T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,

ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREEKLAMPSİ TANILI GEBELERDE MATERNAL SUBFATİN/METRNL DÜZEYİNİN İNCELENMESİ

Dr. Merve AKIN MORAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2021

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,

ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREEKLAMPSİ TANILI GEBELERDE MATERNAL SUBFATİN/METRNL DÜZEYİNİN İNCELENMESİ

Dr. Merve AKIN MORAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Burak Karadağ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA/2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR ii
TABLO LİSTESİ iii
ŞEKİL LİSTESİ iv
ÖZET v
ABSTRACT vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 Gebelikte Hipertansif Hastalıklar 3
2.1.1 Gestasyonel hipertansiyon 3
2.1.2 Kronik hipertansiyon 4
2.1.3 Süperempoze preeklampsi 4
2.1.4 Preeklampsi ve eklampsi 5
2.2 Preeklampsi Tanısı 5
2.3 Preeklampsi İnsidansı 6
2.4 Preeklampsi Risk Faktörleri 7
2.5 Preeklampsi Etiyopatogenezi 8
2.5.1 Anormal plasentasyon 9
2.5.2 İmmünolojik faktörler 10
2.5.3 Genetik faktörler 14
2.5.4 Çevresel faktörler 15
2.5.5 Endotel hücre aktivasyonu 15
2.6 Preeklampsi Patofizyolojisi 17
2.6.1 Kardiyovasküler sistem 17
2.6.2 Koagülasyon sistemi 18
2.6.3 Böbrekler 18
2.6.4 Karaciğer 19
2.6.5 Beyin 19
2.6.6 Endokrin sistem 20
2.6.7 Fetüs 20
2.7 Preeklampsi Yönetimi 20
2.7.1 Şiddetli Olmayan Preeklampside Yönetim 21
2.7.2 Şiddetli preeklampside yönetim 22
2.8 Preeklampside Uzun Dönem Sonuçlar 25

2.9 Preeklampsiyi Önleme 25
2.10 Preeklampsiyi Öngörme 26
2.11 Subfatin/Metrnl 27
3.GEREÇ VE YÖNTEM 30
3.1 Hasta Seçimi 30
3.2 Örneklerin Toplanması 31
3.3 Serum Subfatin/Metrnl ölçümü 31
3.4 İstatistiksel Analiz 32
4.BULGULAR 33
5.TARTIŞMA 38
6.SONUÇ 40
7.KAYNAKLAR 41
8.ÖZGEÇMİŞ 50
I- Bireysel Bilgiler 50
II- Eğitimi: 50
III-- Mesleki Deneyimi: 50
9.EKLER 51
EK 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu 51
EK 2. Hasta Takip Formu 52

TEŞEKKÜR

Başta Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu olmak üzere, hekimlik ilmini ve inceliklerini öğrenmeye başladığım yuvam İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi hocalarıma, bu yolda yanımda olan başta Dr. Özge Burçin Topcu ve canım arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, tez danışmanlarım Doç. Dr. Burak Karadağ'a ve Doç. Dr. Onur Erol'a, başasistan hocalarıma, eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Aysel Uysal'a,

Asistanlığımın ilk iki yılında eğitim aldığım SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı hocalarıma,

Mesleğimde en çok feyz aldığım, bilgisini, desteğini ve sevgisini her zaman hissettiren canım ablam, hocam Doç. Dr. Berna Aslan Çetin'e,

Yaşamım ve işimde her zorlandığımda yanımda olan, yüzümü güldüren canım dostlarım Dr. Kübra Yazkan Erdoğan, Dr. Hümeyra Demirkıran, Dr. Merve Güngör ve Dr. Serpil Akyüz'e ve birlikte çalıştığım bütün asistan doktor arkadaşlarıma,

Beni sevgiyle, ilgiyle ve büyük özveriyle büyüten biricik anneme ve babama, hayatta varlığını en çok istediğim ve varlığına hiçbir şeyi değişmeyeceğim canım kardeşime,

Son olarak hayattaki son şansımı onunla kullanmaktan övündüğüm canım eşim Dr. Melih Moran'a ve çok değerli ailesine teşekkürü borç bilirim.

Dr. Merve Akın Moran

KISALTMALAR

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologist

ALT: Alanin transferaz

AST: Aspartat transferaz

EVT: Ekstravillöz trofoblast

HELLP: Hemolysis, elevated liver enzmymes, low platelet

HLA: Human leucocyte antigen

IFN-γ: İnterferon gama

IL: İnterlökin

LDH: Laktat dehidrogenaz

Metrnl: Meteorin like

MHC: Major histocompatibility complex

NK: Natural killer

PGF: Plasental growth factor

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

sFlt-1: Soluble fm-like tyrosine kinase-1

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

TNF-α: Tümör nekroz faktörü-alfa

TGF-β: Transforming growth factor-beta

TİT: Tam idrar tetkiki

USG: Ultrasonografi

VEGF: Vascular endothelial growth factor

TABLO LİSTESİ

Tablo 1- Preeklampside çalışılan aday genler

Tablo 2- Preeklampsi ve sağlıklı gebe gruplarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1- Anormal trofoblast invazyonu

Şekil 2- Makrofaj polarizasyonu

Şekil 3- Zayıf plasentasyon, endotelyal disfonksiyon ve inflamatuar cevap ile Th1 tip immünite ilişkisi

Şekil 4- Preeklampsi patogenezi

ÖZET

Amaç: Preeklampsi tanılı gebeler ile sağlıklı gebelerde maternal kanda subfatin/Metrnl düzeyinin karşılaştırılmasıyla, preeklampsi etiyopatogenezinde subfatinin rolünü araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran preeklampsi tanısı alan, ek hastalığı bulunmayan, antihipertansif tedavi almayan, 20. gebelik haftası üzerindeki 47 tekil gebe ve sağlıklı gebeliği bulunan 43 gebe çalışmaya dahil edildi. Hastalardan alınan periferik venöz kandan ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiyle subfatin/Metrnl düzeyleri çalışıldı. Hastaların demografik bilgileri, gebelik haftaları, kan basınçları, laboratuar bulguları, fetal biyometri ve Doppler bulguları, doğum şekilleri ve yenidoğanların APGAR skorları, doğum ağırlıkları, yoğun bakım ihtiyaçları ve yatış endikasyonları kaydedildi. Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v25.0 istatistik paket programında yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

Bulgular: Preeklampsi grubunda maternal serumda subfatin/Metrnl düzeyi 5,5±3,8 ng/mL kontrol grubunda ise 5,4±4 ng/mL olarak bulundu (p=0,577). Preeklampsi grubunda vücut kitle indeksi ortalama 33,6±5,5 kg/m^2, kontrol grubunda 29,3±4,7 kg/m^2 olarak bulundu (p=0,001). Preeklampsi grubunda IUGR (intrauterin gelişme geriliği) tanılı fetüs sayısı 17(%36,2) iken kontrol grubunda IUGR tanılı fetüs yoktu (p=0,001). Doğumda ortalama gebelik haftası preeklampsi grubunda 36,1±3,1 hafta, kontrol grubunda 38,8±0,9 hafta bulundu (p=0,001). Preeklampsi grubunda bebeklerin ortalama doğum kilosu 2517±951g iken kontrol grubunda 3368±368g idi (p=0,001).

Sonuç: Çalışmamızda, preeklamptik gebeler ve sağlıklı gebeler arasında subfatin/Metrnl düzeyinde anlamlı farklılık görülmemiştir. Bununla birlikte daha geniş hasta gruplarını içeren prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Subfatin/Metrnl, preeklampsi

INVESTIGATION OF MATERNAL SUBFATIN LEVELS IN PREECLAMPTIC PREGNANCIES

ABSTRACT

Aim: To investigate the role of subfatin/Metrnl in the etiopathogenesis of preeclampsia by comparing the subfatin/Metrnl levels in maternal blood of pregnant women with preeclampsia and healthy pregnant women.

Materials and Methods: 47 singleton pregnants over 20 weeks of gestation that diagnosed with preeclampsia, had no comorbidities, did not receive antihypertensive treatment and 43 healthy pregnancies who applied to the University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Gynecology and Obstetrics Clinic, were included in the study. Subfatin/Metrnl levels were studied by ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) method from peripheral venous blood taken from the patients. Demographic information of the patients, weeks of gestation, blood pressure, laboratory findings, fetal biometry and Doppler findings, delivery types and APGAR scores, birth weights, intensive care needs and indications for hospitalization of newborns were recorded. Statistical analysis of the data was performed in the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v25.0 statistical package program. Significance level was determined as $p < 0,05$.

Results: Subfatin/Metrnl level in maternal serum was 5.5±3.8 ng/mL in the preeclampsia group and 5.4±4 ng/mL in the control group (p=0.577). The mean body mass index was found to be 33.6±5.5 kg/m2 in the preeclampsia group, and 29.3±4.7 kg/m2 in the control group (p=0.001). While the number of fetuses with a diagnosis of IUGR (intrauterine growth retardation) was 17 (36.2%) in the preeclampsia group, there was no fetus with a diagnosis of IUGR in the control group (p=0.001). The mean week of gestation at delivery was 36.1±3.1 weeks in the preeclampsia group and 38.8±0.9 weeks in the control group (p=0.001). While the mean birth weight of the babies in the preeclampsia group was 2517±951g, it was 3368±368g in the control group (p=0.001).

Conclusion: In our study, there was no significant difference in subfatin/Metrnl level between preeclamptic and healthy pregnant women. However, further prospective randomised studies including larger patient groups are neeeded.

Keywords: Subfatin/Metrnl, preeclampsia

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi gebeliğin 20. Haftasından sonra veya postpartum dönemde, yeni başlayan hipertansiyon ve proteinüri veya proteinüri olmaksızın, organ disfonksiyonu ile karakterize, maternal ve neonatal mortalite ve morbiditeye neden olabilen bir hastalıktır. Tüm gebeliklerin %4,6'sında görülür. (1)

Patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir. Genetik, immünolojik ve çevresel faktörler suçlanmıştır. Gebeliğin sonlanmasıyla hastalığın sona ermesi, plasental faktörleri içerdiğini gösterir.

Normal plasental implantasyon sırasında, sitotrofoblastlar myometriumun spiral arterlerine göç ederek fetomaternal vasküler sinüsler oluşturur. Sitotorofoblastlar spiral artere derinlemesine ilerler, bu da maternal spiral arteriyollerin yeniden şekillenmesini sağlar. Plasentasyon ve buna karşı oluşan immün yanıt, edinilmiş bağışıklık sağlayan B ve T hücrelerinden çok, doğuştan gelen bağışıklık sağlayan natural killer (NK) hücreler ve makrofajlar tarafından yönetilir (2). Makrofajlar proinflamatuar ve antiinflamatuar nitelikte sitokinler salgılar. Sağlıklı bir gebelik için makrofajların, fetüse karşı immün tolerans geliştirmek üzere antiinflamatuar nitelik kazanması gerekir (3). Preeklamptik gebeliklerde proinflamatuar nitelikteki makrofajların sayıca artmış olduğu görülmüştür (4). Proinflamatuar nitelikte makrofajlar IFN-y (interferon-gama) ve TNF-α (Tümör nekroz faktörü-alfa) gibi proteinlere cevaben reaktif oksijen türleri üretir. Oluşan oksidatif stres inflamasyona ve trofoblastların apoptozuna sebep olur (3).

Preeklampside trofoblastların apoptozu nedeniyle implantasyon yüzeyel ve başarısız olur. Uteroplasental hipoperfüzyon hipoksi ve oksidatif stresle sonuçlanır. Vasküler endotelyal büyüme faktörünü ve plasental büyüme faktörünü bağlayan sFlt-1(Soluble fms-like tyrosine kinase-1) ve endoglin gibi antianjiyojenik faktörlerin sekresyonu, sistemik maternal vasküler disfonksiyona neden olarak değişik derecelerde hipertansiyona, proteinüriye ve organ disfonksiyonuna yol açar (5).

İlk klinik tablonun heterojen olması, klinik seyrin şiddetini tahmin etmenin zor olması, hastalığın tanınması ve yönetilmesini güçleştirdiğinden çeşitli biyokimyasal belirteçler çalışmalara konu olmuş ve olmaya da devam etmektedir. Plasental

hormonlar, büyüme faktörleri, sitokinler hastalığın öngörülmesine hatta tedavi edilmesine katkıda bulunabilir.

Metrnl/subfatin yoğun olarak antiinflamatuar nitelikteki makrofajlar tarafından üretildiği düşünülen bir sitokindir (6). İşlevinin bariyer dokulardaki potansiyel inflamatuar yanıtların derecesini düzenlemek olduğu düşünülmektedir (7). Normal gebelikteki immun toleransın preeklampside kusurlu olduğu göz önüne alındığında maternal serumda Metrnl seviyesi hastalık durumunda farklılık gösterebilir. Çalışmamızda normal gebelik ve preeklampsi tanılı gebeler arasında Metrnl seviyesi karşılaştırılması ve bu hastalıkla ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Gebelik semi-allojenik fetüse uyum sağlamak, fetüsün ihtiyaçlarını karşılamak üzere hemen hemen her maternal organ sisteminde derin fizyolojik değişimlerle karakterize bir durumdur. Önemli değişikliklerden biri kardiyovasküler sistem üzerinedir. Gelişmekte olan fetüse ve büyüyen uterusa gerekli kan akımını sağlamak için gebeliğin erken dönemlerinden itibaren maternal sistemik vasküler direnç azalır. Gebelik öncesi ölçümlere kıyasla diastolik ve sistolik kan basıncı azalır ve bu azalma 24-26. haftalarda en düşük düzeye ulaşır ve terme doğru normale döner.

Bu fizyolojik değişimin bazı gebelerde olmaması ve hatta gebeliğin hipertansiyonu uyarması ve şiddetlendirmesinin nedeni çok sayıdaki çalışmaya rağmen net bir şekilde ortaya konamamıştır. Tüm gebeliklerin %5 ile %10'unu komplike eden hipertansif hastalıklar, maternal ve fetal mortalite ve morbiditeye olan katkısı nedeniyle obstetrinin çok önemli bir sorunudur.

2.1 Gebelikte Hipertansif Hastalıklar

Gebelikte hipertansif hastalıklar, semptom ve sonuçlarının anne ve fetüste oluşturacağı riskleri öngörmek ve hastalığı doğru tanıyıp yönetmek amacıyla dört ana gruba ayrılmıştır. Sınıflandırmada, ilk kez 1972 yılında ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) tarafından önerilen, 1990 ve 2000 yılında Amerika'da "Ulusal Yüksek Tansiyon Eğitim Programı Çalışma Gurubu (NHBPEP)" tarafından değiştirilen sınıflama kullanılmaktadır.

Bu 4 tip hastalık şunlardır:

1. Gestasyonel hipertansiyon
2. Herhangi bir etiyolojiye bağlı kronik hipertansiyon
3. Kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsi
4. Preeklampsi ve eklampsi

2.1.1 Gestasyonel hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan ve preeklampsi tanı kriterlerini sağlamadan, 4 saat arayla iki kere sistolik kan basıncının 140 mmHg veya diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üstünde olmasıdır. Tanı

aldıktan sonra proteinüri veya organ disfonksiyonu gelişmesi durumunda preeklampsiden bahsedilir. Postpartum 12. Haftadan sonra tansiyon normale dönmezse kronik hipertansiyon olarak adlandırılır.

Sağlıklı nullipar kadınların %6 ila %17'sinde ve multipar kadınların %2 ila %4'ünde gestasyonel hipertansiyon tanısı konulur (8). Genellikle sonuçları iyi olsa da özellikle 32. gebelik haftasından önce ortaya çıkması halinde preeklampsiye progrese olma ihtimali %50'dir. (9) Gestasyonel hipertansiyon hafif (kan basıncının 140/90 mmHg ve 159/109 mmHg arasında olması) ve şiddetli (kan basıncının 160/110 mmHg ve üzerinde olması) olarak sınıflandırılabilir. Proteinüri olmaksızın ortaya çıkan şiddetli hipertansiyon yönetimi preeklampsi yönetimiyle aynı olmalıdır. Gestasyonel hipertansiyon tanısı alan gebeler, hastalığın şiddeti, proteinüri gelişip gelişmediği ve sistemik bulgular açısından seri takiplerle değerlendirilir.

