edilmiş, bu da elde edilen biyokimyasal bulguların klinik sonuçlarla ilişkilendirilebilmesini sağlamıştır.

Preeklampsi gelişen gebelerde spiral arterlerde yetersiz dönüşüm sonucu uterin arter Doppler ölçümlerinde direncin yükseldiği, erken diyastolik çentik varlığının ve yüksek PI değerlerinin sık gözlendiği bilinmektedir (76). Bizim sonucumuz literatürle uyumludur. Benzer şekilde, plasental yetersizlik durumunda fetoplasental dolaşımda da artmış direnç görülür; umblikal arter Doppler incelemelerinde preeklampsi ve eşlik eden fetal büyümek kısıtlılığında PI değerleri normal gebeliklere göre yüksektir (76).

Preeklampsi tanılı olguların tahmini fetal ağırlığı (EFW) kontrol grubuna göre daha düşüktür. Bu durum, preeklampsiye sıklıkla eşlik eden intrauterin büyüme kısıtlılığını yansıtmaktadır. Literatürde preeklampsili gebelerin normotansif gebelere oranla düşük doğum ağırlıklı (<2500 g) veya gebelik yaşına göre küçük (SGA) bebek doğurma ihtimalinin artığı bildirilmektedir (77). Bizim çalışmamızda da preeklampsi grubundaki yenidoğanların doğum ağırlığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede

düşüktü. Ortalama doğum haftası da daha erken saptanmıştı. Bu, ciddi preeklampsi vakalarında erken doğum gerekliliği ile ilişkili olup literatürle uyumludur (78).

Ancak çalışmanın bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Çalışma tek merkezli ve kesitsel olarak tasarlandığından genelleştirilebilirlik sınırlı olabilir. Preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre ortalama beden kitle indeksi (BMI) anlamlı şekilde yüksekti; yüksek BMI preeklampsiyle ilişkilendirilse de, serum STOX1 düzeyleri ile BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Buna karşın, BMI farkının STOX1 düzeyini başka yollarla etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer bir sınırlılık, sadece maternal serum STOX1 protein seviyelerinin ölçülmüş olması ve genetik ya da plasental ekspresyon analizlerinin yapılmamış olmasıdır. Son olarak, çalışmada sadece erken başlangıç preeklampsi ele alındığı için elde edilen bulguların geç başlangıç vakalarında geçerli olup olmadığı da ayrı araştırma gerektirmektedir.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda, preeklampsi araştırmalarında STOX1'in rolünü daha iyi anlamak ve klinik uygulamaya dönüştürebilmek için daha geniş hasta grupları ve çok merkezli kohortlar kullanılarak STOX1 protein düzeylerinin doğrulanması önemlidir. Erken ve geç başlangıç preeklampsi olguları ayrı gruplar halinde karşılaştırılabilir. Gebeliğin farklı trimesterlerinde seri olarak alınan kan örnekleri ile STOX1 dinamikleri izlenebilir. Serum STOX1'ün diğer öngörücü biyobelirteçlerle (sFlt-1, PlGF, sEng vb.) kombinasyon halinde prognostik değeri araştırılabilir. Plasental doku örnekleri kullanılarak STOX1 mRNA ve protein ekspresyonu ölçümleri yapılmalı, ebeveyn ve fetüs genotip verileri ile ilişkilendirilmelidir. Ayrıca, STOX1'in trofoblast fonksiyonları üzerindeki etkileri hücre kültürü ve hayvan modellerinde mekanistik olarak incelenebilir. Genetik çalışmalarda, Y153H gibi kodlayıcı ve promotör bölgesi polimorfizmlerinin STOX1 ekspresyon düzeyleri ile ilişkisinin aydınlatılması, hastalığın gen-çevre etkileşimlerini anlamamıza katkı sağlayabilir. Bu öneriler, STOX1'in preeklampsi öngörüsündeki rolünü netleştirmeye ve hastalığın yönetiminde yeni stratejilerin geliştirilmesine olanak tanıyacaktır.