2.1.2 Kronik hipertansiyon

Gebelerde kronik hipertansiyon, gebe olmadan önce varlığı bilinen veya gebeliğin 20. haftasından önce tanı konan hipertansiyon olarak tanımlanır. Postpartum 12. haftadan sonra normale dönmeyen gestasyonel hipertansiyon da kronik hipertansiyon olarak adlandırılır.

Gebelikte kronik hipertansiyon ilişkili olumsuz maternal ve fetal sonuçların riski artar. Bu riskler hipertansiyonun şiddeti ve uç organ hasarıyla alakalıdır. Kronik hipertansiyon tanılı gebelerin %13 ile 40'ında süperempoze preeklampsi gelişir (10). Preeklampsi veya kontrolsüz hipertansiyon varlığında fetal gelişim geriliği, erken doğum, ölü doğum, dekolman plasenta gibi komplikasyonların oluşma ihtimali artar. Antihipertansif tedavi ile annenin ve fetüsün şiddetli hipertansiyonun yaratacağı uç organ hasarından korunması amaçlanır. Bununla birlikte tedavinin preeklampsi gelişmesini engelleme üzerine etkili olmadığı düşünülmektedir (11).

2.1.3 Süperempoze preeklampsi

Önceden kronik hipertansiyonu olduğu bilinen gebelerde preeklampsi gelişmesi, süperempoze preeklampsi olarak tanımlanır. Tanı koymak gebeliğin son trimesterinde tansiyonda ve proteinüride oluşan fizyolojik artış nedeniyle zor olabilir. Kronik hipertansiyonun, altta yatan proteinüri ile seyreden renal bir hastalığa sekonder

gelişmesi durumunda da yeni gelişen bir süperempoze preeklampsiyi tanımak kolay olmayabilir. Bununla birlikte önceden kontrol altındaki tansiyonun ani artışı, önceden var olan proteinüri miktarındaki %100'lük artış (12), preeklampsinin şiddetli bulgularının (trombositopeni, transaminazların yükselmesi, böbrek yetmezliği, akciğer ödemi, görme bozuklukları) ortaya çıkması tanıyı destekler. Yönetimi, doğum planlaması ve antihipertansif tedavi preeklampside olduğu gibidir.

2.1.4 Preeklampsi ve eklampsi

Preeklampsi, gebeliğin 20. Haftasından sonra veya doğum sonrası yeni başlayan hipertansiyon ile birlikte proteinüri görülmesi veya proteinüri olmaksızın hipertansiyona çoklu organ disfonksiyonu eşlik etmesiyle tanınan multisistemik bir hastalıktır. Preeklampsi tanılı bir gebede doğumdan önce, doğum sırasında veya sonrasında başka bir nedene bağlanamayan konvülziyonların olması ise eklampsi olarak tanımlanır.

2.2 Preeklampsi Tanısı

Preeklampsi tanısı, daha önce normotansif olan bir kadında, gebeliğin 20. haftasından sonra, en az 4 saat arayla iki kez 140 mmHg veya daha fazla sistolik kan basıncı veya 90 mmHg veya daha fazla diyastolik kan basıncı olması ile birlikte proteinüri görülmesiyle konur (13). Proteinüri, 24 saatte idrarda protein atılımının 300 mg veya daha fazla olması, spot idrarda protein/kreatinin oranının 0.3mg/dL'den büyük olması veya rastgele alınan bir idrar örneğinde dipstick testte proteinin +2 ve üzerinde olması olarak tanımlanır. Gün içinde idrar konsantrasyonunun değişkenliği nedeniyle içlerinden en uygun seçeneğin protein/kreatinin oranı olduğu düşünülmektedir.

Günümüzde preeklampsi tanısı alan bazı kadınlarda proteinürinin eşlik etmediği bilinmektedir. Bu nedenle aşikar proteinüri mevcut değilse bile, hipertansiyona trombositopeni, böbrek fonksiyonlarının bozulması, karaciğer fonksiyonlarının bozulması, pulmoner ödem, medikasyona yanıt vermeyen baş ağrısı veya vizüel semptomlar olması gibi uç organ hasarına yönelik bulgulardan birinin eşlik etmesiyle tanı konur. Tek başına 160 mmHg veya daha fazla sistolik kan basıncı veya

110 mmHg veya daha fazla diyastolik kan basıncı olması olarak tanımlanan şiddetli hipertansiyon durumunda da preeklampsiden bahsedilir.

ACOG'un 2019'da güncellediği klavuza göre güncel tanı kriterleri şunlardır (13):

Tansiyon:

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

Proteinüri:

- 24 saatlik idrarda 300 mg veya daha fazla protein olması veya
- 0.3 mg / dL veya daha fazla protein / kreatinin oranı veya
- Dipstick testte proteinin +2 ve üzerinde olması

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

- Trombositopeni: Trombosit sayısı 100.000 $10^3/mm^3$ 'den az olması
- Serum kreatinin konsantrasyonunun 1.1 mg / dL'den yüksek olması veya başka böbrek hastalığı yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması
- Bozulmuş karaciğer fonksiyonu: Karaciğer transaminazlarının kan konsantrasyonlarının normal düzeyinin iki katına yükselmesi
- Pulmoner ödem
- Medikasyona yanıt vermeyen ve alternatif tanılarla açıklanamayan yeni başlayan baş ağrısı veya vizüel semptomlar

2.3 Preeklampsi İnsidansı

İnsidans ırk ve etnik kökenle değişkenlik gösterse de sistematik bir derlemede dünya genelinde gebeliklerin %4,6'sının preeklampsi ile komplike olduğu bildirilmiştir (14). Aynı derlemede ülkemizdeki insidans %15,6 olarak bildirilmiştir. Preeklampsi ve eklampsi yılda 50000'den fazla maternal ölümden sorumludur (15).

2.4 Preeklampsi Risk Faktörleri

Hastalığın klinik prezentasyon, epidemiyoloji, eşlik eden morbiditeler açısından heterojenite göstermesi nedeniyle çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Preeklampsi sıklıkla nullipar gebeleri etkiler. Irk ve etnisiteye göre insidansın değişmesi genetik predispozisyon ile ilgilidir.

Gebede preeklampsi öyküsü, gebelik öncesi diyabet, hipertansiyon olması, çoğul gebelik, kronik böbrek hastalığı ve antifosfolipid sendromu, sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklara sahip olmak, obezite preeklampsi için yüksek rölatif risk taşır (16).

Preeklampsi öyküsü olan kadınlardaki risk, özellikle bu öykünün ikinci trimesterde olması veya şiddetli özellikler göstermesi durumunda daha fazladır. Pregestasyonel diyabet, beraberinde kronik renal, vasküler hastalık, obezite, anormal lipid metabolizması ihtimallerini arttırmasıyla risk oluşturur. Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak gebelik öncesi vücut kitle indeksindeki her 5-7 kg/m2 artış preeklampsi riskini iki kat arttırır (17).

Etiyopatogenezde rolü olduğu düşünülen teorilere dayanarak, ilk kez koryon villüs ile karşılaşanlar, çoğul ve mol gebelikte olduğu gibi sayıca fazla koryon villüs ile karşılaşanlar, daha önce endotel hücre aktivasyonu ve inflamasyonu olanlar (diyabet, bazı otoimmün hastalıklar gibi), hipertansiyon gelişimi için genetik yatkınlığı olanlar risk altındadır.

Özetle risk faktörleri;

- Nulliparite
- Pregestasyonel ve gestasyonel diyabet
- Obezite
- Preeklampsi öyküsü
- Ailede preeklampsi öyküsü
- Yaşın 40’ın üstünde veya 18’in altında olması
- Kronik hipertansiyon
- Kronik renal hastalık
- Otoimmün hastalıklar (Sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid antikor sendromu)
- Çoğul gebelik

- Siyahi ırk
- Hiperhomosisteinemi
- Hidrops fetalis
- İVF(in vitro fertilizasyon) gebelik
- Molar gebelik
- Trizomi 13
- Önceki gebeliklerde fetal gelişim geriliği, dekolman plasenta, fetal kayıp öyküsü
- Partnerle ilişkili faktörler (yeni partner, sınırlı sperm maruziyeti/bariyer yöntemler kullanmış olmak, başka bir annede preeklampsi geliştirmiş partner)
- Düşük sosyoekonomik düzey
- Trombofili
- Orak hücreli anemi
- Obstrüktif uyku apne sendromu olarak sayılabilir (10,11,13,16,17,18).

Sigara kullanımının ise ironik olarak gebelikte hipertansiyon riskini azaltacağı bildirilmiştir (19).

2.5 Preeklampsi Etiyopatogenezi

Preeklampsi, insan dışı türlerde görülmeyen gebeliğe özgü bir hastalıktır. Bu özgüllüğün nedeni, insan fetüsünün beyin/vücut ağırlığı oranının, diğer memelilere göre çok yüksek olması nedeniyle besin ihtiyacının fazlalığı olabilir (20). Normal bir gebelikte bu besin ihtiyacını karşılamak üzere plasental vasküler yapının doğru sağlanmış olması gerekir. Hastalığın etiyolojisi net olarak anlaşılamamış olsa da günümüzde yaygın olarak kabul edilen teori anormal plasentasyon ve annenin plasental dokuya immün toleransının yetersiz olmasıdır. Hastalığın kesin tedavisinin doğumla plasental dokuya maruziyetin ortadan kalkması oluşu bu teorileri güçlendirir.

Preeklampsi, klinik prezentasyonun, hastalığın şiddetinin, obstetrik sonuçlarının belirgin farklılıklar göstermesi nedeniyle, bulguların ortaya çıktığı gebelik haftasına göre erken ve geç başlangıçlı olarak sınıflandırılabilir (21). İki grup arasındaki farkın etiyolojideki farklılıklardan kaynaklanması olasıdır. Erken başlangıçlı preeklampsi olarak tanımlanan durumda semptomlar 34. gebelik hafta öncesinde başlar ve oluşumundan sorumlu tutulan anormal plasentasyondur. 34. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan ve geç başlangıçlı preeklampsi olarak

tanımlanan durumda ise annenin gebeliğe anormal immun cevabı söz konusudur. Semptomlar ne kadar erken haftada başlarsa fetal ve maternal mortalite ve morbidite ihtimali o ölçüde artar. Erken başlangıçlı preeklampside fetal gelişim kısıtlılığı, fetal kayıp, şiddetli maternal sistemik hastalık daha sıktır. Buna karşılık preeklampsi çoğunlukla geç başlangıçlıdır.

Patofizyolojiyi açıklamada iki evreli yaklaşım öne atılmıştır. İlki plasental iskemi, ikinci evre ise hipoksiye cevaben oluşan yaygın endotel hasarı ve multisistemik maternal yanıttır (22).

2.5.1 Anormal plasentasyon

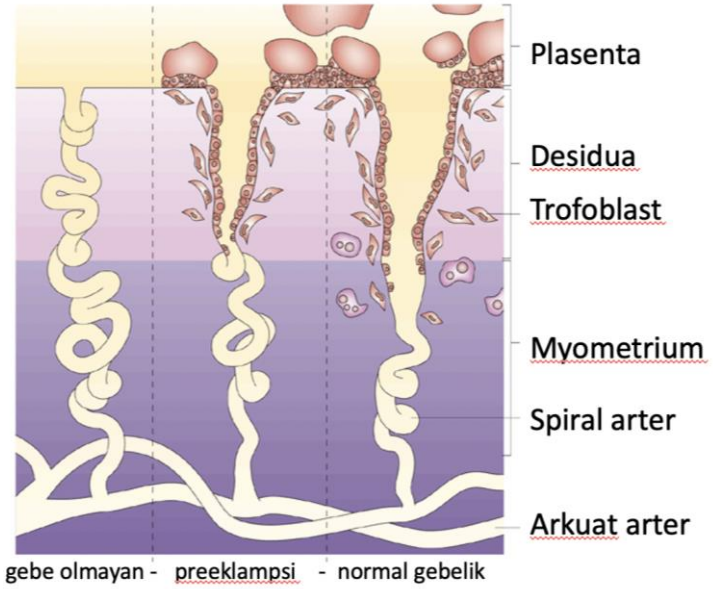
Gelişmekte olan fetüse kan akışını sağlamak için maternal uterin damarların yapısal değişikliklere uğraması normal bir gebelik için şarttır (23). Bu değişikliği spiral arterlere derinlemesine invaze olan trofoblastlar sağlar ve bu süreçte anne kanıyla doğrudan temas kurarlar (24). Sonuçta maternal spiral arteriyoller muskuloelastik tabakalarını kaybederek küçük, yüksek dirençli damarlardan geniş çaplı damarlara dönüşür (25).

Ancak trofoblastik invazyonun yetersiz ve sığ olması durumunda intervillöz aralığa yeterli kan akımı sağlanamaz ve plasental hipoperfüzyon oluşur. Oluşan plasental iskeminin oksidatif strese ve maternal sistemik immün yanıta sebep olarak endotel disfonksiyonuna yol açtığı ve preeklampsi tablosunu oluşturduğu düşünülmektedir. Preeklampside ekstravillöz trofoblastların spiral arteriyollere istilasının desiduayla sınırlı kalıp normal gebelikte olduğu gibi myometriuma ulaşmadığı görülmüştür (26).

Plasental hipoperfüzyon, plasental gelişimin anormal oluşunun nedeni ve sonucu gibi görünmektedir. Yapılan hayvan modelli çalışmalarda uteroplasental akımın mekanik olarak azaltılmasıyla preeklampsi benzeri bulgular ortaya çıktığı görülmüştür (27,28). Vasküler yetmezlik yaratan kronik hastalıklarda (diyabet, kronik hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, kalıtsal trombofililer), plasental kütlenin artmasıyla (mol hidatiform, çoğul gebelikler) oluşan göreceli iskemi durumunda preeklampsi insidansının artışı bu ilişkiyi destekler.

Gebeliğin ilk haftalarından itibaren normal gelişim gösterememiş plasenta, haftalar ilerledikçe artması gereken kan akışına uyum sağlayamayarak

hipoperfüzyonun ve iskeminin daha da artmasına sebep olur. İskemi ile uyumlu geç plasental değişiklikler aterozis, fibrinoid nekroz, tromboz ve plasental infarktlardır (29). Bu lezyonların yaygınlığı hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterir.



Şekil 5- Anormal trofoblast invazyonu (30)

Gebeliklerin bir kısmında uteroplasental vasküler yapının doğru oluşmamasının nedeni bilinmemektedir. İmmünolojik, vasküler, genetik ve çevresel faktörlerin biri veya birkaçının rol oynadığı düşünülmektedir (31).

Normal implantasyon sırasında ekstravillöz trofoblastlar spiral arteriyollerin duvarına invaze olarak epitelyal fenotipten endotelyal fenotipe farklılaşırlar (psödovaskülogenez) (5). Preeklampside bu farklılaşmanın meydana gelmediği ve normal gebelikte olduğu gibi trofoblastların endotelyal adezyon moleküllerini eksprese etmedikleri görülmüştür (32,3). Trofoblastların spiral arteriyol endotelinin yerine geçmesi için birçok VEGF (vascular endothelial growth factor) aile üyesinin kooperasyonu gerekir. Preeklampside angiogenetik faktörlerin disregülasyonu söz konusudur (31).

2.5.2 İmmünolojik faktörler

Trofoblast invazyonu annenin semi-allogenik fetüse doğru immün yanıtı oluşturmasıyla mümkün olabilir. Paternal antijenlere daha az maruz kaldığı düşünülen

nullipar kadınlar, bariyer kontrasepsiyon kullanan, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile gebe kalan kadınlarda preeklampsi riskinin daha yüksek olması, anne ve gebelik materyali arasında immün toleransın zayıf olmasıyla ilişkilendirilmiştir (16,31).

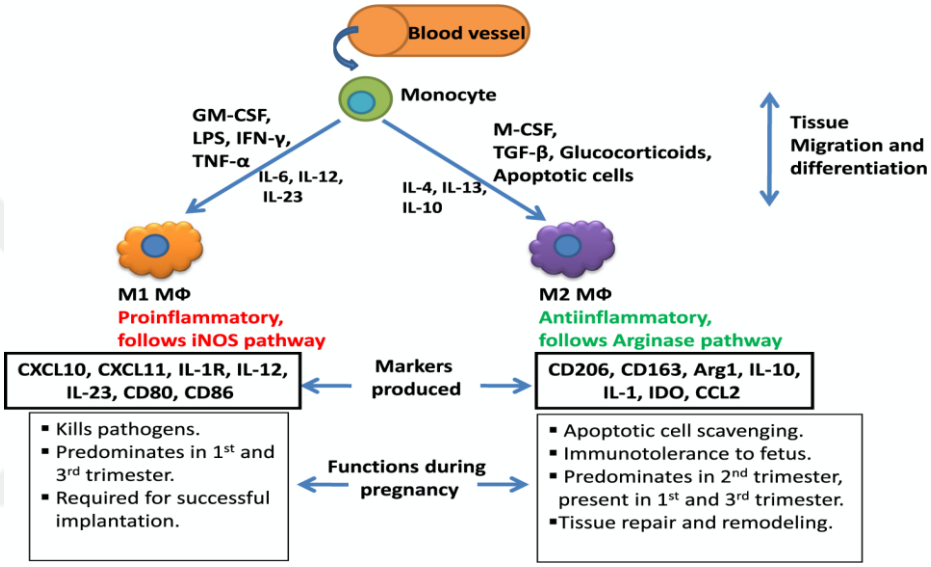
Maternal fetal arayüzde bulunan immün ve immün olmayan hücreler ve ürettikleri sitokinler bu süreçte önemli rol oynar. Çok sayıda makrofaj, NK hücreleri, T hücreleri ve dendritik hücreler ilk trimesterdan itibaren gebe desiduaya sızar ve desiduadaki tüm hücrelerin neredeyse %40'ını oluşturur (34). Özellikle desidual dokuda bulunan NK hücrelerin ve makrofajların implantasyonu yöneten hücreler olduğu düşünülmektedir (3).

Yabancı dokuya karşı gelişen bağışıklık cevabı, yabancı dokudaki ana doku uyumluluk kompleksi (MHC) proteinlerine karşı oluşturulur (35). İnsanlarda, MHC proteinlerine insan lökosit antijenleri (HLA) denir. Ekstravillöz trofoblastlar, HLA-C, HLA-E ve HLA-G sınıf I antijenlerini eksprese ederler. Sınıf I antijenlerini tanıdığı bilinen çeşitli reseptörleri (CD94, KIR) eksprese eden doğal öldürücü (NK) hücreler, EVT hücreleri ile yakın temas içindedir (36). Bu etkileşim hem trofoblastların göçünü sağlayan yolakların aktive olmasını hem de göç ettileri maternal damarlarda yaşamaları için gerekli olan immün toleransı sağlar (37,38). Bu reseptörlerin ve tanıdıkları HLA alt gruplarının bazı kombinasyonları preeklampside daha sık görülmüştür (39).

Anne-fetüs etkileşiminin immünolojik olarak başarılı kurulmasında anahtar rol oynayan diğer hücreler makrofajlardır. (40,41). Desidual makrofajların temel işlevleri, başarılı plasentasyon için sitokinler ve büyüme faktörlerini salgılamak, fetüse immün tolerans sağlamak ve fetüsü enfeksiyonlara karşı korumaktır. Bu işlevlerin tamamı, en temel düzeyde M1 ve M2 olarak adlandırılan makrofaj polaritesinin veya aktivasyon durumunun yansımasıdır. M1 makrofajları, antijen sunar, IL(interlökin)-12, IL-23, reaktif oksijen türleri üretir ve T hücre yanıtlarını bir TH1 veya hücre aracılı immün yanıta yöneltirken, M2 makrofajları doku restorasyonuna katılır, immünosupresif özellik taşır ve TH2 veya antikor aracılı immün yanıtı destekler. Makrofaj işlevine nihai olarak çevre ortam tarafından karar verilir (3,42).

Yüksek plastisiteye sahip bu hücreler, implantasyon sırasında proinflamatuar karakter göstererek M1 makrofajlara dönüşür ve anjiojenik faktörler salgılayarak

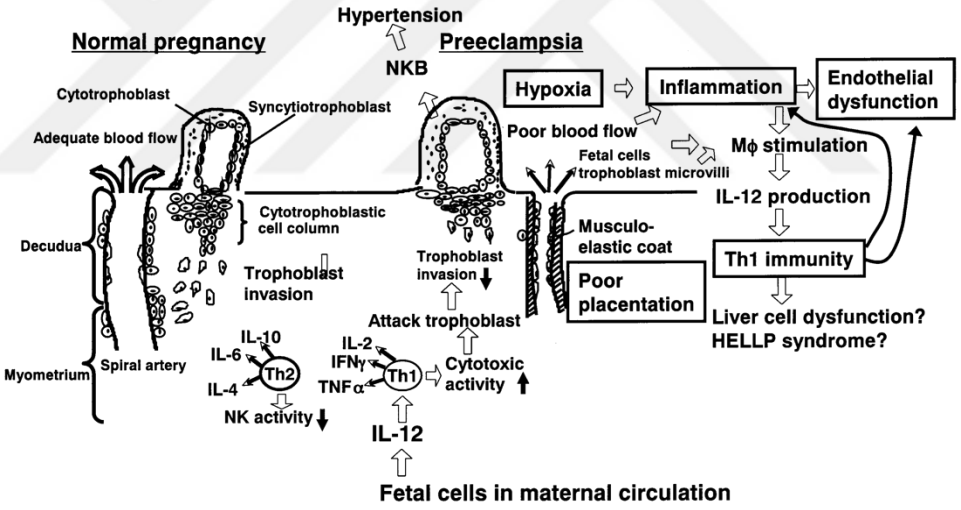
doğrudan etkileşim kurduğu trofoblastlarla spiral arteriyollerin yeniden şekillendirilmesini sağlar. Salgıladıkları anjiyojenik faktörler, anjiyogenin, keratinosit büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü B, vasküler endotelyal büyüme faktörü A ve anjiyopoietin 1 ve 2'dir. (43,44). Bununla birlikte, desidual makrofajların yüksek fagositoz becerisi, spiral arterlerin yeniden şekillenmesi sırasında apoptoza uğrayan ölü hücrelerin temizlenmesini sağlar. Bu sayede aşırı endotelyal aktivasyonun ve immün yanıtın önlendiği düşünülmektedir (45).



Şekil 6-Makrofaj polarizasyonu (3)

Gebeliğin dönemlerine göre M1/M2 makrofaj polarizasyonu ve işlevleri değişkenlik gösterir. Desidual makrofajlar arasında, peri-implantasyon sırasında dişi farelerde M1 fenotipi baskın iken, trofoblastların uterus stromasını işgali sırasında M1/M2 karışık fenotip izlenir ve gebeliğin ortasına kadar devam eder. Salgıladıkları VEGF, PGF (Plasental Growth Factor), Flt-1 sayesinde uterin vaskülatür şekillenir. Plasentasyon sonrasında ise M2 fenotip baskın hale gelir ve fetüse karşı immün toleransı teşvik eder. Doğru zamanda doğru şekilde oluşan pro/antiinflamatuar immün yanıt ve bu sayede oluşan sağlıklı anne fetüs ilişkisi normal bir gebelik için son derece önemlidir. Preeklampsi, preterm eylem, spontan düşük gibi patolojik gebeliklerde makrofaj polarizasyonu düzensizdir (46). Preeklampsi veya IUGR ile komplike olan gebeliklerde, TNF-a ve IFN-y gibi proinflamatuar sitokinler üreten ve trofoblastların apoptozunu indükleyen aktive makrofajlar baskındır (47).

Preeklamptik hastaların desidualarında makrofaj sayılarında önemli bir artış vardır (48). Hipoksik koşullar, oksidatif stres ve inflamasyon, trofoblastların nekrozunu indükler. Makrofajlar ve dendritik hücreler, nekrotik trofoblastların fagositozundan sonra TNF-α, IL-12 ve IFN-y gibi tip I sitokinler üretir ve inflamasyonu şiddetlendirir (49). Salgılanan bu sitokinler Th1 tip aktiviteye sebep olarak sitotoksik kronik inflamasyon yaratır. Bu durum muhtemelen ekstravillöz trofoblastların apoptozunu indükler ve preeklampside gözlendiği gibi zayıf plasentasyona sebep olur. Ortaya çıkan kronik inflamasyon, zayıf plasentasyon ve sonuçta oluşan hipoksiyle oksijen radikallerinin hücrelerde yarattığı sitotoksisite, endotel disfonksiyonuna sebep olarak annede hipertansiyon, proteinüri ve son organ hasarı gibi sistemik bulgular oluşturur. Normal gebelikte Th2(antiinflamatuar) hücrelerin Th1(proinflamatuar) hücrelere baskın olduğu ve preeklampside bu dengenin Th1 lehine değiştiği düşünülmektedir (50).



Şekil 7- Zayıf plasentasyon, endotelyal disfonksiyon ve inflamatuar cevap ile Th1 tip immünite ilişkisi (50).

Sonuç olarak anne ve gebelik materyalini oluşturan paternal genler arasında oluşan çatışmada kurulacak immün denge ve bu dengenin kurulmasına aracılık eden NK hücreler, makrofajlar, dendritik hücreler ve T helper hücreler arasındaki iletişim gebeliğin kaderini belirliyor görünmektedir.

2.5.3 Genetik faktörler

Preeklampsinin genetik bir bileşeni olduğu fikri birden çok durumla karşımıza çıkar. Bununla birlikte preeklampside genetik katılımın etkisini belirlemek hem annenin hem fetüsün genotipini değerlendirmeyi gerektireceğinden zordur. Hastalık, hastalığa sahip kadınların azında, nadir görülen zararlı bir varyant veya mutasyon sonucunda Mendeliyen kalıtım özellikleri gösterse de preeklampsi hastalarının çoğunda farklı varyantların bir kombinasyonu sonucu karmaşık bir genetik bozukluğu temsil eder. Bu karmaşık genetik bozukluğun fenotipik olarak ortaya çıkması için ise yaş ve kilo gibi çevresel faktörlere gerek vardır (51).

Preeklampside genetik faktörlerin etkili olduğunu düşündüren durumlardan biri ailesinde preeklampsi öyküsü olan kadınlarda hastalık riskinin daha yüksek olmasıdır (52).

Tamamen paternal genlerden oluşan mol hidatiform durumunda hastalığın daha erken başlangıçlı ve şiddetli seyretmesi, hastalıkta babadan katılan fetal genlerin rolü olduğunu düşündürür. Preeklampsi ile komplike bir gebelikten doğan erkeklerin eşleri böyle bir öyküsü olmayan erkeklerin eşlerine göre daha yüksek oranlarda preeklampsi geliştirir (53).

Preeklampsi patofizyolojisinde önemli bir rolü olan sFlt-1 ve Flt-1 genleri trizomi 13 üzerinde taşınır. Trizomi 13 bir fetüsün preeklampsi geliştirme riski artmıştır (54).

Preeklampsi ile ilişkili olabilecek çok sayıda gen, çalışmalara konu olmuştur. Vazoaktif proteinler, trombofili, oksidatif stres ve lipid metabolizması, endotel hasarı ve immünogenetik gibi yolları ilgilendiren yetmişin üzerinde biyolojik aday gen incelenmiştir (55). Fakat preeklampsi multifaktöriyel ve poligenik bir hastalık olduğundan preeklampsi için tek başına hiçbir gen sorumlu tutulamamıştır. Bu nedenle maternal ve paternal genotipler, ilişkili hastalıklar, etnisite, gen-çevre etkileşimlerinin tamamı göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 1- Preeklampside çalışılan aday genler (51)

Patofizyolojik mekanizma	**Gen adı**	**Gen sembolü**	**Baskın Polimorfizm**
Trombofili	Faktör 5 Leiden	F5	506Gln>Arg
	Metilentetrahidrofolat	MTHFR	C667T
	Protrombin	F2	G20210A
	Plazminojen aktivatör faktör-1	SERPINE 1	I/D promoter
	İntegrin glikoprotein 3a	GPIIIa	C98T
Endotelyal fonksiyon	Endotelyal nitrik oksit sentaz	eNOS3	298Glu>Asp
	Vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörü 1	VEGFR-1	TG repeat
	Vasküler endotelyal büyüme faktörü	VEGF	C936T
Vazoaktif proteinler	Anjiotensinojen	AGT	235Met>Thr
	Anjiotensin dönüştürücü enzim	ACE	I/D intron 16
Oksidatif stres ve lipid metabolizması	Apolipoprotein E	APOE	C866T
	Mikrozomal epoksit hidrolaz	EPHX	113Tyr>His
	Glutatyon-S Transferaz	GST	A313G
İmmünogenetik	Tümör nekrozis faktör a	TNF	G-308A
	İnterlökin 10	IL-10	G1082A

2.5.4 Çevresel faktörler

Diyet ve yaşam şekli faktörlerinin preeklampsi üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Bunlardan biri düşük kalsiyum alımının preeklampsi riskini arttırabileceği ve yüksek riskli kadınlarda diyete kalsiyum takviyesi eklemektir (56). Bir diğer çalışmada ise günde 85 mg'dan az askorbik asit tüketiminin preeklampsi riskini iki kat arttıracağı bildirilmiştir (57). Yüksek vücut kitle indeksinin ise preeklampsi riskiyle doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir (58).

2.5.5 Endotel hücre aktivasyonu

Bilinen ve henüz net bilinmeyen birçok faktörle birlikte oluşan ve hem zayıf plasentasyonun sebebi hem de sonucu olarak karşımıza çıkan hipoksik durum serbest oksijen radikallerinin maternal dolaşıma geçmesine neden olur. Sistemik dolaşıma geçen serbest oksijen radikalleri ve sebep oldukları sitokinler, annede sistemik vasküler endotel aktivasyonu ve disfonksiyonunu uyarır.

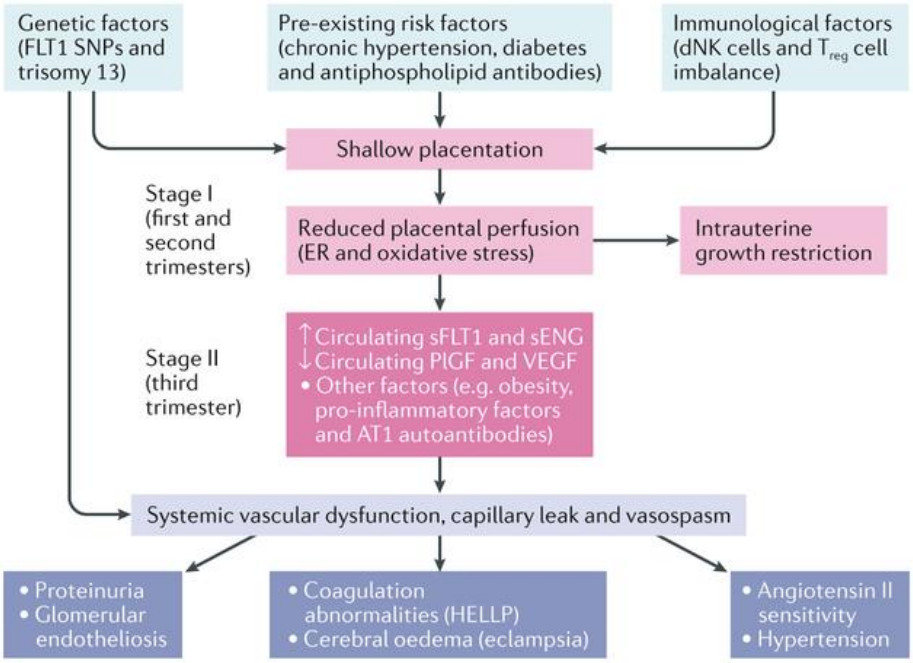
Preeklampsi kliniğinin bu yaygın endotelyal disfonksiyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Hipertansiyon, vasküler tonusun endotelyal olarak düzenlenememesinden, proteinüri ve ödem, vasküler geçirgenliğin artmasından kaynaklanır. Beyin, karaciğer, böbrek gibi hedef organların damarlarında endotel disfonksiyonu sonucu eklampsi adı verilen nöbetler, vizüel semptomlar, epigastrik ağrı gelişir.