6. SONUÇ

Bu çalışma, erken başlangıçlı preeklampsi tanılı gebelerde maternal serum STOX1 protein düzeylerini değerlendirerek bu biyobelirtecin hastalığın tanısal ve prognostik potansiyelini ortaya koymayı amaçlamıştır. Elde edilen bulgular, STOX1 düzeylerinin preeklamptik olgularda sağlıklı gebelere kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermiştir. Bu durum, STOX1'in trofoblast invazyonu ve plasental gelişim sürecindeki rolüne dair mevcut biyolojik hipotezleri desteklemektedir. Ayrıca fetal doppler ölçümlerinde, uterin ve umbilikal arter pulsatilite indekslerinin yüksek saptanması, uteroplasental perfüzyonun bozulduğunu ve bu durumun fetal büyüme parametreleri üzerinde olumsuz etkiler yarattığını göstermiştir. Gerçekten de preeklampsi grubunda daha düşük doğum haftası ve doğum ağırlığına rastlanmış, bu da intrauterin büyüme kısıtlılığı ve erken doğum gibi olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.

Alt grup analizleri, preeklampsi sırasında komplikasyon gelişen hastalarda doğum haftası ve doğum ağırlığının daha düşük, proteinüri seviyelerinin ise daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu veriler, hastalığın şiddetiyle biyobelirteç düzeyleri arasındaki potansiyel ilişkiyi düşündürse de, STOX1 düzeylerinde komplikasyon gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. ROC analizi sonuçları da, STOX1'in komplikasyon öngörüsü açısından düşük bir ayırt edici güce sahip olduğunu göstermiştir. Bu bulgular ışığında, STOX1'in preeklampsi tanısında yardımcı bir biyobelirteç olabileceği, ancak tek başına klinik kullanım için yeterli prognostik doğruluğa ulaşmadığı sonucuna varılmıştır.

Genel olarak çalışmamız, STOX1'in preeklampsi ile ilişkili biyolojik süreçlerde önemli bir yer tutabileceğini, ancak tanı ve özellikle prognoz belirlemede sınırlı bir değere sahip olduğunu ortaya koymuştur. Gelecekte yapılacak daha büyük örneklemli ve çok merkezli çalışmalar, bu biyobelirtecin klinik anlamını daha net bir şekilde ortaya koyabilecek ve farklı biyobelirteçlerle kombine kullanımı değerlendirilerek daha etkili tarama ve izlem stratejileri geliştirilebilecektir. Bu bağlamda STOX1, preeklampsinin anlaşılması ve biyolojik temellerinin aydınlatılması açısından değerli olmakla birlikte, klinik pratikteki yeri henüz tam olarak tanımlanamamıştır.

7. KAYNAKÇA

1. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol. Mayıs 2009;200(5):481.e1-7.

2. Redman CWG, Sargent IL. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. Placenta. Mart 2009;30 Suppl A:S38-42.

3. van Dijk M, Mulders J, Poutsma A, Könst AAM, Lachmeijer AMA, Dekker GA, vd. Maternal segregation of the Dutch preeclampsia locus at 10q22 with a new member of the winged helix gene family. Nat Genet. Mayıs 2005;37(5):514-9.

4. Chen Y, Huang L, Zhang J, Guo N. Serum sFlt-1/PlGF ratio combined with ANXA2 correlates with adverse pregnancy outcomes in women with suspected preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. Aralık 2025;38(1):2506008.

5. Xiao R, Sorensen TK, Williams MA, Luthy DA. Influence of pre-eclampsia on fetal growth. J Matern Fetal Neonatal Med. Mart 2003;13(3):157-62.

6. Nakimuli A, Starling JE, Nakubulwa S, Namagembe I, Sekikubo M, Nakabembe E, vd. Relative impact of pre-eclampsia on birth weight in a low resource setting: A prospective cohort study. Pregnancy Hypertens. Temmuz 2020;21:1-6.

7. Ridding G, Schluter PJ, Hyett JA, McLennan AC. Uterine artery pulsatility index assessment at 11-13 weeks' gestation. Fetal Diagn Ther. 2014;36(4):299-304.

8. Synthesis of evidence for managing hypertensive disorders of pregnancy in low middle-income countries: a scoping review | BMC Pregnancy and Childbirth | Full Text [İnternet]. [a.yer 12 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-024-06796-2

9. Many pregnancy-related complications going undetected and untreated – WHO [Internet]. [a.yer 12 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://www.who.int/news/item/08-03-2025-many-pregnancy-related-complications-going-undetected-and-untreated--who

10. Bokuda K, Ichihara A. Preeclampsia up to date—what's going on? Hypertension Research. 2023;46(8):1900-7.

11. Mammaro A, Carrara S, Cavaliere A, Ermito S, Dinatale A, Pappalardo EM, vd. Hypertensive disorders of pregnancy. Journal of Prenatal Medicine. 2009;3(1):1-5.

12. Wikipedia. Wikipedia, The Free Encyclopedia. 2025. Hypertensive disease of pregnancy. Erişim adresi: https://en.wikipedia.org/wiki/Hypertensive_disease_of_pregnancy

13. Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. American Family Physician. 2008;78(1):93-100.

14. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, vd. Pre-eclampsia. Nat Rev Dis Primers. 16 Şubat 2023;9(1):8.

15. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J. The CHIPS Randomized Controlled Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): Is Severe Hypertension Just an Elevated Blood Pressure? Hypertension. 2016;68:1153-9.

16. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstetrics & Gynecology. 2020;135(6):e237-60.

17. Elawad T, Scott G, Bone JN, Elwell H, Escalona Lopez C, Filippi V, vd. Risk factors for pre-eclampsia in clinical practice guidelines: comparison with the evidence. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2024;131(1):46-62.

18. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2013;209(6):544.e1-544.e12.

19. Doridot L. STOX1: Key Player in Trophoblast Dysfunction Underlying Early Onset Preeclampsia with Growth Retardation. Placenta. 2024;155:1-8.

20. Yalçın M. STOX1 Gene Y153H Polymorphism is associated with Early-Onset Preeclampsia in Turkish Population. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2023;49(2):340-9.

21. Hofmeyr GJ. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018;(10):CD001059.

22. Roberts JM, Hubel CA. The pathophysiology of preeclampsia. Hypertension. 2022;79(6):1293-303.

23. Brosens I. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. Placenta. 2019;85:1-8.

24. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental hypoxia and preeclampsia. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2021;224(3):204-16.

25. Lim KH, Karumanchi SA. Angiogenic imbalance in preeclampsia. Clinical Science. 2022;136(11):821-38.

26. Salafia CM. Placental pathology in preeclampsia. Reproductive Sciences. 2020;27(3):889-98.

27. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. Semin Nephrol. 2011;31(1):33-46.

28. Weatherbee BAT, Cui T, Zernicka-Goetz M. Modeling human embryo development with embryonic and extra-embryonic stem cells. Dev Biol. Haziran 2021;474:91-9.

29. Tyler B, Walford H, Tamblyn J, Keay SD, Mavrelos D, Yasmin E, vd. Interventions to optimize embryo transfer in women undergoing assisted conception: a comprehensive systematic review and meta-analyses. Hum Reprod Update. 30 Haziran 2022;28(4):480-500.

30. Mayo Clinic [Internet]. [a.yer 20 Kasım 2025]. Treatment with low doses of polyclonal immunoglobulin improves B cell function during immune reconstitution in a murine model. Erişim adresi: https://mayoclinic.elsevierpure.com/en/publications/treatment-with-low-doses-of-polyclonal-immunoglobulin-improves-b-/fingerprints/

31. Fan X, Yang Y, Wen Q, Li Y, Meng F, Liao J, vd. CD19 and intraglandular CD163-positivity as prognostic indicators of pregnancy outcome in CD138-negative women with a previous fresh-embryo-transfer failure. J Reprod Immunol. Eylül 2021;147:103362.

32. Ga D, Bm S. Low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation: rationale, mechanisms, and clinical trials. American journal of obstetrics and gynecology [Internet]. Ocak 1993 [a.yer 20 Kasım 2025];168(1 Pt 1). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8420330/

33. Zhu X, Li K, Liu G, Wu R, Zhang Y, Wang S, vd. Microbial metabolite butyrate promotes anti-PD-1 antitumor efficacy by modulating T cell receptor signaling of cytotoxic CD8 T cell. Gut Microbes. 15(2):2249143.