İskemiye yanıt olarak plasentanın, bir dizi angiogenik ve antiangiogenik vazoaktif faktör salgıladığı bilinmektedir. Preeklampsi gelişecek gebelerde maternal dolaşıma karışan iki antiangiogenik faktör üzerinde durulmuştur (5).

İlki, solüble Fms-benzeri tirozin kinaz-1(sFlt-1)'dir. Plasental büyüme faktörü (PGF) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü'nün (VEGF) bağlandığı Flt-1 reseptörünün bir varyantıdır. Vasküler homeostazı sağlayan proangiogenik faktörler olan VEGF ve PGF'in sFlt-1 tarafından inhibe edilmesi prostasiklin ve nitrik oksit üretiminin azalması ve prokoagülan proteinlerin salınımına sebep olur (5). Prostasiklin üretiminin azalması endotelin anjiotensinojen 2'ye duyarlılığının artışı ve vazokonstriksüyonla sonuçlanır (59). Sağlıklı bir gebelikte vazopressör infüzyonuna duyarsızlık vardır (60). Güçlü bir vazodilatatör olan nitrik oksit üretiminin azalması da kan basıncının yükselmesi ve vazopressörlere karşı olması gereken duyarsızlığın azalmasıyla sonuçlanır. sFlt-1'in temel düzenleyicilerinin, oksidatif strese yanıt olarak yükselen hipoksi ile indüklenebilen faktör 1-alfa (HIF1-α) ve inflamatuar bir sitokin olan TNF-α olduğu düşünülmektedir (61).

Üzerinde durulan ikinci antiangiogenik faktör ise solüble endoglin (sEng)'dir. TGF-β (Transforming Growth Factor-beta) ailesinden bir angiogenik reseptör olan endoglinin parçalanmasıyla oluşur (31). Endotelde TGF-β reseptörlerine bağlanarak nitrik okside bağlı vazodilatasyonun azalmasına neden olur (62).

Bir çalışmada sFlt-1 ve sEng'in birlikte verildiği sıçanlarda şiddetli preeklampsi ve HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet) sendromunun ayırt edici özellikleri olan trombositopeni ve LDH (Laktat Dehidrogenaz) yüksekliği oluştuğu bildirilmiştir (62). Her iki antiangiogenik faktörün (sFlt-1 ve sEng), preeklampsi kliniğinin başlamasından üç ay kadar önce maternal kanda yükseldiğinin bildirilmesi terapötik yaklaşımlar için umut vericidir (61).



Şekil 8-Preeklampsi patogenezi (5)

2.6 Preeklampsi Patofizyolojisi

Patogenezde bahsedilen anormal plasentasyon ve yaygın endotel disfonksiyonu sonuçta preeklampsi kliniğini de oluşturan, hedef organlarda patofizyolojik değişikliklere sebep olur.

2.6.1 Kardiyovasküler sistem

Sağlıklı bir gebelikte kalp hızında, atım hacminde ve kalp debisinde bir artış ve yüksek hacimli, düşük dirençli bir dolaşıma yol açan sistemik vasküler dirençte bir azalma bulunur. Preeklampside oksidatif stresin ve inflamatuar süreçlerin yol açtığı endotel hasarı, endotelin vazopressörlere olan duyarlılığını arttırır. Angiogenik ve antiangiogenik faktör dengesinde bozulma da sistemik vasküler dirençte artışa ve hipertansiyona yol açar.

Hipertansiyonun neden olduğu artmış kardiyak ardyükün, ventrikül yeniden yapılanmasına ve bunların da bir kısmında diastolik disfonksiyona yol açtığını gösteren yayınlar mevcuttur (63).

Preeklampside, gebeliğin ilk trimesterinden itibaren, normotansif gebelere göre belirgin olarak daha yüksek arteriyel direncin olduğu gösterilmiştir (64). Bu

nedenle bazı gebelerde kardiyovasküler değişikliklerin hipertansiyonun ortaya çıkmasından daha önce meydana geldiği düşünülmektedir.

2.6.2 Koagülasyon sistemi

Preeklampsili gebeler arasında en sık hematolojik bozukluk trombositopenidir ve hastalığın şiddetinin bir göstergesi olup fetal ve maternal morbidite oranlarını yükseltir (65). Mekanizma tam olarak bilinmese de mikroanjiyopatik endotel hasarı ve aktivasyonunun, trombüsler oluşturarak trombosit tüketimini arttırdığı düşünülmektedir (66). Normalde, trombositler yaralanan bölgede trombüs oluştururken şekil değişikliğine uğrarlar ve tromboksan salgılarlar. Tromboksan, lokal vazokonstriksiyona katkıda bulunur. Fonksiyone endotelyal hücreler, trombosit agregasyonunu engelleyen prostasiklin ve nitrik oksit gibi çeşitli vazoaktif maddeler üreterek tromboksana karşı çalışır. Preeklampside prostasiklin/tromboksan oranının ve nitrik oksit düzeyinin azaldığı bilinmektedir (59).

Aynı mikroanjiopatik endotel hasarı bazı hastalarda hemolize sebep olur. Özellikle ağır preeklampsiye hemoliz bulguları olan serum LDH'ın yükselmesi ve haptoglobin düzeyinin düşmesi eşlik edebilir. Periferik kan değişiklikleri şistositlerin görülmesi, sferositoz, retikülositozdur (67). Trombositopeni ve hemolize serum karaciğer transaminaz artışının eşlik etmesine HELLP sendromu adı verilir.

Normal gebelikte, koagülasyon faktörlerinin ve fibrinojen komplekslerinin yükselen seviyeleri koagülasyon sisteminin aktivasyonunda bir artış olduğunu gösterir. Preeklampside bu duruma bazı değişiklikler eşlik eder. Bunlar; fibrinojenden trombin aktvitesiyle üretilen fibrinopeptid A ve B düzeylerinde ve faktör VIII tüketiminde artış, antitrombin III, protein C ve S düzeylerinde azalmadır (68). Bununla birlikte koagülasyon parametrelerinde belirgin değişiklik olmaz (69).

2.6.3 Böbrekler

Normal gebelikte artan plazma hacmiyle böbreğe kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı artar. Preeklampside böbrek afferent arteriyolünde artan direnç ve plazma hacmindeki azalma nedeniyle glomerüler filtrasyon azalır (70). Böbrek fonksiyonundaki bozulmanın ilk aşaması tübüler fonksiyonun bozulmasıdır ve sonuçta oluşan hipreürisemi proteinüriden önce gelişebilir. Daha sonra glomerüler filtrasyon

bozulur ve proteinüri gelişir (71). Proteinüri geç gelişebileceği gibi bazen henüz gelişmemiş iken ağır preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu veya doğum gerçekleşebilir.

Gebelerde ödem olarak gözlenen artmış hücre dışı sıvı hacminden sorumlu mekanizma endotel hasarı ve proteinüriye bağlı plazma onkotik basıncının azalmasıdır. İntravasküler sıvı interstisyel aralığa geçer ve hemokonsantrasyon oluşur (72).

Böbreklerde histolojik olarak glomerüler endotelyozis denilen morfolojik değişiklikler meydana gelir (73).

2.6.4 Karaciğer

Preeklampsinin şiddetinin bir başka göstergesi olan karaciğer değişiklikleri, özellikle semptomatik (sağ üst kadran ağrısı, epigastrik ağrı) olduğunda serum aspartat transferaz (AST) ve alanin transferazda (ALT) artışla tespit edilir. Serum LDH miktarının artması hepatik disfonksiyon ve hemolizden kaynaklanır.

Histolojik olarak karakteristik lezyon periportal alanda görülen kanama alanları ve bunlara eşlik eden infarktlardır (74). İnfarktüs bölgesindeki kanama karaciğer hematomu oluşturabilir, kapsül rüptürüne sebep olabilir, bu ağır tablo sıklıkla HELLP sendromu ile birliktedir (75). Hepatik yetmezlik ciddi trombositopeni, ciddi obtetrik kanama ve plasenta dekolmanı gibi durumlar dışında nadirdir.

2.6.5 Beyin

Preeklampsinin nörolojik bulguları, baş ağrısı ve skotom, diplopi, bulanık görme gibi görme bozukluklarıdır ve eklampsi denilen konvülsiyonların habercisi olabilir. Eklampsinin, patofizyoloji net olmasa da, fokal serebral vazospazm ve hipoperfüzyonun bir sonucu olması veya ani hipertansiyonun serebral damarlarda endotel hasarıyla beyin ödemine yol açması sonucu gerçekleşmesi olasıdır (68). Eklampside görüntüleme yöntemleriyle ön planda parieto-oksipital loblarda lezyonların izlenmesiyle PRES (posterior reversibl ensefalopati sendromu) tanısı konabilir. Bu sendromda körlük, konfüzyon, letarji gibi semptomlar oluşabilir. Nörolojik bulgular çoğunlukla geçici olsa da yaygın intrakranial kanama ve yaygın

beyin ödemi durumunda, konfüzyondan komaya ve ölüme kadar ciddi sonuçlar doğabilir (76).

2.6.6 Endokrin sistem

Sağlıklı bir gebelikte plazma renin konsantrasyonu, renin aktivitesi ve anjiyotensin II seviyelerinin tümü artar fakat anjiyotensin II'ye vasküler yanıt azalır. Preeklampside ise intravasküler sıvı hacmi azalmış olmasına rağmen renin ve anjiyotensin II normal gebelikte olduğu düzeylere ulaşmaz (77). Atrial natriüretik peptid ve öncüsü olan proatriyal natriüretik peptid ise gerilen atrium duvarına bağlı olarak preeklamptik kadınlarda normalden daha fazla artar (78).

2.6.7 Fetüs

Preeklampsinin patogenezinden temel sorumlu olan spiral arterlerin yeniden şekillenmesindeki kusur, trofoblast farklılaşmasının olmayışı ve sonuçta plasentasyonun kusurlu olması sonucu bozulan uteroplasental akım fetüste büyüme kısıtlılığıyla sonlanabilir. Normal bir gebelikte plasentasyonun tamamlanmasından sonra uterin arter direnci azalır fakat; anormal plasentasyonda yüksek basınç devam eder. Preeklampsi ve fetal gelişim geriliği ile ilgili diğer bulgu uterin arterde çentiklenmedir, fakat erken başlangıçlı ağır hastalık dışında öngörü değeri yüksek değildir (80). Anormal uterin arter dalga formu, preeklampsi geliştirecek kadınların çok azında saptansa da fetal tutulumun ağırlığıyla ilişkilidir (81).

2.7 Preeklampsi Yönetimi

Gebelikte hipertansif hastalıkların yönetimi, hastalığın şiddetine, gestasyonel yaşa ve maternal-fetal duruma göre değişse de tamamının nihai tedavisi doğumdur. Doğum şekli rutin obstetrik değerlendirmelerle belirlenir. Vajinal doğum sıklıkla gerçekleştirilebilir, ancak sezaryenle doğum kararı, vajinal doğumun olasılığına ve hastalığın durumu ve ilerlemesine dayalı olarak bireyselleştirilmelidir.

İlk değerlendirme, maternal ve fetal değerlendirmeye ek olarak tam kan sayımı, serum kreatinin, LDH, AST, ALT ve idrar tetkikini içerir. Fetal değerlendirme için ultrasonografik olarak tahmini fetal ağırlık ve amniyotik sıvı miktarı ölçümü ile birlikte non-stres test uygulanır.

Aşağıdaki durumlardan herhangi birinin olması durumunda şiddetli özellikler gösteren preeklampsiden bahsedilir (13):

- En az dört saat ara ile iki kez, sistolik kan basıncının 160 mmHg veya üstünde, diyastolik kan basıncının 110mm Hg veya üstünde ölçülmesi (önceden antihipertansif tedavi başlanmamışken)
- Trombositopeni (trombosit sayısı 100.000 $10^3/mm^3$'den az olması)
- Karaciğer enzimlerinin kan konsantrasyonunun normalin üst sınırının iki katından fazla yükselmesi ve ilaca yanıt vermeyen, alternatif tanılarla açıklanamayan şiddetli kalıcı sağ üst kadran ağrısı veya epigastrik ağrı olması
- Böbrek yetmezliği (serum kreatinin konsantrasyonunun 1,1 mg/dL'den fazla olması veya başka bir renal hastalık yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması)
- Akciğer ödemi
- İlaç tedavisine yanıt vermeyen ve alternatif tanılarla açıklanamayan yeni başlayan baş ağrısı
- Görme bozuklukları (skotom, diplopi, bulanık görme…)

2.7.1 Şiddetli Olmayan Preeklampside Yönetim

Şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi tanılı gebelerde yaklaşım gebelik haftası ve fetüsün iyilik haline göre belirlenir. Kabul gören genel görüş 37. gebelik haftasından sonra doğumun yaptırılmasıdır. Şiddetli olmayan preeklampsi tanılı 36 ve 41. gebelik haftaları arasında olan 756 gebeyle yapılan randomize çok merkezli HYPITAT çalışmasında, ekspektan yaklaşıma göre doğum indüksiyonuyla, genel olarak maternal sonuçlarda iyileşme, sezaryen doğum oranlarında azalma görüldüğü, yenidoğan sonuçlarında ise anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Bu nedenle 37. gebelik haftası üzerinde hafif hipertansif hastalığı olan kadınlara doğum eyleminin başlatılması önerilmiştir (82).

34 ve 37. gebelik haftaları arasında (geç preterm dönem), yenidoğan sonuçları göz önünde bulundurularak maternal durum stabil ise ekspektan yaklaşım önerilir. Bununla birlikte bu dönem için tam bir fikir birliği yoktur. Anne ve fetüsün durumu, beklemekle gelişebilecek olası riskler hekim tarafından değerlendirilerek nihai karar verilir.

34. gebelik haftası öncesinde ise yenidoğan sonuçları nedeniyle gebeliğin miada ulaşması beklenir. Bu hastalar, ilk değerlendirme yapıldıktan sonra preeklampsinin şiddetli olmayan özellikler göstermesi ve maternal durumun stabil olması halinde ayaktan takiple izlenebilir (83). Bu takip gebenin kan basıncının yakından izlenmesi, fetal büyümeyi belirlemek için seri ultrasonografi, haftalık NST, haftalık laboratuvar testleri ve gebenin eğitilmesini gerektirir. Bir kere tespit edildikten sonra proteinüri miktarının ve artış hızının maternal veya perinatal sonucu etkilemediği gösterilmiştir (84).

Ayaktan izlenecek gebe şiddetli hastalığın belirti ve semptomlarının farkında olmalı, fetal hareketleri izlemelidir. Obstetrik aciller olan fetal hareketlerde azalma, vajinal kanama, karın ağrısı, su gelişi veya sancı hakkında bilgilendirilmelidir.

Hastalara aktivite kısıtlaması önerilebilir fakat tam yatak istirahati tromboemboli riski nedeniyle önerilmemektedir (13). Antihipertansif tedavi şiddetli hipertansiyon geliştirme riskini azaltır fakat maternal ve fetal sonuçlar üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir (85).

2.7.2 Şiddetli preeklampside yönetim

Şiddetli özellikler gösteren preeklampsi, ciddi maternal ve fetal komplikasyonları azaltmak amacıyla özellikle 34 haftanın üstündeki gebelik haftaları için doğum endikasyonudur (13).

23. gebelik haftasının altındaki gebelerde sağ kalan yenidoğan olmadığı için gebeliğin sonlandırılması önerilir (13).

Hem annenin hem de fetüsün stabil olduğu seçilmiş vakalarda fetal büyümeye fırsat vermek amacıyla gebeliğin uzatılması mümkün olabilse de tartışmalıdır ve hastanede yakın izlem gerektirir (13,86).

ACOG'un izlem tedavisi önermediği durumlar şunlardır:

Annede;

- Kontrol altına alınamayan ağır hipertansiyon (antihipertansif tedaviye yanıtsız, 160/110 mmHg ve üzerinde kan basıncının persiste etmesi)
- Tedaviye yanıtsız persistan baş ağrısı, epigastrik veya sağ üst kadran ağrısı
- Duyusal veya motor görme bozuklukları

- İnme
- Miyokard infaktüsü
- HELLP sendromu
- Yeni başlangıçlı veya ağırlaşan renal disfonksiyon (serum kreatinin 1.1mg/dL olması veya iki katına çıkması)
- Eklampsi
- Akciğer ödemi
- Dekolman plasenta şüphesi olması veya

Fetüste;

- Güven vermeyen fetal testler
- Fetal ölüm
- Yaşam beklentisi olmaması (ileri prematürite veya ölümcül konjenital anomali)
- Umblikal arterde ters akım

Bahsi geçen durumların çoğunda gebelik yaşından bağımsız olarak, kortikosteroid dozu tamamlanmamış veya maksimum terapötik etki elde edilmemiş olsa bile gebelik sonlandırılır (86). İzlem yöntemi uygulanacak veya uygulanmayacak 34 hafta öncesindeki her hastaya maternal ve fetal durum uygunsa fetal akciğer gelişimi için kortikosteroid tedavi uygulanır ve izlem yöntemi uygulanmayacak hastalarda doğum 48 saat geciktirilir.

Konjestif kalp yetmezliğini, miyokard iskemisini, böbrek hasarı veya yetmezliğini ve inmeyi önlemek amacıyla şiddetli hipertansiyon (kan basıncı 160/110 mmHg veya üstünde olması) mümkün olan en kısa sürede antihipertansiflerle tedavi edilir. Hidralazin, labetalol ve sodyum nitroprussit akut tedavide kullanılan parenteral antihipertansiflerdir, oral yolla etkili ilaç nifedipindir. İntravasküler sıvı hacmi bu hastalarda azalmış olduğundan serebral perfüzyonu ve uteroplasental kan akımını yeterli düzeyde tutmaya dikkat edilmelidir.

Şiddetli özellikler gösteren preeklampsi durumunda özellikle şiddetli baş ağrısı, bulanık görme, fotofobi, hiperrefleksi, epigastrik ağrı gibi semptomlar da mevcut ise eklampsi profilaksisi yapılır. İntrpartum ve postpartum eklampsinin önlenmesi için ilk tercih ajan magnezyum sülfattır (87). Myastenia gravis gibi

kontrendikasyon olan durumlarda benzodiazepin ve fenitoin gibi antiepileptik ajanlar kullanılır (13).

Şiddetli özellikleri olmayan preeklampsili kadınlarda nöbetlerin önlenmesi için magnezyum sülfatın profilaktik kullanımı konusunda fikir birliği yoktur. Eklampsi daha düşük ihtimalle de olsa şiddetli olmayan preeklampsi tanılı gebelerde de olabileceğinden magnezyum sülfat bu grupta eklampsi riskini azaltır fakat tedavi edilmesi gereken hasta sayısı yüksek olacaktır (88).

Tedavi rejimi hakkında fikir birliği olmasa da yaygın kullanılan şekli, intravenöz olarak 4-6 gram yükleme tedavisini takiben saatte 1-2 gram idame tedavisidir (13). İdame tedavisi için alternatif rejim, intramüsküler olarak ilk doz 10 gram, ardından her dört saatte bir 5 gram uygulama şeklindedir. İntramüsküler uygulamada daha fazla yan etki görülür (89). 4 gramlık yükleme dozu böbrek fonksiyonlarına bakılmaksızın verilebilir, idame dozu böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanır. Yükleme dozu sonrası ortalama kan basıncı ve sistemik vasküler direncin düşmesiyle bulantı, sıcaklık hissi ve kızarma görülebilir. Fakat kardiyovasküler etkiler infüzyona rağmen kısa bir süre devam edeceğinden, magnezyum sülfat hipertansiyonu tedavi etmek için kullanılmaz (90).

Uterin kontraksiyonların inhibisyonu en az 8-10 mEq/L serum magnezyum düzeyiyle mümkün olacağından doğum eyleminin indüksiyonunu, başvuru-doğum süresini anlamlı şekilde değiştirmez (91).

4,8 ila 8,4 mg/dL arasında bir terapötik aralık önerilmiştir (92). Serum magnezyum düzeyi 7-10 mEq/L (8,5-12 mg/dL) olduğunda derin tendon refleksleri kaybolur, 10-13 mEq/L'de (12-16 mg/dL) solunum depresyonu ve 25 mEq/L (30 mg/dL) üstünde kardiyak arrest oluşur (93). Bu nedenle her 1-2 saatte bir patellar refleks, dakika solunum sayısı ve idrar çıkışı kontrol edilir ve refleks kaybı, dakika solunum sayısının 12'den fazla olması ve idrar çıkışının dört saatte 100 ml'den az olması söz konusuysa idame dozu azaltılır veya kesilir, magnezyum dozu kontrol edilir. Magnezyum sülfatın kesilmesi ve intrevanöz 1 gram kalsiyum glukonat tedavisi orta derece solunum depresyonunu geri döndürür. Ciddi solunum depresyonu durumunda acil trakeal entübasyon gerekir.

Magnezyum sülfat tedavisi fetüste kalp hızında bir azalmaya neden olabilse de yenidoğanda net bir olumsuz sonuçla ilişkilendirilmemiştir (94). Tedaviye genellikle doğum sonrası 24 saat devam edilir (95).

Preeklamptik gebelerde kapiller geçirgenlikte artış ve onkotik basıncın düşmesine yoğun sıvı tedavisinin eklenmesi akciğer ödemiyle sonuçlanabilir. Bu nedenle anormal bir sıvı kaybı olmadıkça 80 mL/saat infüzyon yeterlidir (96).

Diüertikler yalnızca akciğer ödemi tedavisinde kullanılır.

Preeklampsi tanılı gebelerde genel veya bölgesel anestezi kullanımı için dikkat edilmesi gereken noktalar vardır. Nöraksiyel tekniklerin kullanımında dikkat edilmesi gereken, sempatik blokajın mevcut azalmış intravasküler hacimle birlikte kan basıncında büyük bir düşüşe sebep olması ve şiddetli trombositopenisi olanlarda peridural hematom olması ihtimalleridir.

Genel anestezide entübasyon sırasında oluşan stimülasyonla ani şiddetli hipertansiyon gelişebilir. Orofaringeal ödem nedeniyle zor veya başarısız entübasyon söz konusu olabilir. Fakat uygun önlemler alındığı taktirde, her iki yöntem de gerekli olduğunda kullanılabilir.

2.8 Preeklampside Uzun Dönem Sonuçlar

Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon postpartum 12 hafta içinde iyileşmiyorsa kronik hipertansiyon tanısı konur. Gebeliğinde hipertansif hastalığı olan kadınların sonraki dönemlerde kronik hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, inme gibi kardiyovasküler hastalık geliştirme ihtimalleri artar. Eşlik eden metabolik sendrom, diyabet, obezite, ateroskleroz, dislipidemi gibi hastalıklar bu süreçte önemli rol oynar.

2.9 Preeklampsiyi Önleme

Preeklampsiyi önlemek hakkında çalışmalara konu olan stratejiler patogenezdeki birden çok ve karmaşık faktör nedeniyle genellikle başarısız olmuştur. Bu stratejiler içinde en yararlı görülen yaklaşım düşük doz aspirin profilaksisidir. Bu tedavide endotelden prostasiklin sentezi sürerken, trombosit tarafından tromboksan sentezinin azalması sağlanır. Bu sayede patogenezde bahsi geçen prostosiklin/tromboksan dengesinin kurulması ve endotelin, anjiotensin 2'ye aşırı duyarlılığının azaltılması hedeflenir (97). Preeklampsi için yüksek riskli hastalara 12-

28. haftalar arasında ve ideal olarak 16. haftadan önce düşük doz aspirin başlanması ve doğuma kadar devam edilmesi önerilmiştir (13).

Özellikle bilinen trombofili ve erken başlangıçlı şiddetli preeklampsi öyküsü olanlarda düşük doz aspirin ile birlikte profilaktik antikoagülasyon kullanımının, gebelik sonuçlarını iyileştirdiği öne sürülmüştür (98). Fakat mevcut verilerle önerilerde bulunmanın uygun olmadığı düşünülmektedir.

Diyette düşük kalsiyum alımının gebelikte hipertansiyon riskini arttırdığı gösterilse de kalsiyum eksikliği olmayan gebelerde kalsiyum ilavesinin etkisi olup olmadığı konusu tartışmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerisi, diyetle kalsiyum alımının düşük olduğu popülasyonlarda ve hipertansiyon geliştirme riski yüksek olan kadınlarda preeklampsi riskini azaltmak için günde 1500-2000 mg elementer kalsiyum takviyesidir (99).

Patogenezde önemli yeri olan oksidatif strese karşılık antioksidan özellikteki vitamin C ve E takviyesinin preeklampsi önlenmesi hakkında faydası olduğu gösterilememiştir (100). Aynı şekilde vitamin D takviyesinin de yararı gösterilememiştir (101).

Gebelik öncesi dönemde obezite tedavisi ve gebelikte uygun kilo alımının üstüne çıkmamak preeklampsi riskini azaltır (16).

Preeklampsinin, erişkin kardiyovasküler hastalıklarla ortak risk faktörlerini ve endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve ateroskleroz gibi benzer patogenezleri paylaşması nedeniyle statin kullanımı deneysel çalışmalara konu olmuştur (102).

2.10 Preeklampsiyi Öngörme

Preeklampsi geliştirme olasılığı yüksek olan gebeleri gebeliğin erken döneminde taramak ve tanımak amacıyla, preeklampsi patogenezinden yola çıkarak çok sayıda biyokimyasal ve biyofizik belirteç çalışmalara konu olmuştur. Birçok çalışma pozitif öngörü değeri ve duyarlılığı düşük sonuçlar verse de ümit vadeden çalışmalar yapılmaya devam edilmektedir.

Öncelikle her kadının gebeliği boyunca her klinik vizitte tansiyonu ölçülmelidir (103). Gebeliğin erken dönemlerinde detaylı tıbbi anamnez alınarak preeklampsi risk faktörleri gözden geçirilmeli, yüksek riskli hastalar yakın izlenmeli ve bu hastalara düşük doz aspirin tedavisi verilmelidir.

Preeklampsi patogenezinin temelini oluşturan, spiral arterlerde kusurlu trofoblastik invazyonun uterin arterlerin düşük dirençli özellik kazanamamasına sebep olmasından yola çıkılarak uterin arter dalga formlarının preeklampsiyi öngörmede kullanılabileceği düşünülmektedir. Uterin arterde artmış direncin diyastolik bir çentik oluşturması anormal bir dalga formu oluşturur. Bununla birlikte yüksek pulsatilite indeksi preeklampsiyi öngörmekte kullanılabilir. Her iki bulgu için ölçümün ikinci trimesterde yapılmasının birinci trimestere göre daha iyi sonuç verdiği görülmüştür (104). Fakat testin duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle klinik kullanım için uygun olmadığı belirtilmiştir (105).

Serum ürik asit seviyesinin yükselmesi ve mikroalbuminüri gibi böbrek fonksiyon bozukluğuna ilişkin çalışmalarda da duyarlılık ve özgüllüğün güvenilir olmadığı bildirilmiştir (106).

Anjiyotensin II infüzyon testi, roll-over test, izometrik egzersiz testi gibi provakatif biyofizik testler çalışılmış olsa da pahalı, zaman alıcı ve güvenilmez oldukları için klinik olarak kullanılmamaktadır.

Son yıllarda yoğun olarak ilgilenilen biyobelirteçler, anjiyogenik faktörlerden vasküler endotelyal büyüme faktörü, plasental büyüme faktörü ve antianjiyojenik faktörler olan çözünür endoglin ve çözünür fms benzeri tirozin kinaz 1 (sFlt-1) ‘dir. Bu faktörlerin önemli özelliği preeklampsi kliniği henüz gelişmemişken plazma seviyelerinin değişikliğe uğramasıdır. Özellikle sFlt-1/PGF oranı preeklampsiyi öngörmek için yararlı olabilir. Bu öngörünün duyarlılığı erken başlangıçlı preeklampside daha yüksektir (107). Fakat klinik kullanımları şu an için önerilmemektedir (108,109).

Serum ve idrar proteinleri ve hücre metabolitleriyle alakalı proteomik, metabolomik ve transkriptomik belirteçlerin konu olduğu ümit vadeden çalışmalar yapılmaktadır. Erken, geç ve postpartum preeklampsiyi öngörmekte başarılı olunduğu bildirilmiştir (110,111,112,113).

2.11 Subfatin/Metrnl

İlk olarak 2014 yılında, ilk tanımlandığı ismiyle subfatin, adipoz doku tarafından salgılanan bir adipokin olarak tanıtılmıştır. Bu çalışmada, transkriptom gen ekspresyonu verisi ile meteorin benzeri olarak açıklanan gen üzerinden tanımlanıp,

subkutan yağ dokuda yüksek oranda eksprese edilmesi nedeniyle subfatin olarak adlandırılmıştır (114).

Meteorin beyinde glial hücre farklılaşması (nörogenez) düzenleyicisi olarak bilinir. Meteorin-like(Metrnl) ismi, beyinde görevli bu proteinle benzer bir gen dizisinden köken almasından kaynaklanır. Metrnl geni insanda 17. kromozomda bulunan, 45 aminoasiti sinyal peptidi olan 311 aminoasitlik küçük bir proteini kodlar (6).

Yapılan bu ilk çalışmada yağ doku metabolizmasının bir düzenleyicisi olabileceği ve obezite ile ekspresyonunun arttığından bahsedilmiştir (114). Bir başka çalışmada Metrnl'in koroner arter hastalığı ve ciddiyeti ile önemli ilişkileri olduğu bildirilmiştir (115).

Yapılan sonraki çalışmalarda inflamatuar yanıtlarda rol oynayan yeni bir sitokin olduğu düşünülmüştür. Önceki yayınlarda adipoz dokuda eksprese edildiği bildirildiyse de bariyer doku (cilt, mukoza) ve aktive edilmiş makrofajlarda ekspresyonunun yağ dokuya oranla çok daha yüksek olduğu görülmüştür (6).

Metrnl'in sedef hastalığı, romatoid artrit gibi inflamatuar hastalıklarda yüksek düzeyde eksprese edilmesi de bu fikri destelemektedir (116). Bariyer dokularda yüksek oranda eksprese edilmesinin bu dokuların yabancı antijenlerle sık karşılaşması ve dolayısıyla oluşacak aşırı inflamasyonun dengelenmesiyle ilgili olduğu düşünülmüştür. Metrnl'in antiinflamatuar karakterdeki M2 makrofajları tarafından üretildiği ve bir anti-inflamatuar proteini temsil edebileceği bildirilmiştir (6).