34. Al-Makki A, DiPette D, Whelton PK, Murad MH, Mustafa RA, Acharya S, vd. Hypertension Pharmacological Treatment in Adults: A World Health Organization Guideline Executive Summary. Hypertension. Ocak 2022;79(1):293-301.

35. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and endothelial dysfunction in preeclampsia. N Engl J Med. 2006;355:992-1005.

36. Ramirez Zegarra R, Ghi T, Lees C. Does the use of angiogenic biomarkers for the management of preeclampsia and fetal growth restriction improve outcomes?: Challenging the current status quo. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 01 Eylül 2024;300:268-77.

37. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, vd. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. N Engl J Med. 07 Ocak 2016;374(1):13-22.

38. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, vd. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. 2022;27:148-69.

39. Redman CWG, Sargent IL: Placental debris, oxidative stress and pre-eclampsia. Placenta 21: 597-602 | Request PDF [İnternet]. [a.yer 01 Aralık 2025]. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/12336281_Redman_CWG_Sargent_IL_Placental_debris_oxidative_stress_and_pre-eclampsia_Placenta_21_597-602

40. Zhou D, Yang S, Wu J, Li Y, Jin H, Luo Y, vd. Mitochondrial Transfer in the Neurovascular Unit, Not Only for Energy Rescue: A Systematic Review. Aging Dis. 16 Temmuz 2024;16(4):2008-35.

41. Myatt L, Roberts JM. Preeclampsia: Syndrome or Disease? Curr Hypertens Rep. Kasım 2015;17(11):83.

42. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. Circ Res. 29 Mart 2019;124(7):1094-112.

43. Hegele RA. Apolipoprotein C-III inhibition to lower triglycerides: one ring to rule them all? Eur Heart J. 06 Nisan 2022;43(14):1413-5.

44. Brown MC, Best KE, Pearce MS. Cardiovascular disease risk in women with preeclampsia: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013;347:f6390.

45. Early development of HELLP syndrome: A case report | Request PDF [İnternet]. [a.yer 01 Aralık 2025]. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/333540511_Early_development_of_HELLP_syndrome_A_case_report

46. Sibai, B.M. (1996) Drug therapy Treatment of hypertension in pregnant women. New England Journal of Medicine, 335, 1-10. - References - Scientific Research Publishing [İnternet]. [a.yer 01 Aralık 2025]. Erişim adresi: https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=551109

47. Fini E, Argento FR, Borghi S, Giurranna E, Nencini F, Cirillo M, vd. Fibrinogen Structural Changes and Their Potential Role in Endometriosis-Related Thrombosis. Antioxidants (Basel). 27 Kasım 2024;13(12):1456.

48. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases - Kidney International [İnternet]. [a.yer 20 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(21)00562-7/fulltext

49. Yeramilli V, Cheddadi R, Shah J, Brawner K, Martin C. A Review of the Impact of Maternal Prenatal Stress on Offspring Microbiota and Metabolites. Metabolites. 09 Nisan 2023;13(4):535.

50. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. Am J Obstet Gynecol. Ağustos 1996;175(2):460-4.

51. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. AJNR Am J Neuroradiol. Haziran 2008;29(6):1036-42.

52. Garovic VD, Dechend R, Karumanchi SA, McMurtry Baird S, Easterling T, Magee LA, vd. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy. Hypertension. Şubat 2022;79(2):e21-41.

53. Whitaker EE, Johnson AC, Tremble SM, McGinn C, DeLance N, Cipolla MJ. Cerebral Blood Flow Autoregulation in Offspring From Experimentally Preeclamptic Rats and the Effect of Age. Front Physiol. 2022;13:924908.

54. Burton GJ, Jauniaux E, Moffett A. Formation of the placental membranes and pathophysiological origin of associated great obstetrical syndromes. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Aralık 2025;233(6):517-29.