Üretimi TNF-alfa, IL-12, IL-4 gibi birçok sitokinle indüklenirken, IFN-γ ve TGF-β ile inhibe olur. En güçlü indüksiyon TNF-α iledir. Aynı zamanda Metrnl de makrofajlarda sitokin salgılanmasını düzenler. Metrnl, makrofajlardan IL-6 ve IL-10 ekspresyonunu indükler (7).

Metrnl üretemeyen bir farede sepsis sırasında uterusun bir boynuzunda inflamatuar lezyonlar görülmüş ve bu lezyonların yüksek miktarda TNF alfa içerdiği bildirilmiştir (7).

Sonuç olarak veriler, Metrnl'in sitokinler tarafından düzenlenebildiğini ve kendisinin de sitokin ve kemokin üretimini düzenleyebildiğini, dolayısıyla önemli bir immün modülatör olduğunu göstermektedir.

Makrofajlar, normal sağlıklı bir gebelikte plasentasyon, trofoblast farklılaşması ve semi allogenik fetüse olan immün toleransta önemli rollere sahiptir. Preeklampside kusurlu işleyen bu süreç ve sonuçta oluşan kronik inflamasyonun endotel disfonksiyonuna sebep olması klinik tabloyu ortaya çıkarır. Preeklampsinin, sağlıklı bir gebelikte olanın aksine immün sistemde anti-inflamatuar değil pro-inflamatuar özellikler göstermesiyle karakterize olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda, makrofajlar tarafından salgılanan anti-inflamatuar bir sitokin olduğu düşünülen Metrnl'in preeklampsi tanılı gebelerde serum düzeylerinin incelenmesi ve preeklampsi patogenez ve patofizyolojisinde rolü olup olmadığı sorularına cevap bulunması amaçlanmıştır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Haziran 2021-Eylül 2021 tarihleri arasında SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran preeklampsi hastalarında yapıldı. Prospektif tek merkezli vaka-kontrollü çalışmaya 47 preeklampsi tanılı gebe ve kontrol grubunda 43 sağlıklı gebe dahil edildi.

SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.06.2021 tarih ve 9/3 numaralı kararı ile onay alındı. Çalışmaya dahil olan hasta ve sağlıklı tüm gönüllüler bilgilendirildi, yazılı ve sözlü aydınlatılmış onam alındı. Çalışmamız, SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu tarafından desteklendi.

3.1 Hasta Seçimi

Preeklampsi tanılı hasta grubunu belirlemek için tanıda ACOG'un 2019 yılında güncellediği rehberi temel alındı (13).

Buna göre, daha önce kan basıncı normal olan bir kadında, gebeliğin 20. haftasından sonra yeni başlayan yüksek tansiyon (en az 4 saat arayla iki kez 140/90mm Hg ve üstü veya tek ölçümde 160/110 mm Hg ve üstünde ölçülen tansiyon) olması ile birlikte proteinüri varlığı (24 saatlik idrarda 300 mg ve daha fazla proteinüri veya 0.3 mg /dL veya daha fazla protein / kreatinin oranı veya dipstick testte proteinin +2 ve üzerinde olması) ve proteinüri yoksa tansiyon ile birlikte son organ hasarı semptom ve bulguları (trombosit sayısı 100.000 'den az olması, 1.1 mg / dL'den yüksek serum kreatinin konsantrasyonları veya başka böbrek hastalığı yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması, karaciğer transaminazlarının kan konsantrasyonlarının normal konsantrasyonun iki katına yükselmesi, akciğer ödemi, medikasyona yanıt vermeyen ve alternatif tanılarla açıklanamayan yeni başlayan baş ağrısı veya vizüel semptomlar gibi) olmasıyla preeklampsi tanısı konuldu ve hasta, çalışmaya dahil edildi (13).

Eşlik eden pregestasyonel diyabet, kronik hipertansiyon, kronik vasküler veya inflamatuar hastalık, gestasyonel diabetes mellitus, çoğul gebelik, erken membran rüptürü, prenatal tanısı konmuş fetal yapısal anomali, klinik koryoamniyoniti olan,

gebelik seyrinde antihipertansif veya magnezyum sülfat tedavisi alan ve sigara içme alışkanlığı olan gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubu; hasta grubundakilerin gebelik haftalarına ve demografik özelliklerine uygun olarak 20. Gebelik haftasının üzerindeki sağlıklı gebelerden seçildi.

Çalışmaya dahil olan gönüllülerden obstetrik anamnez alındı. Gebelik haftası son adet tarihine göre belirlendi ve CRL ölçümleri ile teyit edildi. Son adet tarihi bilinmeyen gebeler için erken ultrasonografilerindeki CRL ölçümleriyle gebelik haftası belirlendi.

USG (ultrasonografi) ile fetal biyometrik ölçüm, uterin ve umblikal arter doppler ultrasonografi yapıldı. Arteryel tansiyon ölçümleri 5 dakika dinlenme sonrası, oturur konumda, kolluk kalp seviyesindeyken brakiyal arter kan basıncı ile değerlendirildi. Her gebeye tam kan sayımı, üre, kreatinin, AST, ALT, LDH, ürik asiti içeren biyokimya tetkikleri ve TİT (tam idrar tetkiki) yapıldı. Hemogram değerleri, Sysmex XN-2000 (Japonya menşei) cihazı ile, biyokimya değerleri Beckman AU5800; Beckman Coulter Diagnostics (ABD menşei) cihazıyla değerlendirildi.

Hastaların demografik özellikleri, boy ve kilo ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksleri, doğum şekilleri ve yenidoğanların APGAR skorları, doğum ağırlıkları, yoğun bakım ihtiyaçları ve yatış endikasyonları kaydedildi.

3.2 Örneklerin Toplanması

Hasta grubundan tanı konduğu anda, kontrol grubundan ise hastaneye başvuruları sırasında 1 adet biyokimya tüpüne venöz kan örneği alındı ve örnek 4000 rpm 10 dakika santrifüj edildi. İşlem sonucu elde edilen serum örneği eppendorf tüplerine alınarak hasta adına kaydedildi. Analiz gününe kadar subfatin/metrnl çalışılmak üzere SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda -80 °C 'de saklandı.

3.3 Serum Subfatin/Metrnl ölçümü

Serum Metrnl konsantrasyonları, (Katalog No: 201-12-9252, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd.,China) ELISA ticari kiti kullanılarak ölçüldü. Metrnl konsantrasyonuna karşı standart bir optik yoğunluk (OD) eğrisi oluşturmak için, mikro

gözeneklere örnekler, standart numuneler ve biyotin işaretli antikorlar eklendi. Standart numunelerin ve örneklerin OD değerleri; 450 nm dalga boyuna ayarlı bir mikroplaka spektrofotometre cihazı ile saptandı. Standartların konsantrasyonuna ve ilgili OD değerlerine göre, standart eğri doğrusal regresyon denklemi hesaplandı ve ardından ilgili numunenin konsantrasyonunu hesaplamak için numunenin OD değerleri regresyon denklemine uygulandı. Metrnl değerleri ng/dl cinsinden ölçüldü.

3.4 İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 25 programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi ile incelenmiş; normal dağılıma sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin analizinde non-parametrik yöntemler kullanılmıştır. Bağımsız iki grubun karşılaştırılması, Independent-Samples T test ve Mann-Whitney U test kullanılarak yapılmıştır. Pearson Chi-Square ve Fisher exact testi ile kategorik veriler karşılaştırılmıştır. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilirmiş, normal dağılmayan veriler ortanca (minimum- maksimum) şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven aralığında incelenmiş olup, $p<0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmamız Haziran 2021-Eylül 2021 tarihleri arasında SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran preeklampsi hastalarında yapıldı. Prospektif tek merkezli vaka-kontrollü çalışmaya 47 preeklamptik gebe ve kontrol grubunda 43 sağlıklı gebe olmak üzere toplamda 90 hasta değerlendirildi.

Preeklampsi grubu yaş ortalaması 29,3±6,4 yıl, kontrol grubu yaş ortalaması 28,3±5,1 yıldı (p=0,407). Preeklampsi grubunda ortalama boy 1,60±0,05 m, kontrol grubunda ise 1,63±0,06 m olarak bulundu (p=0,015). Preeklampsi grubunda ortalama kilo 86,7±16 kg, kontrol grubunda ise 77,6±10,8 kg olarak bulundu (p=0,007). Hastaların VKİ (vücut kitle indeksi)'leri karşılaştırıldığında, preeklampsi grubunda ortalama VKİ değeri 33,6±5,5 kg/m^2, kontrol grubunda 29,3±4,7 kg/m^2 olarak bulundu (p=0,001).

Preeklampsi grubunda ortanca gravide sayısı 2 (1-6), kontrol grubunda ise 2 (1-7) olarak bulundu (p=0.393).

Preeklampsi grubunda ortalama sistolik tansiyon değeri 152±8 mmHg, ortalama diyastolik tansiyon değeri 93±6 mmHg, kontrol grubunda ortalama sistolik tansiyon değeri 114±10mmHg, ortalama diyastolik tansiyon değeri 71±7 mmHg bulundu (p=0,001, p=0,001).

Ortalama hemoglobin değeri preeklamptik grupta 12,1±1,1g/dL, kontrol grubunda ise 11,3±1,6 g/dL olarak bulundu (p=0,018). Ortalama hematokrit değeri preeklamptik grupta 36,2±3, kontrol grubunda ise 35±3 bulundu (p=0.104). Ortalama platelet değeri preeklamptik grupta 225,595±65,636 $10^{3/}mm^3$, kontrol grubunda 248,069±73,482 $10^{3/}mm^3$ bulundu (p=0,133).

Ortalama BUN (kan üre azotu) değeri preeklamptik grupta 10,7±4,6 mg/dL, kontrol grubunda 7,1±2,2 mg/dL olarak bulundu (p=0,001). Ortalama kreatin değeri preeklamptik grupta 0,7±0,17 mg/dL, kontrol grubunda ise 0,66±0,08 mg/dL olarak bulundu (p=0,1). Ortalama AST değeri preeklamptik grupta 21,5±10,7 U/L, kontrol grubunda 17±5,4 U/L bulundu (p=0,02). Ortalama ALT değeri preeklamptik grupta 15,5±10,2 U/L, kontrol grubunda ise 11,7±6,3 U/L bulundu (p=0,064). Ortalama LDH

değeri preeklamptik grupta 214±64 U/L, kontrol grubunda 173±25 U/L bulundu (p=0,001). Ortalama ürik asit değeri preeklamptik grupta 5,8±1,3mg/dL iken kontrol grubunda 4,2±0,7 mg/dL olarak bulundu (p=0,001).

Preeklampsi grubunda idrarda 14(%29,8) hastada 1 pozitif, 12(%25,5) hastada 2 pozitif, 6(%12,8) hastada 3 pozitif, 4(%8,5) hastada 4 pozitif proteinüri tespit edildi. Kontrol grubunda ise 14(%32,6) hastada idrarda 1 pozitif proteinüri mevcut iken 1 pozitif üzeri proteinürisi olan hasta yoktu (p=0,001). Preeklampsi tanılı hasta grubunda 24 saatlik idrarda proteinüri değeri ortalama 1593,7±2491,1 mg'dı.

Preeklampsi grubunda ortalama tahmini fetal ağırlık 2408±1028 g, kontrol grubunda 3019±713 g'dı (p=0,002). Preeklampsi grubunda IUGR (intrauterin gelişme geriliği) tanılı fetüs sayısı 17(%36,2) iken kontrol grubunda IUGR tanılı fetüs yoktu (p=0,001). Bakılan doppler USG'de diyastolik akım kaybı saptanan hasta sayısı preeklamptik grupta 9 (%19,1) iken kontrol grubunda diyastolik akım kaybı saptanan hasta olmadı (p=0,002). Doppler USG ile bakılan umblikal arter S/D oranı preeklamptik hasta grubunda 2,5±0,6 iken kontrol grubunda 2,2±0,3 bulundu (p=0,02).

Preeklampsi grubunda sezaryenle doğum sayısı 40 (%85,1), kontrol grubunda ise 28 (%65,1)'di. Vajinal doğum sayısı preeklampsi tanılı hasta grubunda 6 (%8,6), kontrol grubunda ise 12 (%27,9)'ydi. Doğumda ortalama gebelik haftası preeklampsi grubunda 36,1±3,1 hafta, kontrol grubunda 38,8±0,9 hafta bulundu (p=0,001). Preeklampsi grubunda bebeklerin ortalama doğum kilosu 2517±951g iken kontrol grubunda 3368±368g idi (p=0,001).

Preeklamptik grupta 19(%40,4) bebeğin, kontrol grubunda ise 3(%7) bebeğin yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı oldu (p=0,001). Bu bebeklerin yoğun bakımda yatış süreleri preeklamptik grupta 30,8±34 gün iken, kontrol grubunda 2±1,4 gün olarak bulundu (p=0,052).

Preeklampsi grubunda maternal serumda subfatin/Metrnl düzeyi 5,5±3,8 ng/mL kontrol grubunda ise 5,4±4 ng/mL olarak bulundu (p=0,577).

Tablo 2- Preeklampsi ve sağlıklı gebe gruplarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		Preeklampsi (n=47)	**Kontrol (n=43)**	**p**
Yaş(yıl)*		29,3 (±6,4)	28,3 (±5,1)	0,407
Boy(m)*		1,60 (±0,05)	1,63 (±0,06)	0,015
Kilo(kg)*		86,7 (±16)	77,6 (±10,8)	0,007
VKI(kg/m$^{2)}$*		33,6 (±5,5)	29,3 (±4,7)	0,001
Gravida**		2 (1-6)	2 (1-7)	0,393
Parite **		0 (0-4)	0 (0-5)	0,085
Sistolik tansiyon(mmHg)*		152 (±8)	114 (±10)	0,001
Diyastolik tansiyon(mmHg)*		93 (±6)	71 (±7)	0,001
Kronik hastalık***	yok	41 (%87,2)	38 (%88,4)	0,193
	hipotiroidi	3 (%6,4)	3 (%7)	
	astım	2 (%4,3)	1 (%2,3)	
	talasemi	1 (%2,1)	1 (%2,3)	
Gestasyonel hafta*		35(±4)	36,6 (±3,4)	0,038
Tahmini fetal ağırlık(g)*		2408 (±1028)	3019 (±713)	0,002
Amnion miktarı ***	normal	36 (%76,6)	43 (%100)	0,003
	azalmış	10 (%21,3)	0	
	artmış	1 (%2,1)	0	
IUGR***	yok	30 (%63,8)	43 (%100)	0,001
	var	17 (%36,2)	0	
Diyastolik akım kaybı***	yok	38 (%80,9)	43 (%100)	0,002
	var	9 (%19,1)	0	
Umblikal arter PI*		0,92 (±0,21)	0,83 (±0,15)	0,042
Umblikal arter RI*		0,58 (±0,08)	0,55 (±0,08)	0,067
Umblikal arter S/D*		2,5 (±0,6)	2,2 (±0,3)	0,023
Hb(g/dL)*		12,1 (±1,1)	11,3 (±1,6)	0,018
HCT(%)*		36,2 (±3)	35 (±3)	0,104