55. Controversies in the management of twin pregnancy - Khalil - 2021 - Ultrasound in Obstetrics & Gynecology - Wiley Online Library [İnternet]. [a.yer 20 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.22181

56. Prediction of adverse maternal and perinatal outcomes associated with pre-eclampsia and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis - eClinicalMedicine [İnternet]. [a.yer 01 Aralık 2025]. Erişim adresi: https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(24)00440-1/fulltext

57. O'Gorman N, Wright D, Rolnik DL. First-trimester combined screening and aspirin to prevent preterm pre-eclampsia. New England Journal of Medicine. 2017;377(7):613-22.

58. Brown MA, Magee LA, Kenny LC. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. Pregnancy Hypertension. 2022;27:148-69.

59. Rolnik DL, Wright D, Poon LC. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia (ASPRE trial). New England Journal of Medicine. 2017;377:613-22.

60. U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of preeclampsia: recommendation statement. Journal of the American Medical Association. 2021;326(12):1186-91.

61. World Health Organization. Calcium supplementation during pregnancy for prevention of pre-eclampsia and its complications. WHO Recommendations. 2018;

62. Thangaratinam S, Rogozinska E, Jolly K. Effects of lifestyle interventions in pregnancy on maternal weight and pregnancy outcomes. BMJ. 2012;344:e2088.

63. Roberge S, Demers S, Nicolaides KH. Prevention of preeclampsia with low-molecular-weight heparin: a systematic review and meta-analysis. American Journal of Perinatology. 2016;33(12):1216-24.

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

65. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Seminars in Perinatology. 2009;33(3):130-7.

66. The Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Magpie Trial. Lancet. 2002;359(9315):1877-90.

67. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild preeclampsia at term (HYPITAT trial). Lancet. 2009;374(9694):979-88.

68. Van Dijk M, Oudejans C. STOX1: Key player in trophoblast dysfunction underlying early onset preeclampsia with growth retardation. Journal of Pregnancy. 2011;2011:521826.

69. Van Dijk M, Van Bezu J, Van Abel D. The STOX1 genotype associated with pre-eclampsia leads to a reduction of trophoblast invasion by α-T-catenin upregulation. Human Molecular Genetics. 2010;19(13):2658-67.

70. Keles E, Çetin Ö, Cömertpay G. STOX1 Gene Y153H Polymorphism is associated with Early-Onset Preeclampsia in Turkish Population. Balkan Journal of Medical Genetics. 2020;23(2):37-42.

71. Vaiman D, Miralles F. Targeting STOX1 in the therapy of preeclampsia. Expert Opinion on Therapeutic Targets. 2016;20(12):1433-43.

72. van Dijk M, Oudejans CBM. STOX1: Key Player in Trophoblast Dysfunction Underlying Early Onset Preeclampsia with Growth Retardation. J Pregnancy. 2011;2011:521826.

73. Pinarbasi E, Cekin N, Bildirici AE, Akin S, Yanik A. STOX1 gene Y153H polymorphism is associated with early-onset preeclampsia in Turkish population. Gene. 05 Eylül 2020;754:144894.

74. Kivinen K, Peterson H, Hiltunen L, Laivuori H, Heino S, Tiala I, vd. Evaluation of STOX1 as a preeclampsia candidate gene in a population-wide sample. Eur J Hum Genet. Nisan 2007;15(4):494-7.

75. Zhao YM, Duan YC, Zhu JL, Ding HY, Shan Y, Zhu ZP. [Correlation between the expression of STOX1 in placenta of patients with early onset preeclampsia]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 04 Haziran 2019;99(21):1664-8.

76. Panda S, Jante V, Das A, Shullai W, Sharma N, Basu R, vd. Unveiling Preeclampsia Prognosis: Uterine Artery Doppler Indices in Low-Risk Pregnancies. Cureus. 15(9):e46060.

77. Xiao R, Sorensen TK, Williams MA, Luthy DA. Influence of pre-eclampsia on fetal growth. J Matern Fetal Neonatal Med. Mart 2003;13(3):157-62.

78. Nakimuli A, Starling JE, Nakubulwa S, Namagembe I, Sekikubo M, Nakabembe E, vd. Relative impact of pre-eclampsia on birth weight in a low resource setting: A prospective cohort study. Pregnancy Hypertens. Temmuz 2020;21:1-6.