PLT(10^3/mm^3)*		225,595 (±65,636)	248,069 (±73,482)	0,133
WBC(10^3/mm^3)*		11,2(±2,8)	9,8 (±2)	0,028
BUN(mg/dL)*		10,7 (±4,6)	7,1 (±2,2)	0,001
Kre(mg/dL)*		0,7 (±0,17)	0,66 (±0,08)	0,1
AST(U/L)*		21,5 (±10,7)	17 (±5,4)	0,02
ALT(U/L)*		15,5 (±10,2)	11,7 (±6,3)	0,064
LDH(U/L)*		214 (±64)	173 (±25)	0,001
Ürik asit(mg/dL)*		5,8 (±1,3)	4,2 (±0,7)	0,001
TİT protein***	negatif	8 (%17)	16 (%37,2)	0,001
	eser	3 (%6,4)	13 (%30,2)	
	1 pozitif	14 (%29,8)	14 (%32,6)	
	2 pozitif	12 (25,5)	0	
	3 pozitif	6 (%12,8)	0	
	4 pozitif	4 (%8,5)	0	
24 saat idrarda protein(mg/24h)*		1593,7 (±2491,1)	-	-
Hastanede kalış süresi(gün)*		4,3 (±3)	1,7 (±0,5)	0,001
Doğum haftası*		36,1 (±3,1)	38,8 (±0,9)	0,001
Doğum şekli***	NSVD	6 (%12,8)	12 (%27,9)	0,054
	C/S	40 (% 85,1)	28 (65,1)	
Apgar 1.dakika**		8,5 (±1,3)	8,9 (±0,2)	0,328
Apgar 5.dakika**		9,7 (±0,8)	9,9 (±0,1)	0,208
Yenidoğan boy(cm)*		46,6 (±5)	50,1 (±1)	0,001
Yenidoğan kilo(g)*		2517 (±951)	3368 (±368)	0,001
YDYBÜ ihtiyacı***	yok	27 (%57,4)	37 (%86)	0,001
	var	19 (%40,4)	3 (%7)	
	Solunum sıkıntısı	2 (%4,3)	3 (%7)	0,008

YDYBÜ yatış tanısı***	prematürite	15 (%31,9)	0	
	hipoglisemi	1 (%2,1)	0	
	pelvikaliektazi	1 (&2,1)	0	
YDYBÜ yatış süresi(gün)*		30,8 (±34,1)	2 (±1,4)	0,052
Subfatin/Metrnl (ng/mL)*		5,5 (±3,8)	5,4 (±4)	0,577

Tabloda

***** Normal dağılım gösteren veriler

****** Normal dağılmayan veriler

******* Kategorik veriler olarak verilmiştir.

5.TARTIŞMA

Preeklampsi maternal ve fetal sonuçları nedeniyle obstetrinin en çok araştırılan ve ilgi çeken hastalıklarından biridir. Tanısının, tanındıktan sonra hastalığın seyri ve şiddetinin tespitinin ve hastalığı öngörmenin her zaman kolay olmayışı bu ilgiyi canlı tutmaktadır.

Hastalığın insana ve gebeliğe özgü oluşu, insan fetüsünün diğer memelilerdekinden farklı olarak daha fazla kan akımına ihtiyaç duymasıyla açıklanmaya çalışılmıştır. İnsanı diğer memelilerden ayıran en önemli özellik olan beynin görece büyük olması, kan akımına olan ihtiyacın da artmasına neden olur. Bu ihtiyacı karşılamak üzere plasentasyon sırasında trofoblastlar spiral arteriyollere invaze olarak endotelyal özellik kazanır ve spiral arteriyolleri direnci düşük, geniş akımlı damarlara dönüştürürler. Dönüşümün kusurlu ve eksik olması plasental hipoksi ve iskemiyle sonuçlanır. Gebeliğin ilerleyen haftalarıyla fetüsün kan akımı ihtiyacı daha da artar ve kusurlu plasenta bu ihtiyaca cevap veremez. Hipoksi ve iskeminin haftalar ilerlerdikçe daha da derinleşmesiyle artan sitokinler ve vazoaktif maddeler annenin bütün damar sisteminde bir aktivasyona ve disfonksiyona neden olur.

Sonuçta hipertansiyon, proteinüri, karaciğer enzimlerinde yükselme, akciğer ödemi, beyin ödemi gibi uç organ hasarı bulguları ortaya çıkar. Bulguların ortaya çıktığı hafta ne kadar erken olursa hastalığın şiddetli olması ve kötü obstetrik sonuç ihtimali o kadar artar. Bu nedenle hastalığı önlemek, kötü sonuçlar ve hatta bulgular ortaya çıkmadan öngörmeyi mümkün kılmayı hedefleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır ve yapılmaya devam edilmektedir.

Patogenezden sorumlu tutulan kusurlu plasentasyonun neden ve nasıl gerçekleştiği sorusu halen tam yanıtlanamamıştır. Gebenin yarı yabancı bir genetik materyal olan fetüsü büyütebilmesi için immün sistemde değişikliklere ihtiyaç vardır. Gebelikte doğal ve edinilmiş bağışıklığın baskın olarak antiinflamatuar karakter gösterdiği düşünülmektedir. Çalışmamızda immün modülatör özellikli yeni tanımlanan bir sitokin olan Metrnl'in preeklampsideki düzeyini ve hastalıkla ilişkisini belirlemek amaçlanmıştır. Literatürde bu konuda yapılmış ilk çalışmadır.

Literatürde Metrnl ile ilgili yapılmış klinik çalışmaların çoğu, dolaşımdaki Metrnl ile metabolik veya kardiyovasküler hastalık, polikistik over sendromu, diyabet,

kolit, sedef hastalığı ve artrit gibi immün, inflamasyonla ilgili hastalıklar arasındaki ilişkiyi doğrulamak için tasarlanmıştır.

Fouani ve arkadaşlarının 2020'de polikistik over sendromunda Metrnl düzeyi baktıkları çalışmada kontrol grubuna kıyasla polikistik over sendromlu hastalarda serum Metrnl anlamlı olarak düşük bulunmuştur (117).

Liu ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı koroner arter hastalığı ciddiyeti ve Metrnl seviyesi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmada, serum Metrnl inflamatuar belirteçler ve vücut kitle indeksi ile negatif korelasyon göstermiştir (115).

Wu ve arkadaşlarının 2020'de 867 tip 2 diyabetes mellitus hastasında ve glukoz intoleransı olmayan 831 hastada dolaşımdaki Metrnl seviyesini araştırdıkları meta-analizlerinde anlamlı bir farklılığın olmadığını tespit etmişlerdir (118).

Gholamrezayi ve arkadaşlarının 2020'de yaptıkları Metrnl'in inflamatuar barsak hastalıkları ve inflamatuar sitokinlerle ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada inflamatuar barsak hastalığında serum Metrnl düzeylerinin VKİ, TNF-α ve IL-6 ile negatif korelasyon göstererek azaldığı ve inflamatuar barsak hastalığı patogenezi ile özellikle de inflamatuar süreç yoluyla olası bir ilişkisi olduğu öne sürülmüştür (119).

Ushach ve arkadaşlarının 2018'de yaptıkları çalışmada Metrnl ekspresyonu eksik olan farelerin, uterusta inflamatuar lezyonlar geliştirdiği ve inflamatuar hasara eğilimli olduğu görülmüştür (7).

Çalışmamızda preeklamside serum Metrnl seviyesinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık izlenmemiştir (p=0,577). Yapılan çalışmalar genel olarak Metrnl'in glukoz toleransında ve inflamatuar süreçlerde önemli rolleri olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte Metrnl'in serumda dalgalı seyir gösterdiği, sıcak, egzersiz gibi faktörlerden etkilendiği öne sürülmüş, çok çeşitli inflamatuar hastalıklarla ilişkisini ortaya koymayı amaçlayan yayınlardaki çelişkili sonuçların hasta sayısı, ek hastalıklar, vücut kitle indeksi, sıcak ve soğuğa maruz kalma, egzersiz gibi faktörlerden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (120).

Preeklampsi de hem patogenez hem patofizyolojide lokal ve sistemik inflamatuar yanıtlarla açıklanmaya çalışılmaktadır. Metrnl'in insanlarda işlevlerinin ve ilişkili olabilecek hastalıkların ortaya konması için klinik araştırmalar hala yetersizdir. Bu ilişkiyi ortaya koymak yeni bir terapötik hedef olarak geliştirmek için hala çok sayıda çalışma yapılması gerekmektedir.

6.SONUÇ

Çalışmamızda,

Preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre VKİ, sistolik ve diyastolik tansiyon, IUGR saptanan fetüs sayısı, umblikal arter direnci, Hb, WBC, BUN, AST, LDH, ürik asit, TİT'te proteinüri miktarı, hastanede kalış süresi, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olan yenidoğan sayısı ve yenidoğanların yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre doğum haftası, yenidoğan boy ve kilosu, yapılan obstetrik USG'de ölçülen tahmini fetal ağırlık, amnion miktarı, umblikal arterde diyastolik akım anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Diğer klinik parametreler arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Serum subfatin/Metrnl seviyeleri arasında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

7.KAYNAKLAR

1. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. *Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Sep;170(1):1-7.
2. Hunt JS, Petroff MG, Burnett TG. *Uterine leukocytes: key players in pregnancy. Semin Cell Dev Biol.* 2000 Apr;11(2):127-37.
3. Jena MK, Nayak N, Chen K, Nayak NR. *Role of Macrophages in Pregnancy and Related Complications. Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2019 Oct;67(5):295-309.
4. Faas MM, De Vos P. *Innate immune cells in the placental bed in healthy pregnancy and preeclampsia. Placenta.* 2018 Sep;69:125-133.
5. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. *Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies.* Nat Rev Nephrol. 2019 May;15(5):275-289. Erratum in: Nat Rev Nephrol. 2019 Jun;15(6):386.
6. Ushach I, Burkhardt AM, Martinez C, Hevezi PA, Gerber PA, Buhren BA, Schrumpf H, Valle-Rios R, Vazquez MI, Homey B, Zlotnik A. *METEORIN-LIKE is a cytokine associated with barrier tissues and alternatively activated macrophages. Clin Immunol.* 2015 Feb;156(2):119-27.
7. Ushach I, Arrevillaga-Boni G, Heller GN, Pone E, Hernandez-Ruiz M, Catalan-Dibene J, Hevezi P, Zlotnik A. *Meteorin-like/Meteorin-β Is a Novel Immunoregulatory Cytokine Associated with Inflammation. J Immunol.* 2018 Dec 15;201(12):3669-3676.
8. Sibai BM. *Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol.* 2003 Jul;102(1):181-92.
9. Sibai BM, Stella CL. *Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol.* 2009 May;200(5):481.e1-7.
10. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, et al. *Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. N Engl J Med* 1998; 339:667.
11. Webster LM, Conti-Ramsden F, Seed PT, Webb AJ, Nelson-Piercy C, Chappell LC. *Impact of Antihypertensive Treatment on Maternal and Perinatal Outcomes in Pregnancy Complicated by Chronic Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc.* 2017 May 17;6(5):e005526.
12. Morton A, Burke M, Jarvis E, Kumar S. *Changes in proteinuria and diagnosing preeclampsia in CKD pregnancy. Pregnancy Hypertens.* 2020 Apr;20:92-95.
13. *ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstet Gynecol.* 2019 Jan;133(1):1.
14. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. *Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Sep;170(1):1-7.
15. Ghulmiyyah L, Sibai B. *Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. Semin Perinatol.* 2012 Feb;36(1):56-9.

16. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. *High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. BMJ.* 2016 Apr 19;353:i1753.
17. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. *Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. Epidemiology.* 2003 May;14(3):368-74.
18. Wilkerson RG, Ogunbodede AC. *Hypertensive Disorders of Pregnancy. Emerg Med Clin North Am.* 2019 May;37(2):301-316.
19. Castles A, Adams EK, Melvin CL, Kelsch C, Boulton ML. *Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. Am J Prev Med.* 1999 Apr;16(3):208-15.
20. Robillard PY, Dekker G, Iacobelli S, Chaouat G. *An essay of reflection: Why does preeclampsia exist in humans, and why are there such huge geographical differences in epidemiology? J Reprod Immunol.* 2016 Apr;114:44-7.
21. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. *Subclassification of preeclampsia. Hypertens Pregnancy.* 2003;22(2):143-8.
22. Roberts JM. *Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. Hypertension.* 2005 Dec;46(6):1243-9.
23. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. *The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. J Pathol Bacteriol.* 1967 Apr;93(2):569-79.
24. 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.
25. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. *The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. Obstet Gynecol Annu.* 1972;1:177–191.
26. Lyall F, Bulmer JN, Duffie E, Cousins F, Theriault A, Robson SC. *Human trophoblast invasion and spiral artery transformation: the role of PECAM-1 in normal pregnancy, preeclampsia, and fetal growth restriction. Am J Pathol.* 2001 May;158(5):1713-21.
27. Casper FW, Seufert RJ. *Atrial natriuretic peptide (ANP) in preeclampsia-like syndrome in a rat model.* Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1995;103(5):292-6.
28. Makris A, Thornton C, Thompson J, Thomson S, Martin R, Ogle R, Waugh R, McKenzie P, Kirwan P, Hennessy A. *Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1.* Kidney Int. 2007 May;71(10):977-84.
29. De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. *The ultrastructure of acute atherosis in hypertensive pregnancy. Am J Obstet Gynecol.* 1975 Sep 15;123(2):164-74.
30. Bell, E. *A bad combination. Nat Rev Immunol* 4, 927 (2004).
31. Ilekis, J. V., Reddy, U. M., & Roberts, J. M. (2007). *Review Article: Preeclampsia—A Pressing Problem: An Executive Summary of a National Institute of Child Health and Human Development Workshop. Reproductive Sciences,* 14(6), 508–523.
32. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, Genbacev O, Dejana E, Wheelock M, Damsky CH. *Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? J Clin Invest.* 1997 May 1; 99(9):2139-51.

33. 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* 99, 2152–2164 (1997).
34. von Rango U. *Fetal tolerance in human pregnancy--a crucial balance between acceptance and limitation of trophoblast invasion. Immunol Lett.* 2008 Jan 15;115(1):21-32.
35. Tilburgs T, Scherjon SA, Claas FH. *Major histocompatibility complex (MHC)-mediated immune regulation of decidual leukocytes at the fetal-maternal interface. J Reprod Immunol.* 2010 May;85(1):58-62.
36. Loke YW, King A. *Immunology of implantation. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000 Oct;14(5):827-37.
37. Gregori S, Amodio G, Quattrone F, Panina-Bordignon P. *HLA-G Orchestrates the Early Interaction of Human Trophoblasts with the Maternal Niche. Front Immunol.* 2015 Mar 30;6:128.
38. Ferreira LMR, Meissner TB, Tilburgs T, Strominger JL. *HLA-G: At the Interface of Maternal-Fetal Tolerance. Trends Immunol.* 2017 Apr;38(4):272-286.
39. Hiby SE, Walker JJ, O'shaughnessy KM, Redman CW, Carrington M, Trowsdale J, Moffett A. *Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. J Exp Med.* 2004 Oct 18;200(8):957-65.
40. PrabhuDas M, Bonney E, Caron K, Dey S, Erlebacher A, Fazleabas A, Fisher S, Golos T, Matzuk M, McCune JM, Mor G, Schulz L, Soares M, Spencer T, Strominger J, Way SS, Yoshinaga K. *Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges. Nat Immunol.* 2015 Apr;16(4):328-34.
41. Schonkeren D, van der Hoorn ML, Khedoe P, Swings G, van Beelen E, Claas F, van Kooten C, de Heer E, Scherjon S. *Differential distribution and phenotype of decidual macrophages in preeclamptic versus control pregnancies. Am J Pathol.* 2011 Feb;178(2):709-17.
42. Brown MB, von Chamier M, Allam AB, Reyes L. *M1/M2 macrophage polarity in normal and complicated pregnancy. Front Immunol.* 2014 Nov 24;5:606.
43. Smith SD, Dunk CE, Aplin JD, Harris LK, Jones RL. *Evidence for immune cell involvement in decidual spiral arteriole remodeling in early human pregnancy. Am J Pathol.* 2009 May;174(5):1959-71.
44. Hazan AD, Smith SD, Jones RL, Whittle W, Lye SJ, Dunk CE. *Vascular-leukocyte interactions: mechanisms of human decidual spiral artery remodeling in vitro. Am J Pathol.* 2010 Aug;177(2):1017-30.
45. Chen Q, Guo F, Jin HY, Lau S, Stone P, Chamley L. *Phagocytosis of apoptotic trophoblastic debris protects endothelial cells against activation. Placenta.* 2012 Jul;33(7):548-53.
46. Yao Y, Xu XH, Jin L. *Macrophage Polarization in Physiological and Pathological Pregnancy. Front Immunol.* 2019 Apr 15;10:792.
47. Blois SM, Alba Soto CD, Tometten M, Klapp BF, Margni RA, Arck PC. *Lineage, maturity, and phenotype of uterine murine dendritic cells throughout gestation indicate a protective role in maintaining pregnancy.* Biol Reprod. 2004 Apr;70(4):1018-23.

48. Lockwood CJ, Matta P, Krikun G, Koopman LA, Masch R, Toti P, Arcuri F, Huang ST, Funai EF, Schatz F. *Regulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression by tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta in first trimester human decidual cells: implications for preeclampsia. Am J Pathol.* 2006 Feb;168(2):445-52.
49. Huppertz B, Kingdom J, Caniggia I, Desoye G, Black S, Korr H, Kaufmann P. *Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation. Placenta.* 2003 Feb-Mar;24(2-3):181-90.
50. Saito S, Sakai M. *Th1/Th2 balance in preeclampsia. J Reprod Immunol.* 2003 Aug;59(2):161-73.
51. Williams PJ, Broughton Pipkin F. *The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011 Aug;25(4):405-17.
52. Cincotta RB, Brennecke SP. *Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas. Int J Gynaecol Obstet.* 1998 Jan;60(1):23-7.
53. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, Varner MW. *Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. N Engl J Med.* 2001 Mar 22;344(12):867-72.
54. Tuohy JF, James DK. *Pre-eclampsia and trisomy 13. Br J Obstet Gynaecol.* 1992 Nov;99(11):891-4.
55. Mütze S, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Rath W. *Genes and the preeclampsia syndrome. J Perinat Med.* 2008;36(1):38-58.
56. Patrelli TS, Dall'asta A, Gizzo S, Pedrazzi G, Piantelli G, Jasonni VM, Modena AB. *Calcium supplementation and prevention of preeclampsia: a meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Dec;25(12):2570-4.
57. Zhang C, Williams MA, King IB, Dashow EE, Sorensen TK, Frederick IO, Thompson ML, Luthy DA. *Vitamin C and the risk of preeclampsia--results from dietary questionnaire and plasma assay. Epidemiology.* 2002 Jul;13(4):409-16.
58. Paré E, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim KH. *Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. Obstet Gynecol.* 2014 Oct;124(4):763-770.
59. Spitz B, Deckmyn H, Van Assche FA, Vermylen J. *Prostacyclin in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1984 Dec;18(5-6):303-8.
60. Burke SD, Zsengellér ZK, Khankin EV, Lo AS, Rajakumar A, DuPont JJ, McCurley A, Moss ME, Zhang D, Clark CD, Wang A, Seely EW, Kang PM, Stillman IE, Jaffe IZ, Karumanchi SA. *Soluble fms-like tyrosine kinase 1 promotes angiotensin II sensitivity in preeclampsia. J Clin Invest.* 2016 Jul 1;126(7):2561-74.
61. George EM, Granger JP. *Recent insights into the pathophysiology of preeclampsia. Expert Rev Obstet Gynecol.* 2010 Sep 1;5(5):557-566.
62. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdolah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, Karumanchi SA. *Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. Nat Med.* 2006 Jun;12(6):642-9.
63. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. *Preeclampsia is associated with persistent postpartum cardiovascular impairment. Hypertension.* 2011 Oct;58(4):709-15.

64. Khalil A, Akolekar R, Syngelaki A, Elkhouli M, Nicolaides KH. *Maternal hemo- dynamics at 11-13 weeks' gestation and risk of pre-eclampsia. Ultrasound Ob- stet Gynecol* 2012;40:28–34.
65. Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B, Mitchell P, Cotton DB. *Coagulation profile in severe preeclampsia. Obstet Gynecol.* 1992 Jan;79(1):14-8.
66. Burrows RF, Hunter DJ, Andrew M, Kelton JG. *A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. Obstet Gynecol.* 1987 Sep;70(3 Pt 1):334-8.
67. Abildgaard U, Heimdal K. *Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Feb;166(2):117-23.
68. Kenny L, Baker PN. *Maternal pathophysiology in pre-eclampsia. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 1999 Mar;13(1):59-75.
69. Barron WM, Heckerling P, Hibbard JU, Fisher S. *Reducing unnecessary coagulation testing in hypertensive disorders of pregnancy. Obstet Gynecol.* 1999 Sep;94(3):364-70.
70. Conrad KP, Davison JM. *The renal circulation in normal pregnancy and preeclampsia: is there a place for relaxin? Am J Physiol Renal Physiol.* 2014 May 15;306(10):F1121-35.
71. Simanowitz MD, MacGregor WG, Hobbs JR. *Proteinuria in pre-eclampsia. J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1973 Feb;80(2):103-8.
72. Heilmann L, Siekmann U, Schmid-Schönbein H, Ludwig H. *Hemoconcentration and pre-eclampsia. Arch Gynecol.* 1981;231(1):7-21. doi: 10.1007/BF02110019.
73. SPARGO B, McCARTNEY CP, WINEMILLER R. *Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. Arch Pathol.* 1959 Dec;68:593-9.
74. Hecht JL, Ordi J, Carrilho C, Ismail MR, Zsengeller ZK, Karumanchi SA, Rosen S. *The pathology of eclampsia: An autopsy series. Hypertens Pregnancy.* 2017 Aug;36(3):259-268.
75. Vigil-De Gracia P, Ortega-Paz L. *Pre-eclampsia/eclampsia and hepatic rupture. Int J Gynaecol Obstet.* 2012 Sep;118(3):186-9.
76. Fishel Bartal M, Sibai BM. *Eclampsia in the 21st century. Am J Obstet Gynecol.* 2020 Sep 24:S0002-9378(20)31128-5.
77. Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA. *Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. Am J Hypertens.* 2001 Jun;14(6 Pt 2):178S-185S.
78. Borghi C, Esposti DD, Immordino V, Cassani A, Boschi S, Bovicelli L, Ambrosioni E. *Relationship of systemic hemodynamics, left ventricular structure and function, and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia. Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jul;183(1):140-7.
79. Everett TR, Lees CC. *Beyond the placental bed: placental and systemic determinants of the uterine artery Doppler waveform. Placenta.* 2012 Nov;33(11):893-901.
80. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, Wapner RJ, Thorp JM Jr, Mercer BM, Grobman WA, Ramin SM, Carpenter MW, Samuels P, Sciscione A, Harper M, Tolosa JE, Saade G, Sorokin Y, Anderson GD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) *Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). The utility of uterine artery*

Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. Obstet Gynecol. 2012 Oct;120(4):815-22.

81. Schwarze A, Nelles I, Krapp M, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K, Axt-Fliedner R. *Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies. Arch Gynecol Obstet.* 2005 Jan;271(1):46-52.
82. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, van den Berg PP, de Boer K, Burggraaff JM, Bloemenkamp KW, Drogtrop AP, Franx A, de Groot CJ, Huisjes AJ, Kwee A, van Loon AJ, Lub A, Papatsonis DN, van der Post JA, Roumen FJ, Scheepers HC, Willekes C, Mol BW, van Pampus MG; HYPITAT study group. *Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. Lancet.* 2009 Sep 19;374(9694):979-988.
83. Barton JR, Stanziano GJ, Sibai BM. *Monitored outpatient management of mild gestational hypertension remote from term. Am J Obstet Gynecol.* 1994 Mar;170(3):765-9.
84. Hall DR, Odendaal HJ, Steyn DW, Grové D. *Urinary protein excretion and expectant management of early onset, severe pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet.* 2002 Apr;77(1):1-6.
85. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. *Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 1;10(10):CD002252.
86. Sibai BM, Barton JR. *Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. Am J Obstet Gynecol.* 2007 Jun;196(6):514.e1-9.
87. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. *Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;2010(11):CD000025.
88. Simon J, Gray A, Duley L; Magpie Trial Collaborative Group. *Cost-effectiveness of prophylactic magnesium sulphate for 9996 women with pre-eclampsia from 33 countries: economic evaluation of the Magpie Trial. BJOG.* 2006 Feb;113(2):144-51.
89. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D; Magpie Trial Collaboration Group. *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.
90. Cotton DB, Gonik B, Dorman KF. *Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: acute effects of intravenous magnesium sulfate. Am J Obstet Gynecol.* 1984 Jan 15;148(2):162-5.
91. Atkinson MW, Guinn D, Owen J, Hauth JC. *Does magnesium sulfate affect the length of labor induction in women with pregnancy-associated hypertension? Am J Obstet Gynecol.* 1995 Oct;173(4):1219-22.
92. Sibai BM, Lipshitz J, Anderson GD, Dilts PV Jr. *Reassessment of intravenous MgSO4 therapy in preeclampsia-eclampsia. Obstet Gynecol.* 1981 Feb;57(2):199-202.
93. Lu JF, Nightingale CH. *Magnesium sulfate in eclampsia and pre-eclampsia: pharmacokinetic principles. Clin Pharmacokinet.* 2000 Apr;38(4):305-14.

94. Shepherd E, Salam RA, Manhas D, Synnes A, Middleton P, Makrides M, Crowther CA. *Antenatal magnesium sulphate and adverse neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. PLoS Med.* 2019 Dec 6;16(12):e1002988.
95. Sibai BM. *Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jun;190(6):1520-6.
96. Anthony J, Schoeman LK. *Fluid management in pre-eclampsia. Obstet Med.* 2013 Sep;6(3):100-104.
97. Dekker GA, Sibai BM. *Low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation: rationale, mechanisms, and clinical trials. Am J Obstet Gynecol.* 1993 Jan;168(1 Pt 1):214-27.
98. Rey E, Garneau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N, Morin F, Demers C, Kahn SR, Magee LA, Rodger M. *Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. J Thromb Haemost.* 2009 Jan;7(1):58-64.
99. *Guideline: Calcium Supplementation in Pregnant Women. Geneva: World Health Organization*; 2013.
100. Villar J, Purwar M, Merialdi M, Zavaleta N, Thi Nhu Ngoc N, Anthony J, De Greeff A, Poston L, Shennan A; WHO Vitamin C and Vitamin E trial group. *World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. BJOG.* 2009 May;116(6):780-8.
101. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. *Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 14;(1):CD008873. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jul 26;7:CD008873.
102. Costantine MM, Cleary K, Hebert MF, Ahmed MS, Brown LM, Ren Z, Easterling TR, Haas DM, Haneline LS, Caritis SN, Venkataramanan R, West H, D'Alton M, Hankins G; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric-Fetal Pharmacology Research Units Network. *Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jun;214(6):720.e1-720.e17.
103. Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, Cantor A. *Preeclampsia Screening: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA.* 2017 Apr 25;317(16):1668-1683.
104. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. *Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. CMAJ.* 2008 Mar 11;178(6):701-11.
105. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, Wapner RJ, Thorp JM Jr, Mercer BM, Grobman WA, Ramin SM, Carpenter MW, Samuels P, Sciscione A, Harper M, Tolosa JE, Saade G, Sorokin Y, Anderson GD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). *The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. Obstet Gynecol.* 2012 Oct;120(4):815-22.

106. Cnossen JS, de Ruyter-Hanhijärvi H, van der Post JA, Mol BW, Khan KS, ter Riet G. *Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(5):519-25.

107. Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. *Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia: The SaPPPhirE Study. Hypertension.* 2018 Feb;71(2):306-316.

108. Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, Bossuyt PM, van der Post JA, von Dadelszen P, Mol BW, Pajkrt E; EBM CONNECT Collaboration. *Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. BJOG.* 2012 Jun;119(7):778-87.

109. Widmer M, Cuesta C, Khan KS, Conde-Agudelo A, Carroli G, Fusey S, Karumanchi SA, Lapaire O, Lumbiganon P, Sequeira E, Zavaleta N, Frusca T, Gülmezoglu AM, Lindheimer MD. *Accuracy of angiogenic biomarkers at ⩽20weeks' gestation in predicting the risk of pre-eclampsia: A WHO multicentre study. Pregnancy Hypertens.* 2015 Oct;5(4):330-8.

110. Kim SK, Vishweswaraiah S, Macknis J, Yilmaz A, Lalwani A, Mishra NK, Guda C, Ogunyemi D, Radhakrishna U, Bahado-Singh RO. *New-onset postpartum preeclampsia: epigenetic mechanism and prediction. J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Aug 10:1-9.

111. Bahado-Singh R, Poon LC, Yilmaz A, Syngelaki A, Turkoglu O, Kumar P, Kirma J, Allos M, Accurti V, Li J, Zhao P, Graham SF, Cool DR, Nicolaides K. *Integrated Proteomic and Metabolomic prediction of Term Preeclampsia. Sci Rep.* 2017 Nov 23;7(1):16189.

112. Bahado-Singh RO, Syngelaki A, Mandal R, Graham SF, Akolekar R, Han B, Bjondahl TC, Dong E, Bauer S, Alpay-Savasan Z, Turkoglu O, Ogunyemi D, Poon LC, Wishart DS, Nicolaides KH. *Metabolomic determination of pathogenesis of late-onset preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Mar;30(6):658-664.

113. Bahado-Singh RO, Syngelaki A, Akolekar R, Mandal R, Bjondahl TC, Han B, Dong E, Bauer S, Alpay-Savasan Z, Graham S, Turkoglu O, Wishart DS, Nicolaides KH. *Validation of metabolomic models for prediction of early-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol.* 2015 Oct;213(4):530.e1-530.e10.

114. Li ZY, Zheng SL, Wang P, Xu TY, Guan YF, Zhang YJ, Miao CY. *Subfatin is a novel adipokine and unlike Meteorin in adipose and brain expression. CNS Neurosci Ther.* 2014 Apr;20(4):344-54.

115. Liu ZX, Ji HH, Yao MP, Wang L, Wang Y, Zhou P, Liu Y, Zheng XF, He HW, Wang LS, Gao W, Lu X. *Serum Metrnl is associated with the presence and severity of coronary artery disease. J Cell Mol Med.* 2019 Jan;23(1):271-280.

116. Bridgewood C, Russell T, Weedon H, Baboolal T, Watad A, Sharif K, Cuthbert R, Wittmann M, Wechalekar M, McGonagle D. *The novel cytokine Metrnl/IL-41 is elevated in Psoriatic Arthritis synovium and inducible from both entheseal and synovial fibroblasts. Clin Immunol.* 2019 Nov;208:108253.

117. Fouani FZ, Fadaei R, Moradi N, Zandieh Z, Ansaripour S, Yekaninejad MS, Vatannejad A, Mahmoudi M. *Circulating levels of Meteorin-like protein in polycystic ovary syndrome: A case-control study. PLoS One.* 2020 Apr 24;15(4):e0231943.

118. Wu Q, Dan YL, He YS, Xiang K, Hu YQ, Zhao CN, Zhong X, Wang DG, Pan HF. *Circulating Meteorin-like Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. Curr Pharm Des.* 2020;26(44):5732-5738.

119. Gholamrezayi A, Mohamadinarab M, Rahbarinejad P, Fallah S, Barez SR, Setayesh L, Moradi N, Fadaei R, Chamani E, Tavakoli T. *Characterization of the serum levels of Meteorin-like in patients with inflammatory bowel disease and its association with inflammatory cytokines. Lipids Health Dis*. 2020 Oct 30;19(1):230.

120. Miao ZW, Hu WJ, Li ZY, Miao CY. *Involvement of the secreted protein Metrnl in human diseases. Acta Pharmacol Sin.* 2020 Dec;41(12):1525-1530.